

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

Александра Д. Машуловић

**МУЛТИФУНКЦИОНАЛНИ ДЕРИВАТИ
2-ПИРИДОНА ДИПОЛАРНЕ
СТРУКТУРЕ И ЊИХОВА
ПОТЕНЦИЈАЛНА ПРИМЕНА**

докторска дисертација

Београд, 2022

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF TECHNOLOGY AND METALLURGY

Aleksandra D. Mašulović

**MULTIFUNCTIONAL DERIVATIVES OF
ZWITTERIONIC 2-PYRIDONES AND THEIR
POTENTIAL APPLICATION**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2022

Ментор:

Др Душан Мијин, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Чланови комисије:

Др Мирјана Костић, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Жељко Витник, научни саветник
Универзитета у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију,
Институт од националног значаја за Републику Србију

Др Александра Ђукић-Вуковић, доцент
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет

Др Лидија Радовановић, научни сарадник
Иновациони центар Технолошко-металуршког факултета у Београду

Датум одбране: _____

Захвалница

Ова докторска дисертација настала је као резултат вишегодишњих истраживања на Катедри за органску хемију Технолошко-металушког факултета, Универзитета у Београду у сарадњи са Катедрама за општу и неорганску хемију, текстилно инжењерство и биохемијско инжењерство и биотехнологију Технолошко-металушког факултета, Универзитета у Београду. Одређивање цитотоксичне активности урађено је у Лабораторији за модификаторе биолошког одговора, Одељења за експерименталну онкологију и радиологију Републике Србије, док су квантно-хемијски прорачуни извршени у Центру за хемију, Института за хемију, технологију у металургију, Универзитета у Београду, Института од националног значаја за Републику Србију, а карактеризација тканина на Војнотехничком институту.

Истраживање је базирано на идеји и дугогодишњем искуству проф. др Душана Мијина, редовног професора Катедре за органску хемију, Технолошко-металушког факултета, ком се захваљујем на подршци, савјетима и помоћи у току ове вишегодишње сарадње.

На корисним савјетима током планирања, реализације и извођења експерименталног дијела како у оквиру научних радова тако и у оквиру ове дисертације неизмјерно сам захвална др Јелени Лађаревић, вишем научном сараднику Катедре за органску хемију Технолошко-металушког факултета.

Проф. Др Мирјани Костић, редовном професору Катедре за текстилно инжењерство, захваљујем се на дивној сарадњи, помоћи и савјетима при изради ове дисертације.

Жељела бих да се захвалим и др Жељку Витнику, научном саветнику Института за хемију, технологију у металургију, Универзитета у Београду, Института од националног значаја за Републику Србију, на сугестијама и савјетима при писању ове дисертације као и активном учешћу у реализацији дијела дисертације који се односи на квантно-хемијске прорачуне.

Доц. др Александри Ђукић Вуковић дугујем захвалност на помоћи, активном учешћу у реализацији дијела дисертације везаног за антимикуробну активност једињења, савјетима и корисним сугестијама како при изради ове дисертације тако и у развоју мог професионалног пута.

Др Лидији Радовановић, научном сараднику Иновационог центра Технолошко-металушког факултета у Београду, захваљујем на активном учешћу у реализацији дијела дисертације везаног за кристалографска испитивања, као и за стрпљење, савјете и подршку при писању ове дисертације.

Др Јелени Роган, ванредном професору Технолошко-металушког факултета, Универзитета у Београду, захвалила бих се на дивној сарадњи и корисним савјетима и сугестијама у научно-истраживачком раду.

Др Немањи Тришовићу, ванредном професору Катедре за органску хемију, Технолошко-металушког факултета, захвалила бих на дивној радној атмосфери, несебичној помоћи, подршци, савјетима и сугестијама на мом научно-истраживачком путу.

Др Татјани Станојковић, начелнику Одјељења за експерименталну онкологију, Института за онкологију и радиологију Србије и др Ивани Матић, вишем научном сараднику Лабораторије за модификаторе биолошког одговора, захваљујем на помоћи при одређивању и анализирању цитотоксичних својстава.

Др Драгани Младеновић, научном сараднику Технолошко-металуришког факултета, захваљујем на значајној помоћи при одређивању антимикробне активности.

Захвалност за помоћ при извођењу експеримената из области текстила дугујем и др Александри Ивановској.

Др Стевану Ступару, научном сараднику Војнотехничког института, захвалила бих на сарадњи и помоћи при реализацији експеримената из дијела текстилних материјала. Др Марији Вукчевић, вишем научном сараднику Катедре за аналитичку хемију и контролу квалитета, Технолошко-металуришког факултета Универзитета у Београду, захваљујем на помоћи при добијању и анализирању резултата масене спектрометрије. Др Милошу Петковићу, ванредном професору Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду захваљујем се на труду и стрпљењу, несебичној помоћи при снимању NMR спектра. Др Весни Витник, научном савјетнику, Центра за хемију, Института за хемију, технологију и металургију, Универзитета у Београду, захваљујем на помоћи при реализацији и анализирању квантно-хемијских прорачуна. Др Бојану Божићу, вишем научном сараднику Биолошког факултета, Универзитета у Београду, захвалила бих на помоћи и савјетима при изради ове дисертације. Хвала мр Ђорђу Тришовићу на језичкој лектури ове дисертације.

Др Анити Лазић, Кристини Гак Симић, Луки Матовић, Анђели Симовић и Марији Милошевић хтјела бих неизмејрно да захвалим на предивној радној атмосфери, дружењу и подрици. Мојим колегиницама и пријатељицама Јулијани Тадић и Милицы Светозаревевић жељела бих да захвалим на предивним тренутцима, како у лабораторијама, тако и ван ње!

На крају бих хтјела да захвалим мојој породици и пријатељима, на подрици, разумјевању, стрпљењу. Највеће хвала Данилу и мами што су увијек били ту да ми дају снагу и крила да наставим. Хвала мом оцу, Душку, што ми је вјечна инспирација.

ИЗВОД

Предмет истраживања ове дисертације представљају синтеза и потенцијална примјена серије одабраних 2-пиридона и двије серије арилазо пиридонских боја. Супституисани 2-пиридон синтетисани су Гуареши-Торпеовом циклизацијом. За добијање арилазо пиридонских боја примењен је поступак диазотовања моно- и дисупституисаних анилина и накнадног купловања диазонијум-јона са 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридоном. Сва једињења су детаљно окарактерисана одређивањем тачке топљења, ^1H и ^{13}C NMR, ATR-FTIR, UV-Vis спектрофотометријом, MS спектроскопијом и елементалном анализом.

Одређена је кристална структура синтетисаних 2-пиридона. Кристално паковање је анализирано помоћу PIXEL модула тако што је енергија кристалне решетке подијељена на кулоновске, поларизационе, дисперзионе и репулзионе доприносе. Доприноси појединачних типова интеракција дискутовани су на основу Хиршфелдове анализе површине и јединствених псеудосиметричних 2Д графикона интеракција између атома у кристалу. Могућност примјене деривата 2-пиридона испитивана је одређивањем њихове антиоксидативне и антимикробне активности, као и цитотоксичног дејства.

У наставку је проучавана таутомерија арилазо пиридонских боја. Показано је да су молекули боја у свом протонваном облику позитивно наелектрисани, а њиховим депротоновањем настају дипол-јони. Могућност примјене ових боја испитана је одређивањем њихове биолошке активности и бојењем текстилног материјала различитог сировинског састава, и то: диацетата целулозе, бијељеног памука, полиамида, полиестра, полиакрилонитрила и вуне. Показано је да се дипол-јонски облик брже везује, док се са хидразонским обликом успостављају јаче интеракције. Боје се најбоље везују за ацетат целулозе и вуну, па је испитиван и механизам везивања њихових молекула за ова два влакна.

Кључне ријечи: хидрати дипол-јона, пиридон, кристално паковање, квантно-хемијски прорачун, азо боје, азо-хидазон таутомерија, бојење текстилног материјала

Научна област: Технолошко инжењерство

Ужа научна област: Хемијско инжењерство

УДК број:

Abstract

The aim of this doctoral dissertation is to synthesize a series of selected 2-pyridone derivatives and two series of arylazo pyridone dyes and to investigate their application potential. 2-Pyridone derivatives were prepared using the Guareschi-Thorpe cyclisation. Arylazo pyridone dyes were obtained by diazotization of mono- and disubstituted anilines and subsequent coupling of the diazonium ions with 6-hydroxy-4-methyl-3-(pyridinium-1-yl)-2-pyridone. The compounds were characterized by melting points, ATR-FTIR, ^1H and ^{13}C NMR, UV-Vis and MS spectroscopy and elemental analysis.

The crystal structure of 2-pyridone derivatives was determined and the crystal packing was described using PIXEL lattice energy calculations and X-ray analysis. The Hirshfeld surfaces analysis and 2D fingerprint plots of the crystals were used to underline differences between the crystal packing and highlight the distinctions in the crystal environment. The application potential of 2-pyridone derivatives was examined by determination of their antioxidant, antimicrobial and anticancer activities.

In the continuation, tautomeric features of the dyes were discussed. It was observed that the dyes protonated form is in fact cationic, while their deprotonated form is zwitterionic. The application potential of arylazo pyridone dyes was examined by determination of their biological activities as well as by dyeing fabrics of different chemical composition: diacetate, bleached cotton, nylon, polyester, polyacriloniterile, wool. Considering the performed characterization, it was shown that the dye-fabric adhesion depends on the dye form wherein the zwitterionic form interacts with fabric faster, while the hydrazone form establishes firmer interactions. The dye-fabric interactions were elucidated depending on the molecular structure of the dyes, with regard to the electronic effects of the substituents.

Key words: zwitterionic hydrates, pyridones, crystal packing, quantum-chemical calculations, azo dyes, azo-hydrazone tautomerism, textile dyeing

Научна област: Technological engineering

Ужа научна област: Chemical engineering

UDK number:

Списак скраћеница

- A549 – хумана малигна ћелијска линија карцинома плућа
ABTS – 2,2'-азино-бис(3-етилбензотиазолин-6-сулфонска киселина)-диамонијум-со
ATR-FTIR – пригушена укупна рефлексија – Инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом (енгл. *Attenuated Total Reflectance – Fourier Transform-Infrared Spectroscopy*)
VBT – теорија валентних веза (енгл. *Valence Bond Theory*)
GS – основно стање молекула (енгл. *Ground State*)
DFT – теорија функционалне густине (енгл. *Density Functional Theory*)
DMSO – диметил-сулфоксид
DMSO- d_6 – деутерисани диметил-сулфоксид
DMF – *N,N*-диметилформамид
 E_{disp} – дисперзиони допринос укупној енергији кристалне решетке
 E_{LUMO} – енергија LUMO орбитале
 E_{pol} – поларизациони допринос укупној енергији кристалне решетке
 E_{rep} – репулсиони допринос укупној енергији кристалне решетке
ESI-MS – електроспреј јонизација – масена спектрометрија (енгл. *Electrospray Ionisation – Mass Spectrometry*)
 E_{tot} – укупна енергија кристалне решетке
 E_{HOMO} – енергија HOMO орбитале
 E_{Coul} – кулонов (енгл. *Coulombic*) допринос укупној енергији кристалне решетке
Енергија кристалне решетке (E_{tot}) израчуната PIXEL методом подијељена је на појединачне доприносе кулонове (E_{Coul}), дисперзионе (E_{disp}), поларизационе (E_{pol}) и енергије одбијања (E_{rep})
ICT – интрамолекулски прелаз наелектрисања (енгл. *Intramolecular Charge Transfer*)
K562 – хумана малигна ћелијска линија хроничне мијелоидне леукемије
MIC – минимална инхибиторна концентрација (енгл. *Minimum Inhibitory Concentration*)
MOT – теорија молекулских орбитала (енгл. *Molecular Orbital Theory*)
MFC – минимална фунгицидна концентрација (енгл. *Minimum Fungicide Concentration*)
ORTEP – приказ молекулске структуре одређен рендгенском структурном анализом (енгл. *Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot*)
PES – површина потенцијалне енергије (енгл. *Potential Energy Surface*)
PC-3 – хумана малигна ћелијска линија аденокарцинома простате
TS – прелазно стање молекула (енгл. *Transition State*)
HAT – трансфер атома водоника (енгл. *hydrogen atom transfer*)
 ^1H NMR – протонска нуклеарна магнетна резонанца
HBA – атом/атомска група која је акцептор протона при успостављању водоничне везе (енгл. *Hydrogen-Bonding Acceptor*)
HBD – атом/атомска група која је донор протона при успостављању водоничне везе (енгл. *Hydrogen-Bonding Donor*)
HIV – вирус хумане имунодефицијенције (енгл. *human immunodeficiency virus*)
HOMO – највиша попуњена молекулска орбитала (енгл. *Highest Occupied Molecular Orbital*)
 ^{13}C NMR – нуклеарна магнетна резонанца угљеника
LUMO – најнижа непопуњена молекулска орбитала (енгл. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)
NBO – енгл. *Natural Bond Orbital*
UV-Vis – ултраљубичаста-видљива спектроскопија (енгл. *Ultraviolet-visible spectroscopy*)

Садржај:

Увод	1
1. Теоријски дио	3
1.1. Пиридони	3
1.1.1. Пиридон: примјена деривата пиридона	3
1.1.2. Анализа структуре и својстава кристалног облика 2-пиридона	5
1.1.3. 2-Пиридон: савремени поступци синтезе	10
1.2. Боје и обојење	12
1.2.1. Азо боје данас	15
1.2.2. Савремени поступци синтезе азо боја	16
1.2.3. Синтеза и својства арилазо пиридонских боја	20
1.3. Примјена азо боја са освртом на пиридонске азо боје	21
1.3.1. Текстилна индустрија и значај боја	21
1.3.2. Интеракције боја и текстилног материјала	26
1.3.3. Биолошка активност азо боја	27
1.4. Таутомерија као својство азо боја са освртом на азо пиридонске боје	30
1.4.1. Утврђивање положаја азо-хидразон таутомерне равнотеже	32
1.4.2. Како промјена рН утиче на таутомерну равнотежу и UV-Vis спектре?	34
2. Експериментални дио	36
2.1. Материјали и методе	36
2.2. Синтеза	37
2.2.1. Синтеза деривата 2-пиридона	38
2.2.2. Синтеза арилазо пиридонских боја	40
2.3. Рендгенска структурна анализа	44
2.4. Квантно-хемијски прорачуни	44
2.5. Материјали и метода за бојење тканине	45
2.6. Одређивање антиоксидативне активности	46
2.7. <i>In vitro</i> испитивање цитотоксичне активности	46
2.8. <i>In vitro</i> испитивање антимикуробне активности	47
3. Резултати и дискусија	48
3.1. Синтеза и карактеризација деривата пиридона	48
3.1.1. Геометрија молекула добијена рендгенском структурном анализом и оптимизована геометрија молекула	51
3.1.2. Супрамолекулска архитектура једињења 1•2H₂O	58
3.1.3. Супрамолекулска архитектура једињења 2•4H₂O	60
3.1.4. Супрамолекулска архитектура једињења 3•2H₂O	63
3.1.5. 2Д графикони интермолекулских интеракција	67
3.2. Синтеза арилазо пиридонских боја	68

3.2.1.	Основна спектрална анализа азо једињења	69
3.2.2.	UV-Vis спектрална анализа моносупституисаних арилазо пиридонских боја	71
3.2.3.	UV-Vis спектрална анализа дисупституисаних арилазо пиридонских боја	75
3.2.4.	UV-Vis спектрална анализа боја које су коришћене за бојење текстилног материјала	77
3.3.	Бојење мултифибер тканина	78
3.4.	Карактеризација обојене вуне и диацетата целулозе	79
3.5.	UV заштитна својства обојених тканина	86
3.6.	Постојаност обојене тканине на прање	87
3.7.	Биолошка активност	88
3.7.1.	Антиоксидативна активност боја	88
3.7.2.	Цитотоксична активност синтетисаних једињења	89
3.7.3.	Антимикробна активност арилазо пиридонских боја	90
3.7.4.	Антиоксидативна активност обојених тканина	91
4.	Закључак	93
	Литература	95

Увод

Човјек XXI вијека неријетко се води изреком да је „одјећа кожа коју смо сами одабрали”. Индустрија моде диктира трендове у производњи текстила који се мијењају невјероватном брзином, а пријемчивост комада одјеће умногоме зависи од њиховог обојења. Поред одјеће, продаја полимерних, папирних или прехрамбених материјала поспјешује се атрактивним дизајном и паковањем. Нажалост, последице овог начина размишљања су велика количина отпада и загађење животне средине. До средине XIX вијека и открића синтетске боје мовеина, све коришћене боје биле су природног поријекла, па су нпр. љубичасту одјећу могли носити само најбогатији. Данас је широк спектар нијанси љубичасте доступан у јефтним форматима и ова боја представља симбол боркиња за права жена. О индустријском значају боја, говори и чињеница да је 2013. године потрошња била скоро 7×10^5 t, од чега двије трећине одлази на текстилну индустрију. Неумјерено трошење ресурса и енергије у индустрији може се избјећи развојем функционалних обојених једињења чија својства би имало и обојено текстилно влакно, а подешавају се самим дизајном молекула боје. Данас се индустријски производи преко 3000 различитих азо боја, а њихова примјена се не ограничава на текстилну индустрију. Наиме, примјена азо боја простире се од материјала за нелинеарну оптику, соларних ћелија преко козметике до биолошки активних супстанци. Претечни данашњих антибиотика сматра се азо боја пронтозил, док се сулфасалазин који је структурно такође азо боја и данас користи у клиничкој пракси. Својства азо боја, као што је изомерија, данас су препозната и искоришћена у циљу побољшања ефикасности комерцијалних антибиотика. Као привилегована јединица грађе, како азо боја, тако и биолошки активних супстанци идентификован је пиридонски прстен. Пиридонско језгро улази у структуру многих витамина, коензима, алкалоида и љекова. Најновија истраживања показују да се једињења која садрже 2-пиридон могу примењивати као потенцијални антивиротици у пандемији SARS-CoV вируса. 2-Пиридон и његови деривати, интересантни су и са становишта супрамолекулске хемије. Поред јаких водоничних веза које формирају препознатљиве $R_2^2(8)$ синтоне, мотиви задужени за паковања тих молекула образују се кроз низ секундарних интеракција типа дипол-јон и π -стакинг. Показано је да прстенови са хетероатомом, посебно ако се налазе у облику дипол-јона, имају тенденцију да кристалишу у облику хидрата, што је од великог значаја за фармацеутску индустрију. Расвјетљавање кристалног паковања наведених једињења важно је за предвиђање њихових физичко-хемијских својстава. Уколико се као прекурсор за синтезу азо боја користи пиридон добијају се пиридонске азо боје које су значајне хромофоре са широким спектром примјене како у индустрији, тако и у науци. У последњој деценији пиридонске азо боје налазе се у центру многих испитивања с обзиром да је њихов дијапазон примјене широк.

У првом дијелу ове дисертације, као предмет истраживања, синтетисана су три деривата 2-пиридона и добијени њихови хидрати у облику монокристала. Синтеза је изведена Гуареси-Торпеовим (*Guareschi-Thorpe*) поступком циклизације, а једињења добијена у облику монокристала добијена су спорим упаравањем из етанолског раствора на собној температури. У циљу добијања молекула пиридона боље растворљивости и побољшаних својстава у положај 3 уведена је пиридијум-група. Једињења су окарактерисана тачком топљења, елементалном анализом, ATR-FTIR, UV-Vis, масеном, као и ^1H и ^{13}C NMR спектроскопијама. Поређењем резултата добијених рендгенском структурном анализом и квантно-хемијских прорачуна нађено је да молекули кристалишу у форми хидрата са два или четири молекула воде у зависности од супституената на пиридијумовом језгру. Енергија кристалног паковања изражена је кроз појединачне доприносе: кулонове, дисперзне, поларизационе и енергије одбијања. Разјашњен је утицај структуре, интеракција и ко-кристализације са водом на геометрију једињења и супрамолекулску архитектуру. Након детаљног описа структуре и паковања ових једињења

испитана је њихова биолошка активност: антиканцерогена, антиоксидативна и антимикробна.

У другом дијелу ове дисертације, синтеза пиридонских азо боја изведена је класичним поступком диазо-купловања. Детаљна карактеризација свих синтетисаних боја извршена је ^1H и ^{13}C NMR, ATR-FTIR, UV-Vis спектрофотометријом и масеном спектроскопијом, елементалном анализом, тачком топљења и квантно-хемијским прорачунима. Како таутомери представљају „камелеоне” органских једињења чија таутомерна форма одређује структуру која се одражава на својства молекула, дискутована је доминантна форма у чврстом стању и растворима. Испитан је и утицај рН вриједности на кисело-базну равнотежу једињења. Треба нагласити да су молекули боја у свом протонваном облику позитивно наелектрисани, тј. у облику катјона, док је њихов депротонвани облик у форми дипол-јона. Испитана је могућност примјене десет синтетисаних боја за бојење текстилног материјала различитог сировинског састава. У циљу расвјетљавања механизма везивања молекула боја за површину влакна идентификована је таутомерна форма у воденом раствору. Додатно, испитана је антиоксидативна, антимикробна и антиканцерогена активност одређених боја, као и антиоксидативна активност обојених тканина. Одређена је отпорност обојених тканина на UV зрачење и постојаност на прање.

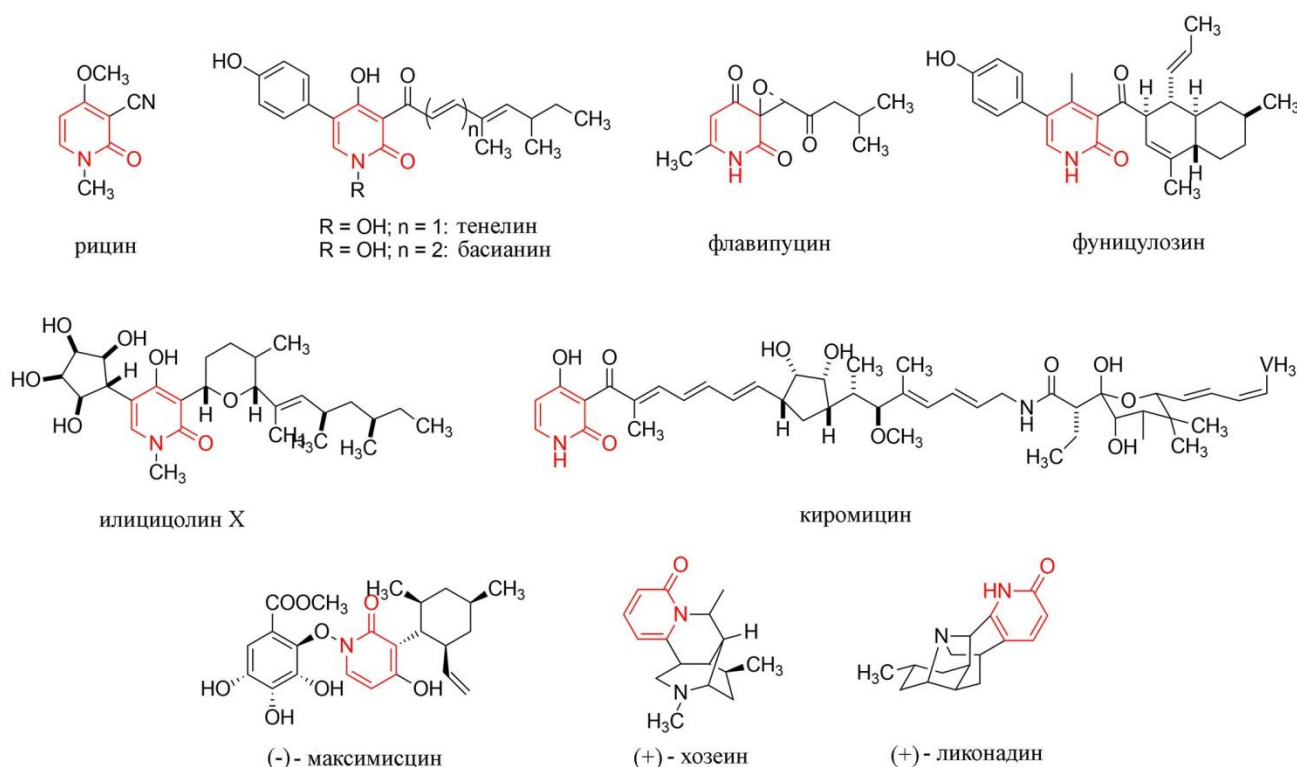
Значај ове дисертације огледа се, прије свега у синтези два нова деривата 2-пиридона и петнаест нових арилазо пиридонских боја, а затим и у расвјетљавању структуре дипол-јонских деривата 2-пиридона и кристалног паковања њихових хидрата. Наиме нађено је да кристално паковање зависи од типа нековалентних интеракција како између самих молекула дипол-јона, тако и између молекула дипол-јона и молекула воде. Кристално паковање деривата зависи и од супституената на пиридијумовом језгру у положају 3 пиридонског прстена, па разлике у супституентима вуку за собом формирање цијеви, слојева или равни у паковању. Додатно је нађено да одређена једињења посједују антимикробну и антиоксидативну активност. С друге стране, предложен је низ интеракција за везивање одређених таутомерних форми молекула боја за вуну и целулозни ацетат. Показано је да обојена влакна имају добра антиоксидативна својства као и заштиту од UV зрачења. Треба нагласити и да неке од боја имају обећавајућу биолошку активност.

1. Теоријски дио

1.1. Пиридон

1.1.1. Пиридон: примјена деривата пиридона

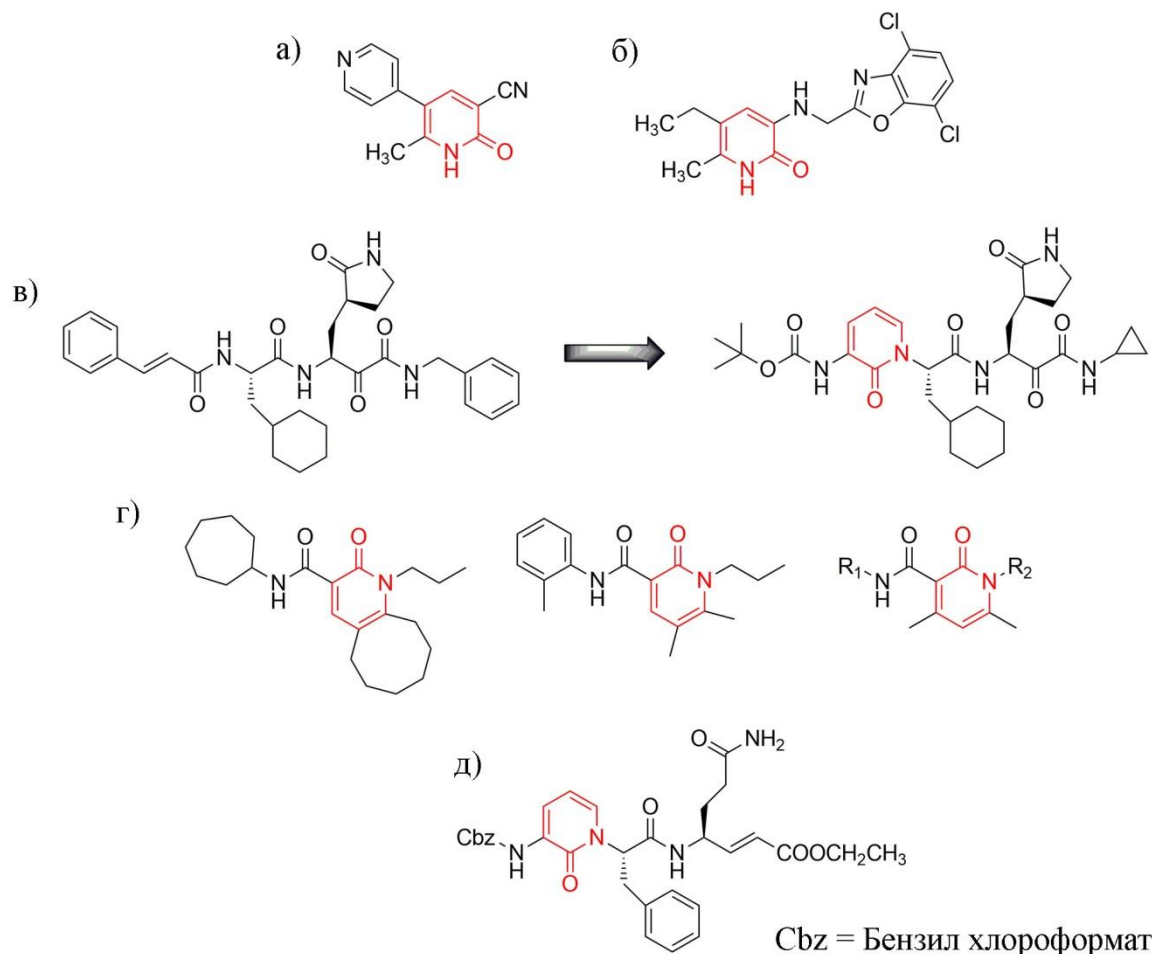
Хетероароматични прстенови чине градивне јединице многих биолошки активних супстанци.^{1,2} Истраживања која укључују 2-пиридон датирају још из деветнаестог вијека и повезују се са изоловањем отровне кристалне супстанце, рицина (Слика 1.1.) изолованог из рицинуса.³ Макен (*Maquenne*) и Филип (*Philippe*) 1904. године предлажу структуру 2-пиридона,⁴ док тек 1974. године Мекинес (*McInnes*)⁵ и сарадници долазе до идентификације 2-пиридона као структурне јединице тенелина и басанина, фунгалних биохрома. У периоду између 1969–1972. године откривено је да је 2-пиридон дио алкалоида флавипуцина,⁶ фуницулозина,⁷ илицилолина X⁸ и антибиотика киромицина.⁹ Данас се зна да се 2-пиридон налази у многим биолошки активним супстанцама, као што су (-)-максимисцин, (+)-хозиеин и (+)-ликонадин (Слика 1.1).^{1,2}



Слика 1.1. Структуре неких изолованих алкалоида и биоактивних супстанци које садрже 2-пиридон као структурну јединицу

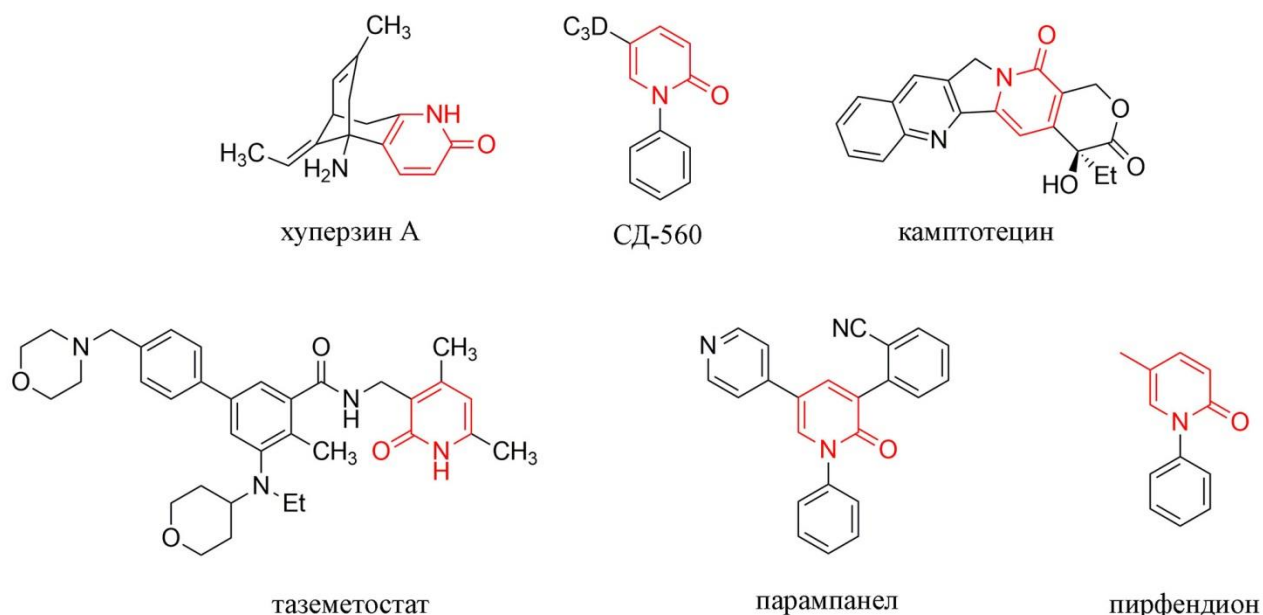
Као саставни дио многих једињења која се користе у фармацеутској пракси, 2-пиридон се сматра за структуру која има изванредну биолошку активност: антибактеријску,^{10,11} антифунгалну,¹² антиинфламаторну,¹³ антивирусну^{14,15} и антиканцер.^{16,2} Наиме, милринон (Слика 1.2а), који по структури представља 2-пиридон, јесте инхибитор фосфодиестеразе, због чега се користи у лијечењу кардиоваскуларних болести, постоперативне пулмонарне хипертензије, као и у педијатрији за кардиоваскуларну интензивну његу.¹⁷ С друге стране, аналози милринона, као што је пиридон L-697,661 (Слика 1.2б) показали су се као ефикасни инхибитори вируса хумане имунодефицијенције (*HIV-1*).¹⁸ Најновија истраживања показују да увођење пиридонског прстена у структуру α -кетоамида (Слика 1.2в), као потенцијалног антивириотика у пандемији изазваној коронавирусом (*SARS-CoV*), повећава ефикасност

потенцијалног лијека.¹⁹ Могућност примјене 2-пиридона у борби против глобалне пандемије (*SARS-CoV-2*) потврђују и докинг (енгл. *docking*) студије које пореде деривате пиридона са комерцијалним љековима као што је ремдесивир.²⁰ Деривати 2-пиридона у клиничкој пракси користе се и за лијечење бола и запаљенских болести централног и периферног нервног система (Слика 1.2г.), као и саставни дио инхибитора хуманог риновируса (Слика 1.2д).^{21,15}



Слика 1.2. Структуре биолошки активних супстанци које су базирани на 2-пиридону

2-Пиридонско језгро саставни је дио структура љекова као што су хуперзин А,²² који се користи за лијечење Алцхајмерове болести, СД-560¹ – фиброзе, камптотецин,²³ антитуморног агенса, као и таземетостат (TazverikTM)²⁴ који се користи у третману епителогног саркома (Слика 1.3). 2-Пиридонско језгро улази у структуру перампанела²⁵ који се у клиничкој пракси користи за лијечење Паркинсонове (*Parkinson*) болести, као и пирфендион који се примјењује у лијечењу идиопатске пулмонарне фиброзе (Слика 1.3). Биорасположивост 2-пиридона приписује се између осталог постојању амидне групе у молекулу која има велику сличност са амидном везом за повезивање аминокиселина у молекулима протеина. Увођењем различитих супституената у пиридонско језгро постиже се широк спектар фармаколошке активности.²⁶



Слика 1.3. Клинички љекови који садрже 2-пиридонску структуру

2-Пиридон карактерише изузетна реактивност, што га чини идеалним прекурсором за синтезу шесточланих прстенова, алкалоида и деривата алкалоида. Наиме, он подлијеже великом броју реакција попут реакција електрофилне ароматске супституције, функционализације NH/OH – лактам/лактим, као и C=O (кето) / C–OH (енол) таутомерних облика, CN–метал реакција, цикло- и нуклеофилне адиције.²⁷

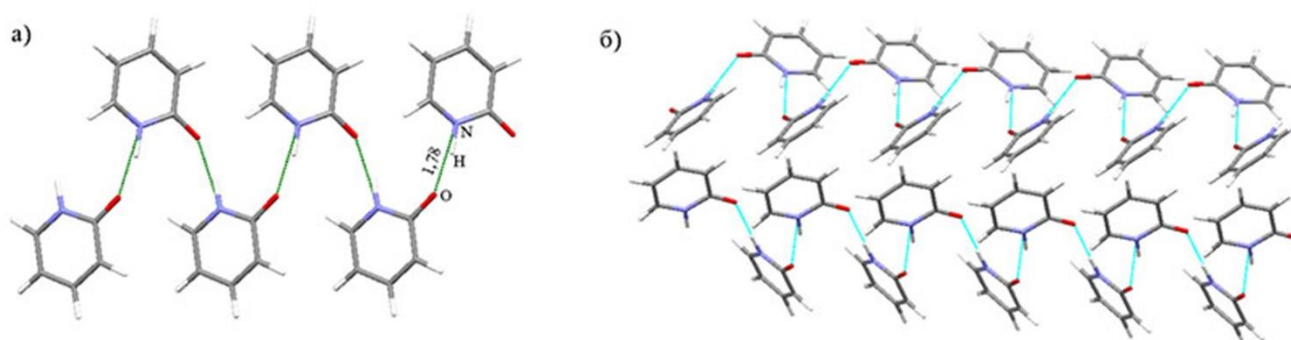
Поред изванредне биолошке активности деривата пиридона, треба напоменути и флуоресценцију полисупституисаних деривата, што им омогућава примјену у производњи диода које емитују свјетлост на бази органских материјала.²⁶ Додатно, 2-пиридон се могу користити као лиганеди у комплексирању са јонима бакра при чему такав комплекс посједује анти-феромагнетна својства, али и као прекурсори у синтези боја и пигмената, адитива у горивима, као и стабилизатора за горива,²⁸ што додатно проширује дијапазон примјене наведених једињења.²⁹

1.1.2. Анализа структуре и својстава кристалног облика 2-пиридона

Када је ријеч о 2-пиридонима и њиховим дериватима, незаобилазно је осврнути се на таутомерију ових једињења од које зависи стабилност паковања, њихова биолошка активност, могућност примјене као молекулских фотопреклопника, диода, транзистора и слично. Наиме, α -пиридон постоји у кето облику као 2(1H)-пиридон који преласком протона са атома азота на атом кисеоника таутомеризује у 2-хидроксипиридин, енолни облик (Слика 1.4). Оваква миграција протона са атома азота на атом кисеоника, која условљава интерконверзију, представља посебан вид амид-имидол, односно кето-енол таутомерије и назива се лактам-лактим таутомерија.^{30,31,32} На положај равнотеже утичу бројни фактори, од којих су најважнији поларност, рН раствора, као и тип и положај супституента на пиридонском језгру.³³

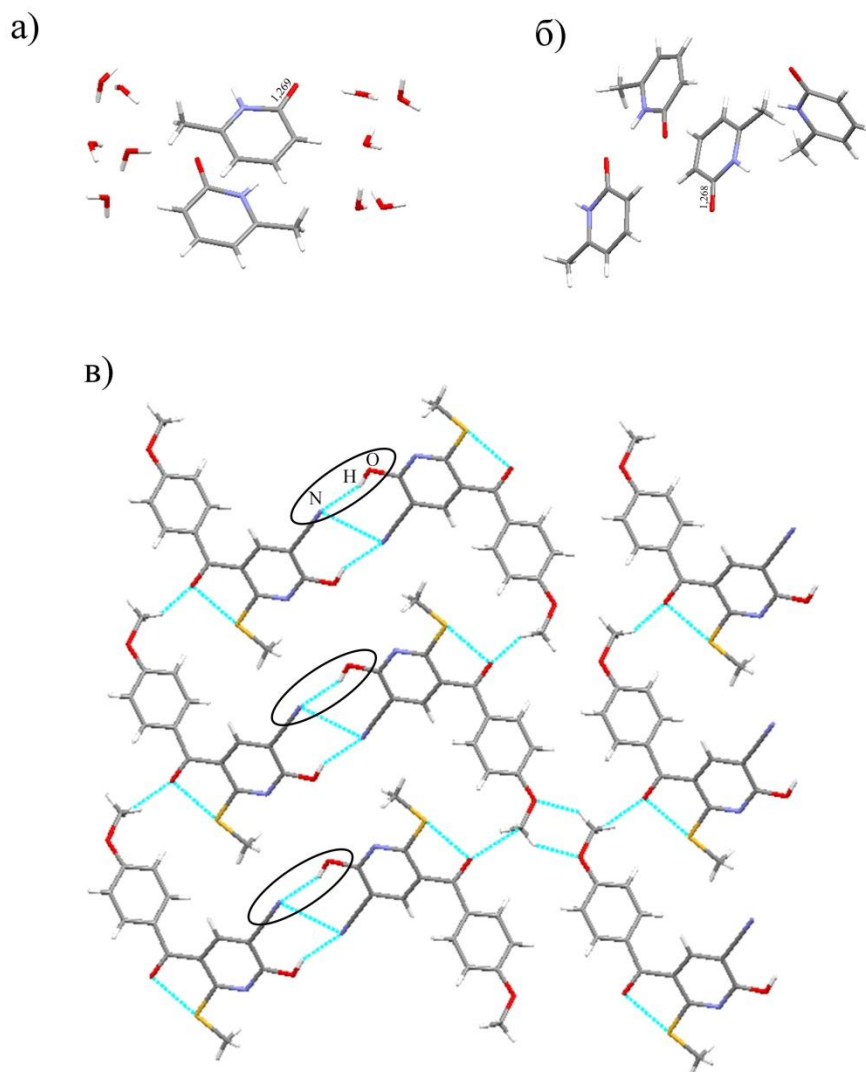
Литературни примјери 6-хлор-2-хидроксипиридина и 6-бром-2-хидроксипиридина потврђују утицај електрон-акцепторског супституента на кристализацију молекула у облику 2-хидроксипиридина. С друге стране, иако спектроскопски подаци указују на помјерање равнотеже ка 2-пиридонском облику у присуству електрон-донорских супституената, кристалографски докази за то нађени су само у случају ко-кристализације са растварачем. Наиме, у том случају показано је да молекули већином кристалишу у смјеси или као депротоновани енолни облик, те се може рећи да је присутан резонантни хибрид, а не јасно изражени таутомери.³³

Кристалну структуру 2-пиридона први пут је описао Пенфолд (*Penfold*),³⁸ затим додатно обрадио Омс (*Ohms*)³⁹ са сарадницима, да би коначно, рендгенском анализом високе резолуције молекула нађен у лактам облику од стране Јанга (*Yang*) 1998. године.⁴⁰ Показано је да молекули пиридона граде супрамолекулске цик-цак структуре преко супрамолекулских $C_1^1(4)$ ланаца доминантно сачињених посредством $N-H\cdots O=C$ водоничне везе (Слика 1.6).⁴⁰



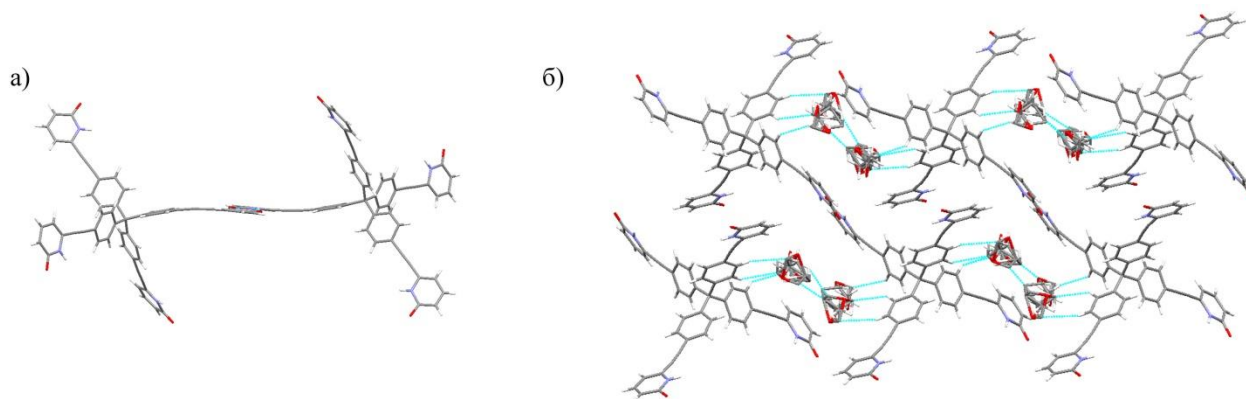
Слика 1.6. Молекул 2-пиридона повезан $N-H\cdots O$ везом у а) димере и б) супрамолекулску цик-цак структуру 2-пиридона дуж c -осе

На основу рендгенске структурне анализе показано је да електрон-донорски супституенти не утичу значајно на положај равнотеже у чврстом стању, па је доминантан облик 2-пиридонски, осим у присуству спољног утицаја као што је ко-кристализација са растварачем и сл.⁴¹ Додатно, када су лиганди у комплексима метала, кристалографски подаци показују да је кето таутомер доминантан у присуству електрон-донорских супституената.³³ Фаворизовање одређене таутомерне форме може бити последица интермолекулских водоничних мотива и додатне стабилизације која потиче од интрамолекулских интеракција.⁴² Тако 6-метил-2-пиридон, који кристалише са пет молекула воде (Слика 1.7а), кристалише у кето форми као и безводни 6-метил-2-пиридон (Слика 1.7б), будући да је у оба случаја тај облик стабилнији због посредства специфичних интеракција.^{36,41} С друге стране, код 2-хидрокси-5-(4-метоксибензоил)-6-(метилсулфанил)-никотинонитрила, енолни облик је фаворизован, јер олакшава стварање хидрокси-нитрил димерног синтона (Слика 1.7в).⁴²



Слика 1.7. Асиметрична јединица 6-метил-2-пиридона у облику а) пентахидрата и б) безводног молекула са уписаним дужинама С–О везе и в) примјер паковања преко N–H \cdots O интеракцијама

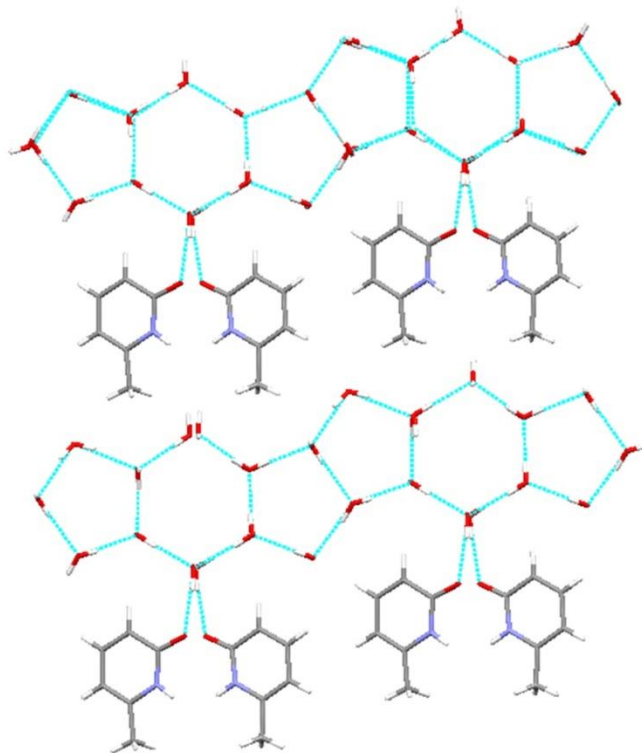
Постоје и случајеви кристализације 6-хидрокси супституисаних 2-пиридона у анјонском облику.⁴³ Иако основни мотив у кристалним структурама 2-пиридона представљају крути димери повезани водоничним везама, често се формирају катамерни мотиви (димери типа глава-глава који се повезују у бесконачне ланце).^{37,44-46} Димери 2-пиридона повезани су антипаралелним N–H \cdots O водоничним везама које формирају $R_2^2(8)$ прстен. Уколико, из неког разлога, постоје у облику јона, формира се N–C–O мост, слично као код карбоксилатних анјона.^{29,47} И поред постојања јаких водоничних веза, супрамолекулска архитектура супституисаних пиридона умногоме зависи од секундарних интеракција, као што су слабије водоничне везе и π -стекинг интеракције (енгл. *π -stacking*).^{48,49} Тенденција 2-пиридона да формирају водонично везане димере омогућава да се та једињења користе као „лего-коцке” супрамолекулске хемије, подстичући повезивање компликованих молекулских мрежа посредством водоничних веза у тродимензионалне архитектуре.⁴⁵ На тај начин кристална паковања 2-пиридона могу бити од једнодимензионалне машине до тродимензионалних дијаманата (Слика 1.8).⁵⁰



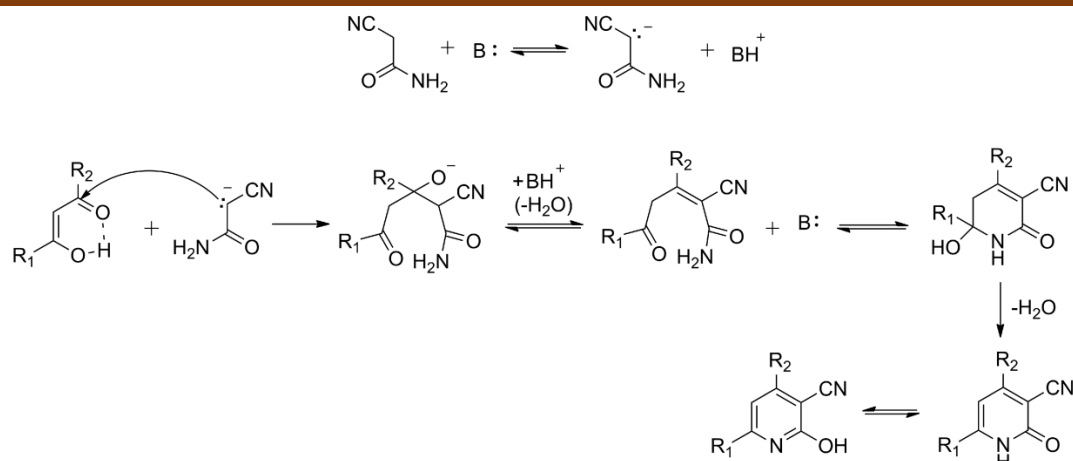
Слика 1.8. Кристална паковања молекула пиридона а) машна и б) дијамант

Разноврсност супрамолекулске архитектуре деривата 2-пиридона потиче умногоме и од могућности варирања молекулске структуре увођењем супституената. Наиме, неки деривати 2-пиридона, услед супституције не формирају димере, већ се пакују у бесконачне ланце.⁴¹ Амино-група, која представља донор водоничне везе, може бити и акцептор као последица коњугације слободног електронског пара на атому азота.^{48,49} Коришћење 2-пиридона као градивне јединице, у сврхе супрамолекулске синтезе, пружа хемичарима могућност да предвиде супрамолекулску структуру молекула и добију молекуле корисних својстава.^{45,46}

С друге стране, многи органски молекули кристалишу у форми хидрата, што је од великог значаја за фармацеутску хемију. Литература показује да прстенови са хетероатомом имају тенденцију да кристалишу у облику хидрата. Хидрати 2-пиридона, занимљиви су како са експерименталног, тако и са теоретског аспекта. Способност молекула воде да се уграђују у паковања органских молекула доприноси образовању разноликих мотива и стварању комплексних супрамолекулских структура. Интеракције које молекули вода успостављају са органским молекулима прилично су непредвидиве, мада се углавном свде на јаке водоничне везе.⁵¹⁻⁵⁶ Када је ријеч о молекулима 2-пиридона, молекули воде могу бити како акцептори, тако и донори водоничне везе, који обично образују водене канале и умногоме утичу на укупни супрамолекулски профил (Слика 1.9).^{33,57}



Слика 1.9. Утицај воде на паковање 6-метил-2-пиридона



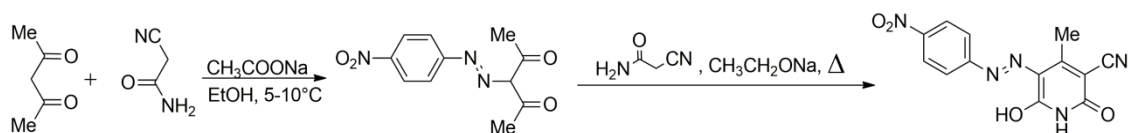
Слика 1.11. Механизам реакције кондензације дикарбонилног једињења и супституисаног ацетамида у присуству базе као катализатора (електрони са средине)

Када је ријеч о катализи реакција циклизације, катализатори варирају, те се с једне стране могу наћи секундарни амини, алкални хидроксида, алкални карбонати,⁴ док са друге постоји низ различитих органометалних катализатора, као што су: RhCl(PPh₃)₂ и [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂.⁴

Осим класичних катализатора у поступцима синтезе 2-пиридона из ацикличких једињења, у литератури се срећу процедуре које користе међуфазне катализаторе, ензиме, попут липазе или аминокиселине, као што су аргинин или хистидин. На тај начин скраћује се вријеме синтезе на повишеној температури, редукује се употреба агресивних катализатора и неселективност, при чему се добијају регио- и стерео-селективни производи у високом приносу.^{62,63}

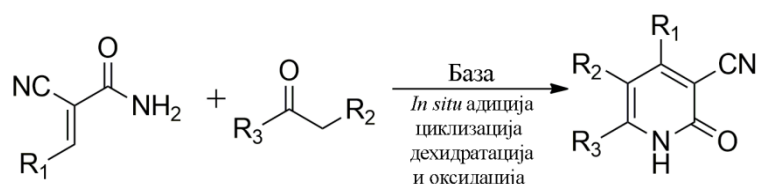
С друге стране, поред конвенционалног, шаржног поступка синтезе, користи се још и микроталасна синтеза. Главне предности тог поступка огледају се у повећаном приносу и смањењу времена трајања реакције. Синтеза потпомогнута микроталасима умногоме смањује коришћење штетних растварача и агресивних катализатора, па се може рећи да слиједи принципе „зелене хемије”.⁶⁴ Као алтернатива шаржног поступка наводи се још и поступак у микрореактору, којим се високи приноси чистих производа добијају на собној температури у затвореном систему, свдећи потенцијални контакт са опасним материјама на минимум.⁶⁵

Новије процедуре за синтезу деривата 2-пиридона такође се ослањају на критеријуме „зелене хемије”, а подразумевају реакције без растварача. Услови таквих реакција користе катализаторе прихватљиве животној средини, као што је амонијум-ацетат, у каталитичкој количини (Слика 1.12).²



Слика 1.12. Поступак синтезе 2-пиридона без присуства растварача

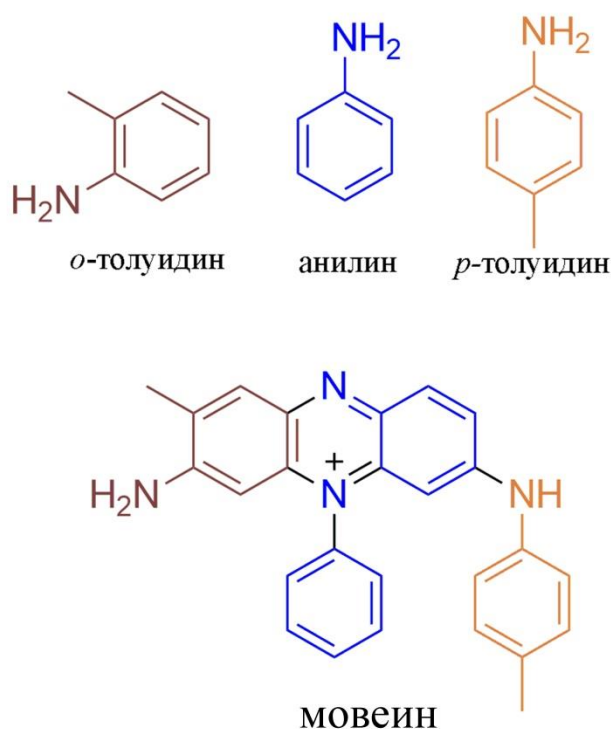
С друге стране, реакција се може одвијати и на собној температури, у присуству нетоксичних растварача попут етанола (Слика 1.13).⁶⁶



Слика 1.13. *In situ* поступак добијања 2-пиридона у етанолу

1.2. Боје и обојење

Свакодневица какву данас познајемо подразумијева употребу различитих материјала: текстилних, полимерних, папирних или прехранбених производа чија пријемчивост умногоме зависи од њихог обојења. Обојење материјала последица је интеракције свјетлости и ока посматрача.⁶⁷ Почетком XIX вијека, скоро све боје коришћене у индустрији материјала биле су природног поријекла, било да су екстраховане из поврћа, било да су добијене од животиња. Према литератури, за најстарију коришћену боју сматра се индиго боја, добијена из лишћа биљака *Isatis tinctorica* и *Indigofera tinctorica*.⁶⁸ С друге стране, прва синтетска боја мовеин синтетисана је 1856. године (Слика 1.14). До 1970. године скоро 60 % боја коришћених у индустрији су синтетског поријекла.⁶⁹ Производња мовеина представља прекретницу органске синтезе и повезује са са првом индустријском производњом базираном на науци. Наиме, прва азо боја, проистекла из покушаја Вилијама Перкина (*William Perkin*) да синтетише антималярик хинин, иницијално је названа тиријанско љубичаста (енгл. *Tyrian Purple*). Касније је љубичасто обојење једињења подстакло увођење комерцијалног имена изведеног из француске ријечи *Mauve* (слезов цвијет).⁷⁰

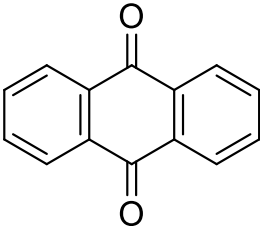
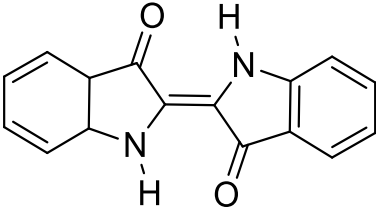


Слика 1.14. Структура мовеина и полазних реактаната за добијање ове боје

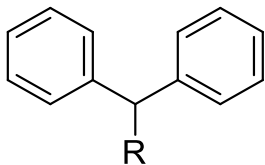
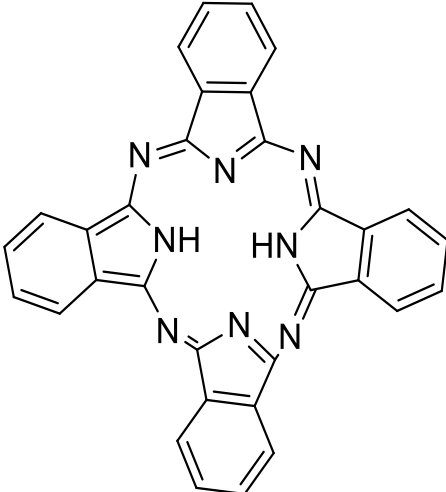
Наиме, познато је да су синтетске боје по структури ароматичне органске супстанце које се користе за бојење материјала зарад естетике и функционалне примјенљивости. Таква једињења апсорбују зрачење у видљивом дијелу спектра (350–700 nm), сматрају се обојеним и називају бојама. Једну од многих теорија која повезује обојења са структуром молекула предложио је 1876. године њемачки хемичар Ото Вит (*Otto Witt*) који је примијетио да је запажена боја последица постојања различитих група у молекулу, тј. хромофора. Показало се да делокализовани системи електрона са коњугованим двоструким везама представљају хромофоре једињења. Примјери хромофора су функционалне групе као што су: $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{C}=\text{N}-$, $-\text{C}=\text{O}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{NO}_2$, хиноидни прстенови и слично. Са повећањем броја хромофора присутних у једињењу, повећава се и дубина обојења. Вит је такође уочио да обојење не зависи само од хромофора, већ и од осталих присутних група у молекулу боје. Те групе назване су ауксохромама и представљају електрон-донорске или електрон-акцепторске

супституенте који директно утичу на обојење, нпр. $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$ и слично. Оне директно утичу на укупну енергију наелектрисања молекулског система и „ремете” обојење које потиче од хромофора.^{67,69} Данас се за објашњење поријекла обојења користе модерне теорије: теорија валентних веза (VBT, енгл. *Valence Bond Theory*) и теорија молекулских орбитала (МОТ, енгл. *Molecular Orbital Theory*) које се разликују према томе да ли у разматрање узимају електронске парове или појединачне електроне. Наиме, према VBT, електронски парови основног стања молекула осцилују до тренутка апсорпције фотона одговарајуће енергије, након чега прелазе у побуђено стање. Таласна дужина апсорбованог фотона зависи од разлике између побуђеног и основног стања молекула. С друге стране, према МОТ, по апсорпцији фотона свјетлости један електрон се пребацује из везивне у антивезивну орбиталу, те су могући различити типови електронских прелаза у зависности од електронске структуре молекула. Класификација боја може се извршити према два критеријума од којих је један структура, односно присутна хромофора (Табела 1), док је други према намјени.^{67,71-73}

Табела 1.1. Подјела боја према функционалној групи као и основне карактеристике одговарајућих боја

Назив	Функционална група	Основне карактеристике
Азо боја	$\begin{array}{c} \text{N-R} \\ \diagdown \\ \text{R-N} \end{array}$	Искључиво синтетске боје које посједују добар сјај и постојаност на свјетлост и мокре обраде
Антрахинонске		Могу бити синтетске или се наћи у природи; посједују добар сјај и постојаност на свјетлост
Индигоидне		Најстарија група боја која се користи за бојење текстила. У природи се налази у облику глукозида индикана.
Полиметинске	$\text{R-N}^+\text{R}=\text{C}(\text{R})-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{N}^-\text{R}$	Ланац метинских група формира коњуговани систем двоструких веза; подгрупе каротеноиди и цијанске боје користе за оптичко складиштење података

Табела 1.1. Наставак

Назив	Функционална група	Основне карактеристике
Ди- и трифенилметинске		Разгранате полиметинске боје које су свијетле, непостојане на свјетлост; користе се за бојење папира
Фталоцијанинске		Садрже фталоцијанин као основну јединицу грађе; комплекси тих боја имају обојење од зелене до плаве

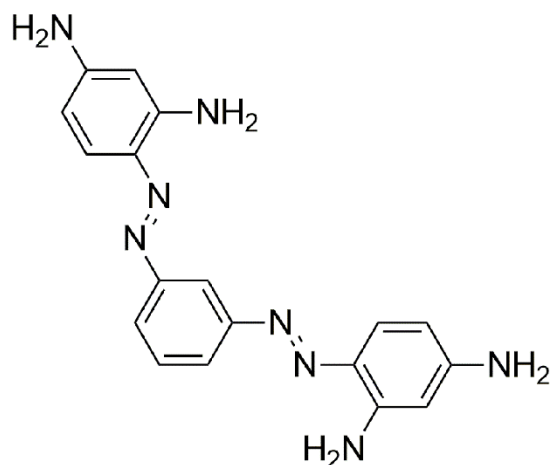
Према намјени боје се дијеле на:^{67,71,73}

- **Киселе боје:** Представљају натријумове соли азо боја које садрже сулфонилну или карбоксилну групу. Боје су анјонске и растворне у води, па се примјењују за бојење вуне, свиле, полиамидних и полиуретанских влакана у киселој средини.
- **Базне боје:** Представљају соли обојених база које садрже амино- или диалкиламино-групе као ауксохроме. Катјонске боје растворне у води користе се за бојење полиамида и полиестара.
- **Директне боје:** Представљају анјонске боје растворне у води које се могу без претходне припреме директно употријевити за бојење влакана (најчешће целулозних, памука, папира, коже, а у мањој мјери и полиамида).
- **Дисперзне боје:** Представљају једињења нерастворна у води која се примјењују за бојење у облику водених дисперзија у присуству стабилизујућих агенаса као што су фенол, крезол или бензоева киселина. Користе се за бојење хидрофобних влакана, најчешће полиестара.
- **Инграин или нерастворне азо боје:** Представљају 60 % свих коришћених боја и добијају се купловањем фенола, нафтола, ариламина и аминофенола. Те боје се апсорбују само на површини тканине и користе се за бојење целулозе, свиле, полиамида и коже.
- **Водонерастворне (ВАТ) боје – редуционе боје:** Представљају једињења нерастворна у води услед чега се не могу користити директно за бојење. Повећање растворљивости постиже се редукијом редукујућим агенсима, као што је алкални раствор натријум-хидрогенсулфата, при чему се добија безбојни, леуко облик. Леуко облик има повећан афинитет према целулозним влакнима, па се користи за бојење вуне и вискозе. Након везивања, леуко облик се оксидује до нерастворног кето облика.
- **Мочилске боје:** Представљају једињења која се не везују директно, већ посредством додатних агенаса, као што је нпр. танинска киселина. Користе се за бојење вуне, коже, папира, свиле, а по структури су азо и антрахининске боје.

Данас најчешће коришћена подјела боје је она према публикацији Индекс Боја (CI, енгл. *Colour Index*) коју је дефинисало SDC (*Society of Dyers and Colourists*) у сарадњи са ААТСС (*American Association of Textile Chemists and Colorists*). Наведена публикација обухвата добијање, својства, производњу и друге податке о бојама, а подјела је дуална будући да обухвата како намјену тако и структуру боје. Већина произвођача боја користе слова и бројеве да би дефинисали нијансу обојења, стога В стоји за плаву (енгл. *blue*), G за жуто-зелену или плаву (њем. *Gelb* - жуто; *grün* – зелено), R за црвену (енгл. *red*). Бројеви су индикатори интензитета обојења, а неријетко се користе и суфикси који би указали на растворљивост, отпорност на свјетлост или коришћење у бојењу синтетичких влакана.⁷⁴

1.2.1. Азо боје данас

Азо боје и бојење се проучавају око 160 година уназад, а њихово проучавање може се подијелити на два периода, „пред-анилински” и „пост-анилински” период^{75,76} који се повезује са 1858. годином и открићем прве дијазонијум соли у оквиру семинарског рада Петера Гриса (*Peter Griess*).⁷⁷ Наиме, прва комерцијална боја произведена је у Енглеској 1863. године од стране Гриса и Мартуиса (*Martuis*) под називом анилинско жуто 2 (*Aniline Yellow 2*) и није имала задовољавајућа својства. Исте године, Мартуис долази до боје Манчестер мрко (*Manchester Brown*), која касније добија комерцијално име Бизмарк мрко (*Bismarck Brown*), које се и данас користи (Слика 1.15).⁷⁸



Слика 1.15. Структура боје Бизмарк мрко

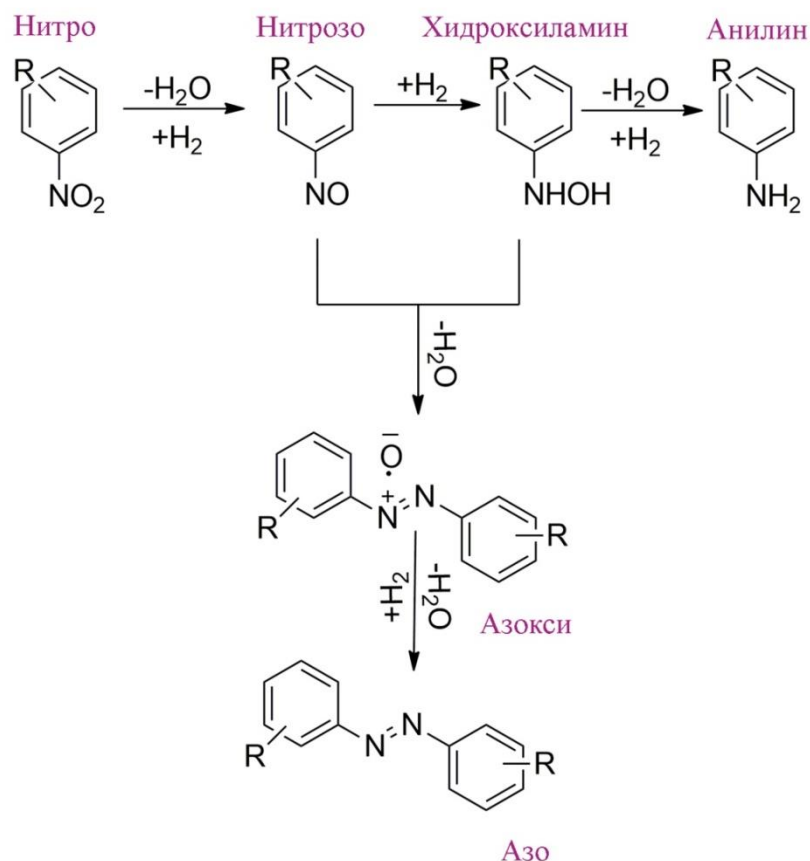
Откриће диазотовања усмјерава органску синтезу на разноврсна азо једињења која ће накнадно пронаћи примјену у многим индустријским и научним круговима. Наиме, главна карактеристика поменутих једињења огледа се у томе да и наизглед незнатна модификација структуре доводи до промене својстава једињења. Модификацијом структуре подешава се и апсорпција азо једињења што се одражава на хроматски распон, те се он простире од бензидин жуте која се убраја у пигменте (*Benzidine yellow – Yellow 12*) до трипан плаве која се убраја у боје и користи за бојење памука (*Trypan blue*). Захваљујући наведеном хроматском распону азо боје се користе за бојење текстилних влакана најразличитијег хемијског састава или чак хране, а налазе примјену и као пигменти у бојењу гума и полимера. Године 1930. по први пут је комерцијализовано азо једињење сулфонамидохризодин, тј. пронтозил.⁷⁹ Ријеч је о антибиотику који је изазвао револуцију у медицини. У исто вријеме, откривена је *cis/trans* изомерија азо једињења, која се може индуковати свјетлошћу, па се стога азобензени сматрају претечама данашњих фотопреклопника.⁷⁵

Термин азо боје користи се за синтетске обојене супстанце које карактерише присуство најмање једне хромофоре у облику двоструке везе између два атома азота ($-N=N-$), тј. најмање једне азо-групе, која, као таква, не постоји у природним бојама. Двовалентна азо-група везана је за sp^2 хибридлизоване атоме угљеника и спаја или симетричне или асиметричне јединице од којих је најмање једна ароматично или хетероароматично језгро. С друге стране азо везе могу се наћи и други незасићени облици као што су: карбоциклични, хетероциклични или алифатични. Азо боје, према структури, дијеле се на подгрупе према броју азо веза које структура садржи и то на: моно-, дис-, трис-, тетракисазо итд. С обзиром на то да су најзаступљеније и најважније подгрупе моно- и дисазо боја, остале подгрупе обухваћене су називом полиазо боје.^{74,80,81} Што се тиче моноазо боја, с једне стране азо везе најчешће се налази електрон-акцепторски супституент, док се са друге налази електрон-донорски супституент који најчешће садржи најмање једну хидрокси- или амино-групу. Уколико се са обје стране азо везе налази ароматична јединица као што је нафтаген или бензен, боје се називају ароматичним. Уколико је макар један sp^2 хибридлизовани атом азота повезан са хетероцикличним језгром, такве боје су хетероцикличне азо боје. Азо боје се налазе у *trans*-положају а углови веза износе 120° .^{73,74,80-82}

Азо боје обухватају скоро половину од 4000 боја које се налазе у Индексу Боја (CI, енгл. *Color Index*) и скоро двије трећине годишње производње боја.^{69,83} Према намјени азо боја у текстилној индустрији, наведене могу спадаати у групе киселих, базних, директних, дисперзних, мочилских или реактивних боја.⁷⁴

1.2.2. Савремени поступци синтезе азо боја

Боје и пигменти, материјали и супстанце добијају се у процесу синтезе (гр. *synthesis*), која представља почетни тренутак у „животу” неке синтетске супстанце. Синтеза органских боја и пигмената, као што је наведено, датира од око пре 150 година, још од Перкиновог открића мовеина, након чега се развија синтеза на стотине боја и пигмената који се разликују по растворљивости, стабилности, примјени, од индустријских и архитектонских боја па до боја за умјетнике, текстил, полимере или штампаче. У зависности од жељеног производа користе се и различите методе за синтезу азо боја. Наиме, са синтезом симетричних азо боја најчешће се повезују реакције оксидације и редукције.⁸¹ За оксидативно купловање амина могу се користити кисеоник у присуству катализатора (CuCl/пиридин), фотокаталитички услови потпомогнути TiO₂, Fe₂O₃, HgO, оксидација ароматичних амина стехиометријском количином оксидационог средства (калијум-перманганатом, олово-тетраацетатом или другим солима прелазних метала),^{84,85} међуфазни или ензимски катализатори (MFK/K₃Fe(CN)₆/KOH/пероксидаза). У новије вријеме наводи се и оксидација анилина катализована златом и гвожђем (Слика 1.16).⁸⁶ Редукција нитро-једињења је заступљена једнако као и оксидација амина. Азо-група може се добити редукцијом *p*-нитробензоеве киселине коришћењем глукозе као редукционог шећера, при чему се добија азобензендикарбоксилна киселина. Редукција подразумијева и коришћење редукционих средстава као што су SnCl₂ у алкалној средини, LiAlH₄, етилендиамин, Na₂Te или олово са триетиламонијум-формијатом или амонијум-ацетатом. У последње вријеме наводе се и редукције катализоване честицама и наночестицама злата и гвожђа.⁸⁷



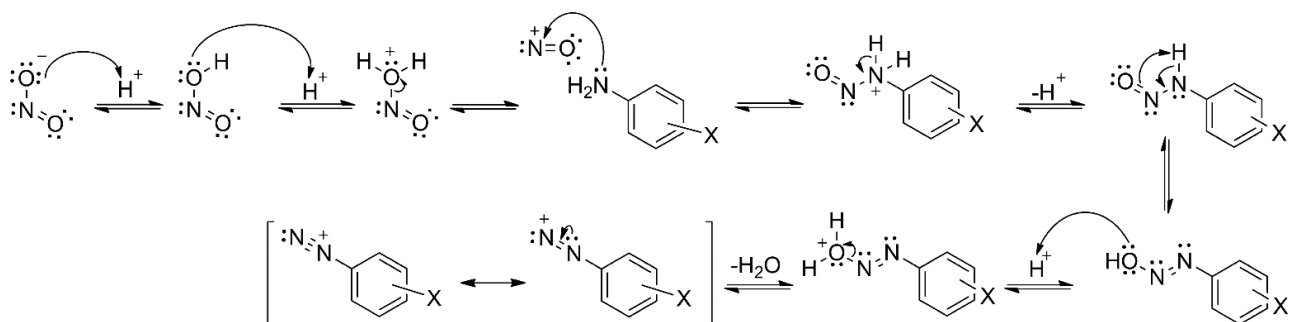
Слика 1.16. Поступак добијања азо боја редукцијом

Редукција *p*-нитрофенола у јако базној средини на 200 °С објављена 1906. године користи се и до данас. Треба нагласити да се методе оксидације и редукције могу користити и за добијање асиметричних једињења у случају примјене два различита амина, односно нитро-једињења, при чему ће се добити три производа, два симетрична и један асиметричан.⁸⁷

За добијање асиметричних производа рационалније су методе попут реакције између ароматичног амина и нитроаромата. Тим путем добија се нешто бољи принос у случају гријања раствора реактанта у КОН/DMF на 150 °С у атмосфери азота између 12 и 48 h. Азо боје могу се добити и кондензацијом нитрозо-једињења и амина у глацијалној сирћетној киселини на благо повишеној температури.⁸¹

Уопштено, најчешће коришћена процедура која се повезује са синтезом азо боја је двостепена реакција која се састоји из диазотовања и купловања. Наиме, диазонијум-со се добија из анилина (Слика 1.17) и има улогу електрофилног реагенса у реакцији електрофилне ароматичне супституције. С друге стране, нуклеофил је ароматични систем супституисан електрон-донорским групама.⁸¹ Било који примарни ароматични амин може постати диазо-компонента. Диазонијумова со се добија третирањем примарног амина натријум-нитритом на температури од 0–5 °С. У случају добијања соли из слабо базних амина, за потпуно диазотовање потребно је користити и јаче киселине (концентроване HCl, H₂SO₄, H₃PO₄), при чему се додатно стабилизује добијена со. Амине супституисани електрон-акцепторским супституентима (2,4-динитро-6-халогенанилин, 2,4-динитроанилин или 2,6-дихалоген-4-нитроанилин), мање су базни, растварају се у концентрованим киселинама (H₂SO₄, H₃PO₄ или глацијалној CH₃COOH) и третирају нитрозилсумпорном киселином у циљу добијања диазонијумове соли. Тако добијене соли су стабилније у раствору, при чему њихове суспензије могу формирати експлозивне смјеше. Индиректна метода диазотовања подразумева додавање воденог раствора натријум-нитрита охлађеном раствору

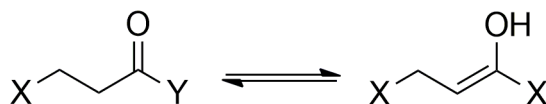
анилинијум-хлорида, а најчешће се примјењује када амини садрже сулфо-групу или се налазе у форми дипол-јона, те се теже растварају у киселој средини. Уколико амин садржи хидроксилну групу, за диазотовање се користе и каталитичке количине соли бакра или цинка како би се спријечила оксидација хидроксилне групе азотном киселином.^{81,88}



Слика 1.17. Механизам добијања диазонијум-соли

Од 1980–тих година хетероцикличне азо боје, захваљујући својим својствима, привлаче све већу пажњу савремене индустрије и предмет су све већег броја патената. Диазотовање хетероцикличних амина је отежано, с обзиром да се протоновањем хетероцикличног прстена смањује нуклеофилност у односу на примарне аminer и долази до успостављања равнотеже између диазонијум-соли и амина. До помијерања равнотеже према протонваном амину може довести повећање концентрације киселине, те се такви амини диазотују у јако киселој средини (H₂SO₄, H₃PO₄ или HNO₃) натријум-нитритом или нитрозилсумпорном киселином, док у хлороводоничној киселини може доћи до формирања хлорованог хетероцикличног једињења. Примјера ради, тиазоли се најчешће растварају у фосфорној киселини и третирају натријум-нитритом. Диазотовање у органским растварачима симултано са диазо-купловањем може бити у шаржном или континуалном систему. За диазотовање се поред стандардних натријум-нитрита или нитрозилсумпорне киселине могу користити нитрити гликола или деривата гликола.⁷⁴

Око 60 % свих синтетисаних азо боја у индустрији добија се реакцијом између ароматичне диазо-компоненте и куплујуће компоненте у поступку диазо-купловања. Активни (кисели) атом водоника везан за атом угљеника, карактеристика је свих куплујућих компонента: ароматична хидрокси једињења, као што су феноли или нафтоли, ароматични амини, једињења која садрже енолизабилне групе или групе алифатичног карактера (Слика 1.18, метиленска група гдје је X електрон-акцептор као: –COR, –COOH, –CN, R (алкил или арил), Y супституисана или несупституисана амино-група), хетероциклична једињења која садрже пиролске, индолске, пиридинске, пиримидинске или сличне прстенове.⁸⁸



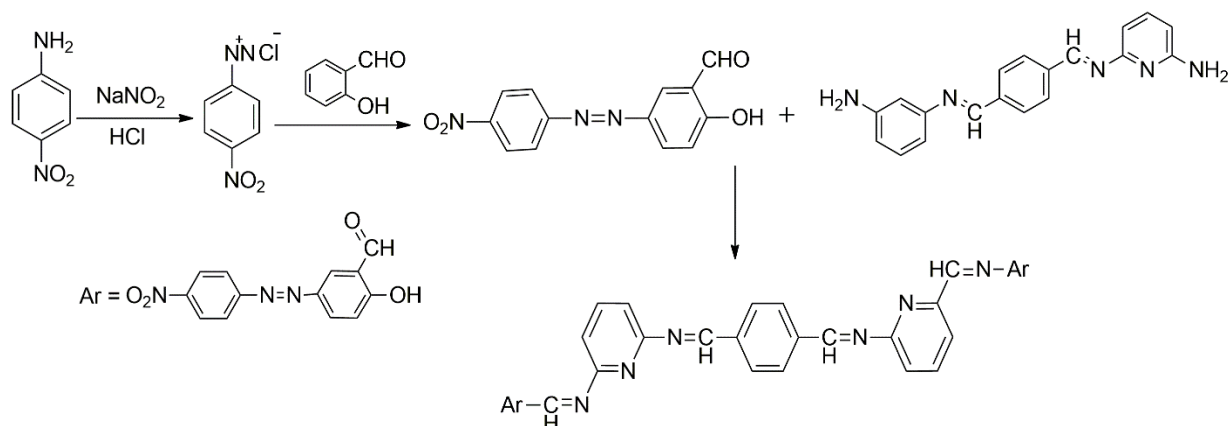
Слика 1.18. Структура куплујућих компоненти код азо боја

Реакција диазо-купловања слиједи механизам електрофилне ароматске супституције. На брзину таквих реакција утичу природа и положај супституената у оба реактанта. Наиме, реакцију олакшавају електрон-акцепторске групе на диазо-компоненти и електрон-донорске групе на компоненти која се куплује. Реактивност нуклеофилног супстрата расте са порастом његове базности. Електрон-акцепторски супституенти на куплујућој компоненти (халогени-, нитро-, сулфо-, карбокси-, карбонил- и сл.) успоравају реакцију купловања, док ниже алкил- или алкокси-групе у *o*- или *m*-положају могу потпомоћи купловање. Оптимална рН вриједност за извођење реакције купловања зависи од рKa вриједности куплујуће компоненте или константе равнотеже диазонијум-диазотат и налази се између 4 и 8, када су

ароматични амини у улози диазо-компоненте, док је наведена вриједност између 7 и 9 за еноле односно 9 и 10 за феноле. Реакцију је најповољније изводити у средини у којем кисело-базна равнотежа диазо- и куплујуће компоненте фаворизује диазонијумову со и фенолатни јон или слободан амин. Купловање се уобичајено одиграва у *p*-положају у односу на хидроксилну групу. Уколико је тај положај заузет, диазо-компонента „напада“ *o*-положај, а ако је и она заузета долази до стварања два производа, гдје је друго купловање мање вјероватно. Оптимална температура за реакцију купловања је у опсегу 0–5 °C, јер на повишеним температурама може доћи до деградације диазо-компоненте.⁸⁸

Недавно је развијен једноставан еколошки поступак синтезе азо боја гдје се уз помоћ киселих јонских течности у улози промотера реакције и међуфазног катализатора куплују нафтоли са арилтриазенима. Предности тог поступка огледају се у коришћењу воде као растварача, док се реакција одиграва на собној температури у атмосфери ваздуха и у одсуству метала. Уз добијене одличне приносе од преко 90 % показано је да се поступак може успјешно пренијети са лабораторијског на индустријски ниво производње.⁸⁹ С друге стране, алкил-арилазо деривати могу се добити и методама које нису стандардне (купловање алкил-јодидом, Грињаревим (*Grignard*) реагенсом и сл). Под благим реакционим условима у реакцији каталитичког трансфера атома водоника (НАТ – енгл. *hydrogen atom transfer*), у присуству гвожђа као катализатора, алкил-радикал се адирала на арил-супституисану N=N везу арил диазо-сулфона.⁹⁰

Још један нов метод за синтезу диазо-деривата представља и микроталасна синтеза Шифових (*Schiff*) база, при чему је показано да добијени производи посједују бољу фотостабилност. У реакцији кондензације ароматичних амина са *bis*-Шифовим базама добијене су термостабилне *tetra*-Шифове и азо-Шифове базе (Слика 1.19).⁹¹



Слика 1.19. Синтеза тетра-Шифове базе

Као еколошки поступак синтезе наводи се и једностепенна конверзија нитроарена у азо компоненте фотокаталитичким поступком користећи наночестице злата. Наиме, хетерогени фотокатализатор формиран је у облику органског кавеза нанометарских димензија у реакцији триалдехида на бази феноптиазина који је третиран хиралним 1,2-циклохексадиамином. Кавез се добија формирањем имино-веза које је праћено редуктивном аминацијом. „Цепови“ кавеза коришћени су за синтезу наночестица злата које служе као хетерогени фотокатализатор за селективну фоторедукцију нитроарена из одговарајућих азо једињења на собној температури за врло кратко вријеме.⁹²

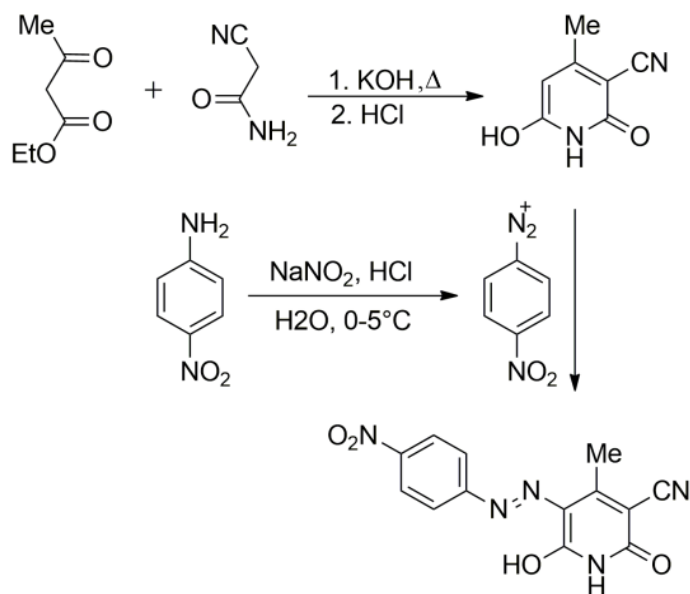
Како би се постигла сагласност са принципима „зелене хемије“ и економичности, лакоћа репродукције као и смањење времена одигравања реакције, у новије вријеме све чешће се појављују поступци синтезе без коришћења растварача. У складу са тим, у реакцији диазо-купловања 5-амино-1,3,1-тиазол-2-тиола са тиобарбитурном киселином у одсуству растварача и катализатора добијен је 5-[(*E*)]-(5-сулфанил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)диазенил]-6-тиоксо-дихидропримидин-2,4(1H,3H)дион.⁹³ Серија Шифових база такође је добијена без

коришћења растварача у реакцији азо боја на бази салицилалдехида са супституисаним ароматичним аминима у присуству сирћетне киселине као катализатора, при чему је показано да се коришћењем катализатора смањује вријеме трајања реакције и повећава ефикасност исте.⁹⁴

1.2.3. Синтеза и својства арилазо пиридонских боја

Арилазо пиридонске боје спадају у групу дисперзних боја код којих је куплујућа компонента пиридон или дериват пиридона, док диазо-компонента може бити хетероциклично или карбоциклично једињење. Према својој намени, могу да спадају и у групу реактивних или базних боја.⁹⁵

Позната су два поступка синтезе арилазо пиридонских боја. Први синтетски пут (Слика 1.20) превасходно подразумијева добијање пиридона према једном од поступака обрађених у Поглављу 1.1.3, након чега слиједи реакција купловања пиридонског прстена и диазонијумове соли, претходно добијеној у реакцији диазотовања.⁹⁵ Услови реакција диазотовања и диазо-купловања, као што је дискутовано у поглављу 1.2.2, зависе од коришћених реактаната и њихових својстава.



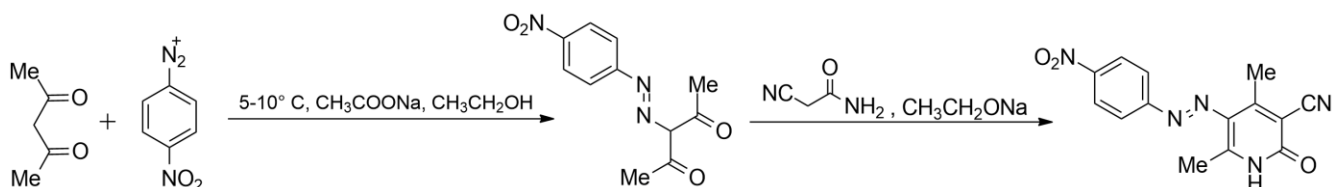
Слика 1.20. Добијање арилазо пиридонских боја

У литератури се за први комерцијализовани поступак добијања моноазо пиридонских боја директним купловањем узима поступак добијања дисперзне боје из 1972. године који су развили Буркхард (*Burkhard*) и сарадници.⁹⁶ Наиме, у реакцији купловања различитих анилина са 3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридоном, на рН 4,5 у температурном опсегу од 0–5 °С и сирћетној киселини, добијена је серија боја која је примарно коришћена за бојење полиестарских влакана. Највећи број арилазо пиридонских боја спада у групу дисперзних боја. Њихова својства и обојење зависе од коришћених компоненти за добијање, како диазо-компоненте тако и пиридонског прстена, тачније супституената на пиридонском језгру. Наиме, само обојење тих једињења спада у дио видљивог спектра који одговара опсегу између свијетложуте, преко наранџастих и црвених до љубичастих нијанси, а обухвата и зеленкасте тонове.^{73,88,95}

Од коришћених реактаната зависе и својства арилазо пиридонских боја, тј. група у којој ће бити сврстане према намјени. Модификацијама куплујуће и диазо-компоненте добијена је серија азо пиридонских боја растворних у води, реакцијом диазо-купловања увођењем

одређених супституената у положај 1 пиридонског језгра (CH_3 , HOCH_2CH_3 , $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$, додецил).^{95,97} Такође, реактивне и катјонске азо боје добијене су из 3-амидо-1-етил-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона и 1-(2-алкоксиалкил)-3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона (коришћене за термотранферно снимање).⁹⁸ Базне боје жутих нијанси добијене су коришћењем 3-цијано-1-етил-2-хидрокси-4-метил-6-пиридона као куплујуће компоненте и [β -(4-аминобензенесулфонамидо)-етил]-пиридинијум-хлорида као диазо-компоненте.⁹⁸

Други начин добијања је индиректно купловање диазонијумове соли и β -дикетона или β -дикетоестара. Након купловања, пиридонска боја настаје у реакцији кондензације, као што је приказано на Слици 1.21.^{95,96, 98}



Слика 1.21. Добијање азо боја купловањем диазонијумове соли и β -дикетона или β -дикетоестара

Са Слике 1.21 може се видјети да се дикето арилазо једињење добија у реакцији ацетилацетона и диазонијумове соли. Настало једињење у реакцији са цијаноацетамидом у присуству натријум-етоксида даје арилазо пиридонску боју. Умјесто дикетона може се користити и кето естар. Наиме, као што се може примијетити, тим поступком „заобилази“ се претходна синтеза пиридона која може бити захтјевна. Поменута синтеза додатно је унапријеђена одвијањем реакције у микроталасном реактору.⁹⁸

На тај начин добијени су 5-арилазо-4,6-дисупституисани-3-цијано-2-пиридоци. Дикарбонилна једињења добијена у реакцији диазонијум-соли и β -дикетона реагују у микроталасном реактору 5 min са цијаноацетамидом. Предности микроталасне синтезе у односу на конвенционални, шаржни метод, огледају се у скраћењу трајања реакције и високом приносу. С друге стране систем је потпуно затворен, те не долази до издвајања токсичних супстанци.⁹⁹

1.3. Примјена азо боја са освртом на пиридонске азо боје

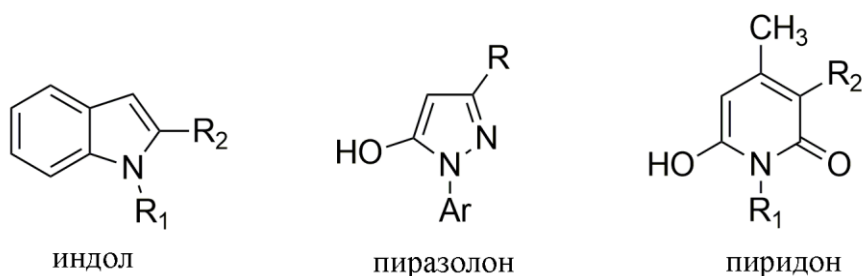
1.3.1. Текстилна индустрија и значај боја

О индустријском значају боја и пигмената свједочи податак из 2013. године када је њихова потрошња на годишњем нивоу достигла приближно 7×10^5 t, од чега је на текстилну индустрију ишло двије трећине.^{100,101} Мајцен-ле Маршал (*Majcen-le Marechal*) наводи да је више од 3000 различитих синтетских боја доступно на тржишту при чему је у текстилној индустрији махом највећа потрошња.¹⁰² Како у процесу производње обојених текстилних производа, предтретман текстилних материјала, бојење и функционална завршна обрада представљају три одвојена процеса, долази до неумјереног трошења ресурса и енергије. Алтернативни приступ представља развој функционалних обојених једињења чија својства насљеђује текстилно влакно, а подешавају се самим дизајном молекула.^{103,104} Наиме, обојење и својства текстилног материјала између осталог почивају на електронској структури молекула, која остаје иста и после бојења, при чему апсорбује у видљивом дијелу спектра у области 380–780 nm. Захтјеви данашњице подразумијевају да текстилни материјали осим комфора посједују и својства као што су топлотна регулација, мекоћа, постојаност на скупљање, мирисе и сл. Због све веће потражње за функционалним заштитним текстилним

материјалима долази до развоја материјала који посједују антмикробна својства према широком спектру патогених микроорганизама, заштиту од UV зрачења, јонизујуће или нејонизујуће радијације, хемикалија, успоријевају горење и сл.^{74,105}

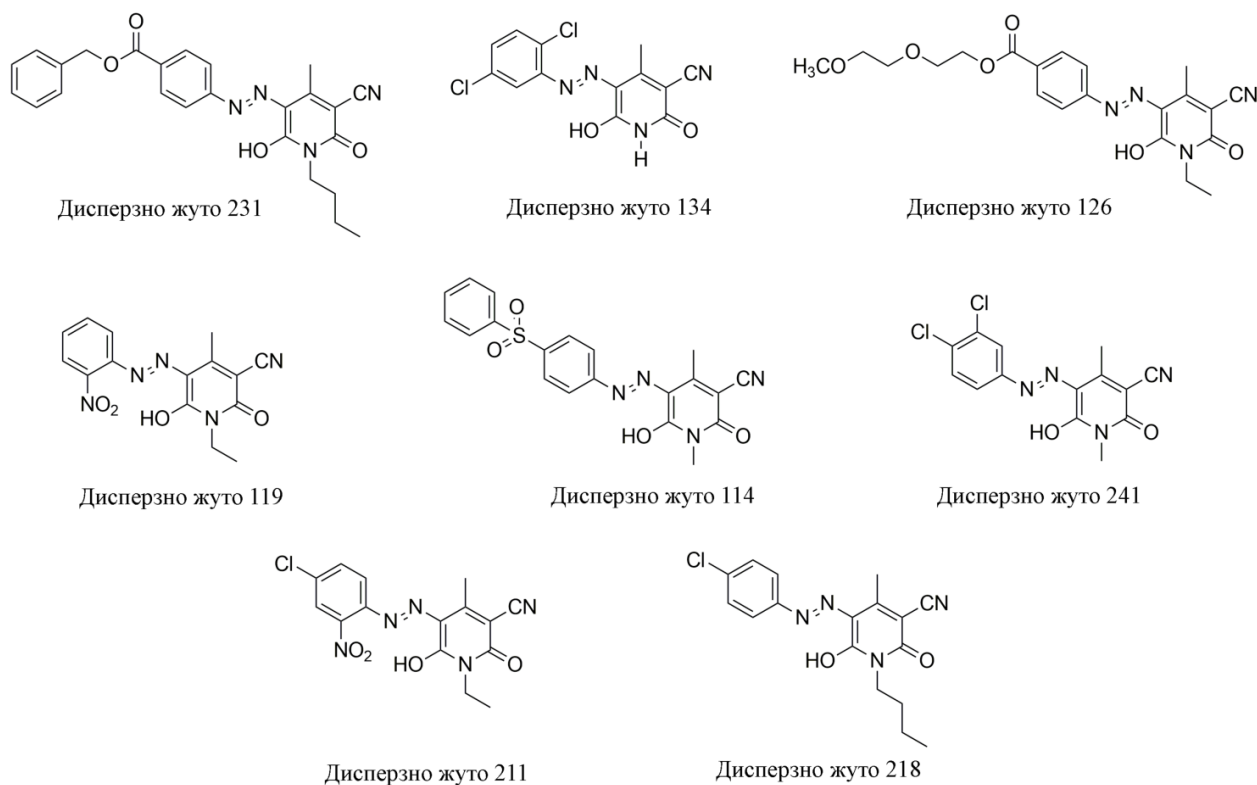
С обзиром на чињеницу да својим обојењем покривају читав спектар, око половине комерцијално доступних боја чине управо азо боје. Традиционално се користе за бојење природних супстрата као што су: памук, свила, кожа, папир и вуна. Развојем текстилне индустрије, природне боје све више бивају замијењене синтетским, због широког асортимана репродуктивних нијанси обојених текстилних материјала. У последњих двадесетак година експанзија производње полиестара условљава и развој нових обојених једињења. Азо боје се издвајају због структурног диверзитета и широког спектра обојења, те када је у питању бојење, наилазе на широку примјену. Наиме, користе се за бојење синтетских влакана попут: полиестара, полиамида, полиолефина, акрила, диацетат целулозе, триацетат целулозе, за бојење полимерних материјала, гуме, козметичких и фармацеутских производа и сл.^{74,106,107}

Хетероцикличне боје произашле су из настојања да се постигну сјај и постојаност антрахинонских боја, с једне стране, и економичност азо боја, с друге стране. Све хетероцикличне куплујуће компоненте код комерцијално важних азо боја садрже атом азота који потиче од индолског, пиразолонског или пиридонског прстена (Слика 1.22).⁷¹ Хетероцикличне дисперзне азо боје се истичу као важна група обојених једињења који поред обојених, дају и функционалне заштитне текстилне материјале.¹⁰⁵ На примјер, тканине обојене дисперзним азо бојама посједују заштиту од UV зрачења заједно са антмикробном активношћу¹⁰⁸ или антиоксидативним својствима.¹⁰⁹



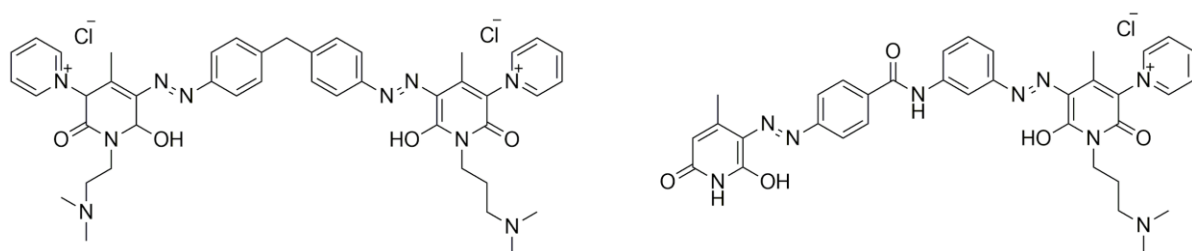
Слика 1.22. Структура куплујућих компонента за хетероцикличне азо боје

Као најистакнутије издвајају се управо пиридонске боје, за које интересовање експоненцијално расте због све већег коришћења полиестера и полиамида.¹¹⁰ Разлог потиче из чињенице да поред широко доступних реагенса за њихову синтезу и економичности поступка, такве боје дају живописна обојења, високе екстинкционе коефицијенте, добру постојаност на свјетлост и мокре обраде и имају одличне способности бојења.¹¹¹ До недавно, у индустрији су многе жуте нијансе потицале од азо пиразолон, док су данас скоро потиснуте азо пиридонским бојама типа Дисперзно жуто 114, 119 и 211 (*Disperse Yellow*) (Слика 1.23) које су свјетлије и имају бољу постојаност. Уопштено, азо пиридонске боје дају обојење у нијансама жуте и наранџасте.^{105,106,110}



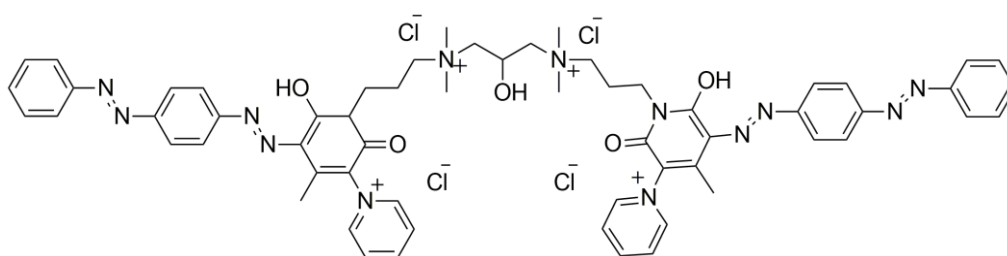
Слика 1.23. Структуре комерцијалних боја

Пиридонске азо боје потискују из индустријске употребе стирилне (полиметинске) боје, јер се њихова постојаност и свјетлина могу подешавати одабиром одговарајуће диазо-компоненте (Слика 1.23). Већина жутих до наранџастих боја које се добијају купловањем двије различите катјонске групе добијене су из пиридона и цикличне амонијум-групе или амино- или триалкиламино-групе. Такве боје циљано се производе у индустрији како би имале афинитет према целулозним влакнима (Слика 1.24).^{98,105}



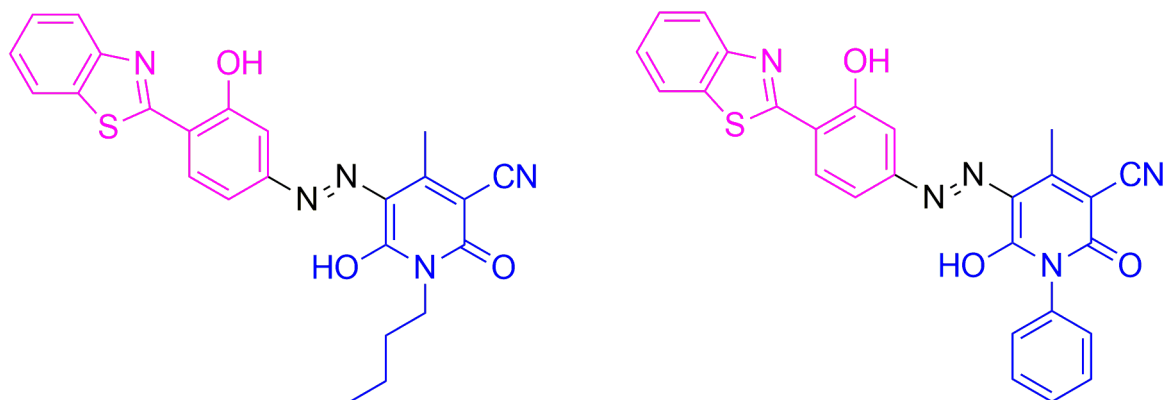
Слика 1.24. Структура боја са повећаним афинитетом ка целулозним влакнима

С друге стране повезивањем два молекула боје добијају се боје које се користе за бојење анодно генерисаног оксидног слоја на алуминијуму (Слика 1.25).⁷¹



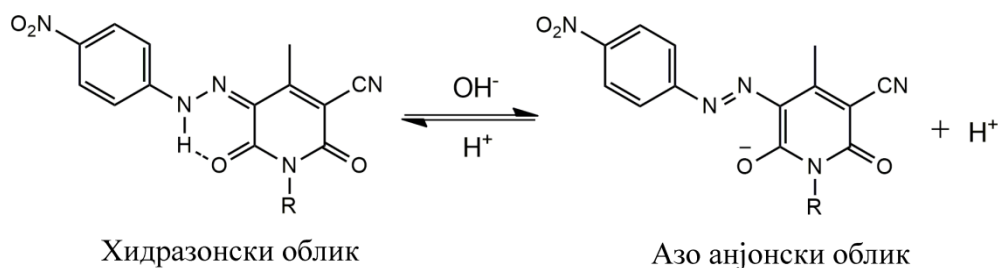
Слика 1.25. Боја за бојење анодно генерисаног оксидног слоја алуминијума

Осим карактеризације, истраживачке активности усмјерене су на примјену азо пиридонских боја за добијање функционалних текстилних материјала. Тако су Ганаваткар (*Ghanavatkar*) и сарадници¹¹² синтетисали серију пиридонских боја (Слика 1.26) која је примјењена за бојење полиестра. Истиче се да је обојена тканина ефикасна против штетног UV зрачења, као и да има антимикробна дејства, те инхибира раст Грам-позитивне бактерије *Staphylococcus aureus*, као и Грам-негативне бактерије *Klebsiella pneumoniae* (у опсегу 92–94 %).



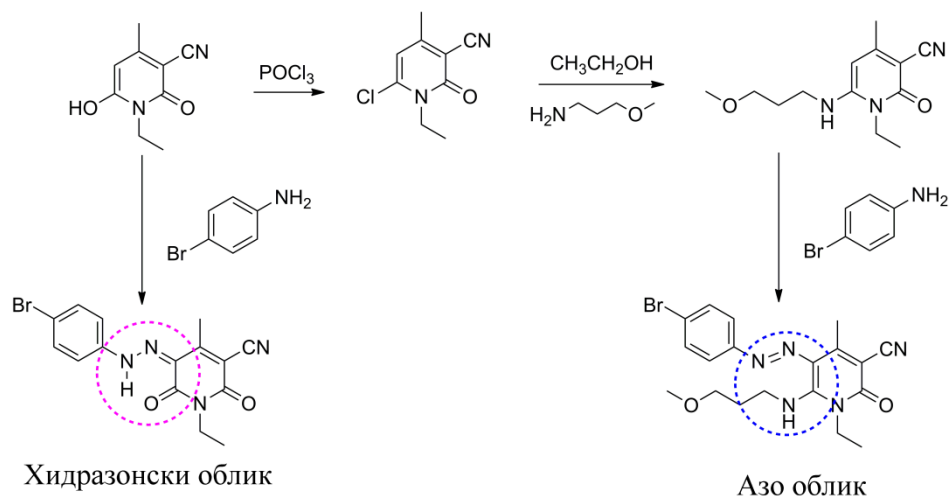
Слика 1.26. Структура азо пиридонских боја коришћених за добијање функционалних текстилних материјала

Јонсеок Кох (*Joonseok Koh*) синтетисао је двије серије пиридонских азо боја које се разликују по супституентима у *para*-положају фенолног језгра (флуоросулфонил- или нитро-група, Слика 1.27). Када су се примјениле за бојење полиетилен-терефталата (ПЕТ), боје су показале одличну постојаност, а разлика у нијансама обојења приписана је различитим супституентима. Кох у свом раду истиче да су пиридонске азо боје ефикасне у бојењу ПЕТ-а као и да могу замијенити традиционалне боје које се користе у ту сврху.¹¹³



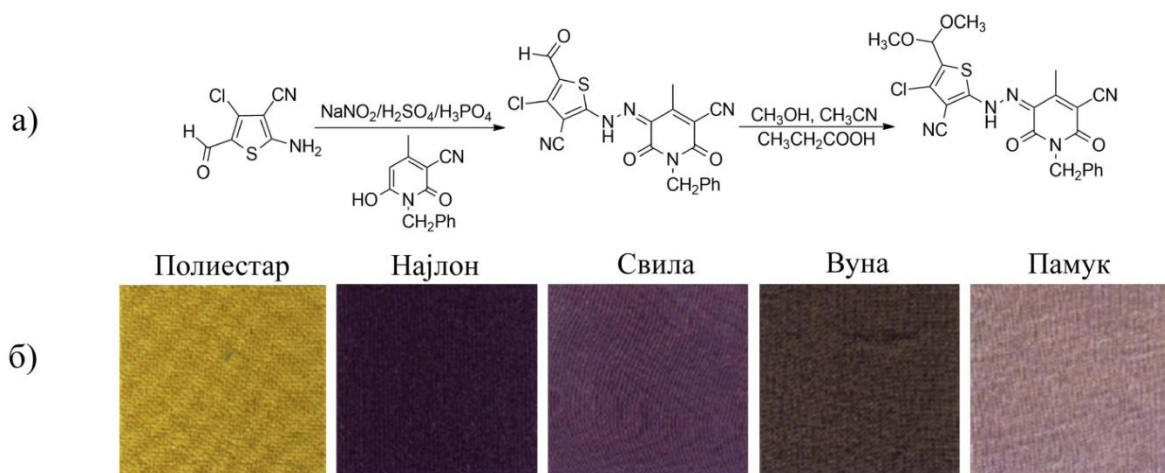
Слика 1.27. Структура и таутомерија *p*-нитро супституисане боје за бојење ПЕТ-а од стране Коха и сарадника

Према наводима из литературе,^{111,114} бојење се изводи у киселој средини, будући да су арилазо пиридонске боје нестабилне при вишим рН вриједностима. У циљу превазилажења овог проблема Цао (*Zhao*) и сарадници, развијају серије нових боја са побољшаном стабилношћу у ширем опсегу рН. У својим радовима поменуто група аутора успела је да постигне побољшану стабилност боја трансформацијом функционалних група (Слика 1.28). Истраживање је потекло из тежње да се побољшају услови бојења и пребаци фокус на дизајн и синтезу нових пиридонских боја са бољим перформансама бојења.^{111,114}



Слика 1.28. Модификација азо пиридонских боја зарад бољих перформанси бојења заобилажењем хидразонског облика

Одређене азо пиридонске боје могу се користити и као индикатори одређених текстилних материјала и тиме унаприједити методе идентификације влакана као што су оптичка микроскопија, тест сагоријевања и сл. Наиме, Ћиан (*Qian*) и сарадници развили су серију боја, гдје иста боја при бојењу текстилног материјала различитог хемијског састава даје различито обојење (Слика 1.29).¹¹⁵

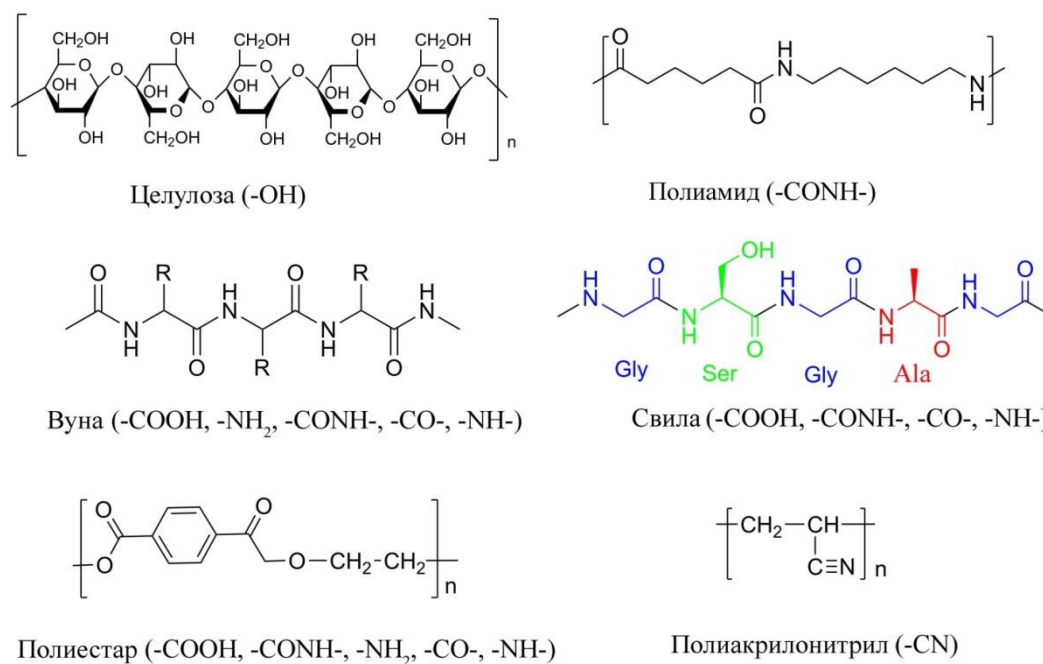


Слика 1.29. а) Синтеза боје коришћене за идентификацију влакана са б) фотографским приказом добијених обојених тканина

Боје на бази *N*-супституисаних пиридона, коришћене за бојење полиестара, показале су потенцијал за производњу заштитних текстилних материјала. Наиме, обојени полиестар поред заштите од UV зрачења, обезбеђује и заштиту против Грам-позитивних бактерија као што је *S. aureus*.¹¹⁶

1.3.2. Интеракције боја и текстилног материјала

С обзиром на то да бојењем текстилни материјал добија побољшан изглед и својства, тај процес је стар једнако као и цивилизација. С друге стране, на механизам адхезије боје на текстилни материјал утиче много фактора, па је он изузетно компликован. Бојење текстилног материјала зависи како од структуре боје, тако и од структуре текстилног материјала. Прије свега, потребно је да постоји привлачна сила између молекула боје и површине текстилног материјала, а оне се генерално могу подијелити на јонске и нејонске привлачне силе. Јачина појединачних или укупних интеракција боја-текстилни материјал одређује исход бојења, као и дуготрајност истог.^{117,118,119} Најчешће коришћена влакна у текстилној индустрији су: памук, свила, лан, вуна, јута и конопља као влакна природног поријекла, као и: ацетат, акрил, латекс, полиамид, полиестар, вискоза и сл., кад су у питању хемијска влакна.¹¹⁸ Природна влакна, вуна, памук, свила и кожа, као и полиамид имају терминалне функционалне групе $-NH_2$, $-COOH$ и $-OH$ које омогућавају везивање боје.¹²⁰ На Слици 1.30 приказане су структуре неких од најчешће коришћених влакана у текстилној индустрији, са назначеним функционалним групама које могу ступати у интеракције са бојама.¹¹⁸



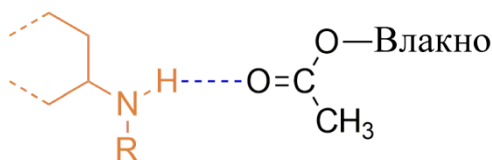
Слика 1.30. Структуре најчешће коришћених влакана у текстилној индустрији

Постоје различити типови молекулских интеракција које се успостављају између молекула боје и текстилног влакна. У нековалентне интеракције спадају:¹¹⁷

- Ван дер Валсове (*Van der Waals*) интеракције, као сума енергија одбијања и дисперзије;
- електростатичне интеракције, које подразумевају реакције између наелектрисања, али и водоничне везе;
- индуковане силе, интеракције између наелектрисања једног молекула и индукованог наелектрисања другог молекула;
- стабилизација трансфера шарже, интеракције између основног и побуђеног стања;
- солвофобне или хидрофобне интеракције.

Електростатичке интеракције између молекула боја и влакна могу се приказати на примјеру боја које посједују функционалне групе погодне за водонично везивање и ацетата целулозе (Слика 1.31). Наиме, у одсуству других интеракција, боје се везују за влакно

слабије него у случају када постоји нпр. више ригидних водоничних веза, што је случај са полиазо бојама које посједују више мјеста водоничног везивања.¹¹⁹



Слика 1.31. Примјер водоничне везе која се успоставља између боје и ацетата целулозе

Уколико нема стерних сметњи у структури боје или влакна, боје се за влакно могу везати Ван дер Валсовим силама. С друге стране уколико постоји развијен π -електронски систем, постоји могућност успостављања С–Н $\cdots\pi$ интеракција између боје и влакна.¹¹⁹ Када је ријеч о вуни, полиестру и свили, који садрже ароматичне прстенове у својој структури, треба додати могућност успостављања π – π интеракција.¹¹⁷ Уколико, поред водоничног везивања постоји могућност за стварање Ван дер Валсових интеракција између боје и влакна, таква боја се боље везује.¹¹⁹ Бојење полиамида, на примјер, своди се на успостављање низа интеракција између боје и влакна. Занимљиво је да, када се бојење врши у киселој средини, те интеракције се свде на електростатичке силе, док са порастом вриједности рН преовладавају хидрофобне и π – π интеракције.¹¹⁷

Механизам бојења може се подијелити у три категорије¹¹⁸

1. Успостављање јонских, ковалентних и водоничних веза између боје и влакна, као и интеракција типа дипол-дипол. Формирање тих веза зависи од врсте функционалних група, како у молекулу боје тако и у влакну;
2. неспецифичне интеракције јонске размјене или Ван дер Валсове силе;
3. у одсуству других интеракција, боја се може везати за влакно физичком адхезијом.

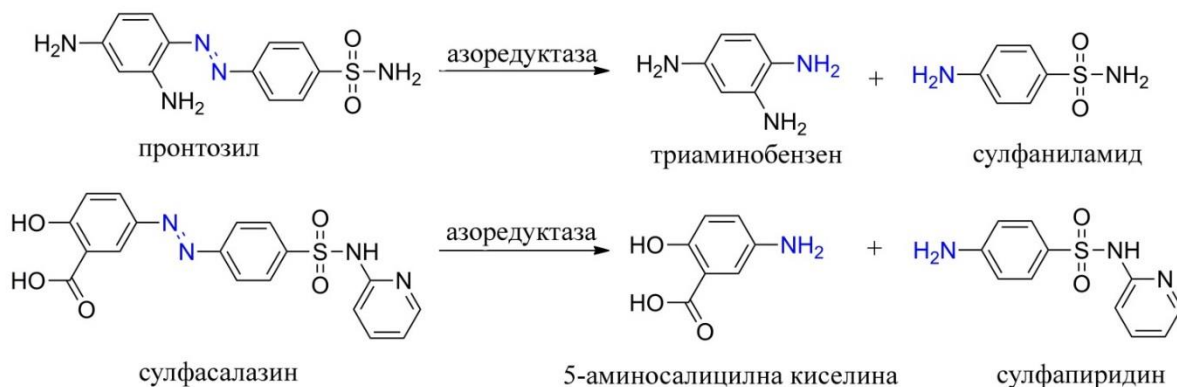
Везивање боје за влакно може се заснивати и на хидрофилним, односно хидрофобним интеракцијама као и формирању соли између влакна и боје.¹¹⁸ Многи текстилни материјали су амфотерног карактера (вуна, свила и полиамидна влакна, попут најлона) и садрже како базне, тако и киселе групе, примјера ради карбоксилна и амино-група могу ступати у интеракције са бојом.¹¹⁹

1.3.3. Биолошка активност азо боја

Будући да се свакодневно дијагностикују нова обољења, за многа од њих не постоје комерцијално доступни љекови. С друге стране, микроорганизми постају резистентни на исте, па је фармацеутска индустрија у константној потражњи за новим активним супстанцама.¹²¹

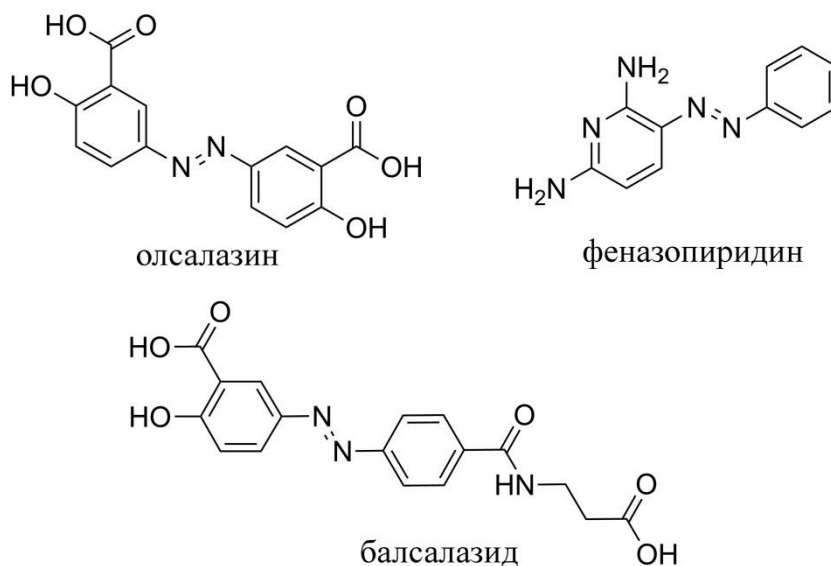
Азо боје су широко распрострањена обојена једињења, те је стога је неопходно осврнути се на биолошко дејство како тих једињења, тако и њихових деградационих производа. Наиме, азо веза показује низ термалних, хемијских и биолошких/фармацеутских својстава, па се неријетко налази у многим љековима и многим функционалним материјалима.¹²² Како раније студије показују, најчешће се, након уношења у организам, азо боје деградирају оксидо-редукционим реакцијама под дејством бактерија интестиналног тракта.¹²³ Азо боја, пронтозил, сматра се првим пролијеком који се ефективно користио у *in vivo* условима за инхибицију инфекције изазване бактеријама из породице стрептокока (*Streptococci*). Расвјетљавањем механизма дјеловања откривено је да бактерије интестиналног тракта заправо иницирају редуктивно раскидање азо везе, при чему активне компоненте настају као продукти редукције самог пронтозила (Слика 1.32). Комерцијалном употребом пронтозила као пролијека, азо веза се истиче у фокусу научне заједнице, посебно

у областима развоја пролијекова који у интеракцији са гастроинтестиналним бактеријама помажу у терапији обољења дебелог цријева.¹²³ Сулфасалазин (Слика 1.32) уведен је у клиничку праксу 1941. године као пролијек и од тада је неизоставан у лијечењу улцеративног колитиса. Ензимском редукцијом азо везе, сулфасалазина, настаје 5-аминосалицилна киселина, па се сматра да је пролијек специфичан за гастроинтестинални тракт.^{122,123} Лијек се користи још и у лијечењу инфламаторне болести цријева,¹²⁴ а истовремено испољава антиканцерогену активност према ћелијским линијама панкреаса MIA, PaCa-2 и PANC-1.¹²⁵ Поред сулфасалазина, постоје наводи да се балсалазид (Слика 1.33), антиинфламаторни лијек, може користити у инхибицији раста ћелија колоректалног карцинома, HCT116.¹²⁶



Слика 1.32. Структура и деградација Пронтозила и Сулфасалазина

Клинички антиинфламаторни пролијек, олсалазин (Слика 1.33), користи се за добијање тзв. паметних хидрогелова у синергији са трипептидима, при чему редукцијом азо везе долази до ослобађања 5-аминосалицилне киселине као активне супстанце.¹²⁷



Слика 1.33. Структуре неких пролијекова

Азо боје се, осим као љекови против рака и антиинфламаторни агенси посједују и инхибиторну активност према HIV.^{128,129}

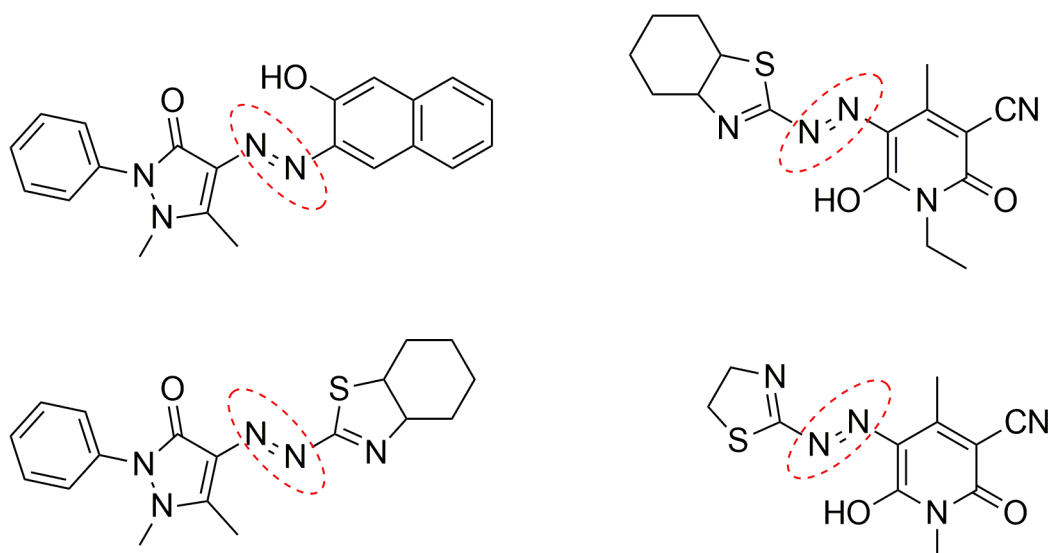
У новијим истраживањима искоришћена су својства азо боја, као што је изомерија, у циљу побољшања ефикасности комерцијалних антибиотика. Наиме, Аткинс (*Atkins*) и сарадници су испитали конверзију између линеарног *cis*- и ангуларног *trans*-облика полимера дисперзне црвене боје (DR1/PMMA – *Disperse Red 1 methacrylate*) и притом закључили да се антибиотици ампицилин и тетрациклин могу контролисано отпуштати из тог полимера

преласком једног изомера боје у други помоћу зелене свјетлости.¹³⁰ Азо боје на бази цикличног цијанина, издвајају се као потенцијални агенси у фотодинамичкој терапији за лијечење канцерогених обољења.¹³¹

Поједине азо боје испољавају антитуберкулозно дјеловање према *Mycobacterium tuberculosis*, што улива наду, с обзиром да тај микроорганизам постаје резистентан на комерцијано доступне антибиотике.¹²¹ Поред тога што се азо боје користе као прољекови, показано је да инхибирају раст MCF-7 ћелија (канцера дојке), као и HEL-a ћелија (канцера материце),¹³² што омогућава њихову примјену и у облику активне форме у терапији лијечења канцера.

Увођењем пиридинског језгра у структуру азо боја лако се постижу промене физичко-хемијских и фармаколошких својстава. Пиридинско језгро је саставни дио структуре многих витамина, коензима и алкалоида и доприноси растворљивости, што се може искористити и при дизајну нових љекова из групе пиридонских азо боја. Као привилегована јединица грађе, пиридински прстен се може наћи у великом броју молекула који се испитују за лијечење болести као што су канцер, дијабетес, хиперпигментације, улцер, туберкулоза, хиперплазија.¹³³ Замјена дијела структуре неког лијека пиридинским језгром може обезбиједити растворљивост у води неопходну за оралну и инјекциону примјену.¹³⁴

У последњој деценији пиридонске азо боје налазе се у центру многих испитивања с обзиром да је нађено да испољавају антифунгалну, антибактеријску, антиинфламаторну, антиконвулзивну, аналгетску активност као и могућност везивања за ДНК молекуле.^{133,135}

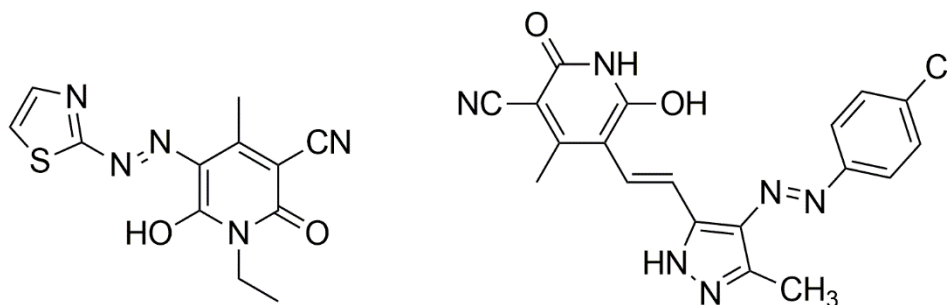


Слика 1.34. Структуре азо боја које имају способност везивања за ДНК

5-(4-Хидроксифенилазо)-3-цијано-6-хидрокси-4-метил-1-пропил-2-пиридон и 5-тиазолил-3-цијано-6-хидрокси-4-метил-1-пропил-2-пиридон испољавају значајну активност према Грам-позитивним бактеријама (*Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*). Уколико као супституент у фенилном прстену имају метил-групу, умјесто хидроксилне, та једињења не показују активност ка наведеним сојевима. Из серије 5-(4-арилазо)-3-цијано-1,4-диетил-6-хидрокси-2-пиридона већина не испољава антимикуробну активност према Грам-негативним бактеријама као што су *Escherichia coli*, *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, са изузетком хидрокси- и несупституисаног деривата. С друге стране, метокси- и хлоровани деривати посједују антифунгалну активност.¹³⁶

Показано је да боје на бази 3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона (Слика 1.35) показују антибактеријску активност према сојевима *Pseudomonas aeruginosa* и *Streptococcus faecalis*, као и антифунгалну према *Candida utilis*.^{137,138} Уз то је показано да такве боје

инхибирају раст патогених микроорганизама интеракцијама са њиховом ДНК.¹³⁸ Неке пиридонске боје показују антимикотичку активност ка *M. tuberculosis*.¹³⁵

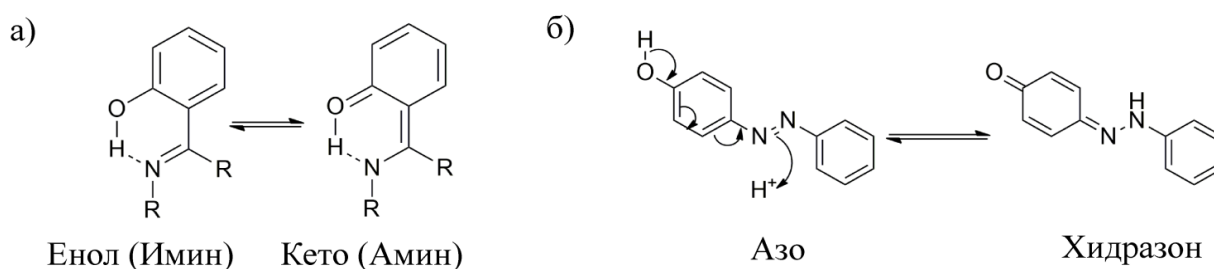


Слика 1.35. Структуре моно- и дисазо пиридонских боја са значајним антимикробним дејством

Боје на бази 3-цијано-6-хидрокси-1-етил-4-метил-2-пиридона, као и боје на бази 3-цијано-6-хидрокси-1,4-диетил-2-пиридона показују добру антиоксидативну активност у поређењу са стандардом (витамин Ц).^{139,106,121} У серији боја на бази 1-карбоксиметил-3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона, боје које садрже електрон-донорске супституенте у диазо-компоненти показују знатно већу антиоксидативну активност у поређењу са несупституисаним, односно оним које садрже електрон-акцепторске супституенте.¹⁴⁰

1.4. Таутомерија као својство азо боја са освртом на азо пиридонске боје

У зависности од супституената присутних на прстену, азо боје посједују различита физичка и хемијска својства, као што су растворљивост, обојеност, постојаност на свјетлост и мокре обраде и слично. Одређени супституенти одређују постојање феномена таутомерије који је једнако значајан како са теоријског аспекта, тако и са аспекта примјене азо боја. Сходно томе, азо боје подлијежу различитим облицима таутомерије: азо-хидразон, азо-имино и азонијум-амонијум (Слика 1.36).^{73,141} Наиме, таутомерија се може дефинисати као реверзибилно интрамолекуларско премијештање, при којем долази до промјене електронске густине на одређеним атомима или атомским групама.^{73,141} Таутомери представљају „камелеоне” међу органским једињењима који при незнатној промјени услова у којима се молекул налази имају способност да промјене грађу скелета, те да се потом врате у првобитно стање након што се услови поново промијене.^{73,142,143}



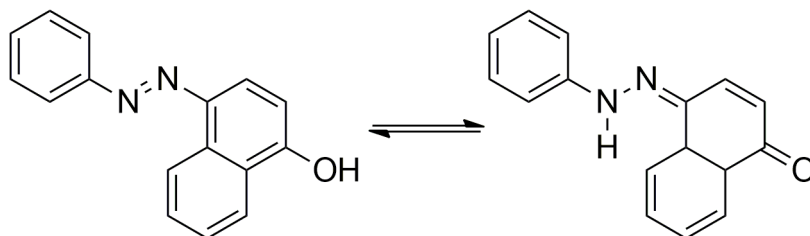
Слика 1.36. а) Кето-енол и б) азо-хидразон таутомерија азо боја

Најчешћи вид таутомерије представља прототопна таутомерија, односно интрамолекуларска прототопија која подразумијева премијештање атома водоника. Иако мали број органских молекула подлијеже прототропној таутомерији, она се сматра једним од најважнијих феномена у органској хемији, и дефинише као: „додатак протона на једном

мјесту у молекулу и истовремено губитак протона на другом”.¹⁴⁴ У случајевима када је у структури молекула са азо хромофором коњугована протон донорска група, као што су –ОН и –NH– групе, боја подлијеже прототропној азо-хидразон таутомерији.^{145,141} За постојање таутомерне равнотеже таквог типа, неопходан је протон који има могућност интрамолекулског премијештања. У структури пиридонских азо боја тај атом водоника потиче управо од –ОН или –NHR групе, те отуда и повезивање азо-хидразон таутомерија са успостављањем интрамолекулске водоничне везе.^{73,96,142}

Механизам таутомерије код азо боја није разјашњен упркос великом броју истраживања која су му посвећена. Наиме, слободан електронски пар на атому азота азо-групе омогућава два начина изомеризације: *i*) ротацију (торзију) око централне –N=N– везе, што подразумијева раскидање π -везе и *ii*) инверзију преко прелазног стања у којем π -веза остаје непромијењена.¹⁴⁶

Претечом таутомерије сматра се Либерманов (*Liebermann*) постулат да протон хидроксилне групе 1-фенилазо-2-нафтола има могућност да се веже за атом азота азо-групе, што су касније потврдили Цинке (*Zincke*) и Биндевалд (*Bindewald*) тако што су исти производ добили купловањем бензендиазонијум-хлорида и 1-нафтола, односно кондензовањем фенилхидразина са 1,4-нафтохиноном 1884. године (Слика 1.37). Како су постојали хемијски докази за хидрокси-, као и за карбонилну-функционалност молекула, Кун (*Kuhn*) и Бар (*Bar*) су накнадно закључили да се ради о таутомерним облицима. Показано је да постоји директна веза између таутомерије и постојаности на свјетлост, те да хидразонски облик чини боју постојанијом.^{142,145}

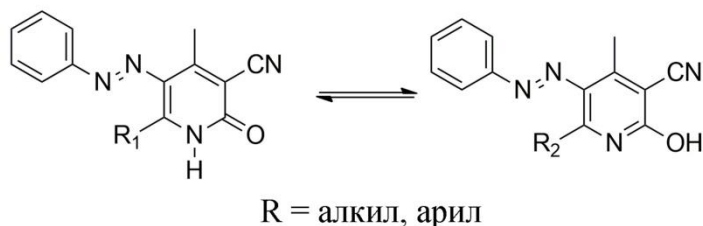


Слика 1.37. Таутомерна равнотежа 4-фенилазонафтола и 1,4-нафтохинон фенилхидразона

Као што је већ речено, положај равнотеже утиче на основна својства боје, па је одређивање доминантног таутомерног облика како у кристалном стању, тако и у растворима, важна ставка. Наиме, хидразонски облик апсорбује свјетлост на вишим таласним дужинама, па је обично комерцијално значајнији.⁷³ Азо облик, у поређењу са одговарајућим хидразонским, од структуре преко својстава показује разлике не само у обојењу, већ и кад је у питању економска оправданост коришћења боје и постојаност на мокре обраде, свјетлост, зној и сл.¹⁴⁷ С друге стране интрамолекулски трансфер протона битно мијења електронску конфигурацију молекула, па може постојати велика разлика у Стоксовом (*Stokes*) помјерају међу таутомерима, што условљава и њихово коришћење као ласерских боја, сензора јона метала и сл.¹⁴⁸ Промјена структуре за собом повлачи и промјену физичко-хемијских својстава једињења, па је такав трансфер протона значајан не само у науци, већ и у дизајну љекова и технологији. За одређивање доминантног таутомерног облика користе се различите методе међу којима су најзначајније, с једне стране, експерименталне NMR, FT-IR, UV-Vis и флуоресцентна спектроскопија, као и рендгенска структурна анализа, и с друге стране квантно-хемијски прорачуни.^{73,142,143}

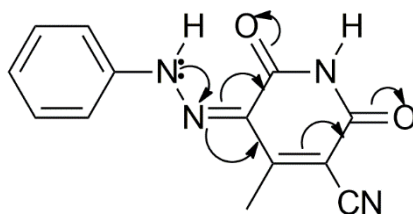
Два вида таутомерије својствена су арилазо пиридонским бојама: кето-енолна, која потиче од пиридонског прстена, и азо-хидразон.^{141,148} Уколико се у положају 6 налази алкил-или арил-група, боје подлијежу кето-енолној таутомерији (Слика 1.38). Положај равнотеже таутомерних облика зависи како од структуре једињења, тако и од средине у којој се једињење налази.¹⁴⁸ У протичним и неполарним апротичним растварачима, јаке електрон-донорске, као и умјерене електрон-акцепторске групе фаворизују пиридонски облик, док се

смјеша таутомера појављује у поларним апротичним растварачима. С друге стране, 2-хидроксипиридински облик фаворизују јаке електрон-акцепторске групе. Показано је и да повећање поларности и могућност растварача да гради водоничне везе (HBD, енгл. *hydrogen bond donor*) помјера равнотежу ка пиридонском облику, с обзиром да HBD растварачи стабилизују оксо-облик, док растварачи који се понашају као акцептори водоничне везе (HBA, енгл. *hydrogen bond acceptor*) стабилизују хидроксипиридин.^{141,149}



Слика 1.38. Кето-енолна таутомерија арилазо пиридонских боја

С друге стране, уколико је хидроксилна група у *o*- и/или *p*-положају у односу на азо хромофору, такве боје показују азо-хидразон таутомерију. Велики број истраживања наводи да пиридонске азо боје, у чврстом стању, постоје у хидразонском облику^{148,150} док се у раствору налази смјеша таутомера.^{73,141} Узимајући у обзир њен електрон-акцепторски карактер, утврђено је да је азо-група стабилизована присуством електрон-донора. Насупрот томе, имино-група хидразонског облика, као донор електрона, стабилизује се увођењем електрон-акцептора у структуру молекула.¹⁴¹ DFT прорачуни, као и UV-Vis спектрофотометрија, потврђују да таутомерна равнотежа зависи и од супституената на фенилном језгру, те да исти имају јачи ефекат на коњугацију између азо-групе и пиридонског прстена него на коњугацију између азо- и фенил-групе.¹⁴⁸ Прецизније, испитивањем боја добијених из 1,4-диметил-6-хидрокси-3-цијано-2-пиридона, осим што је утврђено постојање искључиво хидразонског облика у чврстом стању, показано је и да главну хромофору чине хидразонски остатак и пиридонски прстен, док фенил-група има секундарни утицај, тј. електронска густина се преноси са хидразонске имино-групе ($-\text{NH}=\text{N}-$) на карбонилне групе пиридоновог прстена.¹⁵¹ Касније је утврђено да се електронска густина доминантно преноси до карбонилне групе у положају 2 и цијано-групе на примјеру 5-(4--метоксифенилазо)-3-цијано-1-етил-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона (Слика 1.39).⁷³



Слика 1.39. Пренос електронске густине на примјеру 5-фенилазо-4-метил-3-цијано-6-хидрокси-2-пиридона

1.4.1. Утврђивање положаја азо-хидразон таутомерне равнотеже

Мноштво квантно-хемијских прорачуна, на основу укупне и релативне укупне енергије азо и хидразонског облика, показује да је хидразонски облик доминантан у односу на азо у гасовитој фази. Енергетска разлика НОМО и LUMO орбитала, као индикатор стабилности облика, потврђује да је хидразонски облик стабилнији у односу на азо облик.

Наиме, енергетска разлика између наведених орбитала код азо облика је мања, што га чини поларизабилнијим, реактивнијим и кинетички нестабилнијим.¹¹⁰

Када је ријеч о чврстом стању, многа истраживања сугеришу постојање искључиво хидразонског таутомерног облика.^{28,140,150} Хидразонски облик у чврстом стању потврђен је рендгенском структурном анализом, као и на основу FTIR спектра.¹⁵⁰ FTIR спектри посједују два карактеристична, оштра и уска пика на око 1600 cm^{-1} , што је у складу са теоријски израчунатим вриједностима, и потичу од вибрација карбонилних група. Осим тога, пик на око 3400 cm^{-1} , који се приписује вибрацијама имино N–H групе хидразонског облика, у складу је са оптимизованом геометријом тог облика, што представља још једну потврду хидразонског таутомерног облика.^{28,73,110,140,141} Додатно, у деутерисаним растварачима CDCl_3 и $\text{DMSO-}d_6$, хемијски помјераји протона између 14–16 ppm, у ^1H NMR спектрима, такође указују на хидразонски облик, као и хемијски помјераји ^{13}C спектра на око 160 ppm, који одговарају C2- и C6-атомима.⁷³

Када је ријеч о утврђивању положаја таутомерне равнотеже у раствору, најчешће коришћена метода је UV-Vis спектроскопија која омогућава рад у многобројним растварачима, различитим температурним опсезима и притом је економична и лако оперативна. Наиме, пионирски кораци у утврђивању таутомерије ослањали су се на промјену обојености, самим тим, на UV-Vis спектроскопију.¹⁵² Таутомерна равнотежа у раствору зависи од многих фактора, као што су: поларност и протичност растварача, концентрација H^+ јона, односно pH вриједност раствора, температура, а у неким случајевима и концентрација раствора и присуство јона метала. Проучавањем утицаја супституената, показано је да супституенти на фенилном језгру утичу на помјерање апсорпционих максимума боја, за разлику од супституента на атому азота пиридоновог прстена. Најнаглашенији утицај имају супституенти у *p*-положају фенилног језгра.^{73,141} Положај, облик и интезитет апсорпционог максимума боје умногоме зависе од поларности растварача услед успостављања интермолекулских интеракција растварача и боје као што су интеракције типа: јон-дипол, дипол-дипол, водоничне везе и сл. Те интеракције имају тенденцију да промијене енергетску разлику између основног и побуђеног стања једињења које садржи азо хромофору.¹⁵³ С повећањем поларности растварача, апсорпциони максимуми се помјерају батохромно, будући да је побуђено стање стабилизовано солватацијом.^{149,154} С друге стране неполарни растварачи помјерају апсорпционе максимуме ка нижим таласним дужинама.¹⁴⁰ У протичним и неполарним апротичним растварачима као што су алкохоли, диоксан, тетрахидрофуран и ацетонитрил, према наводима Алимарија (*Alimari*) и сарадника, електрон-донорски, као и умјерени електрон-акцепторски супституенти показују једну апсорпциону траку, која се приписује хидразонском облику, док присуство јаким електрон-акцептора доводи до појаве друге апсорпционе траке у спектру.¹⁴⁹ И електрон-донорске и електрон-акцепторске групе у *p*-положају бензеновог језгра, батохромно помијерају апсорпционе максимуме, прве услед позитивног резонанционог ефекта, док код других негативан резонанциони ефекат доводи до „супротстављања” групе проширеној коњугацији електрона и одсуства очекиваног хипсохромног помјераја.^{73,141} Уколико долази до хипсохромног помјераја, он је занемарљив.¹⁴⁰ У DMF и DMA, као јако базним растварачима високе релативне пермитивности, пиридонске боје постоје у оба таутомера.¹⁴⁹

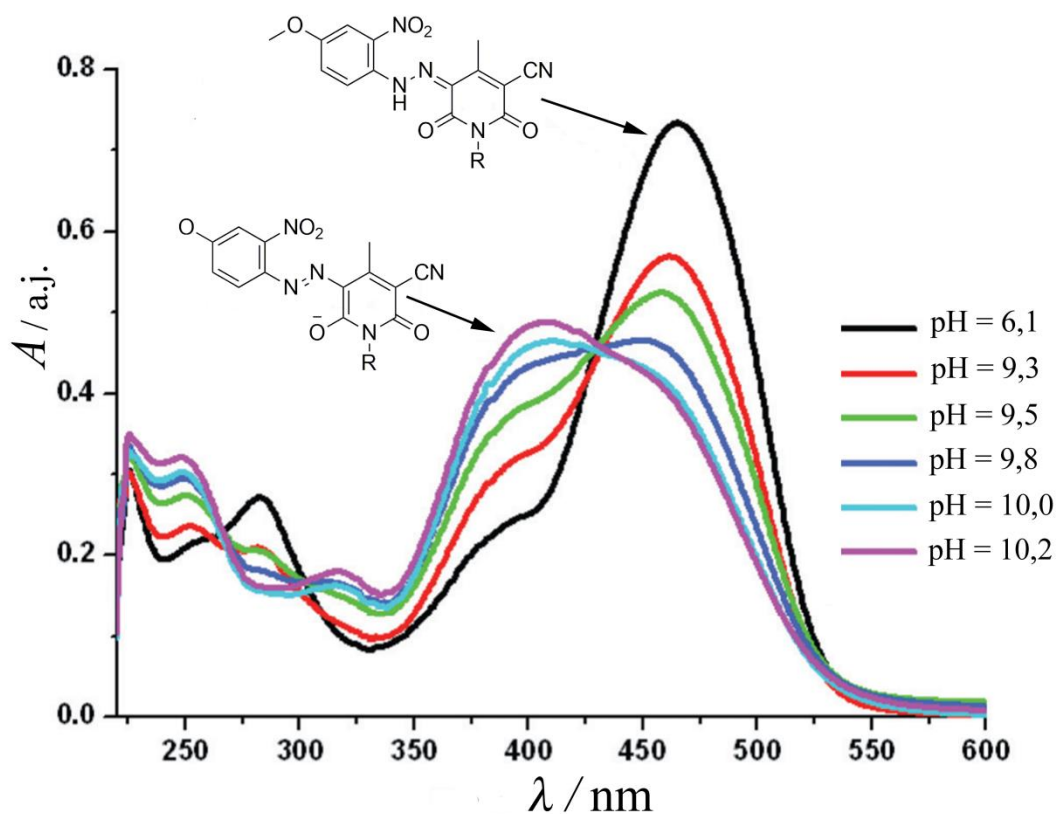
У зависности од присутног супституента, апсорпциони максимум азо ањонског облика пиридонске азо боје може се налазити на вишој или нижој таласној дужини у односу апсорпциони максимум хидразонског. Наиме, присуство електрон-акцепторских супституента одређује појаву апсорпционог максимума који одговара ањонском облику на вишим таласним дужинама у односу на хидразонски. С друге стране, присуство електрон-донора на фенилном језгру диктира појаву апсорпционог максимума ањонског облика на нижим таласним дужинама у односу на хидразонски.¹⁴⁰

1.4.2. Како промјена рН утиче на таутомерну равнотежу и UV-Vis спектре?

Према подацима из литературе, равнотежа између хидразонског и азо анјонског облика је последица јонизације. Наиме, Пенг (*Peng*) и сарадници су показали да положај хидразон-азо анјон равнотеже зависи од својстава растварача. У протон донорским растварачима као што су хлороформ и сирћетна киселина, као доминантан облик појављује се хидразонски, док азо анјонски облик преовладава у протон акцепторским растварачима као што су DMF, DMSO, пиперидин и слично. Смјеша облика постоји у ацетону, циклохексанону и бензену. Како је наведено, удио анјонског облика расте у зависности од коришћеног растварача на следећи начин: сирћетна киселина < хлороформ < бензен < ацетон < циклохексанон < етанол < DMSO < метанол < DMF < пиридин. Примјетно је да киселост опада, што је у сагласности са ефектом растварача на феномен јонизације.¹⁵⁵

Чен (*Chen*) и сарадници су у свом раду испитивали равнотежу између хидразонског и азо анјонског облика титрацијом амонијаком (Слика 1.40). Они су закључили да разлика удјела хидразон/азо анјон значајно опада са порастом рН вриједности, тј. да је хидразонски облик доминантан у неутралној и киселој средини, а да на рН вриједностима већим од 9 депротонирани облик постаје доминантан, иако није могуће постићи потпуну конверзију хидразона у азо анјон.¹⁴⁷

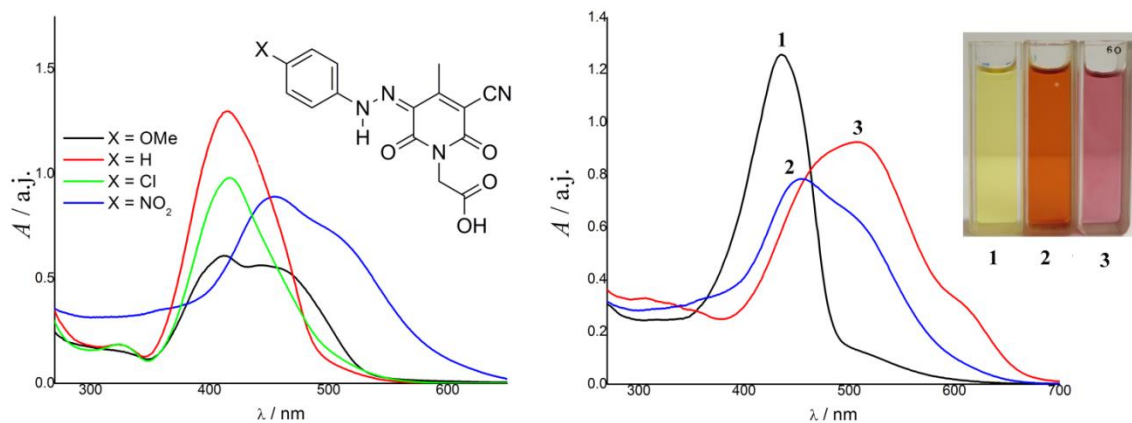
Исти феномен уочили су и Карци (*Karci*) као и Достанић са сарадницима на примјерима 5-[3'-метил-4'-(супституисаних фенилазо)-1'-*H*-пиразол-5'-илазо]-3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона¹³⁷ и 5-(4-супституисаних арилазо)-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона.¹⁵⁶



Слика 1.40. Утицај промјене рН вриједности на азо анјон-хидразон равнотежу

Азо анјонски облик, у зависности од структуре молекула, може се налазити на вишим или нижим таласним дужинама у односу на хидразонски.⁷³ На примјеру 5-(4-супституисаних фенилазо)-1-карбоксиметил-3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридона показано је да електрон-акцепторске групе на фенилном језгру стабилизују азо анјонски облик молекула

делокализацијом, повећавајући електронску густину, што као резултат даје апсорпциони максимум на вишим таласним дужинама у односу на хидразонски. С друге стране електрон-донорски супституенти спречавају трансфер наелектрисања у анјону дестабилишући га, па се максимум тог облика хипсохромно помјера у односу на хидразонски. Иако имају јак негативан индуктивни ефекат, халогени супституенти (-Cl и -Br) такође доводе до дестабилизације анјона својим доминантним позитивним резонанционим ефектом (Слика 1.41).¹⁴⁰



Слика 1.41. а) Утицај супституента у *p*-положају фенилног језгра на положај UV-Vis апсорпционог максимума боје б) Утицај промјене рН вриједности на положај равнотеже *p*-нитро супституисане боје

2. Експериментални дио

2.1. Материјали и методе

Хемикалије коришћене за синтезу:

- 2-хлорацетамин, $\geq 98,00$ %, Sigma-Aldrich
- *N,N*-диметилформаид, р.а., Lachner
- Пиридин, $\geq 99,50$ %, Fluka
- 3,5-диметил-пиридин, 98,00 %, Fluka
- 2,6-диметил-пиридин, 98,00 %, Fluka
- етил-ацетоацетат, $\geq 97,00$ %, Acros Organics
- метанол, $> 99,99$ %, Acros
- натријум-хидроксид, $\geq 98,00$ %, Sigma-Aldrich
- ацетон, 99,50 %, Зорка Шабач
- сирћетна киселина, 99,50 %, Sigma-Aldrich
- калијум-хидроксид, $> 98,00$ %, Sigma-Aldrich
- хлороводонична киселина, р.а., Merck
- етанол, $> 99,50$ %, Hemos
- натријум-нитрит, $> 98,00$ %, Acros Organics
- анилин, $> 98,00$ %, Fluka
- *p*-анизидин, $> 98,00$ %, Fluka
- 4-нитроанилин, $> 98,00$ %, Fluka
- 4-хлоранилин, $> 97,00$ %, Fluka
- *p*-аминофенол, $> 97,00$ %, Fluka
- *p*-толуидин, $> 99,00$ %, Fluka
- 4-броманилин, $> 98,00$ %, Fluka
- 4-јоданилин, $> 98,00$ %, Fluka
- 4-аминобензонитрил, $> 97,00$ %, Fluka
- 2,4-динитроанилин, $\geq 98,00$ %, Acros Organics
- 3,5-динитроанилин, $\geq 98,00$ %, Acros Organics
- 2,4-диметиланилин, $> 98,00$ %, Fluka
- 3,5-диметиланилин, $\geq 98,00$ %, Acros Organics
- 2,4-диметоксианилин, $> 97,00$ %, Merck
- 2,6-дихлоранилин, $> 98,00$ %, Fluka
- 3,5-дихлоранилин, $> 97,00$ %, Sigma-Aldrich
- деминерализована вода, Millipore-Waters Milli-Q

Растварачи коришћени за снимање апсорпционих спектра:

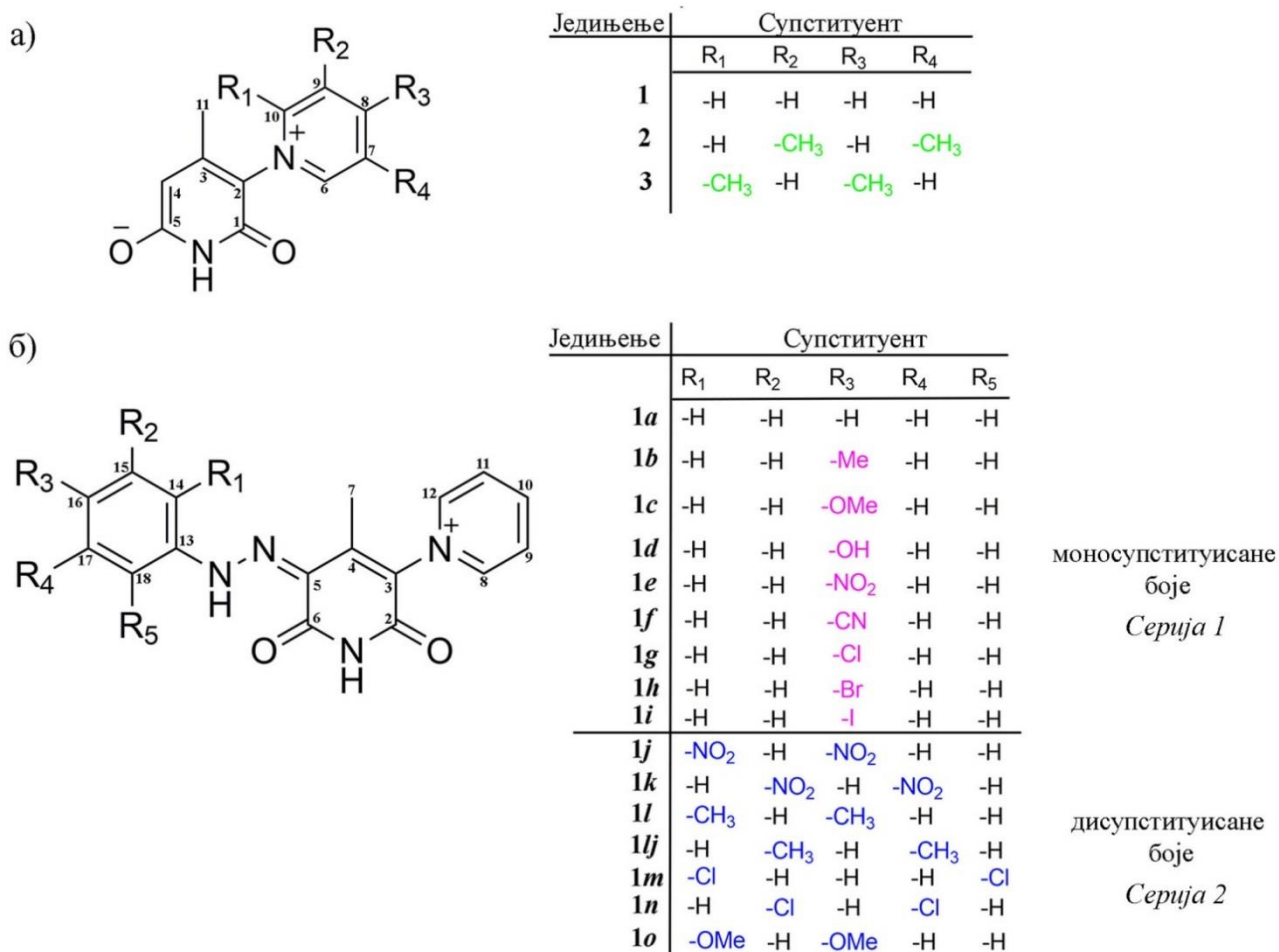
- диметил-сулфоксид, $> 97,00$ %, Merck
- *N,N*-диметилформаид, $> 99,90$ %, Riedel-de Haën
- етанол, $\geq 99,90$ %, Sigma-Aldrich

Синтетисани пиридини, поред основних метода карактеризације: температура топљења, елементална анализа, ATR-FTIR, ^1H и ^{13}C NMR, UV-Vis спектрофотометријама и ESI-MS спектроскопијама, окарактерисани су још и рендгенском структурном анализом. С друге стране, за карактеризацију боја коришћене су наведене методе спектроскопије и спектрофотометрије. За одређивање температуре топљења коришћен је апарат Stuart SMP30 са тачношћу на двије децимале, док је елементална анализа (CHN микроанализа) урађена на Vario EL III елементалном анализатору. За добијање спектра инфрацрвене спектроскопије са Фуријеовом трансформацијом у опсегу од 4000 до 500 cm^{-1} коришћен је Фуријеов Nicolet™ iS™ 10 (Thermo Fisher Scientific) са техником пригушене укупне рефлексије (ATR). ^1H и ^{13}C NMR спектри снимљени су на Bruker Ascend 400 (400 Hz и 100 Hz) у DMSO- d_6 , а

хемијски помјераји (δ) изражени у ppm, при чему је тетраметилсилан (TMS) коришћен као стандард. Примјеном јонизационе технике електроспреј јонизације (ESI) на квадруполном јонски трап LCQ Advantage (Thermo Fisher Scientific) масеном спектрофотометру, у позитивном и негативном моду, добијени су масени спектри, док су UV-Vis апсорпциони спектри добијени снимањем на собној температури на Shimadzu 1700 спектрофотометру, а концентрација једињења била је $5 \cdot 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ за боје, и $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$ за пиридоне.

2.2. Синтеза

У оквиру ове дисертације синтетисана су три деривата 2-пиридона (Слика 2.1а – **1,2,3**) и добијени њихови хидрати у облику монокристала. 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (**1**) коришћен је као прекурсор за синтезу девет боја са супституентом у *p*-положају фенолног језгра (**1a-i**) и седам боја са дисупституисаним фенолним језгром (**1j-o**) (Слика 2.1б). Синтеза пиридона изведена је Гуареши-Торпеовим поступком циклизације,⁵⁷ док је синтеза боја изведена класичним поступком диазо-купловања.¹⁵⁷ Ознаке на Слици 2.1 одговарају нумерацији у карактеризацији једињења.

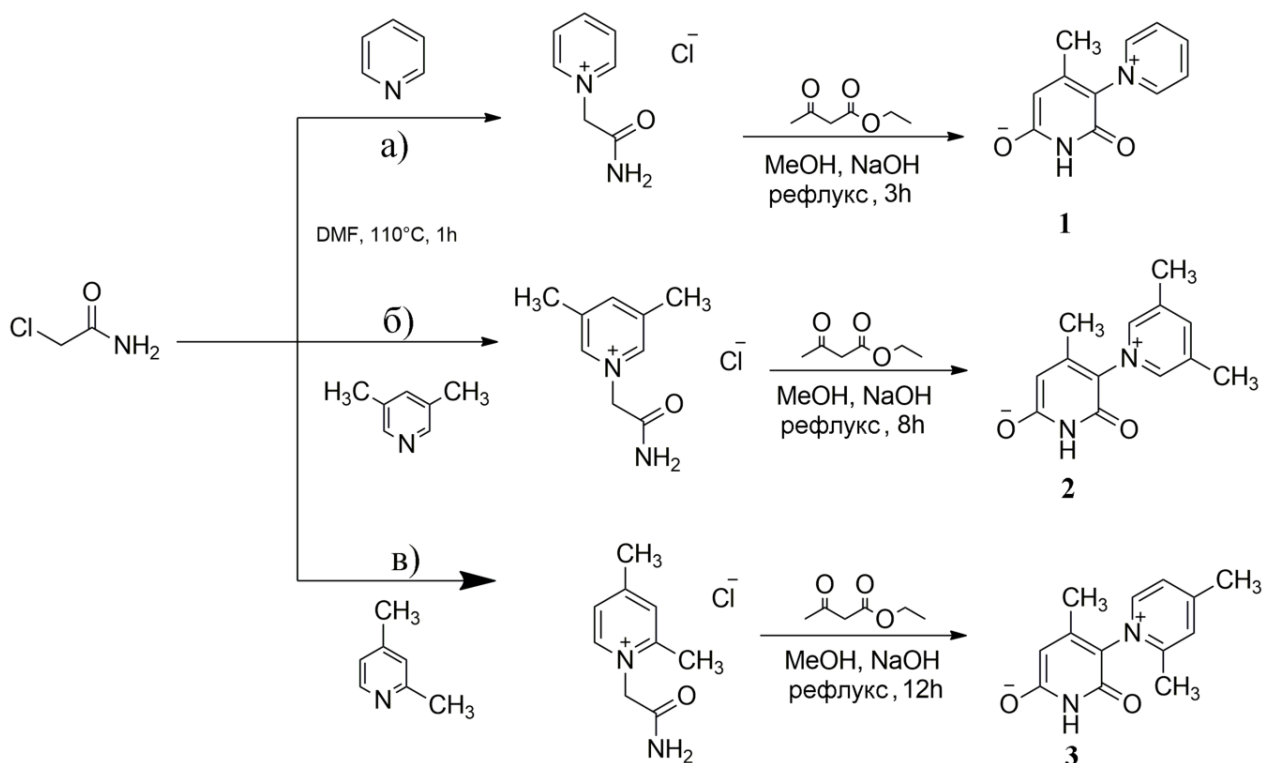


Слика 2.1. Структуре синтетисаних а) деривата 2-пиридона б) азо боја

2.2.1. Синтеза деривата 2-пиридона

Синтеза 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон дихидрата ($1 \cdot 2H_2O$):

Пиридоци су синтетисани по модификованој литературној процедури,¹⁵⁸ која се састоји из два корака, приказаној на Слици 2.2а. У првом кораку добија се амид реакцијом 0,42 mol 2-хлорацетамида и 0,28 mol пиридина у раствору DMF (54 ml). Реакција се одиграва 1 h на температури од 110° C. Добијени 1-(2-амино-2-оксоетил)-пиридинијум-хлорид, излије се у ацетон, након чега се филтрира и рекристалише, при чему се добија 15 g чврсте кристалне супстанце. У следећем кораку, у метанолу (114,1 ml), 0,1 mol 1-(2-амино-2-оксоетил)-пиридинијум-хлорида реагује са 11,14 ml етил-ацетоацетата уз додатак раствора натријум-хидроксида (35,8 g у 90,5 ml воде). Реакција се одиграва уз рефлукс и њен ток се прати танкослојном хроматографијом током 3 h. Добијени талог се издваја филтрацијом. После рекристализације из етанола добијен је чист 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон. Кристална супстанца жуте боје добијена је у приносу од 78 % ($1 \cdot 2H_2O$): т.т. > 300 °C; израчунато за $C_{11}H_{10}N_2O_2$ (%): C, 65,34; H, 4,98; N, 13,85; нађено (%): C, 65,50; H, 5,01; N, 13,79; FTIR (ATR, ν / cm^{-1}): 3339 (O–H), 3353 (N–H), 1623, 1582 (C=O); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 1,78 ppm (s, 3H, CH₃), 4,90 (s, 1H, C4), 8,08 (t, $J = 6$ Hz, 2H, пиридинијум), 8,52 (t, $J = 6$ Hz, 1H, пиридинијум), 8,52 (t, $J = 6$ Hz, 1H, пиридинијум), 8,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H, пиридинијум), 9,81 (s, 1H, N–H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 17,98 ppm (CH₃), 96,56 (C4), 112,34 (C2), 127,7 (C7, C9), 144,3 (C8), 145,3 (C3), 148,6 (C6, C10), 159,16 (C1), 164,10 (C5); MS (ЕСИ, m/z): вриједност израчуната за $C_{11}H_{10}N_2O_2 + H^+$: 203,08 [M+H]⁺, добијена вриједност: 203,27; израчуната вриједност за $C_{22}H_{20}N_4O_4 + Na^+$: 427,14 [2M+Na]⁺, добијена вриједност: 426,99; израчуната вриједност за $C_{33}H_{30}N_6O_6 + Na^+$: 629,21 [3M+Na]⁺, добијена вриједност: 628,92; UV-Vis (λ_{max}/nm (log ($\epsilon / dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$))): 320 (3,83).



Слика 2.2. Синтеза пиридона 1, 2 и 3

Синтеза 6-хидрокси-4-метил-3-(3,5-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридон тетрахидрата (2·4H₂O):

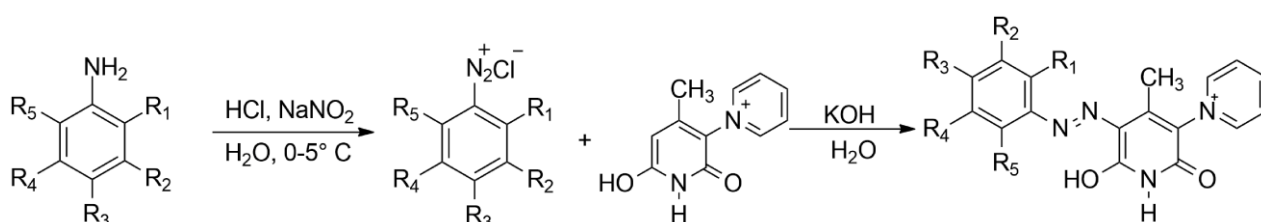
Синтеза једињења **2** аналогна је синтези једињења **1** и приказана на Слици 2.2б. У балон опремљен повратним хладњаком 5,3 mmol 2-хлорацетамида раствори се у 2,1 ml DMF. Након растварања, дода се еквимоларна количина 3,5-диметилпиридина и смјеша загријева 7,5 h и на 110° C. Добијени 1-(2-амино-2-оксоетил)-3,5-диметил-пиридинијум-хлорид након изливања у ацетон и филтрације се рекристалише из етанола, при чему се добија беж прашкаста супстанца. У другом кораку 3,0 mmol 1-(2-амино-2-оксоетил)-3,5-диметил-пиридинијум-хлорида помијеша се са 3,13 ml етил-ацетоацетата и раствори у 18,11 ml метанола уз додаток раствора натријум-хидроксида (0,982 g у 2,5 ml воде). Реакција се одиграва 7 h уз рефлукс, након чега се реакциона смјеша охлади до собне температуре. 6-Хидрокси-4-метил-3-(3,5-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридон је добијен упаравањем вишка растварача. Након рекристализације из етанола добијена је кристална супстанца наранцасте боје у приносу од 75 % (**2·4H₂O**): т.т. > 300 °C; израчунато за C₁₃H₁₄N₂O₂ (%): C, 67,81; H, 6,13; N, 12,17; нађено (%): C, 68,04; H, 5,98; N, 12,20; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3297 (O–H), 1602, 1583 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,74 (s, 3H, CH₃ пиридон), 2,45 (s, 6H, CH₃ пиридинијум), 4,86 (s, 1H, C4), 8,23 (s, 1H, пиридинијум), 8,60 (s, 2H, пиридинијум), 9,71 (s, 1H, N–H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 17,98 ppm (CH₃, пиридон), 31,2 (CH₃, пиридинијум), 96,5 (C4), 112,5 (C2), 127,7 (C7, C9), 144,3 (C8), 145,3 (C3), 148,6 (C6, C10), 159,1 (C1), 164,1 (C5); MS (ЕСИ, *m/z*): вриједност израчуната за C₁₃H₁₄N₂O₂+H⁺: 231,11 [M+H]⁺, добијена вриједност: 231,29; израчуната вриједност за C₁₃H₁₄N₂O₂+Na⁺: 253,10 [M+Na]⁺, добијена вриједност: 253,20; израчуната вриједност за C₂₆H₂₈N₄O₄+Na⁺: 483,20 [2M+Na]⁺, добијена: 483,05 [2M+Na]⁺; UV-Vis (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³ mol⁻¹ cm⁻¹)): 324 (4,59).

Синтеза 6-хидрокси-4-метил-3-(2,4-диметилпиридинијум-1-ил)-2-пиридон дихидрата (3·2H₂O):

Синтеза једињења **3** аналогна је претходно синтетисаним једињењима (Слика 2.2в). У првом кораку, 2-хлорацетамиду (5,35 mmol) раствореном у 1,1 ml DMF дода се 5,35 mmol 2,4-диметил-пиридина и загријева 6 h на 110° C. Након филтрације и испирања етанолом, производ се прекристалише из етанола након чега се добија производ у облику праха сиве боје. Затим се 4 mmol 1-(2-амино-2-оксоетил)-2,4-диметил-пиридинијум-хлорида раствори у 17,4 ml метанола са 4,14 ml етил-ацетоацетата са додатком раствора натријум-хидроксида (1,3 g у 3,3 ml воде). Реакција се одиграва 12 h уз рефлукс, након чега се растварач упари и тиме издвоји производ. После прекристализације добија се мрка кристална супстанца у приносу од 62 % (**3·2H₂O**): т.т. > 300 °C; израчунато за C₁₃H₁₄N₂O₂ (%): C, 67,81; H, 6,13; N, 12,17; нађено (%): C, 67,54; H, 6,01; N, 11,98; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3378 (N–H), 1697, 1571 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 1,76 (s, 3H, CH₃ пиридон), 2,45 (s, 6H, CH₃ пиридинијум), 4,88 (s, 1H, C4), 8,50 (s, 1H; пиридинијум), 8,88 (s, 2H, пиридинијум), 9,30 (s, 1H, N–H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 13,7 (CH₃, пиридон), 21,8 (CH₃, пиридинијум), 96,5 (C4), 112,6 (C2), 127,7 (C7, C9), 144,3 (C8), 145,3 (C3), 148,6 (C6, C10), 159,1 (C1), 165,0 (C5); MS (ЕСИ, *m/z*): вриједност израчуната за C₁₃H₁₄N₂O₂+H⁺: 231,11 [M+H]⁺, добијена вриједност: 231,18; израчуната вриједност за C₁₃H₁₄N₂O₂+Na⁺: 253,10 [M+Na]⁺, добијена вриједност: 253,23; израчуната вриједност за C₂₆H₂₈N₄O₄+Na⁺: 483,20 [2M+Na]⁺, добијена вриједност: 483,10 [2M+Na]⁺; UV-Vis (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³ mol⁻¹ cm⁻¹)): 323 (3,95).

2.2.2. Синтеза арилазо пиридонских боја

Арилазо пиридонске боје синтетисане су према уобичајеној процедури диазотовања приказаној на Слици 2.3. Наиме, за добијање диазонијумове соли 10 mmol одговарајућег анилина, раствори се у 2,5 ml *cc.* хлороводоничне киселине и раствор се охлади на температуру од 0–5 °C. Охлађени раствор натријум-нитрита (11 mmol, 0,76 g у 4 ml воде) постепено се укапава уз енергично мијешање, при чему температура реакционе смјеше мора да буде у интервалу од 0–5 °C. Након мијешања у трајању од 1 h реакција диазотовања се завршава. Диазонијумова со се постепено укапава у претходно направљен раствор 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон. Пиридон се раствори у воденом раствору калијум-хидроксида (10 mmol, 0,56 g, 4 ml воде) и охлади на 0–5 °C. Реакција се одвија у леденом купатилу око 3 h, након чега се остави у фрижидеру преко ноћи. Добијени производ се филтрира и испира дестилованом водом. Након рекристализације из етанола добијене су чисте арилазо пиридонске боје **1a-o**. Од шеснаест синтетисаних боја, једна (**1a**) је позната у патентној литератури, али о њој не постоје доступни експериментални ни аналитички подаци. Остала синтетисана једињења нису позната у литератури.

Слика 2.3. Синтеза арилазо пиридонских боја **1a-o***5-фенилазо-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (1a):*

Свијетлонанаранџаста прашкаста супстанца у приносу од 72 %; т.т. 344,7–345,3 °C; израчунато за C₁₇H₁₅N₄O₂⁺ (%): C, 66,44; H, 4,92; N, 18,23; нађено (%): C, 66,23; H, 5,01; N, 17,99; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3350 (N–H хидразон), 3122 (N–H пиридон), 1656, 1619 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,15 (3H, s, –CH₃), 7,3 (1H, t, *J* = 7,4 Hz, Ar–H), 8,41 (2H, t, *J* = 7 Hz, пиридинијум), 8,88 (1H, t, *J* = 8 Hz, пиридинијум), 9,13 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, пиридинијум), 12,44 (1H, s NH пиридон), 14,57 (1H, s, NH хидразон); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 12,98 (C7), 117,47 (C14, C18), 122,90 (C3), 127,00 (C16), 128,33 (C5), 129,08 (C9, C11), 130,28 (C15,C17), 141,77 (C13), 147,53 (C8, C12, C4), 148,51 (C10), 159,82 (C6), 161,89 (C2); MS (ESI, *m/z*, позитиван мод): вриједност израчуната за C₁₇H₁₅N₄O₂⁺: 307,33 [M]⁺, добијена вриједност: 307,20; UV-Vis (EtOH) (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³mol⁻¹cm⁻¹)): 425 (4,69).

5-(4-метилфенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (1b):

Свијетлобраон прашкаста супстанца у приносу од 56 %; т.т. 335,3–335,9 °C; израчунато за C₁₈H₁₇N₄O₂⁺ (%): C, 67,28; H, 5,33; N, 17,43; нађено (%): C, 66,98; H, 5,62; N, 17,68; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3394 (N–H хидразон), 3120 (N–H пиридон), 1654, 1607 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,14 (3H, s, –CH₃), 2,32 (3H, s, –CH₃), 7,23 (2H, d, *J* = 8 Hz, Ar–H), 8,29 (2H, t, *J* = 7 Hz, пиридинијум), 8,76 (1H, t, *J* = 7,6 Hz, пиридинијум), 9,08 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, пиридинијум), 12,31 (1H, s, NH пиридон); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): слабо растворан; MS (ESI, *m/z*, позитиван мод): вриједност израчуната за C₁₈H₁₇N₄O₂⁺: 321,35, [M]⁺, добијена вриједност: 321,22; UV-Vis (EtOH) (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³mol⁻¹cm⁻¹)): 430 (4,33).

5-(4-метоксифенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (1c):

Тамнонаранџаста прашкаста супстанца у приносу од 62 %; т.т. 317,6–318,4 °C; израчунато за $C_{18}H_{17}N_4O_3^+$ (%): C, 64,09; H, 5,08; N, 16,61; нађено (%): C, 63,89; H, 5,53; N, 17,01; FTIR (ATR, ν / cm^{-1}): 3305 (N–H хидразон), 3125 (N–H пиридон), 1665, 1631 (C=O); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,14 (3H, s, –CH₃), 3,81 (3H, s, –OCH₃), 7,07 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 7,68 (2H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar–H), 8,39 (2H, t, $J = 7$ Hz, пиридинијум), 8,87 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, пиридинијум), 9,12 (2H, d, $J = 6,4$ Hz, пиридинијум), 12,36 (1H, s, NH пиридон), 14,75 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12,95 (C7), 56,02 (OMe), 115,56 (C15, C17), 119,18 (C14, C18), 121,89 (C3), 122,87 (C13), 127,4 (C5), 129,04 (C9, C11), 147,56 (C4), 147,64 (C8, C12), 148,39 (C10), 158,75 (C16), 159,73 (C6), 161,87 (C2); MS (ESI, m/z , позитиван мод): вриједност израчуната за $C_{18}H_{17}N_4O_3^+$: 337,35 [M]⁺, добијена вриједност: 337,22; UV-Vis (EtOH) (λ_{max}/nm ($\log(\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1})$)): 441 (4,25).

5-(4-хидроксифенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (1d):

Љубичаста прашкаста супстанца у приносу од 64 %; т.т. 318,2–318,9 °C; израчунато за $C_{17}H_{15}N_4O_3^+$ (%): C, 63,15; H, 4,68; N, 17,33; нађено (%): C, 62,79; H, 4,91; N, 16,37; FTIR (ATR, ν / cm^{-1}): 3337 (N–H хидразон), 3177 (OH), 3112 (N–H пиридон), 1667, 1627, (C=O); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,13 (3H, s, –CH₃), 6,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 7,57 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 8,39 (2H, t, $J = 7$ Hz, пиридинијум), 8,87 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, пиридинијум), 9,12 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, пиридинијум), 9,96 (1H, s, OH супституент), 12,33 (1H, s NH пиридон), 14,84 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12,92 (C7), 116,86 (C15, C17), 119,36 (C14, C18), 121,40 (C3), 127,10 (C5), 129,02 (C9, C11), 133,80 (C13), 147,57 (C10), 147,68 (C8, C12), 157,47 (C16), 159,67 (C6), 161,93 (C2); MS (ESI, m/z , позитиван мод): вриједност израчуната за $C_{17}H_{15}N_4O_3^+$: 323,33 [M]⁺, добијена вриједност: 323,23; UV-Vis (EtOH) (λ_{max}/nm ($\log(\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1})$)): 455 (3,75).

5-(4-нитрофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (1e):

Свијетлонаранџаста супстанца у приносу од 57 %; т.т. 346,6–347,5 °C; израчунато за $C_{17}H_{14}N_5O_4^+$ (%): C, 57,95; H, 4,01; N, 19,88; нађено (%): C, 58,12; H, 3,97; N, 20,23; FTIR (ATR, ν / cm^{-1}): 3391 (N–H хидразон), 3124 (N–H пиридон), 1687, 1631 (C=O); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,16 (3H, s, –CH₃), 7,91 (2H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar–H), 8,33 (2H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar–H), 8,43 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, пиридинијум), 8,90 (1H, t, $J = 9$ Hz, пиридинијум), 9,13 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, пиридинијум), 12,58 (1H, s, NH пиридон), 14,39 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 13,05 (C7), 117,65 (C14, C18), 125,65 (C3), 126,05 (C15, C17), 129,4 (C9, C11), 129,98 (C5), 144,62 (C16), 161,55 (C13); MS (ESI, m/z , позитиван мод): вриједност израчуната за $C_{17}H_{14}N_5O_4^+$: 352,32 [M]⁺, добијена вриједност: 352,20; UV-Vis (EtOH) (λ_{max}/nm ($\log(\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1})$)): 434 (4,53).

5-(4-цијанофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (1f):

Тамнонаранџаста прашкаста супстанца у приносу од 55 %; т.т. 324,7–345,4 °C; израчунато за $C_{18}H_{14}N_5O_2^+$ (%): C, 65,05; H, 4,25; N, 21,07; нађено (%): C, 64,95; H, 4,37; N, 20,73; FTIR (ATR, ν / cm^{-1}): 3494 (N–H хидразон), 3116 (N–H пиридон), 2220 (C–N), 1682, 1625 (C=O); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,15 (3H, s, –CH₃), 7,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 7,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 8,41 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, пиридинијум), 8,89 (1H, t, $J = 7,8$ Hz, пиридинијум), 9,14 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, пиридинијум), 13,29 (1H, s, NH пиридон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 13,16 (C7), 107,87 (C16), 118,20 (C14, C18), 119,32 (CN), 124,97 (C3), 129,04 (C9, C11), 129,21 (C5), 134,35 (C15, C17), 146,89 (C13), 147,30 (C4), 147,53 (C8, C12), 148,45 (C10), 159,87 (C6), 161,11 (C2); MS (ESI, m/z , позитиван мод): вриједност израчуната за $C_{18}H_{14}N_5O_2^+$: 332,34 [M]⁺, добијена вриједност: 332,21; UV-Vis (EtOH) (λ_{max}/nm ($\log(\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1})$)): 418 (4,26).

5-(4-хлорофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Ig):

Браон прашкаста супстанца у приносу од 62 %; т.т. 323,2–323,5 °C; израчунато за C₁₇H₁₄ClN₄O₂⁺ (%): C, 59,74; H, 4,13; 16,39; нађено (%): C, 60,24; H, 4,57; 15,93; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3410 (N–H хидразон), 3127 (N–H пиридон), 1681, 1617, (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,22 (3H, s, –CH₃), 7,52 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ar–H), 7,64 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar–H), 8,36 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, пиридинијум), 8,82 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, пиридинијум), 9,16 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, пиридинијум), 11,85 (1H, s, NH пиридон); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 13,89 (C7), 121,48 (C16), 123,45 (C3), 128,49 (C15, C17), 129,45 (C9, C11), 130,45 (C5), 146,86 (C13), 147,57 (C4), 148,55 (C10, C8, C12), 159,74 (C6); MS (ESI, *m/z*, позитиван мод): вриједност израчуната за C₁₇H₁₄ClN₄O₂⁺: 341,77 [M]⁺, добијена вриједност: 341,20; UV-Vis (EtOH) (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³mol⁻¹cm⁻¹))) : 407 (4,41).

5-(4-бромофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Ih):

Свијетлонаранцаста прашкаста супстанца у приносу од 71 %; т.т. 341,9–342,8 °C; израчунато за C₁₇H₁₄BrN₄O₂⁺ (%): C, 52,87; H, 3,65; N, 14,51; нађено (%): C, 53,07; H, 3,25; N, 14,93; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3371 (N–H хидразон), 3127 (N–H пиридон), 1672, 1624 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,22 (3H, s, –CH₃), 7,56 (4H, s, Ar–H), 8,49 (2H, t, *J* = 7,2 Hz, пиридинијум), 8,97 (1H, t, *J* = 8 Hz, пиридинијум), 9,21 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, пиридинијум), 12,54 (1H, s, NH пиридон), 14,54 (1H, s, NH хидразон); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 12,99 (C7), 118,95 (C16), 119,44 (C14, C18), 123,43 (C3), 128,68 (C5), 129,09 (C9, C11), 133,01 (C15, C17), 141,25 (C13), 147,40 (C4), 147,48 (C8, C12), 148,56 (C10), 159,82 (C6), 161,77 (C2); MS (ESI, *m/z*, позитиван мод): вриједност израчуната за C₁₇H₁₄BrN₄O₂⁺: 386,22 [M]⁺, добијена вриједност: 385,16, 387,18; UV-Vis (EtOH) (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³mol⁻¹cm⁻¹))) : 412 (4,49).

5-(4-јодофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Ii):

Тамножута прашкаста супстанца у приносу од 42 %; т.т. 321,9–322,7 °C; израчунато за C₁₇H₁₄IN₄O₂⁺ (%): C, 47,13; H, 3,26; N, 12,93; нађено (%): C, 46,93; H, 3,57; N, 19,37; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3376 (N–H хидразон), 3120 (N–H пиридон), 1669, 1627 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,15 (3H, s, –CH₃), 7,32 (2H, d, *J* = 8,8 Hz, Ar–H), 7,72 (2H, d, *J* = 8,4 Hz, Ar–H), 8,24 (2H, t, *J* = 7 Hz, пиридинијум), 8,71 (1H, t, *J* = 7,8 Hz, пиридинијум), 9,06 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, пиридинијум), 10,51 (1H, s, NH пиридон); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): слабо растворан; MS (ESI, *m/z*, позитиван мод): вриједност израчуната за C₁₇H₁₄IN₄O₂⁺: 433,22 [M]⁺, добијена вриједност: 433,13; UV-Vis (EtOH) (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³mol⁻¹cm⁻¹))) : 411 (4,28).

5-(2,4-динитрофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Ij):

Зелено-жута прашкаста супстанца у приносу од 40 %; т.т. > 300 °C; израчунато за C₁₇H₁₃N₆O₆⁺ (%): C, 51,39; H, 3,30; N, 21,15; нађено (%): C, 50,98; H, 3,60; N, 20,85; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3446 (N–H хидразон), 3332 (N–H пиридон), 1625, 1609 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): слабо растворан; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): слабо растворан; UV-Vis (EtOH) (λ_{\max} /nm (log (ϵ / dm³mol⁻¹cm⁻¹))) : 335,0/388,5 (4,38/4,04).

5-(3,5-динитрофенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Ik):

Наранцаста прашкаста супстанца у приносу од 43 %; т.т. > 300 °C; израчунато за C₁₇H₁₃N₆O₆⁺ (%): C, 51,39; H, 3,30; N, 21,15; нађено (%): C, 51,57; H, 3,28; N, 21,51; FTIR (ATR, ν /cm⁻¹): 3333 (N–H пиридон), 1623, 1581 (C=O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ /ppm): 2,15 (3H, s, –CH₃), 6,68 (1H, d, *J* = 8,8 Hz, Ar–H), 6,97 (1H, s, Ar–H), 7,70 (1H, d, *J* = 9,2 Hz, Ar–H), 8,37 (2H, t, *J* = 7 Hz, пиридинијум), 8,37 (2H, t, *J* = 7 Hz, пиридинијум), 8,85 (1H, t, *J* = 8,0 Hz, пиридинијум), 9,11 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, пиридинијум), 12,34 (1H, s, NH пиридон), 15,06

(1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 17,9 (Me), 112,5 (C16), 127,8 (C9, C11), 144,5 (C13), 145,6 (C4), 148,6 (C8, C12), 159,1 (C6), 164,21 (C2); UV-Vis (EtOH) ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log(\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$)): 319/433 (4,30/3,66).

5-(2,4-диметилфенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (II):

Наранџаста прашкаста супстанца у приносу од 70 %; т.т. > 300 °C; израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2^+$ (%): C, 68,04; H, 5,71; N, 16,71; нађено (%): C, 67,97; H, 6,01; N, 17,23; FTIR (ATR, ν/cm^{-1}): 3505 (N–H хидразон), 3305 (N–H пиридон), 1654, 1628 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,6 (3H, s, –CH₃), 2,30 (3H, s, –CH₃), 2,37 (3H, s, –CH₃), 7,18 (2H, d, $J = 6,8$ Hz, Ar–H), 7,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 8,40 (2H, t, $J = 7,6$ Hz, пиридинијум), 8,86 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, пиридинијум), 9,17 (2H, d, $J = 5,2$ Hz, пиридинијум), 12,49 (1H, s NH пиридон), 15,00 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12,9 (C7), 16,8 (Me супституент), 21,1 (Me супституент), 115,5 (C18), 123,1 (C3), 126,6 (C17), 127,9 (C14), 128,8 (C5), 129,1 (C9, C11), 132,2 (C15), 136,7 (C16), 137,3 (C13), 147,5 (C4), 147,6 (C8, C12), 148,5 (C10), 159,6 (C6), 162,5 (C2); UV-Vis (EtOH) ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log(\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$)): 445 (4,58).

5-(3,5-диметилфенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (IIj):

Мрка прашкаста супстанца у приносу од 42 %; т.т. > 300 °C; израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2^+$ (%): C, 68,04; H, 5,71; N, 16,71; нађено (%): C, 68,27; H, 5,94; N, 17,53; FTIR (ATR, ν/cm^{-1}): 3333 (N–H пиридон), 1623, 1581 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): слабо растворан; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): слабо растворан; UV-Vis (EtOH) ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log(\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$)): 441 (4,22).

5-(2,6-дихлорфенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Im):

Жута прашкаста супстанца у приносу од 19 %; т.т. > 300 °C; израчунато за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ (%): C, 54,27; H, 3,48; N, 14,89; нађено (%): C, 53,88; H, 4,08; N, 15,21; FTIR (ATR, ν/cm^{-1}): 1682, 1657 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,03 (3H, s, –CH₃), 7,39 (1H, t, $J = 8$ Hz, Ar–H), 7,65 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 8,40 (2H, t, $J = 6,8$ Hz, пиридинијум), 8,88 (1H, t, $J = 7,6$ Hz, пиридинијум), 9,73 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, пиридинијум), 12,53 (1H, s NH пиридон), 14,39 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 13,0 (C7), 124,7 (C16), 128,2 (C14, C18), 129,1 (C15, C17), 129,3 (C5), 130,4 (C9, C11), 147,3 (C13), 147,4 (C8, C12), 148,6 (C10), 159,8 (C6), 162,0 (C2); UV-Vis (EtOH) ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log(\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$)): 371 (4,35).

5-(3,5-дихлорфенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (In):

Жута прашкаста супстанца у приносу од 80 %; т.т. > 300 °C; израчунато за $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2^+$ (%): C, 54,27; H, 3,48; N, 14,89; нађено (%): C, 54,39; H, 3,25; N, 15,00; FTIR (ATR, ν/cm^{-1}): 3524 (N–H хидразон), 3342 (N–H пиридон), 1660, 1625 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,12 (3H, s, –CH₃); 7,75–7,44 (3H, m, Ar–H), 8,41 (2H, t, $J = 7,2$ Hz, пиридинијум), 8,89 (1H, t, $J = 8$ Hz, пиридинијум), 9,13 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, пиридинијум), 12,49 (1H, s NH пиридон), 14,25 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): слабо растворан; UV-Vis (EtOH) ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log(\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$)): 412 (4,58).

5-(2,4-диметоксифенилазо)-6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридон (Io):

Тамноцрвена прашкаста супстанца у приносу од 15 %; т.т. > 300 °C; израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_4^+$ (%): C, 62,12; H, 5,21; N, 15,25; нађено (%): C, 61,93; H, 5,62; N, 14,87; FTIR (ATR, ν/cm^{-1}): 3421 (N–H хидразон), 1663, 1630 (C=O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 2,19 (3H, s, –CH₃), 3,81 (3H, s, –OCH₃), 3,97 (3H, s, –OCH₃), 6,68 (1H, d, $J = 8,8$ Hz, Ar–H), 6,97 (1H, s, Ar–H), 7,70 (1H, d, $J = 9,2$ Hz, Ar–H), 8,37 (2H, t, $J = 7,0$ Hz, пиридинијум), 8,85 (1H, t, J

= 8 Hz, пиридинијум), 9,11 (2H, d, $J = 5,6$ Hz, пиридинијум), 12,34 (1H, s NH пиридон), 15,06 (1H, s, NH хидразон); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12,9 (C7), 56,2 (OMe, супституент), 57,0 (OMe, супституент), 99,5 (C15), 107,5 (C17), 116,8 (C18), 122,4 (C3), 123,9 (C13), 127,2 (C5), 129,0 (C9, C11), 147,5 (C4), 147,6 (C8, C12), 148,4 (C10), 150,3 (C14), 159,6 (C16), 160,0 (C6), 162,2 (C2); UV-Vis (EtOH) ($\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log(\epsilon/\text{dm}^3\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1})$)): 468 (4,08).

2.3. Рендгенска структурна анализа

Једињења **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O** у облику монокристала добијена су спорим упаравањем из етанолског раствора на собној температури. Подаци за рендгенску структурну анализу прикупљени су на собној температури на Oxford Gemini S дифрактометру са CCD детектором употребом монохроматског МоК α зрачења ($\lambda = 0,71073$ Å). Интензитети рефлексија кориговани су на апсорпцију мултискенирајућом методом. Због димензија кристала, примењена је додатна Гаусова (Gauss) корекција на апсорпцију за **1·2H₂O**, односно аналитичка корекција за апсорпцију за **2·4H₂O** и **3·2H₂O**. Структуре су ријешене директном методом помоћу програма SHELXT-2018/2¹⁵⁹ и утањене на F^2 методом најмањих квадрата помоћу програма SHELXL-2018/3¹⁶⁰ имплементраних у програмски пакет WINGX¹⁶¹. Сви Н-атоми утањени су изотропно. Положаји Н-атома везаних за С- и N-атоме израчунати су на основу геометријског критеријума и утањени коришћењем модела „јашућег атома“ са $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C}, \text{N})$ и $U_{\text{iso}} = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ за метил-групу. Положаји Н-атома у молекулима воде нађени су из ΔF -мапе и додати су структурном моделу пре последњег циклуса утањивања са фиксираним координатама и са $U_{\text{iso}} = 1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$. Изабрани кристалографски подаци и резултати утањивања за једињења **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O** приказани су у Табели 3.2 (одељак Резултати и дискусија).

2.4. Квантно-хемијски прорачуни

Квантно-хемијски прорачуни теорије функционалне густине (DFT) за једињења **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O** урађени су помоћу програмског пакета Gaussian 09¹⁶² са хибридни трипараметарским Бекеовим (Becke) функцијоналом размјене¹⁶³ и Ли-Јанг-Паровом (Lee-Yang-Parr)¹⁶⁴ корелацијоним функцијоналом (B3LYP) у комбинацији са 6-311++G(d,p) основним скупом орбитала. За поређење, коришћен је и B3LYP метод са D3 верзијом Гримеове (Grimme) дисперзије.¹⁶⁵ Геометрије су оптимизоване коришћењем уобичајених критеријумима конвергенције без геометријских ограничења, док је њихова стабилност потврђена вибрационим прорачуном. Ефекат поларности медијума симулиран је употребом модела поларизабилног континуума (енгл. CPCM – Conductor Polarizable Continuum Model)^{166,167} симулацијом растварача различите поларности као што су: хексан, хлороформ, 1-бутанол, *n*-октанол, етанол, DMSO и вода. За израчунавање парцијалних атомских наелектрисања, из претходно оптимизованих геометрија на B3LYP/6-311++G(d,p) нивоу у води и вакуму, урађен је NBO прорачун помоћу програма NBO 3.1¹⁶⁸ PIXEL модул^{169,170} из програмског пакета CLP (верзија 12.05.2014) и употребљен је за анализу кристалног паковања, на основу претходно одређених структура рендгенском структурном анализом са атомима водоника релоцираним према њиховим неутронским вриједностима (C–H дужина везе 1,08 Å, O–H и N–H дужина везе 1,00 Å). Енергија кристалне решетке је подијељена на кулонске (Coulombic - E_{cou}), поларизационе (E_{pol}), дисперзионе (E_{disp}) и репулзионе (енгл. Repulsion - E_{rep}) доприносе укупној енергији (E_{tot}). Молекуларне електронске густине за израчунавање енергија кристалне решетке помоћу PIXEL-а генерисане су помоћу MP2/6-31G(d,p) метода. Хиршфелдова (Hirshfeld) анализа површине¹⁷¹

и јединствени псеудосиметрични 2Д графикони интеракција између атома у кристалу (2Д-отисак кристала)¹⁷² добијени су помоћу програма CrystalExplorer 3.1.¹⁷³

UV-Vis апсорпционе енергије једињења добијене су помоћу временски зависне DFT методе (TD-DFT), при чему је за симулацију UV спектра пиридона коришћена M06-2X метода, док је за боје најбоље слагање са експерименталним спектрима показала B3LYP метода. Енергије НОМО и ЛУМО орбитала су израчунате одговарајућим методама.¹⁶²

2.5. Материјали и метода за бојење тканине

Синтетисане боје **1a,c,d,e,f,h** примјењене су за бојење мултифибер тканина типа Multifiber Adjacent Fabric TV Style 42 (James Heal, Енглеска) дужине 10 cm. Свака мултифибер тканина садржи 5 трака (ширине 15 mm) различитог сировинског састава, и то: диацетат целулозе (СА), бијељени памук (СО), полиамид (Nylon 6.6) (РА), полиестар (PES), полиакрилонитрил (PAN) и вуна (WO). Концентрација боје коришћена за бојење износила је 1 % масе тканине (0,01 g боје растворен у 50 ml дестиловане воде). Маса мултифибер тканине износила је 1 g, а бојење је трајало 90 min на температури од 80 °C, при чему је модул купатила износио 1:50. Једињења **1l-n** коришћена су за бојење Multifiber Style 42 ширине 9 cm и масе 2,4 g са тракама 15 mm горе наведеног састава. У овом случају растворено је 24 mg боје у 120 ml воде са истим наведеним модулом купатила. Прије потапања тканине у раствор боје, раствор боје је убачен у водено купатило температуре 40 °C, а затим је водено купатило загријано на 65 °C у временском периоду од 25 min. Након потапања тканина у раствор боје, температура је повишена на 80 °C и бојење је трајало 50 min. Након прелиминарне оптимизације бојења на мултифибер тканинама, показано је да су најбољи резултати добијени за WO и СА, па су за даље испитивање коришћене тканине од 100 % WO и 100 % СА влакана.

За колориметријска мјерења (илуминација D65 коришћењем 10° стандардног посматрача) коришћен је SF300 (Datacolor, USA) рефлексциони спектрофотометар са ултра-малом видљивом површином (USAV), а за сваку обојену тканину одређене су колор кординанте (L , a^* , b^*) у CIELab простору боја. Рефлексциони спектри снимљени су на Shimadzu UV-Vis-Nir 3600 plus спектрофотометру са Datacolor ColorTools QC софтвером верзије 1.2.1. Јачина обојења изражена бројчаним вриједностима израчуната је на основу рефлексције (R) коришћењем Кубелка-Мункове (*Kubelka-Munk*) једначине 1:¹⁷⁴

$$\frac{K}{S} = \frac{(1-R_{\infty})^2}{2R_{\infty}} \quad (1)$$

Гдје K и S , представљају Кубелка-Мункове коефицијенте апсорпције и расипања, редом, а R вриједност минимума рефлексције, односно, максимума апсорпције датог једињења. Колориметријски параметри мјерени су у трипликатима, на основу којих је узета средња вриједност за даљу анализу. Цета потенцијал диацетата целулозе одређен је методом мјерења потенцијала струјања у зависности од рН вриједности електролита коришћењем SurPASS електрокинетичког анализатора (Anton Paar GmbH, Austria) по литературној процедури.¹⁷⁵ Постојаност обојене тканине на прање одређена је у складу са ISO 105-C01 (2013) стандардом: обојене тканине опране су на 40 °C у воденом купатилу које садржи 0,5 % стандардног детерџента у току 30 min, након чега су испиране 10 min, па сушене на собној температури 24 ha. Након одређивања колориметријских параметара постојаност на прање је изражена као разлика у обојењу (ΔE^*) обојене и опране тканине коришћењем једначине 2:

$$\Delta E^* = \sqrt{(L_2^* - L_1^*)^2 + (a_2^* - a_1^*)^2 + (b_2^* - b_1^*)^2} \quad (2)$$

гдје су L_2^* , a_2^* , b_2^* колориметријски параметри прије, а L_1^* , a_1^* , b_1^* колориметријски параметри после прања.

Испитивање UV заштитних својстава одређено је према стандардној методи у односу на EN 13758–1:2001 + A1:2006 стандард коришћењем UV–Vis спектрофотометра Shimadzu UV–3600 UV/Vis/Near. Трансмисиони спектри снимљени су у опсегу од 290–400 nm на собној температури, а UV фактор заштите (енгл. *Ultraviolet Protecting Factor* – UPF) израчунат према једначини 3:

$$UPF = \frac{\sum_{\lambda=290}^{\lambda=400} E(\lambda)\varepsilon(\lambda)\Delta\lambda}{\sum_{\lambda=290}^{\lambda=400} E(\lambda)T_i(\lambda)\varepsilon(\lambda)\Delta\lambda} \quad (3)$$

$E(\lambda)$ представља спектралну ирадијансу ($Wm^{-2}nm^{-1}$), $\varepsilon(\lambda, nm)$ функција еритема-продукције на кожу, $\Delta\lambda$ таласна дужина на којој је мјерење урађено, а $T(\lambda)$ спектри трансмисије на датој таласној дужини. Мјерења UPF-а су урађена у трупликату.

2.6. Одређивање антиоксидативне активности

Антиоксидативна активност одређена је методом редукције ABTS радикала која се заснива на способности молекула да неутралише стабилне бисрадикал-катјоне ($ABTS^{\bullet+}$).¹⁷⁶ Реакцијом калијум-персулфата (2,5 mM) и ABTS (7 mM) која се одиграва у мраку 16 h добија се радикал-катјон $ABTS^{\bullet+}$, након чије стабилизације се разблажује метанолом до постизања апсорбанце од $0,700 \pm 0,02$ на 734 nm. У 2 cm^3 раствора, потом се дода $20 \mu\text{l}$ боје концентрације 3 mmol dm^{-3} , инкубира 10 min, а затим се мјери апсорбанца. Као контролни узорак узет је раствор ABTS-а у који је додато $20 \mu\text{l}$ метанола. Процент инхибиције израчунат је на основу једначине 4:

$$I(\%) = (A_c - A_s) / A_c \times 100 \quad (4)$$

гдје су A_s и A_c апсорбанце узорка раствора у присуству ABTS и контролног раствора, редом. Као стандардни антиоксиданс узета је аскорбинска киселина, а све пробе рађене су у трипликату. Вриједности антиоксидативне активности једињења упоређене су са добијеном вриједношћу за аскорбинску киселину.

Антиоксидативна активност тканина обојених једињењима **1a,c,d,e,f,h,l,j,m,n** одређена је истом методом, са разликом коришћења PBS пуфера као медијума. 1 cm^2 тканине је исијечен и потопљен у 4 cm^3 раствора ABTS-а апсорбанце $0,700 \pm 0,02$ на 734 nm и остављен 30 min у мраку. Процент инхибиције је рачунат према једначини 4.

2.7. *In vitro* испитивање цитотоксичне активности

In vitro цитотоксична активност испитана је према хуманим малигним ћелијским линијама аденокарцинома простате (PC-3), карцинома плућа (A549), хроничне мијелоидне леукемије (K562), као и хуманим нормалним фибробластима плућа (MRC-5) зарад одређивања селективности у цитотоксичном дејству. Адхерентне ћелијске линије PC-3, A549 и MRC-5 одржаване су у виду монослоја у култури у комплетном хранљивом медијуму, који представља RPMI 1640, pH 7,2 са 10 % додатог феталног говеђег серума (FBS, engl. *fetal bovine serum*) који је термички инактивисан 30 min на $56 \text{ }^\circ\text{C}$, L-глутамин (2 mM), стрептомицин ($100 \mu\text{g cm}^{-3}$), пеницилин (100 IU cm^{-3}) и HEPES (25 mM). С друге стране ћелијска линија K562 одржавана је у култури у суспензији. Ћелијске културе PC-3 (5000 ћелија/100 μl по судићу), A549 (5000 ћелија/100 μl по судићу), MRC-5 (5000 ћелија/100 μl по судићу), које су гајене на $37 \text{ }^\circ\text{C}$, у атмосфери ваздуха обогаћеног 5 % CO_2 и засићеног

воденом паром у инкубатору, засијане су у микротитар плоче са 96 бунарчића. Инкубација је трајала 20 h, након чега је у одговарајуће бунарчиће микротитар плоча додато по 50 μl раствора узорака, пет различитих концентрација опсега 12,5–200 μM . Узорци су додати 2 h након засејавања ћелија K562 (5000 ћелија/100 μl по судићу) које су претходно расле засејане у суспензији. У контролним узорцима додато је 50 μl хранљивог медијума да би ћелије расле.

Ћелије су инкубиране 72 h након додавања раствора једињења, а експерименти урађени у трипликату. МТТ колориметријски тест коришћен је за одређивање ћелијског преживљавања. Тест се базира на одређивању количине редукованог колориметријског реагенса у метаболички активним ћелијама жутим 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум-бромидом (МТТ) који се у живим, биохемијски активним ћелијама редукује до формаза. Формазан је љубичасти нерастворни кристал коју након додавања SDS-а (енгл. *sodium dodecyl sulphate*) прелази у раствор са апсорпционим максимумом на 570 nm. Број живих ћелија директно је пропорционалан количини раствореног формаза. 10 μl МТТ реагенса додато је узорцима са ћелијама и одговарајућим бланковима узорака у микротитар плочама. Након инкубације од 72 h, узорцима је додато по 10 μl МТТ реагенса након чега су узорци инкубирани на 37 °C, 4 h. Узорцима је додато 100 μl 10 % SDS-а, па су потом плоче инкубиране током ноћи. За читавање апсорбанце коришћен је Multiskan EX Thermo Labsystems читач, а ћелијско преживљавање одређено на основу једначине:

$$S [\%] = Au/Ak \cdot 100 \quad (5)$$

гдје је, $S[\%]$ ћелијско преживљавање, Au и Ak , апсорбанце узорка ћелија које су расле у присуству једињења и контролног узорка ћелија. Треба нагласити да се апсорпција бланка одузима од апсорпције одговарајућег ћелијског узорка. IC_{50} (μM) представља концентрацију испитиваног једињења које инхибира ћелијско преживљавање за 50 %.

2.8. *In vitro* испитивање антимикробне активности

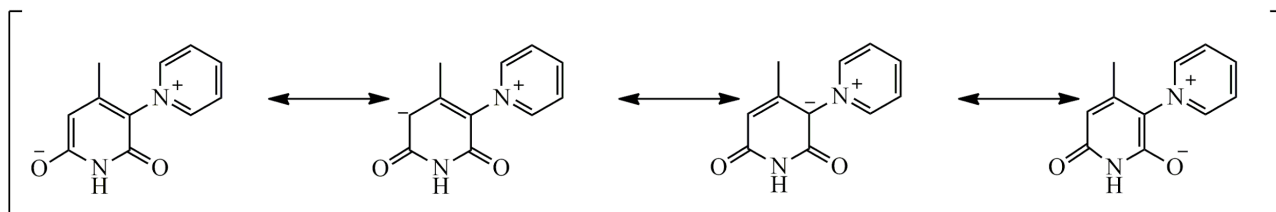
Минимална инхибиторна концентрација (МИС, енгл. *minimal inhibitory concentration*) испитивана је примјеном микродилуционе методе у бујону.¹⁷⁷ Као патогени тест-микроорганизми коришћени су сојеви *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 и *C. albicans* ATCC 10259. Раствори једињења **1**, **2**, **3**, **4a-j** концентрације 4000 mg dm⁻³ су припремљени у стерилном 12 % раствору DMSO. У сваки бунарчић микротитарске плоче је додато по 100 μl стерилног хранљивог (за *E. coli*, *S. aureus*), односно сладног бујона (*C. albicans*). У прву колону бунарчића додато је и промијешано по 100 μl припремљеног раствора испитиваног једињења, а затим пребацавањем 100 μl у наредни бунарчић направљена серија од четири двострука разблажења, чиме су добијене концентрације у опсегу 2000 mg dm⁻³ до 125 mg dm⁻³. Запремина раствора у сваком бунарчићу након сериједвоструких разблажења је била 100 μl . Бунарчићи су затим инокулисани са 100 μl микробне културе ($\sim 1 \times 10^6$ CFU cm⁻³) тако да је коначна концентрација једињења у бунарчићима била у опсегу 1000 mg dm⁻³ до 62,5 mg dm⁻³. У растворе једињења који су представљали контролне узорке је умјесто 100 μl инокулума додато 100 μl хранљивог, односно сладног бујона. Како је након серијских разблажења коначна концентрација DMSO у бујону износила 3 %, постављени су и инокулисани и контролни (неинокулисани) узорци са 3 % DMSO у бујону, како би се показало да ли DMSO у концентрацији од 3 % дјелује инхибиторно на патогене микроорганизме. Микротитарске плоче су инкубиране на 37 °C (у случају *E. coli* и *S. aureus*) и 30 °C (*C. albicans*). Након 24 h, у сваки бунарчић је додато 30 μl 0,02 % раствора ресазурина, плоче су инкубиране 30 min, а затим је визуелно на основу промјене боје читана вриједност МИС.

3. Резултати и дискусија

Истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватају синтезу деривата пиридона (**1**, **2**, **3**) и пиридонских азо боја (**1a-o**), као и њихову потенцијалну примјену као мултифункционалних материјала. Истраживања су подијелена у два дијела, од којих се први односи на синтезу и детаљну карактеризацију три деривата пиридона, са акцентом на супрамолекулску структуру њихових хидрата, као и примјену као биолошки активних супстанци. Деривати пиридона, који се разликују према супституентима на пиридинијумовом језгру, окарактерисани су примјеном експерименталних техника и квантно-хемијским прорачунима. У другом дијелу описана је синтеза и карактеризација двије серије арилазо пиридонских боја. Прва серија (**1a-i**) добијена је купловањем пиридона **1** са *p*-супституисаним анилинама, па се боје разликују према врсти супституента у *p*-положају фенилног језгра. У другој серији боја (**1j-o**), исти пиридон куплован је са дисупституисаним анилинама који се разликују према врсти и положају супституената у фенилном језгру. Структура свих једињења анализирана је упоређивањем експерименталних података са резултатима квантно-хемијских прорачуна. Испитана је могућност коришћења новосинтетисаних боја у текстилној индустрији бојењем влакана различитог хемијског састава. Након испитивања *in vitro* биолошких својстава (антимикробних, антиканцерогених и антиоксидативних) прве серије боја, испитана су и антиоксидативна својства тканина обојених овим бојама. Антиоксидативна активност одређена је за сва синтетисана једињења.

3.1. Синтеза и карактеризација деривата пиридона

Деривати пиридона **1**, **2** и **3** синтетисани су Гуареши-Торпеовом кондензацијом из одговарајућих пиридинијум амида и етил-ацетоацетата према модификованом литературном поступку као што је приказано на Слици 2.2.⁵⁷ Једињења **1**, **2** и **3** добијена су у приносима од 78, 75 и 62 %. Разлика у приносима може се приписати стерним сметњама метил-група на пиридинијумовом језгру. Наиме, најмањи принос једињења **3** може бити последица присуства метил-групе у *ortho*-положају. Синтеза једињења **1** приказана је у патентној литератури,¹⁵⁸ премда његова детаљна карактеризација није позната, док за једињења **2** и **3** у претраженој литератури нису нађени никакви подаци. Анализирањем структуре деривата пиридона, нађено је да се наведена једињења налазе у облику дипол-јона, односно унутрашње соли чије су резонантне структуре приказане на Слици 3.1.⁵⁷

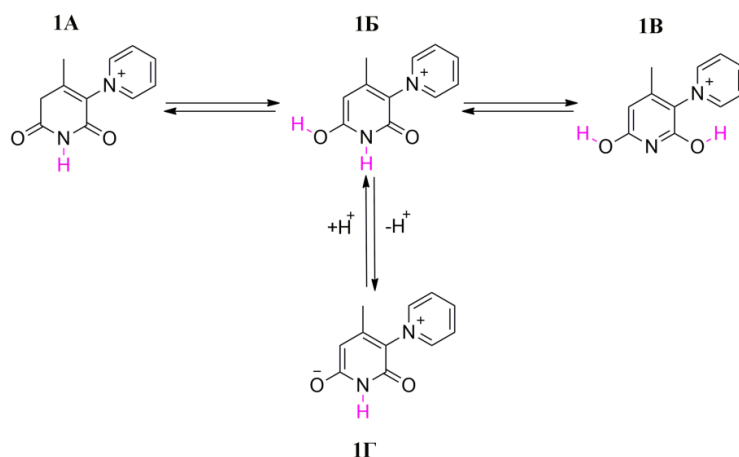


Слика 3.1. Резонантне структуре синтетисаних пиридона на примјеру једињења **1** (Публиковано у референци бр. 57)

Наиме, MS анализом молекула (Прилог 1, Слика П1), у позитивном моду $[M+H]^+$, насупрот очекиваном протонованим облицима пиридона, добијена је, тачна моларна маса од 203,08, 231,11 и 231,18 за једињења **1**, **2** и **3**, редом, што, између осталог, потврђује претпоставку да се једињења налазе у облику дипол-јона. С друге стране вибрације, присутне у FTIR спектрима монокристала, на 3339, 3297 и 3378 cm^{-1} , као и траке на 1719, 1706 и 1698 cm^{-1} могу се приписати вибрацијама O–H веза молекула воде, с обзиром да се молекули **1**, **2** и **3** налазе у облику хидрата **1**·2H₂O, **2**·4H₂O и **3**·2H₂O. Вибрације C=O веза за једињење

$1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ налазе се на 1623 и 1582 cm^{-1} , за $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ на 1602 и 1583 cm^{-1} , док је за једињење $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ нађена једна трака на 1697 cm^{-1} . Вибрације на 3253 и 3378 cm^{-1} , приписане су N–H везама једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, док се претпоставља да је ова вибрација код једињења $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ заклоњена вибрацијом везе O–H групе. Вибрације истезања алифатичних C–H веза налазе се у опсегу од 2914 – 2924 cm^{-1} за сва синтетисана једињења. Положаји осталих ^1H и ^{13}C NMR пикова су у складу са аналозима описаним у литератури.¹⁷⁸

Узимајући у обзир присуство „киселог” протона деривата 2-пиридона, синтетисана једињења подлијежу таутомерији или депротонавању у зависности од рН вриједности средине. Могући облици деривата пиридона на примјеру једињења **1** предложени су на основу оптимизоване геометрије и приказани на Слици 3.2. На основу прорачуна утврђено је да је најстабилнији облик, са највећим удјелом од преко 90 %, **1A**, протонан на C5 (Табела 3.1). С друге стране, симулацијом анјонских облика добијено је да у раствору може постојати само један анјонски облик, са депротонаном –OH групом у положају 6 (**1Г**).



Слика 3.2. Приказ најстабилнијих облика пиридона **1** добијених на основу израчунатих енергија на M06-2X/6311++G(d,p) нивоу у води као растварачу

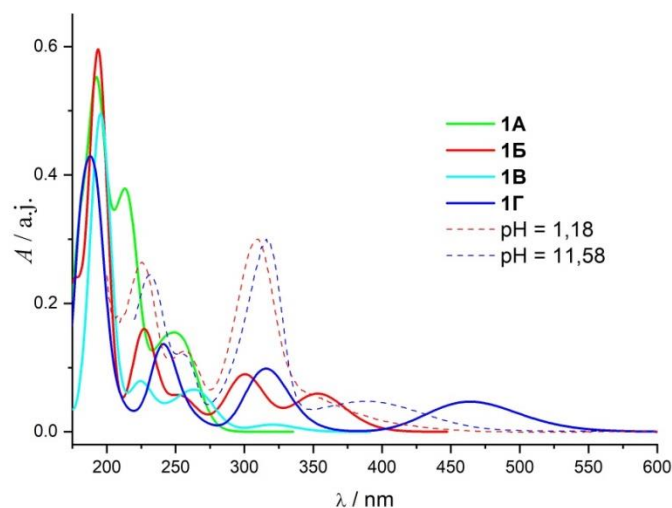
Табела 3.1. Релативне енергије и удјели најстабилнијих таутомера добијене V3LYP и M06-2X моделима у води као растварачу

Облик	V3LYP/Вода		M06-2X/Вода	
	E_{Rel}^* (kcal mol ⁻¹)	Удио (%)	E_{Rel} (kcal/mol ⁻¹)	Удио (%)
1A	0,00	99,33	0,00	90,63
1B	3,00	0,65	1,58	6,44
1B'	5,27	0,01	2,08	2,77

* E_{Rel} – енергија у односу на **1A** облик

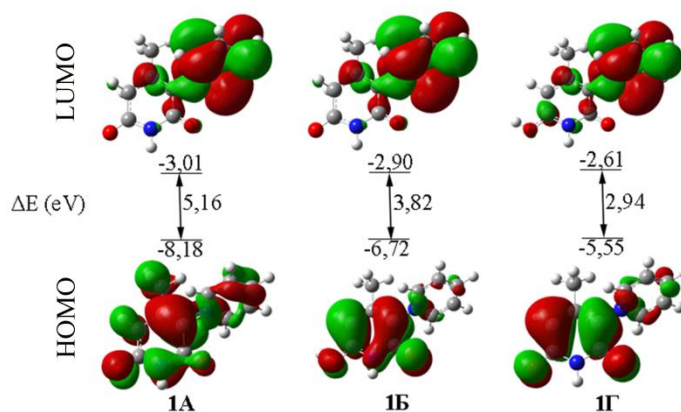
UV-Vis апсорпциони спектри једињења **1** у води, снимљени су у опсегу од 200–600 nm и упоређени са теоријски израчунатим спектрима могућих облика (Слика 3.3, **1A**–**1Г**). Спектри показују да експериментално добијени апсорпциони максимуми једињења **1** приказани испрекиданом линијама на Слици 3.3, зависе од рН вриједности раствора. Наиме, на нижим рН вриједностима, појављују се два изражена пика са апсорпционим максимумима на 225 и 310 nm, док се са повећањем рН вриједности, максимуми благо батохромно помјерају на 230 и 316 nm, уз појаву додатне траке на 385 nm. Са Слике 3.3, упоређујући експериментално добијене резултате са оптимизованим UV-Vis апсорпционим спектрима, може се закључити да се таутомерни/јонски облици мијењају са промјеном рН вриједности. Наиме, спектри имају више прелаза од којих се први код облика **1B** и **1B'** налазе на испод 250

nm и поклапају са апсорпцијом растварача. При промјенама рН од нижих ка вишим вриједностима сви протонирани облици прелазе у депротонирани, дипол-јонски облик **1Г**.



Слика 3.3. Приказ израчунатих UV-Vis спектра за једињење **1** на M06-2X/6311++G(d,p) нивоу у води као растварачу за најстабилније форме које могу бити присутне у води (пуне линије), и експериментално добијени спектри једињења **1** при рН вриједностима 1,18 и 11,58 (испрекидане линије)

Насупрот томе на основу енергија НОМО и LUMO орбитала (Слика 3.4), најнижу вриједност ΔE од 2,94 eV има облик, **1Г**. Апсорпциони максимум тог облика батохромно је помјерен у односу на максимуме осталих, што одговара експериментално добијеним резултатима, гдје додатком базе трака на 385 nm постаје изражајнија. С друге стране, највећа разлика, ΔE и најнижи апсорпциони максимум учавају се код облика **1А**, са израчунатим λ_{max} на 250 nm.



Слика 3.4. Облици и енергије НОМО и LUMO орбитала за проучаване облике једињења **1**

Са Сlike 3.4 може се још видјети и да је НОМО орбитала код протонираниог и депротонираниог облика углавном дистрибуирана преко језгра пиридона, док је у случају облика **1А** дистрибуирана преко читавог молекула. LUMO орбитала код сва три облика дистрибуирана је углавном преко пиридинијум језгра, што указује на то да се трансфер наелектрисања дешава са пиридинијум на пиридинско језгро.

3.1.1. Геометрија молекула добијена рендгенском структурном анализом и оптимизована геометрија молекула

Све синтетисане структуре деривата пиридона кристалишу у триклиничној просторној групи $P-1$.⁵⁷ Кристалографски подаци дати су у Табели 3.2. Основну разлику у асиметричним јединицама представља број молекула воде са којим пиридон кристалишу, приказан на слици 3.5. Тако се **1** и **3** налазе у облику дихидрата **1·2H₂O** и **3·2H₂O**, док молекул **2** кристалише као тетрахидрат **2·4H₂O**.

Како се види из ORTEP приказа (Слика 3.5), молекули се састоје из два прстена: пиридонског (C1/C2/C3/C4/C5/N1) и пиридинијумовог (C6/C7/C8/C9/C10/N2).

Највеће одступање од планарности нађено је код структуре **1·2H₂O**, и то за C3-атом пиридонског језгра од 0,0053(3) Å и за C10-атом пиридинијумовог језгра од 0,0132(5) Å. Атоми код друге двије структуре не одступају значајно од планарности.

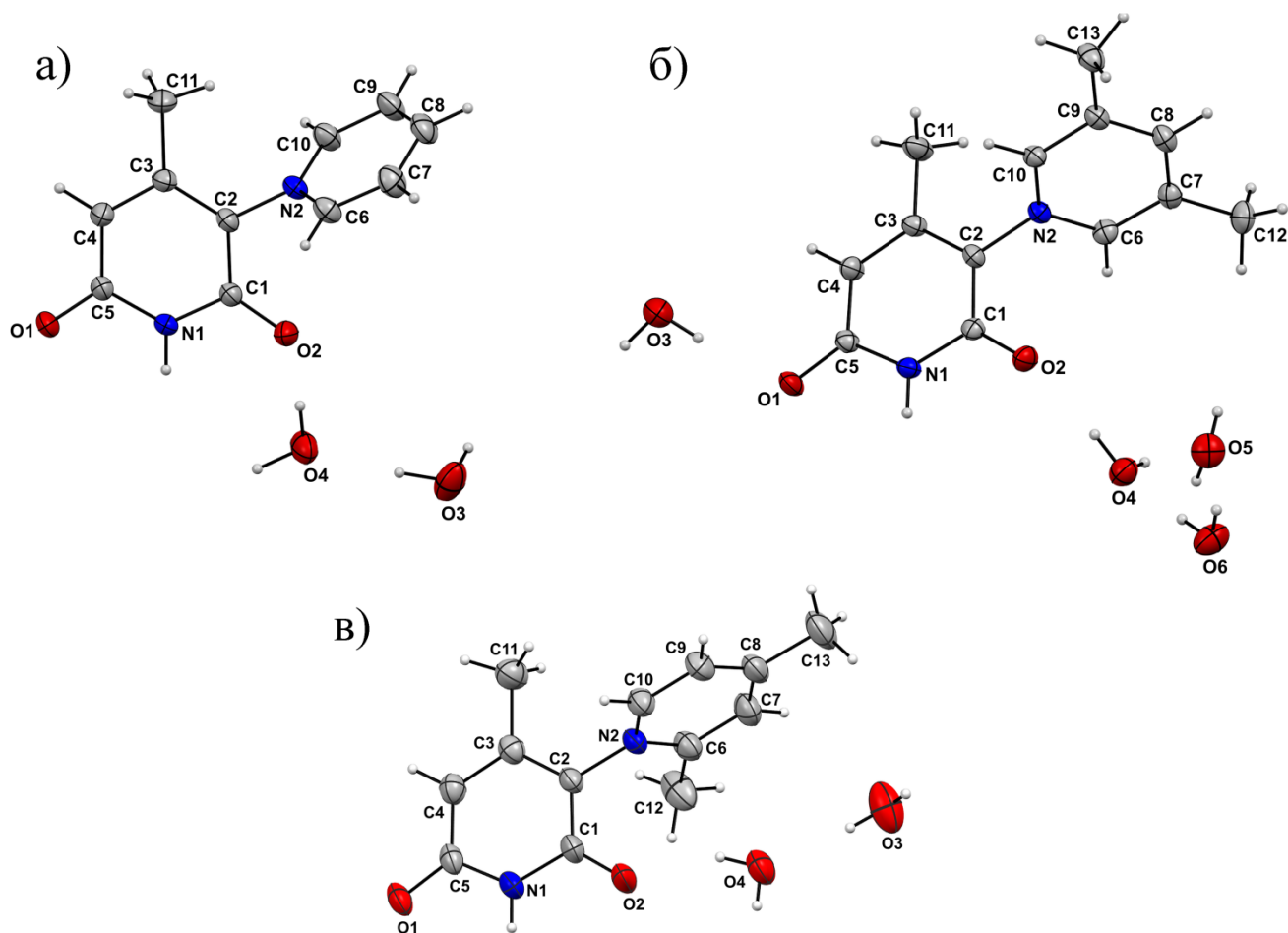
Табела 3.1. Кристалографски подаци и параметри утачњавања једињења **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O**

Једињење	1·2H₂O	2·4H₂O	3·2H₂O
Формула	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₄	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₆	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄
M_r , g mol ⁻¹	238,24	302,32	266,29
Димензије кристала, mm ³	0,86 × 0,38 × 0,16	0,71 × 0,28 × 0,19	0,99 × 0,35 × 0,23
Кристали систем	Триклиничан	Триклиничан	Триклиничан
Просторна група	$P-1$	$P-1$	$P-1$
a , Å	7,2258(14)	7,4411(15)	7,5951(8)
b , Å	8,0470(16)	10,581(2)	9,0353(8)
c , Å	11,287(2)	11,235(2)	11,572(10)
α , °	70,71(3)	108,96(3)	82,878(7)
β , °	74,88(3)	96,14(3)	72,010(8)
γ , °	79,85(3)	107,41(3)	71,919(9)
V , Å ³	595,1(2)	777,6(3)	717,62(13)
Z	2	2	2
$F(000)$	252	324	284
μ , mm ⁻¹	0,102	0,102	0,092
ρ , g cm ⁻³	1,33	1,291	1,232
Интервал за прикупљене рефлексије, θ , °	1,959–25,341	2,945–25,341	3,212–28,399
Опсег h , k , l вредности	-8→8 -8→9 -13→13	-8→8 -12→12 -13→13	-9→9 -10→10 -11→13
Број измерених рефлексија/број независних рефлексија	4099/2183	5304/2847	5119/2613
Број примећених рефлексија/број ограничења/број утачњених параметара	1649/4/166	2225/8/214	1888/6/187
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R = 0,0492$, $R_w = 0,1309^*$	$R = 0,0443$, $R_w = 0,1058^{**}$	$R = 0,0512$, $R_w = 0,1467^{***}$
R (сви подаци)	$R = 0,0667$, $R_w = 0,1446$	$R = 0,0617$, $R_w = 0,1196$	$R = 0,0683$, $R_w = 0,164$
R_{int}	0,0183	0,019	0,0224
Фактор слагања, S	1,033	1,042	1,043
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$, e Å ⁻³	0,311, -0,238	0,173, -0,228	0,217, -0,182

* $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0,0709 \cdot P)^2 + 0,2134 \cdot P]$, где је $P = (F_o^2 + 2 \cdot F_c^2) / 3$

** $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0,0554 \cdot P)^2 + 0,1561 \cdot P]$, где је $P = (F_o^2 + 2 \cdot F_c^2) / 3$

*** $w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (0,0860 \cdot P)^2 + 0,0582 \cdot P]$, где је $P = (F_o^2 + 2 \cdot F_c^2) / 3$



Слика 3.5. ORTEP приказ једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (а), $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (б) и (в) $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ са ознакама атома. Елипсоиди су приказани са вјероватноћом од 30 %, док су Н атоми приказани као мале сфере произвољног пречника

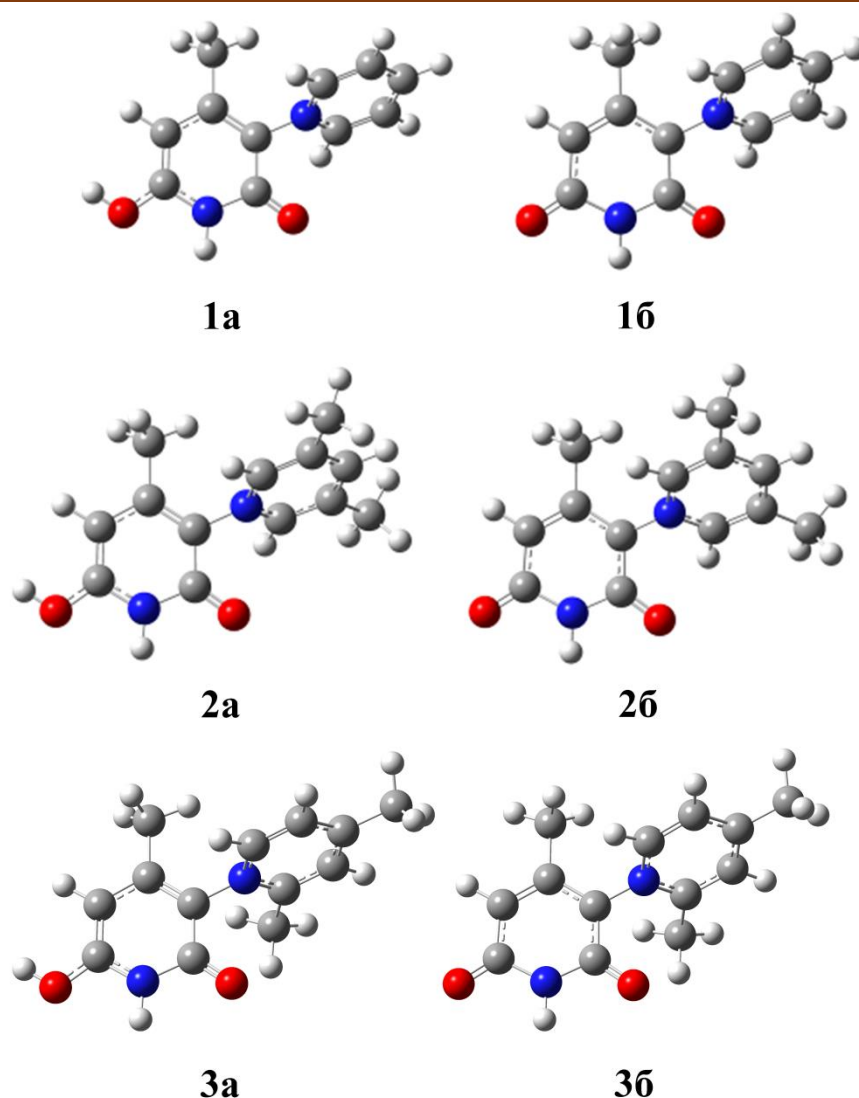
Табела 3.3. Дужине одабраних веза и углови за структуре $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Једињење	$1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,	$3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,
Веза	Дужина везе, Å	Дужина везе, Å	Дужина везе, Å
C5–N1	1,371(2)	1,376(3)	1,368(2)
C5–O1	1,267(2)	1,266(3)	1,260(2)
C1–N1	1,374(3)	1,376(3)	1,377(2)
C1–O2	1,254(2)	1,264(3)	1,253(3)
C2–N2	1,447(3)	1,457(3)	1,389(3)
C3–C11	1,447(3)	1,505(3)	1,506(4)
C6–N2	1,342(3)	1,346(3)	1,356(2)
C10–N2	1,346(3)	1,344(3)	1,346(2)
C1–C2	1,409(3)	1,404(3)	1,393(3)
C4–C5	1,399(3)	1,404(3)	1,409(3)
C7–C12	-	1,504(3)	-
C9–C13	-	1,498(3)	-
C6–C12	-	-	1,487(3)
C8–C13	-	-	1,501(3)

Табела 3.3. Наставак

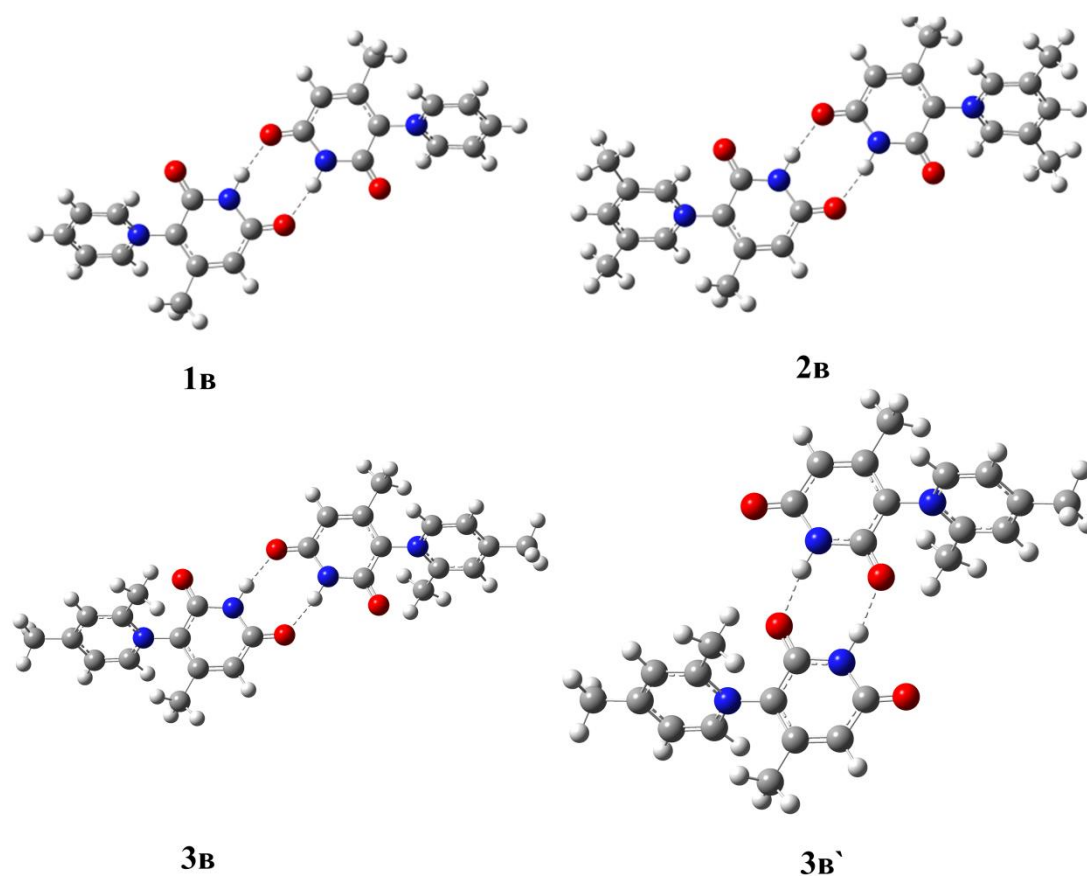
Једињење	$1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$,	$3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$,
Угао	Угао везе, °	Угао везе, °	Угао везе, °
C1–N1–C5	126,20(8)	125,86(3)	126,0(2)
C1–C2–N2	115,75(7)	115,67(3)	115,7(2)
C6–N2–C10	120,17(8)	121,16(3)	120,7(2)
O2–C1–N1	120,27(8)	119,91(6)	119,7(2)
N1–C5–O1	117,68(8)	118,49(6)	118,6(2)

Упоредивањем добијених дужина веза проучаваних једињења (Табела 3.3) са аналогним једињењима описаним у литератури^{13,43} добијено је добро слагање, са изузетком C5–O1 и C1–O2 веза које су дуже од C=O везе. Наиме, уобичајне вриједности дужине везе између атома кисеоника и атома угљеника карбонилне групе су око 1,20 Å, док су за молекуле $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ одређене вриједности од 1,267(2), 1,266(3), 1,260(2) Å за C5–O1 и 1,254(2), 1,264(3), 1,253(3) Å за C1–O2, редом. Вриједности углова између пиридонског и пиридинијум језгра за молекуле $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ износе 63,05° и 68,54°, док одговарајући угао код једињења $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ износи 82,72°. Такав тренд се може приписати стерним сметњама изазваним присуством и положајем метил-група на пиридинијум језгрима. Стога је код молекула $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ тај угао мало већи него код молекула $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, док је код молекула $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, будући да су метил-групе у положајима 2 и 4, он знатно већи него код прва два. Веза C1–O2 код структуре $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ незнатно је дужа него код структура $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, док су C5–O1 везе готово идентичне дужине за све три структуре. Краћа C2–N2 и дужа C6–N2 веза код молекула $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ могу се приписати присуству метил-групе у положају 2, што је последица већег угла између прстенова. Вриједности дужине веза у углова у сагласности су са претпоставком да се молекули налазе у дипол-јонском облику, односно да се у положају 6 налази негативно наелектрисан атом кисеоника. Квантно-хемијски прорачуни показали су да 3-цијано-6-хидрокси-4-метил-2-пиридон⁴³ кристалише у протонаном облику, за разлику од једињења синтетисаних у овом раду која кристалишу у депротонаном, тј. као дипол-јони. На основу рачунске симулације, приказане на Слици 3.6 и Табели П1,2,3 (Прилог 1), види се да је енергетски повољна кристализација и протонаног (а) и депротонаног облика (б). С друге стране, NBO (Слика П2, Табела П4 у Прилогу 1) анализа протонаног облика за једињење **1** показује да је у том случају O–H веза јако поларизована (O = –0.630 е и H = 0.500 е за **1**, O = –0.633 е и H = 0.499 за **2** и O = –0.634 е и H = 0.499 за **3**) и према томе, кисела. С обзиром на то да се синтеза пиридона одвија у базној средини (Слика 2.2, Експериментални дио), симулација показује да у присуству OH[–] јона, за депротоновање није потребно достићи енергију активације. Разлике у наелектрисањима језгара (Слика П2, Табела П4), као и чињеница да је молекул неутралан, додатно потврђују дипол-јонску структуру синтетисаних једињења.



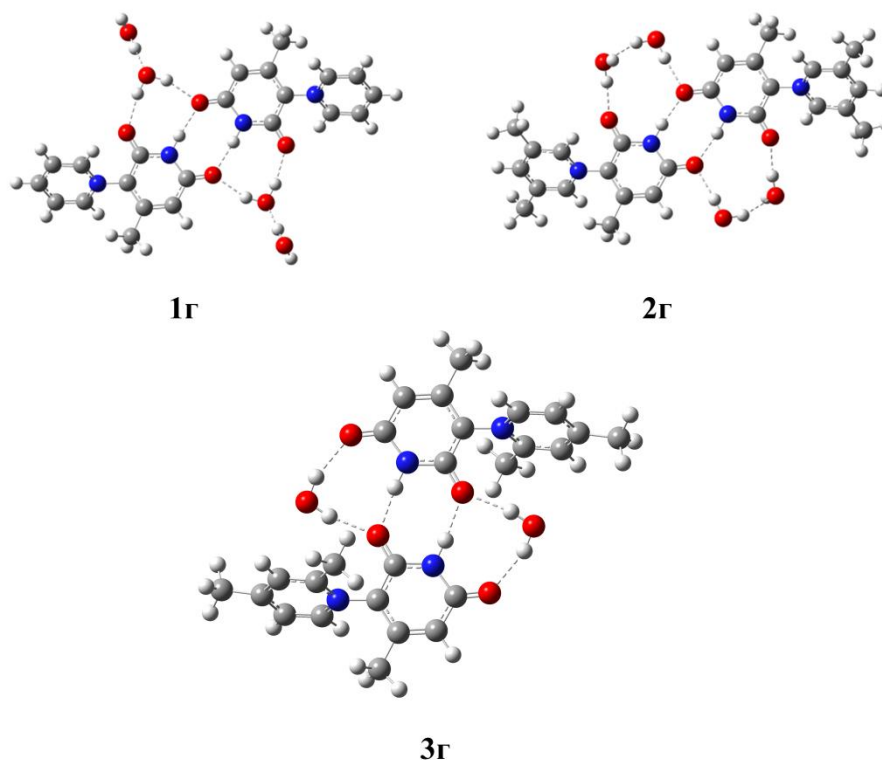
Слика 3.6 Оптимизоване геометрије а) протонованих и б) депронованих форми пиридона **1**, **2** и **3**

Како би се стекао јаснији увид у структуре синтетисаних молекула, експериментално добијене дужине веза молекула пиридона упоређене су са теоријски израчунатим вриједностима DFT методом. Иницијално су израчунате вриједности за катјонски (Слика 3.6, структура **а**) и дипол-јонски облик (Слика 3.6, структура **б**), а касније су израчунате и дужине веза када се узме у обзир димеризација дипол-јонског облика (Слика 3.7, структура **в**), као и кокристализација истог са водом (Слика 3.8, структура **г**). Као што се види из Табела П1, 2 и 3, (Прилог 1) значајно боље слагање добијено је између експериментално добијених резултата и прорачуна добијених за дипол-јонске структуре (**1б**, **2б**, **3б**), са вриједностима корелационих коефицијената, R^2 0,8923, 0,9195 и 0,9353, за **1**, **2** и **3**, редом. Релативно ниске вриједности R^2 могу се приписати чињеници да су теоријски прорачуни урађени за изолован молекул пиридона, занемарујући утицај интермолекулских интеракција у кристалном паковању. Како би се тај проблем превазишао, осим катјонске, односно дипол-јонске структуре, извршени су прорачуни и за димере молекула (**1в**, **2в**, **3в**, **3в'**) у циљу достизања вриједности корелационих коефицијената што ближих 1 (Слика 3.7).



Слика 3.7. Оптимизоване геометрије молекулских димера

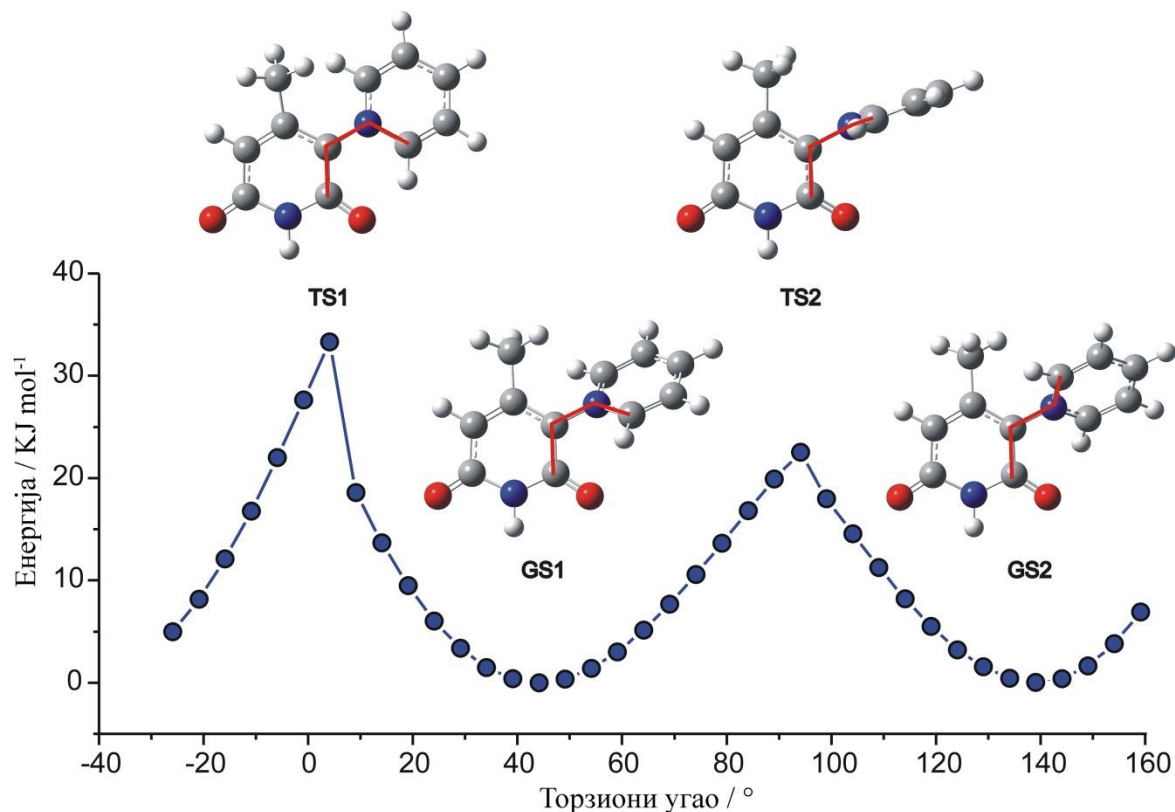
Када се узме у обзир димеризација молекула пиридона и утицај интермолекулских $N1-H1 \cdots O1$ водоничних веза (**1в**, **2в**, **3в**) на дужину веза у молекулу пиридона, добијају се више вриједности R^2 : 0,8983 за **1**, 0,9218 за **2** и 0,9422 за **3**. Занимљиво је да се димери молекула **3** заправо не формирају посредством водоничне везе у којој учествује атом кисеоника $O1$, као код прва два дипол-јона, већ посредством $N1-H1 \cdots O2$ водоничне везе (**3в'**). Иако теоријски израчунате дужине везе за димер **3в'** корелишу са експерименталним са вриједношћу R^2 од 0,9380, нижа вриједност у односу на **3в** надомијешћује се укључивањем молекула воде у прорачуне. Наиме, увођење молекула воде (Слика 3.8, структуре **1г**, **2г** и **3г**), сходно њиховим позицијама у асиметричној јединици у теоријским прорачунима, значајно повећава вриједности R^2 , које износе 0,9341 за **1**, 0,9531 за **2** и 0,9610 за **3**. Тиме се претпоставља да на дужину веза молекула у кристалном стању утичу како њихова дипол-јонска структура, тако и димеризација и присуство воде у асиметричној јединици (Слика 3.8).

Слика 3.8. Оптимизоване геометрије хидрата пиридона **1**, **2** и **3**

Депротоновањем молекула пиридона очекује се негативно наелектрисање на O1-атому. Међутим, знатна делокализација π -електрона претпостављена на основу NBO анализе, може се потврдити и чињеницом да је разлика у дужинама веза C1–O2 и C5–O1 незнатна код сва три молекула (Табела П1,2,3). Из табеле се види и да су те везе дуже од стандардне C=O везе (дужина C=O везе је око 1.20 Å)¹⁷⁹ што је вјероватно последица водоничних веза у којима учествују атоми O1 и O2.^{43,180} У прилог делокализацији π -електронског облака код сва три молекула иду и вриједности углова O2–C1–N1 које износе 119,9° за **1·2H₂O** и **2·4H₂O** и 119,7° за **3·2H₂O**, као и углови N1–C5–O1 који за **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O** износе редом 118,4, 118,5 и 118,6°. Такве вриједности показују да нема значајног одбијања између атома-N1 и слободних електронских парова атома кисеоника, те да атом азота учествује у π -резонанцији.⁴³ Дужине веза пиридонског језгра су у опсегу од 1,371–1,407 Å, што указује да везе имају карактер π -веза и одговарају литературним аналозима.¹⁸⁰ Већи карактер σ -везе посједују C1–C2 везе код сва три молекула чија дужина износи 1,407, 1,404 и 1,393 Å за **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O**, редом, као и везе које повезују метил-групе са ароматичним језгрима. Код **2·4H₂O** и **3·2H₂O** дужине C4–C5 веза износе 1,404 односно 1,409 Å што се може објаснити електрон-акцепторским ефектом пиридијум-групе. Дужине веза пиридијумовог језгра у опсегу од 1,342–1,369 Å за **1·2H₂O**, 1,344–1,386 Å за **2·4H₂O** и 1,346–1,381 Å за **3·2H₂O** у складу су са описаним пиридинским структурама.

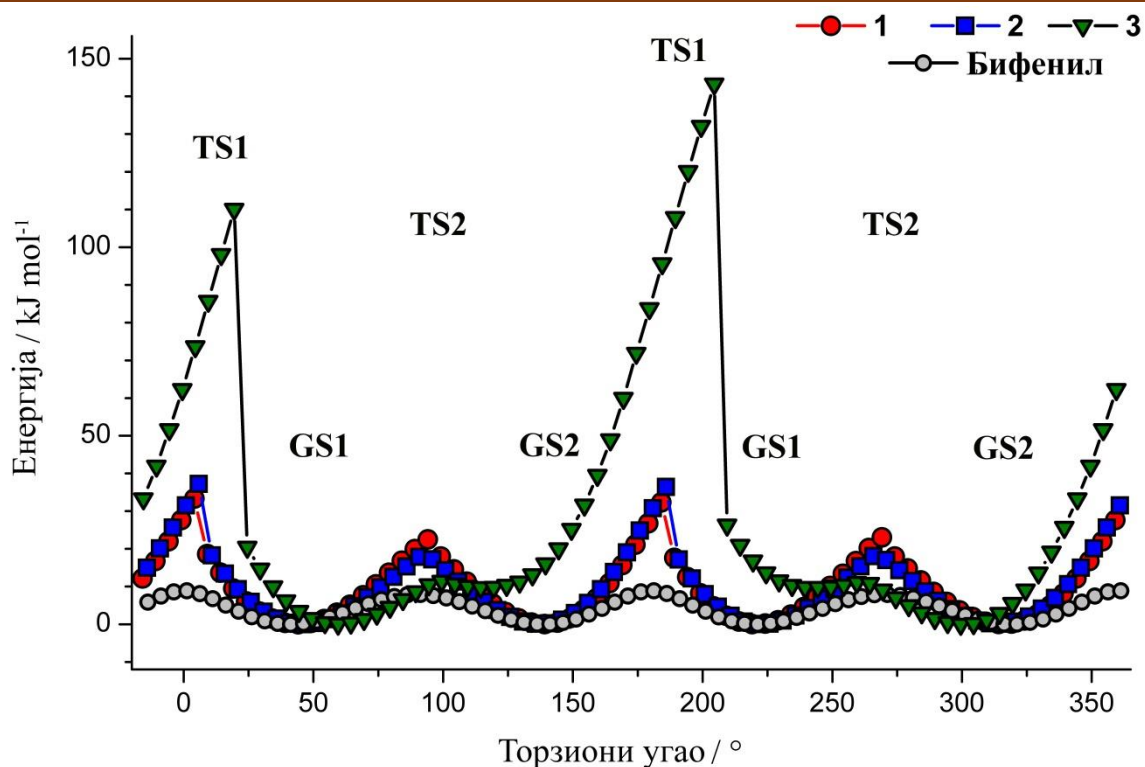
Разлика у експериментално добијеним и теоријски израчунатим геометријама огледа се још и у торзионом углу између пиридон и пиридијум-прстенова. Експерименталне вриједности тих углова износе 63,05, 68,54 и 82,72°, за **1·2H₂O**, **2·4H₂O** и **3·2H₂O**, редом, док су теоријски израчунате вриједности 44,2, 45,6 и 63,1. Како би се објасниле разлике између наведених вриједности, добијени резултати упоређени су са молекулом бифенила, као стандардним системом који се користи за одступањем од планарности. Параметри који одређују угао између равни фенолних језгара представљају енергетску конкуренцију између повољне π -коњугације два фенолна језгра и стерног одбијања сусједних атома водоника у *o*-положајима.¹⁸¹ Додатно, утврђено је да површина потенцијалне енергије (PES, енгл. *Potential Energy Surface*) релативног торзионог угла између равни два фенолна језгра

показује да је вриједност PES близу минимума веома ниска, те да је јако подложна спољним утицајима. При израчунавању PES релативног торзионог угла за једињења **1**, **2** и **3**, све координате, осим торзионог угла су оптимизоване. PES за једињење **1** приказана је на Слици 3.9, док је упоредна анализа сва три молекула приказана на Слици 3.10.



Слика 3.9. PES студија једињења **1** (Публиковано у референци бр. 57)

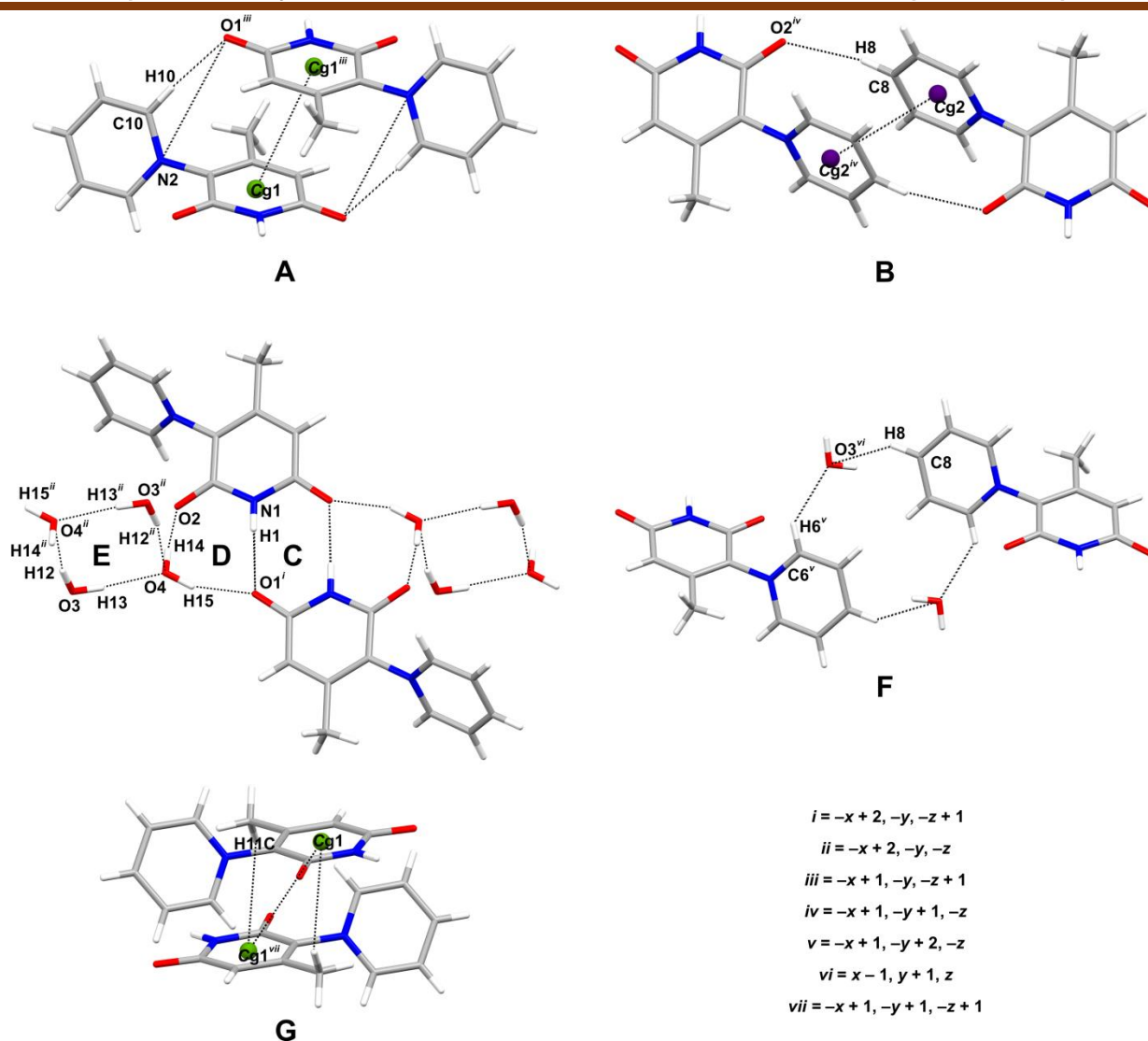
Уочено је да се енергије прелазних стања (TS, енгл. *Transition State*) значајно разликују код сва три молекула, као и да су енергије TS1 и TS2 стања веће од оних код бифенила. Код сва три молекула, у положају 4 пиридонског прстена, налази се метил-група због које су могуће више вриједности енергије TS1, док више вриједности TS2 указују на повећану резонанциону енергију која је последица значајног премијештања електронске густине са језгра пиридона на пиридијумово језгро. Као што се види са слике 3.10, увођењем метил-група у пиридијумово језгро долази до повећања стерних одбијања, па код једињења **2** наилазимо на нешто већу енергију TS1 стања, док је једињење **3** има знатно већу енергију TS1 од једињења **1**, **2** и бифенила. Објашњење лежи у чињеници да метил-групе у *m*-положају једињења **2** изазивају мале стерне сметње, док је одбијање код једињења **3** значајно повећано, с обзиром да се једна од метил-група налази у *o*-положају. С друге стране, метил-групе својим позитивним индуктивним ефектом додатно стабилизују позитивну шаржу пиридијумовог језгра, што као резултат даје мању енергију TS2 стања. Треба нагласити и да долази до значајне прерасподјеле електронске густине и поларизације молекула услед поларизационог ефекта окружења молекула у кристалном стању.¹⁸²



Слика 3.10. Упоредна PES студија молекула **1**, **2**, **3** и бифенила (Публиковано у референци бр. 57)

3.1.2. Супрамолекулска архитектура једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

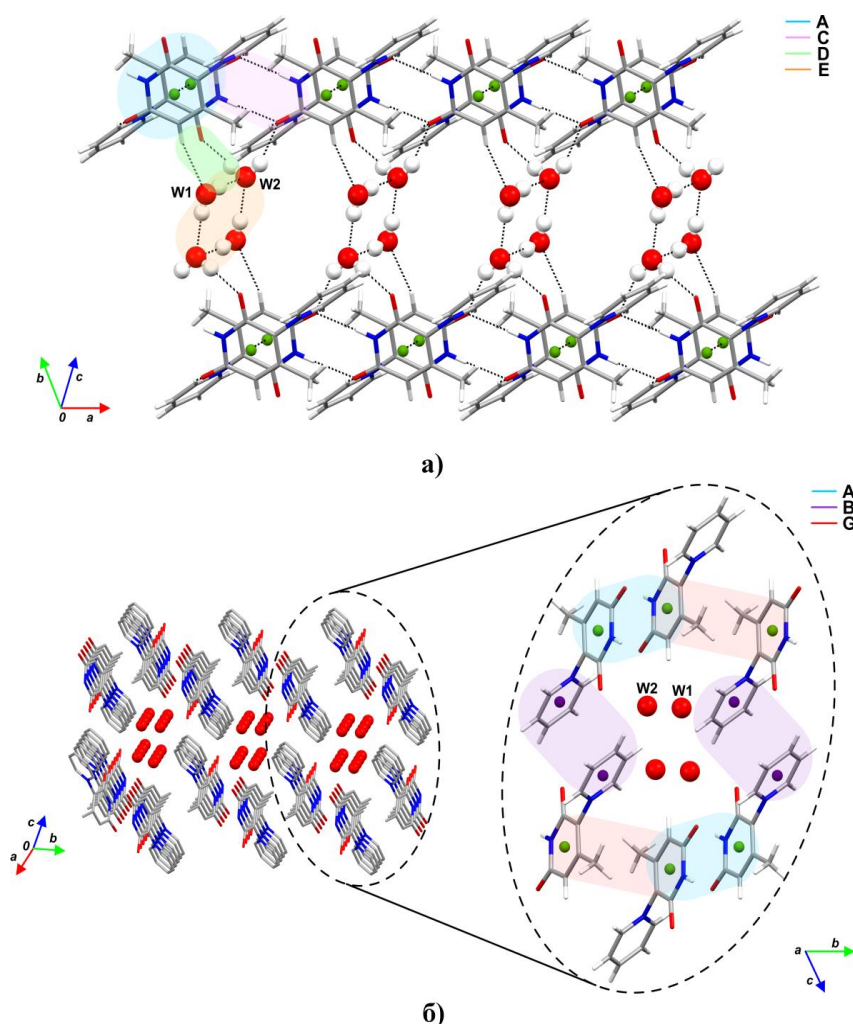
Једињење **1** кристалише у триклиничној просторној групи $P-1$ са $Z = 2$. За формирање супрамолекулске архитектуре поред молекула 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-2-ил)-2-пиридона (**1**) одговорна су и два молекула воде **W1** ($\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_{15}$) и **W2** ($\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_{13}$) (Слика 3.5).⁵⁷ Енергија кристалне решетке (E_{tot}) израчуната PIXEL методом подијељена је на појединачне доприносе кулонове (E_{cou}), дисперзионе (E_{disp}), поларизационе (E_{pol}) и енергије одбијања (E_{rep}) (Табела 3.4). Са супрамолекулског становишта може се рећи да кристално паковање једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, успостављају водоничне везе, дипол-дипол и π -стакинг интеракције.¹⁸³ Као што је већ дискутовано, језгра која чине молекул имају раздвојену шаржу, при чему пиридонско језгро носи негативну, а пиридинијумово позитивну. На тај начин се отварају могућности изградње кристалног паковања у којем $\text{O}1$ -атом и $\text{N}1$ -атом имају изражен потенцијал да успостављају водоничне везе. Најјача интеракција, која умногоме диктира кристално паковање молекула, је дипол-дипол интеракција чија вриједност енергије износи $-94,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ при чему је допринос кулонове силе највећи ($E_{\text{cou}} = -66,7 \text{ kJ mol}^{-1}$). Наиме, пиридинијум-група, као катјонски дио дипол-јона носи позитивну шаржу и има улогу акцептора електрона са негативно наелектрисаног пиридонског прстена. Негативно наелектрисање пиридонског језгра потиче од депротонаног атома $\text{O}1$. Стварању мотива **A** (Слика 3.11), додатно доприносе и једна водонична $\text{C}10\text{--H}10 \cdots \text{O}1$ веза, као и π - π интеракције слагања типа „лицем у лице” ($\text{Cg}1 \cdots \text{Cg}1$ растојање $3,892(2) \text{ \AA}$). Заједно са структурним сегментима **B** и **G** овај сегмент учествује у изградњи ланца дуж кристалографске c -осе. Структурни сегмент **B** (Слика 3.11) се успоставља посредством $\text{C}8\text{--H}8 \cdots \text{O}2$ и смакнутих π - π интеракција ($\text{Cg}2 \cdots \text{Cg}2$ растојање $3,836(1) \text{ \AA}$), градећи $R_2^2(16)$ прстен. π - π интеракција на великом растојању $\text{Cg}1 \cdots \text{Cg}1$ (растојање $4,924(2) \text{ \AA}$), заједно са $\text{C}11\text{--H}11\text{C} \cdots \pi$ интеракцијом гради структурни сегмент **G**.



Слика 3.11. Уочени структурни сегменти који чине супрамолекулско паковање $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Публиковано у референци бр. 57)

Синтон $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$, који се формира дуж a -осе, одговоран је за стабилност супрамолекулске структуре већине деривата 2-пиридона. Посредством водоничне везе успостављене између N1 -атома, који представља донор, и O1 атома који представља акцептор формирају се инверзно оријентисани димери градећи центросиметрични $R_2^2(8)$ прстен. Енергију $\text{N1}-\text{H1}\cdots\text{O1}$ интеракције одређује одбијање између слободног електронског пара на атому азота и негативно наелектрисаног O1 -атома (Табела 3.4. $E_{\text{тер}} = 47,5$). Са Сlike 3.12 може се видјети да цик-цак ланаци дуж a -осе формирају цијеви, односно шупљине унутар њих у кристалном паковању (Слика 3.126).¹⁶³ Из Табеле 3.4 се види да кулонове силе имају највећи утицај на везивање молекула пиридона, док дисперзија утиче на релативну оријентацију молекула и олакшава формирање цијеви (Слика 3.12). Са друге стране, молекули воде посредством $\text{O3}-\text{H13}\cdots\text{O4}$ и $\text{O3}-\text{H12}\cdots\text{O4}$ водоничних веза формирају тетрамерне псеудо прстенове (Слика 3.11, структурни сегмент **E**),⁵⁴ који смјештени у шупљинама које образују молекули **1** и граде канале. Канали молекула воде и цијеви молекула **1** повезани су међусобно водоничним везама. Интеракције молекула **W1** са молекулима **1** приказане су структурним сегментом **D**, при чему енергије ових интеракција износе $-53,9$ и $-34,3 \text{ kJ mol}^{-1}$. Са друге стране, молекул воде **W2** повезује молекула **1**, интеракцијама $\text{C6}-\text{H6}\cdots\text{O3}\cdots\text{C8}-\text{H8}$, што је приказаним структурним сегментом **F** (Слика 3.11), као и слабом $\text{C4}-\text{H4}\cdots\text{O3}$ интеракцијом између молекула воде и пиридинијум-прстена. Како се види из низа интеракција атом- O1 има улогу двоструког акцептора у двије

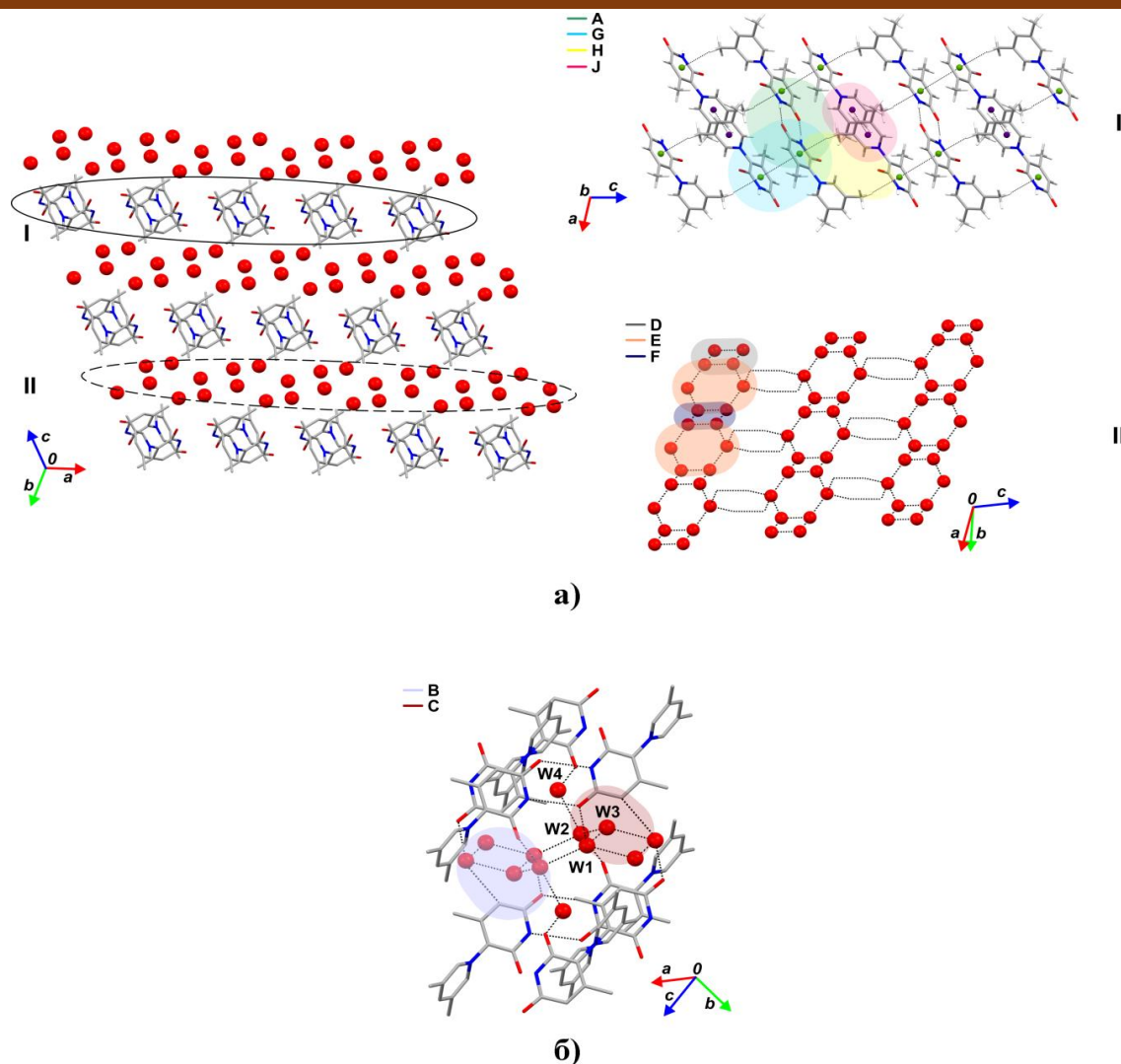
водоничне везе. Из наведеног се може закључити да на супрамолекулску архитектуру $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, утичу како интеракције између дипол-јона, тако и молекула воде.



Слика 3.12. Кристално паковање $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ са структурним сегментима приказаним различитим бојама (Публиковано у референци бр. 57)

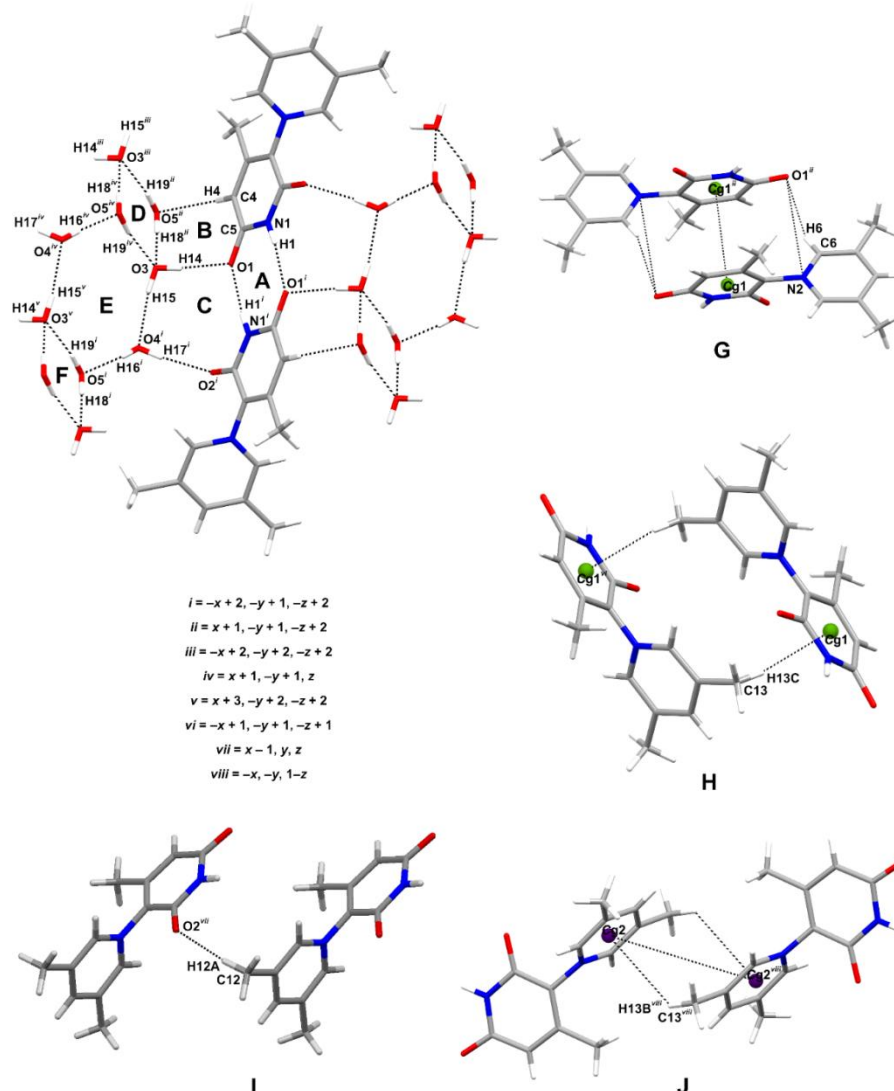
3.1.3. Супрамолекулска архитектура једињења $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Једињење $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ кристалише у триклиничној просторној групи $P-1$ са $Z = 2$. Како се види са Сlike 3.5, поред молекула пиридона у облику дипол-јона, у асиметричној јединици налазе се и четири молекула воде: W1 (H14O3N15), W2 (H16O4N17), W3 (H18O5N19) и W4 (H20O6N21).⁵⁷ Узимајући у обзир енергије појединачних интеракција, код којих доминирају кулонови доприноси (Табела 3.4), са Сlike 3.13 може се видјети да кристално паковање овог тетраhidрата чине два типа слојева. Први дипол-јонски слој, I, формиран је интеракцијама између молекула пиридона, док други слој, II, формирају водоничне везе између молекула вода (Слика 3.13а). Поред јаких водоничних веза присутних у оба слоја, највећи енергетски допринос паковању унутар слоја I потиче од кулонових сила, док је за просторну оријентацију молекула дипол-јона одговорна дисперзија услед π -стакинг интеракција.



Слика 3.13. Слојевито кристално паковање $2 \cdot 4H_2O$ (а) I–дипол-јонски слој, II–слој водених канала) б) интеракције између слојева (Публиковано у референци бр. 57)

За стабилност слоја I, одговорне су интеракције између негативне шарже пиридонског језгра и позитивне шарже пиридијумовог језгра чија вриједност енергије износи $-88,3 \text{ kJ mol}^{-1}$, при чему је кулонов допринос $-54,8 \text{ kJ mol}^{-1}$. Поред дипол-дипол интеракција између инверзно оријентисаних молекула унутар структурног сегмента **G** (Слика 3.14), успостављају се још и $C6-H6 \cdots O1$ водоничне везе као и $\pi-\pi$ интеракције између два пиридонска језгра ($Cg1 \cdots Cg1$, удаљеност $3,691(1) \text{ \AA}$). Метил-групе учествују у $C13-H13 \cdots \pi$ ($Cg1$) интеракцијама и повезују дипол-јоне у димере (структури сегмент **H**, Слика 3.14). Ланац сачињен од дипол-јона, скоро паралелан c -оси приказан на Слици 3.13, последица је наизмјеничног смјењивања мотива **G** и **H**. Као и у случају паковања $1 \cdot 2H_2O$, синтон $R_2^2(8)$ својствен за молекуле пиридона, формиран је посредством $N1-H1 \cdots O1$ водоничних веза (структурни сегмент **A**, Слика 3.14). Додатно, два пиридијумова језгра повезана су $\pi-\pi$ интеракцијама на великом растојању и $C13-H13V \cdots \pi$ интеракцијама (структурним сегмент **J**), што омогућава формирање ланца дуж a -осе (Слика 3.14). Преплитање ортогонално постављених ланаца доводи до образовања слоја молекула **2** стабилизованог узајамним дејством електростатичких и дисперзних енергија.



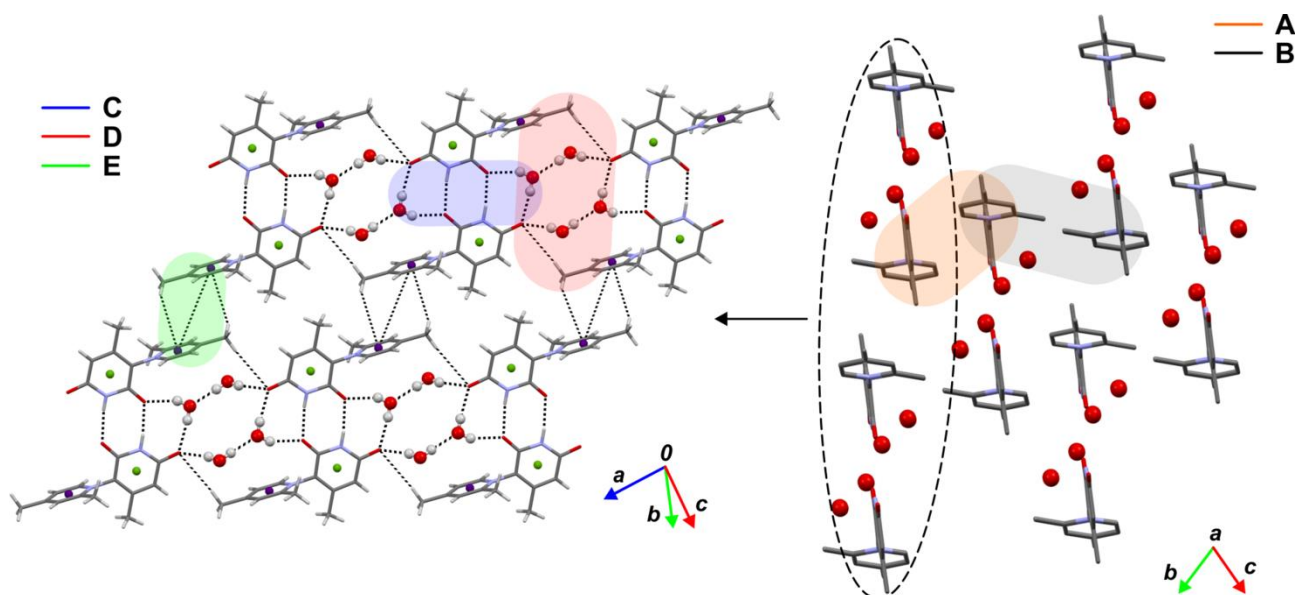
Слика 3.14. Уочени структурни сегменти кристалог паковања $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Публиковано у референци бр. 57)

Интеракције између слојева I и II обухватају водоничне везе између молекула пиридона и молекула воде (Слика 3.13). Унутар структурног сегмента **D** (Слика 3.14), молекул воде W1 има улогу двоструког донора протона ($\text{O3-H14} \cdots \text{O1}$ са молекулом **2** и $\text{O3-H15} \cdots \text{O4}$ са молекулом W2), али и акцептора протона ($\text{O3-H19} \cdots \text{O5}$ са молекулом W3). Треба нагласити да се на овај начин (структурни сегменти **B** и **C**, Слика 3.14), додатно стабилизују и дипол-јонски слојеви, пошто се димери наизмјеничних слојева повезују посредно и то преко тетраедарских прстенова молекула воде (Слика 3.13б). O1-Атом кроз интеракције $\text{N1-H1} \cdots \text{O1}$, $\text{C6-H6} \cdots \text{O1}$ и $\text{O3-H14} \cdots \text{O1}$, има троструко разгранату улогу у паковању (Слика 3.14).

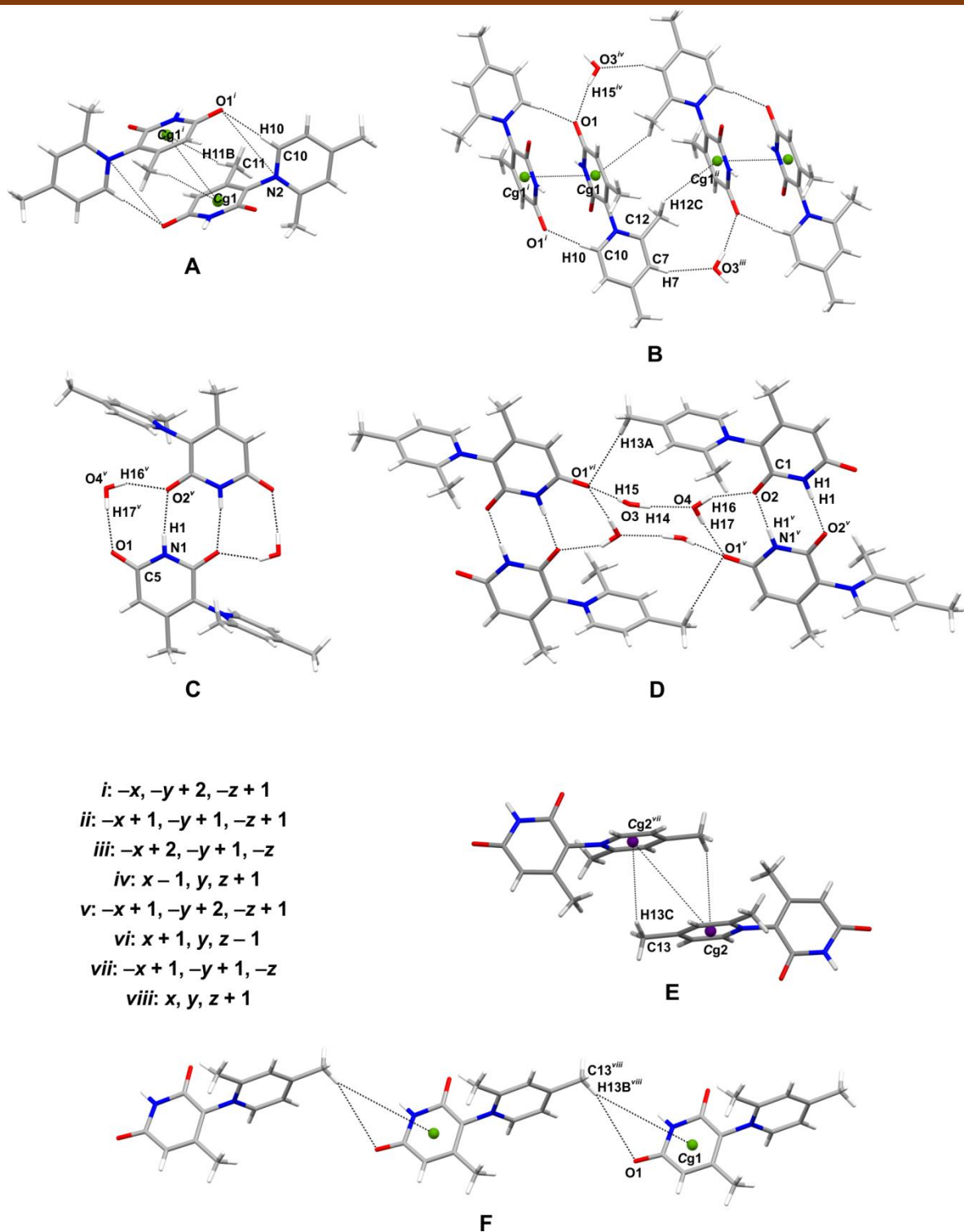
Са слике 3.14 може се видјети да молекули воде формирају тетрамерне и хексамерне псеудо-прстенове са заједничком ивицом (структурни сегменти **D** и **E**), при чему молекул воде W4 не учествује у изградњи ових мотива. Мотиви **D** и **E** формирају једнодимензионалне T6(2)^{184} траке чијим се међусобним повезивањем формира слој молекула воде дуж *ac*-равни (Слика 3.13, доље десно).

3.1.4. Супрамолекулска архитектура једињења $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Као и у претходним случајевима, $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ кристалише у триклиничној просторној групи $P-1$ са $Z = 2$. Осим дипол-јона, у асиметричној јединици монокристала налазе се и два молекула воде W1 (H14O3H15) и W2 (H16O4H17) (Слика 3.4). Специфичност кристалног паковања је последица великог угла који заклапају равни пиридинијумовог и пиридонског језгра. Молекули $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ пакују се смјењивањем цик-цак ланаца дипол-јона у bc -равни, при чему се молекули воде повезују у ланац дуж b -осе (Слика 3.15 десно). Стабилизацији кристалног паковања, као код једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, највише доприноси пар јонских интеракција између два хетероциклична језгра, заједно са паром водоничних веза и π - π интеракцијама ($\text{Cg1} \cdots \text{Cg1}$ на растојању од $3,841 \text{ \AA}$, мотив **A**, Слика 3.16) са укупном енергијом од $-91,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Табела 3.4) од чега је кулонов допринос $-79,6 \text{ kJ mol}^{-1}$ (Табела 3.4). Инверзно оријентисани дипол-јони граде центросиметрични $R_2^2(8)$ прстен, преко пара $\text{N1-H11} \cdots \text{O2}$ водоничних веза (Слика 3.16, мотив **C**). Код структурно аналогног синтона у кристалном паковању једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ова интеракција се успоставља преко O1 -атома (Слика 3.14, мотив **A**). У мотиву **C**, уочава се и додатни $R_2^2(7)^{185}$ прстен, у коме су димери дипол-јона повезани са молекулом воде W2 . Преко молекула воде W1 и $\text{C13-H13} \cdots \pi$ (Cg2) интеракције, структурни сегмент **D** повезује димерне мотиве **C** у дупли ланац.¹⁸⁶ У структурном сегменту **D** може се идентификовати дванаесточлани $R_4^6(12)$ прстен у конформацији столице. На овај начин молекули воде W1 и W2 олакшавају формирање дуплик ланаца молекула дипол-јона. Додатно, дупли ланци повезани су у слојеве преко π - π ($\text{Cg2} \cdots \text{Cg2}$ на растојању од $5,278$) и $\text{C13-H13} \cdots \pi$ интеракција приказаних структурним сегментом **E**. Слојеви се даље повезују у двослој смјењивањем интеракцијама које су претходно описане димерним мотивом **A** и интеракција које чине структурни сегмент **B**. Структурни сегмент **B** састоји се од π - π и $\text{C12-H12} \cdots \pi$ (Cg1) интеракција приказаних мотивом **A** заједно са водоничним везама $\text{C7-H7} \cdots \text{O3}$ и $\text{O3-H15} \cdots \text{O1}$ између молекула дипол-јона и молекула воде. Као последица повезивања дуплих ланаца у слојеве у кристалном паковању може се идентификовати и ланац дуж c -осе који сачињавају дипол-јони међусобно повезани $\text{C13-H13} \cdots \text{O1}$ и $\text{C13-H13} \cdots \pi$ интеракцијама, (мотив **F**).



Слика 3.15. Пројекција кристалног паковања $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у bc -равни

Слика 3.16. Уочени мотиви који чине кристално паковање $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Табела 3.4. Геометрије и енергије (kJ mol^{-1}) интермолекулских интеракција $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($Cg1$ – ознака за центроид $C1/C2/C3/C4/C5/N1$ прстена; $Cg2$ – ознака за центроид $C6/C7/C8/C9/C10/N2$ прстена)

	D–H...A	$d(D\text{--}H)$, Å	$d(D\text{...}A)$, Å	$d(H\text{...}A)$, Å	$\angle(DHA)$, °	Симетријски код	E_{Cou}	E_{pol}	E_{disp}	E_{rep}	E_{tot}	
Једињење $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$												
Интеракције које стабилизују цијевни молекула 1	C10–H10...O1	0,930	3,192(3)	2,274	169							
	O [–] ...N ⁺			3,960		–x+1, –y, –z+1	–66,7	–21,6	–34,4	27,8	–94,9	
	Cg1...Cg1			3,892(2)								
	C8–H8...O2	0,930	3,286(3)	2,897	136	–x+1, –y+1, –z	–35,4	–14,3	–25,9	14,3	–61,2	
	Cg2...Cg2			3,836(1)								
	Cg1...Cg1			4,924(2)								
	C11–H11C... Cg1			3,167		–x+1, –y+1, –z+1	–35,1	–8,7	–32,0	10,5	–65,2	
Интеракције између цијевни и канала молекула воде	N1–H1...O1	0,860	2,863(2)	2,003	178	–x+2, –y, –z+1	–33,3	–23,8	–19,6	47,5	–29,2	
	C9–H10...O1	0,930	3,334(3)	2,559	141	x–1, y, z	–9,9	–5,8	–11,6	4,1	–23,2	
	O4–H14...O2	0,849	2,694(3)	1,847	175	x, y, z	–68,6	–25,4	–18,7	58,8	–53,9	
	O4–H15...O1	0,847	2,738(3)	1,942	156	–x+2, –y, –z+1	–41,1	–12,2	–8,1	27,0	–34,3	
Интеракције унутар канала молекула воде	C4–H4...O3	0,930	3,477(3)	2,578	163	x–1, y, z+1	–1,0	–2,2	–5,4	3,6	–5,0	
	C6–H6...O3	0,930	3,071(4)	2,333	136	–x+2, –y+1, –z	–16,8	–5,4	–8,7	9,6	–21,7	
	O3–H13...O4	0,847	2,795(3)	1,952	173	x,y,z	–32,5	–9,0	–8,3	16,7	–33,1	
Једињење $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	O3–H12...O4	0,847	2,894(4)	2,065	166	–x+2, –y, –z	–37,4	–11,6	–7,0	24,2	–31,8	
	Једињење $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$											
	Интеракције дипол-јонског слоја I	C6–H6...O1 ^[a]	0,930	3,126(3)	2,501	125						
		Cg1...Cg1			3,691(1)		–x+1, –y+1, –z+2	–54,8	–18,9	–41,2	26,5	–88,3
		N ⁺ –O [–]			3,852							
		C13–H13C...Cg1 ^[a]			2,845		–x+1, –y+1, –z+1	–30,2	–10,5	–35,9	20,5	–56,1
		N1–H1...O1	0,860	2,863(2)	2,011	170	–x+2, –y+1, –z+2	–29,6	–23,1	–18,7	45,4	–25,9
C12–H12A...O2		0,960	3,449(3)	2,519	163	x–1, y, z	–9,5	–5,6	–9,8	4,4	–20,5	
C13–H13B...Cg2 ^[a]				3,219								
Cg2...Cg2			5,396(1)		–x, –y, –z+1	–13,9	–5,9	–16,6	5,4	–30,9		

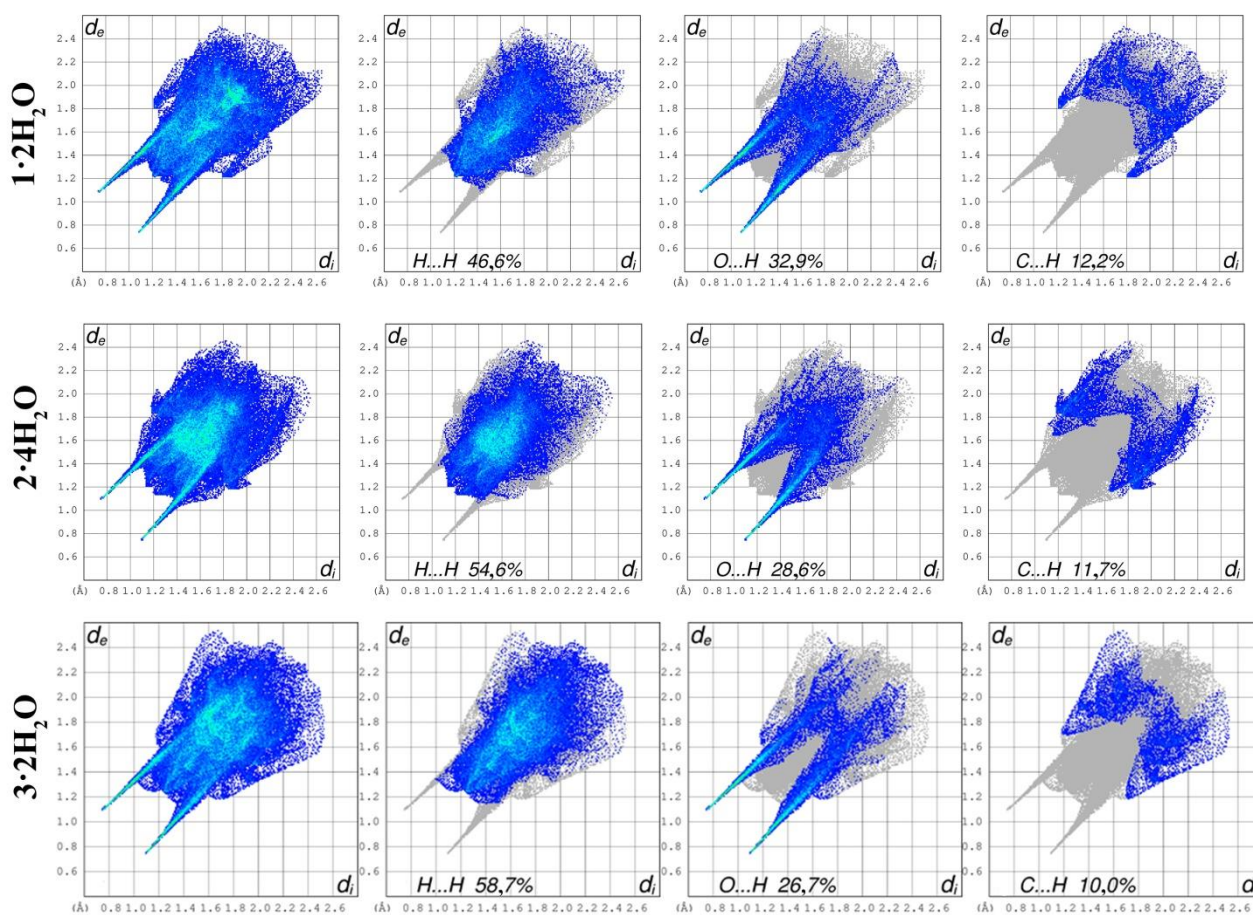
Табела 3.2. Наставак

	$D-H\cdots A$	$d(D-H)$, Å	$d(D\cdots A)$, Å	$d(H\cdots A)$, Å	$\angle(DHA)$, °	Симетријски код	E_{Cou}	E_{pol}	E_{disp}	E_{rep}	E_{tot}
Интеракције између слојева	O3–H14 \cdots O1	0,848	2,728(2)	1,884	174	x, y, z	-43,6	-14,5	-10,5	33,5	-35,1
	C8–H8 \cdots O5	0,930	3,438(3)	2,753	131	$-x, -y, -z+1$	-13,2	-2,4	-5,5	2,8	-18,4
	O6–H21 \cdots O2	0,846	2,973(2)	2,141	168	$-x+1, -y, -z+1$	-37,3	-9,6	-13,0	14,1	-45,8
	C10–H10 \cdots O6	0,930	3,331(3)	2,504	148						
	C11–H11C \cdots O6	0,960	3,875(3)	2,949	162	$x, y+1, z$	-15,1	-4,9	-9,5	7,2	-22,3
	C13–H13A \cdots O6	0,960	3,563(3)	2,672	154						
	O4–H17 \cdots O2	0,851	2,757(2)	1,914	171	x, y, z	-79,2	-26,0	-21,0	60,7	-65,5
Интеракције воденог слоја II	O5–H19 \cdots O3	0,840	2,813(3)	1,981	170	$x-1, y-1, z$	-39,0	-10,8	-7,2	22,1	-35,0
	O3–H15 \cdots O4	0,847	2,843(3)	2,001	173	$-x+2, -y+1, -z+2$	-29,9	-10,1	-9,7	21,0	-28,7
	O5–H18 \cdots O3	0,814	2,876(3)	2,047	169	$-x+1, -y+1, -z+2$	-24,4	-8,6	-10,5	17,1	-26,4
	O4–H16 \cdots O5	0,849	2,797(3)	1,956	171	x, y, z	-23,7	-10,0	-8,8	24,6	-17,8
	C4–H4 \cdots O5	0,930	3,603(3)	2,697	165	$-x+1, -y+1, -z+2$	-37,2	-11,1	-11,4	18,9	-40,8
	O6–H20 \cdots O4	0,930	3,126(3)	2,501	125	x, y, z	-30,0	-8,2	-5,5	11,3	-32,4
Једињење 3 ·2H ₂ O											
Интеракције молекула једињења 3	C10–H10 \cdots O1	0,930	3,124(2)	2,209	168						
	Cg1 \cdots Cg1			3,834		$-x, 2-y, I-z$	-79,6	-29,0	-37,5	-54,5	-91,6
	N ⁺ \cdots O ⁻										
	N–H \cdots O2	0,860	2,848(3)	2,002	168	$I-x, 2-y, I-z$	-70,2	-31,2	-21,7	82,6	-40,5
	C12–H12B \cdots O1	0,960	3,722(3)	2,919	142	$I-x, I-y, I-z$	-36,4	-6,9	-20,3	11,0	-52,6
	C12–H12C \cdots Cg1			3,516							
	C13–H13A \cdots Cg2			4,403		$I-x, 2-y, -z$	-14,7	-6,7	-16,1	4,3	-33,2
	Cg2 \cdots Cg2			5,258							
	C11–H11B \cdots Cg1			4,731		$-x, I-y, I-z$	-12,9	-1,4	-9,7	3,3	-20,6
	C13–H13A \cdots O1	0,960	3,124	4,080	174	$x, y, z-I$	-13,2	-1,4	-1,8	0	-16,4
C13–H13B \cdots Cg1			4,970								
C13–H13 \cdots O1	0,960	3,124	4,080	170	$x-I, y, z+I$	-8,4	-2,3	-4,9	1,6	-14,0	
Cg2 \cdots Cg2			5,278		$I-x, I-y, -z$	13,0	-5,6	-24,7	13,3	4	
Интеракције које повезују једињење 3 и молекуле воде	O3–H15 \cdots O1	0,834	2,843(2)	2,020	169	$x+I, y, z-I$	-42,1	-13,8	-7,1	34,0	-28,9
	O4–H16 \cdots O2	0,836	2,725(2)	1,997	175	x, y, z	-78,9	-27,1	-20,5	53,2	-73,4
	C7–H7 \cdots O3	0,930	3,266(3)	2,750	151						
	C12–H12 \cdots O3	0,960	3,620(3)	2,378	160	$2-x, I-y, -z$	-19,6	-6,5	-8,8	15,9	-18,9
	C9–H9 \cdots O4	0,930	3,351(3)	2,422	176	$I-x, 2-y, -z$	-13,2	-4,8	-7,1	12,6	-12,6
	C11–H11 \cdots O4	0,960	3,678(3)	2,768	158	$x-I, y, z$	-4,8	-2,5	-7,4	5,6	-9,1
O4–H17 \cdots O1	0,836	2,818(3)	1,985	175	$I-x, 2-y, I-z$	-46,1	-18,3	-9,7	44,7	-29,5	
Интеракције молекула воде	O3–H14 \cdots O4	0,832	2,827(2)	1,997	175	x, y, z	-62,3	-19,9	-12,4	45,7	-48,9

^a Двострано оријентисане дупле интеракције

3.1.5. 2Д графикони интермолекулских интеракција

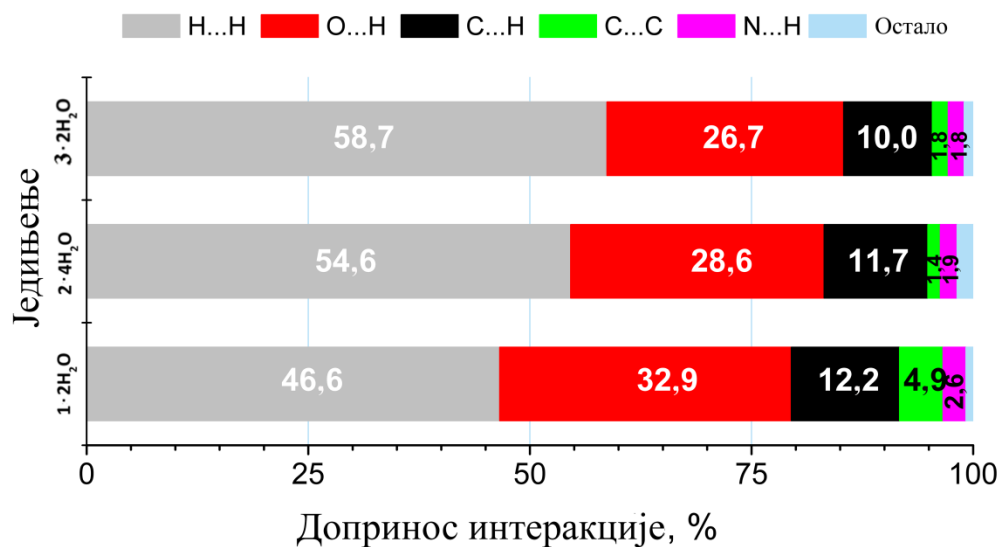
2Д графикони интермолекулских интеракција које се успостављају у кристалним структурама једињења $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ приказани су на слици 3.17, док су графикони за интеракције у којима молекула воде не учествују приказани на сликама Слика ПЗ,4,5. Свјетлија подручја на отисцима кристала, означавају области преко којих ови молекули ступају у интеракције у кристалном стању.¹⁸⁷ У отиску кристала сва три молекула, примјећују се оштри шиљци, карактеристични за јаке водоничне везе, као што је $\text{O}\cdots\text{H}$.^{188,189} Релативни доприноси разложени су на типове интеракција и приказани на слици 3.17. Расподјела укупног доприноса одређеног типа интеракције укупној енергији приказана је на слици 3.18.



Слика 3.17. 2Д графикони интермолекулских интеракција за једињења $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Разложени 2Д графикони интермолекулских интеракција у највећој мјери се разликују по облику и удјелу $\text{C}\cdots\text{H}$ интеракција у укупним интеракцијама. Наиме у молекулима $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, ове интеракције имају нешто већи допринос (12,2 и 11,7 %), него код $3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, гдје је удио ових интеракција 10,0 %. Са друге стране, облик отиска кристала, за структуру $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, различит је од облика $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Највећи допринос паковању, код све три кристалне структуре, потиче од $\text{H}\cdots\text{H}$ интеракција. Са Сlike 3.18 се може се видјети да је допринос нешто већи код $2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (54,6 и 58,7 %) него када је ријеч о $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (46,6 %). Ово се може објаснити чињеницом да молекули **2** и **3** посједују метил-групе у пиридинијумовом језгру, које остварују додатне интеракције типа $\text{H}\cdots\text{H}$. Највећи допринос $\text{O}\cdots\text{H}$ интеракција, је код кристалне структуре $1\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, насупротив очекивањима, за разлику од

$2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ који више молекула воде, а самим тим и више атома кисеоника у асиметричној јединици. Међу интеракцијама са мањим доприносом, занимљиво је прокоментарисати да је код $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ допринос π -стакинг интеракција највећи и износи 4,9 % ($\text{C} \cdots \text{C}$, Слика 3.17). Са друге стране, поређењем 2Д графикана интермолекулских интеракција кристалних структура са и без молекула воде, може се видјети да се већина $\text{H} \cdots \text{H}$ и $\text{O} \cdots \text{H}$ интеракција успоставља између молекула пиридона (Слика П5).



Слика 3.18. Укупни доприноси интермолекулских интеракција за једињења $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

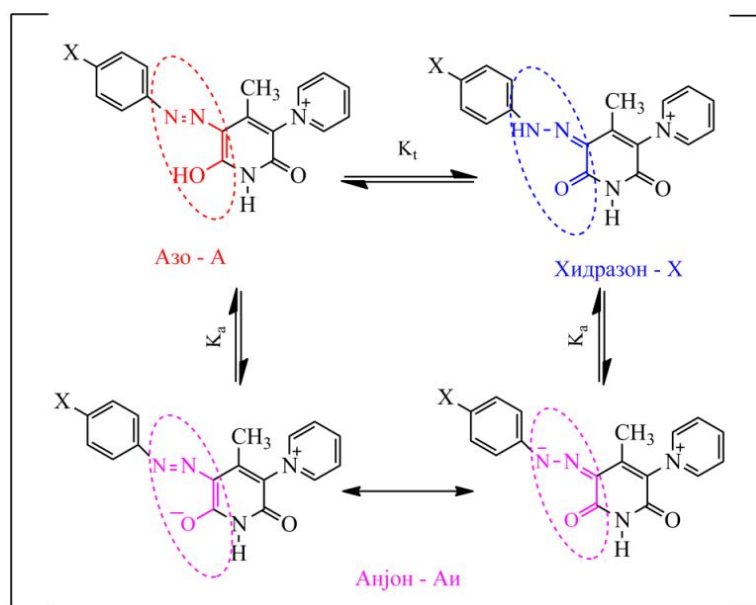
3.2. Синтеза арилазо пиридонских боја

Двије серије арилазо пиридонских боја синтетисане су уобичајеним поступком диазокупловања.^{157,73} Прва серија (**1a-i**, Слика 2.16) добијена је купловањем 6-хидрокси-4-метил-3-(пиридинијум-1-ил)-2-пиридона са одговарајућим моносупституисаним фенилдиазонијум-солима, док је друга серија (**1j-o**, Слика 2.16) добијена коришћењем истог пиридона у реакцији са дисупституисаним фенилдиазонијум-солима. У оквиру прве серије, боје се разликују према врсти супституента у *p*-положају фенилног језгра, док су за синтезу друге серије коришћени дисупституисани анилини који се разликују према врсти и положају супституената на фенилном језгру. Очекивано је да се спрезањем три језгра оствари продужена делокализација електрона, при чему је пиридинијумов прстен уведен у настојању да се прошири дијапазон примјене боја и постигне побољшана растворљивост у води. Као што је већ дискутовано, прекурсор за добијање ових једињења, пиридон, налази се у облику дипол-јона како у чврстом стању тако и у раствору.⁵⁷ Са друге стране, важно је нагласити да присуство хидроксилне групе у пиридонском прстену свих једињења, у коњугацији са азо везом, утиче на појаву два таутомерна облика синтетисаних боја: азо и хидразон (Слика 3.19).

Добијена азо једињења окарактерисана су ATR-FTIR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, UV-Vis спектрима и елементалном анализом, док су једињења прве серије додатно окарактерисана ESI-MS спектроскопијом. Будући да једињења **1b**, **1i**, **1j**, **1l** и **1n** нису растворна у најчешће коришћеним деутерисаним растварачима њихови ^{13}C NMR нису снимљени. Сва једињења добијена су у добром приносу, с тим да је принос једињења друге серије био нешто мањи, што се може приписати стерним сметњама које потичу од супституената на фенилном језгру.

3.2.1. Основна спектрална анализа азо једињења

На основу карактеристичних трака које се појављују у ATR-FTIR спектрима једињења **1a-o** може се претпоставити да се једињења налазе у хидразонском облику у чврстом стању. Наиме, интензиван сигнал у опсегу од $1623\text{--}1687\text{ cm}^{-1}$ приписује се вибрацији истезања $\text{C}=\text{O}$ везе (нумерација по Слици 2.1, Експериментални дио), док се слабији сигнал у опсегу $1581\text{--}1657\text{ cm}^{-1}$ може приписати вибрацији $\text{C}=\text{O}$ везе.¹⁵⁷ Појава вибрације истезања $\text{C}=\text{O}$ на нижим фреквенцијама, за сва синтетисана једињења, независно од супституента на фенилном језгру, у односу на аналоге описане у литератури, може се објаснити већим удјелом σ -везе у карбонилној групи, као последица дипол-јонске структуре прекурсора боја.^{178,190-192} Карактеристичне траке, које се појављују у облику широког сигнала, у опсегу од $3116\text{--}3342\text{ cm}^{-1}$ и $3305\text{--}3524\text{ cm}^{-1}$ приписане су вибрацијама N-H истезања које потичу из пиридона, односно N-H вибрацијама истезања хидразонске групе. С друге стране, хидразонски облик може се потврдити и снимањем ^1H NMR спектра синтетисаних једињења у $\text{DMSO-}d_6$. Наиме, све боје посједују карактеристичан хемијски помјерај атома водоника у опсегу од $14,25\text{--}15,06$ ppm који се може приписати N-H групи, што одговара водонику хидразонског облика аналогних једињења нађених у литератури.⁷³ Додатно, у ^{13}C NMR спектрима сигнал атома угљеника из $\text{C}=\text{N}$ везе налази се у опсегу од $164,2\text{--}159,1$ ppm, док се C -атоми карбонилних група налазе у опсегу од $159,73\text{--}161,93$ ppm, што је својствено хидразонском облику сличних једињења.¹⁷⁸

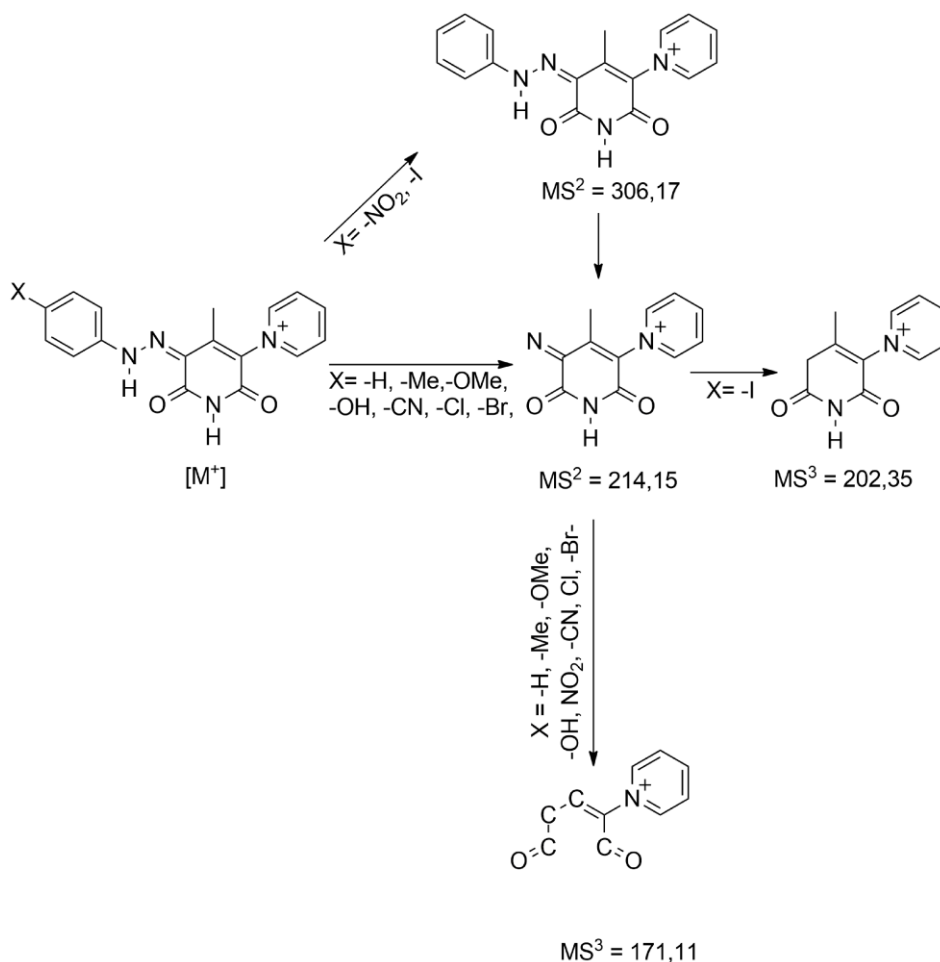


Слика 3.19. Азо-хидразон таутомерија и кисело базна равнотежа на примјеру *p*-супституисаних боја прве серије (Публиковано у референци бр. 157)

Параметри квантификације масене спектрометрије у метанолу, за једињења **1a-i**, приказани у Табели 3.5. Потврда постојања, дипол-јонске структуре у метанолу може се наћи у молекулском јону $[\text{M}^+]$ чија се добијена маса поклапа са теоријски израчунатом, насупротив појави очекиваног $[\text{M}+\text{H}]^+$, протонваног фрагмента за спектре снимљене у позитивном моду. Упоредјујући фрагменте добијене за MS^2 (Слика 3.20, Табела 3.5), види се да се исти фрагмент, $214,12\text{ }m/z$ појављује код свих једињења, без обзира на супституент који се налази у *p*-положају фенилног језгра, док се код једињења **1e** и **1i**, појављује јак сигнал на $306,21\text{ }m/z$ који одговара маси ових једињења без супституента. Предложена схема фрагментације једињења налази се на Слици 3.20.¹⁵⁷

Табела 3.5. Параметри квантификације MS

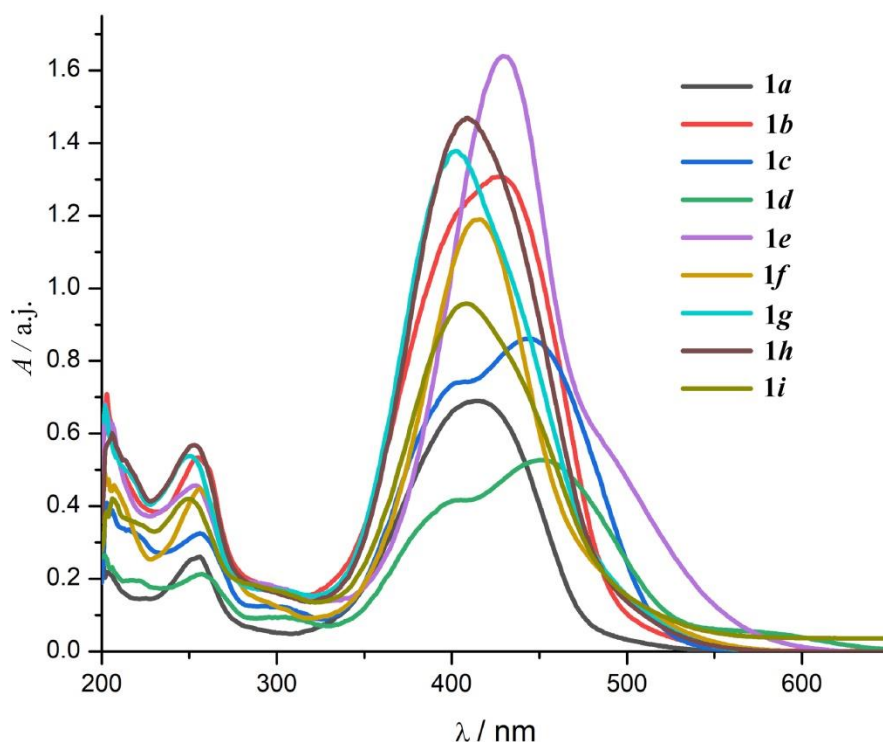
Једињење	Израчуната моларна маса	[M ⁺] прекурсор молекулског јона, m/z	MS ² колизiona енергија, %	MS ² молекули јон, m/z	MS ³ колизiona енергија, %	MS ³ молекули јон, m/z
1a	307,33	307,20	43	214,12	35	171,00 169,23
1b	321,35	321,22	43	214,17	35	171,04
1c	337,35	337,22	43	214,15	35	171,11
1d	323,33	323,23	43	214,15	43	171,13
1e	352,32	352,2	45	306,17	35	214,14
1f	332,34	332,21	43	214,21	35	169,24, 171,14
1g	341,77	341,20	45	214,16	35	170,94
1h	386,22	385,16	45	214,21	35	170,99
1i	433,22	433,13	45	306,21	35	202,35



Слика 3.20. Предложени механизам MS деградације

3.2.2. UV-Vis спектрална анализа моносупституисаних арилазо пиридонских боја

Додатна карактеризација синтетисаних боја, извршена је снимањем UV-Vis спектра једињења **1a-i** у етанолу. Спектри приказани на Слици 3.21, показују да пиридинијум-група у положају 3 не доприноси значајно батохромном помјерају апсорпционих максимума (λ_{\max}) у односу на аналоге описане у литератури,^{111,137,190,193} упркос очекиваном значајаном трансферу електронске густине од хидразонског моста до ове групе.^{178,140,193,194} Најизраженији апсорпциони максимуми за једињења прве серије приписују се хидразонском таутомерном облику и појављују се у опсегу 401–455 nm. Ови апсорпциони максимуми одговарају $\pi-\pi^*$ прелазу и односе се на π -коњуговани систем са значајним интрамолекулским трансфером наелектрисања (ICT, енгл. *intramolecular charge transfer*),⁷³ а одсуство проширене делокализације може се објаснити чињеницом да два хетероциклична језгра у молекулу пиридона нису копланарна.⁵⁷ Значајно је нагласити да је код синтетисаних азо боја хидразонски облик, заправо катјон (Слика 3.19, **X**), услед постојања позитивно наелектрисаног атома азота пиридинијум-групе, док би азо-анјонски облик (Слика 3.19, **Aи**) одговарао неутралном молекулу, дипол-јонске структуре.¹⁵⁷

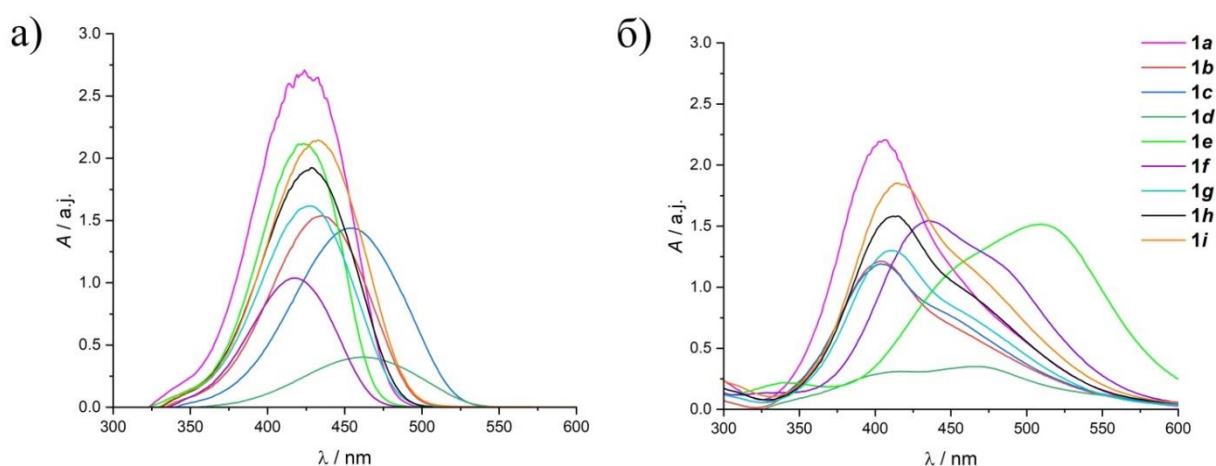


Слика 3.21. UV-Vis спектри једињења **1a-i** у етанолу
(Публиковано у референци бр. 157)

Са Сlike 3.21, на основу положаја апсорпционих максимума једињења у етанолу, може се видјети да супституенти у *p*-положају фенил-групе, имају утицај сличан оном описаном у литератури.¹⁴⁰ Наиме, разматрајући утицај супституента преко положаја λ_{\max} у односу на боју са несупституисаним фенилним језгром (**1a**), закључује се да електрон-донорски супституенти (**1b**, **1c** и **1d**) доводе до батохромног помјераја λ_{\max} , док већина електрон-акцептора (**1f**, **1g**, **1h**, **1i**) доводи до хипсохромног помјераја, са изузетком *p*-нитро боје (**1e**).

Насупрот литературним наводима^{178,191,193,195} да се арилазо пиридонске боје налазе искључиво у хидразонском облику у раствору етанола, са Сlike 3.21 се види да једињења **1b**, **1c**, **1d** и **1e** посједују други пик, што потврђује постојање и дипол-јонског облика, док се на спектрима осталих боја уочава или широк пик, или раме, које указују на присуство истог.

Упоредјујући положаје пикова, може се видјети да се, уколико боја посједује електрон-донорски супституент у *p*-положају фенил-групе, овај пик налази на нижој таласној дужини у односу на онај који се приписује хидразонском облику, као последица дестабилизације анијонског облика услед акумулације електронске густине, која је условљена утицајем супституента.^{121,196} С друге стране, електрон-акцептор у *p*-положају фенилног језгра доприноси стабилизацији дипол-јонског облика, што за резултат даје апсорпционе максимуме ових облика на вишој таласној дужини у поређењу са оним који одговарају хидразонском облику.^{193,194} Како би се ближе одредили положаји хидразонског и дипол-јонског облика, растворима боја у етанолу додаване су киселина (Слика 3.22а), односно база (Слика 3.22б). Наиме, према наводима из литературе, показано је да промјена рН вриједности раствора утиче на успостављање кисело-базне равнотеже између протонаног, хидразонског облика и одговарајућег дипол-јона. Хидразонски облик, доминантан је у неутралној и киселој средини, док алкална средина фаворизује дипол-јонски облик.^{28,73,140,195}



Слика 3.22. UV-Vis апсорпциони спектри једињења **1a-i** у етанолу са додатком киселине (а) и базе (б)

Упоредјуивањем вриједности λ_{\max} добијених у чистом етанолу са оним добијеним при додатку киселине, или базе, може се видјети да у етанолу постоји смјеша облика, као што је и претпостављено. Наиме, додатком киселине у раствор несупституисане боје **1a**, долази до губитка рамена на спектру, и батохромног помјераја апсорпционог максимума са 415 на 424 nm. С друге стране, додатак базе доводи до хипсохромног помјераја максимума на 403 nm, при чему је раме спектра на вишој таласној дужини израженије. Може се извести закључак, да се код несупституисане боје, хидразонски облик налази на вишој таласној дужини у односу на депротоновани, дипол-јонски облик. Слично се може закључити и посматрањем боја које имају електрон-донорски супституент (**1b,c,d**) и оних које посједују атоме халогена у *p*-положају фенил-групе (**1g,h,i**), гдје се додатком киселине апсорпциони максимуми помјерају батохромно, док додатак базе мијења изглед спектра са хипсохромно помјереним максимумом и израженијим раменом. Насупрот томе, присуство електрон-акцепторских супституената фаворизује појаву хидразонског облика, на нижим таласним дужинама у односу на дипол-јонски, што потврђује промјена на спектрима боја **1e** и **1f**. Наиме, додатком киселине етанолном раствору нитро-супституисане боје, долази до хипсохромног помјераја апсорпционог максимума са 433 на 423 nm, док је уз додатак базе овај максимум значајно батохромно помјерен на 509 nm. Када је у питању боја са цијано-групом као супституентом, додатак киселине незнатно хипсохромно помјера максимум са 416 на 418 nm, док се уз додатак базе, апсорпциони максимум боје, батохромно помјера на 435 nm и посједује изражено раме на вишим таласним дужинама.

Прорачуном је показано да најдоминантнија апсорпциона трака одговара прелазу из НОМО орбитале у LUMO орбиталу, што је у складу са сличним једињењима описаним у литератури.^{73,191} Графички приказ облика НОМО и LUMO орбитала хидразонског и дипол-јонског облика у етанолу налази се на Слици 3.23, док се израчунате вриједности енергија ($E_{\text{НОМО}}$, E_{LUMO}), као и енергетске разлике ΔE за оба облика израчунати помоћу B3LYP TD-DFT методе, налазе у Табели 3.6, за једињења у вакууму.

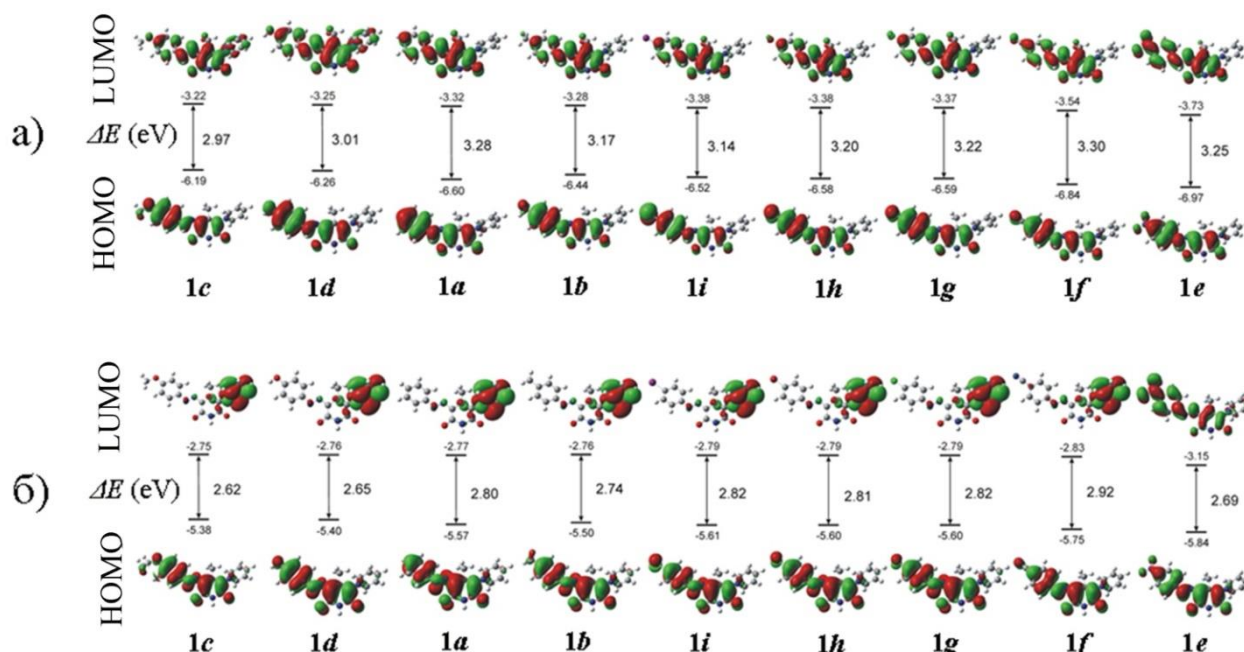
Табела 3.6. Енергије НОМО и LUMO орбитала и њихове енергетске разлике за једињења **1a-i** у вакууму

Боја	Е хидразонског облика			Е дипол-јонског облика		
	$E_{\text{НОМО}}$	E_{LUMO}	ΔE	$E_{\text{НОМО}}$	E_{LUMO}	ΔE
1c	-8,493	-6,158	2,334	-5,043	-3,022	2,020
1d	-8,647	-6,214	2,432	-5,092	-3,055	2,037
1b	-8,848	-6,250	2,598	-5,119	-3,078	2,041
1a	-9,079	-6,320	2,760	-5,196	-3,131	2,065
1i	-8,721	-6,355	2,366	-5,330	-3,255	2,075
1h	-8,917	-6,366	2,551	-5,347	-3,246	2,101
1g	-8,994	-6,369	2,625	-5,322	-3,233	2,090
1f	-9,377	-6,539	2,838	-5,560	-3,440	2,121
1e	-9,609	-6,594	3,015	-5,651	-3,519	2,132

На основу разлика енергија НОМО и LUMO добијених за хидразонски и дипол-јонски облик једињења у вакууму, може се закључити да је дипол-јонски облик стабилнији. Разматрањем утицаја супституената преко $E_{\text{НОМО}}$ и E_{LUMO} може се закључити да увођење електрон-донорских супституената у фенил-групу смањује разлику енергија, за оба облика, што указује на стабилизацију молекула. С друге стране, електрон-акцептори повећавају ову разлику, тј. доводе до дестабилизације оба облика, док присуство атома халогена у фенил-групи има различит утицај на ова два облика. Наиме, атоми халогена код хидразонског облика доводе до стабилизације молекула, што се уочава смањењем разлике ΔE , док њихово присуство у дипол-јонском облику доводи до дестабилизације.

Енергије НОМО и LUMO орбитала у етанолу показују да у свим случајевима, долази до повећања ΔE вриједности у односу на ону добијену за једињења у вакууму. Наиме, солватација доводи до снижавања енергије НОМО орбитале код дипол-јонског облика, док се код хидразонског ова енергија повећава у односу на исту у вакуум. С друге стране, вриједности енергије LUMO орбитала код оба облика су више у односу на оне у вакууму. Растварач стабилише НОМО орбиталу дипол-јонског облика солватацијом, а дестабилише је код хидразонског облика, док су енергије LUMO орбитала и хидразонског и дипол-јонског облика дестабилисане солватацијом.

Енергетске разлике израчунате за хидразонски облик, молекула у етанолу, у доброј су корелацији са релативним положајима апсорпционих максимума хидразонског облика, при нижим рН вриједностима (Слика 3.22а). Наиме, ΔE за несупституисану боју **1a**, износи 3,28 eV, док су ниже вриједности за боје које посједују електрон-донорски супституент (**1b,c,d**), што се поклапа са експериментално добијеним батохромно помјереним апсорпционим максимумима (Слика 3.22а) у односу на **1a**. С друге стране, у присуству атома халогена (**1g,h,i**) незнатна разлика у ΔE се огледа у врло блиским вриједностима λ_{max} . Присуство електрон-акцептора (**1e,f**) доводи до повећања вриједности ΔE и до хипсохромног помијерања максимума који одговара хидразонском облика у односу на несупституисану боју (**1a**).



Слика 3.23. Облици НОМО и LUMO орбитала за боје у хидразонском (а) и дипол-јонском (б) облику

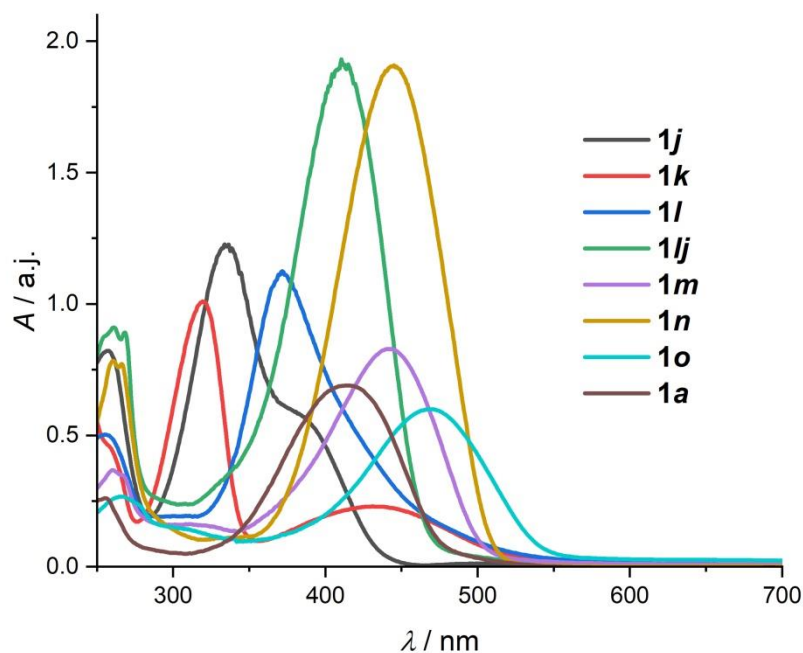
Уколико се добијене вриједности енергија НОМО и LUMO упореде са спектрима једињења у чистом етанолу и при вишим рН вриједностима (Слика 3.22б), релативни положаји апсорпционих максимума не слиједе поредак вриједности за НОМО→LUMO прелазе нити хидразонског нити дипол-јонског облика. Овим се потврђује постојање смјеше протонваног, катјонског и депротонваног дипол-јонског облика у раствору.

Са Сlike 3.23 може се видјети да су, код хидразонског облика, НОМО орбитале дистрибуиране преко планарног дијела молекула, који обухвата пиридонско и фенилно језгро, док се код LUMO орбитала боја са јаким електрон-донорима, дистрибуција проширује и на пиридијум-групу. Из графичког приказа облика орбитала хидразонског облика, може се још видети и да се електронска густина при прелазу НОМО→LUMO са фенилног ка пиридонском језгру, те да хидразонски фрагмент учествује у овом прелазу. Са друге стране, док је изглед НОМО орбитале дипол-јонског облика исти као код хидразонског, LUMO орбитала овог облика локализована је на пиридонском језгру у свим случајевима, осим код боје **1e**, са нитро-супституентом. Наиме, електронска густина при НОМО→LUMO прелазу боја у дипол-јонском облику, преноси се са планарног дијела молекула на пиридијум-групу. У случају боје **1e** може се претпоставити да долази до конкуренције електрон-акцептора, нитро-групе и пиридијумовог прстена, па је електронска густина LUMO орбитале помјерена ка фенилном језгру и простира се преко читавог молекула, што је у сагласности са експериментално добијеним резултатима, гдје се апсорпциони максимум ове боје налази на највишој таласној дужини.

3.2.3. UV-Vis спектрална анализа дисупституисаних арилазо пиридонских боја

Како би се утврдио доминантан облик, UV-Vis апсорпциони спектри и друге серије боја (**1j-o**) снимљени су у етанолу у опсегу таласних дужина од 200 до 700 nm (Слика 3.24). Структура боја друге серије аналогна је структури боја прве, при чему се број и положај супституената у фенилном језгру разликују. Наиме, испитан је утицај присуства двије електрон-акцепторске (**1j,k**) и двије електрон-донорске (**1l-o**) групе у различитим положајима фенилног језгра на апсорпционе максимуме, односно, равнотежне облике у раствору.

Са Сlike 3.24 може се видјети се да се најизраженији апсорпциони максимуми налазе у опсегу од 319 до 469 nm и могу се приписати хидразонском облику. Аналогно првој серији, интензивне апсорпционе траке на спектрима приписују се $\pi-\pi^*$ прелазу π -коњугованог система молекула који има значајан удио ИСТ.^{73,157} Као што је познато, релативни положај апсорпционих максимума, зависи од природе и положаја супституената у фенилном језгру.^{73,150} Постојање једне, интензивне апсорпционе траке код једињења **1l**, **1lj**, **1m** и **1o** показује да у раствору етанола ова једињења постоје само у хидразонском облику, док се са друге стране, код једињења **1j**, **1k** и **1n** успоставља равнотежа између **X** и **Aн** облика. Са слике 3.24 закључује се да се највећи батохромни ефекат у односу на несупституисану боју **1a**, од око 50 nm, појављује код једињења **1o**, због јаког електрон-донорског ефекта метокси-групе у *o*- и *p*-положају фенилног језгра које доприноси проширеној делокализацији. Мањи батохромни помјерај уочава се код диметил-супституисаних боја, гдје метил-групе у *o*- и *p*-положајима код једињења **1l**, као и у *m*-положајима код једињења **1lj** својим позитивним индуктивним ефектом поспјешују делокализацију. С друге стране, највеће хипсохромно помијерање, од око 90 nm, у односу на матичну боју, запажа се код *m*-динитро-супституисане боје, **1k**, што је последица електрон-акцепторске природе нитро-групе која онемогућава проширивање делокализације. Нешто мањи хипсохромни ефекат, од око 80 nm, види се код *o*- и *p*-динитро-супституисане боје, **1j**. У случају дихлор-супституисаних једињења види се мањи хипсохромни помјерај код једињења **1n** него код једињења **1m**, јер у овом случају атом хлора утиче само својим негативним индуктивним ефектом, који је значајно слабији него код боје **1m**, пошто се налази у *o*-положају фенил-групе. Додатно атом хлора у *o*-положају има утицај и на планарност молекула чиме се губи делокализација π -електронског система.

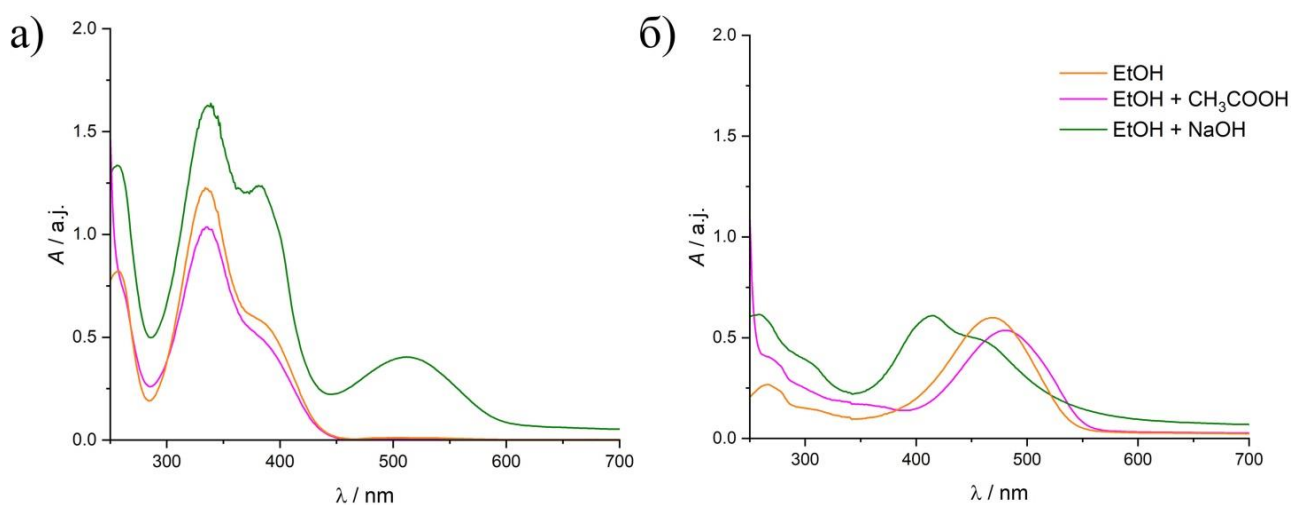


Слика 3.24. UV-Vis апсорпциони спектри боја **1j-o** и матичне боје **1a** у етанолу

Да би се утврдио положај апсорпционог максимума хидразонског, односно азо анјонског облика у етанолу, у раствор боје су додате киселина, односно база. Апсорпциони максимуми свих боја у етанолу са додатком сирћетне киселине (AcOH) или базе (NaOH), налазе се у Табели 3.7, док су спектри боја **1j** и **1o**, као представника ове серије, приказани на Слици 3.25. Апсорпциони максимуми хидразонских облика, изражени при додатку киселине у потпуности су у сагласности са оним који су добијени код прве серије боја. Наиме, боје са електрон-донорским супституентима (**1l-o**) имају апсорпциони максимум хидразонског облика на вишој таласној дужини у односу на матичну боју, док је њихов дипол-јонски облик на нижој таласној дужини у односу на хидразонски. С друге стране, боје које посједују електрон-акцепторе (**1j,k**) у фенилном језгру, имају апсорпционе максимуме хидразонског облика на нижој таласној дужини у односу на матичну боју, док су апсорпциони максимуми њихових дипол-јонских облика на вишој таласној дужини у односу на оне које одговарају хидразонском облику.

Табела 3.7. Вриједности апсорпционих максимума једињења **1j-o** и несупртитуисане боје (**1a**) са додатком киселине или базе у етанолу

Боја	1k (λ_{\max}/nm)	1j (λ_{\max}/nm)	1m (λ_{\max}/nm)	1n (λ_{\max}/nm)	1a (λ_{\max}/nm)	1j (λ_{\max}/nm)	1l (λ_{\max}/nm)	1o (λ_{\max}/nm)
EtOH	319, 436	336, 387	372	411	415	442	445	469
EtOH + AcOH	318, 424	336	396	412	425	445	445	481
EtOH + NaOH	295, 475	337, 384, 515	387	419	406	424	408	415

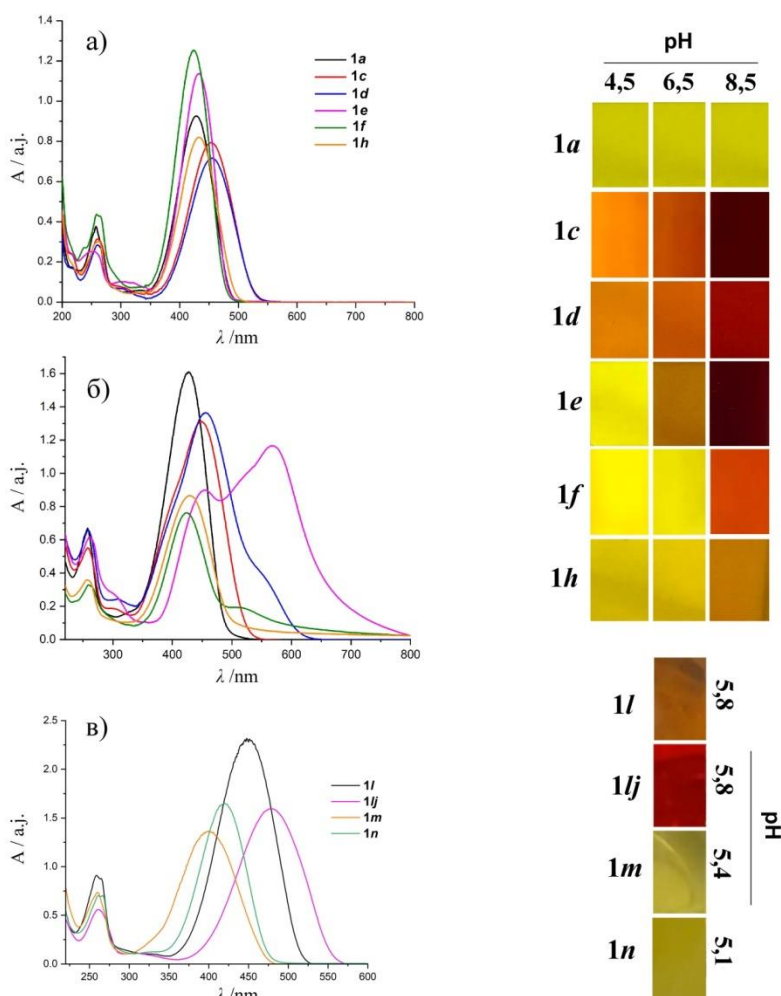


Слика 3.25. UV-Vis апсорпциони спектри једињења **1j** (а) и **1o** (б) у етанолу са додатком киселине и базе

3.2.4. UV-Vis спектрална анализа боја које су коришћене за бојење текстилног материјала

Боје **1a**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1h**, **1l**, **1m** и **1n** даље су коришћене за бојење текстилних материјала. Како би се добио увид у структуру боја у раствору за бојење, снимљени су UV-Vis апсорпциони спектри водених раствора боја. Наиме, код прве серије боја (**1a**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1h**), рН вриједности раствора за бојење подешаване су 0,1 М раствором HCl, односно 0,1 М раствором NaOH и износиле су 4,5, 6,5 и 8,5 (Слика 3.25). С обзиром да се спектри снимљени при рН 6,5 не разликују значајно од оних у киселој средини, приказани су у прилогу дисертације (Слика П6). Како отпадне воде у текстилној индустрији представљају велике загађиваче животне средине, да би се избјегао унос додатних хемикалија у раствор за бојење, друга серија боја (**1l**, **1lj**, **1m**, **1n**), растворена је у води, при чему рН вриједност није подешавана, а измјерене рН вриједности раствора приказане су на Слици 3.26в десно.

Са Сlike 3.26, може се видјети да се при ниским рН вриједностима једињења **1a,c,d,e,f,h** налазе у хидразонском облику, док се додатком базе, повећава удио дипол-јонског облика, односно успоставља се кисело-базна равнотежа ових облика, што се на спектрима манифестује као додатни пик или раме (Слика 3.25б).



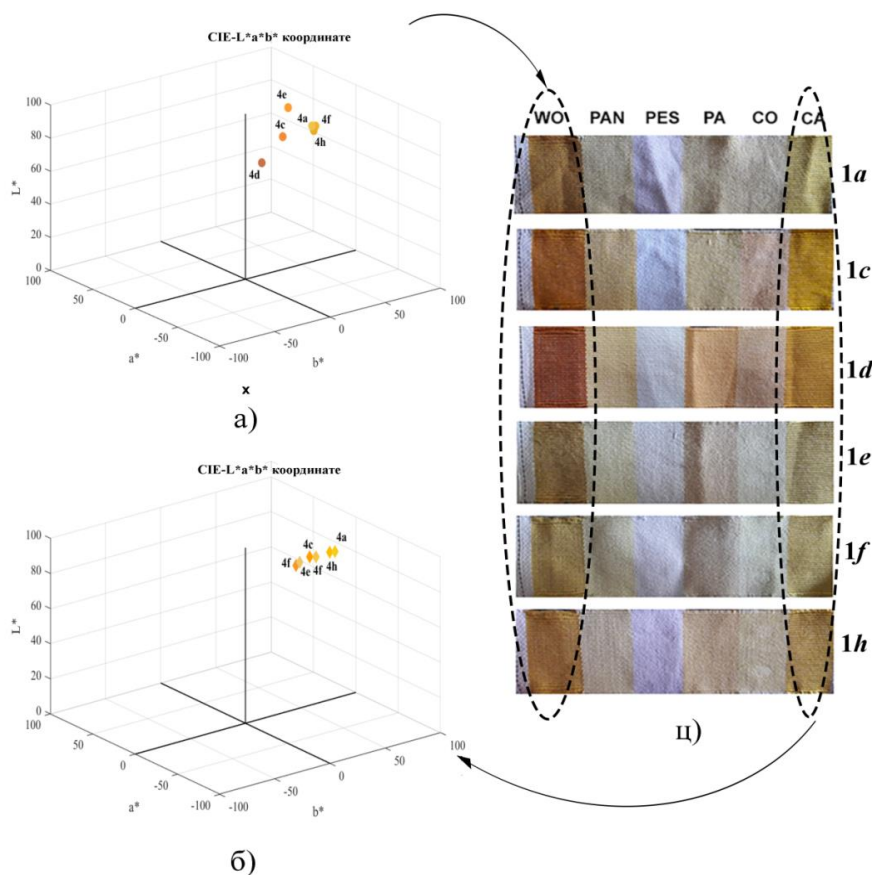
Слика 3.26. UV-Vis спектри водених раствора једињења **1a,c,d,e,f,h** на рН вриједностима 4,5 (а), 8,5 (б) и једињења **1l-n** (в) (лијево). Фотографије водених раствора боја на датим рН вриједностима (десно)

Најмањи утицај промјене рН вриједности, види се код једињења **1a**, док су на промјену рН најосјетљивије боје **1e** и **1f**. Аналогно спектрима добијеним у етанолу, долази до појаве новог пика на 568 nm код једињења **1e**, док се код једињења **1f** појављује изражено раме на 518 nm. Добијени спектри указују на повећање удјела дипол-јонског облика, који се код боја у којима је присутан електрон-акцептор појављују на вишим таласним дужинама. С друге стране спектри водених раствора једињења **1l-n** указују да се ова једињења налазе у хидразонском облику при овим рН вриједностима. Утицај супституената на помјерање апсорпционих максимума идентичан је као у раствору етанола, што се види са Сlike 3.26.

3.3. Бојење мултифибер тканина

Како би се остварио увид у могућност коришћења ових боја у текстилној индустрији, иницијално је извршено бојење мултифибер тканина и то бојама **1a-j**. Коришћене су траке различитог сировинског састава: диацетат целулозе (СА), бијељени памук (СО), полиамид (*Nylon* 6,6) (РА), полиестар (PES), полиакрилонитрил (PAN) и вуна (WO). Оптимизација процеса бојења састојала се у варирању рН вриједности на којима се врши бојење (4,5, 6,5 и 8,5). Обојене мултифибер тканине окарактерисане су CIELab координатама, као и *K/S* вриједностима (Слика 3.27, Табела 3.8). На основу добијених резултата закључено је да је оптимална вриједност за бојење 8,5, а да једињења имају највећи афинитет ка тканинама WO и СА. Са Сlike 3.27, а на основу колориметријских параметара, види се да је обојена СА тканина свијетле нијансе у односу на WO тканину, код које ниже вриједности параметра L^* указују на тамније нијансе. При коришћењу боја које посједују електрон-акцепторске супституенте (**1e**, **1f**) добијају се свјетлије нијансе независно од хемијског састава тканине, док се бојењем са једињењима које посједују електрон-доноре (**1c**, **1d**) смањује свјетлина, нарочито код WO. Као резултат добијају се наранџастије тканине у случају бојења једињењима **1c** и **1d** (више a^* и b^* вриједности), док се коришћењем боја **1e** и **1f** постижу нијансе жуте (ниже a^* вриједности, више b^* вриједности).

Рефлексиони спектри (Слика П7) снимљени су у опсегу од 200 до 800 nm, а добијене вриједности рефлексије су у опсегу од 11 до 69 %. На основу њих израчунате су *K/S* вриједности на минимуму рефлексије. *K/S* вриједности за тканине добијене бојењем при рН раствора од 8,5 приказане су у Табели 3.8, док се оне добијене бојењем при вриједностима рН од 6,5 и 4,5 налазе у Прилогу (Табела П5). Из Табеле 3.8, на основу *K/S* вриједности, види се да су највеће концентрације боја добијене на обојеној вуни, са вриједностима у опсегу од 2,939–9,725. С друге стране, одлични резултати добијени су и за обојени диацетат целулозе 2,884–6,641.



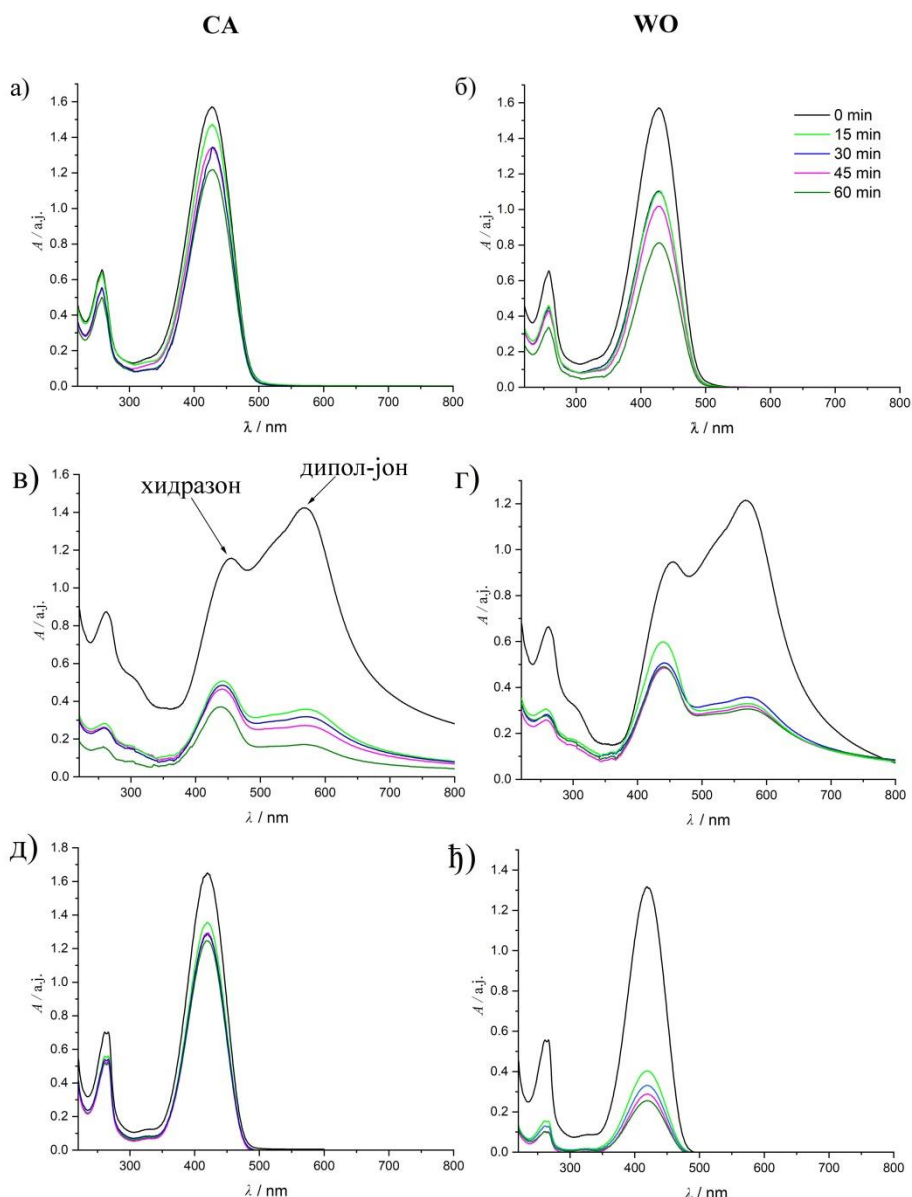
Слика 3.27. CIELab дијаграм за WO (а) и СА (б) тканине обојене једињењима **1a,c,d,e,f,h** и фотографија обојених мултифибер тканина на рН вриједности 8,5 (Публиковано у референци бр. 157)

Табела 3.8. *K/S* вриједности тканина обојених једињењима **1a,c,d,e,f,h**. Бојење је извршено при рН вриједности 8,5.

	1a	1c	1d	1e	1f	1h
WO	9,725	8,230	6,123	2,939	6,766	9,353
PAN	1,943	2,384	1,491	0,516	1,248	2,957
PES	3,113	1,986	2,775	0,840	1,069	3,858
PA	0,176	0,101	0,174	0,083	0,086	0,150
CO	3,255	2,690	1,981	1,076	2,086	2,764
CA	6,641	5,002	4,865	2,884	3,460	6,447

3.4. Карактеризација обојене вуне и диацетата целулозе

Прелиминарна истраживања на мултифибер тканинама показала су да је највећа концентрација боје адсорбована на WO и СА, када је бојење извођено при рН вриједности од 8,5. Водени раствори једињења **1a,c,d,e,f,h** и **1l-n**, концентрације $0,2 \text{ mg dm}^{-3}$, односно 1 % масе тканине, коришћени су за бојење чистих влакана WO и СА. Како би се прецизно одредило вријеме потребно за постизање равнотеже при исцрпљењу боје из раствора на влакно, бојење је праћено снимањем UV-Vis апсорпционих спектра раствора у којима се боји у интервалима од 15 min (Слика 3.28).

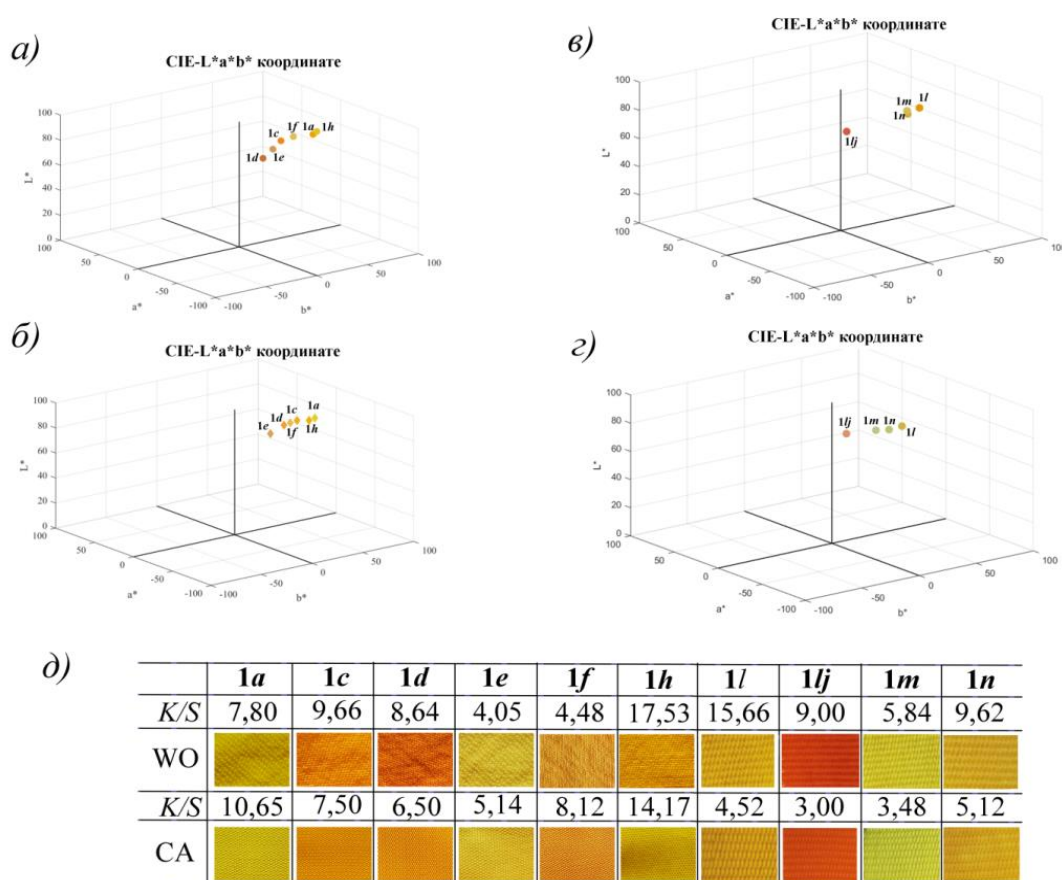


Слика 3.28. Исцрпљење боје праћено UV-Vis спектроскопијом при бојењу диацетата целулозе бојама **1a** (а), **1e** (в) и **1n** (д) и вуне бојама **1a** (б), **1e** (г) и **1n** (ђ)

На Слици 3.28 приказани су UV-Vis апсорпциони спектри који слиједу везивање боја **1a**, **1e**, **1n** за WO и CA. На основу смањења апсорбанце може се закључити да се највеће исцрпљење боје из раствора на вунено влакно дешава већ у првих 15 min, независно од супституента на фенилном језгру. С друге стране, за бојење диацетата целулозе потребно је нешто више времена када је коришћена несупституисана (**1a**) или дихлор-супституисана боја (**1n**) (око 30 min) у односу на боју са нитро-супституентом у *p*-положају фенилног језгра (**1e**) (15 min). Занимљиво је да се апсорбанца дипол-јонског облика овог једињења значајно смањује при везивању за оба влакна. На основу овог феномена, може се претпоставити да се дипол-јонски облик боје **1e** везује за оба влакна у већој мјери него хидразонски.

За даљу карактеризацију тканина коришћене су CIELab координате (Слика 3.29), рефлексioni и FTIR спектри (Слике 3.30 и 3.32). На основу рефлексije (*R*), примјеном Кубелка-Мункове једначине (Једначина 1) израчунате су *K/S* вриједности које представљају јачину боје обојених тканина.¹⁵⁷ Највеће вриједности постигнуте су за влакна обојена бојом **1h** (WO и CA). Са друге стране најниже вриједности за обојену вуну добијене су када је коришћена боја **1e**, док се за бојење диацетата целулозе најлошије показала боја **1j**. Треба нагласити да су добијене *K/S* вриједности у случају бојења чистих влакана веће него оне

добијене за мултифибер (Табела 3.29), што се може објаснити чињеницом да су код мултифибер тканина, влакна различитог хемијског састава у конкуренцији за везивање боје.



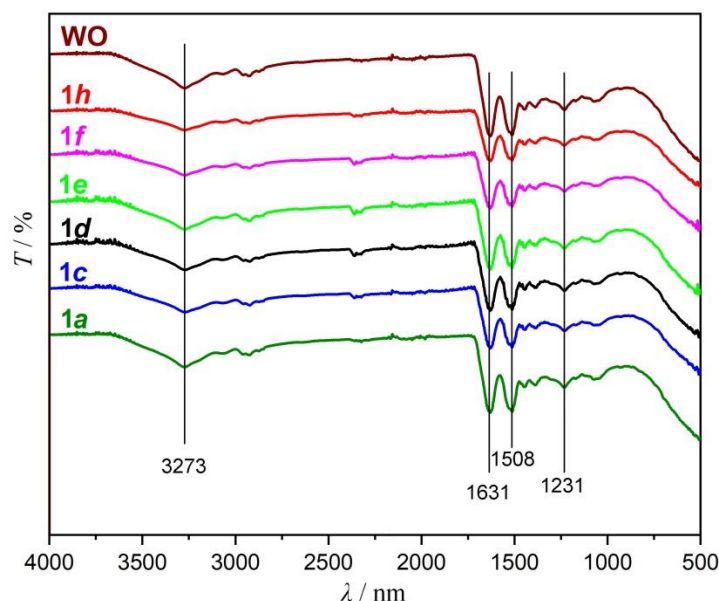
Слика 3.29. CIELab дијаграм за обојену тканину једињењима **1a-i** а) WO б) CA, једињењима **1j-o** в) WO г) CA д) *K/S* вриједности и изглед обојених WO и CA тканина

Потребно је нагласити да ова два влакна имају различита сорпциона својства, тј. да је вуна хидрофилнија од диацетата целулозе. Како би се разјаснио могући механизам везивања боје за тканину, потребно је осврнути се на структуру боје. Као што је већ наглашено, арилазо пиридонске боје се у неутралној и киселој средини (pH 4,5–6,5) налазе у хидразонском облику, док се на вишим pH вриједностима (8,5) успоставља равнотежа хидразонског и дипол-јонског облика (Слика 3.19). Хидразонски облик синтетисаних једињења има позитивну шаржу која потиче од пиридинијум-групе, док је код дипол-јонског облика она неутралисана негативном шаржом која је последица депротонавања –ОН групе у положају 6 пиридонског прстена, па је молекула неутрална.

Добијене *K/S* вриједности указују на највећу адхезију боје **1h** на оба влакна. Најнижа вриједност добијена за обојену вуну је у случају боје **1e**, док је за обојене диацетат целулозне тканине најнижа вриједност добијена са бојом **1lj**. Као што се види са Сlike 3.26б, равнотежа за боју **1e**, при pH вриједности од 8,5 помјерена је ка дипол-јонском облику, док је код осталих боја којима је тканина бојена, на датим pH вриједностима и даље доминантан хидразонски облик.

За идентификацију могућих интеракција између површине тканине и молекула боја, уз анализирани *K/S* вриједности, снимљени су FTIR спектри тканина обојених једињењима **1a,c,d,e,f,h** и упоређени са слијепим пробама, које представљају вунене и диацетат целулозне тканине третиране воденим раствором pH вриједности 8,5. С обзиром да структура тканина зависи од pH вриједности, потребно је нагласити да WO, као типично протеинско влакно има

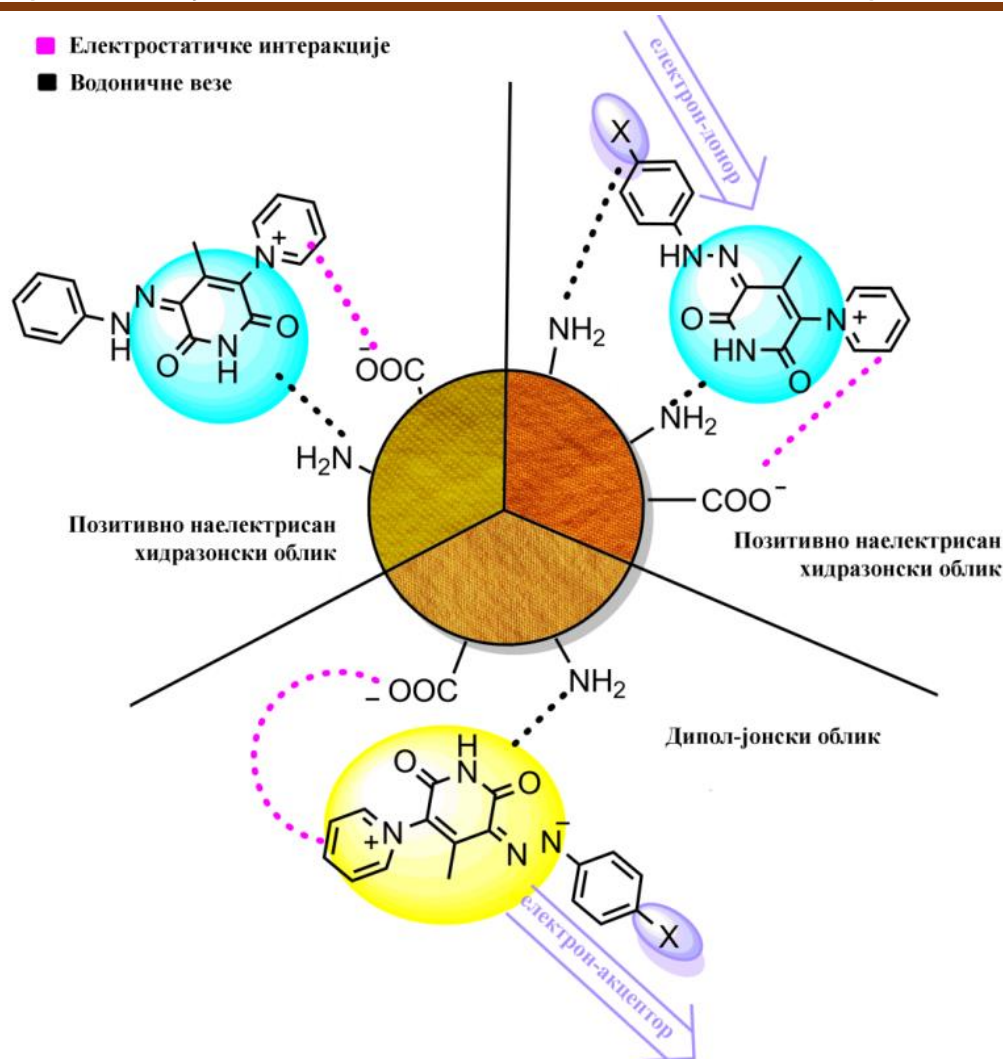
изоелектричну тачку око 5,5.¹⁹⁷ На рН вриједностима испод 5, садржи позитивну шаржу у облику амонијум-групе, која је одговорна за интеракције са бојом. На рН вриједностима преко 9, код вуне се могу наћи карбоксилатни анјони, док су амонијум-групе већином депротонване и налазе се у облику амино-групе. Са Сlike 3.30 може се видјети да се сви пикови карактеристични за вунена влакна налазе и код слијепе пробе и код обојених тканина. Смањени интензитети неких пикова могу указивати на интеракције амидних група (амид А, амид I, амид II и амид III)^{198,199} којима су ти пикови приписани. Карактеристична трака на 3273 cm^{-1} може се приписати вибрацији истезања везе N–H амида А, док се пик на 1631 cm^{-1} приписује вибрацијам везе C=O амида I. Додатно трака на 1508 cm^{-1} потиче од вибрација истезања веза N–H и C–N амида II, док се она на 1231 cm^{-1} приписује везама C–N и C–O амида III.



Слика 3.30. FTIR спектри следеће пробе и обојене WO тканине (Публиковано у референци бр. 157)

Узимајући у обзир структуре како боја тако и WO на рН 8,5 може се претпоставити да се боја везује за влакно углавном путем привлачних електростатичких интеракција између позитивно наелектрисаног дијела молекула боје и негативно наелектрисаних карбоксилатних јона на површини WO. Додатно, могуће су и водоничне везе између атома кисеоника, карбонилних група хидразонског облика молекула боја, као и атома азота који изграђују хидразонски мост са амино-групама вуне. У прилог овим претпоставкама, иде и слабије везивање боје при рН 4,5 које се може приписати електростатичком одбијању позитивно наелектрисаног хидразонског облика боје и амонијум-јона вуне, иако се водоничне везе између карбонилних и карбоксилних група вуне и даље успостављају са атомима азота у боји. Са друге стране, повећање удјела протонваних амино-група при рН 6,5 смањује могућност стварања водоничних веза, па електростатичке интеракције постају доминантне.¹⁵⁷

Поређењем добијених K/S вриједности обојених влакана и удјела хидразонског облика у раствору види се да постоји добра корелација. Наиме, боје код којих је удио хидразонског облика већи више се адсорбују на површини влакна вуне, односно, имају веће K/S вриједности (**1a,c,d,h,l,lj,m,n**), док се мање вриједности добијају за влакна обојена једињењима **1e, 1f** код којих је већи удио дипол-јонског облика (Слика 3.31). Са Сlike 3.28 се може видјети и да се дипол-јонски облик једињења **1e** везује за вуну у већој мјери него хидразонски.



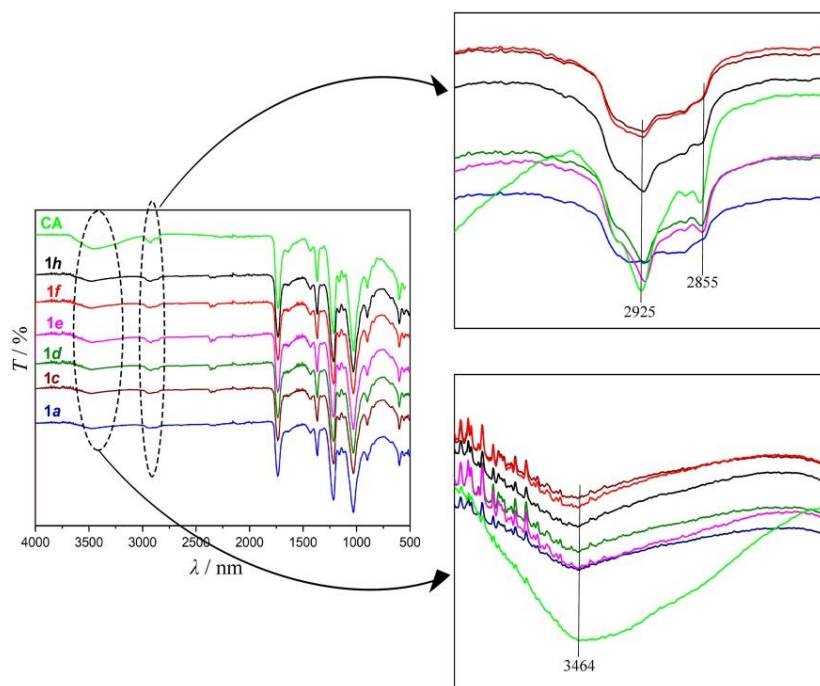
Слика 3.31. Претпостављене интеракције између боје и тканине WO на рН 8,5

Из свега наведеног може се извести закључак да је хидразонски облик синтетисаних једињења повољнији за бојење вуне. Будући да се боје **1c**, **1d**, које садрже електрон-донорске супституенте, као и боје **1e** и **1f** које садрже електрон-акцепторске супституенте налазе у равнотежи дипол-јонског и хидразонског облика у раствору, разлика у добијеним K/S вриједностима, односно у обојењу може се приписати електронском ефекту супституента. Наиме, ефекат електрон-акцепторских нитро- и цијано-група у p -положају фенилног језгра смањује позитивну шаржу пиридинијум-групе, што за резултат има слабије електростатичке интеракције и лошије везивање. Са друге стране ефекат електрон-донорских супституената боја **1c** и **1d** доприноси електростатичким интеракцијама, па отуда потичу веће K/S вриједности. Додатно, веће K/S вриједности добијене за тканине обојене бојама које посједују супституенте на фенилном језгру (**1c,d,h,l,j,m,n**) у односу на ону обојену несупституисаном бојом (**1a**) могу се објаснити додатним водоничним везивањем између тканине и супституената.

Када је ријеч о дискутовању механизма везивања боја за дијет целулозе, мора се узети у обзир чињеница да се поред промјене структура боје при промјени рН вриједности, може доћи и до промјене површинског наелектрисања влакна. Како би се утврдило површинско наелектрисање дијетата целулозне тканине, одређен је цета потенцијал у испитиваном опсегу рН (Прилог Слика П8). Негативан цета потенцијал имплицира могућност везивања позитивно наелектрисаних молекула на површини СА.²⁰⁰ С обзиром да је потенцијал негативан у читавом рН опсегу, боље везивање при вриједностима од 8,5 него при нижим рН вриједностима може се објаснити повећаним бубрењем СА влакана у алкалној

средини, што за резултат има боља сорпциона својства. Боје које се налазе у хидразонском облику (**1a,c,h,l,lj,m,n**) позитивно су наелектрисане па се и лако везују за негативно наелектрисан диацетат целулозе. Са друге стране, уколико постоји равнотежа између два облика боје, дипол-јонски облик, који је неутралан, доводи до слабљења електростатичких интеракција између тканине и боје (**1c-f**).¹⁵⁷

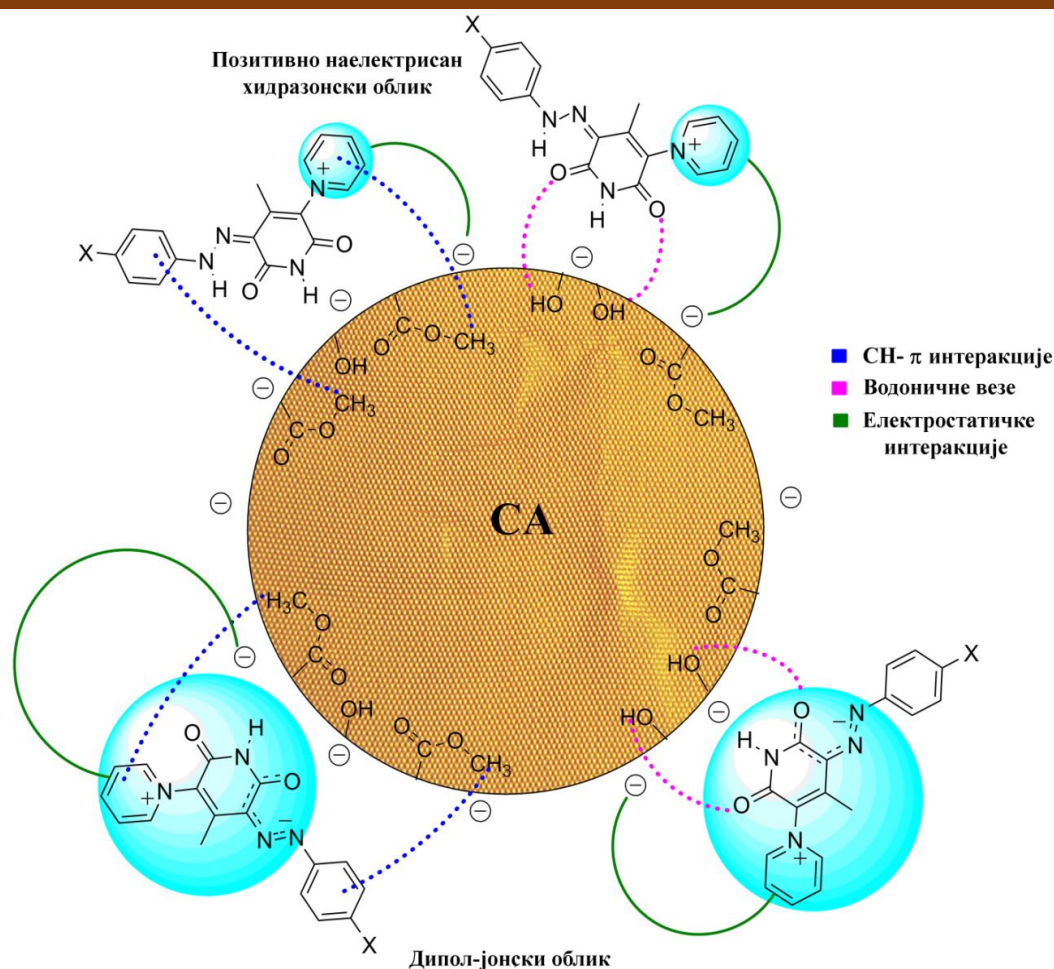
FTIR спектри слијепе пробе диацетат целулозне тканине упоређени су са обојеним узорцима и приказани на слици 3.31.



Слика 3.32. FTIR спектри следеће пробе и обојене СА тканине (Публиковано у референци бр. 157)

Карактеристичне вибрације веза диацетата целулозе на 3464, 1733, 1366, 1213, 1027 и 900 cm^{-1} приписане су вибрацијама истезања O–H, C=O, ацетил C–H, ацетил C–O, C–O–C истезања пиранозног прстена и савијања ван равни веза O–H група.²⁰¹ Иако се на основу добијених спектра не могу извести конкретни закључци, могуће је предложити бројне интеракције које се успостављају између молекула боје и површине диацетата целулозе. Наиме, високе *K/S* вриједности указују на успостављање интеракције између позитивно наелектрисаног атома азота оба облика боја са негативно наелектрисаном површином диацетата целулозе. Са друге стране, из FTIR спектра обојених узорка запажа се промјена у облику и интензитету траке на 3464 cm^{-1} која се приписује вибрацијама истезања веза –OH група, у односу на необојену тканину, па се може закључити да ове групе учествују у стварању водоничних веза између боја и тканине. Додатно, постоји квалитативна корелација између промјена у FTIR спектарима и *K/S* вриједности на основу које се може предпоставити да C–H групе целулозе и полимерног ланца, као и алифатичне метил- и метиленске-групе (2830–2980 cm^{-1})²⁰¹ учествују у успостављању C–H $\cdots\pi$ интеракција са π -електронским системом боја.^{57,157} Претпоставку потврђују и запажања о C–H $\cdots\pi$ везивању ароматичних једињења са глукопиранозним јединицама целулозе.²⁰²

Увођење јаке електрон-акцепторске групе (**1e**) у фенилно језгро молекула боје доводи до смањења електронске густине ароматичног прстена оба облика, хидразонског и дипол-јонског и слабљења C–H $\cdots\pi$ интеракција. С друге стране, не могу се занемарити и нековалентне интеракције метил-група типа C–H \cdots O (Слика 3.33).²⁰³



Слика 3.33. Претпостављене интеракције између боје и тканине СА на рН 8,5

Иако цијано-супституисана боја **1f** такође садржи електрон-акцепторску групу, веће K/S вриједности могу се објаснити чињеницом да је код ове боје доминантан хидразонски облик, те је утицај супституента мањи него код дипол-јонског. С друге стране, боје **1c** и **1d** у p -положају фенилног језгра садрже електрон-донорске супституенте који својим ефектом доприносе електронској густини олакшавајући стварање $C-H \cdots \pi$ интеракција са СА. Претпоставља се да су ниже K/S вриједности код боја **1l** и **1j** последица одступања од планарности молекула услед стерних сметњи изазваних супституентима. Највећа концентрација боје **1h** на диацетату целулозе објашњава се успостављањем додатних интеракција атома халогена са тканином²⁰⁴ и чињеницом да ова боја постоји искључиво у хидразонском облику. Са друге стране, код дихлор-супституисаних боја **1m** и **1n** ниже вриједности K/S могу се приписати или негативном индуктивном ефекту који доводи до смањења електронске густине молекула боје, или отежава интермолекулски трансфер наелектривања.

3.5. UV заштитна својства обојених тканина

Ефикасност UV заштите мултифибер тканина обојених бојама *1a,c,d,e,f,h*, одређена на основу стандардне скале ASTM D6603-19 приказана је у Табели 3.9. Већина добијених вриједности износи преко 50, што указује на одличну заштиту од UV зрачења.²⁰⁴

Табела 3.9. UPF обојених мултифибер тканина

Тканина	Боја					
	1a	1c	1d	1e	1f	1h
pH 8,5						
CA	30,85	50+	50+	50+	50+	50+
CO	50+	50+	50+	50+	50+	50+
PA	50+	50+	50+	50+	50+	50+
PAN	50+	50+	50+	50+	50+	50+
WO	3,94	1,80	0,83	1,76	5,70	5,49
pH 6,5						
CA	50+	50+	50+	50+	50+	50+
CO	50+	50+	50+	50+	50+	50+
PA	50+	50+	50+	50+	50+	50+
PAN	50+	50+	50+	50+	50+	50+
WO	3,22	3,61	1,72	1,73	3,79	3,00
pH 4,5						
CA	50+	50+	50+	50+	50+	50+
CO	50+	50+	50+	50+	50+	50+
PA	50+	50+	50+	50+	50+	50+
PAN	50+	50+	50+	50+	50+	50+
WO	1,69	2,98	3,18	2,70	4,44	3,74

Из Табеле 3.9 може се видјети да се UV заштитна својства обојених тканина крећу од добрих ка одличним, независно од pH вриједности при којој је бојење извршено. Наиме, већина обојених тканина пружа одличну заштиту на UV зрачење, при чему обојене тканине имају знатно већу вриједност фактора заштите у односу на необојене. Иако вриједности добијене за обојену вуну не прелазе 5,70, важно је нагласити да су оне око два пута веће од добијених за необојену вуну. С тим у вези, може се закључити да боје повећавају заштитна својства вуне на UV зрачење, упркос чињеници да обојена вуна не пружа задовољавајућу заштиту од UV зрачења.¹⁵⁷

3.6. Постојаност обојене тканине на прање

Постојаност обојене тканине на прање мокре обраде сматра се једним од основних параметара карактеризације текстилних материјала и изражава се преко ΔE^* вриједности која представља разлику између параметара CIELab колор координата прије и након прања (Табела 3.10). Вриједности ΔE^* мање од 1 указују на разлику у обојењу која није видљива голим оком, док су вриједности између 1 и 2 видљиве искусном посматрачу. Вриједности 2–3,5 примјетне су и неискусном посматрачу, а вриједности преко 3,5 очигледне.²⁰⁵

Табела 3.10. CIELab колор координате прије и након прања са ΔE^* вриједностима

Боја	Тканина	Прије			Након			ΔE^*
		L^*	a^*	b^*	L^*	a^*	b^*	
1a	CA	83,70	-0,20	81,10	85,35	-2,62	80,74	2,95
	WO	74,90	11,20	70,50	78,89	4,82	48,96	22,82
1c	CA	73,90	28,70	80,30	75,03	27,66	79,71	1,65
	WO	67,90	33,90	59,80	76,89	18,85	46,62	21,93
1d	CA	71,20	28,90	67,80	73,00	27,21	68,60	2,60
	WO	56,80	30,20	38,00	66,94	20,37	33,39	14,86
1e	CA	81,70	3,30	51,70	80,94	5,91	47,70	4,84
	WO	75,40	6,50	47,90	79,51	4,11	25,77	22,63
1f	CA	81,80	4,30	67,40	79,29	9,92	64,65	6,74
	WO	80,70	3,80	63,20	84,67	-1,78	42,55	21,76
1h	CA	80,70	8,60	82,90	81,06	8,79	80,94	2,00
	WO	76,80	12,80	73,30	80,81	5,32	64,72	12,07
1l	CA	73,87	-4,08	58,30	76,95	-4,03	60,60	3,84
	WO	68,91	16,48	81,68	72,55	9,00	67,33	16,59
1lj	CA	67,09	23,31	30,61	67,33	23,33	31,20	0,64
	WO	53,63	43,12	38,32	58,62	34,52	29,83	13,07
1m	CA	77,83	-11,92	29,45	78,71	-10,94	24,27	9,07
	WO	76,83	-5,77	53,69	78,10	-5,28	38,73	15,02
1n	CA	76,55	-12,79	40,31	78,51	-10,43	29,67	11,07
	WO	71,25	3,01	61,06	75,17	1,06	49,43	12,43

Из Табеле 3.10 може се видјети да су ΔE^* вриједности добијене за обојену вуну (12,07–22,82) веће од оних добијених за обојени диацетат целулозе. Најнижа вриједност, односно најбоља постојаност на прање, постигнута је код вунене тканине обојене једињењем **1h** које је имало и највећу вриједност K/S . Са друге стране, несупституисана боја **1a**, и поред велике концентрације на тканини, има малу постојаност на прање. Разлика у ΔE^* вриједностима ова два узорка, може се објаснити утицајем халогена као супституента, односно додатних интеракција које он успоставља са WO. Нешто ниже вриједности добијене за узорке обојене дисупституисаним бојама **1l-lj** могу указивати на позитиван утицај додатног супституента на својство постојаности обојене тканине на мокре обраде. Анализа резултата постојаности на мокре обраде представља потврду предложеног механизма (Слике 3.30 и 3.32). Пошто су за везивање боје за тканину углавном одговорне електростатичке интеракције, а током прања долази до промјене јонске јачине раствора, боја се испира као последица ефекта јонске измјене.²⁰⁶

ΔE^* вриједности добијене за обојени диацетат целулозе (0,64–11,07) мање су упркос чињеници да је концентрација боје на тканини нижа (Слика 3.29). Занемарљива разлика параметара прије и након мокрих обрада, од свега 0,64, запажа се код узорка обојеног бојом

1*lj*, док је тек донекле видљива за узорке обојене бојама **1a** и **1h** (ΔE^* вриједности 2,97 и 2 редом). Добијени резултати у доброј су корелацији са високим K/S вриједностима добијеним за обојене узорке и предложеним механизмом. Наиме, боља постојаност на праће обојеног СА указује да је претпоставка да су за везивање одговорне електростатичке интеракције, водоничне везе и $C-H \cdots \pi$ интеракције, тачна.¹⁵⁷ Додатне метил-групе у молекулу диметил-супституисаних боја повећавају електронску густину својим индуктивним ефектом и на тај начин доприносе бољем везивању за СА. Треба додати да у случају коришћења катјонских боја и хидрофобне интеракције играју важну улогу у афинитету боје ка влакну.²⁰⁴

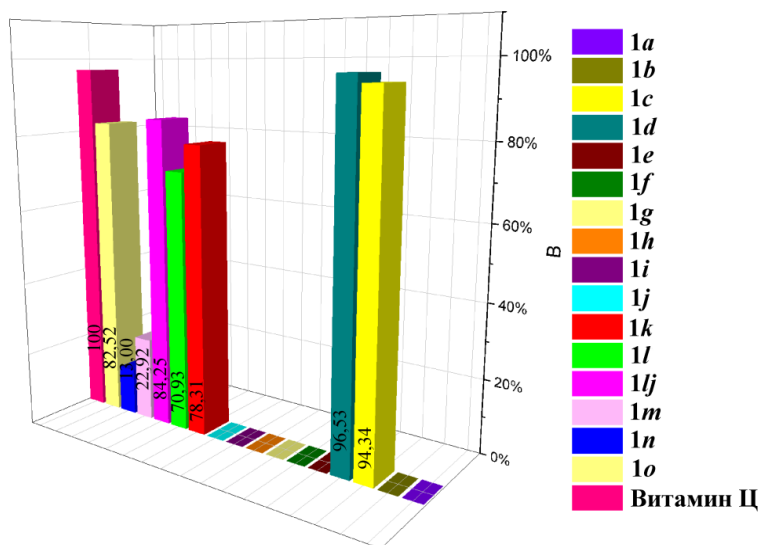
3.7. Биолошка активност

Студија биолошке активности синтетисаних пиридона **1**, **2** и **3** и арилазо пиридонских боја **1a-o** испитана је *in vitro*. За синтетисана једињења дискутована су антиоксидативна, антимикуробна и антиканцерогена својства. Додатно је анализирана и антиоксидативна активност тканина обојених једињењима **1a,c,d,e,f,h,l,lj,m,n**.

3.7.1. Антиоксидативна активност боја

Антиоксидативна активност једињења **1a-o**, одређена АВТS тестом (одјељак 2.6) упоређена је са антиоксидативном активношћу аскорбинске киселине. Са Сlike 3.33 може се примјетити да антиоксидативна активност умногоме зависи од супституената на фенилном језгру.

Наиме, једињења се електрон-донорским супституентима у фенилном језгру (**1c,d,l,lj,o**) имају бољу активност при „хватању” (енгл. *scavenging*) АВТS⁺ радикала. Добијени резултати поклапају се са закључцима из литературе да су електрон-донорска својства молекула одговорна за антиоксидативну активност као последица формирања стабилних комплекса са радикалима.¹³⁵ Једињења са моносупституисаним фенилним језгром која у фенилном језгру имају електрон-акцепторе или халогене као супституенте не показују антиоксидативну активност (**1e,f,g,h,i,j**), док боја **1k** са нитро-дисупституисаним фенил-језгром показује значајну антиоксидативну активност (Слика 3.33).



Слика 3.33. Антиоксидативна активност синтетисаних боја упоређена са антиоксидативном активношћу витамина Ц

3.7.2. Цитотоксична активност синтетисаних једињења

Антиканцерогена активност деривата пиридона (**1,2,3**) и прве серије синтетисаних боја испитивана је према ћелијским линијама хуманог аденокарцинома простате (PC-3), карцинома плућа (A549), хроничне мијелоидне леукемије (K562) и према хуманим нормалним фибропластима плућа (MRC-5), користећи Цисплатин (CDDP) као стандардни референтни лијек. Добијене IC₅₀ (Табела 3.11) вриједности показују концентрацију једињења која инхибира ћелијско преживљавање за 50 %.

Резултати испитиване цитотоксичности једињења према хуманим малигним линијама показали су да сва тестирана једињења испољавају концентрационо-зависну цитотоксичну активност. IC₅₀ вриједности једињења према ћелијама аденокарцинома простате (PC-3) су у опсегу од 160,67 μ M до 194,33 μ M. Из Табеле 3.11 се види да једињења испољавају слично цитотоксично дејство и према ћелијама мијелоидне леукемије (K562), гдје су IC₅₀ вриједностима од 150,35–193,99 μ M. Деривати пиридона, као и арилазо пиридонске боје испољили су слабије цитотоксично дејство према ћелијама аденокарцинома плућа (A549) у односу на дејство према PC-3 и K562 малигним ћелијама.

Изузетак се запажа код метокси-супституисане боје (**1c**) која испољава највеће дејство управо према A549 ћелијама, са вриједношћу IC₅₀ од 168,98 μ M. Према овим малигним ћелијама одређено дејство испољавају и **1b** и **1e** боје са IC₅₀ вриједностима 191,66 μ M и 197,04 μ M, редом. Као што се види из Табеле 3.11 PC-3 и A549 ћелије су најосјетљивије на цитотоксично дејство једињења са електрон-донорским супституентима у *p*-положају фенолног језгра, **1d** и **1c**. Што се тиче K562 малигнућ ћелија, показано је да су осјетљивије према дејству пиридона у односу на боје са IC₅₀ вриједностима од 150,35, 153,36 и 154,85 за **1**, **2**, и **3** редом. Сва испитивана једињења испољила су цитотоксичност и према хуманим фибропластима плућа MRC-5, при чему су добијене IC₅₀ вриједности у опсегу 113,31–191,04 μ M.

Табела 3.11. IC₅₀ вриједности цитотоксичних испитивања за једињења деривате пиридона **1**, **2**, **3** и прву серију арилазо пиридонских боја **1a-i**

	PC-3	A549	MRC-5	K562
	IC ₅₀ * [μ M] средња вриједност \pm SD			
1	177,30 \pm 6,00	\approx 200	157,56 \pm 7,62	150,35 \pm 4,70
2	182,16 \pm 9,89	\approx 200	163,60 \pm 9,99	153,36 \pm 5,21
3	178,35 \pm 9,87	>200	163,60 \pm 9,13	154,85 \pm 1,68
1a	177,51 \pm 1,85	>200	155,84 \pm 1,81	193,48 \pm 9,22
1b	174,04 \pm 2,15	191,66 \pm 8,44	149,86 \pm 5,79	186,56 \pm 19,01
1c	194,54 \pm 5,79	168,98 \pm 1,03	160,55 \pm 6,30	193,99 \pm 8,50
1d	160,67 \pm 9,65	>200	122,25 \pm 6,49	177,55 \pm 3,78
1e	181,92 \pm 9,89	197,04 \pm 5,13	178,91 \pm 0,83	191,71 \pm 11,72
1f	191,98 \pm 7,59	>200	191,04 \pm 3,36	186,79 \pm 0,82
1g	173,73 \pm 7,36	>200	113,31 \pm 3,28	189,66 \pm 14,62
1h	172,51 \pm 5,61	>200	125,05 \pm 2,87	190,31 \pm 13,71
1i	168,60 \pm 3,52	>200	129,71 \pm 8,80	192,96 \pm 9,96
CDDP	12,29 \pm 1,60	12,74 \pm 1,26	5,90 \pm 0,59	5,74 \pm 0,48

* IC₅₀ вриједност представља концентрацију једињења која смањује преживљавање тестираних ћелија 50 % у односу на узорак нетестираних ћелија

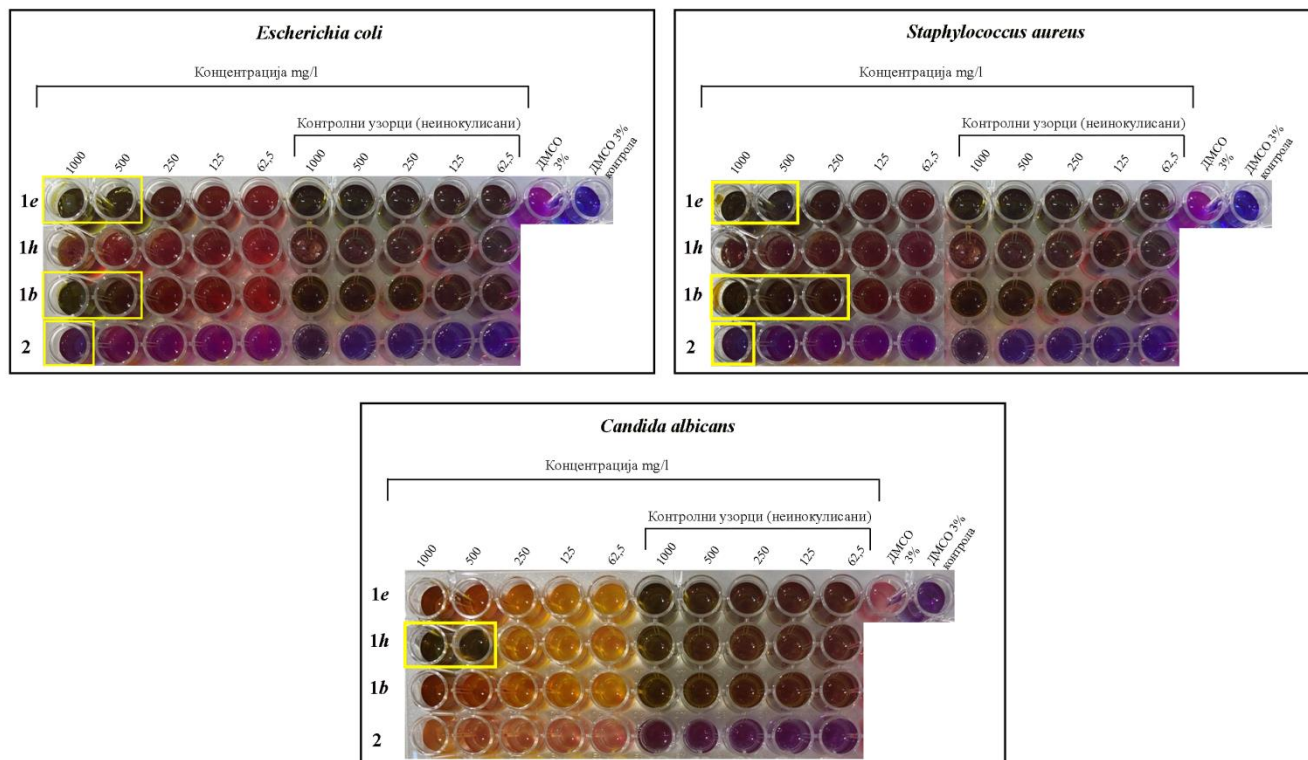
3.7.3. Антимикробна активност арилазо пиридонских боја

Антимикробна својства једињења **1**, **2**, **3**, **1a-i** испитана су примјеном микродилуционе методе и изражена преко минималне инхибиторне концентрације (MIC). Као патогени тест-микроорганизми коришћени су сојеви *Escherichia coli* ATCC 25922 (Грам-негативна бактерија), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (Грам-позитивна бактерија) и *Candida albicans* ATCC 10259 (опортунистичка гљивица). Због слабе растворљивости једињења **1**, **3**, и **1a,c,d,f,g,i** у води резултати добијени за та једињења нису разматрана у даљој дискусији. MIC је одређивана на основу промјене боје из љубичасте у ружичасту, која се добија у случају активности ћелија редукцијом ресазурина до резофурина. Због саме обојености узорака, умјесто љубичасте боје, додатком ресазурина раствори појединих једињења имали су тамнију боју (Слика 3.34). За MIC вриједност сматрана је концентрација једињења која није довела до промјене боје инокулисаног бунарчића у односу на контролни (неинокулисани). Узорци у којима није уочена промјена боје засејани су на чврсту агарну подлогу да би се утврдила минимална бактерицидна (MBC), односно минимална фунгицидна концентрација (MFC), која представља најнижу концентрацију антимикробног једињења која је потребна да убије 99,9 % почетног инокулума.

Из Табеле 3.12 види се да су најбољи резултати постигнути за метил-супституисану боју **1b** гдје су бактеријски сојеви *S. aureus* и *E. coli* осјетљиви на боју у концентрацији од 250 mg dm^{-3} , односно 500 mg dm^{-3} . Слични резултати добијени су за нитро-супституисану боју **1e** и то са MIC вриједношћу 500 mg dm^{-3} и за Грам-позитивну и за Грам-негативну бактерију. У случају гљивице *C. albicans* најбољу антимикробну активност показала је боја **1h** са MIC вриједношћу од 500 mg dm^{-3} и минималном фунгицидном концентрацијом од 1000 mg dm^{-3} .

Табела 3.12. Антимикробна активност испитиваних једињења **2**, **1b,e,h** према тест патогеним организмима

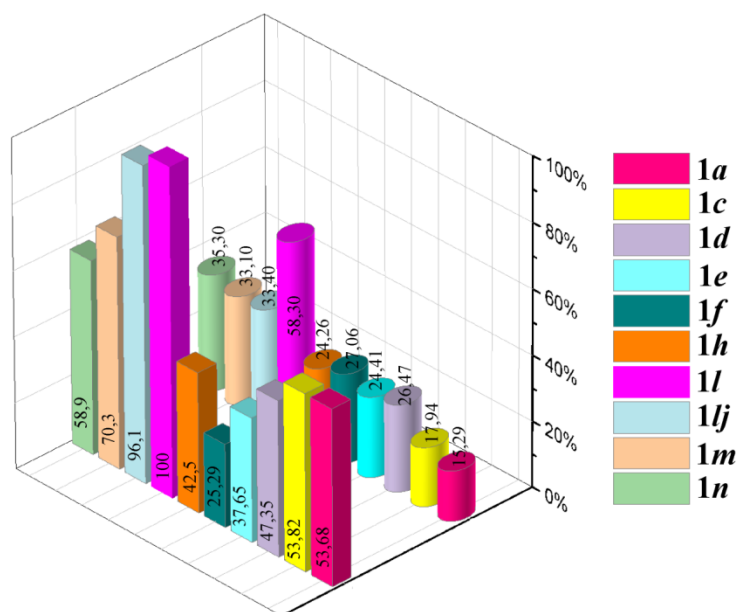
Микроорганизам	(mg dm ⁻³)	Једињење			
		1e	1h	1b	2
<i>E. coli</i>	MIC	500	>1000	500	1000
	MBC	–	–	–	–
<i>S. aureus</i>	MIC	500	>1000	250	1000
	MBC	–	–	–	–
<i>C. albicans</i>	MIC	>1000	500	>1000	>1000
	MFC	–	1000	–	–



Слика 3.34. Микротитарске плоче испитиване антимикуробне активности

3.7.4. Антиоксидативна активност обојених тканина

На Слици 3.35 приказани су резултати антиоксидативне активности обојених тканина. Наиме, четвртасти стубићи у првом реду односе се на обојене узорке вуне, док се ваљкасти стубићи у другом реду, односе се на диацетат целулозе. Необојене тканине имају антиоксидативну активност од 76,7 и 80,9% за вуну и ацетат, редом. Као што се види са Слике 3.35, све обојене тканине посједују антиоксидативну активност при чему су вриједности добијене за обојену вуну (22,29 до 100 %), значајно веће у односу на оне добијене за обојени диацетат целулозе (15,29–58,30 %). Најбољу релативну вриједност антиоксидативне активности показала је вуна обојена диметил-супституисаном бојом **1l**, при чему је 100 % $ABTS^{+}$ радикала „ухваћено”. Додатно, вуна обојена другом диметил-супституисаном бојом **1j** показује антиоксидативну активност од 96,1 %.



Слика 3.35. Антиоксидативна активност обојене вуне (четвртасти стубићи) и диацетата целулозе (ваљкасти стубићи)

Са слике 3.35 се такође види да се увођењем додатног супституента у фенилно језгро повећава антиоксидативна активност за оба обојена влакна (42,5–100 % за вуну и 24,26–58,30 % за диацет целулозе). Нешто ниже вриједности добијене су за влакна обојена бојама са једним супституентом у *p*-положају фенилног језгра (37,65–53,82 % за вуну и 15,29–27,06 % за диацетат целулозе).

4. Закључак

У првом дијелу ове дисертације, синтетисани су и детаљно окарактерисани супституисани 2-пиридон. Кристално паковање њихових хидрата описано је спрегом експериментално добијених резултата са квантно-хемијским прорачунима. Показано је да једињења, која се разликују према положају супституената на пиридинијумовом језгру, кристалишу у облику дихидрата (**1** и **3**) или тетрахидрата (**2**). Увођење електрон-дефицитарне пиридинијум-групе у 2-пиридон има за последицу дипол-јонску структуру деривата 2-пиридона и појаву нових мотива који диктирају паковање. Молекулска геометрија дипол-јона детаљно је описана рендгенском структурном анализом и квантно-хемијским прорачунима, при чему је закључено да је позитивно наелектрисаном пиридинијумовом језгру контра-јон негативно наелектрисано пиридонско језгро. Метил-групе, као супституенти на пиридинијумовом језгру не утичу значајно на дужину веза молекула, али угао између два прстена умногоме зависи од њиховог положаја. Разлика у, како експериментално добијеном, тако и израчунатом углу између језгара унутар молекула **1·2H₂O** и **2·4H₂O** је незнатна и износи 63,05 и 68,54°, док је ова вриједност унутар молекула **3·2H₂O** 82,72°. Велики угао између прстенова условљава да се паковање **3·2H₂O** значајно разликује од паковања прва два једињења. Енергетски најзначајнија интеракција у паковању сва три једињења је типа дипол-дипол. С друге стране, поред карактеристичних $R_2^2(8)$ синтона, успостављених посредством пара јаких водоничних веза (N–H···O), паковање дипол-јона диктирају и π -стакинг интеракције. Значајан удио у архитектури молекула има и дисперзија условљавајући формирање цијеви сачињених од дипол-јона код молекула **1·2H₂O**, слојева код **2·4H₂O** и цик-цак дуплих ланаца код **3·2H₂O**. Да вода има велику улогу у формирању супрамолекулских структура потврђује и формирање канала молекула воде унутар шупљина код паковања **1·2H₂O**. Насупрот томе, више молекула воде (**4**) код једињења **2·4H₂O** условљава формирање и тетра- и хексамера који образују читав слој молекула воде. Вода у паковању дипол-јонског хидрата **3·2H₂O** олакшава спајање дуплих ланаца и доприноси формирању слојева молекула дипол-јона. Анализом Хиршфелдових површина показано је да O···H интеракције имају највећи допринос укупној енергији паковања, самим тим његовој стабилизацији.

Додатно је показано да сви синтетисани 2-пиридон посједују антиоксидативну активност, као и да једињења **2** испољава антимицробна својства према сојевима *E. coli* и *S. aureus*.

Пиридон још испољавају и цитотоксично дејство према K562 малигним ћелијама са IC₅₀ вриједностима од 150,35, 153,36 и 154,85 за **1**, **2**, и **3** редом.

У другом дијелу ове дисертације синтетисано је шеснаест арилазо пиридонских боја, од којих петнаест није познато у литератури. На основу детаљне карактеризације утврђено је да се молекули у чврстом стању и киселој средини налазе у хидразонском облику. Специфичност структуре ових молекула огледа се у чињеници да су молекули боја у свом протонаном облику позитивно наелектрисани, тј. у облику катјона, док је њихов депротонани облик у форми дипол-јона. У раствору етанола, азо боје се налазе као смјеша хидразонског и дипол-јонског облика, при чему положај равнотеже зависи како од супституента на фенилном језгру, тако и од рН вриједности раствора.

Шест боја у оквиру прве серије боја је искоришћена за бојење мултифибер тканине. Варирањем параметара бојења влакана закључено је да су ова једињења најпогоднија за бојење вуне и диацетата целулозе при рН вриједности од 8,5, при чему је за бојење вуне довољно 30 min, док је за бојење диацетата целулозе потребно свега 15 min. На основу праћења везивања боје за тканину UV-Vis спектрофотометријом, показано је да се дипол-јонски облик брже везује, док се са хидразонским обликом успостављају јаче интеракције. Наиме, израчунате *K/S* вриједности корелишу са удјелом хидразонског облика у воденом купатилу. Највише вриједности, тј. најбоље везивање постигнуто је када је коришћена боја која се налази у позитивно наелектрисаном, хидразонском облику. Интеракције које се

успостављају са површином вуненог влакна су у највећој мјери електростатичке интеракције оснажене водоничним везама. Поред структуре саме боје, на везивање утиче и електронски ефекат супституената на фенилном језгру. С друге стране, боје се за површину диацетата целулозе у највећој мјери везују посредством водоничних веза и C–H \cdots π интеракција.

Већина обојених тканина има добру до одличну заштиту од UV зрачења, док диацетат целулозе показује добру постојаност на прање.

Будући да су одређене боје показале добру антиоксидативну активност (**1c,d,k,l,lj,o**) одређена је и антиоксидативна активност обојених влакана. Сва обојена влакна посједују антиоксидативну активност при чему су вриједности добијене за обојену вуну у опсегу од 22,29 до 100 %, значајно веће у односу на оне добијене за обојени диацетат целулозе (15,29–58,30 %).

Додатно, *in vitro* испитивањем цитотоксичне активности показано је да све боје показују концентрационо-зависну цитотоксичну активност. Према ћелијским линијама аденокарцинома простате (PC-3) IC₅₀ вриједности се крећу у опсегу од 160,67 μ M до 194,33 μ M, док су према ћелијама мијелоидне леукемије (K562), ове вриједности од 150,35 до 193,99 μ M. Метокси-супституисана боја (**1c**) испољава највеће дејство према A549 ћелијама (IC₅₀ – 168,98 μ M). PC-3 и A549 ћелије су најосјетљивије према цитотоксичном дејству једињења са електрон-донорским супституентима у *p*-положају фенилног језгра **1d** и **1c**. Сва испитивана једињења испољила су цитотоксичност и према хуманим фибропластима плућа MRC-5.

Бактеријски сојеви *S. aureus* и *E. coli* осјетљиви су на метил-супституисану боју у концентрацији од 250 mg dm⁻³, односно 500 mg dm⁻³. С друге стране нитро-супституисана боја **1e** показује МИС вриједности од 500 mg dm⁻³ и за Грам-позитивну и за Грам-негативну бактерију, док је показано да је гљивица *C. albicans* најосјетљивија на боју **1h** са МИС вриједношћу од 500 mg dm⁻³ и минималном фунгицидном концентрацијом од 1000 mg dm⁻³.

Литература:

1. Shang, Y., Wu, C., Gao Q., Liu, C., Li, L., Zhang, X., Cheng, H., Liu, S., Zhou, Q. Diversity-oriented functionalization of 2-pyridones and uracils. *Nat. Commun.* **12**, 2988 (2021).
2. Kibou, Z., Cheikh, N., Villemin, D., Choukchou-Braham N., Mostefa-Kara, B., Benabdallah, M., A Simple and Efficient Procedure for a 2-Pyridones Synthesis under Solvent-Free Conditions. *Int. J. Org. Chem.* **01**, 242–249 (2011).
3. Tuson, R. V. XXII.—Note on an alkaloid contained in the seeds of the *Ricinus communis*, or castor-oil plant. *J. Chem. Soc.* **17**, 195–197 (1864).
4. Margrey, K. The Synthesis Of 2-Pyridones And Louisianin B. Masters Thesis *Faculty of the College of William and Mary.* (2013).
5. Mcinnes, A. G., Smith, D. G., Wat, C.-K., Vining, L. C. & Wright, J. L. C. Tenellin and bassianin, metabolites of *Beauveria* species. Structure elucidation with ¹⁵N- and doubly ¹³C-enriched compounds using ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 281–282 (1974)
6. Casinovi, C. G., Grandolini, G., Mercantini, R., Oddo, N., Olivieri, R., Tonolo, A., A new antibiotic produced by a strain of *Aspergillus flavipes*. *Tetrahedron Lett.* **22**, 3175–3178 (1968).
7. Ando, K., Suzuki, S., Saeki, T., Tamura, G., Arima, K. Funiculosin, a new antibiotic. I. Isolation, biological and chemical properties (studies on antiviral and antitumor antibiotics. 8). *J. Antibiot. (Tokyo)* **22**, 189–194 (1969).
8. Hayakawa, S., Minato, H., Katagiri, K. The ilicicolins, antibiotics from *Cylindrocladium ilicicola*. *J. Antibiot. (Tokyo)* **24**, 653–654 (1971).
9. Wolf, H., Zähler, H., Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. *Arch. Für Mikrobiol.* **83**, 147–154 (1972).
10. Li, Q., Mitscher, L. A., Shen, L. L., The 2-pyridone antibacterial agents: bacterial topoisomerase inhibitors. *Med. Res. Rev.* **20**, 231–293 (2000).
11. Fujita, Y., Oguri, H. & Oikawa, H. Biosynthetic studies on the antibiotics PF1140: A novel pathway for a 2-pyridone framework. *Tetrahedron Lett.* **46**, 5885–5888 (2005).
12. Fassihi, A., Abedi, D., Saghaie L., Sabet R., Fazeli H., Bostaki G., Deilami O., Sadinpour H., Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR study of some 3-hydroxypyridine-4-one and 3-hydroxypyran-4-one derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **5**, 2145–2157 (2009).
13. Semple, G., Andersson B., Chhajlani V., Georgsson J., Johansson M. J., Rosenquist Å., Swanson L., Synthesis and Biological activity of kappa opioid receptor agonists. Part 2: preparation of 3-aryl-2-pyridone analogues generated by solution- and solid-phase parallel synthesis methods. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 1141–1145 (2003).
14. Parreira, R., Jr, O., Galembeck, S., Conformational preferences of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Tetrahedron* **57**, 3243–3253 (2001).
15. Dragovich, P. S., Prins, T. J., Zhou, R., Brown, E. L., Maldonado, F. C., Fuhrman, S. A., Zalman, L. S., Tuntland, T., Lee, C. A., Patick, A. K., Matthews, D. A., Hendrickson, T. F., Kosa, M. B., Liu, B., Batugo, M. R., Gleeson, J. R., Sakata, S. K., Chen, L., Guzman, M. C., Meador, J. W. 3rd, Ferre, R. A., Worland, S. T., Structure-Based Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Irreversible Human Rhinovirus 3C Protease Inhibitors. 6. Structure–Activity Studies of Orally Bioavailable, 2-Pyridone-Containing Peptidomimetics. *J. Med. Chem.* **45**, 1607–1623 (2002).
16. Hasvold, L. A., Wang, W., Gwaltney, S. L. 2nd, Rockway, T. W., Nelson, L. T. J., Mantei, R. A., Fakhoury, S. A., Sullivan, G. M., Li Q., Lin, N., Wang, L., Zhang, H., Cohen, J., Gu, W., Marsh, K., Bauch, J., Rosenberg, S., Sham, H. L., Pyridone-containing farnesyltransferase inhibitors: synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 4001–4005 (2003).

17. Shekerdemian, L., CHAPTER 14 - Acute Circulatory Failure: Pharmacological and Mechanical Support. in *Paediatric Cardiology (Third Edition)* (eds. Anderson, R. H. et al.) 239–255 (Churchill Livingstone, 2010).
18. Dorigo, P., Gaion, R. M., Belluco, P., Fraccarollo, D., Maragno, I., Bombieri, G., Benetollo, F., Mosti, L., Orsini, F., A pharmacological, crystallographic, and quantum chemical study of new inotropic agents. *J. Med. Chem.* **36**, 2475–2484 (1993).
19. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten C., Sauerhering, L., Becker S., Rox, K., Hilgenfeld, R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science* **368**, 409–412 (2020).
20. Abdellatiif, M. H., Ali, A., Ali, A., Hussien, M. A., Computational studies by molecular docking of some antiviral drugs with COVID-19 receptors are an approach to medication for COVID-19. *Open Chem.* **19**, 245–264 (2021).
21. Faúndez-Parraguez, Alarcón-Miranda, C., Cho, Y, H., Pessoa-Mahana, H., Gallardo-Garrido, C., Chung, H., Faúndez, M., Pessoa-Mahana, D., New Pyridone-Based Derivatives as Cannabinoid Receptor Type 2 Agonists. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 11212 (2021).
22. Xing, S., Zhu, C., Zhang, R., An, L., Huperzine A in the Treatment of Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia: A Meta-Analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2014**, ID 363985 (2014).
23. Wall, M. E., Wani, M. C., Camptothecin and taxol: from discovery to clinic. *J. Ethnopharmacol.* **51**, 239–253; discussion 253-254 (1996).
24. Garber, K., Histone-writer cancer drugs enter center stage. *Nat. Biotechnol.* **38**, 909–912 (2020).
25. Gottwald, M. D., Aminoff, M. J., New frontiers in the pharmacological management of Parkinson’s disease. *Drugs Today.* **44**, 531–545 (2008).
26. Chen, L., Liu, X., Xu, B., Sun, C., Tao, P., Synthesis and luminescent properties and theoretical investigation on electronic structure of nitrile-based 2-pyridone molecules. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **79**, 1926–1930 (2011).
27. Sośnicki, J. G., Idzik, T. J., Pyridones – Powerful Precursors for the Synthesis of Alkaloids, Their Derivatives, and Alkaloid-Inspired Compounds. *Synthesis* **51**, 3369–3396 (2019).
28. Alimmari, A., Božić, B., Marinkovic, A., Mijin, D., Ušćumlić, G., Solvent and Structural Effects on the UV–Vis Absorption Spectra of Some 4,6-Disubstituted-3-Cyano-2-Pyridones. *J. Solut. Chem.* **41**, 1825–1835 (2012).
29. Kozlevčar, B., Radišek, M., Jagličić, Z., Merze, F., Glažar, L., Golobič, A., Šegedin, P., Strong antiferromagnetism in the dinuclear 2-pyridone complex with N–C–O bridges: A paddle-wheel analogue of the dinuclear tetracarboxylates. *Polyhedron* **26**, 5414–5419 (2007).
30. Peng, C. S., Tokmakoff, A., Identification of Lactam–Lactim Tautomers of Aromatic Heterocycles in Aqueous Solution Using 2D IR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. Lett.* **3**, 3302–3306 (2012).
31. Hamama, W. S., Waly, M., El-Hawary, I., Zoorob, H. H., Developments in the Chemistry of 2-Pyridone. *Synth. Commun.* **44**, 1730–1759 (2014).
32. Carvalho A. R., Prototype of the Heteroaromatic Tautomers: 2-Pyridone / 2-Hydroxypyridine. ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2019.
33. Clegg, W., Nichol, G., 6-Methyl-2-pyridone pentahydrate. *Acta Crystallogr. Sect. E* **60**, o1433-o1436 (2004).
34. Forlani, L., Cristoni, G., Boga, C., Todesco, P, E., Del Vecchio, E., Selva S., Monari, M., Reinvestigation of the tautomerism of some substituted 2-hydroxypyridines. *Arkivoc* **2002**, 198-215 (2002).
35. Alhatem, A., Tautomeric Equilibria of Substituted 2-Pyridone/2-Hydroxypyridine in the Gas and Aqueous Phases. *Chem. Sci. Int. J.* **23**, 1–11 (2018).

36. Loppinet-Serani, A., Charbonnier, F., Rolando, C., Huc, I., Role of lactam vs. lactim tautomers in 2(1H)-pyridone catalysis of aromatic nucleophilic substitution. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 937–942 (1998).
37. Rawson, J. M., Winpenny, R. E. P., The coordination chemistry of 2-pyridone and its derivatives. *Coord. Chem. Rev.* **139**, 313–374 (1995).
38. Penfold, B. R., The electron distribution in crystalline α -pyridone. *Acta Crystallogr.* **6**, 591–600 (1953).
39. Ohms, U., Guth, H., Hellner, E., Dannöhl, H., Schweig, A., 2-Pyridone, C₅H₅NO, crystal structure refinements at 295 K and 120 K, experimental and theoretical deformation density studies. *Z. Für Krist. - Cryst. Mater.* **169**, 185–200 (1984).
40. Yang, H. W., Craven, B. M., Charge Density Study of 2-Pyridone. *Acta Crystallogr. Sect. B* **54**, 912–920 (1998).
41. Nichol, G., Clegg, W., 6-Methyl-2-pyridone: an elusive structure finally solved. *Acta Crystallogr. C* **61**, o383-5 (2005).
42. Menon, P. K., Krishnaraj, K. U., Anabha, E. R., Devaky, K. S., Thomas, S. P., Synthesis, crystal structure and electron density analysis of a sulfanyl 2-pyridone analogue: Tautomeric preference and conformation locking by S...O chalcogen bonding. *J. Mol. Struct.* **1222**, 128798 (2020).
43. Gerhardt, V., Bolte, M., 3-Cyano-6-hydroxy-4-methyl-2-pyridone: two new pseudopolymorphs and two cocrystals with products of an in situ nucleophilic aromatic substitution. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **71**, 19–25 (2015).
44. Khan, I., Panini, P., Khan, S. U., Rana, U. A., Andleeb, H., Chopra, D., Hameed, S., Simpson J., Exploiting the Role of Molecular Electrostatic Potential, Deformation Density, Topology, and Energetics in the Characterization of S...N and Cl...N Supramolecular Motifs in Crystalline Triazolothiadiazoles. *Cryst. Growth Des.* **16**, 1371–1386 (2016).
45. Aakeröy, C. B., Beatty, A. M., Zou, M., Building organic assemblies with 2-pyridone and dicarboxylic acids: relating molecular conformation and synthon stability to crystal structure. *Cryst. Eng.* **1**, 225–241 (1998).
46. Aakeröy, C. B., Beatty, A. M., Nieuwenhuyzen, M., Zou, M., Organic Assemblies of 2-pyridones with Dicarboxylic Acids. *Tetrahedron* **56**, 6693–6699 (2000).
47. Müller, A., Losada, M., Leutwyler, S., Ab Initio Benchmark Study of (2-Pyridone)₂, a Strongly Bound Doubly Hydrogen-Bonded Dimer. *J. Phys. Chem. A* **108**, 157–165 (2004).
48. Shortsleeves, K. C., Turnbull, M. M., Seith, C. B., Tripodakis, E. N., Xiao, F., Landee, C. P., Dawe, L. N., Garrett, D., Diaz de Delgado, G., Foxman, B. M., Crystallographic and magnetic studies of the 2-pyridone/copper halide system. *Polyhedron* **64**, 110–121 (2013).
49. Ośmiałowski, B., Kolehmainen, E., Ikonen, S., Ahonen, K., Löfman, M., NMR crystallography of 2-acylamino-6-[1H]-pyridones: Solid-state NMR, GIPAW computational, and single crystal X-ray diffraction studies. *J. Mol. Struct.* **1006**, 678–683 (2011).
50. Simard, M., Su, D., Wuest, J. D., Use of hydrogen bonds to control molecular aggregation. Self-assembly of three-dimensional networks with large chambers. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 4696–4698 (1991).
51. Kohmoto, S., Okuyama, S., Yokota, N., Takahashi, M., Kishikawa, K., Masu, H., Azumaya, Isao., Generation of Zwitterionic Water Channels: Biszwitterionic Imidazolium Carboxylates as Hydrogen-Bonding Acceptors. *Cryst. Growth Des.* **11**, 3698–3702 (2011).
52. van de Streek, J., Rantanen, J., Bond, A. D., Structures of cefradine dihydrate and cefaclor dihydrate from DFT-D calculations. *Acta Crystallogr. C* **69**, 1229–1233 (2013).
53. Stokes, S. P., Seaton, C. C., Eccles, K. S., Maguire, A. R., Lawrence, S. E., Insight into the Mechanism of Formation of Channel Hydrates via Templating. *Cryst. Growth Des.* **14**, 1158–1166 (2014).
54. Braun, D. E., Lampl, M., Wurst, K., Kahlenberg, V., Griesser, U. J., Schottenberger, H., Computational and analytical approaches for investigating hydrates: the neat and hydrated

- solid-state forms of 3-(3-methylimidazolium-1-yl)propanoate. *CrystEngComm* **20**, 7826–7837 (2018).
55. Lyssenko, K. A., Nelyubina, Y. V., Kostyanovsky, R. G., Antipin, M. Yu., Water Clusters in Crystal: Beyond the “Hydrogen-Bonding Graphs”, *ChemPhysChem* **7**, 2453–2455 (2006).
 56. Wzgarda-Raj, K., Palusiak, M., Wojtulewski, S., Rybarczyk-Pirek, A. J., The role of sulfur interactions in crystal architecture: experimental and quantum theoretical studies on hydrogen, halogen, and chalcogen bonds in trithiocyanuric acid–pyridine N-oxide co-crystals. *CrystEngComm* **23**, 324–334 (2021).
 57. Mašulović, A. D., Lađarević, J. M., Radovanović, L. D., Vitnik, Ž. J., Vitnik, V. D., Rogan, J. R., Mijin, D. Ž., Charge assisted assembly of zwitterionic pyridone hydrates. *J. Mol. Struct.* **1237**, ID 130419 (2021).
 58. Baumann, M., Baxendale, I. R., An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **9**, 2265–2319 (2013).
 59. Joule, J. A., Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Chichester, U.K. : Wiley, 2010. Fifth Edition.
 60. Mišić-Vuković, M., Radojković-Veličković, M., Kinetics and mechanism of the condensation reaction of symmetrical and unsymmetrical 1,3-diketones with cyanoacetamide in the synthesis of 4,6-disubstituted-3-cyano-2-pyridones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1965–1970 (1992).
 61. Prlainović, N. Proučavanje mehanizma enzimske sinteze 4,6-disupstituisanih-3-cijano-2-piridona. Doctoral thesis, *University of Belgrade, Faculty of Technology and Metallurgy* (2013).
 62. Prlainović, N. Ž., Šekuljica, N. Ž., Mirković, J. M., Mijin, D. Ž., Synthesis of 4,6-dimethyl-3-cyano-2-pyridone catalysed by amino acids. *Zašt. Mater.* **58**, 80–85 (2017).
 63. Prlainović, N. Ž., Bezbradica, D. I., Knežević-Jugović, Z. D., Kozłowska, R. T., Mijin, D. Ž., A kinetic study of candida rugosa lipase-catalyzed synthesis of 4,6-dimethyl-3-cyano-2-pyridone. *J. Braz. Chem. Soc.* **21**, 2285–2293 (2010).
 64. Mijin, D., Markovic, J., Brkovic, D., Marinkovic, A. Microwave assisted synthesis of 2-pyridone and 2-pyridone based compounds. *Hem. Ind.* **68**, 1–14 (2014).
 65. Tadić, J. D., Mihajlović, M. A., Jovanović, M. B., Mijin, D. Z., Continuous flow synthesis of some 6- and 1,6-substituted 3-cyano-4-methyl-2-pyridones. *J. Serbian Chem. Soc.* **84**, 531–538 (2019).
 66. Rai, S. K. Synthesis of 2 pyridone derivatives and their structural and biological evaluation. Doctoral thesis *Banaras Hindu University* (2016).
 67. Kumar, A., Dixit, U., Singh, K., Gupta, S. P., Beg, M. S. J. Chapter: Structure and Properties of Dyes and Pigments in *Dyes and Pigments - Novel Applications and Waste Treatment*, IntechOpen, (2021).
 68. Pattanaik, L., Padhi, S. K., Hariprasad, P., Naik S. N., Life cycle cost analysis of natural indigo dye production from *Indigofera tinctoria* L. plant biomass: a case study of India. *Clean technol envir.* **22** 1639–1654 (2020)
 69. Selvaraja, V., Swarna, K. T., Mansiya, C., Alagar, M., An over review on recently developed techniques, mechanisms and intermediate involved in the advanced azo dye degradation for industrial applications, *J. Mol. Struct.* **1224** ID 129195 (2021).
 70. Cova, T. F. G. G., Pais, A. A. C. C., Seixas de Melo, J. S., Reconstructing the historical synthesis of mauveine from Perkin and Caro: procedure and details. *Sci. Rep.* **7**, 6806 (2017).
 71. Hunger, K., *Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications*, Wiley Online Library, (2002).
 72. Radojković-Veličković, M., Mijin D., *Organske boje i pigmenti. izdanje TMF Univerziteta u Beogradu*, Beograd, 2001.

73. Mirković, J., Strukturne i solvatohromne karakteristike 5-(arilazo)-3-cijano-6-hidroksi-4-metil-1-supstutuisanih-2-piridona. doktorska disertacija *Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu* (2015).
74. Chudgar, R. J., Oakes, J., Staff, U. by. Dyes, Azo. in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* 1–81 (American Cancer Society, 2014).
75. Burkhard König, N. A. S., Stefano Crespi., Heteroaryl azo dyes as molecular photoswitches. *Nat. Rev. Chem.* **3**, 133–146 (2019)
76. Aljamali, N., N.M, A., Aljamali, N., Review in Azo Compounds and its Biological Activity. *Biochem Anal Biochem* **4**, 1–4 (2015).
77. Griess, P., Vorläufige Notiz über Diazobenzoësäure. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **120**, 125–128 (1861).
78. Allen, R. L. M., The chemistry of azo dyes. in *Colour Chemistry* Springer US (ed. Allen, R. L. M.) 21–36 (1971).
79. Bentley, R., Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence β -lactams). *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **36**, 775–786 (2009).
80. Gürses, A., Açıkyıldız, M., Güneş, K., Gürses, M. S. *Dyes and Pigments*, Springer International Publishing, (2016).
81. Benkhaya, S., M'rabet, S. & El Harfi, A. Classifications, properties, recent synthesis and applications of azo dyes. *Heliyon* **6**, e03271 (2020).
82. Chudgar, R. J., Oakes, J. & Staff, U. by. Dyes, Azo. in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, American Cancer Society 1–81 (2014).
83. Carliell-Marquet, C., Barclay, S. J., Naidoo, N., Microbial decolourisation of a reactive azo dye under anaerobic conditions. *WATER SA.* **21** 61-69. (1995).
84. Baer, E., Tosoni, A. L., Formation of Symmetric Azo-compounds from Primary Aromatic Amines by Lead Tetraacetate. *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 2857–2858 (1956).
85. Firouzabadi, H., Mostafavipoor, Z. Barium Manganate., A Versatile Oxidant in Organic Synthesis. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **56**, 914–917 (1983).
86. Grirrane, A., Corma, A. & García, H., Gold-Catalyzed Synthesis of Aromatic Azo Compounds from Anilines and Nitroaromatics. *Science* **322**, 1661–1664 (2008).
87. Corma, A., Concepción, P., Serna, P., A different reaction pathway for the reduction of aromatic nitro compounds on gold catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **46**, 7266–7269 (2007).
88. Zollinger, H. *Color Chemistry: Syntheses, Properties, and Applications of Organic Dyes and Pigments*, John Wiley & Sons (2003).
89. Zhang, Y., Liu, Y., Ma, X., Ma, X., Wang, B., Li, H., Huang, Y., Liu, C., An environmentally friendly approach to the green synthesis of azo dyes with aryltriazenes via ionic liquid promoted C-N bonds formation. *Dyes Pigments* **158**, 438–444 (2018).
90. Zhang, Y., Huang, C., Lin, X., Hu, Q., Hu, B., Zhou, Y., and Zhu, G., Modular Synthesis of Alkylarylazo Compounds via Iron(III)-Catalyzed Olefin Hydroamination. *Org. Lett.* **21**, 2261–2264 (2019).
91. Taha, N. I., Tapabashi, N. O., El-Subeyhi, M. N., Green Synthesis of New Tetra Schiff Bases and Bis-Azo Bis-Schiff Bases Derived from 2,6-Diaminopyridine as Promising Photosensitizers. *Int. J. Org. Chem.* **08**, 309–318 (2018).
92. Mondal, B., Mukherjee, P. S., Cage Encapsulated Gold Nanoparticles as Heterogeneous Photocatalyst for Facile and Selective Reduction of Nitroarenes to Azo Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **140**, 12592–12601 (2018).
93. Harisha, S., Keshavayya, J., Swamy K. B. E., Prasanna S. M., Viswanath, C. C., Ravi B. N., Catalytic approach green synthesis, characterization and electrochemical studies of heterocyclic azo dye derived from 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-thiol. *J. Mol. Liq.* **271**, 976–983 (2018).
94. Kaur, H., Lim, S. M., Ramasamy, K., Vasudevan, M., Adnan Ali Shah S., Narasimhan B., Diazenyl schiff bases: Synthesis, spectral analysis, antimicrobial studies and cytotoxic

- activity on human colorectal carcinoma cell line (HCT-116). *Arab. J. Chem.* **13**, 377–392 (2020).
95. Wythers M. C., *Advances in Materials Science Research. Nova Science Publishers* **26** (2016).
96. Mijin, D. Ž., Ušćumlić, G. S., Valentić, N. V., Marinković, A. D., Synthesis of azo pyridone dyes. *Hem. Ind.* **65**, 517–532 (2011).
97. Sakoma, K. J., Bello, K. A., Yakubu, M. K., Synthesis of Some Azo Disperse Dyes from 1-Substituted 2-Hydroxy-6-pyridone Derivatives and Their Colour Assessment on Polyester Fabric. *Open J. Appl. Sci.* **2**, 54–59 (2012).
98. Md. Ibrahim H. Mondal, *Textiles: History, Properties and Performance and Applications. Nova Science Publishers* (2014).
99. Mijin, D. Z., Baghbanzadeh, M., Reidlinger, C., Oliver Kappe, C., The microwave-assisted synthesis of 5-arylaazo-4,6-disubstituted-3-cyano-2-pyridone dyes. *Dyes Pigments* **85**, 73–78 (2010).
100. Nigam, P., Banat, I. M., Singh, D., Marchant, R., Microbial process for the decolorization of textile effluent containing azo, diazo and reactive dyes. *Process Biochem.* **31**, 435–442 (1996).
101. Robinson, T., McMullan, G., Marchant, R., Nigam, P., Remediation of dyes in textile effluent: a critical review on current treatment technologies with a proposed alternative. *Bioresour. Technol.* **77**, 247–255 (2001).
102. Marechal, A. L., Slokar, Y., Taufer, T., Decoloration of chlorotriazine reactive azo dyes with H₂O₂/UV *Dyes Pigments.* **33** 281-298 (1997).
103. Sekar, N., UV-absorbent, antimicrobial, water-repellent and other types of functional dye for technical textile applications *Advances in the Dyeing and Finishing of Technical Textiles, Woodhead Publishing.* 47-77 (2013)
104. Zhuo, J., Sun G., Antimicrobial Functions on Cellulose Materials Introduced by Anthraquinone Vat Dyes. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **5** 10830–10835 (2013).
105. Ibrahim N. A., Eid B. M., Kafafy, H., Sustainable colorants for protective textiles *Advances in Functional and Protective Textiles, The Textile Institute Book Series.* 569-629 (2020).
106. Al-Etaibi, A. M., El-Asasery, M. A. A., Comprehensive Review on the Synthesis and Versatile Applications of Biologically Active Pyridone-Based Disperse Dyes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, 4714 (2020).
107. Ventura-Camargo, B., Marin-Morales, M. Azo Dyes: Characterization and Toxicity– A Review. *Text. Light Ind. Sci. Technol.* **2**, (2013).
108. Ayare, N. N., Ramugade, S. H., Sekar, N. Photostable coumarin containing azo dyes with multifunctional property. *Dyes Pigments.* **163** 692-699 (2019).
109. Bashandy, M. S., Mohamed, F. A., El-Molla, M. M., Sheier, M. B., Bedair, A. H., Synthesis of Novel Acid Dyes with Coumarin Moiety and Their Utilization for Dyeing Wool and Silk Fabrics. *Open J. Med. Chem.* **06**, 18–35 (2016).
110. Esme, A. & Sagdinc, S. G. Theoretical Studies of Molecular Structures, Infrared Spectra, NBO and NLO Properties of Some Novel 5-arylaazo-6-hydroxy-4-phenyl-3-cyano-2-pyridone Dyes. *Acta Phys. Pol. A* **130**, 1273–1287 (2016).
111. Zhao, X.-L., Chang, F.-F., Feng, Y.-N., Qian, H.-F., Huang, W., Increased pH stability via functional group transformation from acidic hydroxyl to basic secondary amine for a series of pyridone based heterocyclic dyes. *Dyes Pigments* **140**, 286–296 (2017).
112. Ghanavatkar, C. W., Mishra, V. R., Sekar, N. 2 Benzothiazole-pyridone and benzothiazole-pyrazole clubbed emissive azo dyes and dyeing application on polyester fabric: UPF, biological, photophysical and fastness properties with correlative computational assessments *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* **230** ID 118064, (2020).
113. Koh, J., Alkali-clearable disperse dyeing of poly(ethyleneterephthalate) with azohydroxypyridone dyes containing a fluorosulfonyl group *Dyes Pigments* **69** 233-238 (2006).

114. Zhao, X., Geng, X.-L., Qian, H.-F., Huang, Q., pH-induced azo-keto and azo-enol tautomerism for 6-(3-methoxypropylamino)pyridin-2-one based thiophene azo dyes. *Dyes Pigments* **147**, 318-326 (2017).
115. Qian, H.-F., Zhao, X.-L., Dai, Y., Huang, W., Visualized fabric discoloration of bi-heterocyclic hydrazone dyes. *Dyes Pigments* **143**, 223–231 (2017).
116. Mishra, V. R., Ghanavatkar, C. W., Sekar, N., UV protective heterocyclic disperse azo dyes: Spectral properties, dyeing, potent antibacterial activity on dyed fabric and comparative computational study. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **223**, 117353 (2019).
117. Lewis, D. M. Dyestuff–fibre interactions. *Rev. Prog. Color. Relat. Top.* **28**, 12–17 (1998).
118. Malomo, D., Abimbade, S. A., Oluwaseun, A. K., Eghareba, O., Likely mechanism of dye adhesion on fabrics. *Int. j. adv. eng.* **5**, 9-15 (2017).
119. Rattee, I. D., Bonds between dyes and fibres. *Sci. Prog. 1933-* **52**, 581–592 (1964).
120. Ketema, A., Worku, A., Review on Intermolecular Forces between Dyes Used for Polyester Dyeing and Polyester Fiber. *J. Chem.* **2020**, ID 6628404 (2020).
121. Vinodkumar, Keshavayya, J. Synthesis, structural investigations and in vitro biological evaluation of N, N-dimethyl aniline derivatives based azo dyes as potential pharmacological agents. *J. Mol. Struct.* **1186**, 404–412 (2019).
122. Mooter, G. V. den, Maris, B., Samyn, C., Augustijns, P., Kinget, R., Use of azo polymers for colon-specific drug delivery. *J. Pharm. Sci.* **86**, 1321–1327 (1997).
123. Guo, Y., Lee, H., Jeong, H. Chapter Three - Gut microbiota in reductive drug metabolism. in *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (ed. Sun, J.) **171** 61–93 Academic Press (2020).
124. Oz, H. S., Chen, T., de Villiers, W. J. S., Green Tea Polyphenols and Sulfasalazine have Parallel Anti-Inflammatory Properties in Colitis Models. *Front. Immunol.* **4**, 132 (2013).
125. Lo, M., Ling, V., Low, C., Wang, Y. Z., Gout, P. W. Potential use of the anti-inflammatory drug, sulfasalazine, for targeted therapy of pancreatic cancer. *Curr. Oncol. Tor. Ont* **17**, 9–16 (2010).
126. Kim, H.-Y., Kim, S.-L., Park, Y.-R., Liu, Y.-C., Seo, S. Y., Kim, S. H., Kim, I. H., Lee, S. O., Lee, S. T., Kim, S. W., Balsalazide Potentiates Parthenolide-Mediated Inhibition of Nuclear Factor- κ B Signaling in HCT116 Human Colorectal Cancer Cells. *Intest. Res.* **13**, 233–241 (2015).
127. Li, X., Li, J., Gao, Y., Kuang, Y., Shi, J., Xu., Molecular Nanofibers of Olsalazine Form Supramolecular Hydrogels for Reductive Release of an Anti-inflammatory Agent. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 17707–17709 (2010).
128. Naicker, K. P., Jiang, S., Lu, H., Ni, J., Boyer-Chatenet, L., Wang, L.-X., Debnath, A. K., Synthesis and anti-HIV-1 activity of 4-[4-(4,6-bisphenylamino-1, 3, 5-triazin-2-ylamino)-5-methoxy-2-methylphenylazo]-5-hydroxynaphthalene-2,7-disulfonic acid and its derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 1215–1220 (2004).
129. Farghaly, T. A., Abdalla, M. M., Synthesis, tautomerism, and antimicrobial, anti-HCV, anti-SSPE, antioxidant, and antitumor activities of arylazobenzosuberones. *Bioorg. Med. Chem.* **17**, 8012–8019 (2009).
130. Atkins, S., Chueh, A., Barwell, T., Nunzi, J.-M., Seroude, L., Capture and light-induced release of antibiotics by an azo dye polymer. *Sci. Rep.* **10**, 3267 (2020).
131. Juvekar, V., Lim, C. S., Lee, D. J., Park, S. J., Song, G. O., Kang, H., Kim, H. M., An azo dye for photodynamic therapy that is activated selectively by two-photon excitation. *Chem. Sci.* **12**, 427–434 (2021).
132. Rezaei-Seresht, E., Mireskandari, E., Kheirabadi, M., Cheshomi, H., Rezaei-Seresht, H., Aldaghi, L. S., Synthesis and anticancer activity of new azo compounds containing extended π -conjugated systems. *Chem. Pap.* **71**, 1463–1469 (2017).

133. Tahir, T. Tahir, T., Ashfaq, M., Saleem, M., Rafiq, M., Shahzad, M. I., Kotwica-Mojzych, K., Mojzych, M., Pyridine Scaffolds, Phenols and Derivatives of Azo Moiety: Current Therapeutic Perspectives. *Molecules* **26**, 4872 (2021).
134. Hamada, Y., Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. Chapter in: *Pyridine. IntechOpen* (2018).
135. Maliyappa, M. R., Keshavayya, J., Mallikarjuna, N. M., Krishna, P. M., Shivakumara, N., Sandeep, T., Sailaja, K., Nazrulla, M. A., Synthesis, characterization, pharmacological and computational studies of 4, 5, 6, 7-tetrahydro-1, 3-benzothiazole incorporated azo dyes. *J. Mol. Struct.* **1179**, 630–641 (2019).
136. Al-Etaibi, A., El-Asasery, M. A., Mahmoud, H., Al-Awadi, N. Synthesis, characterization and antimicrobial activity, and applications of new azo pyridone disperse dyes on polyester fabric. *Eur. J. Chem.* **5**, 321–327 (2014).
137. Karci, F., Karci, F., Demirçali, A., Yamaç, M. Synthesis, solvatochromic properties and antimicrobial activities of some novel pyridone-based disperse disazo dyes. *J. Mol. Liq.* **187**, 302–308 (2013).
138. Ravi, B. N., J. K., M. M. N., Kumar, V., Kandgal, S., Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of 2-aminothiazole incorporated azo dyes. *J. Mol. Struct.* **1204**, 127493 (2020).
139. Venugopal, N., Krishnamurthy, G., Bhojya Naik, H. S., Manohara, J. D., DNA Binding, Molecular Docking and Antimicrobial Evaluation of Novel Azo Dye Ligand and Their Metal Complexes. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **30**, 2608–2625 (2020).
140. Lađarević, J., Božić, B., Matović, L., Nedeljković, B. B., Mijin, D. Role of the bifurcated intramolecular hydrogen bond on the physico-chemical profile of the novel azo pyridone dyes. *Dyes Pigments* **162**, 562–572 (2019).
141. Mirkovic, J., Uscumlic, G., Marinkovic, A., Mijin, D., Azo-hydrazone tautomerism of aryl azo pyridone dyes. *Hem. Ind.* **67**, 1–15 (2013).
142. Deneva, V., Lyčka A., Hristova, S., Crochet, A., Fromm, K. M., Antonov, L., Tautomerism in azo dyes: Border cases of azo and hydrazo tautomers as possible NMR reference compounds. *Dyes Pigments* **165**, 157–163 (2019).
143. Antonov, L. Tautomerism in Azo and Azomethyne Dyes: When and If Theory Meets Experiment. *Molecules* **24**, 2252 (2019).
144. Taylor, P. J., van der Zwan, G., Antonov, L., Tautomerism: Introduction, History, and Recent Developments in Experimental and Theoretical Methods. in *Tautomerism John Wiley & Sons, Ltd* 1–24 (2013).
145. Ball, P., Nicholls, C. H., Azo-hydrazone tautomerism of hydroxyazo compounds—a review. *Dyes Pigments* **3**, 5–26 (1982).
146. Biswas, N., Umamathy, S., Structures, Vibrational Frequencies, and Normal Modes of Substituted Azo Dyes: Infrared, Raman, and Density Functional Calculations. *J. Phys. Chem. A* **104**, 2734–2745 (2000).
147. Chen, X.-C. Tao, T., Wang, Y.-G., Peng, Y.-X., Huang, W., Qian H.-F., Azo-hydrazone tautomerism observed from UV-vis spectra by pH control and metal-ion complexation for two heterocyclic disperse yellow dyes. *Dalton Trans.* **41**, 11107–11115 (2012).
148. Rauf, M. A., Hisaindee, S., Saleh, N., Spectroscopic studies of keto–enol tautomeric equilibrium of azo dyes. *RSC Adv.* **5**, 18097–18110 (2015).
149. Alimmari, A. Marinković, A. D., Mijin, D. Ž., Valentić, N. V., Todorović, N., Ušćumlić, G., Synthesis, structure and solvatochromic properties of 5-(3- and 4-substituted phenylazo)-4,6-diphenyl-3-cyano-2-pyridones. *J. Serbian Chem. Soc.* **75**, 1019–1032 (2010).
150. Mirković, J., Rogan, J., Poleti, D., Vitnik, V., Vitnik, Ž., Ušćumlić, G., Mijin, D., On the structures of 5-(4-, 3- and 2-methoxyphenylazo)-3-cyano-1-ethyl-6-hydroxy-4-methyl-2-pyridone: An experimental and theoretical study. *Dyes Pigments* **104**, 160–168 (2014).

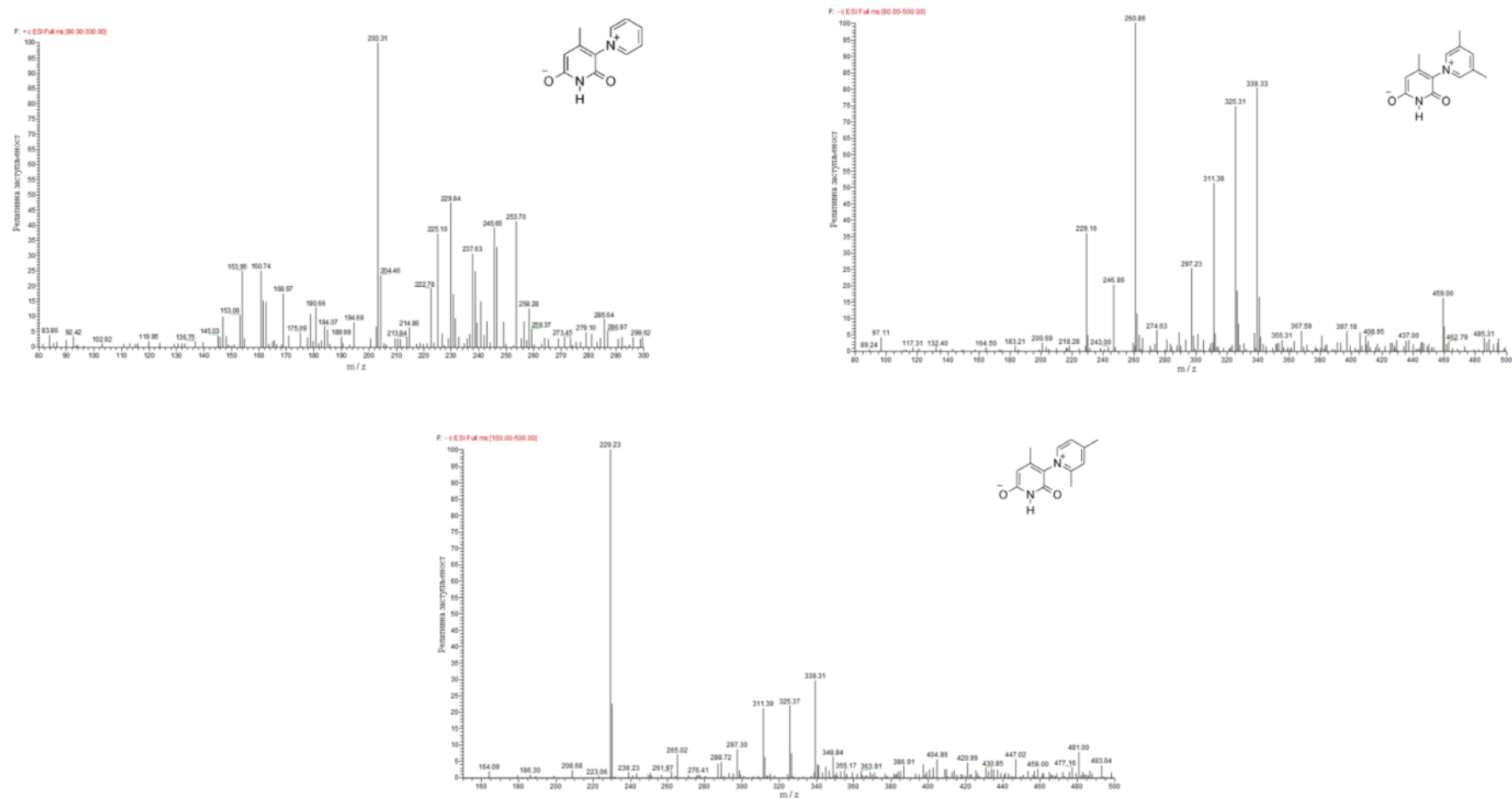
151. Lubai, C., Xing, C., Kunyu, G., Jiazhen, H., Griffiths, J., Colour and constitution of azo dyes derived from 2-thioalkyl-4,6-diaminopyrimidines and 3-cyano-1,4-dimethyl-6-hydroxy-2-pyridone as coupling component. *Dyes Pigments* **7**, 373–388 (1986).
152. Antonov, L., Absorption UV–Vis Spectroscopy and Chemometrics: From Qualitative Conclusions to Quantitative Analysis. in *Tautomerism* John Wiley & Sons, Ltd 25–47 (2013).
153. Gilani, A. G., Mohammadi, A., Riazi, M., Study of Environment and pH Effects on the Spectral Behavior of Arylazobenzylidene Dyes. *Prog. Color. Color.* **11** 69–78 (2018).
154. Behera, P. K., Xess, A. Sahu, S., Solvent Effects on the Electronic Spectra of Some Heterocyclic Azo Dyes. *Bull. Korean Chem. Soc.* **35**, 610–616 (2014).
155. Peng, Q., Li, M., Gao, K., Cheng, L., Hydrazone-azo tautomerism of pyridone azo dyes: Part III—effect of dye structure and solvents on the dissociation of pyridone azo dyes. *Dyes Pigments* **18**, 271–286 (1992).
156. Dostanić, J., Mijin, D., Ušćumlić, G., Jovanović, D. M., Zlatar, M., Lončarević, D., Spectroscopic and quantum chemical investigations of substituent effects on the azo-hydrazone tautomerism and acid–base properties of arylazo pyridone dyes. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **123**, 37–45 (2014).
157. Mašulović, A. D., Lađarević, J. M., Ivanovska, A. M., Stupar, S. Lj., Vukčević, M. M., Kostić, M. M., Mijin, D. Ž., Structural insight into the fiber dyeing ability: Pyridinium arylazo pyridone dyes. *Dyes Pigments* **195**, 109741 (2021).
158. Schwarz W. M., Fuller, T. J., Colorant and ink compositions. *US Patents*. US5413630A.
159. Sheldrick, G. M., SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **71**, 3–8 (2015).
160. Burla, M. C., Caliendo, R., Carrozzini, B., Cascarano, G. L., Cuocci, C., Giacovazzo, C., Mallamo, M., Mazzone, A., Polidori, G., Crystal structure determination and refinement via SIR2014. *J. Appl. Crystallogr.* **48**, 306–309 (2015).
161. Farrugia, L. J., WinGX and ORTEP for Windows: an update. *J. Appl. Crystallogr.* **45**, 849–854 (2012).
162. M.J. Frisch, Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H.P., Izmaylov, A.F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J.L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery, J.A., Peralta, Jr. J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J.M., Klene, M., Knox, J.E., Cross, J.B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R.E., Yazyev, O., Austin, A.J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Zakrzewski, V.G., Voth, G.A., Salvador, P., Dannenberg, J.J., Dapprich, S., Daniels, A.D., Farkas, Ö., Foresman, J.B., Ortiz, J.V., Cioslowski, J., Fox, D.J., Gaussian 09 (Revision D.01. Wallingford, CT: Gaussian, Inc., 2009).
163. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **98**, 5648–5652 (1993).
164. Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988).
165. Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., Krieg, H., A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H–Pu. *J. Chem. Phys.* **132**, 154104 (2010).
166. Barone, V., Cossi, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A* **102**, 1995–2001 (1998).

167. 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**, 669–681 (2003).
168. Glendening, E. D., Reed, A. E., Carpenter, J. E., Weinhold, F., .NBO Version 3.1,
169. Gavezzotti, A., Calculation of Intermolecular Interaction Energies by Direct Numerical Integration over Electron Densities. 2. An Improved Polarization Model and the Evaluation of Dispersion and Repulsion Energies. *J. Phys. Chem. B* **107**, 2344–2353 (2003).
170. Gavezzotti, A., Non-conventional bonding between organic molecules. The ‘halogen bond’ in crystalline systems. *Mol. Phys.* **106**, 1473–1485 (2008).
171. Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **11**, 19–32 (2009).
172. Spackman, M., A. McKinnon, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* **4**, 378–392 (2002).
173. Wolff, S.K., Grimwood, D.J., McKinnon, J.J., Turner, M.J., Jayatilaka, D., Spackman, M.A., Crystal Explorer 3.0. University of Western Australia, Perth (2012).
174. Zhang, G., Zhou, J., Pan, R., Wang, L., Gao, W. Color Prediction for Pre-Colored Cotton Fiber Blends Based on Improved Kubelka-Munk Double-Constant Theory. *Fibers Polym.* **22**, 412–420 (2021).
175. Ivanovska, A. M., Kostić, M. M. Electrokinetic properties of chemically modified jute fabrics. *J. Serbian Chem. Soc.* **85**, 1621–1627 (2020).
176. Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans C., Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. Med.* **26**, 1231–1237 (1999).
177. Wiegand, I., Hilpert, K., Hancock, R. E. W., Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat. Protoc.* **3**, 163–175 (2008).
178. Mirković, J., Božić, B., Vitnik, V., Vitnik, Ž., Rogan, J., Poleti, D., Ušćumlić, G., Mijin, D., Structural, spectroscopic and computational study of 5-(substituted phenylazo)-3-cyano-1-ethyl-6-hydroxy-4-methyl-2-pyridones. *Color. Technol.* **134**, 33–43 (2018).
179. Allen, F. H., Kennard, O., Watson, D. G., Brammer, L., Guy Orpen A., Taylor R., Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* S1–S19 (1987) doi:10.1039/P298700000S1.
180. Párkányi, C., Herndon, W. C., Bond lengths and bond orders in π -electron heterocycles. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **4**, 1–7 (1978).
181. Johansson, M. P., Olsen, J., Torsional Barriers and Equilibrium Angle of Biphenyl: Reconciling Theory with Experiment. *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 1460–1471 (2008).
182. Shishkin, O. V., Konovalova, I. S., Zubatyuk, R. I., Palamarchuk, G. V., Shishkina, S. V., Biitseva, A. V., Rudenko, I. V., Tkachuk, V. A., Kornilov, M. Yu., Hordiyenko, O. V., Leszczynski, Jerzy., Remarkably strong polarization of amidine fragment in the crystals of 1-imino-1H-isoindol-3-amine. *Struct. Chem.* **24**, 1089–1097 (2013).
183. Panini, P., Mohan, T. P., Gangwar, U., Sankolli, R., Chopra, D., Quantitative crystal structure analysis of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *CrystEngComm* **15**, 4549–4564 (2013).
184. Sun, D., Xu, H.-R., Yang, C.-F., Wei, Z.-H., Zhang, N., Huang, R.-B., Zheng, L.-S., Encapsulated Diverse Water Aggregates in Two Ag(I)/4,4'-Bipyridine/Dicarboxylate Hosts: 1D Water Tape and Chain. *Cryst. Growth Des.* **10**, 4642–4649 (2010).
185. Kavitha, S., Krishnaswamy, P., Low, J., Ferguson, G., Glidewell, C. Simple hydrogen-bonded chains in 2,2'-bipyridinium thiocyanate, hydrogen-bonded chains of rings in 2,2'-bipyridinium picrate and hydrogen-bonded sheets in 2,2'-bipyridinium hydrogensulfate. *Acta Crystallogr. C* **62**, o165-9 (2006).
186. Kooijman, H. Interpretation of crystal structure determinations. 184. <http://www.cryst.chem.uu.nl/huub/notesweb.pdf> (pristupljeno: 20. 5. 2022.)

187. Ristić, P. G., Sinteza, karakterizacija, fotoluminescentna i fotokatalitička svojstva koordinacionih polimera Ag(I) sa ditopnim ligandima na bazi piridina, piperazina i tiomorfolina. Doktorska disertacija, *Univerzitet u Beogradu - Hemijski fakultet* (2022).
188. Panini, P., Mohan, T. P., Gangwar, U., Sankolli, R., Chopra, D. Quantitative crystal structure analysis of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *CrystEngComm* **15**, 4549–4564 (2013).
189. Panini, P., Venugopala, K. N., Odhav, B., Chopra, D., Polymorphism in two biologically active dihydropyrimidinium hydrochloride derivatives: quantitative inputs towards the energetics associated with crystal packing. *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **70**, 681–696 (2014).
190. Wang, Y.-Y., Zhao, X.-L., Qian, H.-F., Huang, W. Mono/double 3-methoxypropan-1-amine substituted pyridone azo dyes having isomeric ortho/para-aminobenzoic acids and corresponding methyl esters components. *Dyes Pigments* **153**, 44–52 (2018).
191. Vitnik, V. Vitnik, Ž., Božić, B., Valentić, N. V., Dilber, S. P., Mijin, D., Ušćumlić, G., Experimental and theoretical insight into the electronic properties of 4-aryl-5-arylaazo-3-cyano-6-hydroxy-2-pyridone dyes. *Color. Technol.* **133**, (2017).
192. Keller, G. H., Bauer, L., Bell, C. L., Infrared spectra of 2-pyridone-¹⁶O and 2-pyridone-¹⁸O. *Can. J. Chem.* **46**, 2475–2479 (1968).
193. Alimmari, a., Božić, B., Mijin, D., Marinković, A., Valentić N., Ušćumlić G., Synthesis, structure and solvatochromic properties of some novel 5-arylaazo-6-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-3-cyano-2-pyridone dyes: Hydrazone-azo tautomeric analysis. *Arab. J. Chem.* **2**, 269–278 (2015).
194. Karıcı, F., Karıcı, F., Demirçalı, A., Yamaç, M. Synthesis, solvatochromic properties and antimicrobial activities of some novel pyridone-based disperse disazo dyes. *J. Mol. Liq.* **187**, 302–308 (2013).
195. Mijin, D., Božić, B., Lađarević, J., Matović, L., Ušćumlić, G., Vitnik, V., Vitnik, Ž. Solvatochromism and quantum mechanical investigation of disazo pyridone dye. *Color. Technol.* **134**, 478–490 (2018).
196. Ghasemian, M., Kakanejadifard, A., Azarbani, F., Zabardasti, A., Kakanejadifard, S., The triazine-based azo–azomethine dyes; spectroscopy, solvatochromism and biological properties of 2,2'-((2,2'-(6-methoxy-1,3,5-triazine-2,4-diyl) bis(oxy)bis(2,1-phenylene))bis(azan-1-yl-1-ylidene))bis(methan-1-yl-1-ylidene))bis(4-phenyldiazanyl)phenol. *J. Mol. Liq.* **195**, 35–39 (2014).
197. Broadbent, A. D., *Basic principles of textile coloration*. (Society of Dyers and Colourists, 2001).
198. Wang, K., Li, R., Ma, J. H., Jian, Y. K., Che, J. N., Extracting keratin from wool by using L-cysteine. *Green Chem.* **18**, 476–481 (2016).
199. Vasileiadou, A., Karapanagiotis, I., Zotou, A., UV-induced degradation of wool and silk dyed with shellfish purple. *Dyes Pigments* **168**, 317–326 (2019).
200. Smigiel-Kamińska, D., Waś-Gubała, J., Stepnowski, P., Kumirska, J., The Identification of Cotton Fibers Dyed with Reactive Dyes for Forensic Purposes. *Molecules* **25**, 5435 (2020).
201. Sánchez-Márquez, J. A., Fuentes-Ramírez, R., Cano-Rodríguez, I., Gamiño-Arroyo, Z., Rubio-Rosas, E., Kenny, J. M., Rescignano, N., Membrane Made of Cellulose Acetate with Polyacrylic Acid Reinforced with Carbon Nanotubes and Its Applicability for Chromium Removal. *Int. J. Polym. Sci.* **2015** ID 320631 (2015).
202. Saito, Y., Iwamoto, S., Hontama, N., Tanaka, Y., Endo, T., Dispersion of quinacridone pigments using cellulose nanofibers promoted by CH– π interactions and hydrogen bonds. *Cellulose* **27**, 3153–3165 (2020).
203. Zollinger, H., The eighth George Douglas lecture: The Dye and the Substrate: The Role of Hydrophobic Bonding in Dyeing Processes. *J. Soc. Dye. Colour.* **81**, 345–350 (1965).
204. Singh, A., Sheikh, J., Cleaner functional dyeing of wool using *Kigelia Africana* natural dye and *Terminalia chebula* bio-mordant. *Sustain. Chem. Pharm.* **17**, 100286 (2020).

205. Mokrzycki, W. S., Tatol, M., Colour difference ΔE - a survey. *Mach. Graph. Vis. Int. J.* **20**, 383–411 (2011).
206. YanhI, Y., Ladisch, C. M., Hydrophobic Interaction and Its Effect on Cationic Dyeing of Acrylic Fabric. *Text. Res. J.* **63**, 283–289 (1993).

Прилог 1



Слика III. MS спектри једињења 1, 2 и 3

Табела П1. Оптимизована геометрија молекула $1 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у поређењу са експериментално добијеним подацима

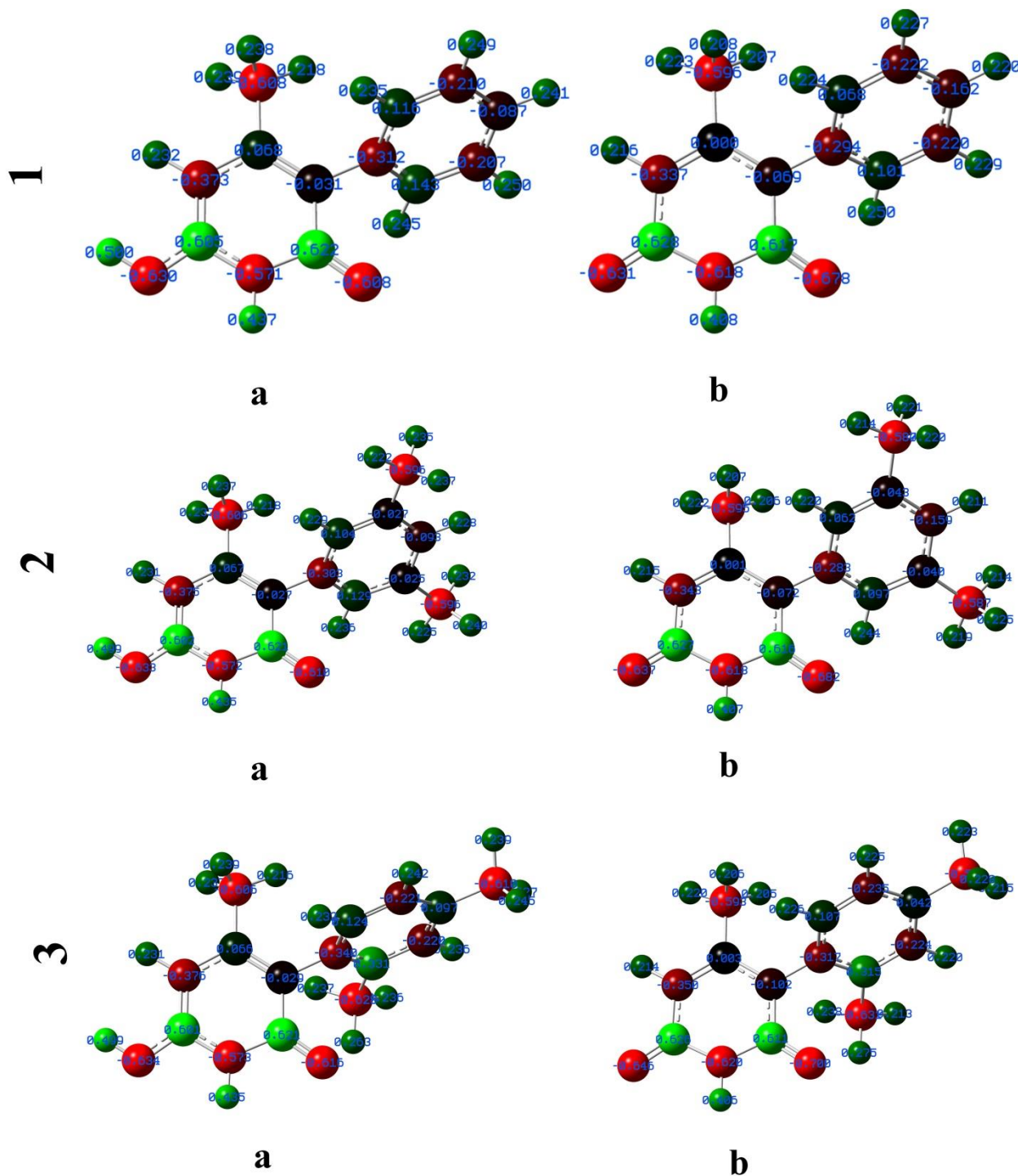
	B3LYP							B3LYP-D3			
	Експ.	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1b	1c	1d	1e
C1–C2	1,409(3)	1,4524	1,4488	1,4557	1,4475	1,4445	1,4429	1,4485	1,4556	1,4471	1,4441
C1–N1	1,374(3)	1,4028	1,3856	1,3845	1,3821	1,3813	1,3796	1,3859	1,3841	1,3813	1,3805
C1–O2	1,254(2)	1,2200	1,2377	1,2363	1,2413	1,2434	1,2458	1,2375	1,2361	1,2412	1,2433
C2–C3	1,392(3)	1,3814	1,4239	1,4204	1,4173	1,4163	1,4187	1,4226	1,4189	1,4158	1,4148
C2–N2	1,447(3)	1,4480	1,4185	1,4162	1,4227	1,4252	1,4245	1,4180	1,4158	1,4224	1,4248
C3–C11	1,509(3)	1,5074	1,5162	1,5162	1,5149	1,5145	1,5146	1,5157	1,5157	1,5144	1,5138
C4–C3	1,378(3)	1,4156	1,3725	1,3729	1,3758	1,3769	1,3745	1,3722	1,3727	1,3757	1,3768
C4–C5	1,399(3)	1,3756	1,4438	1,4407	1,4336	1,4310	1,4328	1,4442	1,4405	1,4329	1,4302
C5–N1	1,371(2)	1,3550	1,4049	1,3912	1,3881	1,3872	1,3885	1,4057	1,3905	1,3872	1,3861
C5–O1	1,267(2)	1,3337	1,2262	1,2381	1,2449	1,2474	1,2471	1,2262	1,2389	1,2455	1,2480
C6–C7	1,366(3)	1,3797	1,3798	1,3781	1,3785	1,3786	1,3785	1,3797	1,3782	1,3786	1,3787
C6–N2	1,342(3)	1,3563	1,3687	1,3698	1,3663	1,3649	1,3652	1,3681	1,3692	1,3656	1,3643
C7–C8	1,368(4)	1,3948	1,3934	1,3944	1,3943	1,3942	1,3943	1,3938	1,3947	1,3946	1,3945
C8–C9	1,369(4)	1,3924	1,3942	1,3937	1,3927	1,3925	1,3926	1,3945	1,3939	1,3930	1,3928
C9–C10	1,365(3)	1,3816	1,3783	1,3798	1,3805	1,3807	1,3805	1,3784	1,3798	1,3805	1,3807
C10–N2	1,346(3)	1,3574	1,3680	1,3690	1,3657	1,3645	1,3651	1,3676	1,3686	1,3652	1,3640
R^2	–	0,8245	0,8923	0,8983	0,9249	0,9341	0,9308	0,8911	0,8985	0,9256	0,9345
СД	–	0,0268	0,0241	0,0229	0,0189	0,0175	0,0179	0,0242	0,0228	0,0188	0,0174
Δ_{Max}	–	0,0667	0,0448	0,0467	0,0385	0,0355	0,0339	0,0452	0,0466	0,0381	0,0351
C1–C2–N2–C6		–59,74	44,21	43,54	45,43	46,28	46,43	45,96	45,17	46,95	47,78
Диполни моменат		13,62	10,65	–	–	–	–	10,72	–	–	–

Табела П2. Оптимизована геометрија молекула $2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ у поређењу са експериментално добијеним подацима

	B3LYP							B3LYP-D3			
	Експ.	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2b	2c	2d	2e
C1–C2	1,404(3)	1,4519	1,4476	1,4549	1,4463	1,4431	1,4411	1,4471	1,4547	1,4459	1,4426
C1–N1	1,376(3)	1,4042	1,3865	1,3851	1,3827	1,3819	1,3801	1,3868	1,3849	1,3819	1,3811
C1–O2	1,264(3)	1,2199	1,2383	1,2368	1,2420	1,2441	1,2465	1,2381	1,2366	1,2419	1,2441
C2–C3	1,394(2)	1,3798	1,4224	1,4190	1,4156	1,4144	1,4165	1,4211	1,4175	1,4140	1,4129
C2–N2	1,457(3)	1,4491	1,4216	1,4190	1,4259	1,4285	1,4283	1,4209	1,4183	1,4252	1,4277
C3–C4	1,376(2)	1,4169	1,3737	1,3738	1,3769	1,3781	1,3762	1,3733	1,3736	1,3768	1,3780
C3–C11	1,505(3)	1,5071	1,5160	1,5161	1,5148	1,5143	1,5143	1,5156	1,5157	1,5142	1,5137
C4–C5	1,404(3)	1,3747	1,4428	1,4398	1,4327	1,4301	1,4314	1,4431	1,4398	1,4321	1,4294
C5–N1	1,376(3)	1,3551	1,4049	1,3915	1,3885	1,3875	1,3884	1,4059	1,3908	1,3875	1,3865
C5–O1	1,266(3)	1,3352	1,2272	1,2388	1,2457	1,2483	1,2488	1,2272	1,2396	1,2464	1,2490
C6–N2	1,346(3)	1,3528	1,3635	1,3648	1,3603	1,3589	1,3580	1,3628	1,3640	1,3596	1,3582
C6–C7	1,380(2)	1,3880	1,3856	1,3854	1,3872	1,3876	1,3885	1,3854	1,3852	1,3870	1,3873
C7–C12	1,504(3)	1,5048	1,5069	1,5071	1,5066	1,5064	1,5065	1,5064	1,5066	1,5060	1,5058
C7–C8	1,385(3)	1,3973	1,3965	1,3966	1,3952	1,3950	1,3939	1,3963	1,3963	1,3950	1,3947
C8–C9	1,386(2)	1,3996	1,3989	1,3991	1,3997	1,3997	1,4008	1,3987	1,3989	1,3996	1,3996
C9–C10	1,379(2)	1,3860	1,3824	1,3819	1,3820	1,3823	1,3814	1,3819	1,3814	1,3816	1,3818
C9–C13	1,498(3)	1,5052	1,5075	1,5078	1,5073	1,5071	1,5071	1,5069	1,5072	1,5067	1,5065
C10–N2	1,344(3)	1,3553	1,3657	1,3669	1,3640	1,3629	1,3641	1,3653	1,3665	1,3636	1,3625
R^2	–	0,8504	0,9195	0,9218	0,9453	0,9531	0,9531	0,9186	0,9219	0,9457	0,9536
СД	–	0,0279	0,0226	0,0219	0,0179	0,0164	0,0163	0,0227	0,0219	0,0177	0,0162
Δ_{Max}	–	0,0692	0,0436	0,0509	0,0423	0,0391	0,0371	0,0431	0,0507	0,0419	0,0386
C1–C2–N2–C6		–64,42	45,62	44,65	46,87	47,86	47,67	47,12	46,16	48,12	49,00
Диполни моменат		15,18	11,75	–	–	–	–	11,81	–	–	–

Табела ПЗ. Оптимизована геометрија молекула $3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у поређењу са експериментално добијеним подацима

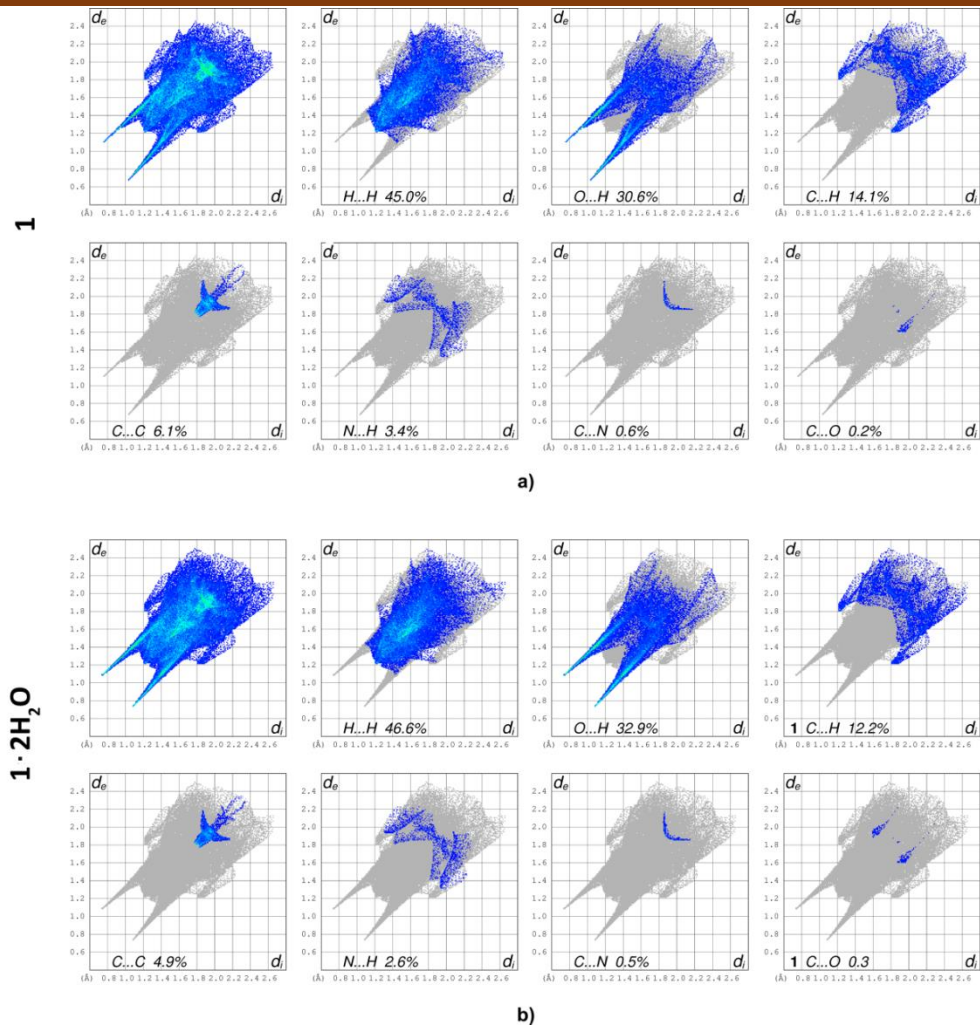
	Експ.	ВЗЛР						COSMO/ВЗЛР	
		3a	3b	3c	3d	3e	3f	$\varepsilon = 24,852$	$\varepsilon = 78,3553$
C1–C2	1,393	1,4495	1,4357	1,4425	1,433	1,435	1,4215	1,4229	1,4227
C1–N1	1,377	1,4044	1,3894	1,3878	1,3801	1,3852	1,3781	1,3931	1,3932
C1–O2	1,253	1,2207	1,2408	1,2393	1,2502	1,2444	1,2584	1,2491	1,2493
C2–C3	1,389	1,3798	1,4198	1,4161	1,4194	1,4129	1,4146	1,4061	1,4057
C2–N2	1,452	1,4509	1,4354	1,4331	1,4355	1,4386	1,4449	1,4504	1,4507
C3–C4	1,371	1,4175	1,3742	1,3745	1,3729	1,3775	1,3763	1,3862	1,3866
C3–C11	1,506	1,5066	1,5137	1,5139	1,5135	1,5127	1,5116	1,5101	1,5099
C4–C5	1,409	1,3744	1,4438	1,441	1,4471	1,4336	1,4404	1,4271	1,4265
C5–N1	1,368	1,3553	1,4057	1,3922	1,4028	1,3888	1,4001	1,3986	1,3983
C5–O1	1,260	1,3355	1,2282	1,24	1,2301	1,247	1,2372	1,2483	1,2491
C6–C7	1,375	1,391	1,3941	1,3943	1,3943	1,3944	1,3912	1,3908	1,3906
C6–C12	1,487	1,4944	1,4895	1,489	1,4891	1,4897	1,4917	1,4942	1,4944
C6–N2	1,356	1,3664	1,3715	1,3728	1,3719	1,3699	1,3686	1,3651	1,3651
C7–C8	1,376	1,3945	1,3904	1,3902	1,3897	1,3902	1,3901	1,3942	1,3943
C8–C9	1,381	1,4056	1,4046	1,4045	1,4047	1,4045	1,4033	1,4033	1,4033
C8–C13	1,501	1,4987	1,5027	1,5031	1,5028	1,5026	1,5009	1,4996	1,4995
C9–C10	1,358	1,3703	1,3705	1,3705	1,3703	1,3707	1,3715	1,3721	1,3721
C10–N2	1,346	1,3623	1,3657	1,3662	1,3658	1,364	1,361	1,3602	1,3601
R^2	–	0,8385	0,9353	0,9422	0,9380	0,9604	0,9610	0,9741	0,9748
СД	–	0,0281	0,0196	0,0182	0,0189	0,0147	0,0145	0,0117	0,0115
Δ_{Max}	–	0,0755	0,0427	0,0495	0,0400	0,0420	0,0321	0,0306	0,0303
C1–C2–N2–C6		74,54	63,10	61,99	62,60	63,81	67,17	77,15	77,92
Диполни моменат		14,79	12,43	–	–	–	–	18,84	19,07



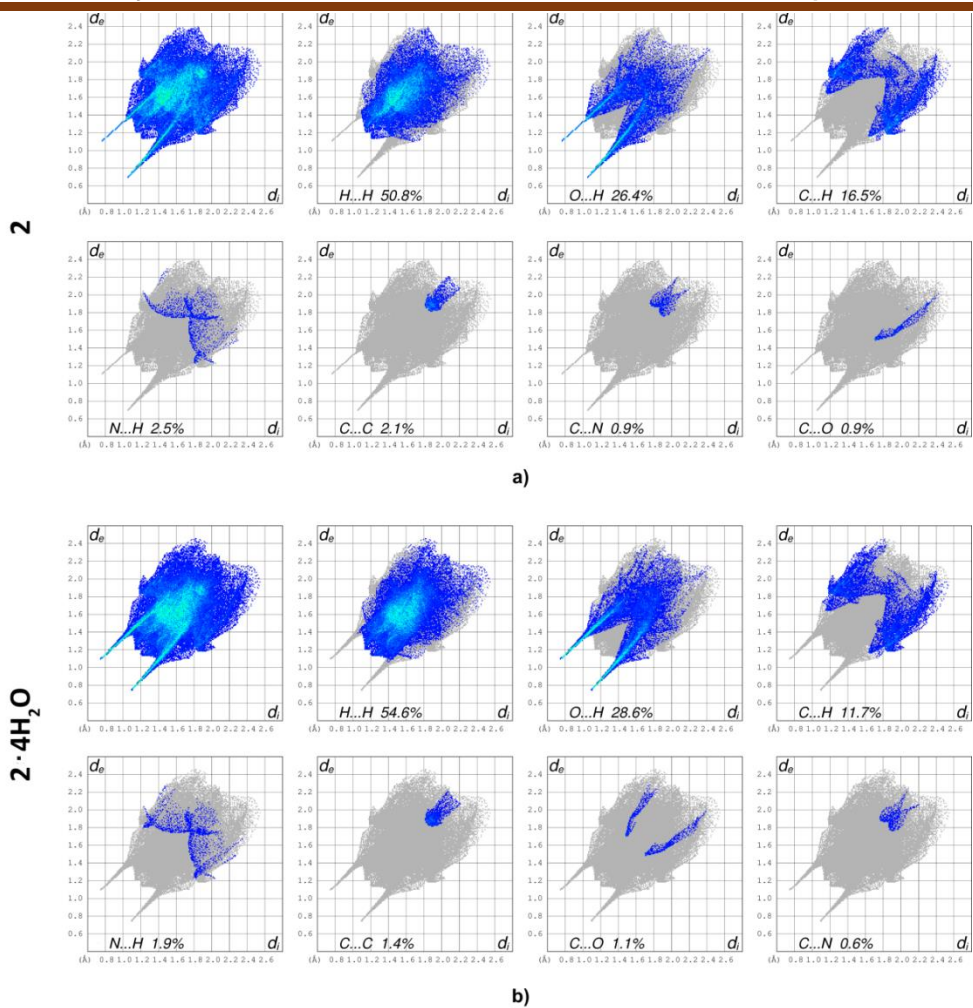
Слика П2. NBO анализа протоноване 1,2,3a и депротоноване 1,2,3b форме молекула 1, 2 и 3

Табела П4. NBO анализа **1a** и **1b** облика једињења **1**

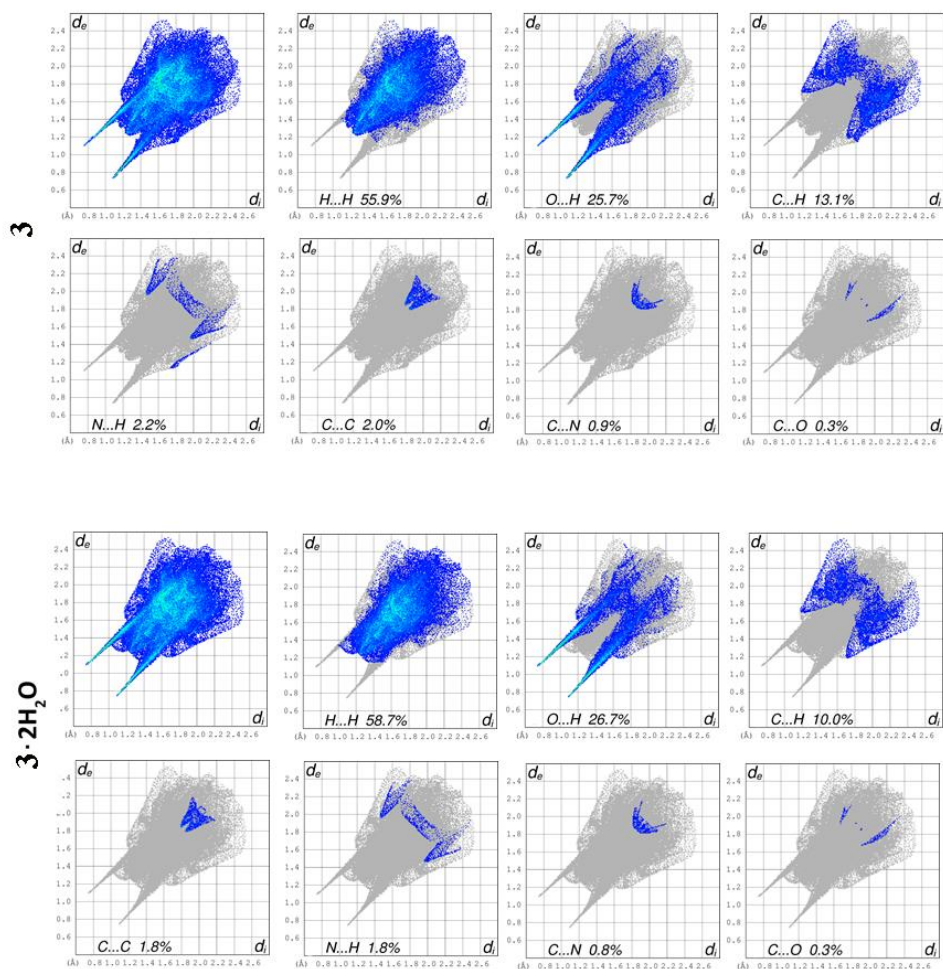
		1a		1b	
		Вакуум	Вода	Вакуум	Вода
1	C	-0,373	-0,362	-0,337	-0,389
2	C	0,068	0,084	0,000	0,039
3	C	0,605	0,603	0,628	0,619
4	N	-0,571	-0,565	-0,618	-0,615
5	C	0,622	0,628	0,617	0,612
6	C	-0,031	-0,024	-0,069	-0,084
7	C	-0,608	-0,608	-0,596	-0,604
8	O	-0,630	-0,651	-0,631	-0,750
9	O	-0,608	-0,686	-0,678	-0,747
10	N	-0,312	-0,316	-0,294	-0,302
11	C	0,143	0,137	0,101	0,132
12	C	0,116	0,131	0,068	0,117
13	C	-0,207	-0,207	-0,220	-0,215
14	C	-0,210	-0,207	-0,222	-0,213
15	C	-0,087	-0,083	-0,162	-0,103
16	H	0,218	0,225	0,207	0,219
17	H	0,238	0,242	0,208	0,224
18	H	0,239	0,233	0,223	0,223
19	H	0,245	0,245	0,250	0,241
20	H	0,235	0,246	0,224	0,239
21	H	0,250	0,252	0,229	0,246
22	H	0,249	0,252	0,227	0,247
23	H	0,437	0,436	0,408	0,409
24	H	0,232	0,242	0,216	0,216
25	H	0,500	0,513	-	-
26	H	0,241	0,242	0,220	0,237
	$\Sigma_{\text{пиридон}}$	0,3381	0,3093	-0,4210	-0,6271
	$\Sigma_{\text{пиридинијум}}$	0,6619	0,6907	0,4210	0,6271



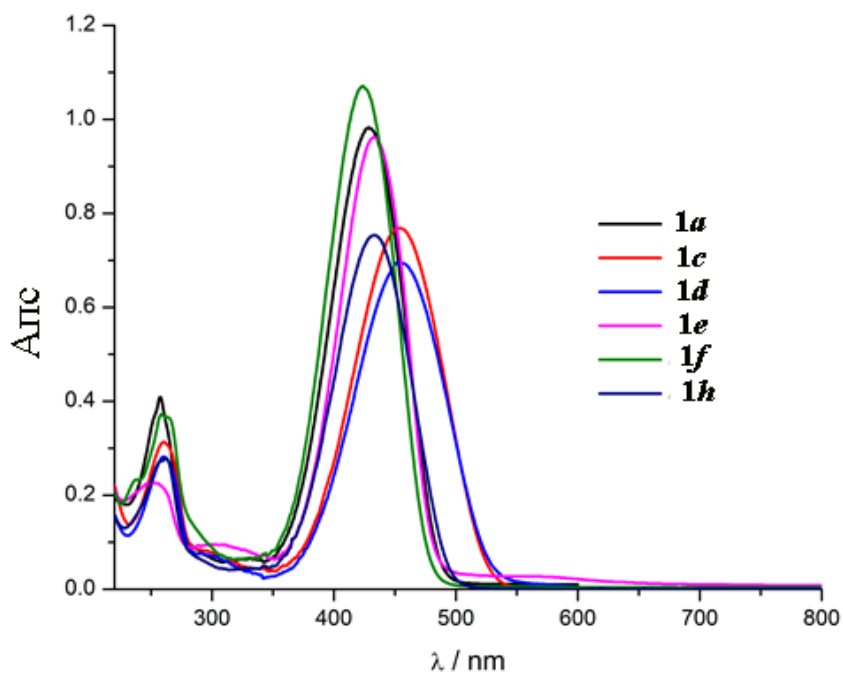
Слика ПЗ. Анализа Хиршфелдове површине молекула **1** без (а) и са (б) молекулима воде



Слика П4. Анализа Хиршфелдове површине молекула 2 без (а) и са (б) молекулима воде



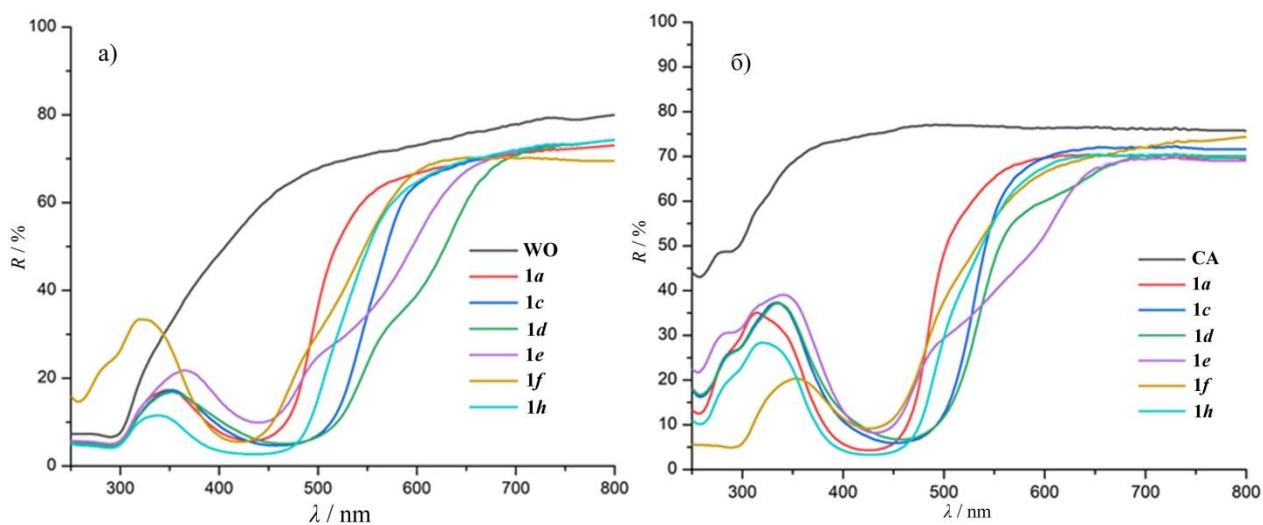
Слика П5. Анализа Хиршфелдове површине молекула **3** без (а) и са (б) молекулима воде



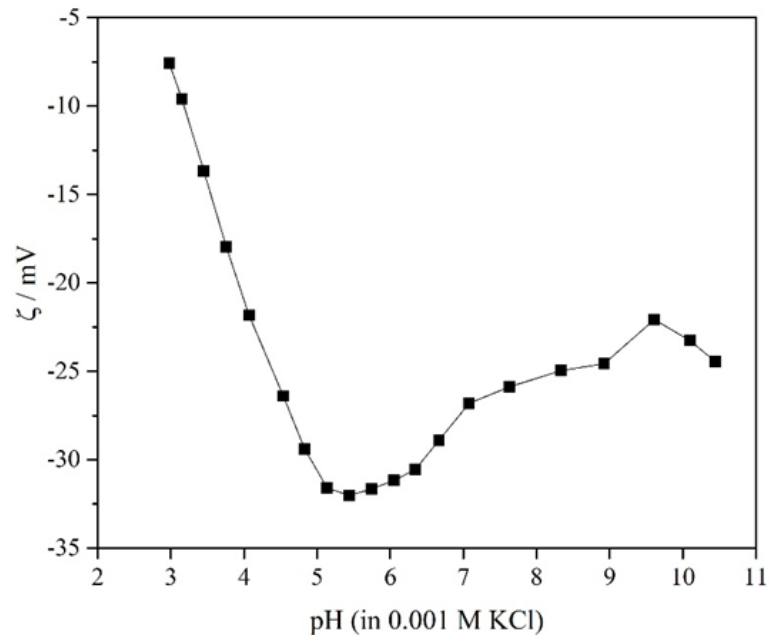
Слика П6. UV-Vis спектри боја **1a,c,d,e,f,h** у води на рН 6,5

Табела П5. K/S вриједности обојених тканина користећи боје **1a,c,d,e,f,h** на pH 4,5 и 6,5

	Боја					
	1a	1c	1d	1e	1f	1h
pH 4,5						
WO	3,641	3,623	2,803	3,777	2,531	3,934
PAN	1,709	2,017	1,351	2,387	1,563	2,489
PES	0,343	0,120	0,194	0,306	0,327	0,175
PA	0,085	0,062	0,048	0,127	0,089	0,073
CO	3,782	2,725	2,655	3,872	2,749	2,851
CA	0,632	0,603	0,700	0,989	0,696	1,220
pH 6,5						
WO	6,500	5,601	6,706	5,711	6,997	8,404
PAN	2,495	2,645	2,271	1,375	1,938	3,774
PES	0,596	0,490	1,408	0,761	0,937	1,976
PA	0,095	0,078	0,110	0,127	0,107	0,160
CO	3,904	2,913	2,858	0,010	2,736	3,035
CA	3,233	2,735	4,242	3,129	3,850	6,354



Слика П7. Рефлексиони спектри контролног узорка (BD) и обојених а) 100% WO и б) 100% СА тканина



Слика П8. Цета потенцијал (ζ) диацетата целулозе

Биографија аутора:

Александра (Душка) Машуловић рођена је 3. маја 1992. године у Никшићу где је завршила основну школу и гимназију. Школске 2008/09. године била је ученик на размени у Тилдену, Небраска као стипендиста АСМИЈЕ програма. Основне студије на Металуршко-технолошком факултету у Подгорици, студијски програм Хемијска технологија, уписала је школске 2010/11. године, а дипломирала у септембру 2014. године. Мастер студије на Технолошко-металуршком факултету Универзитета у Београду, студијски програм Биохемијско инжењерство и биотехнологија, уписала је школске 2014/15. године, а завршила у септембру 2015. године. У периоду од јула до септембра 2015. године боравила је на стручној пракси на Васеда Универзитету у Токију, Јапан. Докторске студије уписала је школске 2015/16. године на Технолошко-металуршком факултету, студијски програм Хемијско инжењерство, под менторством проф. др Душана Мијина. Од 2018. године запослена је у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета. Учествује на пројекту у оквиру програма Доказ концепта Фонда за иновациону делатност Републике Србије и пројекту научно-технолошке сарадње између Републике Србије и Савезне републике Немачке.

Александра Машуловић је, као аутор и коаутор до сада учествовала на једном раду у међународном часопису изузетних вредности (M21a), једном раду у истакнутом међународном часопису (M22), 7 саопштења са међународног скупа штампаних у целини (M33), 3 саопштења са међународног скупа штампаних у изводу (M34), 8 саопштења са скупа националног значаја штампаних у изводу (M64) и објављеном патенту на националном нивоу (M94). Члан је Српског хемијског друштва и Српског кристалографског друштва. Говори течно енглески језик а служи се и италијанским језиком.

Списак објављених научних радова

Рад у међународном часопису изузетних вредности (M21a)

1. **Aleksandra D. Mašulović**, Jelena M. Lađarević, Aleksandra M. Ivanovska, Stevan Lj. Stupar, Marija B. Vukčević, Mirjana M. Kostić, Dušan Ž. Mijin, *Structural insight into the fiber dyeing ability: Pyridinium arylazo pyridone dyes*, Dyes and Pigments, Vol. 195, 2021, 109741. IF (2019) = 4,613, ISSN: 0143-7208, doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109741.

Рад у истакнутом међународном часопису (M22)

1. **Aleksandra D. Mašulović**, Jelena M. Lađarević, Lidija D. Radovanović, Željko J. Vitnik, Vesna D. Vitnik, Jelena R. Rogan, Dušan Ž. Mijin, *Charge assisted assembly of zwitterionic pyridone hydrates*, Journal of Molecular Structure, Vol. 1237, 2021, ID 130419. IF (2020) = 3,196, ISSN: 0022-2860, doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130419.

Саопштења са међународних скупова штампана у целини (M33)

1. Luka Matović, **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Jelena Lađarević, Bojan Božić, Branimir Grgur, Maja Radetić, Dušan Mijin, *Primena azo boja u izradi fotonaponskih sistema*, Međunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '17, 1–2. jun, Beograd, Srbija (2017), Zbornik radova str. 69–74, ISBN 978-86-81505-83-0.
2. Luka Matović, Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Nemanja Trišović, Jelena Lađarević, Dušan Mijin, *Uticaj strukture azo boja na fotonaponske karakteristike solarnih ćelija aktiviranih*

- bojom*, Medjunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '19, 30–31. maj (2019.), Beograd, Zbornik radova str. 219-224, ISBN 978-86-81505-94-6.
3. Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Luka Matović, Jelena Lađarević, Dušan Mijin, *Ispitivanje solvatohromnih i hemosenzornih svojstava nove azo-azometinske boje - na bazi 4-(1H-benzoimidazol-2-il)aniline*, Medjunarodni kongres o procesnoj industriji- Procesing '19, Beograd, 30–31. maj (2019.), Zbornik radova str. 47–52, ISBN 978-86-81505-94-6.
 4. **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Luka Matović, Jelena Lađarević, Nataša Valentić, Dušan Mijin, *Sinteza i karakterizacija boja na bazi piridinijum piridona*, Medjunarodni kongres o procesnoj industriji - Procesing '19, Beograd, 30–31. maj (2019.). Zbornik radova str. 59–62, ISBN 978-86-81505-94-6.
 5. Julijana Tadić, Jelena Lađarević, Luka Matović, **Aleksandra Mašulović**, Dušan Mijin, *Synthesis and solvatochromic properties of novel azo-azomethine dyes*, 33. Medjunarodni kongres o procesnoj industriji – Procesing '20, 10. septembar (2020.), Beograd, Zbornik radova str. 47–52. ISBN 978-86-85535-05-5.
 6. **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Luka Matović, Jelena Lađarević, Aleksandra Ivanovska, Mirjana Kostić, Dušan Mijin, *Towards enhanced dyeing process: arylazo pyridone dyes*, 33. Medjunarodni kongres o procesnoj industriji – Procesing '20, 10. septembar (2020.), Beograd, Zbornik radova str. 53–58,. ISBN 978-86-85535-05-5.
 7. Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Luka Matović, Jelena Lađarević, Dušan Mijin, *Sinteza i biološka svojstva nekih azo boja na bazi 3-cijano-6-hidroksi-4-metil-1-propil-2-piridona*, Procesing '21, Novi Sad, 3–4. jun (2021.), Zbornik rezimea radova str. 33. ISBN 978-86-85535-08-6.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34)

1. **Aleksandra Mašulović**, Julijana Tadić, Luka Matović, Jelena Lađarević, Aleksandra Ivanovska, Mirjana Kostić, Dušan Mijin, *Smanjenje sadržaja boje u otpadnim vodama: korišćenje azo piridonskih boja za bojenje vune*, Procesing '21, Novi Sad, 3–4. jun (2021.) Zbornik rezimea radova str. 23. ISBN 978-86-85535-08-6.
2. Julijana Tadić, Ivana Gazikalović, Jelena Lađarević, **Aleksandra Mašulović**, Milica Svetozarević, Slavica Porobić, Dušan Mijin, *Ispitivanje antimikrobnih svojstava nekih Biđineli-azo piridonskih boja*, Procesing '22, Beograd, 1-3. jun (2022.), Zbornik rezimea radova, str. 17.
3. **Aleksandra Mašulović**, Jelena Lađarević, Julijana Tadić, Vanja Veruševski, Luka Matović, Milica Svetozarević, Dušan Mijin, *Ispitivanje antioksidativne aktivnosti azo boja na bazi 6-hidroksi-4-metil-2-piridona*, Procesing '22, Beograd, 1-3. jun (2022.), Zbornik rezimea radova, str. 19.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

1. Luka Matović, Julijana Tadić, **Aleksandra Mašulović**, Dušan Mijin, *Influence of azo dye structure on photovoltaic characteristics of dye sensitized solar cells*, 6. Konferencija mladih hemičara Srbije, Beograd, oktobar (2018.), Knjiga izvoda str. 57, ISSN 978-86-7132-072-6.
2. **Aleksandra D. Mašulović**, Luka Matović, Jelena Lađarević, Julijana Tadić, Miloš Janjuš, Dušan Mijin, *Sinteza i spektroskopska analiza 5-(2,4-disupstituisanih fenilazo)-3-cijano-6-hidroksi-4-*

metil-2-piridona, 56. Savetovanje SHD, Niš, 7–8. jun. (2019.), Knjiga izvoda str. 97, ISBN 978-86-7132-073-3.

3. Jelena Lađarević, Lidija Radovanović, Bojan Božić, **Aleksandra Mašulović**, Jelena Rogan, Dušan Mijin, *Crystal structure, spectral and thermal properties of Cu(II) complex of azo pyridone dye*, XXVI Konferencija Srpskog kristalografskog društva, Srebrno Jezero, 27–28. jun. (2019.), Knjiga izvoda str. 48, ISBN 978-86-912959-5-0.
4. **Aleksandra Mašulović**, Aleksandra Ivanovska, Jelena Lađarević, Julijana Tadić, Luka Matović, Mirjana Kostić, Dušan Mijin, *Komparativna studija antioksidativne aktivnosti boja i obojene tkanine*, 57. Savetovanje SHD, Kragujevac, 18–19. jun (2021.), Kratki izvodi radova/Knjiga radova str. 91, ISBN-978-86-7132-077-1.
5. **Aleksandra Mašulović**, Jelena Lađarević, Lidija Radovanović, Kristina Gak Simić, Nemanja Trišović, Jelena Rogan, Dušan Mijin, *Water assisted assembly of pyridone zwitterions*, XXVII Konferencija Srpskog kristalografskog društva, Kragujevac, 16-17. Septembar (2021.), Izvodi radova, str. 10-11. ISBN 978-86-6009-085-2.
6. Jelena Lađarević, Lidija Radovanović, Bojan Božić, **Aleksandra Mašulović**, Jelena Rogan, Dušan Mijin, *Crystal structure and antioxidant activity of Cu(II) complex of azo pyridone dye*, XXVII Konferencija Srpskog kristalografskog društva, Kragujevac, 16-17. Septembar (2021.), Izvodi radova, str. 34-35. ISBN 978-86-6009-085-2.
7. Luka Matović, **Aleksandra Mašulović**, Jelena Lađarević, Kristina Gak, Julijana Tadić, Nemanja Trišović, Dušan Mijin, *PTZ based sensitizers with azo functionality*, 14th Symposium "Novel Technologies and Economic Development", Leskovac, 22–23. Oktobar (2021.), Book of abstracts str. 96. ISBN 978-86-89429-44-2.
8. **Aleksandra D. Mašulović**, Jelena M. Lađarević, Luka R. Matović, Vesna D. Vitnik, Željko J. Vitnik, Julijana D. Tadić, Dušan Ž. Mijin, *Sinteza, UV-Vis spektrofotometrijska titracija i teorijski proračuni 6-hidroksi-4-metil-3-(piridinijum-1-il)-2-piridona*, 58. Savetovanje Srpskog hemijskog društva, Kratki izvodi radova, Knjiga radova, Beograd 9. i 10. jun, (2022.), str 139. ISBN 978-86-7132-079-5

Објављен патент на националном нивоу (M94)

1. Dušan Mijin, Julijana Tadić, Tatjana Stanojković, Ivana Matić, Jelena Lađarević, **Aleksandra Mašulović**, Ivana Gazikalović, *Nova biološki aktivna azo jedinjenja na bazi 4-(4-aminofenil)-5-etoksikarbonil-6-metil-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona i različitih 2-piridona*, Гласник интелектуалне својине 2021/5, 31.5.2021. ISSN 2217-9143.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора _____

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

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

Потпис аутора

У Београду, _____

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије
докторског рада**

Име и презиме аутора _____

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада _____

Ментор _____

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

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

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

Потпис аутора

У Београду, _____

Изјава о коришћењу

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

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, _____

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.

Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Мултифункционални деривати 2-пиридона диполарне структуре и њихова потенцијална примена“ од 3.6.2022. године, аутора Александре Машуловић, констатујем да утврђено подударање текста износи 9 %. Овај степен подударности последица је употребе стручних термина, назива метода, хемикалија и њихових скраћеница, описа стандардних експерименталних процедура и метода и објашњења појмова који се налазе у тези. Највећи проценат подударности се односи на претходно публиковане резултате докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације Александре Машуловић, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 21.6.2022. године

Ментор

Др Душан Мијин, редовни професор
Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет