

ИСПИТИВАЊЕ ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКИХ СВОЈСТАВА И ПОТЕНЦИЈАЛНЕ БИОЛОШКЕ АКТИВНОСТИ ДЕРИВАТА 2-ПИРИДИН-(ТИО) КАРБОХИДРАЗОНА

INVESTIGATION OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES AND POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-PYRIDINE-(THIO)CARBOHYDRAZONE DERIVATIVES

Горана Мрђан,¹ Ђеђи Ваишаг,¹ Сузана Апостолов,¹ Милена Раишета,¹ Тамјана Вербић,² Оливера Марковић,³ Борко Матијевић¹

¹Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Трг Доситеја Обрадовића 3, 21000 Нови Сад, Србија, e-mail: gorana.mrdjan@dh.uns.ac.rs

²Универзитет у Београду, Хемијски факултет, Студентски трг 12-16, 11000 Београд, Србија

³Центар за хемију, Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију – Институт од националног значаја за Републику Србију, Његошева 12, 11000 Београд, Србија

САЖЕТАК

Карбохидразони и њихови тιο-анализи представљају једињења добијена кондензацијом карбохидразида, односно тиокарбохидразида карбонилним једињењима. Захваљујући њиховој структури, релативно једноставној синтези и великој реактивности, поменути деривати имају широк спектар примене у свим сферама. У оквиру овог рада, за четири новосинтетисана моно(тио)карбохидразона, одређене су киселинске константе применом потенциометријске методе. Такође, методом линеарне корелације енергија солватације и применом *Catalan*-овог модела испитан је утицај специфичних и неспецифичних међумолекулских интеракција на померања у UV-Vis апсорпционим спектрима. У циљу испитивања потенцијалне биолошке активности 2-пиридин-(тио)карбохидразона, применом DPPH теста, одређен је њихов антиоксидативни потенцијал и закључено је да су деривати тиокарбохидразона значајно активнији у односу на карбохидразоне.

1. УВОД

Азотетинска група хидразона (>C=N-) има веома важну улогу када је у питању синтеза потенцијално биолошки активних једињења. Са друге стране, већина до сада клинички одобрених лекова припада хетероцикличним молекулима на бази азота [1]. У многим студијама, научници су, комбинацијом две поменуте класе једињења, успели да добију једињења која су се показала као одлични антиоксидативи [2,3], антимикробни [4,5] и антиканцерни агенси [6]. Хидразони испитани у овом раду синтетисани су у реакцији кондензације карбо- и тиокарбохидразида 2-пиридин-карбалалехидима. За два карбохидразона и њима аналогна два тиокарбохидразона, методом линеарне корелације енергија солватације, испитан је утицај специфичних и неспецифичних међумолекулских интеракција на померања апсорпционих максимума у снимљеним UV-Vis спектрима. Такође, за сва четири једињења су одређене вредности њихових киселинских константи применом потенциометријске методе. У циљу испитивања потенцијалне биолошке активности (тио)карбохидразона примењен је таковани DPPH тест, којим су одређене вредности антиоксидативног потенцијала новосинтетисаних деривата.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

2.1. UV-Vis спектрофотометрија

UV-Vis апсорпциони спектри деривата хидразона су снимљени спектрофотометром *Shimadzu UV-1800* у деветнаест растварача различитих својстава: вода, метанол, етанол, *n*-пропанол, *n*-бутанол, *n*-пентанол, *i*-пропанол, *i*-бутанол, *t*-бутанол, сирћетна киселина, ацетонитрил (ACN), диметил-сулфоксид (DMSO), *N,N*-диметил-формамид (DMF), дихлор-метан (DCM), хлороформ, етил-ацетат (EtAc), тетрахидрофуран (THF), 1,4-диоксан и диетил-етар. Спектри су снимљени у опсегу таласних дужина 200–400 nm, а концентрација испитиваних раствора је била 4·10⁻⁵ mol·dm⁻³. На Слици 1. је приказана структура испитиваних једињења (тио)карбохидразона.

3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

У апсорпционим спектрима испитиваних једињења јављају се један или два апсорпциона максимума. Код деривата карбохидразона анализирани максимуми су регистровани у опсегу 295–310 nm, док су за тиокарбохидразоне померени за 20–30 nm ка већим таласним дужинама, и налазе се у опсегу 320–335 nm. Израчунате вредности апсорпционих фреквенција на максимуму апсорбације (таласни бројеви) су приказани у Табели 2 и 3.

Табела 2. Таласни бројеви испитиваних једињења, $\nu_{max} \cdot 10^{-3} (cm^{-1})$, у протичним растварањима

Једињење/ растварач	Вода	Метанол	Етанол	<i>n</i> -пропанол	<i>n</i> -бутанол	<i>n</i> -пентанол	<i>i</i> -бутанол	<i>i</i> -пропанол	<i>t</i> -бутанол	Сирћетна киселина
1	32,82	32,71	32,66	32,62	32,59	32,55	32,54	32,53	32,43	32,61
2	33,61	33,23	33,14	33,20	33,02	32,99	33,10	33,01	32,95	33,12
3	30,77	30,22	30,06	30,10	30,03	30,01	30,06	29,83	30,11	
4	31,10	30,65	30,53	30,48	30,45	30,34	30,41	30,55	30,20	30,60

Табела 3. Таласни бројеви испитиваних једињења, $\nu_{max} \cdot 10^{-3} (cm^{-1})$, у апотичним растварањима

Једињење/ растварач	ACN	DMSO	DMF	DCM	Хлороформ	EtAc	THF	1,4-диоксан	Диетил-етар
1	32,49	32,38	32,35	32,30	32,31	32,33	32,28	32,26	32,22
2	33,00	32,97	32,92	32,86	32,81	32,70	32,71	32,78	32,62
3	30,01	29,96	29,95	29,86	29,81	29,74	29,73	29,69	29,60
4	30,26	30,35	30,31	30,30	30,24	30,22	30,20	30,07	30,00

Табела 4. Резултати *Catalan*-овог модела за сва испитивана једињења

Једињење	$\nu_{max} \cdot 10^{-3}, cm^{-1}$	$\alpha \cdot 10^{-3}, cm^{-1}$	$\beta \cdot 10^{-3}, cm^{-1}$	$\epsilon \cdot 10^{-3}, cm^{-1}$	$\delta \cdot 10^{-3}, cm^{-1}$	r^2	sd	F	Растварачи искључени из корелација
1	32,398 (± 0,194)	0,469 (± 0,057)	0,110 (± 0,055)	0,390 (± 0,261)	0,223 (± 0,076)	0,918	0,056	39	/
2	32,111 (± 0,289)	0,747 (± 0,090)	0,137 (± 0,080)	0,605 (± 0,404)	0,259 (± 0,116)	0,933	0,069	45	ACN
3	29,327 (± 0,193)	0,777 (± 0,061)	/	0,295 (± 0,262)	0,386 (± 0,078)	0,967	0,055	89	<i>t</i> -бутанол; Сирћетна киселина
4	29,755 (± 0,205)	0,767 (± 0,064)	/	0,313 (± 0,275)	0,324 (± 0,082)	0,957	0,059	72	Сирћетна киселина

Специфичне
интеракције

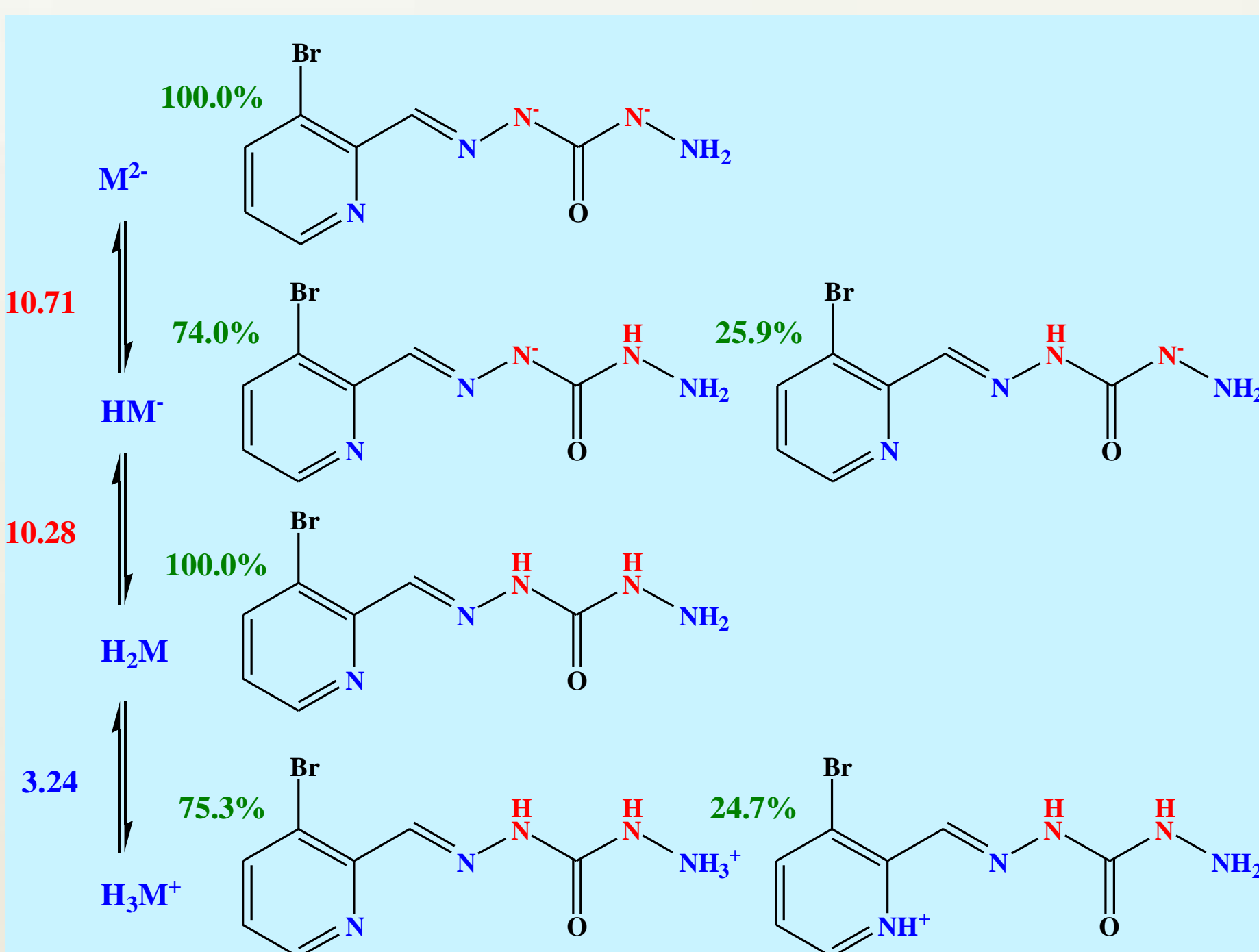
Неспецифичне
интеракције

4. ЗАКЉУЧАК

Много већи утицај на спектралне промене карбохидразона имају специфичне интеракције у односу на неспецифичне, док је код деривата тиокарбохидразона киселост својство растварања које највише утиче на померања апсорпционих максимума. Код оба типа једињења најмањи ефекат има базност коришћених растварања.

2.2. Одређивање киселинских константи

Киселинске константе су експериментално одређене применом потенциометријске методе у смеси метанола и воде (1:1, V:V), помоћу аутоматског титратора *CRISON PH-Burette 24 2S 3.0*, са комбинованом микроелектродом *CRISON 50 29*. Калибрација система је извршена *Grann*-овом методом, помоћу софтверског пакета *GLEE (Glass Electrode Evaluation)* [7]. Експериментално добијени подаци су даље обрађени у програму *HYPERQUAD 2008* [8].



Слика 2. Прејекције добијене у ADMET програму [10] за једињење 1

Табела 5. Вредности теоријски израчунатих и експериментално одређених pK_a

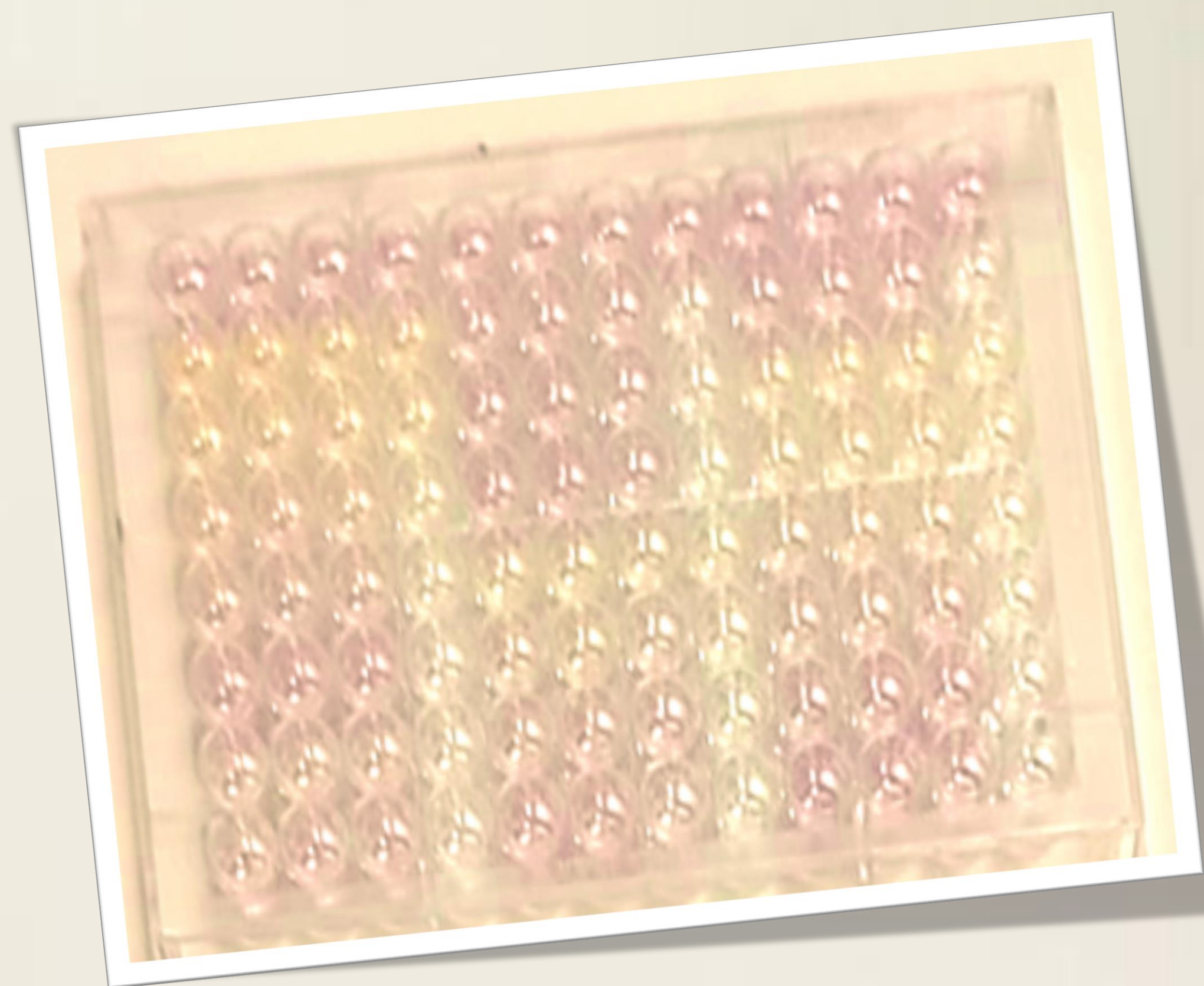
Једињење	Теоријски израчунате pK_a	Експериментално одређене pK_a
1		3,59 ± 0,05
3	3,24	3,44 ± 0,06
2		4,07 ± 0,09
4	4,00	4,20 ± 0,11

2.3. Одређивање антиоксидативног потенцијала (DPPH тест)

Основни раствори четири једињења припремљени су растварањем у апсолутном диметил-сулфоксиду у концентрацијама од 5 mg·ml⁻¹. Антиоксидативни потенцијал је одређен применом DPPH теста, по већ описаној методи [9]. Резултати антиоксидативне активности (тио)карбо-хидразона изражени су као број Trolox еквивалената (TEAC – Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) по граму сувог остатка испитиване супстанце (TEAC g⁻¹ dw).

Табела 7. Вредности антиоксидативног потенцијала за сва испитивана једињења

Једињење	Вредности антиоксидативног потенцијала (TEAC g ⁻¹ dw)
1	147,44±0,03
2	98,19±0,13
3	163,85±0,20
4	154,92±0,06



Добијени резултати показују много већу активност деривата тиокарбохидразона у односу на карбохидразоне.

5. ЛИТЕРАТУРА

- [1] K. Valko, *Physicochemical and Biomimetic Properties in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, 2014.
- [2] M.S. Cavus, H. Yakan, H. Mugla, T. Bakir, *Novel carbohydrazones including 5-substituted isatin: Synthesis, characterization, and quantum-chemical studies on the relationship between electronic and antioxidant properties*, Journal of Physics and Chemistry of Solids, 140 (2020) Article No. 109362.
- [3] T. K. Bakir, J.B. Lawag, *Preparation, characterization, antioxidant properties of novel Schiff bases including 5-chloroisatin-thiohydrazones*, Research on Chemical Intermediates, 46 (2020) 2541–2557.
- [4] K. Sudeepa, N. Narasimha, B. Aparna, S. Sreekanth, A.V. Aparna, M. Ravi, J. Mohmed, C. S. Devi, *Synthesis, spectral characterization, antimicrobial, DNA interactions, and molecular modeling studies of metal complexes of 1, 3-benzothiazole carbohydrazones*, Journal of Chemical Sciences, 130, 5 (2018) Article No. 52.
- [5] M. T. Gabr, N. S. El-Gohary, E. R. El-Bendary, N. Ni, M. I. Shaaban, M. M. El-Kerdawy, *Microwave-assisted synthesis, antimicrobial, anti-quorum-sensing and cytotoxic activities of a new series of isatin-β-thiohydrazones*, Synthetic Communications, 48, 22 (2018) 2899–2911.
- [6] A. Božić, A. Marinković, S. Bjelogrić, T. R. Todorović, I. N. Cvijetić, I. Novaković, C. D. Müller, N. R. Filipović, *Quinoline based mono- and bis-(thio)carbohydrazones: synthesis, anticancer activity in 2D and 3D cancer and cancer stem cell models*, RSC Advances, 6 (2016) 10476–104781.
- [7] P. Gans, B. O'Sullivan, *GLEE, a new computer program for glass electrode calibration*, Talanta, 51 (2000) 33–37.
- [8] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Investigation of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs*, Talanta, 43 (1996) 1739–1753.
- [9] J. C. Espin, C. Soler-Rivas, H. J. Wichers, *Characterization of the total free radical scavenger capacity of vegetable oils and oil fractions using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical*, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 48, 3 (2000) 648–656.
- [10] ADMET Predictor, Simulations Plus, Inc., Lancaster, CA, USA, ver. 8.0, (2016).

ЗАХВАЛНИЦА:

Истраживања је финансирао Министарство просвете, науке и технолошког развоја републике Србије (ев.бр. 451-03-9/2021-14/200125)