

АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ



НАУЧНИ СКУПОВИ  
Књига LVII

ОДЈЕЉЕЊЕ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИХ  
И ТЕХНИЧКИХ НАУКА  
Књига 46

# САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ



Бања Лука, 2022

Научни скуп

---

САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ

Зборник радова

ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

---

SCIENTIFIC CONFERENCES

Book LVII

DEPARTMENT OF NATURAL-MATHEMATICAL AND TECHNICAL SCIENCES

Book 46

---

# CONTEMPORARY MATERIALS

EDITOR IN CHIEF

Academician Rajko Kuzmanović

EDITOR

Academician Drago Branković

TEXT EDITOR

Academician Dragoljub Mirjanić



Banja Luka 2022

---

---

АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ

---

НАУЧНИ СКУПОВИ

Књига LVII

ОДЈЕЉЕЊЕ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИХ И ТЕХНИЧКИХ НАУКА

Књига 46

---

# САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ

ГЛАВНИ УРЕДНИК

Академик Рајко Кузмановић

ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Академик Драго Бранковић

УРЕДНИК

Академик Драгољуб Мирјанић



Бања Лука 2022

---

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР  
НАУЧНОГ СКУПА

Академик Драгољуб Мирјанић, председник  
Академик Рајко Кузмановић  
Мр Срђан Рајчевић  
Академик Бранко Шкундрић  
Академик Неђо Ђурић  
Академик Есад Јакуповић  
Проф. др Лудвик Топлак  
Проф. др Зоран Рајилић  
Проф. др Владо Ђајић  
Проф. др Саша Вујновић

НАУЧНИ ОДБОР  
НАУЧНОГ СКУПА

Академик Драгољуб Мирјанић  
Академик Бранко Шкундрић  
Академик Јован Шетрајчић  
Академик Томислав Павловић  
Академик Неђо Ђурић  
Академик Есад Јакуповић  
Академик Ростислав Андриевски (Русија)  
Академик Милан Дамњанович (Србија)  
Академик Џералд Полак (САД)  
Академик Стане Пејовник (Словенија)  
Проф. др Споменка Кобе (Словенија)  
Проф. др Роумиана Тсенкова (Јапан)  
Проф. др Јукио Косуги (Јапан)  
Проф. др Мартин Чаплин (Велика Британија)  
Проф. др Ђуро Коруга (Србија)  
Проф. др Лидија Матија (Србија)  
Проф. др Љубомир Мајданчић (Хрватска)  
Проф. др Миомир Павловић  
Проф. др Перо Дугић  
Проф. др Дубравка Марковић (Србија)

\*\*\*

РЕФЕРАТИ ПОДНЕСЕНИ НА СКУПУ

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

Горана Мрђан,<sup>1</sup> Ђенђи Ваштаг,<sup>1</sup> Сузана Апостолов,<sup>1</sup> Милена Рашета,<sup>1</sup>  
Татјана Вербић,<sup>2</sup> Оливера Марковић,<sup>3</sup> Борко Матијевић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет

<sup>2</sup>Универзитет у Београду, Хемијски факултет

<sup>3</sup>Центар за хемију, Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и  
металургију – Институт од националног значаја за Републику Србију

**Апстракт:** Карбохидразони и њихови тио-аналози представљају једињења добијена кондензацијом карбохидразида, односно тиокарбохидразида са 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 потенциметријске 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 испитивавања 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.

**Кључне ријечи:** карбохидразони, тиокарбохидразони, LSER, киселинске константе, биолошка активност, DPPH

## 1. УВОД

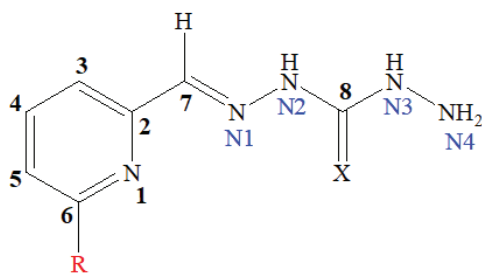
Хидразони представљају мале органске молекуле заједничке формуле  $R_1-NH-N=CH-R_2$ , где су  $R_1$  и  $R_2$  различите функционалне групе од чијих структура зависе њихове особине, а самим тим и даља потенцијална примена једињења [1]. Најчешћи и најједноставнији начин њиховог добијања јесте кондензацијом одговарајућих хидразида и карбонилних једињења – алдехида или кетона [2,3]. 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 молекулама на бази азота [4]. У многим студијама, научници су, комбинацијом две поменуте класе једињења, успели да добију једињења која су се показала као одлични антиоксидативни [5,6], антимикробни [7,8] и антиканцерни агенси [9]. Хидразони испитани у овом раду синтетисани су у реакцији кондензације карбо и тиокарбохидразида 2-пиридин-карбалдехидима. 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 ипитувања потенцијалне биолошке активности (тио)карбохидразона примењен је такозвани 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: дејонизована вода (вода), метанол, етанол, *n*-пропанол, *n*-бутанол, *n*-пентанол, *i*-пропанол, *i*-бутанол, *t*-бутанол, сирћетна киселина, ацетонитрил (ACN), диметил-сулфоксид (DMSO), *N*, *N*-диметилформамид (DMF), дихлор-метан (DCM), хлороформ, етил-ацетат (EtAc), тетраhydroфуран (THF), 1,4-диоксан и диетил-етар. Спектри су снимљени у опсегу таласних дужина 200–400 nm, а концентрација испитиваних раствора је била  $4 \cdot 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$ . На Слици 1. је приказана структура испитиваних једињења (тио)карбохидразона.





Слика 1. Структура испитиваних једињења  
(1.  $X=O$ ,  $R=Br$ ; 2.  $X=O$ ,  $R=CH_3$ ; 3.  $X=S$ ,  $R=Br$ ; 4.  $X=O$ ,  $R=CH_3$ )

## 2.2. Одређивање киселинских константи

Киселинске константе четири деривата (тио)карбохидраzone су експериментално одређене применом потенциометријске методе, помоћу аутоматског титратора *CRISON PH-Burette 24 2S 3.0*, са комбинованом микроелектродом *CRISON 50 29* по већ описаном поступку [3]. Радни раствори су припремљени у смеши метанола и воде (1:1, *V:V*) у опсегу концентрација  $(4,37-5,63) \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ . За свако једињење извршене су четири титрације у опсегу рН вредности 2,50–12,20, а крајњи резултат је приказан као средња вредност свих мерења. Калибрација система је извршена *Grann*-овом методом, помоћу софтверског пакета *GLEE (GLass Electrode Evaluation)* [10]. Експериментално добијени подаци су даље обрађени у програму *HYPERQUAD 2008* [11].

## 2.3. Одређивање антиоксидативног потенцијала (DPPH тест)

Основни раствори четири једињења припремљени су растварањем у апсолутном диметил-сулфоксиду у концентрацијама од  $5 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-3}$ . Антиоксидативни потенцијал је одређен применом DPPH теста, по већ описаној методи [12]. Раствори за снимање су припремљени у микротитар плочи са 96 бунарчића, по упутству приказаном у Табели 1. За сваку испитивану супстанцу одмерене су три радне пробе, две корекције и слепа проба. Резултати антиоксидативне активности (тио)карбо-хидраzone изражени су као број *Trolox* еквивалената (ТЕАС – *Trolox Equivalent Antioxidant Capacity*) по граму сувог остатка испитиване супстанце ( $\text{TEAC g}^{-1} \cdot \text{dw}$ ).

Табела 1. Припрема раствора за снимање

Радна проба	Корекција	Слепа проба
0,06 cm <sup>3</sup> радног раствора DPPH	0,01 cm <sup>3</sup> узорка	0,06 cm <sup>3</sup> радног раствора DPPH
0,01 cm <sup>3</sup> узорка	0,24 cm <sup>3</sup> метанола	0,01 cm <sup>3</sup> DMSO
0,18 cm <sup>3</sup> метанола		0,18 cm <sup>3</sup> метанола

### 3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Утицај специфичних и неспецифичних међумолекулских интеракција на померања у UV–Vis апсорпционим спектрима испитан је методом линеарне корелације енергија солватације (LSER), применом *Catalan*-овог солватохромног модела [13,14], по следећој једначини:

$$\nu_{\max} = \nu_0 + a SA + b SB + c SP + d SdP \quad (1)$$

где су:  $\nu_{\max}$  – апсорпциона фреквенција у испитиваном растварачу,  $\nu_0$  – апсорпциона фреквенција у стандардном растварачу или у гасној фази, *SA* – киселост растварача, *SB* – базност растварача, *SP* – поларизабилност, *SdP* – диполарност растварача, док су *a*, *b*, *c* и *d* – регресиони коефицијенти који описују променљивост својстава компоненте.

У апсорпционим спектрима испитиваних једињења јављају се један или два апсорпциона максимума. Код деривата карбохидразона анализирани максимума 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<sup>-1</sup>), у протичним растварачима

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
<b>1</b>	32,82	32,71	32,66	32,62	32,59	32,55	32,54	32,53	32,43	32,61
<b>2</b>	33,61	33,23	33,14	33,20	33,02	32,99	33,10	33,01	32,95	33,12
<b>3</b>	30,77	30,22	30,06	30,06	30,10	30,03	30,01	30,06	29,83	30,11
<b>4</b>	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 апротичним растварачима

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

Корелацијама апсорпционих фреквенција испитиваних једињења (Табеле 2. и 3.) са параметрима *Catalan*-овог солватохромног модела (Табела 4.) по једначини 1 добијају се солватохромне једначине, а вредности њихових регресионих коефицијената, као и статистички параметри, приказани су у Табели 5.

**Табела 4.** Параметри *Catalan*-овог солватохромног модела [13,14]

Растварач	SA	SB	SP	SdP
Вода	1,062	0,025	0,681	0,997
Метанол	0,605	0,545	0,608	0,904
Етанол	0,400	0,658	0,633	0,783
<i>n</i> -пропанол	0,367	0,782	0,658	0,748
<i>n</i> -бутанол	0,341	0,809	0,674	0,655
<i>n</i> -пентанол	0,319	0,860	0,687	0,587
<i>i</i> -бутанол	0,311	0,828	0,657	0,684
<i>i</i> -пропанол	0,283	0,830	0,633	0,808
<i>t</i> -бутанол	0,145	0,928	0,632	0,732
Сирћетна киселина	0,689	0,390	0,651	0,676
ACN	0,044	0,286	0,645	0,974
DMSO	0,072	0,647	0,830	1,000
DMF	0,031	0,613	0,759	0,977
DCM	0,040	0,178	0,761	0,769
Хлороформ	0,047	0,071	0,783	0,614
EtAc	0,000	0,542	0,656	0,603
THF	0,000	0,591	0,714	0,634
1,4-диоксан	0,000	0,444	0,737	0,312
Диетил-етар	0,000	0,562	0,617	0,385

Табела 5. Резултати Catalan-овог модела за сва испитивана једињења

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

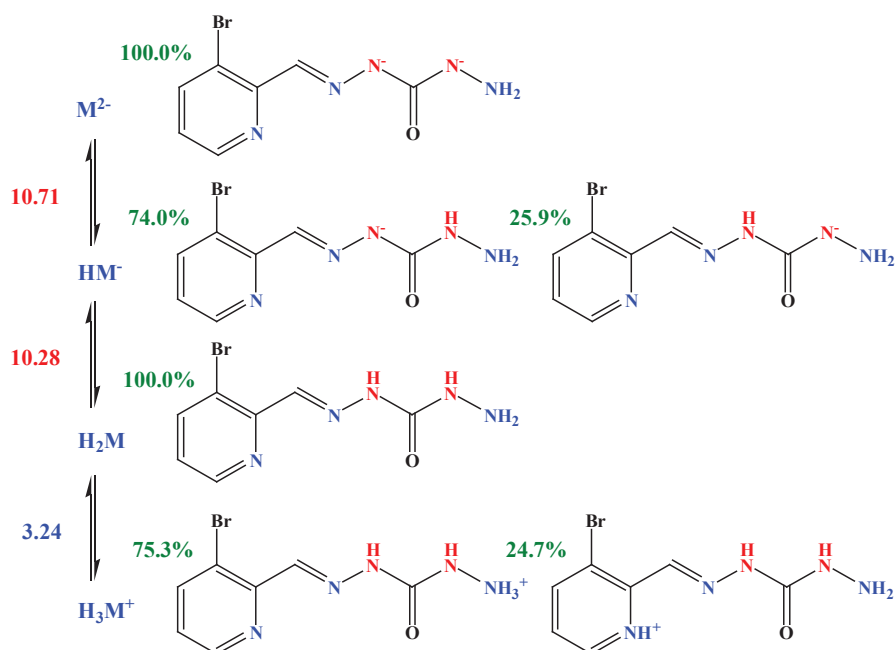
/ - грешка већа од добијеног резултата

Посматрајући вредности регресионих коефицијената из Табеле 5. може се закључити да су код карбохидразона неспецифичне интеракције доминантније у односу на специфичне (поређење вредности регресионих коефицијената *c* и *d* са *a* и *b*). Код тиокарбохидразона највећу вредност има регресиони коефицијент *a*, па је тако киселост својство растварача које има највећи утицај на померања у апсорпционим спектрима. За сва једињења базност растварача има најмањи утицај на спектралне промене.

Киселинске константе ( $pK_a$ ) четири новосинтетисана једињења су прво теоријски израчунате применом програма *ADMET* [15], а потом одређене и експериментално, применом потенциометријских титрација. За сва испитивана једињења одређене су киселинске константе терминалне аминок групе моно(тио)карбохидразона. Узимајући у обзир да су структуре испитиваних једињења међусобно аналогне и да је утицај функционалне групе на С8 атому (=O или =S) практично занемарљив, предикције су извршене само за деривате монокарбохидразона. Као пример, предикције добијене помоћу *ADMET* програма за једињење **1** су приказане на Слици 2., док су у Табели 6. приказани резултати добијени и теоријским и експерименталним путем.

Табела 6. Вредности теоријски израчунатих и експериментално одређених  $pK_a$ 

Једињење	Теоријски израчунате $pK_a$	Експериментално одређене $pK_a$
<b>1</b>		$3,59 \pm 0,05$
<b>3</b>	3,24	$3,44 \pm 0,06$
<b>2</b>	4,00	$4,07 \pm 0,09$
<b>4</b>		$4,20 \pm 0,11$



Слика 2. Предикције добијене у ADMET програму [15] за једињење 1

Као што се може уочити из Табеле 6. постоји добро слагање између теоријски израчунатих и експериментално одређених вредности  $pK_a$ . Такође, јасно је уочљива разлика између вредности  $pK_a$  једињења са различитим супституентима на бененовом прстену, а која се може приписати њиховим различитим електронским ефектима. Атом брома је електронегативнији у односу на практично нереактивну метил групу, има негативан индуктивни ефекат и јаче утиче на слабљење N–H везе у терминалној амино групи. Из тог разлога једињења **1** и **3** имају ниже  $pK_a$  вредности него једињења **2** и **4**, те могу лакше отпустити протон.

Након физичко-хемијске карактеризације новосинтетисаних деривата 2-пиридин-(тио)карбо-хидразона, применом DPPH теста је испитана њихова антиоксидативна активност у циљу њихове даље потенцијалне примене. Добијене вредности антиоксидативног потенцијала приказане су у Табели 7.

*Табела 7. Вредности антиоксидативног потенцијала за сва испитивана једињења*

Једињење	Вредности антиоксидативног потенцијала (TEAC $\text{g}^{-1} \cdot \text{dw}$ )
1	147,44±0,03
2	98,19±0,13
3	163,85±0,20
4	154,92±0,06

Од четири испитана једињења најбољу антиоксидативну активност је показало једињење **3**, дериват тиокарбохидразона са бромом као супституентом на бензеновом прстену. Посматрајући добијене вредности из Табеле 7. може се уочити да су тиокарбохидразони значајно активнији у односу на деривате карбохидразона, што је у сагласности са досадашњим испитивањима [9,16]. Једињења са сумпором су липофилнија од кисеоничних деривата, те могу лакше продрати кроз мембране и на тај начин испољити бољу активност [17].

#### 4. ЗАКЉУЧАК

У овом раду је за четири новосинтетисана деривата (тио)карбохидразона испитан утицај специфичних и неспецифичних међумолекулских интеракција на померања апсорпционих максимума. Добијени резултати показали су да много већи утицај на спектралне промене карбохидразона имају специфичне интеракције у односу на неспецифичне, док је код деривата тиокарбохидразона киселост својство растварача које највише утиче на померања апсорпционих максимума. Код оба типа једињења најмањи ефекат има базност коришћених растварача.

У наставку физичко-хемијске карактеризације, за све деривате су теоријски предвиђене и експериментално одређене вредности киселинских константи. На основу добијених резултата утврђено је да не постоје значајне разлике између  $pK_a$  вредности међусобно аналогних деривата карбо- и тиокарбохидразона, док приметна разлика постоји између деривата истих серија који садрже различите супституенте на бензеновом прстену. Овако добијени резултати могу се приписати различитим електронским ефектима брома и метил групе. Атом брома је електронегативнији у односу на практично нереактивну метил

групу, има негативан индуктивни ефекат и јаче утиче на слабење N–H везе у терминалној аминок групи. Из тог разлога једињења **1** и **3** имају ниже  $pK_a$  вредности него једињења **2** и **4**, те могу лакше отпустити протон.

На крају студије, применом DPPH теста су одређене вредности антиоксидативног потенцијала за сва четири новосинтетисана деривата. Добијени резултати показују много већу активност деривата тиокарбохидразона у односу на карбохидразоне. Једно од могућих објашњења овако добијених резултата могла би да буде чињеница да су једињења са сумпором у свом саставу много липофилнија, лакше продиру кроз мембрану и на тај начин испољавају већу антиоксидативну активност.

## 5. ЛИТЕРАТУРА

- [1] J. Wahbeh, S. Milkowski, *The use of hydrazones for biomedical applications*, SLAS Technology, 24, 2 (2019) 161–168.
- [2] G. Mrdjan, B. Matijević, Gy. Vastag, A. Božić, A. Marinković, M. Milčić, I. Stojiljković *Synthesis, solvent interactions and computational study of monocarbohydrazones*, Chemical Papers, 74, 8 (2020) 2653–2674.
- [3] G. Mrdjan, Gy. Vastag, D. Škorić, M. Radanović, T. Verbić, O. Marković, M. Milčić, I. Stojiljković, B. Matijević, *Synthesis, physicochemical characterization, and TD-DFT calculations of monothiocarbohydrazones*, Structural Chemistry, 32, 3 (2021) 1231–1245.
- [4] K. Valko, *Physicochemical and Biomimetic Properties in Drug Discovery*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, USA, 2014.
- [5] M.S. Cavus, H. Yakan, H. Muglu, 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.
- [6] T. K. Bakir, J.B. Lawag, *Preparation, characterization, antioxidant properties of novel Schiff bases including 5-chloroisatin-thiocarbohydrazone*, Research on Chemical Intermediates, 46 (2020) 2541–2557.
- [7] K. Sudeepa, N. Narsimha, 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 carbohydrazone*, Journal of Chemical Sciences, 130, 5 (2018) Article No. 52.
- [8] M. T. Gabr, N. S. El-Gohary, E. R. El-Bendary, N. Ni, M. I. Shaaban, M. M. El-Kerdawy, *Microwave-assisted synthesis, antimicrobial, antiquorum-*

- sensing and cytotoxic activities of a new series of isatin- $\beta$ -thiocarbohydrazones*, *Synthetic Communications*, 48, 22 (2018) 2899–2911.
- [9] A. Božić, A. Marinković, S. Bjelogrić, T. R. Todorović, I. N. Cvijetić, I. Novaković, C. D. Muller, 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.
- [10] P. Gans, B. O’Sullivan, *GLEE, a new computer program for glass electrode calibration*, *Talanta*, 51 (2000) 33–37.
- [11] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs*, *Talanta*, 43 (1996) 1739–1753.
- [12] J. C. Espín, 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.
- [13] J. Catalan, H. Hopf, *Empirical treatment of the inductive and dispersive components of solute-solvent interactions: The solvent polarizability (SP) scale*, *European Journal of Organic Chemistry*, 2004, 22 (2004) 4694–4702.
- [14] J. Catalan, *Toward a generalized treatment of the solvent effect based on four empirical scales: Dipolarity (SdP, a new scale), polarizability (SP), acidity (SA) and basicity (SB) of the medium*, *Journal of Physical Chemistry B*, 113, 17 (2009) 5951–5960.
- [15] ADMET Predictor, Simulations Plus, Inc., Lancaster, CA, USA, ver. 8.0, (2016).
- [16] H. Muglu, M. S. Cavus, T. Bakir, H. Yakan, *Synthesis, characterization, quantum chemical calculation and antioxidant activity of new bis-isatinecarbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives*, *Journal of Molecular Structure*, 1196 (2019) 819–827.
- [17] A. Bacchi, M. Carcelli, P. Pelagatti, C. Pelizzi, G. Pelizzi, F. Zani, *Anti-microbial and mutagenic activity of some carbon- and thiocarbonohydrazone ligands and their copper(II), iron(II) and zinc(II) complexes*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 75, 2 (1999) 123–133.



Gorana Mrđan, Đendi Vaštag, Suzana Apostolov, Milena Rašeta,  
Tatjana Verbić, Olivera Marković, Borko Matijević

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

---

**Abstract:** Carbohydrazones and their thio analogs represent compounds obtained by condensation of carbohydrazide and thiocarbohydrazide with carbonyl compounds. Due to their structure, relatively simple synthesis, and high reactivity, mentioned derivatives have a wide range of applications in all fields. In this study, ionization constants of four newly synthesized mono-(thio)carbohydrazones were determined by applying the potentiometric method. Also, the influence of specific and nonspecific intermolecular interactions on maxima shifting in UV-Vis absorption spectra was investigated and quantified using the linear solvation energy relationships method and Catalan's model. Finally, by applying the DPPH assay, the antioxidant potential of the newly synthesized compounds was determined, and thiocarbohydrazone derivatives proved to be significantly more active when compared to carbo-hydrazones.

**Key words:** carbohydrazones, thiocarbohydrazones, LSER, ionization constants, biological activity, DPPH

---

САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ

Зборник радова

Издавач

АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ  
РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ

За издавача

Академик РАЈКО КУЗМАНОВИЋ

Графичко обликовање  
ДАНИЕЛ ГРУЈИЋ

Штампа

ГРАФОМАРК, Лакташи



**ГРАФОМАРК**  
ЛАКТАШИ

За штампарију

ЈЕЛЕНА МИЛИНЧИЋ

Тираж

300 КОМАДА

Бања Лука, 2022.

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

620.1(082)

МЕЂУНАРОДНИ научни скуп Савремени материјали (14 ; 2021 ;  
Бања Лука)

Савремени материјали : [зборник радова] / [Међународни  
научни скуп], Бања Лука, [10. септембар 2021. године] ; главни  
уредник Рајко Кузмановић ; одговорни уредник Драго Бранковић ;  
уредник Драгољуб Мирјанић. - Бања Лука : Академија наука и  
умјетности Републике Српске, 2022 (Лакташи : Графомарк). - 552 стр. :  
илустр. ; 24 см. - (Научни скупови ; књ. 57. Одјељење природно-  
математичких и техничких наука ; књ. 46)

На спор. насл. стр.: Contemporary Materials. - Текст на срп. и енгл.  
језику. - Текст ћир. и лат. - Тираж 300. - Библиографија уз сваки рад. -  
Abstracts.

ISBN 978-99976-42-50-9

COBISS.RS-ID 136208129