

BORKO M. MATIJEVIĆ^{1*}, ĐENĐI Đ. VAŠTAG¹,
SUZANA LJ. APOSTOLOV¹, JADRANKA A. TOT¹,
FATHI ASSALEH², ALEKSANDAR D. MARINKOVIĆ²

¹Prirodno-matematički fakultet, Departman za hemiju, biohemiju i
zaštitu životne sredine, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad,

²Tehnološko-metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd,
Srbija

Naučni rad

UDC:687.652

doi:10.5937/ZasMat1503279M



Zastita Materijala 56 (3)

279 – 288 (2015)

Proučavanje fizičko-hemijskih svojstava novosintetisanih derivata uracila

IZVOD

Derivati uracila predstavljaju potencijalno biološki aktivna jedinjenja, pa je ispitivanje njihovih fizičko-hemijskih svojstava veoma značajno za njihovu dalju primenu. U ovom radu je ispitana serija novosintetisanih derivata uracila primenom spektrofotometrijske metode. Apsorpcioni spektri su snimljeni u sedamnaest rastvarača različitih svojstava. Uticaj rastvarača na apsorpcione spektre tumačen je primenom Kamlet-Taft-ovog solvatohromnog modela. Dominantnost i vrste interakcija koje se javljaju između ispitivanih derivata i rastvarača analizirane su metodom višestruke linearne korelacije dobijenih vrednosti položaja apsorpcionih maksimuma i Hansen-ovih parametara rastvarača. Pored uticaja rastvarača, tumačen je i uticaj supstituenta prisutnog u molekulu na apsorpcione spektre pomoću Hammett-ove jednačine.

Cljučne reči: derivati uracila, solvatohromizam, uticaj supstituenta, spektrofotometrija, korelaciona analiza

1. UVOD

Uracil i njegovi derivati su veoma bitna jedinjenja za žive organizme jer su neophodni za sintezu kao i rad mnogih enzima i koenzima. Učestvuju u nastajanju visoko energetskih fosfatnih jedinjenja analognih adenzin-5'-trifosfatu, guanin-5'-trifosfatu i inozin-5'-trifosfatu [1-3].

Derivati uracila pored navedenih osnovnih uloga imaju i druge veoma značajne primene: kao baktericidi [4-6], u hemioterapijske svrhe [7-9], za usporavanje širenja akutne limfatične leukemije, normalizaciju i smanjenje broja malignih ćelija u limfoproliferativnim hroničnim oboljenjima [10-12], kao potencijalni lekovi u borbi protiv HIV-1 virusa [13,14]. Pored toga što imaju veliku primenu u medicini, mogu da se koriste i za dobijanje PVC materijala koji se koriste kao toplotni stabilizatori [15]. Broj fiziološki aktivnih derivata uracila se neprestano povećava, a samim tim se širi i njihova mogućnost primene.

Primena derivata uracila, kao i svih molekula, zavisi i od njihovih solvatohromnih osobina tj. Interakcija koje se javljaju između molekula jedinjenja i okolnog medijuma. Pogodna metoda za proučava

nje ovih vrsta interakcija koje se javljaju jeste UV/Vis apsorpciona spektrofotometrija. U zavisnosti od osobina rastvarača i njegove sposobnosti da stupa u razne fizičke ili hemijske interakcije sa rastvorenim supstancom dolazi do energetskih promena u samom molekulu, a samim tim i do promena u apsorpcionom spektru datog jedinjenja u odnosu na spektar u gasovitom stanju. Ovaj fenomen naziva se solvatohromizam i on je često korišćen za proučavanje strukture i reaktivnosti mnogih organskih jedinjenja metodom linearne korelacije solvatohromnih energija (LSER). Cilj ovog rada je dobijanje informacija o solvatohromnim svojstvima potencijalno biološki aktivnih novosintetisanih derivata uracila koji su veoma bitne za njihovu dalju mogućnost primene. Pored ispitivanja solvatohromnih svojstava, proučen je i uticaj hemijske strukture na spektralno ponašanje odabranih derivata.

2. EKSPERIMENTALNI DEO

2.1. Sinteza i karakterizacija 6-(4-supstituisanih fenilimino) metil uracila

Sintetisana je serija od deset 6-((4-supstituisanih fenilimino)metil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (6-(4-supstituisani fenilimino)metil uracila) koji su dobijeni kondenzacijom uracil-6-karboksaldehida i odgovarajućih 4-supstituisanih anilina uz refluks u apsolutnom metanolu u trajanju od jednog časa, pri čemu su dobijeni proizvodi opšte formule dati na slici 1.

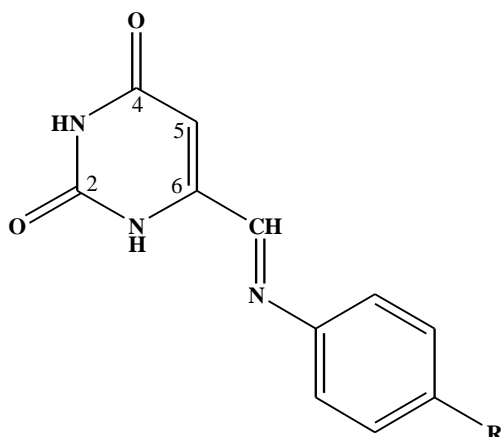
Autor za korespondenciju: Borko Matijević

E-mail: borko.matijevic@dh.uns.ac.rs

Rad primljen: 12. 03. 2015.

Rad prihvaćen: 23. 04. 2015.

Rad je dostupan na sajtu: www.idk.org.rs/casopis



Slika 1 – Struktura ispitivanih derivata 6-(4-substituisanih fenilimino)metil uracila

Karakterizacija sintetisanih jedinjenja urađena je snimanjem njihovih ^1H i ^{13}C NMR spektara pomoću Bruker AC 250 spektrofotometra na 62,896 MHz. Spektri su snimani na sobnoj temperaturi u deuterisanom dimetil sulfoxidu ($\text{DMSO}-d_6$). Hemijska pomeranja izražena su u ppm (δ) u odno-

su na signal rastvarača TMS ($\delta_{\text{H}} = 0,0$ ppm) u ^1H NMR spektrima i ($\delta_{\text{C}} = 39,5$ ppm) u ^{13}C NMR spektrima. Hemijska pomeranja određena su korišćenjem komplementarne DEPT-, dvodimenzionalne ^1H - ^{13}C korelacije HETCOR i selektivnih INEPT eksperimenata. Za sva sintetisana jedinjenja određene su temperature formiranja i topljenja. Svi rezultati karakterizacije ispitivanih jedinjenja prikazani su u tabeli 1.

Polazne konformacije ispitivanih jedinjenja su generisane korišćenjem ISIS Draw 2.5 programa, i optimizovana na MO semi-empirijskom nivou, korišćenjem PM6 metoda [16], kako bi se dobije vrednost srednjeg kvadrata ispod 0.01 kcal/mol, uz simuliranje implicitne solvatacije DMSO rastvarača (COSMO) (EF, GNORM = 0.01, DIPOLE = 48) korišćenjem MOPAC2012™ programskog paketa. VEGA ZZ 3.0.1 je korišćena kao grafički interfejs (graphical user interface - GUI) [17]. Potpuna optimizacija geometrije je izvršena pomoću Gaussian03 programskog paketa [18], primenom teorije funkcionala gustine (density functional theory - DFT) korišćenjem B3LYP/6-311G.

Tabela 1 – Podaci karakterizacije ispitivanih jedinjenja

broj	R	Temperatura formiranja, °C	Temperatura topljenja, °C	Hemijski pomeraji u NMR spektrima, ppm
1	H	-89,135	266-267	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,085 (N_1H), 7,504 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,702 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 105,38 (C_5), 147,62 (C_6), 151,10 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 153,26 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,44 (C_4)
2	F	-89,667	284-285	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,069 (N_1H), 8,369 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,683 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 105,38 (C_5), 147,27 (C_6), 151,06 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 152,94 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,40 (C_4)
3	Cl	-51,941	303-305	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,08 (N_1H), 8,369 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,739 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 105,70 (C_5), 147,16 (C_6), 151,06 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 154,00 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,37 (C_4)
4	Br	-40,408	277-279	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,086 (N_1H), 8,369 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,759 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 105,76 (C_5), 147,20 (C_6), 151,08 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 154,08 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,40 (C_4)
5	I	-26,750	260-261	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,086 (N_1H), 8,358 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,736 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 105,72 (C_5), 147,20 (C_6), 151,08 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 153,92 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,40 (C_4)
6	CH_3	-52,696	289-291	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,055 (N_1H), 8,363 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,635 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 104,98 (C_5), 147,44 (C_6), 151,06 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 153,92 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,45 (C_4)
7	OCH_3	-85,849	272-273	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,024 (N_1H), 8,375 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,562 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 104,51 (C_5), 147,62 (C_6), 151,08 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 149,75 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,52 (C_4)
8	COCH_3	-	249-250	^1H NMR (CDCl_3): δ 6,131 (N_1H), 8,369 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,821 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 106,21 (C_5), 147,04 (C_6), 151,08 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 155,40 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,30 (C_4)
9	NO_2	-88,562	>300	^1H NMR (CDCl_3): δ 5,656 (N_1H), 8,074 ($\text{CH}=\text{N}$), 11,017 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 106,82 (C_5), 146,72 (C_6), 151,06 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 156,51 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,18 (C_4)
10	OH	-90,568	284-285	^1H NMR (CDCl_3): δ 5,996 (N_1H), 8,338 ($\text{CH}=\text{N}$), 10,503 (N_3H); ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 104,19 (C_5), 147,78 (C_6), 151,15 (C_2 , $\text{C}=\text{O}$), 148,53 ($\text{CH}=\text{N}$), 164,40 (C_4)

2.2. Spektralna analiza

U ovom radu ispitivane su solvatochromne osobine kao i uticaj supstituenta u strukturi novosintetisanih derivata spektrofotometrijskom metodom.

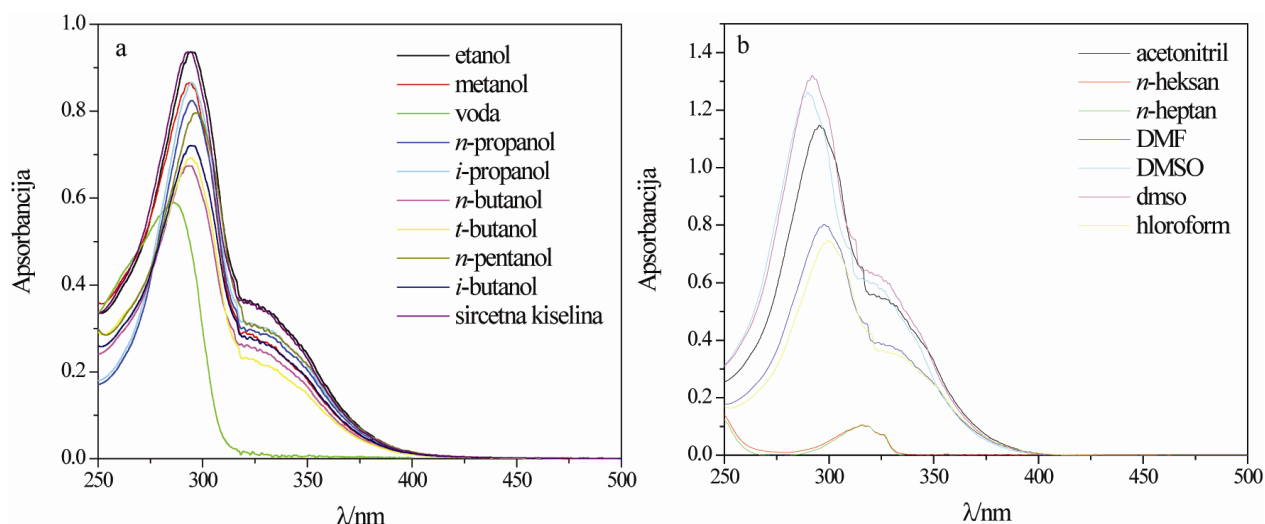
Apsorpcioni spektri snimljeni su u 17 rastvarača: dejonizovana voda, metanol (*Backer*), etanol (*Backer*), *n*-propanol (*Merck*), *i*-propanol (*Merck*), *n*-butanol (*Kemika Zagreb*), *i*-butanol (*Merck*), *t*-butanol (*Merck*), *n*-pentanol (*Backer*), sirćetna kiselina (*Merck*), *n*-heksan (*Merck*), *n*-heptan (*Merck*), acetonitril (*Backer*), dioksan (*Merck*), dimetilsulfoksid, DMSO (*Merck*), N,N-dimetilformamid, DMF (*Sigma Aldrich*) i hloroform (*Sigma Aldrich*). Svi rastvarači su bili visokog stepena čistoće i kvaliteta za spektrofotometrijska ispitivanja. Pripremljeni su rastvori za snimanje, rastvaranjem svake supstance u svakom rastvaraču do koncentracije $4 \cdot 10^{-5}$

mol/dm³. Snimanje je vršeno pomoću spektrofotometra *Cintra 1010* u opsegu talasnih dužina od 200-500 nm na sobnoj temperaturi, a podaci su obrađeni pomoću programa *Origin 6.1*. Položaji apsorpcionih traka su mereni na maksimumu apsorpcije, λ_{max} (nm), a talasni brojevi (cm⁻¹) su izračunati na osnovu relacije $\nu_{max} = 1 / \lambda_{max}$.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

3.1. Uticaj rastvarača na apsorpcione spektre derivata uracila

Na slici 2 prikazani su apsorpcioni spektri 6-(4-hlor fenilimino)metil uracila u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima. Dobijeni su slični apsorpcioni spektri za sve ostale ispitivane derivate, a brojčane vrednosti očitanih apsorpcionih frekvencija na maksimumu apsorpcije za sve korišćene rastvarače prikazani su u tabelama 2 i 3.



Slika 2 – Apсорpcioni spektri 6-(4-hlor fenilimino)metil uracila u a) protičnim i b) aprotičnim rastvaračima

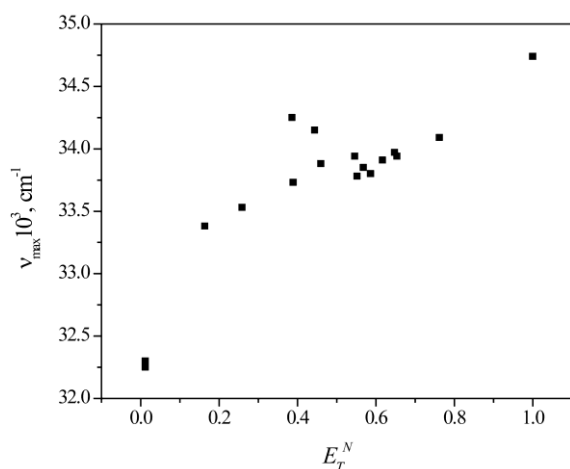
Tabela 2 – Vrednosti apсорpcionih frekvencija na maksimumu apсорbancije, $\nu_{max} \cdot 10^3$, cm⁻¹ u protičnim rastvaračima

jedinjenje	voda	metanol	etanol	<i>n</i> -propanol	<i>i</i> -propanol	<i>n</i> -butanol	<i>i</i> -butanol	<i>t</i> -butanol	<i>n</i> -pentanol	sirćetna kiselina
1	34,99	34,09	33,94	33,93	33,94	34,09	34,00	33,95	33,68	34,06
2	34,74	33,98	33,85	33,86	33,94	33,80	33,75	33,71	33,34	33,92
3	34,74	34,09	33,94	33,91	33,94	33,80	33,78	33,73	33,85	33,97
4	34,68	34,08	33,94	33,96	33,94	33,82	33,77	33,71	33,91	33,92
5	34,65	34,09	33,96	33,91	33,98	33,79	33,74	33,67	33,72	33,97
6	34,57	33,65	33,59	33,55	33,54	33,48	33,45	33,39	33,52	33,70
7	33,31	32,73	32,79	32,67	32,64	32,60	32,56	32,49	32,58	32,90
8	34,70	33,58	33,48	33,75	33,78	32,71	32,70	32,66	32,62	32,78
9	28,78	28,63	28,31	28,12	28,31	28,22	28,20	28,14	28,15	28,38
10	33,08	32,50	32,54	32,46	32,45	32,37	32,33	32,37	32,41	32,67

Tabela 3 – Vrednosti apsorpcionih frekvencija na maksimumu apsorpcije, $\nu_{max} 10^3, cm^{-1}$ u aprotnim rastvaračima

jedinjenje	acetonitril	dioksan	n-heksan	n-heptan	DMSO	DMF	Hloroform
1	33,73	33,59	31,73	31,86	34,31	34,52	33,73
2	33,88	33,54	31,15	31,28	34,88	34,97	33,75
3	33,88	33,38	32,25	32,30	34,15	34,25	33,53
4	33,88	33,30	32,41	32,50	34,18	34,26	33,58
5	33,96	33,78	32,27	32,32	34,45	34,52	33,68
6	33,65	33,31	31,53	31,59	34,15	34,24	33,04
7	32,92	32,72	31,49	31,54	33,10	33,16	32,52
8	33,84	32,60	30,96	31,03	33,87	33,96	32,78
9	28,52	28,13	-	-	28,54	28,67	28,30
10	32,64	32,48	-	-	32,89	32,91	32,56

Iz prikazanih spektara uočava se prisustvo dva apsorpciona maksimuma. Jedan se javlja u oblasti oko 220 nm, a drugi od 285 do 355 nm u zavisnosti od korišćenog rastvarača. U daljem razmatranju je uzet samo drugi apsorpcioni maksimum jer prvi nije bilo moguće registrovati u svim rastvaračima usled apsorpcije rastvarača u tom delu spektra. Drugi apsorpcioni maksimum odgovara $\pi^* \leftarrow n$ prelazu u molekulu. Sa povećanjem polarnosti rastvarača traka koja se javlja u spektru usled $\pi^* \leftarrow n$ prelaza u molekulu se pomera hipsohromno [19]. Uticaj polarnosti rastvarača na apsorpcione spektre ispitivanih derivata uracila je u skladu sa iznetim teorijskim pravilom što potvrđuje da ove apsorpcione trake upravo potiču od ovih prelaza u molekulu. Ovo ilustruje slika 3 na kojoj je prikazana zavisnost apsorpcione frekvencije, ν_{max} , od empirijskog parametra polarnosti rastvarača E_T^N [20]. Sa prikazane slike 3 se vidi da sa povećanjem polarnosti rastvarača, postoji trend povećanja apsorpcione frekvencije, ν_{max} , odnosno smanjenje talasne dužine na maksimumu apsorpcije, λ_{max} , što se registruje kao hipsohromno pomeranje.

Slika 3 – Zavisnost ν_{max} od empirijskog parametra polarnosti rastvarača E_T^N za 6-(4-hlor-fenil)-iminometil-1H-uracil

Jedan od najčešće primenjenih solvatohromnih modela jeste *Kamlet-Taft*-ov [21] koji je korišćen i u ovom radu, a definisan je jednačinom:

$$\nu = \nu_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta \quad (1)$$

gde su: ν frekvencija u datom rastvaraču, ν_0 frekvencija u standardnom rastvaraču, α kiselost, β baznost i π^* polarizabilnost rastvarača [22-24].

Korelacijom vrednosti apsorpcionih frekvencija (tabele 2 i 3) sa empirijskim parametrima korišćenih rastvarača (tabela 4) po modelu *Kamlet-Taft*-a (jednačina 1) metodom višestruke linearne korelacije slobodnih energija dobijene su solvatohromne jednačine za sva ispitivana jedinjenja, osim za jedinjenje 9. Dobijene vrednosti regresionih koeficijenata s , a i b prikazane su u tabeli 5 kao i parametri korelacije.

Tabela 4 – Empirijski parametri rastvarača *Kamlet-Taft*-ovog solvatohromnog modela

rastvarači	π^*	α	β
voda	1,09	1,17	0,47
metanol	0,54	0,86	0,75
etanol	0,60	0,98	0,66
n-propanol	0,52	0,84	0,90
i-propanol	0,48	0,76	0,84
n-butanol	0,47	0,84	0,84
i-butanol	0,40	0,69	0,80
t-butanol	0,41	0,42	0,93
n-pentanol	0,40	0,84	0,86
sirćetna kiselina	0,64	1,12	0,45
acetonitril	0,75	0,19	0,40
dioksan	0,55	0	0,37
n-heksan	-0,04	0	0
n-heptan	-0,08	0	0
DMSO	1	0	0,76
DMF	0,88	0	0,69
Hloroform	0,58	0,44	0

Tabela 5 – Regresioni koeficijenti Kamlet-Taft-ove solvatochromne jednačine za sve rastvarače

jedinjenje	$\nu_0 \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	$s \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	$a \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	$b \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd	F	Rastvarači izuzeti iz korelacije
1	32,078 ($\pm 0,136$)	1,989 ($\pm 0,197$)	0,409 ($\pm 0,145$)	0,708 ($\pm 0,200$)	0,938	0,225	66	-
2	31,587 ($\pm 0,156$)	2,767 ($\pm 0,227$)	/^a	0,992 ($\pm 0,229$)	0,949	0,258	80	-
3	32,402 ($\pm 0,056$)	1,504 ($\pm 0,081$)	0,386 ($\pm 0,060$)	0,546 ($\pm 0,082$)	0,982	0,092	237	-
4	32,539 ($\pm 0,060$)	1,364 ($\pm 0,088$)	0,350 ($\pm 0,064$)	0,509 ($\pm 0,089$)	0,975	0,100	168	-
5	32,483 ($\pm 0,069$)	1,740 ($\pm 0,100$)	0,132 ($\pm 0,073$)	0,520 ($\pm 0,101$)	0,974	0,114	161	-
6	31,749 ($\pm 0,070$)	2,044 ($\pm 0,102$)	0,217 ($\pm 0,075$)	0,767 ($\pm 0,103$)	0,982	0,116	241	-
7	31,674 ($\pm 0,061$)	1,385 ($\pm 0,089$)	0,094 ($\pm 0,065$)	0,274 ($\pm 0,090$)	0,964	0,101	115	-
8	31,136 ($\pm 0,204$)	2,687 ($\pm 0,299$)	0,489 ($\pm 0,241$)	0,424 ($\pm 0,315$)	0,911	0,339	41	sirćetna kiselina
9	/^a	/^a	/^a	/^a	/^a	/^a	/^a	-
10	31,930 ($\pm 0,075$)	1,036 ($\pm 0,074$)	0,051 ($\pm 0,038$)	/^a	0,953	0,056	74	heksan, heptan

r – koeficijent korelacije; sd – standardna devijacija; F – fišerov test tačne verovatnoće; a – male vrednosti sa velikom standardnom greškom

Dobijeni rezultati pokazuju postojanje dobre korelacije (0,911 – 0,982) apsorpcionih frekvencija ispitivanih derivata uracila i solvatochromnih parametara korišćenih rastvarača, uspostavljene primenom Kamlet-Taft-ovog modela, izuzev kod jedinjenja **9** gde nije dobijena dobra korelacija.

Iz tabele 5 se uočava da su dobijene najveće apsolutne vrednosti za koeficijent **s**, što ukazuje da polarizabilnost rastvarača ima najveći uticaj na solvatochromizam ispitivanih derivata uracila. Pozitivan predznak ispred odgovarajućih parametara (**s**, **a** ili **b**) označava da se može očekivati hipsokromno pomeranje, dok negativan predznak predstavlja indikaciju za batohromno pomeranje apsorpcionih maksimuma u slučaju porasta, kiselosti, baznosti ili polarizabilnosti rastvarača. Kod svih ispitivanih jedinjenja dobijen je pozitivan predznak koeficijentata **s**, **a** i **b** što je pokazatelj očekivanog hipsokromnog pomeranja njihovih apsorpcionih traka sa porastom kiselosti, baznosti i polarizabilnosti okolnog medijuma.

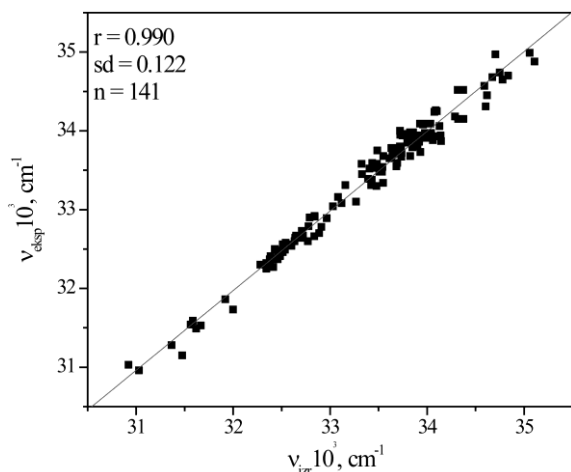
Uočljiviji uticaj prirode primenjenih rastvarača na solvatochromizam proučavanih uracila je urađen izračunavanjem procentnih udela pojedinih solvatochromnih parametara. Procentni udeli solvatochromnih parametara izračunatih na osnovu rezultata Kamlet-Taft-ovog modela prikazani su u tabeli 6 i

pokazuju da je po ovom modelu polarizabilnost između ispitivanih molekula i rastvarača najodgovornija za solvatochromno ponašanje ispitivanih jedinjenja, dok kisele i bazne osobine rastvarača imaju veoma mali uticaj na njihovo solvatochromno ponašanje.

Tabela 6 – Procentni udeli solvatochromnih parametara po Kamlet-Taft-ovom modelu

jedinjenje	Ps(%)	Pa(%)	Pb(%)
1	64,04	13,17	22,79
2	73,61	0,00	26,39
3	61,74	15,84	22,41
4	61,36	15,74	22,90
5	72,74	5,52	21,74
6	67,50	7,17	25,33
7	79,01	5,36	15,63
8	74,64	13,58	11,78
9	-	-	-
10	95,31	4,69	0,00

Dobijena linearna zavisnost između eksperimentalno dobijenih vrednosti apsorpcionih frekvencija, ν_{exp} i vrednosti koje su izračunate primenom jednačine 1, ν_{izr} (slika 4) potvrđuje ispravnost primenjenog Kamlet-Taft-ovog solvatochromnog modela za ispitivane derivate.

Slika 4 – Zavisnost v_{max} od v_{izr}

Primenom metode višestruke linearne korelacije po jednačini:

$$v = v_0 + d\delta_d + p\delta_p + h\delta_h \quad (2)$$

nastavljeno je detaljnije ispitivanje uticaja rastvarača na apsorpcione spektre derivata uracila, a u cilju da se utvrdi dominantnost vrste interakcija između ispitivanog jedinjenja i okolnog medijuma (interakcije rastvorak-rastvarač).

δ_d , δ_p , δ_h su Hansenovi parametri rastvarača koji opisuju jačinu disperzionih, dipolnih interakcija kao i mogućnost građenja vodonične veze, respektivno, a d , p i h su regresioni koeficijenti date jednačine.

Brojčane vrednosti korišćenih Hansenovih parametara date su u tabeli 7 [25].

Tabela 7 – Hansen-ovi parametri rastvarača

broj	rastvarač	δ_d	δ_p	δ_h
1	voda	15,5	16,0	42,3
2	metanol	15,8	8,8	19,4
3	etanol	14,7	12,3	22,3
4	n-propanol	16,0	6,8	17,4
5	i-propanol	15,8	6,1	16,4
6	n-butanol	16,0	5,7	15,8
7	i-butanol	15,1	5,7	15,9
8	t-butanol	16,0	5,7	15,8
9	n-pentanol	15,9	4,5	13,9
10	sičetna kiselina	14,5	8,0	13,5
11	acetoni-tril	15,3	18,0	6,1
12	dioksan	19,0	1,8	7,4
13	n-heksan	14,9	0	0
14	n-heptan	15,3	0	0
15	DMSO	18,4	16,4	10,2
16	DMF	17,4	13,7	11,3
17	hloroform	17,8	3,1	5,7

U tabeli 8 date su brojčane vrednosti dobijenih koeficijenata korelacije Hansen-ovih parametara sa vrednostima apsorpcionih frekvencija na maksimumu apsorpcije u ispitivanim rastvaračima.

Tabela 8 – Regresioni koeficijenti jednačine 2 za sve rastvarače

Jedinjenje	$v_0 \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	$d \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	$p \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	$h \cdot 10^3, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd	F	Rastvarači izuzeti iz korelacije*
1	25,096 (± 1,657)	0,465 (± 0,103)	0,064 (± 0,019)	0,051 (± 0,010)	0,914	0,311	32	7,10,12,15
2	25,702 (± 1,429)	0,429 (± 0,089)	0,064 (± 0,018)	0,050 (± 0,010)	0,902	0,330	34	10,12
3	28,905 (± 1,293)	0,243 (± 0,081)	0,054 (± 0,015)	0,038 (± 0,008)	0,893	0,250	28	10,12,15
4	29,270 (± 1,155)	0,228 (± 0,072)	0,049 (± 0,013)	0,034 (± 0,007)	0,896	0,223	29	10,12,15
5	29,516 (± 0,766)	0,213 (± 0,046)	0,051 (± 0,011)	0,033 (± 0,007)	0,895	0,220	34	10
6	28,578 (± 1,626)	0,270 (± 0,104)	0,052 (± 0,015)	0,032 (± 0,008)	0,893	0,242	25	10,12,15,17
7	29,115 (± 0,587)	0,174 (± 0,035)	0,048 (± 0,009)	0,022 (± 0,005)	0,906	0,168	39	10
8	26,112 (± 2,080)	0,342 (± 0,130)	0,119 (± 0,024)	0,043 (± 0,013)	0,890	0,402	27	10,12,15
9	28,131 (± 0,491)	/	0,037 (± 0,005)	0,009 (± 0,003)	0,904	0,083	22	10,12,16,17
10	29,982 (± 0,473)	0,129 (± 0,028)	0,032 (± 0,005)	0,012 (± 0,003)	0,896	0,092	26	10,12

* redni brojevi rastvarača prikazani su u tabeli 7

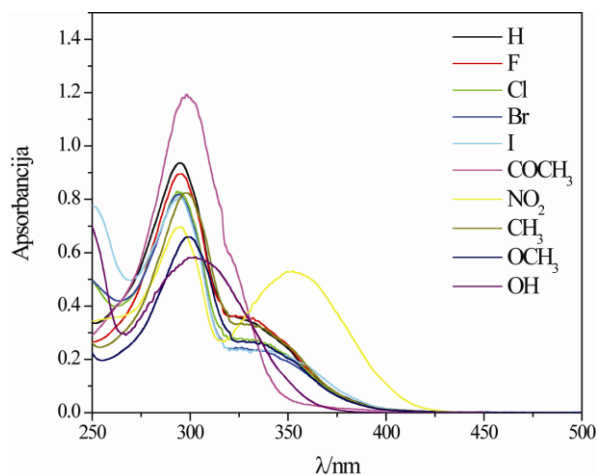
Na osnovu dobijenih vrednosti regresionih koeficijena izračunati su procentni udeli pojedinih parametara i rezultati su predstavljeni u tabeli 9. Dobijeni rezultati korelacija po jednačini 2 koji su prikazani u tabelama 8 i 9 ukazuju na to da su najdominantnije disperzione interakcije između ispitivanih derivata i korišćenih rastvarača, dok su dipolne interakcije kao i mogućnost građenja vodoničnih veza zastupljene u mnogo manjoj meri.

Tabela 9 – Procentni udeli parametra po jednačini 2

jedinjenje	Pd(%)	Pp(%)	Ph(%)
1	80,17	11,03	8,79
2	79,00	11,79	9,21
3	72,54	16,12	11,34
4	73,31	15,76	10,93
5	71,72	17,17	11,11
6	76,27	14,69	9,04
7	71,31	19,67	9,02
8	67,86	23,61	8,53
9	0,00	80,43	19,56
10	74,57	18,50	6,94

3.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre derivata uracila

Apsorpcioni spektri svih ispitivanih derivata novosintetisanih derivata uracila u etanolu, prikazani su na slici 5.



Slika 5 – Apsorpcioni maksimumi ispitivanih derivata uracila u etanolu

Sličan izgled apsorpcionih spektara dobijen je i u ostalim korišćenim rastvaračima. Prisustvo svih supstituenta na benzenovom prstenu dovode do manjeg ili većeg batohromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma u odnosu na nesupstituisano jedinjenje ($R = H$) što vidimo na slici 5 i podataka prikazanih u tabelama 2 i 3. Sa povećanjem sposobnosti supstituenta za odavanje elektrona ($-CH_3 < -OCH_3 < -OH$) uočava se veće pomeranje apsorpcionog maksimuma ka većim

talasnim dužinama tj. veće batohromno pomeranje. Isti trend se uočava i sa povećanjem sposobnosti supstituenata ka primanju elektrona ($-F < -I < -Cl \sim -Br < -COCH_3 \ll -NO_2$).

Kvantitativno se uticaj supstituenta, odnosno uticaj hemijske strukture ispitivanih derivata na njihovo spektralno ponašanje može tumačiti primenom *Hammett*-ove jednačine, korelacijom apsorpcionih frekvencija, ν_{max} , sa konstantom supstituenta, σ_p :

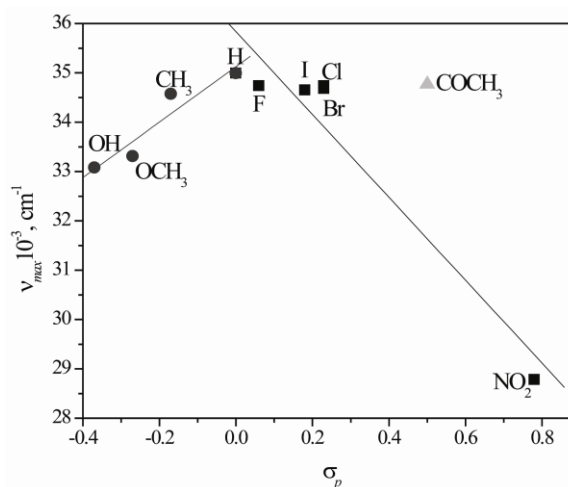
$$\nu_{max} = \nu_0 + \rho \cdot \sigma_p \quad (3)$$

gde je: ρ - reakciona konstanta koja predstavlja merilo osetljivosti reakcije na efekat supstituenta, σ_p - konstanta supstituenata koja opisuje elektronske efekte supstituenta kada se nalazi u *para* položaju u molekulu. Brojčane vrednosti *Hammett*-ove konstante supstituenta [26] date su u tabeli 10.

Tabela 10 – Vrednosti *Hammett*-ove konstante supstituenta, σ_p

supstituent	σ_p
H	0,00
F	0,06
Cl	0,23
Br	0,23
I	0,18
COCH ₃	0,50
NO ₂	0,78
CH ₃	-0,17
OCH ₃	-0,27
OH	-0,37

Na slici 6 je prikazana korelacija konstante supstituenata, σ_p sa apsorpcionim frekvencijama, ν_{max} dobijenim u vodi kao rastvaraču.



Slika 6 – Zavisnost apsorpcionih frekvencija, ν_{max} od konstante supstituenata, σ_p u vodi

Uočavaju se dve odvojene linearne zavisnosti između korelisanih veličina. Jedna korelira elektron-donore, a druga elektron-akceptore uz odstupanje vrednosti za 4-COCH₃ kao supstituent. Koeficijenti dobijenih linearnih korelacija za sve ostale rastvarače su predstavljeni u tabelama 11 i 12.

Tabela 11 – Koeficijenti linearne korelacije za elektron donorske supstituente

rastvarači	ν_0 (10^3 , cm^{-1})	ρ (10^3 , cm^{-1})	R	sd
voda	35,126	5,620	0,948	0,366
etanol	34,031	4,027	0,964	0,214
metanol	34,175	4,604	0,965	0,240
n-propanol	34,017	4,271	0,961	0,237
i-propanol	34,022	4,343	0,961	0,242
acetonitril	33,871	3,142	0,920	0,258
n-heksan	31,718	0,919	0,976	0,039
n-heptan	31,843	1,228	0,974	0,055
n-butanol	34,135	4,939	0,978	0,201
n-pentanol	33,812	3,773	0,923	0,304
dioksan	33,664	3,154	0,969	0,154
DMSO	34,465	4,209	0,921	0,344
i-butanol	34,089	4,808	0,975	0,212
t-butanol	34,006	4,844	0,974	0,215
sirćetna kiselina	34,144	4,010	0,964	0,212
DMF	34,663	4,719	0,941	0,329
Hloroform	33,367	2,442	0,946	0,162

Tabela 12 – Koeficijenti linearne korelacije za elektron-akceptorske supstituente

rastvarači	ν_0 (10^3 , cm^{-1})	P (10^3 , cm^{-1})	R	sd
voda	35,834	-8,395	-0,953	0,826
etanol	34,903	-7,756	-0,939	0,883
metanol	35,011	-7,507	-0,939	0,856
n-propanol	34,924	-8,009	-0,940	0,905
i-propanol	34,933	-7,803	-0,941	0,872
acetonitril	34,786	-7,340	-0,933	0,879
n-butanol	34,872	-7,912	-0,952	0,785
n-pentanol	34,629	-7,517	-0,917	1,012
dioksan	34,482	-7,548	-0,950	0,773
DMSO	35,460	-8,278	-0,955	0,793
i-butanol	34,809	-7,846	-0,950	0,797
t-butanol	34,757	-7,861	-0,951	0,793
sirćetna kiselina	34,954	-7,772	-0,945	0,832
DMF	35,578	-8,296	-0,961	0,741
Hloroform	34,613	-7,505	-0,952	0,746

Reakciona konstanta ρ , predstavlja merilo osetljivosti reakcije na efekat supstituenta. Ako su vrednosti reakcione konstante ρ velike, bilo da su pozitivne ili negativne, onda to ukazuje na značajne promene naelektrisanja na centralnom atomu funkcionalne grupe. Na osnovu dobijenih rezultata, prikazanih u tabelama 11 i 12, uočava se da se za elektron-akceptore kao supstituente dobijaju veće vrednosti za reakcionu konstantu ρ (tabela 10), u poređenju sa onim vrednostima dobijenim za elektron-donorske supstituente (tabela 12). Ovo ukazuje na činjenicu da na spektralno ponašanje ispitivanih derivata uracila veći uticaj imaju supstituenti koji poseduju mogućnost primanja elektrona.

4. ZAKLJUČAK

U ovom radu ispitivan je uticaj prirode rastvarača i supstituenta na apsorpcione spektre novosintetisanih derivata 6-(4-supstituisanih fenilimino)metil uracila. U cilju toga snimljeni su apsorpcioni spektri ispitivanih jedinjenja u opsegu od 200 nm do 500 nm u 17 različitih rastvarača: metanol, etanol, *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, *t*-butanol, sirćetna kiselina, *n*-pentanol, dejonizovana voda, acetonitril, *n*-heksan, *n*-heptan, dioksan i dimetil sulfoksid (DMSO), N,N-dimetilformamid (DMF) i hloroform.

Apsorpcioni spektri ispitivanih derivata uracila u oblasti od 200 nm do 500 nm u svim rastvaračima pokazuju dva apsorpciona maksimuma. Jedan apsorpcioni maksimum oko 220 nm, a drugi između 285 i 355 nm. Sa povećanjem polarnosti rastvarača dolazi do hipsokromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma. Solvatochromizam ispitivanih derivata tumačen je primenom *Kamlet-Taft*-ovog solvatochromnog modela. Dobijeni rezultati pokazuju da se očekuje hipsokromno pomeranje apsorpcionih maksimuma sa porastom polarizabilnosti, kiselosti i baznosti rastvarača u slučaju svih ispitivanih derivata sem za molekul koji ima 4-NO₂ supstituent za koji nije dobijena dobra korelacija. Polarizabilnost rastvarača ima najveći uticaj, dok kisele i bazne osobine rastvarača u dosta manjoj meri imaju uticaj na solvatochromno ponašanje ispitivanih molekula. Korelacija dobijenih apsorpcionih maksimuma sa Hansen-ovim parametrima rastvarača pokazuju da su najdominantnije disperzione interakcije između ispitivanih supstanci i korišćenih rastvarača, dok građenje vodoničnih veza i dipolne interakcije su zastupljene sa veoma malim udelima.

Ispitivanjem uticaja supstituenta na apsorpcione spektre 6-(4-supstituisanih fenilimino)metil uracila dokazano je da svi supstituenti dovode do manjeg ili većeg batohromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma. Sa povećavanjem sposobnosti supstituenta za odavanje ili primanje elektrona uočava se veće pomeranje apsorpcionog maksi-

muma ka većim talasnim dužinama. Utvrđeno je da elektron-akceptori kao supstituenti imaju mnogo veći uticaj na spektralno ponašanje ispitivanih derivata u odnosu na prisustvo elektron-donorskih supstituenata na benzenovom prstenu.

Zahvalnica

Ovi rezultati su deo projekta OI-172013 Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

5. LITERATURA

- [1] J.F.Henderson, A.R.P.Paterson (1973) *Nucleotide Metabolism*, Academic Press, New York.
- [2] A.M.Michelson (1963) *The Chemistry of Nucleosides and Nucleotide*, Academic Press, New York.
- [3] W.H. Prusoff, D.C. Ward (1976) Nucleoside analogs with antiviral activity, *Biochem Pharmacol*, 25(11), 1233-1239.
- [4] R. Nencka, I. Votruba, H. Hřebabecký, E. Tloušťová, K. Horská, M. Masojídková, A. Holý (2006) Design and synthesis of novel 5,6-disubstituted uracil derivatives as potent inhibitors of thymidine phosphorylase, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16(5), 1335-1337.
- [5] F. Corelli, M. Botta, A. Lossani, S. Pasquini, S. Spadari, F. Focher (2004) Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of novel uracil derivatives inhibiting human thymidine phosphorylase, *Farmaco*, 59 (12), 987-992.
- [6] E. Matyugina, A. Khandazhinskaya, L. Chernousova, S. Andreevskaya, T. Smirnova, A. Chizhov, I. Karpenko, S. Kochetkov, L. Alexandrov (2012) The synthesis and antituberculosis activity of 5'-nor carbocyclic uracil derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (22), 6680-6686.
- [7] S.M. El-Assouli (1985) The molecular basis for the differential sensitivity of B and T lymphocytes to growth inhibition by thymidine and 5-fluorouracil, *Leukemia Research* 9 (3), 391-398.
- [8] M. González-Barón, J. Feliu, I. de la Gándara, E. Espinosa, A. Colmenarejo, B. Martínez-Martínez, E. Blanco, C. García-Girón, F. Juárez, P. Garrido, A. Ordóñez, P. Zamora (1995) Efficacy of oral tegafur modulation by uracil and leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II study, *Eur. J. Cancer*, 31 (13), 2215-2219.
- [9] C. Villanueva, L. Chaigneau, A. Dufresne, A. Thierry Vuillemin, U. Stein, M. Demarchi, F. Bazan, T. N'Guyen, X. Pivot (2011) Phase II trial of paclitaxel and uracil-tegafur in metastatic breast cancer. TEGATAX trial, *The Breast* 20 (4), 329-333.
- [10] G.A. Kim, Y. Sun, J.G. Song, H. Bae, J.H. Kim, S.T. Kwon (2009) Properties of cold-active uracil-DNA glycosylase from *Photobacterium caryovae* GMD509, and its PCR application for carryover contamination control, *Enzyme Microb. Tech.*, 44(5), 263-268.
- [11] P. Koistinen, E. Eerola, J.A. Vilpo (1987) Uracil-DNA glycosylase activity in human acute leukemia, *Leukemia Res.*, 11 (6) 557-563.
- [12] P. Koistinen, E. Eerola, J.A. Vilpo (1986) Uracil-DNA glycosylase activity in chronic lymphoproliferative disorders, *Leukemia Res.*, 10 (11), 1307-1311.
- [13] M. Goodarzi, M.P. Freitas, R. Jensen (2009) Ant colony optimization as a feature selection method in the QSAR modeling of anti-HIV-1 activities of 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives using MLR, PLS and SVM regression, *Chemom. Intell. Lab. Sys.*, 98 (2), 123-129.
- [14] V. Malik, P. Singh, S. Kumar (2006) Unique chlorine effect in regioselective one-pot synthesis of 1-alkyl-/allyl-3-(o-chlorobenzyl) uracils: anti-HIV activity of selected uracil derivatives, *Tetrahedron*, 62 (25), 5944-5951.
- [15] X. Xu, S. Chen, W. Tang, Y.J. Qu, X. Wang (2013) Synthesis and Application of Uracil Derivatives as Novel Thermal Stabilizers for Rigid Poly(vinyl chloride), *Polym. Degrad. Stabil.*, 98, 659-665.
- [16] J.P. Stewart (2007) Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements, *J. Mol. Mod.*, 13 (12), 1173-1213.
- [17] A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli (2004) VEGA – An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming, *J. Comput. Aid. Mol. Des.* 18 (3), 167-173.
- [18] Gaussian 03, Revision C.02, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, T. Vreven Jr., K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M.W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.
- [19] A. Antić-Jovanović (2006) *Molekulska spektroskopijska-spektrohemijski aspekti*, Fakultet za fizičku hemiju, Beograd.
- [20] Ch.Reichardt (2003) *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Third, Updated and Enlarged Edition:WILEY – VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim.
- [21] M.J. Kamlet, J.M. Abboud, M.H. Abraham, R.W. Taft (1983) Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters, ρ , a , and b , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation, *J. Org. Chem.*, 48, 2877-2877.

- [22] M.J. Kamlet, R.W. Taft (1976) The solvatochromic comparison method. 1. The beta-scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) basicities, J. Am. Chem. Soc., 98 (2), 377-383.
- [23] M.J. Kamlet, J.L.M. Abboud, R.W. Taft (1977) The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities, J. Am. Chem. Soc., 99(18), 6027-6038.
- [24] R.W. Taft, J.L.M. Abboud, M.J. Kamlet (1981) Solvatochromic comparison method. 20. Linear solvation energy relationships. 12. The $d\delta$ term in the solvatochromic equations, J. Am. Chem. Soc. 103 (5), 1080-1086.
- [25] Ch.M. Hansen (2007): Solubility parameters, Lavoisier CRC Press, Inc., Boca Raton FL.
- [26] L.P. Hammett (1937) The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivative, J. Am. Soc. 59, 96-103.

ABSTRACT

STUDYING OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF NEWLY SYNTHESIZED URACIL DERIVATIVES

Uracil derivatives are potentially biologically active compounds, so the investigation of their physical and chemical properties is very important for their further application. In this work a series of newly synthesized derivatives of uracil was investigated by applying the spectrophotometric method. The absorption spectra were recorded in seventeen solvents with different properties. The effect of solvent was interpreted by Kamlet-Taft solvatochromic model. The dominance and the types of interactions that occur between the investigated derivatives and solvent were interpreted by applying the multiple linear correlation obtained values of absorption maxima and Hansen's solvent parameters. In addition to the effect of solvent, the influence of substituents in the molecule on absorption spectra was studied by applying Hammett equation.

Keywords: *uracil derivatives, solvatochromism, effect of substituents, spectrophotometry, correlation analysis*

Scientific paper

Paper received: 12. 03. 2015.

Paper accepted: 23. 04. 2015.

Paper is available on the website: www.idk.org.rs/casopis