

ОДРЕЂИВАЊЕ ЈОНИЗАЦИОНИХ КОНСТАНТИ ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА МОНОКАРБОХИДРАЗОНА

DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS OF SELECTED MONOCARBOHYDRAZONE DERIVATIVES

Горана Мрђан¹
Татјана Вербић²
Оливера Марковић³
Ђенђи Ваштаг¹
Сузана Апостолов¹
Борко Матлијевић¹

¹Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Департаман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Трг Доситеја Обрадовића 3, 21000 Нови Сад, Србија
²Универзитет у Београду, Хемијски факултет, Студентски прг 12-16, 11000 Београд, Србија
³Центар за хемију, Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију – Институт од националног значаја за Републику Србију, Негошева 12, 11000 Београд, Србија

e-mail:
gorana.mrdjan@dh.uns.ac.rs

САЖЕТАК

Деривати карбохидразона представљају веома значајна једињења за проучавање с обзиром да многа од њих показују веома изражену биолошку активност. Познавање јонизационог стања функционалних група присутних у молекулу је од виталног значаја за разумевање фармакокинетичких и фармакодинамичких особина новосинтетисаних једињења. Један од важнијих физичко-хемијских параметара, киселинска константа (pK_a), може да послужи као молекулски дескриптор за повезивање односа структуре и активности једињења, што може указивати на даљу потенцијалну примену новосинтетисаних деривата. У овом раду, применом потенциометријске методе, одређене су киселинске константе за тринаест синтетисаних једињења из серије монокарбохидразона у циљу добијања информација о њиховим јонизационим стањима при одређеним условима.

ABSTRACT

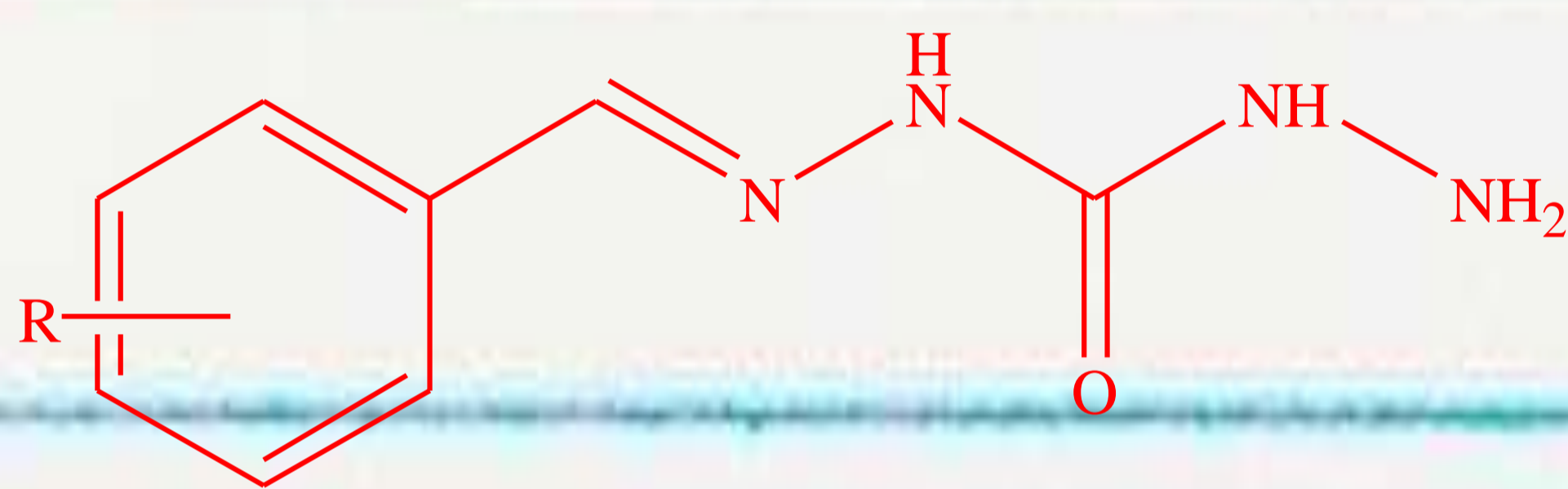
Carbohydrazone derivatives represent a very significant class of compounds due to their wide biological activity. Ionization states of functional groups present in the molecule are of vital importance for understanding of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the newly synthesized compounds. One of the physicochemical parameters, the ionization constant (pK_a), can be used as a molecular descriptor in order to relate structure and activity of a compound, which may indicate further potential application of newly synthesized derivatives. In this work, ionization constants of thirteen monocarbohydrazone derivatives were determined using potentiometric method, in order to obtain information about their ionization states under certain conditions.

УВОД

До сада испитани деривати карбохидразона су показали добру биолошку активност попут антимикробне,¹⁻³ антиоксидативне,^{2,4} антиканцерне⁵ и других активности. Физичко-хемијска карактеризација новосинтетисаних деривата је од великог значаја за предвиђање потенцијалне биолошке активности једињења или њихове даље примене. Како деловање неке супстанце у великом проценту зависи од јонизационог стања у коме се она налази у раствору, један од важнијих физичко-хемијских параметара јесте јонизациона константа једињења (pK_a). Одређивање pK_a вредности је значајно у многим истраживачким областима, попут фармацеутских студија, у којима је познавање јонизационог стања одређене функционалне групе пресудно за разумевање фармакокинетичких и фармакодинамичких својстава новосинтетисаних лекова.⁶ Такође, јонизационе константе могу послужити као молекулски дескриптори за описивање односа структуре и активности једињења (SAR – Structure Activity Relationship),⁷ као и за предвиђање ADMET својстава (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) потенцијално биолошки активних једињења.⁸

У овом раду, методом потенциометријских титрација су одређене јонизационе константе за тринаест деривата монокарбохидразона чија је структура дата на Слици 1. Добијене вредности упоређене су са теоријским јонизационим константама, добијеним теоријским израчунавањима помоћу програма ADMET predictor.⁹

ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО



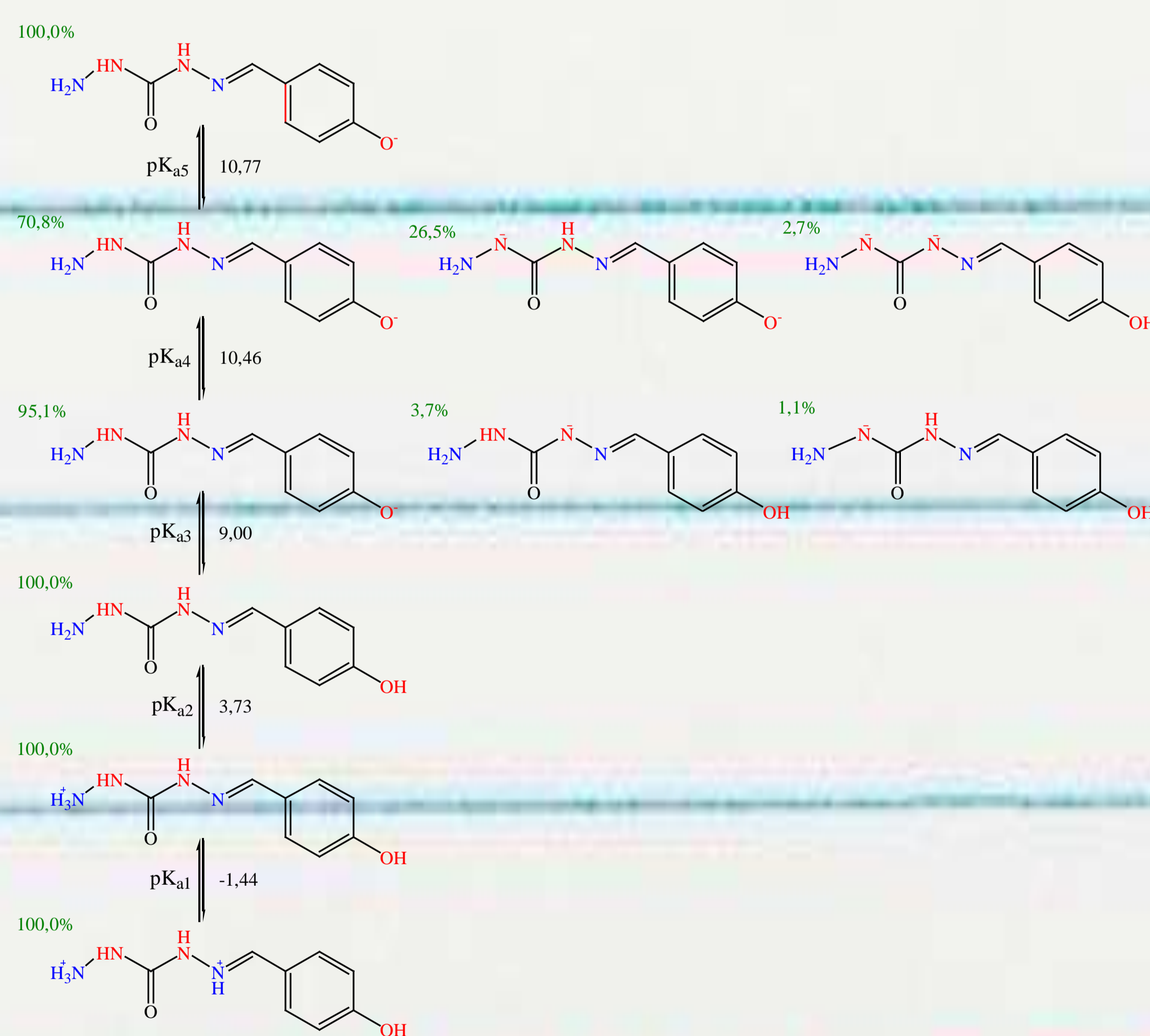
Слика 1. Структура и састав испитиваних једињења, где је R = H (1), 2-OH (2), 3-OH (3), 4-OH (4), 2-CH₃ (5), 3-CH₃ (6), 2-NO₂ (7), 2-OCH₃ (8), 3-OCH₃ (9), 4-OCH₃ (10), 4-Cl (11), 4-Br (12) и 4-F (13)



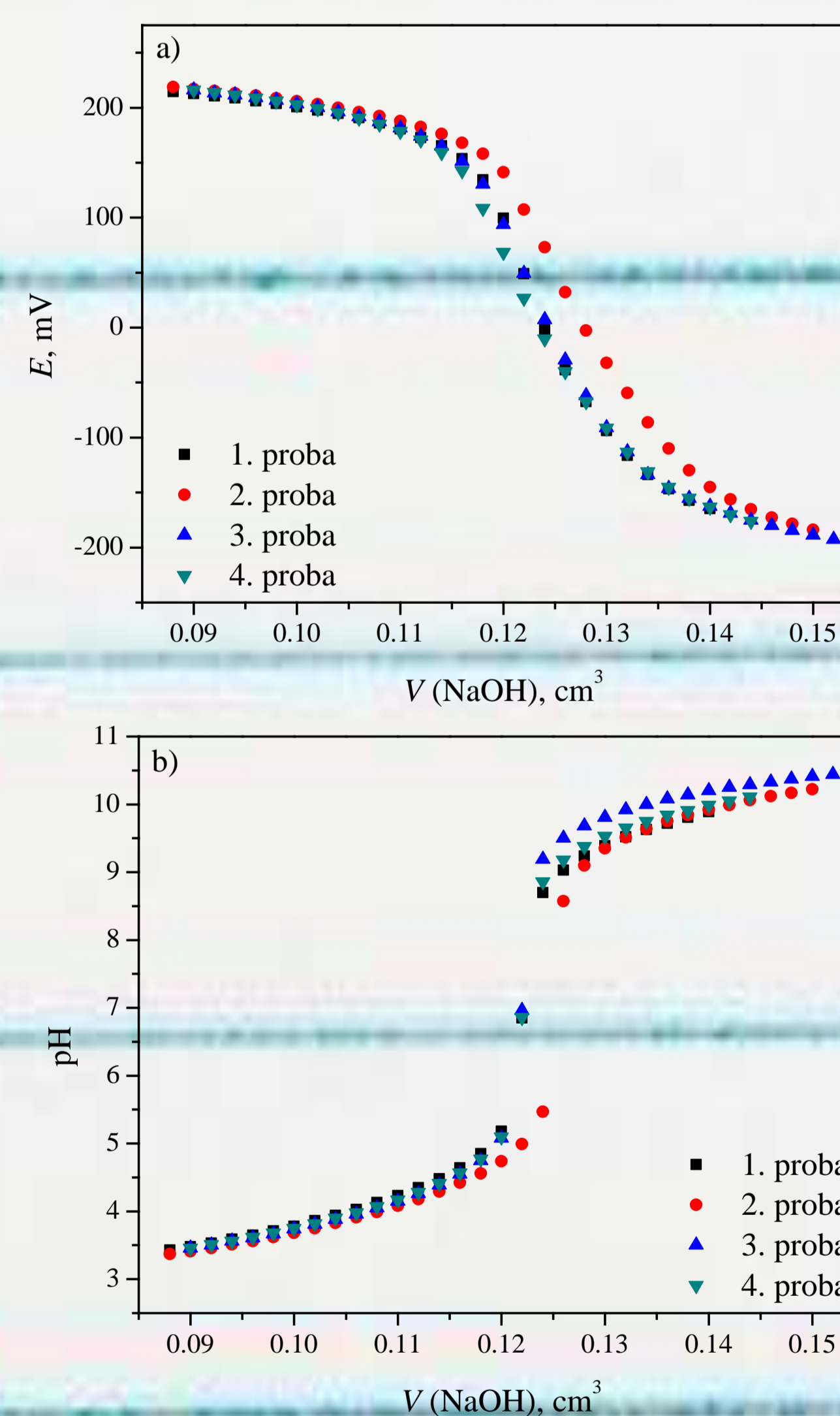
Слика 2. Апаратура за потенциометријско одређивање

Јонизационе константе деривата монокарбохидразона су одређене потенциометријским титрацијама аутоматским титратором CRISON PH-Burette 24 2S, 3.0, са комбинованом микроелектродом CRISON 50 29 (Слика 2). Цео систем је калибрисан *Gran*-овом методом, употребом софтверског пакета GLEE (GLass Electrode Evaluation).¹⁰ Из експерименталних података, утрошка титрационог средства (V_{NaOH} , cm³) и промене потенцијала стаклене електроде у току титрације (E , mV), добијају се подаци који се даље користе за израчунавање pK_a вредности у програму HYPERQUAD 2008.¹¹

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА



Слика 3. Шема места јонизације једињења 4 (ADMET predictor)



Табела 2. Предвиђене и експериментално одређене јонизационе константе монокарбохидразона

Једињење	Предвиђене pK_a	Експерименталне pK_a ($\pm \sigma$)
1	3,67	3,69 \pm 0,04
2 ¹³	3,51	3,44 \pm 0,05
	8,94	9,38 \pm 0,05
3	3,52	3,51 \pm 0,08
	9,11	10,35 \pm 0,09
4	3,73	3,97 \pm 0,08
	9,00	9,10 \pm 0,10
5	3,75	3,36 \pm 0,11
6	3,79	3,36 \pm 0,04
7	3,07	3,89 \pm 0,11
8	3,73	3,57 \pm 0,03
9	3,71	3,87 \pm 0,03
10	3,81	3,65 \pm 0,07
11	3,31	3,41 \pm 0,05
12	3,59	3,67 \pm 0,03
13	3,69	3,75 \pm 0,07

Слика 2. Титрационе криве једињења 4 (а – промена потенцијала у зависности од додате запремине титрационог средства; б – промена pH вредности у зависности од додате запремине титрационог средства)

ЗАКЉУЧАК

У овом раду су, применом методе потенциометријских титрација, одређене јонизационе константе за тринаест деривата монокарбохидразона. На самом почетку pK_a вредности су теоријски израчунате помоћу програма ADMET predictor ради једноставнијег подешавања експерименталних параметара за титрацију. Експериментално одређене вредности pK_a су показале добро слагање са теоријски предвиђеним и за слободну амино групу крећу се у опсегу 3,36 – 3,97. Веома блиске вредности pK_a ($-\text{NH}_2/-\text{NH}_3^+$) доводе до закључка да врста и положај супституента присутног на бензенском прстену монокарбохидразона немају великог утицаја на вредности јонизационих константи испитиваних деривата. Познавање ових фундаменталних података о новосинтетисаним једињењима има велики значај за њихову даљу примену и потенцијалну активност.

ЗАХВАЉНИЦА

Истраживања је финансирао Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (Ев. бр. уговора: 451-03-68/2020-14/200125, 451-03-68/2020-14/200026 и 451-03-68/2020-14/200168).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] S. Eswaran, et al., *Design and synthesis of some new quinoline-3-carbohydrazone derivatives as potential antimycobacterial agents*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. XX-3 (2010) 1040–1044.
- [2] G. Kiran, et al., *Synthesis, characterization, and antimicrobial and antioxidant activities of novel bis-isatin carbohydrazone derivatives*, Toxicological and Environmental Chemistry, Vol. XCV-3 (2013) 367–378.
- [3] A.R. Božić, et al., *Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of carbohydrazones*, Journal of the Serbian Chemical Society, Vol. LXXXII-5 (2016) 495–508.
- [4] Y. Harinath, et al., *Synthesis, spectral characterization and antioxidant activity studies of a bidentate Schiff base, 5-methyl thiophene-2-carboxaldehyde-carbohydrazone and its Cd(II), Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes*, Spectrochimica Acta – Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, Vol. CI (2013) 264–272.
- [5] A. Božić, et al., *Quinoline based mono- and bis-(thio)carbohydrazones: Synthesis, anticancer activity in 2D and 3D cancer and cancer stem cell models*, RSC Advances, Vol. VI-106 (2016) 10476–10478.
- [6] A. Avdeef, et al., *pH-metric log P 11, pKa determination of water-insoluble drugs in organic solvent-water mixtures*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. XX-4 (1999) 631–641.
- [7] S. Šengan, et al., *Correlation between structure, retention, property, and activity of biologically active relevant 1,7-bis(aminoalkyl)thiazochrysenes derivatives*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. LXXII (2013) 231–239.
- [8] A. Avdeef, *Absorption and Drug Development*, 2nd Edition, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2012.
- [9] ADMET Predictor, Simulations Plus, Inc, Lancaster, CA, USA, ver. 8.0, (2016).
- [10] P. Gans, and B. O'Sullivan, *GLEE, a new computer program for glass electrode calibration*, Talanta, Vol. LI-1 (2000) 33–37.
- [11] P. Gans, et al., *Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs*, Talanta, Vol. XLIII-10 (1996) 1739–1753.