
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ

НАУЧНИ СКУПОВИ

Књига LIV

ОДЈЕЉЕЊЕ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИХ И ТЕХНИЧКИХ НАУКА

Књига 45

САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ



Бања Лука 2021.

Научни скуп
САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ
Зборник радова

ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS OF THE REPUBLIC OF SRPSKA

SCIENTIFIC CONFERENCES

Book LIV

DEPARTMENT OF NATURAL-MATHEMATICAL AND TECHNICAL SCIENCES

Book 45

CONTEMPORARY MATERIALS

EDITORIAL BOARD

Academician Rajko Kuzmanović, academician Slobodan Remetić,
academician Vaskrsija Janjić, academician Dragoljub Mirjanić,
academician Branko Škundrić

EDITOR IN CHIEF

Academician Rajko Kuzmanović

EDITOR

Academician Dragoljub Mirjanić



Banja Luka 2021

АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ

НАУЧНИ СКУПОВИ
Књига LIV

ОДЈЕЉЕЊЕ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИХ И ТЕХНИЧКИХ НАУКА
Књига 45

САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ

РЕДАКЦИОНИ ОДБОР

Академик Рајко Кузмановић, академик Слободан Реметић,
академик Васкрсија Јањић, академик Драгољуб Мирјанић,
академик Бранко Шкундрић

ГЛАВНИ УРЕДНИК

Академик Рајко Кузмановић

ОДГОВОРНИ УРЕДНИК

Академик Драгољуб Мирјанић



БањаЛука 2021.

ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР
НАУЧНОГ СКУПА

Академик Драгољуб Мирјанић, председник
Академик Васкрсија Јањић, потпредседник
Академик Рајко Кузмановић
Мр Срђан Рајчевић
Академик Бранко Шкундрић
Академик Неђо Ђурић
Проф. др Есад Јакуповић, дописни члан АНУРС-а
Проф. др Лудвик Топлак
Проф. др Зоран Рајилић
Проф. др Владо Ђајић
Проф. др Саша Вујновић

НАУЧНИ ОДБОР
НАУЧНОГ СКУПА

Академик Драгољуб Мирјанић, АНУРС
Академик Бранко Шкундрић, АНУРС
Академик Јован Шетрајчић, АНУРС
Академик Томислав Павловић (Србија)
Академик Неђо Ђурић, АНУРС
Проф. др Есад Јакуповић, дописни члан АНУРС-а
Академик Ростислав Андриевски (Русија)
Академик Милан Дамњановић, САНУ(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 Миомир Павловић, (Источно Сарајево)
Проф. др Перо Дугић, (Бања Лука)
Проф. др Дубравка Марковић, (Србија)

ОДРЕЂИВАЊЕ ЈОНИЗАЦИОНИХ КОНСТАНТИ ОДАБРАНИХ ДЕРИВАТА МОНОКАРБОХИДРАЗОНА

Горана Мрђан¹, Татјана Вербић², Оливера Марковић³,
Ђенђи Ваштаг¹, Сузана Апостолов¹, Борко Матијевић¹

¹Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Нови Сад, Србија,

²Универзитет у Београду – Хемијски факултет, Београд, Србија

³Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију, Београд, Србија

Апстракт: 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.

Кључне ријечи: киселинске константе, молекулски дескриптори, монокарбохидразони, потенциометрија.

1. УВОД

Карбохидразони представљају деривате угљене киселине добијене реакцијом кондензације карбохидразида са карбонилним једињењима, алдехидима и кетонима. У зависности од реакционих услова могу настати моно- и бисупституисани хидразони. Под контролисаним условима, кондензацијом само једног слободног аминског краја карбохидразида, настају монокарбохидразони. До сада испитани деривати карбохидразона су показали добру биолошку активност попут антимицробне, [1-3] антиоксидативне, [2-4] антиканцерне [5] 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

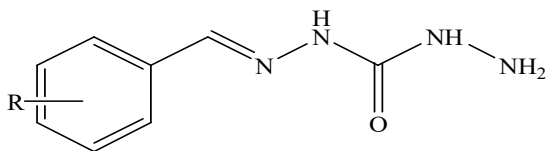
великом проценту зависи од јонизационог стања у коме се она налази у раствору, један од важнијих физичко-хемијских параметара јесте јонизациона константа једињења (pK_a). Одређивање pK_a вредности је значајно у многим истраживачким областима, попут фармацеутских студија, у којима је познавање јонизационог 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 монокарбохидраzone. Добијене вредности упоређене су са теоријским јонизационим константама, добијеним теоријским израчунавањима помоћу програма ADMET *predictor*. [9]

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО

Јонизационе константе деривата монокарбохидраzone су одређене потенциометријским титрацијама аутоматским титратором *CRISON PH-Burette 24 2S, 3.0*, са комбинованом микроелектродом *CRISON 50 29*. Цео систем је калибрисан *Grann*-овом методом, употребом софтверског пакета GLEE (GLass Electrode Evaluation).[10] Из експерименталних података, утрошка титрационог средства (V_{NaOH} , cm^3) 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] Основни раствори испитиваних монокарбохидраzone, чије су структуре приказане у Табели 1., припремљени су у смеси метанола и воде (1:1) растварањем тачно одмерене масе суве супстанце у метанолу и допуњавањем $0,2 \text{ moldm}^{-3}$ раствором натријум-хлорида ради подешавања константне јонске јачине раствора ($I = 0,1 \text{ moldm}^{-3}$). Концентрација испитиваних једињења је била у опсегу $(4,80 - 6,55) \times 10^{-4} \text{ moldm}^{-3}$. Свакој проби ($V = 4,00 \text{ cm}^3$) је додата одређена запремина стандардног раствора хлороводоничне киселине ($n_{HCl}: n_{supst} \sim 1,2:1$) и раствори су титровани у струји аргона стандардним раствором натријум-хидроксида у распону рН вредности 2,50 – 12,20, при температури од 25 ± 1 °C. Запремина инкремената титрационог средства је износила $2,0 \text{ mm}^3$. Припремљени раствор натријум-хидроксида ($c = 0,0972 \text{ moldm}^{-3}$) је стандардизован титрацијом калијум-хидрогенфталата, док је раствор хлороводоничне киселине ($c = 0,0951 \text{ moldm}^{-3}$) стандардизован раствором натријум-хидроксида.

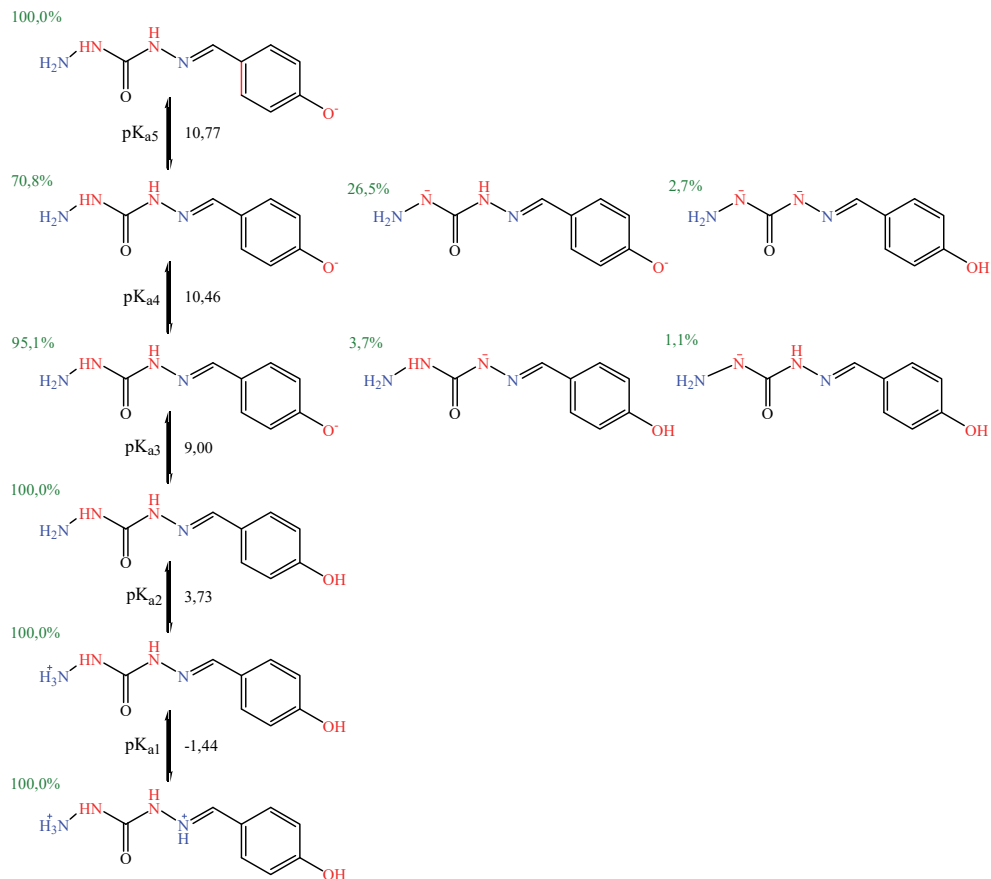
Табела 1. Структуре и ознаке испитиваних монокарбохидразона



Ознака једињења	Супституент (R)
1	H
2	2-OH
3	3-OH
4	4-OH
5	2-CH ₃
6	3-CH ₃
7	2-NO ₂
8	2-OCH ₃
9	3-OCH ₃
10	4-OCH ₃
11	4-Cl
12	4-Br
13	4-F

3. РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Пре самог експерименталног одређивања, pK_a вредности монокарбохидразона су теоријски израчунате помоћу програма *ADMET predictor*. Овако добијене вредности су од великог значаја јер се помоћу њих једноставније подешавају експериментални параметри за титрацију, али и модели који се праве за анализу података и добијање pK_a вредности у програму *HYPER-QUAD 2008*. *ADMET predictor* узима у обзир сва могућа места јонизације испитиване супстанце, независно од реалне скале pH вредности и даје добар редослед јонизације, као и вероватноћу постојања одговарајућих облика испитиваног једињења у зависности од вредности pK_a . Као пример, на слици 1. је приказана шема места јонизације за једињење 4, добијена поменутиим програмом.

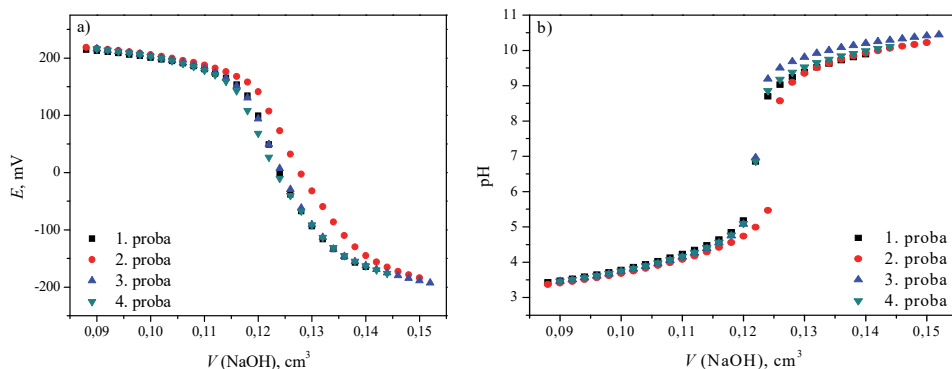


Слика 1. Шема места јонизације једињења 4 (ADMET predictor)

Са слике 1. се може уочити да програм предвиђа пет јонизационих константи за дато једињење. Како мерење рН вредности стакленом (комбинованом) електродом није довољно прецизно у изразито киселој средини (доња граница поузданог мерења рН вредности: 1,5 – 1,8), одређивања су вршена у опсегу рН од 2,50 до 12,20. Узимајући у обзир да pK_a вредности амидних атома азота нису испод [11], а поштујући правило код одређивања јонизационих константи потенциометријским титрацијама – $\text{pK}_a > -\log c$ (где c представља концентрацију испитиваног једињења), [12] експериментално су одређене само оне константе које испуњавају наведене услове. Код свих једињења су одређене јонизационе константе слободне амино групе монокарбохидразона, док су код једињења 2 – 4 (супституент-ОН) одређене и јонизационе константе фенолне групе.

За сваки дериват су урађене по четири пробе, а резултат је представљен у виду њихове средње вредности. На слици 2. су као пример приказане титрационе криве једињења 4. Прва слика (а) представља промену потенцијала (E ,

mV) у зависности од додате запремине раствора натријум-хидроксида, док је на другој слици (б) приказана зависност рН вредности од запремине додатог титрационог средства. Теоријски предвиђене вредности јонизационих константи, као и експериментално одређене pK_a вредности за сва испитивана једињења су дате у Табели 2.



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

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	$3,75 \pm 0,07$

Посматрањем вредности у Табели 2. се може уочити да су експериментално добијене јонизационе константе у сагласности са оним предвиђеним програмом ADMET *predictor*. Вредности pK_a слободне аминок групе за сва испитивана једињења су међусобно веома блиске и крећу се у опсегу pK_a ($-\text{NH}_2/-\text{NH}_3^+$) = 3,36 – 3,97. Овако добијени резултати воде до закључка да врста и положај супституента присутног на бензеновом прстену немају великог утицаја на вредности јонизационих константи аминок групе монокарбохидразона. Разлог томе је превелика удаљеност присутних супституената од јонизационог центра, те долази до слабљења преноса њихових електронских ефеката кроз молекул.

4. 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.

За сва једињења су одређене јонизационе константе слободне аминок групе монокарбохидразона, док су код деривата са хидроксилном групом као супституентом одређене и pK_a фенолне групе. Експериментално одређене вредности pK_a су показале добро слагање са теоријски предвиђеним и за слободну аминок 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 бензеновом прстену монокарбохидразона немају великог утицаја на вредности јонизационих константи испитиваних деривата. Овакав резултат се може објаснити чињеницом да су присутни супституенти исувише удаљени од јонизационог центра, те долази до слабљења њиховог ефекта. Познавање ових фундаменталних података о новосинтетисаним једињењима има велики значај за њихову даљу примену и потенцијалну активност.

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 (2017) 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) 10476–104781.

[6] A. Avdeef, et al., *pH-metric log P 11. pK_a 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)diazachrysene 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.

[12] A. Albert and E. P. Serjeant, *The determination of ionization constants: A laboratory manual*, 3rd Edition, Chapman and Hall, New York 1984.

[13] A. R. Božić, et al., *A detailed experimental and computational study of monocarbohydrazones*, Arabian Journal of Chemistry, Vol. XIII–1 (2020) 932–953.

ЗАХВАЛНИЦА

Истраживања је финансирало 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).

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

DETERMINATION OF IONIZATION CONSTANTS OF SELECTED MONOCARBOHYDRAZONE DERIVATIVES

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.

Key words: ionization constants, monocarbohydrazones, molecular descriptors, potentiometry.

САВРЕМЕНИ МАТЕРИЈАЛИ
Зборник радова

Издавач
АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЈЕТНОСТИ
РЕПУБЛИКЕ СРПСКЕ

ЗА ИЗДАВАЧА
Академик Рајко Кузмановић

ТЕХНИЧКО УРЕЂЕЊЕ
Весна Шобот

ШТАМПА
Графомарк, Лакташи



ЗА ШТАМПARIЈУ
Јелена Милинчић

ТИРАЖ
300 КОМАДА

Бања Лука, 2021.

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

620.1(082)

МЕЂУНАРОДНИ научни скуп Савремени материјали (13 ; 2020 ;
Бања Лука)

Савремени материјали : [зборник радова] / [Међународни
научни скуп], Бања Лука, [11. септембар 2020. године] ; редакциони
одбор Рајко Кузмановић ... [и др.] ; главни уредник Рајко
Кузмановић ; одговорни уредник Драгољуб Мирјанић. - Бања Лука :
Академија наука и умјетности Републике Српске, 2021 (Лакташи :
Графомарк). - 422 стр. : илустр. ; 24 см. - (Научни скупови ; књ. LIV.
Одјељење природно-математичких и техничких наука ; књ. 45)

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

ISBN 978-99976-42-40-0

COBISS.RS-ID 130944001