



UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu
životne sredine



Gorana S. Mrđan

**SINTEZA I FIZIČKO-HEMIJSKA
KARAKTERIZACIJA *N*-AROMATIČNIH
MONOSUPSTITUISANIH DERIVATA
KARBOHIDRAZONA I TIOKARBOHIDRAZONA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Novi Sad, 2020.

Ova doktorska disertacija je rađena na Katedri za analitičku hemiju, Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematičkog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu, u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Pre svega, želim da se zahvalim mentoru dr Borku Matijeviću što me je prihvatio kao svog prvog doktoranda, uveo u naučne vode i nesebičnim savetima i zalaganjem pomogao da ova disertacija bude kvalitetnija.

Zahvaljujem se profesorici dr Đeđi Vaštag, najpre za zdravo radno okruženje, a zatim i za sve savete i pomoć u toku doktorskih studija i prilikom izrade teze.

Profesorici dr Tanji Verbić i njenoj saradnici Oliveri Marković jedno veliko hvala za divnu saradnju, svu pruženu pomoć i što su činile da svaki dan proveden u Beogradu bude prijatan.

Koleginici dr Aleksandri Božić i profesoru dr Aleksandru Marinkoviću se zahvaljujem na pravom usmerenju na samom početku izrade eksperimentalnog dela disertacije, svim savetima i nesebičnoj pomoći.

Zahvaljujem se kolegama dr Branku Kordiću i Dušanu Škoriću na snimljenim FT-IR, odnosno NMR spektrima.

Dragim kolegicama dr Mileni Rašeti i dr Sanji Vlasisavljević hvala na stečenom znanju kada je u pitanju određivanje antioksidativnog potencijala jedinjenja.

Našim kristalografima dr Mirjani Radanović, profesorici dr Ljiljani Vojinović-Ješić i dr Marku Rodiću se zahvaljujem na svemu što su me naučili i tako doprineli kvalitetu disertacije.

Kolegama sa Departmana za biologiju i ekologiju, dr Petru Kneževiću, Isidori Nikolić i Dini Tenji, dugujem zahvalnost za pomoć prilikom ispitivanja antimikrobne aktivnosti i citotoksičnosti derivata sintetisanih u okviru disertacije.

Profesoru dr Milošu Milčiću i kolegici Ivani Stojiljković hvala što su me nesebično uveli u svet molekuskog modelovanja, kao i na svojoj pomoći prilikom izrade i tumačenja rezultata.

Našim laborantkinjama Moniki, Milici, Jelici i Desi hvala za divnu saradnju prilikom izvođenja laboratorijskih vežbi i što su učinile da se na četvrtom spratu osećam kao kod kuće.

Mom asistentu, dr Suzani Apostolov, toliko hvala za sve, da ne može da stane u sve redove ove teze.

Veliku zaslugu za to gde sam sada dugujem mojim kolegama sa osnovnih studija Sanji, Igoru, Bošku, Nenadu i Kristini koji nisu dozvolili da budem samo prosečan student.

Na kraju, još jednom dižem pesnicu u vazduh i kažem najveće hvala mojim Mrđanima koji su uvek bili uz mene.

„... Izbroj u sebi do deset i to u večnost pretvori. I sve što žmureći smisliš ostaće zauvek tako.“

Gorana Mrđan

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DEO	5
2.1. Pojam, struktura, svojstva, dobijanje i primena (tio)karbohidrazida	5
2.1.1. Sinteza i fizičko-hemijska svojstva (tio)karbohidrazida	6
2.1.2. Reakcije karbohidrazida i tiokarbohidrazida sa karbonilnim jedinjenjima	8
2.1.3. Dobijanje <i>N</i> -benziliden supstituisanih (tio)karbohidrazona	9
2.1.4. Strukturne karakteristike mono(tio)karbohidrazona	10
2.1.5. Primena (tio)karbohidrazida i njihovih derivata	11
2.1.6. Primena (tio)karbohidrazona	12
2.2. Spektrofotometrijska analiza	14
2.2.1. Uticaj rastvarača na UV–Vis apsorpcione spektre organskih molekula	14
2.2.1.1. Solvatohromni modeli	17
2.2.1.2. <i>Hansen</i> -ovi parametri rastvarača	21
2.2.2. Uticaj molekulske strukture na reaktivnost organskih molekula	21
2.2.2.1. Primena <i>Hammett</i> -ove jednačine	26
2.3. Molekulsko modelovanje	28
2.3.1. Teorija funkcionala gustine (DFT – <i>Density Functional Theory</i>)	30
2.3.2. Grafički modeli – molekulske orbitale	34
2.4. Rendgenska strukturna analiza	37
2.4.1. Određivanje strukture monokristala	38
2.4.2. Redukcija podataka i utičnjavanje kristalne strukture	39
2.5. Određivanje jonizacionih konstanti	40
2.5.1. Potencimetrijska određivanja jonizacionih konstanti	41
2.5.2. Spektrofotometrijsko određivanje jonizacionih konstanti	44
2.6. Antioksidativna aktivnost	45
2.6.1. DPPH metoda	47
2.6.2. ABTS metoda	48
2.6.3. FRAP metoda	48
2.6.4. ORAC metoda	49
2.7. Antimikrobna aktivnost	50
2.8. Određivanje citotoksičnosti	52
2.9. Hemometrijska analiza	54
2.9.1. Analiza glavnih komponenti	55
2.9.2. Klaster analiza	57

3. EKSPERIMENTALNI DEO	59
3.1. Sinteza mono(tio)karbohidrazona	60
3.1.1. Sinteza (tio)karbohidrazida	60
3.1.2. Sinteza monokarbohidrazona	61
3.1.3. Sinteza monotiokarbohidrazona	61
3.2. Karakterizacija sintetisanih derivata	63
3.3. UV–Vis spektrofotometrijska analiza	80
3.3.1. Priprema rastvora za snimanje	80
3.3.2. Aparatura i obrada spektrofotometrijskih podataka	81
3.4. Molekulsko modelovanje	82
3.5. Rendgenska strukturna analiza (RSA)	83
3.6. Određivanje jonizacionih konstanti potencimetrijskim titracijama	86
3.7. Određivanje antioksidantnog potencijala	89
3.7.1. Određivanje „scavenger“ aktivnosti primenom DPPH testa	89
3.7.2. Određivanje „scavenger“ aktivnosti primenom ABTS testa	90
3.7.3. Određivanje redukcionog potencijala primenom FRAP testa	90
3.8. Hemometrijska analiza eksperimentalnih podataka	91
3.9. Određivanje antimikrobne aktivnosti	92
3.10. Određivanje citotoksičnosti MTT testom	93
4. REZULTATI I DISKUSIJA	95
4.1. Strukturna karakterizacija sintetisanih derivata	95
4.2. Rezultati spektrofotometrijske analize sintetisanih derivata	101
4.2.1. Spektrofotometrijska analiza derivata monokarbohidrazona	101
4.2.1.1. Uticaj rastvarača na spektralno ponašanje monokarbohidrazona	101
4.2.1.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre monokarbohidrazona	111
4.2.2. Spektrofotometrijska analiza derivata monotiokarbohidrazona	117
4.2.2.1. Uticaj rastvarača na spektralno ponašanje monotiokarbohidrazona	117
4.2.2.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre monotiokarbohidrazona	126
4.3. Rezultati teorijskih proračuna za derivate mono(tio)karbohidrazona	130
4.3.1. Rezultati teorijskih proračuna za derivate monokarbohidrazona	130
4.3.2. Rezultati teorijskih proračuna za derivate monotiokarbohidrazona	143
4.4. Rendgenska strukturna analiza dobijenih jedinjenja	154
4.5. Određivanje jonizacionih konstanti derivata mono(tio)karbohidrazona	158
4.6. Rezultati ispitivanja antioksidativne aktivnosti (tio)karbohidrazona	162
4.6.1. Rezultati DPPH testa za derivate mono(tio)karbohidrazona	162
4.6.2. Rezultati ABTS testa za derivate mono(tio)karbohidrazona	164
4.6.3. Rezultati FRAP testa za derivate mono(tio)karbohidrazona	166
4.7. Rezultati ispitivanja antimikrobne aktivnosti (tio)karbohidrazona	168
4.8. Rezultati ispitivanja citotoksičnosti mono(tio)karbohidrazona	171

4.9. Rezultati hemometrijske analize eksperimentalnih podataka	173
4.9.1. Hemometrijska analiza spektrofotometrijskih rezultata (tio)karbohidrazona	173
4.9.1.1. Hemometrijska analiza derivata monokarbohidrazona	173
4.9.1.2. Hemometrijska analiza derivata monotiokarbohidrazona	178
4.9.2. Hemometrijska analiza odabranih rezultata mono(tio)karbohidrazona	181
5. ZAKLJUČAK	187
6. CONCLUSION	191
7. LITERATURA	195
8. PRILOG	225
BIOGRAFIJA	351
KLJUČNA DOKUMENTACIJA	353

1. UVOD

(Tio)karbohidrazoni predstavljaju derivate (di)hidrazida ugljene, odnosno tiougljene kiseline. U dosadašnjim ispitivanjima (tio)karbohidrazoni su pokazali širok spektar bioloških aktivnosti od kojih su najizraženije antioksidativno, antimikrobno, antikancerano, antifugalno, antiinflamatorno, kao i mnoga druga dejstva. U najvećem procentu među ispitanim jedinjenjima su disupstituisani derivati, dok su literaturno najmanje dostupni podaci o monosupstituisanim (tio)karbohidrazonima. Uzimajući u obzir prethodno iznetu činjenicu, ciljevi ove disertacije su bili sinteza i fizičko-hemijska karakterizacija mono(tio)karbohidrazona, kao i ispitivanje potencijalne biološke aktivnosti ovih derivata.

N-aromatični mono(tio)karbohidrazoni su dobijeni kondenzacijom (tio)karbohidrazida sa različitim benzaldehidima. Sintetisane su dve međusobno analogne serije jedinjenja, dvadeset monokarbohidrazona i isto toliko monotiokarbohidrazona. U okviru jedne serije, jedinjenja se međusobno razlikuju po vrsti i položaju supstituenta prisutnog na benzenovom prstenu. Radi potvrde strukture sintetisanih derivata dobijena jedinjenja su ispitana NMR i FT-IR spektroskopijom, kao i elementarnom analizom. Neka od jedinjenja monokarbohidrazona su pri sintezi dobijena kao smeša dva izomera (*E* i *Z*), a njihove strukture, kao i odnos stereoizomera, potvrđeni su 2D NMR tehnikama. Sa druge strane, u seriji monotiokarbohidrazona sva sintetisana jedinjenja se nalaze u obliku samo jednog konformera.

U cilju opisa i kvantifikacije uticaja rastvarača i strukture ispitivanog jedinjenja na položaje apsorpcionih maksimuma sintetisanih derivata mono(tio)karbohidrazona urađena je spektrofotometrijska UV-Vis analiza. Zabeleženi rezultati iskorišćeni su za dobijanje informacija o međumolekulskim interakcijama koje se odvijaju u rastvoru. Solvatohromizam derivata mono(tio)karbohidrazona je tumačen *Kamlet-Taft*-ovim i *Catálan*-ovim solvatohromnim modelom, metodom linearne korelacije energija solvatacije (LSER – *Linear Solvation Energy Relationships*). Dodatne informacije o uticaju i dominantnosti prisutnih interakcija između rastvarača i rastvorene supstance su dobijene korelacijama sa *Hansen*-ovim parametrima rastvarača. Uticaj strukture jedinjenja na pomeranje maksimuma u apsorpcionim

spektrima sintetisanih derivata je ispitan po principima korelacije slobodnih energija, LFER (*Linear Free Energy Relationships*), *Hammett*-ovom jednačinom.

U daljim ispitivanjima, radi potvrde i međusobnog poređenja dobijenih rezultata, izvršeni su teorijski proračuni primenom vremenski zavisne TD–DFT metode (*Time Dependent – Density Functional Theory*) na MP2 optimizovanim strukturama. Izračunati su teorijski UV–Vis spektri i upoređeni sa eksperimentalno dobijenim podacima. Promena raspodele elektronske gustine u osnovnom i ekscitovanom stanju je prikazana na osnovu izračunatih HOMO/LUMO energija. Takođe, u okviru TD–DFT metode, kvantifikovan je intramolekulski prenos naelektrisanja (*Intramolecular Charge Transfer, ICT*) i izražen kroz dva parametra – rastojanje prenosa naelektrisanja (D_{CT}) i količinu prenetog naelektrisanja (Q_{CT}).

Još jedna potvrda strukture sintetisanih jedinjenja je dobijena rendgenskom strukturnom analizom (RSA). Neki od derivata su uspešno izolovani u formi monokristala, prekrizacijom u odgovarajućem rastvaraču. Na ovaj način su dobijene informacije o geometrijskim parametrima mono(tio)karbohidrazona – dužinama veza i vrednostima uglova koje te veze međusobno zaklapaju, kao i torzionim uglovima koji govore o planarnosti ispitivanih molekula.

Kako delovanje neke supstance u velikom procentu zavisi od jonizacionog stanja u kome se ona nalazi u rastvoru, u okviru ove disertacije određene su i jonizacione – kiseline konstante (pK_a) za većinu sintetisanih jedinjenja. Poznavanje pK_a vrednosti nekog jedinjenja omogućava izračunavanje raspodele čestica u zavisnosti od pH vrednosti sredine, a takođe daje informaciju o strukturi jedinjenja. Teorijske vrednosti kiselnih konstanti, izračunate korišćenjem softvera *ADMET Predictor*, upoređene su sa eksperimentalno određenim pK_a vrednostima. Jonizacione konstante mono(tio)karbohidrazona su određene potencijometrijskim kiselinno-baznim titracijama u smeši rastvarača (metanol:voda = 1:1 (v:v)).

U cilju određivanja potencijalne biološke aktivnosti derivata mono(tio)karbohidrazona su izvršena ispitivanja antioksidativnog i antimikrobnog dejstva, kao i procena njihove citotoksičnosti. Antioksidativna aktivnost mono(tio)karbohidrazona ispitana je primenom tri testa: DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), ABTS (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonska kiselina) i FRAP (*Feric Reducing Antioxidant Power*). Antimikrobno dejstvo je ispitano mikrodilucionom metodom, na dva soja bakterija, Gram pozitivne – *Staphylococcus aureus* i Gram negativne – *Escherichia coli*. Procena citotoksičnosti derivata mono(tio)karbohidrazona ispitana je spektrofotometrijskom metodom, MTT testom (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolijum bromid) testa, a rezultati su predstavljeni EC_{50} vrednostima.

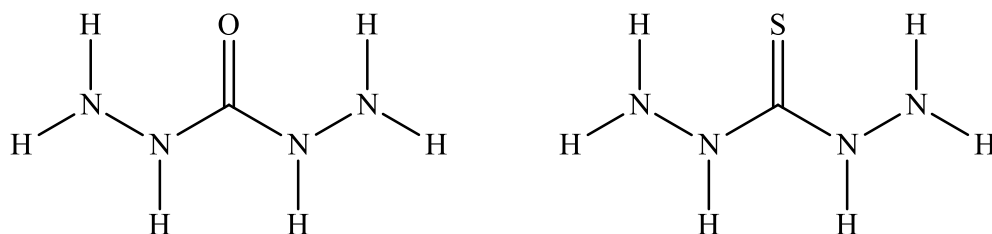
Na kraju, u cilju dobijanja sveukupne slike o ispitivanim derivatima (tio)karbohidrazona dobijeni eksperimentalni podaci su podvrgnuti hemometrijskoj analizi, multivarijacionim metodama klaster analize i analize glavnih komponenti.

2. TEORIJSKI DEO

2.1. Pojam, struktura, svojstva, dobijanje i primena (tio)karbohidrazida

Karbohidrazid (dhO) i njegov tio-analog (dhS) su relativno kasno stigli na hemijsku scenu, s obzirom na strukturnu povezanost sa ureom, jedinjenjem koje praktično predstavlja osnovu organske hemije. Jedan od preduslova za njihovo dobijanje bio je otkriće hidrazina od strane naučnika *Curtius*-a, 1889. godine.¹ Daljim istraživanjima u ovoj oblasti 1895. godine, sa velikim uspehom, detaljno je opisana sinteza karbohidrazida hidrazinolizom dietilkarbonata.² Početkom XX veka, 1908. godine, *Curtius*-ov asistent *Stolle*, privodeći istraživanja kraju, otkriva i tiokarbohidrazid.³ S obzirom na svoju reaktivnost i strukturu, ova dva jedinjenja vrlo brzo postaju oblast interesovanja mnogih naučnika. *Kurzer* i *Wilkinson*⁴ su dali jedno od najkompletnijih izdanja koje sadrži istorijske radove i korigovana dela ranijih studija do 1970. godine iz oblasti (tio)karbohidrazida.

(Tio)karbohidrazidi predstavljaju hidrazinske derivate ugljene, odnosno tiougljene kiseline i njihova struktura je prikazana na Slici 2.1.



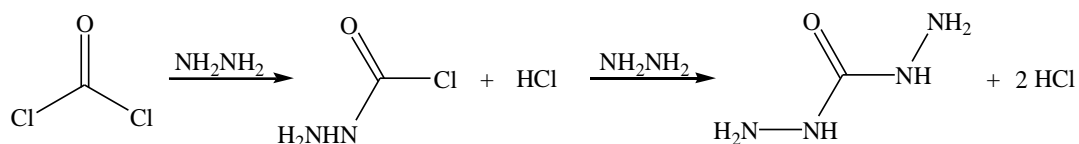
Slika 2.1. Struktura karbohidrazida i tiokarbohidrazida

2.1.1. Sinteza i fizičko-hemijska svojstva (tio)karbohidrazida

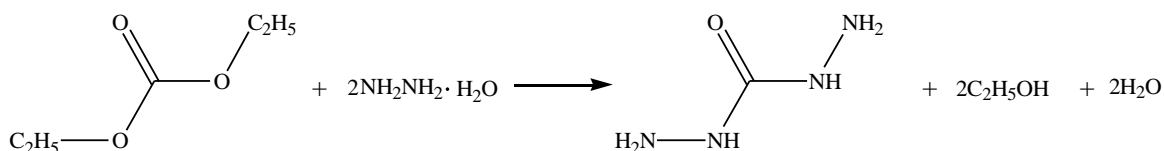
Sinteza ova dva jedinjenja uglavnom predstavlja varijaciju jedne osnovne reakcije, a to je hidrazinoliza derivata ugljene, odnosno tiougljene kiseline.

1) Sinteza karbohidrazida se može izvršiti na neki od sledećih načina:

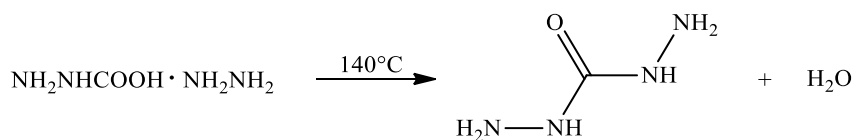
a) Hidrazinolizom fosgena – reakcijom fosgena i hidrazin-hidrata, kao nusproizvod se dobija dihidrohlorid karbohidrazida, a potom i sam karbohidrazid:⁵



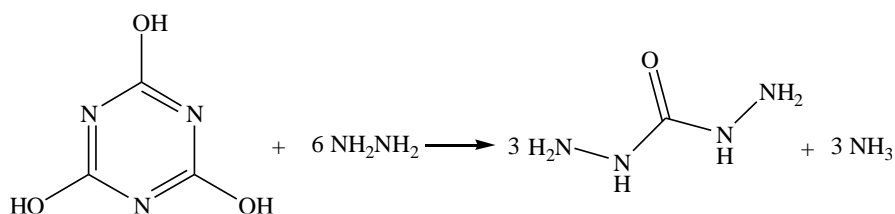
b) Hidrazinolizom estra ugljene kiseline – u reakciji hidrazin-hidrata sa dietilkarbonatom, kao jednoj od prvih poznatih reakcija sinteze karbohidrazida, dobija se dobar prinos. Ovu reakciju je prvi opisao *Curtius*,² a zatim i *Kesting*.⁶



c) Hidrazinolizom karbazidne kiseline – uvođenjem ugljenik(IV)-oksida u vodeni rastvor hidrazina, uz eliminaciju vode na 140 °C^{7,8} se dobija karbohidrazid:



d) Hidrazinoliza cijanurne kiseline – uz produženi refluks reaktanata, delimično isparavanje i razblaživanje etanolom, dobija se prinos u iznosu od 71% čistog karbohidrazida.⁹



nehigroskopan.¹³ Dobro se rastvara u hloroformu, ugljentetrahloridu, etanolu i hidrazin-hidratu. Zasićen vodeni rastvor tiokarbohidrazida bez sadržaja ugljenik(IV)-oksida ima pH vrednost 6,95.

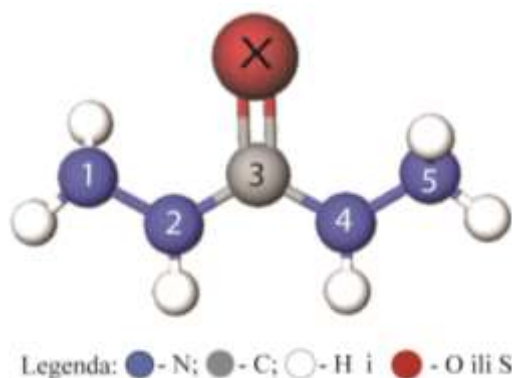
Oba jedinjenja se razlažu na temperaturi tačke topljenja,^{3,15} uz izdvajanje amonijaka, odnosno vodonik-sulfida u slučaju tiokarbohidrazida.¹⁵ U poređenju reaktivnosti karbo- i tiokarbohidrazida, prednost je na strani jedinjenja koje u svom sastavu sadrži sumpor, što je i očekivano s obzirom na reaktivnost tiono grupe u odnosu na keto grupu.

Kada su u pitanju kiselinsko-bazna svojstva, karbohidrazid predstavlja diprotičnu bazu, dok je tiokarbohidrazid amfoterna supstanca koja može reagovati i sa kiselinama i sa bazama. Karbohidrazidi mogu formirati mono-¹⁴ i dihidrohloride,^{5,16} sulfate¹⁶ i oksalate.¹⁴ Za razliku od sulfata i oksalata, hidrohloridi karbohidrazida su veoma rastvorni u vodi. Sa druge strane, ponašajući se i kao diprotična baza, tiokarbohidrazid takođe formira dihidrohloride i monosulfate.¹⁴

Katalitičkom hidrogenizacijom karbohidrazida u prisustvu nikla, pri kontrolisanim uslovima pritiska, se dobijaju semikarbazid i amonijak. Dalja hidrogenizacija dobijenih proizvoda nije dala nikakav rezultat, pa se došlo do zaključka da je semikarbazid otporan na redukciju pri ovim uslovima.¹⁷ Oksidacija karbohidrazida je moguća upotrebom *Fehling*-ovog reagensa na hladno,¹⁶ kao i reakcijom sa natrijum-hipohloritom, kako u neutralnoj, tako i u baznoj sredini, uz oslobađanje ugljenik(IV)-oksida i azota.¹⁸ Natrijum-hipohloritom se može oksidovati i tiokarbohidrazid.¹⁸ Oksidacija tiokarbohidrazida moguća je *Tolens*-ovim reagensom i gvožđe(III)-hloridom u struji azota.¹⁵

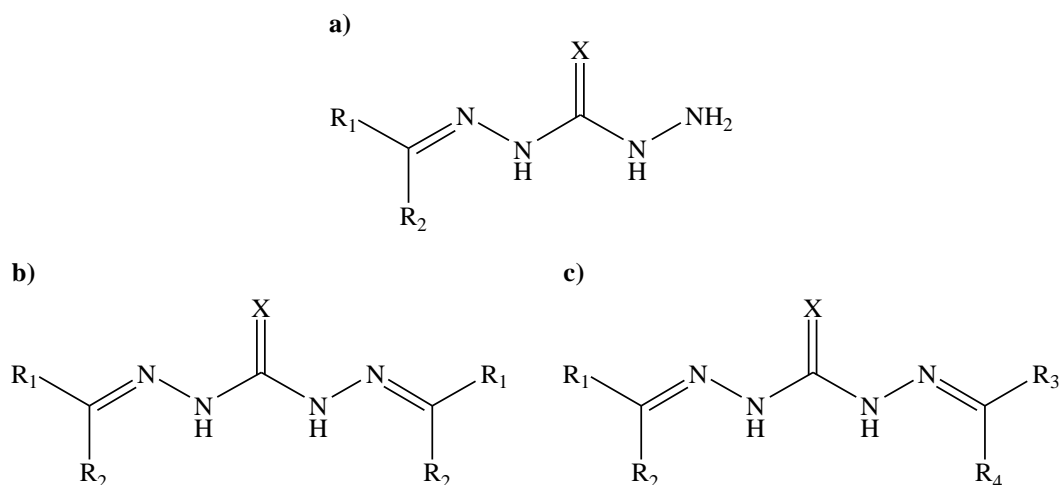
2.1.2. Reakcije karbohidrazida i tiokarbohidrazida sa karbonilnim jedinjenjima

Kondenzacijom karbohidrazida i tiokarbohidrazida sa karbonilnim jedinjenjima (aldehidima i ketonima) nastaju karbohidrazoni, odnosno tiokarbohidrazoni.² U zavisnosti od uslova pri kojima se reakcija sinteze odvija mogu nastati različiti oblici hidrazona. Na Slici 2.2. je prikazana numeracija atoma (tio)karbohidrazida, radi lakšeg uvida u sinteze različitih oblika (tio)karbohidrazona.



Slika 2.2. Numeracija atoma (tio)karbohidrazida

Kada se kondenzacijom sa karbonilnim jedinjenjima, pri strogo kontrolisanim uslovima, sa atoma N₁ ili N₅ uklone oba vodonikova atoma, nastaju mono(tio)karbohidrazoni (Slika 2.3a.).¹⁹⁻²³ Istovremenim uklanjanjem dva vodonikova atoma sa oba atoma – N₁ i N₅, nastaju simetrični (Slika 2.3b.) ili asimetrični dihidrazoni (Slika 2.3c.), bis(tio)karbohidrazoni.^{19,21-27} Asimetrični bis(tio)karbohidrazoni nastaju kondenzacijom slobodnog hidrazinskog kraja već dobijenih mono(tio)karbohidrazona sa različitim karbonilnim jedinjenjima (Slika 2.3c.).^{28,29}



Slika 2.3. Klasifikacija (tio)karbohidrazona (X = O, S): a) mono(tio)karbohidrazoni, b) simetrični bis(tio)karbohidrazoni i c) asimetrični bis(tio)karbohidrazoni

2.1.3. Dobijanje *N*-benziliden supstituisanih (tio)karbohidrazona

Sinteza *N*-benziliden supstituisanih (tio)karbohidrazona je jednostavna, brza i vrlo efikasna. Kondenzacijom (tio)karbohidrazida sa *orto*, *meta* ili *para* supstituisanim benz-

aldehidima dobijaju se karbohidrazoni, odnosno tiokarbohidrazoni. U zavisnosti od molskog odnosa reaktanata, mogu se sintetisati mono- ili bis(tio)karbohidrazoni.

Pri sintezi mono(tio)karbohidrazona uslovi moraju biti strogo kontrolisani, da bi do vezivanja došlo samo sa jedne strane (tio)karbohidrazida. Količina polaznog jedinjenja (dhO ili dhS) je duplo veća u odnosu na količinu dodatog aldehida, a reakcije se odvijaju u vodi ili etanolu.³⁰ U zavisnosti od agregatnog stanja dodatog benzaldehida, postoje dve različite procedure sinteze. Pri sintezi monokarbohidrazona, kada je reaktant u tečnom agregatnom stanju, sinteza se odvija u vodi kao rastvaraču, bez refluksa, na sobnoj temperaturi, uz mešanje. Nasuprot tome, ukoliko je benzaldehid u čvrstom stanju, rastvaranja se vrše u etanolu, a reakcija kondenzacije teče uz refluks, na temperaturi oko 90 °C. Sinteza monotiokarbohidrazona, bez obzira na agregatno stanje reaktanata, teče na isti način – uz refluks, na povišenoj temperaturi, u etanolu kao rastvaraču.^{22,23,30} Kao katalizator u reakcijama se koristi glacijalna sirćetna kiselina koja povećava elektrofilnost karbonilne grupe aldehida.³¹

Sinteza simetričnih bis(tio)karbohidrazona zahteva manje kontrolisane reakcione uslove. Količina dodatog aldehida ili ketona je dva puta veća u odnosu na količinu polaznog jedinjenja, (tio)karbohidrazida, a reakcija se može odvijati u više različitih rastvarača.^{22,23} Osim klasične je poznata i sinteza takozvanim „zelenim” putem, pri čemu se reakcija odvija bez prisustva rastvarača. Mešanjem reaktanata u avanu u trajanju od 40 minuta se dobijaju bis(tio)karbohidrazoni, uz prinos i do 100%.³²

Asimetrični bis(tio)karbohidrazoni se dobijaju vezivanjem različitih aldehida ili ketona na oba kraja molekula polaznog jedinjenja. Prvi stepen reakcije je formiranje mono(tio)karbohidrazona na čiji se slobodan kraj kasnije vezuje novi aldehyd ili keton. Sinteza se izvodi u alkoholima, uz hlorovodoničnu kiselinu kao katalizator. Nedostatak ove metode je vreme trajanja reakcije (obično 7 do 9 časova), kao i mali prinos dobijenih proizvoda (svega 31–58%).²¹

2.1.4. Strukturne karakteristike mono(tio)karbohidrazona

(Tio)karbohidrazoni se mogu smatrati i derivatima *Schiff*-ovih baza, s obzirom da u svojoj strukturi sadrže takozvanu iminsku (azometinsku) grupu, $>C=N-$. Usled prisustva dvostruke veze (tio)karbohidrazoni podležu stereoizomeriji i u rastvoru mogu postojati u dve konformacije: *E*- i *Z*-konformeri.^{30,33} Postojanje različitih konformacija jednog molekula je od velikog značaja i za potencijalnu biološku aktivnost jedinjenja, s obzirom na različita

metodama.⁵⁷ Na bazi tiokarbohidrazida su konstruisani kolorimetrijski senzori za selektivno prepoznavanje teških metala u vodenom rastvoru.⁵⁸ U prisustvu azotne kiseline, karbohidrazid uspješno redukuje plutonijum(VI) i neptunijum(VI).^{59,60}

(Tio)karbohidrazidi mogu lako da se kompleksiraju sa velikim brojem metala,⁶¹⁻⁶⁷ a neki od dobijenih kompleksa pokazuju izuzetnu biološku aktivnost.⁶⁸⁻⁷¹

U industriji karbohidrazidi kondenzacijom sa diizocijanatima, hidroksiizocijanatima ili poliesterezocijanatnim mešavinama daju poliuretanske elastiomere, vlakna i plastične ploče.⁷² Kada se pomešaju sa epoksidnim polimerima dolazi do formiranja smole, koja nakon što očvrstne pokazuje izuzetnu otpornost na testu slanim sprejem, pružajući dobru zaštitu od korozije.⁷³ Tiokarbohidrazid takođe pokazuje dobro antikorozivno dejstvo.⁷⁴ U tečnoj i gasnoj fazi polimerizacije akrilne kiseline tiokarbohidrazid igra ulogu inhibitora.⁷⁵

2.1.6. Primena (tio)karbohidrazona

Karbohidrazoni, jedni od mnogobrojnih derivata karbohidrazida, pokazuju brojne biološke aktivnosti. U dosadašnjim ispitivanjima ova jedinjenja su prikazana kao odlični antimikrobni,⁷⁶⁻⁷⁸ antioksidantni,⁷⁷⁻⁷⁹ antikancerogeni²² i antitumorski⁸⁰ agensi. Zahvaljujući postojanju iminske veze mogu biti odlični ligandi i formirati niz kompleksa sa različitim metalnim jonima.^{79,80-87} Neki od dobijenih kompleksa takođe pokazuju biološku aktivnost, ponekad i veću nego sami ligandi.⁸¹ Kompleksi nekih derivata karbohidrazona sa Zn(II) i Cu(II) jonima su pokazali odlično citotoksično dejstvo na tumorske ćelije pluća i dojke, čak efikasnije od nekih jedinjenja koja su do sada ispitana u ovu svrhu.⁸⁷ Osim biološke uloge, karbohidrazoni se mogu primeniti kao inhibitori karbonatnih anhidraza⁸⁸ i kao katalizatori procesa redukcije kiseonika.⁸⁹ Salicilaldehid karbohidrazon⁹⁰ je najdetaljnije ispitan derivat, sa najvećim brojem dostupnih literaturnih podataka. Ovo jedinjenje se pokazalo kao odličan reagens za određivanje tragova cinka u biološkim uzorcima,⁹¹ spektrofotometrijsko određivanje galijuma,⁹² fluorimetrijsko određivanje tragova itrijuma i skandijuma,^{93,94} kao i za određivanje aluminijuma u vodi.⁹⁵

Tiokarbohidrazoni, zahvaljujući prisustvu sumpora mogu imati još veću reaktivnost nego derivati karbohidrazona. Lako formiraju koordinacionu vezu i daju komplekse sa velikim brojem metala. Dobijeni kompleksi derivata tiokarbohidrazona imaju mnogobrojna biološka svojstva: antimikrobno,⁹⁶⁻¹⁰¹ antitumorsko,^{102,103} antioksidaciono¹⁰⁴ i mnoga druga svojstva. Kompleksirajući se sa jonima srebra(I) tiokarbohidrazoni daju derivate kojima se može odrediti

koncentracija arsena(III) u nanogramima.¹⁰⁵ Spektrofotometrijskim metodama, upotrebom jedinjenja na bazi tiokarbohidrazona, mogu se odrediti paladijum,¹⁰⁶ rutenijum,¹⁰⁷ iridijum¹⁰⁷ i galijum,¹⁰⁸ kao i cink u vodenim rastvorima i farmaceutskim proizvodima.¹⁰⁹ Cink se može odrediti i spektrofluorimetrijski.¹¹⁰ Jedinjenje 1,5-bis-(2-hidroxiacetofenon)-tiokarbohidrazon je sintetisano kao kolorimetrijski i fluorescentni dualni hemijski senzor za detekciju fluorida.¹¹¹ U nekim legurama, 2-nitrobenzaldehyd-tiokarbohidrazonom se može spektrofotometrijski odrediti sadržaj rutenijuma(III).¹¹² Vodorastvorni glukozni derivat tiokarbohidrazona služi kao jonofor i ima citotoksično dejstvo.¹¹³

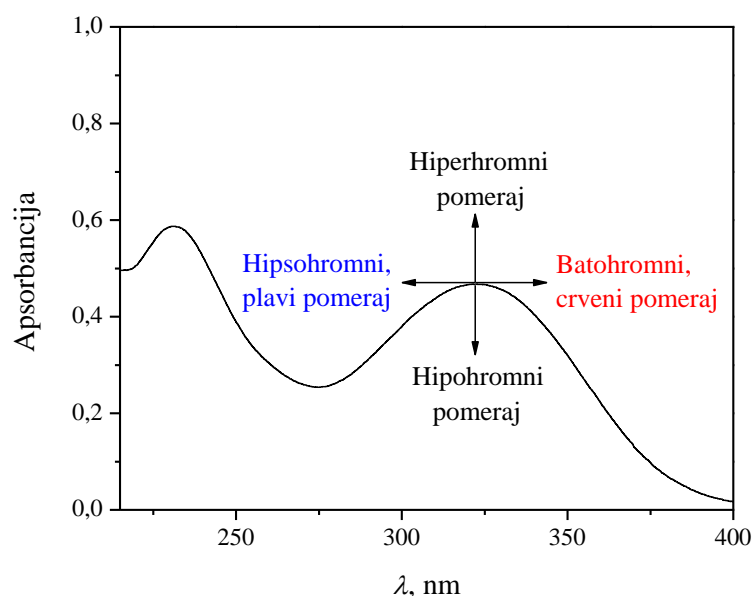
2.2. Spektrofotometrijska analiza

2.2.1. Uticaj rastvarača na UV–Vis apsorpcione spektre organskih molekula

Apsorpcioni spektri jednog molekula u gasovitom stanju i u prisustvu nekog rastvarača se uvek razlikuju. Snimanjem apsorpcionih spektara u rastvaračima različitih svojstava se uočavaju promene u položaju, intenzitetu i obliku apsorpcionih traka. Na promenu izgleda apsorpcionih traka u UV–Vis spektrima, pored same strukture nekog jedinjenja, utiču i interakcije ostvarene sa okolnim medijumom.¹¹⁴ Ove promene su posledica ostvarenih fizičkih interakcija između rastvarača i rastvorene supstance (poput jon-dipol, dipol-dipol, dipol-indukovani dipol, vodonične veze i drugih interakcija) koje, pre svega, imaju tendenciju da promene razliku u energijama između osnovnog i pobuđenog stanja apsorbujućih vrsta koje sadrže hromoforu (određene grupe atoma u molekulu na kojima su lokalizovani elektronski prelazi).¹¹⁵ Promena položaja i intenziteta apsorpcionih traka zabeleženih u nekom rastvaraču u odnosu na spektar istog molekula snimljen u gasovitom stanju se naziva *solvatohromizam*. Solvatohromni efekat imaju samo organski molekuli čije hromofore sadrže π -elektrone i slobodne elektronske parove, odnosno u kojima može doći do $\pi \rightarrow \pi^*$ ili $n \rightarrow \pi^*$ elektronskih prelaza.¹¹⁶

Rastvarač u zavisnosti od svojih svojstava, može energetski više da stabilizuje dipol molekula u osnovnom energetskom stanju, pri čemu je potrebna veća količina energije da bi se postiglo pobuđeno stanje. Na ovaj način dolazi do pomeranja apsorpcionih traka ka većim energijama, odnosno ka manjim talasnim dužinama, što se naziva *hipsohromno* ili *plavo pomeranje* apsorpcionih traka, odnosno *negativan solvatohromizam*. Međutim, ako rastvarač energetski više stabilizuje dipol molekula u pobuđenom energetskom stanju nego u osnovnom, elektronski prelaz iziskuje manju količinu energije, pa se samim tim apsorpcione trake pomeraju ka manjim energijama, odnosno ka većim talasnim dužinama i to predstavlja *batohromno* ili *crveno pomeranje* apsorpcionih traka (*pozitivan solvatohromizam*).¹¹⁵

Na intenzitet traka apsorpcionog spektra utiču rastvarač i polarnost ispitivanog jedinjenja. Vrsta i jačina ostvarenih interakcija između ispitivanog jedinjenja i rastvarača uslovljavaju pojavu dva različita spektralna pomeranja. Povećanje intenziteta apsorpcionih traka je poznato kao *hiperhromni pomeraj*, dok se smanjenje intenziteta apsorpcionih traka definiše kao *hipohromni pomeraj*.¹¹⁵ Na Slici 2.5. su prikazane sve navedene vrste pomeranja apsorpcionih traka.



Slika 2.5. Vrste spektralnih pomeranja

Prema *Bayliss-u* i *Mcrae-u*¹¹⁷ postoje četiri granična slučaja intramolekulskih energetskih prelaza u rastvoru:

- 1) nepolarni rastvorak u nepolarnom rastvaraču – kako su u rastvoru prisutne samo disperzione sile, jer između supstance i rastvarača ne dolazi do interakcija, javiće se blagi batohromni efekat,
- 2) nepolarni rastvorak u polarnom rastvaraču – nema značajne orijentacije u polarnim rastvaračima, jer nepolarna jedinjenja nemaju stalni dipolni momenat, pri čemu izazivaju blagi hipsohromni efekat,
- 3) polarni rastvorak u nepolarnom rastvaraču – disperzione sile koje se uspostavljaju u rastvoru mogu rezultovati hipsohromnim efektom ukoliko elektronski prelaz dovodi do pobuđenog stanja sa većim dipolnim momentom nego što je imalo osnovno stanje, dok će do batohromnog efekta doći u slučaju kad je dipolni momenat pobuđenog stanja manji od onog u osnovnom i
- 4) polarni rastvorak u polarnom rastvaraču – solvatacija potiče od dipol-dipol interakcija. Kod ovih sistema batohromni efekat se javlja kada je dipolni momenat molekula veći u pobuđenom nego u osnovnom stanju, dok se hipsohromni efekat javlja u obrnutom slučaju.

Bayliss i *Mcrae* se su bavili i proučavanjem korelacije koja postoji između uticaja rastvarača i spektralnih pomeranja nekog molekula i došli do zaključka da fizičko-hemijska svojstva, a najčešće dielektrična konstanta,¹¹⁸ predstavljaju osobine rastvarača koje imaju najveći uticaj na ovu pojavu. Zaključak je ubrzo odbačen jer samo dielektričnom konstantom nije bilo moguće objasniti različite vrste interakcija koje se javljaju između rastvarača i ispitivanog uzorka.

Mnoga istraživanja su pokazala da ne postoji samo jedan, dobro definisani empirijski parametar rastvarača kojim bi se obuhvatile sve različite interakcije između rastvorka i rastvarača. Zato je *Brownstein*¹¹⁹ predložio jednačinu 2.1. za opisivanje uticaja rastvarača, koja bi bila primenljiva za ove sisteme:

$$\log(k_A / k_0) = SR \quad (2.1.)$$

gde su:

k_A – konstanta brzine, konstanta ravnoteže ili funkcija pomeranja u spektru apsorpcije u različitim rastvaračima,

k_0 – odgovarajuća veličina za čist etanol kao standardni rastvarač,

S – karakteristika rastvarača i

R – osetljivost posmatrane reakcije na rastvarač.

Za apsolutni etanol vrednost S je 0,00, dok je za pomeranje apsorpcionog maksimuma u 1-metil-4-karbometoksi-pirimidinijum-jodidu proizvoljno odabrano da ima vrednost parametra $R = 1,00$. Ova reakcija je izabrana jer su podaci bili dostupni za širi spektar rastvarača u odnosu na većinu drugih reakcija. Izborom jednog standardnog rastvarača i jedne standardne reakcije, S i R vrednosti mogu biti izračunate za svaku reakciju i bilo koji rastvarač. Jedini ograničavajući faktor je definisana temperatura od 25 °C. Iako bi se relativna polarnost rastvarača, a samim tim i S vrednost promenila sa temperaturom, promene su bile male, budući da su energije aktivacije za određenu reakciju u različitim rastvaračima obično vrlo slične.¹²⁰ Međutim, pokazalo se neadekvatnim opisivati karakteristike nekog rastvarača u funkciji samo jednog parametra, pa je *Brownstein*-ova korelacija odbačena.

2.2.1.1. Solvatohromni modeli

Budući da je postalo jasno da jedan parametar ne može opisati ukupan uticaj rastvarača na apsorpcione spektre organskih molekula, težilo se ka otkrivanju i definisanju većeg broja parametara kojima bi se to moglo postići. U XIX veku mnogi naučnici su pretpostavljali da su rastvarači inertni sve dok nemaju mogućnost da bitno utiču na hemijske reakcije.^{121,122} Ova pretpostavka je izazvala veliko interesovanje u svetu hemije i svi su bili fokusirani da daju tačan opis svojstava rastvarača.

Iako je razdvajanje efekata rastvarača na različite tipove interakcija čisto formalne prirode, jer njihovo delovanje ne može uvek i jasno da se razdvoji, uopšteno se ovi efekti mogu podeliti na dve grupe doprinosa:

- 1) *specifične interakcije* – definišu se kao lokalizovane donorsko-akceptorske interakcije. Solvatohromni modeli ih definišu i kao kiselo-bazne interakcije koje uključuju i vodonične veze: *Kamlet* i *Taft* (α i β skale),^{123,124} *Catálan* (*SA* i *SB* skale),¹²⁷ *Arnet* (ΔHr skala)¹²⁶ i *Koppel* i *Palm* (*B(MeOD)* skala)¹²⁷ i
- 2) *nespecifične interakcije* – potiču od svojstava rastvarača kao dielektričnog medijuma. Ove interakcije su empirijski definisali: *Brooker* (*Xr* skala),¹²⁸ *Drago* (*S* skala),¹²⁹ *Kamlet* i *Taft* (π^* skala)¹³⁰ i *Catálan* (*SP* i *SdP* skale).¹³¹

Postupci koji daju zadovoljavajuće rezultate u ispitivanjima uticaja rastvarača su primena multiparametarskih skala koje istovremeno obuhvataju specifične i nespecifične interakcije. Na taj način se obezbeđuju dobri rezultati pri analiziranju efekata rastvarača, ali i ovi postupci imaju određene mane. Jedna od njih je nemogućnost opisivanja solvatohromnog ponašanja nepolarnih rastvorenih supstanci koje ne daju specifične interakcije sa rastvaračima. Najprihvatljiviji i najčešće korišćeni su *Kamlet-Taft*-ov i *Catálan*-ov solvatohromni model.

Kamlet, *Taft* i saradnici¹³² su pronašli široku primenu u linearnim korelacijama kojima se ispituje struktura organskih jedinjenja, kao i njihova reaktivnost. Oni su u okviru svog modela definisali tri parametra rastvarača – kiselost, baznost i polarizabilnost/dipolarnost, a predstavili su ih svojim α ,¹²³ β ¹²⁴ i π^* ¹¹⁶ skalama.

Parametar α predstavlja kiselost rastvarača, odnosno njegovu sposobnost da oda proton, dok parametar β predstavlja merilo njegove sposobnosti vezivanja protona, odnosno baznost rastvarača. Vrednosti parametara α i β su u intervalu od 0,00 do 1,00. Parametar π^* predstavlja

polarizabilnost/dipolarnost, proporcionalan je dipolnom momentu rastvarača ($\mu = -0,1 + 4,3\pi^*$) i vrednosti su μ , takođe, u opsegu od 0,00 do 1,00. Sva tri parametra su određena pomoću standardnih jedinjenja koja apsorbuju u UV-Vis oblasti, na osnovu pomeranja njihovih apsorpcionih maksimuma, u rastvaraču čija se polarnost određuje.

Kao referentno jedinjenje za formiranje α skale rastvarača (*hydrogenbond donor*, HBD), je korišćen metanol ($\alpha = 1,00$), a kao referentno jedinjenje za formiranje β skale rastvarača (*hydrogenbond acceptor*, HBA) korišćen je heksametilfosfortriamid ($\beta = 1,00$). Formiranje π^* skale rastvarača je izvedeno na osnovu uticaja rastvarača na solvatohromno pomeranje pri $\pi \rightarrow \pi^*$ prelazima kod različitih nitroaromata.

Kamlet i *Taft* su 1976. godine dali sledeću korelacionu jednačinu, koja predstavlja jednu od osnovnih jednačina linearne korelacije energija solvatacije, LSER – *Linear Solvation Energy Relationship* (jedan oblik ukupne solvatohromne jednačine):

$$A = A_0 + a\alpha + b\beta + s\pi^* \quad (2.2.)$$

gde su:

A – apsorpcija u datom rastvaraču,

A_0 – apsorpcija u standardnom rastvaraču (obično je to nepolarni rastvarač, npr. cikloheksan) i

a , b i s – regresioni koeficijenti.

Prethodna jednačina se može napisati preko apsorpcionih frekvencija i tada dobija sledeći oblik:

$$\nu_{\max} = \nu_0 + a\alpha + b\beta + s\pi^* \quad (2.3.)$$

gde su:

ν_{\max} – frekvencija u datom rastvaraču i

ν_0 – frekvencija u standardnom rastvaraču.

Solvatohromno ponašanje molekula zasnovano isključivo na osnovu promene polarizabilnosti rastvarača ne može biti precizno opisano parametrima različitih empirijskih skala, koje oslikavaju spoj efekata polarizabilnosti i dipolarnosti rastvarača.

Do otkrića da ova dva svojstva rastvarača nisu bila dovoljno precizno opisana π^* skalom *Kamlet-Taft*-ovog modela došao je *Abe*.¹³³ Koristeći podatke za šesnaest rastvarača, prvobitno opisane od strane *Nikol*-a,¹³⁴ odredio je novi parametar i nazvao ga π_2^* skalom, očekujući da će postići bolji opis uticaja polarizabilnosti rastvarača. Međutim, predlagači prvobitne π^* skale su smatrali da će opisivanje polarizabilnosti rastvarača biti fleksibilnije ako se uključi termin „korekcija polarizabilnosti” – σ .¹³² U ovom slučaju, oni su koristili alternativnu ($\pi^* + d\delta$) skalu. *Abe*-ova π_2^* skala nije jedina skala polarizabilnosti. Zapravo, *Buncel* i *Rajogopal*¹³⁵ stvorili su sopstvenu π_{azo}^* skalu. Predlog naučnika *Abe*-a o stvaranju uopštene skale (π^*), koja bi rešila problem sa polarnim rastvaračima i alternativne skale (π_2^*) za nepolarne rastvarače, nije dao rezultat jer polarne rastvorene supstance ne reaguju identično na polarizabilnost i dipolarnost rastvarača.

Poslednjih godina su u primeni i razni oblici modifikovane *Kamlet-Taft*-ove jednačine, pomoću kojih se uvođenjem novih parametara pokušava postići što bolji opis solvatohromizma. *Kopel* i *Palm*¹²⁹ u saradnji sa *Kamlet*-om i *Taft*-om daju proširenu solvatohromnu jednačinu uvođenjem novog parametra δ :

$$A = A_0 + s(\pi^* + d\delta) + a\alpha + b\beta \quad (2.4.)$$

Parametar δ predstavlja korelaciju diskontinualne polarizabilnosti rastvarača i jednak je:

- 0,0 – za nehlorsupstituisane alifatične ugljovodonike,
- 0,5 – za polihlorsupstituisane alifatične ugljovodonike i
- 1,0 – za aromatične ugljovodonike.

Catálan i saradnici¹³¹ su uveli tri skale rastvarača – *SA*, *SB* i *SPP* koje bi mogle biti dovedene u vezu sa *Kamlet-Taft*-ovim parametrima α , β i π^* . Zbog istog problema koji je zapažen u prethodnom solvatohromnom modelu, javila se potreba za četvrtom skalom (*SP*), koju su prvi definisali i opisali *Catálan* i *Hopf* 2004. godine. Pokazali su da je jedinjenje ttBP9 (3,20-di-terc-butil-2,2,21,21-tetrametil-5,7,9,11,13,15,17,19-dokozanonaen) veoma osetljivo na promene u polarizabilnosti medijuma, a neosetljivo na kiselost, baznost i dipolarnost

rastvarača.¹³⁶ Zavisnost skale *SPP* i *SP* opravdava korišćenje samo jednog od ovih parametara, što je prouzrokovalo potrebu za uvođenjem dopunske skale (*SdP*) koja opisuje dipolarnost rastvarača. *SdP* skala je izvedena iz skale *SP* i apsorpcionih frekvencija za DMANF (2-*N,N*-dimetilamino-7-nitrofluoren).¹³⁷ Kao rezultat je dobijena multiparameterska skala, koja služi za opisivanje solvatohromizma pomoću dve specifične (*SA* i *SB*) i dve uopštene (*SP* i *SdP*) skale. Ovaj model je prihvaćen kao *Catálan*-ov solvatohromni model i definisan je jednačinom:

$$A = A_0 + a SA + b SB + c SP + d SdP \quad (2.5.)$$

gde su:

A – apsorpcija u datom rastvaraču,

*A*₀ – apsorpcija u standardnom rastvaraču ili u gasnoj fazi,

SA – kiselost rastvarača,

SB – baznost rastvarača,

SP – polarizabilnost rastvarača,

SdP – dipolarnost rastvarača i

a, b, c i d – regresioni koeficijenti koji opisuju promenljivost komponente.

Jednačina 2.5. se može primeniti i u sledećem obliku, kada su u pitanju UV–Vis apsorpcione frekvencije:

$$\nu_{\max} = \nu_0 + a SA + b SB + c SP + d SdP \quad (2.6.)$$

gde su:

ν_{\max} – apsorpciona frekvencija u ispitivanom rastvaraču i

ν_0 – apsorpciona frekvencija u standardnom rastvaraču.

Pri poređenju dva opisana solvatohromna modela se literaturno prednost daje *Catálan*-ovom modelu upravo zbog razdvojenosti empirijskih parametara za dipolarnost i polarizabilnost rastvarača (*SdP* i *SP*), dok je kod *Kamlet–Taft*-ovog modela ovaj uticaj opisan jednim zajedničkim parametrom (π^*).¹³⁸

2.2.1.2. Hansen-ovi parametri rastvarača

Po uzoru na *Kamlet-Taft-ov* i *Catálan-ov* solvatohromni model, upotrebom višestruke regresione analize, se mogu uraditi korelacije i sa drugim parametrima rastvarača koji opisuju njegova svojstva. Kao primer, korelacijom sa *Hansen-ovim* parametrima rastvarača se dobija jednačina:

$$v_{\max} = v_0 + d\delta_D + p\delta_P + h\delta_H \quad (2.7.)$$

gde su:

δ_D – jačina disperzionih interakcija,

δ_P – merilo dipolnih interakcija,

δ_H – jačina građenja vodoničnih veza između molekula i

d, p, h – regresioni koeficijenti jednačine.

Korelacijama *Hansen-ovih* parametara sa apsorpcionim maksimumima ispitivanih jedinjenja se mogu dobiti dodatne informacije o dominantnosti prisutnih sila, koje nisu opisane solvatohromnim modelima.¹³⁹

2.2.2. Uticaj molekulske strukture na reaktivnost organskih molekula

Uticaj molekulske strukture na reaktivnost organskih jedinjenja može se posmatrati kao uticaj strukture na raspodelu elektronske gustine u molekulu, kako u osnovnom stanju molekula, tako i u toku reakcije.¹⁴⁰ Raspodela elektronske gustine u molekulu može biti posledica delovanja tri efekta: induktivnog i rezonacionog,¹⁴¹ (koji u zavisnosti od prirode supstituenta mogu biti ispoljeni istovremeno) i sternog.

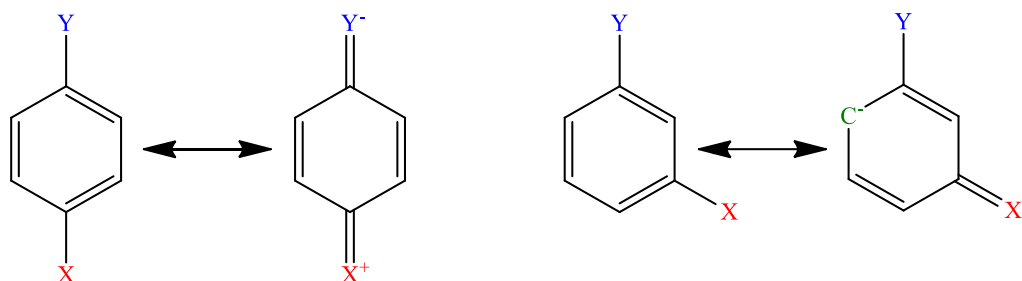
Induktivni efekat se prostire kroz σ elektronski skelet i slabi sa povećanjem rastojanja. Određen je relativnom elektronegativnošću atoma, odnosno indukovanom polarizacijom veza. Ovaj efekat može povećavati elektronsku gustinu molekula (elektron-donori, +I) i privlačiti elektrone jače od atoma vodonika (elektron-akceptori, -I).

Rezonacioni efekat je posebno jak u naelektrisanim sistemima. Prostire se kroz π -veze, pa se iz tog razloga njegovo dejstvo ispoljava na većem rastojanju od supstituenta koji ga prouzrokuje. Supstituent može da povećava elektronsku gustinu na reakcionom centru (+R) ili da je smanjuje (-R).

Sterni efekat se javlja kao posledica mogućnosti različitog preklapanja elektronskih oblaka atoma unutar molekula što uzrokuje promenu u reaktivnosti i obliku, odnosno konformaciji samog molekula.

Kvantitativnu zavisnost uticaja strukture na spektralno ponašanje jedinjenja je dao *Hammett*. On je 1937. godine, poredeći jačine supstituisanih benzoevih kiselina u odnosu na jačinu same benzoeve kiseline, došao do zaključka da jačina ispitivanih kiselina ne zavisi samo od prirode nego i od položaja (*orto*, *meta* ili *para*) supstituenta prisutnog u molekulu. Pomoću ove zavisnosti *Hammett* je uspeo da objasni intramolekulske interakcije elektronskog ili sternog tipa, kao i uticaj supstituenata na brzinu reakcije i položaj ravnoteže.¹⁴²

U svojim istraživanjima je razmatrao termodinamičke i kinetičke efekte sternog tipa za sledeći sistem (Slika 2.6.):



Slika 2.6. Aromatični sistem koji je proučavao *Hammett*

gde su:

Y – reakcioni centar u bočnom nizu benzenovog prstena i

X – supstituenti u *meta* ili *para* položaju u odnosu na reakcioni centar.

Izveden je zaključak da supstituent X utiče na reakcioni centar Y i to prenosom elektronskih efekata samog supstituenta kroz relativno polarizabilni π elektronski sistem benzenovog jezgra. Kvantitativno, ovaj uticaj je predstavljen *Hammett*-ovim jednačinama:

$$\log K / K_0 = \rho\sigma \quad (2.8.)$$

$$\log k / k_0 = \rho\sigma \quad (2.9.)$$

gde su:

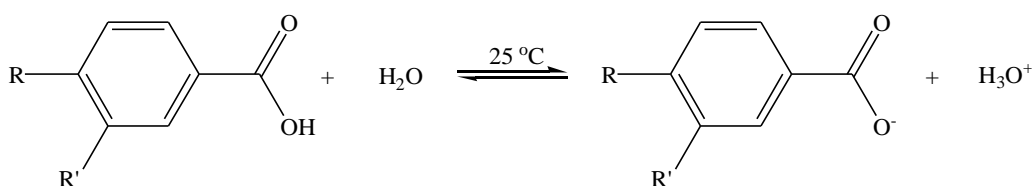
K i k – konstante disocijacije, odnosno konstante brzine hemijske reakcije za posmatrane sisteme sa supstituentima (X) u *meta* i *para* položaju,

K_0 i k_0 – konstante brzine hemijske reakcije za nesupstituisani sistem (X = H),

ρ – reakciona konstanta i

σ – *Hammett*-ova konstanta supstituenta.

Kao model reakciju, *Hammett* je predložio disocijaciju benzoeve kiseline, na 25 °C u vodi kao rastvaraču za koji je u to vreme postojao veliki broj preciznih podataka:



U ovom slučaju vrednost reakcione konstante, ρ , je jednaka jedinici, pa jednačina 2.8. dobija sledeći oblik:

$$\sigma_x = \log K - \log K_0 = -\rho K_a + (\rho K_a)_0 \quad (2.10.)$$

Koristeći jednačinu 2.10. *Hammett* je dao definiciju konstante supstituenta, σ . Vrednost konstante supstituenta se izražava kao razlika vrednosti pK_a *meta* ili *para* supstituisane i nesupstituisane benzoeve kiseline, predstavljajući tako kvantitativnu meru elektronskih efekata supstituenta. Kao referentni supstituent je uzet vodonik i vrednost σ za ovakav sistem iznosi 0,00. Supstituenti koji privlače elektrone induktivnim i/ili rezonacionim efektom imaju pozitivne vrednosti za σ i svrstavaju se u grupu elektron-akceptorskih supstituenata. S druge strane, supstituenti kod kojih je vrednost *Hammett*-ove konstante negativna, predstavljaju elektron-donore i za njih je karakteristično da lako otpuštaju elektrone.

Nedostatak *Hammett*-ove jednačine jeste to što se ne može primeniti na sisteme kod kojih se supstituenti nalaze u *orto* položaju u odnosu na reakcioni centar. Razlog ovome jesu sterne smetnje nastale usled blizine supstituenta i reakcionog centra koje sprečavaju jasno kvantifikovanje elektronskih efekata supstituenata. Nakon višedecenijskih istraživanja naučnici su uspeli da za neke sisteme ipak odrede vrednost *Hammett*-ove konstante supstituenata u *orto*

položaju.¹⁴³ Jednačina 2.10. nije primenljiva na alifatične sisteme zbog pojave moguće slobodne rotacije, što za posledicu ima niz novih konformacija i potencijalne sterne efekte molekula na reakcioni centar.¹⁴⁴

Reakciona konstanta, ρ , predstavlja osetljivost reakcije na elektronske efekte supstituenata u poređenju sa osetljivošću disocijacije benzoeve kiseline u vodi na 25 °C ($\rho = 1,00$). Osetljivost reakcije se može ispitati pomoću *Hammitt*-ovih odnosa u jednačinama za termodinamičku i kinetičku analizu (jednačine 2.8. i 2.9.). U cilju određivanja ρ je potrebno korelisati $\log(k / k_0)$ ili $\log(K / K_0)$ u odnosu na σ za posmatranu reakciju. Nagib ove dobijene zavisnosti predstavlja ρ i opisuje osetljivost nove reakcije na efekte supstituenta u odnosu na uticaj supstituenta na jonizaciju benzoeve kiseline. Ako se prate vrednosti, za ρ se može zaključiti sledeće:

- 1) kada je $\rho > 1$, reakcija je osetljivija na supstituente nego benzoeva kiselina i nastaje negativno naelektrisanje tokom reakcije,
- 2) kada je $0 < \rho < 1$, reakcija je manje osetljiva na supstituente nego benzoeva kiselina, ali i dalje nastaje negativno naelektrisanje,
- 3) kada je ρ jednaka ili blizu 0, reakcija ne pokazuje efekte supstituenta, što ukazuje da nema promene u ravnoteži i
- 4) kada je ρ negativna, u reakciji se stvara pozitivno naelektrisanje.

Visoke vrednosti ove konstante ukazuju na veliku promenu naelektrisanja na centralnom atomu funkcionalne grupe i ukoliko se naelektrisanje povećava na tom atomu, ρ će biti veća od nule i ovakve reakcije će biti ubrzane elektron-akceptorskim supstituentima, a usporene elektron-donorskim. Ukoliko se u prelaznom stanju javlja pozitivno naelektrisanje, ρ će imati negativnu vrednost i reakcija će biti ubrzana elektron-donorskim supstituentima, a usporena elektron-akceptorskim.¹⁴⁵

Vrednost reakcione konstante, ρ , zavisi od prirode rastvarača što se ogleda u obrnutoj proporcionalnosti u odnosu na dielektričnu konstantu rastvarača. Jednostavnije rečeno, što je veća dielektrična konstanta, ϵ , to je manja konstanta reakcije, ρ , i obrnuto. Pored toga je uočeno da konstanta ρ zavisi i od prirode i dužine bočnog niza. Kroz konjugovani sistem dvostrukih veza efekti koji potiču od supstituenata se bolje prenose nego kroz zasićen lanac C–C veza. Vrednost konstante ρ se može smanjiti za 0,4–0,5 ukoliko se uvede $-\text{CH}_2$ grupa u bočni niz

između aromatičnog jezgra i reakcionog centra. Na osnovu ovoga možemo da utvrdimo osetljivost nove reakcije na efekte supstituenta.¹⁴⁰

Hammett-ova jednačina je primer linearne korelacije slobodnih energija (LFER – *Linear Free Energy Relationship*).¹⁴⁶ Uzimajući u obzir da su konstanta ravnoteže i konstanta brzine hemijske reakcije direktno proporcionalne promeni slobodne *Gibbs*-ove energije dobijaju se sledeće zavisnosti (jednačine 2.11. i 2.12.):

$$\log K = -\left(\frac{\Delta G}{2,3RT}\right) \quad (2.11.)$$

$$\log k = \frac{\log(k'T)}{\log h} - \left(\frac{\Delta G^\ddagger}{2,3RT}\right) \quad (2.12.)$$

Jednačina 2.12. se može napisati u formi:

$$\frac{\log k}{\log k_0} = \log k - \log k_0 = \left(\frac{\Delta\Delta G}{2,3RT}\right) = \rho\sigma \quad (2.13.)$$

gde su:

$\Delta\Delta G$ – razlika između *Gibbs*-ove energije za reakciju supstituisanog i nesupstituisanog sistema,

R – univerzalna gasna konstanta,

T – radna temperatura,

k' – *Bolzmanna*-ova konstanta,

h – *Planck*-ova konstanta i

ΔG – standardna promena slobodne energije aktivacije.

Hammett-ova jednačina i konstanta supstituenta σ se ne mogu primeniti na sve tipove hemijskih reakcija. Kod aromatičnih jedinjenja sa supstituentima u *para* položaju dolazi do odstupanja od *Hammett*-ove relacije, jer vrednost konstante σ ne može da opiše sve elektronske efekte u molekulu. Upravo zbog ovih nedostataka su kasnije definisane pojedine konstante supstituenata za reakcije kao što su nukleofilna i elektrofilna supstitucija ili konstante koje uzimaju u obzir samo rezonacioni efekat supstituenata.

*Brown*¹⁴⁷ je 1958. godine odredio σ^+ konstante kod aromatičnih elektrofilnih supstitucionih reakcija za supstituente u *para* položaju. Ako se u *para* položaju nalazi supstituent sa pozitivnim rezonancionim efektom, tada su velike razlike između konstanti σ^+ i σ , kao npr. u slučaju metoksi grupe. Suprotno, kada se u *para* položaju nalazi grupa koja privlači elektrone, razlike između konstanti su jednake nuli, jer u ovom slučaju ne može doći do rezonancione interakcije. *Yukawa* i *Tsuno*¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ uzimaju korigovanu σ^+ konstantu i predlažu modifikovanu *Hammett*-ovu jednačinu:

$$\frac{\log k}{\log k_0} = \rho \left[\sigma + r(\sigma^+ - \sigma) \right] \quad (2.14.)$$

gde su:

σ^+ – *Brown*-ova konstanta i

r – kvantitativna mera rezonancione interakcije supstituenata i reakcionog centra.

Analogno jednačini 2.14., *Yoshioka* i saradnici¹⁵¹ predlažu relaciju 2.15. za slučaj povećane uloge rezonancije u stabilizaciji negativnog naelektrisanja:

$$\frac{\log k}{\log k_0} = \rho \left[\sigma + r(\sigma^- + \sigma) \right] \quad (2.15.)$$

2.2.2.1. Primena *Hammett*-ove jednačine

Primenom *Hammett*-ove jednačine i njenih modifikovanih oblika se može doći do bitnih informacija o načinu na koji supstituenti utiču na brzinu hemijske reakcije ili položaj ravnoteže. Takođe, sa velikim uspehom se mogu tumačiti intramolekulske interakcije elektronskog ili sternog tipa, a uz primenu drugih fizičko-hemijskih metoda mogu se izučavati i reakcioni mehanizmi. *Hammett*-ova jednačina se može koristiti za korelisanje različitih fizičkih svojstava, među kojima spektroskopski podaci (FT-IR, UV-Vis, NMR)^{145,152} i pK_a vrednosti¹⁵³ predstavljaju najbitnije i literaturno najdostupnije.

U spektrofotometrijskim metodama, primenjena na apsorpcione frekvencije ispitivanih jedinjenja, *Hammett*-ova jednačina dobija oblik:

$$V_{\max} = V_0 + \rho \sigma_{m,p} \quad (2.16.)$$

gde su:

ν_{max} – apsorpciona frekvencija na maksimumu apsorpcije u ispitivanom rastvaraču,

ν_0 – apsorpciona frekvencija nesupstituisanog člana serije,

ρ – konstanta proporcionalnosti ili reakciona konstanta i

$\sigma_{m,p}$ – *Hammett*-ova konstanta supstituenta.

2.3. Molekulsko modelovanje

Relativno mlada grana hemije koja računarskim putem rešava hemijske probleme je računarska ili kompjuterska hemija. Računarskim metodama je moguće rešavanje hemijskih problema kada su laboratorijska istraživanja preskupa, nepraktična ili nemoguća. Kada je postupak sinteze težak, dugotrajan ili izuzetno skup, u cilju predviđanja hemijskog ponašanja, biološke ili neke druge aktivnosti, koristi se računarska hemija kako bi dala predikciju i opravdanost eksperimentalnog rada. Jedan od načina kojim se u računarskoj hemiji ovaj zadatak rešava je molekulsko modelovanje. Osnova za molekulsko modelovanje je činjenica da su sva značajna svojstva jednog molekula, kao što su stabilnost, reaktivnost i elektronska svojstva, usko povezana sa njegovom strukturom. Dakle, ako je moguće razviti algoritam koji može da dizajnira strukturu ukoliko su poznate stehiometrija i povezanost, onda je moguće izračunati i svojstva molekula zasnovana na toj strukturi. U današnje vreme, sa razvojem tehnologije i računara, molekulsko modelovanje se sve više koristi za interpretaciju eksperimentalnih podataka, ali i za formiranje nove ili dopunu postojeće baze podataka o ispitivanim jedinjenjima.¹⁵⁴

Računarske metode se mogu podeliti u dve kategorije:

- 1) Molekulsko-mehaničke metode i
- 2) Kvantno-mehaničke metode.

Molekulska mehanika na molekule primenjuje zakone klasične fizike, bez eksplicitnog razmatranja elektrona, a proračuni su zasnovani na interakcijama između jezgara. Molekul je opisan kao skup povezanih atoma, pri čemu je atom predstavljen kao sfera čija masa zavisi od vrste elementa. Hemijska veza je predstavljena kao opruga čija elastičnost zavisi od vrste atoma koji je grade i stepena nezasićenosti veze (jednostruka, dvostruka ili trostruka). Molekulska mehanika proizilazi iz *Born–Openheimer*-ove aproksimacije, koja pretpostavlja da su kretanja jezgara u molekulu nezavisna od kretanja elektrona. U proračunima molekulske mehanike raspored elektrona je fiksiran, a položaji jezgara se izračunavaju. Osnova za mnoga kvantno-mehanička izračunavanja je potpuno obrnuta – elektronska stanja se izračunavaju uz pretpostavku da su položaji jezgara fiksirani. Usled zanemarivanja elektronske strukture, nedostatak molekulsko-mehaničke metode je neprimenljivost na procese u kojima dominiraju elektronski efekti (procesu u kojima dolazi do raskidanja i stvaranja novih veza). Takođe,

molekulska svojstva koja zavise od finih elektronskih detalja ne mogu biti predviđena (ili modelovana) molekulsko-mehaničkim metodama.^{155,156}

Kvantno-mehaničke metode su računarske metode kojima je molekul posmatran u svetlu interakcija između jezgara i elektrona, a molekulska geometrija predstavlja raspored jezgara kom odgovara minimalna energija.¹⁵⁶ Sve metode ove vrste se zasnivaju na rešavanju nerelativističke vremenski nezavisne *Schrödinger*-ove jednačine:

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad (2.17.)$$

gde su:

\hat{H} – *Hamilton*-ov operator (hamiltonijan),

$\Psi(\mathbf{R},\mathbf{r})$ – talasna funkcija svih jezgara i svih elektrona i

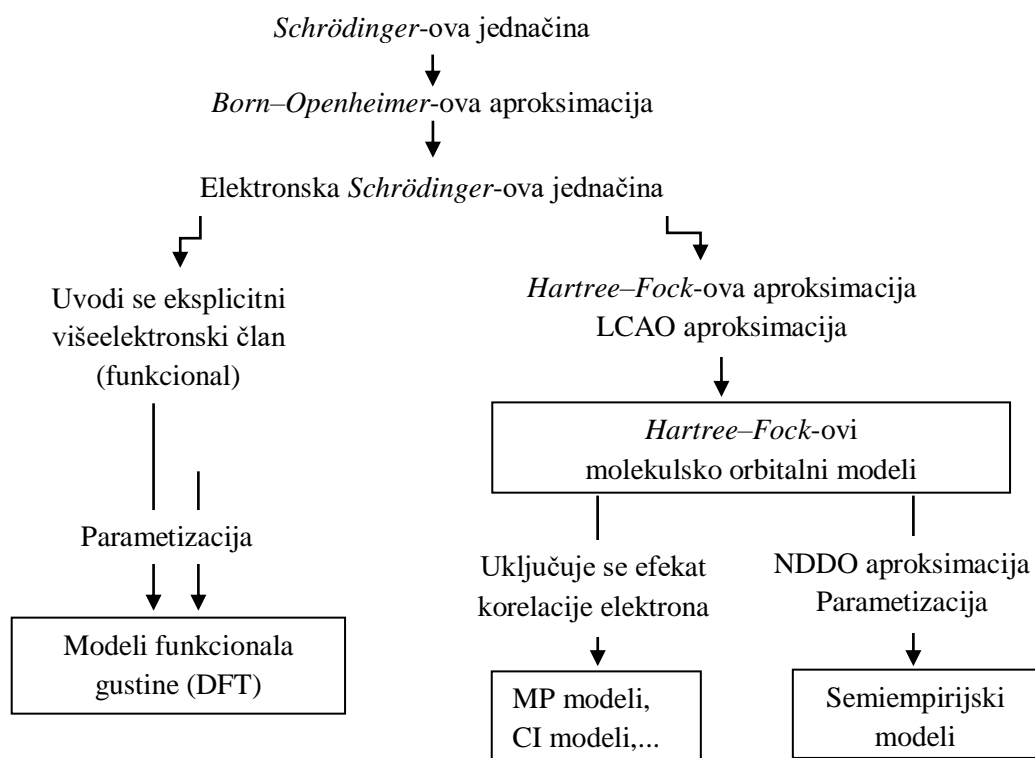
E – energija stanja koje opisuje talasna funkcija Ψ .¹⁵⁸

Samo u slučaju jednoelektronskih sistema (vodonikov atom) se *Schrödinger*-ova jednačina može tačno rešiti, dok je za sve druge atome i molekule i dalje nerešiva. Iz tog razloga su uvedene različite aproksimacije koje mogu dovesti do praktičnih metoda, što je prikazano na Slici 2.7.

Objektivno, kvantno-mehaničke metode se mogu podeliti na takozvane *ab initio* elektronske strukturne metode i semiempirijske metode. Termin „*ab initio*“ je prvi put upotrebljen od strane naučnika *Parr*-a i njegovih saradnika.¹⁵⁹ U slobodnom prevodu sa latinskog ima značenje „od početka“, a odnosi se na izračunavanja koja se izvode direktno iz teorijskih principa, bez upotrebe eksperimentalnih podataka. U ovoj grupi modela najzastupljenija je *Hartree–Fock*-ova aproksimacija (HF), a prate je *MPn Moller–Plesset* perturbaciona metoda, CI (*Interaction Configuration*), MCSCF (*Multi Configurational Self-Consistent Field*), CC (*Coupled Cluster*) metode i druge.¹⁵⁴

Semiempirijske metode su mnogo brže od *ab initio* izračunavanja. Mogu biti veoma uspešne u organskoj hemiji, gde ima samo nekoliko elemenata koji često ulaze u sastav jedinjenja, a odnose se na molekule srednjih veličina. Neke od metoda su: *Hückel*-ova molekulsko-orbitalna metoda (HMO), zatim MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*), PM3 (*Parametric Method Number 3*) i druge.¹⁵⁴ Semiempirijski model novijeg datuma je PM6

koji je razvila *Stewart*-ova grupa.¹⁶⁰ Pomoću njega je moguća optimizacija gigantskih sistema sa zatvorenim ljuskom koji sadrže do 15000 atoma.



Slika 2.7. Šematski prikaz aproksimacija za rešavanje Schrödinger-ove jednačine¹⁵⁹

2.3.1. Teorija funkcionala gustine (DFT – *Density Functional Theory*)

DFT je postala veoma popularna kompjuterska tehnika poslednjih godina zbog toga što je brža od ostalih metoda slične tačnosti. Za razliku od ostalih metoda po Teoriji funkcionala gustine energija molekula se određuje iz elektronske gustine, a ne iz talasne funkcije.¹⁶¹ Gustina elektrona (preciznije gustina verovatnoće), $\rho(r)$, je predstavljena višestrukim integralom preko spin koordinata svih elektrona, i preko svih, sem jedne, prostorno promenljive:¹⁶²

$$\rho(r) = n \int \dots |\Psi(x_1, x_2, \dots, x_n)|^2 dx_1, dx_2, \dots, dx_n \quad (2.18.)$$

Gustina verovatnoće stanja predstavljena talasnom funkcijom Ψ određuje verovatnoću nalaženja nekog elektrona proizvoljnog spina u elementu zapremine dr_1 , dok preostalih $n-1$ elektrona imaju proizvoljne položaje. Konkretno, višestruki integral u prethodnoj jednačini označava verovatnoću nalaženja jednog određenog elektrona u elementu zapremine dr_1 .

S obzirom na činjenicu da se elektroni međusobno ne mogu razlikovati, verovatnoća nalaženja bilo kog elektrona u ovom položaju je jednaka verovatnoći za ovaj određeni elektron pomnoženoj sa n . Sledi da je $\rho(\mathbf{r})$ nenegativna funkcija samo tri prostorno promenljive, koja postaje jednaka nuli za beskonačno velike vrednosti prostorno promenljivih, a čiji je integral jednak ukupnom broju elektrona:

$$\rho(\mathbf{r} \rightarrow \infty) = 0 \quad (2.19.)$$

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}_1 = n \quad (2.20.)$$

Pošto elektronska talasna funkcija zavisi od x , y i z koordinata svih prisutnih elektrona, ona je veoma složena i teško ju je interpretirati. Gustina elektrona je jednostavnija od talasne funkcije, može se eksperimentalno odrediti i kao takva može poslužiti za dobijanje energije na direktniji način. Afirmaciju ove ideje dali su *Hohenberg* i *Kohn*¹⁶³ sledećom teoremom: Postoji jedinstveni funkcional (matematički, funkcional predstavlja funkciju funkcije) za koji važi relacija:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = E \quad (2.21.)$$

gde je:

E – egzaktna elektronska energija.

Hohenberg i *Kohn* su takođe dokazali da je za datu gustinu elektrona odgovarajuća energija veća ili jednaka egzaktnoj energiji, što znači da se gustina elektrona pokorava varijacionom principu. Dve gore pomenute teoreme predstavljaju temelje teorije funkcionala gustine. Zbog svoje jednostavnosti, jednačina 2.21. obećava lakše rešavanje nego u slučaju *ab initio* metoda, ali ne može da predstavi oblik funkcionala $E[\rho(\mathbf{r})]$. Zbog toga, u teoriji funkcionala gustine, koriste se aproksimativni funkcionali.

Pošto teoreme *Hohenberg*-a i *Kohn*-a ne daju praktičan način za proračune, *Kohn* i *Sham*¹⁶⁴ su uvođenjem seta jednačina predložili sledeći oblik funkcionala:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_e(\rho) + V_{Ne}(\rho) + V_{ee}(\rho) + E_{XC}(\rho) \quad (2.22.)$$

gde su:

$T_e(\rho)$ – kinetička energija koja potiče od kretanja elektrona,

$V_{Ne}(\rho)$ – potencijalna energija koja potiče od privlačenja između jezgara i elektrona,

$V_{ee}(\rho)$ – potencijalna energija koja potiče od odbijanja između elektrona i

$E_{XC}(\rho)$ – član izmene/korelacije koji obuhvata sve ostale interakcije između elektrona.

Svi pomenuti članovi jednačine predstavljaju funkcije gustine elektrona i za svaki su *Kohn* i *Sham* dali matematičko značenje:¹⁶⁴

$$T_e(\rho) = -\frac{1}{2} \sum_i^n \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (2.23.)$$

$$V_{Ne}(\rho) = V_{Ne} \rho(\mathbf{r}) \, d\mathbf{r} = -\sum_i^n \int \sum_1^N \frac{Z_I}{\Delta \mathbf{r}_{iI}} |\varphi_i(\mathbf{r}_i)|^2 \, d\mathbf{r}_i \quad (2.24.)$$

$$V_{ee}(\rho) = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{\Delta \mathbf{r}_{12}} \, d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_j^n \iint |\varphi_i(\mathbf{r}_i)|^2 \frac{1}{\Delta \mathbf{r}_{12}} |\varphi_j(\mathbf{r}_2)|^2 \, d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.25.)$$

Poslednji član jednačine 2.22., $E_{XC}(\rho)$ – funkcional izmene/korelacije, predstavlja dinamičku korelaciju usled kretanja individualnih elektrona, kao i energiju izmene koja potiče od asimetrije ukupne talasne funkcije. U funkcionalu izmene/korelacije je sadržano sve ono što je nepoznato kod ispitivanog sistema.

Kohn–Sham-ova ispitivanja su zasnovana na rešavanju jednoelektronskih jednačina:

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[\sum_i^n \int \frac{|\varphi_j(\mathbf{r}_2)|}{\Delta \mathbf{r}_{12}} \, d\mathbf{r}_2 + V_{XC}(\mathbf{r}_1) - \sum_I^N \frac{Z_I}{\Delta \mathbf{r}_{iI}} \right] \right) \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad (2.26.)$$

u kojima član V_{XC} označava potencijal koji zavisi od energije izmene/korelacije E_{XC} . Budući da ne postoji način da se ova energija praktično izrazi, ni eksplicitni oblik odgovarajućeg potencijala nije poznat. Zbog toga je V_{XC} definisan kao izvod energije izmene/korelacije po gustini elektrona:

$$V_{xc} = \frac{\partial E_{xc}}{\partial \rho} \quad (2.27.)$$

U jednačini 2.26. članovi u zagradi predstavljaju *Kohn–Sham*-ov jednoelektronski operator, pa se jednostavnije može napisati:

$$\hat{f}^{KS} \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad (2.28.)$$

Koristeći LCAO (*Linear Combination of Atomic Orbitals*) metodu i uvodeći *Kohn–Sham*-ovu matricu, F^{KS} , matrice preklapanja S , matrice ekspanzionih vektora C i matrice orbitalnih energija ε , jednačina 2.28. dobija sledeći oblik:

$$F^{KS} C = S C \varepsilon \quad (2.29.)$$

Na osnovu jednačine 2.29. zaključuje se da su DFT modeli zahtevni koliko i *Hartree–Fock*-ovi, ali ne zanemaruju korelaciju elektrona. Ova činjenica daje veliku prednost metodama funkcionala gustine nad tradicionalnim *ab initio* metodama jer su računarski mnogo efikasnije u određivanju korelacije elektrona.

Budući da je nemoguće izvesti član izmene/korelacije, do danas je predložen niz različitih funkcionala, što je dovelo do velikog broja DFT metoda. Razlika između *Hartree–Fock*-ove i tradicionalnih post-*Hartree–Fock*-ovih metoda sa jedne i metoda funkcionala gustine sa druge strane ogleda se u sledećem: tradicionalne *ab initio* metode daju tačno rešenje aproksimativne teorije, dok DFT metode daju aproksimativno rešenje egzaktno teorije. Kada bi funkcional izmene/korelacije bio poznat, onda bi pristup baziran na funkcionalu gustine bio potpuno egzaktno. Modeli funkcionala gustine mogu se lako primeniti za određivanje ravnotežnih geometrija i geometrija prelaznih stanja, kao i za računanje vibracionih frekvencija kod molekula srednjih veličina (50–100 atoma).

Funkcionalni koji su danas u upotrebi podeljeni su u dve grupe: lokalni modeli, u kojima su grupisani funkcionalni zasnovani na aproksimaciji lokalne gustine i lokalne spinske gustine i nelokalni modeli (ili gradijent-korigovani modeli) – funkcionalni zasnovani na aproksimaciji generalizovanog gradijenta i hibridni funkcionalni.

Uzimajući u obzir da je doprinos koji potiče od izmene veći od odgovarajućeg doprinosa korelacije, tačan izraz za funkcional izmene je preduslov za dobijanje značajnih rezultata DFT

metodom. Axel Becke¹⁶⁵ je 1993. godine formulisao funkcionalne kod kojih se doprinos od izmene zasniva na kombinaciji *Hartree–Fock*-ove i DFT teorije, a doprinos od korelacije na DFT teoriji, predstavljen sledećim opštim izrazom:

$$E_{XC}^{hibrid} = c_{HF} E_X^{HF} + c_{DFT} E_{XC}^{DFT} \quad (2.30.)$$

Konkretno, jedan od hibridnih funkcionala, troparametarski B3LYP funkcional je definisan izrazom 2.31.

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_{XC}^{LDA} + a_0 (E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + a_X (E_X^{B88} + E_X^{LDA}) + a_C (E_C^{LYP} - E_C^{VWN}) \quad (2.31.)$$

U skraćenici B3LYP, “B” predstavlja Beck-ov funkcional izmene, “3” tri empirijska parametra (a_0 , a_X i a_C), a “LYP” funkcional korelacije Li-a, Yang-a i Parr-a.^{167,168} E_X^{B88} i E_C^{LYP} predstavljaju funkcionalne zasnovane na aproksimaciji generalizovanog gradijenta: Becke-ov 88 funkcional izmene¹⁶⁸ i funkcional korelacije predstavljen od strane Li-a, Yang-a i Parr-a,¹⁶⁹ dok je E_C^{VWN} funkcional zasnovan na aproksimaciji lokalne gustine.¹⁷⁰ Tri parametra koja definišu B3LYP uzeta su bez modifikacije iz Becke-ovog originalnog izvođenja analognog B3PW91 funkcionala. Parametri su dobijeni podešavanjem u odnosu na energije atomizacije, jonizacione potencijale, afinitete prema protonu i atomske energije određenog skupa molekula (G1): $a_0 = 0,20$ i dozvoljava kombinaciju *Hartree–Fock*-ovog člana izmene i funkcionala izmene LDA, $a_X = 0,72$ predstavlja Becke-ovu korekciju na funkcional izmene LDA i $a_C = 0,81$ kojim je funkcional korelacije VWN korigovan funkcionalom korelacije LYP.¹⁷¹

Iako je B3LYP jedna od najpopularnijih metoda i ona ima svoje nedostatke – ponekad ne daje potpuno tačne informacije u opisu kinetike hemijskih reakcija i nepogodna je za primenu u hemiji prelaznih metala.

2.3.2. Grafički modeli – molekulske orbitale

Predstavljene kvalitativno grafičkim prikazom, molekulske orbitale mogu pružiti uvid u prirodu reaktivnosti i određene strukturne i fizičke karakteristike molekula. Dobro poznati termini poput konjugacije, aromatičnosti i valentnih elektrona (usamljenih parova) mogu biti odlično ilustrovani molekulskim orbitalama. U teoriji, molekulska orbitala zapravo predstavlja

skup ponderisanih atomskih orbitala koje zajedno definišu oblik i prostornu gustinu elektrona u molekulskim vrstama. Početkom XX veka takozvana LCAO metoda (linearna kombinacija atomskih orbitala) dovodi do revolucije u oblasti proučavanja hemijskog vezivanja. Molekulska orbitala se, ovom metodom, predstavlja izrazom u kom figurišu atomske orbitale atoma datog molekula:

$$\varphi_i = \sum_{\mu=1}^L c_{\mu} \eta_{\mu} \quad (2.32.)$$

gde je:

φ_i – molekulska orbitala, predstavljena kao zbir L atomskih orbitala η_{μ} pomnoženih sa molekulske orbitalnim ekspanzionim koeficijentom c_{μ} .¹⁵⁶

U današnje vreme, LCAO aproksimacije su zamenjene primenom aproksimacija teorije funkcionala gustine (DFT metodom). Za konstrukciju molekulskih orbitala u praksi, ne koriste se više atomske orbitale već bazisni skupovi, odnosno funkcije. Sa stanovišta teorije molekulskih orbitala bazisne funkcije predstavljaju skupove matematičkih funkcija čije linearne kombinacije konstruišu molekulske orbitale. Najjednostavnije i najčešće korišćene su *Slater*-ove funkcije (orbitale) u semiempirijskim metodama i *Gauss*-ove funkcije zastupljene u *ab initio* i DFT metodama. Zbog nedostataka obe vrste funkcija, *Slater*-ove funkcije se aproksimiraju sa više *Gauss*-ovih funkcija. Konkretno, za DFT pristup u kombinaciji sa ranije pomenutim B3LYP funkcionalom, od posebnog značaja je 6–31G(d) bazisni skup. Kod ovog skupa, brojevi 3 i 6 označavaju aproksimacije *Slater*-ovih orbitala sa *Gauss*-ovim funkcijama i obrnuto. Broj 1 govori da su sa po jednom *Gauss*-ovom funkcijom zamenjene sve ostale *Slater*-ove orbitale. Slovo d označava da se datim orbitalama „dozvoljava” da budu više pomerene u jednu stranu.^{172,173}

Od termina vezanih za DFT proračune, važnu ulogu imaju E_{HOMO} , E_{LUMO} , E_{gap} i ICT. E_{HOMO} predstavlja energiju najviše zauzete molekulske orbitale (eng. HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*) dok je E_{LUMO} energija najniže nepopunjene molekulske orbitale (eng. LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). E_{gap} predstavljena je kao razlika E_{LUMO} i E_{HOMO} :

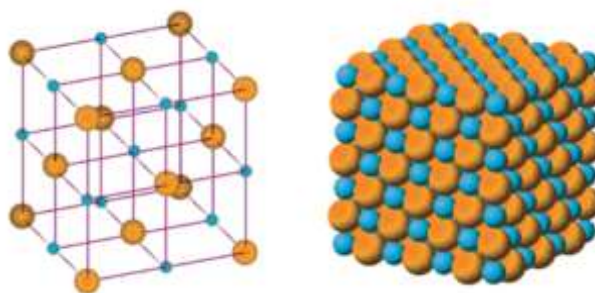
$$E_{LUMO} - E_{HOMO} = E_{gap} \quad (2.33.)$$

Visoka vrednost ove energije ukazuje na veliku stabilnost, a niska na manju stabilnost ispitivanog molekula.

ICT, intramolekulski prenos naelektrisanja nastaje kada apsorpcija fotona dovodi do značajne deformacije elektronskog oblaka usled odgovarajućeg elektronskog pomaka iz jednog dela molekula u drugi. Ovaj termin obuhvata izračunavanje vrednosti za udaljenost prenosa naelektrisanja (D_{CT}) i količine prenetog naelektrisanja (Q_{CT}) metodom koju je predložio *Le Bahers*.¹⁷⁴

2.4. Rendgenska strukturna analiza

Najčešće primenjivana metoda za ispitivanje strukture kristalnih supstanci jeste rendgenska analiza. Glavna karakteristika kristalnog stanja nekog jedinjenja je uređenost njegove strukture, odnosno pravilan raspored strukturnih motiva. Tako se, pod definicijom kristala podrazumeva čvrsto stanje supstance sa periodičnim razmeštajem strukturnog motiva (uglavnom atoma) u kristalnoj rešetki.¹⁷⁵ Iako je zamišljen pojam, kristalna rešetka je od izuzetnog značaja za rendgensku strukturnu analizu čiji je osnovni cilj dobijanje celokupne slike rasporeda atoma u kristalu, odnosno određivanje kristalne i molekulske strukture. Na Slici 2.8. je prikazan primer kristalne rešetke natrijum-hlorida.



Slika 2.8. Kristalna rešetka natrijum-hlorida

Rendgenske zrake (X-zrake) je 1895. godine otkrio naučnik *Wilhelm Conrad von Röntgen* po kom su i dobili naziv. To su elektromagnetni talasi visoke frekvencije i velike energije, a nalaze se na talasnim dužinama između ultraljubičastog i γ -zračenja. Za strukturnu analizu kristalnih supstanci koriste se zraci talasne dužine od oko 1 Å koji se dobijaju pomoću rendgenske cevi.¹⁷⁶

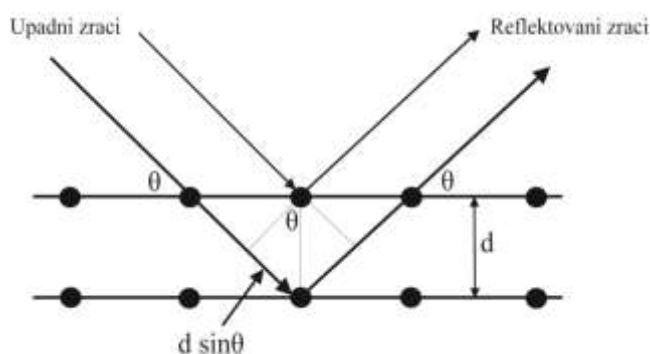
Da bi došlo do difrakcije X-zraka talasna dužina zračenja i dimenzije rešetke treba da budu istog reda veličine. Kao pojava, difrakcija X-zraka može biti objašnjena na sledeći način: kada rendgenski zraci padnu na kristal, atomi ili joni počinju da deluju kao novi, sekundarni izvori zračenja, odnosno dolazi do rasipanja rendgenskih zraka na elektronskim oblacima atoma. Između rasutih zraka dolazi do međusobnog delovanja, pa se jedan deo talasa može pojačati, a drugi oslabiti ili čak potpuno poništiti i ta pojava poznata je kao difrakcija. *Bragg* je 1912. godine izveo jednačinu koja kvantitativno opisuje difrakciju X-zraka na kristalu, poznatiju kao *Bragg-ov zakon*:

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (2.34.)$$

gde su:

- n – red refleksije,
- λ – talasna dužina X-zračenja,
- d – međuravansko rastojanje i
- θ – Bragg-ov ugao.¹⁷⁷

Jednostavnije rečeno, difrakcija predstavlja „refleksiju” na imaginarnim ravnima u kojima se nalaze atomi. Na Slici 2.9. dat je grafički prikaz difrakcije X-zraka.



Slika 2.9. Šematski prikaz difrakcije X-zraka

2.4.1. Određivanje strukture monokristala

Termin molekulska struktura podrazumeva informacije o dužinama veza, odnosno međuatomskim rastojanjima, vrednostima uglova koje te veze zaklapaju i vrednostima torzionih uglova, apsolutnim konfiguracijama i konformacijama jednog molekula.

Eksperimentalno određivanje molekulske strukture zahteva:¹⁷⁶

- 1) Ispitivani uzorak: – monokristalni ili
– polikristalni uzorak.
- 2) Izvor rendgenskog zračenja: – monohromatski ili
– polihromatski izvor zračenja.
- 3) Detektor difraktovanih zraka: – film ili
– brojač.

Kada je ispitivani uzorak monokristal, zavisno od vrste zračenja i primenjenog detektora, postoje različite metode rendgenske strukturne analize.¹⁷⁸

- 1) *Laue*-ova metoda (polihromatsko zračenje, detekcija filmom),
- 2) rotaciona i oscilatorna metoda (monohromatsko zračenje, detekcija filmom),
- 3) *Weinsberg*-ova metoda (monohromatsko zračenje, detekcija filmom),
- 4) procesiona metoda (monohromatsko zračenje, detekcija filmom) i
- 5) difraktometrija monokristala (monohromatsko zračenje, detekcija brojačem).

Metode za ispitivanje monokristala obezbeđuju informacije o simetriji, prostornim grupama kristala i parametrima rešetke. Najznačajnija primena ovih metoda, na kraju, jeste rešavanje *kristalne strukture jedinjenja*.

2.4.2. Redukcija podataka i utičnjavanje kristalne strukture

Nakon dobijanja rezultata difrakcije X-zraka, pa do određivanja konačne molekulske strukture ispitivane supstance, postoji još nekoliko koraka.¹⁷⁹

- 1) određivanje jedinične ćelije,
- 2) izdvajanje intenziteta refleksija (redukcija podataka),
- 3) određivanje prostorne grupe na osnovu sistematskih gašenja,
- 4) rešavanje kristalne strukture nekom od prethodno nabrojanih metoda,
- 5) upotpunjavanje strukturnog modela diferentnom *Fourier*-ovom sintezom i
- 6) finalno utičnjavanje strukture.

Rendgenska strukturna analiza je metoda koja daje veliki broj podataka. Jedan kristal može izazvati dvadeset do trideset hiljada refleksija od kojih svaka daje deo ukupne informacije o strukturi ispitivane supstance. Kompjuterskom obradom ovi podaci dalje daju sliku raspodele elektronske gustine sa atomskom rezolucijom. Iz tog razloga, zahvaljujući tako velikom broju nezavisnih podataka, rendgenska strukturna analiza i jeste najbolja metoda za određivanje strukture bilo kog molekula. Najveći nedostatak metode je neophodnost dobijanja „savršenog” kristala za analizu.

2.5. Određivanje jonizacionih konstanti

Kiselinske konstante ili konstante jonizacije, pK_a , predstavljaju važan fizičko-hemijski parametar kojim se može opisati stepen jonizacije funkcionalnih grupa jedinjenja u zavisnosti od pH vrednosti. Određivanje pK_a vrednosti je značajno u mnogim istraživačkim oblastima, poput farmaceutskih studija, u kojima je poznavanje jonizacionog stanja određene funkcionalne grupe od vitalnog značaja za razumevanje farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava novosintetisanih lekova.¹⁸⁰ pK_a može služiti kao molekularni deskriptor za opisivanje odnosa strukture i aktivnosti jedinjenja (SAR, eng. *Structure-Activity Relationship*), kao i za predviđanje ADMET svojstava (eng. *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity*) potencijalno biološki aktivnih jedinjenja.¹⁸¹

Po *Brønsted–Lowry*-jevoj teoriji^{182,183} kiselina je supstanca koja disocijacijom otpušta proton, dok je baza supstanca koja taj proton može primiti. Uopšteno, disocijacija monoprotične kiseline, HA, u vodi može biti predstavljena sledećom jednačinom:



gde je:

A^- – konjugovana baza kiseline HA.

Konstanta disocijacije ovog procesa je:

$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{HA}]} \quad (2.36.)$$

Odatle, koncentracija hidronijum jona u rastvoru iznosi:

$$[\text{H}_3\text{O}^+] = K_a \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \quad (2.37.)$$

Jednostavnom matematičkom transformacijom prethodno napisane jednačine 2.37. dobija se *Henderson–Hasselbach*-ova jednačina.¹⁸⁴

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad (2.38.)$$

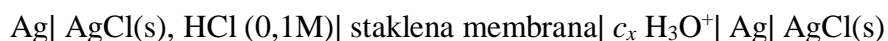
Ovom jednačinom se u direktnu vezu dovode pH i $\text{p}K_a$ vrednosti. Ukoliko su koncentracija kiseline [HA] i koncentracija njene konjugovane baze $[\text{A}^-]$ jednake, tada će pH vrednost biti jednaka $\text{p}K_a$.

U jeku tehnološkog razvitka i kompjuterske hemije, vrednosti $\text{p}K_a$ danas mogu biti predviđene različitim softverskim paketima, ali se veoma često razlikuju od ekperimentalno određenih vrednosti. Dopunjavanje postojeće baze podataka ekperimentalno dobijenim rezultatima omogućava preciznije predviđanje $\text{p}K_a$ vrednosti strukturno sličnih molekula. Postoji mnogo metoda za određivanje vrednosti $\text{p}K_a$, a dve najčešće korišćene jesu potenciometrija i UV–Vis spektrofotometrija.

2.5.1. Potenciometrijska određivanja jonizacionih konstanti

Potenciometrija predstavlja najčešće primenjivanu metodu za određivanje $\text{p}K_a$ vrednosti, zahvaljujući svojoj ekonomičnosti i relativno kratkom vremenu trajanja. Ova elektroanalitička metoda se zasniva na merenju razlike potencijala (elektromotorne sile sprega, EMS) između elektroda elektrohemijske ćelije pri ravnotežnim uslovima.

U potenciometrijskim titracijama se obično koristi staklena, odnosno kombinovana elektroda, iako je mehanički najosetljivija. Određivanje pH vrednosti svodi se na merenje razlike potencijala sledećeg sistema:



Pored mehaničke osetljivosti nedostatak staklene elektrode su i kisela, a posebno alkalna greška. Ukoliko elektroda predugo stoji u alkalnoj sredini može doći do nepreciznih merenja. Ovaj problem se rešava kalibracijom elektrode prema puferskim sistemima čija je pH vrednost tačno određena.¹⁸⁵

Titracijama standardnog rastvora jake kiseline standardnim rastvorom jake baze ili obrnuto, u prisustvu pozadinskog elektrolita, staklena elektroda i ceo sistem mogu biti kalibrisani *Grann*-ovom metodom. Softverski paket GLEE (*GLass Electrode Evaluation*)¹⁸⁶ radi

na ovaj način i omogućava upotrebu staklene elektode kao indikatorske elektrode pri određivanju vrednosti kiselinskih konstanti.

Staklena elektroda, u idealnom slučaju, na aktivnost hidronijum jona reaguje prema *Nernst*-ovoj jednačini:

$$E = k + \frac{RT}{nF} \ln a_{\text{H}_3\text{O}^+} \quad (2.39.)$$

gde su:

E – potencijal elektrode u rastvoru,

k – asimetrični potencijal (karakteristika svake jon-selektivne elektrode),

R – univerzalna gasna konstanta,

T – temperatura (K),

F – *Faraday*-eva konstanta,

n – broj razmenjenih elektrona (1 u slučaju staklene elektrode) i

$a_{\text{H}_3\text{O}^+}$ – aktivitet hidronijum jona u ispitivanom rastvoru.

Modifikacijom *Nernst*-ove jednačine dobija se empirijska jednačina na kojoj se zasnivaju izračunavanja u programu GLEE:

$$E = k + s \log c_{\text{H}_3\text{O}^+} \quad (2.40.)$$

U jednačini, s predstavlja nagib koji treba da ima vrednost što bližu vrednosti 59,1 (*Nernst*-ov nagib – 59,1 mV) na temperaturi 298 K. Parametri K i s (koji se dobijaju kao izlazni podaci) se izračunavaju metodom najmanjih kvadrata, obradom zavisnosti promene potencijala staklene elektrode od zapremine dodatog titracionog sredstva.

Određivanje kiselinskih konstanti organskih jedinjenja potenciometrijskim titracijama se može izvesti ukoliko je njihova rastvorljivost u vodi najmanje $1 \cdot 10^{-4}$ mol dm⁻³ u pH oblasti u kojoj se nalaze očekivane pK_a vrednosti. Ako jedinjenje nije u potpunosti rastvorno u vodi, rastvaranje se vrši u smešama organskih rastvarača i vode. Često upotrebljavani organski rastvarači su metanol, etanol, dimetil-sulfoksid (DMSO), dimetil-formamid (DMFA), aceton i tetrahidrofuran (THF), ali kao napogodniji je opšte prihvaćen metanol usled solvacionih efekata najslabijih vodi (pK_w za $I = 0,1$ mol dm⁻³ u vodi i u smeši metanol/voda 1:1 ima istu vrednost – $1 \cdot 10^{-14}$ mol dm⁻³).¹⁸⁷ Rastvoru supstance čija se pK_a vrednost određuje dodaje se

poznata zapremina standardnog rastvora jake kiseline ili jake baze (radi potpunog protonovanja/deprotonovanja određivane supstance), a zatim se vrši titracija jakim bazom ili jakim kiselinom u određenoj oblasti pH vrednosti. Dodatak inertnog elektrolita, najčešće kalijum-hlorida, u koncentraciji od 0,1 mol dm⁻³, održava jonsku silu konstantnom.

Određivanje jonizacionih konstanti primenom potenciometrijskih titracija se zasniva na izračunavanju takozvane funkcije građenja, \bar{n}_H . Funkcija građenja predstavlja prosečan broj vezanih protona po molu kiseline, a sa jonizacionom konstantom povezana je sledećom relacijom:

$$\frac{\bar{n}_H}{1 - \bar{n}_H} = \frac{K_a}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \quad (2.41.)$$

Data jednačina važi u slučaju monoprotičnih kiselina, dok se za diprotične, tri- i poliprotične kiseline izvode posebne, različite i sve komplikovanije funkcionalne zavisnosti. Zavisnost predstavljena ovom jednačinom daje linearnu funkciju čiji je odsečak nula, a nagib odgovara vrednosti K_a . Funkcija građenja se jednostavno može izračunati iz eksperimentalnih podataka jednačinom 2.42.:¹⁸⁸

$$\bar{n}_H = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+]_{\text{UK}} - [\text{H}_3\text{O}^+] - [\text{OH}^-]}{c_{HA}} \quad (2.42.)$$

gde su:

$[\text{H}_3\text{O}^+]_{\text{UK}} = c_{HA} + [\text{HX}] + [\text{OH}^-]$ – ukupna koncentracija protona koji potiču od ispitivane kiseline (c_{HA}), dodate jake kiseline da bi se suzbila disocijacija kiseline HA i autoprotolize vode ($[\text{OH}^-]$),

$[\text{OH}^-]$ – koncentracija dodatog standardnog rastvora baze tokom titracije i

$[\text{H}_3\text{O}^+]$ – koncentracija slobodnih hidronijum jona koja se dobija merenjem pH vrednosti.

Obrada podataka dobijenih instrumentalnim putem se vrši različitim softverskim paketima. U svakom od ovih programa proračuni su zasnovani na izračunavanju vrednosti funkcije građenja iz parametara potenciometrijskih titracija. Jedan od najpoznatijih softvera u današnje vreme je program pod nazivom *HYPERQUAD 2008 (HQ2008)*.¹⁸⁹ Zapremina i koncentracija ispitivane supstance, koncentracija titracionog sredstva i broj jonizacionih centara

koji je dobijen kompjuterskim predviđanjima se unose pre samog fitovanja dobijenih titracionih krivih.

2.5.2. Spektrofotometrijsko određivanje jonizacionih konstanti¹⁹⁰

Određivanje jonizacionih konstanti spektrofotometrijskom metodom u ultraljubičastom ili vidljivom delu spektra vremenski je mnogo zahtevnije od potenciometrijskih metoda. Uprkos tome, ova određivanja su pogodna kada je rastvorljivost supstance mala ili kada je pK_a vrednost previše niska, odnosno previsoka za potenciometrijska određivanja ($2 > pK_a > 11$). Spektrofotometrijska metoda se zasniva na određivanju odnosa molekulskih (neutralnih) i jonizovanih vrsta određivane supstance u serijama rastvora pufera različitih pH vrednosti. Ova metoda zahteva visoku čistoću određivanih supstanci i primenljiva je na jedinjenja koja u strukturi sadrže hromofore dovoljno blizu kiselinsko-baznog centra.

Na samom početku određivanja potrebno je znati pri kojim pH vrednostima je supstanca zastupljena samo u molekulskom, odnosno samo u jonizovanom obliku. Talasna dužina na kojoj se javlja najveća razlika u apsorpcijama ove dve vrste, naziva se analitička (radna) talasna dužina. Apsorpcioni spektri serije rastvora pufera sa određivanom supstancom, napravljenih najčešće u razmaku od jedne pH jedinice, snimaju se u željenom opsegu i na radnoj talasnoj dužini se očitavaju vrednosti apsorbanacija za svaki rastvor. Ekstrapolacijom očitanih vrednosti apsorbanacija u zavisnosti od pH dobija se vrednost pK_a .

Nedostatak spektrofotometrijske metode je neprimenljivost na poliprotične sisteme sa bliskim pK_a vrednostima, odnosno kada je razlika u jonizacionim konstantama jednog jedinjenja manja od 4 pK_a jedinice.

Jonizacione konstante se takođe mogu odrediti i konduktometrijski, HPLC i NMR i drugim metodama, ali su spektrofotometrija i potenciometrija najjeftinije i najjednostavnije za primenu.

2.6. Antioksidativna aktivnost

Bilo koji atom ili molekul koji sadrži jedan ili više nesparenih elektrona u spoljašnjoj orbitali naziva se slobodan radikal. Slobodni radikali se odlikuju visokom reaktivnošću i mogu nastati u ljudskom organizmu čak i pri normalnim fiziološkim uslovima. Budući da su energetski veoma nestabilni, imaju nisku specifičnost za reaktante. Glavna odlika im je mogućnost stupanja u lančane reakcije prilikom kojih jedan radikal podstiče nastajanje drugog.¹⁹¹ Hemijska nestabilnost slobodnih radikala se javlja zbog njihove težnje ka sparivanju valentnih elektrona poslednjeg energetskog nivoa. Ti procesi su uglavnom praćeni narušavanjem stabilnosti drugih molekula, pri čemu dolazi do pojave takozvanog oksidativnog stresa. Oksidativni stres može u organizmu izazvati pojavu velikog broja bolesti i definisan je kao disbalans između oksidanata (slobodnih radikala) i antioksidanata, uzrokovan pomeranjem ravnoteže u ćelijskim oksido-redukcionim reakcijama u smeru oksidacije.¹⁹² Podela slobodnih radikala se može izvršiti u zavisnosti od elementa koji ulazi u njihov sastav:

- 1) Reaktivne kiseonične vrste (ROS, eng. *Reactive Oxygen Species*)
- 2) Reaktivne azotne vrste (RNS, eng. *Reactive Nitrogen Species*)
- 3) Reaktivne sumporne vrste (RSS, eng. *Reactive Sulfur Species*)

U grupu reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS) spadaju hidroksi radikal (HO^\bullet), superoksidni anjon ($\text{O}_2^{\bullet-}$), vodonik-peroksid (H_2O_2), azot(II)-oksid (NO^\bullet), azot(IV)-oksid (NO_2^\bullet), ozon (O_3), hipohlorna kiselina (HOCl) i drugi. Vodonik-peroksid, ozon i hipohlorna kiselina spadaju u posebnu grupu neradikalskih jedinjenja koja se lako mogu konvertovati u radikale dejstvom oksidujućih agenasa.¹⁹³ Najzastupljeniji slobodni radikal iz ove grupe je superoksidni anjon.¹⁹⁴ Može se dobiti *in vivo* iz enzima NADPH oksidaze u fagocitima, kao i u procesima disanja u mitohondrijama, pri prenosu elektrona na kiseonik. Reaktivnim azotnim vrstama (RNS) pripadaju svi radikali koji su dobijeni iz azot(II)-oksida. Peroksi-nitrit (ONOO^-) koji se dobija u reakciji NO^\bullet radikala sa superoksidnim anjonom $\text{O}_2^{\bullet-}$ je najpoznatiji radikal iz grupe RNS. Ono što peroksi-nitrit čini izuzetno toksičnim je njegova velika stabilnost kao anjona pri jako visokim pH vrednostima.¹⁹⁵ Reaktivnim sumpornim vrstama (RSS) pripadaju radikali koji se lako formiraju u reakciji ROS-a sa tiolima.¹⁹⁶

Stanje organizma u kom preovlađuju radikalske vrste može dovesti do brojnih oboljenja kao što su: bolesti kardiovaskularnog sistema (ateroskleroza, hipertenzija, infarkt miokarda,

kardiomiopatija), poremećaji imunog sistema (autoimune bolesti: reumatoidni artritis i multipla skleroza), bolesti pluća, probavnog sistema, bubrega, nervnog sistema (*Parkinson*-ova bolest, *Alzheimer*-ova bolest), oštećenje vida, dijabetes, razvoj malignih bolesti, ali i fiziološki proces starenja.¹⁹¹

Postoje dva mehanizma delovanja slobodnih radikala. U prvom može doći do međusobne reakcije dva radikala koja imaju po jedan nespareni elektron na poslednjem energetskom nivou, dok se u drugom reakcija odvija između slobodnog radikala i neke neradikalske vrste. U drugom slučaju vrlo često dolazi do lančanih reakcija u kojima kao proizvod nastaje novi radikal.¹⁹³

Supstance koje se suprotstavljaju i zaustavljaju delovanje slobodnih radikala stvarajući produkte koji nisu toksični i ne uzrokuju oštećenja nazivaju se antioksidansi. Antioksidansi štite organizam od prooksidativnog delovanja na više načina: inhibicijom stvaranja ROS/RNS/RSS, smanjenjem oksidativne sposobnosti prooksidansa, kompleksiranjem sa metalnim jonima, inhibicijom oksidativnih enzima itd.¹⁹³ Dakle, funkcija antioksidansa je neutralizacija slobodnih radikala i zaštita ćelije od njihovog toksičnog delovanja čime se sprečava pojava i razvoj bolesti vezanih za oksidativni stres. Deluju tako da onemogućuju stvaranje novih slobodnih radikala u organizmu, uništavaju u organizmu već stvorene radikale (eng. *scavengers* – „hvatači”) ili popravljaju oštećenja u ćeliji nastala njihovim delovanjem.¹⁹⁷

Na osnovu rastvorljivosti, antioksidansi se dele u dve grupe: hidrofilni (rastvorni u vodi) i lipofilni antioksidansi (rastvorljivi u lipidima). Generalno, hidrofilni antioksidansi reaguju sa slobodnim radikalima u ćelijskom citosolu i krvnoj plazmi, dok lipofilni štite ćelijske membrane od lipidne peroksidacije.¹⁹²

Uzimajući u obzir način delovanja, antioksidansna jedinjenja se mogu podeliti na enzimске i neenzimске.¹⁹³ Osnovna uloga enzimskih antioksidanasa je kataliza reakcije prevođenja superoksid anjon radikala preko vodonik-peroksida do vode. Najznačajniji antioksidansi iz ove grupe su: katalaza (CAT), superoksid-dismutaza (SOD) i glutation-peroksidaza (GSH Px). Neenzimski antioksidansi svojim delovanjem mogu prekinuti slobodno radikalske lančane reakcije. Podela u ovoj grupi antioksidanasa je izvršena na prirodne i sintetske. Neki od najvažnijih prirodnih neenzimskih antioksidanasa su: vitamin C, vitamin E, karotenoidi, polifenoli, glutation (GSH) i drugi.

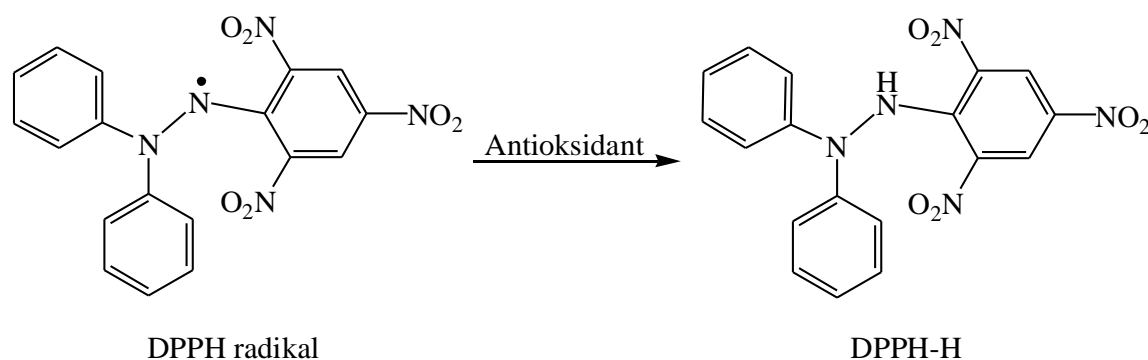
Sintetski antioksidansi se uglavnom smatraju relativno sigurnim i široko su primenjeni u mnogim proizvodima prehrambene, farmaceutske i kozmetičke industrije. Najznačajniji antioksidansi ove vrste su izvedeni iz fenolnih struktura: 2,6-ditercijarni-butil-4-metil-fenol

(BHT), tercijarni-butil-4-hidroksianizol (BHA), tercijarni-butilhidrokinon (TBHK), 6-etoksi-1,2-dihidro-2,4-trimetilkinolin (EQ) i propil galat (PG). Oni se uglavnom dodaju radi zaštite sirovina ili krajnjih proizvoda u procedurama koje uključuju visoku temperaturu i/ili pritisak u procesu proizvodnje.¹⁹⁸ U prehrambenoj industriji se koriste kako bi sprečili oksidaciju masnih kiselina u hrani.¹⁹⁹

Postoji veliki broj metoda za određivanje antioksidativne aktivnosti jedinjenja. Mehanizam reakcija ovih metoda se zasniva na neutralizaciji različitih vrsta slobodnih radikala od strane ispitivanog jedinjenja. Najčešće korišćeni antioksidativni testovi su: DPPH (eng. 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl), ABTS (eng. 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)), FRAP (eng. *Feric Reducing Antioxidant Power*), ORAC (eng. *Oxygen Radical Absorbance Capacity*) i drugi.²⁰⁰

2.6.1. DPPH metoda

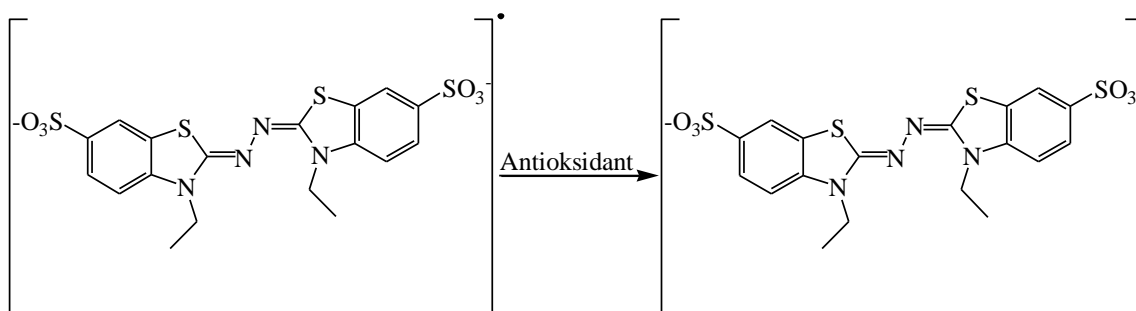
Najčešće korišćena metoda određivanja antioksidativnog potencijala se zasniva na reakciji ispitivanog jedinjenja sa 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalom koji je u svom osnovnom stanju ljubičaste boje. U prisustvu donora vodonika DPPH uparuje svoj nespareni elektron i redukuje se do DPPH-H oblika koji je žute boje. Apsorbancija uzorka se meri spektrofotometrijski na talasnoj dužini od 515 nm nakon inkubacije od 30 minuta. Što je veće smanjenje intenziteta boje rastvora veća je antioksidativna moć ispitivanog jedinjenja.²⁰⁰⁻²⁰² Na Slici 2.10. je prikazan mehanizam redukcije ljubičastog DPPH do žutog DPPH-H.



Slika 2.10. Radikalna DPPH forma i redukovana forma DPPH-H

2.6.2. ABTS metoda

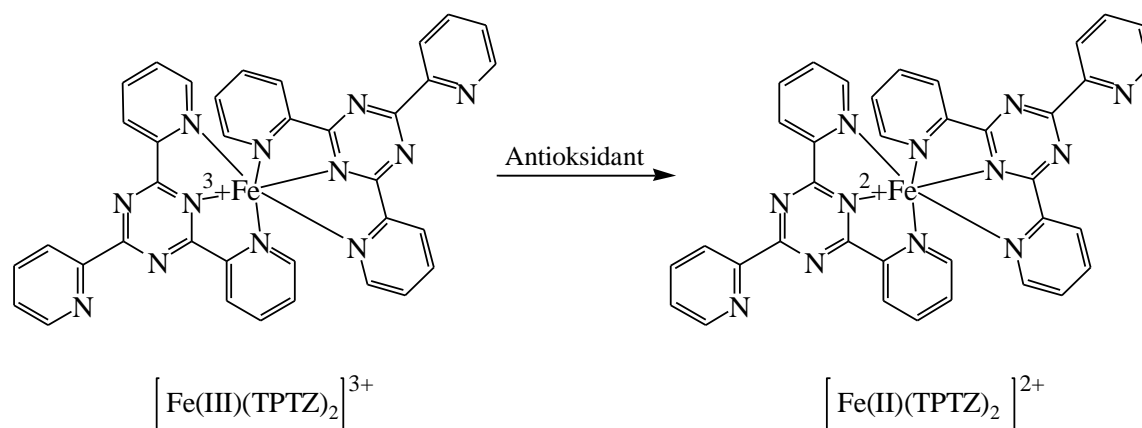
U ovoj metodi osnovni rastvor se priprema reakcijom 2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sulforne kiseline, ABTS) sa kalijum-persulfatom gde nastaje plavo/zeleni ABTS^{•+} katjonski radikal. Daljom reakcijom ovako pripremljenog osnovnog rastvora sa antioksidansima (donorima vodonika) dolazi do redukcije ABTS^{•+} i obezbojenja (Slika 2.11.). Kao i u DPPH metodi, smanjenje intenziteta boje je proporcionalno količini antioksidativnog potencijala analiziranog jedinjenja. Merenja se takođe vrše spektrofotometrijskom metodom i mogu se izvoditi na više talasnih dužina: 415, 645, 734, odnosno na 815 nm.^{200,203,204}



Slika 2.11. Neutralizacija sintetičkog ABTS radikala do bezbojne redukovane forme

2.6.3. FRAP metoda

U ovoj metodi antioksidansi redukuju kompleks gvožđe(III)-2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazin (Fe(III)-TPTZ) do gvožđe(II)-2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina (Fe(II)-TPTZ), koji daje indigo plavu boju. Reakcija antioksidanasa sa FRAP reagensom prikazana je na Slici 2.12. Apsorbancija rastvora izmerena na talasnoj dužini od 593 nm služi za određivanje količine redukovanih jona gvožđa, koja se dalje koreliše sa antioksidativnim potencijalom ispitivanog jedinjenja.^{200,205}



Slika 2.12. Reakcija antioksidansa sa FRAP reagensom

2.6.4. ORAC metoda

Za razliku od prethodno navedenih metoda, ORAC je jedina metoda u kojoj se koristi fluorimetar. Analiza se zasniva na merenju oksidativne degradacije fluorescentnog molekula (β -fikoeritrina ili fluoresceina) nakon mešanja sa generatorima slobodnih radikala poput jedinjenja azo-inicijatora (AAPH – 2,2'-azobis-2-metil-propanimidamid-dihidrohlorid) na povišenoj temperaturi. Beleži se kriva intenziteta fluorescencije u zavisnosti od vremena, a površina ispod krivih sa i bez antioksidanasa upoređuje se sa standardnom krivom dobijenom upotrebom *Trolox*-a (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilhroman-2-karboksilnakiselina), vodorastvornog analoga vitamina E.^{200,206}

Rezultati navedenih metoda se mogu izraziti određenim ekvivalentima, poput *Trolox*-a ili askorbinske kiseline (vitamina C), kao i IC_{50} vrednostima.

2.7. Antimikrobna aktivnost

Razvoj rezistencije mikroorganizama na do sada poznate antimikrobne agense je posledica fenotipske i genotipske promenljivosti mikroorganizama i predstavlja globalan kliničko-terapijski problem. Rezistencija, odnosno otpornost mikroorganizama na antibiotike podrazumeva gubitak sposobnosti leka da ubije bakteriju ili inhibira njeno razmnožavanje. Autori koji se bave rešavanjem ovog problema svoja istraživanja uglavnom usmeravaju ka pronalaženju novog ciljnog mesta delovanja leka ili ka sintezi novih jedinjenja na koja mikroorganizmi još uvek nisu razvili otpornost.

Većina bakterijskih ćelija je izgrađena od ćelijskog zida, ćelijske membrane i citoplazme sa odgovarajućim strukturama. Iako je princip građe bakterija u načelu isti, zbog velikog broja vrsta i njihove raznolikosti, ciljna mesta delovanja agensa mogu biti razna. Bakterije mogu imati ćeliski zid građen samo od peptidoglikana (Gram pozitivne) ili mogu imati i spoljašnju membranu iznad peptidoglikana (Gram negativne), zbog čega se posebna pažnja pri ispitivanju antimikrobne aktivnosti različitih jedinjenja obraća na ove dve grupe bakterija. Najefikasniji lekovi deluju na proces sinteze ćelijskog zida bakterije, ali i replikaciju DNK, transkripciju, sintezu proteina i druge procese, a sve u cilju ostvarivanja bakteriostatskog i/ili baktericidnog delovanja.^{207,208}

Antimikrobni agensi mogu biti prirodnog i sintetskog porekla. Kod ispitivanja antimikrobne aktivnosti novosintetisanih jedinjenja je važno da, osim aktivnosti, supstanca nije citotoksična, ne izaziva neželjene efekte ili da se oni na neki način mogu otkloniti. Ekspanzijom kompjuterske tehnologije i velikim napretkom teorijske i eksperimentalne hemije su omogućene sinteza i ispitivanje biološke aktivnosti novih supstanci. Predviđanje biološke aktivnosti molekula se uspešno vrši upotrebom raznih matematičkih i statističkih modela. Korelacijama između parametara koji se odnose na hemijsku strukturu i fizičko-hemijske karakteristike molekula sa njihovim biološkim i farmakološkim svojstvima dobijaju se informacije o odnosu strukture molekula i njegove aktivnosti (tzv. QSAR analiza – *Quantitative Structure-Activity Relationship*).²⁰⁹⁻²¹¹

Za eksperimentalno određivanje aktivnosti antimikrobnih supstanci koristi se nekoliko standardizovanih metoda – difuzione,²¹²⁻²¹⁵ dilucione²¹⁶⁻²¹⁹ i kombinovane metode.²²⁰ Kod difuzionih metoda rezultati aktivnosti se dobijaju merenjem prečnika zone inhibicije rasta bakterijskih sojeva oko diska sa antimikrobnom supstancom. Zbog svoje jednostavnosti i ekonomičnosti ova metoda ima široku upotrebu. Međutim, njen osnovni nedostatak je

kvalitativno tumačenje dobijenih rezultata, ali ne i kvantitativno. Diluciono određivanje antimikrobne aktivnosti supstanci se može izvršiti na dva načina, pomoću agar dilucione i bujon dilucione metode, mada se drugi metod koristi češće zbog ekonomičnosti. Naime, moguće je metodu prilagoditi mikrotitar formatu, zbog čega se koristi daleko manja količina agensa nego u slučaju agar dilucione metode. U tu svrhu, u mikrotitar pločama sa inokulisanim hranljivim bujonom se dodaje serijski niz razblaženja antimikrobne supstance, tako da svaki sledeći otvor mikrotitar ploče ima dva puta manju koncentraciju ispitivane supstance. Najmanja koncentracija jedinjenja koja sprečava rast bakterije, što se očitava odsustvom zamućenja, odgovara minimalnoj inhibitornoj koncentraciji (MIC). Primer jedne kombinovane metode je takozvani E-test kod kojeg se primenjuje traka sa gradijentom koncentracije antibiotika što omogućava da se difuziona metoda iskoristi za određivanje MIC vrednosti.^{218,221,222}

Za izražavanje antimikrobne aktivnosti lekova i novih antimikrobnih supstanci pored MIC koristi se i MBC. Minimalna baktericidna koncentracija (MBC – *Minimal Bactericidal Concentration*) predstavlja najnižu koncentraciju antimikrobnog agensa koja redukuje brojnost živih bakterija za više od 99,9%.^{219,223,224}

2.8. Određivanje citotoksičnosti

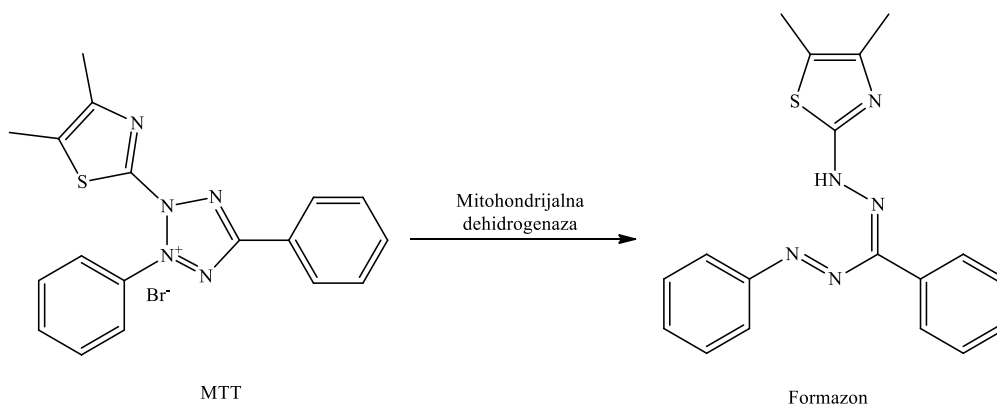
Pojam citotoksičnosti se najčešće definiše kao potencijal nekog jedinjenja da izazove smrt ćelije. Kada živa ćelija dođe u kontakt sa nekom citotoksičnom supstancom, reakcija može imati dva ishoda:

- 1) prestanak ćelijske deobe i razvijanja ili
- 2) umiranje ćelije kroz dva različita procesa – nekrozu ili apoptozu.

U slučaju nekroze („slučajne” smrti) dolazi do bubrenja ćelije, pucanja ćelijske membrane i izlivanja unutarćelijske sadržine u okolinu. Ovaj tip ćelijske smrti je obično izazvan spoljašnjim faktorima, nekom fizičkom traumom ili trovanjem toksičnom supstancom. Sa druge strane, ćelije kod kojih dolazi do apoptoze (normalne ili programirane ćelijske smrti), prolaze kroz niz dobro definisanih procesa kao što su smanjenje citoplazme, odvajanje DNK na manje fragmente itd. sve dok ne budu zahvaćene belim krvnim zrnima.²²⁵

Postoji mnogo *in vitro* testova kojima se može detektovati i kvantifikovati citotoksičnost supstanci. Najčešće korišćeni jesu MTT, LDH, proteinski i test neutralno crvenog.²²⁶⁻²³¹

1) MTT test – dejstvom enzima mitohondrijalne dehidrogenaze metabolički aktivnih, vijabilnih ćelija, dolazi do redukcije žutog, vodorastvornog 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolijum bromida (MTT-a) do ljubičasto-plavih kristala formazona (Slika 2.13.). Ova supstanca je rastvorna u DMSO-u i drugim organskim rastvaračima, ali se u vodenoj sredini ne rastvara i akumulira se u zdravim ćelijama. Količina formiranih kristala formazona je proporcionalna broju preživelih ćelija i može se kvantitativno odrediti fotometrijski, merenjem optičke gustine dobijenog rastvora. Ovaj test je baziran na detekciji eventualnog poremećaja vitalno značajnih funkcija mitohondrija koji mogu izazvati citotoksični agensi.



Slika 2.13. Redukcija MTT-a do plavih kristala formazona

2) LDH test (eng. *Lactate DeHydrogenase*) – kada dođe do oštećenja ćelijske membrane na bilo koji način, laktat dehidrogenaza – rastvoran, ali stabilan enzim, koji se nalazi u svakoj živoj ćeliji, izliva se u međućelijsko okruženje. Prisustvo ovog enzima u ekstracelularnom prostoru se može koristiti kao marker ćelijske smrti. Kvantitativan odnos živih i mrtvih ćelija se dobija merenjem količine oslobođenog LDH, upotrebom kolorimetrijske ili fluorimetrijske metode.

3) Proteinski test – merenje ćelijske održivosti se izvodi indirektno, određivanjem sadržaja proteina živih ćelija koje zaostaju nakon pranja ploča tretiranih nekom citotoksičnom supstancom.

4) Test neutralno crvenog – princip testa se zasniva na sposobnosti vijabilnih (živih) ćelija da u lizozomima inkorporiraju i vežu supravitalnu boju neutralno crvenu. Ova boja, kao slabo katjonsko sredstvo, prodire kroz ćelijsku membranu nejonskom pasivnom difuzijom i koncentriše se u lizozomima vezujući se elektrostatičkim hidrofobnim vezama za anjonske i/ili fosfatne grupe lizosomalnog matriksa. Nakon toga, boja se ekstrahuje iz živih ćelija pomoću zakiseljenog rastvora etanola, dok se apsorbancija rastvorene boje kvantitativno određuje spektrofotometrijskom metodom.

2.9. Hemometrijska analiza

Pojam hemometrike je 1971. godine prvi definisao naučnik *Svante Wold* u cilju isticanja sve veće primene matematičkih modela, statističkih principa i drugih, logičkih metoda u različitim oblastima nauke. Zahvaljujući ogromnom razvoju računarske tehnologije, hemometrika se danas primenjuje za ocenu i tumačenje dobijenih rezultata, dok se na samom početku koristila isključivo za izbor i optimizaciju analitičkih metoda. Novija multidisciplinarna istraživanja u kojima su zastupljene hemija, biohemija, biologija i molekularna biologija, mogu se izvesti upravo hemometrijskim metodama od kojih su najznačajnije metode multivarijacione analize.²³²

Kada se iz jednog uzorka vrši analiza više komponentata, odnosno kada se u svakom uzorku prati po nekoliko promenljivih, dobijaju se multivarijacioni podaci. Ukoliko se prate svega dve promenljive datog sistema, tada se rezultati mogu prikazati grafičkim putem, pomoću dijagrama. Postojanjem tri promenljive, grafički prikaz se komplikuje, a u slučajevima sa četiri i više promenljivih, on je gotovo nemoguć. Uz pomoć savremene računarske tehnologije, istovremenu kvantitativnu statističku analizu više od tri promenljive je moguće pratiti primenom metoda multivarijacione analize.

Multivarijacione metode se koriste za istovremenu analizu međusobnog odnosa između velikog broja promenljivih (varijabli) na bazi određenog modela na kojem se zasniva data analiza. Većina analiza pronalazi zavisnosti između varijabli na osnovu kojih se tumači njihov odnos ili vrši njegovo predviđanje. Deo ove analize polazi od pretpostavke podjednake važnosti i uloga svih varijabli, a sve se one posmatraju kao nezavisne. Kod ovih metoda primarni cilj je utvrditi odnos između varijabli, najčešće sa željom pronalaženja grupa varijabli koje su slične u svojim varijacijama i da pri tome njihovo grupisanje ima određeni smisao. Ovo je veoma značajno u hemijskim ispitivanjima u kojima postoji veliki broj promenljivih koje utiču na krajnji rezultat.²³³

Metode multivarijacione analize primenjuju se kada treba:²³⁴

- 1) smanjiti broj podataka,
- 2) ispitati zavisnost između više promenljivih,
- 3) sortirati i grupisati dobijene podatke i
- 4) predvideti ponašanje nekog sistema.

Podela multivarijantnih metoda je izvršena u dve velike grupe kojima pripadaju metode zavisnosti sa jedne i metode međuzavisnosti, sa druge strane. Metodama zavisnosti pripadaju multivarijaciona regresija, kanonička korelaciona analiza, analiza diskriminante, multivarijaciona analiza varijanse (MANOVA) i logit analiza. U metode međuzavisnosti spadaju: analiza glavnih komponenti (eng. PCA – *Principal Component Analysis*), faktorska analiza, klaster analiza, višedimenziono proporcionalno prikazivanje i loglinearni modeli.²³⁴

Dve najčešće korišćene multivarijacione metode su analiza glavnih komponenti i klaster analiza.

2.9.1. Analiza glavnih komponenti

Analiza glavnih komponenti (PCA) predstavlja statističku analizu redukcije dimenzionalnosti skupa podataka koji sadrže veliki broj međusobno zavisnih promenljivih, tako da se obuhvati što veća količina varijanse podataka. To se postiže izračunavanjem novog skupa međusobno nekorelisanih promenljivih nazvanih glavne komponente, u kom prvih nekoliko glavnih komponenti obuhvataju najveći deo varijanse sadržane u originalnim promenljivim. Ovu metodu je prvi opisao *Karl Pearson*²³⁵ 1901. godine, dok je prve računске aspekte metode prikazao *Harold Hotelling* 1933. godine.²³⁶ Analiza glavnih komponenti nalazi veću primenu osamdesetih godina XX veka zbog razvoja računarske tehnologije. Danas, ona predstavlja statističku metodu koja ima najveću primenu kada je potrebno izvršiti obradu podataka sa više promenljivih.

Multivarijantni podaci su često preobimni i uočavanje trendova i njihovih međusobnih odnosa ponekad je gotovo nemoguće. Međutim, između promenljivih u sistemu uglavnom postoji određeni stepen korelacije. Stvaranje novih promenljivih koje predstavljaju linearne funkcije, odnosno kombinacije, izvornih promenljivih se vrši uz pomoć analize glavnih komponenti.^{237,238} Novonastale promenljive nisu u međusobnoj korelaciji i njihov broj jednak je broju izvornih promenljivih. Kako je analiza glavnih komponenti metoda za smanjenje broja podataka, odnosno dimenzija prostora, potrebno je utvrditi kriterijume za odbacivanje novih promenljivih koje ne pružaju dovoljno informacija, a isto tako i za zadržavanje onih promenljivih koje sadrže najveći deo informacija sadržanih u izvornim promenljivim. Literaturno postoji veliki broj ovih kriterijuma, ali budući da ne postoji pravilo o izboru, važno je da broj zadržanih promenljivih ne bude preobiman, a da gubitak informacija iz izvornih podataka bude što manji.^{234,239}

Samoj analizi glavnih komponenti prethodi standardizacija originalnih promenljivih, odnosno kodiranje originalnih varijabli njihovim svođenjem na nultu aritmetičku sredinu i varijansu jednaku jedinici. Zahvaljujući standardizaciji, varijable velikih numeričkih vrednosti nemaju veći uticaj u izračunavanju glavnih komponenti u odnosu na ostale varijable.

Glavne komponente sistema Z_1, Z_2, \dots, Z_n predstavljaju linearne kombinacije izvornih promenljivih X_1, X_2, \dots, X_n kojima je opisan svaki uzorak:²³⁴

$$Z_1 = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + \dots + a_{1n}X_n \quad (2.43.)$$

$$Z_2 = a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + \dots + a_{2n}X_n \quad (2.44.)$$

gde su a_{11}, a_{12} itd. koeficijenti glavnih komponenti i izabrani su tako da nove promenljive nisu u međusobnoj korelaciji. Z_1 je predstavljena kao prva glavna komponenta (*PCI*) odgovorna za najveće odstupanje u seriji podataka, dok je Z_2 druga glavna komponenta odgovorna za naredno po veličini odstupanje itd. Obično je sasvim dovoljno zadržati svega nekoliko glavnih komponenti čiji zbir obuhvata veliki procenat ukupne promenljive (preko 90%). Ukoliko postoji značajna korelacija broj neophodnih komponenata će biti mnogo manji od broja izvornih promenljivih. U slučaju kada su izvorne promenljive visoko pozitivno ili negativno korelisane može se očekivati da se sa dve ili tri glavne komponente obuhvati 20 do 30 izvornih promenljivih. Ova metoda analize se svodi na nalaženje svojstvenih vrednosti (*eigenvalues*), λ , matrice kovarijansi uzorka. Dijagonalni elementi ovakve matrice predstavljaju varijanse originalnih promenljivih X_i , a elementi van dijagonale predstavljaju kovarijanse originalnih promenljivih X_i .

Svojstvena vrednost matrice, λ_i , predstavlja varijansu glavne komponente PCi , odnosno $\lambda_i = \text{Var}(PCi)$. Zbir λ_i jednak je zbiru elemenata na dijagonali matrice, tako da je suma varijansi originalnih varijabli jednaka sumi varijansi izvedenih varijabli. Glavne komponente predstavljaju svojstveni vektor (eng. *eigenvector*) matrice koji je opisan svojstvenom vrednošću matrice (eng. *eigenvalues*). Svojstvena vrednost matrice pokazuje udeo ukupne varijanse koja je opisana datom glavnom komponentom (*PC*).²³³

2.9.2. Klaster analiza

Klaster analiza (eng. CA – *Cluster Analysis*) predstavlja metodu multivarijacione analize kojom se vrši podela grupe objekata u klase (klasterne), tako da se slični objekti nalaze u istoj klasi. Kao i analiza glavnih komponenti, ova metoda ima za cilj smanjenje obima analiziranih podataka. Primenuje se u mnogim granama nauke i privrede za klasifikaciju velikog broja podataka uzimajući u obzir njihovu sličnost, odnosno razliku. Osim toga, ukoliko klaster analiza pokaže neočekivano grupisanje, postoji verovatnoća da su pronađeni određeni „skriveni” podaci koji do tada nisu bili uočljivi i koje treba ispitati. Svaki nastali klaster je homogen i različit od drugog klastera u odnosu na odgovarajuće promenljive. Pre grupisanja dobijenih podataka, je neophodno definisanje mera sličnosti objekata, na osnovu njihovih karakteristika. Postoje dva osnovna postupka za grupisanje objekata: nehijerarhijski i hijerarhijski postupak. Kod nehijerarhijske klaster analize svi klasteri se formiraju istovremeno, dok hijerarhijska metoda klasterne formira u odnosu na već postojeće. U prirodnim naukama najčešće se koristi hijerarhijski metod koji kao krajnji rezultat ima dendrogram. Dendrogrami predstavljaju grafički prikaz klastera u obliku stabla povezivanja, a vertikalno rastojanje između klastera opisuje sličnost, odnosno razliku analiziranih podataka. Postoje dve tehnike izračunavanja kada je u pitanju hijerarhijska klaster analiza. Prva je takozvana tehnika spajanja: algomerativna hijerarhijska analiza, koja polazi od toga da je svaka jedinica sama u grupi od jednog člana. Bliske grupe se potom postepeno spajaju dok se na kraju sve jedinice ne nađu u jednoj grupi. Druga tehnika, mnogo manje primenjena od prethodne, je tehnika razdvajanja (divizije) kod koje je redosled operacija obrnut. Divizionna hijerarhijska metoda se zasniva na podeli jedne grupe na dve, pa se od nove dve prave sledeće dve i tako sve dok svaka jedinica ne stoji kao zasebna.^{234,239,240}

Analizom klastera se utvrđuje koji su objekti bliski u oblasti promenljivih. Rastojanje između dve tačke opisuje njihovu sličnost, a u n -dimenzionalnom koordinatnom sistemu ono je predstavljeno kao *Euclidean*-ovo rastojanje:²³⁴

$$d = \sqrt{(x_1 - y_1)^2 + (x_2 - y_2)^2 + \dots + (x_n - y_n)^2} \quad (2.45.)$$

U okviru algometrijskih hijerarhijskih metoda izvršena je podela u odnosu na tehnike grupisanja analiziranih podataka.^{233,234}

1) metoda najbližeg suseda (eng. *single linkage method*) – svaki objekat se posmatra kao klaster za sebe i poredi se njihova međusobna udaljenost (sličnost). Dve najbliže tačke se uparuju i formiraju klaster. Nakon toga, ponovo se posmatraju rastojanja između klastera i najbliži se spajaju. Postupak se ponavlja dok sve tačke ne budu grupisane,

2) metoda centroida – definiše udaljenost između dva klastera kao udaljenost između aritmetičkih sredina oba klastera, odnosno njihovih centroida,

3) metoda najdaljeg suseda (eng. *complete linkage method*) – je predstavljena kao maksimalna udaljenost između svih mogućih parova u dva različita klastera,

4) metoda prosečne povezanosti (eng. *average linkage*) – uzima u obzir sve parametre klastera i predstavlja prosečnu udaljenost između svih mogućih parova vrednosti u dva klastera i

5) *Ward*-ova metoda – naziva se još i metodom varijansi. Ovom metodom se ne računa rastojanje između klastera, nego je akcenat dat na homogenost unutar jednog klastera. Merilo homogenosti je suma kvadrata unutar klastera. Na samom početku, svaka vrednost je predstavljena jednim klasterom, pa je zbir kvadrata unutar njega jednak nuli. Nakon toga se dve vrednosti spajaju u jedan klaster, sa najmanjim zbirom kvadrata unutar klastera, te je broj dobijenih klastera za jedan manji od broja vrednosti. Kada su u pitanju prirodne nauke, *Ward*-ova metoda je najčešće korišćena.

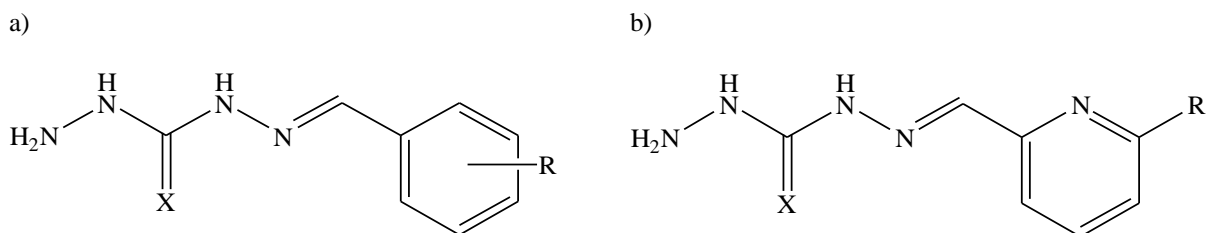
Najveća prednost klaster analize je uspešna klasifikacija i kategorizacija velikog broja eksperimentalnih podataka različitog porekla. Jedan od glavnih nedostataka ove analize jeste odsustvo statističke osnove za formiranje zaključaka iz uzorka, kao i nejedinstvenost rešenja zbog zavisnosti rezultata od varijabli koje su upotrebljene kao osnova za meru sličnosti.

3. EKSPERIMENTALNI DEO

U ovom radu je, u cilju fizičko-hemijske karakterizacije, proučavanja strukture i svojstava sintetisano 40 derivata *N*-benziliden (tio)karbohidrazona. Mnoga od sintetisanih jedinjenja su do sada nepoznata, dok su neka poznata, ali nedovoljno okarakterisana. Dobijeni derivati podeljeni su u dve serije, prema prisustvu atoma kiseonika, odnosno sumpora:

- 1) monokarbohidrazoni i
- 2) monotiokarbohidrazoni.

U okviru serija, jedinjenja se međusobno razlikuju po položaju i vrsti supstituenta prisutnog na benzenovom prstenu. Strukture i oznake ispitivanih derivata mono(tio)karbohidrazona su prikazane na Slici 3.1. i u Tabeli 3.1.



Slika 3.1. Strukture sintetisanih jedinjenja mono(tio)karbohidrazona; a) jedinjenja **CH 1–18** ($X = O$) i **TCH 1–18** ($X = S$); b) jedinjenja **CH 19, 20** i **TCH 19,20**

Tabela 3.1. Supstituenti, položaj supstituenata i oznake sintetisanih jedinjenja

X = O				X = S			
Jedinjenje	R	Jedinjenje	R	Jedinjenje	R	Jedinjenje	R
CH 1	H	CH 11	2-OCH ₃	TCH 1	H	TCH 11	2-OCH ₃
CH 2	2-OH	CH 12	3-OCH ₃	TCH 2	2-OH	TCH 12	3-OCH ₃
CH 3	3-OH	CH 13	4-OCH ₃	TCH 3	3-OH	TCH 13	4-OCH ₃
CH 4	4-OH	CH 14	3-Cl	TCH 4	4-OH	TCH 14	3-Cl
CH 5	2-CH ₃	CH 15	4-Cl	TCH 5	2-CH ₃	TCH 15	4-Cl
CH 6	3-CH ₃	CH 16	3-Br	TCH 6	3-CH ₃	TCH 16	3-Br
CH 7	4-CH ₃	CH 17	4-Br	TCH 7	4-CH ₃	TCH 17	4-Br
CH 8	2-NO ₂	CH 18	4-F	TCH 8	2-NO ₂	TCH 18	4-F
CH 9	3-NO ₂	CH 19	6-Br	TCH 9	3-NO ₂	TCH 19	6-Br
CH 10	4-NO ₂	CH 20	6-CH ₃	TCH 10	4-NO ₂	TCH 20	6-CH ₃

3.1. Sinteza mono(tio)karbohidrazona

Mono(tio)karbohidrazoni su sintetisani kondenzacijom dihidrida ugljene (dhO), odnosno tiougljene kiseline (dhS) sa odgovarajućim benzaldehidom, u kontrolisanim reakcionim uslovima.³⁰

3.1.1. Sinteza (tio)karbohidrazida

Polazno jedinjenje za sintezu monokarbohidrazona, karbohidrazid (dhO), je sintetisano na već poznat način reakcijom hidrazin-hidrata sa dietil-karbonatom.^{2,6} U balon sa 80 cm³ hidrazin-hidrata u periodu od 20 minuta ukapavano je 90 cm³ dietil-karbonata na 50 °C, uz refluks. Nakon dodatka dietil-karbonata temperatura je povećana na 75 °C direktnim zagrevanjem i reakcija je održavana uz refluks 4 časa. Posle isteka reakcionog vremena dobijeni rastvor je odliven i ostavljen na 0 °C radi kristalizacije. Prinos dobijenog karbohidrazida je iznosio oko 70% (Slika 3.2.).



Slika 3.2. Kristali sintetisanog karbohidrazida (dhO)

Tiokarbohidrazid (dhS) je dobijen hidrazinolizom ugljenik(IV)-sulfida (CS₂)¹¹ na sledeći način: 50 cm³ hidrazin-hidrata pomešano je sa 150 cm³ destilovane vode i zagrejano na 50 °C. U topao rastvor, ukapavan je CS₂ u periodu od jednog časa. Nakon dodatka smeša je zagrevana još

sat vremena na 90 °C uz refluks, na uljanom kupatilu. Dobijeni proizvod je ohlađen do sobne temperature, a potom uz dodatak leda. Nastali kristali su proceđeni i prekrystalisani iz vode. Prinos tiokarbohidrazida iznosio je 62%.

3.1.2. Sinteza monokarbohidrazona

Derivati monokarbohidrazona su dobijeni u reakciji kondenzacije dihidrazida ugljene kiseline (karbohidrazida – dhO, 1 mmol) i odgovarajućih benzaldehida (0,5 mmol). Sinteza je vršena na dva načina, u zavisnosti od agregatnog stanja dodatog benzaldehida.

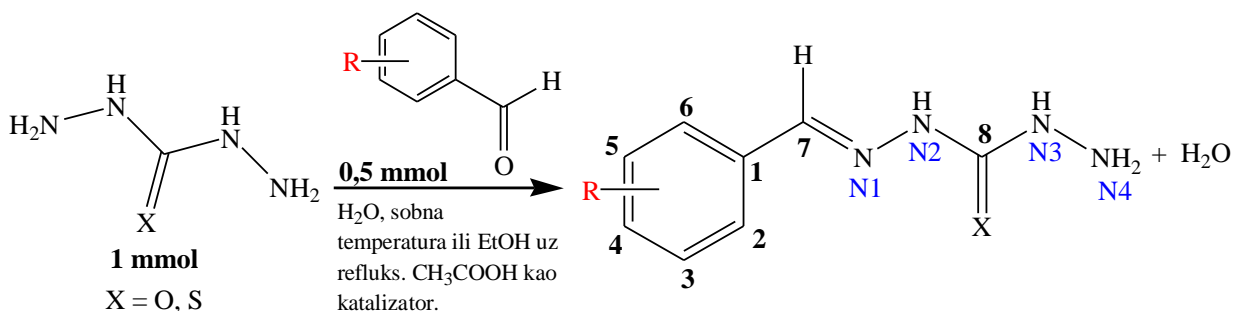
Ukoliko je benzaldehid u tečnom stanju, tada je osnovno jedinjenje (dhO) rastvarano u vodi kao rastvaraču (10–15 cm³), na sobnoj temperaturi, uz mešanje. Nakon rastvaranja dhO, u reakcionom balonu je dodavan odgovarajući benzaldehid, kao i kap glacijalne sirćetne kiseline koja ima ulogu katalizatora reakcije. Ovako pripremljena reakciona smeša se meša 2 časa na sobnoj temperaturi. Dobijeni precipitat je filtriranjem odvojen od matičnog rastvora i rekrystalisan iz odgovarajućeg rastvarača (najčešće metanol ili etanol). Postupak rekrystalizacije jedinjenja je ponavljan sve dok dve uzastopno izmerene tačke topljenja nisu bile u okviru dozvoljenog odstupanja. Na ovaj način sintetisana su jedinjenja: **CH 1, 2, 5–7, 12–14, 16 i 18.**

Kada je benzaldehid korišćen za sintezu bio u čvrstom agregatnom stanju, osnovno jedinjenje je rastvarano u etanolu kao rastvaraču (oko 30 cm³) uz zagrevanje. U posebnom sudu je u minimalnoj zapremini etanola rastvaran i odgovarajući benzaldehid, takođe uz zagrevanje. Nakon rastvaranja karbohidrazida, rastvoru su dodavani pripremljeni benzaldehid i kap glacijalne sirćetne kiseline. Smeša je zagrevana uz refluks 3 časa na vodenom kupatilu. Posle isteka reakcionog vremena, dobijeni precipitat je nakon hlađenja do sobne temperature, filtriran i ispiran sa nekoliko kapi etanola. Nakon toga je rekrystalisan iz odgovarajućeg rastvarača dok nije dobijeno jedinjenje konstantne tačke topljenja. Ovim postupkom sintetisana su jedinjenja: **CH 3, 4, 8–11, 15, 17, 19 i 20.**

3.1.3. Sinteza monotiokarbohidrazona

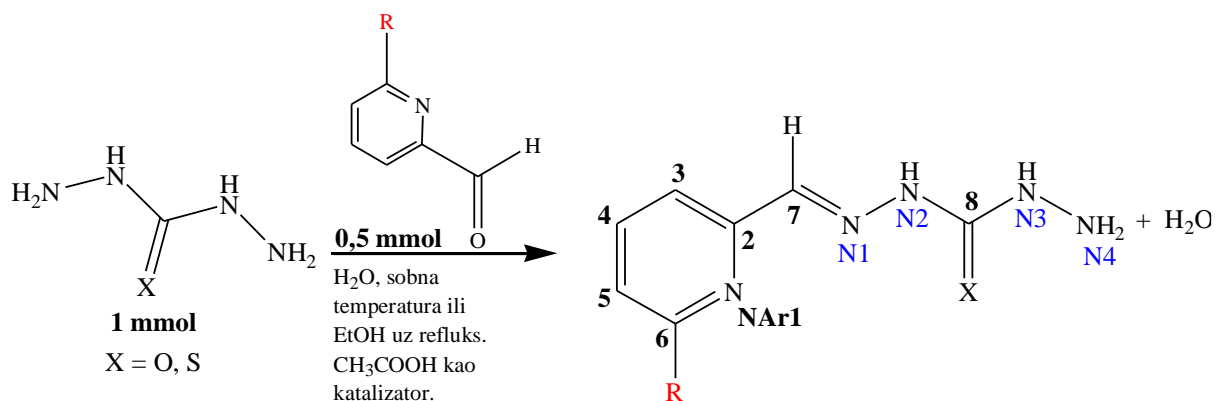
Svi derivati monotiokarbohidrazona (**TCH 1–20**) sintetisani su istim postupkom kao monokarbohidrazoni kod kojih je benzaldehid u čvrstom stanju. Osnovno jedinjenje, tiokarbohidrazid (dhS), rastvarano je u oko 30 cm³ etanola uz zagrevanje. Dalji tok reakcije i obrada reakcione smeše su se odvijali na već opisan način.

Šema sinteze i numeracija atoma dobijenih jedinjenja obe serije (**CH 1–18** i **TCH 1–18**) date su na Slici 3.3.



Slika 3.3. Sinteza mono(tio)karbohidrazona **CH 1–18** i **TCH 1–18**

Za jedinjenja **CH 19, 20** i **TCH 19, 20** numeracija atoma je drugačija u odnosu na ostale derivate, pa je šema njihove sinteze data na Slici 3.4.



Slika 3.4. Šema sinteze jedinjenja **CH 19, 20** i **TCH 19, 20**

3.2. Karakterizacija sintetisanih derivata

Sve hemikalije korišćene za sintezu derivata mono(tio)karbohidrazona bile su *p.a.* čistoće, proizvođača *Sigma Aldrich*. Strukture sintetisanih jedinjenja su potvrđene tačkom topljenja, elementalnom analizom, FT-IR, ^1H NMR i ^{13}C NMR spektroskopijama. Tačke topljenja derivata su određene na aparatu *Kofler*. Elementalna analiza je urađena na *Elemental Vario EL III* mikroanalizeru klasičnim mikroanalitičkim metodama. Infracrveni spektri jedinjenja su snimani *Nicolet Nexus 670 FTIR* spektrofotometrom, u oblasti od 400 do 4000 cm^{-1} u formi KBr tableta. ^1H i ^{13}C NMR spektri su snimljeni u deuterisanom dimetil-sulfoksidu (DMSO – d_6 , *Sigma Aldrich*) aparatima *Varian Gemini 200* i *Bruker AVANCE 400*. Vrednosti hemijskih pomeranja, δ , su izražene u *ppm* jedinicama u odnosu na tetrametilsilan (TMS) kao unutrašnji standard za ^1H i ^{13}C ili u odnosu na ureu (77,0 *ppm*) za snimanje ^{15}N NMR spektara. Konstante kuplovanja (*J*) su određene za sva novosintetisana jedinjenja i izražene u Hz. Pri pripisivanju multipliciteta signala korišćene su sledeće skraćenice: *s* – singlet, *d* – dublet, *t* – triplet, *dd* – dublet dubleta, *ddd* – dublet dubleta dubleta, *td* – triplet dubleta. UV-Vis apsorpcioni spektri su snimljeni *Shimadzu UV-1800* spektrofotometrom.

Od četrdeset sintetisanih jedinjenja u ovom radu, šesnaest je literaturno poznato, dok je dvadeset četiri novosintetisano. Derivati čija je sinteza poznata, a karakterizacija nepotpuna, okarakterisani su detaljnije, kao i sva novosintetisana jedinjenja.

Benzaldehid karbohidrazon (CH 1)³⁰

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 81%. T.t. 172–174°C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ ($M = 178,37 \text{ g mol}^{-1}$): C, 53,92; H, 5,66; N, 31,44; O, 8,98%. Nađeno: C, 53,81; H, 5,02; N, 30,87; O, 10,30%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3319m, $\nu(\text{NH})$: 3092w, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1682s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1601m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1551s i 1448m, $\nu(\text{C}-\text{H traka (mono)})$: 753m i 697m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,05 (s, 2H, H₂-N₄), 7,73 (d, 2H, H-C₂, H-C₆, $^3J_{2,3} = 6,9 \text{ Hz} = ^3J_{6,5} = 6,9 \text{ Hz}$), 7,32–7,40 (m, 3H, H-C₃, H-C₄, H-C₅), 7,87 (s, 1H, H-N₃), 8,01 (s, 1H, H-C₇), 10,38 (s, 1H, H-N₂). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 127,1 (C₃=C₅); 129,0 (C₂=C₆); 129,6 (C₄); 135,1 (C₁); 140,8 (C₇); 157,6 (C₈).

Literaturni podaci: ^1H NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,10 (s, 2H, H₂-N₄), 7,2–7,5 (m, 2H, H-C₂, H-C₆), 7,60–7,80 (m, 3H, H-C₃, H-C₄, H-C₅), 7,92 (s, 1H, H-N₃),

8,10 (s, 1H, H-C7), 10,50 (s, 1H, H-N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 125,5 (C3=C5), 128,7 (C2=C6), 131,6 (C4), 134,8 (C1), 140,8 (C7), 157,2 (C8).

2-hidroksibenzaldehid karbohidrazon (Salicilaldehid karbohidrazon, CH 2)³⁰

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 76%. T.t. 191°C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 194,37 \text{ g mol}^{-1}$): C, 49,48; H, 5,19; N, 28,85; O, 16,48%. Nađeno: C, 49,11; H, 5,12; N, 28,78; O, 16,99%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$: 3353w, $\nu(\text{NH}_2)$: 3283s, $\nu(\text{NH})$: 3098m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1681s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1633m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1556s i 1491m, $\nu(\text{Ar-OH})$: 1169 m-s, $\nu(\text{C-H traka (orto)})$: 739m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,16 (s, 2H, H2-N4), 6,79–6,89 (m, 2H, H-C5, H-C3), 7,18 (td, 1H, H-C4, $^3J_{4,5} = 7,7 \text{ Hz}$, $^4J_{4,6} = 1,4\text{Hz}$), 7,64 (s, 1H, H-C6), 7,92 (s, 1H, H-N3), 8,22 (s, 1H, H-C7), 10,08–10,73 (spm, 2H, H-OH, H-N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 116,1 (C6), 119,2 (C4), 120,1 (C1), 127,9 (C3), 130,2 (C5), 140,2 (C7), 156,2 (C2), 157,9 (C8).

Literaturni podaci: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,16 (s, 2H, H2-N4), 6,79–6,89 (m, 2H, H-C5, H-C3), 7,18 (td, 1H, H-C4, $^3J_{4,5} = 7,7 \text{ Hz}$, $^4J_{4,6} = 1,4 \text{ Hz}$), 7,64 (s, 1H, H-C6), 7,92 (s, 1H, H-N3), 8,22 (s, 1H, H-C7), 10,08–10,73 (spm, 2H, H-OH, H-N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 116,1 (C6), 119,2 (C4), 120,1 (C1), 127,9 (C3), 130,2 (C5), 140,2 (C7), 156,2 (C2), 157,9 (C8).

3-hidroksibenzaldehid karbohidrazon (CH 3)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos 58%. T.t. 148 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M = 194,37 \text{ g mol}^{-1}$): C, 49,48; H, 5,19; N, 28,85; O, 16,48%. Nađeno: C, 48,96; H, 5,03; N, 28,66; O, 17,35%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$: 3337m, $\nu(\text{NH}_2)$: 3304s, $\nu(\text{NH})$: 3091m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1669s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1617m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1529s i 1454m, $\nu(\text{Ar-OH})$: 1270m-s, $\nu(\text{C-H traka (meta)})$: 781s i 686s. **Procenat odnosa E:Z izomera (86:14).**
Izomer E: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,07 (s, 2H, H2-N4), 6,76 (d, 1H, H-C4, $^3J_{4,5} = 7,6 \text{ Hz}$), 7,11–7,23 (m, 3H, H-C2, H-C5, H-C6), 7,78 (s, 1H, H-N3), 7,90 (s, 1H, H-C7), 9,51 (s, 1H, H-OH), 10,34 (s, 1H, H-N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 113,4 (C2), 116,8 (C4), 118,3 (C6), 130,0 (C5), 136,4 (C1), 141,0 (C7), 157,5 (C3), 158,0 (C8).
Izomer Z: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,07 (s, 2H, H2-N4), 6,80 (d, 1H, H-C4, $^3J_{4,5} = 7,9 \text{ Hz}$), 7,11–7,23 (m, 3H, H-C2, H-C5, H-C6), 7,82 (s, 1H, H-N3), 8,09 (s, 1H, H-C7), 9,58 (s, 1H, H-OH), 10,63 (s, 1H, H-N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 ,

δ (ppm): 113,5 (C2), 117,2 (C4), 118,6 (C6), 130,1 (C5), 136,5 (C1), 152,5 (C7), 158,1 (C3), 162,5 (C8).

4-hidroksibenzaldehid karbohidrazon (CH 4)²⁴¹

Bela supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 69%. T.t. 223–225°C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₁₁N₄O₂ ($M = 194,37 \text{ g mol}^{-1}$): C, 49,48; H, 5,19; N, 28,85; O, 16,48%. Nađeno: C, 49,27; H, 5,22; N, 28,89; O, 16,62%. IR (KBr, cm⁻¹): $\nu(\text{OH})$: 3430m, $\nu(\text{NH}_2)$: 3318s, $\nu(\text{NH})$: 3069m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1698s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1637m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1518s i 1442m, $\nu(\text{Ar-OH})$: 1241m-s, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 824m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,06 (s, 2H, H₂-N₄), 6,76 (d, 2H, H-C₅, H-C₃, ³ $J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,6 \text{ Hz}$), 7,55 (d, 2H, H-C₆, H-C₂, ³ $J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,6 \text{ Hz}$), 7,75 (s, 1H, H-C₇), 7,85 (s, 1H, H-N₃), 9,77 (s, 1H, OH), 10,16 (s, 1H, H-N₂). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 115,9 (C₃=C₅), 126,3 (C₁), 128,8 (C₂=C₆), 141,0 (C₇), 157,7 (C₈), 159,0 (C₄).

Literaturni podaci: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,04 (s, 2H, H₂-N₄), 6,74 (d, 2H, H-C₅, H-C₃), 7,53 (d, 2H, H-C₆, H-C₂), 7,73 (s, 1H, H-C₇). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 115,0 (C₃=C₅), 125,0 (C₁), 128,0 (C₂=C₆), 140,0 (C₇), 157,0 (C₈), 158,2 (C₄).

2-metilbenzaldehyd karbohidrazon (CH 5)

Bela supstanca, prekrystalisana iz *n*-propanola. Prinos: 61%. T.t. > 240 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₉H₁₂N₄O ($M = 192,38 \text{ g mol}^{-1}$): C, 56,24; H, 6,29; N, 29,15; O, 8,32%. Nađeno: C, 55,71; H, 6,37; N, 29,01; O, 8,73%. IR (KBr, cm⁻¹): $\nu(\text{NH}_2)$: 3297m, $\nu(\text{NH})$: 3090m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1678s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1645m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1522s i 1458m, $\nu(\text{C-H traka (orto)})$: 751m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 2,36 (s, 3H, CH₃), 4,09 (s, 2H, H₂-N₄), 7,16–7,29 (m, 3H, H-C₅, H-C₄, H-C₃), 7,90 (s, 1H, H-C₇), 7,96 (d, 1H, H-C₆, ³ $J_{6,5} = 7,3 \text{ Hz}$), 8,16 (s, 1H, H-N₃), 10,30 (s, 1H, H-N₂). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 19,4 (CH₃), 126,2 (C₆), 126,4 (C₁), 129,3 (C₃), 131,0 (C₄), 133,0 (C₆), 136,3 (C₂), 139,3 (C₇), 157,5 (C₈).

3-metilbenzaldehyd karbohidrazon (CH 6)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 63%. T.t. 179–181 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₉H₁₂N₄O ($M = 192,38 \text{ g mol}^{-1}$): C, 56,24; H, 6,29; N, 29,15; O, 8,32%. Nađeno:

C, 55,91; H, 6,42; N, 29,33; O, 8,34%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3304s, $\nu(\text{NH})$: 3083m, $\nu(\text{C=O})$: 1676s, $\nu(\text{C=N})$: 1614m, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1521s, $\nu(\text{C-H traka (meta)})$: 788s i 692s. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 2,32 (s, 3H, CH_3), 4,08 (s, 2H, $\text{H}_2\text{-N}_4$), 7,15 (d, 1H, H-C_4 , $^3J_{4,5} = 7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, H-C_5 , $^3J_{5,4} = 7,6$ Hz), 7,48 (d, 1H, H-C_6 , $^3J_{6,5} = 7,6$ Hz), 7,60 (s, 1H, H-C_2), 7,82 (s, 1H, H-C_7), 8,00 (s, 1H, H-N_3), 10,36 (s, 1H, H-N_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 21,3 (CH_3), 124,6 (C6), 127,4 (C5), 128,9 (C2), 130,2 (C4), 135,1 (C1), 138,2 (C3), 140,7 (C7), 157,6 (C8).

4-metilbenzaldehyd karbohidrazon (CH 7)²⁴²

Bela supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 67%. T.t. 225–228°C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ ($M = 192,38$ g mol^{-1}): C, 56,24; H, 6,29; N, 29,15; O, 8,32%. Nađeno: C, 56,39; H, 6,17; N, 29,12; O, 8,32%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3341m, $\nu(\text{NH})$: 3079m, $\nu(\text{C=O})$: 1668s, $\nu(\text{C=N})$: 1610m, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1509s i 1480m, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 830m. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 2,31 (s, 3H, CH_3), 4,10 (s, 2H, $\text{H}_2\text{-N}_4$), 7,19 (d, 2H, H-C_5 , H-C_3 , $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 7,9$ Hz), 7,62 (d, 2H, H-C_6 , H-C_2 , $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 7,9$ Hz), 7,82 (s, 1H, H-C_7), 7,98 (s, 1H, H-N_3), 10,33 (s, 1H, H-N_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 21,4 (CH_3), 127,1 (C3=C5), 129,6 (C2=C6), 132,5 (C1), 139,1 (C4), 140,7 (C7), 157,6 (C8).

2-nitrobenzaldehyd karbohidrazon (CH 8)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 72%. T.t. 237 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$ ($M = 223,44$ g mol^{-1}): C, 43,05; H, 4,06; N, 31,38; O, 21,50%. Nađeno: C, 42,87; H, 4,12; N, 30,97; O, 22,04%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3361m, $\nu(\text{NH})$: 3088m, $\nu(\text{C=O})$: 1701s, $\nu(\text{C=N})$: 1615m, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1593m i 1441m, $\nu(\text{NO})$: 1528s i 1344s, $\nu(\text{C-H traka (orto)})$: 739m. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,14 (s, 2H, $\text{H}_2\text{-N}_4$), 7,57 (t, 1H, H-C_4 , $^3J_{4,3} = ^3J_{4,5} = 7,7$ Hz), 7,71 (t, 1H, H-C_5 , $^3J_{5,4} = ^3J_{5,6} = 7,7$ Hz), 7,98 (d, 1H, H-C_3 , $^3J_{3,4} = 7,7$ Hz), 8,16 (s, 1H, H-C_7), 8,26 (s, 1H, H-N_3), 8,41 (d, 1H, H-C_6 , $^3J_{6,5} = 7,7$ Hz), 10,78 (s, 1H, H-N_2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 124,7 (C3), 128,5 (C1), 129,2 (C6), 131,1 (C4), 133,6 (C5), 135,3 (C7), 148,2 (C2), 157,2 (C8).

3-nitrobenzaldehyd karbohidrazon (CH 9)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 61%. T.t. 235 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_5O_3$ ($M = 223,44 \text{ g mol}^{-1}$): C, 43,05; H, 4,06; N, 31,38; O, 21,50%. Nađeno: C, 43,14; H, 4,17; N, 31,37; O, 21,32%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3327m, $\nu(\text{NH})$: 3095m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1718s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1616m, $\nu(\text{NO})$: 1530s i 1354s, $\nu(\text{C}=\text{C} \text{ arom.})$: 1479m, $\nu(\text{C-H traka (meta)})$: 737m i 674m. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,10 (s, 2H, H2–N4), 7,66 (t, 1H, H–C5, $^3J_{5,6} = ^3J_{5,4} = 8,0 \text{ Hz}$), 7,96 (s, 1H, H–C7), 8,16 (dd, 2H, H–C4, H–C6, $^3J_{6,5}$, $^3J_{4,5} = 8,0 \text{ Hz}$), 8,37 (s, 1H, H–C2), 8,62 (s, 1H, H–N3), 10,62 (s, 1H, H–N2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 121,2 (C2), 123,6 (C4), 130,5 (C5), 133,4 (C6), 137,2 (C1), 138,2 (C7), 148,8 (C3), 157,3 (C8).

4-nitrobenzaldehyd karbohidrazon (CH 10)³³

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 66%. T.t. 220 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_5O_3$ ($M = 223,44 \text{ g mol}^{-1}$): C, 43,05; H, 4,06; N, 31,38; O, 21,50%. Nađeno: C, 43,21; H, 4,12; N, 31,44; O, 21,23%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3329m, $\nu(\text{NH})$: 3084m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1682s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1615m, $\nu(\text{NO})$: 1507s i 1340s, $\nu(\text{C}=\text{C} \text{ arom.})$: 1526m, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 844m. **Procenat odnosa E:Z izomera (80:20). Izomer E:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,15 (s, 2H, H2–N4), 7,94 (s, 1H, H–C7), 8,02 (d, 2H, H–C5, H–C3, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,19 (d, 2H, H–C6, H–C2, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,32 (s, 1H, H–N3), 10,76 (s, 1H, H–N2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 21,4 (CH₃), 127,1 (C2=C6), 129,6 (C3=C5), 132,5 (C1), 139,1 (C4), 140,7 (C7), 157,6 (C8). **Izomer Z:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,15 (s, 2H, H2–N4), 7,94 (s, 1H, H–C7), 8,02 (d, 2H, H–C5, H–C3, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,27 (d, 2H, H–C6, H–C2, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,32 (s, 1H, H–N3), 11,17 (s, 1H, H–N2). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 21,4(CH₃), 127,1 (C2=C6), 129,6 (C2=C6), 132,5 (C1), 139,13 (C4), 140,7 (C7), 157,6 (C8). **Literaturni podaci: E:Z izomeri (79:21). Izomer E:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,10 (s, 2H, H2–N4), 7,90 (s, 1H, H–C7), 8,01 (d, 2H, H–C5, H–C3, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,21 (d, 2H, H–C6, H–C2, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,40 (s, 1H, H–N3), 10,80 (s, 1H, H–N2). **Izomer Z:** $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,10 (s, 2H, H2–N4), 7,38 (s, 1H, H–C7), 8,01 (d, 2H, H–C5, H–C3, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,21 (d, 2H, H–C6, H–C2, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,4 \text{ Hz}$), 8,30 (s, 1H, H–N3), 11,30 (s, 1H, H–N2).

2-metoksibenzaldehid karbohidrazon (CH 11)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 77%. T.t. 194 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_9H_{12}N_4O_2$ ($M = 208,38 \text{ g mol}^{-1}$): C, 58,81; H, 5,92; N, 27,43; O, 7,83%. Nađeno: C, 58,33; H, 5,99; N, 27,48; O, 8,20%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3300m, $\nu(\text{NH})$: 3091m, $\nu(\text{O}-\text{CH}_3)$: 2998m, 2841m i 1465m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1681s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1636m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1522s i 1481m, $\nu(\text{C}-\text{H traka (orto)})$: 754m. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 3,82 (d, 3H, $\text{H}-\text{OCH}_3$, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 4,07 (s, 2H, H_2-N_4), 6,91–6,97 (m, 1H, $\text{H}-\text{C}_5$), 7,03 (t, 1H, $\text{H}-\text{C}_3$, $^3J_{3,4} = 8,2 \text{ Hz}$), 7,26–7,41 (m, 1H, $\text{H}-\text{C}_4$), 7,90–8,02 (m, 2H, $\text{H}-\text{C}_6$, $\text{H}-\text{N}_3$), 8,19 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}_7$), 10,39 (s, 1H, $\text{H}-\text{N}_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 56,1 (OCH_3), 112,0 (C3), 121,0 (C1), 123,2 (C5), 126,3 (C6), 130,9 (C4), 136,1 (C7), 157,6 (C2), 157,6 (C8).

3-metoksibenzaldehid karbohidrazon (CH 12)

Bela supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 87%. T.t. 189 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_9H_{12}N_4O_2$ ($M = 208,38 \text{ g mol}^{-1}$): C, 58,81; H, 5,92; N, 27,43; O, 7,83%. Nađeno: C, 58,15; H, 6,09; N, 27,27; O, 8,49%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3326m, $\nu(\text{NH})$: 3062m, $\nu(\text{O}-\text{CH}_3)$: 2997m, 2837m i 1454m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1678s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1596m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1536s i 1453m, $\nu(\text{C}-\text{H traka (meta)})$: 692m i 783m. **Procenat odnosa E:Z izomera (75:25).**
Izomer E: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 3,80 (d, 3H, $\text{H}-\text{OCH}_3$, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 4,05 (s, 2H, H_2-N_4), 6,90 (d, 1H, $\text{H}-\text{C}_4$, $^3J_{4,5} = 8,0 \text{ Hz}$), 7,16–7,24 (m, 1H, $\text{H}-\text{C}_6$), 7,28 (t, 1H, $\text{H}-\text{C}_5$, $^3J_{5,4} = 8,0 \text{ Hz}$), 7,41 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}_2$), 7,84 (s, 1H, $\text{H}-\text{N}_3$), 8,16 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}_7$), 10,41 (s, 1H, $\text{H}-\text{N}_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 55,7 (OCH_3), 110,9 (C2), 116,0 (C4), 120,3 (C6), 130,0 (C5), 136,7 (C1), 140,5 (C7), 157,6 (C8), 160,0 (C3).
Izomer Z: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 3,81 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 3H), 4,05 (s, 2H, H_2-N_4), 6,97 (d, 1H, $\text{H}-\text{C}_4$, $^3J_{4,5} = 7,9 \text{ Hz}$), 7,35 (d, 2H, $\text{H}-\text{C}_5$, $\text{H}-\text{C}_6$, $^3J_{4,5} = 7,7 \text{ Hz}$), 7,41 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}_2$), 7,84 (s, 1H, $\text{H}-\text{N}_3$), 8,16 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}_7$), 10,76 (s, 1H, $\text{H}-\text{N}_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 55,7 (OCH_3), 111,8 (C2), 115,9 (C4), 120,2 (C6), 130,2 (C5), 136,5 (C1), 143,5 (C7), 147,1 (C8), 152,5 (C3).

4-metoksibenzaldehid karbohidrazon (CH 13)^{26,242}

Bela supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 69%. T.t. 178 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_9H_{12}N_4O_2$ ($M = 208,38 \text{ g mol}^{-1}$): C, 58,81; H, 5,92; N, 27,43; O, 7,83%. Nađeno:

C, 58,33; H, 6,15; N, 27,88; O, 7,64%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3300m, $\nu(\text{NH})$: 3091m, $\nu(\text{O-CH}_3)$: 2952m, 2834m i 1421m, $\nu(\text{C=O})$: 1682s, $\nu(\text{C=N})$: 1610m, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1508s i 1421m, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 831m. **Procenat odnosa E:Z izomera (62,5:37,5).**

Izomer E: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 3,78 (s, 3H, H-OCH₃), 4,07 (s, 2H, H₂-N₄), 6,94 (d, 2H, H-C₅, H-C₃ $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 7,8$ Hz), 7,68 (t, 2H, H-C₆, H-C₂, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 7,8$ Hz), 7,80 (s, 1H, H-C₇), 7,95 (s, 1H, H-N₃), 10,25 (s, 1H, H-N₂). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 55,7 (O-CH₃), 114,5 (C₃=C₅), 127,9 (C₁), 128,8 (C₂=C₆), 140,6 (C₇), 157,7 (C₈), 160,5 (C₄). **Izomer Z:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 3,80 (s, 3H, H-OCH₃), 4,07 (s, 2H, H₂-N₄), 6,98 (d, 2H, H-C₅, H-C₃, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 7,9$ Hz), 7,68 (t, 2H, H-C₆, H-C₂, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 7,9$ Hz), 7,80 (s, 1H, H-C₇), 8,12 (s, 1H, H-N₃), 10,52 (s, 1H, H-N₂). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 55,7 (O-CH₃), 114,6 (C₃=C₅), 127,8 (C₁), 128,6 (C₂=C₆), 143,3 (C₇), 152,6 (C₈), 160,8 (C₄).

Literaturni podaci: E:Z izomeri (85:15). **Izomer E:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 3,76 (s, 3H, H-OCH₃), 4,10 (s, 2H, H₂-N₄), 7,90 (s, 1H, H-C₇), 8,01 (d, 2H, H-C₅, H-C₃, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,4$ Hz), 8,21 (d, 2H, H-C₆, H-C₂, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,4$ Hz), 8,40 (s, 1H, H-N₃), 10,80 (s, 1H, H-N₂). **Izomer Z:** ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 3,76 (s, 3H, H-OCH₃), 4,10 (s, 2H, H₂-N₄), 7,38 (s, 1H, H-C₇), 8,01 (d, 2H, H-C₅, H-C₃, $^3J_{3,2} = ^3J_{5,6} = 8,4$ Hz), 8,21 (d, 2H, H-C₆, H-C₂, $^3J_{2,3} = ^3J_{6,5} = 8,4$ Hz), 8,30 (s, 1H, H-N₃), 11,30 (s, 1H, H-N₂).

3-hlorbenzaldehyd karbohidrazon (CH 14)

Bela supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 56%. T.t. 225 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{OCl}$ ($M = 212,70$ g mol⁻¹): C, 45,19; H, 4,27; N, 26,35; O, 7,52; Cl, 16,67%. Nađeno: C, 45,02; H, 4,15; N, 26,88; O, 7,64; Cl, 16,31%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3327m, $\nu(\text{NH})$: 3089m, $\nu(\text{C=O})$: 1706s, $\nu(\text{C=N})$: 1632m, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1535s i 1480m, $\nu(\text{C-H traka (meta)})$: 683m i 790m, $\nu(\text{C-Cl})$: 757m. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,04 (s, 2H, H₂-N₄), 7,38 (d, 2H, H-C₃, H-C₅, $^3J_{5,6} = 6,6$ Hz), 7,60 (d, 2H, H-C₆, $^3J_{6,5} = 6,6$ Hz), 7,82 (s, 1H, H-C₂), 8,00 (s, 1H, H-C₇), 8,29 (s, 1H, H-N₃), 10,51 (s, 1H, H-N₂). ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 126,1 (C₂), 126,3 (C₄), 129,1 (C₅), 130,8 (C₆), 134,1 (C₃), 137,5 (C₁), 142,1 (C₇), 157,4 (C₈).

4-hlorobenzaldehid karbohidrazon (CH 15)²⁴²

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 53%. T.t. > 240 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₉N₄OCl (*M* = 212,70 g mol⁻¹): C, 45,19; H, 4,27; N, 26,35; O, 7,52; Cl, 16,67%. Nađeno: C, 45,64; H, 4,01; N, 26,55; O, 7,81; Cl, 15,99%. IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH₂): 3305m, ν(NH): 3091m, ν(C=O): 1682s, ν(C=N): 1636m, ν(C=C arom.): 1518s i 1491m, ν(C-H traka (*para*)): 829m, ν(C-Cl): 737m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,07 (s, 2H, H₂-N₄), 7,43 (d, 2H, H-C₅, H-C₃, ³J_{3,2} = ³J_{5,6} = 8,05 Hz), 7,79 (d, 2H, H-C₆, H-C₂, ³J_{2,3} = ³J_{6,5} = 8,05 Hz), 7,84 (s, 1H, H-C₇), 8,12 (s, 1H, H-N₃), 10,46 (s, 1H, H-N₂). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 128,8 (C₃=C₅), 129,0 (C₂=C₆), 133,9 (C₁), 134,2 (C₄), 139,2 (C₇), 157,5 (C₈).

3-brombenzaldehyd karbohidrazon (CH 16)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 53%. T.t. 192–195 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₉N₄OBr (*M* = 257,15 g mol⁻¹): C, 37,38; H, 3,53; N, 21,79; O, 6,22; Br, 31,08%. Nađeno: C, 37,14; H, 3,71; N, 21,59; O, 6,77; Br, 30,79%. IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH₂): 3302m, ν(NH): 3088m, ν(C=O): 1704s, ν(C=N): 1607m, ν(C=C arom.): 1533s i 1478m, ν(C-H traka (*meta*)): 683s i 788m, ν(C-Br): 577m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,10 (s, 2H, H₂-N₄), 7,32 (*t*, 1H, H-C₅, ³J_{5,6} = 8,1 Hz), 7,60 (*d*, 2H, H-C₄, ³J_{4,5} = 8,1 Hz), 7,60 (*d*, 2H, H-C₆, ³J_{6,5} = 8,1 Hz), 7,80 (*s*, 1H, H-C₂), 8,15 (*s*, 1H, H-C₇), 8,25 (*s*, 1H, H-N₃), 10,49 (*s*, 1H, H-N₂). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 122,7 (C₂), 126,7 (C₃), 128,9 (C₄), 131,0 (C₅), 131,9 (C₆), 137,5 (C₁), 141,9 (C₇), 157,4 (C₈).

4-brombenzaldehyd karbohidrazon (CH 17)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 66%. T.t. 185 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₉N₄OBr (*M* = 257,15 g mol⁻¹): C, 37,38; H, 3,53; N, 21,79; O, 6,22; Br, 31,08%. Nađeno: C, 37,56; H, 3,66; N, 21,88; O, 6,46; Br, 30,44%. IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH₂): 3332m, ν(NH): 3098m, ν(C=O): 1668s, ν(C=N): 1633m, ν(C=C arom.): 1518s i 1490m, ν(C-H traka (*para*)): 833m, ν(C-Br): 593m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,03 (s, 2H, H₂-N₄), 7,56 (*dd*, 2H, H-C₅, H-C₃, ³J_{3,2} = ³J_{5,6} = 7,8 Hz), 7,71 (*dd*, 2H, H-C₆, H-C₂, ³J_{2,3} = ³J_{6,5} = 7,8 Hz), 7,82 (s, 1H, H-C₇), 8,14 (s, 1H, H-N₃),

10,47 (s, 1H, H–N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 122,6 (C4), 129,1 (C2=C6), 131,9 (C3=C5), 134,6 (C1), 139,3 (C7), 157,4 (C8).

4-fluorbenzaldehyd karbohidrazon (CH 18)²⁴²

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 71%. T.t. 188 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}$ ($M = 196,25 \text{ g mol}^{-1}$): C, 48,98; H, 4,62; N, 28,56; O, 8,16; F, 9,68%. Nađeno: C, 48,81; H, 4,81; N, 28,77; O, 8,22; F, 9,39%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3320m, $\nu(\text{NH})$: 3084m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1680s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1609m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1509s i 1413m, $\nu(\text{C}-\text{F})$: 1097m, $\nu(\text{C}-\text{H traka (para)})$: 839m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 4,08 (s, 2H, H2–N4), 7,10–7,26 (m, 2H, H–C5, H–C3), 7,71–7,92 (m, 3H, H–C7, H–C6, H–C2), 8,08 (s, 1H, H–N3), 10,39 (s, 1H, H–N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 115,8 (C3), 116,1 (C5), 129,2 (C2), 129,3 (C6), 131,89 (C1), 139,4 (C7), 157,6 (C8), 164,47 (C4).

6-brom-2-piridin karbaldehyd karbohidrazon (CH 19)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 75%. T.t. 177°C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_5\text{OBr}$ ($M = 258,41 \text{ g mol}^{-1}$): C, 32,54; H, 3,13; N, 27,22; O, 6,19; Br, 30,92%. Nađeno: C, 32,71; H, 3,08; N, 27,27; O, 6,11; Br, 30,83%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3425s, $\nu(\text{NH})$: 3280m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1654s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1595m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1523s i 1434m, $\nu(\text{C}-\text{Br})$: 577m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 4,10 (s, 2H, H2–N4), 7,54 (dd, 1H, H–C2), 7,80–7,82 (m, 2H, H–C3, H–C6), 8,15–8,41 (m, 2H, H–C4, H–N3), 10,76 (s, 1H, H–N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 119,5 (C4), 128,0 (C2), 138,9 (C6), 140,2 (C3), 141,1 (C1), 156,0 (C5), 157,1 (C7).

6-metil-2-piridin karbaldehyd karbohidrazon (CH 20)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 78%. T.t. 150°C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ ($M = 193,55 \text{ g mol}^{-1}$): C, 49,64; H, 5,74; N, 36,35; O, 8,27%. Nađeno: C, 49,47; H, 5,86; N, 36,34; O, 8,33%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3360s, $\nu(\text{NH})$: 3207m, $\nu(\text{C}=\text{O})$: 1675s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1590m, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1528s i 1456m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 2,43 (s, 3H, H–CH₃), 4,09 (s, 2H, H–N4), 7,16 (d, 1H, H–C4), 7,65 (t, 1H, H–C3), 7,83 (s, 1H, H–C6), 7,97 (d, 1H, H–C2), 8,17 (s, 1H, H–N3), 10,61 (s, 1H, H–N2). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO– d_6 , δ (ppm)): 24,3 (C–CH₃), 117,4 (C2), 123,3 (C4), 137,2 (C3), 141,3 (C6), 153,6 (C1), 157,3 (C5), 157,8 (C7).

Benzaldehid tiokarbohidrazon (TCH 1)^{243,244}

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 84%. T.t. 203 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₁₀N₄S (*M* = 194,26 g mol⁻¹): C, 49,39; H, 5,19; N, 28,94; S, 16,48%. Nađeno: C, 49,11; H, 5,27; N, 28,12; S, 17,50%. IR (KBr, cm⁻¹): ν(NH₂): 3259s, ν(NH): 3160m, ν(C=N): 1628s, ν(C=C arom.): 1501s i 1448m, ν(C=S): 1267s, ν(C-H traka (*mono*)): 764m i 700m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,88 (s, 2H, H₂-N₄), 7,39 (m, 3H, Ar-H), 7,83 (m, 2H, Ar-H), 8,01 (s, 1H, H-C₇), 9,82 (s, 1H, H-N₂), 11,42 (s, 1H, H-N₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 127,8 (2xC(Ar)), 129,1 (2xC(Ar)), 130,1 (C₄), 134,7 (C₁), 142,5 (C₇), 176,3 (C₈).

Literaturni podaci: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,91 (bs, 2H, NH₂), 7,34–8,01 (m, 5H, Ar-H), 8,03 (s, 1H, CH), 9,82 (bs, 1H, NH), 11,42 (s, 1H, NH).

2-hidroksibenzaldehid tiokarbohidrazon (TCH 2)²⁴⁴

Bledo žuta supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 76%. T.t. 201 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₁₀ON₄S (*M* = 210,54 g mol⁻¹): C, 45,34; H, 4,80; N, 26,73; O, 7,60; S, 15,23%. Nađeno: C, 45,39; H, 4,77; N, 26,67; O, 7,60; S, 15,54%. IR (KBr, cm⁻¹): ν(OH): 3436s, ν(NH₂): 3237s, ν(NH): 3188s, ν(C=N): 1623s, ν(C=C arom.): 1527s i 1487m, ν(C=S): 1280s, ν(Ar-OH): 1241s, ν(C-H traka (*orto*)): 747s. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,83 (s, 2H, H₂-N₄), 6,76–7,27 (m, 3H, H-C₃, H-C₄, H-C₅), 7,95 (d, 1H, H-C₂), 8,31 (s, 1H, H-C₇), 9,72 (s, 1H, H-OH), 9,82 (s, 1H, H-N₂), 11,33 (s, 1H, H-N₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 116,5 (C₄), 119,7 (C₃), 120,8 (C₅), 127,6 (C₆), 131,4 (C₁), 140,1 (C₇), 156,7 (C₂), 176,2 (C₈).

3-hidroksibenzaldehid tiokarbohidrazon (TCH 3)²⁴⁴

Braon supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos 52%. T.t. 195 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₈H₁₀ON₄S (*M* = 210,54 g mol⁻¹): C, 45,34; H, 4,80; N, 26,73; O, 7,60; S, 15,23%. Nađeno: C, 45,12; H, 4,73; N, 26,87; O, 7,22; S, 16,06%. IR (KBr, cm⁻¹): ν(OH): 3389m, ν(NH₂): 3249s, ν(NH): 3180m, ν(C=N): 1581s, ν(C=C arom.): 1531s i 1492m, ν(C=S): 1284s, ν(Ar-OH): 1246s, ν(C-H traka (*meta*)): 768m i 694m. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)): 4,81 (s, 2H, H₂-N₄), 6,78 (m, 1H, H-C₂), 7,12–7,26 (m, 3H, H-C₃, H-C₄, H-C₆), 7,91 (s, 1H, H-C₇), 9,51 (s, 1H, H-OH), 9,71 (s, 1H, H-N₂), 11,33 (s, 1H,

H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 114,1 (C4), 117,4 (C2), 119,0 (C3), 130,1 (C6), 136,0 (C1), 142,9 (C7), 158,0 (C5), 176,2 (C8).

Literaturni podaci: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,85 (s, 2H, NH_2), 6,79 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, ArH), 7,24–7,16 (m, 3H, Ar-H), 7,92 (s, 1H, =CH), 9,48 (s, 1H, OH), 9,72 (s, 1H, NH), 11,34 (s, 1H, NH).

4-hidroksibenzaldehid tiokarbhidrazon (TCH 4)²⁴⁵

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 69%. T.t. 203 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ON}_4\text{S}$ ($M = 210,54$ g mol $^{-1}$): C, 45,34; H, 4,80; N, 26,73; O, 7,60; S, 15,23%. Nađeno: C, 45,42; H, 4,83; N, 26,27; O, 7,84; S, 15,64%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$: 3441s, $\nu(\text{NH}_2)$: 3275s, $\nu(\text{NH})$: 3170s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1599s, $\nu(\text{C}=\text{C}$ arom.): 1554s i 1442m, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1274s, $\nu(\text{Ar-OH})$: 1251s, $\nu(\text{C-H}$ traka (*para*)): 820m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,80 (s, 2H, H2-N4), 6,76 (d, 2H, H-2, H-6), 7,63 (d, 2H, H-3, H-5), 7,89 (s, 1H, H-7), 9,60 (s, 1H, H-OH), 9,83 (s, 1H, H-N2), 11,21 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 115,8 (C2=C6), 125,9 (C1), 129,6 (C5=C3), 143,2 (C7), 159,7 (C4), 176,3 (C8).

2-metilbenzaldehyd tiokarbhidrazon (TCH 5)

Žuto-bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 66%. T.t. 192 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ ($M = 208,57$ g mol $^{-1}$): C, 51,83; H, 5,81; N, 26,98; S, 15,38%. Nađeno: C, 51,74; H, 5,87; N, 26,82; S, 15,57%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3296s, $\nu(\text{NH})$: 3170s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1538s, $\nu(\text{C}=\text{C}$ arom.): 1538s i 1455m, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1254s, $\nu(\text{C-H}$ traka (*orto*)): 747s. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 2,35 (s, 3H, H-CH $_3$), 4,85 (s, 2H, H2-N4), 7,17–7,27 (m, 3H, H-C3, H-C4, H-C5), 8,11 (d, 1H, H-C6), 8,34 (s, 1H, H-C7), 9,71 (s, 1H, H-N2), 11,32 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 19,2 (C-CH $_3$), 126,4 (C4), 126,5 (C6), 129,9 (C5), 131,1 (C3), 132,6 (C2), 137,1 (C1), 141,2 (C7), 176,2 (C8).

3-metilbenzaldehyd tiokarbhidrazon (TCH 6)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 77%. T.t. 175 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ ($M = 208,57$ g mol $^{-1}$): C, 51,83; H, 5,81; N, 26,98; S, 15,38%. Nađeno:

C, 51,77; H, 5,69; N, 27,11; S, 15,43%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3274s, $\nu(\text{NH})$: 2982m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1637s, $\nu(\text{C}=\text{C}$ arom.): 1514s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1283s, $\nu(\text{C}-\text{H}$ traka (*meta*)): 759m i 692s. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 2,31 (s, 3H, H-CH₃), 4,82 (s, 2H, H₂-N₄), 7,18 (d, 1H, H-C₄), 7,26 (t, 1H, H-C₃), 7,55 (d, 1H, H-C₂), 7,69 (s, 1H, H-C₆), 7,96 (s, 1H, H-C₇), 9,78 (s, 1H, H-N₂), 11,38 (s, 1H, H-N₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 21,5 (C-CH₃), 125,3 (C₂), 128,1 (C₆), 129,0 (C₃), 130,8 (C₄), 134,7 (C₅), 138,3 (C₁), 142,7 (C₇), 176,6 (C₈).

4-metilbenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 7)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 59%. T.t. 186 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ ($M = 208,57 \text{ g mol}^{-1}$): C, 51,83; H, 5,81; N, 26,98; S, 15,38%. Nađeno: C, 51,28; H, 5,99; N, 26,64; S, 16,09%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3283s, $\nu(\text{NH})$: 3179s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1604s, $\nu(\text{C}=\text{C}$ arom.): 1541s and 1508, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1237s, $\nu(\text{C}-\text{H}$ traka (*para*)): 815s. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 2,30 (s, 3H, H-CH₃), 4,84 (s, 2H, H₂-N₄), 7,19 (d, 2H, H-C₅, H-C₃), 7,70 (d, 2H, H-C₂, H-C₆), 7,96 (s, 1H, H-C₇), 9,74 (s, 1H, H-N₂), 11,34 (s, 1H, H-N₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 21,5 (C-CH₃), 127,8 (C₂=C₆), 129,7 (C₅=C₃), 132,0 (C₄), 139,9 (C₁), 142,7 (C₇), 176,3 (C₈).

2-nitrobenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 8)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 68%. T.t. 222 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ ($M = 239,60 \text{ g mol}^{-1}$): C, 40,11; H, 3,79; N, 29,36; O, 13,36; S, 13,38%. Nađeno: C, 39,98; H, 3,77; N, 29,64; O, 13,47; S, 13,14%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3296s, $\nu(\text{NH})$: 3138m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1610s, $\nu(\text{C}=\text{C}$ arom.): 1564s, $\nu(\text{NO})$: 1524s i 1346s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1272s, $\nu(\text{C}-\text{H}$ traka (*orto*)): 742s. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 4,93 (s, 2H, H₂-N₄), 7,61 (m, 1H, H-C₄), 7,74 (m, 1H, H-C₅), 8,02 (dd, 1H, H-C₆), 8,44 (s, 1H, H-C₇), 8,56 (dd, 1H, H-C₃), 10,03 (s, 1H, H-N₂), 11,74 (s, 1H, H-N₃). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 124,9 (C₃), 128,8 (C₅), 129,0 (C₄), 130,6 (C₆), 133,7 (C₁), 137,3 (C₇), 148,7 (C₂), 176,3 (C₈).

3-nitrobenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 9)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 54%. T.t. 236 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_5O_2S$ ($M = 239,60 \text{ g mol}^{-1}$): C, 40,11; H, 3,79; N, 29,36; O, 13,36; S, 13,38%. Nađeno: C, 40,12; H, 3,64; N, 29,57; O, 13,44; S, 13,23%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3282s, $\nu(\text{NH})$: 3063m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1606s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1478s, $\nu(\text{NO})$: 1518s i 1347s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1248s, $\nu(\text{C-H traka (meta)})$: 736s i 676s. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,91 (s, 2H, H₂-N₄), 7,66 (t, 1H, H-C₅), 8,09 (s, 1H, H-C₇), 8,17 (d, 1H, H-C₄), 8,22 (d, 1H, H-C₆), 8,73 (s, 1H, H-C₂), 10,17 (s, 1H, H-N₂), 11,60 (s, 1H, H-N₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 121,9 (C₂), 124,5 (C₄), 130,8 (C₅), 134,3 (C₆), 136,9 (C₁), 140,4 (C₇), 149,0 (C₃), 176,6 (C₈).

4-nitrobenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 10)^{244,246}

Žuta supstanca, prekrystalisana iz metanola. Prinos: 77%. T.t. 230 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_5O_2S$ ($M = 239,60 \text{ g mol}^{-1}$): C, 40,11; H, 3,79; N, 29,36; O, 13,36; S, 13,38%. Nađeno: C, 40,24; H, 3,85; N, 29,11; O, 13,17; S, 13,63%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3296s, $\nu(\text{NH})$: 3167m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1634s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1552s, $\nu(\text{NO})$: 1505s i 1338s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1247s, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 786s. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,90 (s, 2H, H₂-N₄), 8,06 (s, 1H, H-C₇), 8,10 (d, 2H, H-C₅, H-C₃), 8,20 (d, 2H, H-C₂, H-C₆), 10,12 (s, 1H, H-N₂), 11,70 (s, 1H, H-N₃). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 124,5 (C₂=C₆), 128,9 (C₅=C₃), 139,9 (C₇), 141,5 (C₁), 147,8 (C₄), 176,3 (C₈).

Literaturni podaci: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 4,96 (s, 2H; NH₂), 8,09 (s, 1H; CH=N), 8,13 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H; Ar-H), 8,22 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 2H; Ar-H), 10,17 (s, 1H; NH), 11,76 (s, 1H; NH).

2-metoksibenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 11)

Žuto-bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 85%. T.t. 184 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_9H_{12}N_4OS$ ($M = 224,57 \text{ g mol}^{-1}$): C, 48,14; H, 5,40; N, 25,06; O, 7,03; S, 14,32%. Nađeno: C, 48,23; H, 5,31; N, 25,11; O, 7,03; S, 14,32%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3274s, $\nu(\text{NH})$: 3178s, $\nu(\text{O-CH}_3)$: 2963m, 2837m i 1464m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1604s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1530s i 1487s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1251s, $\nu(\text{C-H traka (orto)})$: 752s. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ (ppm)): 3,82 (s, 3H, H-OCH₃), 6,95 (t, 1H, H-C₅), 7,04 (d, 1H, H-C₃),

7,36 (m, 1H, H-C4), 8,18 (dd, 1H, H-C6), 8,36 (s, 1H, H-C7), 9,74 (s, 1H, H-N2), 11,40 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 56,1 (C-OCH₃), 112,0 (C3), 121,0 (C6), 122,7 (C4), 126,8 (C5), 131,6 (C1), 138,1 (C7), 158,1 (C2), 176,2 (C8).

3-metoksibenzaldehid tiokarbohidrazon (TCH 12)

Žuto-bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 91%. T.t. 204 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₉H₁₂N₄OS ($M = 224,57 \text{ g mol}^{-1}$): C, 48,14; H, 5,40; N, 25,06; O, 7,03; S, 14,32%. Nađeno: C, 48,21; H, 5,36; N, 25,11; O, 7,02; S, 14,30%. IR (KBr, cm⁻¹): $\nu(\text{NH}_2)$: 3249s, $\nu(\text{NH})$: 3160m, $\nu(\text{O-CH}_3)$: 2964m, 2832m i 1429m, $\nu(\text{C=N})$: 1579s, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1548s i 1488s, $\nu(\text{C=S})$: 1279s, $\nu(\text{C-H traka (meta)})$: 763m i 692m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 3,79 (s, 3H, H-OCH₃), 4,86 (s, 2H, H₂-N₄), 6,93 (m, 1H, H-C6), 7,20–7,33 (m, 2H, H-C4, H-C5), 7,51 (s, 1H, H-C2), 7,96 (s, 1H, H-C7), 9,88 (s, 1H, H-N2), 11,41 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 56,0 (C-OCH₃), 111,4 (C2), 117,2 (C6), 121,2 (C4), 130,3 (C5), 136,2 (C1), 142,5 (C7), 160,2 (C3), 176,6 (C8).

4-metoksibenzaldehid tiokarbohidrazon (TCH 13)^{243,244}

Tamno žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 81%. T.t. 197 °C. Elementalna analiza: Izračunato za C₉H₁₂N₄OS ($M = 224,57 \text{ g mol}^{-1}$): C, 48,14; H, 5,40; N, 25,06; O, 7,03; S, 14,32%. Nađeno: C, 48,08; H, 5,37; N, 25,13; O, 7,19; S, 14,23%. IR (KBr, cm⁻¹): $\nu(\text{NH}_2)$: 3299s, $\nu(\text{NH})$: 3165s, $\nu(\text{O-CH}_3)$: 3002m, 2830m i 1421m, $\nu(\text{C=N})$: 1607s, $\nu(\text{C=C arom.})$: 1540s i 1458s, $\nu(\text{C=S})$: 1250s, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 843s. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 3,78 (s, 3H, H-OCH₃), 4,82 (s, 2H, H₂-N₄), 6,94 (d, 2H, H-C2, H-C6), 7,76 (d, 2H, H-C3, H-C5), 7,94 (s, 1H, H-C7), 9,70 (s, 1H, H-N2), 11,29 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 56,0 (C-OCH₃), 114,7 (C₂=C₆), 127,5 (C1), 129,6 (C₅=C₃), 142,7 (C7), 161,1 (C4), 176,6 (C8).

Literaturni podaci: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 3,81 (s, 3H, CH₃), 4,90 (bs, 2H, NH₂), 7,54–7,95 (m, 4H, Ar-H), 8,02 (s, 1H, CH), 9,81 (bs, 1H, NH), 11,39 (s, 1H, NH).

3-hlorbenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 14)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 66%. T.t. 213 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_4SCl$ ($M = 228,98 \text{ g mol}^{-1}$): C, 41,96; H, 3,97; N, 24,58; S, 14,01; Cl, 15,48%. Nađeno: C, 41,77; H, 3,88; N, 24,66; S, 14,07; Cl, 15,62%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(NH_2)$: 3235m, $\nu(NH)$: 3172m, $\nu(C=N)$: 1604s, $\nu(C=C \text{ arom.})$: 1508s i 1429s, $\nu(C=S)$: 1279s, $\nu(C-Cl)$: 784m, $\nu(C-H \text{ traka (meta)})$: 735m i 683m. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,88 (s, 2H, H₂-N₄), 7,35–7,43 (m, 2H, H-C₄, H-C₂), 7,63 (m, 1H, H-C₃), 7,96 (s, 1H, H-C₆), 8,14 (s, 1H, H-C₇), 10,02 (s, 1H, H-N₂), 11,49 (s, 1H, H-N₃). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 126,4 (C₇), 127,2 (C₃), 129,7 (C₂), 130,8 (C₄), 134,3 (C₁), 137,1 (C₅), 140,7 (C₆), 176,3 (C₈).

4-hlorbenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 15)²⁴⁴

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 79%. T.t. 214 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_4SCl$ ($M = 228,98 \text{ g mol}^{-1}$): C, 41,96; H, 3,97; N, 24,58; S, 14,01; Cl, 15,48%. Nađeno: C, 41,81; H, 3,92; N, 24,66; S, 14,01; Cl, 15,60%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(NH_2)$: 3275m, $\nu(NH)$: 3177m, $\nu(C=N)$: 1596s, $\nu(C=C \text{ arom.})$: 1511s i 1489s, $\nu(C=S)$: 1244s, $\nu(C-Cl)$: 786m, $\nu(C-H \text{ traka (para)})$: 824m. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,86 (s, 2H, H₂-N₄), 7,41 (d, 2H, H-C₂, H-C₆), 7,85 (d, 2H, H-C₅, H-C₃), 7,98 (s, 1H, H-C₇), 9,88 (s, 1H, H-N₂), 11,48 (s, 1H, H-N₃). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 129,1 (C₂=C₆), 129,4 (C₅=C₃), 133,7 (C₁), 134,6 (C₄), 141,2 (C₇), 176,6 (C₈).

Literaturni podaci: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,88 (s, 2H, NH₂), 7,45 (d, 2H, $J = 8,4 \text{ Hz}$, Ar-H), 7,89 (d, 2H, $J = 8,4 \text{ Hz}$, Ar-H), 7,98 (s, 1H, =CH), 9,93 (s, 1H, NH), 11,50 (s, 1H, NH).

3-brombenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 16)

Žuta supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 61%. T.t. 215 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_9N_4SBr$ ($M = 273,43 \text{ g mol}^{-1}$): C, 35,14; H, 3,32; N, 20,58; S, 11,73; Br, 29,22%. Nađeno: C, 35,08; H, 3,37; N, 20,42; S, 11,64; Br, 29,46%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(NH_2)$: 3282m, $\nu(NH)$: 3170m, $\nu(C=N)$: 1602s, $\nu(C=C \text{ arom.})$: 1509s i 1472s, $\nu(C=S)$: 1244s, $\nu(C-H \text{ traka (meta)})$: 780m i 680m, $\nu(C-Br)$: 595m. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,87 (s, 2H, H₂-N₄), 7,33 (t, 1H; H-C₃), 7,53 (m, 1H; H-C₄), 7,67 (d, 1H, H-C₂),

7,94 (s, 1H, H-C7), 8,27 (s, 1H, H-C6), 10,03 (s, 1H, H-N2), 11,49 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 122,8 (C1), 127,6 (C2), 129,3 (C6), 131,1 (C3), 132,6 (C4), 137,3 (C5), 140,7 (C7), 176,2 (C8).

4-brombenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 17)

Žuto-bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 88%. T.t. 205 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{SBr}$ ($M = 273,43 \text{ g mol}^{-1}$): C, 35,14; H, 3,32; N, 20,58; S, 11,73; Br, 29,22%. Nađeno: C, 35,11; H, 3,28; N, 20,39; S, 11,80; Br, 29,42%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3267m, $\nu(\text{NH})$: 3168m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1590s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1532s i 1487s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1246s, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 815s, $\nu(\text{C-Br})$: 508m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,86 (s, 2H, H2-N4), 7,57 (d, 2H, H-C2, H-C6), 7,79 (d, 2H, H-C3, H-C5), 7,95 (s, 1H, H-C7), 9,90 (s, 1H, H-N2), 11,46 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 123,3 (C4), 129,7 (C3=C5), 132,0 (C2=C6), 134,1 (C1), 141,1 (C7), 176,2 (C8).

4-fluorbenzaldehyd tiokarbohidrazon (TCH 18)²⁴⁴

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 84%. T.t. 212 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{SF}$ ($M = 212,53 \text{ g mol}^{-1}$): C, 45,10; H, 4,28; N, 26,48; S, 15,09; F, 8,94%. Nađeno: C, 45,10; H, 4,17; N, 26,51; S, 15,17; F, 9,05%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3300s, $\nu(\text{NH})$: 3158m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1600s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1507s i 1416s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1272s, $\nu(\text{C-H traka (para)})$: 838m, $\nu(\text{C-F})$: 1079m. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,86 (s, 2H, H2-N4), 7,23 (t, 2H, H-C2, H-C6), 7,90–7,93 (m, 2H, H-C5, H-C3), 8,00 (s, 1H, H-C7), 9,87 (s, 1H, H-N2), 11,43 (s, 1H, H-N3). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 116,1 (C2=C6, *d*, $J_{\text{C-F}} = 21,6 \text{ Hz}$), 130,1 (C5=C3, *d*, $J_{\text{C-F}} = 8,5 \text{ Hz}$), 131,4 (C1, *d*, $J_{\text{C-F}} = 3 \text{ Hz}$), 141,5 (C7), 163,4 (C4, *d*, $J_{\text{C-F}} = 246 \text{ Hz}$), 176,6 (C8).

Literaturni podaci: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)): 4,88 (s, 2H, NH_2), 7,24 (t, 2H, $J = 8,8 \text{ Hz}$, Ar-H), 7,94–7,91 (m, 2H, Ar-H), 7,99 (s, 1H, =CH), 9,90 (s, 1H, NH), 11,46 (s, 1H, NH).

6-brom-2-piridin karbaldehid tiokarbohidrazon (TCH 19)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 71%. T.t. > 240 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_7H_8N_5SBr$ ($M = 274,41 \text{ g mol}^{-1}$): C, 30,67; H, 2,95; N, 25,66; S, 11,67; Br, 29,15%. Nađeno: C, 30,88; H, 2,97; N, 25,49; S, 11,76; Br, 28,90%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3437m, $\nu(\text{NH})$: 3238m, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1548s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1517s i 1436s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1256s, $\nu(\text{C}-\text{Br})$: 613m. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 4,92 (s, 2H, H2-N4), 7,59 (d, 1H, H-C5), 7,76 (t, 1H, H-C4), 7,92 (s, 1H, H-C7), 8,40 (d, 1H, H-C3), 10,12 (s, 1H, H-N2), 11,73 (s, 1H, H-N3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 120,0 (C3), 128,7 (C5), 140,2 (C4), 140,6 (C7), 141,1 (C1), 155,4 (C6), 176,0 (C8).

6-metil-2-piridin karbaldehid tiokarbohidrazon (TCH 20)

Bela supstanca, prekrystalisana iz etanola. Prinos: 84%. T.t. 177 °C. Elementalna analiza: Izračunato za $C_8H_{11}N_5S$ ($M = 209,55 \text{ g mol}^{-1}$): C, 45,85; H, 5,30; N, 33,57; S, 15,27%. Nađeno: C, 45,69; H, 5,36; N, 33,62; S, 15,33%. IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{NH}_2)$: 3439s, $\nu(\text{NH})$: 3282s, $\nu(\text{C}=\text{N})$: 1590s, $\nu(\text{C}=\text{C arom.})$: 1515s i 1460s, $\nu(\text{C}=\text{S})$: 1278s. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 2,44 (s, 3H, H-CH₃), 4,89 (s, 2H, H2-N4), 7,19 (d, 1H, H-C5), 7,68 (t, 1H, H-C4), 7,98 (s, 1H, H-C7), 8,14 (d, 1H, H-C3), 9,98 (s, 1H, H-N2), 11,60 (s, 1H, H-N3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)): 118,2 (C3), 124,0 (C5), 137,1 (C4), 143,2 (C7), 153,2 (C1), 158,1 (C6), 176,3 (C8).

3.3. UV–Vis spektrofotometrijska analiza

Analiza uzorka spektrofotometrijskom metodom može biti kvalitativna i kvantitativna. Teorijski, kvalitativna analiza se zasniva na činjenici da apsorpcioni spektar neke supstance zavisi od njene strukture. Na osnovu vrednosti apsorptiviteta na određenoj talasnoj dužini je moguće identifikovati ispitivanu supstancu. Sa druge strane, kvantitativna spektrofotometrijska analiza se zasniva na *Lambert–Beer*-ovom zakonu, predstavljenom jednačinom 3.1.:

$$A = \varepsilon lc \quad (3.1)$$

gde su:

ε – prosečna molarna apsorptivnost,

l – debljina sloja kroz koji prolazi elektromagnetno zračenje (dužina optičkog puta) i

c – koncentracija rastvora ispitivane supstance.²⁴⁷

3.3.1. Priprema rastvora za snimanje

Rastvori jedinjenja mono(tio)karbohidrazona pripremljeni za spektrofotometrijska merenja su dobijeni rastvaranjem svake supstance u određenom rastvaraču u koncentraciji $4 \cdot 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$. Ova koncentracija se u preliminarnim ispitivanjima pokazala kao optimalna za ovu vrstu analize.

Spektri derivata monokarbohidrazona snimljeni su u devetnaest rastvarača različitih svojstava:

- 1) protični rastvarači: dejonizovana voda (u nastavku voda), metanol (MeOH), etanol (EtOH), *n*-propanol, *i*-propanol, *n*-butanol, *i*-butanol, *t*-butanol, *n*-pentanol i glacijalna sirćetna kiselina (u nastavku sirćetna kiselina).
- 2) aprotični rastvarači: acetonitril (ACN), dimetil-sulfoksid (DMSO), *N,N*-dimetilformamid (DMF), dihloro-metan (DCM), hloroform, etil-acetat (EtAc), tetrahidrofuran (THF), 1,4-dioksan i dietil-etar.

Spektri derivata monotiokarbohidrazona snimljeni su po istim principima i u istim rastvaračima kao i monokarbohidrazoni, uz dodatak jednog protičnog (2-hloroetanol, 2-ClEtOH) i jednog aprotičnog rastvarača (*N,N*-dimetilacetamid, DMA).

Svi korišćeni rastvarači su bili čistoće za spektrofotometrijska određivanja, proizvođača *Sigma Aldrich*. Čistoće svih korišćenih rastvarača prethodno su proverene HPLC metodom.

3.3.2. Aparatura i obrada spektrofotometrijskih podataka

UV–Vis apsorpcioni spektri ispitivanih derivata su snimljeni spektrofotometrom *Shimadzu UV–1800* (Slika 3.5.) koji je povezan sa računarom, u opsegu talasnih dužina od 200 do 400 nm. Dobijeni podaci su kasnije konvertovani i obrađeni u programu *Microsoft Office Excel 2003*.



Slika 3.5. Spektrofotometar *Shimadzu UV–1800*

Solvatohromizam derivata mono(tio)karbohidrazona je tumačen primenom dva solvatohromna modela: *Kamlet–Taft*-ovog (jednačina 2.3.) i *Catálan*-ovog (jednačina 2.6.), metodom LSER-a. Dodatne informacije o uticaju i dominantnosti prisutnih interakcija između rastvarača i rastvorene supstance su dobijene korelacijama sa *Hansen*-ovim parametrima rastvarača po jednačini 2.7. Uticaj strukture jedinjenja na pomeranje maksimuma u apsorpcionim spektrima sintetisanih derivata je ispitan po principima korelacije slobodnih energija LFER metodom, *Hammett*-ovom jednačinom (jednačina 2.16.).

3.4. Molekulsko modelovanje

Geometrije *Z* i *E* izomera svih ispitivanih jedinjenja optimizovane su u gasnoj fazi MP2 metodom uz pomoć 6-311G (d,p) bazisnog seta. U cilju pronalaženja globalnog minimuma potencijalne energije površine, za svako jedinjenje je izvršena višestruka geometrijska optimizacija sa različitim inicijalnim geometrijama uz minimalizovanje energije, poštujući sve geometrijske parametre. Priroda najnižeg minimuma energije je dalje potvrđena proračunima frekvencije – negativne frekvencije nisu pronađene. Teorijski apsorpcioni spektri su izračunati primenom vremenski zavisne (TD) metode funkcionala gustine (TD-DFT), korišćenjem MP2/6-311G (d, p) optimizovanih geometrija. TD-DFT proračuni su urađeni u dva rastvarača: metanolu i dimetil-sulfoksidu, upotrebom B3LYP funkcionala i 6-311G (d,p) bazisnog seta. Efekti rastvarača su simulirani standardnim statičkim modelom površinskog polarizovanog kontinuuma (IPCM).²⁴⁸

Promena raspodele elektronske gustine u osnovnom i ekscitovanom stanju u DMSO-u kao rastvaraču je dobijena na osnovu proračuna HOMO/LUMO energija. Takođe, izračunati su i kvalitativni indeksi prenosa naelektrisanja (ICT), u koje spadaju: udaljenost prenosa naelektrisanja (D_{CT}) i količina prenesenog naelektrisanja (Q_{CT}). Ovi proračuni su izvršeni metodom koju je predložio *Le Bahers*.¹⁷⁴

Svi kvantitativni hemijski proračuni su izvedeni u program *Gaussian 09*.²⁴⁹

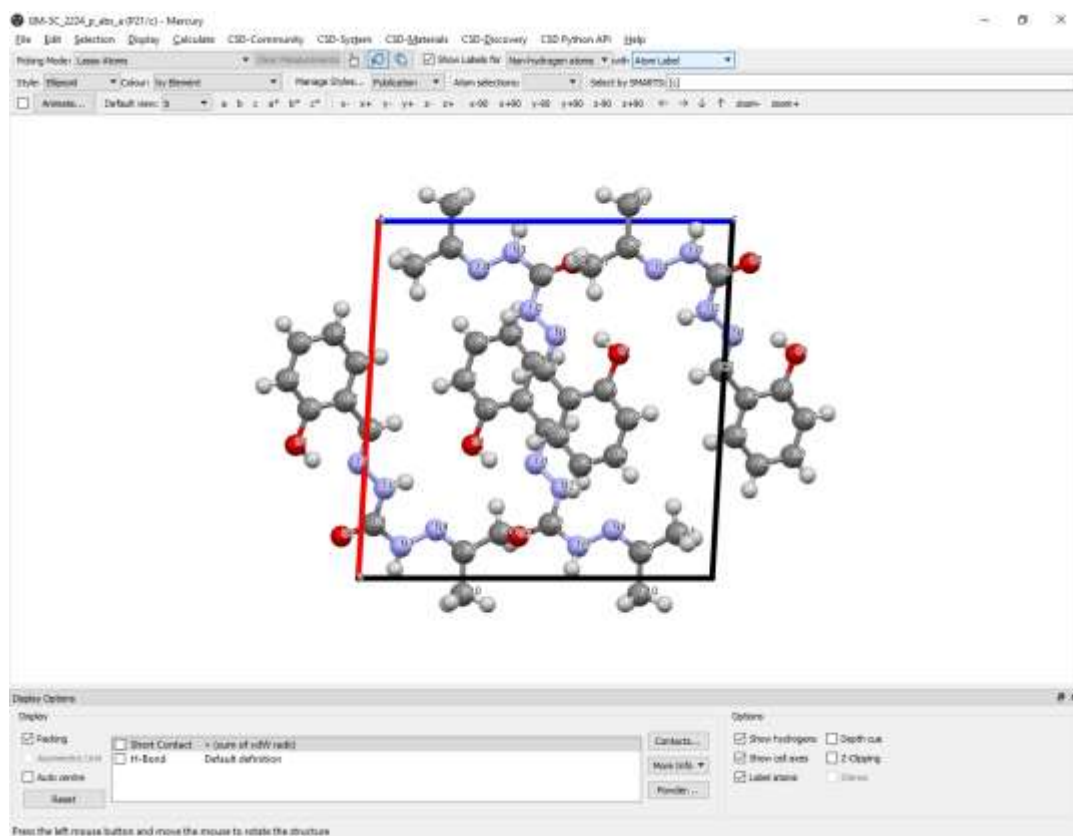
3.5. Rendgenska strukturna analiza (RSA)

Strukture sintetisanih derivata mono(tio)karbohidrazona su određene metodom difrakcije X-zraka na monokristalu. Merenja su izvedena pomoću *Oxford Diffraction Gemini S* goniometra koji je opremljen sa *Sapphire CCD* detektorom (Slika 3.6.). Monohromatsko zračenje korišćeno za snimanje je bilo $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Dobijeni podaci su redukovani u *Rigaku Oxford Diffraction* programu pod nazivom *CrysAlis^{Pro}*.²⁵⁰ Obrada dobijenih podataka je izvršena *SHELXT*²⁵¹ programom, dok je utičnjavanje izvedeno u programu *SHELXL-2014*.²⁵² Pozicije nevodoničnih atoma su utičnjavane sa anizotropnim parametrima pomeranja. Atomi vodonika su postavljeni na geometrijski idealna rastojanja (N-H = 0,86; O-H = 0,82; C-H = 0,93 i 0,97 \AA za CH_3 i CH, respektivno). Njihovi položaji su utičnjavani pomoću modela jahajućeg atoma, sa fiksiranim izotropnim parametrima pomeranja. Slike dobijenih struktura derivata (tio)karbohidrazona su izrađene pomoću programa *Mercury*.²⁵³



Slika 3.6. *Oxford Diffraction Gemini S* goniometar

Na Slici 3.7. je prikazan izgled obrade podataka u programu *Mercury*, korišćenog za analizu dobijenih struktura, dok su u Tabeli 3.2. dati kristalografski podaci i neki parametri utičnjavanja struktura dobijenih monokristala.



Slika 3.7. Obrada podataka u programu Mercury

Tabela 3.2. Kristalografski podaci i parametri utajavanja strukture dobijenih monokristala

Parametar	CH 1A	CH 10	TCH 7A	TCH 16
Bruto formula	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₂	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₂	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	C ₈ H ₉ BrN ₄ S
Mr	234,26	208,23	279,32	273,16
Temperatura, K	297(2)	295(2)	293(2)	295(2)
Talasna dužina, Å	1,54184	1,54184	1,54184	1,54184
Kristalni sistem	monoklinski	monoklinski	monoklinski	monoklinski
Prostorna grupa	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> , Å	12,6099(5)	7,37265(12)	7,3540(4)	4,63455(14)
<i>b</i> , Å	7,3994(5)	14,5515(2)	8,1671(3)	9,9358(3)
<i>c</i> , Å	12,5272(4)	20,1321(4)	11,9677(6)	23,0380(7)
α , °	90	90	86,812(4)	90
β , °	93,292(3)	90	74,555(4)	95,680(3)
γ , °	90	90	84,704(4)	90
<i>V</i> , Å ³	1166,93(10)	2159,83(6)	689,51(6)	1055,65(5)
<i>Z</i>	4	8	2	4
<i>D_c</i> , g cm ⁻³	1,333	1,281	1,345	1,719
μ , mm ⁻¹	0,788 (Cu <i>K</i> α)	0,784 (Cu <i>K</i> α)	2,158 (Cu <i>K</i> α)	6,891 (Cu <i>K</i> α)
<i>F</i> (000)	496	880	292	544
Dimenzije kristala, mm	0,789×0,167×0,086	0,47×0,23×0,14	0,62×0,55×0,37	0,58×0,21×0,11
Boja/Habitus	bezbojna/prizma	bezbojna/prizma	bezbojna	bezbojna/prizma
Ukupan broj refleksija	2273	2084	2592	2059
Broj nezavisnih refleksija	1996	1838	2471	1989
<i>R</i> _{int}	0,0259	0,0224	0,0227	0,0275
Refleksije sa <i>I</i> > 2 σ <i>I</i> _o	1996	1838	2471	1989
Broj ograničenja/parametara	0/168	4/149	0/174	4/139
<i>R</i> ₁	0,0392	0,0390	0,0407	0,0272
<i>wR</i> ₂	0,1127	0,1137	0,1168	0,0729
<i>S</i>	1,033	1,052	1,066	1,096

3.6. Određivanje jonizacionih konstanti potenciometrijskim titracijama

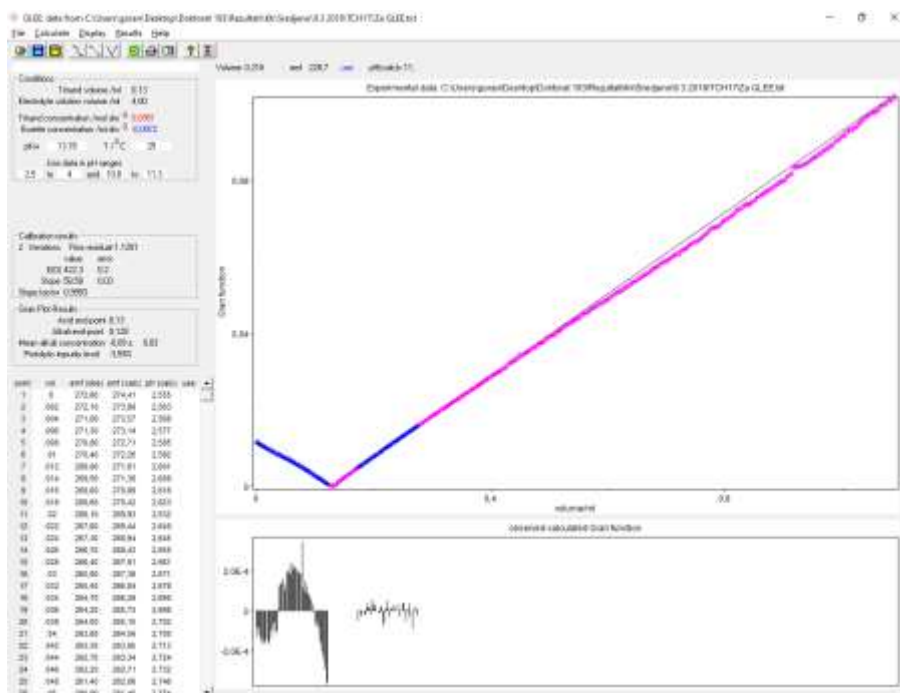
Jonizacione konstante mono(tio)karbohidrazona su određene potenciometrijskim titracijama automatskim titratorom *CRISON PH-Burette 24 2S, 3.0*, sa kombinovanom mikroelektrodom *CRISON 50 29* (Slika 3.8.). Elektroda i pH-metar su kalibrisani biftaltnim (pH = 4,01) i fosfatnim (pH = 7,00) puferima. Rastvori natrijum-hidroksida i hlorovodonične kiseline (približne koncentracije $c = 0,1000 \text{ mol dm}^{-3}$), korišćeni pri titracijama, pripremljeni su u smeši metanol:voda (1:1) i standardizovani potenciometrijski.



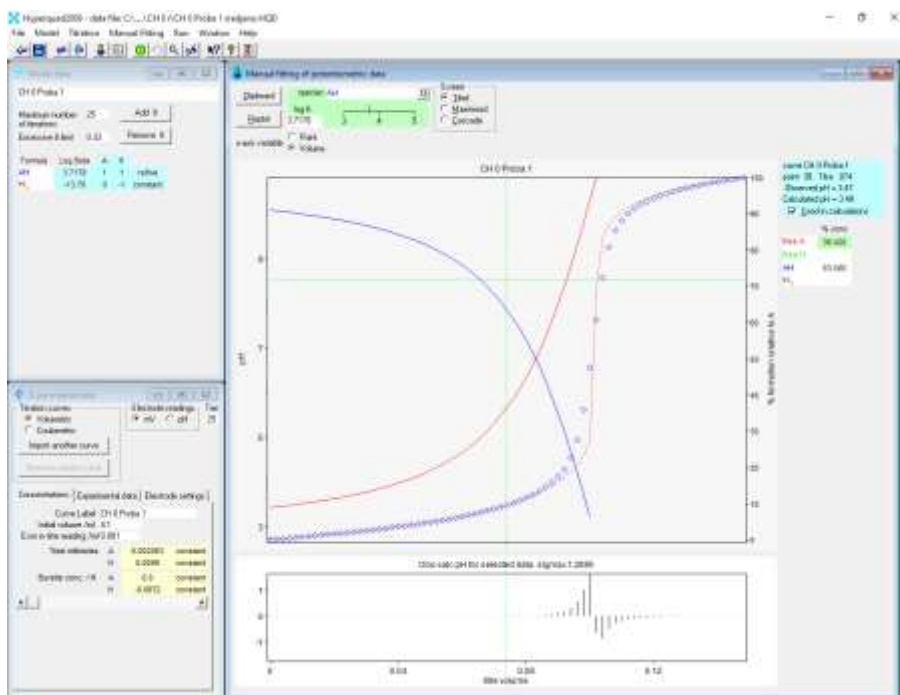
Slika 3.8. Aparatura za potenciometrijske titracije

Kalibracijom celokupnog sistema *Grann*-ovom metodom, upotrebom softverskog paketa *GLEE* (Slika 3.9.)¹⁸³ se iz eksperimentalnih podataka titracija, utroška titracionog sredstva, $V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$ i promene potencijala staklene elektrode u toku titracije, $E \text{ (mV)}$, dobijaju k (asimetrični potencijal), s (nagib, korekcija *Nernst*-ovog izraza, jednačina 2.36.) i „*slope factor*” čija bi vrednost trebala da bude što bliža jedinici.

Ovako dobijene vrednosti, zajedno sa eksperimentalnim podacima, se dalje koriste za izračunavanje pK_a vrednosti pomoću softverskog paketa *HYPERQUAD 2008*¹⁸⁹ koji služi za određivanje vrednosti kiselinskih konstanti ispitivanih jedinjenja (Slika 3.10.). Fitovanje eksperimentalnih podataka se u *HQ*-u mogu izvoditi ručno, podešavanjem svih unetih parametara, ali i automatski, prema sistemski definisanim parametrima. Kada je u pitanju potenciometrijsko određivanje pK_a velika prednost *HQ*-a je što se u njemu mogu proučavati i kiseline i baze sa više od tri stepena disocijacije.



Slika 3.9. Izgled obrade podataka u programu GLEE



Slika 3.10. Izgled obrade rezultata u programu HYPERQUAD 2008

Osnovni rastvori mono(tio)karbohidrazona su pripremljeni u smeši metanola i vode (1:1), u koncentraciji ne manjoj od $5 \cdot 10^{-4}$ mol dm⁻³, rastvaranjem tačno odmerene mase suve supstance u metanolu i dodatkom 0,2 M rastvora kalijum-hlorida, radi podešavanja konstantne

jonske jačine rastvora ($I = 0,1 \text{ M}$). Rastvaranje slabije rastvornih derivata je bilo potpomognuto ultrazvukom. Rastvor natrijum-hidroksida ($c = 0,09720 \text{ mol dm}^{-3}$) je standardizovan titracijom natrijum-hidrogenftalata, dok je rastvor hlorovodonične kiseline ($c = 0,09510 \text{ mol dm}^{-3}$) standardizovan rastvorom natrijum-hidroksida.

Svakoj probi ($V = 4,00 \text{ cm}^3$) je dodata određena zapremina standardnog rastvora hlorovodonične kiseline ($n_{\text{HCl}} : n_{\text{supst}} \approx 1,2:1$) i rastvori su titrovani u struji azota standardnim rastvorom natrijum-hidroksida pri temperaturi od $25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Zapremina inkremenata titracionog sredstva je iznosila $2,0 \text{ mm}^3$.

3.7. Određivanje antioksidantnog potencijala

Osnovni rastvori analiziranih uzoraka su pripremljeni rastvaranjem tačno odmerene mase ispitivane supstance u apsolutnom dimetil-sulfoksidu (DMSO), pri čemu je masena koncentracija rastvora svakog derivata iznosila $5,0 \text{ mg cm}^{-3}$. U okviru ovog rada su izvršena tri različita testa: određivanje kapaciteta „scavenger“ aktivnosti DPPH i ABTS radikala i određivanje redukcionog potencijala primenom FRAP testa.

3.7.1. Određivanje „scavenger“ aktivnosti primenom DPPH testa

Određivanje mogućnosti neutralizacije DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikala je urađeno primenom spektrofotometrijske metode, prilagođene za mikroploče, koja je zasnovana na praćenju promene boje ljubičasto obojenog rastvora DPPH radikala u redukovanu, žuto obojenu formu, DPPH-H.²⁰¹ Pojava žute boje se objašnjava svojstvom pojedinih jedinjenja da deluju kao donori vodonika ili elektrona, pri čemu DPPH• prelazi u redukovani neutralni DPPH-H oblik.

Osnovni rastvor DPPH reagensa je napravljen rastvaranjem 0,0157 g 1,1-difenil-2-pikrilhidrazila u $100,0 \text{ cm}^3$ etanola pomoću ultrazvuka. Dobijeni rastvor se čuva u tamnoj boci na $4 \text{ }^\circ\text{C}$ i stabilan je 14 dana. Radni rastvor DPPH radikala je pripremljen na dan merenja odmeravanjem $22,5 \text{ cm}^3$ osnovnog rastvora u odmerni sud od $100,0 \text{ cm}^3$ koji je dopunjen metanolom.

Rastvori za snimanje su pripremljeni u mikrotitar ploči sa 96 bunarčića, po uputstvu prikazanom u Tabeli 3.3. Za svaku ispitivanu supstancu su odmerene tri radne probe, dve korekcije i slepa proba.

Tabela 3.3. Priprema rastvora za snimanje (DPPH)

Radna proba	Korekcija	Slepa proba
$0,06 \text{ cm}^3$ radnog rastvora DPPH	$0,01 \text{ cm}^3$ uzorka	$0,06 \text{ cm}^3$ radnog rastvora DPPH
$0,01 \text{ cm}^3$ uzorka	$0,24 \text{ cm}^3$ MeOH	$0,01 \text{ cm}^3$ DMSO
$0,18 \text{ cm}^3$ MeOH		$0,18 \text{ cm}^3$ MeOH

Pripremljenim rastvorima su izmerene apsorbancije na talasnoj dužini od 515 nm, nakon inkubacije u mraku u trajanju od 30 minuta. Rezultati DPPH testa su izraženi kao mg Trolox ekvivalentata (TEAC – Trolox Equivalent Antioxidant Capacity) po gramu suvog ostatka ispitivane supstance ($\text{mg ekv. T g}^{-1} \text{ s.m.}$).

3.7.2. Određivanje „scavenger“ aktivnosti primenom ABTS testa

Osnovni rastvor ABTS-a je pripremljen oksidacijom 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6-sulforne kiseline) kalijum-persulfatom pri čemu nastaje ABTS^{•+} katjon, rastvor plavo/zelene boje. Masa od 38,4 mg ABTS reagensa je prenetu u odmerni sud od 10,0 cm³ koji je potom dopunjen destilovanom vodom uz dodatak 0,0062 g kalijum-persulfata. Ovako pripremljen rastvor je ostavljen da stoji 16 časova na sobnoj temperaturi u mraku, kako bi se razvila plavo/zelena boja.

Radni rastvor ABTS-a je pripremljen na dan merenja tako što se 0,6 cm³ osnovnog rastvora ABTS pomeša sa 40 cm³ rastvora etanola. U mikrotitar ploču sa 96 bunarčića za svaku ispitivanu supstancu su urađene tri radne probe, dve korekcije i slepa proba u zapreminama prikazanim u Tabeli 3.4.

Tabela 3.4. Priprema uzoraka za snimanje (ABTS)

Radna proba	Korekcija	Slepa proba
0,29 cm ³ ABTS reagensa	0,29 cm ³ dest. H ₂ O	0,29 cm ³ ABTS reagensa
0,01 cm ³ uzorka	0,01 cm ³ uzorka	0,01 cm ³ DMSO

Nakon pripreme uzoraka, popunjena mikrotitar ploča je inkubirana 6 minuta. Posle isteka inkubacionog vremena, uzorci su snimljeni spektrofotometrom, merenjem apsorbcije na talasnoj dužini od 734 nm. Rezultati ABTS testa su izraženi kao mg Trolox ekvivalenata po gramu suvog ostatka ispitivane supstance (mg ekv. Tg⁻¹ s.m.).

3.7.3. Određivanje redukcionog potencijala primenom FRAP testa

FRAP reagens je dobijen mešanjem tri rastvora – acetatni puffer: TPTZ: gvožđe(III)-hlorid heksahidrat u odnosu 100,0 cm³: 10,0 cm³: 10,0 cm³. Acetatni puffer obezbeđuje kiselu sredinu (pH = 3,6) i pripremljen je rastvaranjem 0,31 g natrijum-acetata i 1,6 cm³ koncentrovane sirćetne kiseline u 100,0 cm³ destilovane vode. Rastvor TPTZ-a je dobijen rastvaranjem 0,0312 g TPTZ u 10 cm³ 40 mmol dm⁻³ hlorovodonične kiseline. Gvožđe(III)-hlorid heksahidrat, koncentracije 20 mmol dm⁻³, je pripremljen rastvaranjem 0,0541 g gvožđe(III)-hlorid heksahidrata u 10,0 cm³ destilovane vode.

Uzorci su pripremljeni u mikrotitar ploči sa 96 bunarčića po uputstvu iz Tabele 3.5. uzimajući za jedan uzorak tri radne probe, dve korekcije i slepu probu.

Tabela 3.5. Priprema rastvora za snimanje

Radna proba	Korekcija	Slepa proba
0,225 cm ³ FRAP reagensa	0,010 cm ³ uzorka	0,225 cm ³ FRAP reagensa
0,010 cm ³ uzorka	0,247 cm ³ destilovane H ₂ O	0,010 cm ³ rastvarača
0,022 cm ³ destilovane H ₂ O		0,022 cm ³ destilovane H ₂ O

Nakon 6 minuta inkubacije, apsorbancija rastvora iz mikrotitar ploče je merena na 593 nm. Rezultati FRAP testa su izraženi u mg ekvivalenata askorbinske kiseline (AAE) po g suve supstance ispitivanog uzorka (mk ekv. AK g⁻¹ s.m.).

3.8. Hemometrijska analiza eksperimentalnih podataka

Za hemometrijsku analizu podataka koriste se mnogi programi. Jedan od najčešće korišćenih je program *Statistica 13.2*, upotrebljen u ovom radu.

3.9. Određivanje antimikrobne aktivnosti

Antimikrobna aktivnost karbohidrazona i tiokarbohidrazona je ispitana mikrodilucionom metodom na dva soja bakterija koji se standardno koriste za testiranje antimikrobne osetljivosti: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 kao modela za Gram pozitivne i *Escherichia coli* ATCC 25922 kao modela za Gram negativne bakterije. Korišćeni mikroorganizmi su poreklom iz američke kolekcije tipskih kultura, ATCC (*American Type Culture Collection*, Rockville, Maryland).

Ispitivana jedinjenja su rastvorena u apsolutnom dimetil-sulfoksidu, tako da nakon svih razblaženja, u krajnjem rastvoru, procenat prisutnog DMSO nije veći od 1%. Određivanje antimikrobne aktivnosti (tio)karbohidrazona je izvršeno pomoću dvostepenih razblaženja u mikrotitar pločama sa 96 bunarčića. Početna koncentracija jedinjenja u bunarčićima je bila $128 \mu\text{g cm}^{-3}$, dok je poslednja ispitivana koncentracija bila $2 \mu\text{g cm}^{-3}$. Kao kontrola bakterijskog rasta je korišćen 1% rastvor DMSO-a, a kao kontrola uspešnosti primenjene metode su korišćeni odgovarajući antibiotici čiji je MIC za korišćene sojeve poznat.

Od prekonocnih kultura su napravljene bakterijske suspenzije optičke gustine 0,5 *McFarland* (brojnost bakterija – $2 \cdot 10^8 \text{ CFU cm}^{-3}$) u fiziološkom rastvoru (0,9% rastvor natrijum-hlorida). Pripremljena suspenzija bakterija je inokulisana u *Mueller–Hinton* bujon u odnosu 1:100 u cilju dobijanja brojnosti bakterija od $2 \cdot 10^6 \text{ CFU cm}^{-3}$. Nakon toga, inokulisana podloga je dodata u sve otvore mikrotitar ploče gde su se već nalazila razblaženja ispitivanih jedinjenja u opsegu pomenutih koncentracija, u zapreminskom odnosu 1:1. Konačna zapremina u bunarčićima bila je $0,1 \text{ cm}^3$, a brojnost bakterija u svakom $1 \cdot 10^6 \text{ CFU cm}^{-3}$.

Inokulisane ploče stavljene su na inkubaciju 24h, na konstantnoj temperaturi od $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Nakon toga, MIC su očitane vizuelno i spektrofotometrijski, merenjem optičke gustine (apsorbance) na 660 nm. U cilju provere tačnosti dobijenih rezultata, u bunarčiće je dodat resazurin (0,015%), reagens koji je u oksidovanom stanju ljubičaste boje. U bunarčićima gde je bilo bakterijskog rasta dolazilo je do redukcije reagensa u rezofurin i promene boje u ružičastu, a gde su bakterije bile ubijene agensom nije dolazilo do promene boje. Provera se takođe vršila spektrofotometrijski, merenjem optičke gustine na 540 nm. Najmanja koncentracija ispitivanog agensa koja inhibira vidljivi rast bakterija ili sprečava promenu boje resazurina, predstavlja MIC za dato jedinjenje.

3.10. Određivanje citotoksičnosti MTT testom

Citotoksičnost sintetisanih jedinjenja ispitana je MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolijum bromid) testom. Rastvori mono(tio)karbohidrazona su napravljeni u DMSO-u u vidu serije dvostepenih razblaženja za svako ispitivano jedinjenje. U udubljenja mikrotitar ploče su posađene ćelije i nakon tog postupka postojeći medijum je temeljno odlivan. U označene bunarčiće su zatim dodavane različite koncentracije ispitivanih jedinjenja, dok je kao kontrola dodato 0,1 cm³ svežeg medijuma MEM 10% FCS (*Minimum Essential Medium, Fetal Calf Serum*). Iz udubljenja mikrotitar ploče su odlivani postojeći medijumi i u svako je dodato po 0,1 cm³ sveže pripremljenog rastvora MTT-a (~0,05 mg). Nakon dodatka žutog 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolijum bromida mikrotitar ploče su stavljene na inkubaciju u trajanju od 3 časa. Posle inkubacionog procesa je ponovo iz bunarčića odliven postojeći medijum i na dobijeni ostatak je dodato po 0,1 cm³ rastvora hlorovodonične kiseline u *i*-propanolu. U zavisnosti od broja vitalnih ćelija javlja se manje ili više intenzivna plava boja koja potiče od nastalog formazona.

U cilju odvijanja reakcije mikrotitar ploče su ponovo ostavljene na inkubaciju, sada u trajanju od 10 minuta, na sobnoj temperaturi. Apsorbancija dobijenih rastvora je merena spektrofotometrijskom metodom na dve talasne dužine 540 i 690 nm (A_{540} i A_{690}). Konačna apsorbancija (A_u) izračunata je po formuli:

$$A_u = A_{540} - A_{690} \quad (3.2.)$$

Citotoksičnost ispitivanih jedinjenja se izračunava u vidu procenta po sledećoj formuli:

$$CI(\%) = \left(1 - \frac{A_u}{A_k}\right) 100 \quad (3.3.)$$

gde su:

A_u – apsorbancija uzoraka sa ispitivanom supstancom i

A_k – apsorbancija kontrolnih uzoraka.

Konačni rezultati su prikazani u vidu EC₅₀ vrednosti koje se izračunavaju iz dobijenih sinusoidnih krivih dozne zavisnosti. EC₅₀ vrednost predstavlja onu koncentraciju ispitivanog jedinjenja pri kojoj će umreti/preživeti 50% ćelija.

4. REZULTATI I DISKUSIJA

U okviru ove disertacije je sintetisano dvadeset derivata monokarbohidrazona i isto toliko njima analognih monotiokarbohidrazona. Dobijena jedinjenja su u cilju fizičko-hemijske karakterizacije podvrgnuta različitim strukturnim i spektralnim analizama, kao i analizama vezanim za potencijalnu biološku aktivnost i moguću dalju primenu. Dobijeni rezultati svih ispitivanja i njihova detaljna diskusija su prikazani u nastavku.

4.1. Strukturna karakterizacija sintetisanih derivata

Radi lakšeg pregleda dobijenih rezultata, u ovom delu će prvo biti reči o derivatima *N*-benziliden monokarbohidrazona, a potom o njihovim tio analogima.

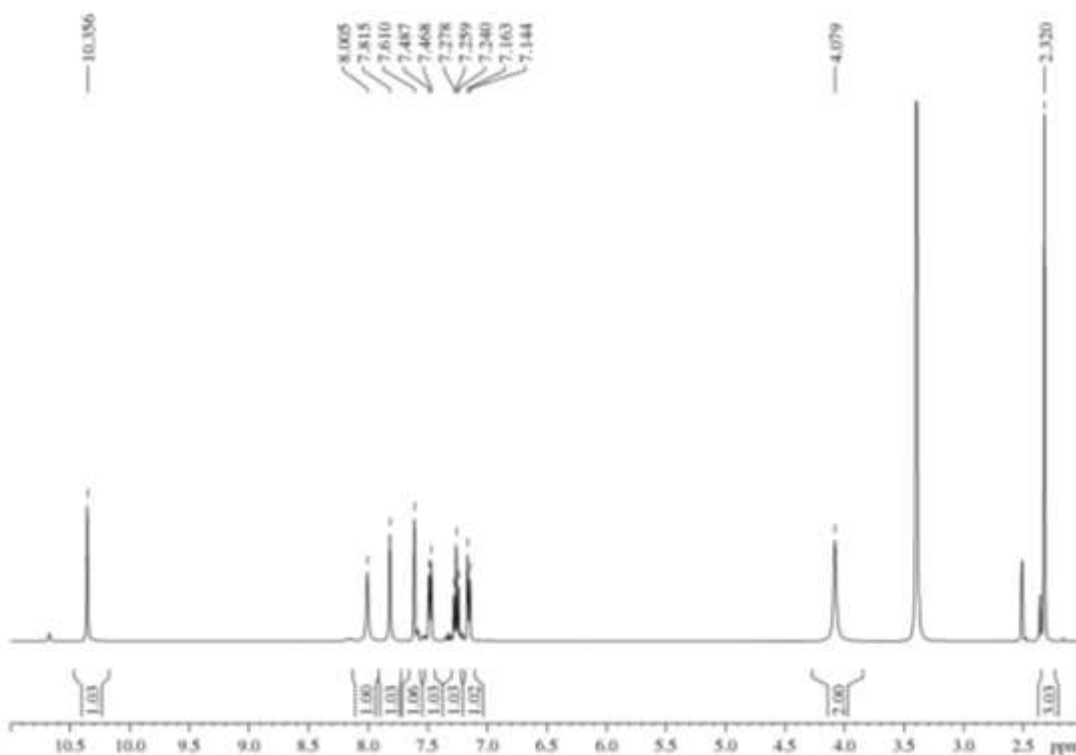
Analizom podataka dobijenih IR spektroskopijom (Slike P1.1.1. – P1.1.20.) zaključeno je da trake između 1668 i 1718 cm^{-1} pripadaju istežanjima karbonilne grupe monokarbohidrazona, $\nu(\text{C}=\text{O})$. Vibracije u oblasti 3062–3098 cm^{-1} pripisane su NH grupi, dok su dokaz uspešne reakcije između dH_2O i benzaldehida intenzivne trake zabeležene u oblasti 1596–1645 cm^{-1} , koje potiču od $\nu(\text{C}=\text{N})$ vibracija. Prisustvo benzenovog prstena u strukturama monokarbohidrazona potvrđuju dve karakteristične trake uočene u oblastima 1508–1593 cm^{-1} , odnosno 1413–1491 cm^{-1} . Da su sintetisana jedinjenja mono- derivati dokazuju prisustva širokih vibracionih traka koje potiču od slobodne NH_2 grupe u oblasti između 3283–3361 cm^{-1} .^{23,30}

Pored IR spektroskopije, u cilju ispitivanja strukture i čistoće sintetisanih jedinjenja iz serije monokarbohidrazona, za sve derivate, urađena je i elementalna analiza, a dobijeni rezultati, dati u poglavlju 3.2., bili su u opsegu od $\pm 0,5\%$ odstupanja u odnosu na teorijski izračunate vrednosti.

Od dvadeset jedinjenja iz grupe monokarbohidrazona osam je literaturno poznato, dok su dvanaest derivata novosintetisani. Signali zabeleženi u ^1H i ^{13}C NMR spektrima novosintetisanih derivata su dobijeni u opsegu ppm vrednosti očekivanim za atome vodonika i ugljenika. Takođe, spektri već poznatih monokarbohidrazona su pokazali odlično slaganje sa literaturnim

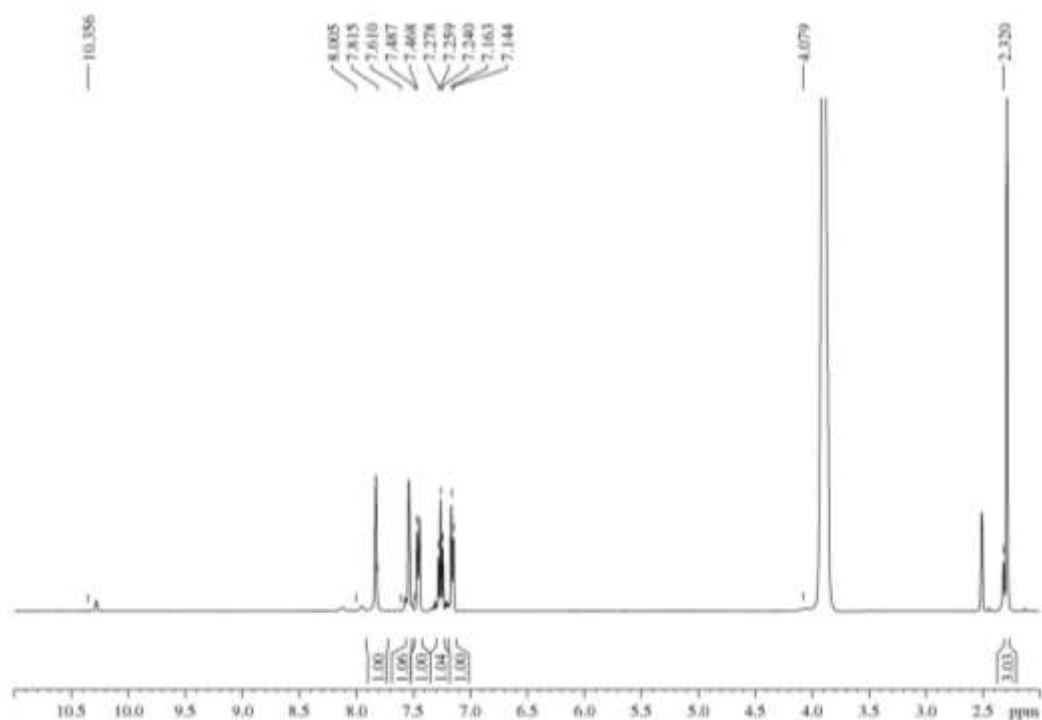
podacima.^{26,30,33,240,241} Dobijeni ^1H i ^{13}C NMR spektri svih sintetisanih monokarbohidrazona su prikazani u prilogu disertacije (Slike P2.1.1. – P2.1.40.).

Još jedan dokaz uspešne sinteze je izražen kroz signal u vidu singleta, zamenljiv sa D_2O , u opsegu ppm vrednosti od 4,03 do 4,16 u ^1H NMR spektrima svih jedinjenja. Ovim signalima je asignirana NH_2 grupa i na taj način je dokazano da su pri kontrolisanim reakcionim uslovima nastali upravo mono- derivati. Kao primer, na Slici 4.1. je prikazan protonski spektar jedinjenja **CH 6** snimljen u $\text{DMSO}-d_6$. Singletima na 10,36 i 8,01 ppm su asignirane prisutne NH grupe, dok se signal NH_2 grupe nalazi na 4,08 ppm.



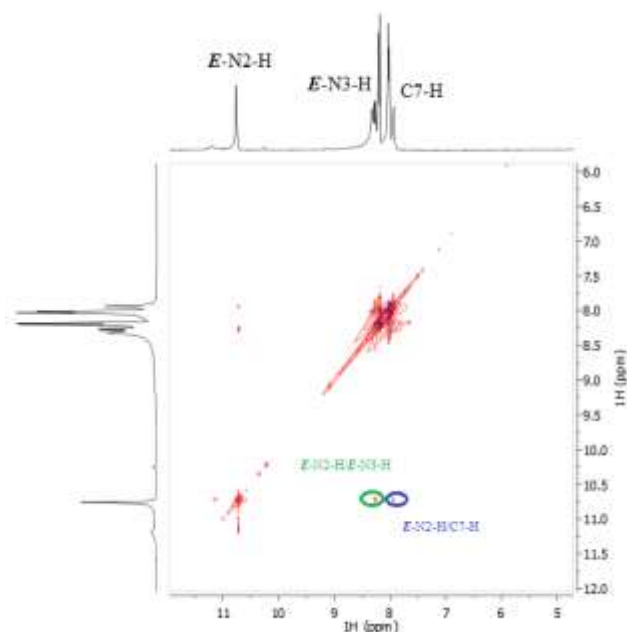
Slika 4.1. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 6** snimljen u $\text{DMSO}-d_6$

Dodatkom D_2O , takozvane „teške vode”, signali protona vezanih za hetero atom (u ovom slučaju azot) se u spektru vidno smanjuju, što je prikazano na Slici 4.2.



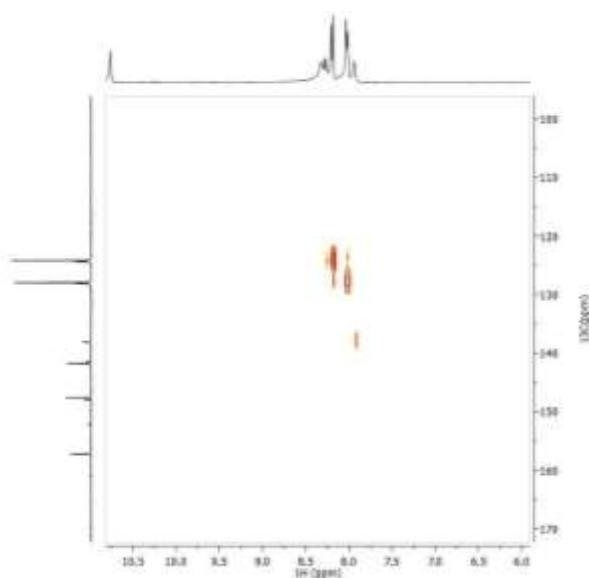
Slika 4.2. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 6** snimljen u $\text{DMSO}-d_6$ uz dodatak D_2O

Poznato je da monokarbohidrazoni, kao derivati *Schiff*-ovih baza, imaju mogućnost *E/Z* izomerizacije zbog prisustva imino grupe.³³ ^1H i ^{13}C NMR spektri nekih sintetisanih monokarbohidrazona su ukazivali na mogućnost postojanja oba izomera u glavnom proizvodu reakcije. Prilikom asignacije protonskih spektara jedinjenja **CH 3**, **10**, **12** i **13**, dobijeni integrali površina pojedinih pikova su potvrdili prisustvo oba izomera. Stereohemija ovih derivata je nesumnjivo potvrđena pomoću 2D homonuklearne (NOESY) i heteronuklearne (HSQC i HMBC) NMR spektroskopije. Kao primer su izdvojena hemijska pomeranja jedinjenja **CH 10**, asignirana kombinacijom jednodimenzionalnih (^1H i ^{13}C) i dvodimenzionalnih (NOESY, HSQC, HMBC) NMR tehnika. ^1H i ^{13}C spektri svih jedinjenja monokarbohidrazona su dati u prilogu disertacije (Slike P2.1.1. – P2.1.40.), dok su NOESY, HSQC i HMBC spektri jedinjenja **CH 10** dati na Slikama 4.3.–4.5., respektivno.

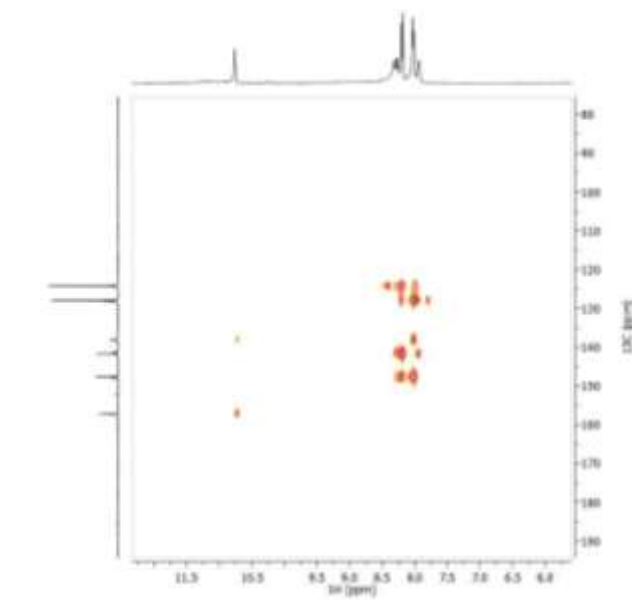


Slika 4.3. 2D NOESY spektar jedinjenja **CH 10** u DMSO-d_6

Na osnovu spektra prikazanog na Slici 4.3. je utvrđeno da je kod jedinjenja **CH 10** u rastvoru dominantniji *E* izomer. Ovaj zaključak je izveden zbog činjenice da u prikazanom 2D NOESY spektru postoji jasna korelacija između protona na C7 i N2 atomima, a ona može postojati samo u slučaju *E* izomera. Takođe, hemijska pomeranja prisutna kod *Z* izomera su pokazala malu razliku u odnosu na pomeranja u matičnom jedinjenju. Dodatni dokazi su dobijeni iz 2D HMBC i HSQC spektara, prikazanih na Slikama 4.4. i 4.5.



Slika 4.4. 2D HMBC spektar jedinjenja **CH 10** u DMSO-d_6



Slika 4.5. 2D HSQC spektar jedinjenja **CH 10** u DMSO- d_6

Na osnovu svega navedenog je utvrđeno da odnos dva izomera kod jedinjenja **CH 10** iznosi 7,7:2,3 u korist *E* konformera.

Po istom principu, analizama protonskog ^1H NMR spektra i korelacija protona na N2 atomu, definisan je odnos konformera za ostala jedinjenja. Dobijeni rezultati pokazali su da je *E* izomer dominantan u rastvoru DMSO- d_6 kod svih sintetisanih monokarbohidrazona, što je u skladu sa prethodno objavljenim rezultatima za ovaj tip jedinjenja.³³

Kod derivata monotiokarbohidrazona rezultati elementalne analize (poglavlje 3.2.) su bili u opsegu $\pm 0,4\%$ u odnosu na teorijska izračunavanja. U IR spektrima (Slike P1.2.1. – P1.2.20.), trake između 3063 i 3188 cm^{-1} dodeljene su $\nu(\text{N-H})$ vibracijama, dok je imino grupa (C=N) opisana intenzivnim trakama u oblasti 1538–1637 cm^{-1} . Kako je sada reč o derivatima tiokarbohidrazona, u IR spektrima se uočava odsustvo trake za C=O vezu, dok se u oblasti od 1237–1284 cm^{-1} javlja intenzivna traka koja je dodeljena tiono grupi $\nu(\text{C=S})$. U oblasti 3235–3300 cm^{-1} se javljaju trake $\nu(\text{NH}_2)$ grupe, kao dokaz da i sintetisana jedinjenja iz tio serije pripadaju mono- derivatima.

Od dvadeset sintetisanih *N*-benziliden monotiokarbohidrazona dvanaest jedinjenja je novosintetisano, dok je osam poznato, ali nepoptuno okarakterisano. Hemijska pomeranja u ^1H i ^{13}C NMR spektrima novih jedinjenja se javljaju u oblastima očekivanim za H i C atome. Kod derivata koji su literaturno poznati postoji odlično slaganje sa već zabeleženim ^1H NMR spektrima. Drugi vid karakterizacije ovih osam jedinjenja nije poznat, te su ona okarakterisana

značajnije, kao i svi derivati sintetisani u okviru disertacije. U protonskim ^1H NMR spektrima svih tih derivata signal koji potvrđuje činjenicu da se radi o mono- jedinjenjima se javlja na nešto većem hemijskom pomeranju u odnosu na monokarbohidrazone, tačnije u oblasti od 4,70 do 4,91 ppm (Slike P2.2.1. – P2.2.40.).

Za razliku od kiseoničnih derivata, u okviru tih serije ne postoje jedinjenja koja su smeša dva izomera. Sva sintetisana jedinjenja se u rastvoru $\text{DMSO}-d_6$ nalaze isključivo u obliku *E* konformera.

4.2. Rezultati spektrofotometrijske analize sintetisanih derivata

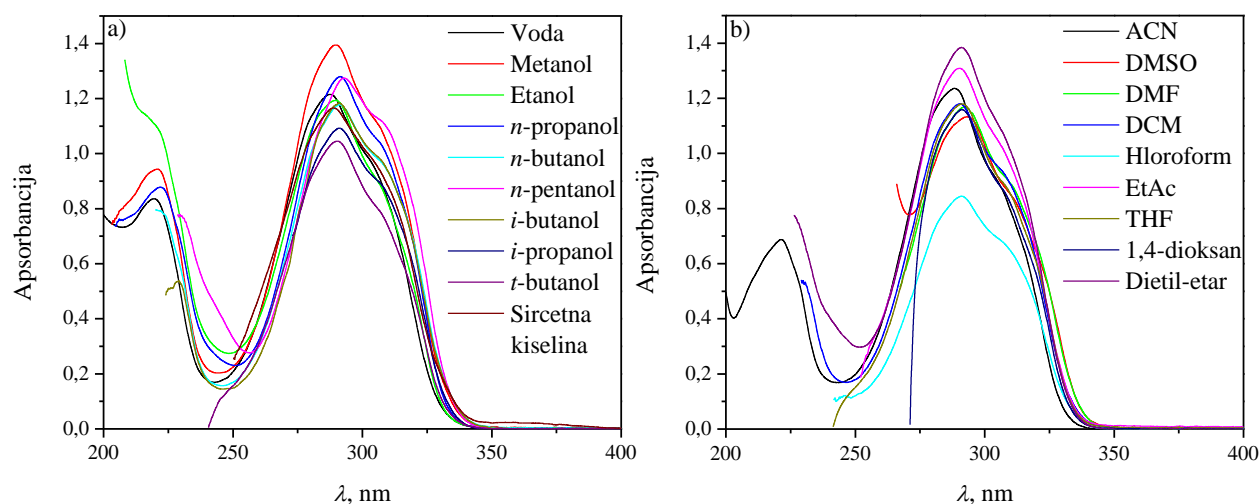
Analizom UV–Vis spektara mono(tio)karbohidrazona su dobijeni podaci o uticaju rastvarača i strukture jedinjenja na položaje apsorpcionih maksimuma ispitivanih derivata, kao i informacije o međumolekulskim interakcijama koje se odvijaju između rastvorene supstance i rastvarača.

4.2.1. Spektrofotometrijska analiza derivata monokarbohidrazona

4.2.1.1. Uticaj rastvarača na spektralno ponašanje monokarbohidrazona

Kao što je već rečeno, vrsta, intenzitet i dominantnost interakcija koje se odvijaju između rastvorenog jedinjenja i okolnog medijuma od velikog su značaja kada je u pitanju fizičko-hemijska karakterizacija novosintetisanih derivata. UV–Vis spektri svih sintetisanih derivata monokarbohidrazona su snimljeni u devetnaest rastvarača, u opsegu talasnih dužina od 200 do 400 nm.

Na Slici 4.6. su prikazani apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 4** u protičnim (a), odnosno aprotičnim rastvaračima (b). Za sva ostala jedinjenja su dobijeni slični apsorpcioni spektri (Slike P3.1.1. – P3.1.20.).



Slika 4.6. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 4** snimljeni u protičnim (a) i aprotičnim rastvaračima (b)

Na spektrima svih ispitivanih derivata monokarbohidrazona se uočavaju dva ili tri apsorpciona maksimuma. Prvi, registrovan na talasnim dužinama od oko 220 nm, isključen je iz daljeg razmatranja jer neki od korišćenih rastvarača u tom delu spektra apsorbuju

elektromagnetno zračenje i prekrivaju spektar samog jedinjenja. Drugi maksimum, upotrebljen za analizu, javlja se u oblasti talasnih dužina od 280 do 330 nm, a njegov položaj zavisi od supstituenta prisutnog u molekulu ispitivanog jedinjenja i korišćenog rastvarača. Zbog raznovrsnosti prisutnih supstituenata, apsorpcioni maksimumi ispitivanih jedinjenja se javljaju u širokom opsegu talasnih dužina. Nakon procesa dekonvolucije apsorpcionih spektara, uz pomoć programa *MagicPlot*, posmatran je samo jedan izdvojeni apsorpcioni maksimum u svim ispitivanim spektrima. Pretpostavlja se da ovaj maksimum potiče od $n \rightarrow \pi^*$ prelaza u molekulu. Brojčane vrednosti apsorpcionih frekvencija na maksimumu apsorpcije (talasni brojevi, ν_{max}) za sve upotrebljene rastvarače su date u Tabelama 4.1 i 4.2.

Tabela 4.1. Apsorpcione frekvencije, $\nu_{max} \cdot 10^{-3}$, cm^{-1} , ispitivanih jedinjenja u protičnim rastvaračima

Rastvarač/ jedinjenje	Voda	Metanol	Etanol	<i>n</i> -propanol	<i>n</i> -butanol	<i>n</i> -pentanol	<i>i</i> -butanol	<i>i</i> -propanol	<i>t</i> -butanol	Sirćetna kiselina
CH 1	35,41	35,26	35,17	35,12	35,10	35,06	35,06	35,12	34,99	35,21
CH 2	36,06	35,92	35,90	35,85	35,84	35,82	35,84	35,83	35,78	35,88
CH 3	35,38	35,16	35,14	35,11	35,08	34,97	35,00	35,00	34,83	35,14
CH 4	34,50	34,35	34,30	34,31	34,31	34,21	34,25	34,26	34,19	34,27
CH 5	35,27	34,86	34,84	34,74	34,67	34,62	34,71	34,64	34,47	34,80
CH 6	35,13	34,93	34,86	34,80	34,73	34,72	34,80	34,74	34,65	34,88
CH 7	34,93	34,68	34,59	34,59	34,57	34,52	34,58	34,56	34,47	34,65
CH 8	37,15	36,92	36,84	36,82	36,83	36,86	36,79	36,78	36,75	36,90
CH 9	34,21	33,76	33,64	33,52	33,46	33,30	33,26	33,30	33,00	33,65
CH 10	30,92	30,74	30,67	30,54	30,49	30,43	30,38	30,37	30,33	30,69
CH 11	35,92	35,85	35,75	35,72	35,69	35,66	35,73	35,70	35,61	35,78
CH 12	35,34	35,13	35,12	35,06	35,07	35,00	35,05	35,07	34,93	35,14
CH 13	34,67	34,52	34,45	34,45	34,48	34,44	34,46	34,45	34,35	34,50
CH 14	33,40	33,03	32,90	33,02	32,84	32,81	32,94	32,89	32,76	32,96
CH 15	34,86	34,72	34,65	34,58	34,58	34,59	34,61	34,58	34,53	34,66
CH 16	33,33	33,13	33,05	33,03	32,99	32,95	33,03	33,00	32,84	33,08
CH 17	34,79	34,65	34,52	34,52	34,43	34,4	34,52	34,47	34,34	34,57
CH 18	35,63	35,41	35,34	35,27	35,27	35,24	35,30	35,27	35,20	35,35
CH 19	32,82	32,71	32,66	32,62	32,59	32,55	32,54	32,53	32,43	32,61
CH 20	33,61	33,23	33,14	33,20	33,02	32,99	33,10	33,01	32,95	33,12

Tabela 4.2. Apsorpcione frekvencije, $\nu_{\max} \cdot 10^{-3}$, cm^{-1} , ispitivanih jedinjenja u aprotičnim rastvaračima

Rastvarač/ jedinjenje	ACN	DMSO	DMF	DCM	Hloroform	EtAc	THF	1,4-dioksan	Dietil-etar
CH 1	35,06	35,01	34,98	34,93	34,91	34,92	34,87	34,82	34,80
CH 2	35,80	35,78	35,74	35,77	35,66	35,69	35,66	35,58	35,55
CH 3	34,94	34,86	34,82	34,79	34,78	34,74	34,72	34,67	34,65
CH 4	34,23	34,20	34,19	34,16	34,13	34,07	34,08	34,05	34,01
CH 5	34,59	34,54	34,50	34,46	34,42	34,44	34,33	34,28	34,20
CH 6	34,71	34,66	34,64	34,59	34,59	34,55	34,52	34,49	34,48
CH 7	34,51	34,46	34,43	34,39	34,32	34,29	34,27	34,26	34,20
CH 8	36,80	36,72	36,71	36,68	36,65	36,62	36,58	36,54	36,51
CH 9	33,37	33,08	32,94	32,91	32,69	32,63	32,61	32,31	32,22
CH 10	30,39	30,32	30,27	30,23	30,24	30,17	30,12	30,14	30,07
CH 11	35,66	35,60	35,58	35,52	35,54	35,51	35,48	35,46	35,39
CH 12	34,97	34,95	34,91	34,88	34,88	34,84	34,81	34,78	34,72
CH 13	34,39	34,37	34,34	34,32	34,28	34,23	34,23	34,19	34,18
CH 14	32,84	32,81	32,73	32,67	32,71	32,62	32,67	32,56	32,48
CH 15	34,55	34,51	34,47	34,41	34,40	34,41	34,31	34,33	34,27
CH 16	32,96	32,92	32,85	32,86	32,75	32,79	32,77	32,68	32,60
CH 17	34,42	34,38	34,32	34,32	34,27	34,25	34,22	34,22	34,17
CH 18	35,22	35,18	35,14	35,13	35,07	35,04	35,05	35,02	34,98
CH 19	32,49	32,38	32,35	32,30	32,31	32,33	32,28	32,26	32,22
CH 20	33,00	32,97	32,92	32,86	32,81	32,70	32,71	32,78	32,62

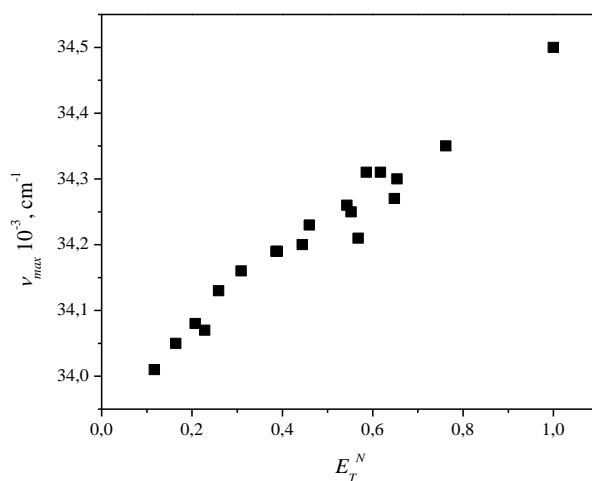
U Tabeli 4.3. su dati empirijski parametri rastvarača korišćeni pri korelacionoj analizi: parametri *Kamlet-Taft*-ovog^{116,123,124} i *Catálan*-ovog^{136,137} solvatohromnog modela, *Hansen*-ovi parametri,¹³⁹ kao i vrednosti empirijskog parametra polarnosti rastvarača, E_T^N .²⁵⁴

Radi dobijanja kvalitativnih i početnih informacija o uticaju različitih svojstava rastvarača na spektralne promene, apsorpcione frekvencije su korelisane (Tabele 4.1. i 4.2.) sa parametrima iz Tabele 4.3. metodom linearne regresije. Za sva ispitivana jedinjenja su dobijene zadovoljavajuće zavisnosti. Jedna od najznačajnijih je linearna zavisnost dobijena sa parametrom polarnosti rastvarača, E_T^N . Sa povećanjem polarnosti rastvarača se jasno uočava hipsohromno pomeranje apsorpcionih maksimuma, što je karakteristično za $n \rightarrow \pi^*$ prelaze u molekulima.²⁵⁵ Kao primer ovih zavisnosti, na Slici 4.7. je prikazana korelacija sa parametrom E_T^N za jedinjenje **CH 4**. Za sva ostala jedinjenja su dobijene slične zavisnosti (Tabela P1). Pored potvrde da je prethodno izneta pretpostavka tačna i da posmatrani apsorpcioni maksimumi

potiču upravo od $n \rightarrow \pi^*$ prelaza u molekulu, ove zavisnosti ukazuju i na veliki uticaj polarnosti i dipolarnosti kao dominantnih interakcija između rastvorka i rastvarača u poređenju sa ostalim interakcijama.

Tabela 4.3. Empirijski parametri rastvarača

Rastvarač	E_T^N	Kamlet-Taft-ovi parametri			Catálan-ovi parametri				Hansen-ovi parametri		
		α	β	π	SA	SB	SP	SdP	δd	δp	δh
Voda	1,000	1,17	0,47	1,09	1,062	0,025	0,681	0,997	15,6	16,0	42,3
Metanol	0,762	0,98	0,66	0,60	0,605	0,545	0,608	0,904	15,1	12,3	22,3
2-ClEtOH	0,753	1,28	0,53	0,46	0,360	0,560	0,699	0,895	/	/	/
Etanol	0,654	0,86	0,75	0,54	0,400	0,658	0,633	0,783	15,8	8,8	19,4
<i>n</i> -propanol	0,617	0,84	0,90	0,52	0,367	0,782	0,658	0,748	16,0	6,8	17,4
<i>n</i> -butanol	0,586	0,84	0,84	0,47	0,341	0,809	0,674	0,655	16,0	5,7	15,8
<i>n</i> -pentanol	0,568	0,84	0,86	0,40	0,319	0,860	0,687	0,587	/	/	/
<i>i</i> -butanol	0,552	0,79	0,84	0,40	0,311	0,828	0,657	0,684	15,1	5,7	15,9
<i>i</i> -propanol	0,546	0,76	0,84	0,48	0,283	0,830	0,633	0,808	15,8	6,1	16,4
<i>t</i> -butanol	0,389	0,42	0,93	0,41	0,145	0,928	0,632	0,732	/	/	/
Sirć. kis.	0,648	1,12	0,45	0,64	0,689	0,390	0,651	0,676	14,5	8,0	13,5
ACN	0,460	0,19	0,40	0,75	0,044	0,286	0,645	0,974	15,3	18,0	6,1
DMSO	0,444	0,00	0,76	1,00	0,072	0,647	0,830	1,000	18,4	16,4	10,2
DMF	0,386	0,00	0,69	0,88	0,031	0,613	0,759	0,977	17,4	13,7	11,3
DMA	0,377	0,00	0,76	0,88	0,028	0,650	0,763	0,987	/	/	/
DCM	0,319	0,13	0,10	0,82	0,040	0,178	0,761	0,769	18,2	6,3	6,1
Hloroform	0,259	0,44	0,00	0,58	0,047	0,071	0,783	0,614	17,8	3,1	5,7
EtAc	0,228	0,00	0,45	0,55	0,000	0,542	0,656	0,603	15,8	5,3	7,2
THF	0,207	0,00	0,55	0,58	0,000	0,591	0,714	0,634	16,8	5,7	8,0
1,4-dioksan	0,164	0,00	0,37	0,55	0,000	0,444	0,737	0,312	19,0	1,8	7,4
Dietil-etar	0,117	0,00	0,47	0,27	0,000	0,562	0,617	0,385	14,5	2,9	5,1



Slika 4.7. Korelacija apsorpcionih frekvencija jedinjenja **CH 4** sa empirijskim parametrom polarnosti rastvarača

Kvantitativna analiza interakcija između ispitivanih jedinjenja i okolnog medijuma je urađena primenom dva solvatohromna modela, *Kamlet–Taft*-ovog (jednačina 2.3.) i *Catálan*-ovog (jednačina 2.6.), primenom metode višestruke linearne korelacije solvatohromnih energija (LSER metodom). Korelacijama apsorpcionih frekvencija ispitivanih jedinjenja sa parametrima *Kamlet–Taft*-ovog modela (Tabela 4.3.) su dobijene solvatohromne jednačine, a vrednosti njihovih regresionih koeficijenata (\pm greška određivanja), kao i statistički parametri, su prikazani u Tabeli 4.4.

Tabela 4.4. Regresioni koeficijenti *Kamlet–Taft*-ovog solvatohromnog modela

Jedinjenje	$\nu_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$a \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$b \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$s \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd	F
CH 1	34,634 ($\pm 0,043$)	0,298 ($\pm 0,024$)	0,097 ($\pm 0,041$)	0,335 ($\pm 0,048$)	0,940	0,042	78
CH 2	35,436 ($\pm 0,039$)	0,218 ($\pm 0,021$)	0,111 ($\pm 0,037$)	0,290 ($\pm 0,043$)	0,923	0,037	60
CH 3	34,458 ($\pm 0,049$)	0,398 ($\pm 0,027$)	0,115 ($\pm 0,047$)	0,350 ($\pm 0,055$)	0,952	0,048	99
CH 4	33,876 ($\pm 0,034$)	0,214 ($\pm 0,019$)	0,103 ($\pm 0,032$)	0,282 ($\pm 0,038$)	0,935	0,033	72
CH 5	33,950 ($\pm 0,072$)	0,472 ($\pm 0,040$)	0,116 ($\pm 0,068$)	0,571 ($\pm 0,080$)	0,934	0,069	71
CH 6	34,295 ($\pm 0,048$)	0,327 ($\pm 0,027$)	0,076 ($\pm 0,046$)	0,341 ($\pm 0,054$)	0,934	0,047	71
CH 7	33,993 ($\pm 0,043$)	0,332 ($\pm 0,024$)	0,145 ($\pm 0,041$)	0,402 ($\pm 0,048$)	0,955	0,041	105
CH 8	36,360 ($\pm 0,044$)	0,288 ($\pm 0,024$)	0,090 ($\pm 0,042$)	0,339 ($\pm 0,049$)	0,934	0,043	71
CH 9	31,747 ($\pm 0,156$)	0,962 ($\pm 0,086$)	0,409 ($\pm 0,147$)	1,129 ($\pm 0,173$)	0,929	0,150	66
CH 10	29,860 ($\pm 0,074$)	0,466 ($\pm 0,041$)	0,071 ($\pm 0,069$)	0,433 ($\pm 0,082$)	0,921	0,071	58
CH 11	35,292 ($\pm 0,040$)	0,269 ($\pm 0,022$)	0,100 ($\pm 0,038$)	0,255 ($\pm 0,044$)	0,935	0,038	72
CH 12	34,590 ($\pm 0,029$)	0,299 ($\pm 0,016$)	0,094 ($\pm 0,028$)	0,310 ($\pm 0,033$)	0,971	0,028	165
CH 13	34,041 ($\pm 0,028$)	0,243 ($\pm 0,016$)	0,107 ($\pm 0,027$)	0,263 ($\pm 0,031$)	0,962	0,027	126
CH 14	32,255 ($\pm 0,068$)	0,374 ($\pm 0,038$)	0,131 ($\pm 0,064$)	0,503 ($\pm 0,076$)	0,915	0,066	54
CH 15	34,129 ($\pm 0,045$)	0,279 ($\pm 0,025$)	0,129 ($\pm 0,043$)	0,303 ($\pm 0,051$)	0,928	0,044	65
CH 16	32,440 ($\pm 0,049$)	0,315 ($\pm 0,027$)	0,134 ($\pm 0,047$)	0,415 ($\pm 0,055$)	0,936	0,048	73
CH 17	34,004 ($\pm 0,051$)	0,312 ($\pm 0,028$)	0,085 ($\pm 0,048$)	0,331 ($\pm 0,057$)	0,922	0,049	60
CH 18	34,798 ($\pm 0,045$)	0,301 ($\pm 0,025$)	0,105 ($\pm 0,043$)	0,342 ($\pm 0,050$)	0,936	0,043	74
CH 19	32,078 ($\pm 0,052$)	0,237 ($\pm 0,029$)	0,142 ($\pm 0,049$)	0,337 ($\pm 0,058$)	0,928	0,050	64
CH 20	32,296 ($\pm 0,070$)	0,418 ($\pm 0,039$)	0,157 ($\pm 0,066$)	0,622 ($\pm 0,078$)	0,931	0,067	68

r^2 – koeficijent korelacije; sd – standardna devijacija; F – Fisher-ov koeficijent

Na osnovu dobijenih vrednosti koeficijenata korelacije solvatohromnih jednačina ($r^2 = 0,915\text{--}0,971$) i statističkih parametara za svako jedinjenje, pretpostavlja se da je odabrani model pogodan za interpretaciju solvatohromizma ispitivanih jedinjenja.

Najveće vrednosti su zabeležene za regresioni koeficijent *s* što ukazuje da promena polarizabilnosti/dipolarnosti rastvarača ima najveći uticaj na spektralna pomeranja kod ispitivanih jedinjenja (izuzetak su jedinjenja **CH 3**, **10** i **11** kod kojih je vrednost regresionog koeficijenta *a* malo veća od koeficijenta *s*). Nešto manji uticaj ima kiselost rastvarača,

predstavljena regresionim koeficijentom **a**, dok baznost rastvarača (regresioni koeficijent **b**) ima najmanji uticaj na solvatohromizam svih ispitivanih monokarbohidrazonskih derivata. Ovakav odnos specifičnih interakcija se može pretpostaviti i na osnovu samih struktura ispitivanih jedinjenja zbog postojanja velikog broja baznih centara, pa su kisele interakcije samim tim dosta dominantnije u odnosu na bazne. Pozitivan predznak ispred svake od vrednosti regresionih koeficijenata ukazuje na to da će sa porastom polarizabilnosti/dipolarnosti, kiselosti i baznosti rastvarača doći do hipsokromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma monokarbohidrazona.

Radi lakšeg pregleda uticaja osobina rastvarača, u Tabeli 4.5. su dati procentni udeli regresionih koeficijenata za svako jedinjenje.

Tabela 4.5. Procentni udeo regresionih koeficijenata Kamlet–Taft-ovog modela

Jedinjenje	a, %	b, %	s, %	Jedinjenje	a, %	b, %	s, %
CH 1	40,82	13,29	45,89	CH 11	43,11	16,03	40,86
CH 2	35,22	17,93	46,85	CH 12	42,53	13,37	44,10
CH 3	46,12	13,32	40,56	CH 13	39,64	17,45	42,91
CH 4	37,73	17,20	47,07	CH 14	37,10	13,00	49,90
CH 5	40,72	10,01	49,27	CH 15	39,24	18,14	42,62
CH 6	43,95	10,22	45,83	CH 16	36,46	15,51	48,03
CH 7	37,77	16,50	45,73	CH 17	42,86	11,68	45,47
CH 8	40,17	12,55	47,28	CH 18	40,24	14,04	45,72
CH 9	38,48	16,36	45,16	CH 19	35,00	16,19	48,81
CH 10	48,04	7,32	44,64	CH 20	34,92	13,12	51,96

Osim Kamlet–Taft-ovim, solvatohromne osobine monokarbohidrazona su tumačene i *Catálan*-ovim modelom. Rezultati dobijeni primenom ovog modela su dati u Tabeli 4.6.

Tabela 4.6. Regresioni koeficijenti *Catálan*-ovog modela

Jedinjenje	$v_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$a \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$b \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$c \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$d \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd	F	Rastvarači isključeni iz korelacije
CH 1	34,866 ($\pm 0,104$)	0,416 ($\pm 0,030$)	0,035 ($\pm 0,029$)	-0,232 ($\pm 0,140$)	0,290 ($\pm 0,041$)	0,971	0,030	119	–
CH 2	35,671 ($\pm 0,136$)	0,281 ($\pm 0,036$)	0,045 ($\pm 0,033$)	-0,214 ($\pm 0,170$)	0,239 ($\pm 0,046$)	0,938	0,032	46	2, 3
CH 3	34,916 ($\pm 0,253$)	0,528 ($\pm 0,067$)	μ^1	-0,423 ($\pm 0,316$)	0,219 ($\pm 0,086$)	0,926	0,059	38	2, 3
CH 4	33,905 ($\pm 0,133$)	0,310 ($\pm 0,039$)	0,055 ($\pm 0,037$)	/	0,247 ($\pm 0,052$)	0,919	0,038	40	–
CH 5	34,164 ($\pm 0,227$)	0,701 ($\pm 0,066$)	/	/	0,391 ($\pm 0,089$)	0,946	0,065	61	–
CH 6	34,522 ($\pm 0,118$)	0,470 ($\pm 0,036$)	/	-0,190 ($\pm 0,159$)	0,259 ($\pm 0,046$)	0,967	0,034	104	–
CH 7	34,324 ($\pm 0,160$)	0,456 ($\pm 0,042$)	0,052 ($\pm 0,039$)	-0,252 ($\pm 0,200$)	0,277 ($\pm 0,054$)	0,961	0,041	73	2, 3
CH 8	36,459 ($\pm 0,155$)	0,419 ($\pm 0,046$)	/	/	0,262 ($\pm 0,061$)	0,933	0,044	48	–
CH 9	33,149 ($\pm 0,617$)	1,123 ($\pm 0,163$)	/	-1,460 ($\pm 0,772$)	0,953 ($\pm 0,210$)	0,929	0,144	39	2, 3
CH 10	30,452 ($\pm 0,288$)	0,620 ($\pm 0,076$)	/	-0,525 ($\pm 0,360$)	0,230 ($\pm 0,098$)	0,931	0,067	40	2, 3
CH 11	35,708 ($\pm 0,136$)	0,324 ($\pm 0,036$)	0,036 ($\pm 0,032$)	-0,439 ($\pm 0,170$)	0,192 ($\pm 0,046$)	0,952	0,032	60	2, 3
CH 12	34,651 ($\pm 0,146$)	0,439 ($\pm 0,043$)	0,068 ($\pm 0,041$)	/	0,231 ($\pm 0,057$)	0,940	0,042	55	–
CH 13	34,038 ($\pm 0,130$)	0,361 ($\pm 0,038$)	0,087 ($\pm 0,037$)	/	0,219 ($\pm 0,051$)	0,933	0,037	49	–
CH 14	32,321 ($\pm 0,217$)	0,574 ($\pm 0,064$)	/	/	0,360 ($\pm 0,085$)	0,928	0,062	45	–
CH 15	34,444 ($\pm 0,173$)	0,372 ($\pm 0,046$)	0,062 ($\pm 0,042$)	-0,303 ($\pm 0,216$)	0,233 ($\pm 0,059$)	0,937	0,040	44	2, 3
CH 16	32,775 ($\pm 0,176$)	0,421 ($\pm 0,047$)	/	0,268 ($\pm 0,220$)	0,297 ($\pm 0,060$)	0,948	0,041	55	2, 3
CH 17	34,393 ($\pm 0,171$)	0,411 ($\pm 0,045$)	/	-0,367 ($\pm 0,213$)	0,229 ($\pm 0,058$)	0,948	0,040	55	2, 3
CH 18	35,140 ($\pm 0,126$)	0,414 ($\pm 0,033$)	/	-0,287 ($\pm 0,157$)	0,226 ($\pm 0,043$)	0,970	0,029	97	2, 3
CH 19	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	–
CH 20	32,403 ($\pm 0,231$)	0,638 ($\pm 0,068$)	0,075 ($\pm 0,065$)	/	0,503 ($\pm 0,108$)	0,936	0,066	48	–

1 – greška veća od vrednosti; 2 – etil-acetat; 3 – dietil-etar

Rezultati *Catálan*-ovog modela predstavljeni u Tabeli 4.6. pokazuju najveće vrednosti regresionog koeficijenta **a** (izuzeci su jedinjenja **CH 9** i **11** kod kojih je vrednost koeficijenta **c**

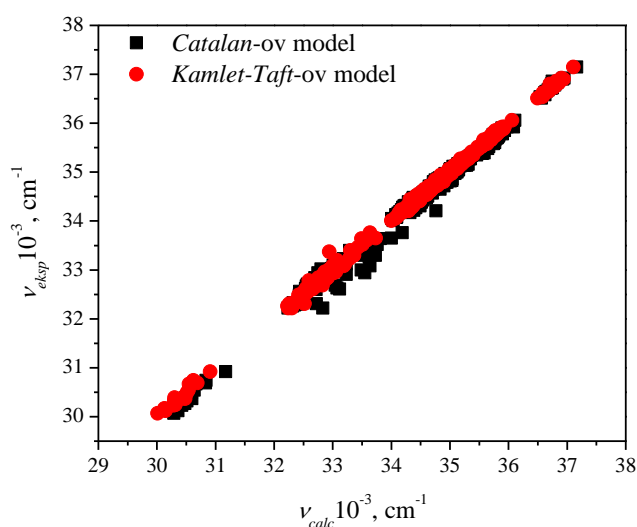
najveća) što znači da na solvatochromizam monokarbohidrazona najviše utiče kiselost rastvarača. Nešto manji uticaj na spektralne promene imaju polarizabilnost i dipolarnost rastvarača (vrednosti regresionih koeficijenata **c** i **d**). Kao i kod *Kamlet-Taft*-ovog modela, najmanji uticaj na solvatochromizam ispitivanih jedinjenja ima baznost rastvarača, predstavljena regresionim koeficijentom **b**. Pozitivan predznak ispred koeficijenata **a**, **b** i **d** ukazuje na to da će sa porastom kiselosti, baznosti i dipolarnosti rastvarača doći do hipsohromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma ispitivanih jedinjenja. Negativan predznak regresionog koeficijenta **c** za svaki ispitivani derivat, indicira batohromno pomeranje apsorpcionih maksimuma sa porastom polarizabilnosti korišćenog rastvarača.

Kao i kod prethodnog modela, radi lakšeg pregleda uticaja pojedinih svojstava rastvarača na solvatochromizam ispitivanih monokarbohidrazona, u Tabeli 4.7. je prikazan procentni udeo regresionih koeficijenata u svakoj solvatochromnoj jednačini.

Tabela 4.7. Procentni udeli regresionih koeficijenata *Catálan*-ovog modela

Jedinjenje	a, %	b, %	c, %	d, %	Jedinjenje	a, %	b, %	c, %	d, %
CH 1	42,75	3,61	23,84	29,80	CH 11	32,69	3,64	44,30	19,37
CH 2	36,07	5,78	27,47	30,68	CH 12	59,49	9,21	/	31,30
CH 3	45,13	/	36,15	18,72	CH 13	54,12	13,05	/	32,83
CH 4	50,65	8,99	/	40,36	CH 14	61,46	/	/	38,54
CH 5	64,19	/	/	35,81	CH 15	38,35	6,39	31,24	24,02
CH 6	51,15	/	20,67	28,18	CH 16	42,70	/	27,18	30,12
CH 7	43,97	5,02	24,30	26,71	CH 17	40,81	/	36,44	22,74
CH 8	61,53	/	/	38,47	CH 18	44,66	/	30,96	24,38
CH 9	31,76		41,29	26,95	CH 19	39,35	9,23	32,72	18,70
CH 10	45,09	/	38,18	16,73	CH 20	52,47	6,17	/	41,36

Ispravnost upotrebljenih solvatochromnih modela je potvrđena postojanjem jasno izražene linearne zavisnosti između eksperimentalno određenih (v_{eksp}) i teorijski izračunatih apsorpcionih frekvencija (v_{calc}). Dobijeni rezultati, sa visokim vrednostima koeficijenata korelacija, prikazani su na Slici 4.8.



Slika 4.8. Korelacija teorijski izračunatih i eksperimentalno određenih vrednosti apsorpcionih frekvencija za oba modela

Vrednost koeficijenta korelacije, r^2 , dobijenog upotrebom *Kamlet–Taft*-ovog modela iznosi 0,998, dok je kod *Catalan*-a njegova vrednost 0,993. Oba modela su se pokazala kao odgovarajuća za tumačenje solvatohromizma ispitivanih derivata monokarbohidrazona. Poređenjem ova dva modela se uočava praktično podjednak uticaj polarizabilnosti/dipolarnosti i kiselosti u okviru *Kamlet–Taft*-ovog modela, dok se *Catalan*-ovim modelom kiselost ističe kao najdominantnija osobina rastvarača (uz izuzetak kod jedinjenja **CH 9** i **11**). Na prvi pogled dva solvatohromna modela pokazuju dominantnost različitih interakcija. Ovako dobijen rezultat može biti objašnjen činjenicom da je uticaj polarizabilnosti/dipolarnosti u okviru *Kamlet–Taft*-ovog modela (parametar π^*) u *Catalan*-ovom modelu podeljen na dve skale (parametri *SP* i *SdP*). Zbir udela svih nespecifičnih interakcija (polarizabilnost i dipolarnost), u sveukupnom solvatohromnom ponašanju monokarbohidrazona tumačenom *Catalan*-ovim modelom, u većini slučaja preovlađuje nad kiselošću, što je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim *Kamlet–Taft*-ovim modelom.

U cilju dobijanja još opširnije slike o prisutnosti pojedinih interakcija koje se odvijaju između ispitivanih jedinjenja i okolnog medijuma, a koje nisu opisane prethodnim solvatohromnim modelima, kao dodatak uticaju rastvarača su urađene korelacije apsorpcionih frekvencija derivata karbohidrazona (Tabele 4.1. i 4.2.) sa *Hansen*-ovim parametrima (Tabela 4.3.) po jednačini 2.7. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 4.8.

Tabela 4.8. Rezultati korelacija sa Hansen-ovim parametrima rastvarača

Jeidnjenje	$v_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$d \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$p \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$h \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd	F	Rastvarači isključeni iz korelacije
CH 1	35,568 (± 0,179)	-0,043 (± 0,010)	0,006 (± 0,002)	0,011 (± 0,002)	0,926	0,047	46	1, 2
CH 2	36,227 (± 0,144)	-0,036 (± 0,008)	0,006 (± 0,002)	0,008 (± 0,001)	0,928	0,037	48	1, 2, 3
CH 3	35,818 (± 0,276)	-0,064 (± 0,015)	/	0,013 (± 0,002)	0,903	0,070	34	1, 4
CH 4	34,527 (± 0,126)	-0,026 (± 0,007)	0,003 (± 0,002)	0,008 (± 0,001)	0,934	0,032	47	1, 2, 4
CH 5	35,117 (± 0,269)	-0,050 (± 0,015)	0,007 (± 0,004)	0,020 (± 0,002)	0,933	0,071	56	1
CH 6	35,299 (± 0,200)	-0,047 (± 0,011)	0,005 (± 0,003)	0,012 (± 0,002)	0,930	0,050	49	1, 4
CH 7	35,046 (± 0,214)	-0,046 (± 0,012)	0,006 (± 0,003)	0,012 (± 0,002)	0,925	0,054	45	1, 4
CH 8	37,239 (± 0,155)	-0,039 (± 0,009)	0,006 (± 0,002)	0,010 (± 0,001)	0,944	0,039	56	1, 2, 4
CH 9	35,626 (± 0,631)	-0,175 (± 0,035)	0,020 (± 0,009)	0,025 (± 0,005)	0,917	0,158	37	1, 2, 4
CH 10	30,833 (± 0,371)	-0,042 (± 0,020)	0,006 (± 0,005)	0,016 (± 0,003)	0,907	0,080	26	1, 2, 4, 5, 6
CH 11	36,328 (± 0,168)	-0,049 (± 0,009)	0,003 (± 0,002)	0,008 (± 0,001)	0,922	0,042	43	1, 4
CH 12	35,543 (± 0,199)	-0,042 (± 0,011)	/	0,010 (± 0,002)	0,910	0,050	37	1, 4
CH 13	34,912 (± 0,137)	-0,038 (± 0,008)	0,003 (± 0,002)	0,007 (± 0,001)	0,934	0,034	47	1, 2, 4
CH 14	33,272 (± 0,240)	-0,042 (± 0,013)	0,006 (± 0,003)	0,016 (± 0,002)	0,929	0,060	48	1, 4
CH 15	35,025 (± 0,138)	-0,040 (± 0,008)	0,005 (± 0,002)	0,009 (± 0,001)	0,946	0,036	64	1, 2
CH 16	33,560 (± 0,196)	-0,049 (± 0,011)	0,006 (± 0,003)	0,011 (± 0,002)	0,930	0,049	49	1, 4
CH 17	35,021 (± 0,218)	-0,047 (± 0,012)	0,004 (± 0,002)	0,012 (± 0,001)	0,909	0,055	36	1, 4
CH 18	35,676 (± 0,163)	-0,039 (± 0,009)	0,004 (± 0,002)	0,012 (± 0,001)	0,947	0,041	65	1, 4
CH 19	33,348 (± 0,235)	-0,062 (± 0,013)	/	0,011 (± 0,002)	0,910	0,059	37	1, 4
CH 20	33,252 (± 0,286)	-0,033 (± 0,016)	0,007 (± 0,004)	0,018 (± 0,002)	0,917	0,072	40	1, 4

1 – dietil-etar; 2 – THF; 3 – DCM; 4 – EtAc; 5 – sirćetna kiselina; 6 – etanol

Na osnovu brojčanih vrednosti koeficijenata **d**, **p** i **h** (Tabela 4.8.), u interakcijama monokarbohidrazona i okolnog medijuma su najdominantnije disperzione sile (koeficijent **d**). Nakon njih sledi mogućnost građenja vodoničnih veza (koeficijent **h**), dok je uticaj dipolarnih sila na interakcije najmanji (koeficijent **p**). Pozitivan predznak ispred koeficijenata **p** i **h** ukazuje na hipsokromno pomeranje maksimuma sa porastom uticaja dipolarnih sila i povećanja mogućnosti građenja vodoničnih veza. Do eventualnog batohromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma ispitivanih jedinjenja će doći sa porastom uticaja disperzionih sila zbog negativnog predznaka ispred koeficijenta **d**. Procentni udeli regresionih koeficijenata dobijenih korelacijama apsorpcionih maksimuma ispitivanih jedinjenja sa *Hansen*-ovim parametrima rastvarača su prikazani u Tabeli 4.9.

Tabela 4.9. Procentni udeli regresionih koeficijenata dobijenih korelacijama sa *Hansen*-ovim parametrima rastvarača

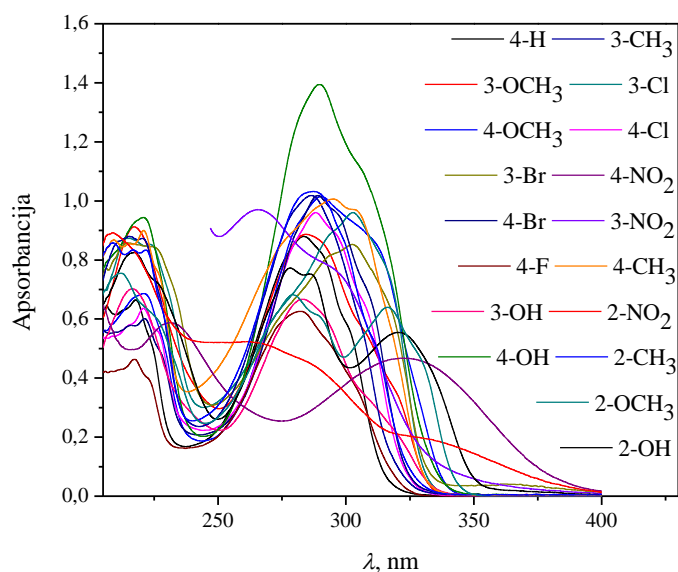
Jedinjenje	d, %	p, %	h, %	Jedinjenje	d, %	p, %	h, %
CH 1	71,67	10,00	18,33	CH 11	81,67	5,00	13,33
CH 2	72,00	12,00	16,00	CH 12	80,77	/	19,23
CH 3	83,12	/	16,88	CH 13	79,17	6,25	14,58
CH 4	70,27	8,11	21,62	CH 14	65,63	9,37	25,00
CH 5	64,94	9,09	25,97	CH 15	74,07	9,26	16,67
CH 6	73,44	7,81	18,75	CH 16	74,24	9,09	16,67
CH 7	71,88	9,38	18,74	CH 17	74,60	6,35	19,05
CH 8	70,91	10,91	18,18	CH 18	70,91	7,27	21,82
CH 9	79,55	9,09	11,36	CH 19	84,93	/	15,07
CH 10	65,63	9,38	25,00	CH 20	56,90	12,07	31,03

4.2.1.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre monokarbohidrazona

Osim rastvarača u kom je neka supstanca rastvorena, na izgled UV–Vis apsorpcionih spektara utiče i struktura samih jedinjenja, odnosno raspodela elektronske gustine u molekulu. U slučaju ispitivanih monokarbohidrazona ovaj uticaj se ogleda kroz vrstu i položaj supstituenta prisutnog na benzenovom prstenu koji različito doprinose promeni elektronske gustine u molekulu u odnosu na nesupstituisano jedinjenje. Kvantitativna analiza uticaja supstituenta je dobijena linearnom korelacijom slobodnih energija (LFER metodom), uz pomoć *Hammett*-ove jednačine.

Na Slici 4.9. su prikazani spektri svih ispitivanih jedinjenja snimljeni u metanolu. Sa prikazanih spektara monokarbohidrazona, kao i podataka datih u Tabelama 4.1 i 4.2, uočava

se manje ili veće batohromno pomeranje u odnosu na nesupstituisano jedinjenje (**CH 1**). Izuzeci su jedinjenja **CH 2**, **8**, **11** i **18** kod kojih dolazi do blagog hipsohromnog pomeranja u odnosu na jedinjenje **CH 1**.



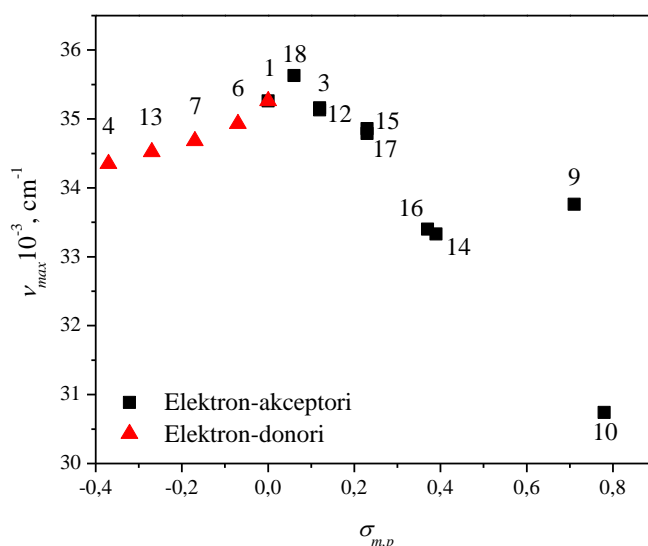
Slika 4.9. Apsorpcioni spektri svih ispitivanih monokarbohidrazona snimljeni u metanolu

Hammett-ove konstante supstituenata¹⁴³ su date u Tabeli 4.10. uz odsustvo vrednosti za supstituente u *orto* položaju, pa su jedinjenja **CH 2**, **5**, **8** i **11** isključena iz dalje korelacije.

Tabela 4.10. Vrednosti Hammett-ovih konstanti supstituenata

Supstituent	$\sigma_{m,p}$	Supstituent	$\sigma_{m,p}$	Supstituent	$\sigma_{m,p}$
4-H	0,00	3-Br	0,39	3-CH ₃	-0,07
4-F	0,06	3-NO ₂	0,71	4-CH ₃	-0,17
4-Cl	0,23	4-NO ₂	0,78	4-OCH ₃	-0,27
4-Br	0,23	3-OCH ₃	0,12	4-OH	-0,37
3-Cl	0,37	3-OH	0,12		

Korelacijama ovih konstanti sa vrednostima apsorpcionih frekvencija na maksimumu apsorpcije (Tabele 4.1. i 4.2.) se dobijaju dve linearne zavisnosti poput zavisnosti prikazanih na Slici 4.10.



Slika 4.10. Korelacije apsorpcionih maksimuma monokarbohidrazona sa Hammett-ovim konstantama supstituenata za metanol kao rastvarač

Zavisnost sa pozitivnim nagibom prave opisuje elektron-donorske supstituente, dok su drugom zavisnošću prikazani elektron-akceptorski supstituenti (negativna vrednost nagiba). Koeficijenti dobijeni na osnovu linearnih korelacija su prikazani u Tabelama 4.11. i 4.12.

Tabela 4.11. Koeficijenti dobijeni Hammett-ovom jednačinom u svim rastvaračima za elektron-akceptorske supstituente

Rastvarač	$\nu_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$\rho \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd
Voda	35,974(±0,154)	-6,395(±0,454)	-0,983	0,304
Metanol	35,781(±0,167)	-6,433(±0,494)	-0,980	0,330
Etanol	35,716(±0,175)	-6,470(±0,515)	-0,979	0,345
<i>n</i> -propanol	35,691(±0,164)	-6,507(±0,484)	-0,981	0,324
<i>n</i> -butanol	35,670(±0,174)	-6,601(±0,513)	-0,979	0,343
<i>n</i> -pentanol	35,625(±0,175)	-6,599(±0,517)	-0,979	0,346
<i>i</i> -butanol	35,690(±0,179)	-6,659(±0,526)	-0,979	0,352
<i>i</i> -propanol	35,691(±0,169)	-6,715(±0,498)	-0,981	0,333
<i>t</i> -butanol	35,556(±0,175)	-6,634(±0,517)	-0,979	0,346
Sirćetna kiselina	35,739(±0,169)	-6,459(±0,498)	-0,980	0,333
ACN	35,616(±0,169)	-6,607(±0,498)	-0,981	0,333
DMSO	35,576(±0,170)	-6,628(±0,981)	-0,981	0,335
DMF	35,535(±0,171)	-6,664(±0,503)	-0,981	0,336
DCM	35,506(±0,174)	-6,668(±0,513)	-0,980	0,343
Hloroform	35,475(±0,171)	-6,635(±0,504)	-0,980	0,337
EtAc	35,465(±0,174)	-6,696(±0,512)	-0,980	0,342
THF	35,439(±0,164)	-6,701(±0,483)	-0,982	0,323
1,4-dioksan	35,395(±0,179)	-6,668(±0,527)	-0,979	0,353
Dietil-etar	35,359(±0,178)	-6,735(±0,524)	-0,979	0,351

Tabela 4.12. Koeficijenti dobijeni Hammett-ovom jednačinom u svim rastvaračima za elektron-donorske supstituente

Rastvarač	$\nu_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$\rho \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd
Voda	35,352 ($\pm 0,040$)	2,407 ($\pm 0,183$)	0,991	0,055
Metanol	35,160 ($\pm 0,175$)	2,340 ($\pm 0,302$)	0,976	0,090
Etanol	35,071 ($\pm 0,069$)	2,256 ($\pm 0,314$)	0,972	0,094
<i>n</i> -propanol	35,017 ($\pm 0,068$)	2,063 ($\pm 0,306$)	0,968	0,091
<i>n</i> -butanol	34,974 ($\pm 0,082$)	1,906 ($\pm 0,371$)	0,948	0,110
<i>n</i> -pentanol	34,955 ($\pm 0,072$)	2,073 ($\pm 0,327$)	0,965	0,097
<i>i</i> -butanol	34,993 ($\pm 0,046$)	2,064 ($\pm 0,210$)	0,985	0,063
<i>i</i> -propanol	34,995 ($\pm 0,081$)	2,099 ($\pm 0,366$)	0,957	0,109
<i>t</i> -butanol	34,879 ($\pm 0,071$)	1,986 ($\pm 0,322$)	0,963	0,096
Sirćetna kiselina	35,120 ($\pm 0,059$)	2,376 ($\pm 0,269$)	0,981	0,080
ACN	34,944 ($\pm 0,075$)	2,069 ($\pm 0,340$)	0,962	0,101
DMSO	34,891 ($\pm 0,078$)	1,994 ($\pm 0,355$)	0,956	0,106
DMF	34,861 ($\pm 0,079$)	1,962 ($\pm 0,356$)	0,954	0,106
DCM	34,810 ($\pm 0,080$)	1,887 ($\pm 0,361$)	0,949	0,108
Hloroform	34,789 ($\pm 0,087$)	1,951 ($\pm 0,396$)	0,943	0,118
EtAc	34,782 ($\pm 0,095$)	2,105 ($\pm 0,429$)	0,943	0,128
THF	34,737 ($\pm 0,093$)	1,947 ($\pm 0,420$)	0,937	0,125
1,4-dioksan	34,700 ($\pm 0,082$)	1,919 ($\pm 0,371$)	0,948	0,111
Dietil-etar	34,679 ($\pm 0,090$)	1,961 ($\pm 0,406$)	0,941	0,121

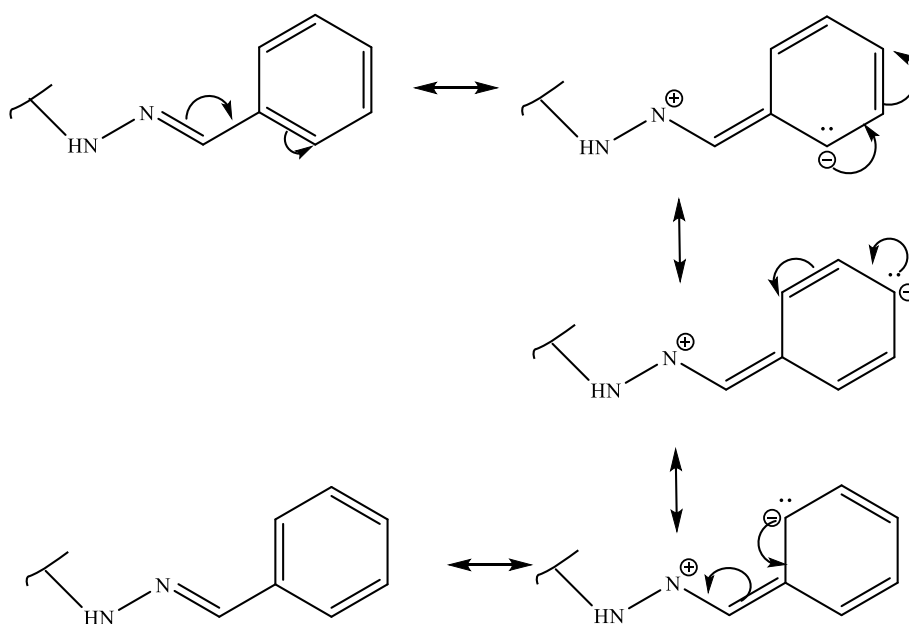
Uzimajući u obzir da apsolutna vrednost reakcione konstante ρ određuje u kolikoj meri supstituenti utiču na promenu elektronske gustine u molekulu, vrednosti prikazane u Tabelama 4.11. i 4.12. jasno pokazuju da veći uticaj na spektralno ponašanje imaju elektron-akceptorski u odnosu na elektron-donorske supstituente.

Pozitivna vrednost reakcione konstante u svim rastvaračima u slučaju kada su prisutni supstituenti elektron-donori ukazuje na povećanu elektronsku gustinu u pobuđenom u odnosu na osnovno stanje. S druge strane, negativna vrednost ρ kod elektron-akceptora u svim rastvaračima ukazuje na smanjenu elektronsku gustinu u pobuđenom stanju.

Na kraju, posmatranjem vrednosti konstanti proporcionalnosti u okviru jedinjenja sa supstituentima istih elektronskih svojstava se uočava njihova mala međusobna razlika, pa se može zaključiti da svojstva upotrebljenih rastvarača ne utiču mnogo na spektralne promene uzrokovane prirodom supstituenta. Ovo potvrđuju i eksperimentalni podaci prikazani u Tabelama 4.1. i 4.2.

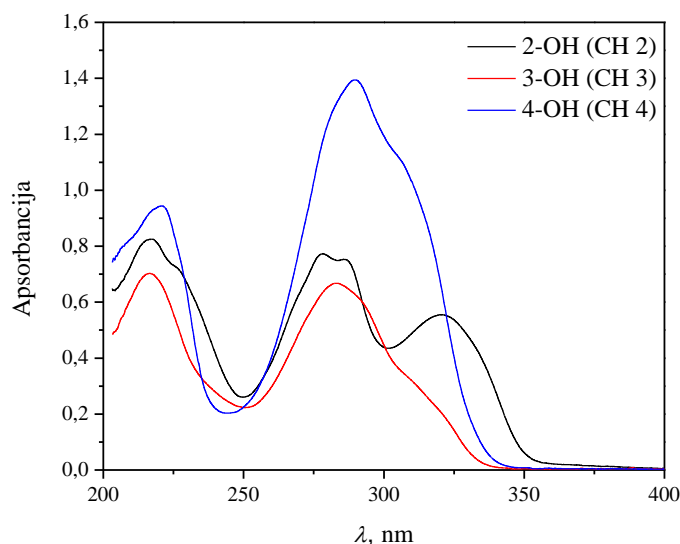
Odstupanje od zavisnosti sa negativnim nagibom (Slika 4.10.) pokazuje jedinjenje **CH 9**, sa nitro grupom u *meta* položaju. Ovako dobijen rezultat se može objasniti formiranjem rezonantnih struktura ispitivanih jedinjenja. Na Slici 4.11. se jasno uočava negativno naelektrisanje u *orto* i *para* položajima, dok su *meta* položaji regioni sa manjkom elektronske

gustine. Nitro grupa, koja ima negativan induktivni i rezonantni efekat, veoma dobro stabilizuje *orto* i *para* položaje bogate elektronima. Iz istog razloga ova grupa u *meta* položaju ne može da ispolji svoje elektronske efekte u punom kapacitetu. Ovakvo ponašanje se očekuje i kod ostalih *meta* supstituisanih derivata sa elektron-akceptorskim supstuentima. Međutim, odstupanje od linearnosti se primećuje jedino kod 3-nitrobenzaldehyd karbohidrazona, ali ne i kod ostalih *meta* supstituisanih jedinjenja ove serije (3-Cl, 3-Br, 3-OCH₃ i 3-OH). Nitro supstituent ima daleko jače izražene elektron-akceptorske karakteristike od ostalih i u tome se pronalazi objašnjenje ovakvog odstupanja jedinjenja **CH 9**.



Slika 4.11. Rezonantne strukture mono(tio)karbohidrazona

Elektronski efekti supstituenta prisutnog u nekom jedinjenju i njegov položaj u molekulu su bitni faktori koji utiču na izgled apsorpcionog spektra posmatranog derivata i položaje apsorpcionih maksimuma. Usled rezonancije dolazi do delokalizacije elektrona u molekulu sa slobodnim elektronskim parovima. Prisutni supstituenti, svojim efektima, mogu jače ili slabije da stabilizuju centre sa većom ili manjom gustinom elektrona, a samim tim i ceo molekul. Kako bi uvid u ovu pojavu bio pregledniji, na Slici 4.12. su prikazani apsorpcioni spektri jedinjenja sa hidroksilnom grupom u različitim položajima u molekulu.



Slika 4.12. Apsorpcioni spektri jedinjenja sa -OH grupom u različitim položajima u metanolu

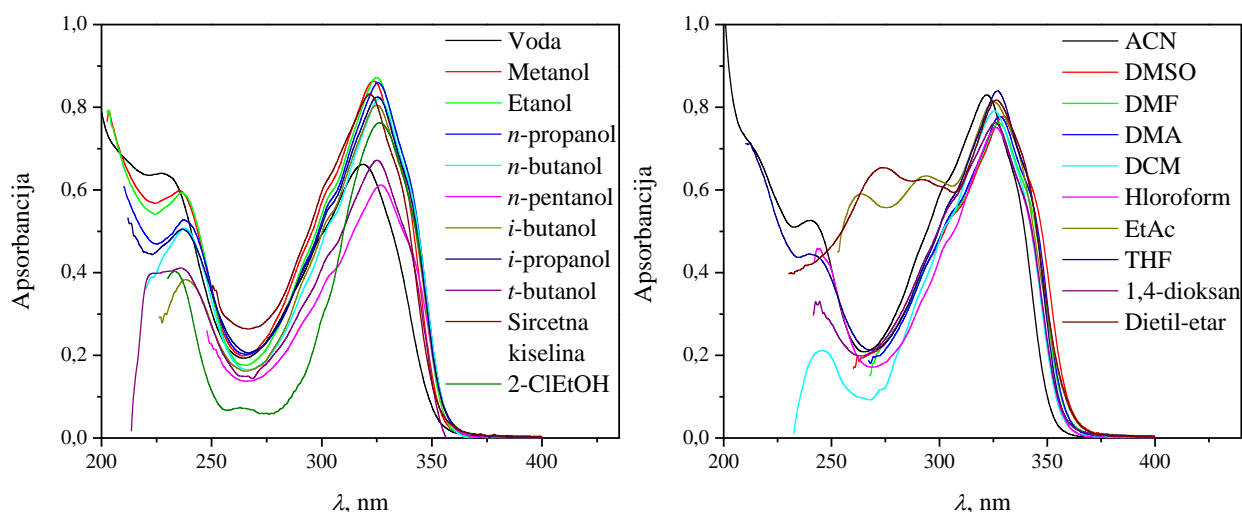
Iz prikazanih spektara se jasno vidi uticaj promene položaja prisutnog supstituenta na izgled i pomeranje apsorpcionih maksimuma. Uočava se batohromno pomeranje položaja apsorpcionih traka sa promenom položaja hidroksilne grupe od *orto* ka *para*. Na osnovu rezonantnih struktura i osobina hidroksilne grupe ($-I$ efekat) očekuje se da *orto* i *para* supstituenti dovedu do veoma bliskih i sličnih spektralnih promena zbog prisustva negativnog naelektrisanja u ovim položajima. Hidroksilna grupa će svojim elektronskim osobinama u tim slučajevima doprineti boljoj delokalizaciji elektronske gustine kroz molekul. Međutim, u slučaju ova dva derivata se uočava značajna razlika u položaju apsorpcionih traka. Razlog ovakvog spektralnog ponašanja se nalazi u činjenici da kod *orto* supstituisanog jedinjenja dolazi do sternih smetnji, gubitka planarnosti celog molekula i građenja vodonične veze. Takođe, primećuju se razlike i u izgledu ovih spektara. Kod *meta* i *para* supstituisanih jedinjenja postoji jedan maksimum i jedno rame (sa desne strane), dok su kod *orto* supstituisanog jedinjenja ovi elektronski prelazi jasno razdvojeni u vidu dva odvojena maksimuma. Razlog tome je već pomenuta promena planarnosti i različite distribucije elektrona kroz molekul sa *orto* supstituentom. Položaj apsorpcionog maksimuma kod *meta* supstituisanog derivata je veoma blizak *orto* derivatu jer prisutni supstituent ne može na najbolji način da stabilizuje region siromašan elektronima. Slične promene su registrovane i kod ostalih jedinjenja sa istim supstituentom prisutnim u različitim položajima (Slike P3.1.1. – P3.1.17.).

4.2.2. Spektrofotometrijska analiza derivata monotiokarbohidrazona

4.2.2.1. Uticaj rastvarača na spektralno ponašanje monotiokarbohidrazona

Detaljna spektralna analiza je urađena i kod derivata monotiokarbohidrazona, na identičan način kao u slučaju monokarbohidrazona. Apsorpcioni spektri su snimljeni u dvadeset i jednom rastvaraču, u opsegu talasnih dužina od 200 do 400 nm.

Na Slici 4.13. su prikazani apsorpcioni spektri jedinjenja **TCH 4** snimljeni u protičnim (a) i aprotičnim rastvaračima (b). Za sve ostale ispitivane derivate su dobijeni slični spektri (Slika P3.2.1. – P3.2.20.).



Slika 4.13. Apsorpcioni spektri jedinjenja **TCH 4** snimljeni u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

Na snimljenim spektrima se javljaju dva ili tri apsorpciona maksimuma, ali je prvi maksimum, zabeležen na talasnim dužinama od oko 240 nm, izuzet iz analize iz istog razloga kao kod derivata karbohidrazona. U poređenju sa monokarbohidrazonima, apsorpcioni maksimumi derivata monotiokarbohidrazona pomereni su 20–30 nm ka većim talasnim dužinama, te se zabeležene apsorpcione frekvencije na maksimumu apsorpcije korišćene u analizi nalaze u oblasti od 310 do 370 nm. Brojčane vrednosti očitanih talasnih brojeva monotiokarbohidrazona su prikazane u Tabelama 4.13. i 4.14.

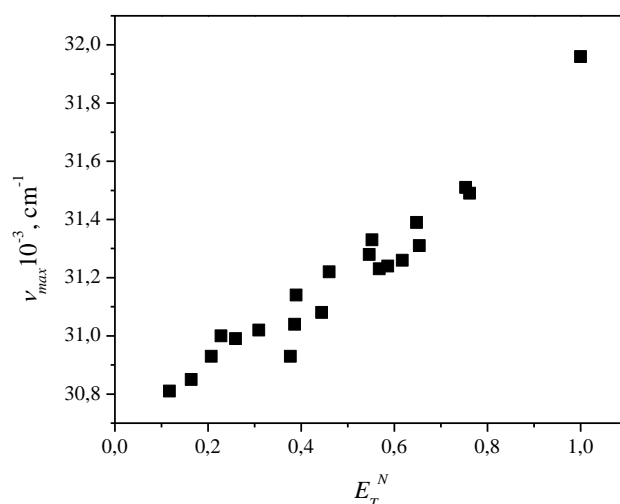
Tabela 4.13. Adsorpcijske frekvencije monotiokarbhidrazona u protičnim rastvaračima

Jedinjenje/ rastvarač	Voda	Metanol	Etanol	2-hloreтанол	<i>n</i> -propanol	<i>n</i> -butanol	<i>n</i> -pentanol	<i>i</i> -butanol	<i>i</i> -propanol	<i>t</i> -butanol	Sirćetna kiselina
TCH 1	32,41	32,16	32,04	31,93	31,88	31,83	31,76	31,80	31,79	31,64	31,98
TCH 2	33,20	32,97	32,86	32,91	32,84	32,80	32,75	32,82	32,81	32,69	32,85
TCH 3	32,29	32,00	31,96	31,80	31,54	31,49	31,40	31,60	31,71	31,32	31,81
TCH 4	31,19	30,82	30,87	30,76	30,71	30,67	30,60	30,64	30,64	30,47	30,83
TCH 5	31,96	31,51	31,49	31,31	31,26	31,24	31,23	31,33	31,28	31,14	31,39
TCH 6	32,23	31,98	31,87	31,77	31,77	31,69	31,66	31,68	31,67	31,50	31,87
TCH 7	31,80	31,64	31,60	31,42	31,54	31,49	31,41	31,38	31,33	31,37	31,60
TCH 8	35,70	32,95	32,90	32,81	32,64	32,49	32,42	32,69	32,61	32,32	32,85
TCH 9	32,20	31,82	31,87	31,71	31,65	31,49	31,48	31,66	31,60	31,42	31,77
TCH 10	28,66	28,27	28,20	27,93	28,05	27,84	27,80	27,82	27,73	27,61	28,12
TCH 11	30,31	30,13	30,19	30,14	30,08	30,03	30,02	30,07	30,12	29,97	30,05
TCH 12	31,85	31,49	31,53	31,37	31,26	31,18	31,16	31,29	31,30	30,99	31,35
TCH 13	31,51	31,14	31,04	30,98	31,11	31,02	30,90	30,91	30,92	30,82	31,10
TCH 14	32,11	31,70	31,66	31,49	31,43	31,34	31,31	31,56	31,48	31,14	31,57
TCH 15	31,87	31,59	31,48	31,37	31,26	31,18	31,14	31,29	31,30	30,98	31,43
TCH 16	31,97	31,71	31,60	31,37	31,31	31,29	31,23	31,43	31,35	31,15	31,45
TCH 17	31,77	31,26	31,35	31,14	31,08	31,09	31,04	31,16	31,15	30,95	31,24
TCH 18	32,35	32,07	31,99	31,87	31,83	31,80	31,68	31,85	31,83	31,61	31,91
TCH 19	30,63	30,22	30,06	30,18	30,06	30,10	30,03	30,01	30,06	29,83	30,11
TCH 20	31,10	30,65	30,53	30,55	30,48	30,45	30,34	30,41	30,45	30,29	30,60

Tabela 4.14. Apsorpcione frekvencije monotiokarbohidrazona u aprotičnim rastvaračima

Jedinjenje/ rastvarač	ACN	DMSO	DMF	DMA	DCM	Hloroform	EtAc	THF	1,4-dioksan	Dietyl-etar
TCH 1	31,75	31,66	31,60	31,57	31,59	31,55	31,53	31,49	31,47	31,43
TCH 2	32,61	32,51	32,58	32,55	32,53	32,46	32,35	32,43	32,19	32,15
TCH 3	31,51	31,25	31,21	31,20	31,24	31,19	31,10	31,04	31,03	30,94
TCH 4	30,61	30,52	30,56	30,49	30,48	30,41	30,39	30,37	30,34	30,29
TCH 5	31,22	31,08	31,04	30,93	31,02	30,99	31,00	30,93	30,85	30,81
TCH 6	31,63	31,51	31,47	31,44	31,43	31,40	31,42	31,38	31,38	31,25
TCH 7	31,38	31,27	31,26	31,20	31,14	31,11	31,09	31,13	31,12	30,97
TCH 8	32,50	32,39	32,37	32,22	32,18	32,14	32,09	32,00	31,97	31,95
TCH 9	31,49	31,42	31,36	31,32	31,37	31,32	31,28	31,20	31,29	31,18
TCH 10	27,73	27,52	27,50	27,48	27,46	27,40	27,44	27,23	27,27	27,17
TCH 11	30,04	29,96	29,95	29,93	29,97	29,93	29,96	29,93	29,84	29,78
TCH 12	31,11	31,02	30,99	30,93	30,89	30,84	30,78	30,77	30,74	30,65
TCH 13	30,86	30,77	30,75	30,73	30,76	30,68	30,66	30,71	30,69	30,59
TCH 14	31,30	31,09	31,03	30,99	31,03	31,00	30,94	30,93	30,91	30,85
TCH 15	31,12	30,93	30,92	30,81	30,85	30,80	30,78	30,76	30,71	30,62
TCH 16	31,22	31,03	30,99	30,95	31,05	31,03	31,04	30,88	30,91	30,76
TCH 17	31,03	30,88	30,85	30,75	30,87	30,83	30,79	30,75	30,71	30,63
TCH 18	31,71	31,56	31,53	31,42	31,53	31,42	31,35	31,29	31,25	31,18
TCH 19	30,01	29,96	29,95	29,92	29,86	29,81	29,74	29,73	29,69	29,63
TCH 20	30,37	30,35	30,31	30,29	30,30	30,24	30,22	30,20	30,07	30,04

Kao i kod derivata monokarbohidrazona, očitani apsorpcioni maksimumi se sa porastom polarnosti korišćenog rastvarača pomeraju hipsokromno, pa shodno tome i na osnovu prethodnih saznanja i zaključaka, konstatuje se da i apsorpcioni maksimumi derivata tiokarbohidrazona potiču od $n \rightarrow \pi^*$ prelaza u molekulu. Provera ove pretpostavke je izvedena korelacijama apsorpcionih frekvencija monotiokarbohidrazona (Tabele 4.13. i 4.14.) sa empirijskim parametrom polarnosti rastvarača, E_T^N (Tabela 4.3.). Sa porastom polarnosti rastvarača vrednosti talasnih brojeva rastu, odnosno dolazi do pomeranja apsorpcionih maksimuma ka manjim talasnim dužinama (hipsokromno pomeranje), što je karakteristično za $n \rightarrow \pi^*$ prelaze u molekulu. Zavisnost dobijena za jedinjenje **TCH 4** je prikazana na Slici 4.14. Za sva ostala ispitana jedinjenja su dobijene slične zavisnosti (Tabela P2).

Slika 4.14. Zavisnost vrednosti $\nu_{max} \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$ jedinjenja **TCH 4** od E_T^N

Solvatohromizam derivata monotiokarbohidrazona je opisan pomoću dva već pomenuta modela. Rezultati korelacija sa parametrima *Kamlet-Taft*-ovog modela su prikazani u Tabeli 4.15.

Tabela 4.15. Rezultati *Kamlet-Taft*-ovog modela

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
TCH 1	31,189 ($\pm 0,071$)	0,461 ($\pm 0,077$)	0,510 ($\pm 0,036$)	/	0,964	0,072	75
TCH 2	31,962 ($\pm 0,070$)	0,502 ($\pm 0,035$)	0,252 ($\pm 0,065$)	0,475 ($\pm 0,076$)	0,938	0,070	86
TCH 3	30,666 ($\pm 0,116$)	0,625 ($\pm 0,127$)	0,692 ($\pm 0,059$)	/	0,901	0,117	52
TCH 4	30,034 ($\pm 0,056$)	0,504 ($\pm 0,061$)	0,421 ($\pm 0,029$)	0,076 ($\pm 0,052$)	0,970	0,057	89
TCH 5	30,576 ($\pm 0,095$)	0,507 ($\pm 0,104$)	0,528 ($\pm 0,048$)	/	0,943	0,096	45
TCH 6	31,062 ($\pm 0,065$)	0,438 ($\pm 0,071$)	0,488 ($\pm 0,033$)	0,067 ($\pm 0,060$)	0,968	0,065	84
TCH 7	30,795 ($\pm 0,066$)	0,383 ($\pm 0,072$)	0,418 ($\pm 0,033$)	0,172 ($\pm 0,061$)	0,959	0,066	64
TCH 8	31,579 ($\pm 0,127$)	0,666 ($\pm 0,154$)	0,699 ($\pm 0,067$)	0,201 ($\pm 0,105$)	0,893	0,113	44
TCH 9	30,940 ($\pm 0,085$)	0,482 ($\pm 0,092$)	0,513 ($\pm 0,043$)	/	0,905	0,085	54
TCH 10	26,842 ($\pm 0,106$)	0,675 ($\pm 0,116$)	0,778 ($\pm 0,054$)	0,123 ($\pm 0,098$)	0,966	0,107	78
TCH 11	29,724 ($\pm 0,053$)	0,238 ($\pm 0,058$)	0,224 ($\pm 0,027$)	0,059 ($\pm 0,049$)	0,912	0,053	28
TCH 12	30,338 ($\pm 0,082$)	0,586 ($\pm 0,089$)	0,603 ($\pm 0,041$)	0,191 ($\pm 0,075$)	0,938	0,082	86
TCH 13	30,367 ($\pm 0,072$)	0,419 ($\pm 0,078$)	0,427 ($\pm 0,036$)	0,079 ($\pm 0,066$)	0,951	0,072	53
TCH 14	30,569 ($\pm 0,107$)	0,498 ($\pm 0,117$)	0,672 ($\pm 0,054$)	0,106 ($\pm 0,099$)	0,954	0,108	57
TCH 15	30,365 ($\pm 0,092$)	0,518 ($\pm 0,100$)	0,676 ($\pm 0,047$)	0,131 ($\pm 0,085$)	0,966	0,093	79
TCH 16	30,638 ($\pm 0,101$)	0,438 ($\pm 0,110$)	0,616 ($\pm 0,051$)	/	0,949	0,102	52
TCH 17	30,416 ($\pm 0,092$)	0,493 ($\pm 0,100$)	0,529 ($\pm 0,047$)	/	0,946	0,093	48
TCH 18	30,946 ($\pm 0,081$)	0,538 ($\pm 0,089$)	0,598 ($\pm 0,041$)	0,147 ($\pm 0,075$)	0,967	0,082	82
TCH 19	29,330 ($\pm 0,059$)	0,601 ($\pm 0,065$)	0,410 ($\pm 0,030$)	0,122 ($\pm 0,055$)	0,937	0,060	84
TCH 20	29,764 ($\pm 0,068$)	0,611 ($\pm 0,074$)	0,428 ($\pm 0,034$)	/	0,923	0,068	68

Radi lakšeg pregleda uticaja pojedinih osobina rastvarača na spektralna pomeranja ispitivanih jedinjenja, u Tabeli 4.16. su prikazani procentni udeli regresionih koeficijenata *Kamlet–Taft*-ovog modela.

Tabela 4.16. Procentni udeli regresionih koeficijenata *Kamlet–Taft*-ovog modela

Jedinjenje	a, %	b, %	s, %	Jedinjenje	a, %	b, %	s, %
TCH 1	52,52	/	47,48	TCH 11	43,00	11,32	45,68
TCH 2	40,85	20,50	38,65	TCH 12	43,70	13,84	42,46
TCH 3	54,97	/	45,03	TCH 13	46,16	8,54	45,30
TCH 4	42,06	7,59	50,35	TCH 14	52,66	8,31	39,03
TCH 5	51,01	/	48,99	TCH 15	51,02	9,89	39,09
TCH 6	49,14	6,75	44,11	TCH 16	58,44	/	41,56
TCH 7	42,96	17,68	39,36	TCH 17	51,76	/	48,24
TCH 8	44,64	12,83	42,53	TCH 18	46,61	11,46	41,93
TCH 9	51,56	/	48,44	TCH 19	36,19	10,77	53,04
TCH 10	49,37	7,80	42,83	TCH 20	41,19	/	58,81

Vrednosti koeficijenata korelacija dobijenih *Kamlet–Taft*-ovim modelom se kreću između $r^2 = 0,893–0,970$, iz čega se može pretpostaviti da je model odgovarajući za opisivanje solvatohromizma monotiokarbohidrazona. Na osnovu rezultata iz Tabela 4.15. i 4.16. se uočava da na spektralna pomeranja ispitivanih derivata monotiokarbohidrazona najveći uticaj ima kiselost rastvarača (vrednost regresionog koeficijenta **a** je najveća za sva jedinjenja osim kod **TCH 4, 11, 19 i 20** gde je najdominantniji uticaj polarizabilnosti/dipolarnosti). Nakon nje sledi polarizabilnost/dipolarnost rastvarača, opisana regresionim koeficijentom **s**. Na kraju, kao i kod derivata monokarbohidrazona, najmanji efekat u solvatohromizmu ima baznost rastvarača (regresioni koeficijent **b**). Pozitivan predznak ispred svih regresionih koeficijenata upućuje na to da će sa porastom kiselosti, dipolarnosti/polarizabilnosti kao i baznosti rastvarača doći do hipsokromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma ispitivanih jedinjenja.

Rezultati dobijeni upotrebom *Catálan*-ovog solvatohromnog modela, kao i procentni udeli pojedinih regresionih koeficijenata su prikazani u Tabelama 4.17. i 4.18.

Tabela 4.17. Rezultati Catálan-ovog solvatohromnog modela

Jedinjenje	$\nu_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$a \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$b \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$c \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$d \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r^2	sd	F	Rastvarači isključeni iz korelacije
TCH 1	31,575 ($\pm 0,154$)	0,713 ($\pm 0,046$)	/	-0,305 ($\pm 0,211$)	0,283 ($\pm 0,059$)	0,971	0,046	125	1
TCH 2	32,512 ($\pm 0,273$)	0,657 ($\pm 0,076$)	0,163 ($\pm 0,072$)	-0,569 ($\pm 0,355$)	0,393 ($\pm 0,098$)	0,930	0,072	47	1, 2
TCH 3	31,531 ($\pm 0,361$)	0,954 ($\pm 0,110$)	/	-0,941 ($\pm 0,472$)	0,533 ($\pm 0,135$)	0,930	0,102	50	3
TCH 4	30,426 ($\pm 0,142$)	0,610 ($\pm 0,039$)	/	-0,269 ($\pm 0,185$)	0,305 ($\pm 0,039$)	0,975	0,037	134	1, 2
TCH 5	31,093 ($\pm 0,245$)	0,750 ($\pm 0,073$)	/	-0,482 ($\pm 0,335$)	0,344 ($\pm 0,094$)	0,940	0,072	59	1
TCH 6	31,631 ($\pm 0,173$)	0,667 ($\pm 0,048$)	/	-0,460 ($\pm 0,225$)	0,191 ($\pm 0,062$)	0,967	0,046	102	1, 2
TCH 7	31,236 ($\pm 0,246$)	0,584 ($\pm 0,068$)	0,103 ($\pm 0,064$)	-0,355 ($\pm 0,320$)	0,203 ($\pm 0,088$)	0,916	0,065	38	1, 2
TCH 8	32,240 ($\pm 0,361$)	1,039 ($\pm 0,132$)	/	-0,702 ($\pm 0,471$)	0,601 ($\pm 0,127$)	0,921	0,092	38	1, 2
TCH 9	31,403 ($\pm 0,215$)	0,746 ($\pm 0,065$)	/	-0,384 ($\pm 0,295$)	0,282 ($\pm 0,083$)	0,949	0,064	70	1
TCH 10	27,488 ($\pm 0,314$)	1,098 ($\pm 0,094$)	/	-0,583 ($\pm 0,429$)	0,445 ($\pm 0,120$)	0,950	0,093	72	1
TCH 11	30,226 ($\pm 0,149$)	0,244 ($\pm 0,041$)	/	-0,573 ($\pm 0,193$)	0,195 ($\pm 0,053$)	0,902	0,039	32	1, 2
TCH 12	30,967 ($\pm 0,274$)	0,826 ($\pm 0,076$)	0,079 ($\pm 0,072$)	-0,601 ($\pm 0,356$)	0,423 ($\pm 0,098$)	0,951	0,072	69	1, 2
TCH 13	30,795 ($\pm 0,152$)	0,575 ($\pm 0,042$)	/	-0,234 ($\pm 0,198$)	0,128 ($\pm 0,054$)	0,963	0,047	90	1, 2
TCH 14	31,261 ($\pm 0,327$)	0,943 ($\pm 0,098$)	/	-0,734 ($\pm 0,448$)	0,347 ($\pm 0,126$)	0,930	0,097	50	1
TCH 15	31,004 ($\pm 0,287$)	0,920 ($\pm 0,086$)	/	-0,702 ($\pm 0,394$)	0,404 ($\pm 0,110$)	0,944	0,085	63	1
TCH 16	31,246 ($\pm 0,310$)	0,813 ($\pm 0,093$)	/	-0,652 ($\pm 0,424$)	0,303 ($\pm 0,119$)	0,918	0,092	42	1
TCH 17	30,945 ($\pm 0,244$)	0,772 ($\pm 0,073$)	/	-0,480 ($\pm 0,333$)	0,306 ($\pm 0,094$)	0,942	0,072	61	1
TCH 18	31,388 ($\pm 0,313$)	0,801 ($\pm 0,094$)	/	-0,477 ($\pm 0,429$)	0,475 ($\pm 0,120$)	0,919	0,093	43	1
TCH 19	29,382 ($\pm 0,198$)	0,640 ($\pm 0,059$)	/	/	0,402 ($\pm 0,076$)	0,945	0,058	64	1
TCH 20	30,169 ($\pm 0,095$)	0,669 ($\pm 0,028$)	/	-0,183 ($\pm 0,126$)	0,330 ($\pm 0,037$)	0,985	0,026	306	1, 3

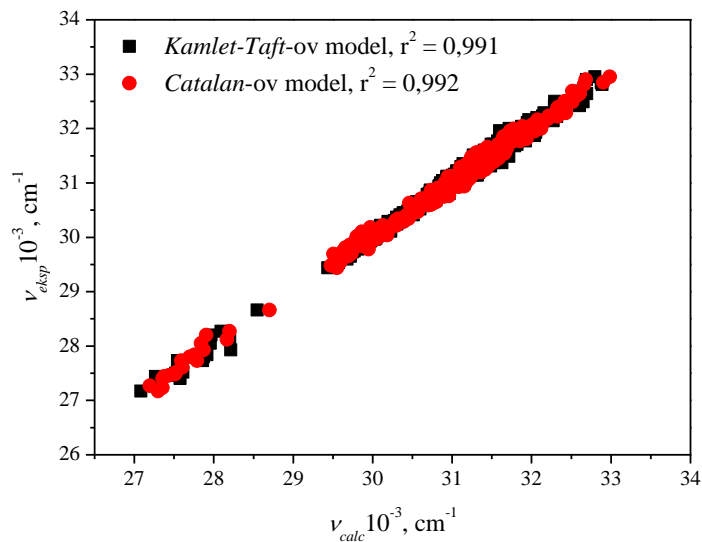
1 – 2-ClEtOH; 2 – dietil-etar; 3 – sirćetna kiselina

Tabela 4.18. Procentni udeli regresionih koeficijenata *Catálan*-ovog modela

Jedinjenje	a, %	b, %	c, %	d, %	Jedinjenje	a, %	b, %	c, %	d, %
TCH 1	54,80	/	23,44	21,76	TCH 11	24,11	/	56,62	19,27
TCH 2	36,87	9,15	31,93	22,05	TCH 12	42,82	4,10	31,16	21,92
TCH 3	39,29	/	38,76	21,95	TCH 13	61,37	/	24,97	13,66
TCH 4	51,52	/	22,72	25,76	TCH 14	46,59	/	36,26	17,14
TCH 5	47,59	/	30,58	21,83	TCH 15	45,41	/	34,65	19,94
TCH 6	50,61	/	34,90	14,49	TCH 16	46,19	/	36,88	17,14
TCH 7	46,91	8,27	28,51	16,31	TCH 17	49,55	/	30,81	19,64
TCH 8	44,36	/	29,98	25,66	TCH 18	45,69	/	27,21	27,10
TCH 9	52,83	/	27,20	19,97	TCH 19	61,42	/	/	38,58
TCH 10	51,65	/	27,42	20,93	TCH 20	56,60	/	15,48	27,92

Koeficijenti korelacija dobijeni *Catálan*-ovim modelom su u opsegu $r^2 = 0,902\text{--}0,985$, pa se pretpostavlja da je i drugi upotrebljeni model adekvatan za ispitivanje solvatohromizma monitiokarbohidrazona. U Tabelama 4.17. i 4.18. regresioni koeficijent **a** ima najveću vrednost kod svih jedinjenja (izuzetak je jedinjenje **TCH 11**, gde regresioni koeficijent **c** ima najveću vrednost) što znači da na solvatohromizam testiranih derivata najviše utiče kiselost rastvarača. Nakon nje slede polarizabilnost i dipolarnost opisane regresionim koeficijentima **c** i **d**. Kao i po *Kamlet-Taft*-ovom modelu, baznost je, očekivano, osobina rastvarača koja ima najmanji efekat u spektralnom pomeranju derivata monitiokarbohidrazona (regresioni koeficijent **b**). Pozitivan predznak ispred koeficijenata **a**, **b** i **d** ukazuje na hipsokromno pomeranje maksimuma u slučaju porasta kiselosti, baznosti i dipolarnosti rastvarača. Sa druge strane, u slučaju porasta polarizabilnosti rastvarača, doći će do batohromnog pomeranja u spektrima ispitivanih derivata zbog negativnog predznaka koeficijenta **c**.

U cilju potvrde ispravnosti dva primenjena solvatohromna modela su izvedene korelacije između eksperimentalno određenih (ν_{eksp}) i teorijski izračunatih apsorpcionih frekvencija (ν_{calc}). Dobijene zavisnosti su prikazane na Slici 4.15.



Slika 4.15. Zavisnosti eksperimentalno određenih i teorijski izračunatih apsorpcionih frekvencija monotiokarbohidrazona za oba modela

Vrednosti koeficijenta korelacija dobijenih za dva modela su visoke, pa se može zaključiti da su oba primenjena modela odgovarajuća za opisivanje solvatohromnih svojstava derivata monotiokarbohidrazona.

Poređenjem dva modela se uočava da oba pokazuju isti rezultat, da su u približnoj meri dominantne kisele i ukupne nespecifične interakcije, dok su bazne interakcije zastupljene u veoma maloj meri.

U daljim ispitivanjima su urađene korelacije apsorpcionih frekvencija (Tabele 4.13. i 4.14.) sa *Hansen*-ovim parametrima rastvarača (Tabela 4.3.) po jednačini 2.7., radi dobijanja dodatnih informacija o ostvarenim interakcijama između ispitivanih derivata i okolnog medijuma. Dobijeni rezultati su prikazani u Tabelama 4.19. i 4.20.

Tabela 4.19. Rezultati korelacija $v_{max} \cdot 10^{-3}$ monotiokarbohidrazona sa Hansen-ovim parametrima rastvarača

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 isključeni iz korelacije
TCH 1	32,354 ($\pm 0,347$)	-0,056 ($\pm 0,020$)	0,007 ($\pm 0,005$)	0,021 ($\pm 0,003$)	0,903	0,091	37	1
TCH 2	33,580 ($\pm 0,141$)	-0,065 ($\pm 0,008$)	/	0,017 ($\pm 0,001$)	0,982	0,032	165	1, 2, 3
TCH 3	33,205 ($\pm 0,494$)	-0,123 ($\pm 0,028$)	/	0,023 ($\pm 0,004$)	0,911	0,124	34	1, 2,3
TCH 4	31,180 ($\pm 0,289$)	-0,051 ($\pm 0,016$)	0,007 ($\pm 0,004$)	0,017 ($\pm 0,002$)	0,916	0,073	40	1, 2
TCH 5	31,859 ($\pm 0,285$)	-0,062 ($\pm 0,016$)	0,008 ($\pm 0,004$)	0,022 ($\pm 0,002$)	0,942	0,075	65	1
TCH 6	32,341 ($\pm 0,308$)	-0,061 ($\pm 0,017$)	0,005 ($\pm 0,004$)	0,019 ($\pm 0,003$)	0,914	0,081	43	1
TCH 7	32,556 ($\pm 0,314$)	-0,082 ($\pm 0,017$)	/	0,012 ($\pm 0,003$)	0,918	0,074	33	1, 2, 3, 4
TCH 8	33,787 ($\pm 0,440$)	-0,105 ($\pm 0,023$)	0,012 ($\pm 0,005$)	0,028 ($\pm 0,006$)	0,938	0,086	46	1, 2, 3, 5
TCH 9	32,292 ($\pm 0,338$)	-0,061 ($\pm 0,019$)	/	0,020 ($\pm 0,003$)	0,916	0,085	36	1, 2,3
TCH 10	29,315 ($\pm 0,511$)	-0,118 ($\pm 0,028$)	/	0,027 ($\pm 0,004$)	0,918	0,128	37	1, 2,3
TCH 11	30,434 ($\pm 0,164$)	-0,034 ($\pm 0,009$)	/	0,009 ($\pm 0,001$)	0,902	0,042	34	1, 6
TCH 12	32,202 ($\pm 0,384$)	-0,086 ($\pm 0,022$)	/	0,023 ($\pm 0,003$)	0,924	0,097	45	1, 2
TCH 13	31,440 ($\pm 0,291$)	-0,048 ($\pm 0,016$)	/	0,019 ($\pm 0,003$)	0,918	0,073	41	1, 2
TCH 14	32,478 ($\pm 0,455$)	-0,096 ($\pm 0,026$)	/	0,027 ($\pm 0,004$)	0,905	0,120	38	1
TCH 15	32,362 ($\pm 0,439$)	-0,099 ($\pm 0,025$)	/	0,024 ($\pm 0,004$)	0,908	0,116	39	1
TCH 16	32,318 ($\pm 0,371$)	-0,083 ($\pm 0,021$)	/	0,023 ($\pm 0,003$)	0,918	0,098	41	1, 3
TCH 17	31,664 ($\pm 0,350$)	-0,059 ($\pm 0,020$)	/	0,023 ($\pm 0,003$)	0,910	0,092	40	1
TCH 18	32,928 ($\pm 0,410$)	-0,094 ($\pm 0,023$)	/	0,020 ($\pm 0,003$)	0,907	0,103	36	1, 2
TCH 19	30,082 ($\pm 0,264$)	-0,027 ($\pm 0,015$)	0,011 ($\pm 0,004$)	0,019 ($\pm 0,002$)	0,925	0,070	49	1
TCH 20	30,643 ($\pm 0,268$)	-0,035 ($\pm 0,015$)	0,009 ($\pm 0,004$)	0,020 ($\pm 0,002$)	0,929	0,071	52	1

1 – dietil-etar; 2 – EtAc; 3 – THF; 4 – *i*-butanol; 5 – voda; 6 – DCM

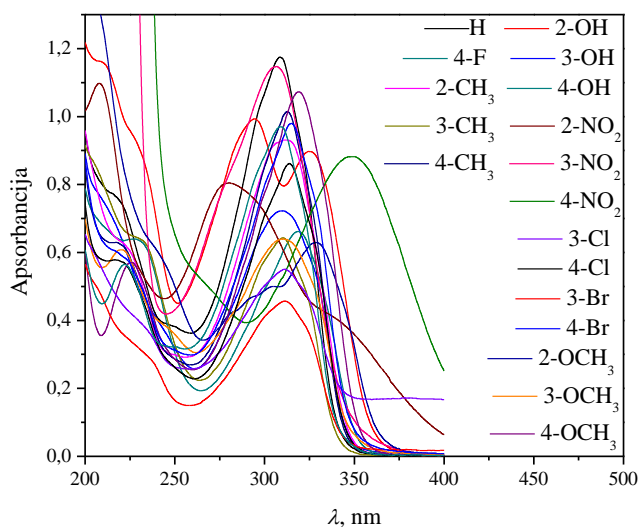
Najveće vrednosti su dobijene za regresioni koeficijent **d** što znači da su disperzione sile najdominantnije interakcije između ispitivanih monotiokarbohidrazona i okolnog medijuma. Nakon njih sledi uticaj građenja vodonične veze (regresioni koeficijent **h**) i na kraju, sa najmanjim udelom, prisutne su dipolarne sile (koeficijent **p** za sva jedinjenja ima najmanju vrednost). Pozitivan predznak ispred koeficijenata **p** i **h** ukazuje da će sa povećanjem uticaja dipolarnih sila i mogućnosti građenja vodonične veze doći do hipsokromnog pomeranja apsorpcionih maksimuma. Negativan predznak koeficijenta **d** označava eventualno batohromno pomeranje sa porastom uticaja disperzionih sila. Radi lakšeg pregleda, dobijeni rezultati korelacija su prikazani u vidu procentnih udela pojedinih regresionih koeficijenata u Tabeli 4.20.

Tabela 4.20. Procentni udeli regresionih koeficijenata korelacija sa Hansen-ovim parametrima

Jedinjenje	d, %	p, %	h, %	Jedinjenje	d, %	p, %	h, %
TCH 1	66,67	8,33	25,00	TCH 11	79,07	/	20,93
TCH 2	79,27	/	20,73	TCH 12	78,90	/	21,10
TCH 3	84,25	/	15,75	TCH 13	71,64	/	28,36
TCH 4	68,00	9,33	22,67	TCH 14	78,05	/	21,95
TCH 5	67,39	8,70	23,91	TCH 15	80,49	/	19,51
TCH 6	71,76	5,88	22,36	TCH 16	78,30	/	21,70
TCH 7	87,23	/	12,77	TCH 17	71,95	/	18,05
TCH 8	72,41	8,28	19,31	TCH 18	82,46	/	17,54
TCH 9	75,31	/	24,69	TCH 19	47,37	19,30	33,33
TCH 10	81,38	/	28,62	TCH 20	54,69	14,06	31,25

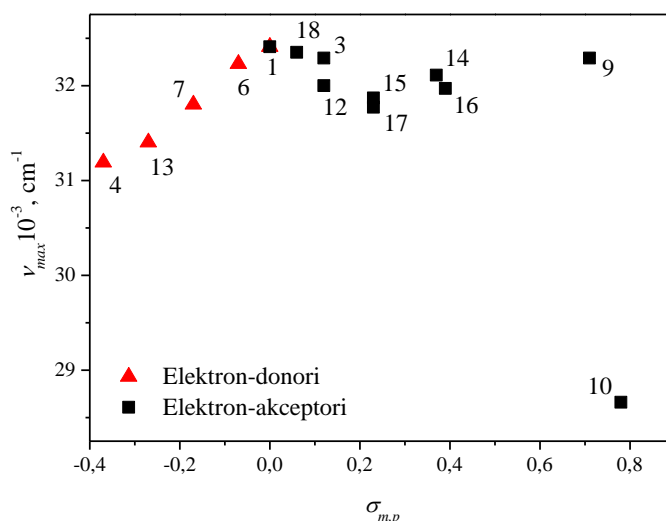
4.2.2.2. Uticaj supstituenta na apsorpcione spektre monotiokarbohidrazona

Uticaj položaja i vrste supstituenta prisutnog na benzenovom prstenu derivata monotiokarbohidrazona je ispitan po istom principu prikazanom u poglavlju 4.1.1.2., primenom LFER metode i *Hammett*-ove jednačine (jednačina 2.16.). Slika 4.16. prikazuje spektre svih ispitanih monotiokarbohidrazona snimljene u destilovanoj vodi.



Slika 4.16. Apsorpcioni spektri svih ispitanih jedinjenja monotiokarbohidrazona snimljeni u vodi

Posmatranjem spektara prikazanih na Slici 4.16. kao i vrednosti datih u Tabelama 4.13. i 4.14. se može uočiti batohromno pomeranje apsorpcionih maksimuma jedinjenja u odnosu na osnovno, nesupstituisano jedinjenje. Izuzeci su jedinjenja **TCH 8** (2-NO₂) i **18** (4-F) kod kojih je zabeležen blagi hipsohromni pomeraj. Korelacijama apsorpcionih frekvencija monotiokarbohidrazona sa vrednostima *Hammett*-ovih konstanti supstituenata (Tabela 4.9.), primenom LFER metode, dobijaju se zavisnosti koje opisuju uticaj supstituenta na spektralna pomeranja ispitivanih jedinjenja. Na Slici 4.17. je prikazana pomenuta zavisnost u vodi kao rastvaraču. Za sve ostale rastvarače su dobijene slične zavisnosti. Vrednosti regresionih koefijenata dobijenih po jednačini 2.16. za sva jedinjenja, date su u Tabelama 4.21. i 4.22.



Slika 4.17. Zavisnost apsorpcionih frekvencija monotiokarbohidrazona od Hammett-ovih konstanti

Kao i kod derivata monokarbohidrazona, dobijaju se dve odvojene linearne zavisnosti. Prva, zavisnost sa pozitivnim nagibom prave, opisuje uticaj elektron-donorskih grupa prisutnih supstituenata (negativne vrednosti $\sigma_{m,p}$). Elektron-akceptorske grupe imaju pozitivne vrednosti $\sigma_{m,p}$ i opisane su zavisnošću sa negativnim nagibom. Od zavisnosti sa negativnim nagibom odstupaju jedinjenja **TCH 9, 14 i 16** (3-NO₂, 3-Br i 3-Cl). Ova odstupanja zabeležena su za *meta* supstituisana jedinjenja i veća su nego ona dobijena kod analognih monokarbohidrazona. Razlog odstupanja je isti i može se objasniti na osnovu prikazanih rezonantnih struktura (Slika 4.11.), kao i elektronskih svojstava ovih supstituenata. Elektronska svojstva sumpora u odnosu na kiseonik su manje izražena, pa ostali atomi/grupe prisutne u molekulu mogu imati veći uticaj na raspodelu elektronske gustine kroz ceo molekul. Stoga od ove linearnosti odstupaju i jedinjenja sa umereno jakim i jakim elektron-akceptorskim supstituentima za razliku od serije monokarbohidrazona.

Tabela 4.21. Regresioni koeficijenti korelacija sa $\sigma_{m,p}$ za elektron-donorske supstituente

Rastvarač	$\nu_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$\rho \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r	sd
Voda	32,418 ($\pm 0,050$)	3,482 ($\pm 0,226$)	0,983	0,040
Metanol	32,080 ($\pm 0,073$)	3,385 ($\pm 0,331$)	0,986	0,098
Etanol	31,960 ($\pm 0,045$)	3,339 ($\pm 0,203$)	0,994	0,061
<i>n</i> -propanol	31,969 ($\pm 0,071$)	3,220 ($\pm 0,320$)	0,985	0,095
<i>n</i> -butanol	31,904 ($\pm 0,068$)	3,204 ($\pm 0,309$)	0,986	0,092
<i>n</i> -pentanol	31,848 ($\pm 0,072$)	3,305 ($\pm 0,328$)	0,986	0,098
<i>i</i> -butanol	31,864 ($\pm 0,054$)	3,308 ($\pm 0,247$)	0,992	0,073
<i>i</i> -propanol	31,844 ($\pm 0,041$)	3,262 ($\pm 0,187$)	0,995	0,056
<i>t</i> -butanol	31,730 ($\pm 0,095$)	3,242 ($\pm 0,431$)	0,974	0,128
Sirćetna kiselina	32,055 ($\pm 0,065$)	3,290 ($\pm 0,294$)	0,988	0,088
2-ClEtOH	32,210 ($\pm 0,046$)	3,761 ($\pm 0,207$)	0,995	0,062
ACN	31,821 ($\pm 0,069$)	3,267 ($\pm 0,311$)	0,987	0,093
DMSO	31,714 ($\pm 0,060$)	3,230 ($\pm 0,272$)	0,990	0,081
DMF	31,655 ($\pm 0,069$)	2,996 ($\pm 0,313$)	0,984	0,093
DMA	31,626 ($\pm 0,057$)	3,071 ($\pm 0,258$)	0,990	0,077
DCM	31,623 ($\pm 0,028$)	3,085 ($\pm 0,126$)	0,998	0,038
Hloroform	31,594 ($\pm 0,040$)	3,206 ($\pm 0,183$)	0,995	0,054
EtAc	31,591 ($\pm 0,048$)	3,253 ($\pm 0,216$)	0,993	0,064
THF	31,565 ($\pm 0,057$)	3,120 ($\pm 0,258$)	0,990	0,077
1,4-dioksan	31,557 ($\pm 0,064$)	3,166 ($\pm 0,283$)	0,988	0,086
Dietil-etar	31,458 ($\pm 0,025$)	3,137 ($\pm 0,114$)	0,998	0,034

Tabela 4.22. Regresioni koeficijenti korelacija sa $\sigma_{m,p}$ za elektron-akceptorske supstituente

Rastvarač	$\nu_0 \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	$\rho \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$	r	sd
Voda	32,727 ($\pm 0,125$)	-5,025 ($\pm 0,383$)	-0,966	0,245
Metanol	32,352 ($\pm 0,134$)	-5,140 ($\pm 0,410$)	-0,985	0,262
Etanol	32,192 ($\pm 0,127$)	-5,284 ($\pm 0,388$)	-0,987	0,248
<i>n</i> -propanol	32,094 ($\pm 0,113$)	-5,039 ($\pm 0,344$)	-0,989	0,220
<i>n</i> -butanol	32,073 ($\pm 0,125$)	-5,259 ($\pm 0,384$)	-0,987	0,245
<i>n</i> -pentanol	31,999 ($\pm 0,124$)	-5,204 ($\pm 0,380$)	-0,987	0,243
<i>i</i> -butanol	32,147 ($\pm 0,144$)	-5,339 ($\pm 0,442$)	-0,983	0,282
<i>i</i> -propanol	32,178 ($\pm 0,156$)	-5,479 ($\pm 0,477$)	-0,982	0,305
<i>t</i> -butanol	31,898 ($\pm 0,132$)	-5,318 ($\pm 0,404$)	-0,986	0,258
Sirćetna kiselina	32,244 ($\pm 0,137$)	-5,109 ($\pm 0,420$)	-0,983	0,268
2-ClEtOH	32,393 ($\pm 0,134$)	-5,129 ($\pm 0,412$)	-0,984	0,263
ACN	32,022 ($\pm 0,134$)	-5,322 ($\pm 0,410$)	-0,986	0,262
DMSO	31,882 ($\pm 0,116$)	-5,425 ($\pm 0,356$)	-0,989	0,228
DMF	31,843 ($\pm 0,121$)	-5,392 ($\pm 0,372$)	-0,988	0,238
DMA	31,771 ($\pm 0,106$)	-5,349 ($\pm 0,326$)	-0,991	0,208
DCM	31,827 ($\pm 0,129$)	-5,426 ($\pm 0,396$)	-0,987	0,253
Hloroform	31,768 ($\pm 0,130$)	-5,422 ($\pm 0,398$)	-0,987	0,254
EtAc	31,703 ($\pm 0,128$)	-5,293 ($\pm 0,391$)	-0,987	0,250
THF	31,690 ($\pm 0,137$)	-5,521 ($\pm 0,420$)	-0,986	0,268
1,4-dioksan	31,649 ($\pm 0,129$)	-5,432 ($\pm 0,394$)	-0,987	0,252
Dietil-etar	31,580 ($\pm 0,127$)	-5,480 ($\pm 0,388$)	-0,988	0,248

Na osnovu vrednosti konstanti proporcionalnosti, ρ , u Tabelama 4.21. i 4.22. ponovo se može uočiti jači uticaj elektron-akceptorskih supstituenata na spektralna pomeranja ispitivanih jedinjenja. Povećana elektronska gustina u pobuđenom stanju u odnosu na osnovno javiće se kod jedinjenja sa elektron-donorskim supstituentima što se zaključuje na osnovu pozitivne vrednosti ρ (Tabela 4.21.). Sa druge strane, negativna vrednost ρ (Tabela 4.22.) u slučaju elektron-akceptorskih supstituenata ukazuje na smanjenu elektronsku gustinu u pobuđenom u odnosu na osnovno stanje molekula.

Vrednosti konstanti proporcionalnosti u okviru supstituenata iste prirode su ponovo veoma bliske, pa je jasno da i u slučaju monotiokarbohidrazona osobine korišćenih rastvarača ne utiču mnogo na spektralne promene izazvane prisustvom različitih supstituenata.

Kao i kod derivata monokarbohidrazona, uočavaju se iste promene u spektralnom ponašanju sa promenom položaja istog supstituenta prisutnog u molekulu.

4.3. Rezultati teorijskih proračuna za derivate mono(tio)karbohidrazona

U okviru kvantno-hemijskih proračuna za derivate mono(tio)karbohidrazona su optimizovane geometrije jedinjenja **CH 1–18** i **TCH 1–18**, izračunati su teorijski UV–Vis spektri u dva rastvarača različitih svojstava pomoću vremenski zavisne DFT metode (TD–DFT) sa odgovarajućim elektronskim prelazima, kao i intramolekulski prelaz naelektrisanja. Sva kvantno-hemijska izračunavanja su izvršena pomoću *Gaussian 09*²⁴⁹ programskog paketa. Dobijeni rezultati su prikazani u nastavku za derivate karbohidrazona i tiokarbohidrazona, respektivno.

4.3.1. Rezultati teorijskih proračuna za derivate monokarbohidrazona

Derivati karbohidrazona, zahvaljujući prisustvu imino grupe, mogu zauzimati *E* ili *Z* konfiguraciju (Slika 2.4.) i biti prisutni u rastvoru u oba oblika.^{23,33,256} Geometrije *E* i *Z* izomera karbohidrazona su optimizovane u gasnoj fazi MP2 metodom uz pomoć 6–311G (d, p) bazisnog seta funkcija. Vrednosti energija optimizovanih struktura za oba izomera su prikazane u Tabeli 4.23.

Tabela 4.23. Energije optimizovanih struktura derivata monokarbohidrazona

Jedinjenje	Izomer	Energija MP2	ΔE (kcal mol ⁻¹)	Jedinjenje	Izomer	Energija MP2	ΔE (kcal mol ⁻¹)
CH 1	<i>E</i>	-603,5102	1,9352	CH 10	<i>E</i>	-807,6038	2,4939
	<i>Z</i>	-603,5071	0,0000		<i>Z</i>	-807,5998	0,0000
CH 2	<i>E</i>	-678,5944	3,0669	CH 11	<i>E</i>	-717,7643	1,5164
	<i>Z</i>	-678,5895	0,0000		<i>Z</i>	-717,7619	0,0000
CH 3	<i>E</i>	-678,5876	1,7445	CH 12	<i>E</i>	-717,7652	1,5267
	<i>Z</i>	-678,5848	0,0000		<i>Z</i>	-717,7627	0,0000
CH 4	<i>E</i>	-678,5870	1,4337	CH 13	<i>E</i>	-717,7643	1,2798
	<i>Z</i>	-678,5847	0,0000		<i>Z</i>	-717,7622	0,0000
CH 5	<i>E</i>	-642,7086	0,2282	CH 14	<i>E</i>	-1062,5673	2,1134
	<i>Z</i>	-642,7082	0,0000		<i>Z</i>	-1062,5639	0,0000
CH 6	<i>E</i>	-642,7102	1,5057	CH 15	<i>E</i>	-1062,5674	1,9841
	<i>Z</i>	-642,7078	0,0000		<i>Z</i>	-1062,5642	0,0000
CH 7	<i>E</i>	-642,7099	1,4173	CH 16	<i>E</i>	-3175,4152	2,0737
	<i>Z</i>	-642,7077	0,0000		<i>Z</i>	-3175,4119	0,0000
CH 8	<i>E</i>	-807,6001	2,7850	CH 17	<i>E</i>	-3175,4154	1,9955
	<i>Z</i>	-807,5957	0,0000		<i>Z</i>	-3175,4122	0,0000
CH 9	<i>E</i>	-807,6035	2,6857	CH 18	<i>E</i>	-702,5821	1,7967
	<i>Z</i>	-807,5992	0,0000		<i>Z</i>	-702,5793	0,0000

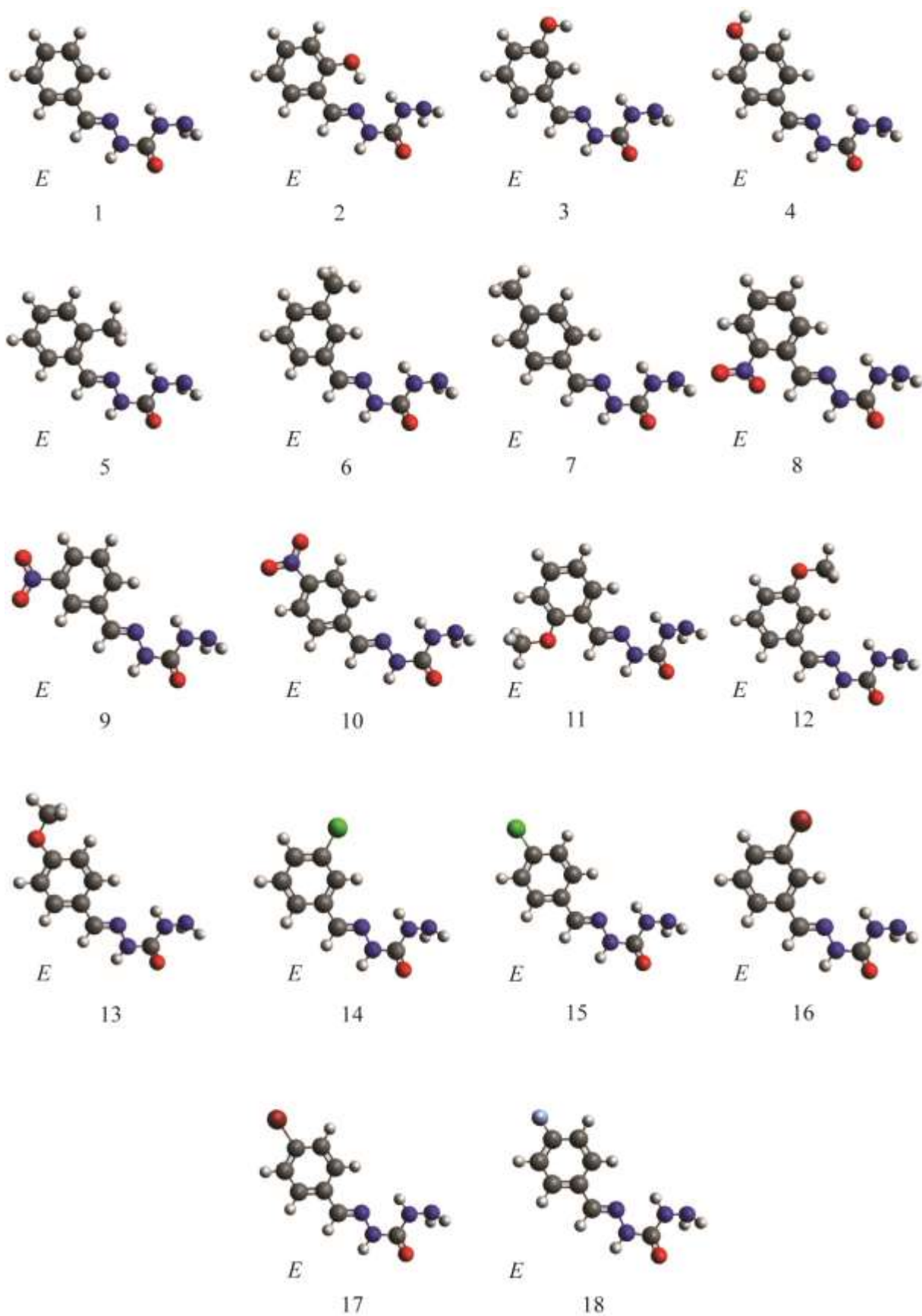
Posmatranjem vrednosti u Tabeli 4.23. se može zaključiti da je kod svih derivata *E* izomer za 0,23–3,07 kcal mol⁻¹ stabilniji od *Z* izomera. Ovo potvrđuju i rezultati dobijeni 2D NMR metodama prikazani na Slikama 4.3. – 4.5. gde je jasno dominantno prisustvo *E* izomera u rastvoru. Optimizovane strukture takođe pokazuju da svi derivati uglavnom zauzimaju planarnu strukturu uz vrednosti diedarskih uglova koje zatvaraju fenil grupa i karbohidrazonski ostatak od 7,04 do 9,13° (Tabela 4.24.). Nešto manji ugao je zabeležen kod jedinjenja **CH 5** (5,45°), dok najveće odstupanje od planarnosti pokazuju derivati **CH 2, 8 i 11** (19,07–27,57°). Ovakva geometrija tri pomenuta jedinjenja se javlja kao posledica potencijalnih nekovalentnih interakcija, poput vodonične veze, između voluminoznih supstituenata u *orto* položaju (-OH, -NO₂, -OCH₃) i karbohidrazonskog ostatka molekula ili sternih smetnji. Ovo je u saglasnosti i sa dobijenim eksperimentalnim rezultatima koji se ogledaju u različitim položajima apsorpcionih maksimuma i izgledu spektara kod *orto* supstituisanih jedinjenja u odnosu na ostala.

Tabela 4.24. Izračunate vrednosti diedarskih uglova (u°) između fenil grupe i karbohidrazonskog ostatka *E* i *Z* izomera derivata monokarbohidrazona

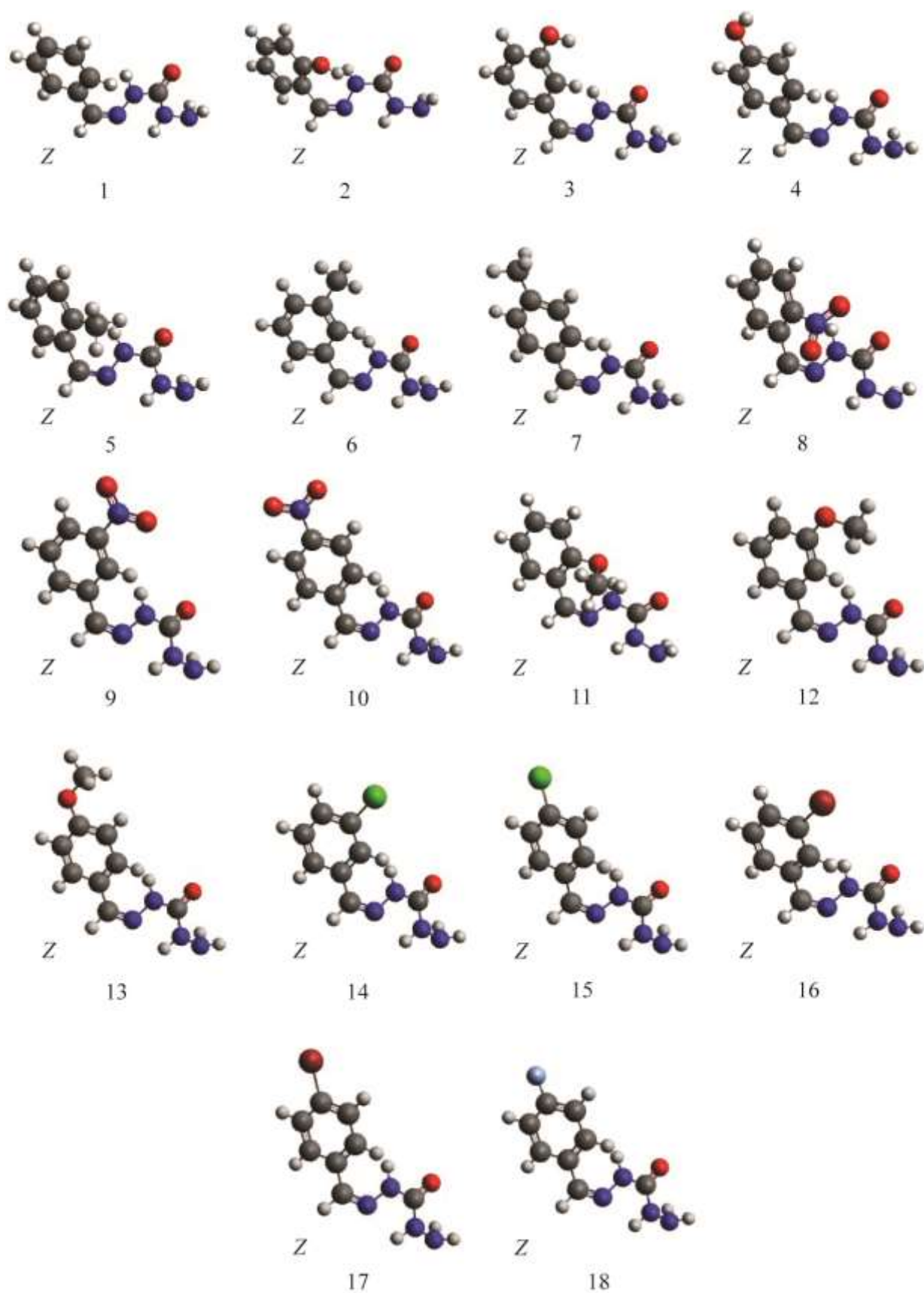
Jedinjenje	<i>E</i> izomer	<i>Z</i> izomer	Jedinjenje	<i>E</i> izomer	<i>Z</i> izomer
CH 1	8,36	49,48	CH 10	7,04	34,21
CH 2	20,20	52,42	CH 11	19,07	20,00
CH 3	9,13	33,84	CH 12	8,99	33,29
CH 4	8,67	33,37	CH 13	9,13	32,92
CH 5	5,45	68,15	CH 14	7,55	34,75
CH 6	8,41	47,99	CH 15	8,08	34,08
CH 7	8,39	33,87	CH 16	8,05	35,06
CH 8	27,57	42,41	CH 17	7,92	47,04
CH 9	8,30	47,17	CH 18	8,35	34,75

S druge strane mnogo veća odstupanja od planarnosti postoje u optimizovanim geometrijama *Z* izomera zbog sternih smetnji. Vrednosti diedarskih uglova između karbohidrazonskog ostatka i fenil grupe se kreću u opsegu 20,00–68,15°, što kao rezultat daje manju stabilnost u odnosu na *E* izomer.

Dobijene optimizovane strukture derivata monokarbohidrazona, za oba izomera (*E* i *Z*), su prikazane na Slikama 4.18. i 4.19.

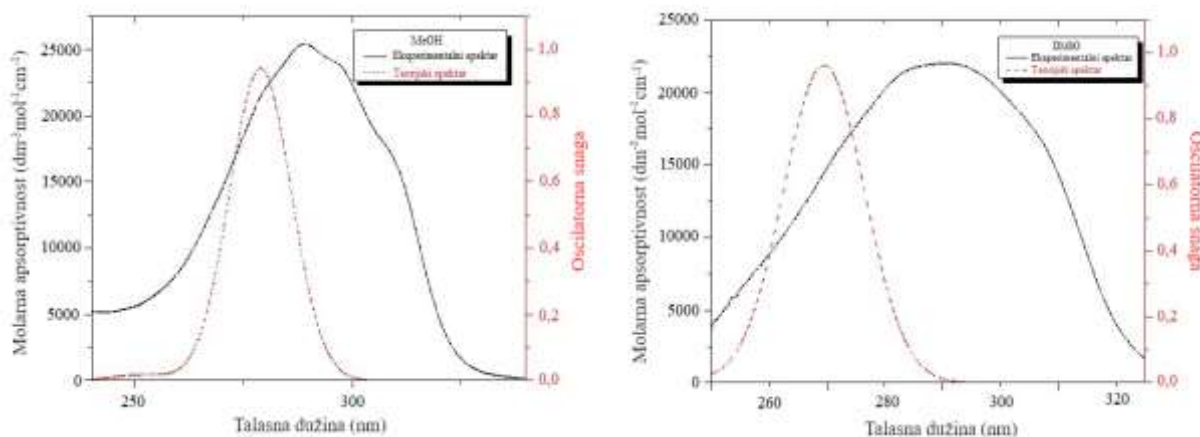


Slika 4.18. Optimizovane strukture E izomera derivata monokarbohidrazona



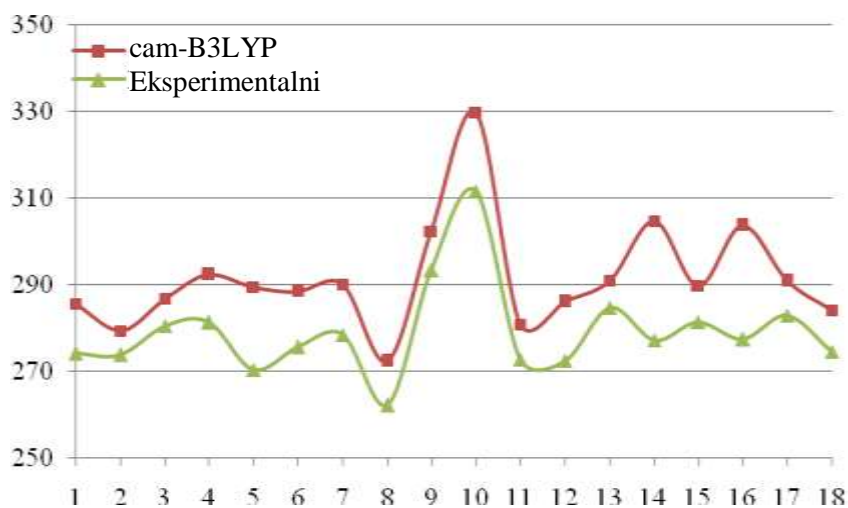
Slika 4.19. Optimizovane strukture Z izomera derivata monokarbohidrazona

Teorijski UV–Vis apsorpcioni spektri su izračunati iz optimizovanih struktura TD–DFT metodom. Proračuni su izvedeni upotrebom CAM–B3LYP funkcionala i 6–311G (d, p) bazisnog seta, u dva rastvarača, protičnom MeOH i aprotičnom DMSO. Na Slici 4.20. je dato poređenje eksperimentalno dobijenih i teorijski izračunatih spektara za jedinjenje **CH 17** u oba rastvarača.



Slika 4.20. Poređenje teorijskih i eksperimentalnih UV-Vis spektara jedinjenja **CH 17**

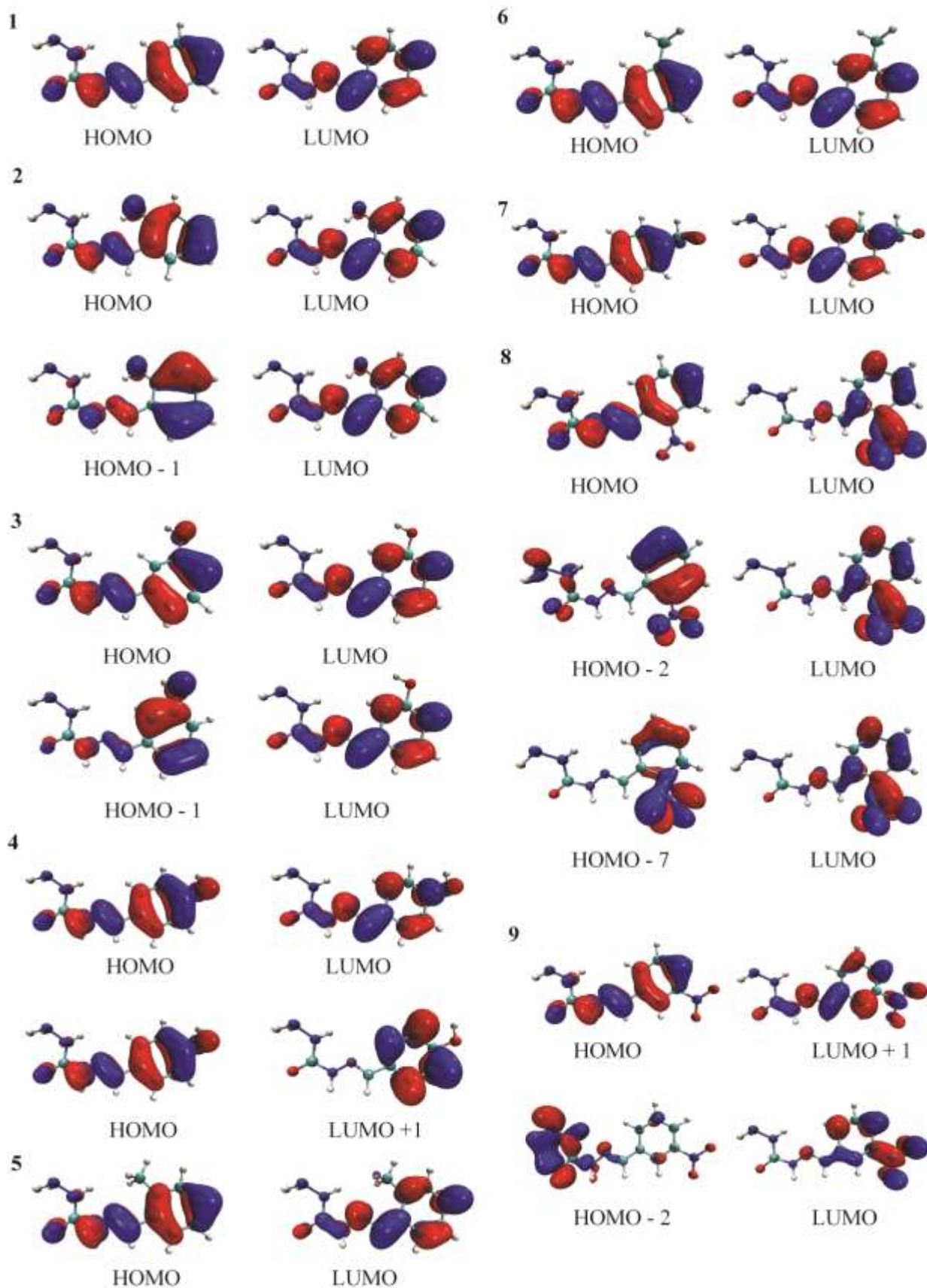
Sa Slike 4.20. se može uočiti da TD–DFT metoda predviđa hipsohromno pomeranje apsorpcionih maksimuma u metanolu u odnosu na DMSO, što je u skladu sa eksperimentalno dobijenim rezultatima (Tabele 4.1. i 4.2.). Radi bolje ilustracije slaganja eksperimentalnih i teorijskih proračuna za UV–Vis spektre ispitivanih monokarbohidrazona, na Slici 4.21. grafički su prikazana poređenja položaja posmatranih apsorpcionih maksimuma u DMSO-u.



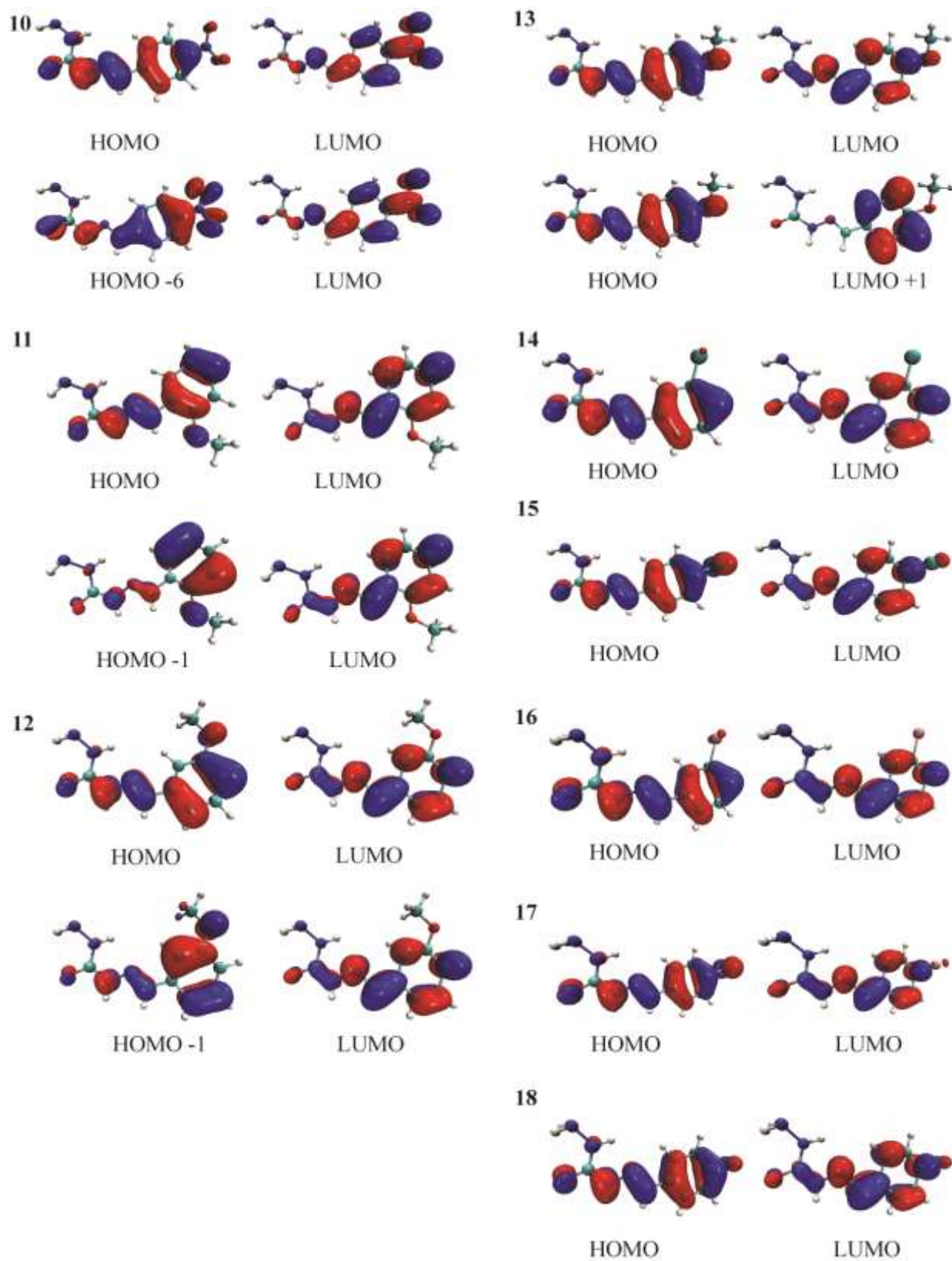
Slika 4.21. Poređenje eksperimentalno dobijenih i teorijski izračunatih (CAM-B3LYP/6-311G) položaja apsorpcionih maksimuma za ispitivana jedinjenja monokarbohidrazona (**CH 1–18**) u DMSO-u

U daljoj analizi je ispitivana promena raspodele elektronske gustine u osnovnom i pobuđenom stanju sa odgovarajućim elektronskim prelazima u DMSO-u kao rastvaraču, gde HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) predstavlja najvišu popunjenu molekulska orbitalu, dok je LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) najniža nepopunjena molekulska orbitala. Rezultati TD-DFT proračuna za stabilniji, *E* izomer derivata karbohidrazona su prikazani na Slikama 4.22a. i 4.22b. i u Tabelama 4.25a. i 4.25b., dok su podaci dobijeni za *Z* izomere dati u prilogu ove disertacije (Tabela P3).

Na Slikama 4.22a. i 4.22b. se uočava da je elektronska gustina u molekulskim orbitalama pri prelazu iz osnovnog u prvo pobuđeno stanje (HOMO→LUMO prelaz) uglavnom rasprostranjena preko C8, N3 i N4 atoma, kao i benzenovog prstena. Izuzeci su derivati sa nitro grupom (**CH 8, 9 i 10**) kod kojih je elektronska gustina pretežno lokalizovana na samom supstituentu.



Slika 4.22a. HOMO i LUMO molekulske orbitale derivata CH 1-9 u DMSO-u



Slika 4.22b. HOMO i LUMO molekulske orbitale derivata CH 10–18 u DMSO-u

Tabela 4.25a. Rezultati TD-DFT proračuna u DMSO-u za jedinjenja **CH 1–10**

Jed.	e.s.*	Energija (eV)	Oscilatorna snaga	Pobuđivanje	CI Koeficijent ekspanzije	%**	D _{CT} (e-)	Q _{CT} (Å)
CH 1	1	4,5215	0,8029	HOMO → LUMO	0,69499	96,6	1,237	0,464
CH 2	1	4,2531	0,4469	HOMO → LUMO	0,68249	93,2	1,155	0,575
				HOMO-1 → LUMO	0,11517	2,6		
2	4,8389	0,3132	0,3132	HOMO-1 → LUMO	0,61747	76,2	0,427	0,449
				HOMO → LUMO	-0,13294	3,5		
				HOMO → LUMO+1	0,28052	15,7		
				HOMO → LUMO	0,67893	92,2		
CH 3	1	4,4184	0,6856	HOMO → LUMO+1	-0,10136	2,1	0,557	0,520
				HOMO-1 → LUMO	0,64721	83,8		
2	4,7100	0,1383	0,1383	HOMO → LUMO+1	0,21344	9,1	1,007	0,504
				HOMO → LUMO	0,12724	3,2		
CH 4	1	4,4062	0,7922	HOMO → LUMO	0,68962	95,1	0,129	0,490
				HOMO → LUMO+1	0,57508	66,1		
2	4,9012	0,1009	0,1009	HOMO-1 → LUMO	-0,33863	22,9	0,856	0,326
				HOMO → LUMO	0,69397	96,3		
CH 5	1	4,5846	0,8036	HOMO → LUMO	0,69360	96,2	1,171	0,457
CH 6	1	4,4975	0,8049	HOMO → LUMO	0,69420	96,4	0,798	0,468
CH 7	1	4,4505	0,8722	HOMO → LUMO	0,40605	33,0	0,319	0,693
				HOMO-7 → LUMO	0,37594	28,3		
				HOMO-2 → LUMO	0,32421	21,0		
				HOMO-4 → LUMO	-0,15840	5,0		
CH 8	2	4,0075	0,1629	HOMO → LUMO	0,55157	60,8	3,248	0,668
				HOMO-7 → LUMO	-0,29656	17,6		
4	4,7275	0,4086	0,4086	HOMO-2 → LUMO	-0,24428	12,0	1,995	0,454
				HOMO → LUMO+1	0,63301	80,1		
				HOMO-2 → LUMO	0,17431	6,1		
				HOMO → LUMO+1	0,65047	84,6		
CH 9	4	4,6030	0,6305	HOMO-2 → LUMO	0,18839	7,1	2,159	0,460
				HOMO-2 → LUMO	0,62333	77,7		
5	4,9297	0,5521	0,5521	HOMO → LUMO+1	-0,17437	6,1	2,632	0,611
				HOMO → LUMO	0,12640	3,2		
CH 10	1	3,9043	0,6868	HOMO → LUMO	0,60912	74,2	0,817	0,716
				HOMO-6 → LUMO	-0,23636	11,2		
				HOMO-5 → LUMO	-0,15579	4,9		
				HOMO-6 → LUMO	0,55783	62,2		
2	4,0557	0,1806	0,1806	HOMO → LUMO	0,28888	16,7	3,657	0,517
				HOMO-6 → LUMO+1	0,25789	13,3		

* e.s. – ekscitovano stanje

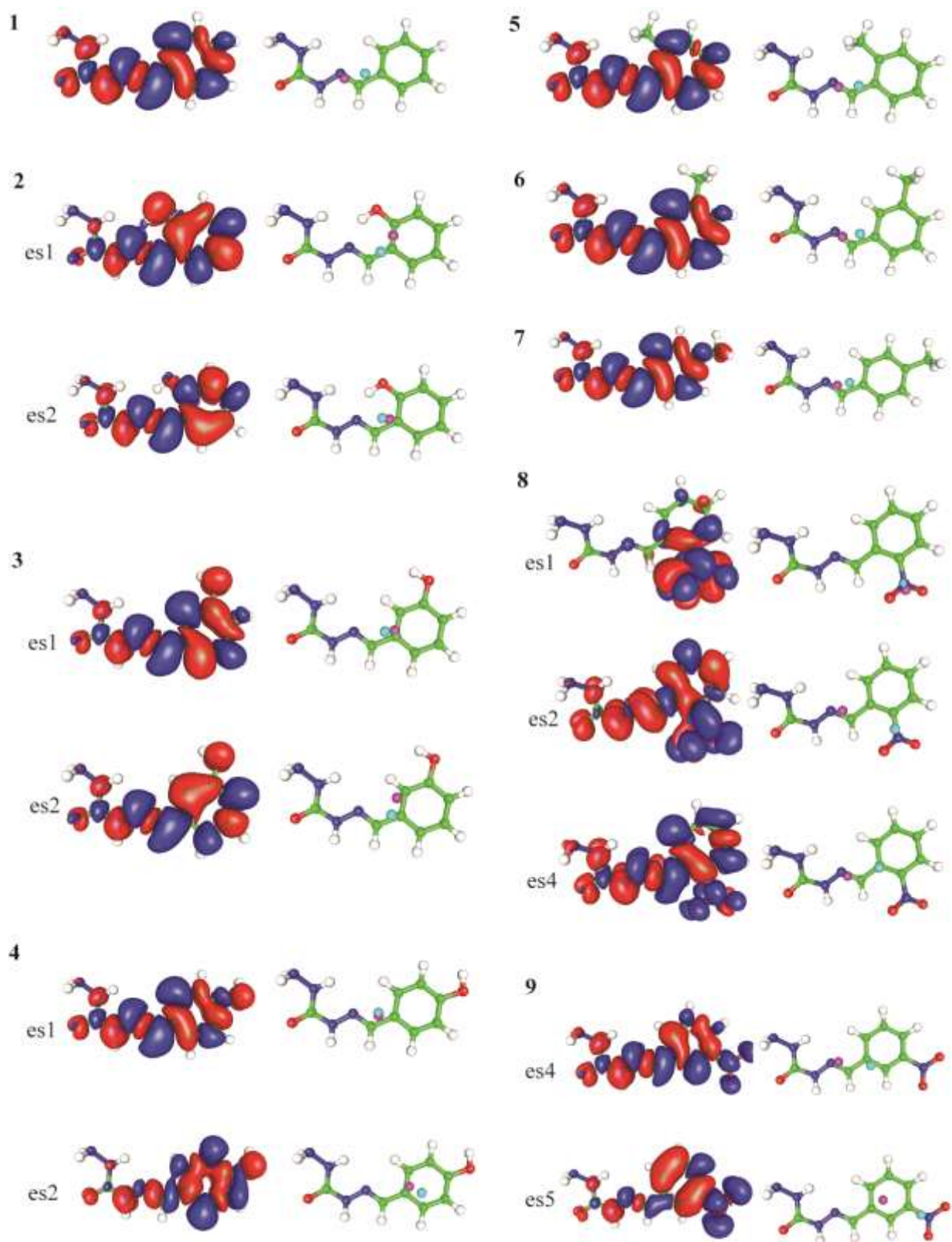
** % – procenat doprinosa jednoelektronskih prelaza

Tabela 4.25b. Rezultati TD–DFT proračuna u DMSO-u za jedinjenja **CH 11–18**

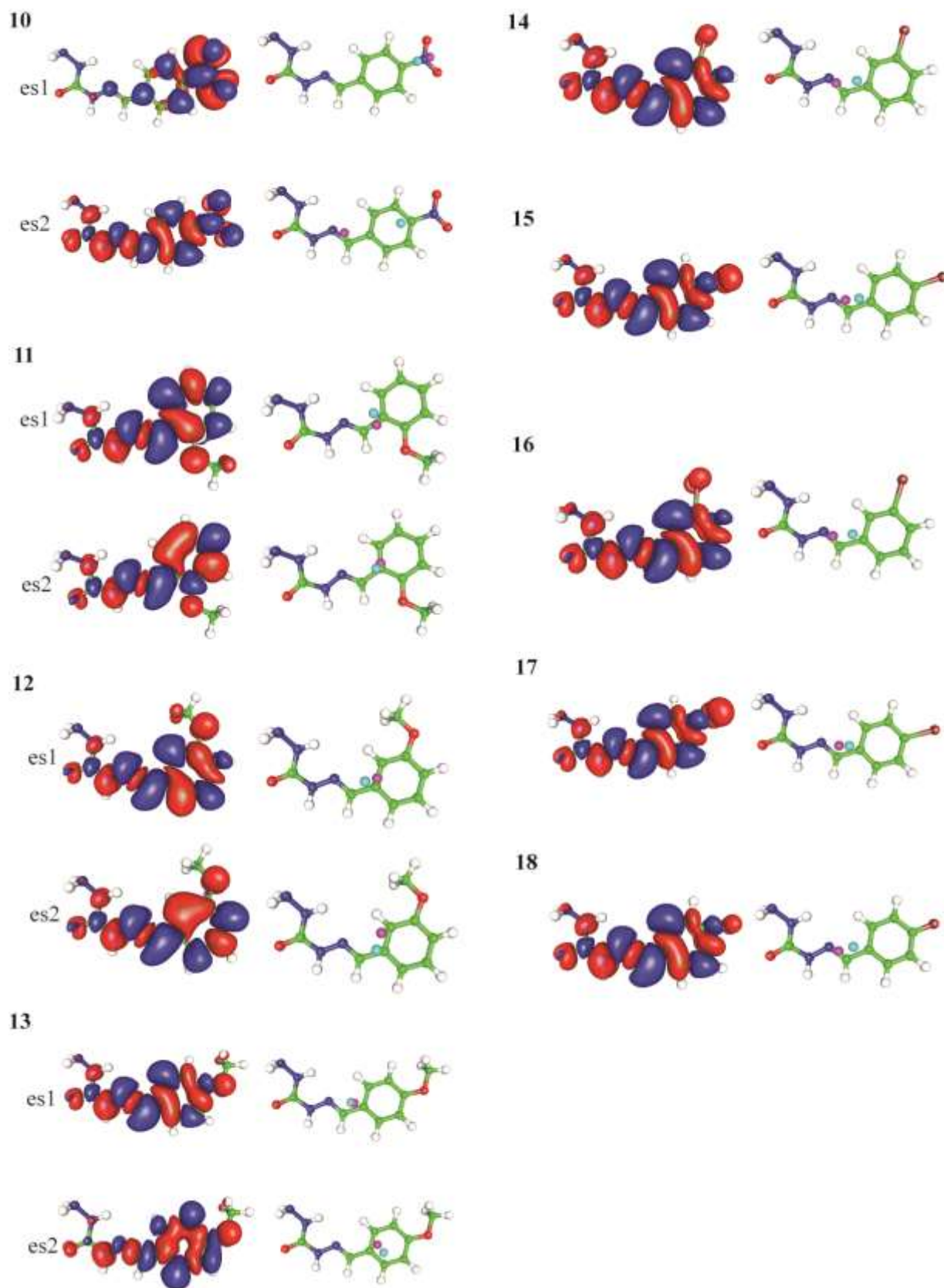
Jed.	e.s.	Energija (eV)	Oscilatorna snaga	Pobuđivanje	CI Koeficijent ekspanzije	%	D_{CT} (e-)	Q_{CT} (Å)
CH 11	1	4,2608	0,6389	HOMO → LUMO	0,68385	93,5	0,715	0,525
	2	4,8665	0,1448	HOMO-1 → LUMO	0,62926	79,2	0,408	0,434
				HOMO → LUMO+1	-0,24927	12,4		
				HOMO → LUMO	-0,12137	2,9		
CH 12	1	4,3979	0,6633	HOMO → LUMO	0,68060	92,6	0,711	0,518
	2	4,7114	0,1550	HOMO-1 → LUMO	0,65151	84,9	1,000	0,516
				HOMO → LUMO+1	0,20652	8,5		
				HOMO → LUMO	0,10803	2,3		
CH 13	1	4,3528	0,8236	HOMO → LUMO	0,69112	95,5	0,224	0,489
	2	4,8977	0,0937	HOMO → LUMO+1	0,57259	65,6	0,713	0,309
				HOMO-1 → LUMO	-0,30784	18,9		
				HOMO-2 → LUMO	-0,18044	6,5		
CH 14	1	4,4716	0,7821	HOMO → LUMO	0,68989	95,2	1,256	0,492
CH 15	1	4,4049	0,9189	HOMO → LUMO	0,69355	96,2	0,836	0,472
CH 16	1	4,4685	0,7802	HOMO → LUMO	0,68917	95,0	1,173	0,495
CH 17	1	4,3805	0,9637	HOMO → LUMO	0,69310	96,1	0,624	0,475
CH 18	1	4,5144	0,7729	HOMO → LUMO	0,69243	95,9	0,924	0,481

Na osnovu podataka u Tabelama 4.25a. i 4.25b. se može zaključiti da kod skoro svih derivata (**CH 1, 5–7, 14–18**) prvom ekscitovanom stanju odgovara prelaz iz HOMO u LUMO orbitalu (93,2–96,6%). Kod jedinjenja **CH 2–4** i **CH 11–13** teorijskim proračunima su izraženi elektronski prelazi prve dve ekscitacije, a shodno tome i dva apsorpciona maksimuma koja svojim preklapanjem u eksperimentalno dobijenim spektrima daju jedan maksimum. Ovde je, takođe, u prvom ekscitovanom stanju najdominantniji HOMO→LUMO prelaz sa udelom 92,2–95,5%. Odstupanje od pravila pokazuju tri jedinjenja sa nitro grupom (jaki akceptori, **CH 8–10**), kod kojih je učešće HOMO→LUMO prelaza izraženo u manjem procentu i prate ih dodatna pobuđena stanja.

Apsorpcija fotona može dovesti do deformacije u elektronskom oblaku molekula i izazvati delimični pomak elektronske gustine sa jednog kraja molekula u drugi što se definiše kao intramolekulski prenos naelektrisanja. Ovaj prenos je kvantifikovan TD–DFT metodom i izražen kroz dva parametra: D_{CT} – rastojanje prenosa naelektrisanja i Q_{CT} – količina prenetog naelektrisanja. Njihove vrednosti za stabilniji, *E* izomer, su takođe prikazane u Tabelama 4.25a. i 4.25b., a grafički pregled je dat na Slikama 4.23a. i 4.23b.



Slika 4.23a. ICT procesi za E izomere derivata CH 1–9



Slika 4.23b. ICT procesi za E izomere derivata CH 10–18

Za svaki derivat leva slika predstavlja razliku u gustini osnovnog i pobuđenog stanja. Crvenom bojom je označen porast gustine naelektrisanja, a plavom njeno opadanje. Na slikama sa desne strane su prikazane pozicije baricentara u vidu plavih i ljubičastih kuglica. Plavom bojom je predstavljeno smanjenje naelektrisanja, odnosno odlazak e^- iz osnovnog stanja, dok ljubičasta boja opisuje porast naelektrisanja, tj. dolazak e^- u pobuđenom stanju. Na Slikama 4.23a. i 4.23b. se može uočiti da su HOMO LUMO orbitale uglavnom raspoređene po celom molekulu, odnosno elektronska gustina je ravnomerno raspoređena, a to ukazuje na nizak stepen intramolekulskog prenosa naelektrisanja. Ovo potvrđuju i male vrednosti za D_{CT} i Q_{CT} prikazane u Tabelama 4.25a. i 4.25b. Kao što je već pomenuto, izuzetke predstavljaju derivati sa nitro grupom (**CH 8–10**), jakim elektron-akceptorskim suspsituentom, gde se najveći prenos naelektrisanja vrši lokalizovano, u okviru same nitro grupe. Upravo bi ova tri jedinjenja mogla biti konkurentna za značajniji ICT uz prenos od $0,668 e^-$ preko $3,248 \text{ \AA}$ (**CH 8**), zatim $0,611 e^-$ preko $2,632 \text{ \AA}$ (**CH 9**) i na kraju $0,517 e^-$ preko $3,657 \text{ \AA}$ (**CH 10**).

4.3.2. Rezultati teorijskih proračuna za derivate monotiokarbohidrazona

Kvantno-hemijski proračuni za derivate monotiokarbohidrazona su izvršeni na potpuno isti način kao i u prethodnom delu. Optimizovanjem struktura MP2 metodom u gasnoj fazi je utvrđeno da je i kod jedinjenja tiokarbohidrazona *E* izomer stabilniji od *Z*. Dobijene energije su prikazane u Tabeli 4.26.

Tabela 4.26. Energije optimizovanih struktura derivata monotiokarbohidrazona

Jedinjenje	Izomer	Energija MP2	ΔE (kcal mol ⁻¹)	Jedinjenje	Izomer	Energija MP2	ΔE (kcal mol ⁻¹)
TCH 1	<i>E</i>	-926,0849	-1,6211	TCH 10	<i>E</i>	-1130,1780	-2,4654
	<i>Z</i>	-926,0823	0,0000		<i>Z</i>	-1130,1741	0,0000
TCH 2	<i>E</i>	-1001,1681	-5,0358	TCH 11	<i>E</i>	-1040,3392	-1,4989
	<i>Z</i>	-1001,1601	0,0000		<i>Z</i>	-1040,3368	0,0000
TCH 3	<i>E</i>	-1001,1622	-1,5366	TCH 12	<i>E</i>	-1040,3399	-1,2058
	<i>Z</i>	-1001,1598	0,0000		<i>Z</i>	-1040,3380	0,0000
TCH 4	<i>E</i>	-1001,1619	-1,3660	TCH 13	<i>E</i>	-1040,3392	-1,2117
	<i>Z</i>	-1001,1597	0,0000		<i>Z</i>	-1040,3373	0,0000
TCH 5	<i>E</i>	-965,2835	-0,1114	TCH 14	<i>E</i>	-1385,1417	-2,1758
	<i>Z</i>	-965,2833	0,0000		<i>Z</i>	-1385,1383	0,0000
TCH 6	<i>E</i>	-965,2850	-1,4110	TCH 15	<i>E</i>	-1385,1419	-1,9578
	<i>Z</i>	-965,2828	0,0000		<i>Z</i>	-1385,1388	0,0000
TCH 7	<i>E</i>	-965,2849	-1,4800	TCH 16	<i>E</i>	-3497,9897	-2,1310
	<i>Z</i>	-965,2825	0,0000		<i>Z</i>	-3497,9863	0,0000
TCH 8	<i>E</i>	-1130,1742	-2,5115	TCH 17	<i>E</i>	-3497,9899	-1,9699
	<i>Z</i>	-1130,1702	0,0000		<i>Z</i>	-3497,9868	0,0000
TCH 9	<i>E</i>	-1130,1776	-2,6829	TCH 18	<i>E</i>	-1025,1567	-1,7688
	<i>Z</i>	-1130,1733	0,0000		<i>Z</i>	-1025,1539	0,0000

Za razliku od monokarbohidrazona, kod kojih je za pojedina jedinjenja u rastvoru eksperimentalno potvrđeno prisustvo oba izomera, kod svih derivata tiokarbohidrazona postoji samo *E* oblik.

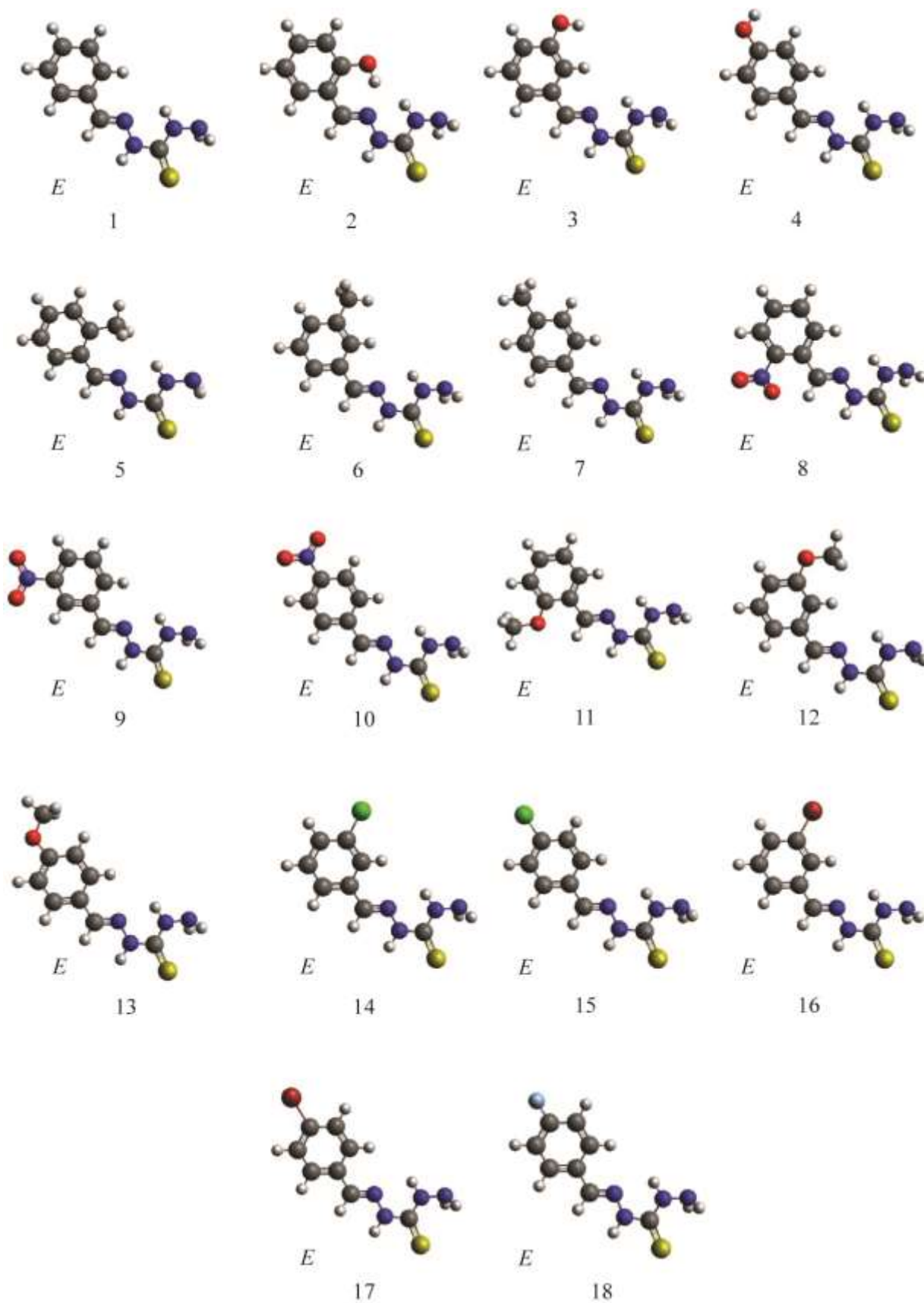
Kako je i očekivano, većina derivata ima planarnu strukturu uz vrednosti diedralnih uglova koje zaklapaju tiokarbohidrazonski ostatak i fenil grupa od 5,77° do 9,12°. Kako su jedinjenja dve serije međusobno analogna, i ovde najveća odstupanja od planarnosti pokazuju *orto* supstituisani derivati (**TCH 2, 8 i 11**). Vrednosti pomenutih diedarskih uglova se kod *Z* izomera jedinjenja tiokarbohidrazona kreću u opsegu 52,28°–70,70°, što je posledica sternih

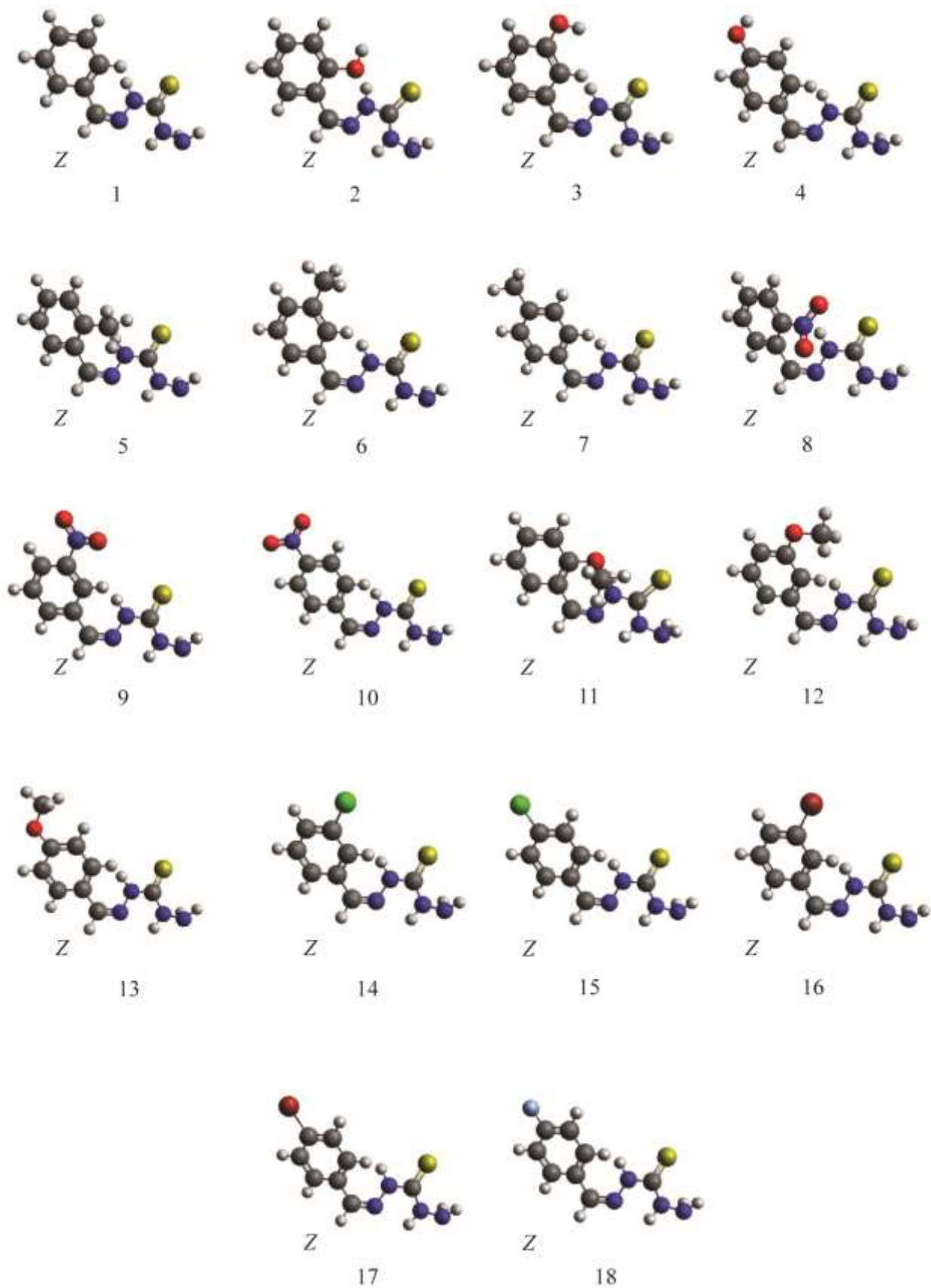
smetnji. Jedino je kod derivata **TCH 11** ovaj ugao nešto manji i iznosi 26,38°. Podaci o diedralnim uglovima tiokarbohidrazona su prikazani u Tabeli 4.27.

Tabela 4.27. Izračunate vrednosti diedralnih uglova (u°) između fenil grupe i tiokarbohidrazonskog ostatka *E* i *Z* izomera derivata monotiokarbohidrazona

Jedinjenje	<i>E</i> izomer	<i>Z</i> izomer	Jedinjenje	<i>E</i> izomer	<i>Z</i> izomer
TCH 1	8,07	55,46	TCH 10	5,77	54,24
TCH 2	20,50	65,65	TCH 11	18,14	26,38
TCH 3	8,65	52,28	TCH 12	8,81	51,13
TCH 4	8,85	53,45	TCH 13	9,12	53,08
TCH 5	8,29	68,06	TCH 14	7,13	56,04
TCH 6	8,24	54,69	TCH 15	7,65	54,28
TCH 7	8,67	54,50	TCH 16	7,31	56,33
TCH 8	27,90	70,70	TCH 17	7,57	54,26
TCH 9	6,60	56,77	TCH 18	8,28	55,08

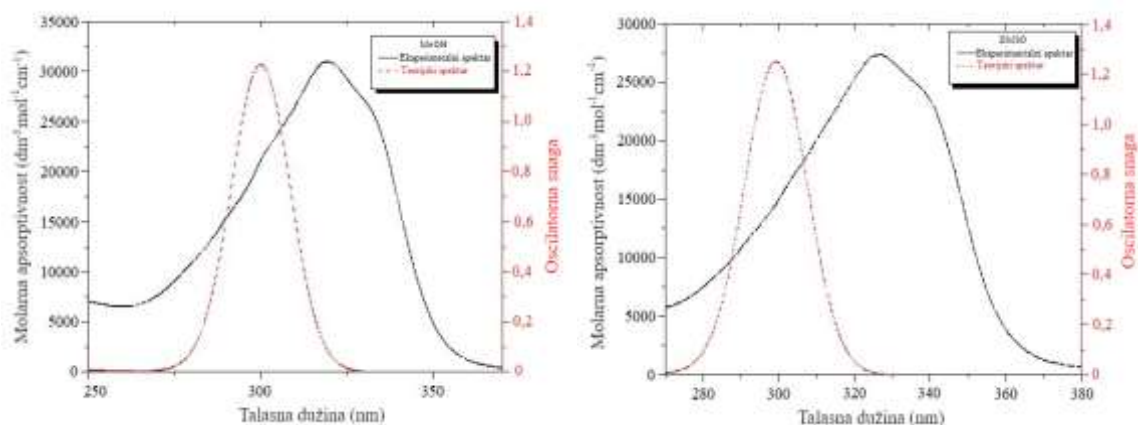
U nastavku, na Slikama 4.24. i 4.25. su prikazane optimizovane strukture derivata tiokarbohidrazona u *E* i *Z* obliku, respektivno.

Slika 4.24. Optimizovane strukture *E* izomera monotiokarbohidrazona



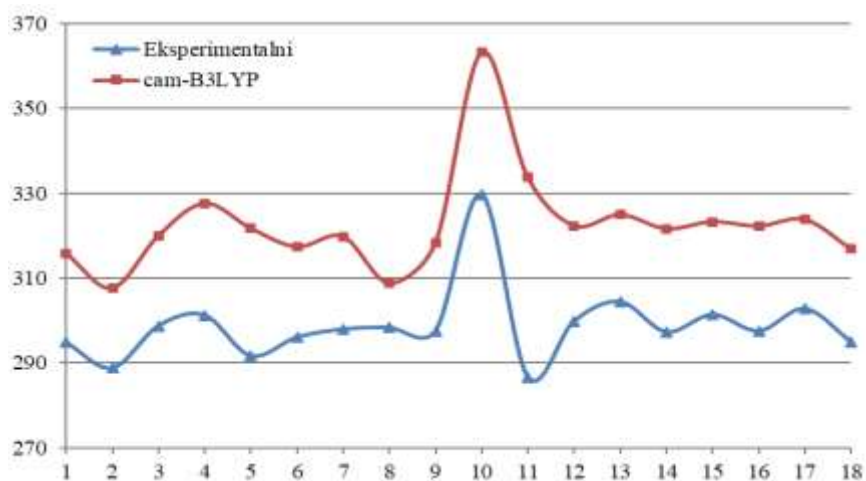
Slika 4.25. Optimizovane strukture Z izomera monotiokarbohidrazona

Kao i kod jedinjenja karbohidrazona, teorijski UV–Vis apsorpcioni spektri su izračunati iz prethodno optimizovanih struktura TD–DFT metodom, upotrebom CAM–B3LYP funkcionala i 6–311 G (d, p) bazisnog seta. Proračuni su ponovo izvršeni za dva rastvarača, metanol i DMSO. U odnosu na derivate monokarbohidrazona, maksimumi u spektrima tih serije pomereni su za oko 30 nm ka većim talasnim dužinama (Tabele 4.13. i 4.14.). Na Slici 4.26. je prikazano poređenje eksperimentalno dobijenih i teorijskih spektara jedinjenja **TCH 17** za oba rastvarača.



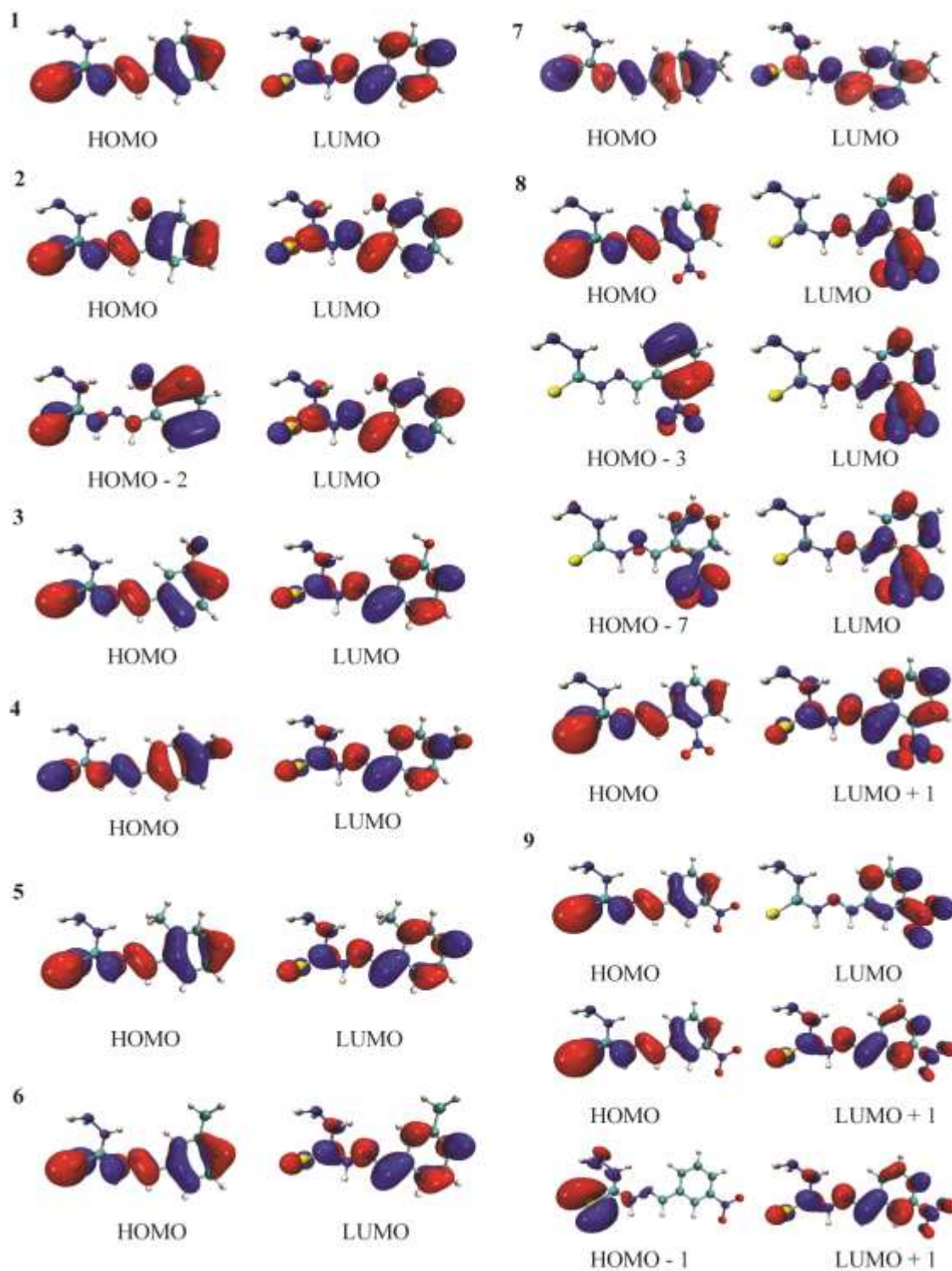
Slika 4.26. Poređenje eksperimentalno dobijenih i teorijskih spektara za jedinjenje **TCH 17**

Apsorpcioni maksimum derivata **TCH 17** se u MeOH u odnosu na DMSO nalazi na manjim talasnim dužinama, odnosno dolazi do hipsokromnog pomeranja sa porastom polarnosti rastvarača, što je u saglasnosti sa eksperimentalno dobijenim podacima (Tabele 4.13. i 4.14.). Na Slici 4.27. je prikazano slaganje eksperimentalnih i teorijskih rezultata dobijenih za položaje apsorpcionih maksimuma u UV–Vis spektrima ispitivanih derivata u DMSO-u.

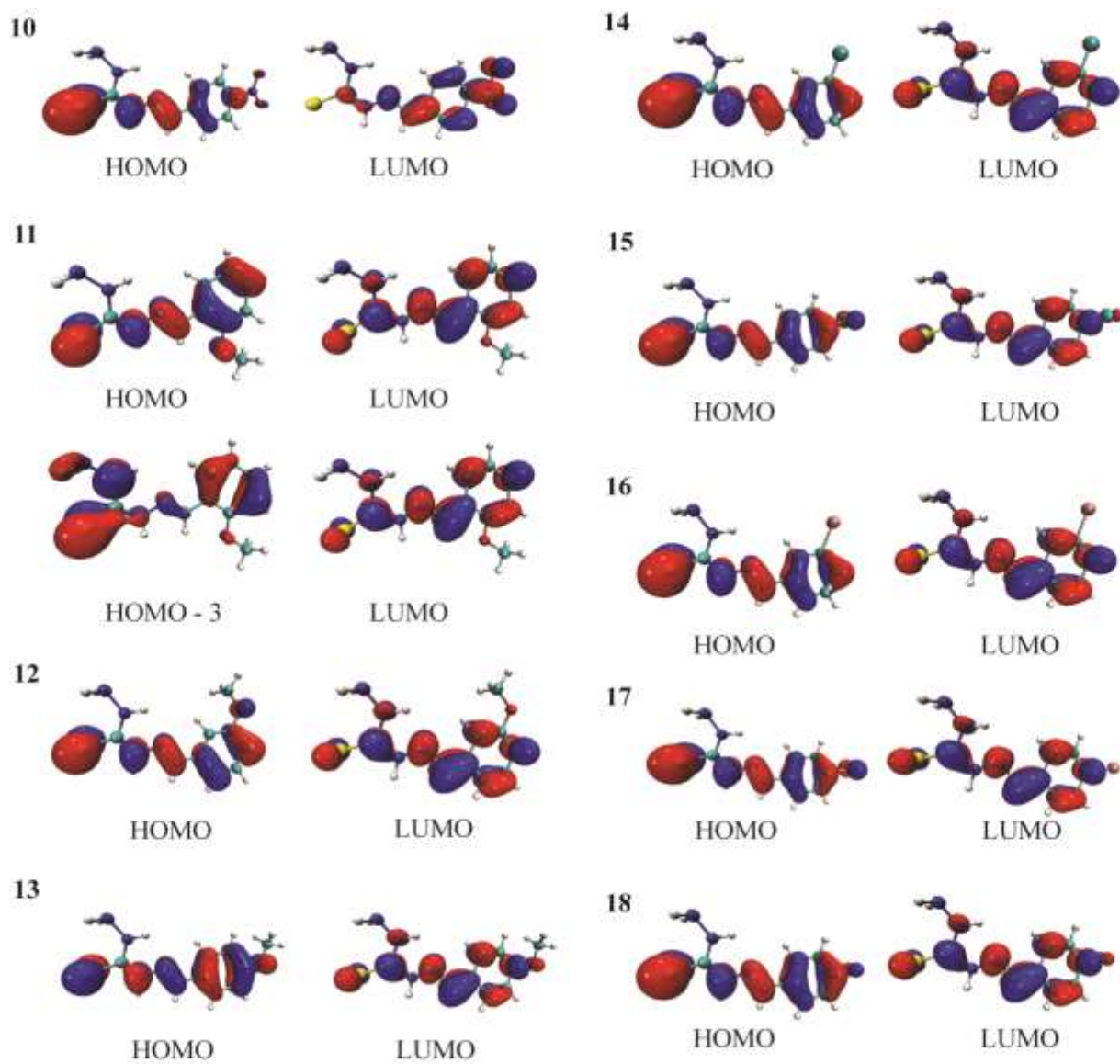


Slika 4.27. Poređenje eksperimentalno dobijenih i teorijski izračunatih (CAM-B3LYP/6-311G) položaja apsorpcionih maksimuma za sva ispitivana jedinjenja monotiokarbohidrazona (**TCH 1–18**) u DMSO-u

TD–DFT metodom je za *E* izomere derivata monotiokarbohidrazona ispitana raspodela elektronske gustine u osnovnom i ekscitovanom stanju u DMSO-u kao rastvaraču, a dobijeni rezultati su prikazani u Tabeli 4.28. i na Slikama 4.28a. i 4.28b. Podaci dobijeni za *Z* izomere tiokarbohidrazona su dati u prilogu ove disertacije (Tabele P4a i P4b).



Slika 4.28a. HOMO i LUMO molekulske orbitale derivata TCH 1–9 u DMSO-u



Slika 4.28b. HOMO i LUMO molekulske orbitale derivata TCH 10–18 u DMSO-u

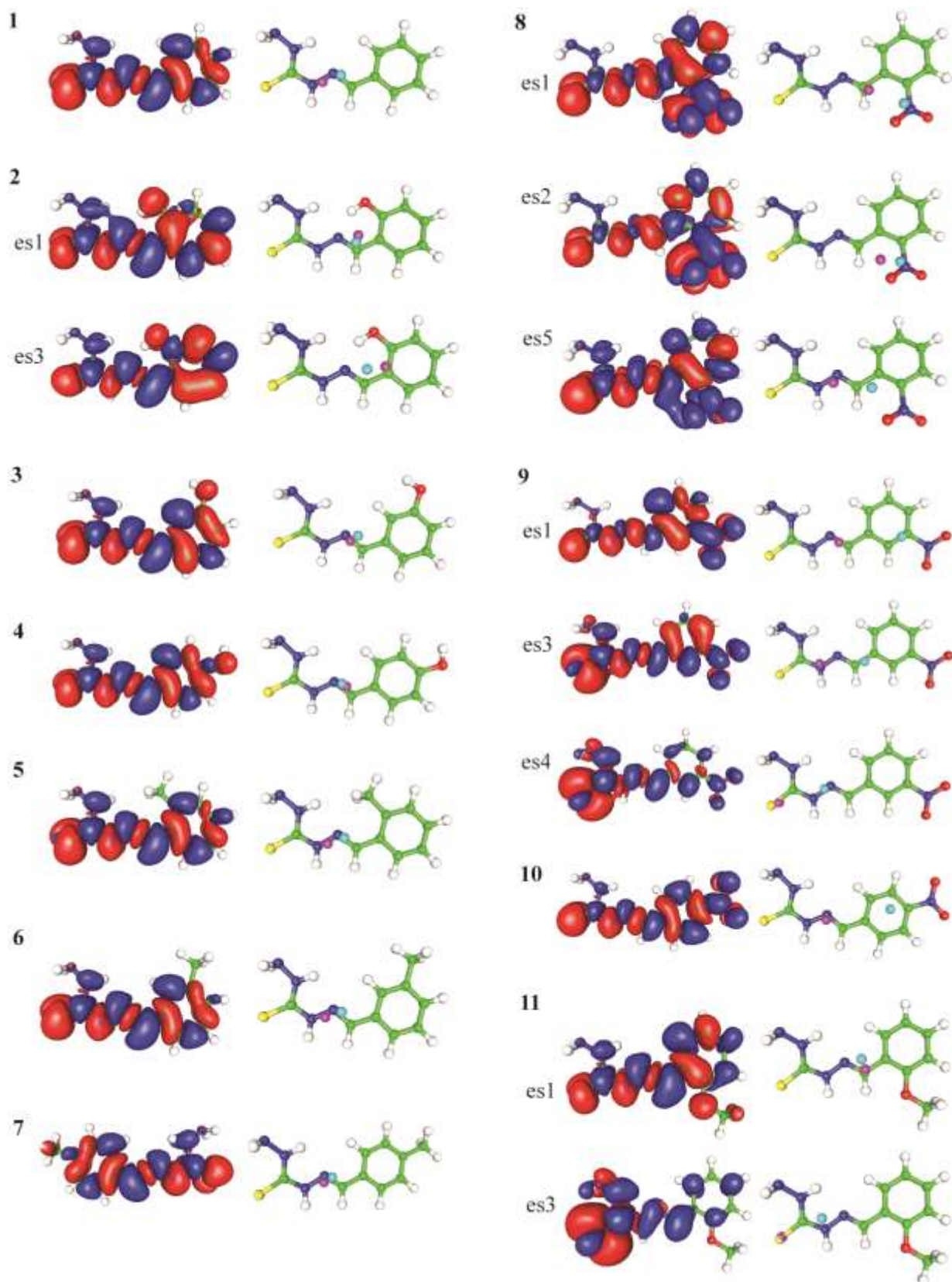
Tabela 4.28. Rezultati TD-DFT proračuna u DMSO-u za jedinjenja TCH 1–18

Jed.	e.s.	Energija (eV)	Oscilatorna snaga	Pobuđivanje	CI Koeficijent ekspanzije	%	D _{CT} (e)	Q _{CT} (Å)
TCH 1	1	4,2049	1,0835	HOMO → LUMO	0,67896	92,2	1,118	0,502
	1	4,0016	0,7637	HOMO → LUMO	0,67931	92,3	0,464	0,569
TCH 2	3	4,6300	0,3144	HOMO-2 → LUMO	0,60260	72,6	1,034	0,522
				HOMO → LUMO+1	0,22083	9,8		
				HOMO-3 → LUMO	-0,18142	6,6		
TCH 3	1	4,1501	1,0597	HOMO → LUMO	0,68028	92,6	0,541	0,537
TCH 4	1	4,1153	1,1232	HOMO → LUMO	0,68702	94,4	0,287	0,518
TCH 5	1	4,2512	1,0797	HOMO → LUMO	0,67779	91,9	1,012	0,505
TCH 6	1	4,1878	1,0922	HOMO → LUMO	0,68026	92,6	0,961	0,503
TCH 7	1	4,1611	1,1828	HOMO → LUMO	0,68406	93,6	0,581	0,501
				HOMO → LUMO	0,50898	51,8	2,127	0,609
				HOMO-7 → LUMO	-0,24383	11,9		
				HOMO-2 → LUMO	0,21438	9,2		
TCH 8	2	3,9637	0,1984	HOMO → LUMO	0,36909	27,2	1,133	0,665
				HOMO-7 → LUMO	0,36528	26,7		
				HOMO-3 → LUMO	0,32840	21,6		
				HOMO-6 → LUMO	0,17419	6,1		
				HOMO → LUMO+1	0,61190	74,9		
				HOMO-2 → LUMO+1	0,19210	7,4		
TCH 9	1	3,9797	0,3564	HOMO → LUMO	0,57491	66,1	3,897	0,577
				HOMO → LUMO+1	0,22471	10,1		
				HOMO-2 → LUMO	-0,21999	9,7		
				HOMO → LUMO+1	0,52795	55,7		
	3	4,3281	0,5208	HOMO-1 → LUMO+1	-0,24406	11,9	2,916	0,603
				HOMO-1 → LUMO+3	0,17963	6,5		
				HOMO-1 → LUMO+1	0,46425	43,1		
				HOMO-1 → LUMO+3	-0,31082	19,3		
4	4,3722	0,2179	HOMO → LUMO+1	0,28984	16,8	2,959	0,715	
			HOMO-1 → LUMO	0,19664	7,7			
			HOMO-1 → LUMO+2	-0,16278	5,3			
			HOMO → LUMO	0,62254	77,5			
TCH 10	1	3,7596	1,0824	HOMO-2 → LUMO	-0,21336	9,1	4,051	0,543
				HOMO → LUMO+1	0,17633	6,2		
TCH 11	3	4,0142	0,9439	HOMO → LUMO	0,68226	93,1	0,642	0,549
				HOMO-3 → LUMO	0,55937	62,6		
				HOMO-2 → LUMO	0,25107	12,6		
				HOMO-2 → LUMO+1	-0,18143	6,6		
TCH 12	3	4,6878	0,1359	HOMO → LUMO+2	-0,17891	6,4	2,534	0,835
				HOMO → LUMO	0,68089	92,7		
				HOMO → LUMO	0,68089	92,7		
TCH 13	1	4,1353	1,0386	HOMO → LUMO	0,68089	92,7	0,346	0,536
TCH 14	1	4,0722	1,1523	HOMO → LUMO	0,68745	94,5	0,411	0,518
TCH 15	1	4,1701	1,0799	HOMO → LUMO	0,67340	90,7	1,466	0,510
TCH 16	1	4,1134	1,2083	HOMO → LUMO	0,67994	92,5	1,018	0,500
TCH 17	1	4,1669	1,0828	HOMO → LUMO	0,67326	90,7	1,453	0,510
TCH 18	1	4,0944	1,2522	HOMO → LUMO	0,68037	92,6	0,908	0,501
TCH 18	1	4,2026	1,0749	HOMO → LUMO	0,68046	92,6	0,904	0,510

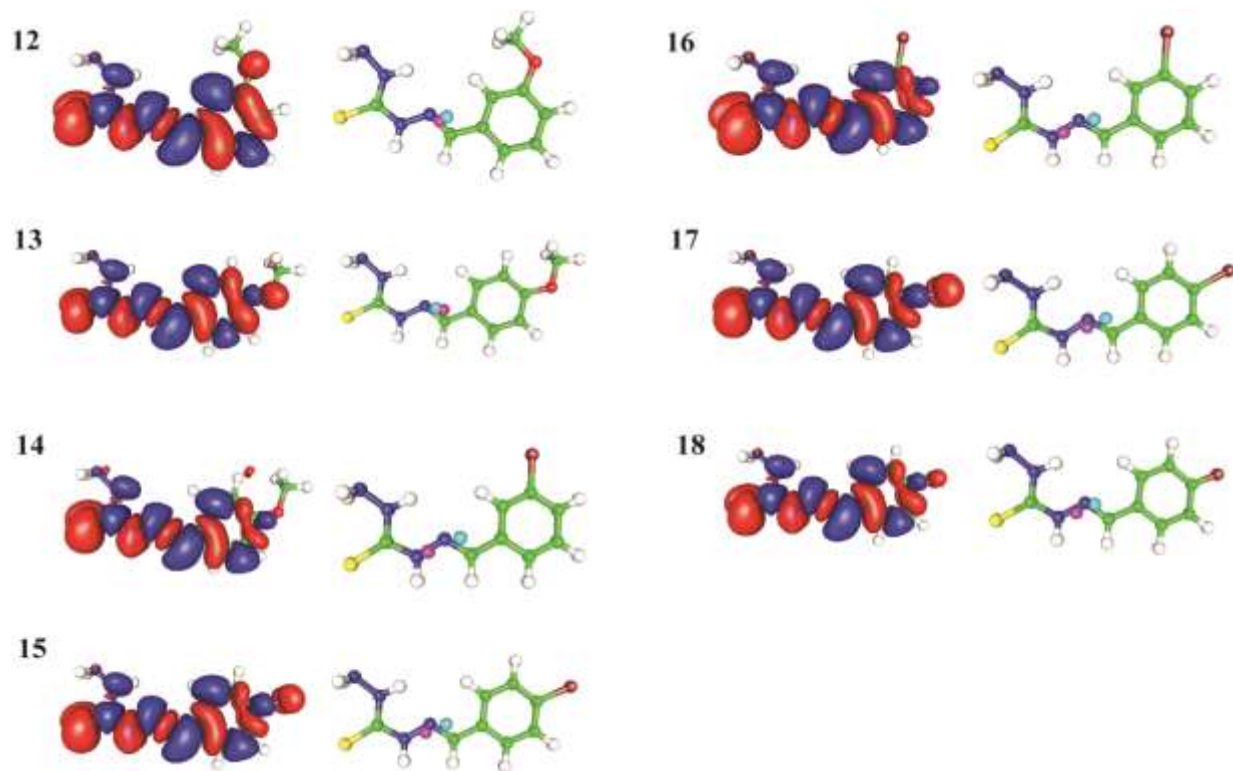
Na osnovu podataka prikazanih u Tabeli 4.28. se može zaključiti da kod većine jedinjenja (**TCH 1, 3–7, 12–18**) prvom ekscitovanom stanju odgovara prelaz iz HOMO u LUMO orbitalu (90,7–94,5%). Derivatima **TCH 2** i **TCH 11** odgovaraju dva ekscitovana stanja, ali su kod oba jedinjenja oscilatorne snage 1 e.s. izraženije, te je prvo ekscitovano stanje dominantno, a kod njega je zastupljen HOMO→LUMO prelaz u procentima od 92,3% i 93,1%, respektivno. Kod jedinjenja **TCH 10** prvom ekscitovanom stanju, pored HOMO→LUMO prelaza (77,5%) doprinos daju i HOMO-2 → LUMO (9,1%) i HOMO → LUMO+1 (6,2%) prelazi. Kao i kod derivata karbohidrazona i ovde izuzetke predstavljaju jedinjenja sa nitro grupom (**TCH 8** i **9**). Kod oba se javljaju tri ekscitovana stanja, a HOMO→LUMO prelazi su izraženi u značajno manjem procentu i prati ih mnoštvo dodatnih pobuđenih stanja.

Na Slikama 4.28a. i 4.28b. gde su grafički prikazani prelazi za svako jedinjenje, uočava se ponovo da je gustina naelektrisanja raspoređena preko C8, N3 i N4 atoma i benzenovog prstena tiokarbohidrazona. Kod derivata **TCH 8** i **9**, koji predstavljaju izuzetke, elektronska gustina je uglavnom lokalizovana na nitro grupi.

Kvantifikacija intramolekulskog prenosa naelektrisanja kod derivata tio serije je izražena parametrima D_{CT} i Q_{CT} prikazanim u Tabeli 4.28. Pored ovih vrednosti koje su uglavnom male, sama ravnomerna raspodela elektronske gustine kod većine derivata ukazuje na nizak stepen ICT. Značajniji intramolekulski prenos naelektrisanja se uočava samo kod jedinjenja **TCH 8–11**. Baricentri ovih jedinjenja su međusobno najviše udaljeni i postoji prenos naelektrisanja od 0,609 e⁻ preko 2,127 Å za jedinjenje **TCH 8**, zatim 0,577 e⁻ preko 3,897 Å za **TCH 9**, 0,543 e⁻ preko 4,051 Å kod **TCH 10** i 0,835 e⁻ preko 2,534 Å kod derivata **TCH 11**. Sve navedeno prikazano je i na Slikama 4.29a. i 4.29b.



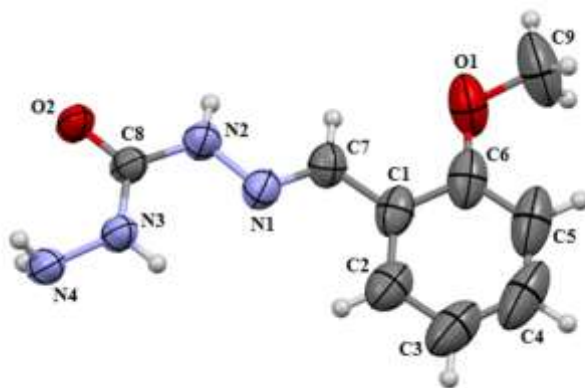
Slika 4.29a. ICT procesi za E izomere derivata TCH 1–11



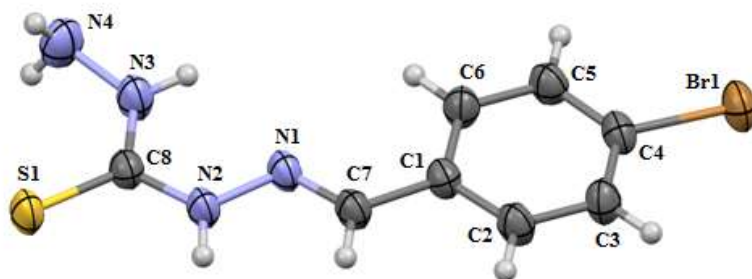
Slika 4.29b. ICT procesi za *E* izomere derivata **TCH 12–18**

4.4. Rendgenska strukturna analiza dobijenih jedinjenja

Radi još potpunije karakterizacije neki od sintetisanih derivata su uspešno ispitani i rendgenskom strukturnom analizom. Jedinjenja **CH 11** i **TCH 17** su dobijena u formi monokristala, prekrizacijom u odgovarajućem rastvaraču i sporim uparavanjem. Njihove molekulske strukture su prikazane na Slikama 4.30. i 4.31., dok su u Tabeli 4.29. izražene dužine odabranih veza i vrednosti uglova koje te veze međusobno zaklapaju.



Slika 4.30. Struktura derivata monokarbohidrazona **CH 11**



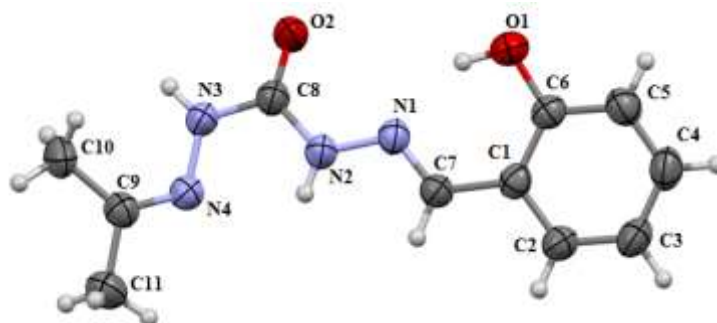
Slika 4.31. Struktura tiokarbohidrazonskog derivata **TCH 17**

Tabela 4.29. Dužine odabranih veza i vrednosti uglova za jedinjenja **CH 11** i **TCH 17**

Veza	Dužina veze, Å		Veza	Ugao, °	
	CH 11	TCH 17		CH 11	TCH 17
C7–N1	1,272 (2)	1,275 (3)	N4–N3–C8	121,0 (1)	122,9 (2)
N2–C8	1,362 (2)	1,344 (3)	N3–C8–O2 (S1)	123,2 (1)	123,5 (2)
C8–O2/S1	1,237 (1)	1,681 (2)	(S1) O2–C8–N2	119,7 (1)	120,4 (1)
C8–N3	1,334 (2)	1,335 (3)	C8–N2–N1	119,5 (1)	120,0 (2)
C6–O1	1,368 (2)	–	N2–N1–C7	115,7 (1)	115,2 (2)
O1–C9	1,420 (3)	–	C7–C1–C6	119,3 (1)	118,0 (2)
C4–Br1	–	1,899 (2)	C6–O1–C9	119,1 (2)	–

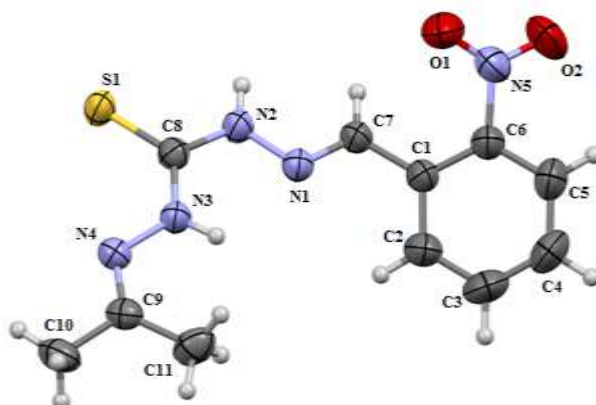
Vrednosti dužina C7–N1 veze u oba jedinjenja, kao i C8–O2/S1 veza ukazuju na postojanje lokalizovanih dvostrukih veza između ovih atoma, dok su C8–N2 i C8–N3 veze usled delokalizacije duže od dvostrukih (1,29 Å), a kraće od jednostrukih veza (1,47 Å). U strukturi **CH 11**, dužine veza koje atom kiseonika O1 metoksi grupe gradi sa susednim C atomima nisu ekvivalentne, pri čemu je veza sa atomom ugljenika C6 iz benzenovog prstena kraća za 0,05 Å. O velikoj sličnosti struktura jedinjenja **CH 11** i **TCH 17** svedoči činjenica da se jedine značajne razlike u vrednostima geometrijskih parametara uočavaju među atomima sa različitim supstituentima (Tabela 4.29.). Treba istaći da najmanji ugao sa susednim atomima gradi neprotonovani atom azota N1, dok su uglovi oko protonovanih N2 i N3 veći i iznose oko 120° ili više.

U okviru rendgenske strukturne analize derivata mono(tio)karbohidrazona, u cilju dobijanja monokristala sporim uparavanjem, ispitivana je rastvorljivost odabranih jedinjenja u nekoliko rastvarača različitih svojstava (voda, metanol, etanol, aceton, ACN, DMF). Jedinjenja **CH 2** i **TCH 8** su pokazala dobru rastvorljivost jedino u acetonu. Rendgenskom strukturnom analizom proizvoda dobijenih uparavanjem rezultujućih rastvora je pokazano da je razlog za dobru rastvorljivost u acetonu ustvari hemijska reakcija kondenzacije. Naime, za slobodan kraj mono(tio)karbohidrazona, odnosno za amino grupu, vezuje se atom ugljenika keto grupe acetona, pri čemu se formiraju asimetrični bis(tio)karbohidrazoni. Na ovaj način su dobijena dva novosintetisana jedinjenja (**CH 2A** i **TCH 8A**) u formi monokristala.* Tačke topljenja su zabeležene na već opisan način, a iznosile su 195 °C za karbohidrazonski i 230 °C za tiokarbohidrazonski derivat. Potvrda strukture novosintetisanih jedinjenja je dobijena rendgenskom strukturnom analizom, a prostorni rasporedi atoma ova dva molekula su prikazani na Slikama 4.32. i 4.33.



Slika 4.32. Struktura jedinjenja **CH 2A**

*Količina od 0,5 mmol čvrste supstance (**CH 2** i **TCH 8**) je prelivena sa 20 cm³ acetona uz dodatak par kapi sirćetne kiseline kao katalizatora reakcije. Dobijene smeše su se uz kratko zagrevanje u potpunosti rastvorile. Monokristali jedinjenja **CH 2A** i **TCH 8A** su dobijeni sporim uparavanjem rastvora na sobnoj temperaturi.

Slika 4.33. Struktura jedinjenja **TCH 8A**

U Tabeli 4.30. su date dužine izabranih veza, kao i vrednosti uglova koje ove veze međusobno zaklapaju. Vrednosti dužina C7–N1 veze u oba jedinjenja, kao i C8–O2/S1 veza ukazuju na postojanje lokalizovanih dvostrukih veza među ovim atomima, dok su C8–N2 i C8–N3 veze usled delokalizacije duže od dvostrukih (1,29 Å), a kraće od jednostrukih veza (1,47 Å).

Kao i kod dve prethodno opisane strukture (**CH 11** i **TCH 17**) veze C8–N2 i C8–N3 imaju vrednosti dužina između onih karakterističnih za jednostruku i lokalizovanu dvostruku vezu, a C7–N1 veza je dvostruka. Pored ove, kondenzacijom sa acetonom, nastala N4–C9 veza ima dužinu koja takođe odgovara dvostrukoj vezi. Interesantno je istaći da su u strukturi **TCH 8A** obe N–O veze u nitro grupi približno jednake dužine, što je posledica nepostojanja vodoničnih veza u kojima bi atomi kiseonika ove grupe imali ulogu vodonik-akceptora.

Komparativnom analizom vrednosti uglova u strukturama **CH 2A** i **TCH 8A**, kao i u **CH 11** i **TCH 17**, se uočava da je kod kondenzacionih proizvoda sa acetonom ugao N4–N3–C8 nešto manji u poređenju sa ostalim dvema strukturama, dok su vrednosti ostalih uglova približno jednake.

Tabela 4.30. Dužine odabranih veza i vrednosti uglova za jedinjenja **CH 2A** i **TCH 8A**

Veza	Dužina veze, Å		Veza	Ugao, °	
	CH 2A	TCH 8A		CH 2A	TCH 8A
C6–O1/N5	1,359 (2)	1,469 (2)	C9–N4–N3	117,4(1)	115,3(1)
C7–N1	1,274 (2)	1,268 (2)	N4–N3–C8	118,3(1)	121,8(1)
N2–C8	1,360 (2)	1,352 (2)	C8–N2–N1	119,2(1)	119,4(1)
C8–O2/S1	1,224 (2)	1,677 (2)	N2–N1–C7	116,4(1)	115,9(1)
C8–N3	1,358 (2)	1,340 (2)			
N4–C9	1,273 (2)	1,280 (2)			
N5–O1	–	1,220 (3)			
N5–O2	–	1,217 (3)			

U Tabeli 4.31. su date vrednosti torzionih uglova na osnovu kojih se može izvesti zaključak o odstupanju dobijenih struktura od planarnosti.

Tabela 4.31. Vrednosti odabranih torzionih uglova u svim dobijenim strukturama

Veza	Torzioni ugao, τ°			
	CH 11	TCH 17	CH 2A	TCH 8A
C7–N1–N2–C8	172,0 (1)	176,3 (2)	–173,5 (1)	178,4 (1)
N2–C8–N3–N4	–174,3 (1)	–171,4 (2)	–6,2 (2)	–178,0 (1)
C6–C1–C7–N1	–168,9 (1)	–179,2 (2)	8,9 (2)	–156,9 (2)
C8–N3–N4–C9	–	–	165,6 (1)	–179,7 (1)
C1–C6–N5–O2	–	–	–	–151,2 (2)

Kako se na osnovu vrednosti ovih uglova može videti, od dve (tio)karbohidrazonske strukture, **CH 11** značajnije odstupa od planarnosti, pri čemu je naizraženije uvijanje oko C1–C7 veze (u skladu sa teorijskim proračunima, Tabela 4.24.) dok je u strukturi **TCH 17** do najvećeg uvijanja došlo na slobodnom hidrazonskom kraju. U strukturi **CH 2A** usled kondenzacije sa molekulom acetona, do najznačajnijeg uvijanja je došlo oko N3–N4 veze. Nasuprot tome, u strukturi **TCH 8A** je došlo do uvijanja benzenovog prstena, što je omogućilo izraženiju planarnost ostatka molekula. Osim toga, u ovoj strukturi došlo je i do uvijanja oko C6–N5 veze, zbog sternih ograničenja usled prisustva nitro grupe na atomu C6 iz prstena.

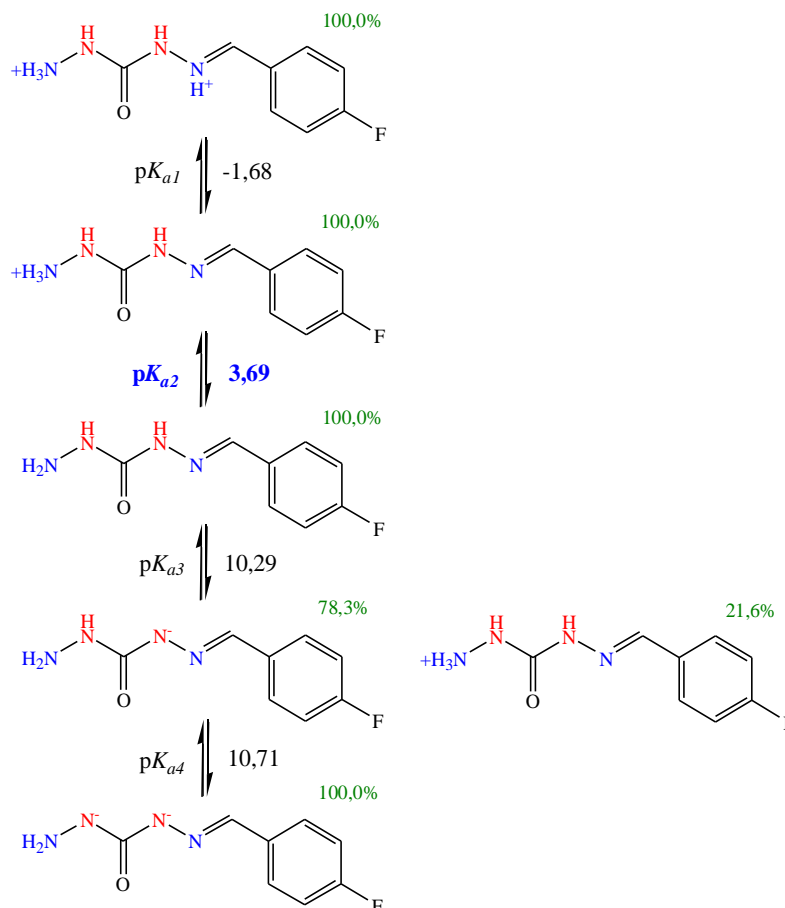
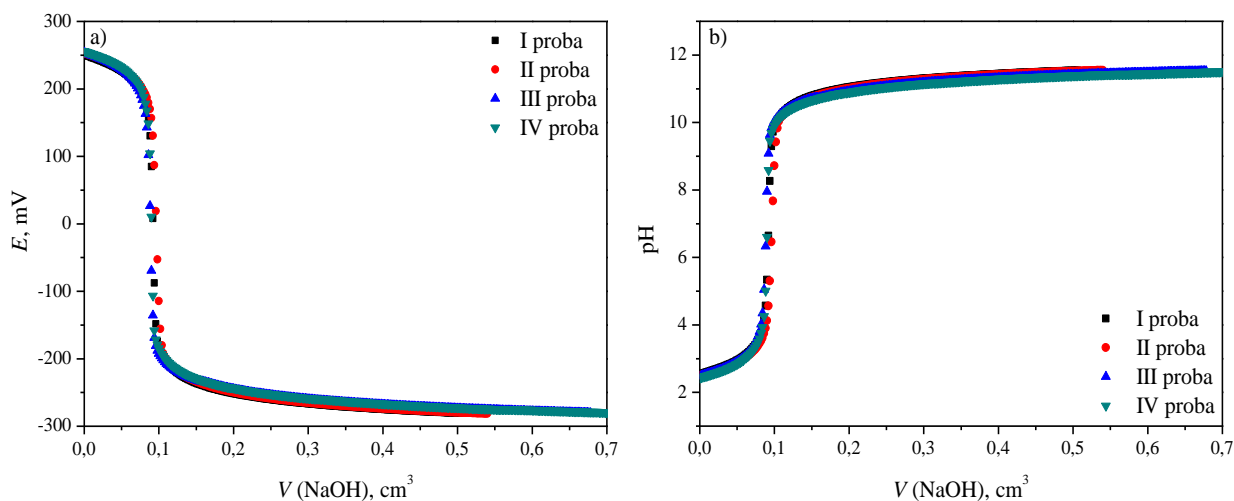
Važno je istaći da je u strukturi **CH 2A**, zahvaljujući postojanju intramolekulske vodonične veze O1–H1...N1, dobijena konformacija koja bi bila pogodna za koordinaciju, dok u ostalim strukturama to nije slučaj. Stoga se može zaključiti da bi za dalja ispitivanja, odnosno ispitivanja kompleksirajućih sposobnosti ovih jedinjenja, najbolji kandidat bio upravo derivat **CH 2A**.

4.5. Određivanje jonizacionih konstanti derivata (tio)karbohidrazona

Određivanje važnih fizičko-hemijskih parametara poput stepena jonizacije (pK_a), rastvorljivosti ($\log S$), lipofilnosti ($\log P$) itd. se vrši još u ranoj fazi ispitivanja novih potencijalnih lekova radi lakšeg određivanja njihove dalje primene. Na primer, procesi kojima lek podleže od momenta unosa do eliminacije iz organizma mogu zavisi od oblika u kome se on nalazi u rastvoru. Poznavanje vrednosti kiselinskih konstanti jedinjenja omogućava izračunavanje raspodele čestica u zavisnosti od pH vrednosti rastvora. U današnje vreme, upotrebom računarske tehnike, pK_a vrednosti je moguće predvideti različitim programima. Neretko se računski dobijene vrednosti u velikoj meri razlikuju od stvarnih vrednosti, pa je značajno baze podataka programa za predikciju upotpunjavati eksperimentalno određenim vrednostima pK_a većeg broja molekula i na taj način postići tačnije predviđanje.

U ovom delu, metodom potenciometrijskih titracija, su određene jonizacione konstante derivata mono(tio)karbohidrazona. Kako su skoro sva ispitivana jedinjenja slabo rastvorna u vodi, određivanja su vršena u smeši metanola i vode (1:1), u opsegu pH vrednosti od 2,50 do 12,20. Pre samog eksperimentalnog određivanja su izvršene predikcije kiselinskih konstanti na osnovu strukture, pomoću programa *ADMET Predictor*.²⁵⁷ Softver uzima u obzir sva moguća mesta jonizacije, nezavisno od realne skale pH vrednosti i daje dobar redosled protonovanja/deprotonovanja, kao i verovatnoću postojanja odgovarajućih oblika ispitivanog jedinjenja u zavisnosti od vrednosti pK_a . Predikcijama određene vrednosti su od velikog značaja jer se pomoću njih jednostavnije podešavaju eksperimentalni parametri za titraciju, ali i modeli koji se prave za analizu podataka i dobijanje pK_a vrednosti u *HQ2008*. Primer šeme mesta protonacije jednog derivata monokarbohidrazona (**CH 18**) dobijene pomenutim programom je prikazan na Slici 4.34. Kako za potenciometrijska određivanja važi pravilo $pK_a > -\log c^{190}$ (gde c predstavlja koncentraciju ispitivanog jedinjenja) ekperimentalnim putem se precizno mogu odrediti samo pK_a vrednosti za koje je ispunjen ovaj uslov.

Sve ispitivane supstance su pripremane rastvaranjem tačno odmerene mase supstance u metanolu i razblaživanjem 0,2 M rastvorom kalijum-hlorida u odnosu 1:1, tako da koncentracija ispitivanog jedinjenja bude reda veličine $5 \cdot 10^{-4}$ mol dm^{-3} . Pri ovim uslovima i koncentraciji slabu rastvorljivost je pokazalo nekoliko jedinjenja (**CH 7, 9, 10, 14 i 16**, kao i **TCH 9, 10 i 16**), stoga njihove jonizacione konstante nisu određene. Na Slici 4.35. su prikazane titracione krive dobijene pri titraciji jedinjenja **CH 18**.

Slika 4.34. Šema protonacije jedinjenja **CH 18** (ADMET predictor²⁵⁷)Slika 4.35. Titracione krive derivata **CH 18** (a – promena potencijala u zavisnosti od dodate zapremine titracionog sredstva, b – promena pH vrednosti u zavisnosti od dodate zapremine titracionog sredstva)

Sa Slike 4.34. se može uočiti da za dato jedinjenje program predviđa četiri $\text{p}K_a$. Uzimajući u obzir činjenice da staklena elektroda ne može da meri pH vrednost u izrazito

kiselim rastvorima (donja granica pH je 1,5–1,8) i da vrednosti amidnih pK_a nisu ispod 11 (iz oblika titracionih krivih se jasno vidi da na višim pH vrednostima nema disocijacije), a poštujući već navedeno pravilo ($pK_a > -\log c$), eksperimentalno je određena samo druga kiselinska konstanta ($pK_{a2} = 3,69$). Po istom principu su urađena ispitivanja za sva ostala jedinjenja sa izuzetkom kod derivata koji imaju hidroksilnu grupu na benzenovom prstenu (**CH 2–4** i **TCH 2–4**) gde je uspešno određena i pK_{a3} kojom je opisana deprotonacija fenolne grupe. Uzimajući u obzir činjenice da su strukture sintetisanih derivata dve serije međusobno analogne i da je uticaj funkcionalne grupe prisutne na C8 atomu (=O ili =S) na vrednosti pK_a praktično zanemarljiv, predikcije su urađene samo za jedinjenja iz serije monokarbohidrazona. Na osnovu izračunatih teorijskih vrednosti su podešeni uslovi titracija i potencimetrijski su određene kiselinske konstante jedinjenja obe serije. Dobijeni eksperimentalni podaci (Tabele P4.1.1. – P4.1.15. i P4.2.1. – P4.2.17.) su obrađeni pomoću softverskog paketa *HYPERQUAD 2008*,¹⁸⁹ a rezultati dobijenih pK_a vrednosti mono(tio)karbohidrazona su prikazani u Tabeli 4.32.

Tabela 4.32. Predviđene i eksperimentalno određene pK_a vrednosti ispitivanih derivata

Jedinjenje	Predviđene pK_a	Eksperimentalne $pK_a (\pm \sigma)$	
		CH	TCH
1	3,67	3,69 \pm 0,04	3,49 \pm 0,05
2 ³⁰	3,51	3,44 \pm 0,05	3,63 \pm 0,07
	8,94	9,38 \pm 0,05	9,18 \pm 0,08
3	3,52	3,51 \pm 0,08	3,74 \pm 0,09
	9,11	10,35 \pm 0,09	9,86 \pm 0,07
4	3,73	3,97 \pm 0,08	3,62 \pm 0,07
	9,00	9,10 \pm 0,10	10,37 \pm 0,11
5	3,75	3,36 \pm 0,11	3,82 \pm 0,04
6	3,79	3,36 \pm 0,04	3,64 \pm 0,03
7	3,80	–	3,67 \pm 0,06
8	3,07	3,89 \pm 0,11	3,30 \pm 0,27
9	3,21	–	–
10	3,18	–	–
11	3,73	3,57 \pm 0,03	2,90 \pm 0,09
12	3,71	3,87 \pm 0,03	3,63 \pm 0,03
13	3,81	3,65 \pm 0,07	2,96 \pm 0,10
14	3,26	–	3,71 \pm 0,02
15	3,31	3,41 \pm 0,05	3,65 \pm 0,01
16	3,53	–	–
17	3,59	3,67 \pm 0,03	3,48 \pm 0,04
18	3,69	3,75 \pm 0,07	3,77 \pm 0,03
19	3,24	3,59 \pm 0,05	3,44 \pm 0,06
20	4,00	4,07 \pm 0,09	4,20 \pm 0,11

– jedinjenje nerastvorno u smeši metanol:voda (1:1)

Vrednosti eksperimentalno dobijenih kiselinskih konstanti slobodne amino grupe ($\text{NH}_2/\text{NH}_3^+$) mono(tio)karbohidrazona su pokazale dobro slaganje sa predviđenim $\text{p}K_a$ vrednostima. Kao što se iz Tabele 4.32. može videti, za derivate monokarbohidrazona $\text{p}K_a$ vrednosti se kreću u opsegu 3,36–3,87, a za jedinjenja monotiokarbohidrazona u opsegu 3,30–3,82. Posmatrajući rezultate u okviru jedne serije jedinjenja se može zaključiti da vrsta i položaj supstituenta na benzenovom prstenu nemaju velikog uticaja na promenu vrednosti jonizacionih konstanti. Ova pojava se objašnjava činjenicom da zbog velike udaljenosti supstituenta od jonizacionog centra dolazi do slabljenja njegovog efekta. Izuzetak su jedinjenja **TCH 11** i **13** (supstituent metoksi grupa) kod kojih su vrednosti konstanti nešto niže od predviđenih i iznose 2,90, odnosno 2,96. Takođe, poredeći međusobno analogne derivate, potvrđuje se prethodno izneta pretpostavka da prisustvo keto ili tiono grupe na C8 atomu ne dovodi do značajnijih promena u vrednostima $\text{p}K_a$.

Jedinjenja **CH 19**, **20**, **TCH 19** i **20** se izdvajaju od ostalih svojim strukturama jer umesto benzenovog prstena u sastavu imaju piridinski ostatak. Derivati sa bromom (**CH** i **TCH 19**) su ipak pokazali slaganje sa vrednostima $\text{p}K_a$ ($\text{NH}_3^+/\text{NH}_2$) ostalih jedinjenja, dok su konstante kiselosti kod jedinjenja **CH** i **TCH 20** nešto veće u odnosu na obe serije i iznose 4,07, odnosno 4,20.

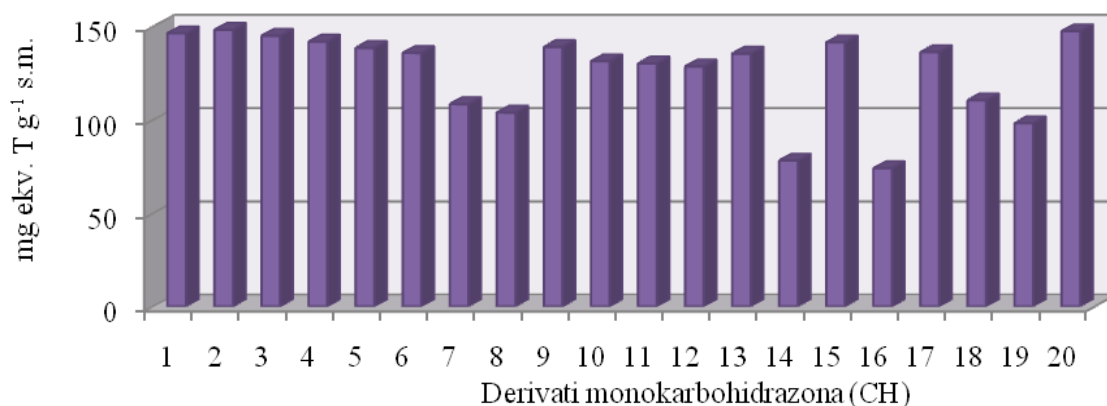
4.6. Rezultati ispitivanja antioksidativne aktivnosti (tio)karbohidrazona

Efikasnost nekog jedinjenja kao antioksidansa velikim delom može zavisi i od njegove strukture, položaja i vrste prisutnog supstituenta. Prethodna ispitivanja na polju antioksidativne aktivnosti novosintetisanih derivata (tio)karbohidrazona su pokazala da izuzetnu aktivnost imaju jedinjenja kod kojih su supstituenti halogeni elementi (poput hlora, broma, fluora itd.)^{77,258} kao i jedinjenja sa hidroksilnom i metoksi grupom.^{259,260,261} *Muglu*²⁵⁸ i saradnici su ispitivali antioksidativnu aktivnost novosintetisanih 1,5-bis(5-supstituisanih-2-oksoindolin-3-iliden) (tio)karbohidrazona i došli do zaključka da jedinjenja sa sumporom u svom sastavu ispoljavaju bolje IC₅₀ vrednosti (koncentracija pri kojoj je neutralisano 50% radikalskih vrsta). Poređenjem aktivnosti mono- i bis(tio)karbohidrazona, monosupstituisana jedinjenja su efikasnija, a razlog tome je doprinos NH-NH₂ grupe.²²

U ovom radu je ispitana antioksidativna aktivnost derivata mono(tio)karbohidrazona pomoću tri testa: DPPH, ABTS i FRAP, a rezultati istih su prikazani u nastavku, respektivno.

4.6.1. Rezultati DPPH testa za derivate mono(tio)karbohidrazona

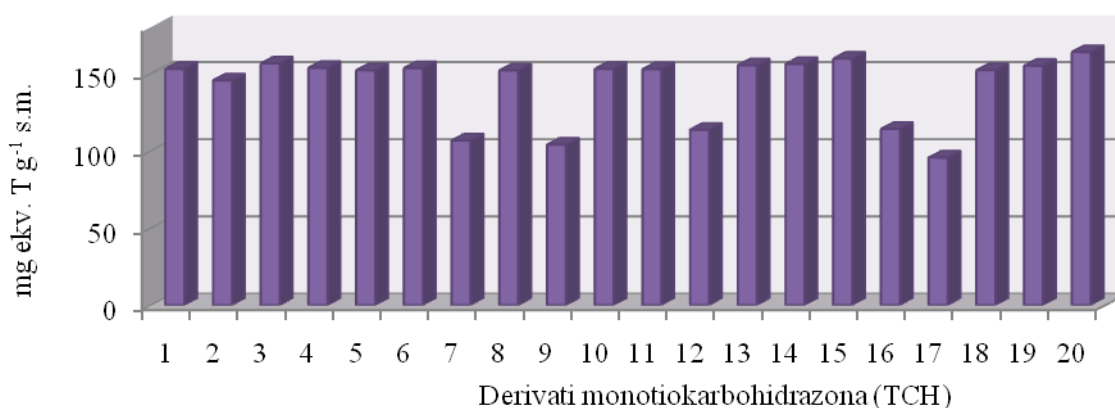
DPPH, odnosno 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikali, intenzivno ljubičaste boje, su u reakciji sa derivatima mono(tio)karbohidrazona odmah nakon mešanja menjali boju u žutu i bez predviđenog perioda inkubacije. Ova činjenica je već na samom početku eksperimenta navodila na izuzetnu antioksidativnu aktivnost ispitivanih jedinjenja. Merenjem apsorbancije na 515 nm su dobijene vrednosti za tri probe, dve kontrole i slepu probu, za svako jedinjenje. Na graficima koji slede (Slike 4.36. – 4.38.) predstavljeni su rezultati DPPH testa u vidu srednjih vrednosti tri merenja, za derivate monokarbohidrazona i monotiokarbohidrazona, respektivno, dok su dobijene vrednosti tabelarno date u prilogu ove disertacije (Tabela P5). Takođe, radi lakšeg poređenja vrednosti dobijenih DPPH testom, prikazan je i grafik sa rezultatima za obe serije.



Slika 4.36. Rezultati DPPH testa za derivate monokarbohidrazona (CH)

Sa Slike 4.36. se mogu uočiti visoke vrednosti mg ekvivalenta Trolox-a po gramu suve supstance, u rasponu od 74,05 do 148,19 (Tabela P5). U okviru serije monokarbohidrazona najveći antioksidativni potencijal su pokazali derivati koji imaju hidroksilnu grupu kao supstituent. Prvo u nizu jeste jedinjenje sa hidroksilnom grupom u *orto* položaju (CH 2), a nakon njega slede derivati sa istim supstittuentom u *meta* i *para* položajima (CH 3, CH 4), respektivno. Osim navedenih, dobrom aktivnošću se ističu i osnovno jedinjenje (CH 1), jedinjenje sa hetero atomom u benzenovom prstenu (CH 20), jedinjenja sa halogenim elementima kao supstittuentima (CH 15, CH 17), kao i jedinjenja sa metoksi grupom (CH 11–13). Kod jedinjenja sa hlorom i bromom kao supstittuentima, uočava se dvostruko veća aktivnost kada je supstittuent u *para* položaju u odnosu na *meta* položaj. Ovim se može potvrditi da osim vrste supstittuenta na antioksidativni potencijal ispitivanih derivata uticaj može imati i njegov položaj na benzenovom prstenu.

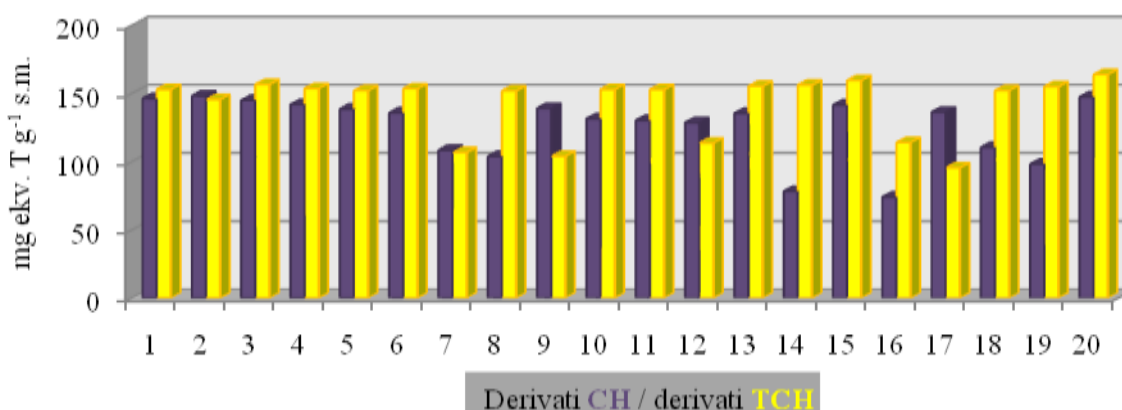
Na Slici 4.37. su prikazani rezultati DPPH testa za monotiokarbohidrazone.



Slika 4.37. Rezultati DPPH testa za derivate monotiokarbohidrazona (TCH)

Vrednosti mg ekvivalenta Trolox-a po gramu suve supstance u slučaju derivata tiokarbohidrazona su veće nego kod prethodne serije i kreću se od 95,50 do 163,85 (Tabela P5). Najveću antioksidativnu aktivnost pokazuju jedinjenja sa piridinskim prstenom (**TCH 19** i **20**). Prate ih derivati koji kao supstituente imaju hidroksilnu grupu (**TCH 2–4**), halogene elemente (u ovom slučaju hlor i fluor – **TCH 14, 15** i **18**) i metoksi grupu (**TCH 11** i **13**), kao i osnovno jedinjenje (**TCH 1**). Nešto slabiju aktivnost u odnosu na celu seriju su pokazali derivati sa bromom u *meta* i *para* položajima.

Na Slici 4.38., radi poređenja, u okviru jednog grafika su prikazani rezultati dobijeni za obe serije.

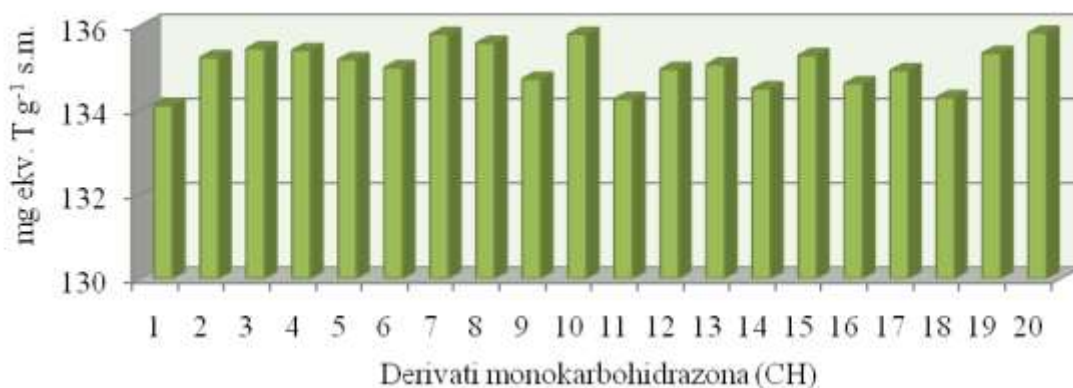


Slika 4.38. Poređenje dobijenih rezultata DPPH testa za karbo i tio seriju

Kada se direktno uporede rezultati DPPH testa dobijeni za obe serije, sa Slike 4.38. se može jasno videti dominantnija aktivnost monotiokarbohidrazona. Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima prethodno izvršenih ispitivanja i potvrđuju činjenicu da jedinjenja sa sumporom u svom sastavu pokazuju bolju antioksidativnu aktivnost u poređenju sa derivatima koji sadrže kiseonik. Molekuli koji imaju sumpor u svojoj strukturi su manje polarni, odnosno mogu lakše da prolaze kroz ćelijsku membranu.^{22,258}

4.6.2. Rezultati ABTS testa za derivate mono(tio)karbohidrazona

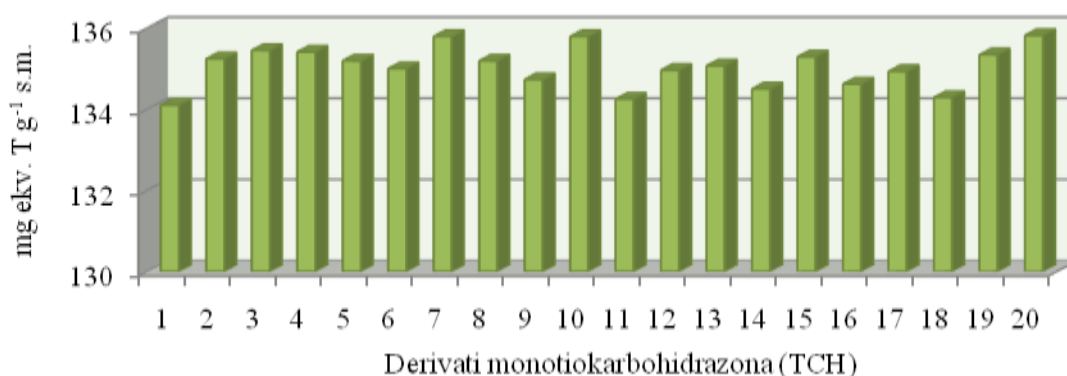
Antioksidativni potencijal derivata (tio)karbohidrazona je ispitan i pomoću ABTS testa. Rezultati dobijeni za jedinjenja monokarbohidrazona su prikazani na Slici 4.39. u vidu grafikona.



Slika 4.39. Rezultati ABTS testa za derivate monokarbohidrazona (CH)

Kapacitet „scavenger” aktivnosti je izražen kao i u prethodnom testu, u mg ekvivalenata Trolox-a po gramu suve supstance. Posmatranjem grafika na Slici 4.39. se može jasno uočiti da se primenom ovog testa ne dobija značajna razlika u aktivnosti derivata monokarbohidrazona. Dobijene vrednosti kreću se u opsegu od 134,28 do 135,67 mg ekv. T g⁻¹ s.m. (Tabela P6). Generalno gledano, sintetisana jedinjenja pokazuju odličan antioksidativni potencijal, ali zbog ovako male razlike u okviru jedne serije se može zaključiti da ABTS test nije dovoljno osetljiv za ispitivana jedinjenja.

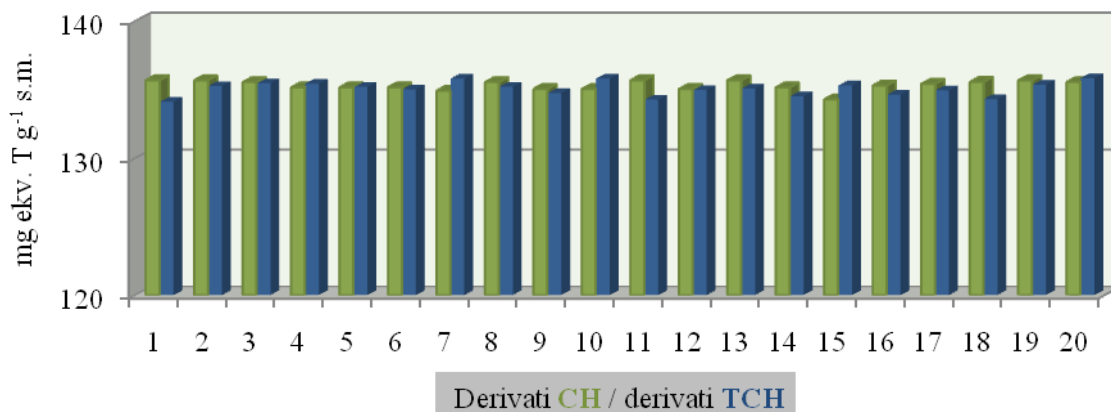
ABTS testom je ispitana aktivnost i druge sintetisane serije, derivata tiokarbohidrazona, a dobijeni rezultati su prikazani na Slici 4.40.



Slika 4.40. Rezultati ABTS testa za derivate tiokarbohidrazona (TCH)

Na Slici 4.40. je uočen praktično isti trend kao i kod jedinjenja monokarbohidrazona. Antioksidativna aktivnost ovih derivata je odlična i kreće se u opsegu od 134,10 do 135,82 mg ekv. T g⁻¹ s.m (Tabela P6), ali su međusobne razlike ponovo male i iz tog razloga neuporedive.

Radi pregleda rezultata dobijenih ABTS testom za dve serije, na Slici 4.41. je prikazan antioksidativni potencijal svih četrdeset derivata.



Slika 4.41. Poređenje dobijenih rezultata ABTS testa za karbo i tio seriju

Rezultati antioksidativne aktivnosti mono(tio)karbohidrazona dobijeni primenom ABTS testa pokazuju da obe serije jedinjenja imaju veliku i ujednačenu sposobnost „hvatanja” slobodnih radikala. Kako su razlike u aktivnosti u okviru istih serija izuzetno male (maksimalno 1,72 mg ekv. T g⁻¹ s.m.) na osnovu ABTS testa se ne može izvesti jasan zaključak o uticaju strukture na antioksidativni potencijal ispitivanih jedinjenja.

4.6.3. Rezultati FRAP testa za derivate mono(tio)karbohidrazona

Antioksidativni potencijal obe serije sintetisanih derivata je ispitan i ovim testom. Nakon inkubacije u trajanju od 6 minuta rastvori u mikrotitar ploči su imali izuzetno tamnu boju. Srednje vrednosti zabeleženih apsorbancija za sva jedinjenja su bile visoke i nalazile su se u opsegu od 3,03 do 3,94 mg ekv. AK g⁻¹ s.m. za derivate karbohidrazona, a od 1,44 do 3,67 mg ekv. AK g⁻¹ s.m. za jedinjenja tio serije. Ovako velike vrednosti apsorbancije su neuobičajene za FRAP test i bilo je jasno da se u rastvorima u bunarčićima odigrava neka sporedna reakcija. Ranijim ispitivanjima kompleksirajućih osobina derivata (tio)karbohidrazona sa jonima metala među kojima su se nalazili i gvožđe(II) i gvožđe(III), dobijani su proizvodi izuzetno tamne boje što je ukazivalo na stvaranje kompleksa sa ovim jonima. Reakcije su se čak odvijale i tribohemijski (bez prisustva rastvarača). Kako su ispitivanja bila samo preliminarna, ne postoji potvrda o sastavu i strukturi ovih proizvoda. Na Slici 4.42. su prikazani proizvodi dobijeni u

reakciji gvožđa(III) sa jedinjenjem **CH 1** u prisustvu rastvarača (Slika 4.42a.) i bez njega (Slika 4.42b.)



Slika 4.42. Proizvodi reakcija soli gvožđa(III) sa derivatom **CH 1**:
a) u prisustvu rastvarača; b) tribohemijski

Ova preliminarna ispitivanja i dobijeni rezultati FRAP testa navode na sledeći zaključak: u reakciji sa jonima gvožđa, derivati mono(tio)karbohidrazona daju jedinjenja (komplekse) izuzetno tamne boje koja apsorbuju na talasnoj dužini određivanja i tako interferiraju, dajući izuzetno visoke vrednosti kod FRAP testa. Iz tog razloga određivanje antioksidativne aktivnosti ovih derivata uz pomoć FRAP testa nije adekvatno.

4.7. Rezultati ispitivanja antimikrobne aktivnosti (tio)karbohidrazona

U ovom radu je mikrodilucionom metodom ispitana aktivnost četrdeset jedinjenja mono(tio)karbohidrazona na dva soja bakterija: Gram pozitivne – *Staphylococcus aureus* i Gram negativne – *Escherichia coli*. Rezultati ispitivanja anti-*S. aureus* aktivnosti su dati u Tabeli 4.33.

Tabela 4.33. MIC vrednosti ispitivanih jedinjenja ($\mu\text{g cm}^{-3}$) na *S. aureus* ATCC 25923

Jedinjenje	MIC	Jedinjenje	MIC
CH 1	> 128	TCH 1	> 128
CH 2	> 128	TCH 2	64
CH 3	> 128	TCH 3	64
CH 4	> 128	TCH 4	128
CH 5	128	TCH 5	32
CH 6	> 128	TCH 6	32
CH 7	> 128	TCH 7	32
CH 8	> 128	TCH 8	> 128
CH 9	> 128	TCH 9	> 128
CH 10	> 128	TCH 10	128
CH 11	> 128	TCH 11	64
CH 12	> 128	TCH 12	> 128
CH 13	> 128	TCH 13	> 128
CH 14	> 128	TCH 14	32
CH 15	> 128	TCH 15	16
CH 16	> 128	TCH 16	> 128
CH 17	64	TCH 17	> 128
CH 18	> 128	TCH 18	32
CH 19	> 128	TCH 19	128
CH 20	> 128	TCH 20	32

Na osnovu vrednosti prikazanih u Tabeli 4.33. se može izvesti zaključak o mnogo većoj aktivnosti jedinjenja monotiokarbohidrazona u odnosu na monokarbohidrazone. Od dvadeset jedinjenja karbohidrazona aktivnost pokazuju jedinjenja **CH 5** (MIC = 128 $\mu\text{g cm}^{-3}$) sa metil grupom u *orto* položaju i **CH 17** sa bromom kao supstituentom, takođe u *para* položaju (MIC = 64 $\mu\text{g cm}^{-3}$). Ostala jedinjenja karbo serije nisu pokazala aktivnost pri najvišoj testiranoj koncentraciji (128 $\mu\text{g cm}^{-3}$), te je njihova inhibicija rasta ove bakterije praktično zanemarljiva u poređenju sa konvencionalnim antibioticima. S druge strane, od dvadeset derivata tiokarbohidrazona dobru antimikrobnu aktivnost u opsegu koncentracija 16–128 $\mu\text{g cm}^{-3}$, je pokazalo trinaest jedinjenja. Od svih se ističe jedinjenje **TCH 15** sa MIC vrednošću od 16 $\mu\text{g cm}^{-3}$. Prate ga derivati **TCH 5–7, 14, 18 i 20** sa MIC od 32 $\mu\text{g cm}^{-3}$. Jedinjenja **TCH 2, 3 i**

11 su bila aktivna u koncentraciji $64 \mu\text{g cm}^{-3}$, dok derivati **TCH 4**, **10** i **19** deluju tek pri najvećoj ispitivanoj koncentraciji, $128 \mu\text{g cm}^{-3}$.

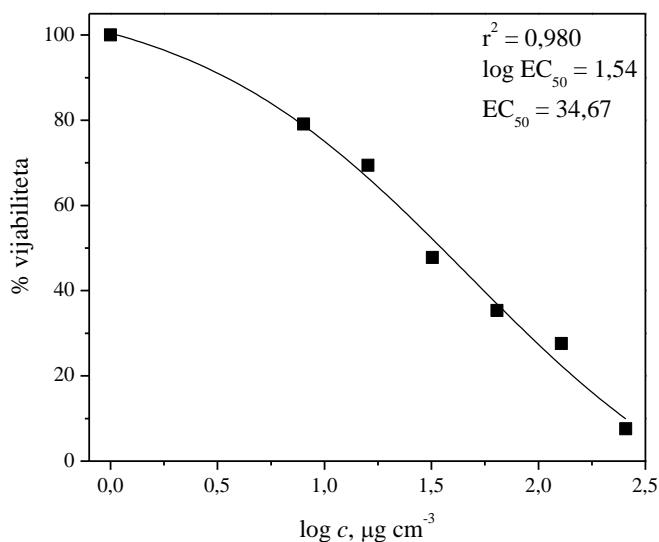
Do sada ispitani derivati na bazi (tio)karbohidrazona su pokazali dobru antimikrobnu aktivnost prema mnogim bakterijama i gljivama.^{23,77,262-265} Mnogo veća antimikrobna aktivnost derivata koji u svom sastavu imaju sumpor u odnosu na one kod kojih je prisutan kiseonik objašnjava se njihovom lipofilnošću. Jedinjenja monotiokarbohidrazona su lipofilnija, te na taj način mogu lakše proći kroz citoplazmatičnu membranu bakterija.^{263,266,267} Ova činjenica dovodi do zaključka da je tiono grupa ($>\text{C}=\text{S}$) najodgovornija za dobru aktivnost tiokarbohidrazona. Druga mogućnost je da se tiono grupa oksiduje pod dejstvom vodonik-peroksida koji nastaje u procesu respiracije bakterija i da nastaju reaktivniji produkti koji mogu inaktivirati različite procese u ćeliji i ispoljiti toksičnost.^{268,269} Kao i u nekim od prethodnih ispitivanja^{77,266} se uočava da najbolju antimikrobnu aktivnost pokazuju jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže halogene elemente – **TCH 14**, **15** i **18**. Ovoj grupi se pridružuju jedinjenja **TCH 5–7** koja na benzenovom prstenu imaju metil grupu u *o*-, *m*- i *p*-položaju, respektivno. Kako sva tri derivata imaju MIC vrednost $32 \mu\text{g cm}^{-3}$, može se zaključiti da položaj metil grupe nema uticaja na antimikrobnu aktivnost ovih jedinjenja. Derivat **TCH 20** takođe u svom sastavu sadrži metil grupu, u ovom slučaju vezanu za piridinski prsten i pokazuje aktivnost u istim granicama kao jedinjenja **TCH 5–7**. Inhibiciju rasta ispitivanog tipa bakterija u nešto većim koncentracijama pokazuju derivati **TCH 2** i **3** koji u *o*- i *m*-položajima benzenovog prstena imaju hidroksilnu grupu. Manju aktivnost u odnosu na pomenuta jedinjenja ima **TCH 4** kod kojeg se hidroksilna grupa nalazi u *para* položaju, što dovodi do zaključka da je ovaj strukturni raspored najnepovoljniji za aktivnost jedinjenja sa OH-grupom. Treba istaći da aktivnosti doprinosi i metoksi grupa, pošto derivat sa ovim supstituentom u *o*-položaju pokazuje aktivnost pri koncentraciji od $64 \mu\text{g cm}^{-3}$. Najslabije delovanje od trinaest jedinjenja koja su pokazala aktivnost, pored **TCH 4**, imaju 4-nitrobenzaldehyd i 6-brom-2-piridinkarbaldehyd tiokarbohidrazoni (**TCH 10** i **19**), delujući samo u najvećoj koncentraciji od $128 \mu\text{g cm}^{-3}$.

Kao što je već pomenuto, ispitana je aktivnost obe serije jedinjenja i na Gram negativnim bakterijama (*Escherichia coli*). Nijedno od četrdeset testiranih jedinjenja nije pokazalo antimikrobnu aktivnost pri najvišoj ispitivanoj koncentraciji. Ovakav rezultat nije iznenađenje jer veliki broj derivata pokazuje dobru aktivnost prema Gram pozitivnim, a ne deluje na Gram negativne bakterije.²⁶³ Ovo se objašnjava razlikom u sastavu omotača ove dve grupe bakterija: Gram pozitivne bakterije imaju debeo peptidoglikanski sloj i nemaju spoljašnju membranu, dok se Gram negativne odlikuju tankim peptidoglikanskim slojem i prisustvom spoljašnje

lipopolisaharidne membrane. Upravo ova membrana čini Gram negativne bakterije mnogo otpornijim na terapijske agense i antibiotike.^{263,270,271} Uzimajući u obzir navedene razlike u osjetljivosti, najverovatniji mehanizam delovanja ispitivanih jedinjenja je povezan sa narušavanjem strukture ili inhibicijom sinteze peptidoglikana. Druga mogućnost je da su ispitivana jedinjenja aktivna unutar ćelije i da je dobijeni rezultat posledica različite propustljivosti ćelijskog zida Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija za ova jedinjenja.

4.8. Rezultati ispitivanja citotoksičnosti mono(tio)karbohidrazona

U ovom radu, citotoksičnost derivata mono(tio)karbohidrazona je ispitana MTT testom, spektrofotometrijskom metodom, a dobijeni rezultati su predstavljeni EC_{50} vrednostima. Toksičnost je određena samo za one derivate koji su pokazali antimikrobnu aktivnost. Test je urađen u tri ponavljanja, a svaki eksperiment je izveden u tri probe. Koncentracije ispitivanih supstanci su dobijene dvostrukim razblaženjem počevši od $256 \mu\text{g cm}^{-3}$, pa do $8 \mu\text{g cm}^{-3}$. Procenti vijabiliteta korišćenih ćelija, za svako ispitano jedinjenje, su dobijeni primenom jednačine 3.3. i izraženi su kao srednja vrednost tri eksperimenta. U cilju izračunavanja EC_{50} vrednosti su izvršene korelacije između logaritmovanih vrednosti koncentracija ispitivanih jedinjenja i srednjih vrednosti procenata preživelih ćelija. Kao primer, na Slici 4.43. je prikazana korelacija dobijena za jedinjenje **TCH 2**.



Slika 4.43. Zavisnost procenta vijabiliteta ćelija od koncentracije ispitivanih supstanci

EC_{50} vrednosti se izračunavaju iz dobijenih sinusoidnih krivih dozne zavisnosti i predstavljaju koncentraciju ispitivane supstance pri kojoj umire 50% zdravih ćelija. Što su veće vrednosti EC_{50} ispitivano jedinjenje je manje toksično. U Tabeli 4.34. su prikazane vrednosti dobijene za derivate mono(tio)karbohidrazona.

Tabela 4.34. EC_{50} vrednosti za ispitivana jedinjenja

Jedinjenje	EC_{50} ($\mu\text{g cm}^{-3}$)	r^2
CH 5	97,72	0,971
CH 17	208,93	0,947
TCH 2	34,67	0,980
TCH 3	109,65	0,950
TCH 4	138,04	0,962
TCH 5	28,84	0,994
TCH 6	93,32	0,936
TCH 7	29,51	0,986
TCH 10	88,94	0,901
TCH 11	50,12	0,926
TCH 14	133,80	0,939
TCH 15	27,54	0,970
TCH 18	120,23	0,963
TCH 19	186,21	0,975
TCH 20	85,11	0,947

Analizom dobijenih rezultata prikazanih u Tabeli 4.34. se može zaključiti da najmanju toksičnost pokazuju jedinjenja **CH 17**, **TCH 3**, **4**, **14**, **18** i **19** sa vrednostima EC_{50} 109,65–208,93. Nakon njih slede derivati **CH 5**, **TCH 6**, **10** i **20** u granicama od 85,11 do 97,72. Najveću toksičnost pokazuju jedinjenja **TCH 2**, **5**, **7**, **11** i **15** ($EC_{50} = 27,54$ – $50,12$) među kojima je najtoksičniji derivat **TCH 2**, sa najmanjom EC_{50} vrednošću od 27,54.

4.9. Rezultati hemometrijske analize eksperimentalnih podataka

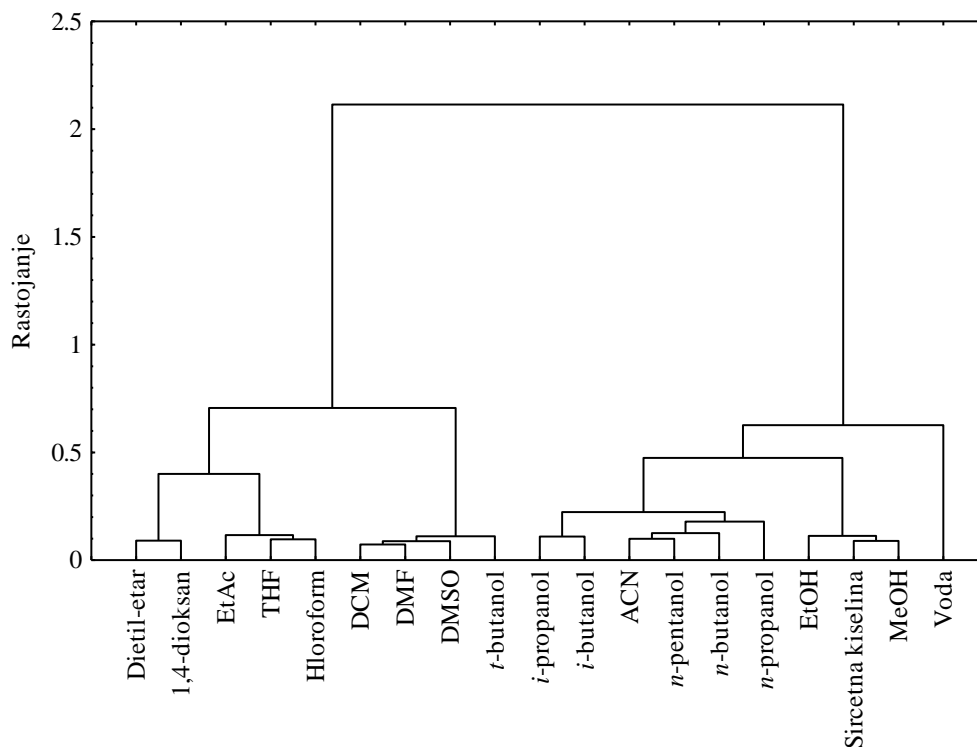
Hemometrijska analiza eksperimentalnih podataka derivata mono(tio)karbohidrazona u ovom radu je izvršena primenom programa *Statistica 13.2.*, upotrebom dve metode – Klaster analize i Analize glavnih komponentata.

4.9.1. Hemometrijska analiza spektrofotometrijskih rezultata (tio)karbohidrazona

Spektrofotometrijska analiza derivata mono(tio)karbohidrazona je urađena za četrdeset jedinjenja (dvadeset monokarbohidrazona i dvadeset monotiokarbohidrazona) u devetnaest rastvarača različitih svojstava. Multivarijacione metode su primenjene za analizu dobijenih podataka posebno u okviru svake serije derivata. Statistička analiza je urađena na setu prethodno standardizovanih eksperimentalnih podataka. U okviru analize klastera je upotrebljena algomerativna hijerarhijska klaster analiza. Klasteri su formirani metodom varijansi (*Ward*-ovom metodom), a mera sličnosti, odnosno razlike posmatranih objekata je opisana euklidskim rastojanjem (*Euclidean distance*).

4.9.1.1. Hemometrijska analiza derivata monokarbohidrazona

Rezultati klaster analize spektrofotometrijskih podataka derivata serije monokarbohidrazona su dobijeni u vidu dendrograma kod kojih je mera sličnosti među objektima izražena njihovim vertikalnim rastojanjem – što je ono manje, objekti su sličniji i obrnuto. Matrica je formirana tako što su u kolone uvršteni korišćeni rastvarači, a u redove ispitivane supstance. Na Slici 4.44. je prikazan dendrogram na kom su apsorpcione frekvencije (v_{max}) karbohidrazona grupisane na osnovu uticaja svojstava korišćenih rastvarača.



Slika 4.44. Dendrogram raspodele v_{max} na osnovu korišćenih rastvarača

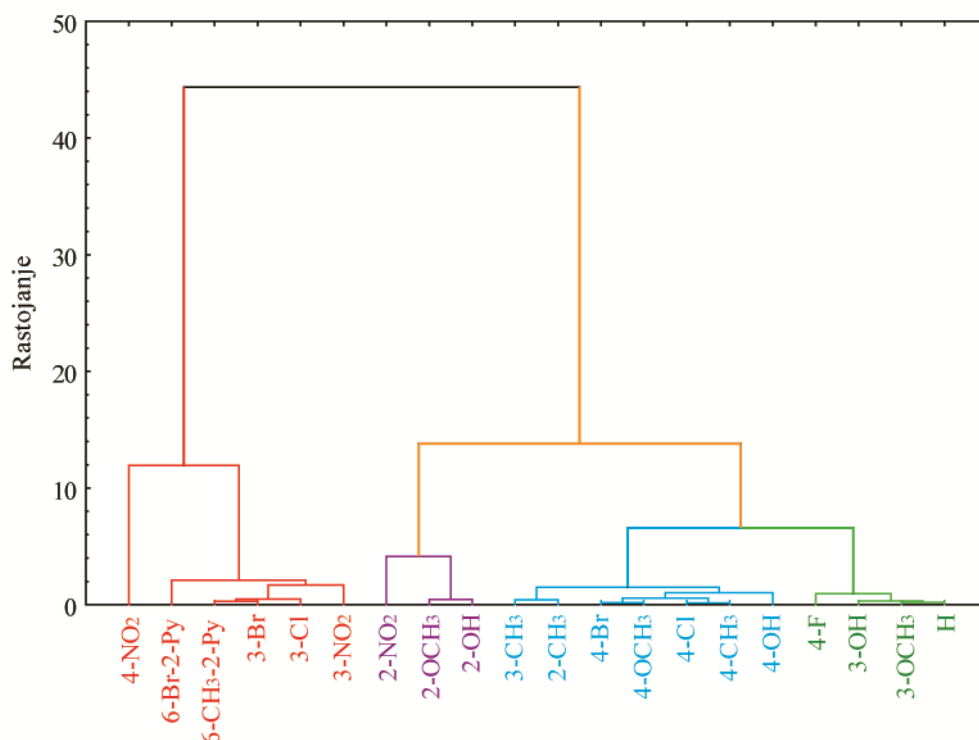
Sa Slike 4.44. se uočava raspodela apsorpcionih frekvencija na osnovu polarnosti i protičnosti rastvarača u kome su očitane. Podela je izvršena u dva osnovna klastera koji su dalje podeljeni na podklaster. Prvi klaster grupiše apsorpcione frekvencije ispitivanih derivata dobijene u aprotičnim rastvaračima uz odstupanje vrednosti dobijenih u *t*-butanolu. U okviru prvog podklastera ovog klastera, nalaze se v_{max} zabeležene u pretežno nepolarnim aprotičnim rastvaračima: dietil-etar, 1,4-dioksan, EtAc, THF i hloroform ($E_T^N = 0,117-0,259$) koje karakterišu umerene i male dipolne/polarizabilne interakcije, kao i mala tendencija ka građenju vodoničnih veza (*Hansen*-ov parametar, δh). Drugi podklaster čine polarniji aprotični rastvarači okarakterisani nešto izraženijim dipolnim/polarizabilnim interakcijama (DCM, DMF, DMSO) i *t*-butanol koji pripada protičnim rastvaračima ($E_T^N = 0,319-0,444$). Ove rastvarače karakterišu i veće tendencije ka građenju vodoničnih veza. Sve rastvarače ovog klastera odlikuju male tendencije ka kiselim, a umerene ili jake ka baznim interakcijama.

U drugom osnovnom klasteru, koji je dalje podeljen na dva podklastera, se nalaze protični rastvarači i jedan aprotičan, ACN. Prvom podklasteru pripadaju manje polarni protični rastvarači (*i*-propanol, *i*-butanol, *n*-pentanol, *n*-butanol i *n*-propanol) i aprotičan ACN ($E_T^N = 0,460-0,617$), a odlikuju se umerenim dipolnim i polarizabilnim interakcijama, dok je mogućnost građenja vodonoične veze znatna. Drugi podklaster čine EtOH, sirćetna kiselina i

MeOH, polarni protični rastvarači gde su zastupljene jake dipolne interakcije, kao i vodonične veze ($E_T^N = 0,648-0,762$). Od dva podklastera odstupa voda što je i očekivano uzimajući u obzir njenu izrazitu polarnost ($E_T^N = 1,000$), mogućnost građenja vodoničnih veza i izuzetno jake dipolne interakcije. Kisele interakcije su veoma dominantne kod svih rastvarača ovog podklastera.

Na osnovu svega izloženog se može uočiti da su rezultati dobijeni primenom klaster analize u potpunoj saglasnosti sa rezultatima solvatohromnih proračuna, u kojima se takođe pokazalo da na spektralno ponašanje ispitivanih jedinjenja monokarbohidrazona dominantan uticaj ima polarizabilnost/dipolarnost primenjenih rastvarača. Pored polarnosti, klaster analiza registruje još i uticaj prisustva protona – protičnost/aprotičnost, o čemu nam solvatohromizam ne daje posebne informacije. S druge strane, dobijeni rezultati takođe potvrđuju da je klaster analiza pogodna metoda za detekciju sličnosti i razlika koje se javljaju u spektralnom ponašanju ispitivanih jedinjenja usled uticaja svojstava korišćenih rastvarača.

Primenom klaster analize je razmatran i uticaj vrste i položaja supstituenta na spektralne promene monokarbohidrazona. Dendrogram ovih zavisnosti je prikazan na Slici 4.45.



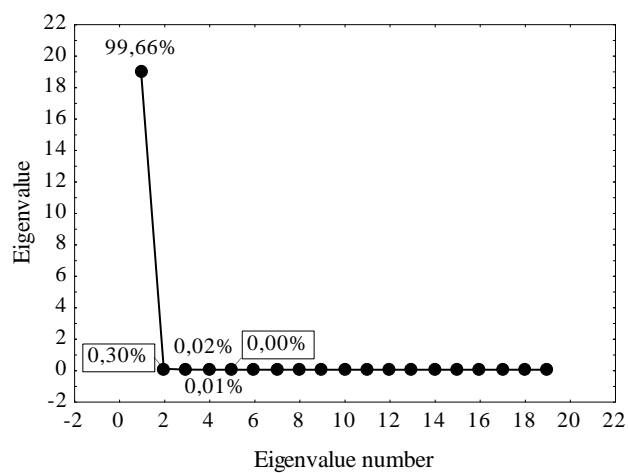
Slika 4.45. Dendrogram raspodele v_{max} karbohidrazona na osnovu supstituenta prisutnog u molekulu

Klaster analiza, na osnovu prisutnog supstituenta, apsorpcione frekvencije karbohidrazona deli na dva glavna klastera. Prvom klasteru pripadaju derivati sa supstituentima koji imaju jak uticaj na raspodelu elektronske gustine u molekulu ($\sigma = 0,37-0,78$). Supstituenti 6-Br-2-Py i 6-CH₃-2-Py, za koje ne postoje tačno određene vrednosti *Hammett*-ovih konstanti, takođe spadaju u ovu grupu, ali s obzirom na njihovu strukturu imaju snažan uticaj na delokalizaciju elektrona kroz molekul. Razlog ovakve raspodele jeste pozitivni rezonantni efekat piridinskog prstena. U okviru prvog klastera je jasno uočljivo odstupanje jedinjenja sa nitro grupom u *para* položaju (4-NO₂). Nitro grupa ima izuzetno jak negativni induktivni (-I), kao i rezonantni efekat (-R) i najviše doprinosi stabilnosti celog molekula ($\sigma = 0,78$).

Drugi osnovni klaster je podeljen u dva podklastera. Prvi čine derivati sa supstituentima -NO₂, -OCH₃ i -OH u *orto* položajima koji generalno imaju jak elektronski uticaj na ostatak molekula. Međutim, njihova jačina ne dolazi do potpunog izražaja zbog sternih smetnji i ponašaju se kao supstituenti koji imaju umereni uticaj na raspodelu elektronske gustine unutar molekula. Drugi podklaster je podeljen dalje na dve grupe, pri čemu prvu čine jedinjenja sa supstituentima 3-CH₃, 2-CH₃, 4-Br, 4-OCH₃, 4-Cl, 4-CH₃ i 4-OH. Karakteristika navedenih supstituenata jeste umeren uticaj na raspodelu elektronske gustine u molekulu ($\sigma = -0,37-0,23$). Prateći neko pravilo, derivat sa 2-CH₃ grupom bi, zbog položaja supstituenta, trebao da se nalazi u prvom podklasteru drugog klastera. Razlog njegovog odstupanja jeste činjenica da je metil grupa mnogo „manje bogata” elektronima u odnosu na nitro, metoksi i hidroksilnu grupu, pa se nalazi u podklasteru sa supstituentima koji imaju nešto slabiji uticaj na raspodelu elektronske gustine u molekulu. Drugu grupu čini podklaster sa supstituentima koji imaju veoma slab uticaj na raspodelu naelektrisanja. Tu se nalaze osnovno jedinjenje i derivati sa 3-OCH₃, 3-OH i 4-F supstituentima, čije se vrednosti *Hammett*-ove konstante nalaze u opsegu od 0 do 0,12.

Na osnovu svega navedenog se može zaključiti da klaster analiza, kao osnovno merilo za grupisanje ispitivanih jedinjenja, registruje uticaj svojstava supstituenata na raspodelu elektronske gustine u molekulu, izražen kroz vrednosti *Hammett*-ovih konstanti. Dobru osetljivost metode potvrđuje i prepoznavanje različitosti metil grupe. Takođe, klaster analiza može da predvidi ponašanje jedinjenja za koje nisu dostupni podaci (6-Br-2-Py i 6-CH₃-2-Py).

Pored klaster analize je urađena i analiza glavnih komponenti. Kako je razlika u brojećanoj vrednosti apsorpcionih frekvencija veoma mala, PCA analiza pokazuje da se pomoću svega jedne glavne komponente opisuje ukupan varijabilitet celog sistema. Dobijena zavisnost je prikazana na Slici 4.46.

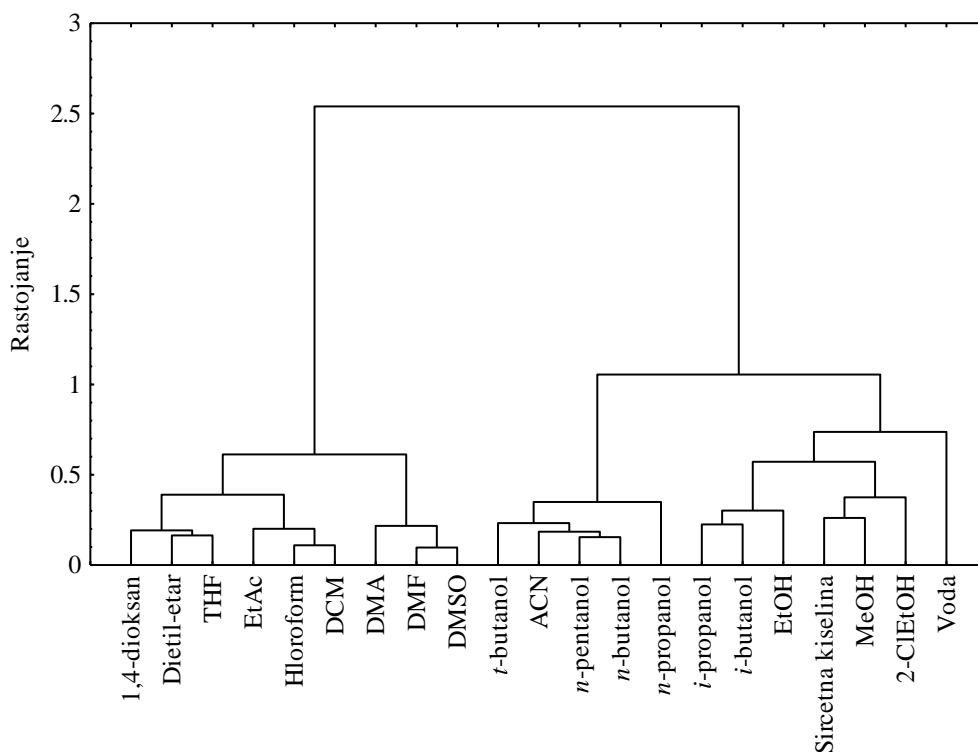


Slika 4.46. Promena svojstvene vrednosti matrice u funkciji njenog broja za seriju karbohidrazona

Uzimajući u obzir dobijene preliminarne rezultate, PCA analiza nije rađena detaljnije.

4.9.1.2. Hemometrijska analiza derivata monotiokarbohidrazona

Rezultati spektrofotometrijskih merenja za derivate monotiokarbohidrazona su tumačeni upotrebom istih hemometrijskih metoda, na isti način formiranim matricama kao što je navedeno u prethodnom delu. Dendrogram raspodele apsorpcionih frekvencija na osnovu upotrebljenih rastvarača, za derivate monotiokarbohidrazona, dat je na Slici 4.47.

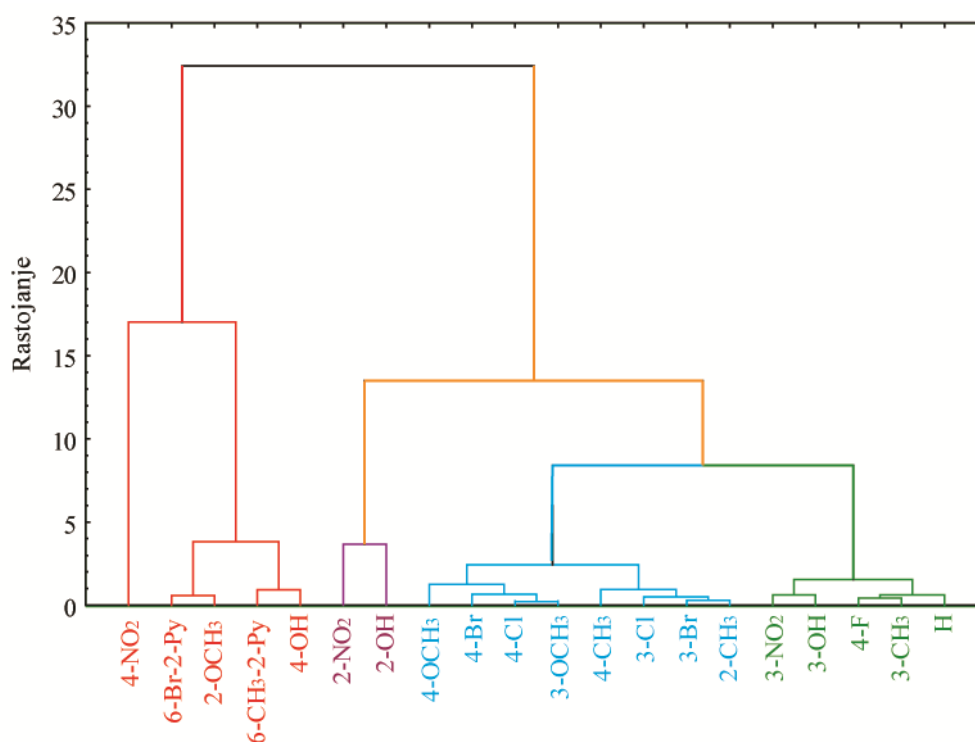


Slika 4.47. Dendrogram raspodele v_{max} monotiokarbohidrazona na osnovu korišćenih rastvarača

Klaster analiza deli v_{max} derivata monotiokarbohidrazona u dva glavna klastera, na osnovu polarosti i protičnosti korišćenih rastvarača. Prvi klaster, koji je dalje podeljen na dva podklastera, čine aprotični rastvarači. Manje polarni i uglavnom nepolarni aprotični rastvarači ($E_T^N = 0,117-0,319$), sa malom tendencijom ka građenju vodoničnih veza ($\delta h = 5,1-8,0$) i kiselim interakcijama ($\alpha = 0,0-0,55$) nalaze se u prvom podklasteru, dok su u drugom polarniji DMF, DMA i DMSO sa vrednostima $E_T^N = 0,371-0,444$, $\delta h = 6,1-11,3$ i $\alpha = 0,0-0,42$. Drugi glavni klaster grupiše protične rastvarače, uz ponovno odstupanje ACN koji je aprotičan. Podeljen je na dva podklastera, gde su u prvom *t*-butanol, *n*-pentanol, *n*-butanol i *n*-propanol ($E_T^N = 0,389-0,617$) – nešto manje polarni protični rastvarači, dok drugi podklaster grupiše polarnije protične rastvarače MeOH, 2-ClEtOH, EtOH, sirćetna kiselina, *i*-butanol i *i*-propanol

($E_T^N = 0,546-0,762$). Odstupanje vode od ovog podklastera se ponovo može objasniti njenom izuzetnom polarnošću, jakim dipolnim interakcijama i mogućnošću građenja vodoničnih veza. Rastvarače ovog klastera karakterišu umerene ili jake tendencije ka građenju vodoničnih veza ($\delta h = 13,5-42,3$) i ka kiselim interakcijama ($\alpha = 0,49-1,17$).

Dendrogram dobijen raspodelom apsorpcionih frekvencija monotiokarbohidrazona na osnovu supstituenta prisutnog na benzenovom prstenu je prikazan na Slici 4.48.

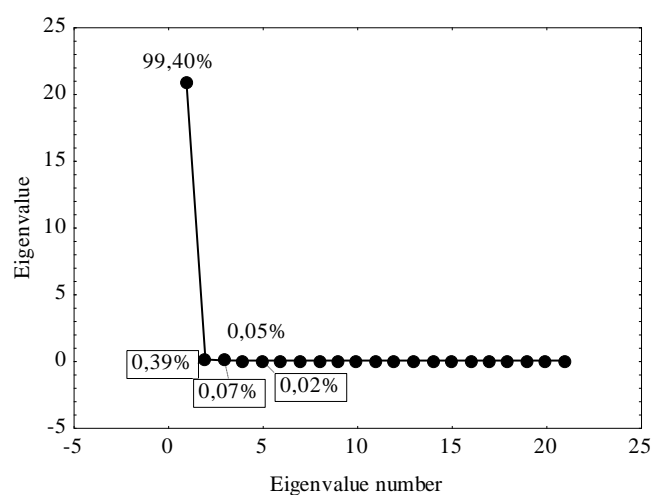


Slika 4.48. Dendrogram raspodele ν_{max} monotiokarbohidrazona na osnovu prisutnog supstituenta

Podela je izvršena na dva osnovna klastera gde prvi čine supstituenti koji imaju jak uticaj na raspodelu elektronske gustine u molekulu, dok su u drugom klasteru supstituenti sa umerenim ili slabim uticajem. Od prvog osnovnog klastera, koji čine jedinjenja sa piridinskim prstenom, hidroksilnom grupom u *para* položaju i 2-OCH₃ grupom, odstupa jedinjenje sa 4-NO₂ iz istog razloga kao kod monokarbohidrazona. Drugi klaster je dalje podeljen u tri podklastera. Jedinjenja sa 2-OH i 2-NO₂ grupama čine prvi podklaster ovog klastera, a karakterišu ih jaki elektronski efekti. Razlog njihovog grupisanja su postojanje sternih smetnji i nekovalentnih interakcija. U drugom podklasteru su grupisani supstituenti sa umerenim uticajem na raspodelu elektronske gustine ($\sigma = -0,27-0,23$), dok treći podklaster čine supstituenti koji imaju izražen

slab efekat na ostatak molekula ($\sigma = -0,17-0,12$). Supstituenti koji su klaster analizom kod derivata monokarbohidrazona raspoređeni u one sa jakim uticajem – 3-Cl, 3-Br i 3-NO₂ ($\sigma = 0,37-0,78$), ovde se nalaze među supstinentima sa umerenim i slabim uticajem. Ova tri jedinjenja su pokazala odstupanje i kod korelacija sa *Hammett*-ovim konstantama supstituenata (Slika 4.17.), pa se može zaključiti da hemometrijska analiza samo potvrđuje rezultate dobijene klasičnom analizom uticaja supstituenta.

PCA analiza rezultata dobijenih spektrofotometrijskom metodom za derivate monotiokarbohidrazona, kao i za prethodnu seriju, pokazuje da je ukupan varijabilitet celog sistema opisan ponovo sa samo jednom promenljivom, što je prikazano na Slici 4.49.

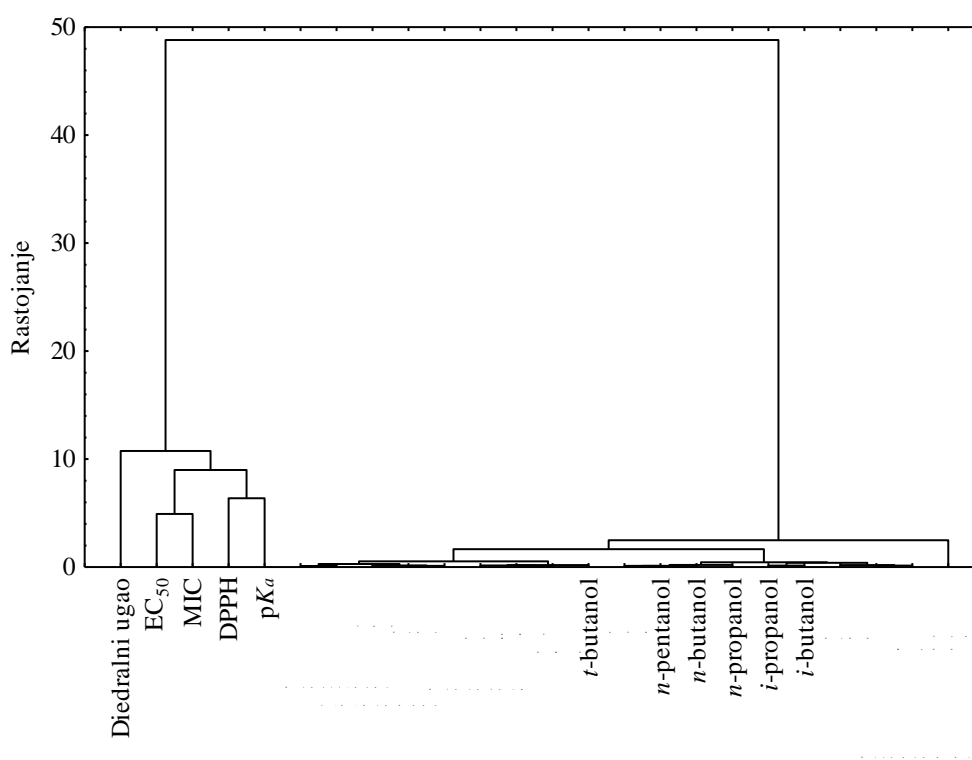


Slika 4.49. Promena svojstvene vrednosti matrice u funkciji njenog broja za seriju tiokarbohidrazona

4.9.2. Hemometrijska analiza odabranih rezultata mono(tio)karbohidrazona

U cilju dobijanja sveukupne slike o povezanosti svojstava derivata (tio)karbohidrazona i analiziranih parametara je urađena hemometrijska analiza odabranih eksperimentalno dobijenih rezultata za obe serije zajedno. Pored spektrofotometrijskih podataka, u proračune su sada uključene i vrednosti diedralnih uglova dobijene TD–DFT metodom, vrednosti eksperimentalno određenih kiselinskih konstanti (pK_a), rezultati ispitivanja antioksidativne (DPPH) i antimikrobne aktivnosti (MIC) i procena citotoksičnosti (EC_{50}). Matrice su formirane na uobičajen način, a podaci su standardizovani pre analize. Svi prethodno navedeni parametri predstavljaju varijable (kolone), dok su derivati mono(tio)karbohidrazona svrstani u redove (predmeti).

Rezultati klaster analize po varijablama su prikazani na Slici 4.50. u vidu dendrograma.

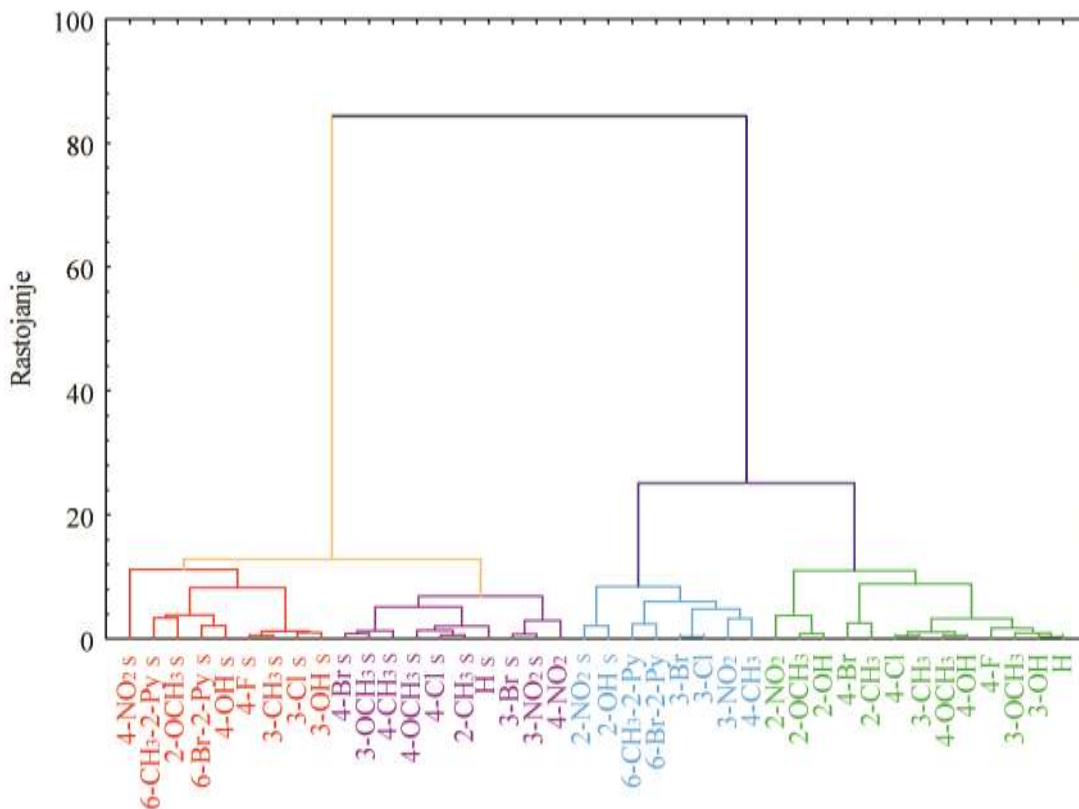


Slika 4.50. Dendrogram raspodele korišćenih parametara

Na Slici 4.50. se može uočiti jasna podela na dva osnovna klastera koji se međusobno veoma razlikuju. Analiza razdvaja spektrofotometrijske podatke od ostalih korišćenih parametara. U prvom klasteru se nalaze podaci o diedralnim uglovima derivata, citotoksičnosti, antimikrobnoj i antioksidativnoj aktivnosti, kao i kiselinske konstante, pri čemu se može uočiti

da je najveće odstupanje diedralnih uglova. Drugi klaster sadrži spektrofotometrijske podatke i u okviru njega ponovo je došlo do podele na osnovu polarosti rastvarača uz odstupanje vode.

Klaster analizom po predmetima (redovima), odnosno derivatima (tio)karbohidrazona, dobija se dendrogram raspodele prikazan na Slici 4.51. Slovom „s” pored supstituenta označeni su derivati tiokarbohidrazona.



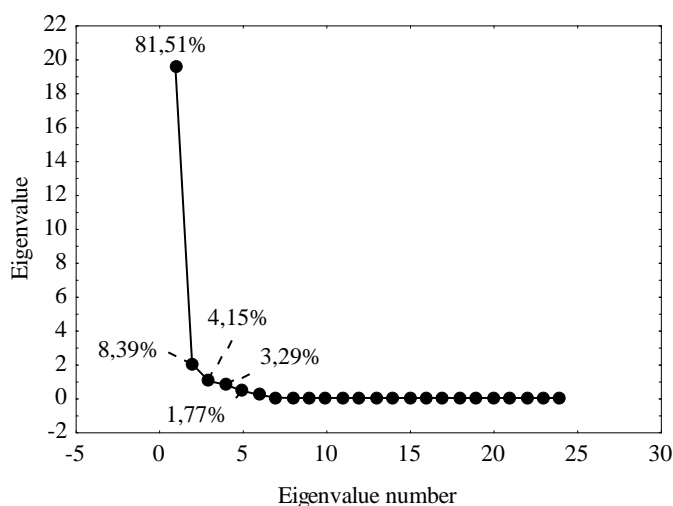
Slika 4.51. Dendrogram raspodele derivata obe serije

U oviru dendrograma prikazanog na Slici 4.51. dolazi do podele na dva osnovna klastera koji pokazuju veliku međusobnu razliku. Prvi klaster sadrži derivate tiokarbohidrazona, dok su u drugom grupisana jedinjenja iz serije karbohidrazona. Odstupanje ponovo pokazuju derivati koji u svojoj strukturi sadrže nitro grupu i to jedinjenje serije karbohidrazona sa 4-NO₂ koje se pridružilo tio derivatima, kao i 2-NO₂s, tiokarbohidrazonski derivat, grupisan sa karbo jedinjenjima. Kao što je već rečeno, nitro grupa ima izuzetno jak negativni induktivni, kao i rezonantni efekat i najviše od svih supstituenata doprinosi stabilnosti molekula. Pomenuti efekti se odnose na *orto* i *para* položaje datog supstituenta, ali su ipak više izraženi u *para* položaju.

Pored pomenuta dva, odstupanje pokazuje i derivat 2-OHs koji se nalazi u klasteru sa monokarbohidrazonima.

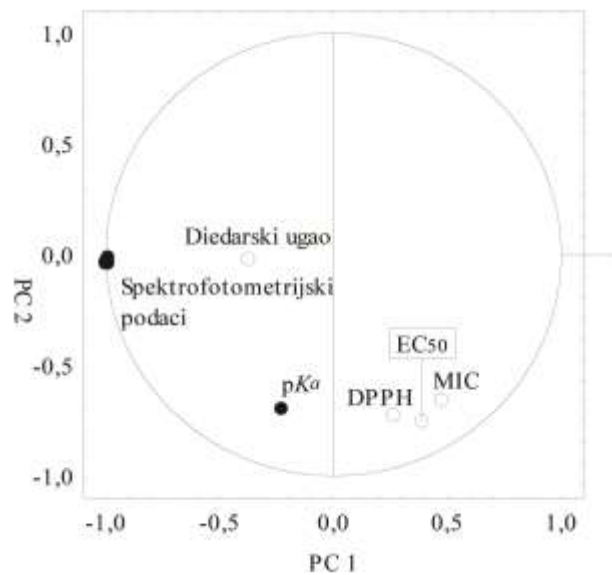
Multivarijantnom klaster analizom je potvrđen sveukupan zaključak o razlikama i sličnostima karbohidrazona i tiokarbohidrazona. Kao što je već i ranije naznačeno, tiokarbohidrazoni su, zahvaljujući prisustvu sumpora u svom sastavu, mnogo lipofilniji molekuli od karbohidrazona, mogu lakše prodirati kroz membrane i iz tog razloga na lestvici potencijalne biološke primene pokazuju mnogo veću aktivnost.^{264,267,268}

Pored klaster analize je primenjena i metoda analize glavnih komponentata. Za razliku od prethodnog poglavlja, gde su u hemometrijsku analizu bili uključeni samo spektrofotometrijski podaci i gde je svega jedna glavna komponenta opisivala ceo varijabilitet sistema, sada se izdvajaju četiri glavne komponente. Promena svojstvene matrice za sve derivate (tio)karbohidrazona na osnovu već navedenih parametara je prikazana na Slici 4.52.



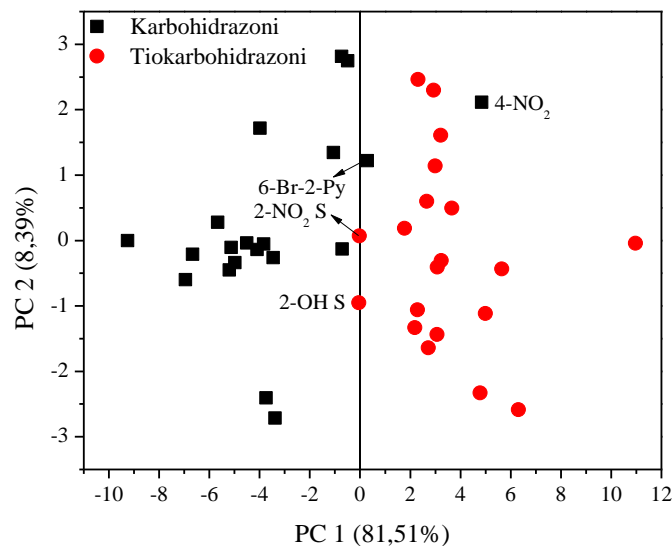
Slika 4.52. Promena svojstvene matrice za sve derivate (tio)karbohidrazona na osnovu odabranih eksperimentalno dobijenih rezultata

Sa Slike 4.52. se uočava da se sa četiri glavne komponente opisuje 97,34% ukupne varijabilnosti sistema. Zavisnost između prve (PC1) i druge glavne komponente (PC2) na osnovu korišćenih parametara za obe serije je prikazana na Slici 4.53. Kao i kod klaster analize, uočava se grupisanje podataka za pK_a , antioksidativnu, antimikrobnu aktivnost i citotoksičnost, sa jedne i spektrofotometrijskih merenja sa druge strane, uz odstupanje vrednosti za diedralni ugao derivata.



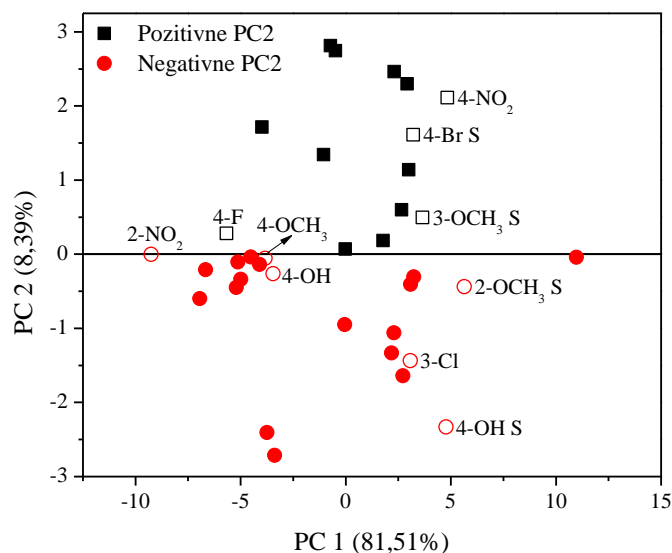
Slika 4.53. Zavisnost PC1 i PC2 na osnovu korišćenih parametara za obe serije (tio)karbohidrazona

Na Slici 4.54. je prikazana zavisnost PC1 i PC2 jedinjenja obe serije. Jasno se uočava da prva glavna komponenta razdvaja tiokarbohidrazone od karbohidrazona. Jedinjenja karbo serije su opisana negativnim vrednostima PC1, a tio derivati pozitivnim. Ovakva raspodela definiše dominantnu razliku u ponašanju dve serije pri merenjima koja su vršena. Od pravila odstupaju jedinjenja 4-NO₂, 6-Br-2-Py, 2-OHs i 2-NO₂S koja su i naznačena na slici. Drastičnije odstupanje pokazuje karbohidrazonski derivat sa 4-NO₂ supstituentom, dok ostala tri derivata odstupaju u znatno manjoj meri. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa onima dobijenim pri klaster analizi, sa razlikom u jedinjenju 6-Br-2-Py.



Slika 4.54. Zavisnost PC1 i PC2 za sve ispitivane derivate

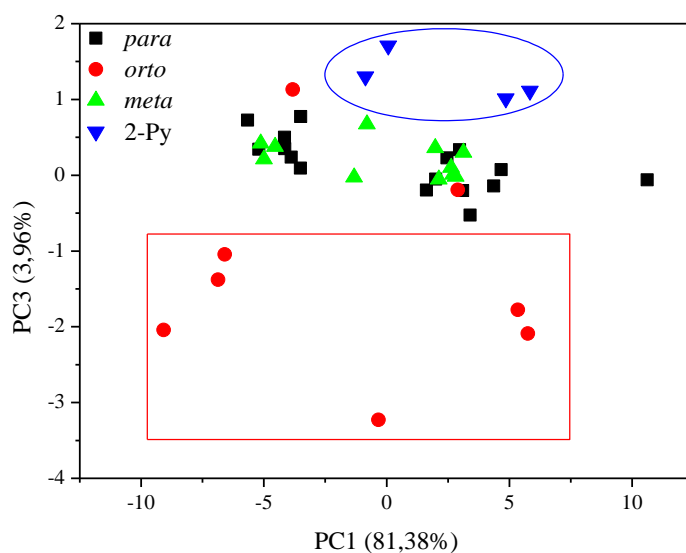
Radi lakšeg pregleda dobijenih rezultata zavisnost prve dve glavne komponente je prikazana i na Slici 4.55. ali ovog puta sa osvrtom na raspodelu jedinjenja obe serije na osnovu vrednosti PC2.



Slika 4.55. Raspodela derivata na osnovu PC2

Brojčano dosta manja od prve, druga glavna komponenta, PC2, opisuje manje značajne sličnosti, odnosno razlike između analiziranih jedinjenja. Sa Slike 4.55. se može uočiti dominantna podela derivata na sledeći način: negativnom vrednošću PC2 su opisani derivati sa supstituentima koji imaju aktivirajući efekat u položajima *orto* i *meta* (elektron-donori), kao i deaktivirajući supstituenti (elektron-akceptori) u *para* položaju. Od pravila odstupaju jedinjenja sa supstituentima 4-OH, 2-NO₂, 4-OCH₃ 4-OHs, 2-OCH₃S i 3-Cl. Sa druge strane, pozitivnim vrednostima PC2 su opisana jedinjenja koja imaju aktivirajuće supstituente u *para* položaju, a deaktivirajuće u položajima *orto* i *meta*. Izuzeci su derivati sa 4-NO₂, 4-F, 3-OCH₃S i 4-Brs. Iz svega navedenog se može zaključiti da PC2 vrednost opisuje kombinovani efekat položaja supstituenta i njegove mogućnosti usmeravanja elektrona u molekulu.

U daljoj analizi su upoređene vrednosti prve i treće glavne komponente, PC1 i PC3 (koja je upola manja od PC2). Dobijena raspodela je prikazana na Slici 4.56. PC3 uspešno prepoznaje razliku u ponašanju supstituenata kada se oni nalaze u *orto* položaju. Od pravila odstupa metil grupa (2-CH₃ i 2-CH₃S) što se može prepisati njenoj manjoj reaktivnosti i zanemarljivo malim sternim smetnjama (Tabele 4.24. i 4.27.). Pored navedenog, PC3 razlikuje i heterociklične derivate (2-Py) i izdvaja ih od ostalih.



Slika 4.56. Zavisnost PC1 i PC3 za sve ispitivane derivate

Na osnovu hemometrijske analize svih dobijenih podataka se može zaključiti da dominantni efekat na ispitivana svojstva datih jedinjenja ima prisustvo sumpora, odnosno kiseonika na C8 atomu (podela na tio i karbo seriju), dok se nešto manji uticaj ogleda u elektron-donorsko/akceptorskim svojstvima prisutnih supstituenata i njihovom položaju na benzenovom prstenu.

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu, u cilju fizičko-hemijske karakterizacije je sintetisano dvadeset derivata monokarbohidrazona i isto toliko njima analognih monotiokarbohidrazona. Strukture dobijenih jedinjenja su potvrđene NMR i FT-IR spektroskopijom, kao i elementalnom analizom. Prethodnim studijama je utvrđeno da zbog postojanja imino veze derivati (tio)karbohidrazona mogu zauzimati dve konformacije, *E* i *Z*. U okviru serije monokarbohidrazona, kod četiri jedinjenja (**CH 3, 10, 12 i 13**) 1D i 2D NMR tehnikama je potvrđeno prisustvo oba izomera u rastvoru DMSO-*d*₆, uz procentualnu dominaciju *E* konformera, dok su svi sintetisani monotiokarbohidrazoni prisutni isključivo u *E* obliku.

U daljoj analizi, UV-Vis spektroskopijom su ispitani uticaji rastvarača i prisutnog supstituenta na položaje apsorpcionih maksimuma sintetisanih derivata. Ustanovljeno je da su za tumačenje solvatohromizma ispitivanih jedinjenja pogodni *Kamlet-Taft*-ov i *Catálan*-ov model. U okviru serije monokarbohidrazona najveći uticaj na spektralne promene po *Kamlet-Taft*-ovom modelu ima polarizabilnost/dipolarnost rastvarača, zatim kiselost, dok najmanji uticaj imaju bazna svojstva rastvarača. S druge strane, po proračunima *Catálan*-ovog modela, najveći uticaj na solvatohromizam monokarbohidrazona ima kiselost rastvarača, prate je polarizabilnost i dipolarnost i na kraju, sa najmanjim udelom, baznost rastvarača. Rezultati oba modela pokazuju da je udeo svih nespecifičnih interakcija dominantniji u odnosu na udeo specifičnih. Kod monotiokarbohidrazona, oba modela pokazuju da najveći uticaj na solvatohromizam većine ovih jedinjenja ima kiselost rastvarača. Nakon nje slede polarizabilnost/dipolarnost, a zatim baznost rastvarača. U cilju dobijanja dodatnih informacija o interakcijama koje se odvijaju između ispitivanih jedinjenja i okolnog medijuma su izvršene korelacije apsorpcionih frekvencija mono(tio)karbohidrazona sa *Hansen*-ovim parametrima korišćenih rastvarača. Za obe serije dobijene zavisnosti su pokazale da su u rastvoru najdominantnije disperzione sile, nakon kojih sledi mogućnost građenja vodoničnih veza, dok su sa najmanjim udelom prisutne dipolarne sile. Rezultati dobijeni LFER analizom primenom *Hammett*-ove jednačine, pokazuju da, u okviru obe serije, elektron-akceptorski supstituenti imaju veći uticaj na spektralne promene u odnosu na elektron-donorske. Posmatranjem vrednosti reakcionih konstanti u okviru supstituenata istih

elektronskih osobina, kod obe serije se uočava njihova mala međusobna razlika, pa je zaključeno da osobine upotrebljenih rastvarača ne utiču mnogo na spektralne promene uzrokovane prirodom supstituenta.

Optimizacijom derivata mono(tio)karbohidrazona MP2 metodom u gasnoj fazi je utvrđeno da je kod svih ispitivanih derivata stabilniji *E* izomer, što je i eksperimentalno potvrđeno 1D i 2D NMR spektroskopijom. Na osnovu vrednosti dobijenih za diedralne uglove između benzenovog prstena i (tio)karbohidrazonskog ostatka je ustanovljeno da *E* izomer većine sintetisanih jedinjenja ima planarnu strukturu uz odstupanje derivata sa voluminoznim supstituentima u *orto* položajima. Teorijski UV–Vis apsorpcioni spektri, izračunati TD–DFT metodom, pokazali su dobro slaganje sa eksperimentalno dobijenim spektrima. Rezultati teorijskih proračuna u dimetil-sulfoksidu za stabilniji, *E*, izomer ispitivanih derivata pokazuju da je elektronska gustina kod skoro svih mono(tio)karbohidrazona ravnomerno raspoređena preko C8, N3 i N4 atoma i benzenovog prstena. Ovako raspoređeno naelektrisanje u osnovnom i ekscitovanom stanju ukazuje na nizak stepen ICT-a što je i potvrđeno malim vrednostima količine prenetog naelektrisanja i kratkim rastojanjem njegovog prenosa. Izuzeci su derivati sa nitro grupom kod kojih je elektronska gustina lokalizovana na samom supstituentu i imaju veći stepen ICT-a.

Posmatranjem geometrijskih parametara dobijenih rendgenskom strukturnom analizom jedinjenja **CH 11** i **TCH 17** je zaključeno da su strukture monokarbohidrazona i monotio-karbohidrazona međusobno veoma slične. Od dva ispitivana jedinjenja **CH 11** značajnije odstupa od planarnosti, što je i predviđeno kvantno-mehaničkim proračunima. U daljoj analizi, rastvaranjem jedinjenja **CH 2** i **TCH 8** u acetonu i sporim uparavanjem rezultujućih rastvora, dobijeni su monokristali asimetričnih bis(tio)karbohidrazona čija je struktura takođe potvrđena rendgenskom strukturnom analizom.

Za sve ispitivane derivate su potencijometrijskom metodom određene jonizacione konstante (pK_a) slobodne amino grupe, dok su kod jedinjenja sa hidroksilnom grupom definisane i pK_a fenolne grupe. Eksperimentalno određene pK_a vrednosti su u saglasnosti sa vrednostima dobijenim teorijskim predviđanjem u programu *ADMET Predictor* (osim za jedinjenja **TCH 11** i **13**). Za derivate monokarbohidrazona vrednosti jonizacionih konstanti su u opsegu 3,36–4,07, a kod monotiokarbohidrazona se one kreću od 3,30 do 4,20. Na osnovu rezultata dobijenih u okviru jedne serije jedinjenja se može zaključiti da vrsta i položaj prisutnog supstituenta nemaju velikog uticaja na vrednosti pK_a , zbog velike udaljenosti supstituenta od jonizacionog centra i slabljenja njihovog efekta. Poredeći međusobno analogne derivate dve serije se takođe uočava

mala razlika u vrednostima dobijenih pK_a , što vodi do zaključka da ni prisustvo keto ili tiono grupe na C8 atomu mono(tio)karbohidrazona nema velikog uticaja na protonaciju/deprotonaciju slobodne amino grupe.

Antioksidativna aktivnost sintetisanih derivata mono(tio)karbohidrazona je ispitana primenom tri testa. Rezultati DPPH testa su pokazali da su derivati monotiokarbohidrazona mnogo aktivniji u odnosu na monokarbohidrazone. Sa najvećom aktivnošću u obe serije se ističu jedinjenja sa hidroksilnom grupom i hetero atomom u prstenu, a prate ih derivati sa metoksi grupom i halogenim elementima kao supstituentima. Rezultati dobijeni ABTS testom pokazuju da obe serije jedinjenja imaju veliku, ali ujednačenu sposobnost vezivanja slobodnih radikala. Zbog sporedne reakcije jona gvožđa i derivata mono(tio)karbohidrazona, FRAP test nije primenljiv za ispitivanje antioksidativnog potencijala sintetisanih jedinjenja usled ometanja glavne reakcije testa.

Antimikrobna aktivnost sintetisanih jedinjenja je ispitana mikrodilucionom metodom na dva soja bakterija: Gram pozitivne – *Staphylococcus aureus* i Gram negativne – *Escherichia coli*, pri čemu je na *Staphylococcus aureus* aktivnost pokazalo petnaest jedinjenja: **CH 5 i 17 i TCH 2–7, 10, 11, 14, 15, 18–20**. Efikasnija aktivnost derivata monotiokarbohidrazona može biti objašnjena njihovom većom lipofilnošću usled prisustva sumpora, kao i mogućnošću inaktivacije različitih procesa u bakterijskoj ćeliji i ispoljavanja toksičnog efekta reaktivnih proizvoda nastalih prilikom oksidacije tiono grupe vodonik-peroksidom oslobođenim u procesu respiracije bakterija. S druge strane nijedno od ispitivanih jedinjenja nije pokazalo aktivnost prema Gram negativnim bakterijama.

Za svih petnaest derivata koji su pokazali antimikrobnu aktivnost je izvršena procena citotoksičnosti MTT testom, a dobijeni rezultati su predstavljeni EC_{50} vrednostima. Najmanju citotoksičnost su pokazala jedinjenja **CH 17, TCH 3, 4, 14, 18 i 19**. Prate ih derivati **CH 5, TCH 6, 10 i 20**, dok najveću citotoksičnost imaju **TCH 2, 5, 7, 11 i 15**, među kojima je derivat **TCH 2** najtoksičniji.

Na samom kraju, multivarijantnim metodama su analizirani eksperimentalno dobijeni spektrofotometrijski podaci u okviru svake serije. Klaster analizom korišćeni rastvarači su jasno podeljeni u dva klastera koji se međusobno razlikuju po polarnosti i protičnosti rastvarača uz odstupanje vode. Dobijeni rezultati potvrđuju da je klaster analiza pogodna metoda za detekciju sličnosti i razlika koje se javljaju u spektralnom ponašanju ispitivanih jedinjenja usled uticaja osobina korišćenih rastvarača. Na osnovu prisutnog supstituenta, klaster analiza kao osnovno merilo za grupisanje ispitivanih jedinjenja registruje uticaj svojstava supstituenata na raspodelu

elektronske gustine u molekulu. Analizom glavnih komponenti u okviru obe serije dobijeni rezultati su pokazali da je ukupan varijabilitet celog sistema opisan samo jednom promenljivom.

U cilju dobijanja sveukupne slike o povezanosti svojstava derivata (tio)karbohidrazona i analiziranih parametara je urađena i hemometrijska analiza odabranih eksperimentalno dobijenih rezultata za obe serije zajedno. Klaster analiza ispitivane derivate deli na dva osnovna klastera sa velikim međusobnim razlikama. Prvom pripadaju jedinjenja serije monotiokarbohidrazona, dok su u drugom grupisani monokarbohidrazoni. Od ove podele odstupaju derivati sa 4-NO₂, 2-NO₂s i 2-OHs kao supstituentima. Multivarijantnom klaster analizom je potvrđen sveukupan zaključak o razlikama i sličnostima monokarbohidrazona i monotiokarbohidrazona. Analiza glavnih komponenti je pokazala da četiri glavne komponente opisuju 97,34% ukupne varijabilnosti sistema. Na osnovu korelacija vrednosti PC1 i PC2, odnosno PC1 i PC3 se može zaključiti da prva glavna komponenta razdvaja monotiokarbohidrazone od monokarbohidrazona, što je u saglasnosti sa rezultatima dobijenim klaster analizom. Druga glavna komponenta (PC2) opisuje kombinovani efekat položaja supstituenta i njegove mogućnosti usmeravanja elektrona u molekulu, dok treća glavna komponenta (PC3) uspešno prepoznaje razliku u ponašanju supstituenata kada se oni nalaze u *orto* položaju (uz izuzetak metil grupe kod obe serije) i razlikuje heterociklične derivate, izdvajajući ih od ostalih.

6. CONCLUSION

In this work, for the purpose of physicochemical characterization, twenty monocarbohydrazone derivatives and the same number of monothiocarbohydrazone analogues were synthesized. The structures of the obtained compounds were confirmed by NMR and FT-IR spectroscopy, as well by elemental analysis. Previous studies have shown that due to the imino bond, (thio)carbohydrazone derivatives can occupy two conformations, *E* and *Z*. Within four compounds of monocarbohydrazone derivatives (**CH 3, 10, 12** and **13**) presence of both isomers in DMSO-*d*₆ solution was established using 1D and 2D NMR techniques, with the percentage dominance of *E* conformers. On the other hand, all synthesized derivatives of monothiocarbohydrazones exist only in *E* form.

In further analysis, the effects of solvent and substituent present, on the positions of the absorption maxima of the synthesized derivatives were examined by UV-Vis spectroscopy. It was found that *Kamlet-Taft's* and *Catálan's* solvatochromic models are suitable for the interpretation of the solvatochromism of the tested compounds. According to the *Kamlet-Taft's* model, within the monocarbohydrazone derivatives, the polarizability / dipolarity of the solvent has the greatest influence on the spectral changes. It is followed by the acidity, while the basicity of the solvent has the smallest influence. On the other hand, according to the calculations of the *Catálan's* model, the solvent acidity has the greatest influence on the solvatochromism of monocarbohydrazones, followed by polarizability and dipolarity, and finally, with the smallest impact, the basicity of the solvent. The results of both models show that the contribution of all nonspecific interactions is more dominant than the contribution of specific ones. In the case of monothiocarbohydrazone derivatives, both models show that the solvent acidity has the greatest influence on the solvatochromism of most of these compounds. It is followed by polarizability /

dipolarity and then solvent basicity. In order to obtain additional information on the interactions that take place between the tested compounds and the surrounding medium, correlations of the absorption frequencies of mono(thio)carbohydrazones were performed with the *Hansen's* solubility parameters of the solvents used. For both series, the obtained dependences showed that the most dominant forces are dispersion forces, followed by the possibility of building hydrogen bonds, while dipolar forces are present with the smallest share. The results obtained by LFER analysis using the *Hammett's* equation, show that, within both series, electron-acceptor substituents have a greater influence on spectral changes compared to electron-donors. By observing the values of the reaction constants within the substituents of the same electronic properties, small differences are observed in both series, so it was concluded that the properties of the solvents used do not affect much the spectral changes caused by the nature of the substituent.

Optimization of mono(thio)carbohydrazone derivatives by the MP2 method in the gas phase proved that the *E* isomer is more stable for all tested derivatives, and that was experimentally confirmed by 1D and 2D NMR spectroscopy. Based on the values obtained for the dihedral angles between the benzene ring and the (thio)carbohydrazone rest, it was found that the *E* isomer of most synthesized compounds has a planar structure with deviation of derivatives with voluminous substituents in ortho positions. Theoretical UV–Vis absorption spectra calculated by the TD–DFT method showed good agreement with the experimentally obtained spectra. The results of theoretical calculations in dimethyl sulfoxide for the more stable, *E*, isomer of the tested derivatives showed that the electron density of almost all mono(thio)carbohydrazones is evenly distributed over the C8, N3 and N4 atoms and the benzene ring. Obtained charge distribution in the ground and excited state indicates a low degree of ICT, which is confirmed by the small values of the amount of transmitted charge and the short distance of its transmission. Exceptions are derivatives with nitro group as substituent, which have electron density localized on the substituent itself and a higher degree of ICT.

By observing the geometric parameters obtained by X-ray structural analysis of the compounds **CH 11** and **TCH 17**, it was concluded that the structures of monocarbohydrazones and monothiocarbohydrazones are very similar. Of the two tested compounds, **CH 11** deviates significantly from planarity, which was predicted by quantum-mechanical calculations. In further analysis, by dissolving the compounds **CH 2** and **TCH 8** in acetone and slowly evaporating the resulting solutions, single crystals of asymmetric bis(thio)carbohydrazones were obtained and their structure was also confirmed by X-ray structural analysis.

The ionization constants (pK_a) of the free amino group were determined by potentiometric method for all tested derivatives, while pK_a of the phenolic groups were also defined for compounds with a hydroxyl group. The experimentally determined pK_a values are in agreement with the values theoretically predicted in the ADMET Predictor program (exceptions are compounds **TCH 11** and **13**). For monocarbohydrazone derivatives, the values of ionization constants are in the range from 3.36 to 4.07, and for monothiocarbohydrazones from 3.30 to 4.20. Based on the results obtained within one series of compounds, it can be concluded that the type and position of the substituent present do not have a large influence on the pK_a values, due to the large distance of the substituents from the ionization center and the weakening of their effect. Comparing the analogous derivatives of the two series, a small difference in the values of the obtained pK_a is also observed, which leads to the conclusion that the presence of a keto or thiono group on the C8 atom of mono(thio)carbohydrazone has no great effect on the pK_a values of free amino group.

The antioxidant activity of the synthesized mono(thio)carbohydrazone derivatives was examined using three tests. The results of the DPPH test showed that monothiocarbohydrazone derivatives are more active than monocarbohydrazones. Compounds with a hydroxyl group and a pyridine ring stand out with the highest activity in both series, followed by derivatives with methoxy group and halogen elements as substituents. The results obtained by the ABTS test show that both series of compounds have a large, but even ability to bind free radicals. Due to the secondary reaction of iron and mono(thio)carbohydrazone derivatives, the FRAP test is not applicable for determination of the antioxidant potential of the synthesized compounds due to the interference on the main reaction.

The antimicrobial activity of the synthesized compounds was examined by microdilution method on two strains of bacteria: Gram positive – *Staphylococcus aureus* and Gram negative – *Escherichia coli*, where fifteen compounds showed activity on *Staphylococcus aureus*: **CH 5** and **17** and **TCH 2–7, 10, 11, 14, 15, 18–20**. Greater activity of monothiocarbohydrazone derivatives can be explained by their higher lipophilicity due to the presence of sulfur, as well as the possibility of inactivation of various processes in the bacterial cell and manifestation of toxic effects of reactive products formed during oxidation of the thiono group by hydrogen peroxide released during bacterial respiration. On the other hand, none of the tested compounds showed activity against Gram negative bacteria.

For fifteen derivatives that showed antimicrobial activity, cytotoxicity was assessed by MTT test, and the obtained results were presented by EC_{50} values. The lowest cytotoxicity was

shown by compounds **CH 17**, **TCH 3**, **4**, **14**, **18** and **19**. They are followed by derivatives **CH 5**, **TCH 6**, **10** and **20**, while the highest cytotoxicity is shown by **TCH 2**, **5**, **7**, **11** and **15**, among which **TCH 2** is the most toxic.

Finally, the experimentally obtained spectrophotometric data within each series were analyzed by multivariate methods. By cluster analysis the solvents used are divided into two clusters with large mutual difference in the polarity and protic/aprotic properties, with the deviation of water. The obtained results confirm that cluster analysis is a suitable method for detecting similarities and differences in the spectral behavior of the tested compounds due to the influence of the properties of the solvents used. Based on the substituent present, cluster analysis uses the influence of the properties of the substituents on the distribution of electron density in the molecule for grouping the tested compounds. Results obtained by principal component analysis within both series showed that the total variability of the system is described by only one variable.

In order to obtain an overall conclusion on the relationship between the properties of (thio)carbohydrazone derivatives and the analyzed parameters, a multivariate analysis of selected experimentally obtained results for both series was performed. The cluster analysis divides the analyzed derivatives into two basic clusters with large mutual differences. The first cluster includes compounds of the monothiocarbohydrazone series, while the second cluster includes monocarbohydrazones. Derivatives with 4-NO₂, 2-NO₂s and 2-OHs as substituents deviate from this distribution. Multivariate cluster analysis confirmed the overall conclusion about the differences and similarities of monocarbohydrazone and monothiocarbohydrazone. Principal component analysis showed that the four main components describe 97.34% of the total system's variability. Based on the correlations of PC1 and PC2 values, respectively PC1 and PC3, it can be concluded that the first principal component separates monothiocarbohydrazones from monocarbohydrazones, which is in accordance with the results obtained by cluster analysis. The second principal component (PC2) describes the combined effect of the substituent position and its ability to direct electrons into the molecule, while the third principal component (PC3) successfully recognizes the difference in substituent behavior when they are placed in the ortho position (with the exceptions of compounds with methyl group in both series) and also recognize heterocyclic derivatives, separating them from the others.

7. LITERATURA

- [1] Curtius, T., Jay, R. (1889) Diazo- und azoverbindungen der fettreihe. IV. Abhandlung. Ueber das hydrazin, *Journal für Praktische Chemie*, 39 (1): 27–58.
- [2] Curtius, T., Heidenreich, K. (1895) Hydrazide und azide organischer säuren. XI. Abhandlung. 36. Die hydrazide und azide der kohlsäure, *Journal für Praktische Chemie*, 52 (1): 454–489.
- [3] Stollé, R., Bowles, P.E. (1908) Über Thiocarbohydrazid, *Chemische Berichte*, 41 (1): 1099–1102.
- [4] Kurzer, F., Wilkinson, M. (1970) The chemistry of carbohydrazide and thiocarbohydrazide, *Chemical Reviews*, 70 (1): 111–149.
- [5] Lieser, T., Nischk, G. (1949) Die umsetzung von hydrazine-derivaten mit phosgene, *Chemische Berichte*, 82 (6): 527–530.
- [6] Kesting, W. (1924) Über das hydrazidcarbonazid und seine entstehung als nebenprodukt bei der diazotierung von carbohydrazid, *Chemische Berichte*, 57 (8): 1321–1324.
- [7] Stollé, R., Hofman, K. (1904) Ueber hydrazin-carbonsäure, *Chemische Berichte*, 37 (4): 4523–4524.
- [8] Fichter, F., Becker, B. (1911) Über die bildung ysmmetrisch dialkylierter harnstoffe durch erhitzen der eutsprechenden carbamate, *Chemische Berichte*, 44 (3): 3481–3485.
- [9] Argyle, C.S. (to Whiffen and Sons Ltd.), U.S. Patent 3,258,485 (1966).
- [10] Autenrieth, W., Hefner, H. (1925) Über versuche mit thiophosgen, *Chemische Berichte*, 58 (9): 2151–2156.
- [11] Audrieth, L.F., Kippur, P.S. (to University of Illinois Foundation), U.S. Patent 2,726,263 (1955).

- [12] Beyer, H., Länssig, W., Schultz, U. (1954) Über thiazole, XXII. Mitteil.*, Über das 2-hydrazino-5-methyl-1,3,4-thiodiazin und dessen umlagerung in das 3-amino-4-methyl-thiazolon-(2)-hydrazon, *Chemische Berichte*, 87 (10): 1401–1407.
- [13] Audrieth, L.F., Scott, E.S., Kippur, P.S. (1954) Hydrazine derivatives of the carbonic and thiocarbonic acids. I. The preparation and properties of thiocarbohydrazide, *The Journal of Organic Chemistry*, 19 (5): 733–741.
- [14] Mohr, E.B., Brezinski, J.J., Audrieth L.F. (1953) Inorganic syntheses, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, United States of America.
- [15] Guha, P.C., De, S.C. (1924) CXLVII. - A new method for the preparation of thiocarbohydrazide: Mono- and di-thio-p-urazine, *Journal of the Chemical Society*, 125: 1215–1218.
- [16] Curtius, T., Heidenreich, K. (1894) Über hydrazin und azocarbonester, *Chemische Berichte*, 27 (1): 773–774.
- [17] Corwin, A.H., Reinheimer, J.D. (1951) The reduction of carbohydrazide. The acidity of carbohydrazide, semicarbazide and urea, *Journal of the American Chemical Society*, 73 (3): 1184–1186.
- [18] Fehér, F., Linke, K.-H. (1966) Über die oxydation von harnstoff, semicarbazid und carbohydrazid mit natriumhypochlorit, *Journal für Praktische Chemie*, 32 (3–4): 190–197.
- [19] Brown, A.C., Pickering, E.C., Wilson, F.J. (1927) Reactions of carbohydrazide. Part I, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 107–112.
- [20] Badawy, M.A., Abdel-Hady, S.A. (1991) Reaction of isatin with thiocarbohydrazide: A correction, *Archiv de Pharmazie*, 324 (6): 349–351.
- [21] Gangarapu, K., Manda, S., Jallapally, A., Thota S., Karki, S.S., Balzarini, J., De Clercq, E., Tokuda, H. (2014) Synthesis of thiocarbazide and carbohydrazide derivatives as possible biologically active agents, *Medicinal Chemistry Research*, 23 (2): 1046–1056.
- [22] Božić, A., Marinković, A., Bjelogrić, S., Todorović, T.R., Cvijetić, I.N., Novaković, I., Muller, C.D., Filipović, N.R. (2016) Quinoline based mono- and bis-(thio)carbohydrazones: Synthesis, anticancer activity in 2D and 3D cancer and cancer stem cell models, *RSC Advances*, 6 (106): 10476–104781.

- [23] Božić, A.R., Filipović, N.R., Novaković, I.T., Bjelogrić, S.K., Nikolić, J.B., Drmanić, S.Ž., Marinković, A.D. (2017) Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of carbohydrazones, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 82 (5): 495–508.
- [24] Borsche, W., Müller, W., Bodenstern, C.A. (1929) Über die beziehungen zwischen chinohydrazonen und p-oxyazoverbindungen VI. p-chinon-dihydrazone aus p-oxyazoverbindungen, *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 472 (1): 201–216.
- [25] Munro, A.M., Wilson, F.J. (1928) CLXIII.- Reactions of carbohydrazide, Part II, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1257–1261.
- [26] Szmuszkowicz, J., Greig, M.E. (1961) A study of the inhibitory effect of various hydrazides on monoamine oxidase in vitro and in vivo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 4 (2): 259–296.
- [27] Nalawade, A., Nalawade, R., Shejwal, R., Anuse, M. (2017) Synthesis, characterisation and biological studies of *N,N'*-bis[(E)-(4-fluorophenyl)methylidene]thiocarbohidrazide, *International Journal of Engineering Science Invention*, 6 (9): 46–49.
- [28] Wilson, F.J., Crawford, A.B. (1925) XVIII.- The action of amines on semicarbazones, Part II, *Journal of the Chemical Society*, 127: 103–109.
- [29] Li, L., Wang, Z., Wang, J., Hao, Z., Zhon, L. (2005) Synthesis and characterisation of asymmetric bic-Schiff base containing thiocarbohydrazide, *Chinese Journal of Synthetic Chemistry*, (1) 89–87.
- [30] Božić, A.R., Filipović, N.R., Verbić, T.Ž., Milčić, M.K., Todorović, T.R., Cvijetić, I.N., Klisurić, O.R., Radišić, M.M., Marinković, A.D. (2020) A detailed experimental and computational study of monocarbohydrazones, *Arabian Journal of Chemistry*, 13 (1): 932–953.
- [31] Karmakar, A., Manna, B., Desai, A.V., Joarder, B., Ghosh, S.K. (2014) Dynamic metal-organic framework with anion-triggered luminescence modulation behavior, *Inorganic Chemistry*, 53 (23): 12225–12227.
- [32] Li, Z., Zhu, W., Yu, J., Ma, X., Lu, Z., Xiao, S. (2006) Green Synthetic Method for 1,5-Disubstituted Carbohydrazones, *Synthetic Communications*, 36 (18): 2613–2619.

- [33] Zelenin, K.N., Alekseev, V.V., Kuznetsova, O.B., Saminskaya, A.G., Yakimovich, S.I., Zerova, I.V. (1999) Carbohydrazones and their ring-chain tautomerism, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 35 (3): 357–363.
- [34] Kovaříková, P., Vávrová, K., Tomalová, K., Schöngut, M., Hrušková, K., Hašková, P., Klimeš, J. (2008) HPLC-DAD and MS/MS analysis of novel drug candidates from the group of aromatic hydrazones revealing the presence of geometric isomers, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 48 (2): 295–302.
- [35] Mihailović, M.Lj. (1972) Osnovi teorijske organske hemije i stereochemije, Građevinska knjiga, Beograd, Srbija.
- [36] Levine, L., Gordon, J.A., Jencks, W.P. (1963) The relationship of structure to the effectiveness of denaturing agents for deoxyribonucleic acid, *Biochemistry*, 2 (1): 168–175.
- [37] Gordon, J.A., Jencks, W.P. (1963) The relationship of structure to the effectiveness of denaturing agents for proteins, *Biochemistry*, 2 (1): 47–57.
- [38] Margoliash, E., Novogrodsky, A., Schejter, A. (1960) Irreversible reaction of 3-amino-1:2:4-triazole and related inhibitors with the protein of catalase, *The Biochemical Journal*, 74 (2): 339–348.
- [39] Gomha, S.M., Abdelrazek, F.M., Abdelrahman, A.H., Metz, P. (2018) Synthesis of some pyridine-based heterocyclic compounds with anticipated antitumor activity, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55 (7): 1729–1737.
- [40] Zhang, J., Li, T., Chen, M., Lin, F., Lin, X., Zhang, J., Lin, J., Jin, Y. (2018) Synthesis and biological evaluation of indole-2-carbohydrazide derivatives as anticancer agents with anti-angiogenic and anti-proliferative activities, *ChemMedChem*, 13 (12): 1181–1192.
- [41] Kothayer, H., Spencer, S.M., Tripathi, K., Westwell, A.D., Palle, K. (2016) Synthesis and in vitro anti-cancer evaluation of some 4,6-diamino-1,3,5-triazine-2-carbohydrazides as Rad6 ubiquitin conjugating enzyme inhibitors, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 26 (8): 2030–2034.

- [42] Swamy, P.V., Kambhampati, P.C., Chandrasekhar, K.B., Thirupathi, G., Sujitha, P., Kumar, C.G., Kumar, V.G. (2016) Synthesis, biological evaluation and molecular docking of some novel cyclopropane carbohydrazone derivatives as potential anticancer agents, *Journal of Chemical Sciences*, 128 (6): 929–939.
- [43] Taha, M., Sultan, S., Azlan, M., Shah, S.A.A., Jamil, W., Yeap, S.K., Imran, S., Akhtar, M.N., Zareen, S., Ismail, N.H., Ali, M. (2017) Synthesis of a series of new 6-nitrobenzofuran-2-carbohydrazone derivatives with cytotoxic and antioxidant activity, *New Horizons in Translational Medicine*, 4 (1–4): 23–30.
- [44] Khalifa, N.M., Al-Omar, M.A., Nossier, E.S. (2017) Antimicrobial activity of some new *N*-glycosylidene carbohydrazone derivatives, *Russian Journal of General Chemistry*, 87 (12): 2909–2914.
- [45] Mohamed, M.I., Kandile, N.G., Zaky, H.T. (2017) Synthesis and antimicrobial activity of 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione and azidomethanone derivatives based on quinoline-4-carbohydrazone derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54 (1): 35–43.
- [46] EL-Mahdy, K.M., El-Kazak, A.M., Abdel-Megid, M., Seada, M., Farouk, O. (2016) Synthesis, characterization and antimicrobial activities of some new heterocyclic Schiff bases derived from thiocarbohydrazone, *Acta Chimica Slovenica*, 63 (1): 18–25.
- [47] Devar, S.B., Jayakumar Swamy, B.H.M., Nagendra Rao, R., Shivkumar, H., Shivkumar, B. (2011) Synthesis of new tetrazoloquinoline thiocarbohydrazides as potential antimicrobial agents, *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 21 (1): 37–40.
- [48] Kethireddy, S., Eppakayala, L., Maringanti, T.C. (2015) Synthesis and antibacterial activity of novel 5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2-a] pyrimidine-2-carbohydrazone derivatives, *Chemistry Central Journal*, 9 (1): article No. 51.
- [49] Kumar, G., Krishna, V.S., Sriram, D., Jachak, S.M. (2018) Synthesis of carbohydrazides and carboxamides as anti-tubercular agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156: 871–884.
- [50] Thorat, B.R., Nazirkar, B., Thorat, V.B., More, K., Jagtap, R., Yamgar, R. (2016) Synthesis, SAR, molecular docking and antituberculosis study of 3-methyl-1-benzofuran-2-carbohydrazone, *Asian Journal of Chemistry*, 28 (11): 2346–2352.

- [51] Hu, G.-X., Hu, L.-F., Yang, D.-Z., Li, J.-W., Chen, G.-R., Chen, B.-B., Mruk, D.D., Bonanomi, M., Silvestrini, B., Cheng, C.Y., Ge, R.-S. (2009) Adjudin targeting rabbit germ cell adhesion as a male contraceptive: A pharmacokinetics study, *Journal of Andrology*, 30 (1): 87–93.
- [52] Barragán de la Rosa, F.J., Ariza, J.L.G., Pino, F. (1984) Derivatives of carbonylhydrazide, thiocarbonylhydrazide and diaminoguanidine as photometric analytical reagents. IV - Determination of calcium in waters, milk, tobacco and drugs with 1,3-bis[(2-pyridyl)methyleneamino]urea, *Mikrochimica Acta*, 82 (3–4): 171–182.
- [53] Barragán de la Rosa, F.J., Gómez Ariza, J.L., Pino, F. (1983) Derivatives of carbonylhydrazide, thiocarbonylhydrazide and diaminoguanidine as photometric analytical reagents. III - 1,3-bis[(2-pyridyl)methyleneamino]thiourea and 1,3-bis[(2 pyridyl)methyleneamino]-guanidine, *Mikrochimica Acta*, 81 (3–4): 159–169.
- [54] Alvarez, F., de Pablos, F., Gomez Ariza, J.L. (1988) Evaluation of two new asymmetric derivatives of thiocarbonylhydrazide as spectrophotometric analytical reagents, *Talanta*, 35 (6): 493–495.
- [55] de la Rosa, F.J.B., Godoy, R.E., Ariza, J.L.G. (1988) Spectrophotometric determination of gallium in alloys and fly-ash with pyridoxal derivatives of thiocarbonylhydrazide and carbonylhydrazide, *Talanta*, 35 (5): 343–349.
- [56] Duval C., Loc, T.B., (1956) Premieres applications du thiocarbonylhydrazide en chimie minerale, *Microchimica Acta*, 44 (1–3): 458–461.
- [57] Duval C., Xuong, N.D., (1956) Emploi des thiocarbonylhydrazides en analyse organique fonctionnelle, *Microchimica Acta*, 44 (4–6): 747–749.
- [58] Momidi, B.K., Tekuri, V., Trivedi, D.R. (2017) Multi-signaling thiocarbonylhydrazide based colorimetric sensors for the selective recognition of heavy metal ions in an aqueous medium, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 180: 175–182.
- [59] Zavalina, O.A., Dvoeglazov, K.N., Pavlyukevich, E.Y. (2017) Kinetics of Pu(VI) reduction with carbonylhydrazide in nitric acid, *Radiochemistry*, 59 (4): 331–336.

- [60] Zavalina, O.A., Dvoeglazov, K.N., Pavlyukevich, E.Y., Stepanov, S.I. (2017) Kinetics of Np(VI) reduction with carbohydrazide in nitric acid, *Radiochemistry*, 59 (5): 453–457.
- [61] Syamal, A., Manrya, M.R. (1986) Synthesis and characterization of nickel(II), cobalt(II), copper(II), manganese(II), zinc(II), zirconium(IV), dioxoranium(VI) and diiomolybdenum(VI) complexes of a new Schiff base derived from salicylaldehyde and 5-methylpyrazole-3-carbohydrazide, *Transition Metal Chemistry*, 11 (5): 172–176.
- [62] Singh, D.P., Grover, V., Rathi, P., Jain, K. (2017) Trivalent transition metal complexes derived from carbohydrazide and dimedone, *Arabian Journal of Chemistry*, 10: S1795–S1801.
- [63] Vijaya Sekhar, E., Jayaveera, K.N., Srihari, S. (2012) Studies on the metal complexes of *N'*-(thiophen-2-yl-methylidene)-pyridine-4-carbohydrazide, *Der Pharma Chemica*, 4 (6): 2385–2388.
- [64] Venkatchallam, A., Deshmukh, R.G., Sawant, D.C. (2009) Synthesis and characterization of 2-(Hydroxyimino)-1-(phenylpropylidene)thiocarbohydrazide and its metal complexes with Co(II), Ni(II) and Cu(II) ions, *E-Journal of Chemistry*, 6 (4): 993–1002.
- [65] Sathisha, M.P., Revankar, V.K. (2009) Interaction of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) with *N,N'*-(aldose)2-thiocarbohydrazide: Synthesis, electrochemistry, and spectral characterization, *Journal of Coordination Chemistry*, 62 (15): 2540–2547.
- [66] Singh, D.P., Parveen, Sharma, C., Aneja, K.R. (2012) Divalent transition metal complexes derived from thiocarbohydrazide and dimedone, *Asian Journal of Chemistry*, 24 (12): 5639–5642.
- [67] Kumar, G., Devi, S., Johari, R. (2012) Synthesis and spectral characterization of Schiff base Cr(III), Mn(III), and Fe(III) novel macrocyclic complexes derived from thiocarbohydrazide and dicarbonyl compound, *E-Journal of Chemistry*, 9 (4): 2255–2260.
- [68] Ghaneian, M.T., Tabatabaee, M., Ehrampoush, M.H., Jebali, A., Hekmatimoghaddam, S., Fallahzadeh, H., Fallahzadeh, R.A. (2015) Synthesis of Ag(I) and Cu(I) complexes with 4-amino-5-methyl-2h-1,2,4-triazole-3(4h)-thione ligand as thiocarbohydrazide derivatives and their antimicrobial activity, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49 (3): 210–212.

- [69] Sumathi, R.B., Halli, M.B. (2014) Metal (II) complexes derived from naphthofuran-2-carbohydrazide and diacetylmonoxime Schiff base: Synthesis, spectroscopic, electrochemical, and biological investigation, *Bioinorganic Chemistry and applications*, 2014: article No. 942162.
- [70] Halli, M.B., Sumathi, R.B. (2017) Synthesis, physic-chemical investigations and biological screening of metal (II) complexes with Schiff base derived from naphthofuran-2-carbohydrazide and citral, *Arabian Journal of Chemistry*, 10: S1748–S1759.
- [71] Briadar, V.D., Mruthyunjayaswamy, B.H.M. (2013) Synthesis, characterization and antimicrobial activity studies of some transition metal complexes derived from 3-chloro-*N'*-[(1E)-(2-hydroxy phenyl)methylene]-6-methoxy-1-benzothiophene-2-carbohydrazide, *The Scientific World Journal*, 2013: article No. 451629.
- [72] Campbell, T.W., Foldi V.S., Farago, J. (1959) Condensation polymers from diisocyanates with dihydrazides and hydrazine, *Journal of Applied Polymer Science*, 2 (5): 155–162.
- [73] Levine H. H., U. S. Patent 3,014,009 (1959); *Chemical Abstracts*, 56, 8932 (1962).
- [74] Sabaa, M.W. (1990) Thiocarbohydrazide as inhibitor for the liquid- and gas-phase polymerisation of acrylic acid, *Chemistry and Industry (London)*, (5): 138–139.
- [75] Li, M.-L., Li, R.-H., Xu, J., Han, X., Yao, T.-Y., Wang, J. (2014) Thiocarbohydrazide-modified chitosan as anticorrosion and metal ion adsorbent, *Journal of Applied Polymer Science*, 131 (17): 8437–8443.
- [76] Eswaran, S., Adhikari, A.V., Pal, N.K., Chowdhury, I.H. (2010) Design and synthesis of some new quinoline-3-carbohydrazone derivatives as potential antimycobacterial agents, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20 (3): 1040–1044.
- [77] Kiran, G., Sarangapani, M., Gouthami, T., Narsimha reddy, A.R. (2013) Synthesis, characterization, and antimicrobial and antioxidant activities of novel bis-isatin carbohydrazone derivatives, *Toxicological and Environmental Chemistry*, 95 (3): 367–378.

- [78] Božić, A.R., Filipovic, N.R., Novakovic, I.T., Bjelogrić, S.K., Nikolic, J.B., Drmanic, S.Ž., Marinkovic, A.D. (2017) Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity of carbohydrazones, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 82 (5): 495–508.
- [79] Harinath, Y., Harikishore Kumar Reddy, D., Naresh Kumar, B., Apparao, C., Sessaiah, K. (2013) 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*, 101: 264–272.
- [80] Fetoh, A., El-Gammal, O.A., Abu El-Reash, G.M. (2018) Antioxidant and antitumor activities of Cr(III), Mn(II), Fe(III), Cd(II), Zn(II) and Hg(II) complexes containing a carbohydrazone ligand ending by 4-pyridyl ring, *Journal of Molecular Structure*, 1173: 100–110.
- [81] Sudeepa, K., Narsimha, N., Aparna, B., Sreekanth, S., Aparna, A.V., Ravi, M., Mohmed, J., Devi, C.S. (2018) Synthesis, spectral characterization, antimicrobial, DNA interactions and molecular modeling studies of metal complexes of 1, 3-benzothiazole carbohydrazone, *Journal of Chemical Sciences*, 130 (5): article No. 52.
- [82] Kothari, R., Sharma, B. (2010) Synthesis, spectroscopic characterization and invitro antimicrobial investigation of some Hg(II) complex of carbohydrazone, *Oriental Journal of Chemistry*, 26 (4): 1577–1579.
- [83] Abu El-Reash, G.M., El-Gammal, O.A., Radwan, A.H. (2014) Molecular structure and biological studies on Cr(III), Mn(II) and Fe(III) complexes of heterocycliccarbohydrazone ligand, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 121: 259–267.
- [84] Bikas, R., Hosseini-Monfared, H., Siczek, M., Demeshko, S., Soltani, B., Lis, T. (2015) Synthesis, structure and magnetic properties of a tetranuclear Mn(II) complex with carbohydrazone based ligand, *Inorganic Chemistry Communications*, 62: 60–63.

- [85] Abedi, M., Yeşilel, O.Z., Mahmoudi, G., Bauzá, A., Lofland, S.E., Yerli, Y., Kaminsky, W., Garczarek, P., Zaręba, J.K., Ienco, A., Frontera, A., Gargari, M.S. (2016) Tetranuclear manganese(II) complexes of hydrazone and carbohydrazone ligands: Synthesis, crystal structures, magnetic properties, Hirshfeld surface analysis and DFT calculations, *Inorganica Chimica Acta*, 443: 101–109.
- [86] Dragancea, D., Talmaci, N., Shova, S., Novitchi, G., Darvasiová, D., Rapta, P., Breza, M., Galanski, M., Kožišek, J., Martins, N.M.R., Martins, L.M.D.R.S., Pombeiro, A.J.L., Arion, V.B. (2016) Vanadium(V) complexes with substituted 1,5-bis(2-hydroxybenzaldehyde) carbohydrazones and their use as catalyst precursors in oxidation of cyclohexane, *Inorganic Chemistry*, 55 (18): 9187–9203.
- [87] Kaley, M.K., Duraipandy, N., Kiran, M.S., Varghese, B., Manoharan, P.T., Koley, A.P. (2017) DNA binding and cytotoxicity of some Cu(II)/Zn(II) complexes containing a carbohydrazone Schiff base ligand along with 1,10-phenantroline as a coligand, *Inorganica Chimica Acta*, 466: 538–550.
- [88] Iqbal, S., Saleem, M., Azim, M.K., Taha, M., Salar, U., Khan, K.M., Perveen, S., Choudhary, M.I. (2017) Carbohydrazones as new class of carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, kinetics, and ligand docking studies, *Bioorganic Chemistry*, 72: 89–101.
- [89] Kamyabi, M.A., Soleymani-Bonoti, F., Bikas, R., Hosseini-Monfared, H. (2017) Oxygen reduction catalyzed by a carbohydrazone based compound at liquid/liquid interfaces, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 794:235–243.
- [90] Novak, P., Jednačak, T., Vuković, J.P., Zangger, K., Rubčić, M., Galić, N., Hrenar, T. (2012) Synthesis, structural characterization and hydrogen bonding of mono(salicylidene)carbohydrazide, *Croatica Chemica Acta*, 85 (4): 451–456.
- [91] Pozo, M.E.U., De Torres, A.G., Cano Pavón, J.M. (1988) Use of salicylaldehyde carbohydrazone as a reagent for the determination of trace amounts of zinc in biological samples and alloys, *The Analyst*, 113 (4): 547–549.

- [92] Cano Pavón, J.M., Pozo, E.U., De Torres, A.G. (1988) Spectrofluorimetric determination of gallium with salicylaldehyde carbohydrazone and its application to the analysis of biological samples and alloys, *The Analyst*, 113 (3): 443–445.
- [93] Cano Pavón, J.M., Pozo, M.E.U., De García Torres, A., Bosch Ojeda, C. (1988) Fluorimetric determination of trace amounts of yttrium with salicylaldehyde carbohydrazone, *The Analyst*, 113 (8): 1291–1294.
- [94] Pozo, M.E.U., De Torres, A.G., Pavón, J.M.C., Rojas, F.S. (1991) Sensitive and selective fluorimetric determination of scandium with salicylaldehyde carbohydrazone, *The Analyst*, 116 (7): 757–760.
- [95] Sánchez Rojas, F., Cristófol Alcaraz, E., Cano Pavón, J.M. (1994) Determination of aluminium in water by flow injection with fluorimetric detection by using salicylaldehyde carbohydrazone as reagent in a micellar medium, *The Analyst*, 119 (6): 1221–1223.
- [96] Zhu, X., Dang, Y., Wang, C., Le, Z., Wu, Z. (1997) Synthesis, characterization and antifungal activity of 2,4-dihydroxybenzaldehyde thiocarbohydrazone and their complexes of Cu(II), Zn(II) and Ni(II), *Chinese Journal of Inorganic Chemistry*, 13 (1): 72–73.
- [97] Bagihalli, G.B., Avaji, P.G., Badami, P.S., Patil, S.A. (2008) Synthesis, spectral characterization, electrochemical and biological studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with thiocarbohydrazone, *Journal of Coordination Chemistry*, 61 (17): 2793–2806.
- [98] Patil, M.V., Malve, S.P. (2004) Synthesis, characterization and antimicrobial activity of ruthenium(III), rhodium(III), palladium(II) and platinum(II) complexes with bis(hydroxy-isonitrosobenzoylacetone)thiocarbohydrazone, *Journal of the Indian Chemical Society*, 81 (8): 683–686.
- [99] Shebl, M., Khalil, S.M.E., Al-Gohani, F.S. (2010) Preparation, spectral characterization and antimicrobial activity of binary and ternary Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Ce(III) and UO₂(VI) complexes of a thiocarbohydrazoneligand, *Journal of Molecular Structure*, 980 (1–3): 78–87.

- [100] Mosa, A.I., Emara, A.A.A., Yousef, J.M., Saddiq, A.A. (2011) Novel transition metal complexes of 4-hydroxy-coumarin-3- thiocarbohydrazone: Pharmacodynamic of Co(III) on rats and antimicrobial activity, *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 81 (1): 35–43.
- [101] Ebrahim Tehrani, K.H.M., Kobarfard, F., Azerang, P., Mehravar, M., Soleimani, Z., Ghavami, G., Sardari, S. (2013) Synthesis and antimycobacterial activity of symmetric thiocarbohydrazone derivatives against mycobacterium bovis BCG, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12 (2): 331–346.
- [102] Sathisha, M.P., Revankar, V.K., Pai, K.S.R. (2008) Synthesis, structure, electrochemistry, and spectral characterization of bis-isatin thiocarbohydrazone metal complexes and their antitumor activity against ehrlich ascites carcinoma in Swiss Albino mice, *Metal-Based Drugs*, 2008: article No. 362105.
- [103] Sathisha, M.P., Shetti, U.N., Revankar, V.K., Pai, K.S.R. (2008) Synthesis and antitumor studies on novel Co(II), Ni(II) and Cu(II) metal complexes of bis(3-acetylcoumarin)thiocarbohydrazone, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (11): 2338–2346.
- [104] Kaya, Y., Erçağ, A., Koca, A. (2015) Synthesis, structures, electrochemical studies and antioxidant activities of cis-dioxomolybdenum(VI) complexes of the new bithiocarbohydrazones, *Journal of Molecular Structure*, 1102: 117–126.
- [105] Palchaudhury, S. (2011) Determination of arsenic(III) in nano gram level using Ag-bis(thiophene-2- aldehydo)thiocarbohydrazone as a new complexing agent, *Journal of the Indian Chemical Society*, 88 (4): 591–594.
- [106] Rosales, D., Asuero, A.G., Ariza, J.L.G. (1986) Spectrophotometric determination of palladium in catalysts and carbenicillin with 1-(2-pyridylmethylidene)-5-(salicylidene)-thiocarbohydrazone, *The Analyst*, 111: 449–453.
- [107] Chaudhury, S.P., Shome, S.C. (1991) Spectrophotometric determination of ruthenium(III) and iridium(III) using bis(thiophene-2-aldehydo)thiocarbohydrazone as a sensitive and selective complexing agent, *Journal of the Indian Chemical Society*, 68 (7): 430–431.

- [108] Lucena, R.B., Morales, E., Gomez-Ariza, J.L. (1994) Spectrophotometric determination of gallium in biological materials at nanogram levels with thiocarbohydrazone derivatives, *Farmaco*, 49 (4): 291–295.
- [109] Lucena, R.B., Morales, E., Gomez-Ariza, J.L. (1994) Spectrophotometric determination of zinc in pharmaceutical preparations and in water using 1-(phenyl-2-pyridyl) carbylidene-5-salicylidene thiocarbohydrazone, *Farmaco*, 49 (4): 297–300.
- [110] Afonso, A.M., González-Dávila, M., Santana, J.J., García-Montelongo, F. (1987) Spectrofluorometric determination of zinc with 1,5-bis(2,3-dihydroxyphenylmethylene) thiocarbohydrazone, *Analytica Chimica Acta*, 202 (C): 207–213.
- [111] Kumar, S.L.A., Kumar, M.S., John, R.P., Muthiah, P.T., Sreekanth, A. (2013) 1,5-Bis(2-hydroxyacetophenone)thiocarbohydrazone: A novel colorimetric and fluorescent dual-mode chemosensor for the recognition of fluoride, *Materials Science and Engineering C*, 33 (5): 2519–2525.
- [112] Zanje, S.B., Suryavanshi, V.J., Kokare, A.N., Ghare, A.A., Kamble, G.S., Kamble, P.N., Anuse, M.A. (2018) 2-nitrobenzaldehyde thiocarbohydrazone assisted precise extraction spectrophotometric method for the determination of ruthenium(III) in alloy and catalysts, *Journal of Analytical Chemistry*, 73 (5): 438–451.
- [113] Bonaccorso, C., Grasso, G., Musso, N., Barresi, V., Condorelli, D.F., La Mendola, D., Rizzarelli, E. (2018) Water soluble glucose derivative of thiocarbohydrazone acts as ionophore with cytotoxic effects on tumor cells, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 182: 92–102.
- [114] Kosower, E. M. (1968) *An Introduction to Physical Organic Chemistry*, Wiley, New York, United States of America.
- [115] Reichardt, C. (1994) Solvatochromic Dyes as Solvent Polarity Indicators, *Chemical Reviews*, 94 (8): 2319–2358.
- [116] Kamlet, M.J., Abboud, J.L., Taft, R.W. (1977) The solvatochromic comparison method. 6. The π^* scale of solvent polarities, *Journal of the American Chemical Society*, 99 (18): 6027–6038.

- [117] Bayliss, N.S., Mcrae, E.G. (1954) Solvent effects in the spectra of acetone, crotonaldehyde, nitromethane and nitrobenzene, *Journal of Physical Chemistry*, 58 (11): 1006–1011.
- [118] Kirkwood, J.G. (1934) Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special application to zwitterions, *The Journal of Chemical Physics*, 2 (7): 351–361.
- [119] Brownstein, S. (1960) The effect of solvents upon equilibria, spectra and reaction rates, *Canadian Journal of Chemistry*, 38 (9): 1590–1596.
- [120] Grunwald, E., Winstein, S. (1948) The correlation of solvolysis rates, *Journal of the American Chemical Society*, 70 (2): 846–854.
- [121] Menshutkin, N.A.Z. (1890) Contributions to the knowledge of the affinity coefficients of alkyl halides and organic amines, *International Journal of Research in Physical Chemistry and Chemical Physics*, 5U (1): 589–600.
- [122] Berthelot, M., Pean de Saint-Gilles, L. (1862) De la formation et de la decomposition des ethers, *Annales de Chimie et de Physique*, 65: 385–422.
- [123] Taft, R.W., Kamlet, M.J. (1976) The solvatochromic comparison method. 2. The α -scale of solvent hydrogen-bond donor (HBD) Acidities, *Journal of the American Chemical Society*, 98 (10): 2886–2894.
- [124] Kamlet, M.J., Taft, R.W. (1976) The solvatochromic comparison method. I. The β -scale of solvent hydrogen-bond acceptor (HBA) Basicities, *Journal of the American Chemical Society*, 98 (2): 377–383.
- [125] Catalan, J., Diaz, C. (1999) Extending the solvent acidity scale to highly acidic organic solvents: The unique photophysical behavior of 3,6-diethyltetrazine, *European Journal of Organic Chemistry*, 1999 (4): 885–891.
- [126] Arnett, E.M., Mitchell, E.J., Murty, T.S.S.R. (1974) “Basicity”. A comparison of hydrogen bonding and proton transfer to some Lewis bases, *Journal of the American Chemical Society*, 96 (12): 3875–3891.
- [127] Koppel, L.A., Palm, V.A. (1972) The influence of solvent on Organic reactivity, *Advances in Linear Free Energy Relationships*, Plenum Press: London, United Kingdom.

- [128] Brooker, L.G.S., Craig, A.C., Heseltine, D.W., Jenkins, P.W., Lincoln, L.L. (1965) Color and constitution. XIII.¹ Merocyanines as solvent property indicators², *Journal of the American Chemical Society*, 87 (11): 2443–2450.
- [129] Drago, R.S. (1992) Extensions of the unified scale of solvent polarities to acceptor probes: concerns about β - π^* parameters, *Journal of Organic Chemistry*, 57 (24): 6547–6552.
- [130] Taft, R.W., Kamlet, M.J., Abboud, J.-L.M. (1981) Linear solvation energy relationships. 12. The $d\delta$ term in solvatochromic equations, *Journal of the American Chemical Society*, 103 (5): 1080–1086.
- [131] Catalan, J., Lopez, V., Perez, P., Martin-Villamil, R., Rodriguez, J.-G. (1995) Progress towards a generalized solvent polarity scale: The solvatochromism of 2-(dimethylamino)-7-nitrofluorene and its homomorph 2-fluoro-7-nitrofluorene, *Liebigs Annalen*, 1995 (2): 241–252.
- [132] Kamlet, M.J., Abboud, J.-L.M., Abraham, M.H., Taft, R.W. (1983) Linear solvation energy relationships. 23. A comprehensive collection of the solvatochromic parameters, π , α and β , and some methods for simplifying the generalized solvatochromic equation, *Journal of Organic Chemistry*, 48 (17): 2877–2887.
- [133] Abe, T. (1990) Improvements of the empirical π^* solvent polarity scale, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 63 (8): 2328–2338.
- [134] Nicol, M., Swain, J., Shum, Y.-Y., Morin, R., Chen, R.H.H. (1968) Solvent stark effect and spectral shifts. II, *The Journal of Chemical Physics*, 48 (8): 3587–3596.
- [135] Buncel, E., Rajagopal, S. (1989) Solvatochromic studies of novel azo merocyanine dyes. The π^*_{azo} scale of solvent polarity, *Journal of Organic Chemistry*, 54 (4): 798–809.
- [136] Catalan, J., Hopf, H. (2004) Empirical treatment of the inductive and dispersive components of solute-solvent interactions: The solvent polarizability (SP) scale, *European Journal of Organic Chemistry*, 2004 (22): 4694–4702.
- [137] Catalan J. (2009) 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): 5951–5960.

- [138] Bauer, M., Rollberg, A., Barth, A., Spange S. (2008) Differentiating between dipolarity and polarizability effects of solvents using the solvatochromism of barbiturate dyes, *European Journal of Organic Chemistry*, 2008 (26): 4475–4481.
- [139] Hansen, Ch.M. (2007) Hansen solubility parameters, A user's handbook, 2nd Edition, CRC Press, New York, United States of America.
- [140] Anslyn, C., Dougherty, D.A. (2006) Modern physical organic chemistry, University Science Book, Sausalito, United States of America.
- [141] Vollhardt, K.P.C., Schore N.E. (1994) Organic Chemistry, W.H. Freeman and Company, New York, United States of America.
- [142] Hammett, L.P. (1937) The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives, *Journal of the American Chemical Society*, 59 (1): 96–103.
- [143] Takahata, Y., Chong, D.P. (2005) Estimation of Hammett sigma constants of substituted benzenes through accurate density-functional calculation of core-electron binding energy shifts, *International Journal of Quantum Chemistry*, 103 (5): 509–515.
- [144] Jones R.A.Y. (1979) Physical and mechanistic organic chemistry (Cambridge Texts in Chemistry and Biochemistry), Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom.
- [145] Jaffe, H.H. (1953) A reexamination of the Hammett equation, *Chemical Reviews*, 53 (2): 191–201.
- [146] Hammett, L.P. (1938) Linear free energy relationships in rate and equilibrium phenomena, *Transactions of the Faraday Society*, 34: 156–165.
- [147] Brown, H.C., Okamoto, Y. (1958) Electrophilic substituent constants, *Journal of American the Chemical Society*, 80 (18): 4979–4987.
- [148] Nakata, K., Fujio, M., Nishimoto, K., Tsuno, Y. (2003) Theoretical studies on empirical structure-reactivity relationship: The Yukawa-Tsuno equation, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 16 (6): 323–335.

- [149] Tsuno, Y., Kusuyama, Y., Sawada, M., Fujii, T., Yukawa, Y. (1975) The substituent effect. VIII Solvolysis of m- and p-substituted alpha methylbenzyl chlorides, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 48 (11): 3337–3346.
- [150] Yukawa, Y., Tsuno, Y., Sawada, M. (1966) Resonance effect in Hammett relation. IV. Linear free energy based on the normal substituent constants, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 39 (10): 2274–2286.
- [151] Yoshioka, M., Hammamoto, K., Kubota, T. (1962) Relationship between acid dissociation constants of N₁-aryl-sulfanilamides and the Hammett equation, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 35 (10): 1723-1728.
- [152] Swain, C.G., Lupton, E.C. (1968) Field and resonance components of substituent effect, *Journal of the American Chemical Society*, 90 (16): 4328–4337.
- [153] Bordwell, F.G., Cornforth, F.J. (1978) Application of the Hammett equation to equilibrium acidities of meta- and para-substituted acetophenones, *Journal of Organic Chemistry*, 43 (9): 1763–1768.
- [154] Leach, A.R. (2001) *Molecular modeling – principles and applications*, 2nd Edition, Pearson Education Limited, Harlow, England.
- [155] Burkert, U., Allinger, N.L. (1982) *Molecular mechanics*, American Chemical Society, Washington, United States of America.
- [156] Lewars, E. (2003) *COMPUTATIONAL CHEMISTRY: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*, Kluwer Academic Publishers, New York, United States of America.
- [157] House, J.E. (2004) *Fundamentals of quantum chemistry*, 2nd Edition, Elsevier Science, San Diego, United States of America.
- [158] Marković, S., Marković, Z. (2012) *Molekulska modeliranje*, Centar za naučno-istraživački rad Srpske akademije nauka i umetnosti i Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija.

- [159] Parr, R.G., Craig D.P., Ross, I.G. (1950) Molecular orbital calculations of the lower excited electronic levels of benzene, configuration interaction included, *Journal of Chemical Physics*, 18 (12): 1561–1563.
- [160] Stewart, J.J.P. (2007) Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements, *Journal of Molecular Modeling*, 13 (12): 1173–1213.
- [161] Kohn, W., Becke, A.D., Parr, R.G. (1996) Density functional theory of electronic structure, *Journal of Physical Chemistry*, 100 (31): 12974–12980.
- [162] Kohn, W., Holthausen, M.C. (2001) A chemist's guide to density functional theory, 2nd Edition, Wiley–VCH.
- [163] Kohn, W., Hohenberg, P. (1964) Inhomogeneous electron gas, *Physical Review*, 136 (3B): B864–B871.
- [164] Kohn, W., Sham, L.J. (1965) Self-consistent equations including exchange and correlation effects, *Physical Review*, 140 (4A): A1133–A1138.
- [165] Becke A.D. (1993) A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories, *Journal of Chemical Physics*, 98 (2): 1372–1377.
- [166] Kim, K., Jordan, K. D. (1994) Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer, *Journal of Physical Chemistry*, 98 (40): 10089–10094.
- [167] Stephens, P.J., Devlin, F.J., Chabalowski, C.F., Frisch, M. J. (1994) Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields, *Journal of Physical Chemistry*, 98 (45): 11623–11627.
- [168] Becke, A.D. (1988) Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Physical Review A*, 38 (6): 3098–3100.
- [169] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical Review B*, 37 (2): 785–789.

- [170] Vosko, S.H., WilkL., Nusair, M. (1980) Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Canadian Journal of Physics*, 58(8): 1200–1211.
- [171] Becke, A.D. (1993) Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *Journal of Chemical Physics*, 98 (7): 5648–5652.
- [172] Ditchfield, R., Hehre, W.J., Pople, J.A. (1971) Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules, *The Journal of Chemical Physics*, 54 (2): 720–723.
- [173] Rassolov, V.A., Pople, J.A., Ratner, M.A., Windus, T.L. (1998) 6-31G* basis set for atoms K through Zn, *The Journal of Chemical Physics*, 109 (4): 1223–1229.
- [174] Le Bahers, T., Adamo, C., Ciofini, I. (2011) A qualitative index of spatial extent in charge-transfer excitations, *Journal of Chemical Theory and Computation*, 7 (8):2498–2506.
- [175] Borchardt–Ott, W. (2012) Crystallography. An introduction, 3rd Edition, Springer, New York, United States of America.
- [176] Karanović, L.J., Poleti, D. (2003) Rendgenska strukturna analiza, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, Srbija.
- [177] Cullity, B.D. (1978) Elements of X–ray diffraction, Addison–Wesley publishing company, Reading, England.
- [178] Nuffield, E.W. (1966) X–ray diffraction methods, Wiley, New York, United States of America.
- [179] Ladd, M.F.C., Palmer, R.A. (1985) Structure determination by X–ray crystallography, Plenum Press, New York, United States of America.
- [180] Avdeef, A., Box, K.J., Comer, J.E.A., Gilges, M., Hadley, M., Hibbert, C., Patterson, W., Tam, K.Y. (1999) pH–metric log P 11. pK_a determination of water–insoluble drugs in organic solvent–water mixtures, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20 (4): 631–641.
- [181] Avdeef A. (2012) Absorption and Drug Development, 2nd Edition, Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, United States of America.

- [182] Brönsted, J.N. (1923) Einige bemerkungen über den begriff der säuren und basen, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bass*, 42 (8): 718–728.
- [183] Lowry, T.M. (1923) The uniqueness of hydrogen, *Journal of the Society of Chemical Industry banner*, 42 (3): 43–47.
- [184] Po, H.N., Senozan, N.M. (2001) The Henderson–Hasselbach equation: Its history and limitations, *Journal of Chemical Education*, 78 (11): 1499–1503.
- [185] Skoog, D.A., West, D.M., Holler, F.J., Crouch, S.R. (2004) *Fundamentals of Analytical Chemistry*, 8th Edition, Brooks/Cole–Thomson Learning, Belmont, United States of America.
- [186] Gans, P., O’Sullivan, B. (2000) GLEE, a new computer program for glass electrode calibration. *Talanta*, 51 (1): 33–37.
- [187] Adveef, A., Comer, J.E.A., Thomson, S.J. (1993) pH–metric log P. 3. Glass electrode calibration in methanol–water, applied to pK_a determination of water–insoluble substances, *Analytical Chemistry*, 65 (1): 42–49.
- [188] Vraneš, M., Gadžurić, S., Tot, A. (2017) Kompleksi u analitičkoj hemiji – metode određivanja ravnotežnih konstanti (praktikum), Prirodno-matematički fakultet, Novi Sad, Srbija.
- [189] Gans, P., Sabatini, A., Vacca, A. (1996) Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs, *Talanta*, 43 (10): 1739–1753.
- [190] Albert, A., Serjeant, E.P. (1984) *The determination of ionization constants; A laboratory manual*, 3rd Edition, Chapman and Hall, New York, United States of America.
- [191] Vrhovac, B., Francetić, I., Jakšić, B., Labar, B., Vucelić, B. (2003) *Interna medicina*, Ljevak, Zagreb, Hrvatska.
- [192] Sies, H. (1997) Oxidative stress: Oxidants and antioxidants, *Experimental Physiology*, 82 (2): 291–295.
- [193] Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (2015) *Free radicals in biology and medicine*, 5th Edition, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.

- [194] Hayyan, M., Hashim, M.A., Alnashef, I.M. (2016) Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications, *Chemical Reviews*, 116 (5): 3029–3085.
- [195] Beckman, J.S., Koppenol, W.H. (1996) Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and the ugly, *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 271(5 40–5): C1424–C1437.
- [196] Carocho, M., Ferreira, I.C.F.R. (2013) A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: Natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, *Food and Chemical Toxicology*, 51 (1): 15–25.
- [197] Magalhães, L.M., Segundo, M.A., Reis, S., Lima, J.L.F.C. (2008) Methodological aspects about in vitro evaluation of antioxidant properties, *Analytica Chimica Acta*, 613 (1): 1–19.
- [198] Sanhueza, J., Nieto, S., Valenzuela, A. (2000) JAOCS, Thermal stability of some commercial synthetic antioxidants, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 77 (9): 933–936.
- [199] Li, Z.J., Yang, F.J., Yang, L., Zu, Y.G. (2018) Comparison of the antioxidant effects of carnosic acid and synthetic antioxidants on tara seed oil, *Chemistry Central Journal*, 12 (1): article No. 37.
- [200] Gupta, D. (2015) Methods for determination of antioxidant activity: A review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 6 (2): 546–566.
- [201] Espin, C.J., Soler-Rivas, G., Wichers, J.H. (2000) 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): 648–656.
- [202] Vlaisavljević, S., Šibul, F., Sinka, I., Zupko, I., Ocsovszki, I., Jovanović-Šanta, S. (2018) Chemical composition, antioxidant and anticancer activity of licorice from Fruska Gora locality, *Industrial Crops and Products*, 112: 217–224.
- [203] Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice–Evans, C. (1999) Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, *Free Radical Biology and Medicine*, 26 (9–10): 1231–1237.

- [204] Arnao, M.B., Cano, A., Acosta, M. (2001) The hydrophilic and lipophilic contribution to total antioxidant activity, *Food Chemistry*, 73 (2): 239–244.
- [205] Benzie, I.F.F., Strain, J.J. (1996) The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of 'antioxidant power': The FRAP assay, *Analytical Biochemistry*, 239 (1): 70–76.
- [206] Dube, L., Naidoo, K.K., Arthur, G.D., Aremu, A.O., Gruz, J., Šubrtová, M., Jarošová, M., Tarkowski, P., Doležal, K. (2018) Regulation of growth, nutritive, phytochemical and antioxidant potential of cultivated *Drimiopsis maculata* in response to biostimulant (vermicompost leachate, VCL) application, *Plant Growth Regulation*, 86 (3): 433–444.
- [207] Finch, R.G., Greenwood, D., Norrby, S.R., Whitley, R.J. (2003) Antibiotic and Chemotherapy Anti-infective Agents and Their Use in Therapy, Churchill Livingstone, London, United Kingdom.
- [208] Brenner, G.M., Stevens, C.W. (2009) Pharmacology, 3rd Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, United States of America.
- [209] Cohen, C.N. (1996) Guidebook on molecular modeling in drug design, Academic Press Inc., San Diego, United States of America.
- [210] Roy, K., Kar, S., Das, N.R. (2015) A primer on QSAR/QSPR modeling fundamental concepts, Springer, New York, United States of America.
- [211] Nantasenamat, C., Isarankura-Na-Ayudhya, C., Naenna, T., Prachayasittikul, V. (2009) A practical overview of quantitative structure-activity relationship, *EXCLI Journal*, 8: 74–88.
- [212] Manouchehri, F., Sadeghi, B., Najafi, F., Mosslemin, M.H. (2019) Evaluation of in-vitro antimicrobial activity of some newly synthe-sized 2-amino-3-phenylsulfonyl-4-aryl-4h-benzo[h]chromens derivatives, *Journal of Chemical Health Risks*, 9 (1): 69–74.
- [213] Raja Naika, H., Lingaraju, K., Manjunath, K., Danith, K., Nagaraju, G., Suresh, D., Nagabhushana, H. (2015) Green synthesis of CuO nanoparticles using *Gloriosa superba* L. extract and their antibacterial activity, *Journal of Taibah University Science*, 9: 7–12.

- [214] Salamon, I., Kryvtsova, M., Bucko, D., Tarawneh, A.H. (2019) Chemical characterization and antimicrobial activity of some essential oils after their industrial large-scale distillation, *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 8 (4): 984–988.
- [215] Perez, C., Pauli, M., Bazerque, Ps. (1990) An antibiotic assay by the agar well diffusion method, *Acta biologiae et medicinae experimentalis*, 15: 113–115.
- [216] Knezevic, P., Aleksic, V., Simin, N., Svircev, E., Petrovic, A., Mimica-Dukic, N. (2016) Antimicrobial activity of Eucalyptus camaldulensis essential oils and their interactions with conventional antimicrobial agents against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*, *Journal of Ethnopharmacology*, 178: 125–136.
- [217] Knezevic, P., Aleksic Sabo, V., Simin, N., Lesjak, M., Mimica-Dukic, N. (2018) A colorimetric broth microdilution method for assessment of *Helicobacter pylori* sensitivity to antimicrobial agents, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 152: 271–278.
- [218] Hachem, C.Y., Clarridge, J.E., Reddy, R., Flamm, R., Evans, D.G., Tanaka, S.K., Graham, D.Y. (1996) Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. Comparison of E-test broth microdilution, and disk diffusion for ampicillin, clarithromycin and metronidazole, *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 24: 37–41.
- [219] Andrews J.M. (2001) Determination of minimum inhibitory concentrations, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48: 5–16.
- [220] Joyce, L.F., Downes, J., Stockman, K., Andrew, J.H. (1992) Comparison of five methods, including the PDM Epsilometer test (E test), for antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa*, *Journal of Clinical Microbiology*, 30 (10): 2709–2713.
- [221] Maqbul, M.S., Alshabi, A.M., Khan, A.A., Shakeel Iqbal, S.M., Mohammed, T., Shaikh, I.A., Dawoud, A., Muddapur, U.M., Hussain, M.S., Singh, S.K. (2020) Comparison of E-test values for standard antibiotics and conventional antimicrobial assay values for ethanoic acids against nosocomial multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 14 (1): 255–260.

- [222] Sader, H.S., Pignatari, A.C. (1994) E test: a novel technique for antimicrobial susceptibility testing, *São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 112 (4): 635–638.
- [223] Mazzola, P.G., Jozala, A.F., de Lencastre Novaes, L.C., Moriel, P., Vessoni Penna, T.C. (2009) Minimal inhibitory concentration (MIC) determination of disinfectant and/or sterilizing agents, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*, 45 (2): 241–248.
- [224] Russell, A.D., Hugo, W.B., Ayliffe, G.A.J. (2004) Principles and practice of disinfection, preservation & sterilization, 4th Edition, Blackwell Publishing Ltd, Oxford, United Kingdom.
- [225] Kierszenbaum, A. L., Tres, L.T. (2012) Histology and cell biology: an introduction to pathology, 3rd Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, United States of America.
- [226] Li, W., Zhou, J., Xu, Y. (2015) Study of the in vitro cytotoxicity testing of medicinal devices (Review), *Biomedical Reports*, 3 (5): 617–620.
- [227] Kaisarevic, S., Tenji, D., Mihajlovic, V., Micic, B., Francija, E., Periz-Stanacev, J., Krnic Skiljo, B., Brkic, D., Teodorovic, I. (2019) Comparative analyses of cellular physiological responses of non-target species to cypermethrin and its formulated product: Contribution to mode of action research, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 65: 31–39.
- [228] Fotakis, G., Timbrell, J. A. (2006) In vitro cytotoxicity assays: Comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride, *Toxicology Letters*, 160: 171–177.
- [229] Hrubik, J., Glisic, B., Tubic, A., Ivancev-Tumbas, I., Kovacevic, R., Samardzija, D., Andric, N., Kaisarevic, S. (2016) Toxicological and chemical investigation of untreated municipal wastewater: Fraction- and species-specific toxicity, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 127: 153–162.
- [230] Tubić, A., Leovac, A., Hrubik, J., Glišić, B., Kaišarević, S., Ivančev-Tumbas, I., Kovačević, R. (2013) Toxicological profiles assessment of the water and sediments from the Krivaja and Jegrička Rivers, Serbia, *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 48 (10): 1201–1215.

- [231] Repetto, G., del Peso, A., Zurita, J. L. (2008) Neutral red uptake assay for the estimation of cellviability/cytotoxicity, *Nature Protocols*, 3: 1125–1131.
- [232] Wold, S. (1995) Chemometrics; what do we mean with it, and what do we want from it? *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 30 (1): 109–115.
- [233] Miller, J.N., Miller, J.C. (2004) Statistics and chemometrics for analytical chemistry, 5th Edition, Pearson Education Limited, Edinburgh, England.
- [234] Perić–Grujić, A. (2012) Osnovi hemometrije, Tehnološko–metalurški fakultet, Beograd, Srbija.
- [235] Pearson, K. (1901) On lines and planes of closest fit to systems of points in space, *Philosophical Magazine*, 2: 559–572.
- [236] Hotelling, H. (1933) Analysis of a complex of statistical variables into principal components, *Journal of Educational Psychology*, 24 (6): 417–441.
- [237] Vastag, G., Apostolov S., Perišić–Janjić, N., Matijević, B. (2013) Multivariate analysis of chromatographic retention data and lipophicity of phenylacetamide derivatives, *Analytica Chimica Acta*, 767 (1): 44–49.
- [238] Csomo, E., Heberg, K., Simon–Sarkadi, L. (2002) Principal component analysis of biogenic amines and polyphenols in Hungarian wines, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (13): 3768–3774.
- [239] Otto, M. (1999) Chemometrics statistics and computer application in analytical chemistry, Wiley–CH, Weinheim, Germany.
- [240] Vandeginste, B., Massart, D., Buydens, L., Jong, S., Lewi, P., Smeyers–Verbeke, J. (1998) Handbook of chemometrics and qualimetrics, Part B, Elsevier, Amsterdam, Netherlands.
- [241] Okawara, T., Imai, K., Ochiai, T. (2006) Free Radical Scavenger Containing Semicarbazide Derivatives. WO 2006093124.
- [242] Warkentin, J., Ramakrishnan, K., Jain, R.C., Wandelmaier, F.W. (1977) Oxadiazoline Derivatives. US424272000

- [243] Li, Z., Feng, X., Zhao, Y. (2008) Microwave induced efficient synthesis of (un)substituted benzaldehyde (5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl) hydrazones using silica-supported dichlorophosphate as a recoverable dehydrant, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45 (5): 1489–1492.
- [244] Shi, Z., Zhao, Z., Liu, X., Wu, L. (2011) Synthesis of new deoxycholic acid bis thiocarbohydrazones under solvent-free conditions using microwave irradiation, *Journal of Chemical Research*, 35 (4): 198–201.
- [245] Rajendran, G., Jain, S.R. (1984) Structural assignment of monothiocarbohydrazones by ^1H NMR spectroscopy, *Organic Magnetic Resonance*, 22 (1): 6–10.
- [246] Han, F., Bao, Y., Yang, Z., Fyles, T.M., Zhao, J., Peng, X., Fan, J., Wu, Y., Sun, S. (2007) Simple bithiocarbohydrazones as sensitive, selective, colorimetric, and switch-on fluorescent chemosensors for fluoride anions, *Chemistry – A European Journal*, 13 (10): 2880–2892.
- [247] Mišović, J., Ast, T. (2000) Instrumentalne metode hemijske analize, Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, Srbija.
- [248] Wiggins, P., Williams, J.A.G., Tozer, D.J. (2009) Excited state surfaces in density functional theory: A new twist on an old problem, *The Journal of Chemical Physics*, 131 (9): article No. 091101.
- [249] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A.V., Bloino, J., Janesko, B.G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H.P., Ortiz, J.V., Izmaylov, A.F., Sonnenberg, J.L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V.G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M.J., Heyd, J.J., Brothers, E.N., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Keith, T.A., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A.P., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J.M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J.B., Fox, D.J. (2016) Gaussian 16. Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT.

- [250] Rigaku Oxford Diffraction, CrysAlisPro Software System (2015) Rigaku Corporation, Oxford, United Kingdom.
- [251] Sheldrick, G.M. (2015) SHELXT – Integrated space–group and crystal–structure determination, *Acta Crystallographica Section A: Foundation of Crystallography*, 71 (1): 3–8.
- [252] Sheldrick, G.M. (2015) Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71 (1): 3–8.
- [253] Macrae, C.F., Edgington, P.R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G.P., Taylor, R., Towler, M., van de Streek, J. (2006) Mercury: Visualization and analysis of crystal structures, *Journal of Applied Crystallography*, 39 (3): 453–457.
- [254] Reichardt, C., Welton, T. (2010) Solvents and solvent effect in organic chemistry, 4th Edition, Wiley VCH Verlag, GmbH & Co. KGaA, New Jersey, United States of America.
- [255] Antić–Jovanović, A. (2006) Molekulska spektroskopija-spektrohemijski aspekti, Fakultet za fizičku hemiju, Beograd, Srbija.
- [256] Mrdjan, G.S., Matijević, B.M., Vastag, G.G., Božić, A.R., Marinković, A.D., Milčić, M.K., Stojiljković, I.N. (2020) Synthesis, solvent interactions and computational study of monocarbohydrazones, *Chemical Papers*, 74 (8): 2653–2674.
- [257] ADMET Predictor, Simulations Plus, Inc, Lancaster, CA, USA, ver. 8.0, (2016).
- [258] Muglu, H., Cavus, M.S., Bakir, T., Yakan, H. (2019) Synthesis, characterization, quantum chemical calculation and antioxidant activity of new bis-isatine carbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives, *Journal of Molecular Structure*, 1196: 819–827.
- [259] Demurtas, M., Baldisserotto, A., Lampronti, I., Moi, D., Balboni, G., Pacifico, S., Vertuani, S., Manfredini, S., Onnis, V. (2019) Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones, *Bioorganic Chemistry*, 85: 568–576.
- [260] Singhal, M., Paul, A. (2011) Antioxidant activity of synthesized methyl semicarbazone derivatives by DPPH scavenging assay, *Global Journal of Pharmacology*, 5 (2): 60–66.

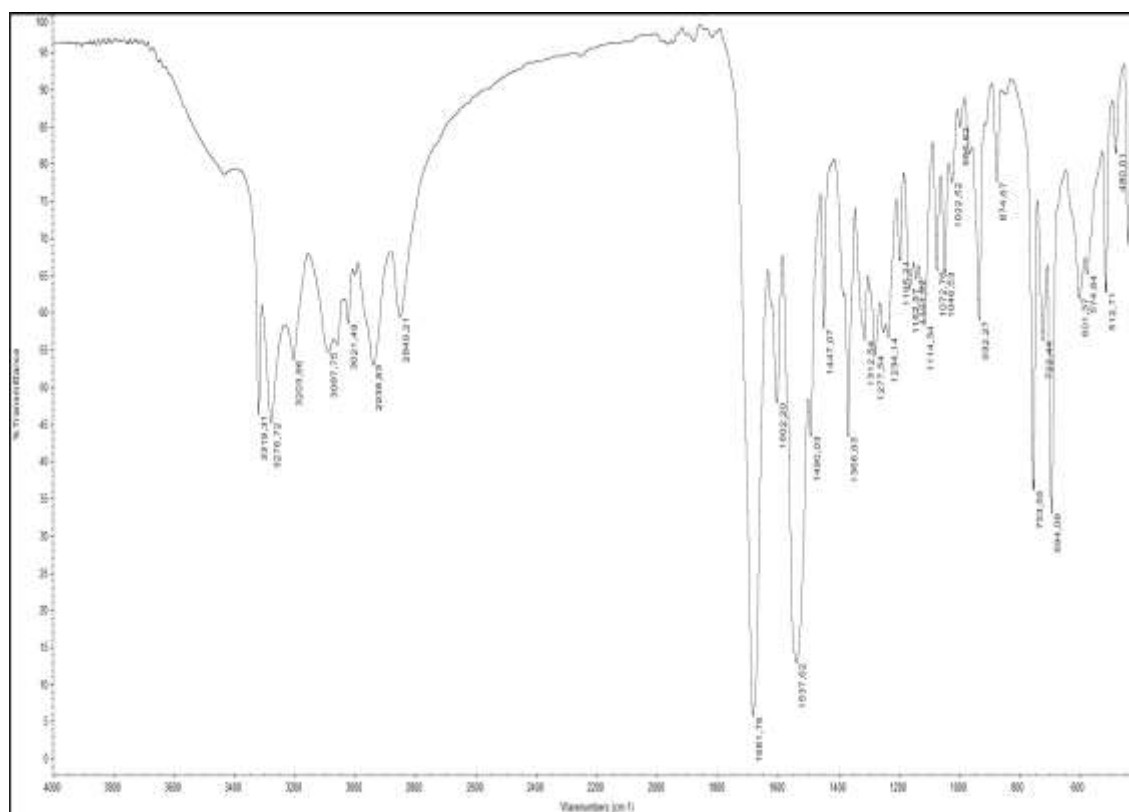
- [261] Cavus, M.S., Yakan, H., Muglu, H., Bakir, T. (2020) Novel carbohydrazones including 5-substituted isatin: Synthesis, characterization and quantum-chemical studies on the relationship between electronic and antioxidant properties, *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 140: Article No. 109362.
- [262] Trotsko, N., Golus, J., Kazimierczak, A., Paneth, A., Przekora, A., Ginalska, G., Wujec, M. (2020) Synthesis and antimicrobial activity of thiazolidine-2,4-dione based derivatives with halogenbenzohydrazones and pyridinecarbohydrazones substituents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189: article No. 112045.
- [263] Bacchi, A., Carcelli, M., Pelagatti, P., Pelizzi, C., Pelizzi, G., Zani, F. (1999) Antimicrobial 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): 123–133.
- [264] Božić, A., Bjelogrić, S., Novaković, I., Filipović, N., Petrović, P., Marinković, A., Todorović, T., Cvijetić, I. (2018) Antimicrobial activity of thiocarbohydrazones: Experimental studies and alignment-independent 3D QSAR models, *Medicinal & Drug Discovery*, 3 (7): 2215–2221.
- [265] Kiran, G., Maneshwar, T., Rajenshwar, Y., Sarangapani, M. (2012) Microwave-assisted synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activity of some new isatine derivatives, *Journal of Chemistry*, 2013: article No. 192039.
- [266] Podunavac–Kuzmanović, S., Cvetković, D., Barna, D. (2008) The effect of lipophilicity on the antibacterial activity of some 1-benzylbenzimidazole derivatives, *Journal of the Serbian Chemical Society*, 73 (10): 967–978.
- [267] Tamaian, R., Mot, A., Silaghi-Dumitrescu, R., Ionut, I., Stana, A., Oniga, O., Nastasa, C., Benedec, D., Tiperciuc, B. (2015) Study of the relationships between the structure, lipophilicity and biological activity of some thiazolyl-carbonyl-thiosemicarbazides and thiazolyl-azoles, *Molecules*, 20 (12): 22188–22201.
- [268] Stigliani, J.L., Bernardes–Génisson, V. (2019) New insights into the chemical behavior of S-oxide derivatives of thiocarbonyl-containing antitubercular drugs and the influence on their mechanisms of action and toxicity, *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 77 (2): 126–135.

- [269] De Paiva, R.K.C., Da Silva, J.F., Moreira, H.A., Pinto, O.G., Camargo, L.T.F.M., Naves, P.L.F., Camargo, A.J., Ribeiro, L., Ramos, L.M. (2019) Synthesis, antimicrobial activity and structure–activity relationship of some 5-arylidene-thiazolidine-2,4-dione derivatives, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 30 (1): 164–172.
- [270] Gram, H.C. (1884) Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten, *Fortschritte der Medizin*, 2: 185–189.
- [271] Sköld, O. (2011) *Antibiotics and antibiotic resistance*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, United States of America

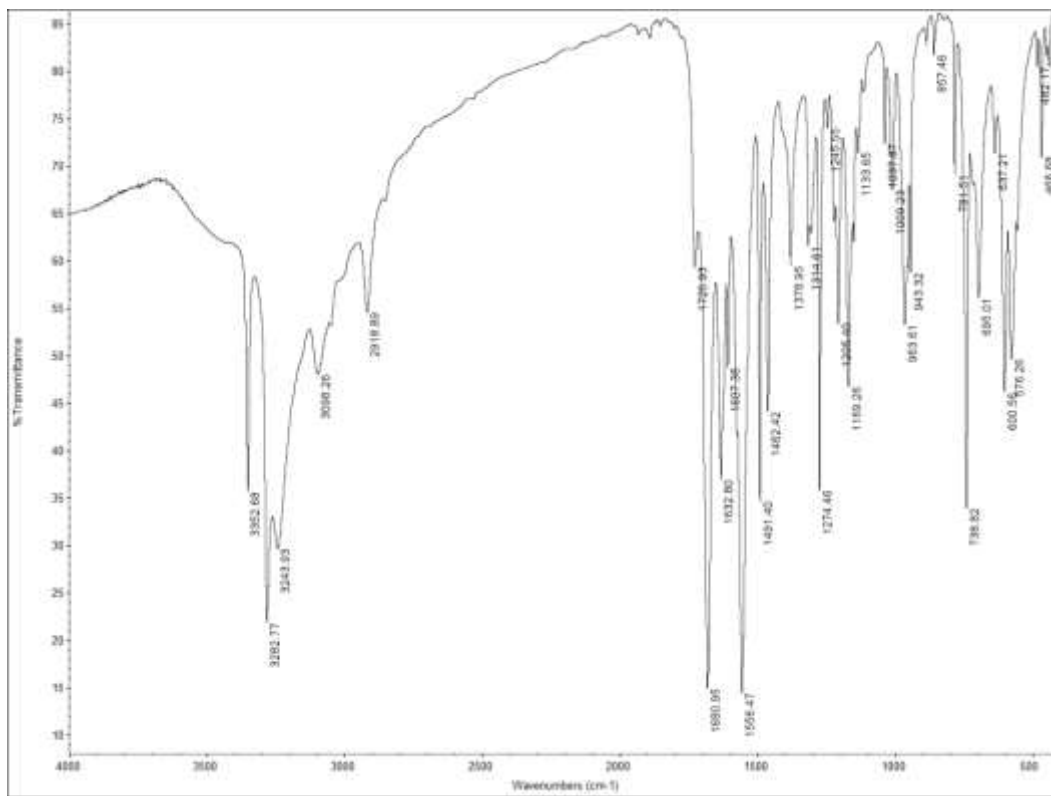
8. PRILOG

P1. FT-IR spektri

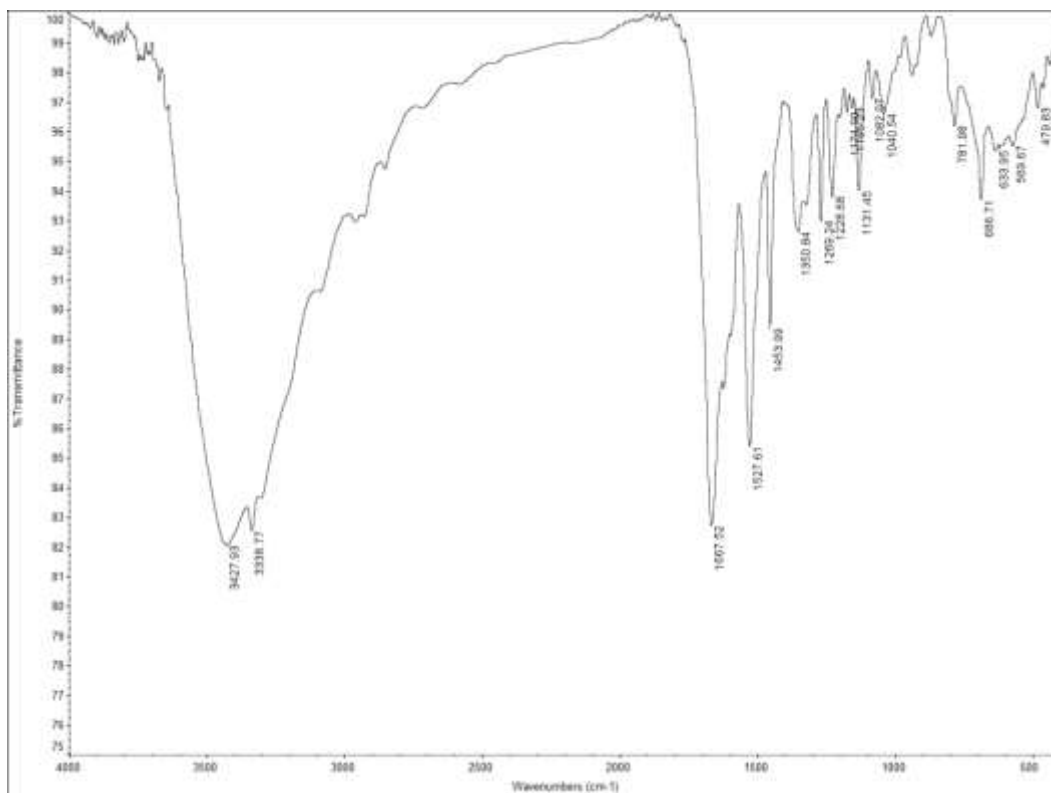
P1.1. FT-IR spektri derivata karbohidrazona



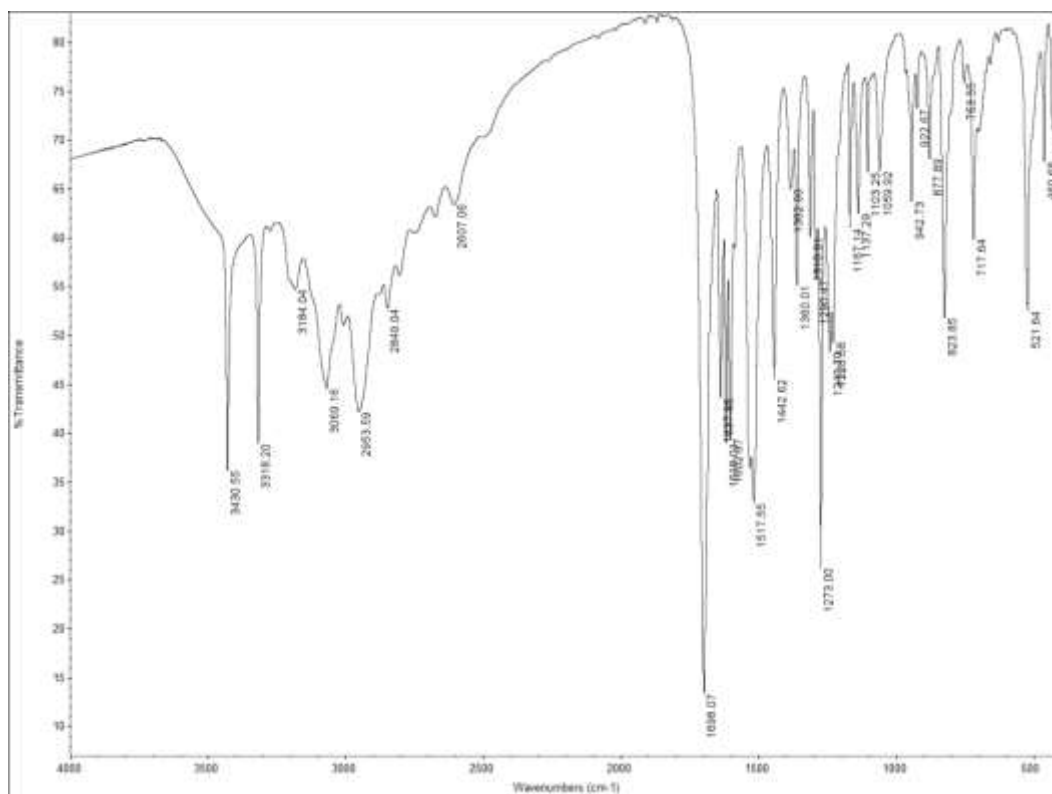
Slika P1.1.1. FT-IR spektar jedinjenja CH 1



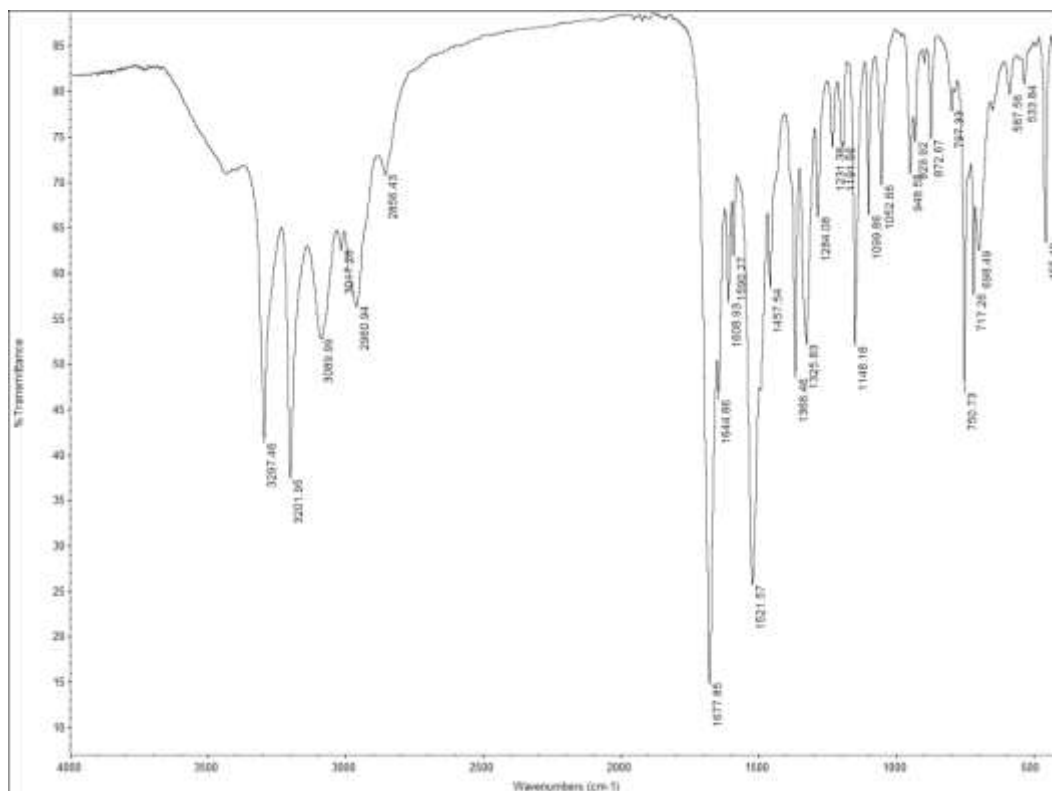
Slika P1.1.2. FT-IR spektar jedinjenja CH 2



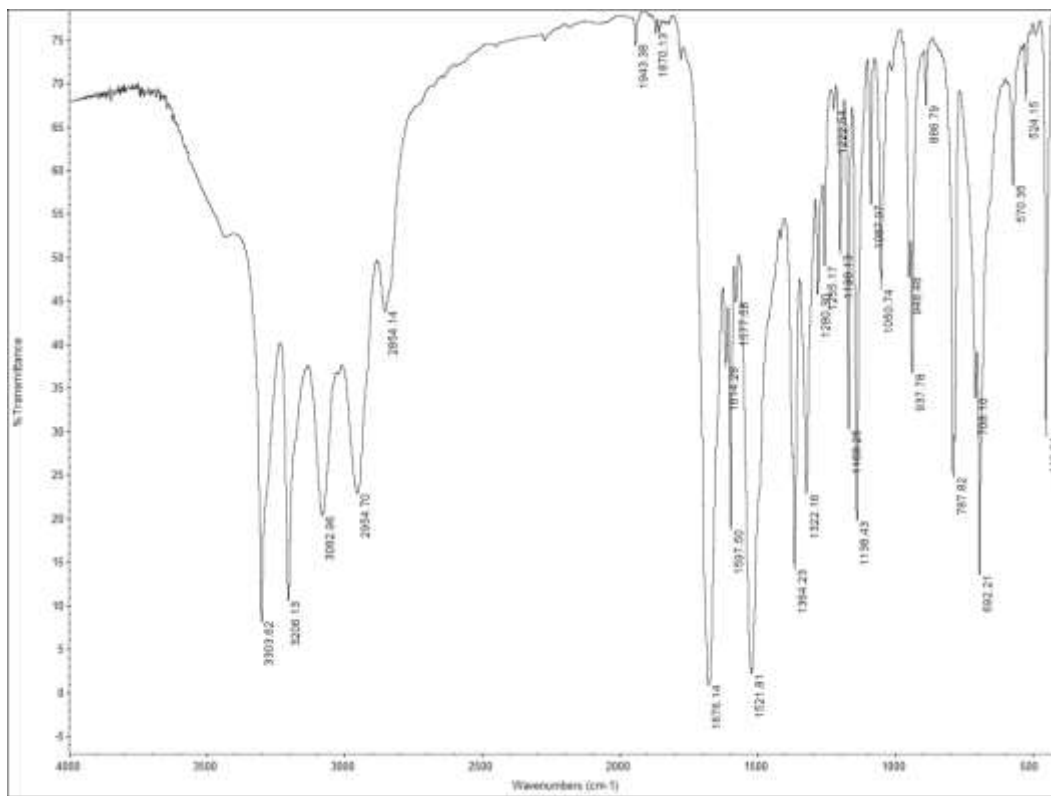
Slika P1.1.3. FT-IR spektar jedinjenja CH 3



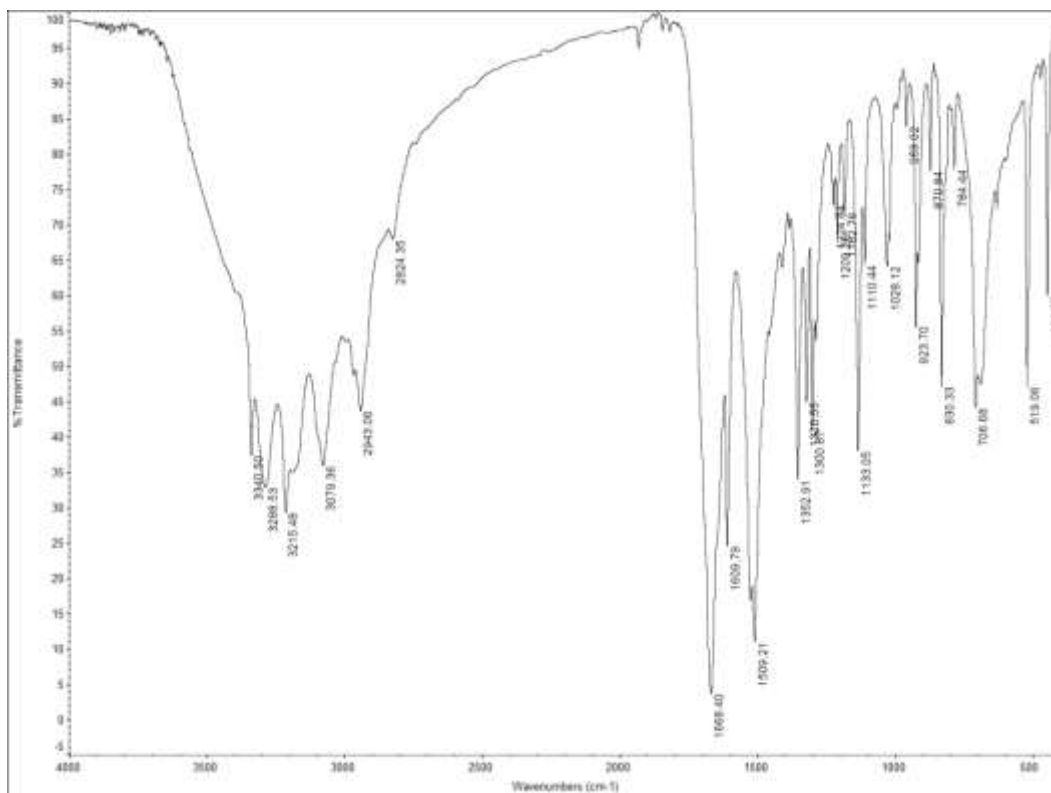
Slika P1.1.4. FT-IR spektar jedinjenja CH 4



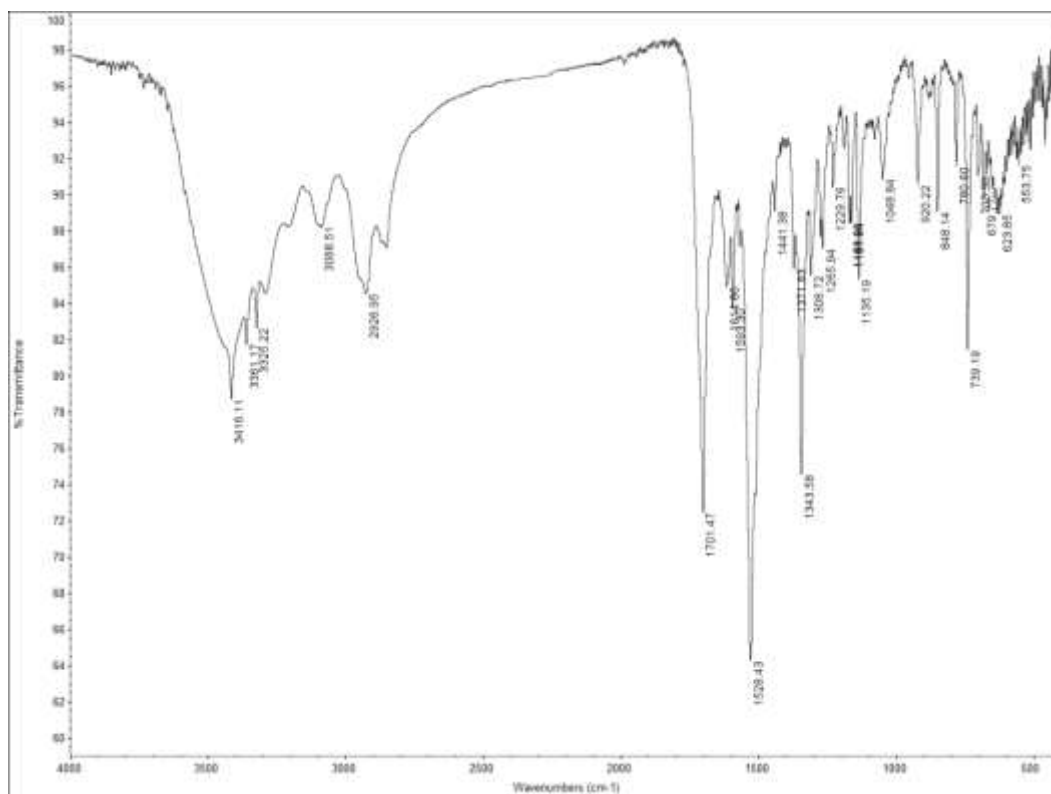
Slika P1.1.5. FT-IR spektar jedinjenja CH 5



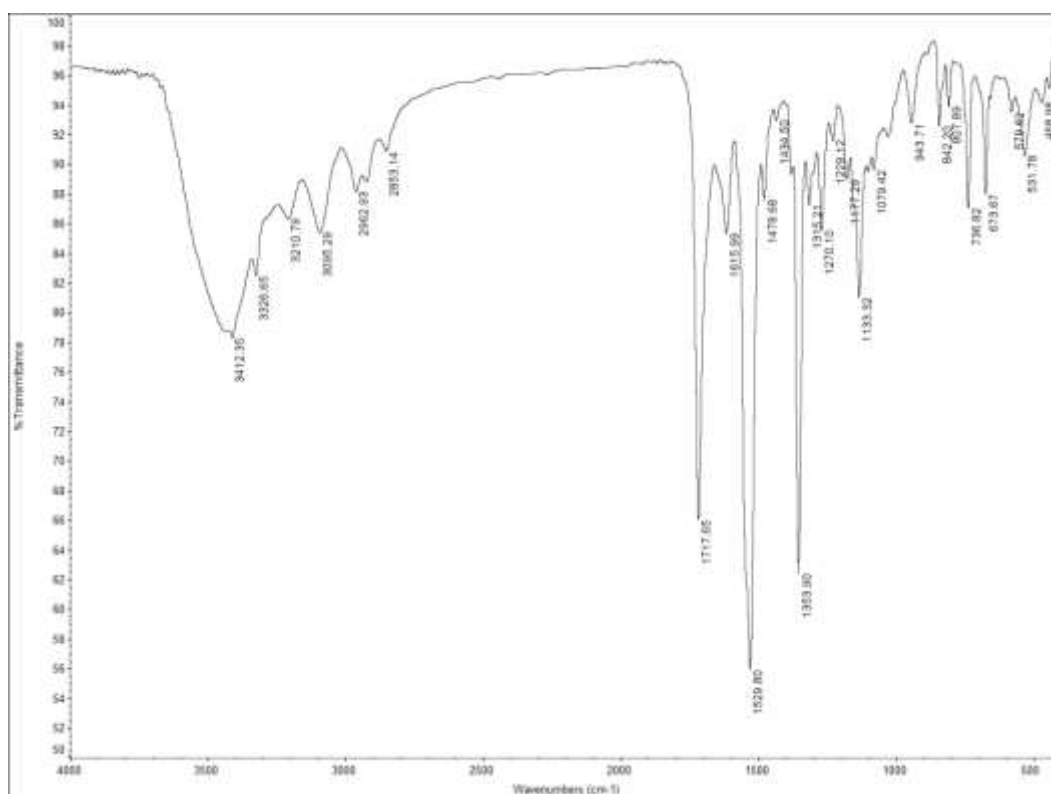
Slika P1.1.6. FT-IR spektar jedinjenja CH 6



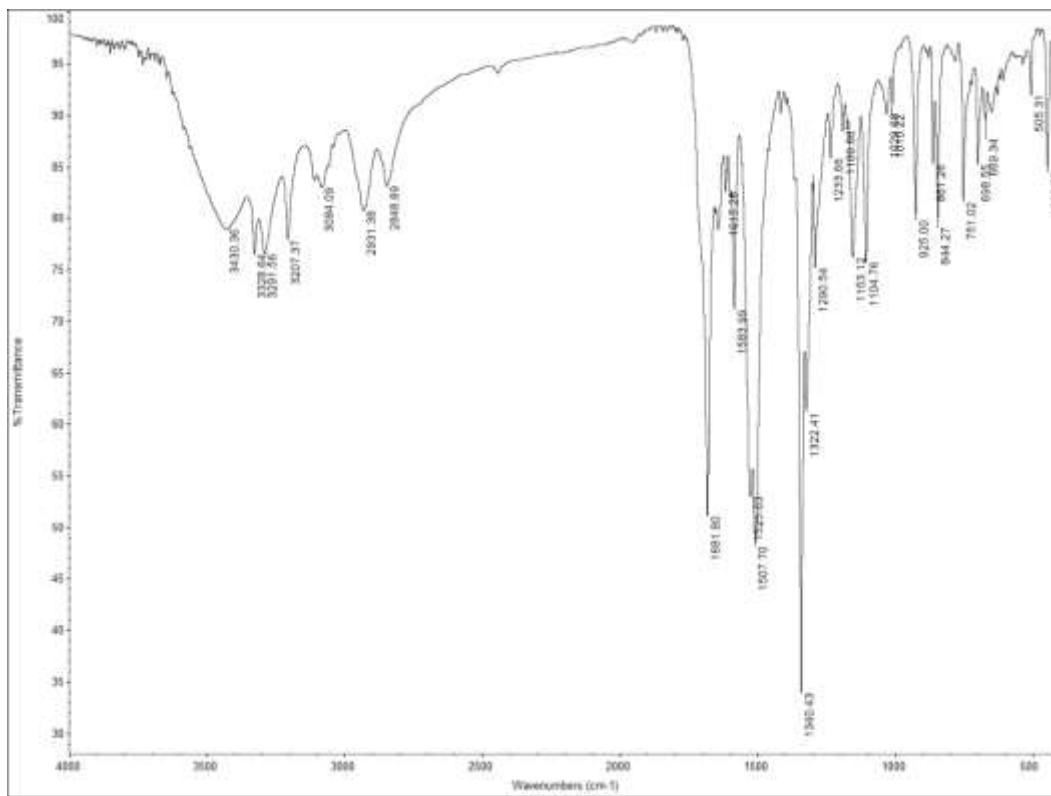
Slika P1.1.7. FT-IR spektar jedinjenja CH 7



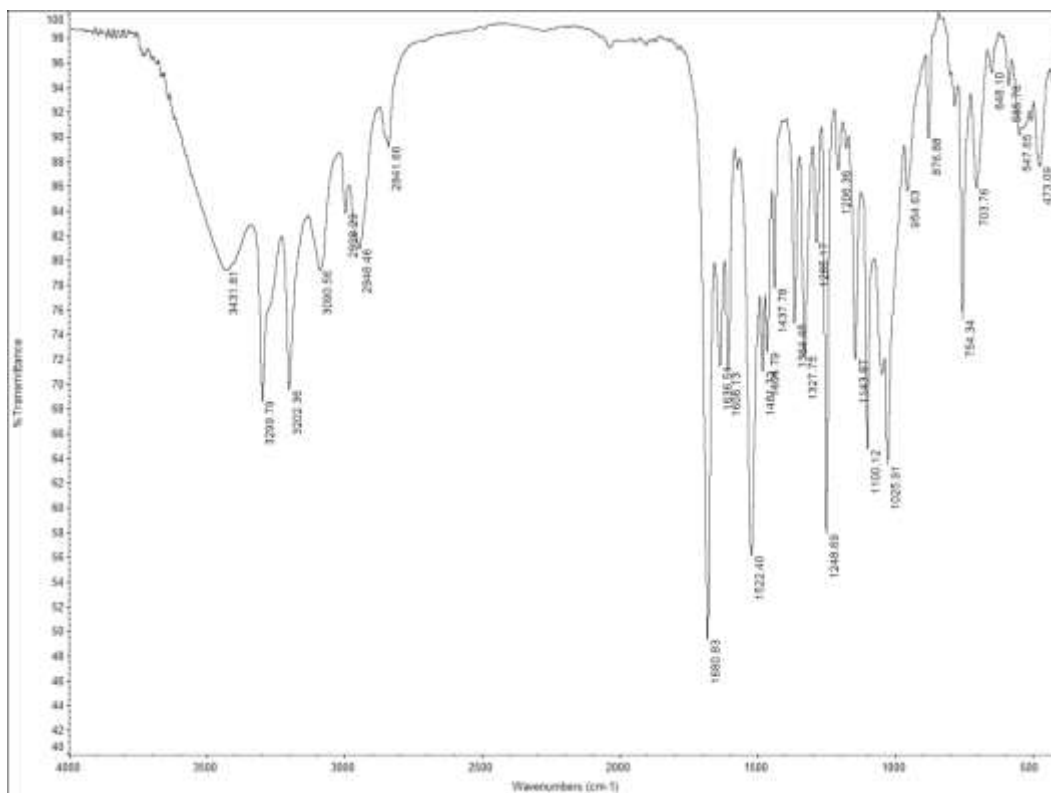
Slika P1.1.8. FT-IR spektar jedinjenja CH 8



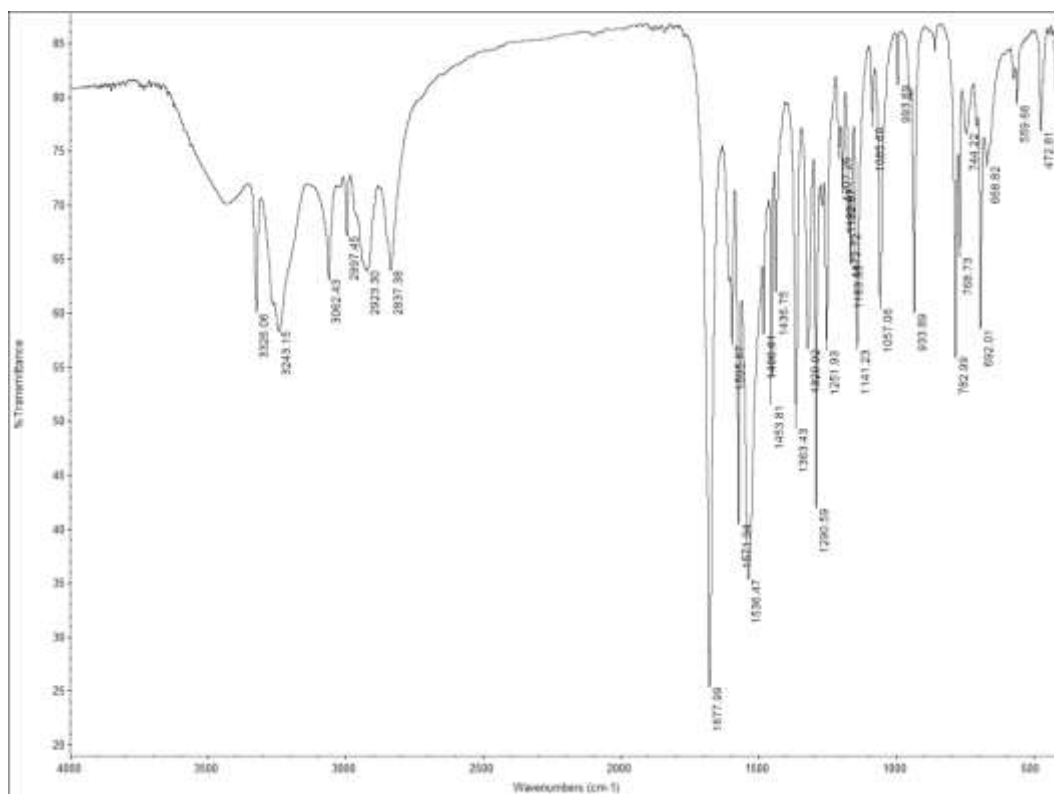
Slika P1.1.9. FT-IR spektar jedinjenja CH 9



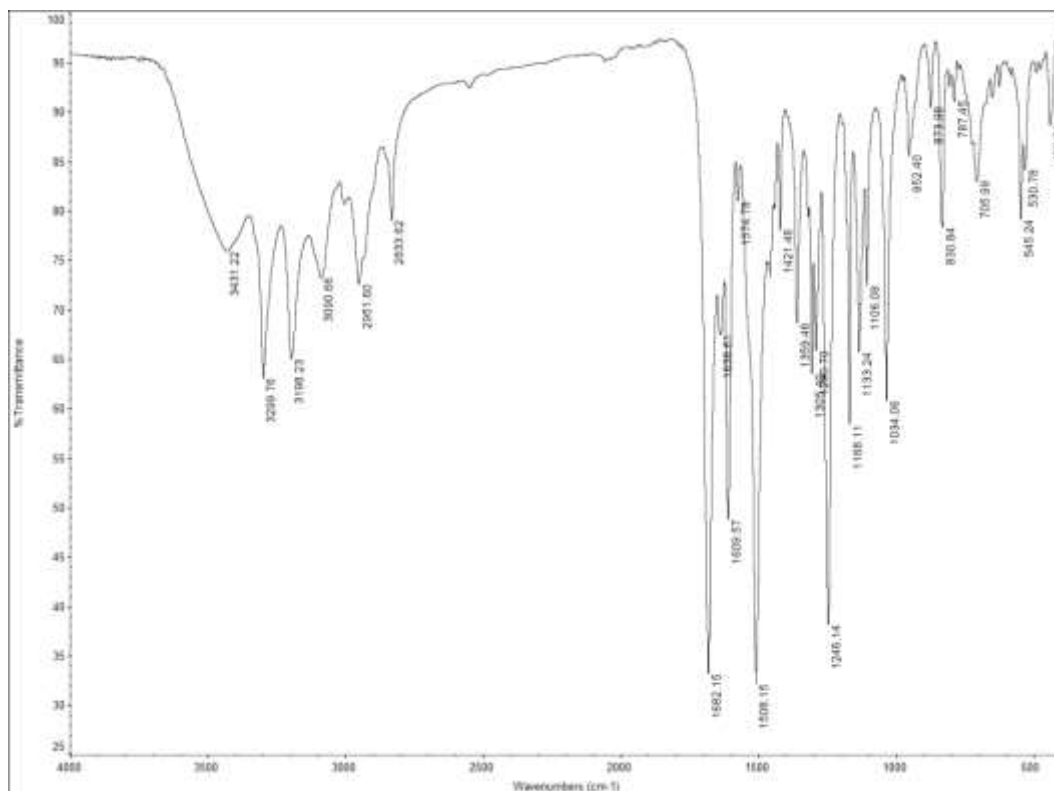
Slika P1.1.10. FT-IR spektar jedinjenja CH 10



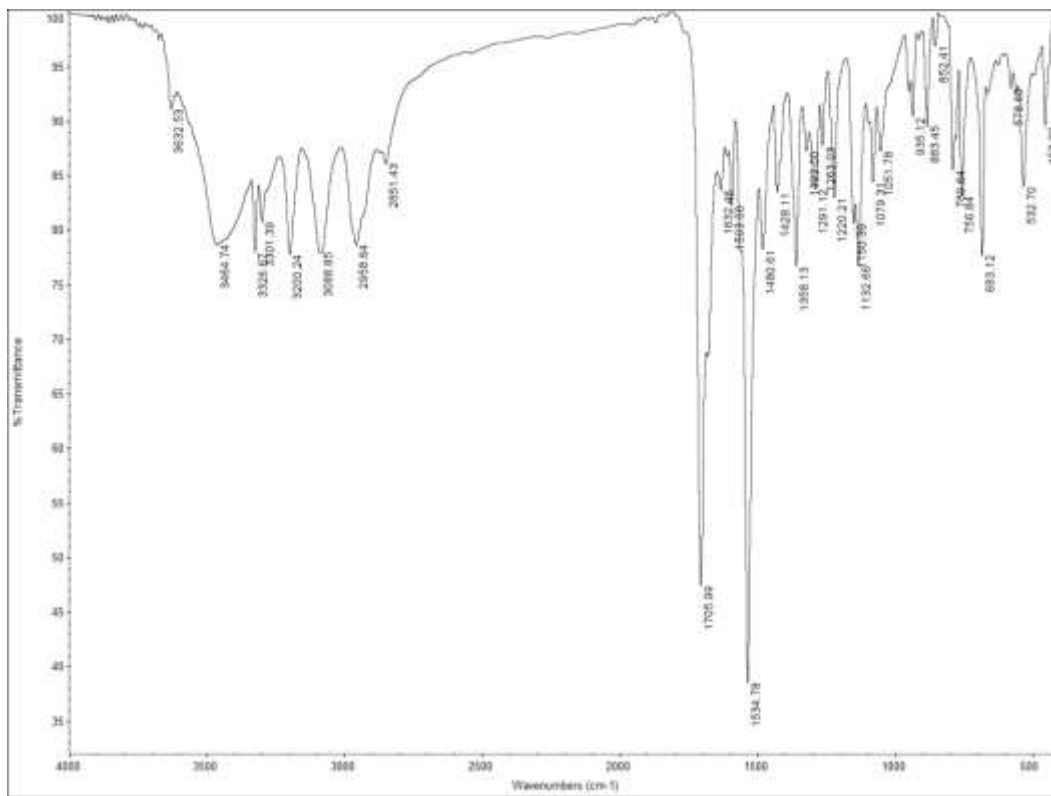
Slika P1.1.11. FT-IR spektar jedinjenja CH 11



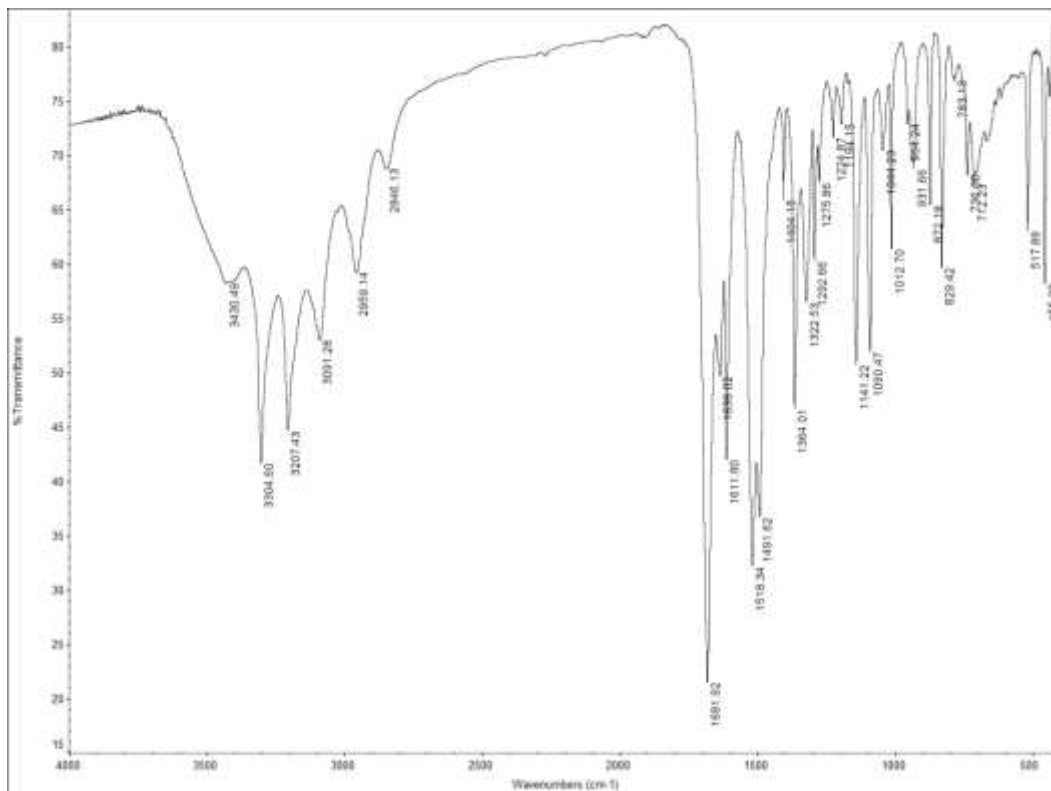
Slika P1.1.12. FT-IR spektar jedinjenja CH 12



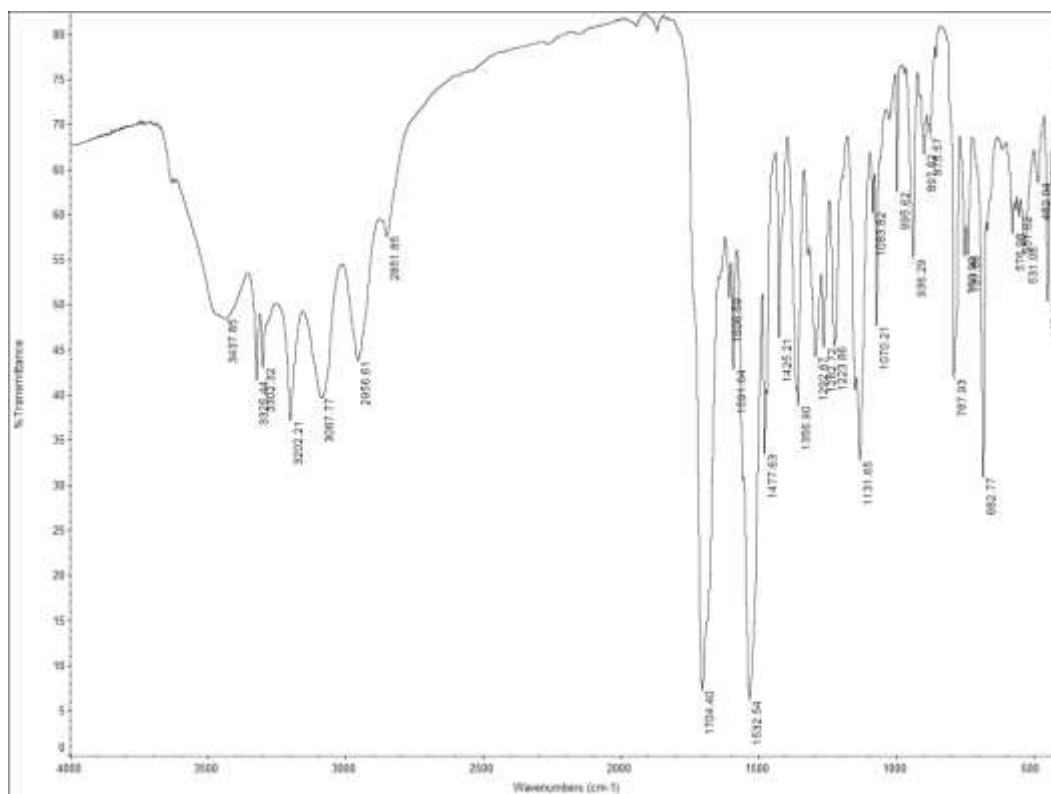
Slika P1.1.13. FT-IR spektar jedinjenja CH 13



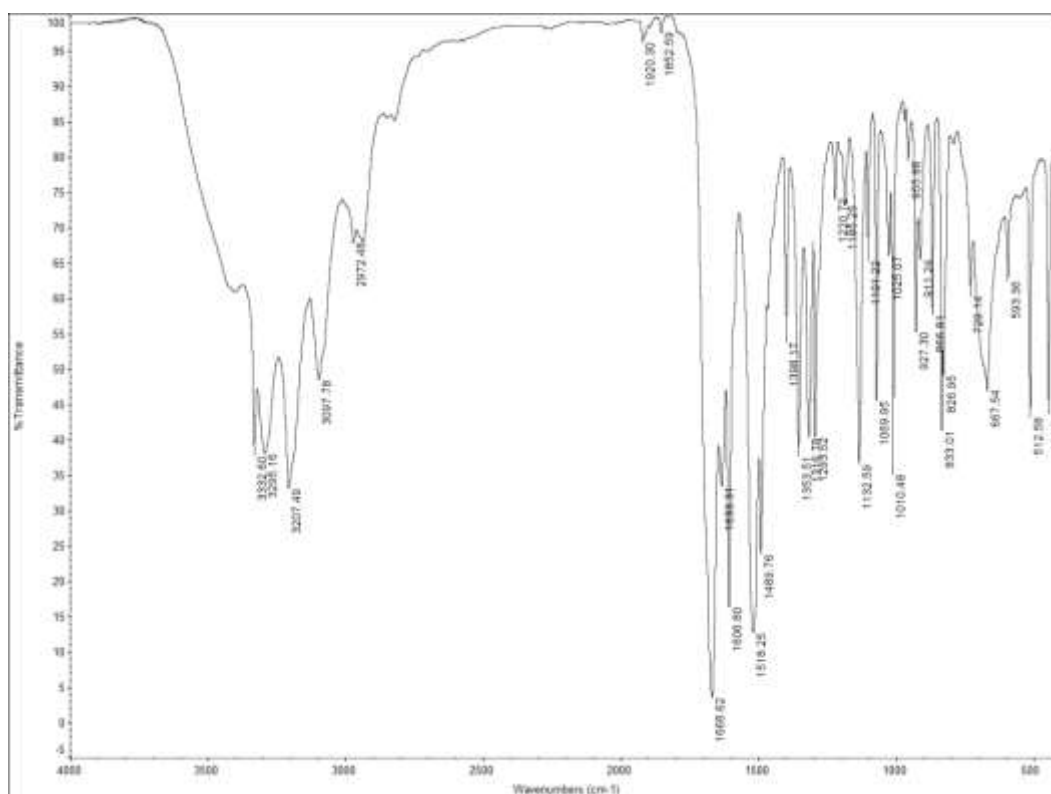
Slika P1.1.14. FT-IR spektar jedinjenja CH 14



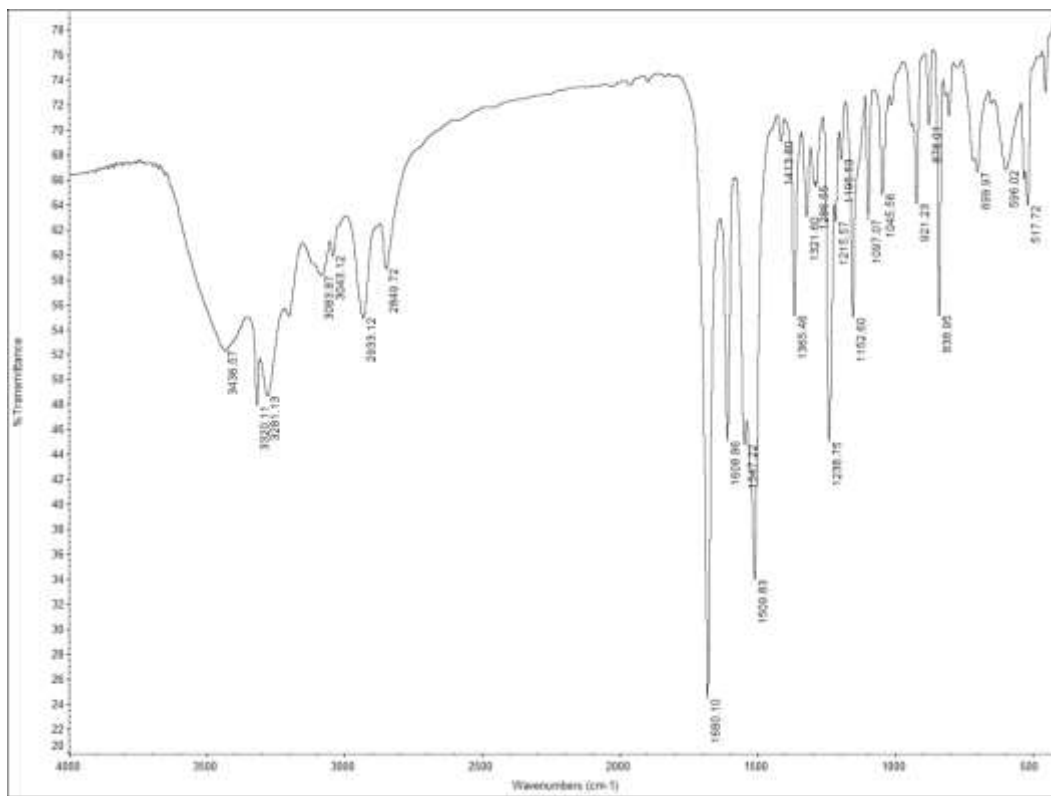
Slika P1.1.15. FT-IR spektar jedinjenja CH 15



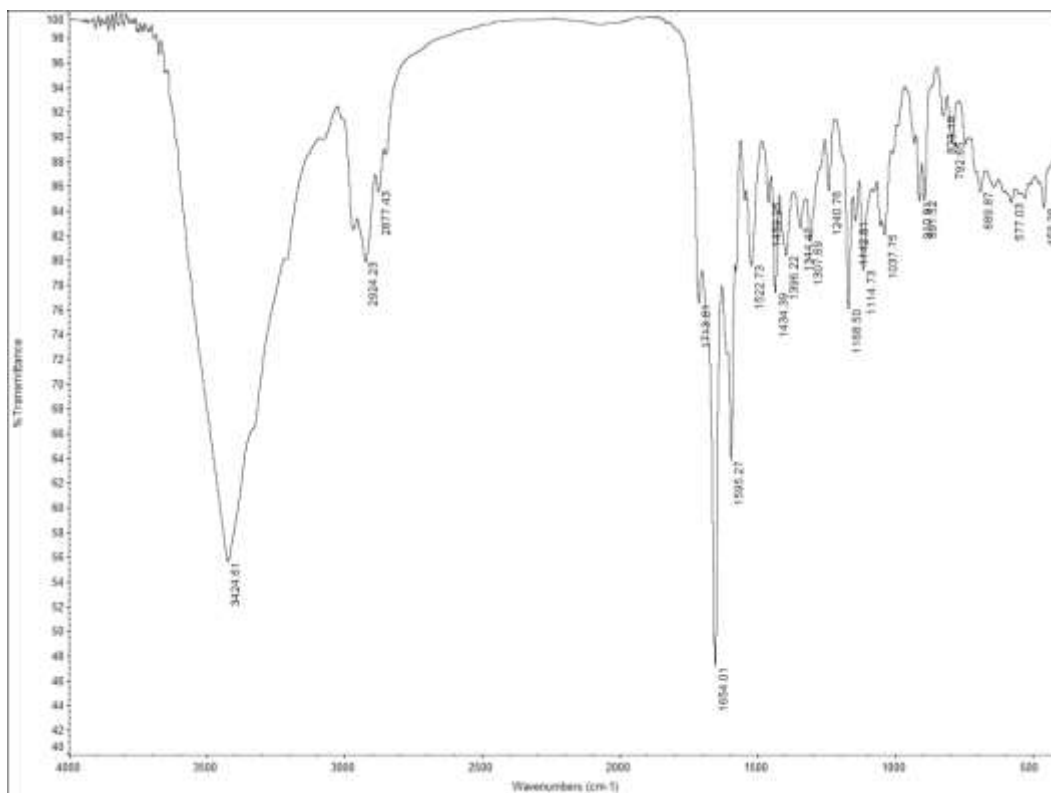
Slika P1.1.16. FT-IR spektar jedinjenja CH 16



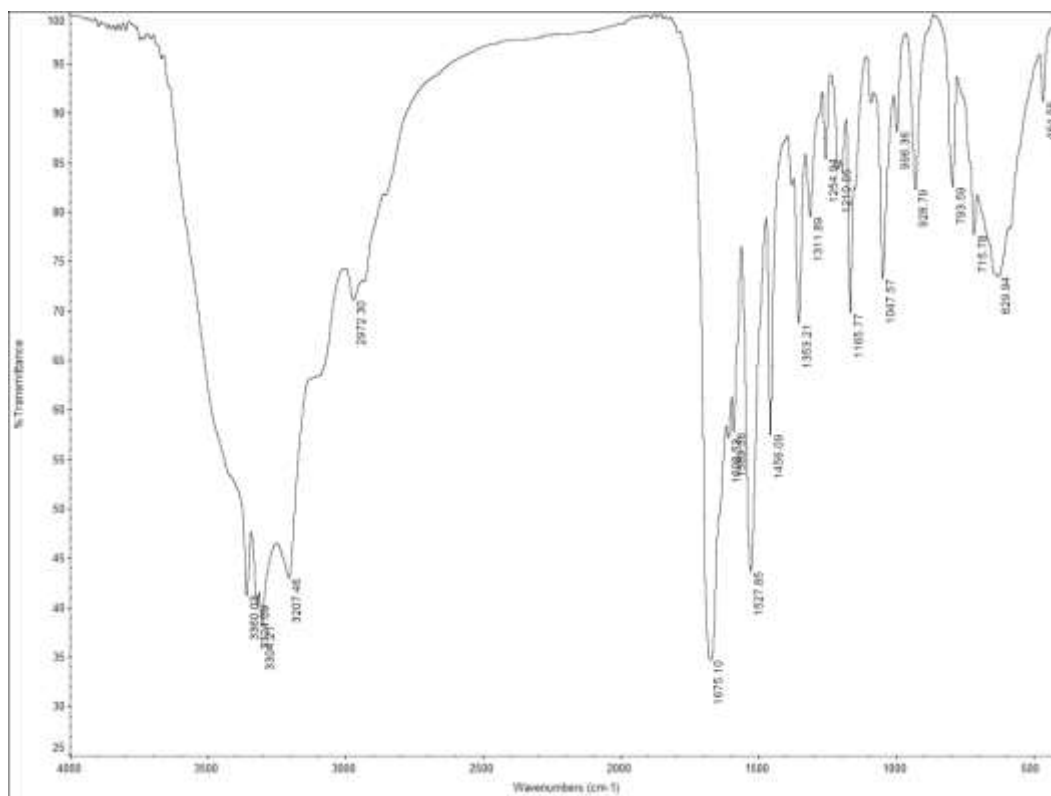
Slika P1.1.17. FT-IR spektar jedinjenja CH 17



Slika P1.1.18. FT-IR spektar jedinjenja CH 18

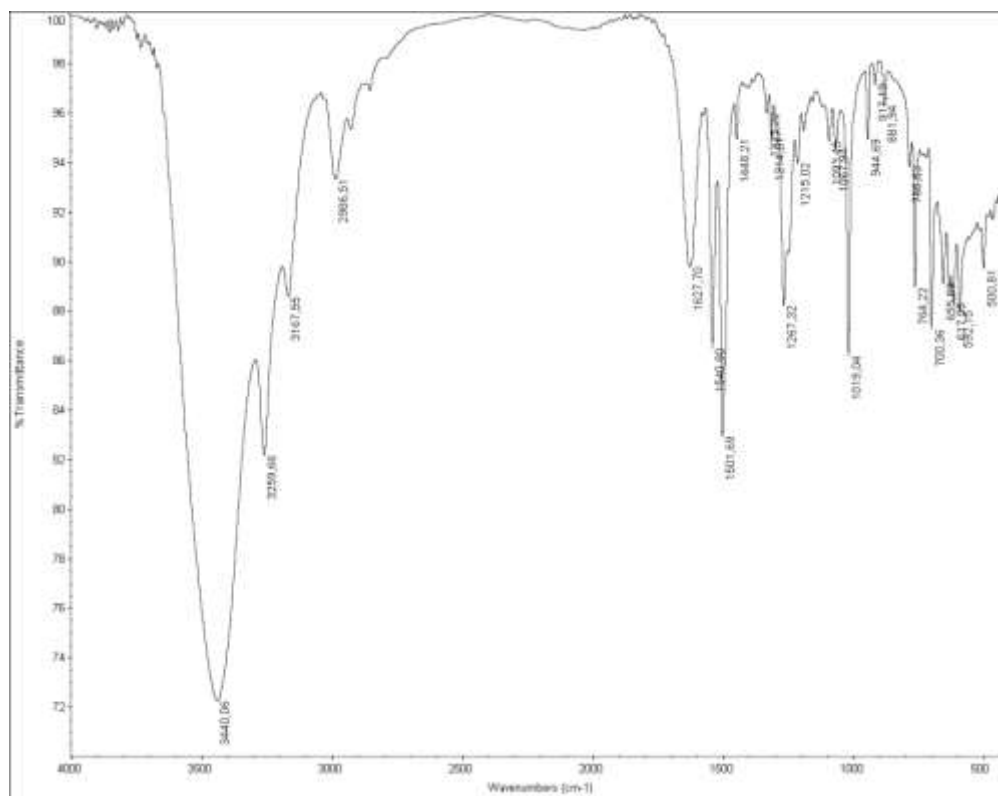


Slika P1.1.19. FT-IR spektar jedinjenja CH 19

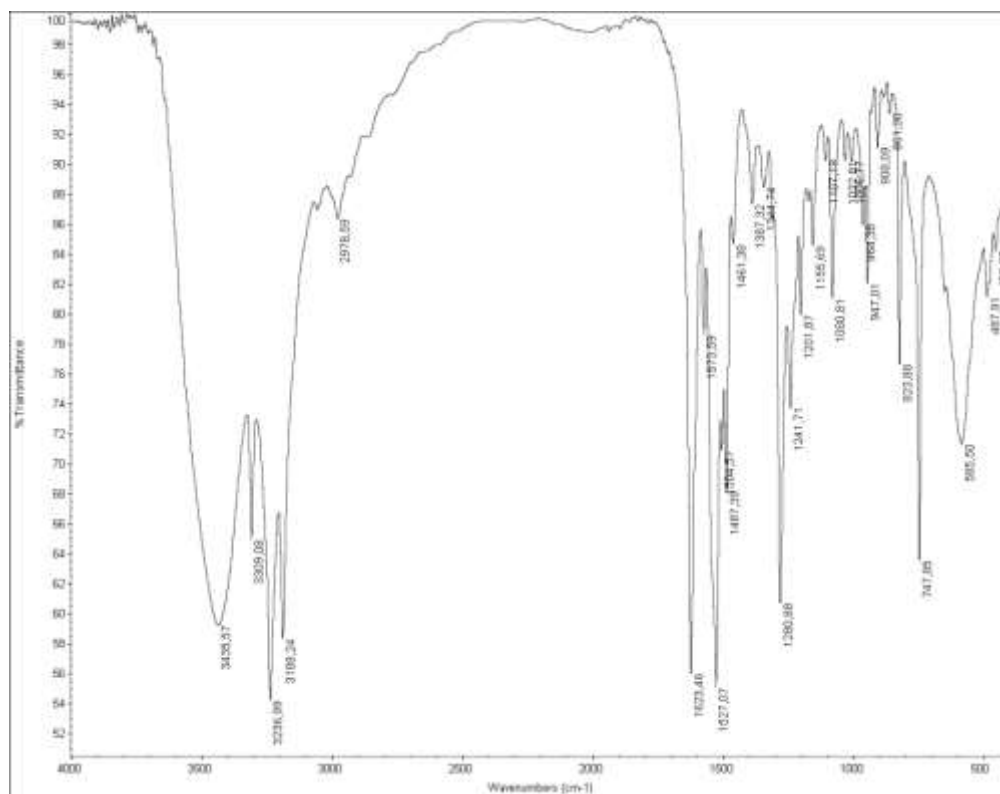


Slika P1.1.20. FT-IR spektar jedinjenja CH 20

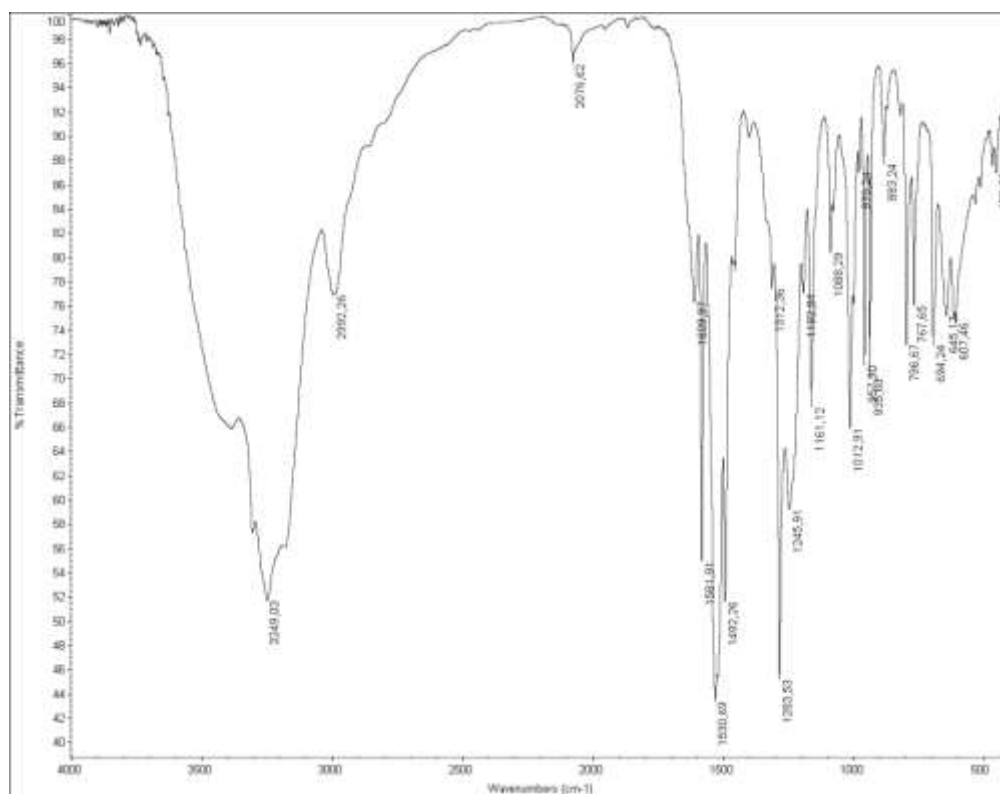
P1.2. FT-IR spektri derivata tiokarbohidrazona



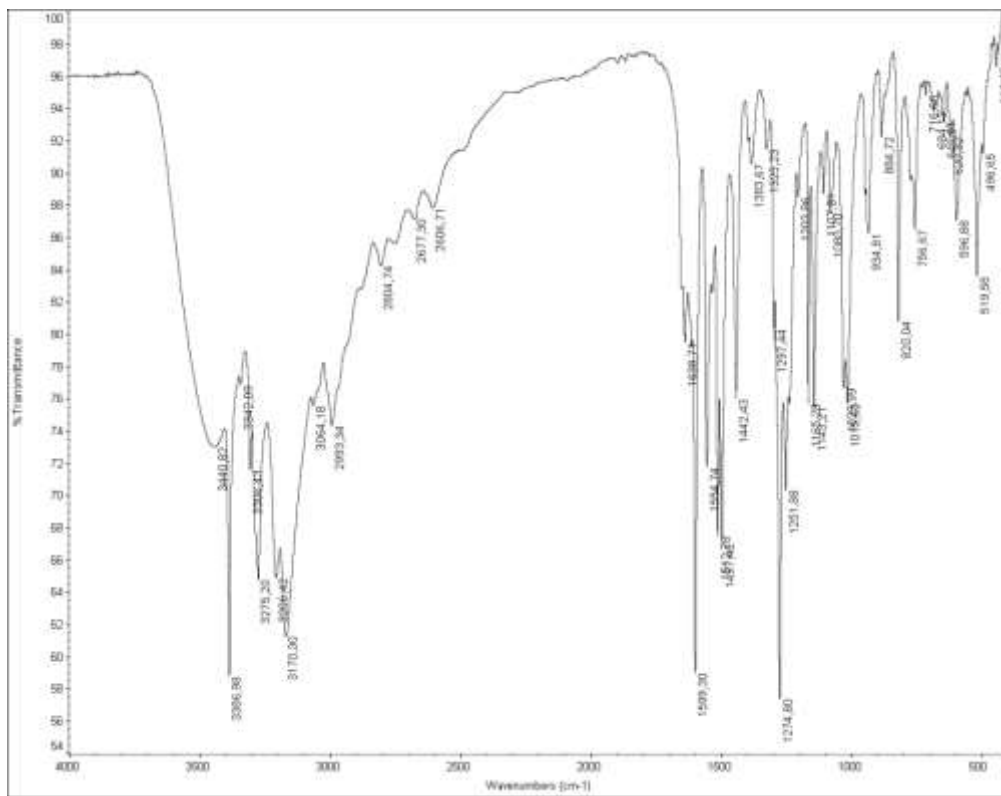
Slika P1.2.1. FT-IR spektar jedinjenja TCH 1



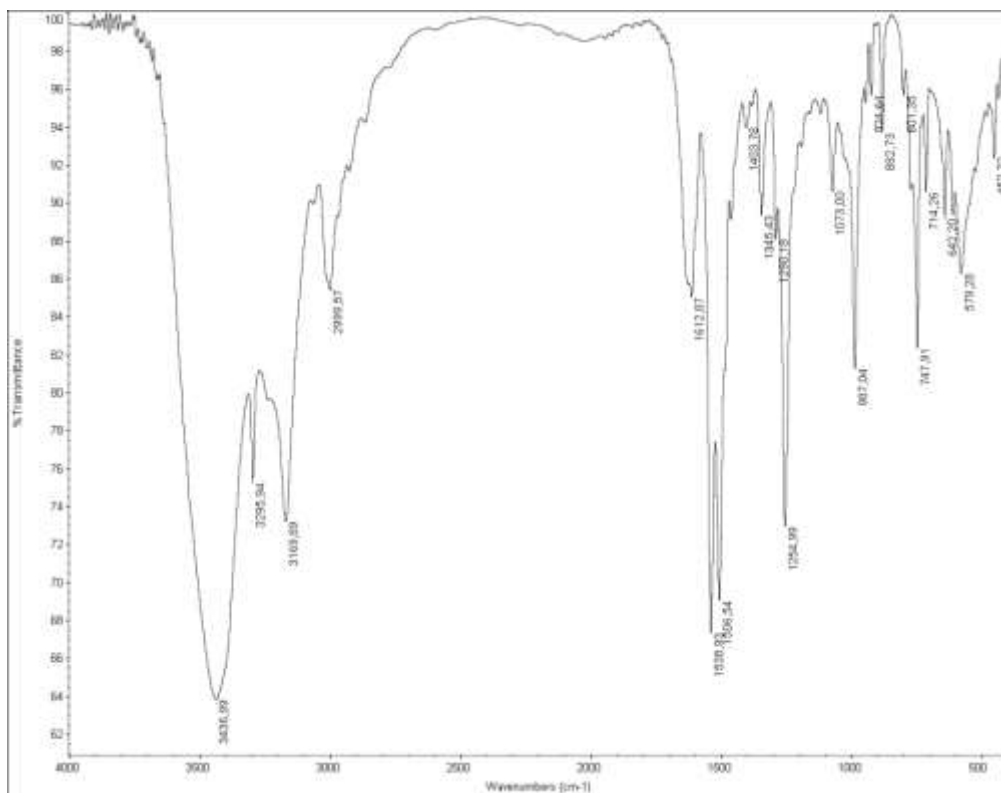
Slika P1.2.2. FT-IR spektar jedinjenja TCH 2



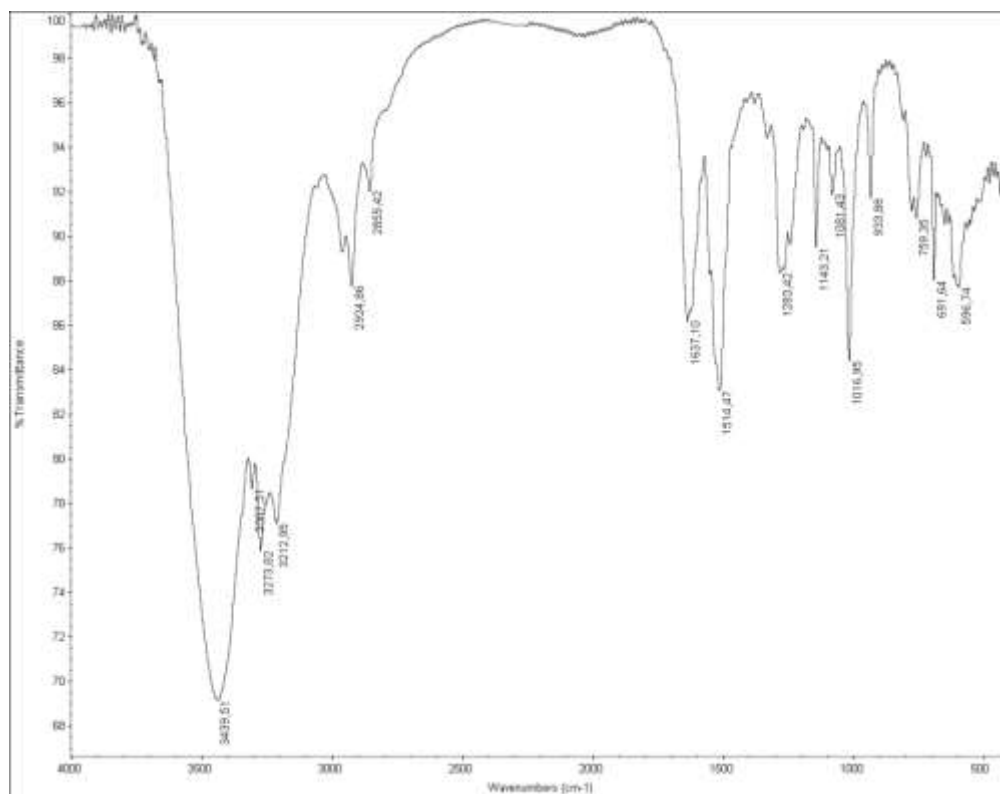
Slika P1.2.3. FT-IR spektar jedinjenja TCH 3



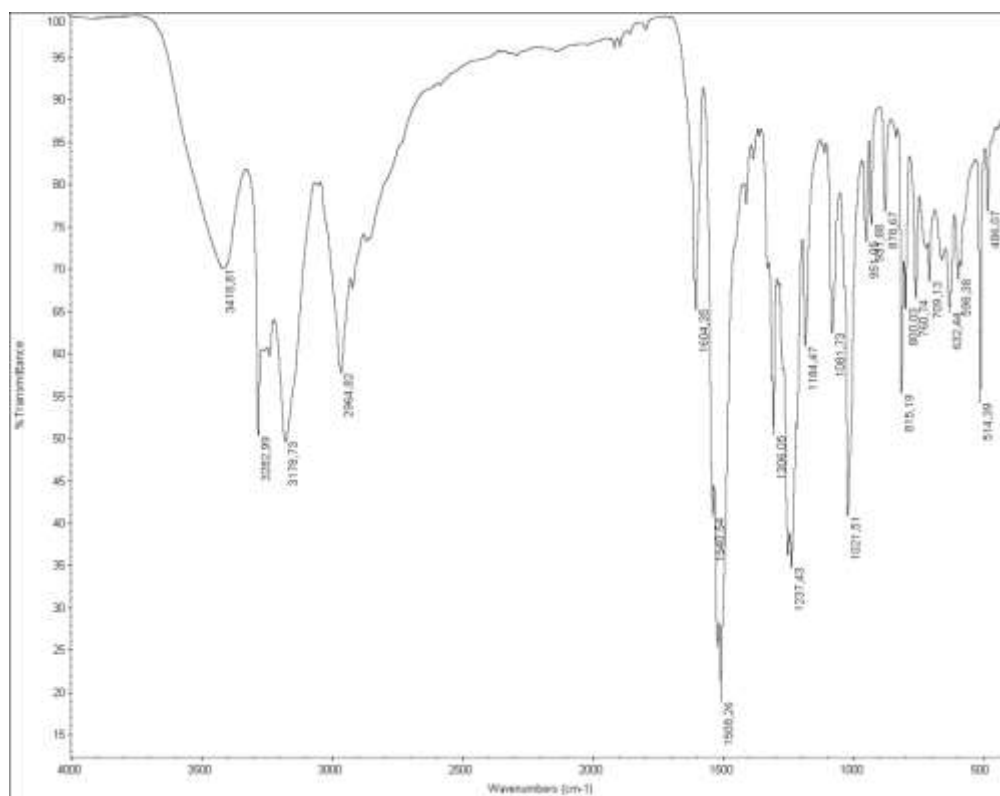
Slika P1.2.4. FT-IR spektar jedinjenja TCH 4



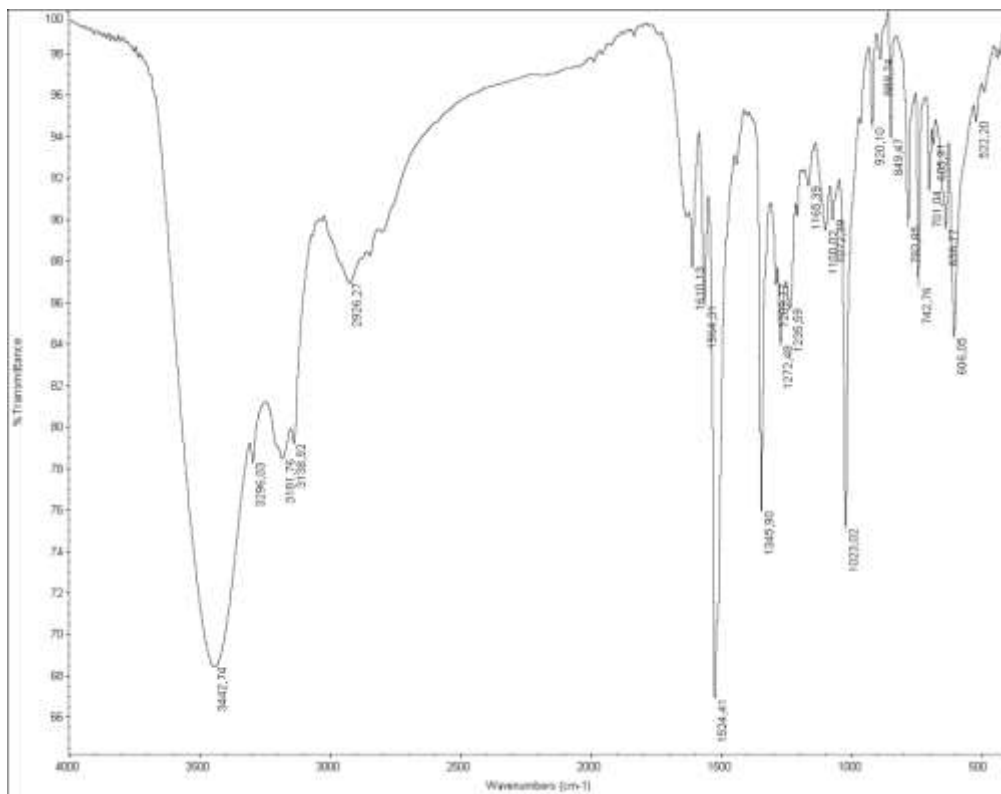
Slika P1.2.5. FT-IR spektar jedinjenja TCH 5



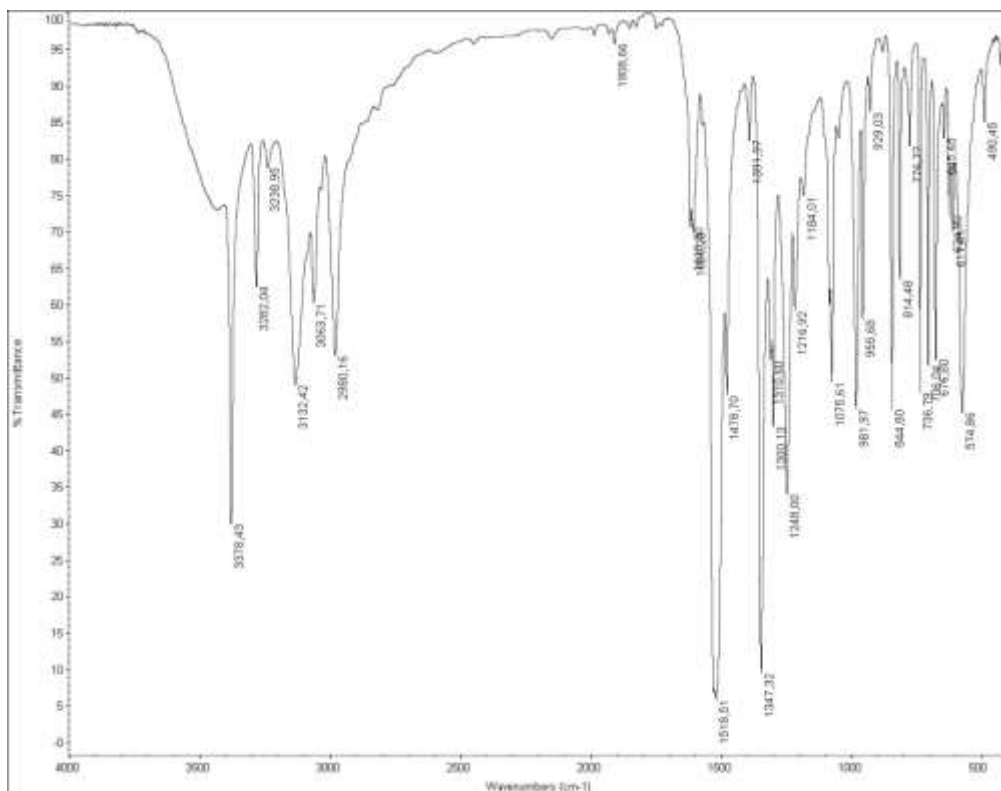
Slika P1.2.6. FT-IR spektar jedinjenja TCH 6



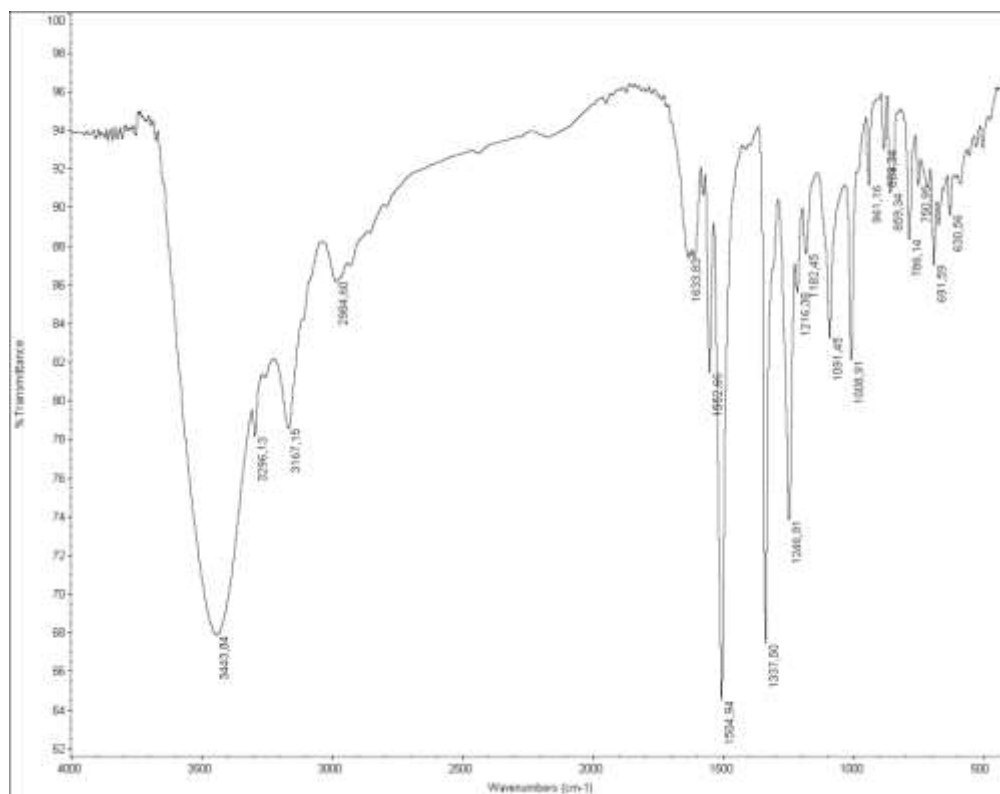
Slika P1.2.7. FT-IR spektar jedinjenja TCH 7



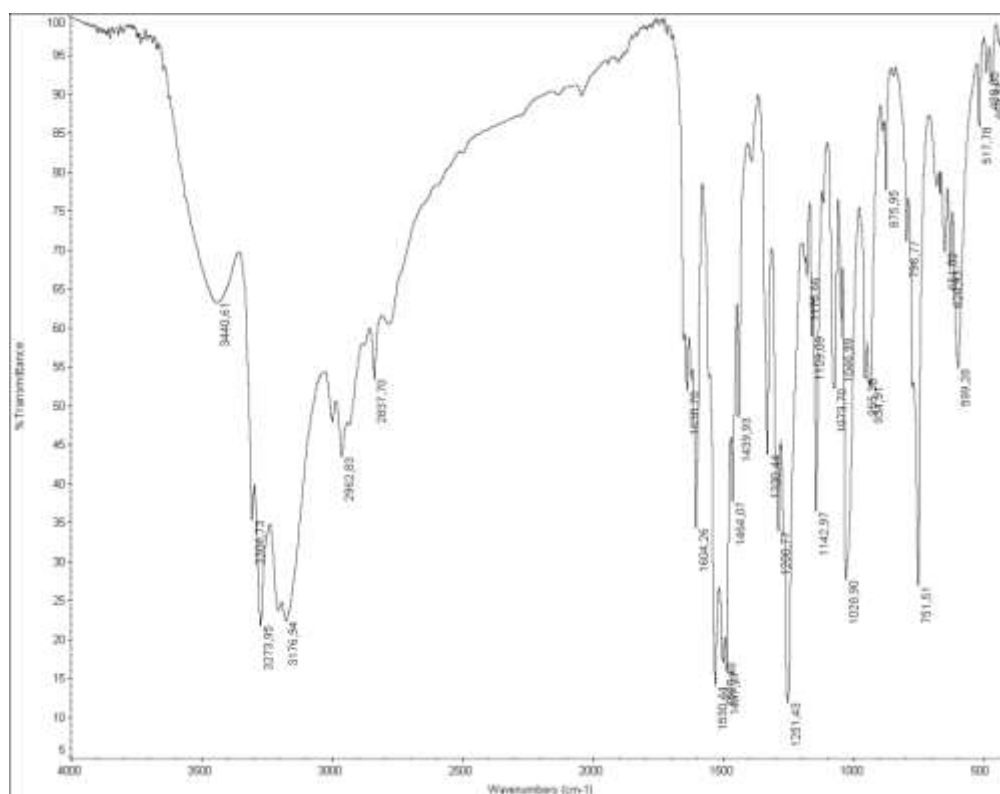
Slika P1.2.8. FT-IR spektar jedinjenja TCH 8



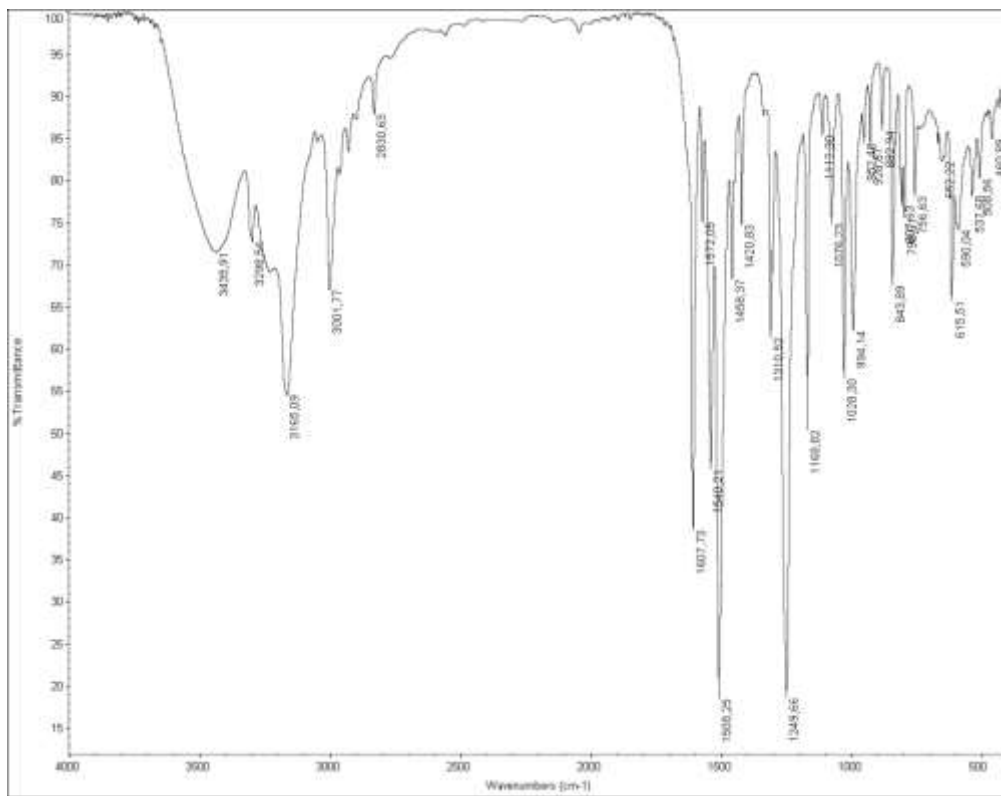
Slika P1.2.9. FT-IR spektar jedinjenja TCH 9



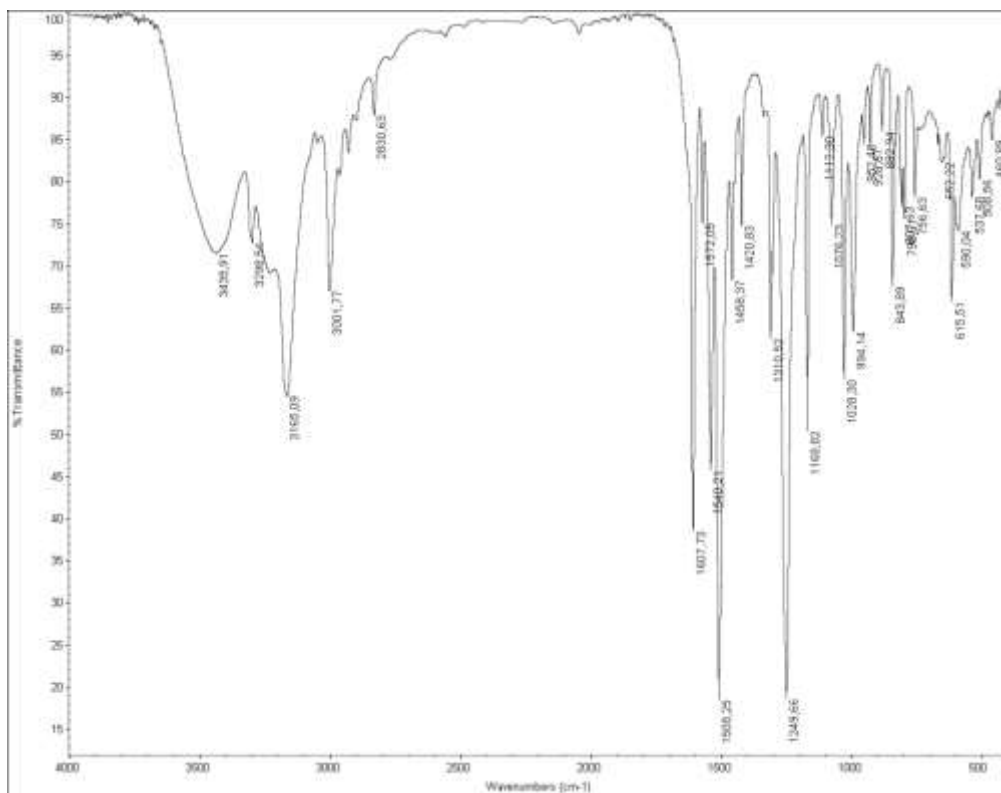
Slika P1.2.10. FT-IR spektar jedinjenja TCH 10



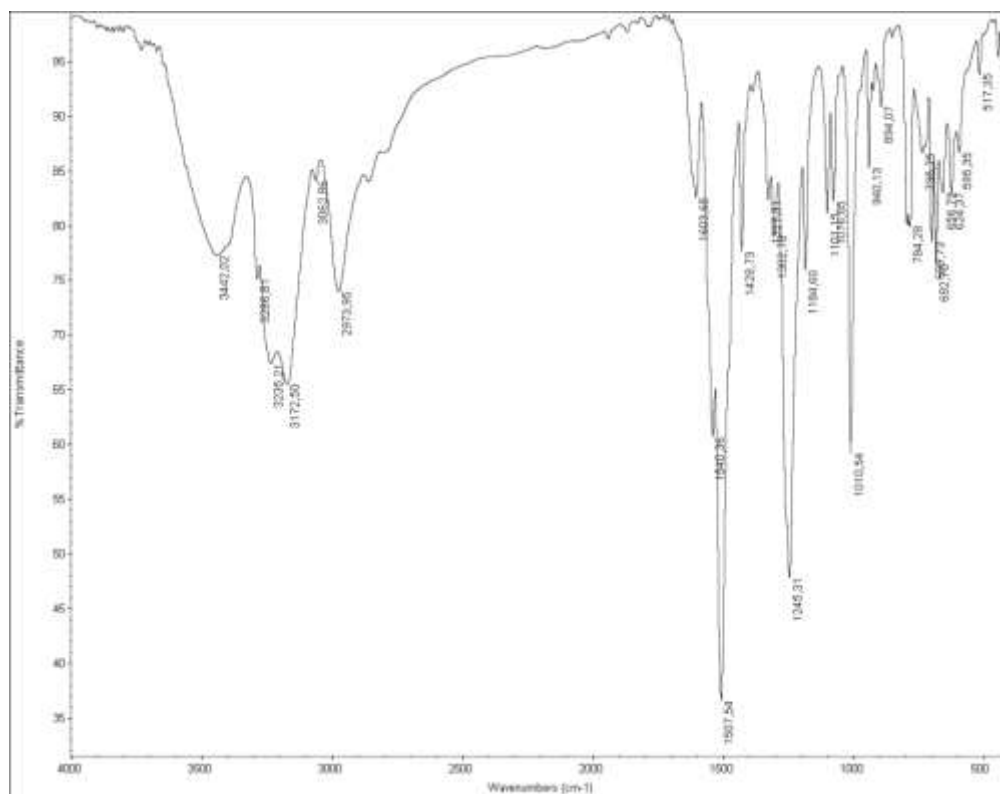
Slika P1.2.11. FT-IR spektar jedinjenja TCH 11



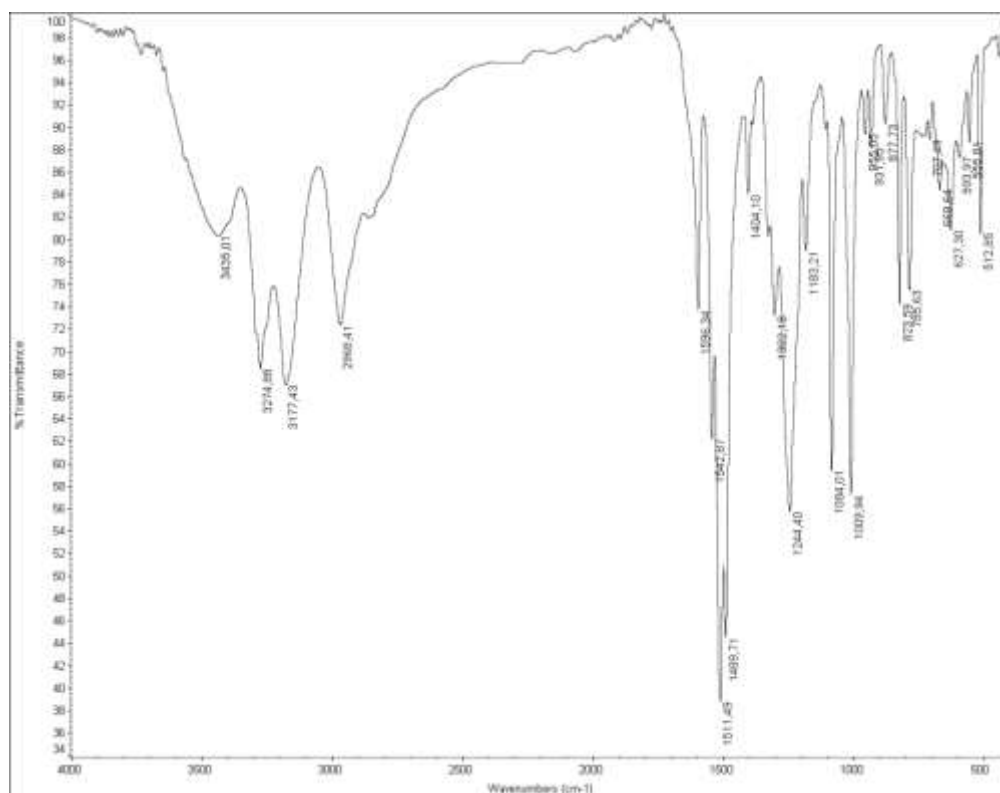
Slika P1.2.12. FT-IR spektar jedinjenja TCH 12



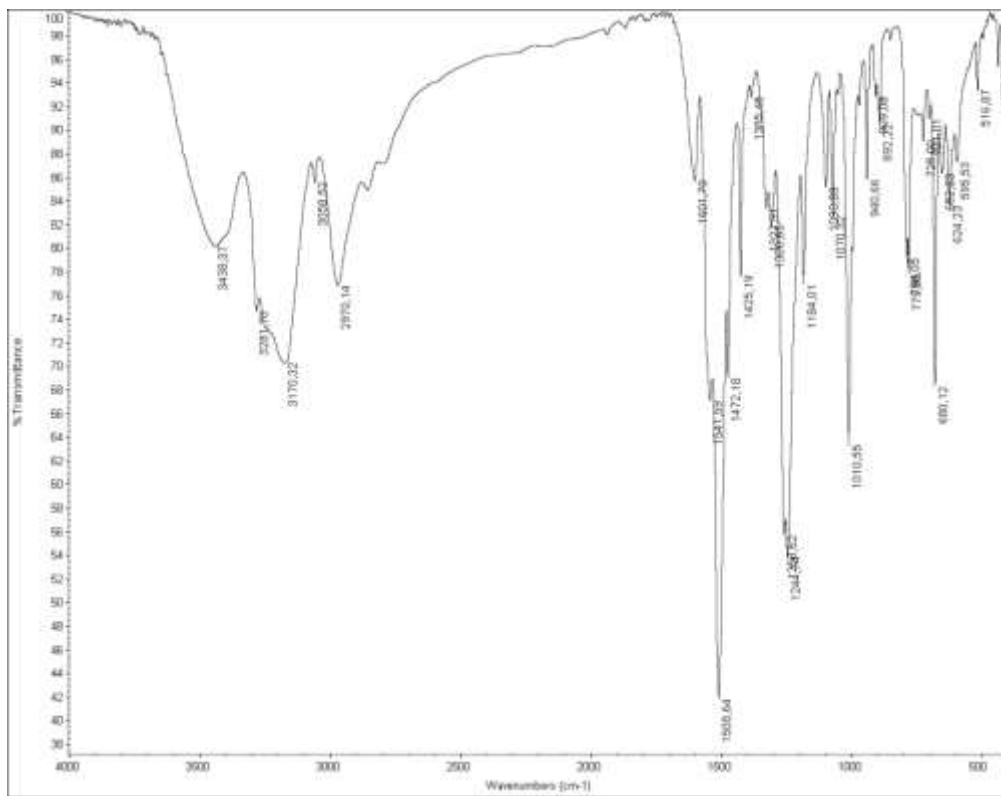
Slika P1.2.13. FT-IR spektar jedinjenja TCH 13



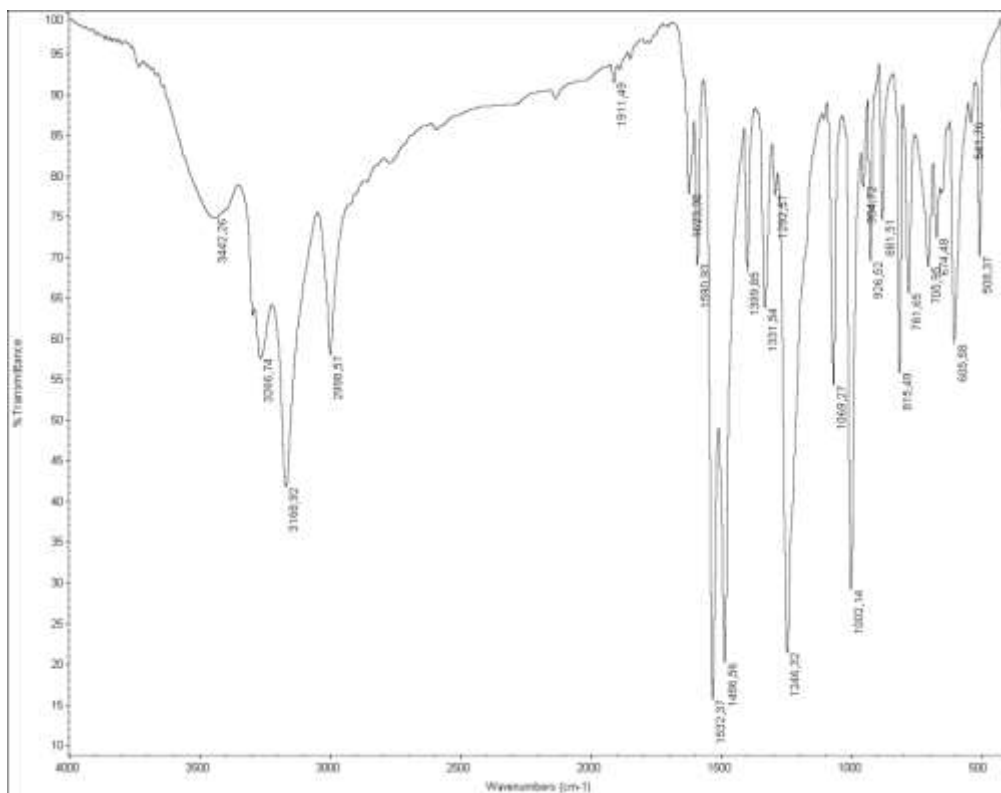
Slika P1.2.14. FT-IR spektar jedinjenja TCH 14



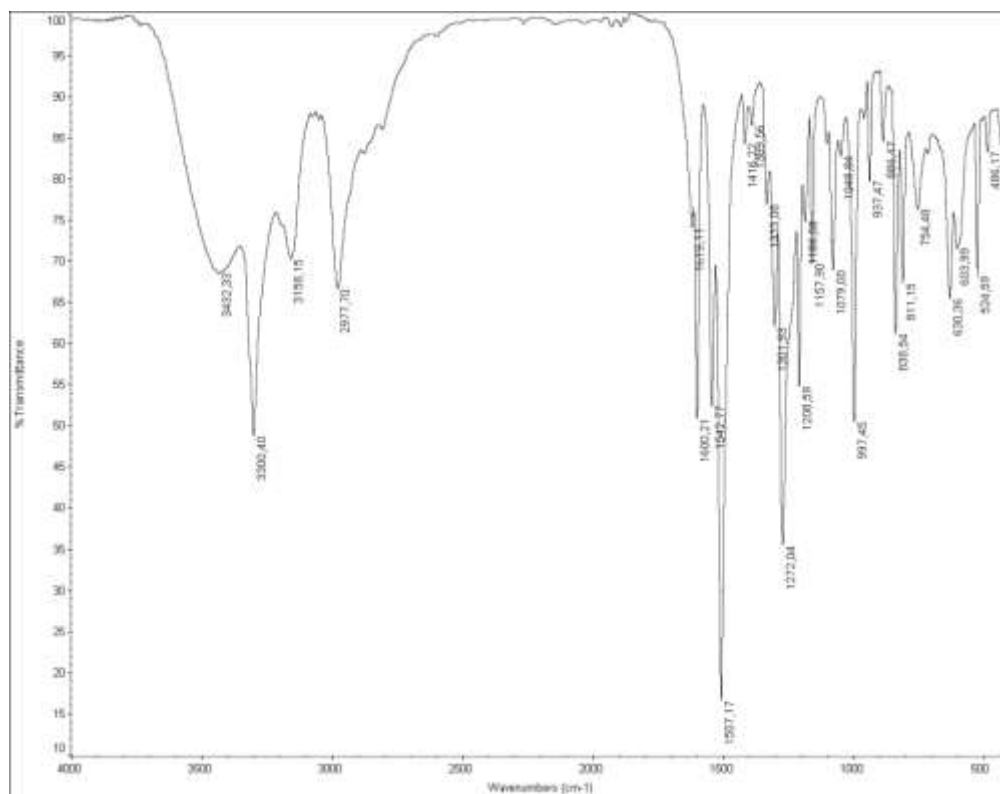
Slika P1.2.15. FT-IR spektar jedinjenja TCH 15



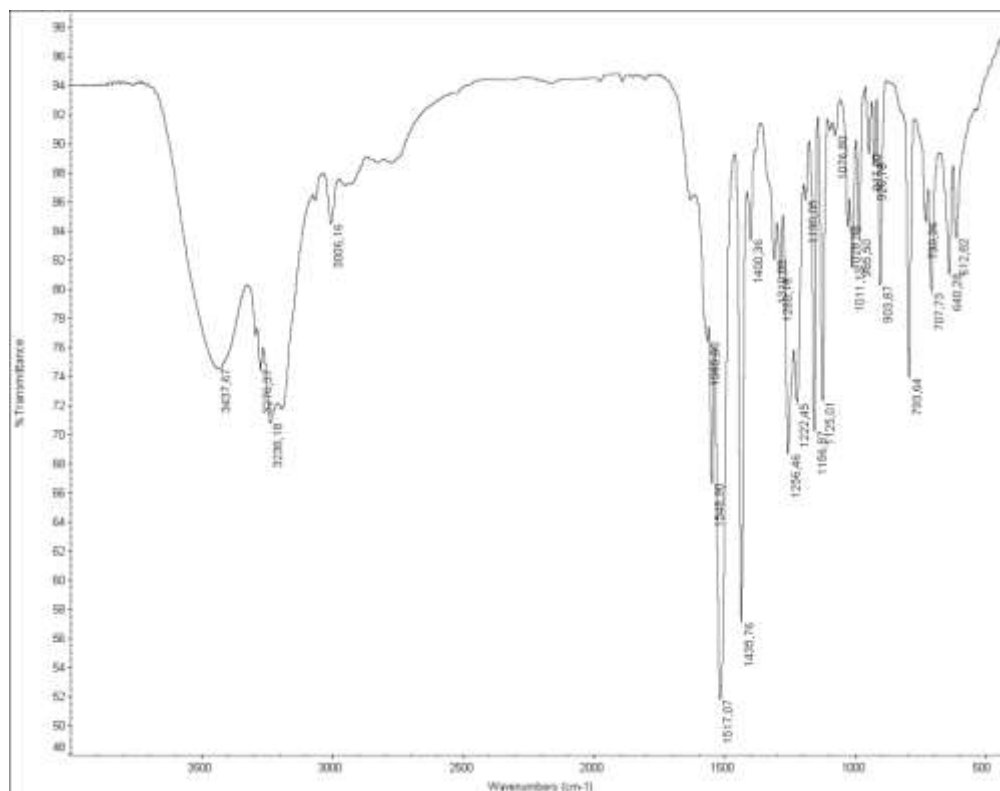
Slika P1.2.16. FT-IR spektar jedinjenja TCH 16



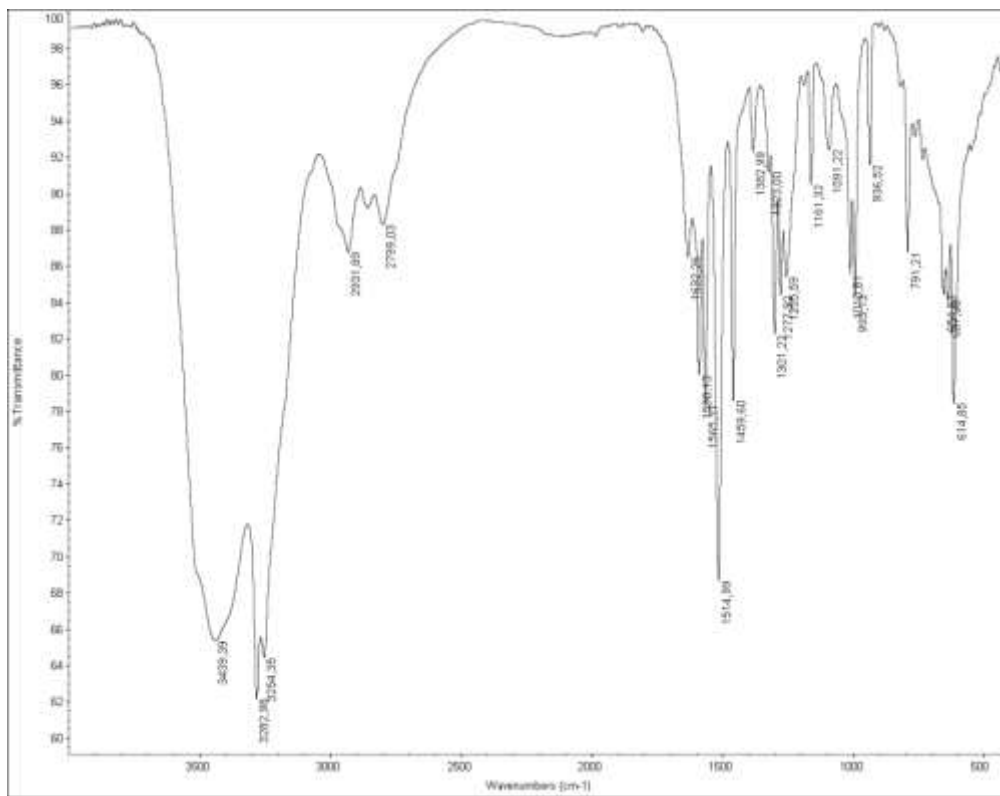
Slika P1.2.17. FT-IR spektar jedinjenja TCH 17



Slika P1.2.18. FT-IR spektar jedinjenja TCH 18



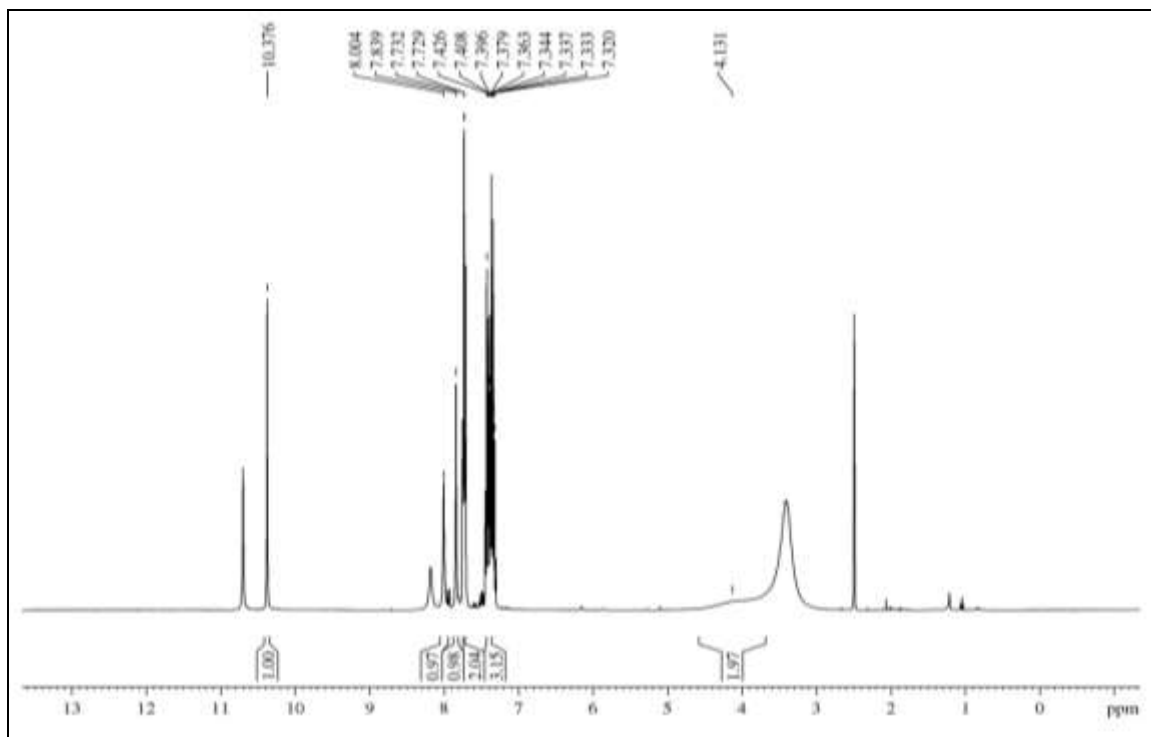
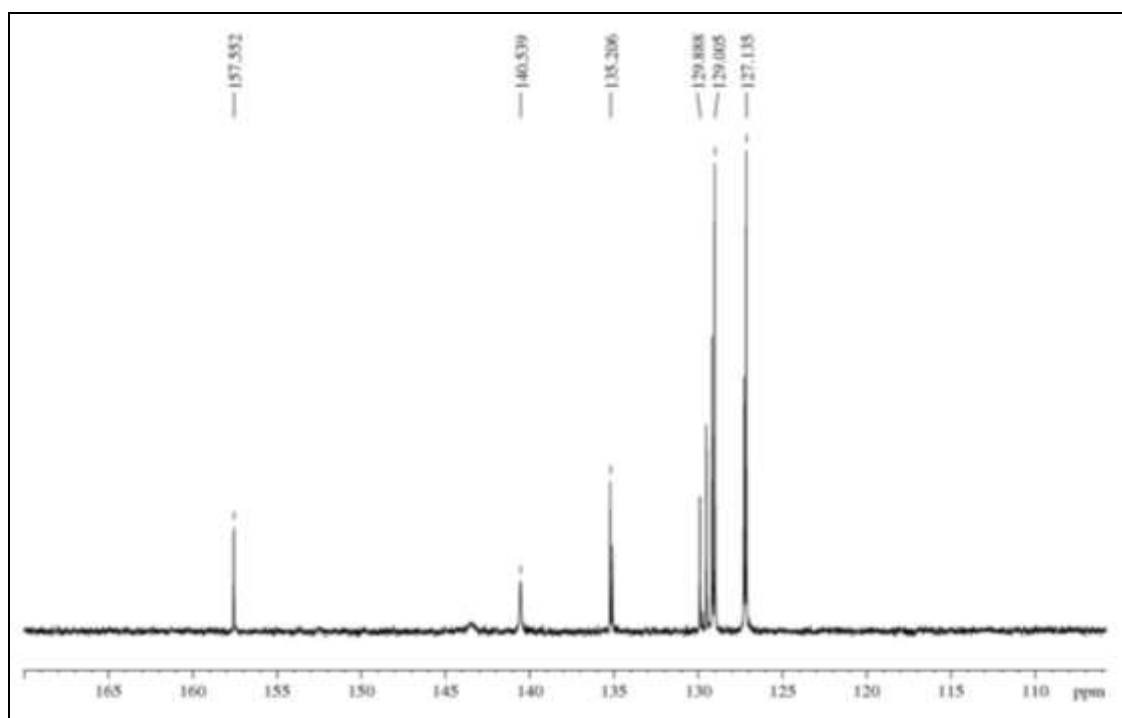
Slika P1.2.19. FT-IR spektar jedinjenja TCH 19

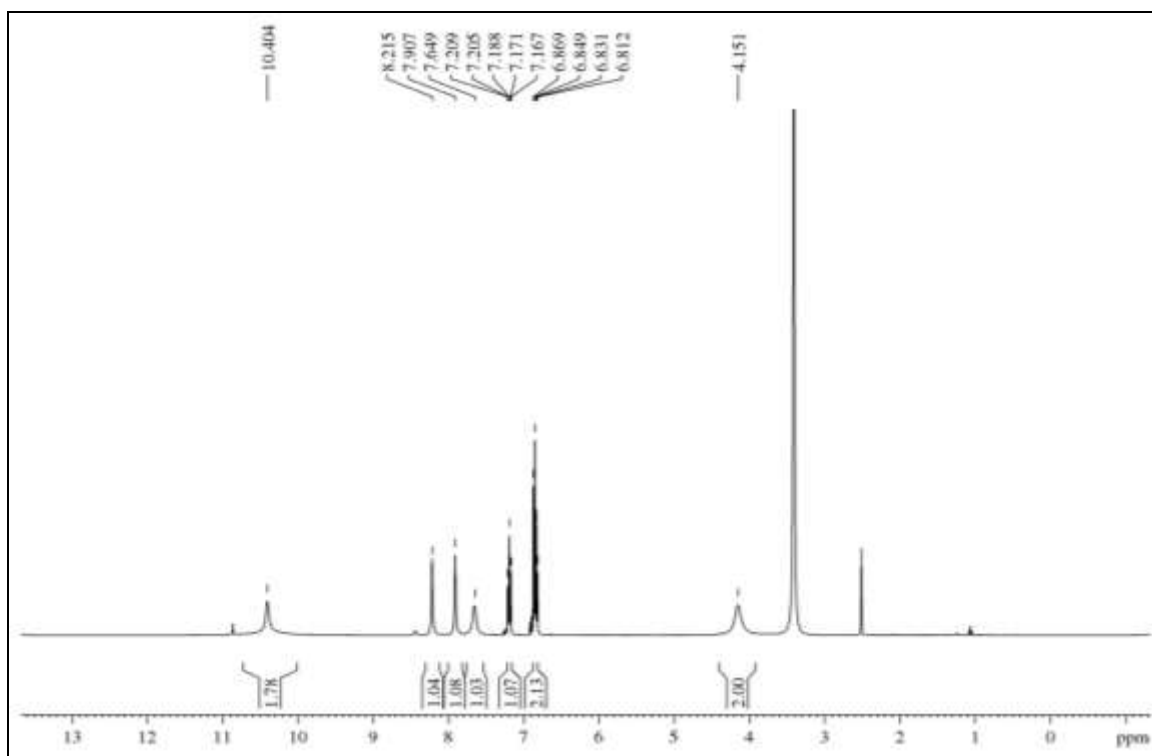
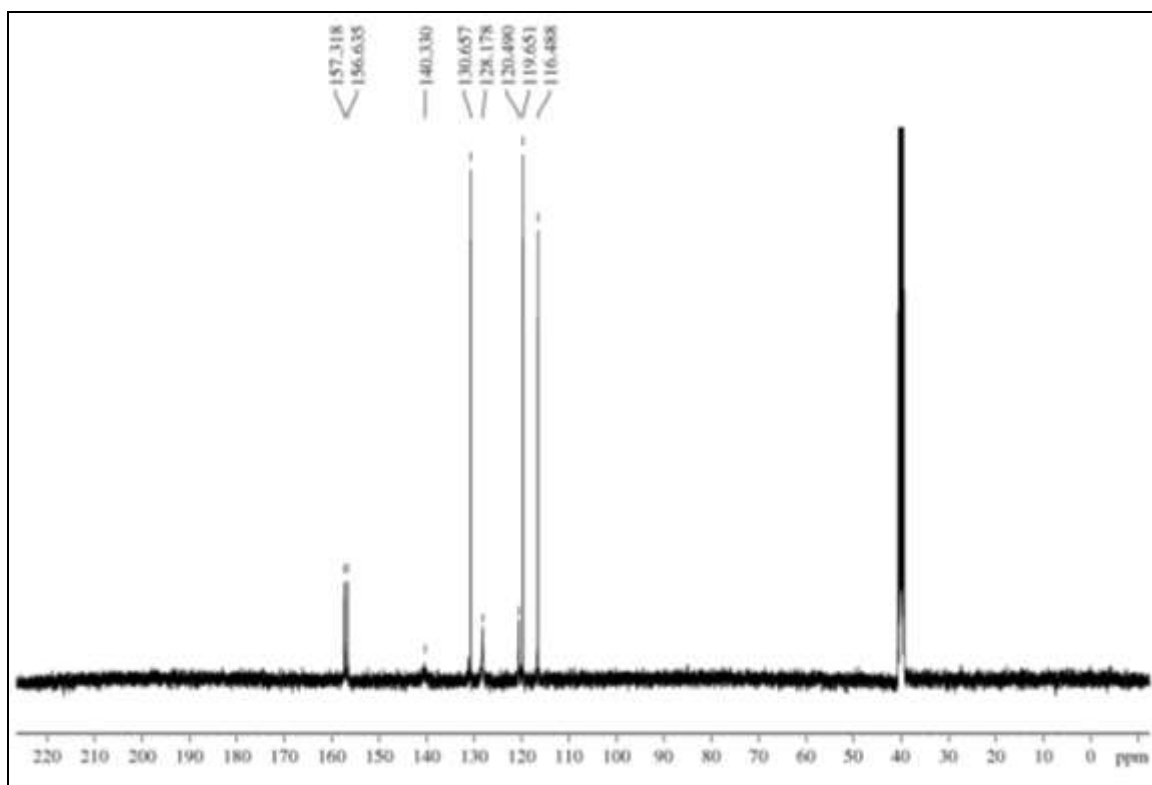


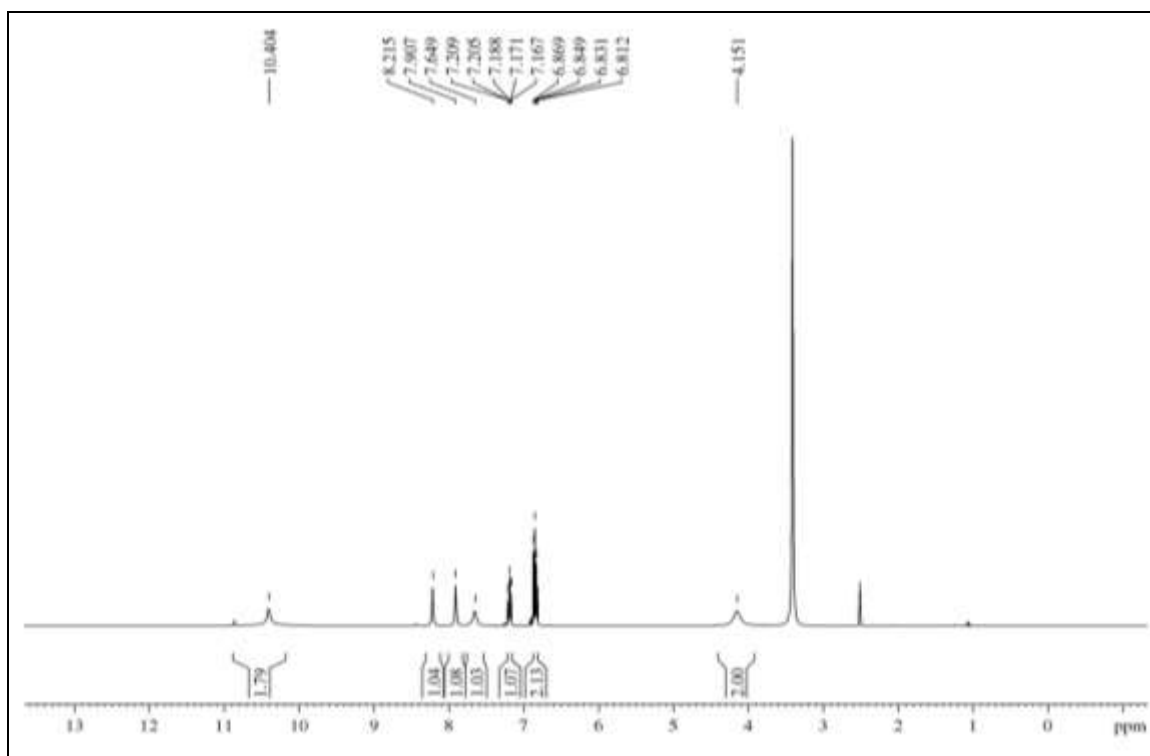
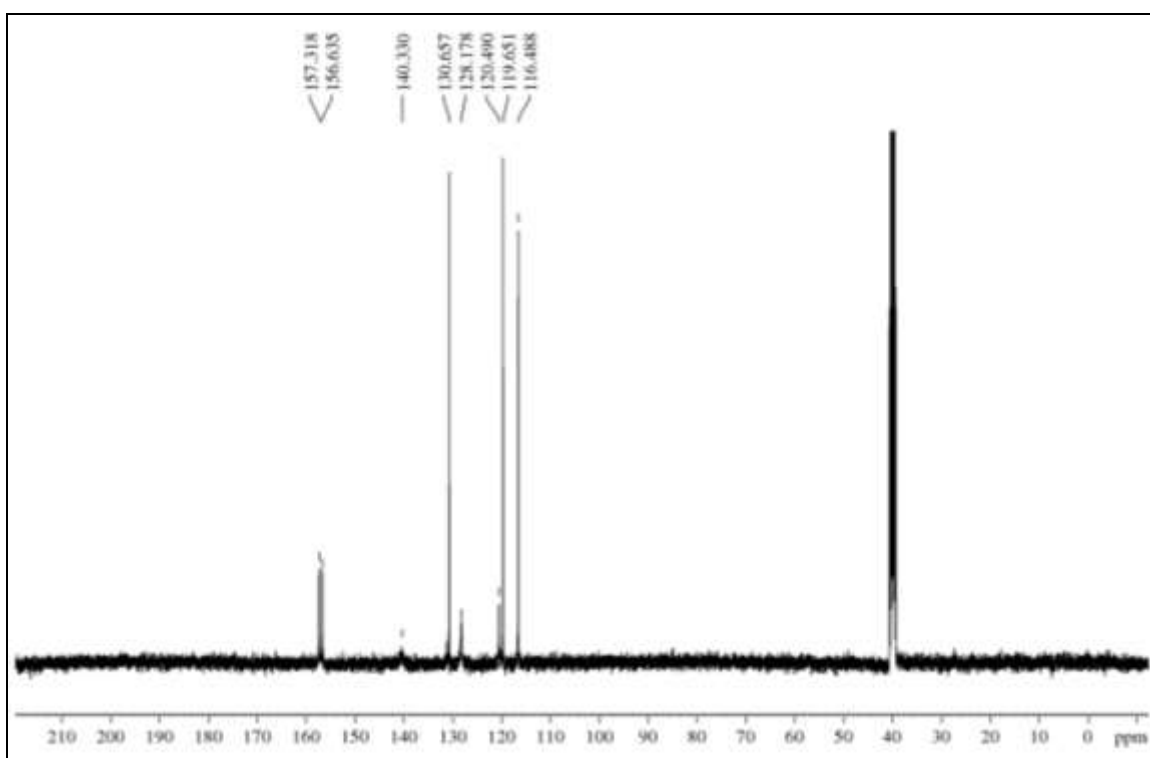
Slika P1.2.20. FT-IR spektar jedinjenja TCH 20

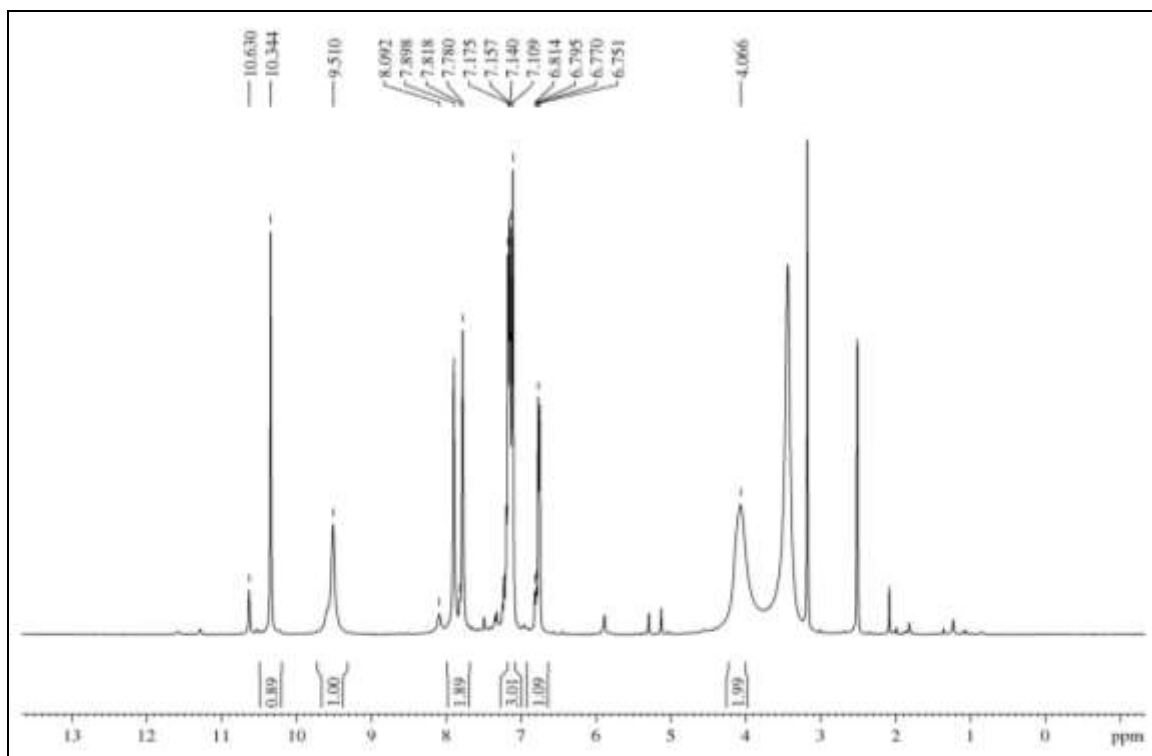
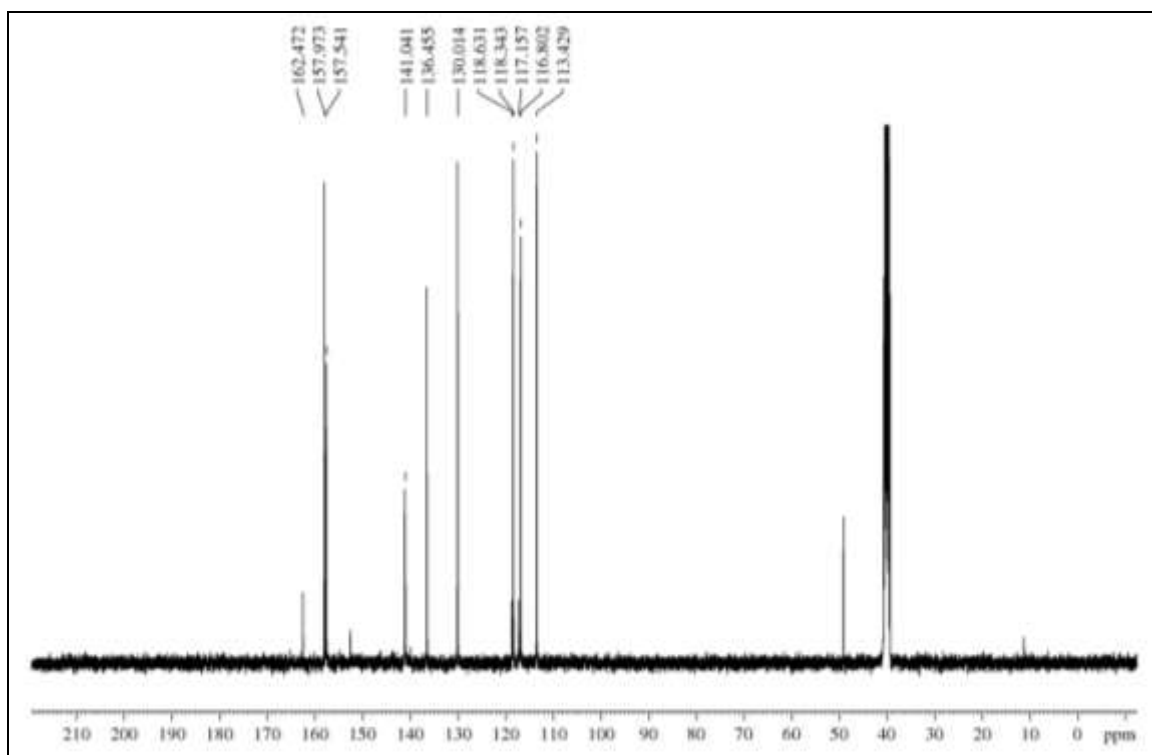
P2. NMR spektri

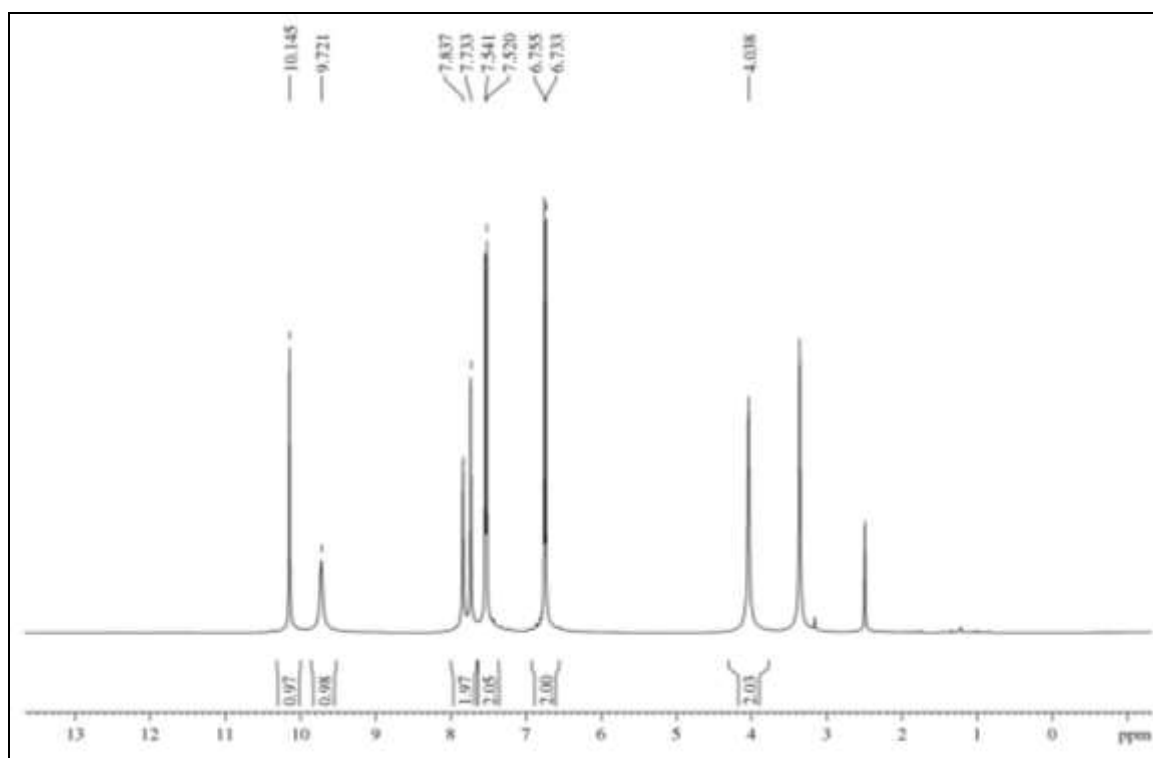
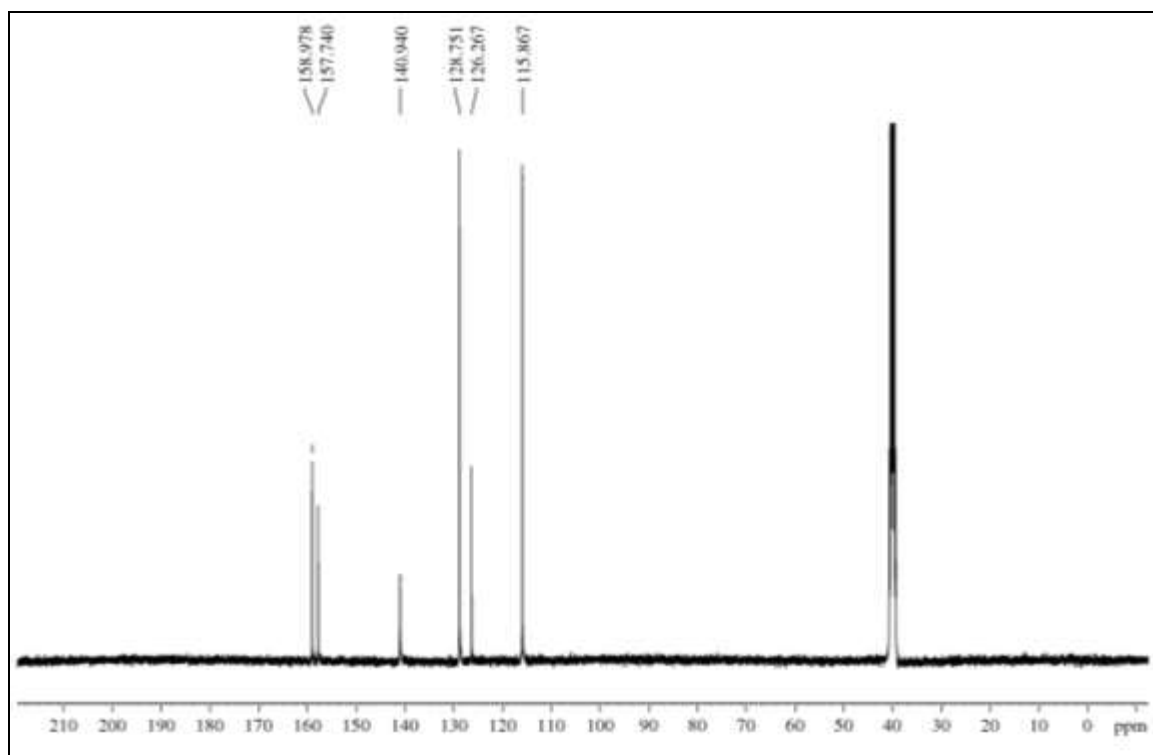
P2.1. NMR spektri derivata karbohidazona

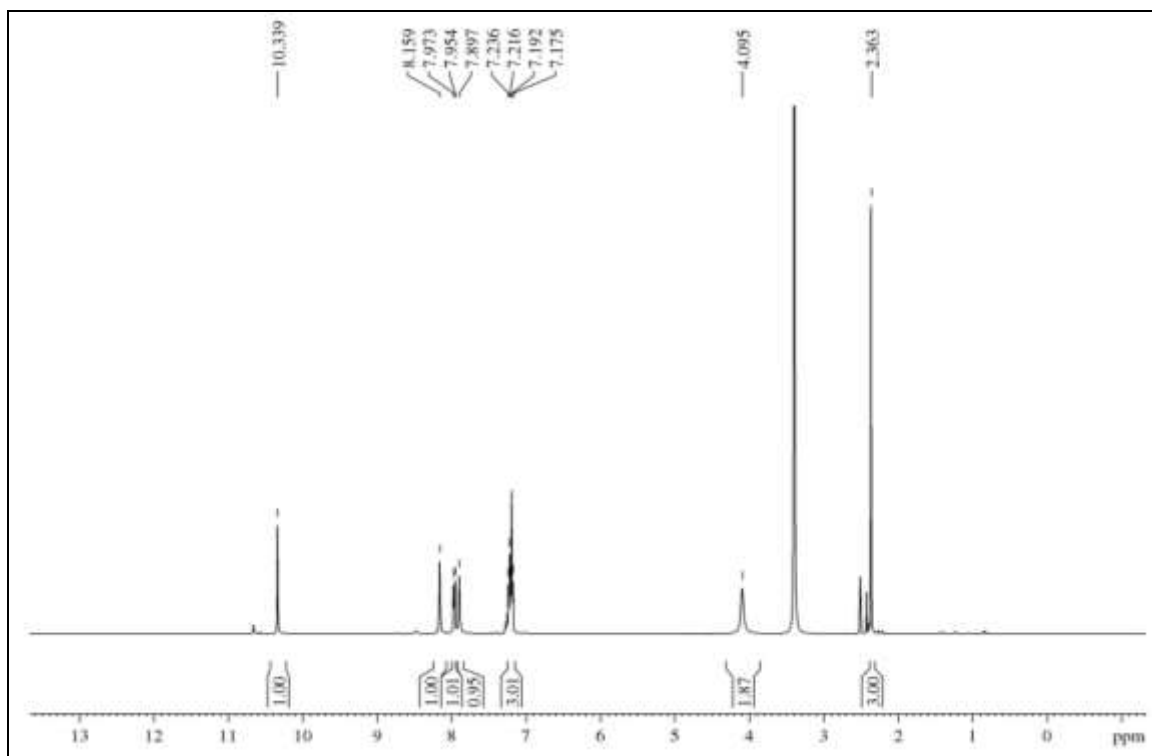
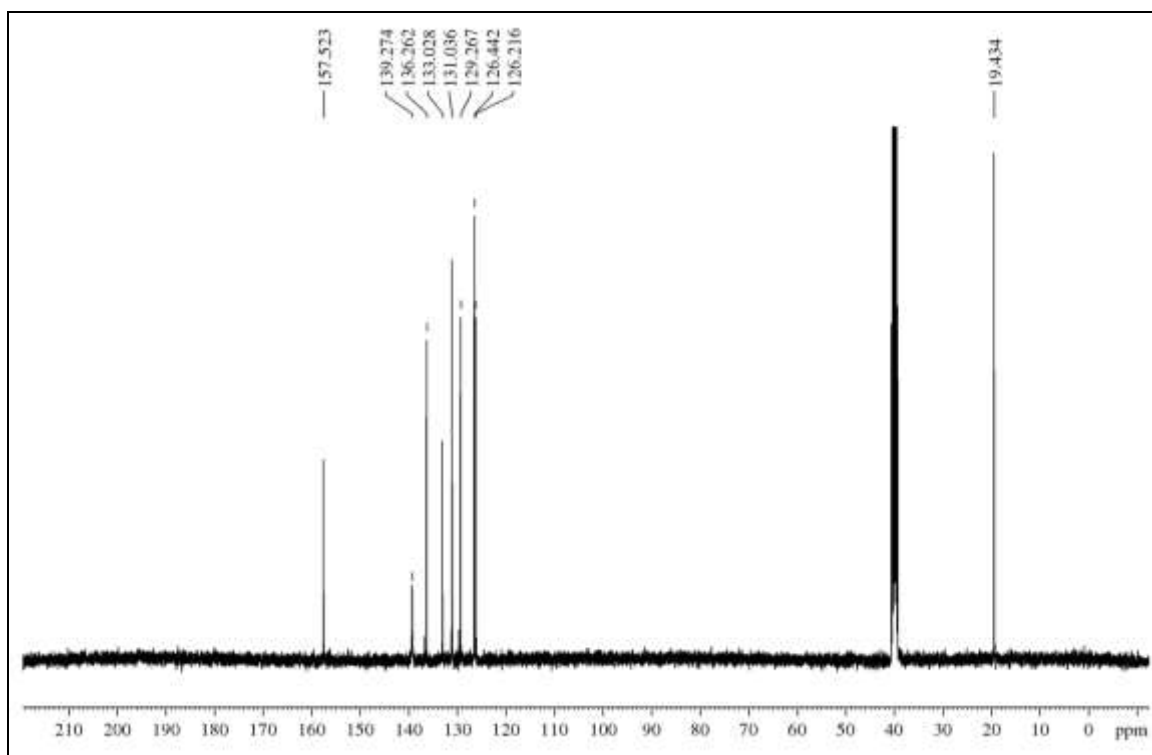
Slika P2.1.1. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 1**Slika P2.1.2. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 1**

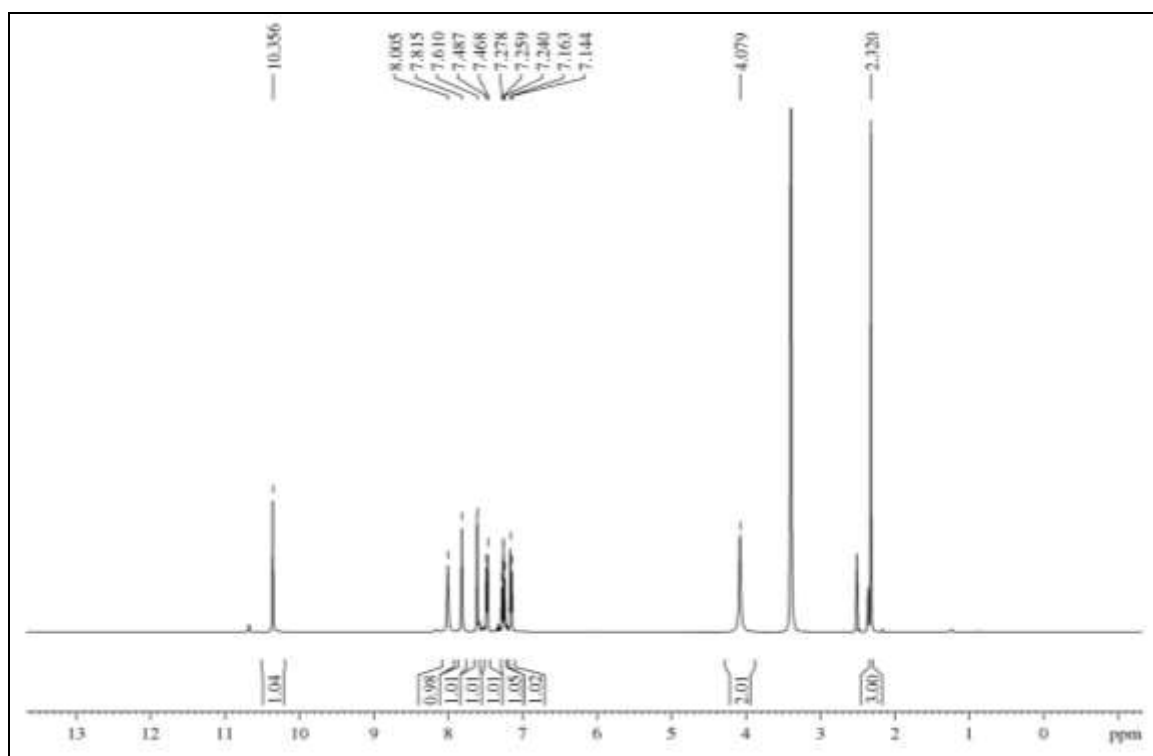
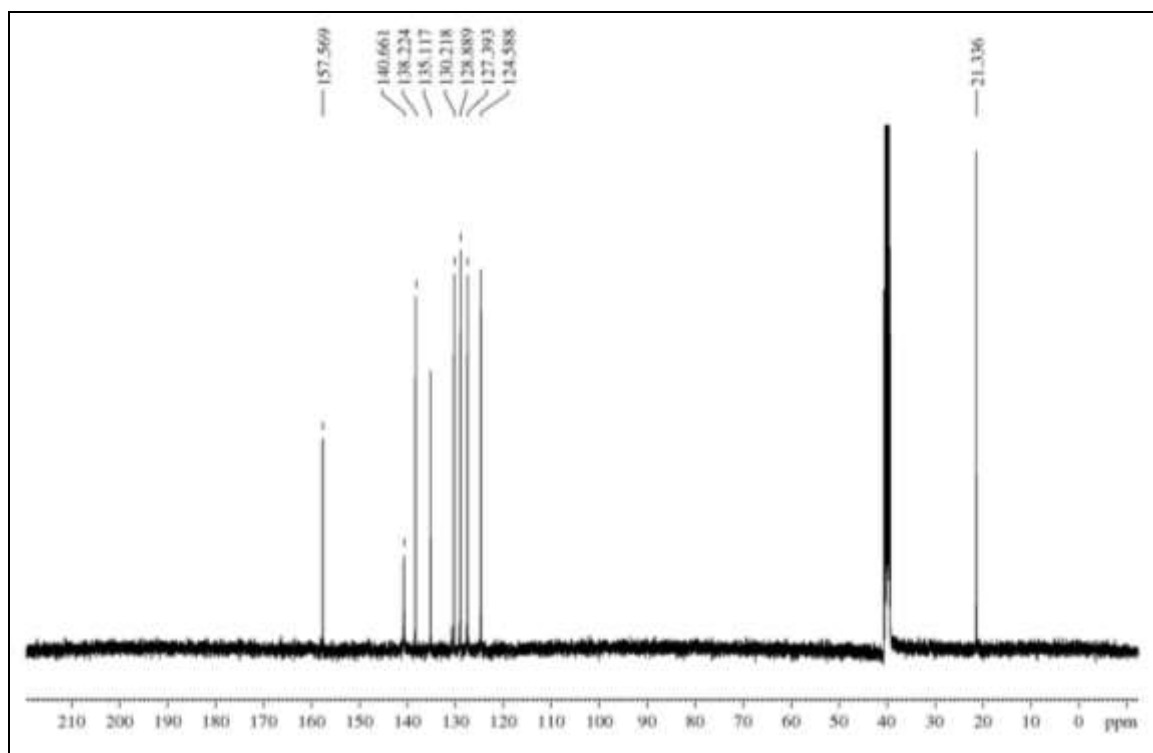
Slika P2.1.3. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 2Slika P2.1.4. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 2

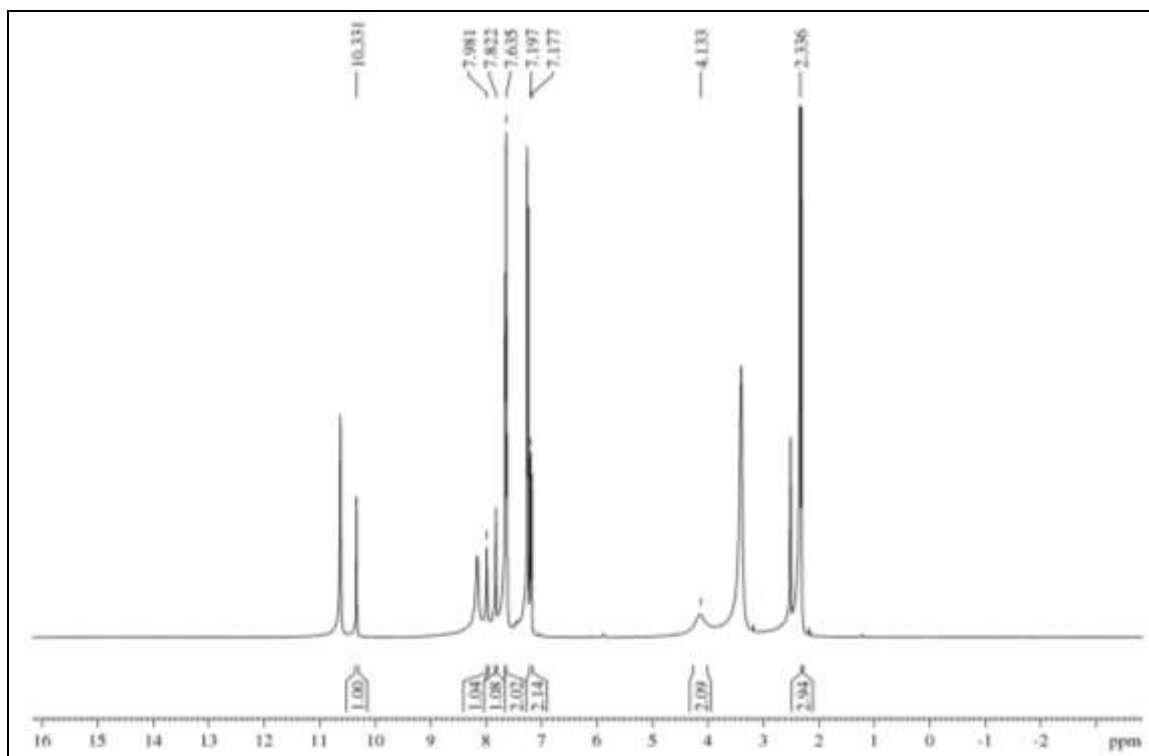
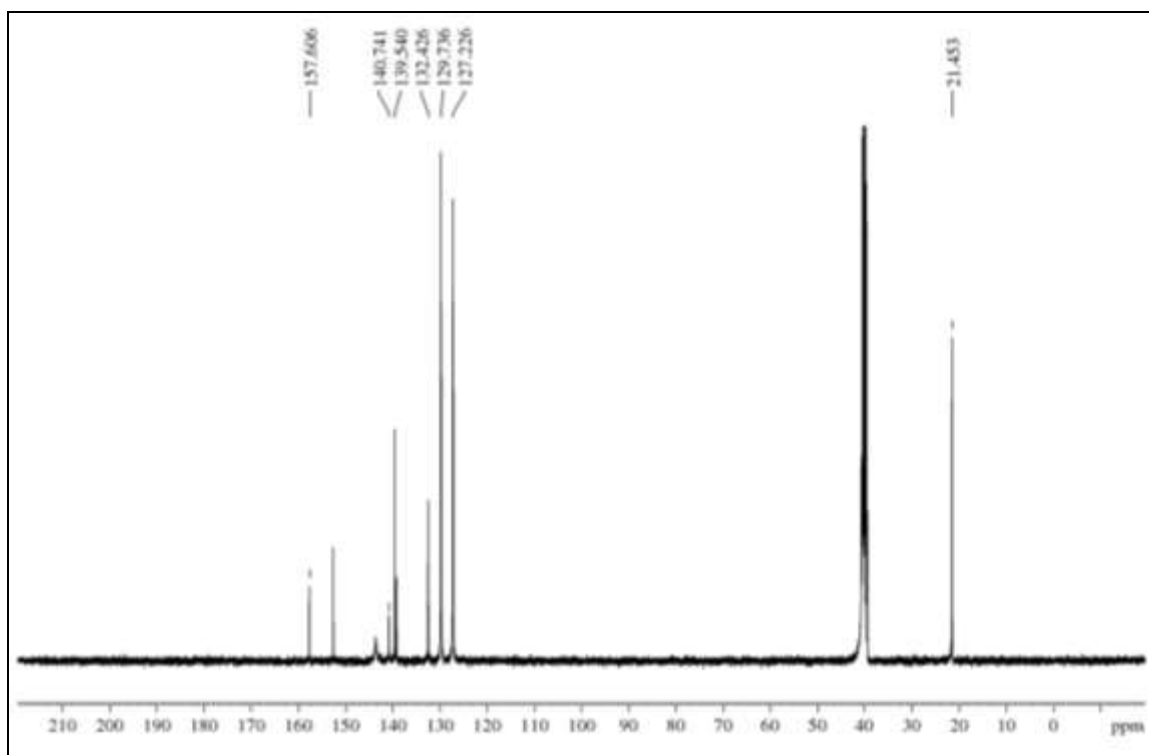
Slika P2.1.5. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 3Slika P2.1.6. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 3

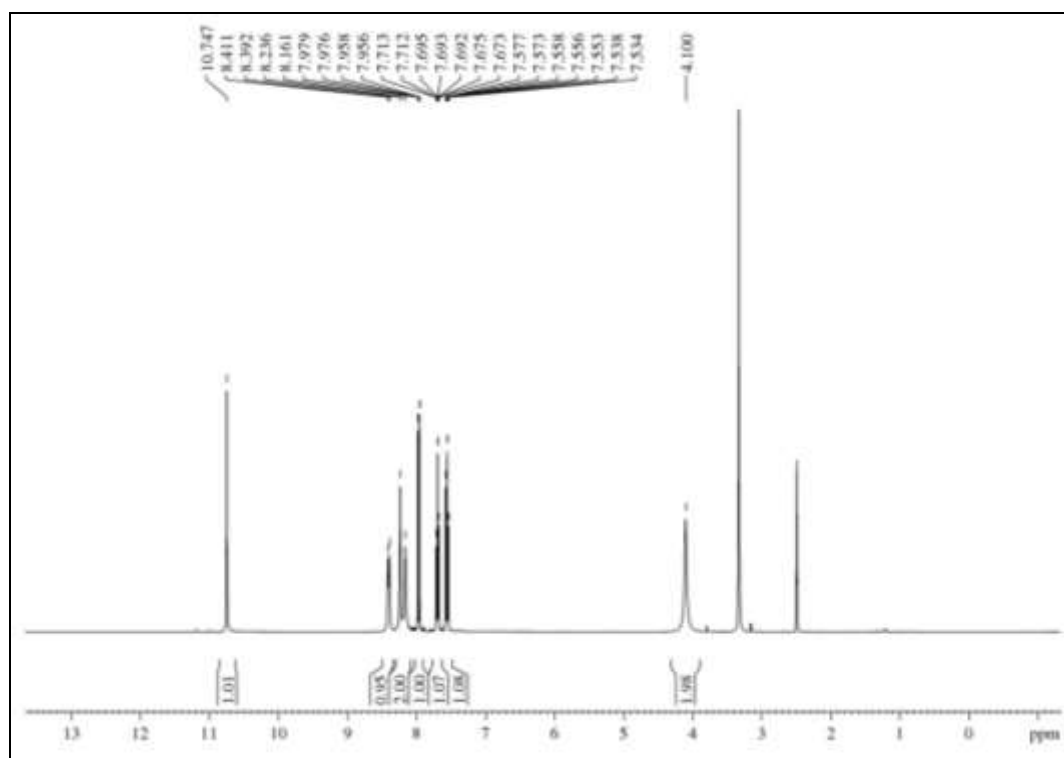
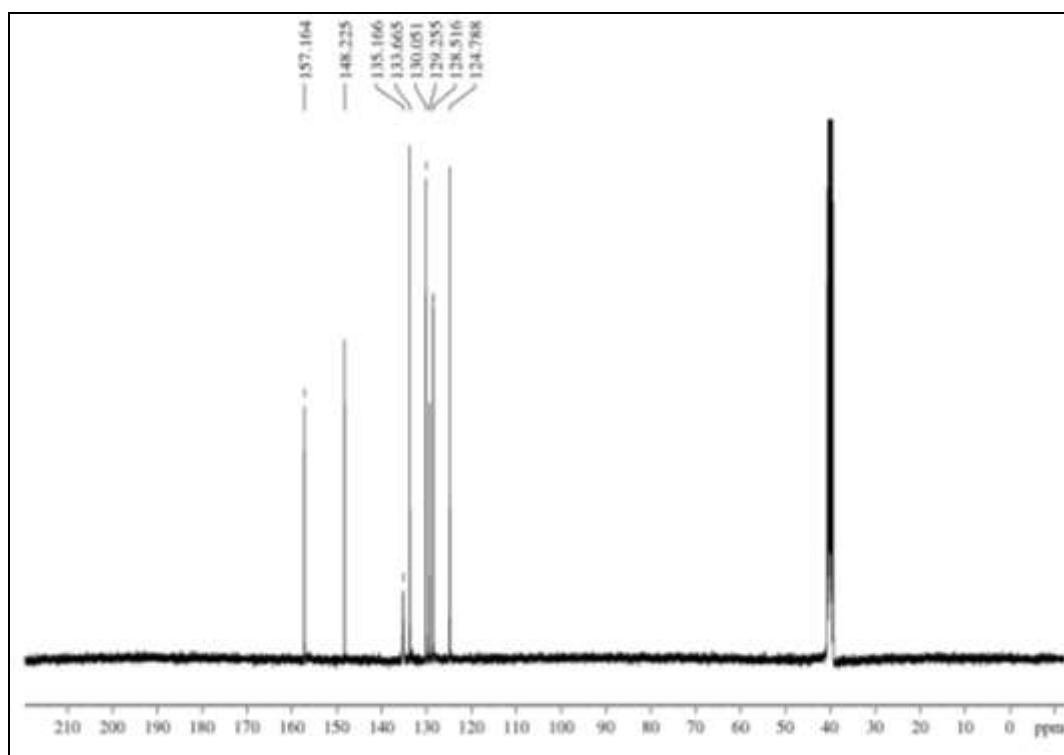
Slika P2.1.7. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 4**Slika P2.1.8. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 4**

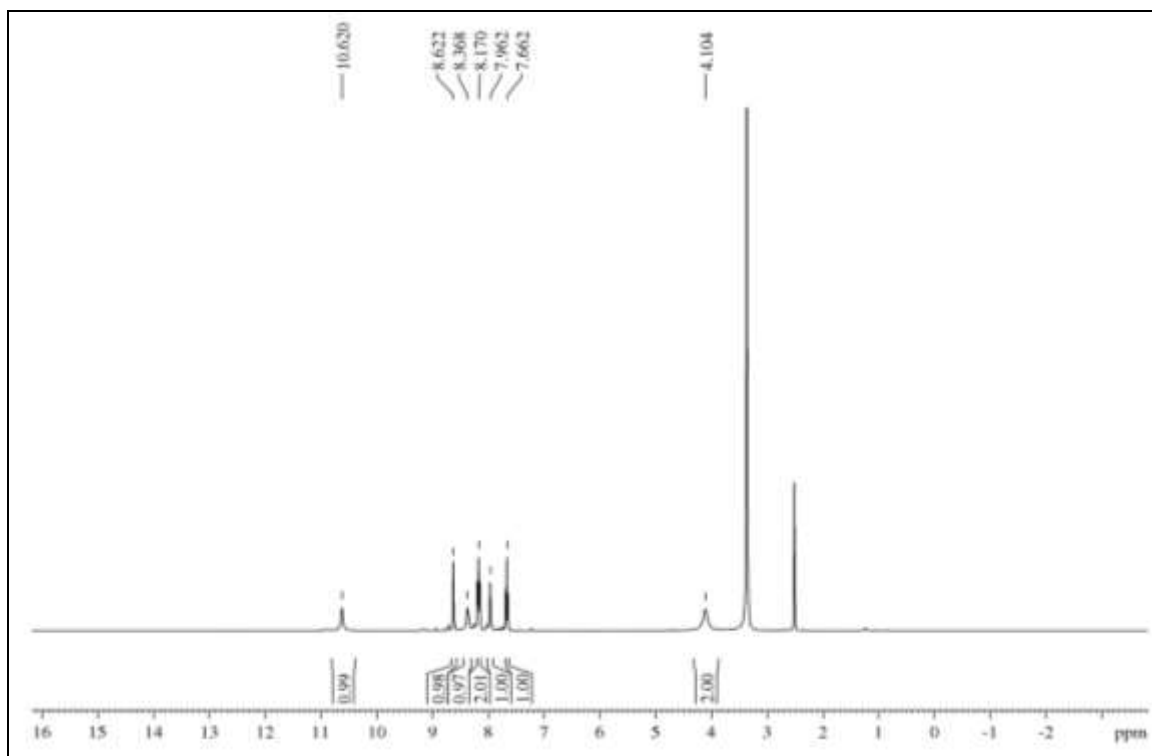
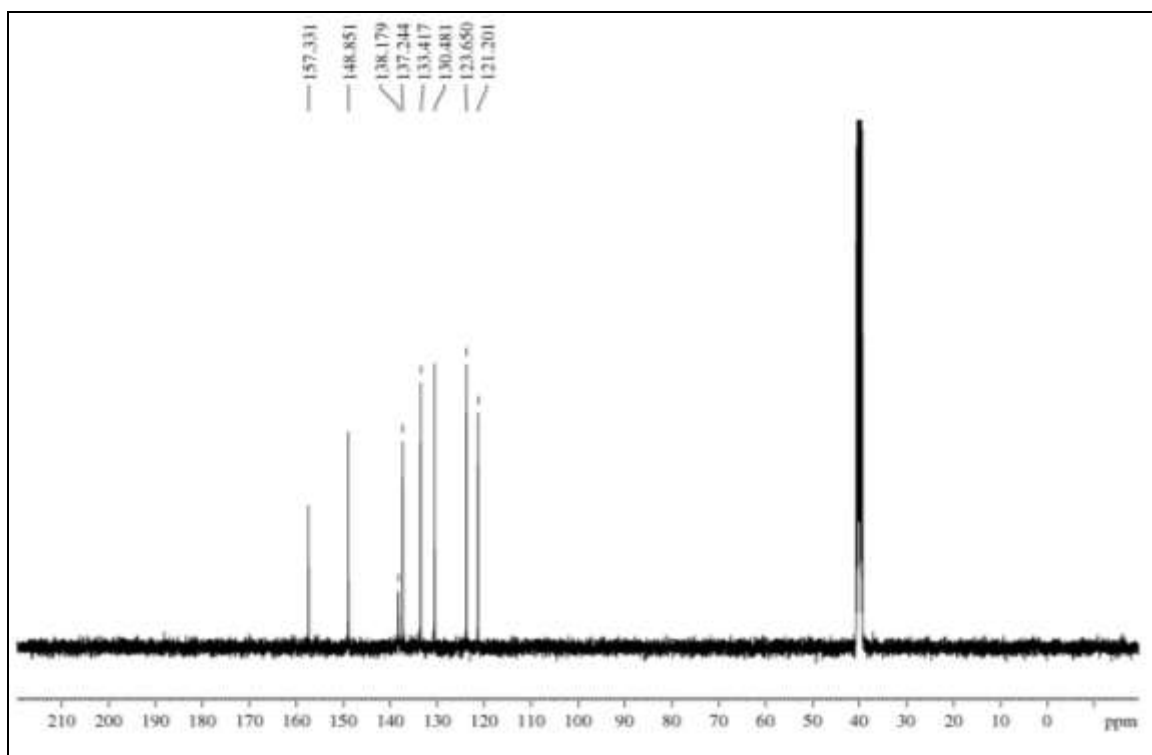
Slika P2.1.9. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 5Slika P2.1.10. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 5

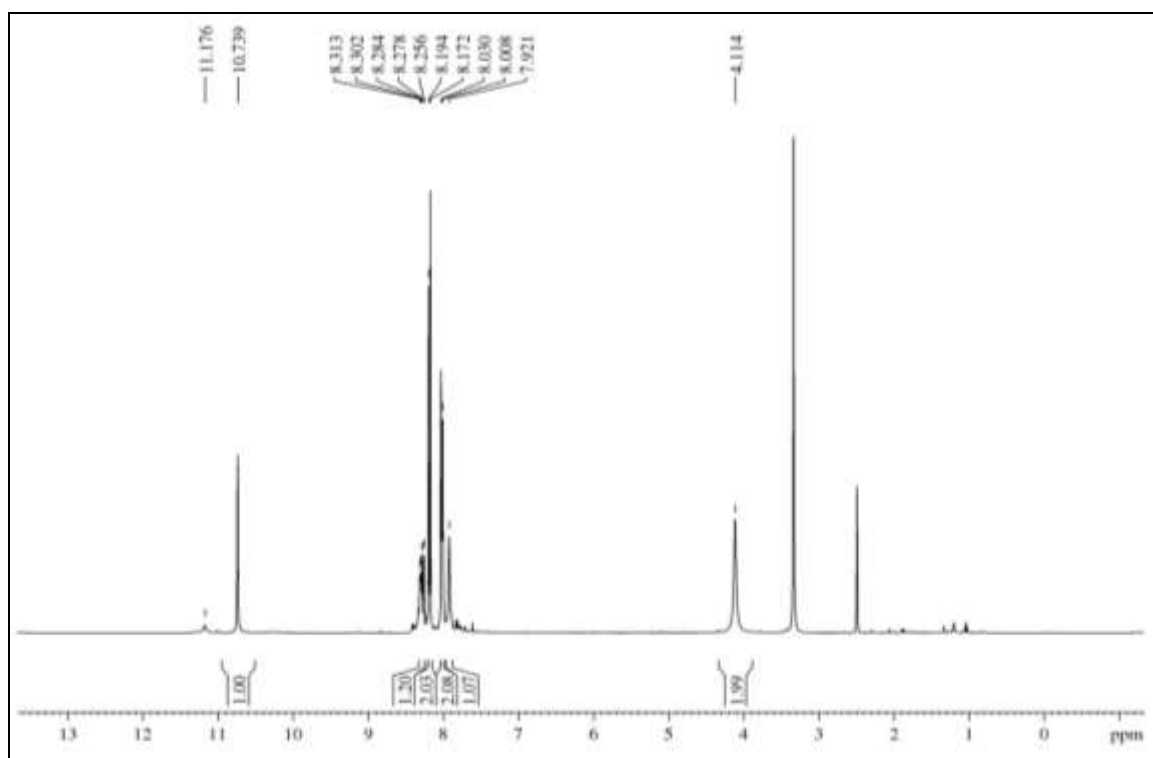
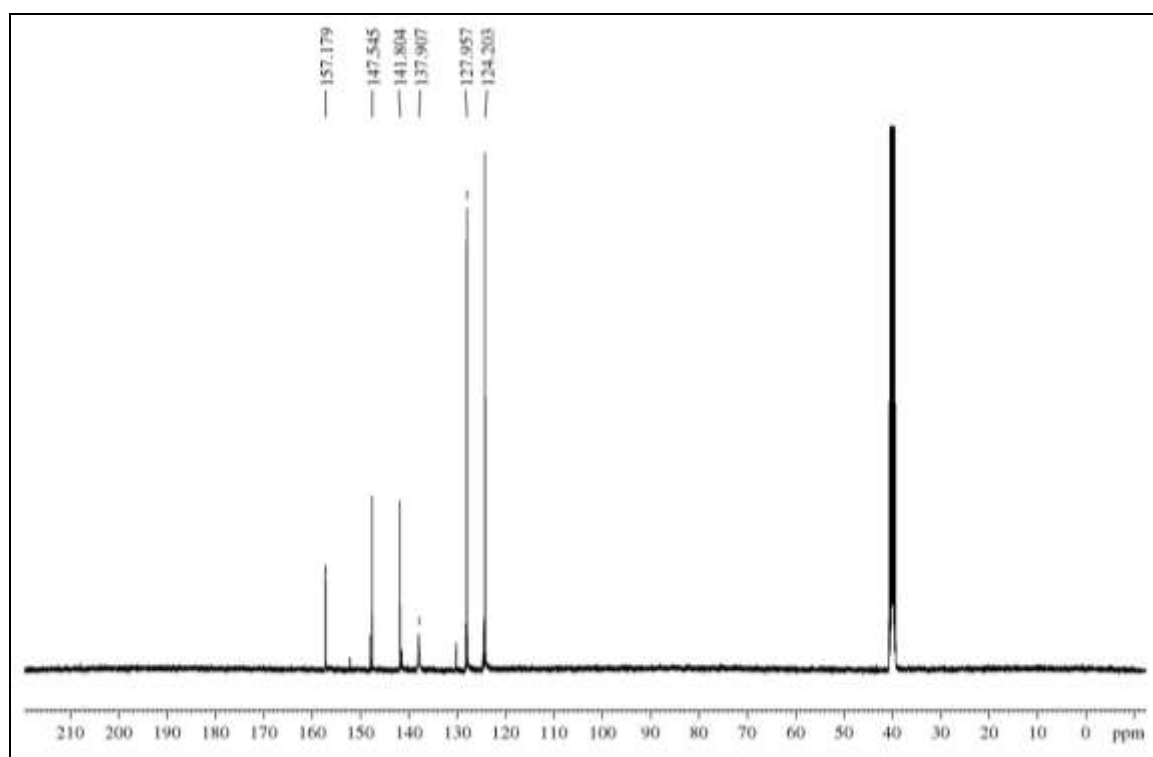
Slika P2.1.11. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 6**Slika P2.1.12. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 6**

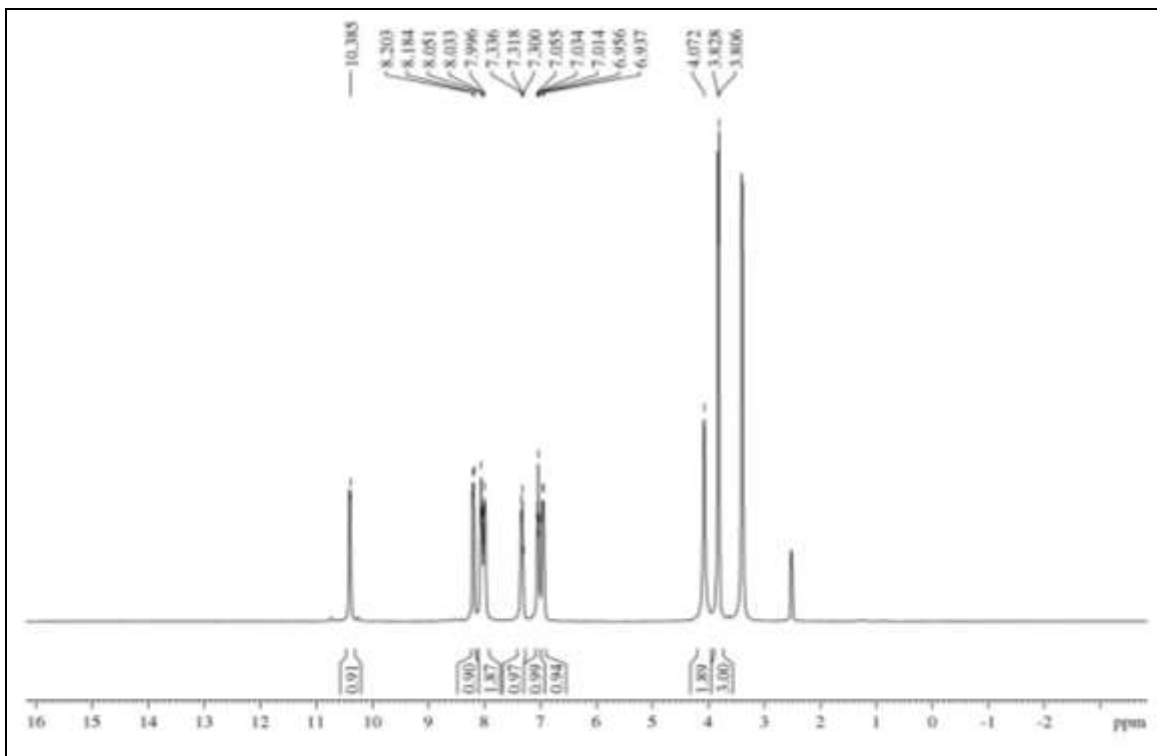
Slika P2.1.13. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 7Slika P2.1.14. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 7

Slika P2.1.15. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 8**Slika P2.1.16. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 8**

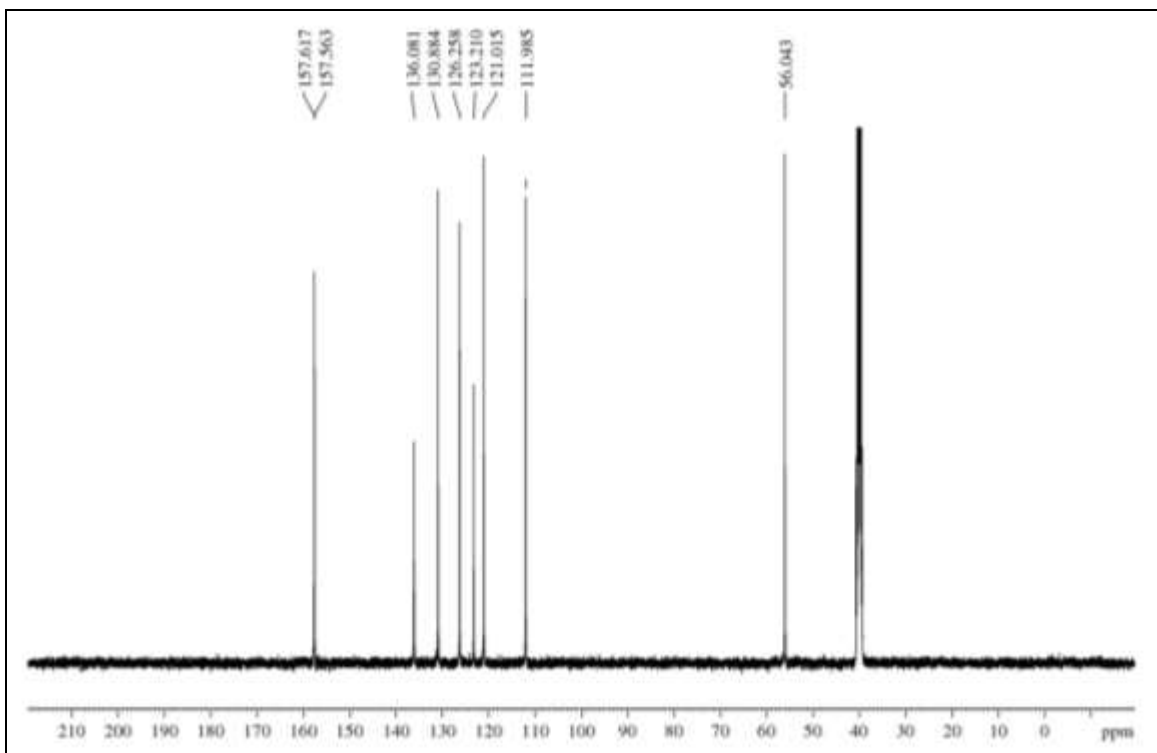
Slika P2.1.17. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 9**Slika P2.1.18. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 9**

Slika P2.1.19. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 10**Slika P2.1.20. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 10**

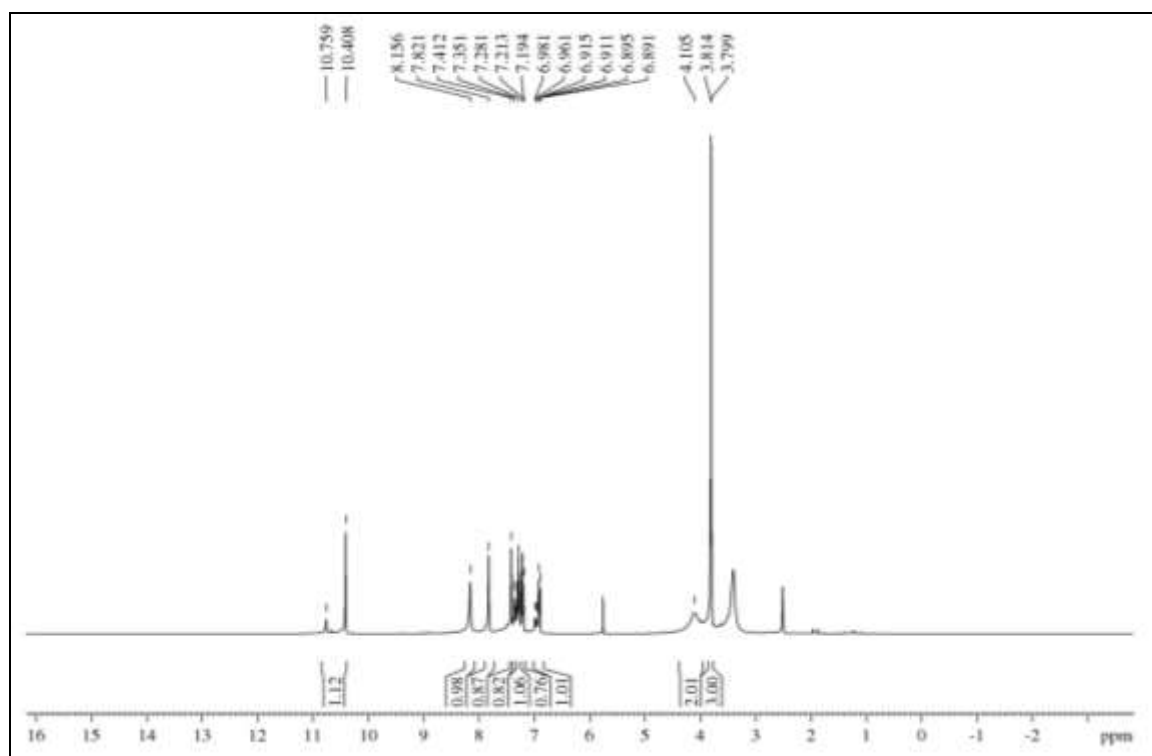
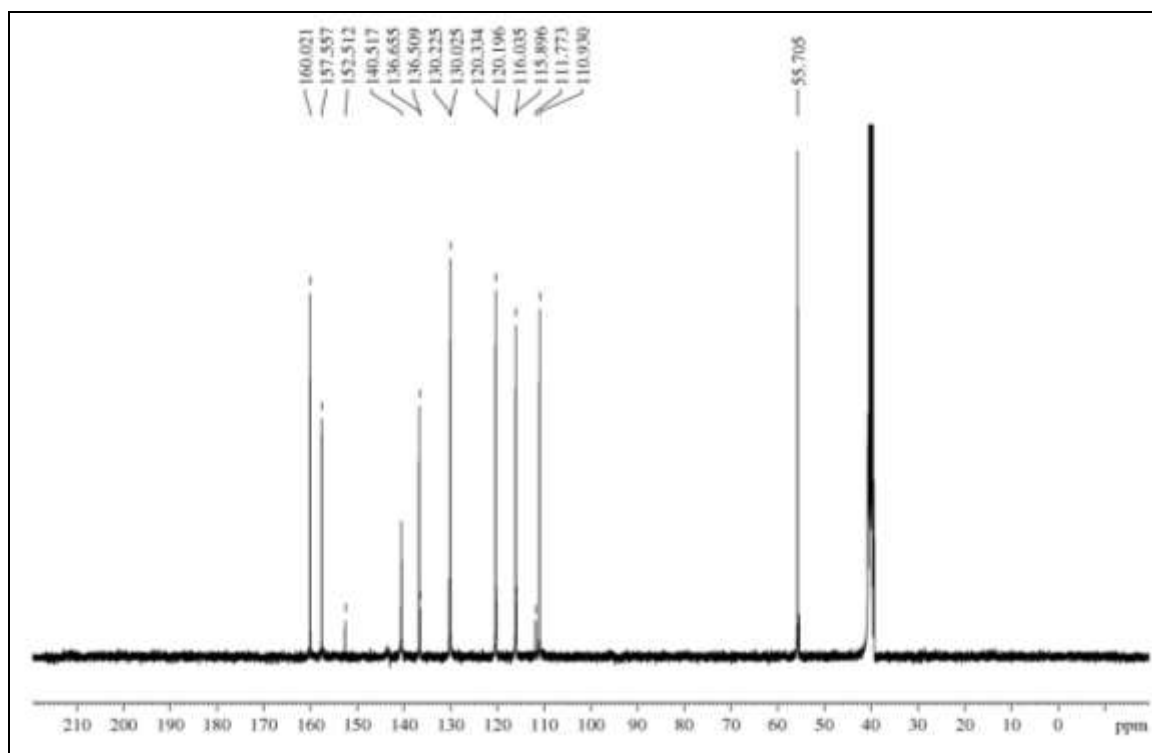
Slika P2.1.21. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 11**Slika P2.1.22. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 11**

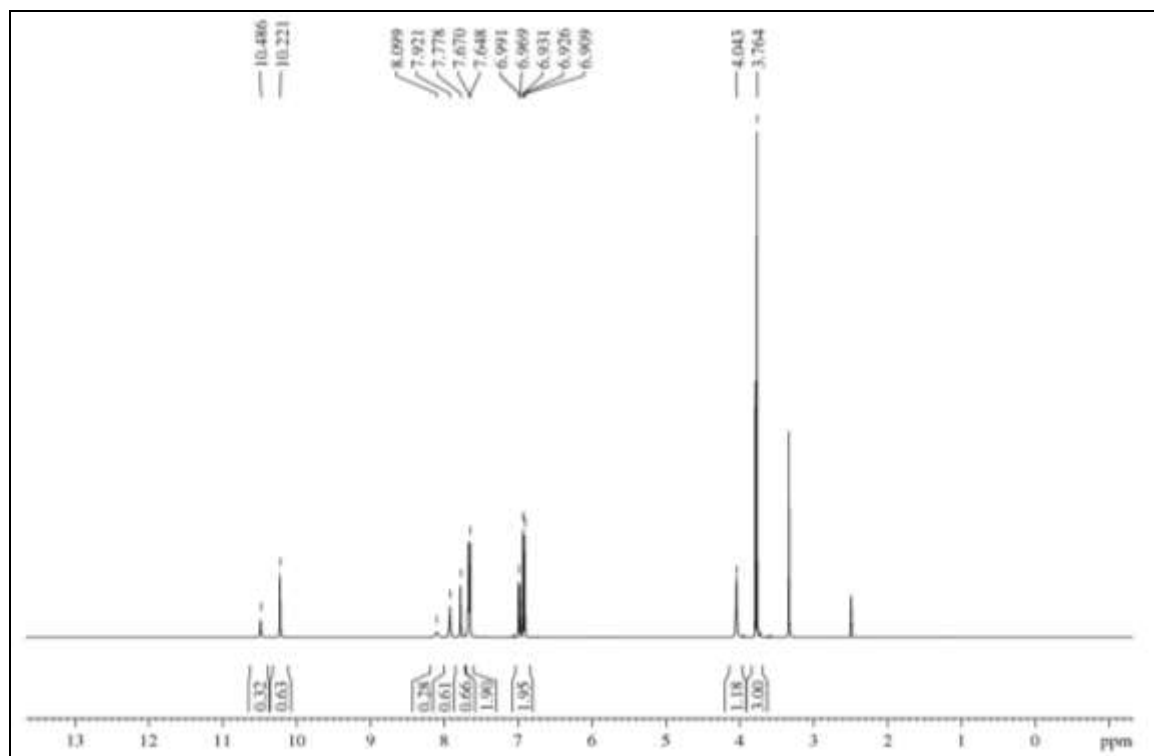
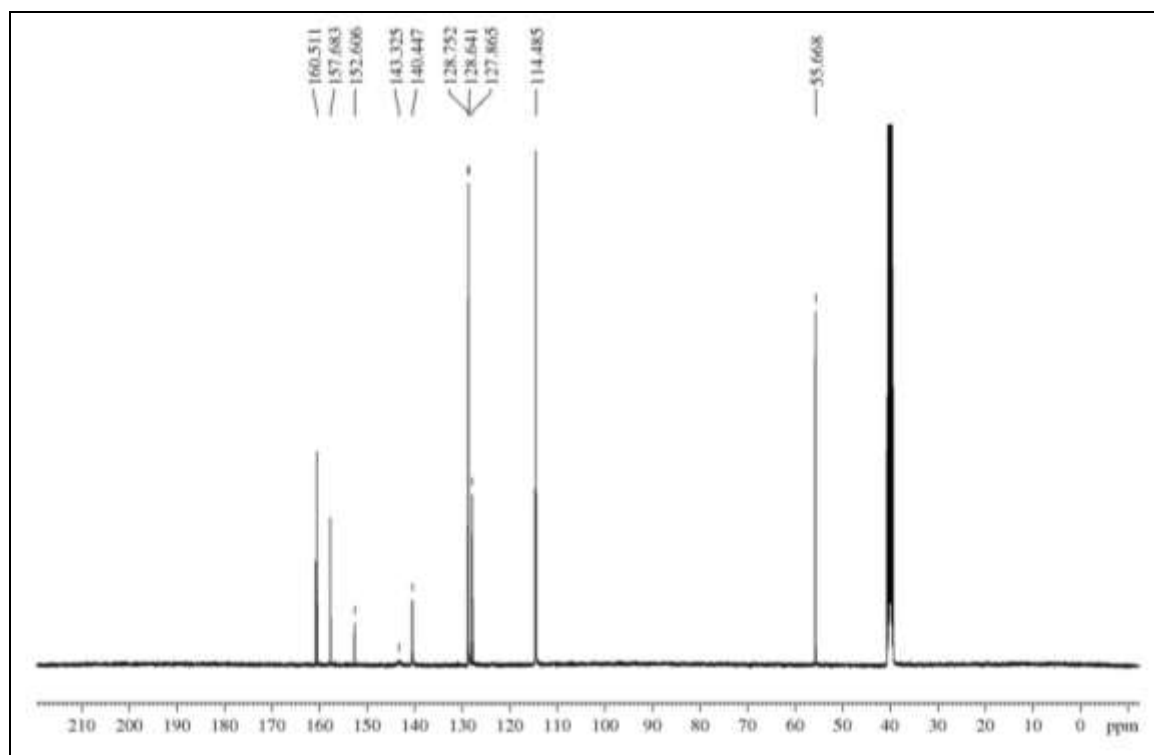


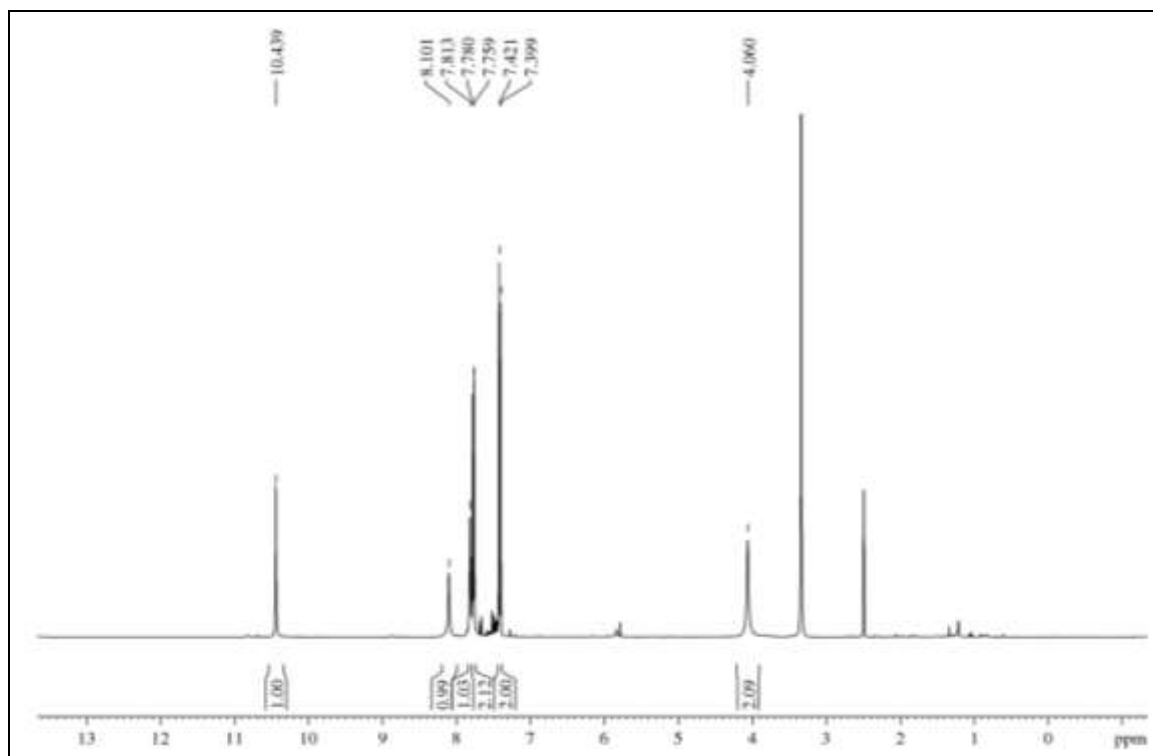
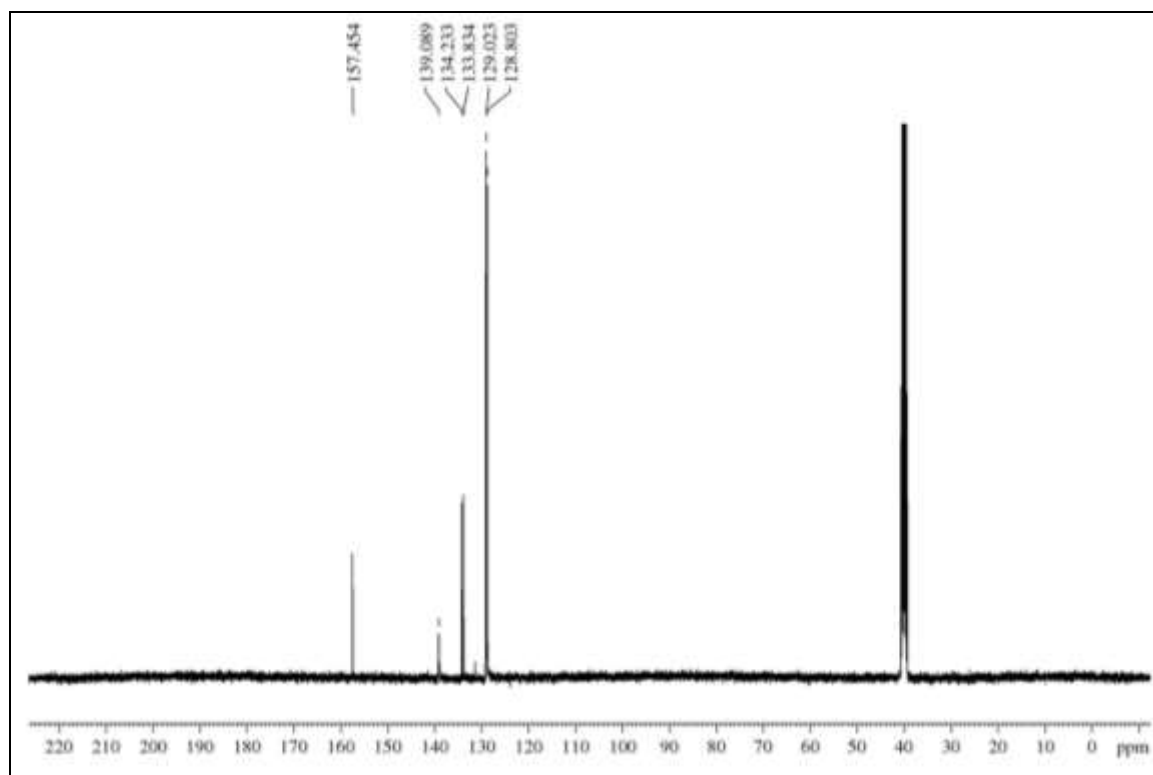
Slika P2.1.23. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 12

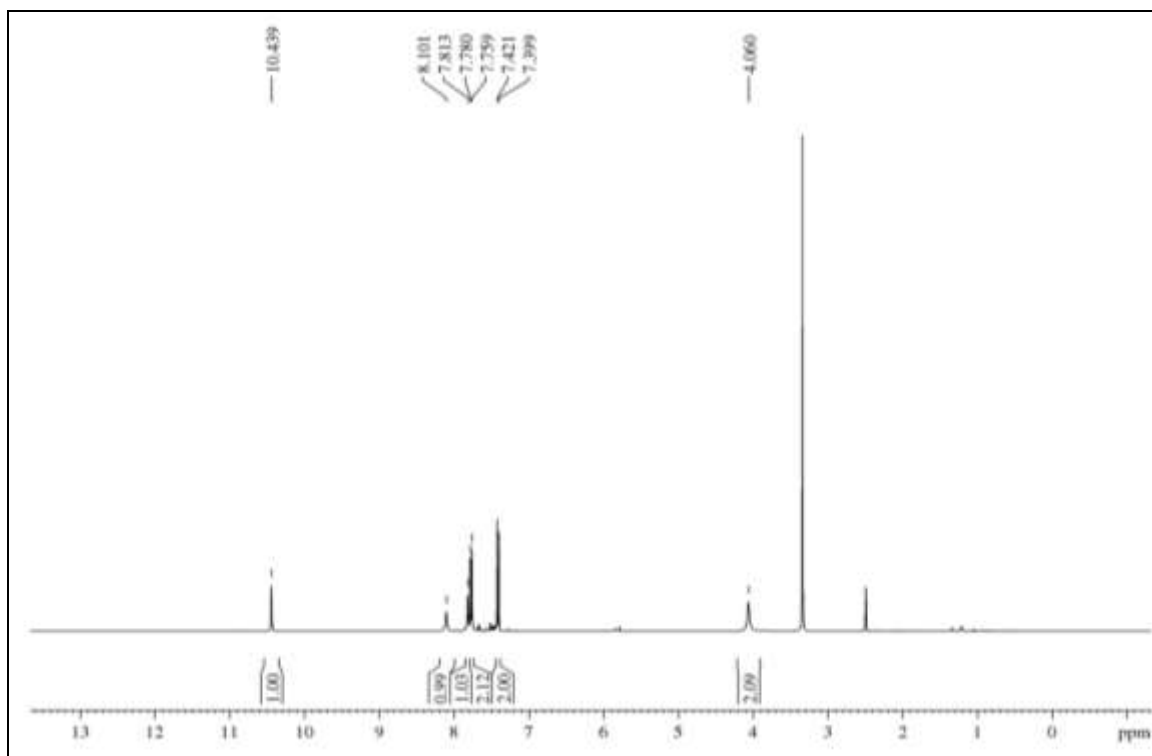
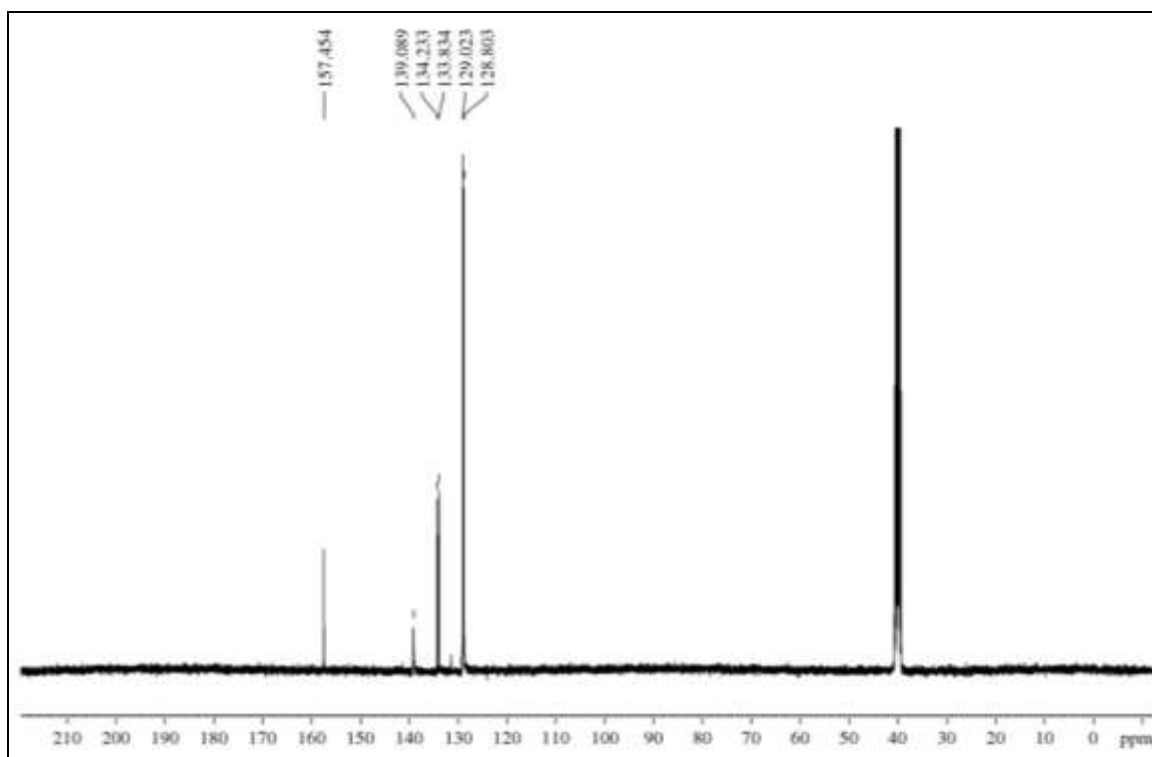


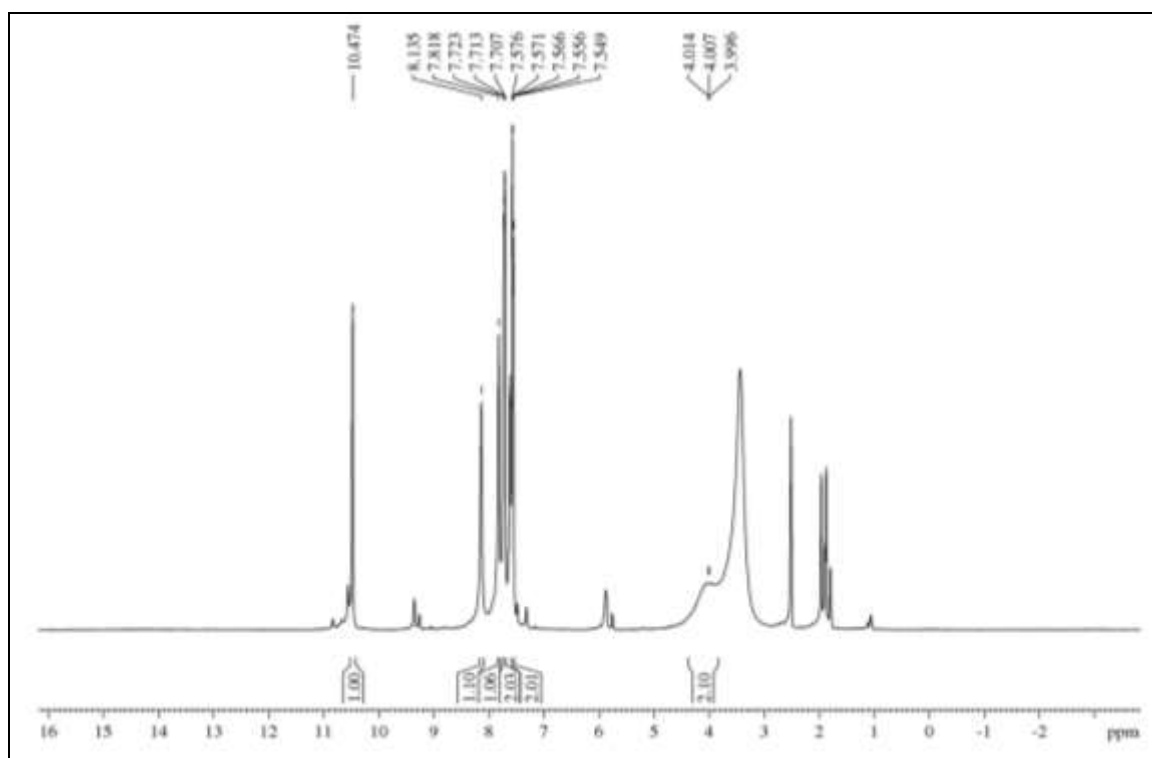
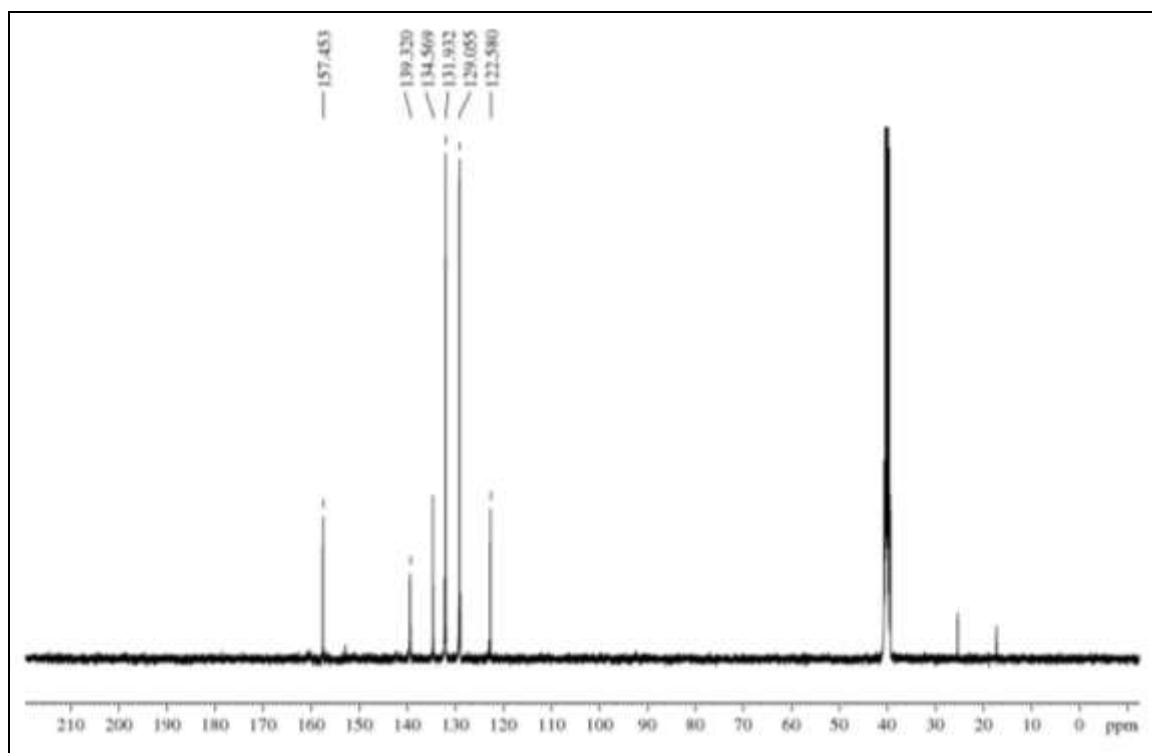
Slika P2.1.24. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 12

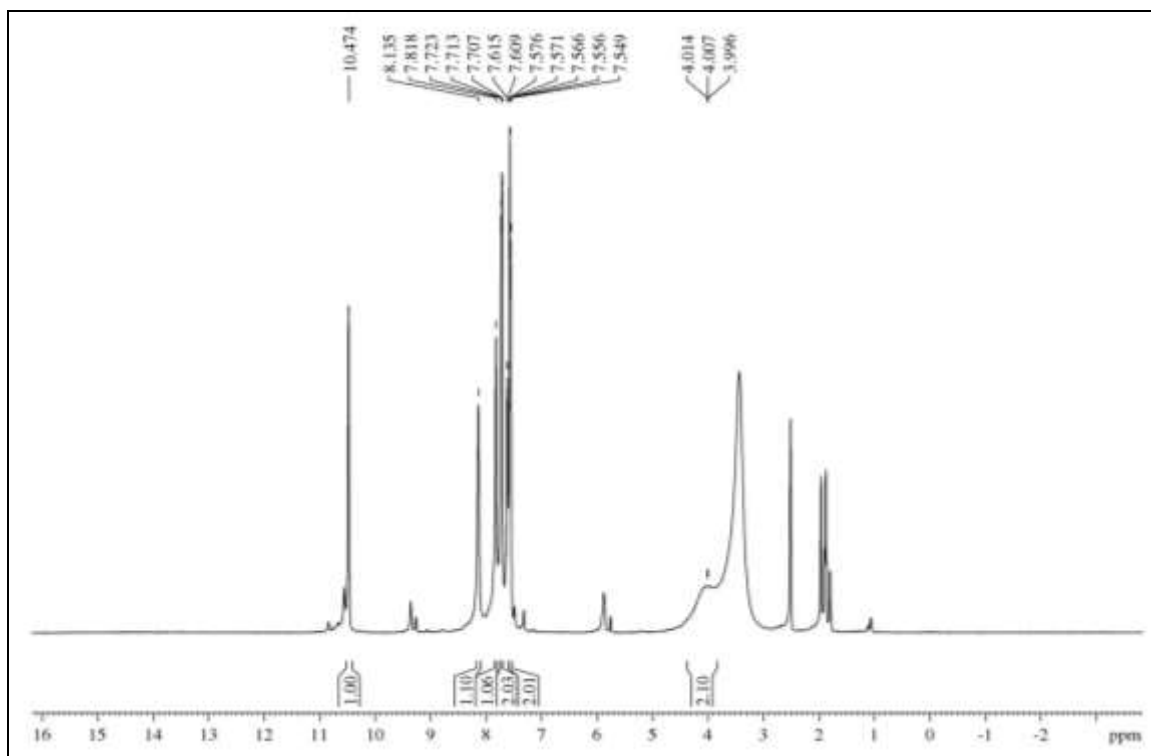
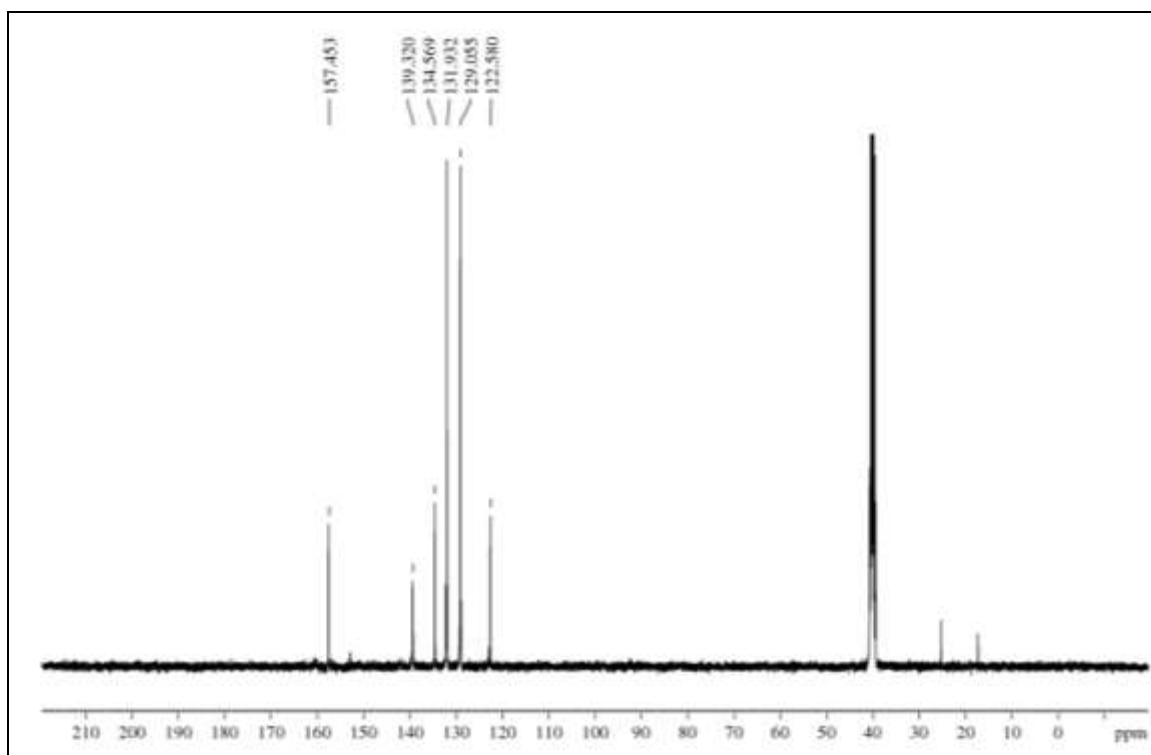
Slika P2.1.25. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 13**Slika P2.1.26. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 13**

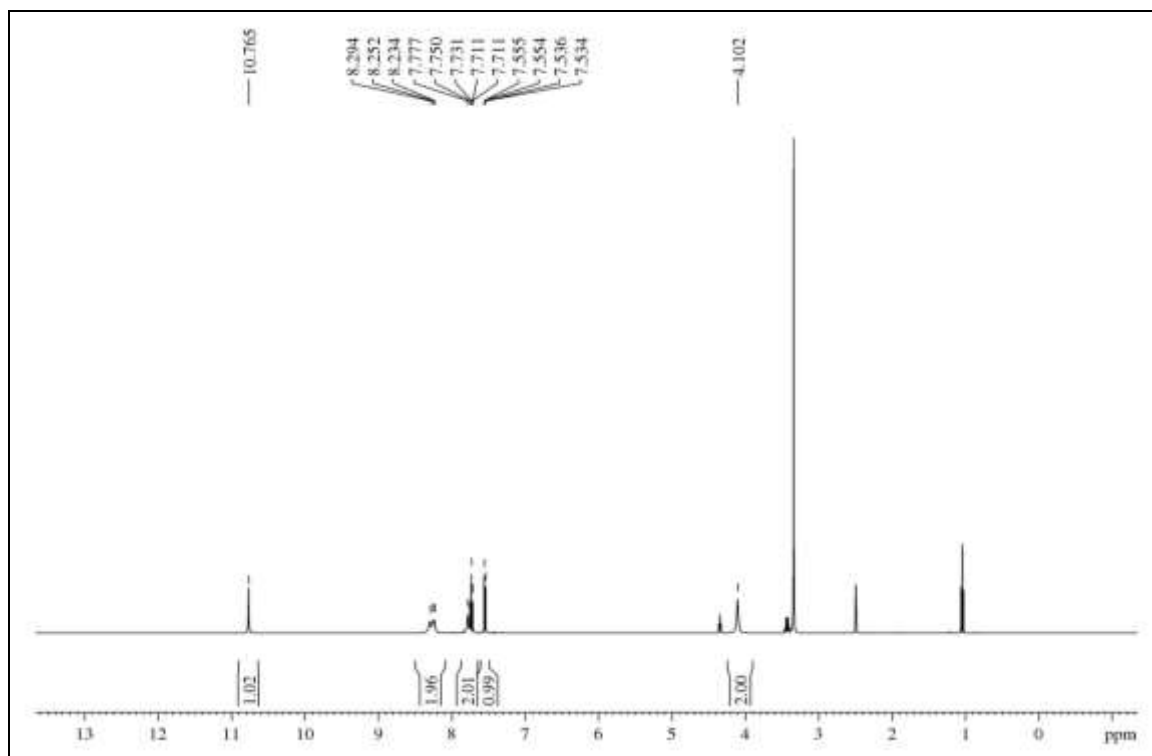
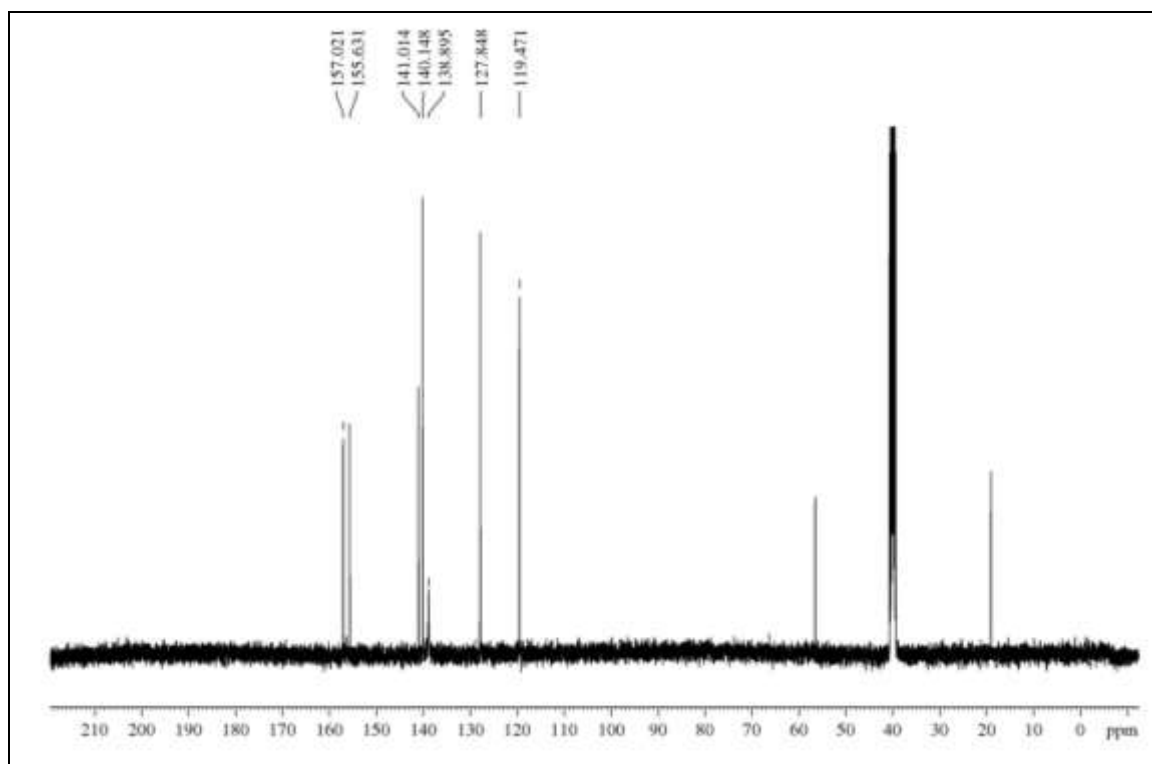
Slika P2.1.27. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 14**Slika P2.1.28. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 14**

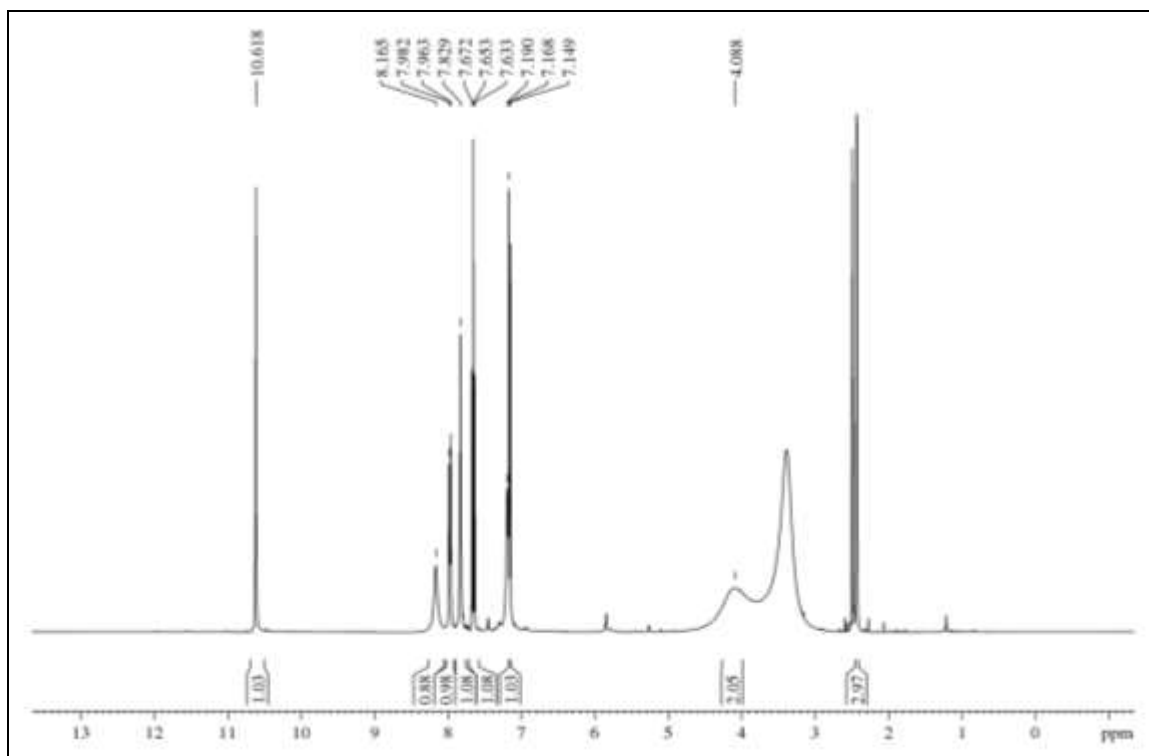
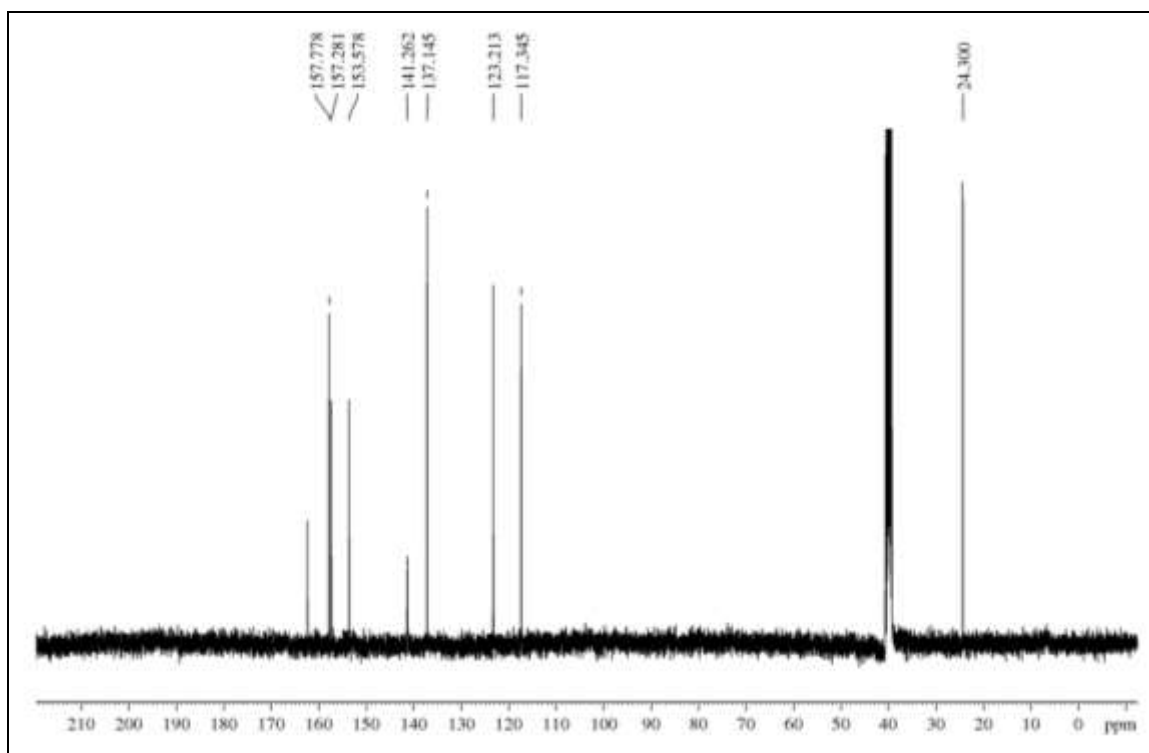
Slika P2.1.29. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 15**Slika P2.1.30. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 15**

Slika P2.1.31. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 16**Slika P2.1.32. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 16**

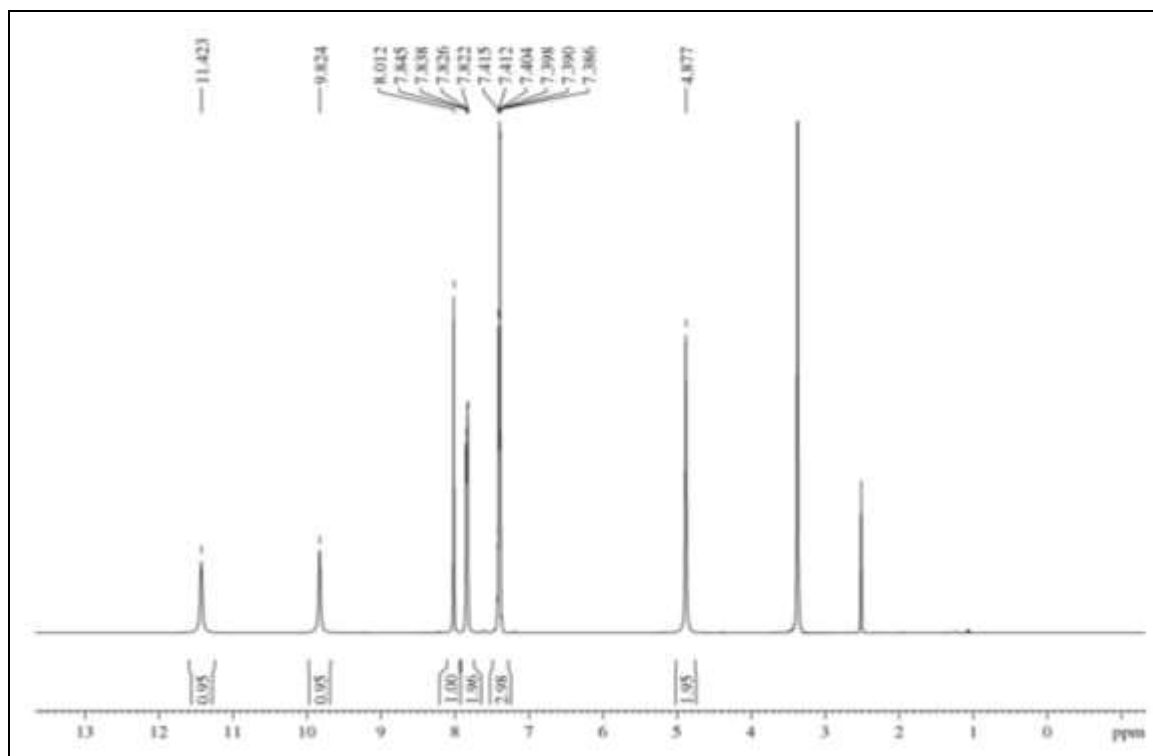
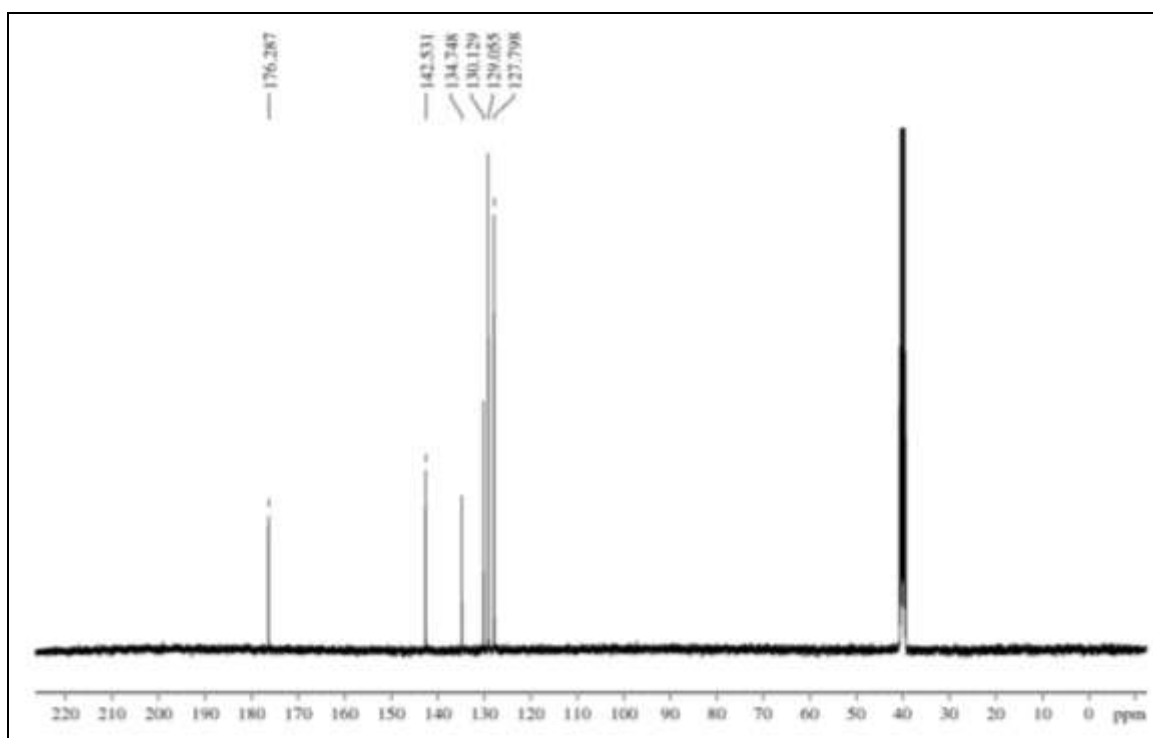
Slika P2.1.33. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 17**Slika P2.1.34. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 17**

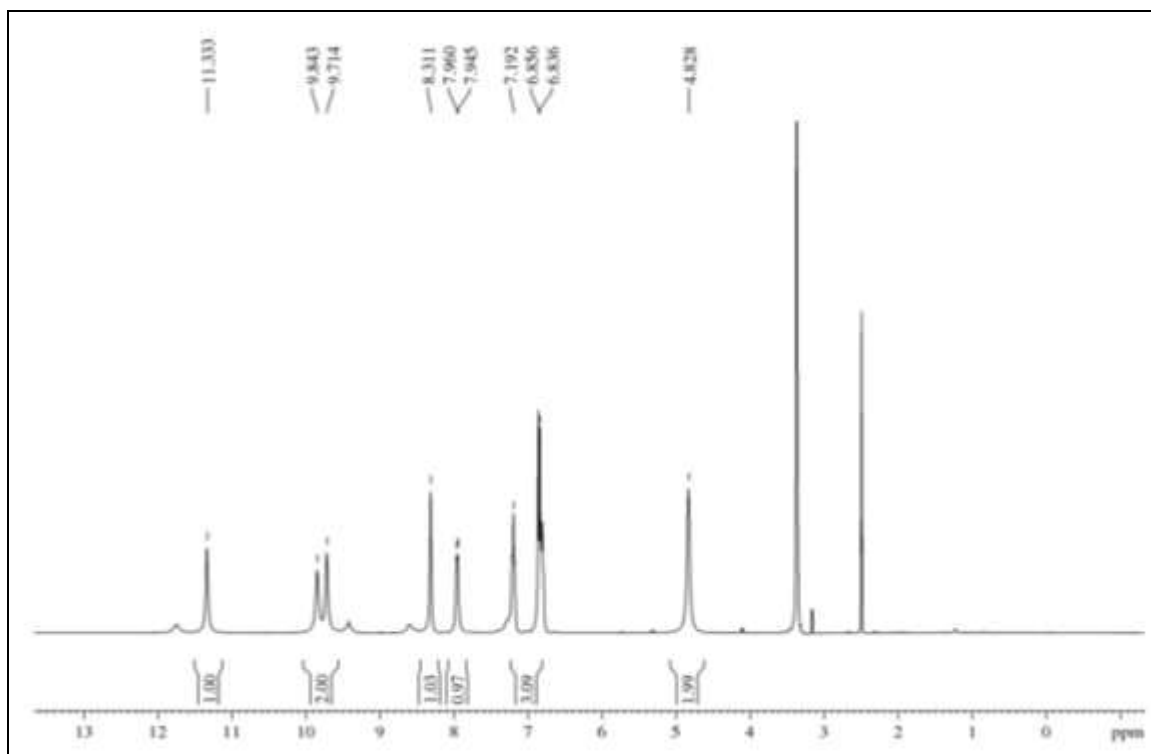
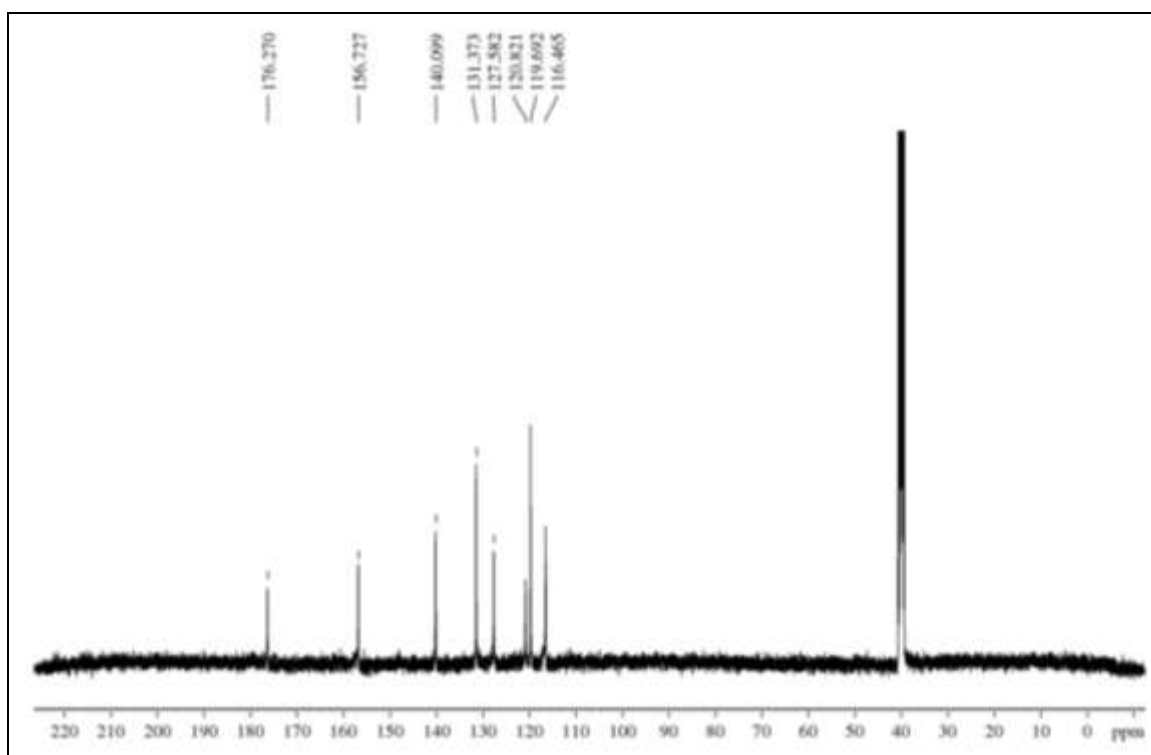
Slika P2.1.35. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 18Slika P2.1.36. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 18

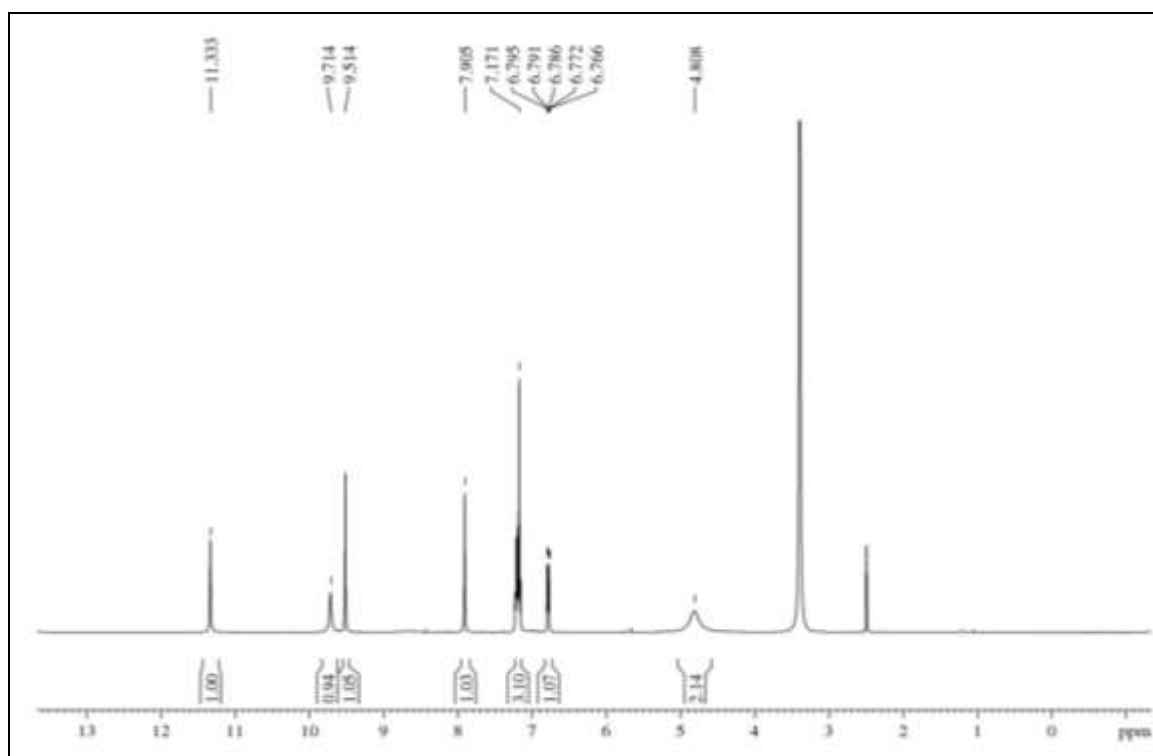
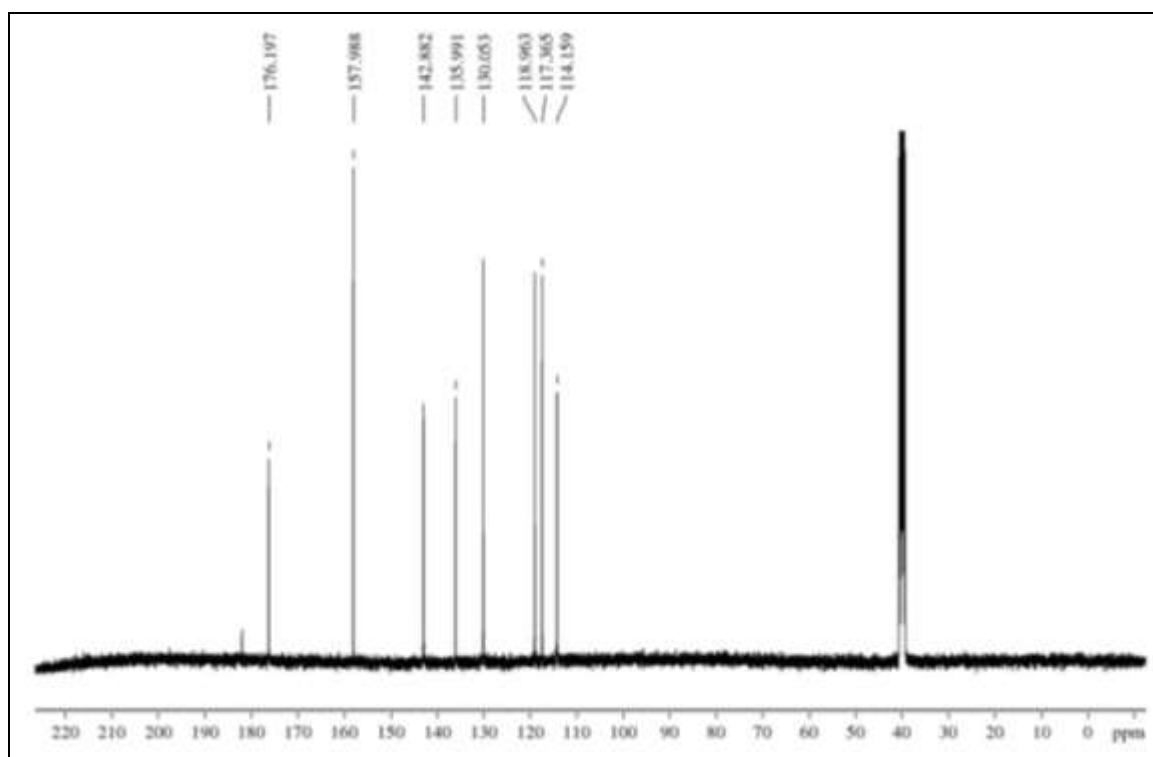
Slika P2.1.37. ^1H NMR spektar jedinjenja **CH 19**Slika P2.1.38. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **CH 19**

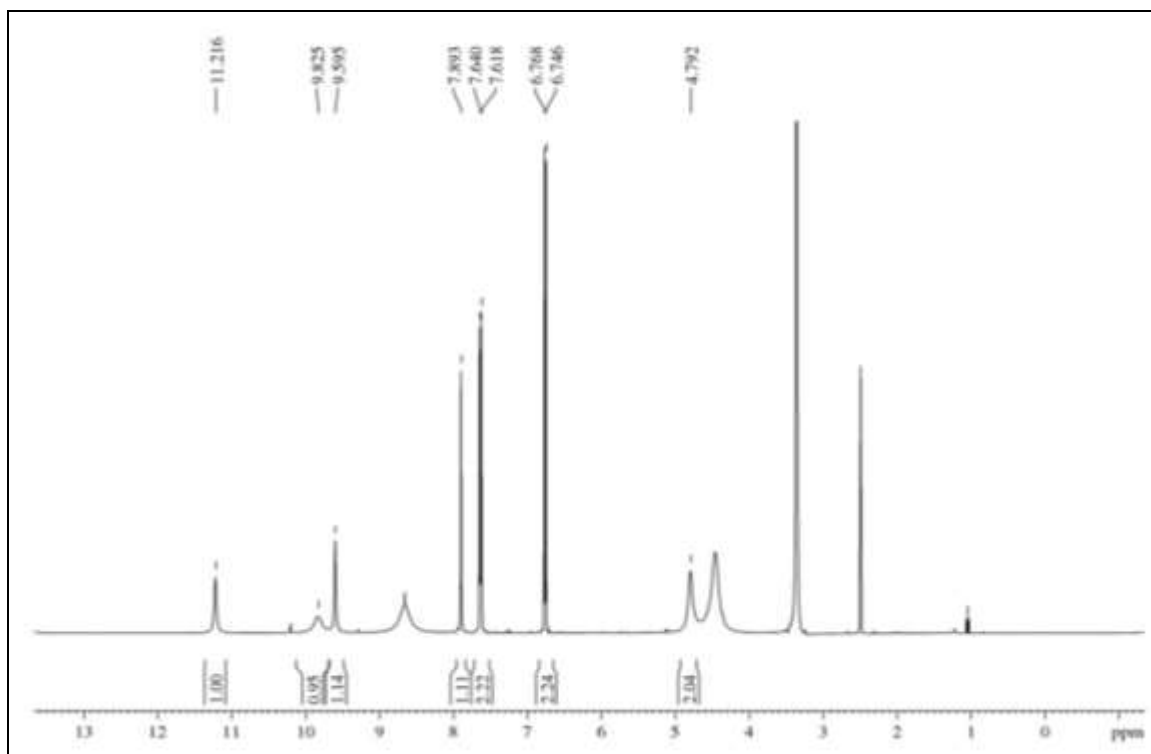
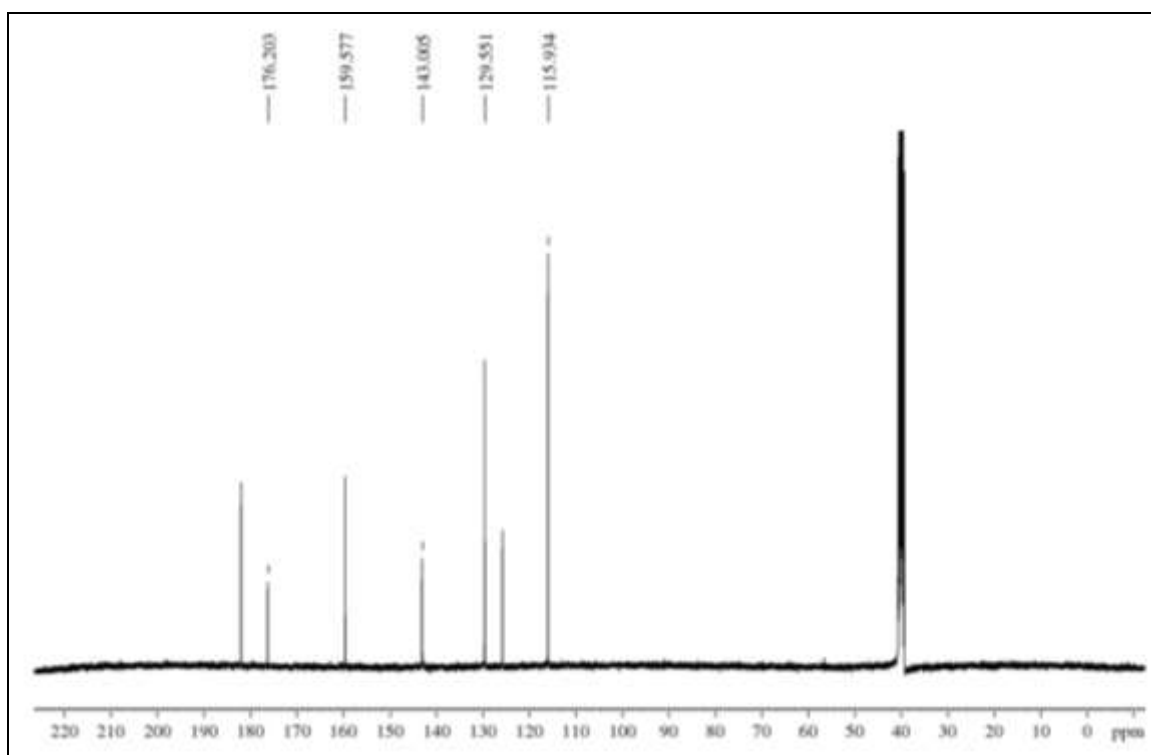
Slika P2.1.39. ^1H NMR spektar jedinjenja CH 20Slika P2.1.40. ^{13}C NMR spektar jedinjenja CH 20

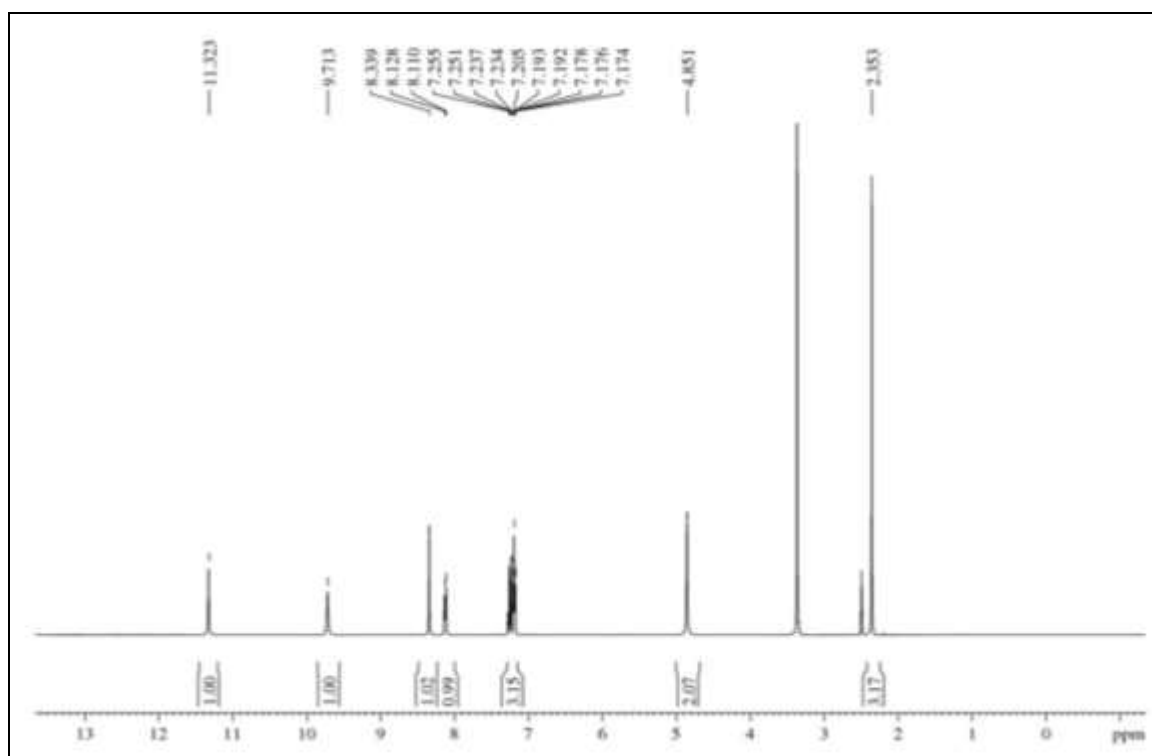
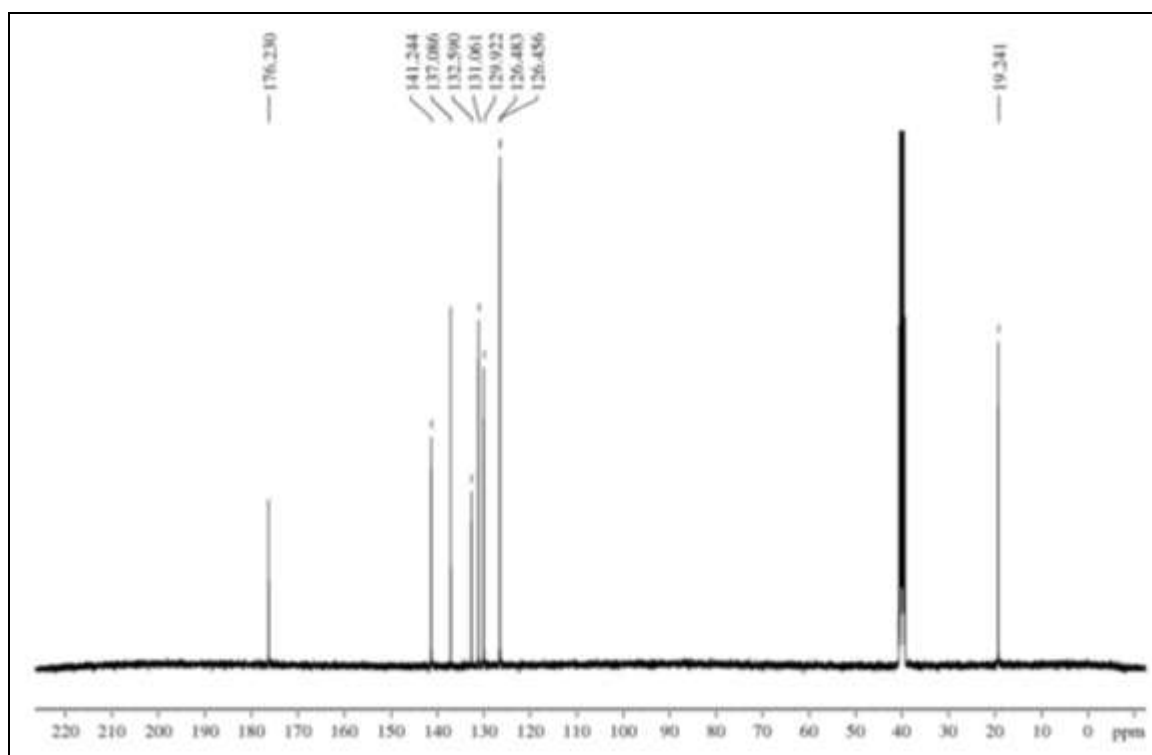
P2.2. NMR spektri derivata monotiokarbohidazona

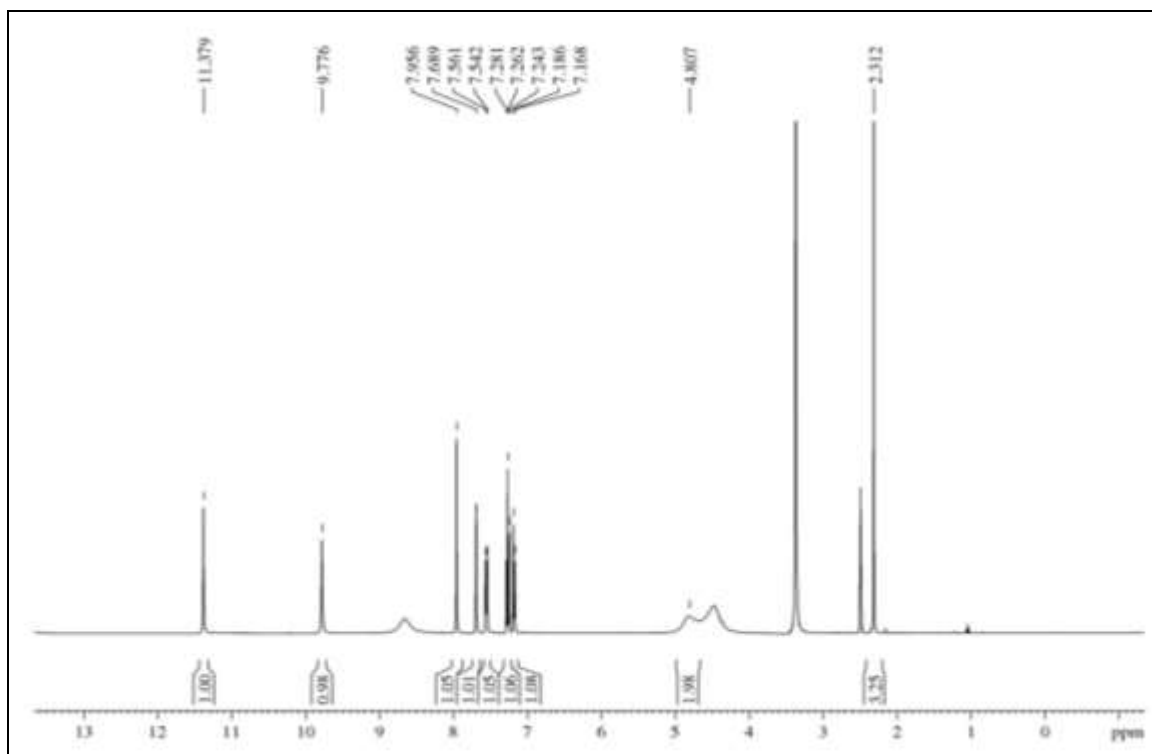
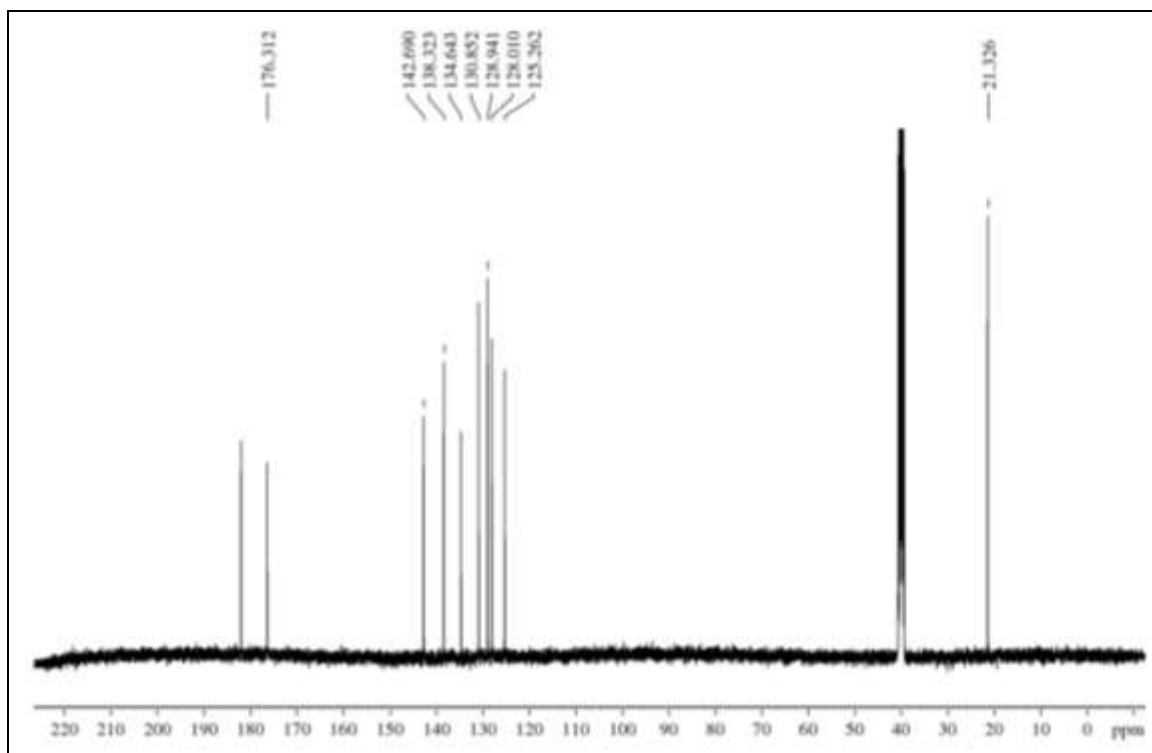
Slika P2.2.1. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 1**Slika P2.2.2. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 1**

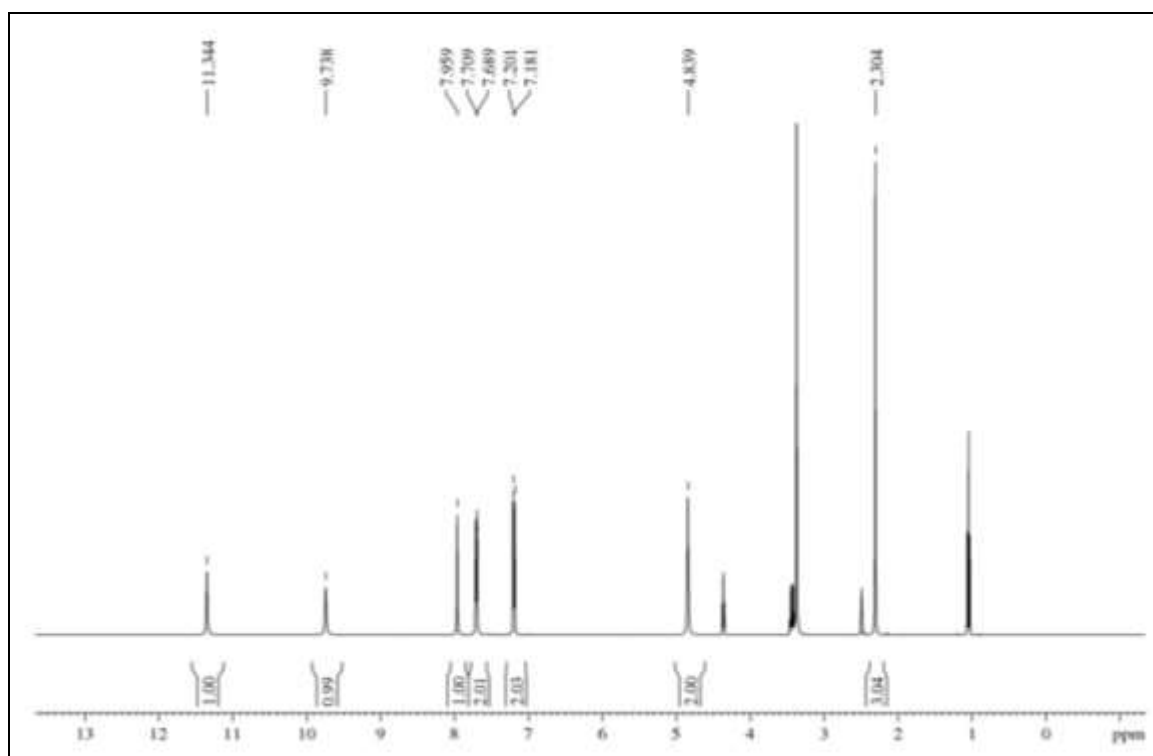
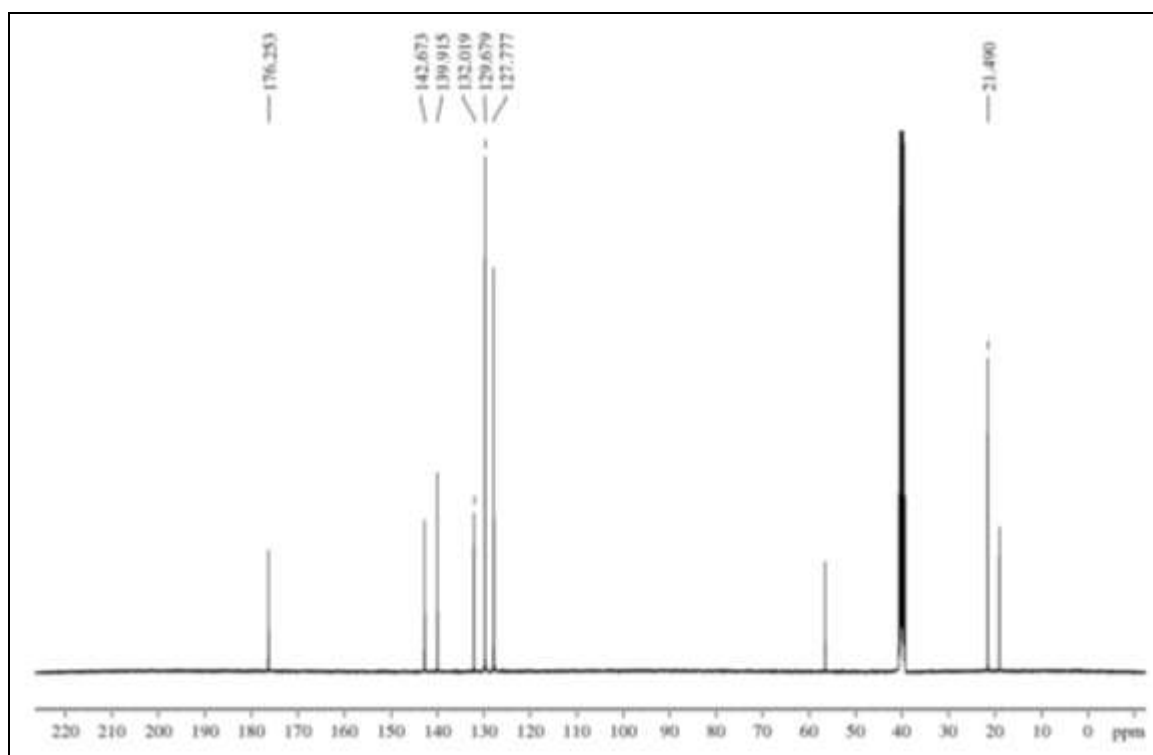
Slika P2.2.3. ^1H NMR spektar jedinjenja TCH 2Slika P2.2.4. ^{13}C NMR spektar jedinjenja TCH 2

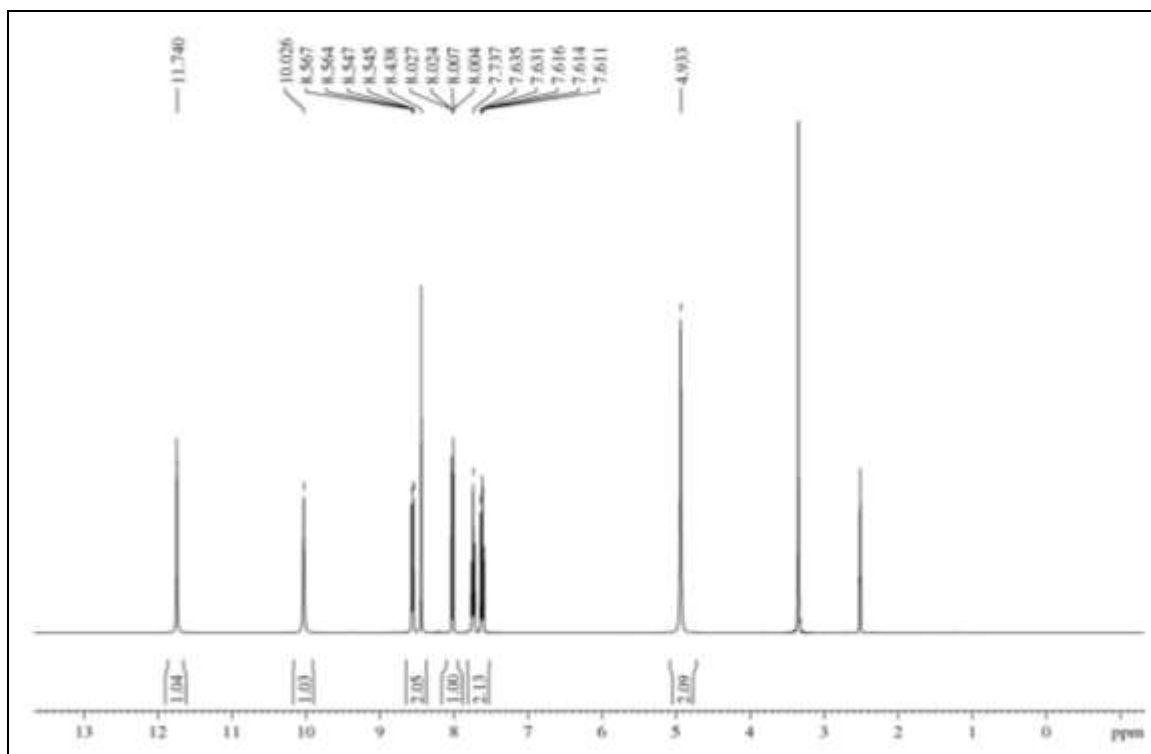
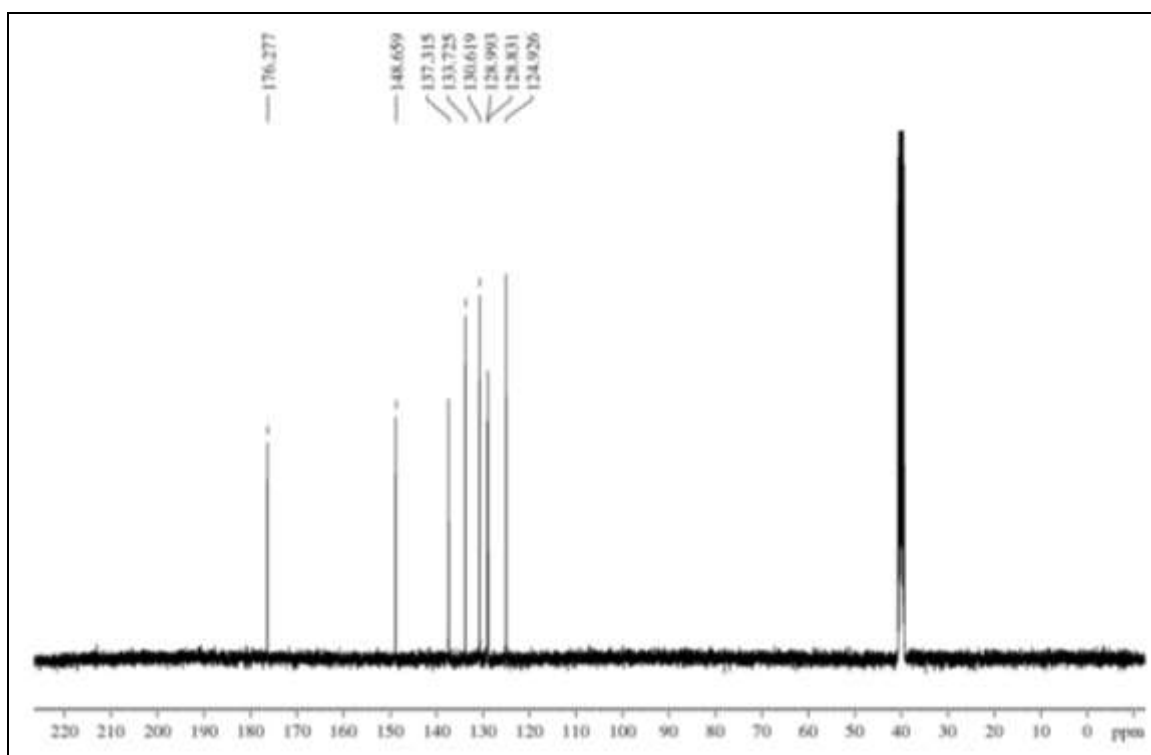
Slika P2.2.5. ^1H NMR spektar jedinjenja TCH 3Slika P2.2.6. ^{13}C NMR spektar jedinjenja TCH 3

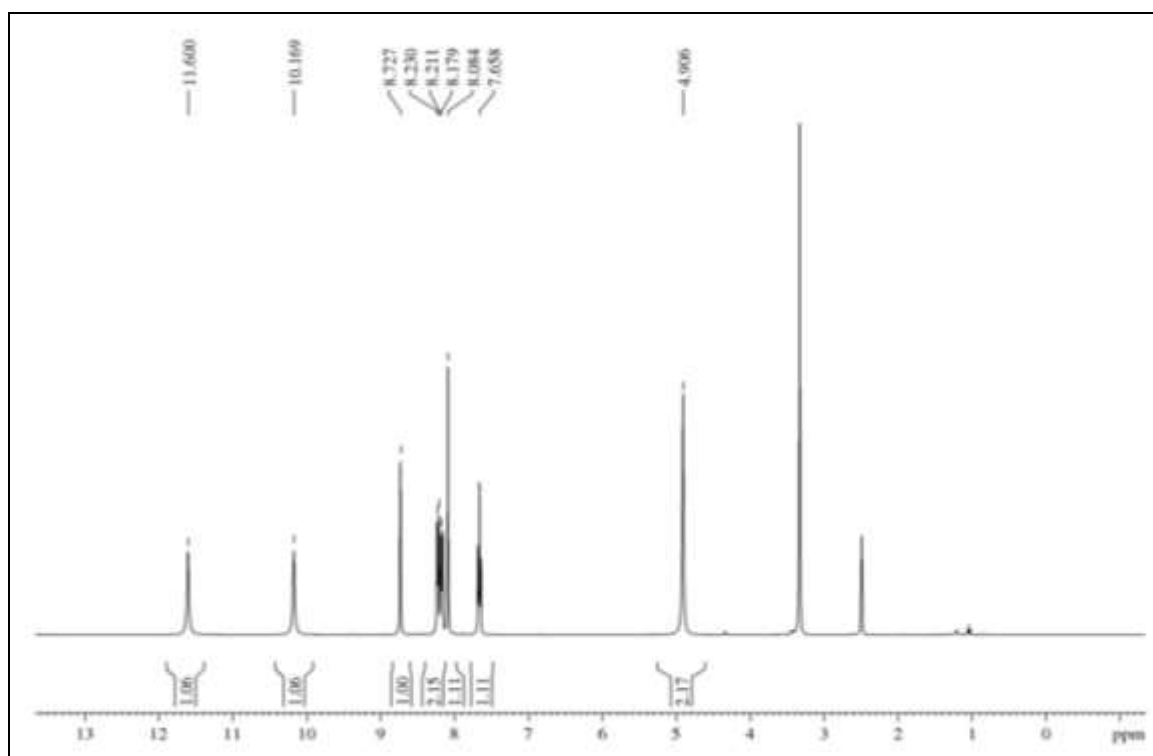
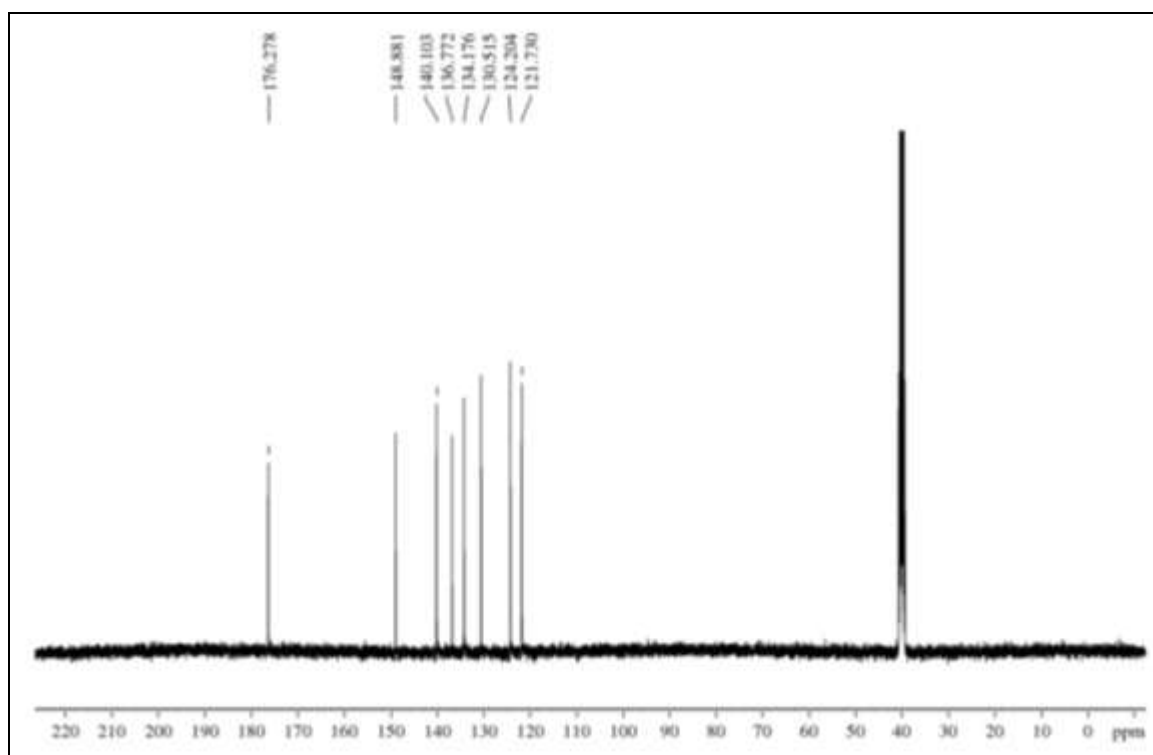
Slika P2.2.7. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 4**Slika P2.2.8. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 4**

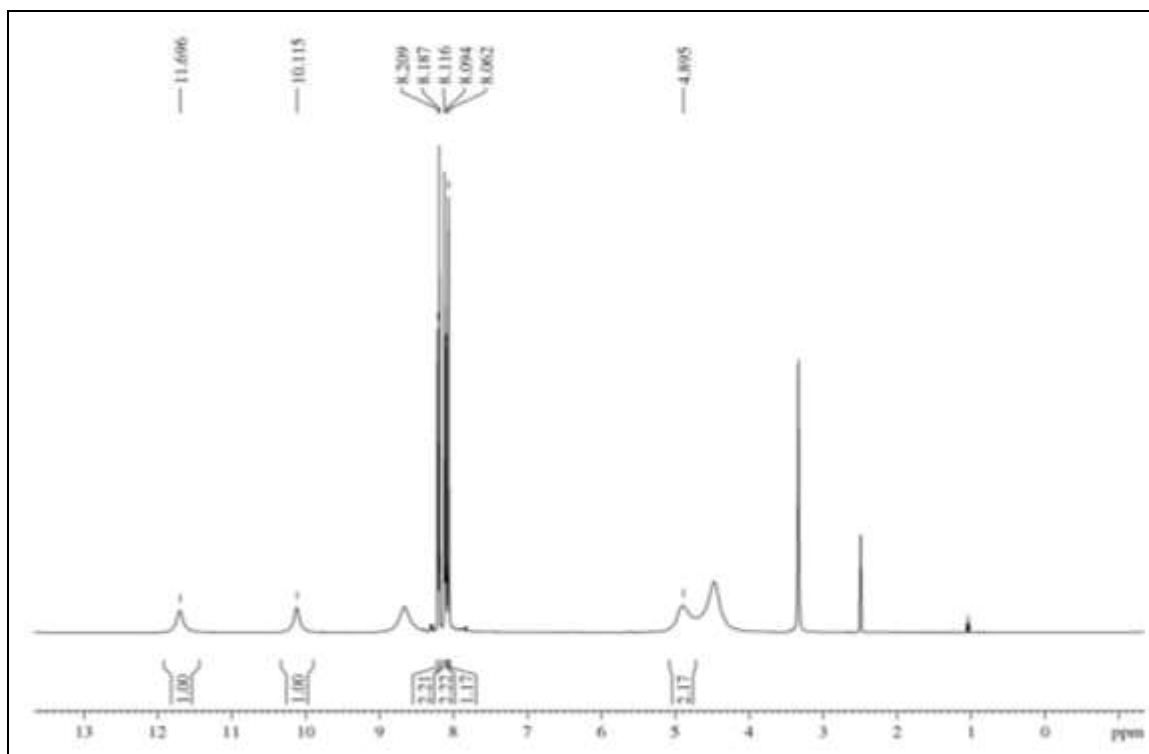
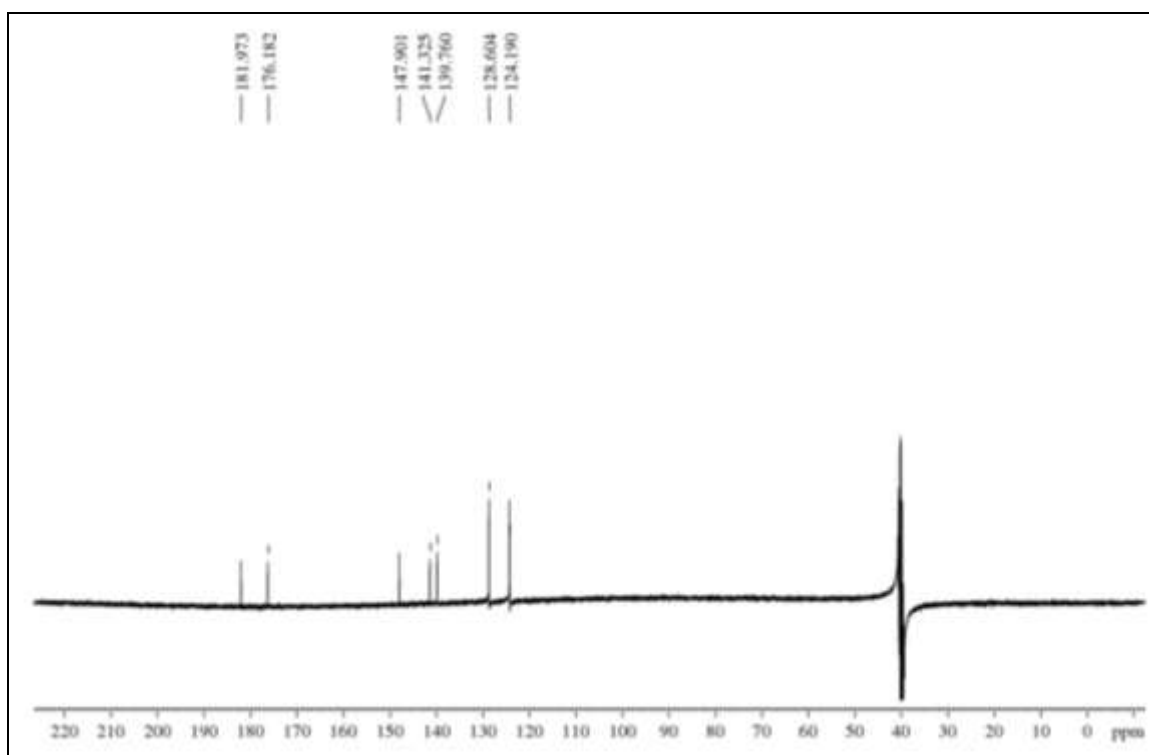
Slika P2.2.9. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 5**Slika P2.2.10. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 5**

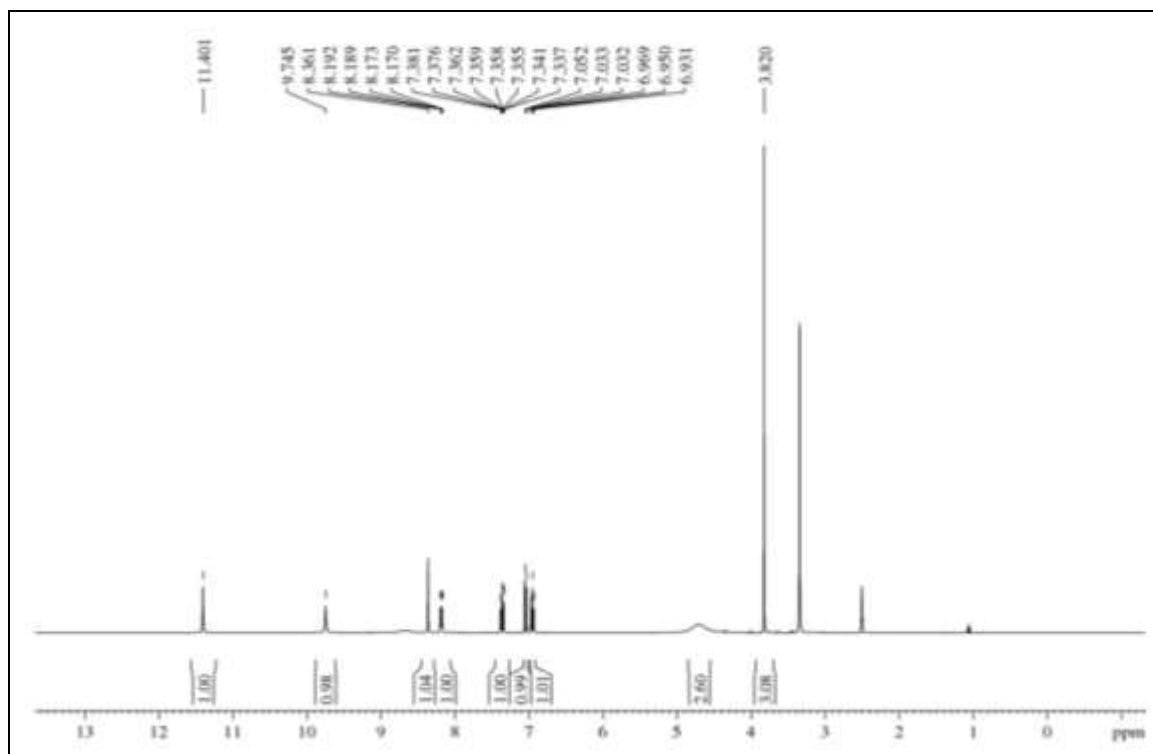
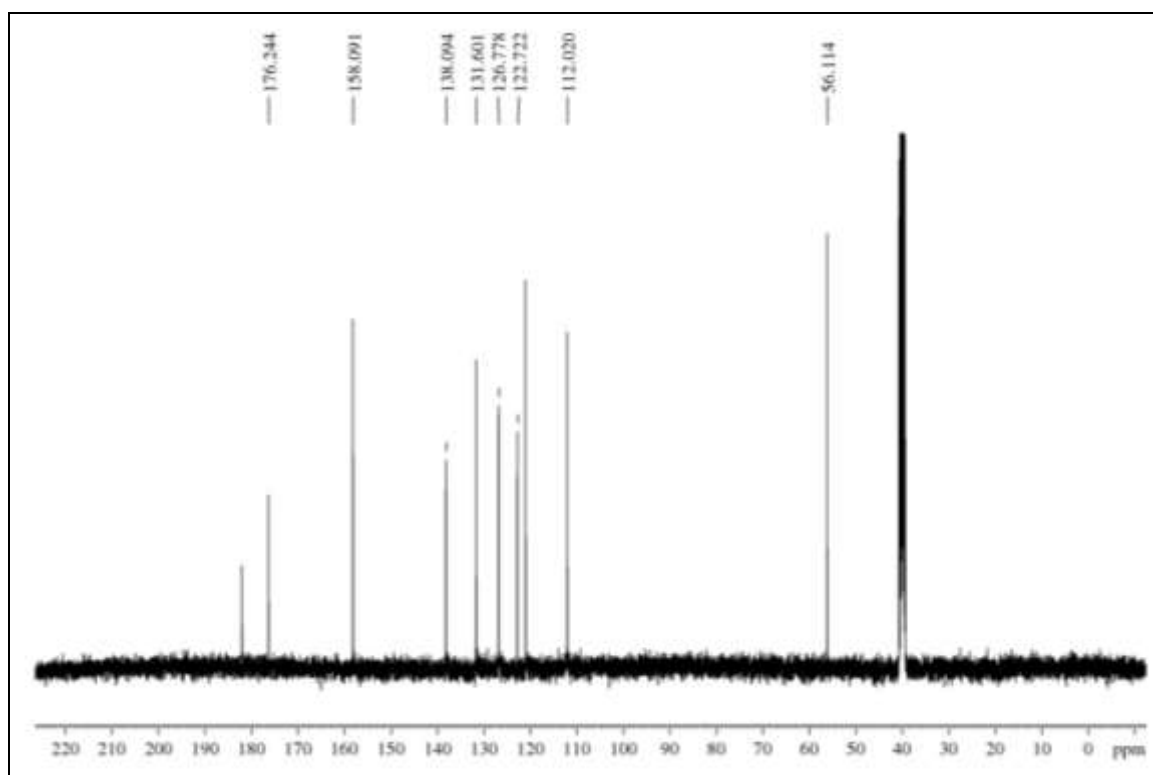
Slika P2.2.11. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 6**Slika P2.2.12. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 6**

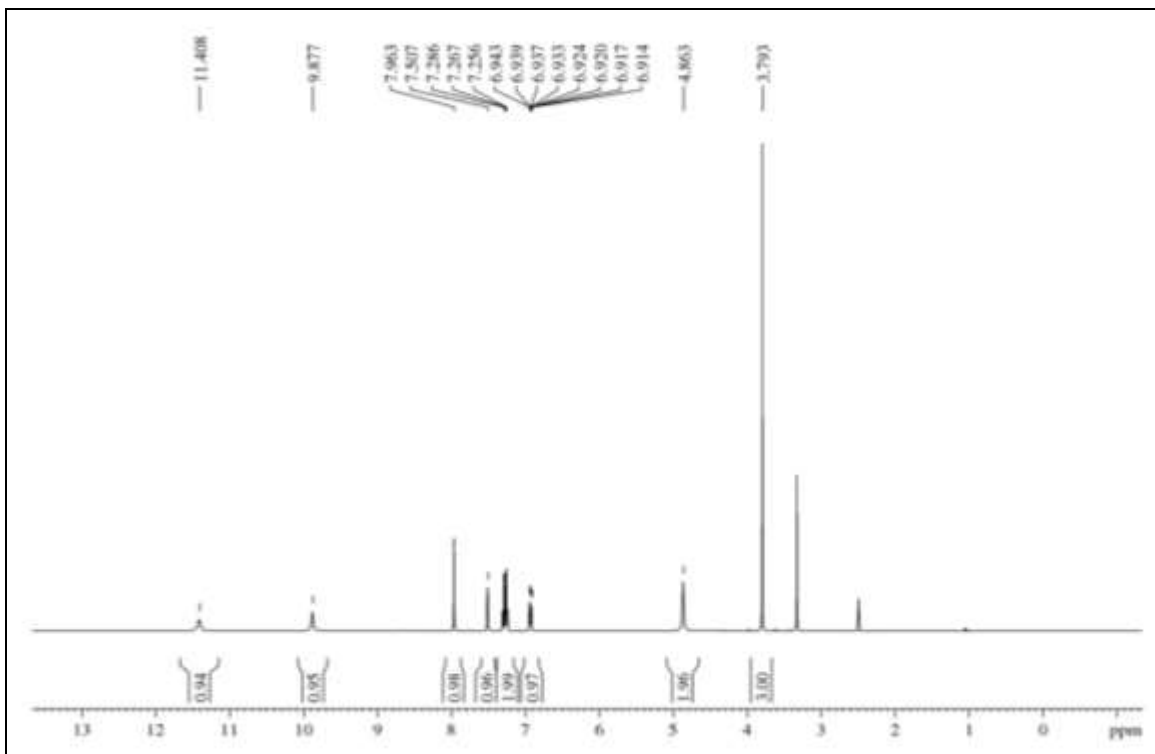
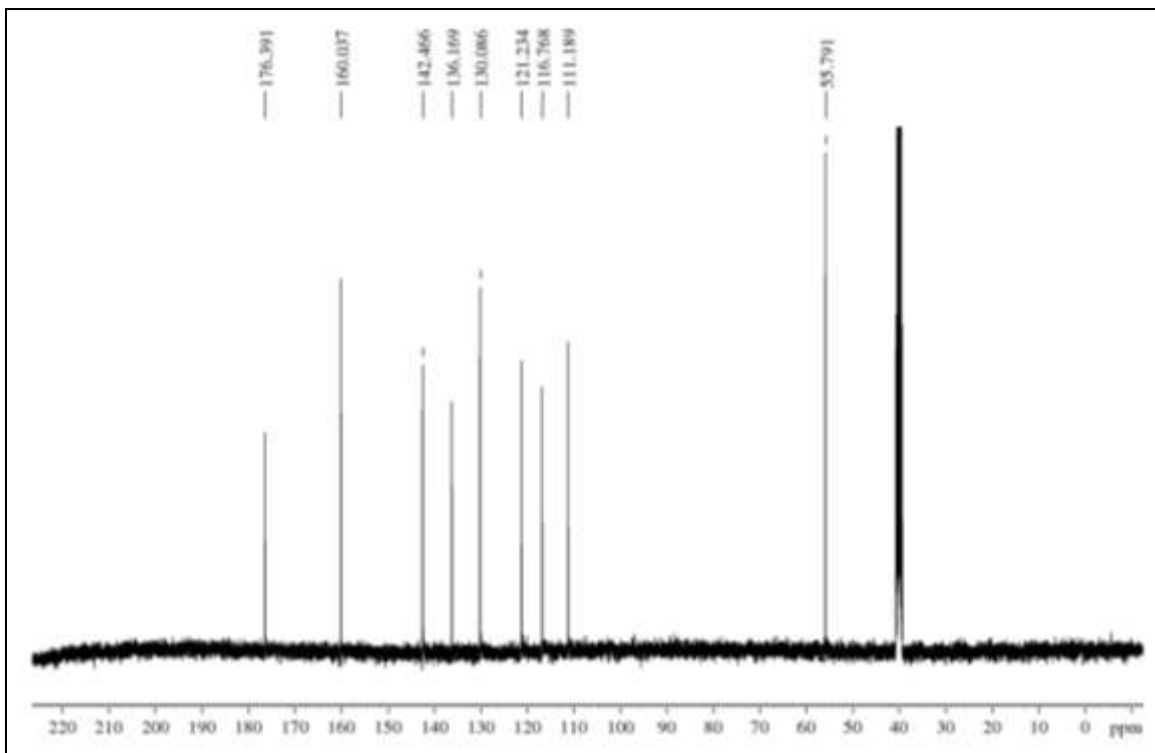
Slika P2.2.13. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 7**Slika P2.2.14. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 7**

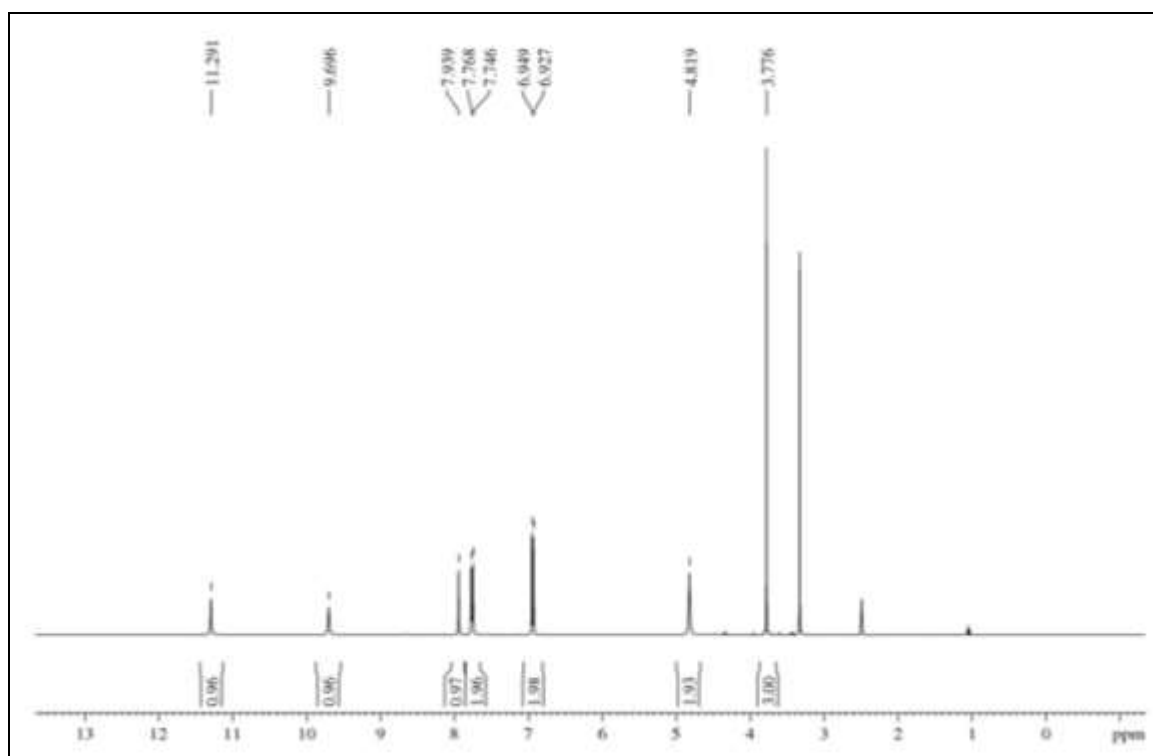
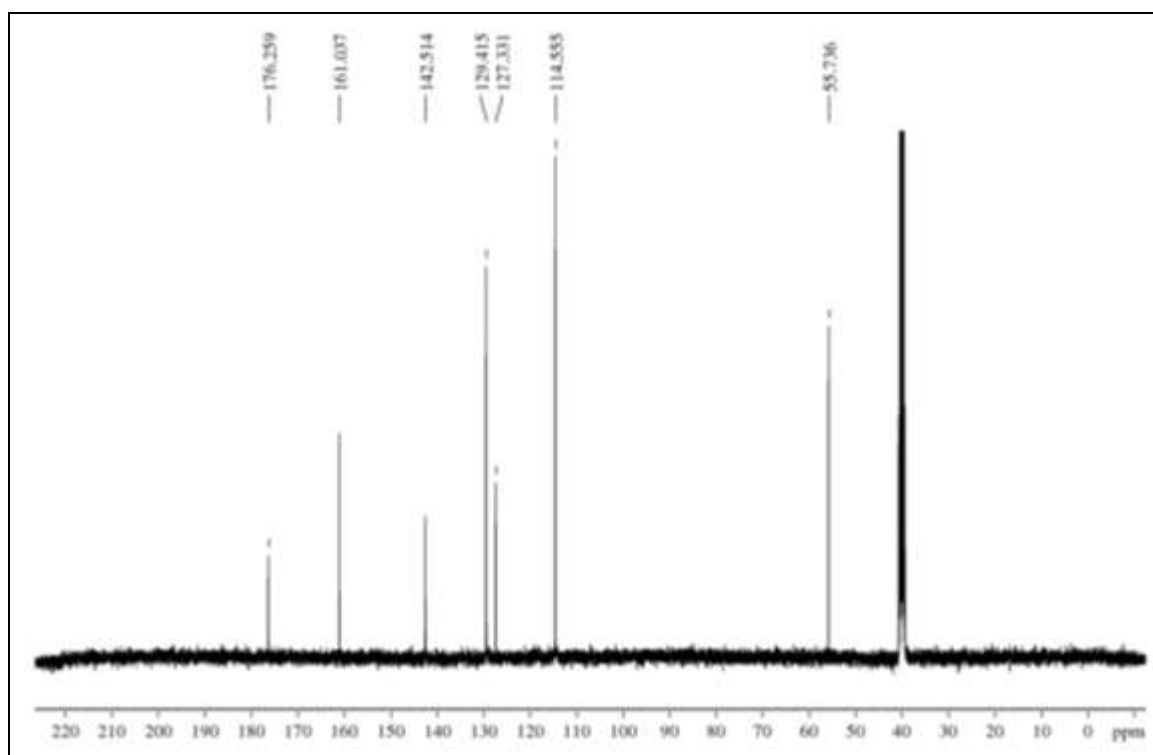
Slika P2.2.15. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 8**Slika P2.2.16. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 8**

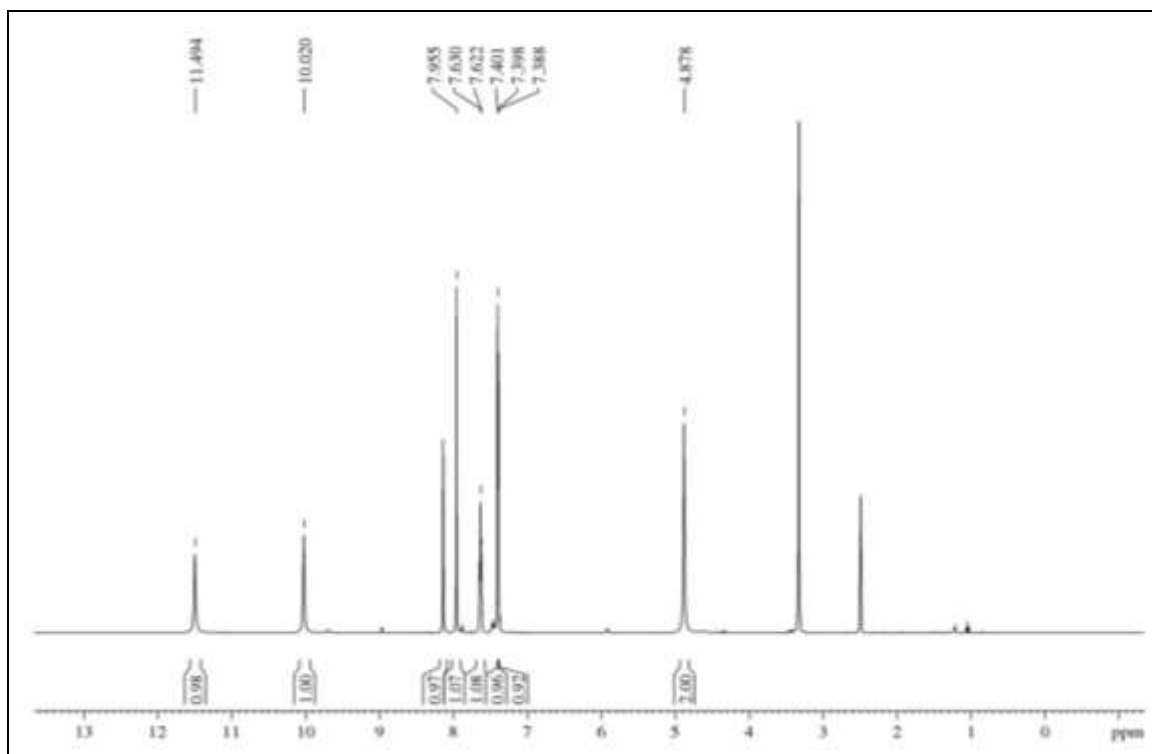
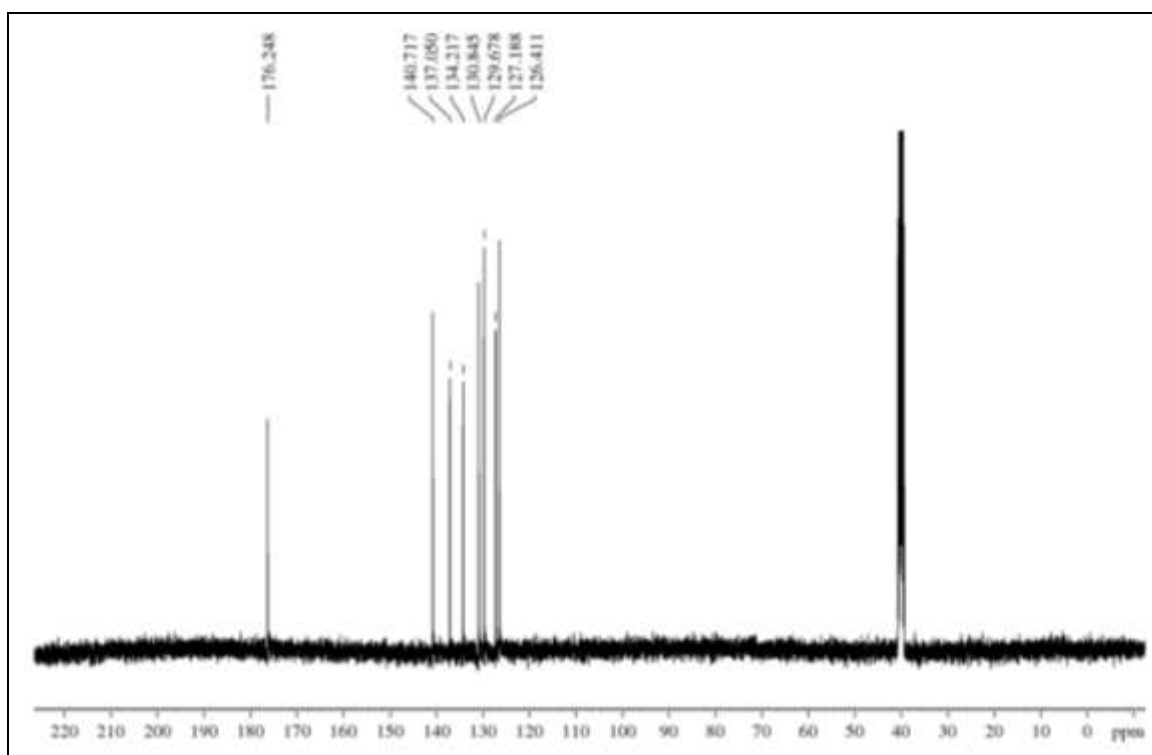
Slika P2.2.17. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 9**Slika P2.2.18. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 9**

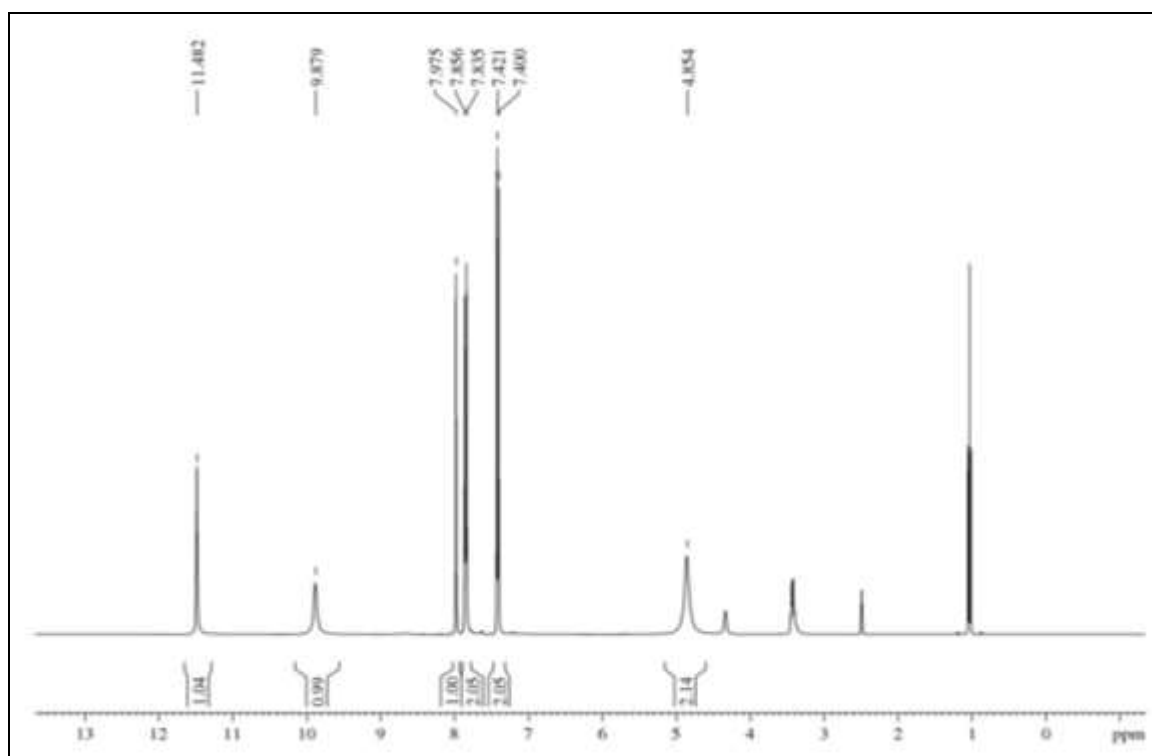
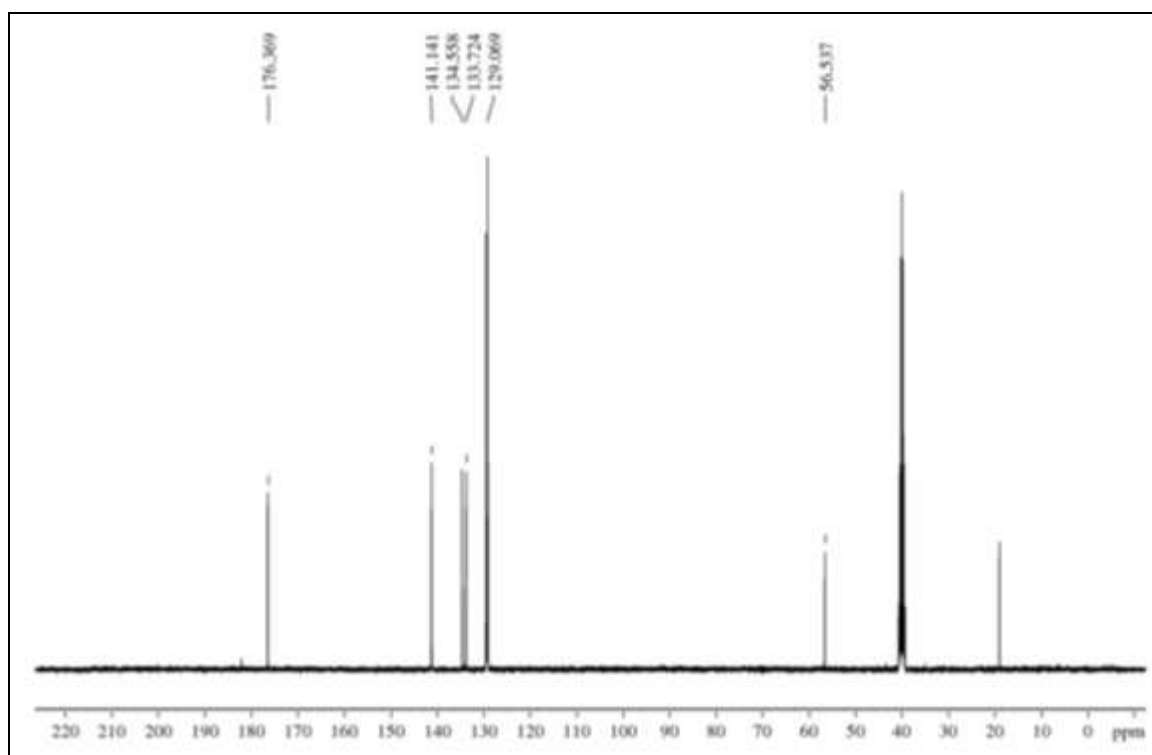
Slika P2.2.19. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 10**Slika P2.2.20. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 10**

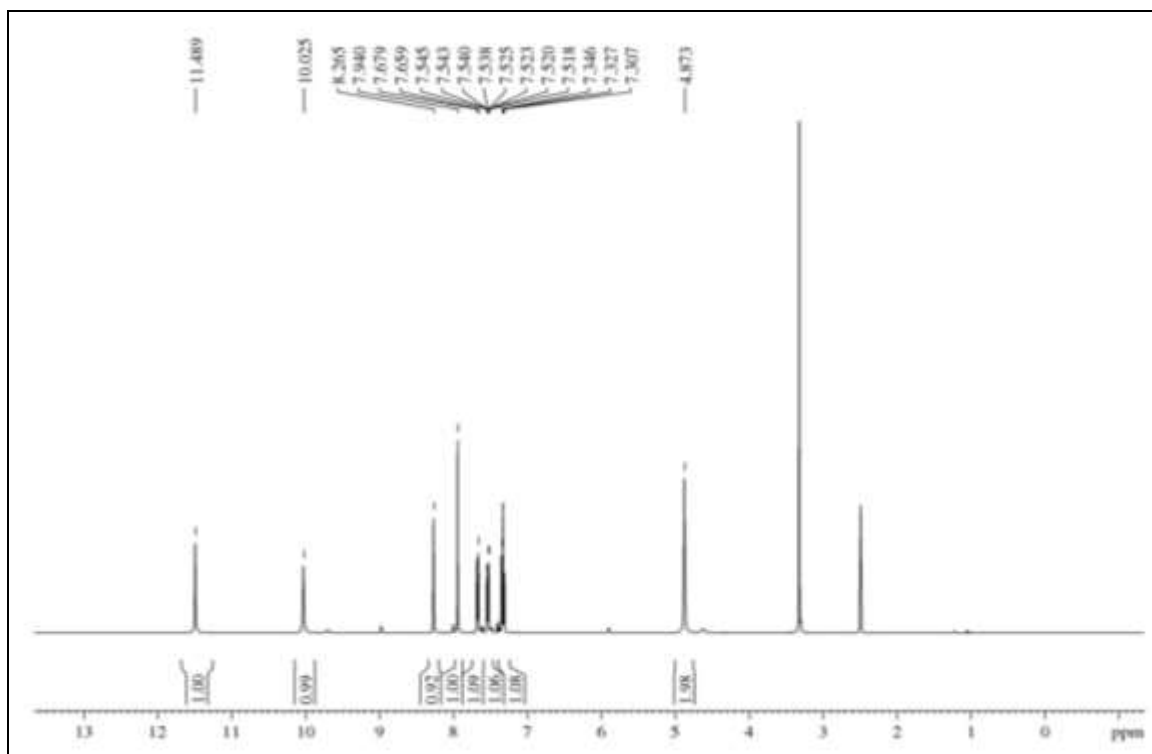
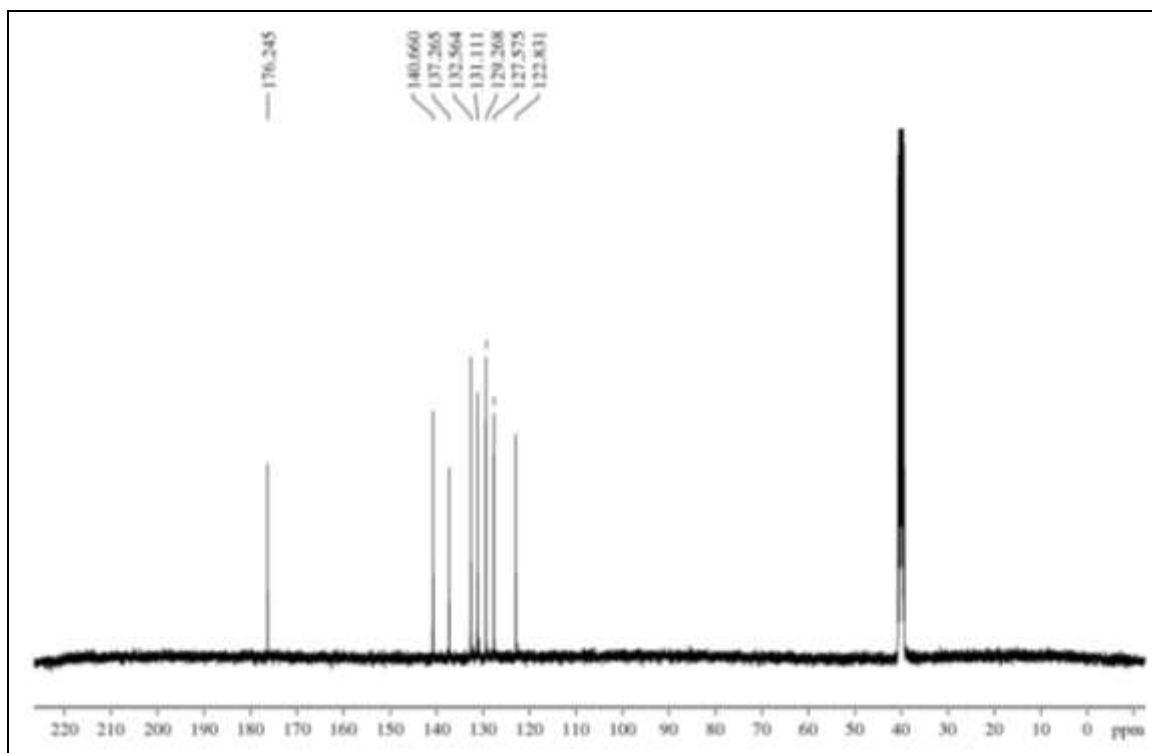
Slika P2.2.21. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 11**Slika P2.2.22. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 11**

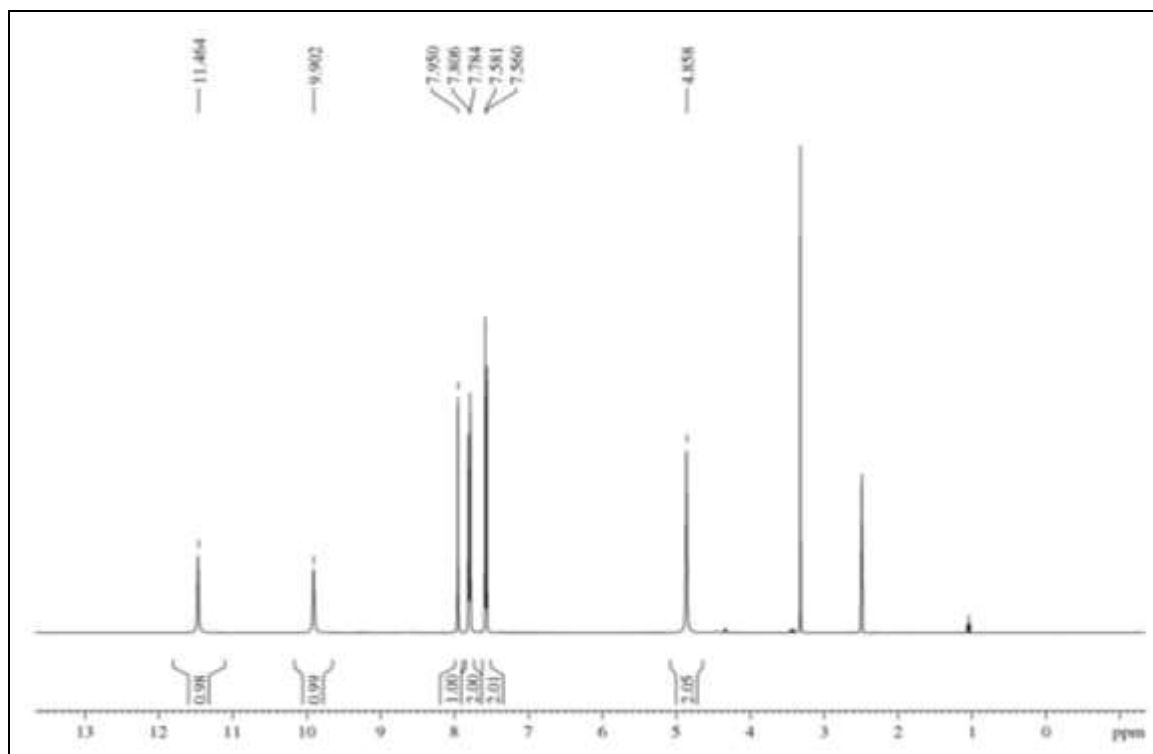
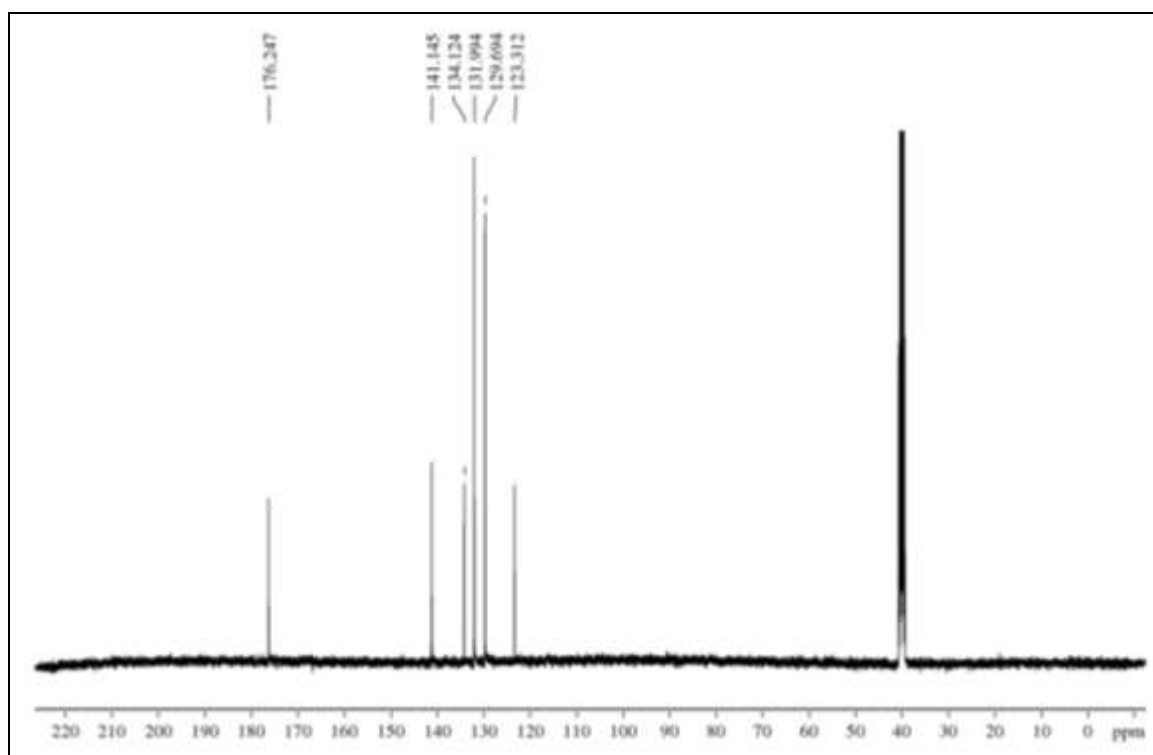
Slika P2.2.23. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 12**Slika P2.2.24. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 12**

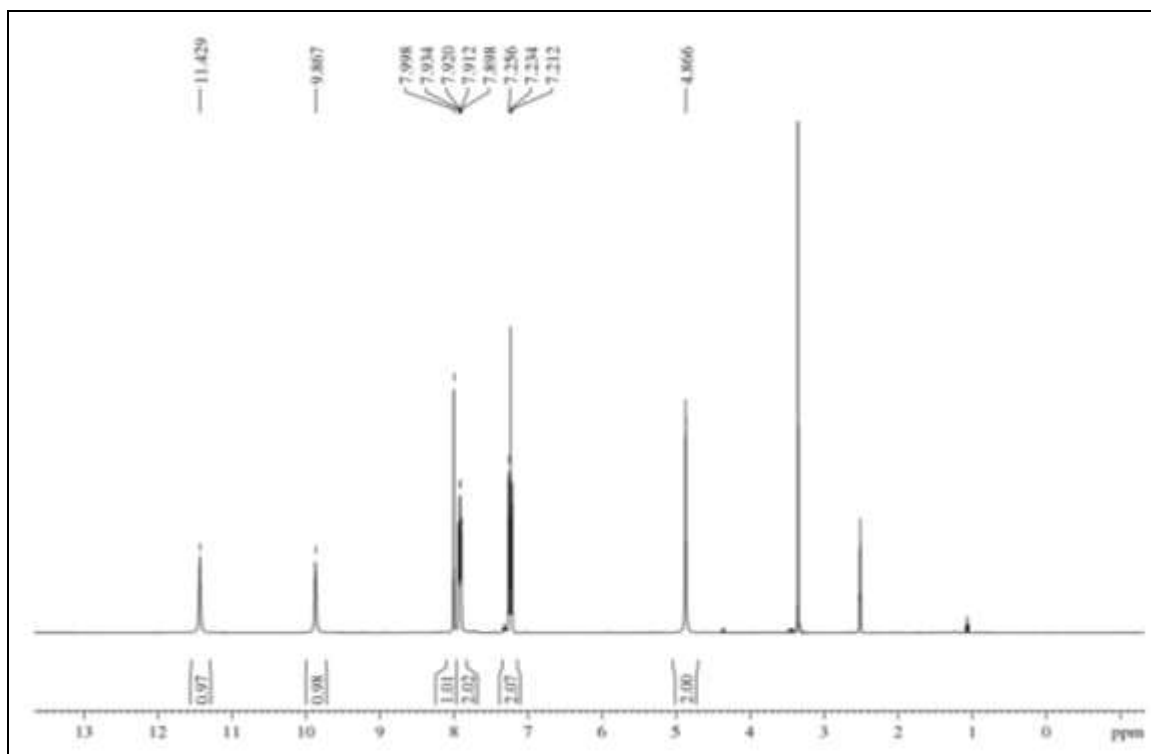
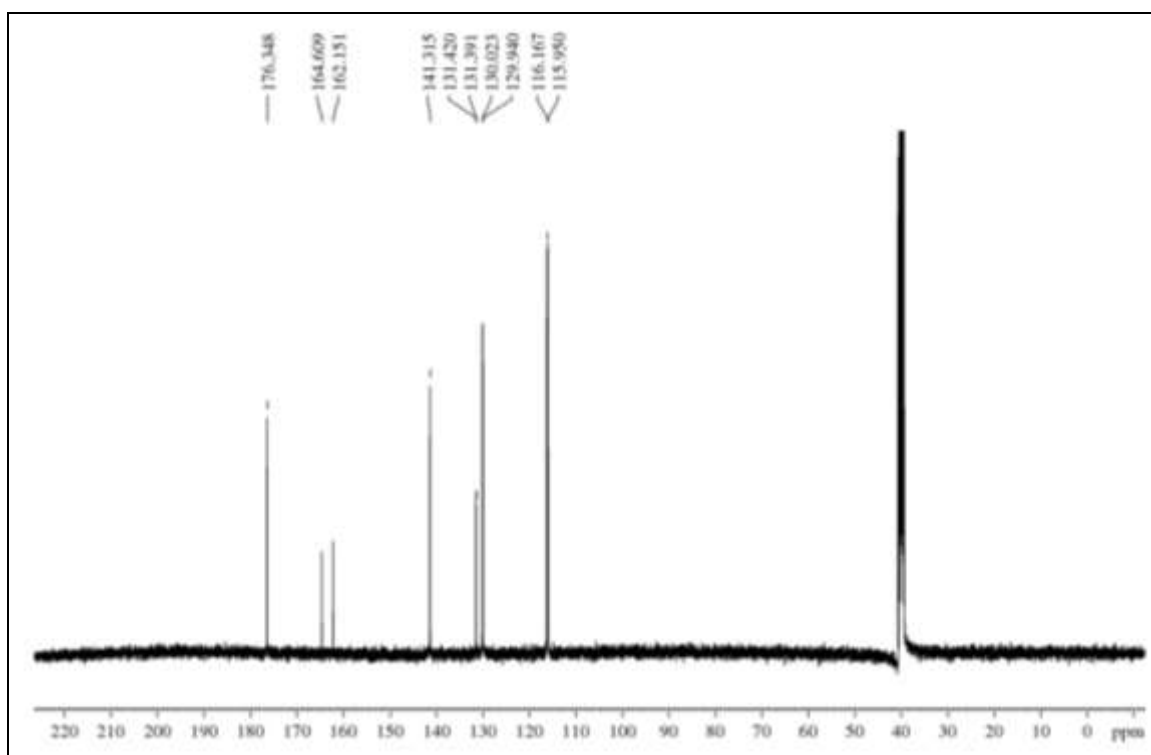
Slika P2.2.25. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 13**Slika P2.2.26. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 13**

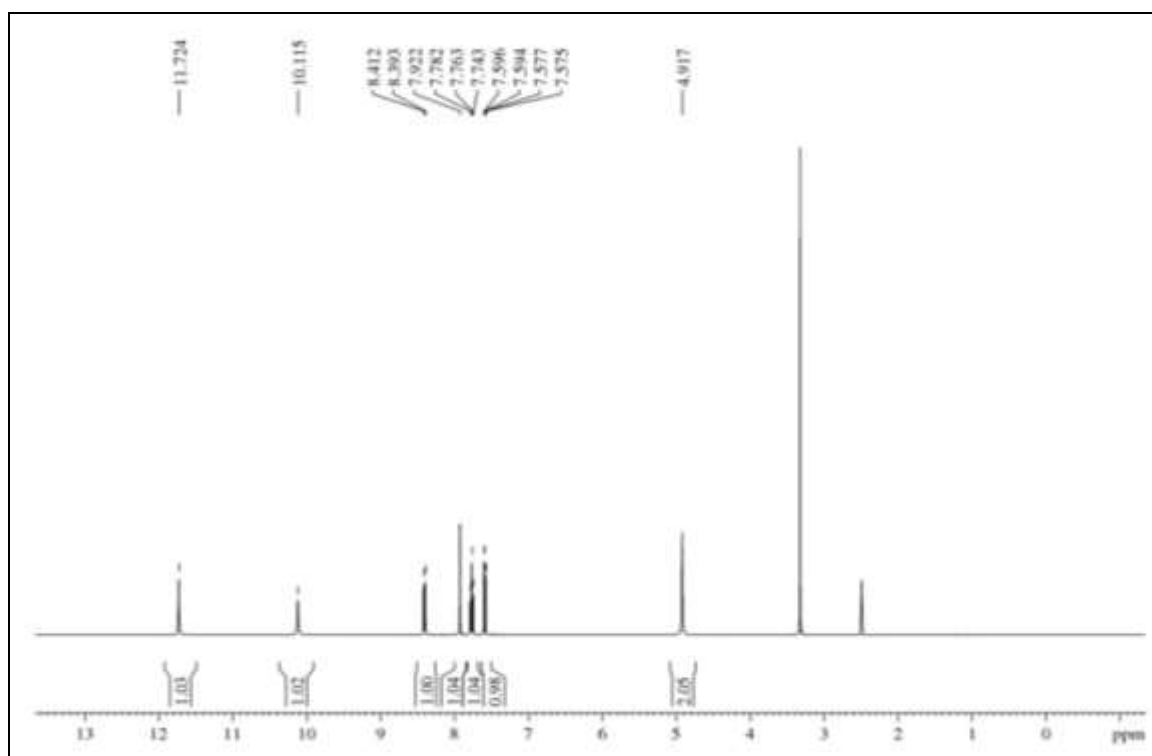
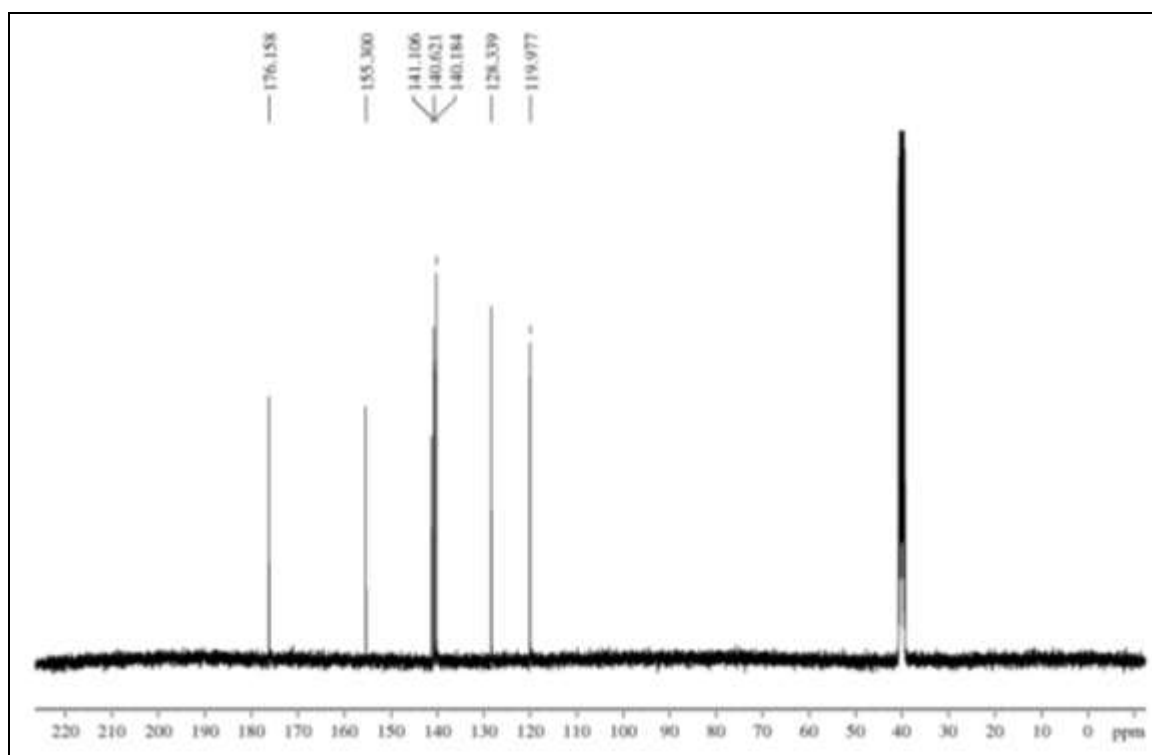
Slika P2.2.27. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 14**Slika P2.2.28. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 14**

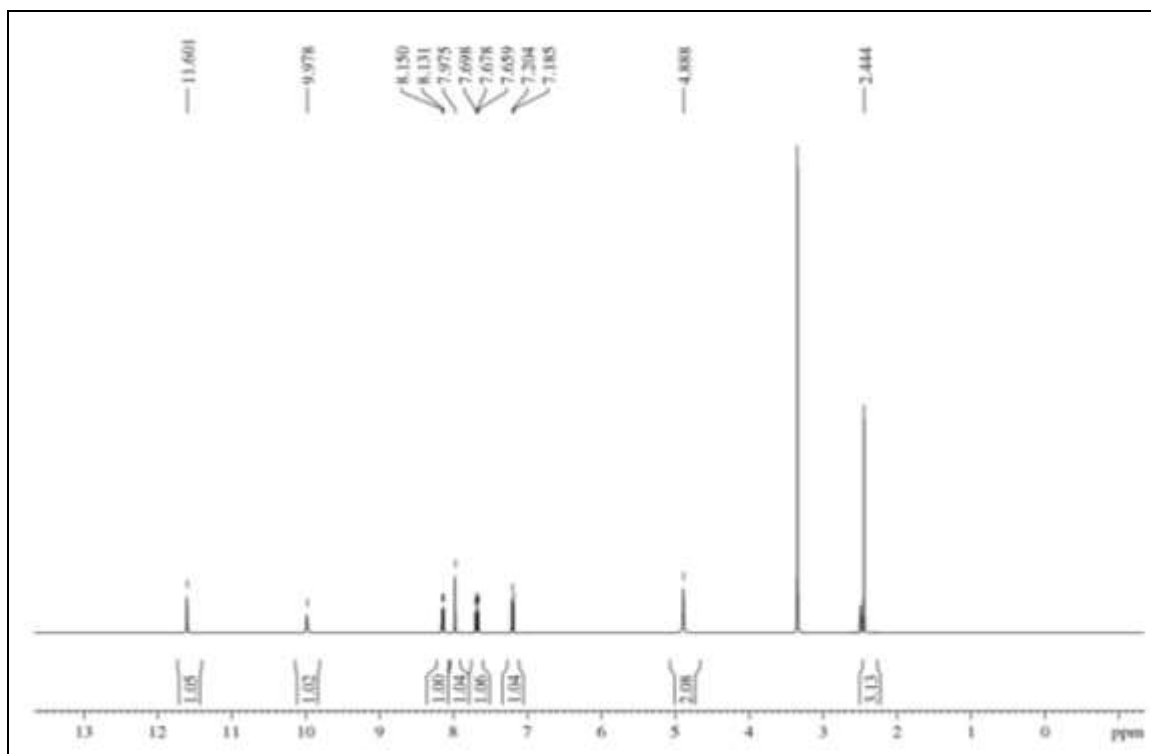
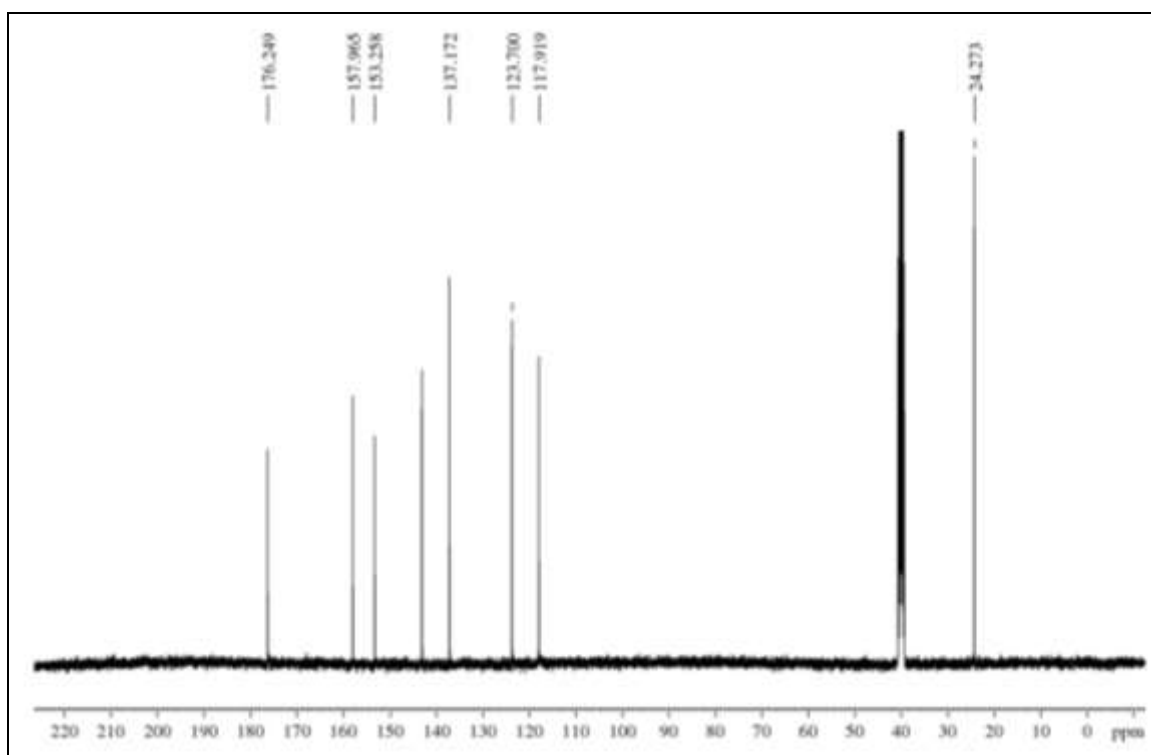
Slika P2.2.29. ^1H NMR spektar jedinjenja TCH 15Slika P2.2.30. ^{13}C NMR spektar jedinjenja TCH 15

Slika P2.2.31. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 16**Slika P2.2.32. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 16**

Slika P2.2.33. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 17**Slika P2.2.34. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 17**

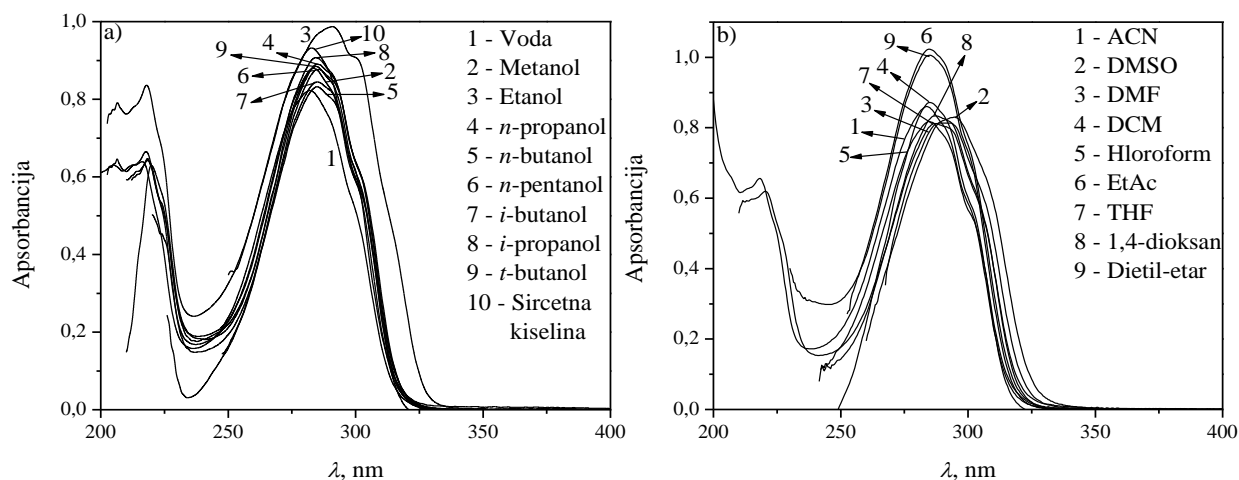
Slika P2.2.35. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 18**Slika P2.2.36. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 18**

Slika P2.2.37. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 19**Slika P2.2.38. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 19**

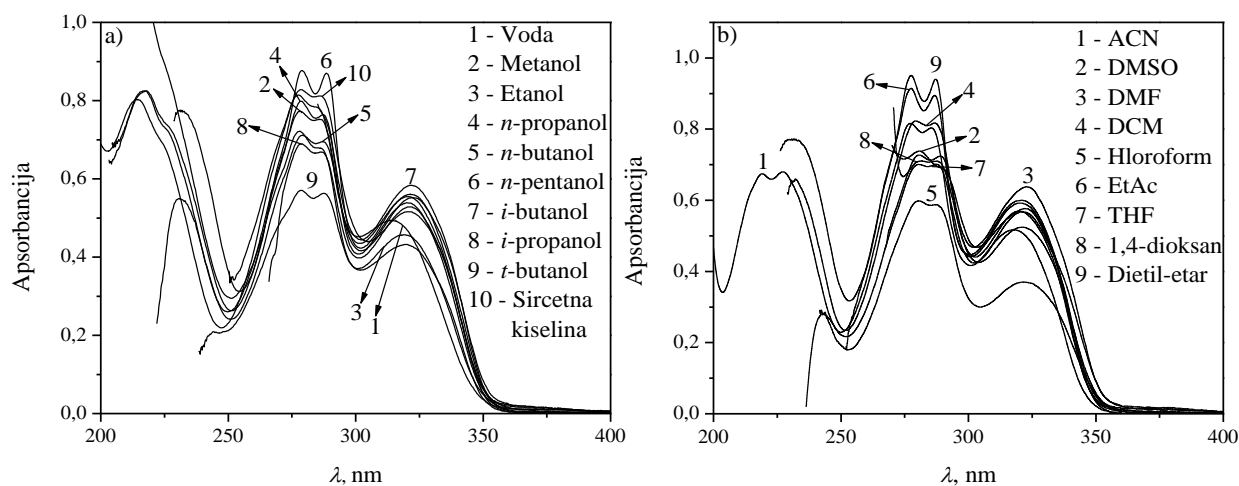
Slika P2.2.39. ^1H NMR spektar jedinjenja **TCH 20**Slika P2.2.40. ^{13}C NMR spektar jedinjenja **TCH 20**

P3. Apsorpcioni spektri

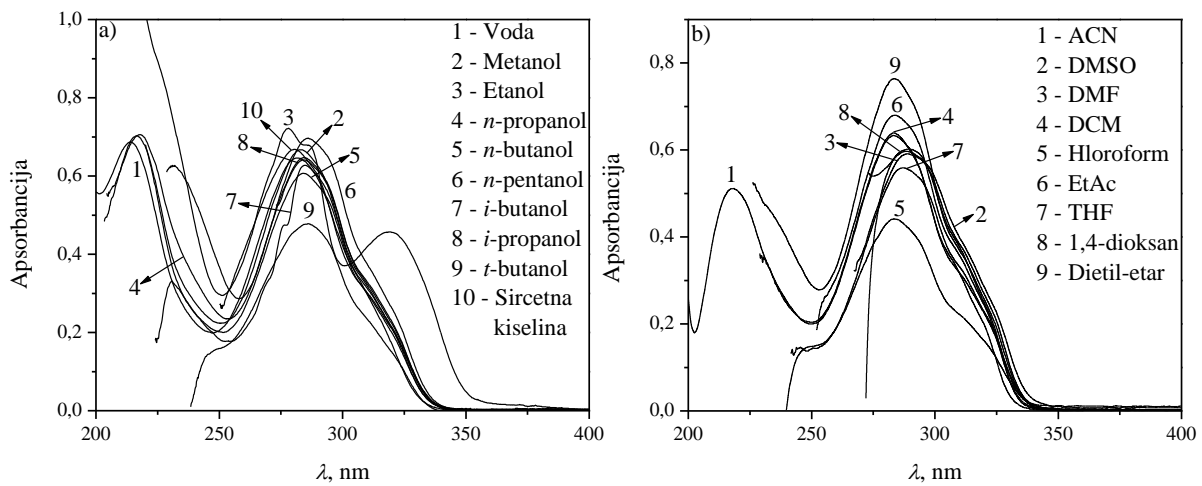
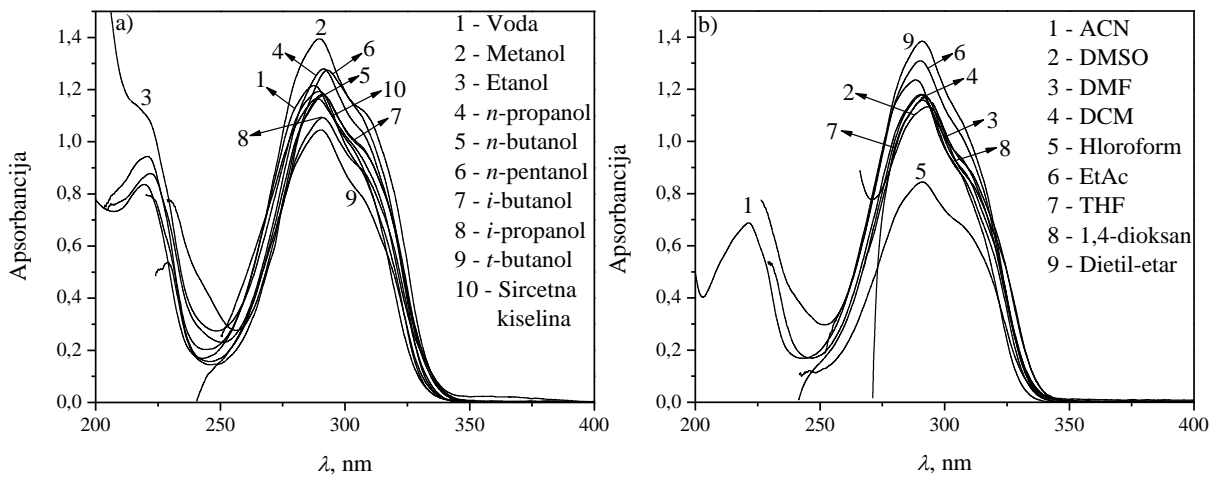
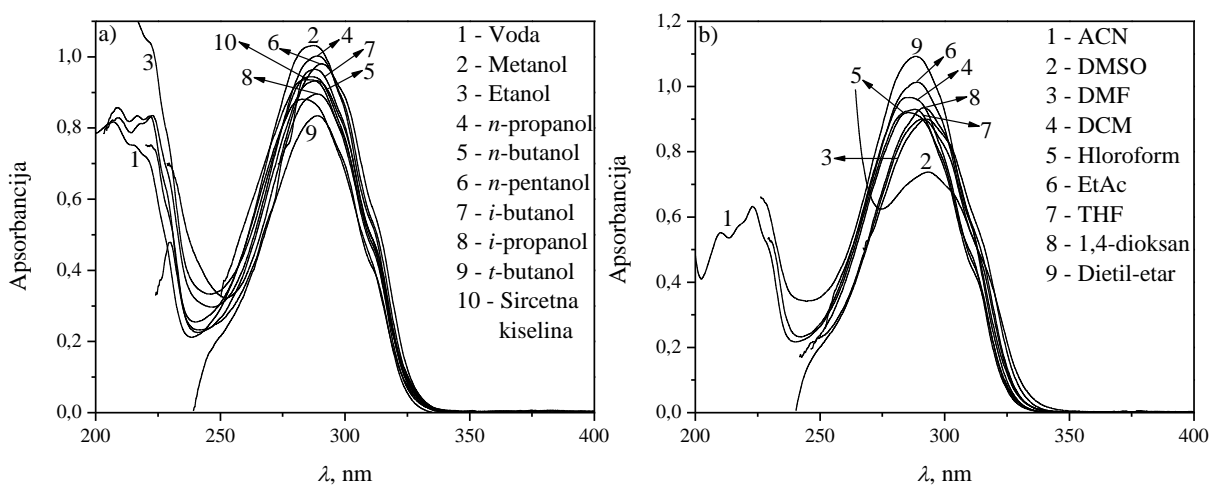
P3.1. UV–Vis spektri derivata monokarbohidrazona

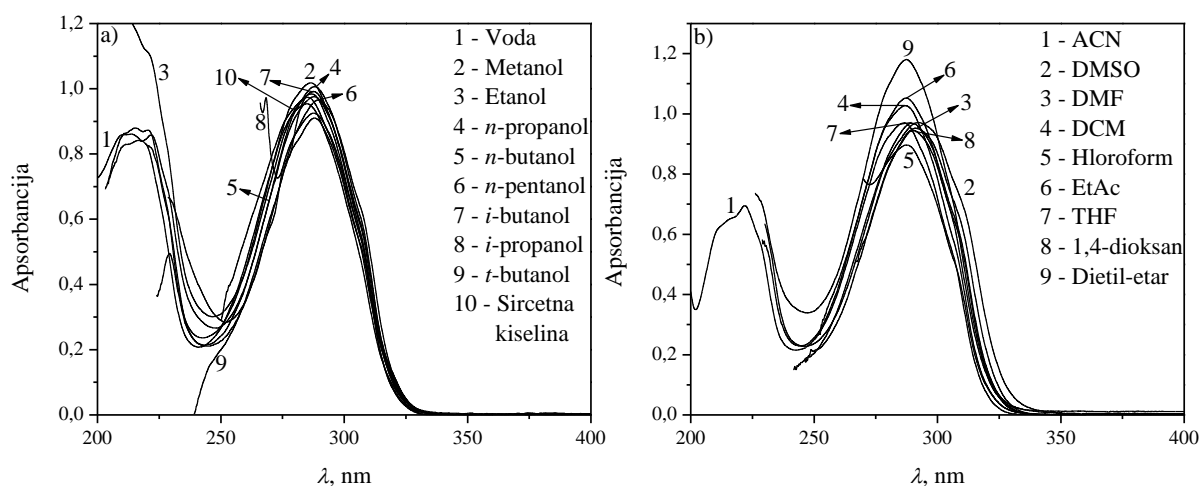
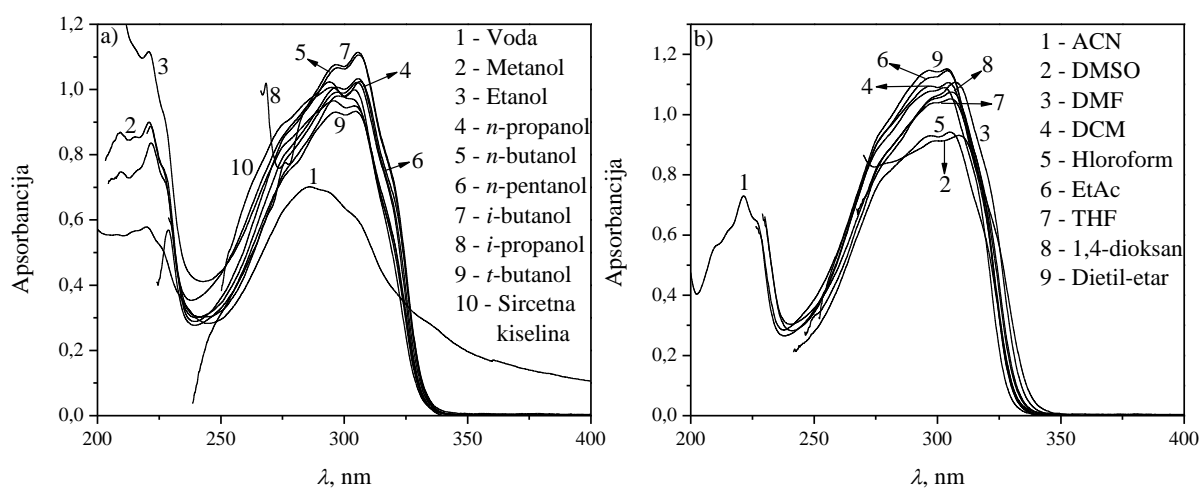
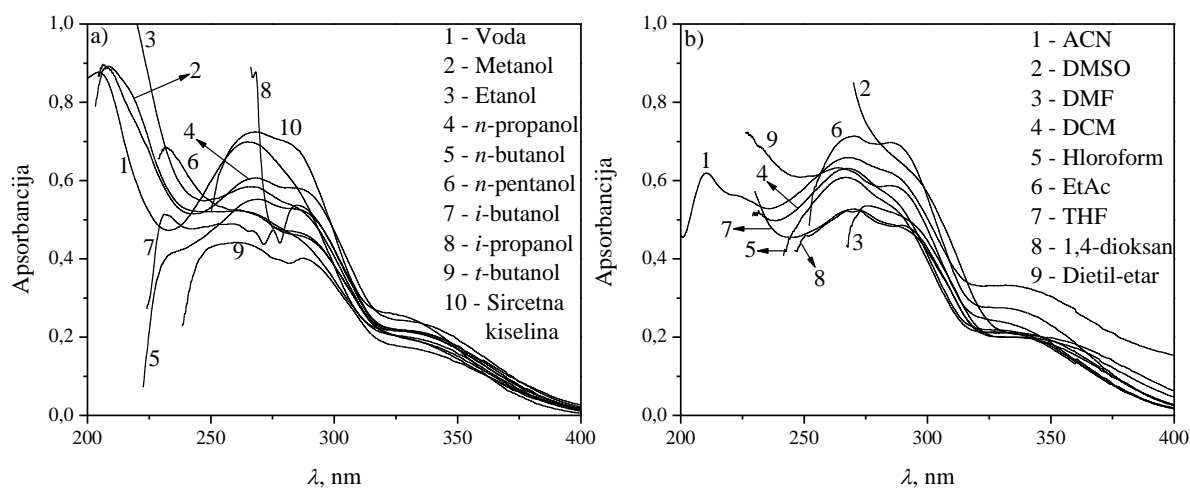


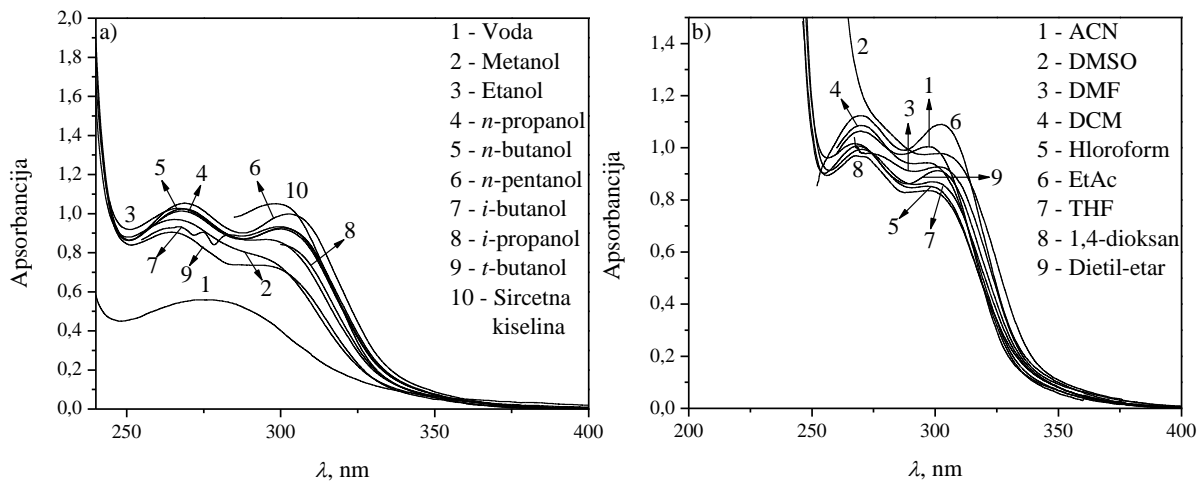
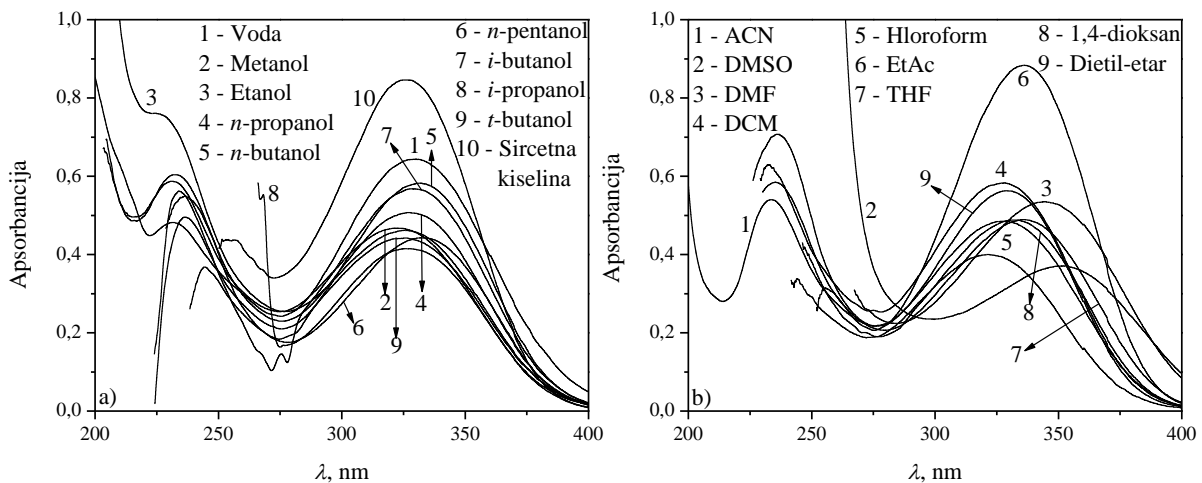
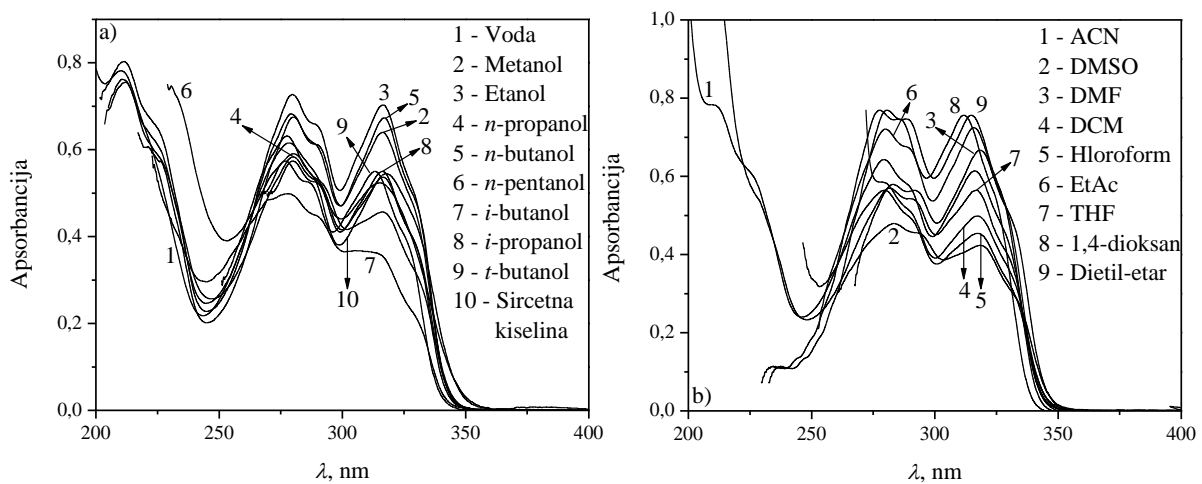
Slika P3.1.1. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 1** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

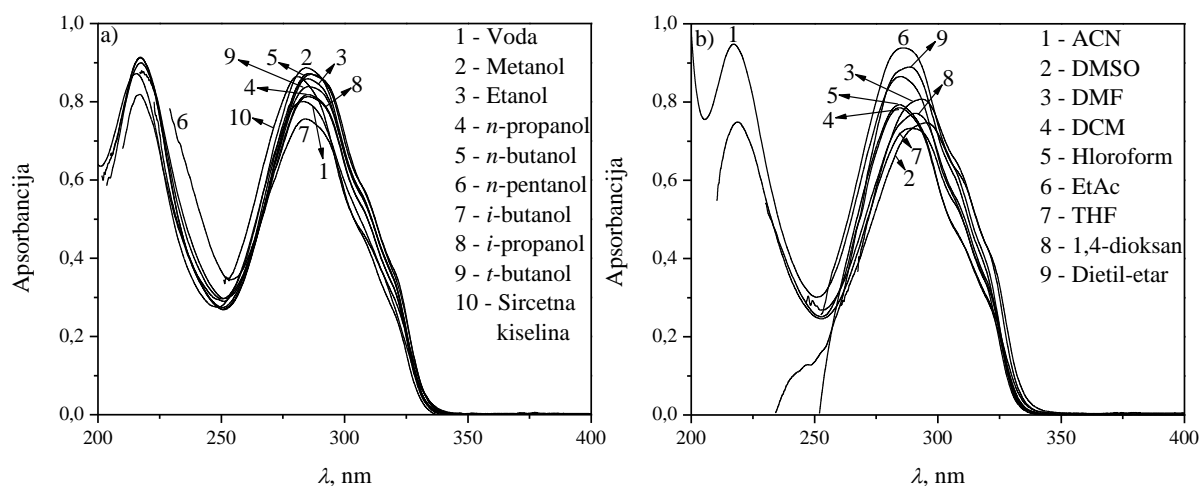
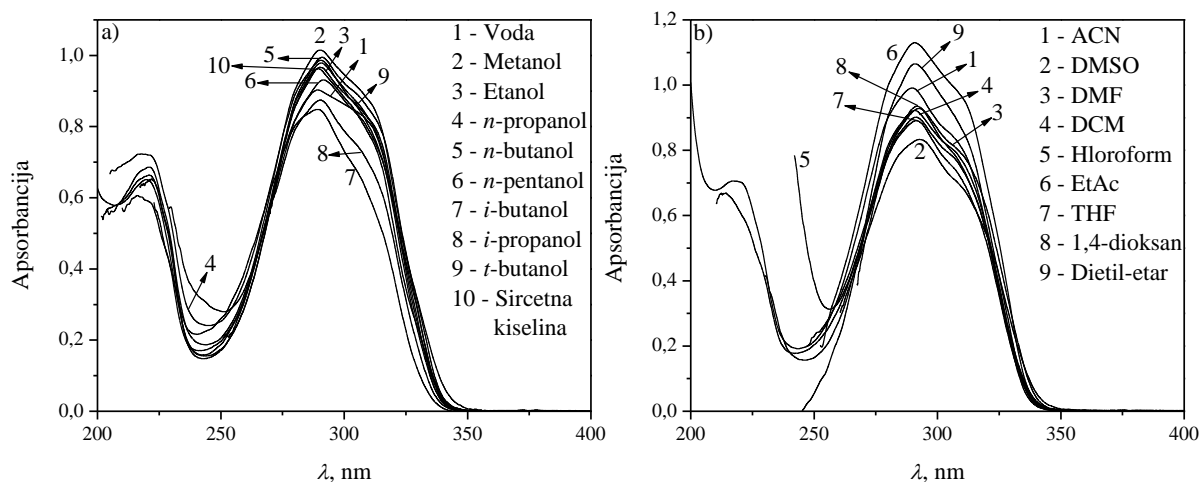
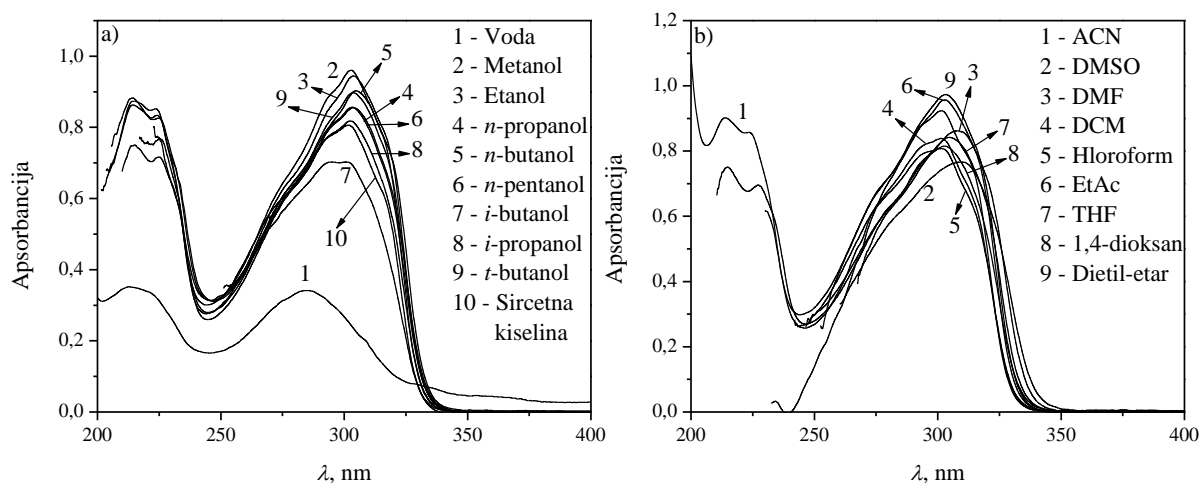


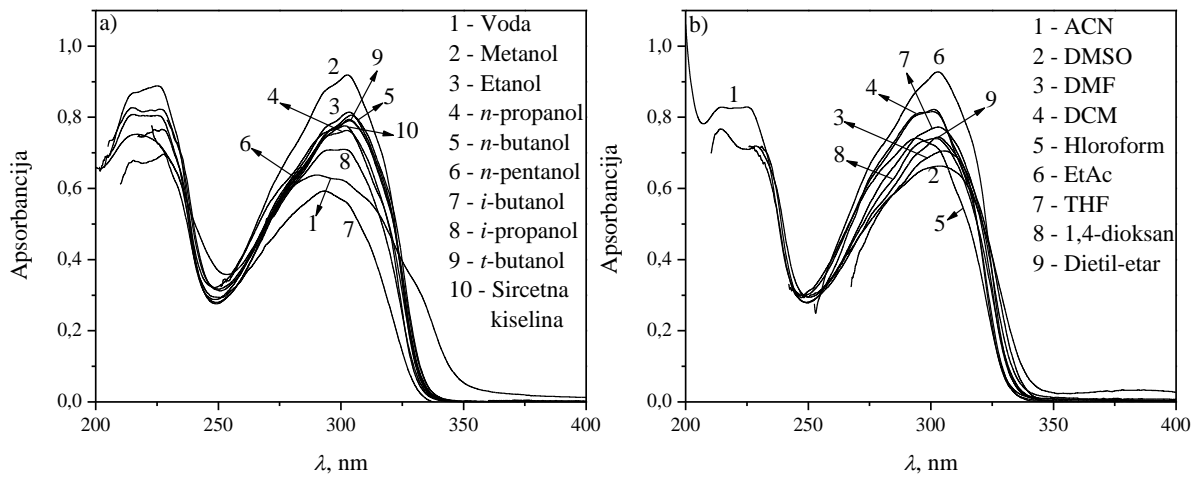
Slika P3.1.2. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 2** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

Slika P3.1.3. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH3** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.4. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH4** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.5. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH5** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

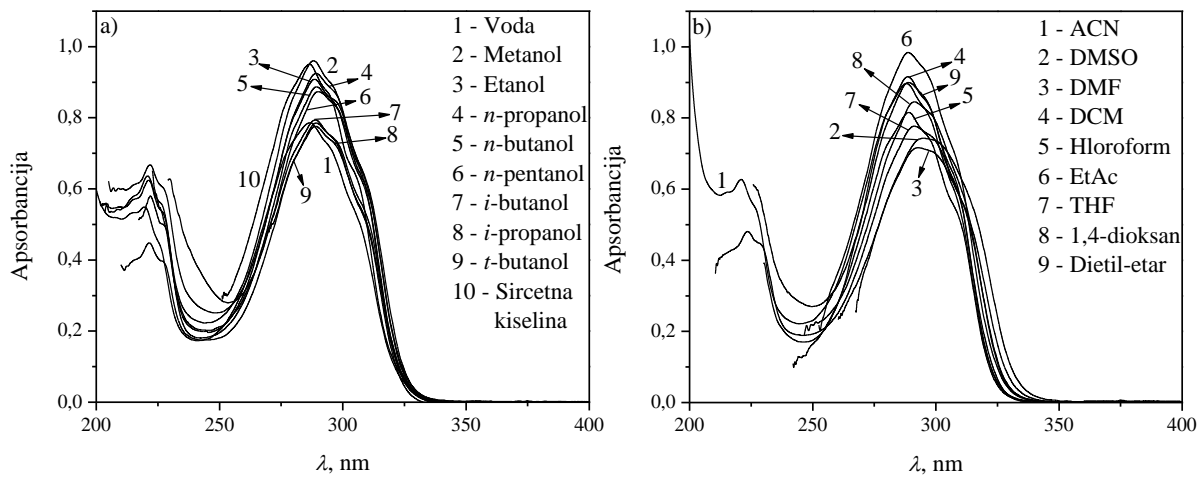
Slika P3.1.6. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 6** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.7. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 7** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.8. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 8** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

Slika P3.1.9. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH9** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.10. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH10** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.11. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH11** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

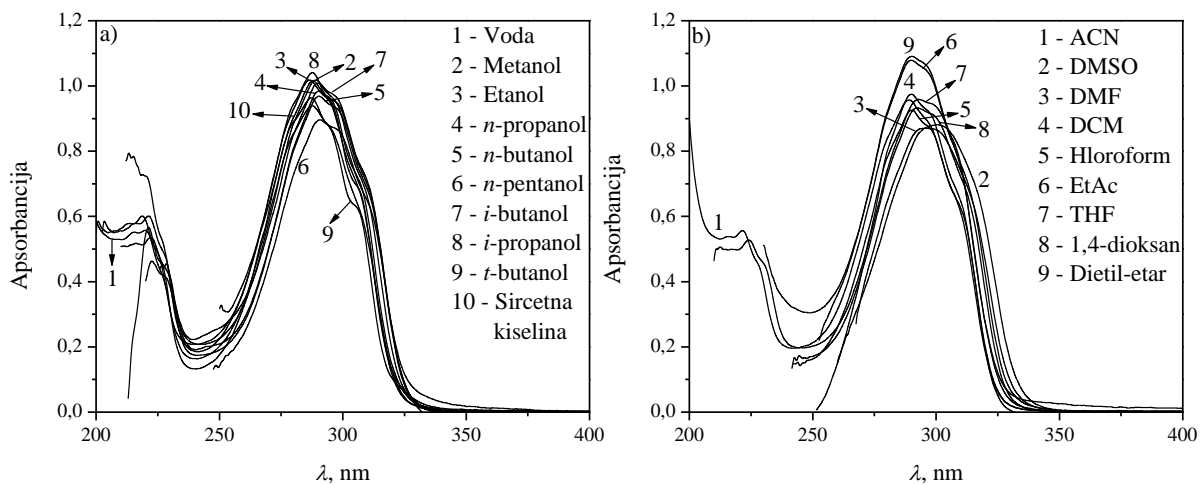
Slika P3.1.12. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 12** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.13. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 13** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.1.14. Apsorpcioni spektri jedinjenja **CH 14** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



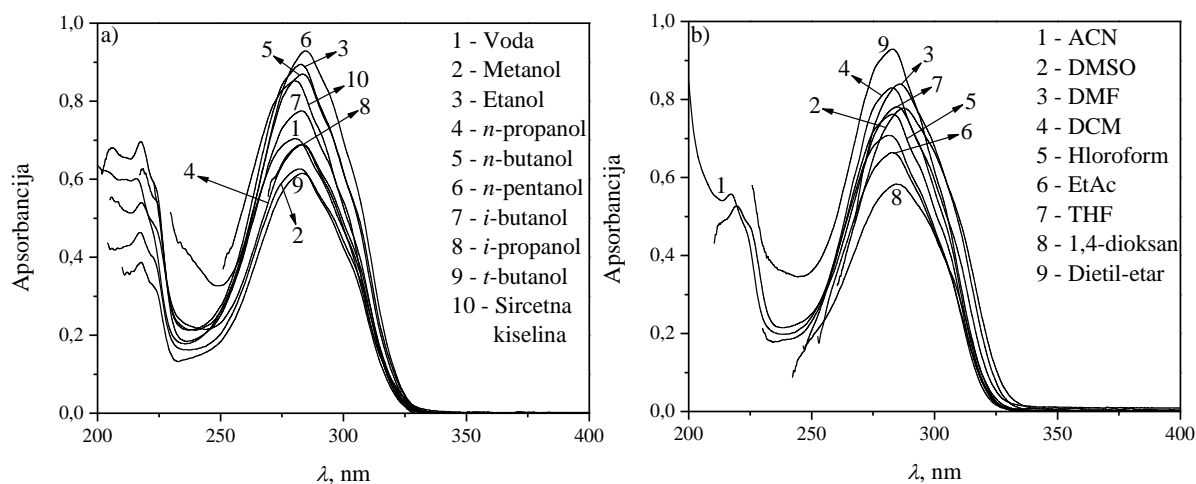
Slika P3.1.15. Apsorpcioni spektri jedinjenja CH 15 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



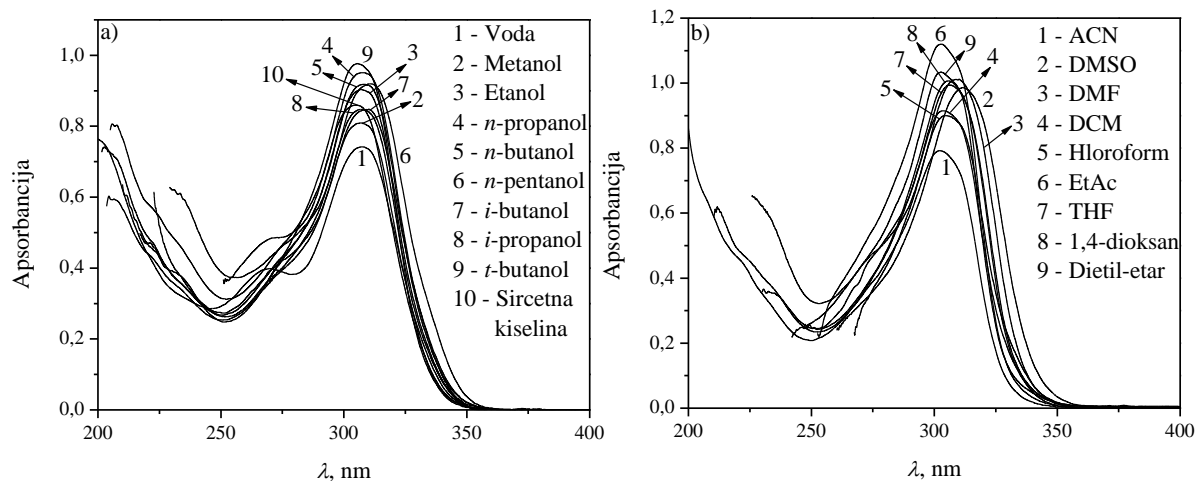
Slika P3.1.16. Apsorpcioni spektri jedinjenja CH 16 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



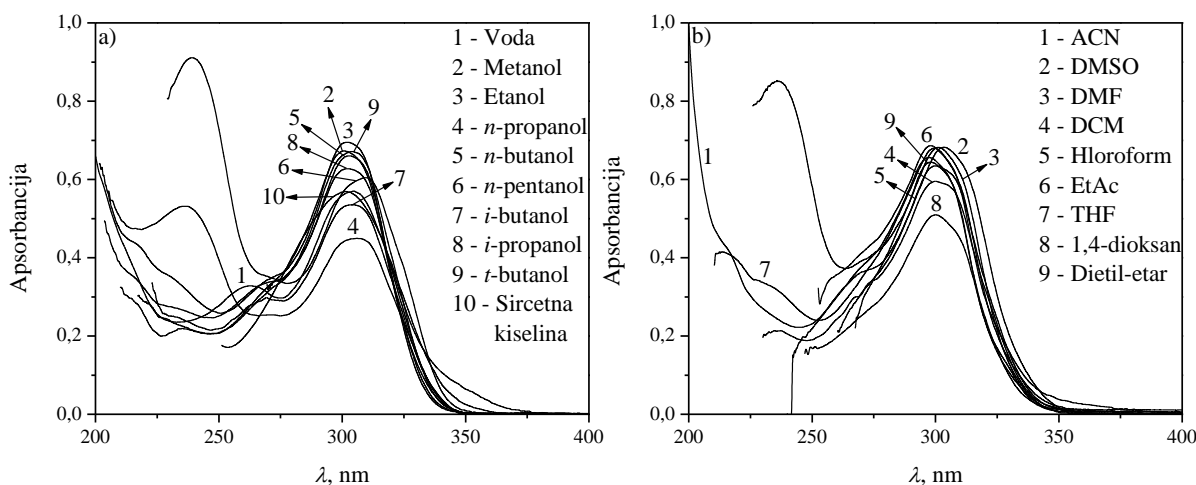
Slika P3.1.17. Apsorpcioni spektri jedinjenja CH 17 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



Slika P3.1.18. Apsorpcioni spektri jedinjenja CH 18 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

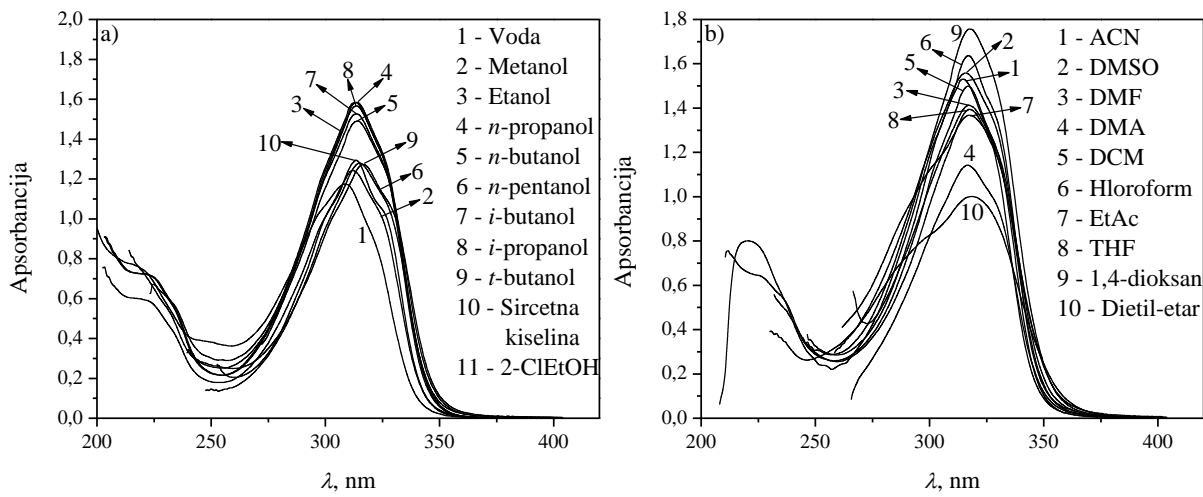
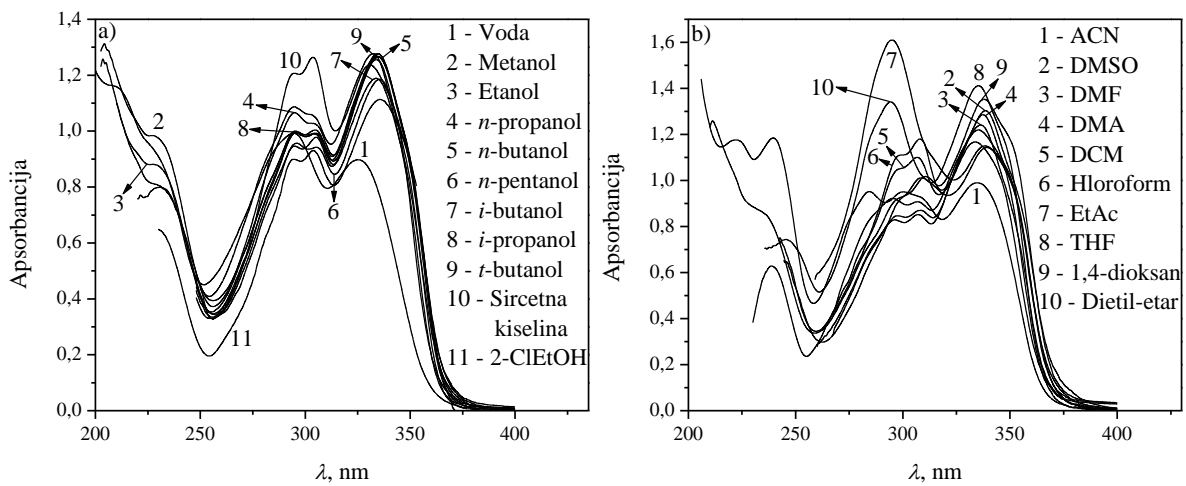


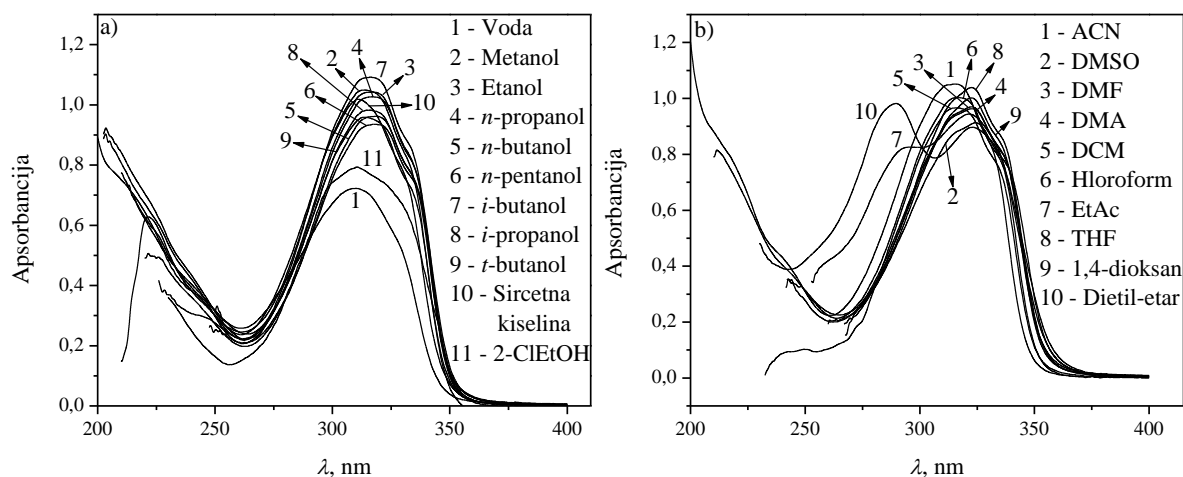
Slika P3.1.19. Apsorpcioni spektri jedinjenja CH 19 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



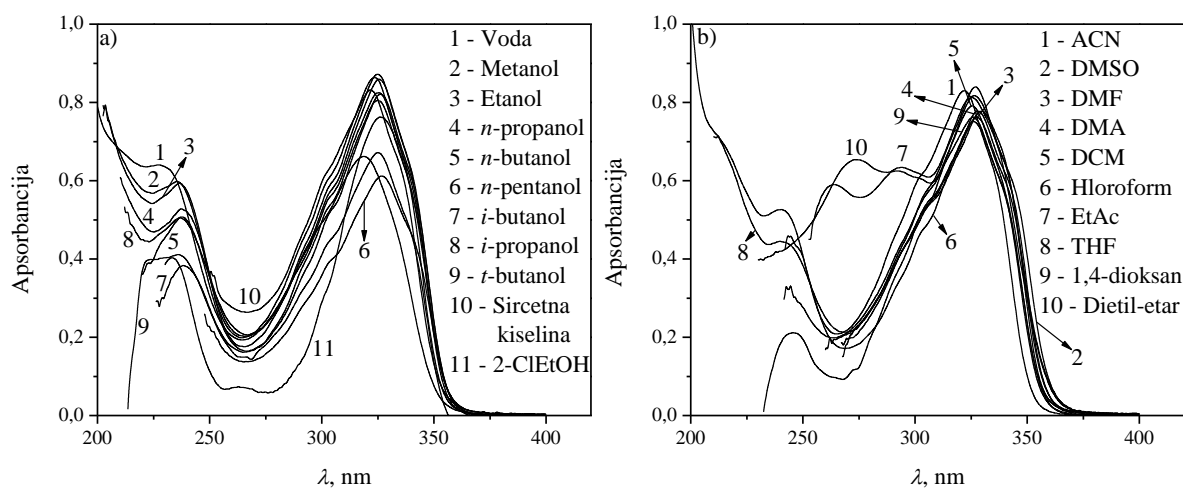
Slika P3.1.20. Apsorpcioni spektri jedinjenja CH 20 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

P3.2. UV-Vis spektri derivata monotiokarbohidazona

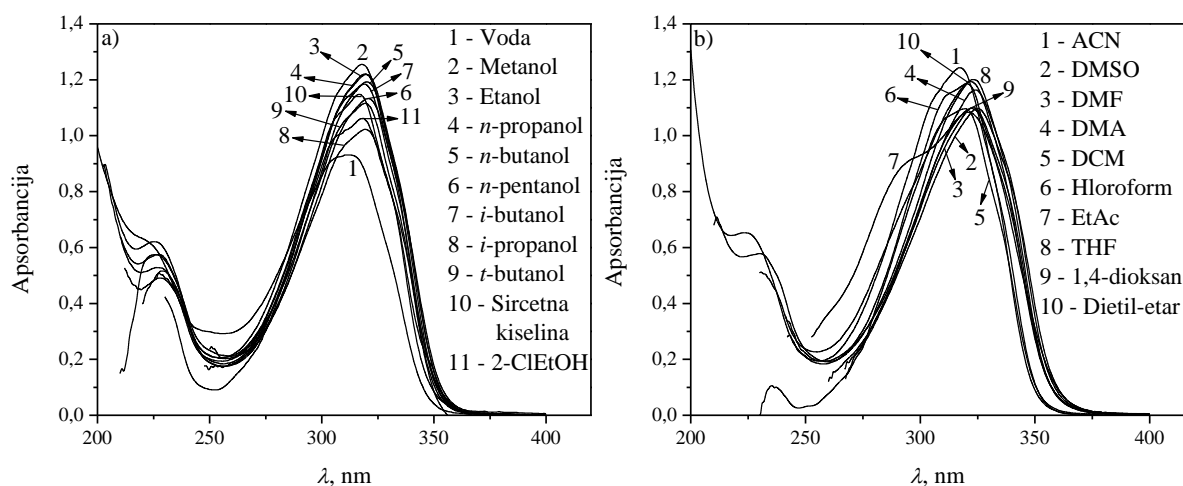
Slika P3.2.1. Apsorpcioni spektri jedinjenja **TCH 1** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.2.2. Apsorpcioni spektri jedinjenja **TCH 2** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



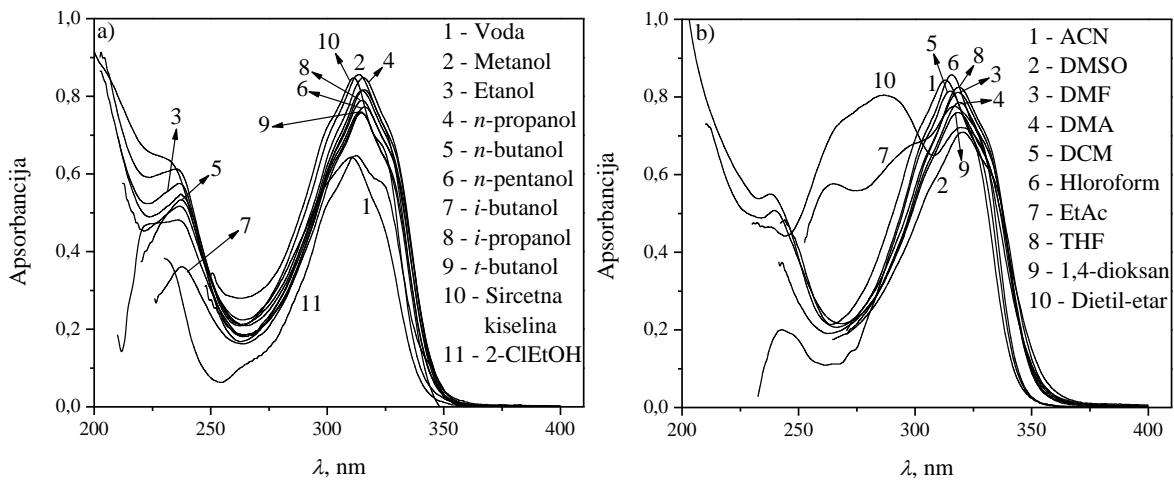
Slika P3.2.3. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 3 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



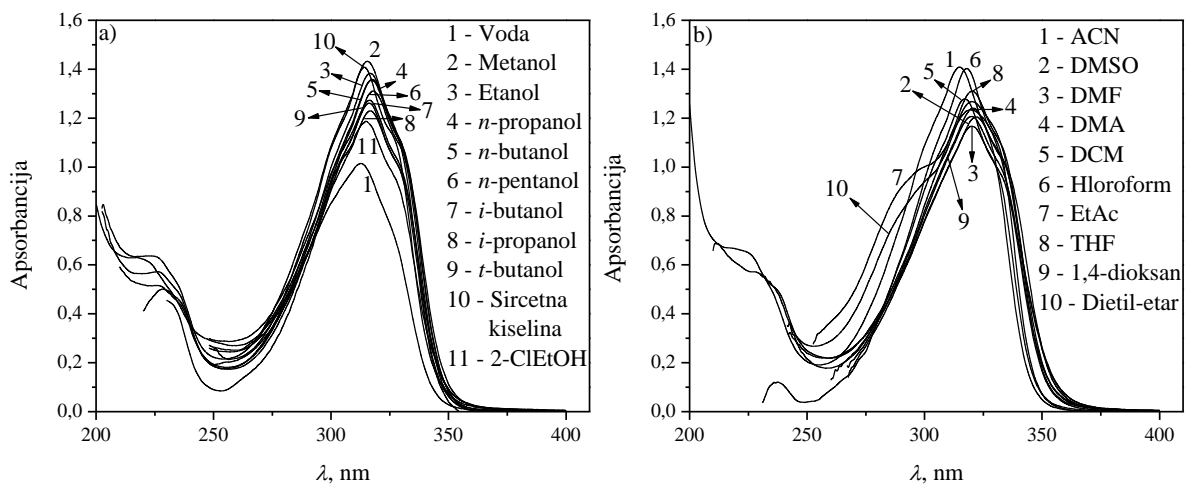
Slika P3.2.4. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 4 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



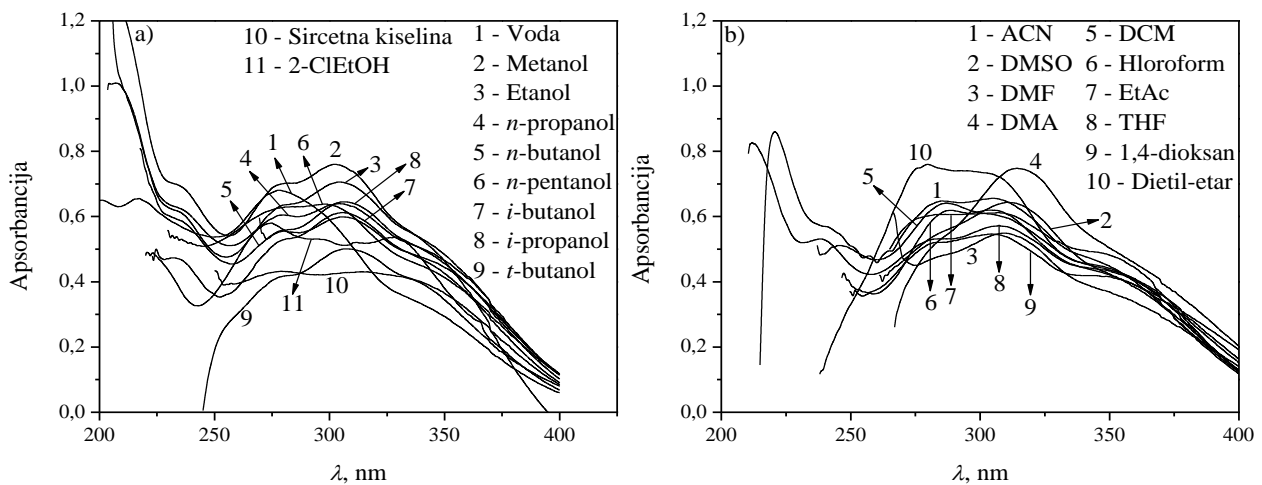
Slika P3.2.5. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 5 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



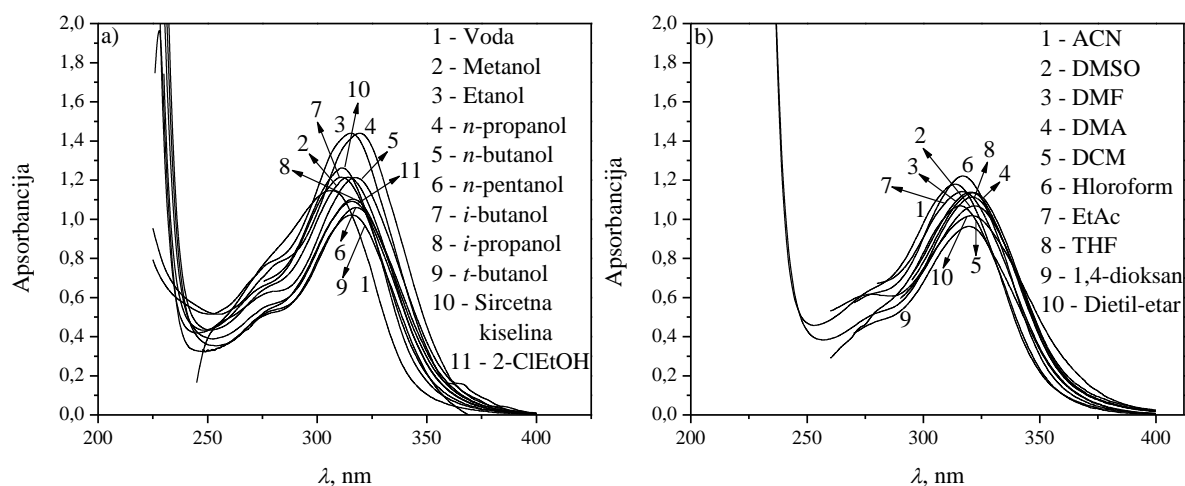
Slika P3.2.6. ApSORPCIONI spektri jedinjenja **TCH 6** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



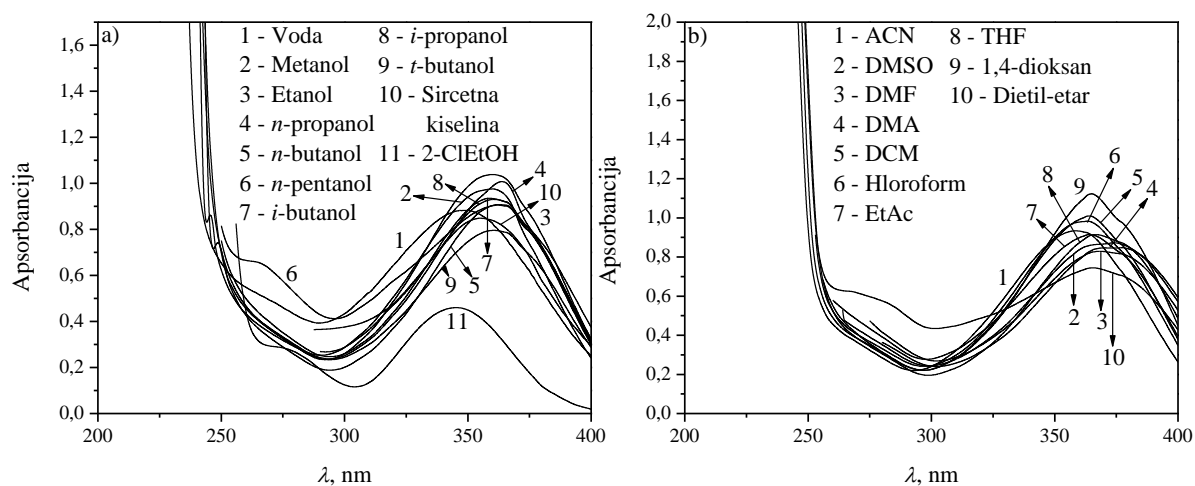
Slika P3.2.7. ApSORPCIONI spektri jedinjenja **TCH 7** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



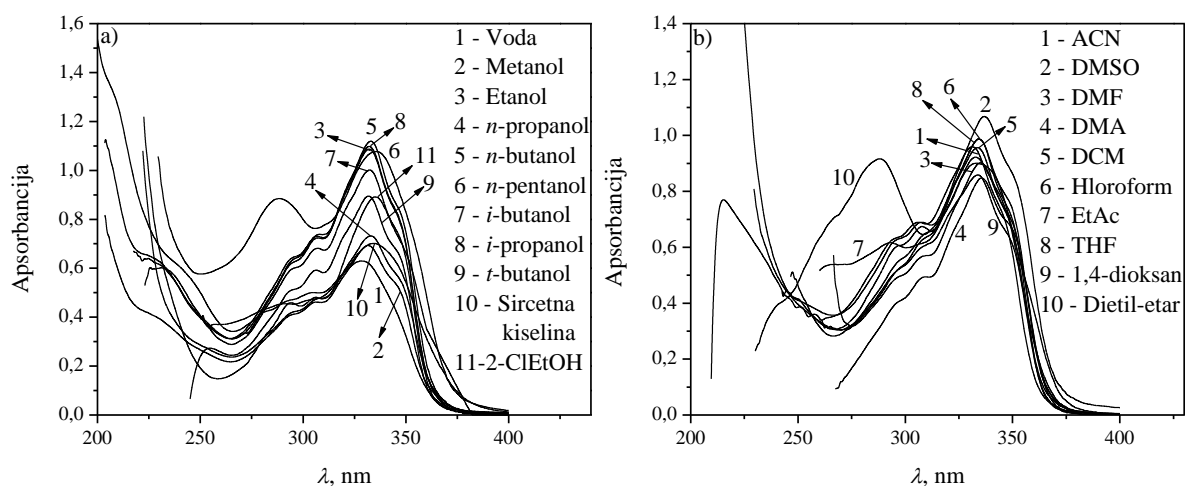
Slika P3.2.8. ApSORPCIONI spektri jedinjenja **TCH 8** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



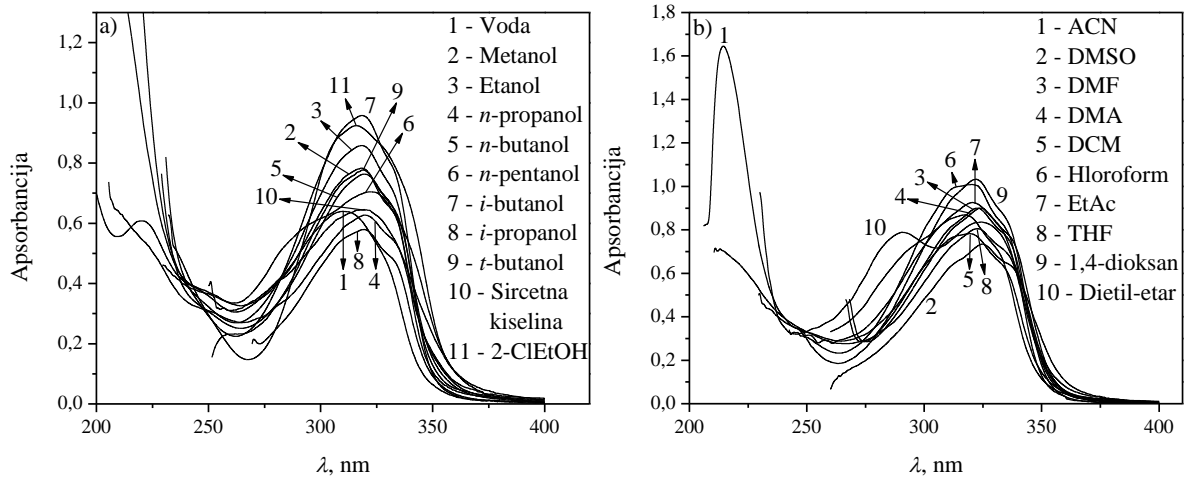
Slika P3.2.9. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 9 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



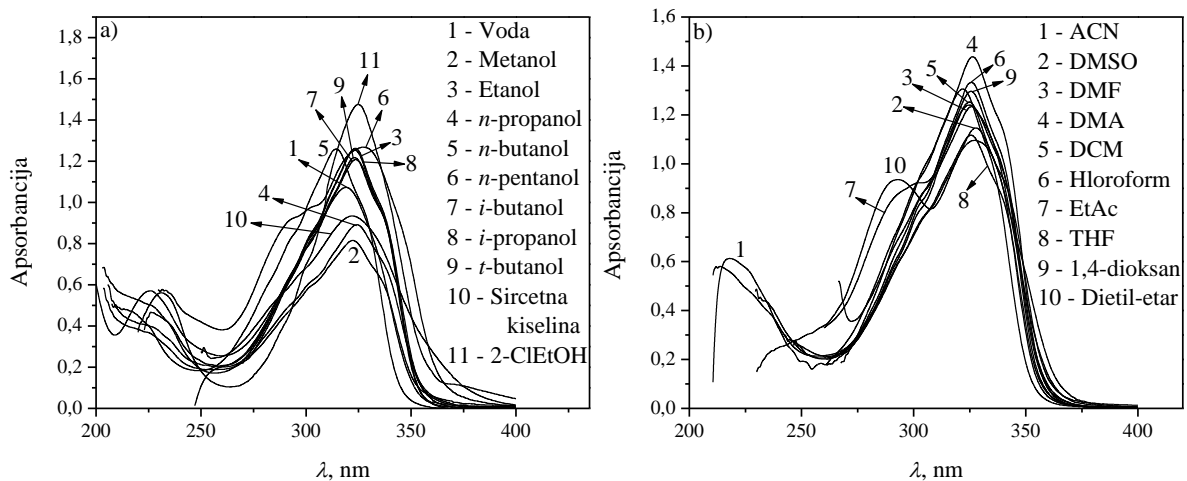
Slika P3.2.10. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 10 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



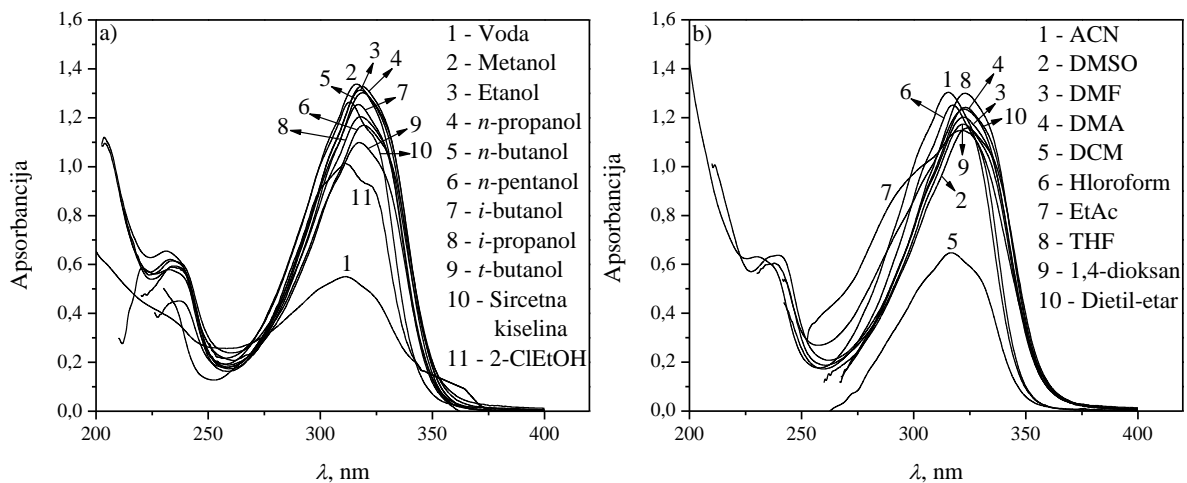
Slika P3.2.11. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 11 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



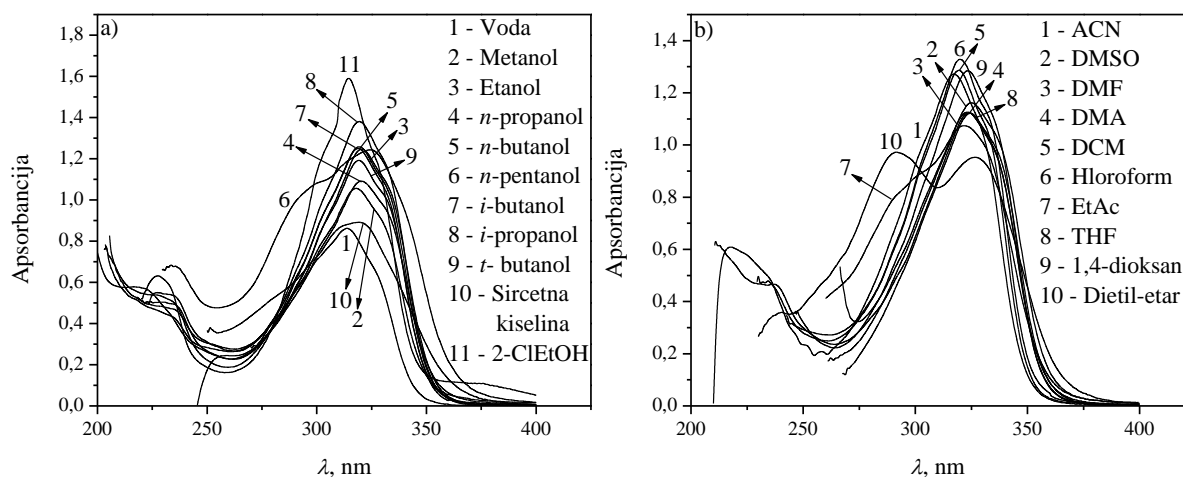
Slika P3.2.12. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 12 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



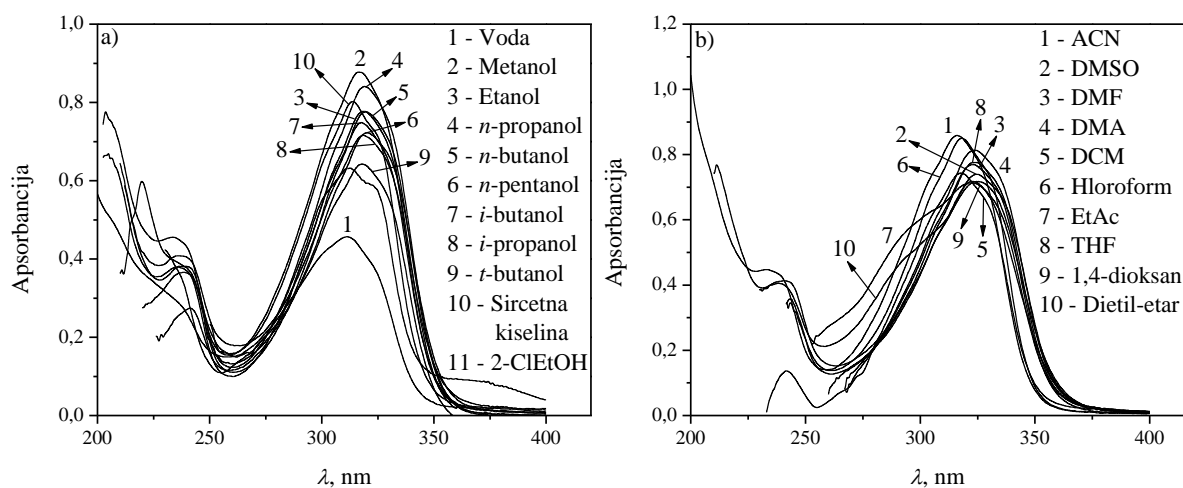
Slika P3.2.13. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 13 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



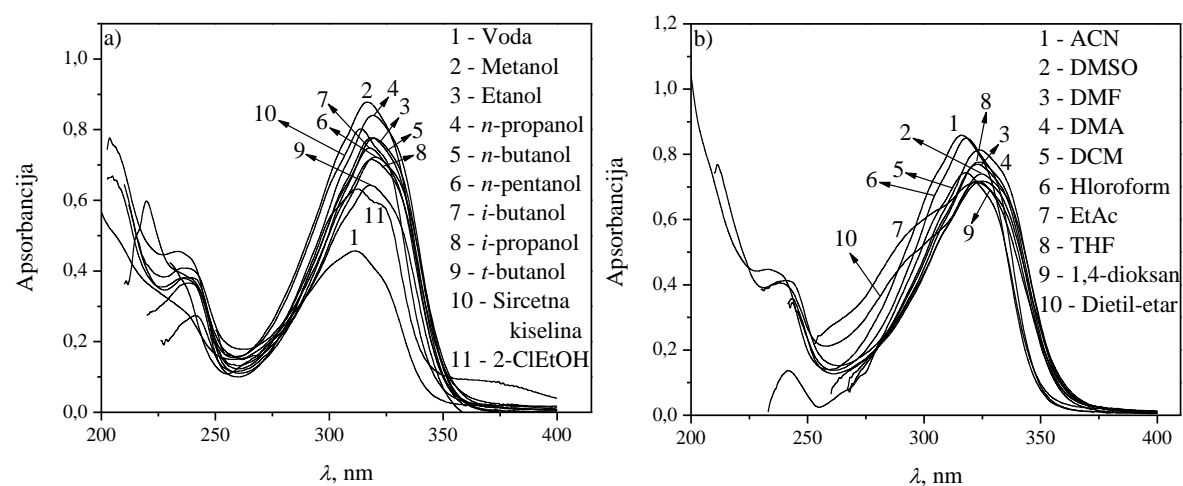
Slika P3.2.14. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 14 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



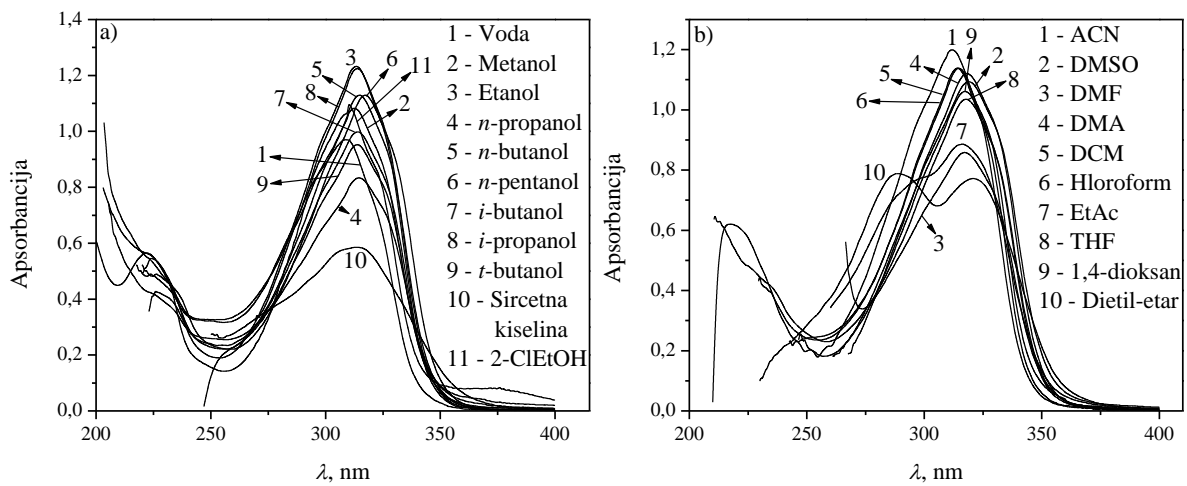
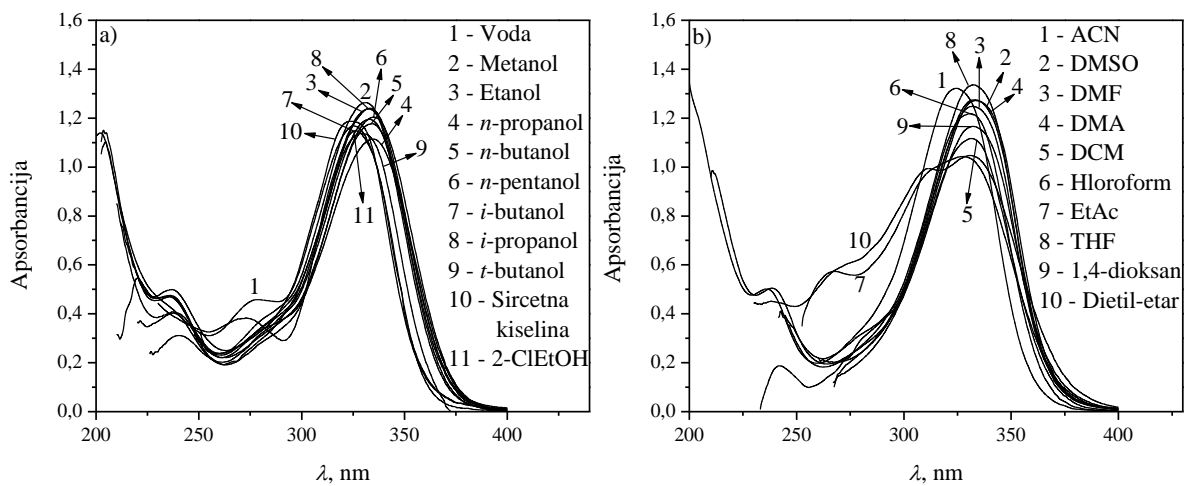
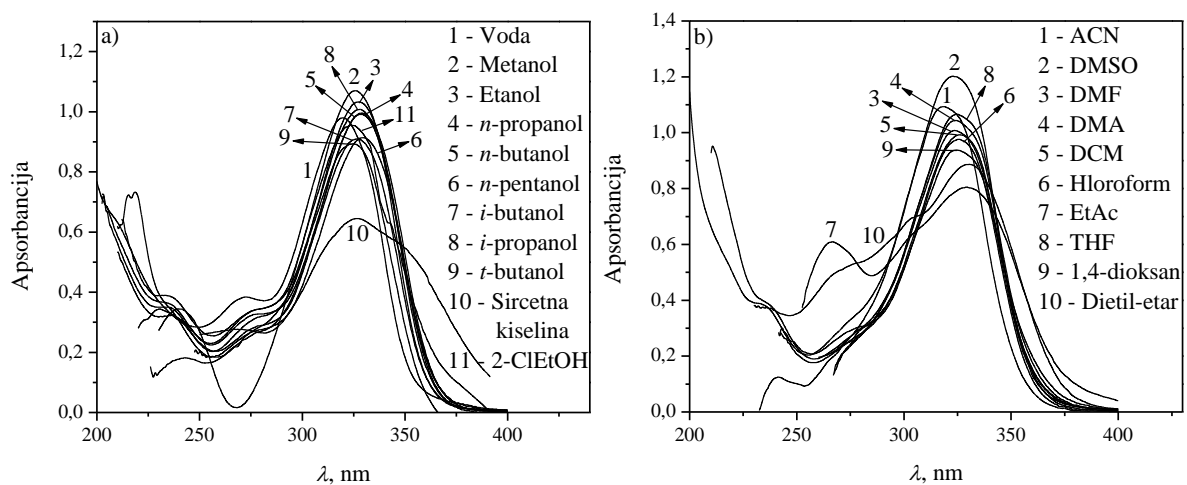
Slika P3.2.15. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 15 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



Slika P3.2.16. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 16 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima



Slika P3.2.17. Apsorpcioni spektri jedinjenja TCH 17 u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

Slika P3.2.18. ApSORPCIONI spektri jedinjenja **TCH 18** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.2.19. ApSORPCIONI spektri jedinjenja **TCH 19** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračimaSlika P3.2.20. ApSORPCIONI spektri jedinjenja **TCH 20** u protičnim (a) i aprotičnim (b) rastvaračima

P4. Određivanje kiselinskih konstanti (pK_a)

P4.1. Određivanje kiselinskih konstanti (pK_a) monokarbohidrazona

Tabela P4.1.1. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 1** ($c = 5,1576 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 395,0$ mV; „slope factor” = 1,0054; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH
0,000	235,0	2,70	0,038	218,2	2,96	0,076	185,6	3,52	0,114	-206,9	10,22
0,002	234,2	2,71	0,040	217,1	2,98	0,078	182,3	3,57	0,116	-211,9	10,29
0,004	233,4	2,73	0,042	216,0	3,00	0,080	178,7	3,62	0,118	-216,2	10,35
0,006	232,6	2,74	0,044	215,0	3,02	0,082	174,8	3,68	0,120	-220,2	10,40
0,008	231,7	2,75	0,046	213,8	3,04	0,084	170,0	3,75	0,122	-223,8	10,44
0,010	230,8	2,76	0,048	212,3	3,06	0,086	164,5	3,82	0,124	-226,6	10,48
0,012	230,2	2,77	0,050	211,5	3,09	0,088	157,8	3,90	0,126	-229,2	10,52
0,014	229,4	2,78	0,052	210,2	3,11	0,090	150,7	3,98	0,128	-231,8	10,55
0,016	228,4	2,80	0,054	208,7	3,13	0,092	140,6	4,08	0,130	-234,1	10,59
0,018	227,7	2,81	0,056	207,2	3,16	0,094	125,4	4,20	0,132	-235,9	10,62
0,020	226,8	2,82	0,058	205,5	3,19	0,096	101,4	4,35	0,134	-237,7	10,64
0,022	226,1	2,84	0,060	203,9	3,22	0,098	61,3	4,56	0,136	-239,6	10,67
0,024	225,2	2,85	0,062	202,2	3,25	0,100	5,0	4,90	0,138	-241,0	10,69
0,026	224,2	2,87	0,064	200,4	3,28	0,102	-58,5	8,31	0,140	-242,4	10,72
0,028	223,4	2,88	0,066	198,4	3,31	0,104	-114,6	9,47	0,142	-243,9	10,74
0,030	222,3	2,90	0,068	195,8	3,35	0,106	-155,0	9,76	0,144	-245,1	10,76
0,032	221,3	2,91	0,070	193,5	3,39	0,108	-177,3	9,93	0,146	-246,3	10,78
0,034	220,4	2,93	0,072	191,6	3,43	0,110	-190,4	10,05	0,148	-247,5	10,80
0,036	219,4	2,95	0,074	188,6	3,47	0,112	-200,3	10,15			

Proba 2

V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH
0,000	234,3	2,70	0,036	219,7	2,94	0,072	193,2	3,40	0,108	-155,7	9,89
0,002	233,8	2,71	0,038	218,5	2,96	0,074	190,7	3,45	0,110	-181,7	10,02
0,004	233,1	2,72	0,040	217,5	2,97	0,076	188	3,49	0,112	-196,3	10,12
0,006	232,2	2,73	0,042	216,4	2,99	0,078	185,3	3,54	0,114	-204,8	10,20
0,008	231,6	2,74	0,044	215,4	3,01	0,080	182,6	3,59	0,116	-210,7	10,27
0,010	230,8	2,76	0,046	214,3	3,03	0,082	178,7	3,65	0,118	-215,1	10,33
0,012	230,1	2,77	0,048	212,8	3,05	0,084	174,6	3,71	0,120	-218,7	10,38
0,014	229,2	2,78	0,050	211,9	3,08	0,086	169,9	3,77	0,122	-221,8	10,43
0,016	228,5	2,79	0,052	210,8	3,10	0,088	165,3	3,85	0,124	-225,1	10,47
0,018	227,6	2,80	0,054	209,4	3,12	0,090	158	3,93	0,126	-227,6	10,51
0,020	226,8	2,82	0,056	208	3,15	0,092	152	4,03	0,128	-229,7	10,55
0,022	226	2,83	0,058	206,5	3,17	0,094	139,7	4,14	0,130	-231,7	10,58
0,024	225,2	2,85	0,060	204,6	3,20	0,096	127,9	4,28	0,132	-233,7	10,61
0,026	224,3	2,86	0,062	203,3	3,23	0,098	104,4	4,46	0,134	-235,5	10,64
0,028	223,4	2,87	0,064	201,6	3,26	0,100	70,8	4,75	0,136	-237,3	10,66
0,030	222,4	2,89	0,066	199,4	3,29	0,102	25	5,58	0,138	-238,9	10,69
0,032	221,5	2,91	0,068	197,3	3,33	0,104	-39,2	9,35	0,140	-240,3	10,71
0,034	220,6	2,92	0,070	195,3	3,37	0,106	-108,5	9,70			

Proba 3

V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH
0,000	233,7	2,70	0,040	216,7	2,98	0,080	181,8	3,63	0,120	-217,6	10,38
0,002	232,5	2,71	0,042	215,8	3,00	0,082	178,6	3,69	0,122	-220,9	10,43
0,004	231,7	2,72	0,044	214,7	3,02	0,084	174,8	3,75	0,124	-224,0	10,47
0,006	231,0	2,74	0,046	213,5	3,04	0,086	170,3	3,82	0,126	-226,7	10,51
0,008	230,4	2,75	0,048	212,1	3,06	0,088	164,9	3,90	0,128	-229,4	10,55
0,010	229,7	2,76	0,050	211,1	3,08	0,090	159,7	3,99	0,130	-231,4	10,58
0,012	228,8	2,77	0,052	210,1	3,11	0,092	153,3	4,09	0,132	-233,5	10,61
0,014	228,2	2,78	0,054	208,8	3,13	0,094	144,1	4,20	0,134	-235,5	10,64
0,016	227,3	2,79	0,056	207,3	3,16	0,096	131,4	4,34	0,136	-237,5	10,66
0,018	226,5	2,81	0,058	205,9	3,19	0,098	113,8	4,53	0,138	-239,0	10,69
0,020	225,8	2,82	0,060	204,4	3,22	0,100	87,2	4,82	0,140	-240,6	10,71
0,022	225,1	2,83	0,062	202,8	3,25	0,102	48,3	5,65	0,142	-242,0	10,73
0,024	224,1	2,85	0,064	201,1	3,28	0,104	-6,1	9,35	0,144	-243,5	10,75
0,026	223,3	2,86	0,066	199,3	3,31	0,106	-73,7	9,70	0,146	-244,8	10,78
0,028	222,3	2,88	0,068	197,0	3,35	0,108	-127,4	9,89	0,148	-246,0	10,79
0,030	221,5	2,89	0,070	194,9	3,39	0,110	-164,6	10,02	0,150	-247,2	10,81
0,032	220,6	2,91	0,072	193,2	3,43	0,112	-187,4	10,12	0,152	-248,4	10,83
0,034	219,6	2,93	0,074	190,4	3,47	0,114	-200,6	10,20			
0,036	218,6	2,94	0,076	187,6	3,52	0,116	-208,4	10,27			
0,038	217,6	2,96	0,078	185,0	3,57	0,118	-213,5	10,33			

Proba 4

V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH
0,030	223,2	2,88	0,054	210,6	3,10	0,078	186,6	3,50
0,032	222,3	2,89	0,056	208,9	3,13	0,080	184,1	3,55
0,034	221,4	2,91	0,058	207,7	3,15	0,082	180,8	3,60
0,036	220,4	2,93	0,060	206,1	3,18	0,084	176,1	3,66
0,038	219,4	2,94	0,062	204,6	3,21	0,086	171,5	3,72
0,040	218,4	2,96	0,064	202,9	3,24	0,088	166,1	3,79
0,042	217,3	2,98	0,066	201,1	3,27	0,090	161	3,87
0,044	216,4	3,00	0,068	198,7	3,30	0,092	153,5	3,95
0,046	215,3	3,02	0,070	196,7	3,34	0,094	143,4	4,05
0,048	214,1	3,04	0,072	194,9	3,37	0,096	126	4,17
0,050	213	3,06	0,074	192,1	3,41			
0,052	211,9	3,08	0,076	189,5	3,46			

Tabela P4.1.2. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 2** ($c = 5,1448 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 410,0$ mV; „slope factor“ = 0,9842; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,020	247,2	2,78	0,056	232,5	3,06	0,092	193,8	3,70
0,022	246,7	2,79	0,058	231,0	3,08	0,094	190,2	3,77
0,024	245,9	2,80	0,060	230,0	3,10	0,096	180,2	3,85
0,026	245,3	2,81	0,062	228,5	3,13	0,098	172,4	3,94
0,028	244,8	2,83	0,064	227,3	3,15	0,100	160,7	4,05
0,030	244,1	2,84	0,066	225,9	3,18	0,102	145,6	4,20
0,032	243,2	2,85	0,068	224,0	3,20	0,104	110,9	4,40
0,034	242,3	2,87	0,070	222,1	3,23	0,106	70,6	4,76
0,036	241,4	2,88	0,072	220,7	3,26	0,108	20,6	7,51
0,038	240,7	2,90	0,074	219,2	3,29	0,110	-19,6	8,35
0,040	239,7	2,91	0,076	217,0	3,32	0,112	-50,2	8,66
0,042	239,0	2,93	0,078	215,1	3,36	0,114	-79,7	8,87
0,044	238,3	2,95	0,080	213,7	3,40	0,116	-106,8	9,03
0,046	237,5	2,96	0,082	210,2	3,44	0,118	-131,6	9,18
0,048	236,2	2,98	0,084	207,7	3,48	0,120	-152,1	9,31
0,050	235,7	3,00	0,086	204,1	3,53	0,122	-166,9	9,43
0,052	234,4	3,02	0,088	201,9	3,58			
0,054	233,5	3,04	0,090	198,2	3,64			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,000	254,7	2,65	0,046	239,7	2,92	0,092	200,8	3,57
0,002	254,3	2,66	0,048	238,9	2,94	0,094	197,9	3,63
0,004	253,8	2,67	0,050	238,3	2,96	0,096	192,2	3,70
0,006	253,2	2,68	0,052	237,2	2,97	0,098	185,9	3,79
0,008	252,7	2,69	0,054	236,2	2,99	0,100	179,7	3,89
0,010	252,3	2,70	0,056	235,2	3,01	0,102	171,0	4,02
0,012	251,6	2,71	0,058	234,1	3,03	0,104	157,5	4,20
0,014	251,1	2,72	0,060	233,0	3,05	0,106	136,4	4,51
0,016	250,4	2,73	0,062	232,1	3,07	0,108	96,3	7,24
0,018	249,8	2,74	0,064	230,5	3,09	0,110	45,3	8,79
0,020	249,3	2,75	0,066	229,3	3,11	0,112	6,9	9,11
0,022	248,7	2,76	0,068	228,1	3,14	0,114	-26,6	9,31
0,024	248,0	2,77	0,070	226,2	3,16	0,116	-55,8	9,46
0,026	247,5	2,79	0,072	224,9	3,19	0,118	-82,1	9,59
0,028	246,8	2,80	0,074	223,2	3,21	0,120	-109,2	9,69
0,030	246,2	2,81	0,076	221,5	3,24	0,122	-132,3	9,79
0,032	245,4	2,82	0,078	219,6	3,27	0,124	-152,8	9,87
0,034	244,6	2,84	0,080	218,1	3,31	0,126	-167,1	9,95
0,036	243,8	2,85	0,082	215,7	3,34	0,128	-179,1	10,01
0,038	243,0	2,86	0,084	213,4	3,38	0,130	-187,0	10,06
0,040	242,2	2,88	0,086	211,0	3,42	0,132	-193,8	10,14
0,042	241,6	2,89	0,088	208,3	3,47	0,134	-198,2	10,20
0,044	240,7	2,91	0,090	205,1	3,51			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	255,5	2,66	0,046	239,0	2,94	0,092	193,6	3,61
0,002	254,9	2,67	0,048	238,0	2,95	0,094	189,1	3,67
0,004	254,4	2,68	0,050	237,1	2,97	0,096	181,3	3,75
0,006	253,4	2,69	0,052	236,2	2,99	0,098	172,6	3,84
0,008	252,8	2,70	0,054	235,1	3,01	0,100	160,7	3,94
0,010	252,2	2,71	0,056	234,0	3,03	0,102	142,2	4,08
0,012	251,8	2,72	0,058	232,7	3,05	0,104	103,2	4,28
0,014	251,2	2,73	0,060	231,5	3,07	0,106	58,3	4,63
0,016	250,5	2,74	0,062	230,2	3,09	0,108	20,2	8,00
0,018	249,7	2,75	0,064	228,8	3,11	0,110	-8,5	8,84
0,020	249,1	2,76	0,066	227,5	3,13	0,112	-35,8	9,13
0,022	248,4	2,77	0,068	225,6	3,16	0,114	-59,1	9,32
0,024	247,7	2,78	0,070	223,9	3,18	0,116	-85,4	9,47
0,026	247,1	2,80	0,072	222,3	3,21	0,118	-106,9	9,59
0,028	246,4	2,81	0,074	220,4	3,24	0,120	-126,4	9,69
0,030	245,7	2,82	0,076	218,5	3,27	0,122	-144,9	9,79
0,032	244,8	2,83	0,078	216,7	3,30	0,124	-158,3	9,87
0,034	244,0	2,85	0,080	214,6	3,34	0,126	-169,8	9,95
0,036	243,3	2,86	0,082	211,4	3,37	0,128	-180,5	10,02
0,038	242,5	2,88	0,084	208,6	3,41	0,130	-188,8	10,08
0,040	241,6	2,89	0,086	206,0	3,45	0,132	-195,6	10,14
0,042	240,7	2,91	0,088	202,5	3,50	0,134	-201,2	10,20
0,044	239,9	2,92	0,090	198,7	3,55	0,136	-206,4	10,25

Tabela P4.1.3. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 3** ($c = 5,4535 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 412,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0020; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	234,8	2,96	0,090	215,4	3,33	0,120	134,0	4,48
0,062	233,9	2,97	0,092	213,5	3,36	0,122	87,7	4,80
0,064	232,9	2,99	0,094	211,5	3,40	0,124	18,0	6,76
0,066	231,6	3,01	0,096	209,3	3,44	0,126	-77,1	9,03
0,068	230,7	3,03	0,098	206,9	3,49	0,128	-130,3	9,35
0,070	229,6	3,05	0,100	204,3	3,54	0,130	-149,1	9,54
0,072	228,5	3,07	0,102	201,5	3,59	0,132	-158,7	9,68
0,074	227,4	3,10	0,104	198,4	3,64	0,134	-166,6	9,79
0,076	226,1	3,12	0,106	194,9	3,70	0,136	-172,9	9,89
0,078	224,8	3,15	0,108	190,9	3,77	0,138	-178,5	9,97
0,080	223,4	3,17	0,110	186,2	3,85	0,140	-183,3	10,04
0,082	222,0	3,20	0,112	180,7	3,93	0,142	-187,7	10,10
0,084	220,5	3,23	0,114	174,2	4,03	0,144	-191,8	10,16
0,086	218,9	3,26	0,116	165,6	4,14	0,146	-195,3	10,21
0,088	217,3	3,29	0,118	153,9	4,29	0,148	-198,5	10,26

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,054	234,5	3,01	0,102	175,0	4,02	0,15	-213,8	10,60
0,056	233,4	3,03	0,104	165,5	4,15	0,152	-215,5	10,62
0,058	232,2	3,05	0,106	151,8	4,33	0,154	-217,2	10,65
0,060	231,1	3,07	0,108	124,5	4,61	0,156	-218,6	10,67
0,062	229,9	3,09	0,110	70,3	5,47	0,158	-220,1	10,69
0,064	228,6	3,12	0,112	-10,9	9,12	0,16	-221,5	10,71
0,066	227,3	3,14	0,114	-92,7	9,47	0,162	-222,7	10,73
0,068	225,9	3,17	0,116	-134,7	9,67	0,164	-223,9	10,75
0,070	224,5	3,19	0,118	-151,8	9,81	0,166	-225,1	10,77
0,072	222,9	3,22	0,120	-160,9	9,91	0,168	-226,3	10,78
0,074	221,3	3,25	0,122	-167,8	10,00	0,17	-227,3	10,80
0,076	219,7	3,28	0,124	-173,6	10,08	0,172	-228,4	10,82
0,078	217,8	3,31	0,126	-178,7	10,14	0,174	-229,4	10,83
0,080	215,9	3,35	0,128	-183,4	10,20	0,176	-230,4	10,85
0,082	213,9	3,39	0,130	-187,6	10,25	0,178	-231,3	10,86
0,084	211,7	3,43	0,132	-191,3	10,30	0,18	-232,2	10,88
0,086	209,3	3,47	0,134	-194,7	10,34	0,182	-233,2	10,89
0,088	206,6	3,51	0,136	-197,8	10,38	0,184	-233,9	10,91
0,090	203,7	3,56	0,138	-200,8	10,42	0,186	-234,7	10,92
0,092	199,8	3,62	0,140	-203,3	10,45	0,188	-235,5	10,93
0,094	196,1	3,68	0,142	-205,8	10,48	0,19	-236,3	10,94
0,096	192,3	3,75	0,144	-208,0	10,52	0,192	-237,0	10,96
0,098	187,8	3,82	0,146	-210,1	10,54			
0,100	182,0	3,91	0,148	-212,0	10,57			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,056	232,1	3,08	0,102	151,0	4,32	0,148	-206,0	10,49
0,058	230,8	3,10	0,104	133,1	4,51	0,150	-207,9	10,53
0,060	229,5	3,12	0,106	109,6	4,80	0,152	-209,6	10,56
0,062	228,1	3,15	0,108	72,6	5,75	0,154	-211,4	10,59
0,064	226,7	3,18	0,110	15,0	8,69	0,156	-213,1	10,61
0,066	225,3	3,21	0,112	-54,6	9,05	0,158	-214,6	10,64
0,068	223,6	3,24	0,114	-111,1	9,27	0,160	-216,1	10,66
0,070	222,0	3,27	0,116	-140,0	9,43	0,162	-217,4	10,69
0,072	220,2	3,30	0,118	-152,4	9,56	0,164	-218,8	10,71
0,074	218,3	3,34	0,120	-160,0	9,67	0,166	-220,0	10,73
0,076	216,3	3,37	0,122	-165,7	9,77	0,168	-221,2	10,75
0,078	214,3	3,41	0,124	-170,0	9,85	0,170	-222,4	10,77
0,080	211,9	3,46	0,126	-174,5	9,94	0,172	-223,5	10,79
0,082	208,9	3,50	0,128	-178,4	10,01	0,174	-224,6	10,81
0,084	206,6	3,55	0,130	-182,2	10,08	0,176	-225,6	10,82
0,086	203,6	3,61	0,132	-185,6	10,14	0,178	-226,5	10,84
0,088	199,8	3,66	0,134	-188,7	10,20	0,180	-227,5	10,86
0,090	196,6	3,73	0,136	-191,7	10,25	0,182	-228,4	10,87
0,092	192,1	3,80	0,138	-194,6	10,30	0,184	-229,3	10,89
0,094	187,4	3,87	0,140	-197,1	10,34	0,186	-230,2	10,90
0,096	181,2	3,96	0,142	-199,6	10,38	0,188	-231,0	10,91
0,098	173,8	4,06	0,144	-202,0	10,42	0,190	-231,8	10,93
0,100	164,4	4,18	0,146	-204,0	10,46	0,192	-232,7	10,94

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,058	233,5	3,07	0,112	-78,5	9,47	0,166	-223,6	10,78
0,060	232,2	3,09	0,114	-126,8	9,66	0,168	-224,9	10,80
0,062	231,0	3,11	0,116	-146,9	9,80	0,170	-225,8	10,82
0,064	229,7	3,13	0,118	-156,6	9,91	0,172	-226,8	10,83
0,066	228,3	3,16	0,120	-164,0	10,00	0,174	-227,7	10,85
0,068	226,7	3,19	0,122	-169,8	10,07	0,176	-228,7	10,86
0,070	225,2	3,21	0,124	-175,2	10,14	0,178	-229,6	10,88
0,072	223,6	3,24	0,126	-179,9	10,19	0,180	-230,5	10,89
0,074	221,9	3,27	0,128	-184,0	10,25	0,182	-231,3	10,90
0,076	220,1	3,31	0,130	-187,8	10,29	0,184	-232,2	10,92
0,078	218,1	3,34	0,132	-191,3	10,34	0,186	-233,0	10,93
0,080	216,0	3,38	0,134	-194,5	10,38	0,188	-233,8	10,94
0,082	213,8	3,42	0,136	-197,5	10,41	0,190	-234,5	10,96
0,084	211,3	3,46	0,138	-200,1	10,45	0,192	-235,2	10,97
0,086	208,7	3,50	0,140	-202,6	10,48	0,194	-235,9	10,98
0,088	205,8	3,55	0,142	-204,8	10,51	0,196	-236,6	10,99
0,090	202,6	3,61	0,144	-207,0	10,54	0,198	-237,2	11,00
0,092	198,9	3,67	0,146	-209,0	10,57	0,200	-237,9	11,01
0,094	194,8	3,73	0,148	-210,8	10,59	0,202	-238,5	11,02
0,096	189,9	3,81	0,150	-212,6	10,62	0,204	-239,1	11,03
0,098	184,0	3,90	0,152	-214,2	10,64	0,206	-239,7	11,04
0,100	176,7	4,00	0,154	-215,8	10,67	0,208	-240,3	11,05
0,102	167,1	4,13	0,156	-217,2	10,69	0,210	-241,0	11,06
0,104	153,6	4,31	0,158	-218,6	10,71	0,212	-241,5	11,07
0,106	128,1	4,60	0,160	-220,0	10,73	0,214	-242,1	11,08
0,108	75,0	5,53	0,162	-221,2	10,75	0,216	-242,6	11,09
0,110	2,0	9,13	0,164	-222,4	10,76	0,218	-243,2	11,10

Tabela P4.1.4. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 4** ($c = 5,3506 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 412,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0020; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,088	214,7	3,43	0,106	190,8	4,03	0,124	-1,9	8,70
0,090	212,8	3,48	0,108	186,1	4,13	0,126	-38,4	9,03
0,092	210,8	3,53	0,110	180,5	4,23	0,128	-67,4	9,24
0,094	209,0	3,59	0,112	172,8	4,35	0,130	-93,7	9,39
0,096	206,3	3,65	0,114	165,3	4,48	0,132	-116,4	9,52
0,098	203,9	3,71	0,116	153,6	4,64	0,134	-133,7	9,63
0,100	200,9	3,78	0,118	134,5	4,85	0,136	-146,6	9,72
0,102	197,9	3,86	0,120	99,6	5,18	0,138	-157,0	9,81
0,104	194,7	3,94	0,122	48,9	6,85	0,140	-164,8	9,89

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,088	218,8	3,37	0,110	187,8	4,08	0,132	-59,6	9,51
0,090	217,1	3,41	0,112	182,4	4,18	0,134	-86,3	9,64
0,092	215,2	3,46	0,114	176,2	4,29	0,136	-109,9	9,75
0,094	213,2	3,51	0,116	168,0	4,42	0,138	-129,9	9,84
0,096	210,9	3,56	0,118	158,1	4,56	0,140	-145,0	9,92
0,098	208,6	3,62	0,120	141,2	4,74	0,142	-156,2	9,99
0,100	206,0	3,68	0,122	107,3	4,99	0,144	-165,3	10,06
0,102	203,1	3,75	0,124	73,2	5,47	0,146	-172,7	10,12
0,104	199,8	3,83	0,126	32,1	8,57	0,148	-178,6	10,17
0,106	195,9	3,91	0,128	-2,7	9,10	0,150	-183,8	10,22
0,108	192,4	3,99	0,130	-32,2	9,35			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,090	216,0	3,46	0,112	174,1	4,26	0,134	-133,8	10,00
0,092	213,3	3,50	0,114	165,1	4,39	0,136	-146,2	10,08
0,094	211,6	3,56	0,116	151,2	4,55	0,138	-155,2	10,14
0,096	209,2	3,61	0,118	130,6	4,75	0,140	-162,4	10,20
0,098	206,7	3,67	0,120	93,8	5,08	0,142	-169,0	10,25
0,100	203,5	3,74	0,122	49,3	6,96	0,144	-175,2	10,29
0,102	200,1	3,81	0,124	7,2	9,19	0,146	-179,9	10,33
0,104	196,4	3,88	0,126	-29,3	9,50	0,148	-184,6	10,37
0,106	191,9	3,96	0,128	-61,9	9,68	0,150	-188,8	10,41
0,108	187,1	4,05	0,130	-90,9	9,81	0,152	-192,6	10,44
0,110	181,4	4,15	0,132	-113,0	9,92			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,090	216,2	3,46	0,110	178,6	4,17	0,130	-91,2	9,53
0,092	214,0	3,51	0,112	170,7	4,28	0,132	-113,4	9,65
0,094	211,6	3,56	0,114	159,2	4,41	0,134	-130,9	9,75
0,096	209,0	3,62	0,116	142,9	4,57	0,136	-145,1	9,84
0,098	206,1	3,68	0,118	108,5	4,77	0,138	-155,1	9,91
0,100	202,9	3,75	0,120	68,5	5,10	0,140	-163,3	9,99
0,102	199,2	3,82	0,122	26,9	6,86	0,142	-170,2	10,05
0,104	195,3	3,90	0,124	-10,1	8,86	0,144	-176,1	10,11
0,106	190,6	3,98	0,126	-39,8	9,18			
0,108	185,1	4,07	0,128	-67,3	9,38			

Tabela P4.1.5. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 5** ($c = 6,5496 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 410,0$ mV; „slope factor“ = 0,9842; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,020	242,7	2,88	0,044	229,9	3,09	0,068	207,9	3,44
0,022	241,9	2,89	0,046	229,1	3,11	0,070	205,1	3,48
0,024	240,9	2,91	0,048	227,5	3,14	0,072	202,1	3,52
0,026	240,0	2,92	0,050	226,3	3,16	0,074	198,9	3,57
0,028	239,2	2,94	0,052	224,5	3,19	0,076	195,0	3,62
0,030	238,2	2,96	0,054	223,1	3,21	0,078	190,5	3,68
0,032	237,2	2,97	0,056	221,4	3,24	0,080	185,6	3,74
0,034	236,2	2,99	0,058	219,4	3,27	0,082	180,2	3,81
0,036	234,9	3,01	0,060	217,6	3,30	0,084	172,2	3,89
0,038	233,7	3,03	0,062	215,7	3,33	0,086	163,2	3,98
0,040	232,5	3,05	0,064	213,3	3,36	0,088	150,2	4,09
0,042	231,5	3,07	0,066	210,6	3,40			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,020	239,5	2,91	0,044	227,0	3,14	0,068	204,6	3,54
0,022	238,7	2,92	0,046	225,6	3,17	0,070	201,6	3,58
0,024	237,7	2,94	0,048	224,5	3,19	0,072	198,7	3,64
0,026	236,8	2,96	0,050	223,1	3,22	0,074	195,2	3,69
0,028	235,8	2,97	0,052	221,6	3,25	0,076	191,0	3,75
0,030	234,7	2,99	0,054	220,1	3,28	0,078	187,3	3,81
0,032	233,7	3,01	0,056	218,2	3,31	0,080	182,3	3,89
0,034	232,6	3,03	0,058	216,4	3,34	0,082	175,2	3,97
0,036	231,5	3,05	0,060	214,6	3,38	0,084	168,7	4,06
0,038	230,6	3,07	0,062	212,5	3,41	0,086	159,4	4,17
0,040	229,2	3,09	0,064	210,1	3,45			
0,042	228,1	3,12	0,066	207,9	3,49			

Proba 3

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,022	242,9	2,88	0,044	231,1	3,07	0,066	211,7	3,37
0,024	242,2	2,90	0,046	229,8	3,10	0,068	208,3	3,41
0,026	241,3	2,91	0,048	228,7	3,12	0,070	205,4	3,45
0,028	240,4	2,93	0,050	227,1	3,14	0,072	202,3	3,49
0,030	239,4	2,94	0,052	225,4	3,17	0,074	198,9	3,53
0,032	238,4	2,96	0,054	224,0	3,19	0,076	194,7	3,58
0,034	237,3	2,98	0,056	222,3	3,22	0,078	190,2	3,63
0,036	236,0	3,00	0,058	220,4	3,25	0,080	185,0	3,69
0,038	234,7	3,02	0,060	218,4	3,27	0,082	178,8	3,75
0,040	233,6	3,03	0,062	216,2	3,31			
0,042	232,4	3,05	0,064	214,1	3,34			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,020	244,0	2,87	0,042	232,3	3,06	0,064	213,2	3,34
0,022	243,1	2,89	0,044	230,9	3,08	0,066	210,5	3,38
0,024	242,2	2,90	0,046	229,6	3,10	0,068	208,4	3,41
0,026	241,2	2,92	0,048	228,1	3,12	0,070	205,5	3,45
0,028	240,2	2,93	0,050	226,8	3,15	0,072	202,3	3,50
0,030	239,3	2,95	0,052	225,0	3,17	0,074	199,1	3,54
0,032	238,1	2,96	0,054	223,4	3,20	0,076	195,4	3,59
0,034	237,1	2,98	0,056	221,4	3,22	0,078	190,4	3,64
0,036	235,9	3,00	0,058	219,7	3,25	0,080	185,4	3,70
0,038	234,7	3,02	0,060	217,5	3,28			
0,040	233,5	3,04	0,062	215,4	3,31			

Tabela P4.1.6. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 6** ($c = 5,4060 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 414,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9909; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,020	249,5	2,80	0,046	238,3	3,00	0,072	219,5	3,32
0,022	248,8	2,81	0,048	237,3	3,01	0,074	217,5	3,35
0,024	248,1	2,82	0,050	236,3	3,03	0,076	215,1	3,39
0,026	247,4	2,84	0,052	235,1	3,05	0,078	212,6	3,43
0,028	246,4	2,85	0,054	233,9	3,08	0,080	209,9	3,47
0,030	245,8	2,87	0,056	232,6	3,10	0,082	206,8	3,52
0,032	244,9	2,88	0,058	231,2	3,12	0,084	203,4	3,57
0,034	244,0	2,89	0,060	229,7	3,15	0,086	199,5	3,62
0,036	243,1	2,91	0,062	228,4	3,17	0,088	195,1	3,68
0,038	242,2	2,93	0,064	226,8	3,20	0,090	189,7	3,75
0,040	241,3	2,94	0,066	224,8	3,22	0,092	183,6	3,82
0,042	240,4	2,96	0,068	223,4	3,25	0,094	175,6	3,91
0,044	239,3	2,98	0,070	221,5	3,29	0,096	164,7	4,01

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,020	251,2	2,78	0,046	240,1	2,97	0,072	222,1	3,26
0,022	250,4	2,79	0,048	239,3	2,98	0,074	220,2	3,29
0,024	249,7	2,80	0,050	238,1	3,00	0,076	217,9	3,33
0,026	248,9	2,82	0,052	237,0	3,02	0,078	215,6	3,36
0,028	248,2	2,83	0,054	235,9	3,04	0,080	212,9	3,40
0,030	247,4	2,84	0,056	234,6	3,06	0,082	210,3	3,44
0,032	246,6	2,86	0,058	233,3	3,08	0,084	207,1	3,48
0,034	245,6	2,87	0,060	231,9	3,11	0,086	203,7	3,53
0,036	244,9	2,89	0,062	230,6	3,13	0,088	199,7	3,58
0,038	244,0	2,90	0,064	229,1	3,15	0,090	195,2	3,64
0,040	243,1	2,92	0,066	227,4	3,18	0,092	189,0	3,70
0,042	242,1	2,93	0,068	225,8	3,21	0,094	183,8	3,77
0,044	241,1	2,95	0,070	224,0	3,23	0,096	175,5	3,86

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH
0,020	252,0	2,78	0,048	240,2	2,99	0,076	218,0	3,34
0,022	251,4	2,79	0,050	239,1	3,01	0,078	215,4	3,37
0,024	250,7	2,81	0,052	238,0	3,03	0,080	213,4	3,41
0,026	249,7	2,82	0,054	236,6	3,05	0,082	209,8	3,45
0,028	248,9	2,83	0,056	235,3	3,07	0,084	206,7	3,50
0,030	248,2	2,85	0,058	234,0	3,09	0,086	203,0	3,54
0,032	247,4	2,86	0,060	232,4	3,11	0,088	199,1	3,60
0,034	246,7	2,88	0,062	231,2	3,14	0,090	193,7	3,65
0,036	245,6	2,89	0,064	229,6	3,16	0,092	188,1	3,72
0,038	244,8	2,91	0,066	228,0	3,19	0,094	179,9	3,79
0,040	243,9	2,92	0,068	226,2	3,21	0,096	172,2	3,88
0,042	242,9	2,94	0,070	224,6	3,24	0,098	156,8	3,98
0,044	242,1	2,95	0,072	222,6	3,27	0,100	135,8	4,10
0,046	241,0	2,97	0,074	220,4	3,30			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH
0,020	248,1	2,81	0,046	236,9	3,01	0,072	218,2	3,35
0,022	247,4	2,82	0,048	236,1	3,03	0,074	216,2	3,39
0,024	246,7	2,84	0,050	234,9	3,05	0,076	213,9	3,43
0,026	245,9	2,85	0,052	233,8	3,08	0,078	211,4	3,47
0,028	245,1	2,87	0,054	232,6	3,10	0,080	208,7	3,52
0,030	244,3	2,88	0,056	231,2	3,12	0,082	205,6	3,57
0,032	243,6	2,90	0,058	229,6	3,15	0,084	202,3	3,62
0,034	242,5	2,91	0,060	228,2	3,17	0,086	198,5	3,68
0,036	241,8	2,93	0,062	227,2	3,20	0,088	194,1	3,75
0,038	240,8	2,94	0,064	225,5	3,23	0,090	188,9	3,82
0,040	240,0	2,96	0,066	223,8	3,25	0,092	182,7	3,91
0,042	239,0	2,98	0,068	222,0	3,29	0,094	175,2	4,01
0,044	238,0	3,00	0,070	220,2	3,32			

Tabela P4.1.7. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 8** ($c = 5,6157 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0$ mV; „slope factor“ = 0,9976; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm^3)	E (mV)	pH
0,000	240,2	2,53	0,048	228,4	2,74	0,096	208,1	3,16	0,144	65,3	5,34
0,002	239,7	2,53	0,050	227,9	2,75	0,098	206,9	3,18	0,146	18,0	6,72
0,004	239,3	2,54	0,052	227,3	2,76	0,100	205,4	3,22	0,148	-43,1	9,41
0,006	238,8	2,55	0,054	226,6	2,78	0,102	204,4	3,25	0,150	-103,4	9,72
0,008	238,4	2,56	0,056	226,0	2,79	0,104	203,0	3,28	0,152	-148,3	9,90
0,010	238,0	2,56	0,058	225,2	2,80	0,106	201,4	3,32	0,154	-179,4	10,03
0,012	237,6	2,57	0,060	224,6	2,82	0,108	199,8	3,36	0,156	-196,7	10,13
0,014	237,1	2,58	0,062	224,0	2,83	0,110	197,6	3,41	0,158	-206,0	10,21
0,016	236,6	2,59	0,064	223,3	2,84	0,112	196,1	3,45	0,160	-212,5	10,27
0,018	236,2	2,60	0,066	222,5	2,86	0,114	194,1	3,51	0,162	-215,9	10,33
0,020	235,7	2,61	0,068	221,6	2,87	0,116	192,0	3,56	0,164	-219,1	10,38
0,022	235,3	2,61	0,070	220,8	2,89	0,118	189,6	3,63	0,166	-222,2	10,43
0,024	234,8	2,62	0,072	220,0	2,90	0,120	187,2	3,69	0,168	-225,2	10,47
0,026	234,3	2,63	0,074	219,2	2,92	0,122	184,5	3,77	0,170	-227,5	10,51
0,028	233,8	2,64	0,076	218,4	2,94	0,124	181,4	3,85	0,172	-229,8	10,54
0,030	233,3	2,65	0,078	217,5	2,96	0,126	177,9	3,94	0,174	-231,6	10,57
0,032	232,8	2,66	0,080	216,7	2,97	0,128	173,3	4,04	0,176	-233,8	10,60
0,034	232,3	2,67	0,082	215,7	2,99	0,130	169,4	4,14	0,178	-235,6	10,63
0,036	231,7	2,68	0,084	214,7	3,01	0,132	163,2	4,25	0,180	-237,2	10,66
0,038	231,2	2,69	0,086	213,7	3,03	0,134	157,5	4,37	0,182	-238,8	10,68
0,040	230,7	2,70	0,088	212,9	3,06	0,136	147,4	4,49	0,184	-240,3	10,71
0,042	230,1	2,71	0,090	211,8	3,08	0,138	137,5	4,64			
0,044	229,5	2,72	0,092	210,7	3,10	0,140	120,2	4,80			
0,046	229,1	2,73	0,094	209,6	3,13	0,142	96,0	5,01			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,000	240,2	2,53	0,046	228,6	2,72	0,092	209,5	3,06	0,138	114,7	4,168
0,002	239,8	2,53	0,048	227,9	2,73	0,094	208,4	3,08	0,140	91,6	4,35
0,004	239,4	2,54	0,050	227,3	2,75	0,096	206,9	3,10	0,142	60,3	4,66
0,006	238,9	2,55	0,052	226,7	2,76	0,098	205,5	3,13	0,144	9,0	6,44
0,008	238,5	2,56	0,054	226,1	2,77	0,100	204,1	3,15	0,146	-59,4	9,42
0,010	238,1	2,56	0,056	225,4	2,78	0,102	202,9	3,18	0,148	-124,5	9,73
0,012	237,6	2,57	0,058	224,7	2,79	0,104	201,4	3,20	0,150	-170	9,91
0,014	237,1	2,58	0,060	224,0	2,80	0,106	199,8	3,23	0,152	-190	10,03
0,016	236,7	2,59	0,062	223,2	2,82	0,108	198,0	3,26	0,154	-201,5	10,13
0,018	236,1	2,59	0,064	222,5	2,83	0,110	196,1	3,29	0,156	-209,1	10,21
0,020	235,6	2,60	0,066	221,7	2,84	0,112	194,2	3,32	0,158	-214,0	10,28
0,022	235,1	2,61	0,068	220,8	2,86	0,114	192,1	3,36	0,160	-217,6	10,33
0,024	234,6	2,62	0,070	220,0	2,87	0,116	189,7	3,39	0,162	-221,0	10,38
0,026	234,1	2,63	0,072	219,2	2,89	0,118	187,1	3,43	0,164	-223,8	10,43
0,028	233,5	2,64	0,074	218,3	2,90	0,120	183,7	3,48	0,166	-226,7	10,47
0,030	233,1	2,65	0,076	217,5	2,92	0,122	181,2	3,52	0,168	-229,3	10,51
0,032	232,5	2,65	0,078	216,5	2,93	0,124	177,9	3,57	0,170	-231,5	10,54
0,034	232,0	2,66	0,080	215,6	2,95	0,126	173,8	3,63	0,172	-233,1	10,58
0,036	231,5	2,67	0,082	214,7	2,97	0,128	168,3	3,69	0,174	-235,3	10,60
0,038	230,9	2,68	0,084	213,7	2,98	0,130	163,0	3,75	0,176	-237,1	10,63
0,040	230,3	2,69	0,086	212,6	3,00	0,132	157,1	3,83	0,178	-238,4	10,66
0,042	229,8	2,70	0,088	211,6	3,02	0,134	148,6	3,92	0,180	-240,0	10,68
0,044	229,1	2,71	0,090	210,6	3,04	0,136	134,4	4,03	0,182	-241,7	10,71

Proba 3

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,000	242,6	2,50	0,048	230,6	2,69	0,096	211,3	3,02	0,144	126,8	4,02
0,002	242,3	2,51	0,050	230,1	2,70	0,098	210,2	3,04	0,146	105,6	4,16
0,004	241,8	2,51	0,052	229,4	2,71	0,100	209,0	3,06	0,148	77,5	4,36
0,006	241,3	2,52	0,054	228,8	2,72	0,102	207,9	3,08	0,150	38,2	4,70
0,008	240,8	2,53	0,056	228,2	2,73	0,104	206,6	3,10	0,152	-16,8	8,53
0,010	240,4	2,53	0,058	227,5	2,75	0,106	205,3	3,12	0,154	-80,7	9,48
0,012	240,0	2,54	0,060	226,8	2,76	0,108	203,8	3,15	0,156	-134,2	9,76
0,014	239,5	2,55	0,062	226,2	2,77	0,110	202,2	3,17	0,158	-168,3	9,93
0,016	239,0	2,56	0,064	225,5	2,78	0,112	200,6	3,20	0,160	-189,8	10,05
0,018	238,5	2,56	0,066	224,7	2,79	0,114	198,9	3,22	0,162	-201,5	10,14
0,020	238,0	2,57	0,068	223,9	2,80	0,116	197,0	3,25	0,164	-208,8	10,22
0,022	237,6	2,58	0,070	223,2	2,82	0,118	194,7	3,28	0,166	-214,0	10,28
0,024	237,2	2,59	0,072	222,5	2,83	0,120	192,9	3,32	0,168	-218,3	10,34
0,026	236,7	2,60	0,074	221,7	2,84	0,122	190,7	3,35	0,170	-221,6	10,39
0,028	236,2	2,60	0,076	220,8	2,86	0,124	188,2	3,39	0,172	-224,1	10,43
0,030	235,7	2,61	0,078	220,0	2,87	0,126	185,6	3,43	0,174	-226,9	10,48
0,032	235,1	2,62	0,080	219,1	2,88	0,128	182,5	3,47	0,176	-229,3	10,51
0,034	234,6	2,63	0,082	218,3	2,90	0,130	178,7	3,51	0,178	-231,6	10,55
0,036	234,0	2,64	0,084	217,4	2,91	0,132	174,7	3,56	0,180	-233,3	10,58
0,038	233,4	2,65	0,086	216,5	2,93	0,134	171,1	3,62	0,182	-235,4	10,61
0,040	232,9	2,66	0,088	215,7	2,95	0,136	165,8	3,68	0,184	-237,2	10,64
0,042	232,3	2,66	0,090	214,7	2,96	0,138	159,8	3,74	0,186	-238,8	10,66
0,044	231,7	2,67	0,092	213,5	2,98	0,140	152,7	3,82	0,188	-240,1	10,69
0,046	231,0	2,68	0,094	212,7	3,00	0,142	141,9	3,91	0,190	-241,6	10,71

Tabela P4.1.8. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH II** ($c = 4,7988 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 416,0$ mV; „slope factor“ = 1,0027; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,030	237,8	2,97	0,050	226,2	3,19	0,070	205,9	3,58
0,032	236,8	2,99	0,052	224,7	3,22	0,072	203,0	3,64
0,034	235,8	3,01	0,054	223,2	3,25	0,074	199,4	3,70
0,036	234,9	3,03	0,056	221,5	3,28	0,076	195,4	3,77
0,038	233,6	3,05	0,058	219,7	3,32	0,078	190,9	3,84
0,040	232,7	3,07	0,060	217,8	3,35	0,080	185,2	3,93
0,042	231,5	3,09	0,062	215,8	3,39	0,082	178,3	4,04
0,044	230,3	3,11	0,064	213,7	3,44	0,084	169,0	4,16
0,046	228,9	3,14	0,066	211,4	3,48	0,086	155,7	4,32
0,048	227,6	3,17	0,068	208,7	3,53			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,038	237,2	2,99	0,058	224,4	3,23	0,078	200,6	3,65
0,040	236,1	3,01	0,060	222,6	3,26	0,080	196,4	3,71
0,042	235,0	3,03	0,062	221,0	3,29	0,082	191,9	3,78
0,044	233,8	3,05	0,064	219,1	3,33	0,084	187,0	3,87
0,046	232,6	3,08	0,066	217,0	3,36	0,086	179,2	3,96
0,048	231,3	3,10	0,068	214,9	3,40	0,088	170,1	4,07
0,050	230,1	3,12	0,070	212,5	3,45	0,090	156,8	4,21
0,052	228,7	3,15	0,072	210,0	3,49	0,092	130,7	4,40
0,054	227,4	3,17	0,074	207,3	3,54			
0,056	226,0	3,20	0,076	204,2	3,59			

Proba 3

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,038	239,6	3,05	0,070	210,7	3,58	0,102	-189,2	10,22
0,040	238,5	3,07	0,072	207,4	3,64	0,104	-193,0	10,29
0,042	237,1	3,10	0,074	203,7	3,71	0,106	-196,4	10,35
0,044	236,0	3,12	0,076	199,4	3,78	0,108	-199,4	10,40
0,046	234,7	3,14	0,078	194,2	3,86	0,110	-202,0	10,44
0,048	233,3	3,17	0,080	187,9	3,95	0,112	-204,4	10,48
0,050	231,9	3,20	0,082	178,1	4,06	0,114	-206,5	10,52
0,052	230,3	3,23	0,084	167,7	4,20	0,116	-208,5	10,56
0,054	228,7	3,26	0,086	148,8	4,40	0,118	-210,3	10,59
0,056	227,0	3,29	0,088	104,3	4,72	0,120	-212,1	10,62
0,058	225,1	3,32	0,090	10,3	8,06	0,122	-213,7	10,64
0,060	222,8	3,36	0,092	-106,8	9,46	0,124	-215,1	10,67
0,062	220,7	3,40	0,094	-158,1	9,75	0,126	-216,6	10,70
0,064	218,5	3,44	0,096	-171,6	9,93	0,128	-217,9	10,72
0,066	216,0	3,48	0,098	-178,9	10,05			
0,068	213,7	3,53	0,100	-184,6	10,14			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,030	243,8	2,97	0,064	218,5	3,45	0,098	-178,9	10,04
0,032	242,8	2,99	0,066	216,0	3,49	0,100	-184,6	10,14
0,034	241,8	3,01	0,068	213,7	3,54	0,102	-189,2	10,22
0,036	240,7	3,03	0,070	210,7	3,59	0,104	-193,0	10,29
0,038	239,6	3,05	0,072	207,4	3,65	0,106	-196,4	10,34
0,040	238,5	3,08	0,074	203,7	3,72	0,108	-199,4	10,39
0,042	237,1	3,10	0,076	199,4	3,79	0,110	-202,0	10,44
0,044	236,0	3,12	0,078	194,2	3,87	0,112	-204,4	10,48
0,046	234,7	3,15	0,080	187,9	3,96	0,114	-206,5	10,52
0,048	233,3	3,17	0,082	178,1	4,08	0,116	-208,5	10,55
0,050	231,9	3,20	0,084	167,7	4,22	0,118	-210,3	10,59
0,052	230,3	3,23	0,086	148,8	4,41	0,120	-212,1	10,62
0,054	228,7	3,26	0,088	104,3	4,72	0,122	-213,7	10,64
0,056	227,0	3,29	0,090	10,3	6,67	0,124	-215,1	10,67
0,058	225,1	3,33	0,092	-106,8	9,44	0,126	-216,6	10,69
0,060	222,8	3,37	0,094	-158,1	9,74	0,128	-217,9	10,72
0,062	220,7	3,41	0,096	-171,6	9,92			

Tabela P4.1.9. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 12** ($c = 5,4708 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 397,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0003; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,058	210,8	3,04	0,076	198,4	3,28	0,094	176,7	3,70
0,060	209,5	3,06	0,078	196,5	3,32	0,096	173,1	3,76
0,062	208,3	3,09	0,080	194,6	3,35	0,098	168,8	3,83
0,064	207,2	3,11	0,082	192,7	3,39	0,100	164,0	3,91
0,066	206,1	3,13	0,084	190,6	3,43	0,102	158,3	3,99
0,068	204,8	3,16	0,086	188,3	3,48	0,104	151,1	4,08
0,070	203,5	3,19	0,088	185,8	3,53	0,106	141,7	4,19
0,072	201,4	3,22	0,090	183,2	3,58	0,108	129,1	4,31
0,074	199,9	3,25	0,092	180,1	3,64			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,054	204,6	3,21	0,070	189,3	3,52	0,086	157,5	4,07
0,056	203,1	3,24	0,072	186,8	3,57	0,088	150,1	4,17
0,058	201,4	3,27	0,074	184,0	3,63	0,090	140,9	4,29
0,060	199,7	3,31	0,076	180,8	3,69	0,092	128,6	4,43
0,062	197,9	3,35	0,078	177,3	3,75	0,094	114,2	4,61
0,064	196,0	3,38	0,080	173,3	3,82	0,096	98,9	4,87
0,066	193,9	3,43	0,082	168,9	3,90			
0,068	191,7	3,47	0,084	163,8	3,98			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,058	207,0	3,17	0,074	193,0	3,45	0,090	167,0	3,93
0,060	205,6	3,20	0,076	190,6	3,50	0,092	160,1	4,02
0,062	204,2	3,23	0,078	188,1	3,55	0,094	154,3	4,12
0,064	202,7	3,26	0,080	185,3	3,60	0,096	143,2	4,23
0,066	200,7	3,30	0,082	182,5	3,65	0,098	128,8	4,37
0,068	198,9	3,33	0,084	179,2	3,72	0,100	108,3	4,54
0,070	197,0	3,37	0,086	175,4	3,78			
0,072	195,1	3,41	0,088	171,0	3,85			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,042	214,7	3,02	0,062	202,1	3,28	0,082	178,1	3,76
0,044	213,7	3,04	0,064	200,5	3,32	0,084	174,2	3,83
0,046	212,6	3,06	0,066	198,7	3,36	0,086	170,6	3,91
0,048	211,6	3,09	0,068	196,5	3,40	0,088	165,6	3,99
0,050	210,5	3,11	0,070	194,4	3,44	0,090	158,3	4,09
0,052	209,3	3,14	0,072	192,7	3,48	0,092	150,4	4,19
0,054	208,0	3,16	0,074	190,0	3,53	0,094	142,1	4,32
0,056	206,6	3,19	0,076	187,3	3,58	0,096	126,1	4,47
0,058	205,1	3,22	0,078	184,6	3,64			
0,060	203,7	3,25	0,080	182,0	3,70			

Tabela P4.1.10. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 13** ($c = 5,8428 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9976; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,062	204,0	3,26	0,076	190,5	3,54	0,090	166,3	3,99
0,064	202,5	3,30	0,078	188,1	3,59	0,092	160,3	4,08
0,066	200,8	3,33	0,080	185,6	3,64	0,094	152,8	4,19
0,068	198,9	3,37	0,082	182,3	3,70	0,096	143,5	4,32
0,070	196,9	3,41	0,084	179,5	3,76	0,098	125,9	4,49
0,072	195,4	3,45	0,086	174,8	3,83			
0,074	193,3	3,49	0,088	171,2	3,90			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,034	220,7	2,95	0,056	209,8	3,18	0,078	191,0	3,59
0,036	219,9	2,97	0,058	208,3	3,21	0,080	188,9	3,65
0,038	218,9	2,98	0,060	207,1	3,24	0,082	186,0	3,71
0,040	218,2	3,00	0,062	205,8	3,27	0,084	182,9	3,77
0,042	217,2	3,02	0,064	204,3	3,30	0,086	180,1	3,84
0,044	216,2	3,04	0,066	202,9	3,34	0,088	175,8	3,92
0,046	215,2	3,06	0,068	201,0	3,37	0,090	172,3	4,00
0,048	214,3	3,09	0,070	199,1	3,41	0,092	167,9	4,11
0,050	213,3	3,11	0,072	197,6	3,45	0,094	162,3	4,23
0,052	212,2	3,13	0,074	195,4	3,50	0,096	154,1	4,38
0,054	211	3,163	0,076	193,2	3,548	0,098	145,2	4,611

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,020	225,4	2,83	0,046	212,9	3,06	0,072	191,3	3,43
0,022	224,5	2,85	0,048	211,5	3,08	0,074	188,2	3,48
0,024	223,8	2,86	0,050	210,4	3,10	0,076	185,3	3,52
0,026	222,8	2,88	0,052	209,4	3,12	0,078	182,0	3,57
0,028	222,1	2,89	0,054	208,0	3,15	0,080	178,4	3,62
0,030	221,2	2,91	0,056	206,5	3,17	0,082	175,3	3,68
0,032	220,1	2,92	0,058	205,0	3,20	0,084	170,3	3,74
0,034	219,2	2,94	0,060	203,3	3,23	0,086	164,1	3,80
0,036	218,1	2,96	0,062	201,7	3,26	0,088	157,4	3,88
0,038	217,2	2,98	0,064	199,9	3,29	0,090	149,8	3,96
0,040	216,1	3,00	0,066	197,8	3,32	0,092	139,3	4,06
0,042	215,2	3,01	0,068	195,4	3,36			
0,044	214,1	3,03	0,070	193,2	3,39			

Tabela P4.1.11. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 15** ($c = 5,3552 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 395,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0054; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	234,5	2,70	0,032	222,1	2,91	0,064	202,1	3,25
0,002	233,9	2,71	0,034	221,1	2,92	0,066	199,9	3,28
0,004	233,2	2,72	0,036	220,3	2,94	0,068	197,8	3,31
0,006	232,4	2,74	0,038	219,1	2,95	0,070	195,6	3,34
0,008	231,6	2,75	0,040	218,1	2,97	0,072	193,2	3,38
0,010	230,9	2,76	0,042	217,0	2,99	0,074	190,7	3,42
0,012	230,2	2,77	0,044	216,0	3,01	0,076	188,0	3,46
0,014	229,5	2,78	0,046	214,9	3,03	0,078	184,7	3,50
0,016	228,6	2,79	0,048	213,7	3,05	0,080	181,4	3,55
0,018	227,8	2,81	0,050	212,5	3,07	0,082	177,4	3,60
0,020	227,0	2,82	0,052	211,4	3,09	0,084	172,9	3,66
0,022	226,2	2,83	0,054	210,0	3,11	0,086	167,5	3,73
0,024	225,3	2,85	0,056	208,6	3,14	0,088	162,3	3,80
0,026	224,4	2,86	0,058	206,8	3,16	0,090	154,4	3,88
0,028	223,5	2,88	0,060	205,4	3,19			
0,030	222,7	2,89	0,062	203,8	3,22			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	235,5	2,66	0,034	224,9	2,86	0,068	205,9	3,19
0,002	235,6	2,67	0,036	224,1	2,87	0,070	204,1	3,22
0,004	234,9	2,68	0,038	223,3	2,89	0,072	202,3	3,25
0,006	234,4	2,69	0,040	222,3	2,90	0,074	200,4	3,28
0,008	233,9	2,70	0,042	221,5	2,92	0,076	198,3	3,31
0,010	233,3	2,71	0,044	220,5	2,94	0,078	196,2	3,34
0,012	232,6	2,72	0,046	219,2	2,95	0,080	193,8	3,38
0,014	232,0	2,73	0,048	218,3	2,97	0,082	191,3	3,42
0,016	231,5	2,75	0,050	217,9	2,99	0,084	188,6	3,46
0,018	230,7	2,76	0,052	216,7	3,01	0,086	185,5	3,50
0,020	230,0	2,77	0,054	215,5	3,03	0,088	182,0	3,55
0,022	229,3	2,78	0,056	214,1	3,05	0,090	178,2	3,61
0,024	228,5	2,79	0,058	212,7	3,07	0,092	174,4	3,66
0,026	228,0	2,81	0,060	211,7	3,09	0,094	169,3	3,73
0,028	227,2	2,82	0,062	210,1	3,11	0,096	162,5	3,80
0,030	226,4	2,83	0,064	208,9	3,14	0,098	155,3	3,88
0,032	225,8	2,85	0,066	207,6	3,16	0,100	145,0	3,97

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,018	228,7	2,79	0,046	216,5	3,00	0,074	195,4	3,36
0,020	228,0	2,80	0,048	215,4	3,02	0,076	193,0	3,39
0,022	227,2	2,81	0,050	214,3	3,04	0,078	191,0	3,43
0,024	226,4	2,83	0,052	213,4	3,06	0,080	187,8	3,48
0,026	225,6	2,84	0,054	212,2	3,08	0,082	184,8	3,52
0,028	224,8	2,85	0,056	210,9	3,10	0,084	181,4	3,57
0,030	224,1	2,87	0,058	209,3	3,12	0,086	177,8	3,63
0,032	223,1	2,88	0,060	208,2	3,15	0,088	173,3	3,69
0,034	222,3	2,90	0,062	206,7	3,17	0,090	169,1	3,76
0,036	221,3	2,91	0,064	205,1	3,20	0,092	163,4	3,84
0,038	220,4	2,93	0,066	203,0	3,23	0,094	156,6	3,93
0,040	219,4	2,95	0,068	201,2	3,26	0,096	146,2	4,03
0,042	218,5	2,96	0,070	199,3	3,29	0,098	128,8	4,17
0,044	217,6	2,98	0,072	197,4	3,32			

Tabela P4.1.12. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 17** ($c = 5,0532 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 393,0$ mV; „slope factor“ = 0,9976; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,04	217,6	2,96	0,060	205,3	3,18	0,080	183,4	3,56
0,042	216,6	2,98	0,062	203,4	3,21	0,082	180,0	3,61
0,044	215,6	3,00	0,064	201,7	3,24	0,084	176,3	3,67
0,046	214,5	3,02	0,066	200,0	3,27	0,086	171,8	3,73
0,048	213,3	3,04	0,068	198,0	3,30	0,088	166,5	3,80
0,050	212,2	3,06	0,070	196,2	3,34	0,090	160,3	3,88
0,052	210,9	3,08	0,072	194,1	3,38	0,092	152,1	3,97
0,054	209,6	3,10	0,074	191,8	3,42	0,094	141,4	4,07
0,056	208,2	3,13	0,076	189,3	3,46	0,096	126,1	4,19
0,058	206,8	3,15	0,078	186,5	3,51	0,080	183,4	3,56

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,030	221,4	2,88	0,054	209,6	3,10	0,078	187,8	3,50
0,032	220,6	2,89	0,056	208,3	3,13	0,080	185,1	3,55
0,034	219,8	2,91	0,058	206,9	3,15	0,082	182,1	3,60
0,036	218,9	2,93	0,060	205,5	3,18	0,084	178,7	3,66
0,038	218,1	2,94	0,062	204,1	3,21	0,086	175,0	3,72
0,040	217,0	2,96	0,064	202,5	3,24	0,088	170,7	3,79
0,042	216,3	2,98	0,066	200,4	3,27	0,090	165,6	3,87
0,044	215,1	3,00	0,068	199,1	3,30	0,092	161,0	3,96
0,046	214,2	3,02	0,070	196,8	3,34	0,094	154,0	4,06
0,048	212,8	3,04	0,072	194,8	3,37	0,096	142,0	4,19
0,050	212,0	3,06	0,074	192,5	3,41	0,098	127,5	4,34
0,052	210,8	3,08	0,076	190,3	3,46			

Proba 3

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,020	216,9	2,94	0,042	204,4	3,19	0,064	181,1	3,63
0,022	215,9	2,96	0,044	203,0	3,22	0,066	177,9	3,69
0,024	214,9	2,98	0,046	201,4	3,25	0,068	174,7	3,75
0,026	214,0	3,00	0,048	199,8	3,28	0,070	170,6	3,82
0,028	212,8	3,02	0,050	198,0	3,31	0,072	165,8	3,91
0,030	211,8	3,04	0,052	196,2	3,35	0,074	159,9	4,00
0,032	210,6	3,06	0,054	194,3	3,39	0,076	152,8	4,10
0,034	209,5	3,09	0,056	192,1	3,43	0,078	143,9	4,23
0,036	208,3	3,11	0,058	189,7	3,47	0,080	131,3	4,38
0,038	206,9	3,13	0,060	186,9	3,52			
0,040	205,6	3,16	0,062	184,0	3,57			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,032	220,2	2,89	0,056	207,8	3,13	0,080	185,4	3,55
0,034	219,3	2,91	0,058	206,1	3,15	0,082	182,7	3,61
0,036	218,4	2,93	0,060	205,0	3,18	0,084	179,5	3,67
0,038	217,4	2,94	0,062	203,5	3,21	0,086	175,8	3,73
0,040	216,5	2,96	0,064	202,1	3,24	0,088	171,7	3,80
0,042	215,6	2,98	0,066	200,4	3,27	0,090	166,9	3,88
0,044	214,5	3,00	0,068	198,7	3,30	0,092	160,7	3,96
0,046	213,5	3,02	0,070	196,9	3,34	0,094	153,9	4,07
0,048	212,5	3,04	0,072	194,7	3,38	0,096	144,6	4,19
0,050	211,4	3,06	0,074	192,9	3,42	0,098	131,2	4,35
0,052	210,3	3,08	0,076	190,7	3,46			
0,054	209,1	3,10	0,078	188,2	3,50			

Tabela P4.1.13. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 18** ($c = 5,5992 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 395,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0054; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,080	221,2	2,91	0,104	207,8	3,15	0,128	181,8	3,58
0,082	220,1	2,93	0,106	206,4	3,18	0,130	178,4	3,63
0,084	219,2	2,95	0,108	204,8	3,20	0,132	175,0	3,69
0,086	218,3	2,96	0,110	203,2	3,23	0,134	170,7	3,75
0,088	217,2	2,98	0,112	201,4	3,26	0,136	165,9	3,81
0,090	216,1	3,00	0,114	199,7	3,29	0,138	159,8	3,89
0,092	215,3	3,02	0,116	197,8	3,33	0,140	152,0	3,96
0,094	214,1	3,04	0,118	195,7	3,36	0,142	143,0	4,05
0,096	213,0	3,06	0,120	193,4	3,40	0,144	131,6	4,15
0,098	211,6	3,08	0,122	191,0	3,44	0,146	118,5	4,26
0,100	210,2	3,10	0,124	188,4	3,48			
0,102	209,2	3,13	0,126	185,6	3,53			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	231,9	2,73	0,090	220,6	2,93	0,120	201,5	3,26
0,062	231,3	2,74	0,092	219,7	2,95	0,122	199,6	3,29
0,064	230,7	2,75	0,094	218,7	2,96	0,124	197,2	3,33
0,066	229,9	2,76	0,096	217,7	2,98	0,126	195,4	3,36
0,068	229,2	2,78	0,098	216,4	3,00	0,128	193,2	3,40
0,070	228,5	2,79	0,100	215,3	3,02	0,130	190,8	3,44
0,072	227,8	2,80	0,102	214,3	3,04	0,132	188,0	3,48
0,074	227,1	2,81	0,104	213,2	3,06	0,134	185,0	3,53
0,076	226,4	2,83	0,106	212,0	3,08	0,136	181,1	3,58
0,078	225,5	2,84	0,108	210,7	3,10	0,138	177,9	3,63
0,080	224,9	2,85	0,110	209,4	3,13	0,140	173,7	3,69
0,082	224,0	2,87	0,112	208,0	3,15	0,142	168,7	3,75
0,084	223,1	2,88	0,114	206,5	3,18	0,144	163,0	3,82
0,086	222,3	2,90	0,116	205,0	3,20	0,146	156,2	3,89
0,088	221,4	2,91	0,118	203,0	3,23	0,148	146,5	3,98

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,096	219,2	2,93	0,118	207,1	3,16	0,140	185,4	3,54
0,098	218,3	2,95	0,120	205,7	3,18	0,142	182,4	3,59
0,100	217,4	2,97	0,122	204,1	3,21	0,144	178,6	3,65
0,102	216,2	2,99	0,124	202,5	3,24	0,146	174,9	3,70
0,104	215,3	3,00	0,126	201,0	3,27	0,148	170,5	3,77
0,106	214,3	3,02	0,128	199,2	3,30	0,150	165,7	3,84
0,108	213,2	3,04	0,130	197,3	3,34	0,152	159,7	3,91
0,110	212,0	3,06	0,132	195,4	3,37	0,154	152,6	4,00
0,112	210,8	3,09	0,134	193,0	3,41	0,156	143,3	4,10
0,114	209,7	3,11	0,136	190,9	3,45	0,158	130,0	4,21
0,116	208,4	3,13	0,138	188,2	3,50			

Tabela P4.1.14. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 19** ($c = 5,1872 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 391,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9993; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,040	218,2	2,91	0,060	205,2	3,14	0,080	182,7	3,55
0,042	217,1	2,92	0,062	203,6	3,17	0,082	178,5	3,61
0,044	215,9	2,94	0,064	201,8	3,20	0,084	174,6	3,68
0,046	214,9	2,96	0,066	199,6	3,23	0,086	171,1	3,75
0,048	213,5	2,99	0,068	197,6	3,27	0,088	166,2	3,83
0,050	212,4	3,01	0,070	195,5	3,31	0,090	159,4	3,93
0,052	210,9	3,03	0,072	193,2	3,35	0,092	152,0	4,04
0,054	209,8	3,06	0,074	190,8	3,39	0,094	144,1	4,18
0,056	208,3	3,08	0,076	188,1	3,44	0,096	132,3	4,36
0,058	206,6	3,11	0,078	185,7	3,49			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,030	226,8	2,77	0,054	214,7	2,98	0,078	194,1	3,33
0,032	225,9	2,79	0,056	213,7	3,00	0,080	191,7	3,37
0,034	225,1	2,80	0,058	212,1	3,02	0,082	189,3	3,42
0,036	224,3	2,82	0,060	210,8	3,05	0,084	186,1	3,47
0,038	223,3	2,83	0,062	209,0	3,07	0,086	183,0	3,52
0,040	222,4	2,85	0,064	207,7	3,10	0,088	179,1	3,58
0,042	221,4	2,87	0,066	205,8	3,13	0,090	174,7	3,64
0,044	220,4	2,88	0,068	204,0	3,16	0,092	170,1	3,71
0,046	219,2	2,90	0,070	202,6	3,19	0,094	165,8	3,80
0,048	218,1	2,92	0,072	200,4	3,22	0,096	157,8	3,89
0,050	217,1	2,94	0,074	198,2	3,25	0,098	150,0	4,00
0,052	216,0	2,96	0,076	196,4	3,29	0,100	139,6	4,13

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,020	228,2	2,75	0,048	214,4	2,98	0,076	188,9	3,42
0,022	227,4	2,76	0,050	213,4	3,00	0,078	186,0	3,47
0,024	226,7	2,77	0,052	212,0	3,02	0,080	183,4	3,52
0,026	225,9	2,79	0,054	210,7	3,05	0,082	179,8	3,58
0,028	225,0	2,80	0,056	209,0	3,07	0,084	175,9	3,64
0,030	224,0	2,82	0,058	207,7	3,10	0,086	172,0	3,71
0,032	223,2	2,83	0,060	206,1	3,13	0,088	167,2	3,79
0,034	222,1	2,85	0,062	204,4	3,15	0,090	161,5	3,89
0,036	221,2	2,87	0,064	202,8	3,19	0,092	154,6	3,99
0,038	220,1	2,88	0,066	201,0	3,22	0,094	146,4	4,13
0,040	219,0	2,90	0,068	198,5	3,25	0,096	132,7	4,31
0,042	218,0	2,92	0,070	196,4	3,29	0,098	115,9	4,58
0,044	217,0	2,94	0,072	194,1	3,33			
0,046	215,7	2,96	0,074	191,7	3,37			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	232,5	2,69	0,030	218,8	2,90	0,060	196,1	3,30
0,002	231,5	2,70	0,032	217,7	2,92	0,062	193,7	3,34
0,004	230,6	2,71	0,034	216,6	2,94	0,064	191,3	3,39
0,006	229,8	2,72	0,036	215,4	2,96	0,066	188,1	3,43
0,008	229,1	2,74	0,038	213,9	2,98	0,068	185,2	3,48
0,010	228,2	2,75	0,040	212,7	3,01	0,070	182,2	3,54
0,012	227,3	2,76	0,042	211,5	3,03	0,072	179,1	3,60
0,014	226,5	2,78	0,044	210,2	3,05	0,074	174,7	3,67
0,016	225,6	2,79	0,046	208,8	3,08	0,076	169,7	3,74
0,018	224,6	2,80	0,048	207,0	3,11	0,078	164,9	3,82
0,020	223,6	2,82	0,050	205,7	3,13	0,080	159,6	3,92
0,022	222,8	2,84	0,052	203,8	3,16	0,082	152,7	4,03
0,024	221,9	2,85	0,054	202,2	3,19	0,084	143,4	4,17
0,026	220,9	2,87	0,056	200,2	3,23	0,086	131,2	4,36
0,028	219,9	2,89	0,058	198,2	3,26	0,088	113,4	4,65

Tabela P4.1.15. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **CH 20** ($c = 5,4796 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 391,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9993; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,044	206,7	3,06	0,060	191,0	3,33	0,076	162,4	3,83
0,046	205,1	3,09	0,062	188,4	3,38	0,078	157,6	3,92
0,048	203,6	3,12	0,064	185,7	3,43	0,080	153,1	4,02
0,050	201,5	3,15	0,066	182,1	3,48	0,082	146,8	4,13
0,052	199,9	3,18	0,068	178,7	3,54	0,084	140,9	4,26
0,054	197,9	3,22	0,070	175,1	3,60	0,086	134,1	4,41
0,056	195,7	3,25	0,072	171,3	3,67	0,088	128,0	4,60
0,058	193,5	3,29	0,074	167,0	3,75	0,090	120,4	4,89

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,052	197,2	3,22	0,066	178,0	3,57	0,080	144,4	4,20
0,054	195,0	3,26	0,068	173,6	3,64	0,082	138,4	4,33
0,056	192,7	3,30	0,070	169,4	3,71	0,084	131,7	4,48
0,058	190,1	3,35	0,072	165,3	3,79	0,086	123,8	4,68
0,060	187,4	3,40	0,074	160,6	3,88	0,088	115,1	4,95
0,062	184,6	3,45	0,076	155,6	3,98			
0,064	181,5	3,50	0,078	150,3	4,08			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,052	197,6	3,20	0,066	178,2	3,54	0,080	146,5	4,15
0,054	195,4	3,24	0,068	175,2	3,60	0,082	139,9	4,28
0,056	192,9	3,28	0,070	170,4	3,68	0,084	135,2	4,42
0,058	190,5	3,32	0,072	167,4	3,76	0,086	129,4	4,58
0,060	188,1	3,37	0,074	162,0	3,84	0,088	120,6	4,80
0,062	185,1	3,42	0,076	157,1	3,94	0,090	111,3	5,13
0,064	182,0	3,48	0,078	151,9	4,04			

P4.2. Određivanje kiselinskih konstanti (pK_a) monotiokarbohidrazonaTabela P4.2.1. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 1** ($c = 4,9392 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 413,0$ mV; „slope factor” = 0,9964; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,000	253,1	2,72	0,028	241,5	2,90	0,056	225,1	3,18
0,002	252,4	2,74	0,030	240,6	2,92	0,058	223,4	3,21
0,004	251,6	2,75	0,032	239,6	2,94	0,060	221,3	3,24
0,006	251,0	2,76	0,034	238,5	2,95	0,062	219,5	3,27
0,008	250,2	2,77	0,036	237,4	2,97	0,064	217,4	3,31
0,010	249,4	2,78	0,038	236,4	2,99	0,066	215,4	3,34
0,012	248,5	2,79	0,040	235,4	3,01	0,068	213,1	3,38
0,014	247,7	2,81	0,042	234,2	3,03	0,070	210,3	3,42
0,016	246,9	2,82	0,044	232,9	3,05	0,072	207,1	3,46
0,018	245,8	2,83	0,046	231,7	3,07	0,074	203,9	3,51
0,020	245,1	2,85	0,048	230,3	3,09	0,076	199,6	3,56
0,022	244,2	2,86	0,050	228,9	3,11	0,078	195,8	3,62
0,024	243,5	2,87	0,052	227,5	3,13			
0,026	242,5	2,89	0,054	226,4	3,16			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,004	251,1	2,73	0,034	238,9	2,93	0,064	220,8	3,28
0,006	250,3	2,74	0,036	238,1	2,95	0,066	219,0	3,31
0,008	249,6	2,75	0,038	237,3	2,97	0,068	217,3	3,35
0,010	248,9	2,77	0,040	236,1	2,99	0,070	215,2	3,39
0,012	248,2	2,78	0,042	235,3	3,01	0,072	212,5	3,43
0,014	247,4	2,79	0,044	234,2	3,03	0,074	210,6	3,47
0,016	246,7	2,80	0,046	233,1	3,05	0,076	207,8	3,52
0,018	245,9	2,82	0,048	231,9	3,07	0,078	204,9	3,57
0,020	245,1	2,83	0,050	230,8	3,09	0,080	201,6	3,62
0,022	244,3	2,84	0,052	229,5	3,11	0,082	197,5	3,68
0,024	243,5	2,86	0,054	228,3	3,14	0,084	193,3	3,75
0,026	242,6	2,87	0,056	226,9	3,16	0,086	188,1	3,83
0,028	241,8	2,89	0,058	225,5	3,19	0,088	181,3	3,92
0,030	240,9	2,90	0,060	224,0	3,22	0,090	172,5	4,02
0,032	240,0	2,92	0,062	222,4	3,25			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	251,1	2,73	0,030	240,2	2,93	0,060	221,3	3,27
0,002	251,0	2,74	0,032	239,3	2,94	0,062	219,6	3,30
0,004	250,5	2,75	0,034	238,4	2,96	0,064	217,8	3,34
0,006	249,9	2,76	0,036	237,2	2,98	0,066	215,8	3,37
0,008	249,2	2,77	0,038	236,3	3,00	0,068	213,5	3,41
0,010	248,5	2,78	0,040	235,2	3,02	0,070	210,5	3,45
0,012	247,7	2,80	0,042	234,2	3,04	0,072	208,0	3,50
0,014	246,7	2,81	0,044	232,9	3,06	0,074	203,0	3,55
0,016	246,1	2,82	0,046	231,7	3,08	0,076	201,6	3,60
0,018	245,5	2,84	0,048	230,6	3,10	0,078	197,6	3,66
0,020	244,5	2,85	0,050	229,4	3,13	0,080	192,4	3,72
0,022	243,8	2,86	0,052	228,0	3,15	0,082	187,3	3,80
0,024	242,9	2,88	0,054	226,6	3,18	0,084	180,4	3,88
0,026	242,0	2,89	0,056	225,0	3,21	0,086	170,8	3,97
0,028	241,1	2,91	0,058	223,4	3,24			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	250,6	2,73	0,030	239,3	2,94	0,060	220,7	3,28
0,002	250,2	2,74	0,032	238,2	2,95	0,062	218,8	3,32
0,004	249,5	2,76	0,034	237,3	2,97	0,064	216,9	3,35
0,006	248,8	2,77	0,036	236,2	2,99	0,066	214,8	3,39
0,008	248,0	2,78	0,038	235,3	3,01	0,068	212,3	3,43
0,010	247,3	2,79	0,040	234,1	3,03	0,070	210,1	3,48
0,012	246,4	2,80	0,042	233,2	3,05	0,072	207,2	3,52
0,014	245,8	2,82	0,044	231,9	3,07	0,074	204,3	3,57
0,016	245,0	2,83	0,046	230,8	3,09	0,076	200,9	3,63
0,018	244,2	2,85	0,048	229,5	3,12	0,078	197,0	3,69
0,020	243,6	2,86	0,050	228,2	3,14	0,080	192,5	3,76
0,022	242,7	2,87	0,052	226,8	3,17	0,082	186,8	3,84
0,024	241,9	2,89	0,054	225,4	3,19	0,084	178,9	3,93
0,026	241,0	2,90	0,056	223,9	3,22	0,086	168,9	4,04
0,028	240,1	2,92	0,058	222,3	3,25			

Tabela P4.2.2. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 2** ($c = 5,3268 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0$ mV; „slope factor“ = 1,0013; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,050	221,3	2,93	0,082	201,4	3,29	0,114	79,1	4,46
0,052	220,4	2,94	0,084	199,5	3,33	0,116	49,2	4,78
0,054	219,5	2,96	0,086	197,5	3,36	0,118	13,0	6,53
0,056	218,5	2,98	0,088	195,8	3,40	0,120	-29,1	8,24
0,058	217,5	3,00	0,090	193,5	3,44	0,122	-64,6	8,58
0,060	216,5	3,02	0,092	191,1	3,49	0,124	-93,4	8,80
0,062	215,5	3,04	0,094	188,3	3,53	0,126	-117,9	8,97
0,064	214,4	3,06	0,096	184,6	3,58	0,128	-135,4	9,11
0,066	213,2	3,08	0,098	180,7	3,64	0,130	-147,5	9,25
0,068	211,8	3,10	0,100	176,4	3,70	0,132	-158,7	9,37
0,070	210,5	3,13	0,102	172,4	3,76	0,134	-168,5	9,49
0,072	209,4	3,15	0,104	166,7	3,83	0,136	-177,1	9,61
0,074	208,1	3,18	0,106	159,2	3,92	0,138	-186,4	9,72
0,076	206,3	3,20	0,108	146,4	4,01	0,140	-192,5	9,82
0,078	204,8	3,23	0,110	131,8	4,12			
0,080	203,4	3,26	0,112	107,4	4,26			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,054	220,0	2,94	0,086	199,7	3,33	0,118	65,5	4,69
0,056	219,1	2,96	0,088	198,1	3,36	0,120	36,3	5,37
0,058	218,1	2,98	0,090	196,2	3,40	0,122	1,0	7,98
0,060	217,2	3,00	0,092	193,4	3,44	0,124	-33,9	8,40
0,062	216,2	3,02	0,094	191,5	3,49	0,126	-67,5	8,64
0,064	215,1	3,04	0,096	188,3	3,53	0,128	-96,1	8,82
0,066	214,1	3,06	0,098	185,1	3,58	0,130	-119,1	8,98
0,068	212,8	3,08	0,100	181,6	3,64	0,132	-135,1	9,12
0,070	211,5	3,10	0,102	178,4	3,70	0,134	-149,5	9,25
0,072	210,6	3,13	0,104	173,9	3,76	0,136	-160,9	9,38
0,074	209,1	3,15	0,106	168,3	3,83	0,138	-171,1	9,50
0,076	207,7	3,18	0,108	161,3	3,92	0,140	-181,0	9,62
0,078	206,3	3,20	0,110	151,5	4,01	0,142	-188,7	9,74
0,080	205,0	3,23	0,112	137,8	4,12	0,144	-195,6	9,85
0,082	203,2	3,26	0,114	117,2	4,25	0,146	-201,3	9,95
0,084	201,5	3,29	0,116	91,7	4,43			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,062	218,8	2,95	0,094	198,6	3,36	0,126	48,5	4,87
0,064	217,8	2,97	0,096	196,2	3,40	0,128	14,0	6,58
0,066	216,9	2,99	0,098	194,5	3,44	0,130	-20,3	8,09
0,068	215,7	3,01	0,100	191,7	3,48	0,132	-51,8	8,43
0,070	214,6	3,03	0,102	189,6	3,53	0,134	-81,5	8,65
0,072	213,8	3,05	0,104	186,9	3,58	0,136	-104,4	8,82
0,074	212,8	3,07	0,106	183,9	3,63	0,138	-124,6	8,97
0,076	211,4	3,09	0,108	180,5	3,69	0,140	-139,6	9,11
0,078	210,2	3,12	0,110	176,1	3,75	0,142	-151,6	9,24
0,080	208,9	3,14	0,112	171,3	3,82	0,144	-162,5	9,37
0,082	207,9	3,17	0,114	165,4	3,90	0,146	-173,7	9,50
0,084	206,4	3,20	0,116	157,5	3,99	0,148	-182,7	9,63
0,086	204,9	3,23	0,118	145,9	4,09	0,150	-190,1	9,75
0,088	203,3	3,26	0,120	128,9	4,21	0,152	-196,7	9,86
0,090	202,0	3,29	0,122	102,7	4,35			
0,092	200,4	3,32	0,124	77,3	4,55			

Tabela P4.2.3. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 3** ($c = 4,8488 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0013; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,072	205,9	3,20	0,104	150,6	4,04	0,136	-202,2	10,11
0,074	204,1	3,23	0,106	136,6	4,15	0,138	-206,3	10,17
0,076	202,4	3,26	0,108	113,9	4,29	0,140	-209,9	10,22
0,078	200,7	3,29	0,110	89,2	4,46	0,142	-213,1	10,27
0,080	198,7	3,33	0,112	61,5	4,72	0,144	-216,0	10,32
0,082	197,2	3,36	0,114	26,0	5,28	0,146	-219,0	10,36
0,084	194,8	3,40	0,116	-18,8	8,61	0,148	-221,3	10,40
0,086	192,4	3,45	0,118	-62,9	9,07	0,150	-223,9	10,44
0,088	189,9	3,49	0,120	-100,4	9,31	0,152	-225,9	10,47
0,090	187,6	3,54	0,122	-128,4	9,47	0,154	-228,1	10,51
0,092	184,6	3,59	0,124	-150,2	9,61	0,156	-230,0	10,54
0,094	181,2	3,65	0,126	-166,7	9,72	0,158	-231,8	10,57
0,096	176,5	3,71	0,128	-178,2	9,81	0,160	-233,5	10,59
0,098	171,5	3,78	0,130	-186,3	9,90	0,162	-235,2	10,62
0,100	165,7	3,86	0,132	-193,0	9,97			
0,102	159,7	3,94	0,134	-197,9	10,04			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH
0,068	212,7	3,06	0,104	175,3	3,77	0,140	-193,2	9,97
0,070	211,5	3,08	0,106	170,1	3,84	0,142	-198,1	10,04
0,072	210,3	3,11	0,108	163,9	3,92	0,144	-202,5	10,11
0,074	209,3	3,13	0,110	155,7	4,01	0,146	-206,4	10,16
0,076	207,7	3,16	0,112	144,7	4,12	0,148	-210,0	10,22
0,078	206,2	3,19	0,114	129,0	4,24	0,150	-213,1	10,27
0,080	204,7	3,22	0,116	106,8	4,39	0,152	-216,3	10,32
0,082	203,4	3,25	0,118	79,2	4,59	0,154	-218,9	10,36
0,084	201,5	3,28	0,120	50,6	4,92	0,156	-221,5	10,40
0,086	199,7	3,31	0,122	13,0	6,63	0,158	-224,0	10,44
0,088	197,8	3,35	0,124	-28,0	8,79	0,160	-226,2	10,47
0,090	196,1	3,39	0,126	-68,1	9,12	0,162	-228,2	10,51
0,092	194,1	3,43	0,128	-103,6	9,32	0,164	-230,2	10,54
0,094	191,7	3,48	0,130	-132,6	9,48	0,166	-232,0	10,57
0,096	189,1	3,53	0,132	-153,7	9,60	0,168	-234,0	10,60
0,098	185,6	3,58	0,134	-169,5	9,71	0,170	-235,7	10,62
0,100	182,3	3,64	0,136	-179,5	9,81			
0,102	179,3	3,70	0,138	-187,1	9,89			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	E (mV)	pH
0,060	213,6	3,06	0,094	182,3	3,70	0,128	-172,0	9,81
0,062	212,5	3,08	0,096	178,6	3,77	0,130	-181,9	9,90
0,064	211,3	3,10	0,098	174,0	3,85	0,132	-188,7	9,98
0,066	210,1	3,13	0,100	167,8	3,93	0,134	-194,8	10,05
0,068	208,6	3,15	0,102	162,3	4,02	0,136	-199,8	10,11
0,070	207,2	3,18	0,104	154,2	4,12	0,138	-204,1	10,17
0,072	205,8	3,21	0,106	142,2	4,24	0,140	-207,9	10,22
0,074	204,6	3,24	0,108	124,5	4,38	0,142	-211,3	10,27
0,076	202,7	3,27	0,110	98,3	4,56	0,144	-214,7	10,32
0,078	201,0	3,31	0,112	71,6	4,82	0,146	-217,6	10,36
0,080	199,5	3,35	0,114	41,3	5,38	0,148	-220,4	10,40
0,082	197,3	3,39	0,116	5,0	8,61	0,150	-222,8	10,44
0,084	195,3	3,43	0,118	-40,1	9,07	0,152	-225,2	10,47
0,086	193,4	3,48	0,120	-80,0	9,31	0,154	-227,4	10,51
0,088	191,0	3,53	0,122	-113,3	9,48	0,156	-229,3	10,54
0,090	188,4	3,58	0,124	-139,5	9,61			
0,092	185,6	3,64	0,126	-157,9	9,72			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,072	210,5	3,11	0,102	178,6	3,68	0,132	-174,6	9,70
0,074	209,2	3,14	0,104	174,1	3,75	0,134	-182,5	9,79
0,076	207,6	3,16	0,106	168,6	3,83	0,136	-188,6	9,88
0,078	206,1	3,19	0,108	162,1	3,91	0,138	-193,9	9,96
0,080	204,7	3,22	0,110	152,7	4,00	0,140	-198,5	10,03
0,082	203,2	3,25	0,112	140,4	4,12	0,142	-202,8	10,10
0,084	201,5	3,28	0,114	119,7	4,26	0,144	-206,7	10,16
0,086	199,7	3,31	0,116	88,8	4,46	0,146	-210,1	10,21
0,088	197,7	3,35	0,118	54,5	4,78	0,148	-213,3	10,26
0,090	196,1	3,39	0,120	15,0	7,06	0,150	-216,4	10,31
0,092	193,8	3,43	0,122	-32,3	8,78	0,152	-219,1	10,36
0,094	191,5	3,47	0,124	-79,6	9,10	0,154	-221,6	10,40
0,096	188,9	3,52	0,126	-120,8	9,31	0,156	-224,0	10,44
0,098	185,1	3,57	0,128	-147,8	9,46	0,158	-226,2	10,47
0,100	181,7	3,62	0,130	-165,1	9,59			

Tabela P4.2.4. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 4** ($c = 5,2288 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0013; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,080	211,4	3,10	0,120	147,2	4,01	0,160	-218,0	10,43
0,082	210,2	3,12	0,122	135,1	4,12	0,162	-220,9	10,46
0,084	208,7	3,15	0,124	112,0	4,25	0,164	-223,4	10,49
0,086	207,5	3,17	0,126	86,1	4,44	0,166	-225,9	10,52
0,088	206,2	3,20	0,128	59,0	4,74	0,168	-228,5	10,55
0,090	204,5	3,23	0,130	28,0	5,74	0,170	-230,5	10,58
0,092	203,0	3,26	0,132	-12,1	9,10	0,172	-232,1	10,60
0,094	201,4	3,29	0,134	-53,9	9,44	0,174	-233,9	10,63
0,096	199,2	3,33	0,136	-92,8	9,63	0,176	-235,9	10,65
0,098	197,2	3,36	0,138	-124,6	9,77	0,178	-237,3	10,67
0,100	195,0	3,40	0,140	-147,2	9,88	0,180	-238,7	10,69
0,102	193,2	3,44	0,142	-164,2	9,96	0,182	-240,3	10,71
0,104	190,9	3,48	0,144	-176,4	10,04	0,184	-241,6	10,73
0,106	188,2	3,53	0,146	-185,3	10,11	0,186	-242,8	10,75
0,108	185,0	3,58	0,148	-192,3	10,17	0,188	-244,0	10,77
0,110	180,8	3,63	0,150	-198,5	10,22	0,190	-245,2	10,79
0,112	177,6	3,69	0,152	-203,4	10,27	0,192	-246,5	10,80
0,114	172,9	3,76	0,154	-207,7	10,31	0,194	-247,5	10,82
0,116	167,3	3,83	0,156	-211,7	10,35	0,196	-248,4	10,83
0,118	159,6	3,91	0,158	-215,1	10,39	0,198	-249,4	10,85

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	219,6	2,95	0,102	187,4	3,56	0,144	-194,4	10,15
0,062	218,7	2,97	0,104	184,2	3,61	0,146	-200,1	10,21
0,064	217,7	2,98	0,106	180,7	3,67	0,148	-205,1	10,25
0,066	216,7	3,00	0,108	176,3	3,73	0,150	-209,3	10,30
0,068	215,5	3,02	0,110	171,5	3,80	0,152	-213,1	10,34
0,070	214,4	3,04	0,112	165,5	3,87	0,154	-216,5	10,38
0,072	213,5	3,07	0,114	157,9	3,96	0,156	-219,5	10,42
0,074	212,1	3,09	0,116	147,5	4,06	0,158	-222,7	10,45
0,076	210,9	3,11	0,118	130,9	4,18	0,160	-224,8	10,48
0,078	209,9	3,13	0,120	100,9	4,32	0,162	-227,1	10,51
0,080	208,3	3,16	0,122	76,1	4,52	0,164	-229,3	10,54
0,082	207,0	3,19	0,124	48,6	4,85	0,166	-231,2	10,57
0,084	205,5	3,22	0,126	13,0	7,79	0,168	-233,4	10,59
0,086	204,0	3,24	0,128	-24,9	9,14	0,170	-235,2	10,62
0,088	202,7	3,28	0,130	-62,8	9,44	0,172	-236,8	10,64
0,090	201,0	3,31	0,132	-97,5	9,62	0,174	-238,1	10,66
0,092	199,1	3,34	0,134	-125,7	9,76	0,176	-239,9	10,69
0,094	197,2	3,38	0,136	-148,2	9,86	0,178	-241,3	10,71
0,096	195,0	3,42	0,138	-167,3	9,95	0,180	-242,4	10,73
0,098	192,2	3,46	0,140	-178,3	10,03	0,182	-243,9	10,75
0,100	190,1	3,51	0,142	-187,1	10,09			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,074	212,5	3,07	0,114	161,4	3,91	0,154	-211,1	10,31
0,076	211,3	3,10	0,116	152,3	4,00	0,156	-214,5	10,35
0,078	210,1	3,12	0,118	138,4	4,10	0,158	-217,6	10,39
0,080	208,8	3,14	0,120	117,1	4,23	0,160	-220,5	10,42
0,082	207,4	3,17	0,122	92,0	4,39	0,162	-222,9	10,46
0,084	206,0	3,20	0,124	65,5	4,61	0,164	-225,4	10,49
0,086	204,5	3,23	0,126	36,5	5,03	0,166	-227,6	10,52
0,088	203,0	3,26	0,128	0,2	8,52	0,168	-229,9	10,55
0,090	201,5	3,29	0,130	-37,9	9,14	0,170	-231,8	10,57
0,092	199,8	3,32	0,132	-71,4	9,40	0,172	-233,4	10,60
0,094	197,9	3,36	0,134	-99,8	9,57	0,174	-235,1	10,63
0,096	195,9	3,40	0,136	-124,6	9,70	0,176	-237,0	10,65
0,098	192,9	3,44	0,138	-143,7	9,81	0,178	-238,5	10,67
0,100	190,5	3,48	0,140	-159,9	9,90	0,180	-239,7	10,69
0,102	188,4	3,53	0,142	-173,4	9,98	0,182	-241,3	10,71
0,104	185,5	3,58	0,144	-183,1	10,04	0,184	-242,7	10,73
0,106	182,1	3,63	0,146	-191,0	10,11	0,186	-243,7	10,75
0,108	178,2	3,69	0,148	-197,7	10,16	0,188	-244,9	10,77
0,110	173,6	3,76	0,150	-202,9	10,21	0,190	-246,0	10,79
0,112	168,2	3,83	0,152	-207,2	10,26			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,068	218,6	2,97	0,114	175,9	3,72	0,160	-215,9	10,39
0,070	217,7	2,99	0,116	170,8	3,79	0,162	-218,7	10,42
0,072	216,7	3,01	0,118	164,2	3,87	0,164	-221,4	10,46
0,074	215,7	3,03	0,120	154,1	3,96	0,166	-224,0	10,49
0,076	214,6	3,05	0,122	143,9	4,06	0,168	-226,6	10,52
0,078	213,6	3,07	0,124	125,5	4,19	0,170	-228,8	10,55
0,080	212,3	3,09	0,126	98,6	4,37	0,172	-230,5	10,57
0,082	211,2	3,11	0,128	70,3	4,64	0,174	-232,4	10,60
0,084	209,9	3,14	0,130	37,7	5,33	0,176	-234,4	10,62
0,086	208,5	3,16	0,132	0,9	8,94	0,178	-236,1	10,65
0,088	207,1	3,19	0,134	-36,5	9,32	0,180	-237,5	10,67
0,090	205,9	3,22	0,136	-71,3	9,53	0,182	-239,0	10,69
0,092	204,1	3,24	0,138	-102,6	9,68	0,184	-240,5	10,71
0,094	202,8	3,27	0,140	-126,9	9,80	0,186	-241,8	10,73
0,096	200,6	3,31	0,142	-147,0	9,89	0,188	-243,0	10,75
0,098	198,8	3,34	0,144	-164,2	9,97	0,190	-244,1	10,77
0,100	196,7	3,38	0,146	-176,1	10,04	0,192	-245,4	10,79
0,102	195,0	3,42	0,148	-185,6	10,11	0,194	-246,3	10,80
0,104	192,7	3,46	0,150	-193,6	10,16	0,196	-247,5	10,82
0,106	190,0	3,50	0,152	-199,4	10,22	0,198	-248,4	10,84
0,108	187,1	3,55	0,154	-204,4	10,26	0,200	-249,4	10,85
0,110	183,8	3,60	0,156	-208,7	10,31			
0,112	180,1	3,66	0,158	-212,8	10,35			

Tabela P4.2.5. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 5** ($c = 5,2788 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0013; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,052	214,8	3,02	0,070	203,3	3,24	0,088	183,9	3,62
0,054	213,9	3,04	0,072	202,0	3,28	0,090	181,2	3,68
0,056	212,7	3,06	0,074	200,1	3,31	0,092	177,7	3,75
0,058	211,6	3,08	0,076	198,3	3,35	0,094	173,5	3,82
0,060	210,2	3,11	0,078	196,4	3,39	0,096	168,4	3,89
0,062	209,2	3,13	0,080	194,2	3,43	0,098	162,0	3,98
0,064	208,0	3,16	0,082	192,1	3,47	0,100	151,8	4,07
0,066	206,5	3,19	0,084	189,6	3,52	0,102	141,3	4,18
0,068	204,8	3,21	0,086	186,9	3,57			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	210,4	3,103	0,076	198,2	3,339	0,092	178,5	3,730
0,062	209,4	3,127	0,078	196,1	3,377	0,094	174,2	3,798
0,064	207,9	3,153	0,080	194,1	3,418	0,096	167,7	3,872
0,066	206,4	3,180	0,082	191,8	3,461	0,098	162,3	3,954
0,068	205	3,208	0,084	189,2	3,507	0,100	153,5	4,045
0,070	203,4	3,238	0,086	186,5	3,557	0,102	142	4,149
0,072	202,2	3,270	0,088	183,2	3,610			
0,074	200,5	3,304	0,090	180,3	3,668			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	209,8	3,12	0,074	198,8	3,33	0,088	180,0	3,66
0,062	208,5	3,15	0,076	196,5	3,37	0,090	176,7	3,72
0,064	207,1	3,17	0,078	194,3	3,41	0,092	172,4	3,79
0,066	205,4	3,20	0,080	191,9	3,45	0,094	166,7	3,86
0,068	203,8	3,23	0,082	189,5	3,50	0,096	159,8	3,94
0,070	202,1	3,26	0,084	186,7	3,55	0,098	148,7	4,04
0,072	200,7	3,30	0,086	183,5	3,60	0,100	135,9	4,14

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	209,3	3,13	0,074	198,2	3,34	0,088	179,5	3,68
0,062	208,0	3,15	0,076	195,9	3,38	0,090	175,6	3,75
0,064	206,7	3,18	0,078	193,7	3,42	0,092	169,6	3,82
0,066	205,1	3,21	0,080	191,7	3,47	0,094	164,5	3,89
0,068	203,3	3,24	0,082	188,7	3,52	0,096	154,8	3,98
0,070	201,5	3,27	0,084	185,8	3,57	0,098	146,1	4,07
0,072	199,8	3,31	0,086	182,5	3,62			

Tabela P4.2.6. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 6** ($c = 5,3748 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 392,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9998; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,064	212,2	3,01	0,082	201,4	3,22	0,100	183,1	3,56
0,066	211,1	3,03	0,084	199,6	3,25	0,102	180,1	3,61
0,068	210,1	3,05	0,086	198,2	3,28	0,104	176,7	3,67
0,070	209,0	3,07	0,088	196,5	3,31	0,106	172,6	3,73
0,072	207,9	3,09	0,090	194,7	3,35	0,108	167,8	3,80
0,074	206,7	3,11	0,092	192,7	3,39	0,110	162,2	3,88
0,076	205,5	3,14	0,094	190,7	3,43	0,112	154,8	3,97
0,078	204,2	3,16	0,096	188,5	3,47	0,114	145,0	4,07
0,080	202,8	3,19	0,098	186,0	3,51			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,030	222,2	2,89	0,052	211,1	3,10	0,074	192,3	3,45
0,032	221,4	2,91	0,054	209,8	3,12	0,076	189,8	3,49
0,034	220,5	2,92	0,056	208,5	3,15	0,078	186,9	3,54
0,036	219,5	2,94	0,058	207,1	3,18	0,080	183,8	3,59
0,038	218,5	2,96	0,060	205,6	3,20	0,082	180,2	3,65
0,040	217,6	2,98	0,062	204,1	3,23	0,084	171,0	3,71
0,042	216,5	2,99	0,064	202,4	3,26	0,086	165,0	3,77
0,044	215,5	3,01	0,066	200,7	3,30	0,088	165,6	3,84
0,046	214,4	3,03	0,068	198,8	3,33	0,090	156,3	3,92
0,048	213,3	3,06	0,070	196,7	3,37	0,092	144,3	4,02
0,050	212,3	3,08	0,072	194,6	3,41			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,050	213,7	3,05	0,066	203,0	3,26	0,082	185,8	3,58
0,052	212,8	3,07	0,068	201,3	3,29	0,084	182,6	3,63
0,054	211,6	3,10	0,070	199,9	3,32	0,086	179,6	3,69
0,056	210,3	3,12	0,072	197,8	3,36	0,088	174,6	3,75
0,058	208,8	3,15	0,074	195,9	3,40	0,090	170,5	3,83
0,060	207,6	3,17	0,076	193,6	3,44	0,092	165,0	3,91
0,062	206,2	3,20	0,078	191,2	3,48	0,094	157,0	4,00
0,064	204,8	3,23	0,080	189,1	3,53	0,096	146,8	4,10

Tabela P4.2.7. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 7** ($c = 5,9508 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9998; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,050	212,9	3,06	0,066	202,6	3,27	0,082	185,6	3,59
0,052	212,1	3,09	0,068	200,6	3,30	0,084	181,7	3,65
0,054	210,9	3,11	0,070	198,9	3,34	0,086	177,9	3,70
0,056	209,6	3,13	0,072	197,4	3,37	0,088	173,4	3,77
0,058	208,3	3,16	0,074	195,4	3,41	0,090	168,1	3,83
0,060	207,0	3,18	0,076	192,8	3,45	0,092	163,2	3,91
0,062	205,6	3,21	0,078	190,5	3,50	0,094	153,5	3,99
0,064	204,2	3,24	0,080	187,9	3,54	0,096	140,9	4,09

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,052	216,3	3,01	0,070	204,9	3,22	0,088	187,1	3,57
0,054	215,2	3,03	0,072	203,4	3,25	0,090	184,0	3,62
0,056	214,1	3,05	0,074	201,9	3,29	0,092	179,9	3,67
0,058	213,0	3,07	0,076	200,1	3,32	0,094	176,7	3,73
0,060	211,8	3,09	0,078	198,2	3,35	0,096	171,2	3,80
0,062	210,6	3,12	0,080	196,5	3,39	0,098	166,6	3,87
0,064	209,4	3,14	0,082	194,2	3,43	0,100	158,4	3,95
0,066	208,0	3,17	0,084	191,9	3,47	0,102	150,3	4,04
0,068	206,4	3,20	0,086	189,8	3,52	0,104	142,6	4,14

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,048	215,5	2,98	0,066	204,4	3,18	0,084	184,8	3,49
0,050	214,4	3,00	0,068	202,5	3,21	0,086	181,5	3,53
0,052	213,6	3,02	0,070	200,8	3,24	0,088	177,9	3,58
0,054	212,4	3,04	0,072	199,1	3,27	0,090	174,4	3,63
0,056	211,2	3,06	0,074	197,2	3,30	0,092	168,8	3,69
0,058	209,9	3,08	0,076	195,1	3,33	0,094	163,7	3,75
0,060	208,6	3,11	0,078	192,9	3,37	0,096	154,6	3,82
0,062	207,3	3,13	0,080	190,6	3,40	0,098	144,0	3,89
0,064	205,9	3,15	0,082	187,8	3,44	0,100	129,2	3,97

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,052	217,5	2,96	0,070	206,5	3,14	0,088	189,6	3,40
0,054	216,6	2,97	0,072	205,3	3,16	0,090	187,5	3,44
0,056	215,5	2,99	0,074	203,7	3,19	0,092	183,9	3,49
0,058	214,3	3,01	0,076	201,8	3,21	0,094	181,1	3,53
0,060	213,1	3,03	0,078	199,9	3,24	0,096	177,2	3,58
0,062	211,9	3,05	0,080	197,9	3,27	0,098	171,4	3,64
0,064	210,7	3,07	0,082	196,7	3,30	0,100	164,4	3,69
0,066	209,5	3,09	0,084	194,7	3,33	0,102	157,7	3,76
0,068	207,9	3,11	0,086	192,3	3,37	0,104	147,5	3,84

Tabela P4.2.8. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja TCH 8 ($c = 5,2664 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 396,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9998; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,080	237,1	2,93	0,102	226,7	3,14	0,124	210,0	3,51
0,082	236,2	2,94	0,104	225,8	3,17	0,126	207,6	3,56
0,084	235,6	2,96	0,106	224,7	3,19	0,128	205,1	3,61
0,086	234,6	2,98	0,108	223,3	3,22	0,130	202,4	3,66
0,088	233,9	2,99	0,110	222,0	3,25	0,132	198,6	3,72
0,090	233,0	3,01	0,112	220,3	3,28	0,134	195,5	3,79
0,092	231,9	3,03	0,114	219,1	3,31	0,136	191,5	3,87
0,094	231,2	3,05	0,116	217,5	3,35	0,138	186,5	3,95
0,096	230,2	3,07	0,118	215,9	3,38	0,140	180,4	4,05
0,098	229,1	3,10	0,120	214,0	3,42	0,142	172,3	4,18
0,100	228,1	3,12	0,122	212,0	3,46	0,144	160,9	4,33

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,044	252,0	2,70	0,078	240,6	2,91	0,112	221,6	3,28
0,046	251,5	2,71	0,080	239,9	2,93	0,114	220,0	3,31
0,048	251,0	2,72	0,082	238,9	2,94	0,116	218,2	3,34
0,050	250,4	2,73	0,084	238,3	2,96	0,118	216,1	3,38
0,052	249,9	2,74	0,086	237,2	2,98	0,120	214,1	3,41
0,054	249,2	2,76	0,088	236,5	3,00	0,122	211,2	3,45
0,056	248,6	2,77	0,090	235,3	3,01	0,124	209,2	3,50
0,058	247,9	2,78	0,092	234,4	3,03	0,126	206,1	3,55
0,060	247,3	2,79	0,094	233,4	3,05	0,128	203,2	3,60
0,062	246,6	2,80	0,096	232,1	3,07	0,130	199,8	3,65
0,064	245,9	2,81	0,098	231,2	3,10	0,132	195,7	3,72
0,066	245,3	2,83	0,100	229,8	3,12	0,134	190,8	3,79
0,068	244,5	2,84	0,102	228,8	3,14	0,136	184,9	3,87
0,070	243,8	2,85	0,104	227,6	3,17	0,138	177,3	3,97
0,072	242,9	2,87	0,106	226,2	3,19	0,140	166,2	4,09
0,074	242,3	2,88	0,108	224,8	3,22			
0,076	241,5	2,90	0,110	223,2	3,25			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	265,4	2,51	0,046	253,6	2,70	0,092	236,1	3,00
0,002	264,9	2,52	0,048	253,0	2,71	0,094	235,1	3,02
0,004	264,5	2,53	0,050	252,4	2,72	0,096	234,0	3,03
0,006	263,9	2,53	0,052	251,6	2,73	0,098	232,9	3,05
0,008	263,4	2,54	0,054	251,0	2,74	0,100	231,7	3,07
0,010	262,9	2,55	0,056	250,5	2,75	0,102	230,2	3,10
0,012	262,4	2,55	0,058	249,8	2,76	0,104	229,9	3,12
0,014	262,0	2,56	0,060	249,1	2,77	0,106	228,3	3,14
0,016	261,5	2,57	0,062	248,5	2,78	0,108	226,8	3,17
0,018	260,9	2,58	0,064	247,8	2,79	0,110	225,3	3,19
0,020	260,5	2,58	0,066	247,1	2,81	0,112	223,7	3,22
0,022	260,0	2,59	0,068	246,4	2,82	0,114	222,0	3,25
0,024	259,5	2,60	0,070	245,7	2,83	0,116	220,1	3,28
0,026	259,1	2,61	0,072	244,8	2,84	0,118	218,1	3,31
0,028	258,5	2,62	0,074	244,2	2,86	0,120	215,9	3,34
0,030	258,1	2,62	0,076	243,4	2,87	0,122	213,6	3,38
0,032	257,4	2,63	0,078	242,4	2,89	0,124	211,1	3,42
0,034	257,0	2,64	0,080	241,7	2,90	0,126	208,2	3,46
0,036	256,4	2,65	0,082	240,9	2,91	0,128	204,9	3,51
0,038	255,9	2,66	0,084	240,0	2,93	0,130	200,6	3,56
0,040	255,3	2,67	0,086	239,2	2,95	0,132	196,8	3,62
0,042	254,8	2,68	0,088	238,1	2,96	0,134	190,9	3,69
0,044	254,2	2,69	0,090	236,9	2,98			

Tabela P4.2.9. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH II** ($c = 6,3284 \cdot 10^{-4}$) u meši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 407,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9897; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	253,5	2,62	0,036	242,8	2,80	0,072	226,5	3,08
0,002	253,2	2,63	0,038	242,2	2,81	0,074	225,5	3,10
0,004	252,8	2,64	0,040	241,3	2,82	0,076	224,2	3,12
0,006	252,0	2,64	0,042	240,6	2,83	0,078	222,8	3,15
0,008	251,3	2,65	0,044	240,0	2,85	0,080	221,3	3,17
0,010	250,8	2,66	0,046	239,0	2,86	0,082	219,5	3,20
0,012	250,2	2,67	0,048	238,4	2,88	0,084	218,2	3,22
0,014	249,9	2,68	0,050	237,6	2,89	0,086	216,2	3,25
0,016	249,3	2,69	0,052	236,7	2,90	0,088	214,6	3,28
0,018	248,7	2,70	0,054	236,0	2,92	0,090	212,7	3,32
0,020	248,0	2,71	0,056	235,1	2,93	0,092	210,4	3,35
0,022	247,4	2,72	0,058	234,1	2,95	0,094	208,1	3,39
0,024	246,8	2,73	0,060	233,2	2,97	0,096	205,5	3,43
0,026	246,2	2,74	0,062	232,2	2,98	0,098	202,6	3,47
0,028	245,5	2,75	0,064	231,2	3,00	0,100	198,6	3,52
0,030	244,9	2,76	0,066	230,2	3,02	0,102	195,4	3,58
0,032	244,2	2,77	0,068	229,0	3,04	0,104	191,0	3,64
0,034	243,6	2,79	0,070	227,9	3,06	0,106	185,8	3,71

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	251,3	2,66	0,032	240,4	2,84	0,064	224,5	3,11
0,002	250,8	2,67	0,034	239,7	2,85	0,066	223,1	3,13
0,004	250,4	2,68	0,036	238,8	2,87	0,068	221,7	3,15
0,006	249,9	2,69	0,038	237,9	2,88	0,070	220,2	3,18
0,008	249,1	2,70	0,040	237,0	2,89	0,072	218,3	3,21
0,010	248,6	2,71	0,042	236,3	2,91	0,074	216,9	3,23
0,012	247,9	2,72	0,044	235,2	2,92	0,076	215,1	3,26
0,014	247,2	2,73	0,046	234,4	2,94	0,078	213,1	3,30
0,016	246,4	2,74	0,048	233,4	2,96	0,080	210,9	3,33
0,018	245,8	2,76	0,050	232,4	2,97	0,082	208,2	3,36
0,020	244,9	2,77	0,052	231,4	2,99	0,084	206,2	3,40
0,022	244,3	2,78	0,054	230,5	3,01	0,086	203,4	3,45
0,024	243,5	2,79	0,056	229,5	3,03	0,088	199,5	3,49
0,026	242,8	2,80	0,058	228,2	3,05	0,090	196,5	3,54
0,028	242,0	2,81	0,060	226,8	3,07	0,092	191,6	3,60
0,030	241,2	2,83	0,062	225,8	3,09	0,094	187,6	3,67

Tabela P4.2.10. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 12** ($c = 4,8132 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 392,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9998; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,028	219,5	2,91	0,048	208,1	3,10	0,068	190,3	3,41
0,030	218,6	2,92	0,050	206,9	3,13	0,070	187,8	3,46
0,032	217,6	2,94	0,052	205,8	3,15	0,072	185,0	3,50
0,034	216,6	2,96	0,054	204,4	3,18	0,074	181,5	3,55
0,036	215,4	2,98	0,056	202,7	3,21	0,076	177,6	3,61
0,038	214,3	2,99	0,058	201,0	3,24	0,078	173,5	3,67
0,040	213,3	3,01	0,060	199,3	3,27	0,080	167,9	3,73
0,042	212,3	3,03	0,062	197,5	3,30	0,082	161,8	3,81
0,044	210,7	3,06	0,064	195,5	3,34	0,084	155,0	3,89
0,046	209,6	3,08	0,066	193,3	3,37	0,086	143,7	3,98

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,040	214,5	2,98	0,058	203,5	3,19	0,076	184,3	3,52
0,042	213,3	3,00	0,060	202,0	3,22	0,078	181,1	3,57
0,044	212,3	3,02	0,062	200,4	3,25	0,080	177,4	3,63
0,046	211,2	3,04	0,064	198,7	3,28	0,082	173,1	3,69
0,048	210,0	3,06	0,066	196,8	3,31	0,084	168,1	3,76
0,050	208,7	3,09	0,068	194,4	3,35	0,086	161,6	3,83
0,052	207,7	3,11	0,070	192,2	3,39	0,088	153,4	3,92
0,054	206,4	3,13	0,072	190,4	3,43	0,090	143,7	4,01
0,056	205,0	3,16	0,074	187,4	3,47			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,026	221,0	2,88	0,048	209,3	3,09	0,070	189,6	3,43
0,028	220,1	2,90	0,050	208,0	3,11	0,072	187,4	3,47
0,030	219,1	2,91	0,052	206,9	3,13	0,074	184,0	3,52
0,032	218,2	2,93	0,054	205,5	3,16	0,076	180,5	3,57
0,034	217,2	2,95	0,056	203,9	3,19	0,078	176,5	3,62
0,036	216,1	2,96	0,058	202,3	3,22	0,080	171,7	3,69
0,038	215,0	2,98	0,060	200,6	3,25	0,082	165,9	3,75
0,040	213,9	3,00	0,062	198,9	3,28	0,084	158,7	3,83
0,042	212,8	3,02	0,064	196,9	3,31	0,086	148,6	3,91
0,044	211,8	3,04	0,066	194,4	3,35			
0,046	210,6	3,06	0,068	192,2	3,39			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,026	221,5	2,87	0,048	209,8	3,07	0,070	191,3	3,40
0,028	220,6	2,89	0,050	208,8	3,09	0,072	189,2	3,44
0,030	219,6	2,90	0,052	207,7	3,12	0,074	186,0	3,49
0,032	218,7	2,92	0,054	206,4	3,14	0,076	182,7	3,54
0,034	217,7	2,94	0,056	205,0	3,17	0,078	179,3	3,59
0,036	216,7	2,95	0,058	203,4	3,20	0,080	175,0	3,64
0,038	215,7	2,97	0,060	201,6	3,23	0,082	171,1	3,71
0,040	214,6	2,99	0,062	199,9	3,26	0,084	164,3	3,78
0,042	213,5	3,01	0,064	198,1	3,29	0,086	157,8	3,86
0,044	212,6	3,03	0,066	195,7	3,32			
0,046	211,4	3,05	0,068	193,5	3,36			

Tabela P4.2.11. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 13** ($c = 4,9916 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 392,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9998; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	235,0	2,68	0,030	222,7	2,86	0,060	205,4	3,13
0,002	234,6	2,69	0,032	221,9	2,87	0,062	203,9	3,15
0,004	233,9	2,70	0,034	220,8	2,89	0,064	202,1	3,18
0,006	232,9	2,71	0,036	220,0	2,90	0,066	200,0	3,21
0,008	232,1	2,72	0,038	218,9	2,92	0,068	198,0	3,24
0,010	231,2	2,74	0,040	217,8	2,93	0,070	195,8	3,27
0,012	230,5	2,75	0,042	216,9	2,95	0,072	193,5	3,30
0,014	229,7	2,76	0,044	215,8	2,97	0,074	191,1	3,33
0,016	228,8	2,77	0,046	214,6	2,98	0,076	188,2	3,37
0,018	227,9	2,78	0,048	213,3	3,00	0,078	185,1	3,41
0,020	227,1	2,79	0,050	212,2	3,02	0,080	181,6	3,46
0,022	226,3	2,81	0,052	211,0	3,04	0,082	177,6	3,51
0,024	225,5	2,82	0,054	209,9	3,06	0,084	173,0	3,56
0,026	224,7	2,83	0,056	208,5	3,08	0,086	167,2	3,62
0,028	223,6	2,84	0,058	207,0	3,11	0,088	159,8	3,69

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	234,6	2,68	0,028	224,0	2,84	0,056	208,3	3,08
0,002	234,2	2,69	0,030	222,9	2,86	0,058	206,5	3,10
0,004	233,5	2,70	0,032	222,0	2,87	0,060	205,1	3,13
0,006	232,7	2,71	0,034	221,0	2,89	0,062	203,4	3,15
0,008	232,0	2,72	0,036	220,0	2,90	0,064	201,6	3,18
0,010	231,1	2,73	0,038	219,0	2,92	0,066	199,3	3,21
0,012	230,5	2,75	0,040	217,9	2,93	0,068	197,0	3,23
0,014	229,8	2,76	0,042	217,1	2,95	0,070	194,8	3,26
0,016	228,9	2,77	0,044	215,9	2,97	0,072	192,3	3,30
0,018	228,1	2,78	0,046	214,7	2,98	0,074	189,4	3,33
0,020	227,4	2,79	0,048	213,4	3,00	0,076	186,3	3,37
0,022	226,5	2,80	0,050	212,2	3,02	0,078	182,7	3,41
0,024	225,7	2,82	0,052	211,2	3,04	0,080	178,9	3,45
0,026	224,7	2,83	0,054	209,8	3,06	0,082	174,4	3,50

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,000	234,8	2,68	0,026	224,7	2,83	0,052	210,6	3,04
0,002	234,3	2,69	0,028	223,7	2,84	0,054	209,2	3,06
0,004	233,5	2,70	0,030	222,8	2,86	0,056	207,6	3,08
0,006	232,8	2,71	0,032	221,8	2,87	0,058	206,0	3,11
0,008	231,9	2,72	0,034	220,8	2,89	0,060	204,2	3,13
0,010	231,1	2,74	0,036	219,8	2,90	0,062	202,5	3,15
0,012	230,5	2,75	0,038	218,6	2,92	0,064	200,6	3,18
0,014	229,8	2,76	0,040	217,6	2,93	0,066	198,5	3,21
0,016	229,0	2,77	0,042	216,5	2,95	0,068	195,7	3,24
0,018	228,0	2,78	0,044	215,3	2,97	0,070	193,3	3,27
0,020	227,3	2,79	0,046	214,3	2,98	0,072	191,1	3,30
0,022	226,4	2,80	0,048	213,0	3,00	0,074	188,0	3,34
0,024	225,5	2,82	0,050	211,5	3,02			

Tabela P4.2.12. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 14** ($c = 4,0024 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 399,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0031; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,060	196,7	3,39	0,070	182,7	3,65	0,080	154,0	4,09
0,062	194,4	3,43	0,072	179,7	3,72	0,082	143,8	4,24
0,064	192,1	3,48	0,074	175,4	3,79	0,084	125,0	4,43
0,066	189,5	3,53	0,076	169,4	3,88			
0,068	186,2	3,59	0,078	162,6	3,97			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,038	214,9	3,06	0,054	204,1	3,28	0,070	184,2	3,66
0,040	213,8	3,08	0,056	202,4	3,32	0,072	180,9	3,73
0,042	212,7	3,11	0,058	200,4	3,36	0,074	175,6	3,81
0,044	211,3	3,13	0,060	198,3	3,40	0,076	169,8	3,89
0,046	210,1	3,16	0,062	196,1	3,44	0,078	164,6	3,99
0,048	208,4	3,19	0,064	193,7	3,49	0,080	154,4	4,11
0,050	207,1	3,22	0,066	191,0	3,54	0,082	144,4	4,26
0,052	205,5	3,25	0,068	187,5	3,60			

Tabela P4.2.13. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 15** ($c = 5,5684 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 397,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9998; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,040	220,4	2,95	0,060	209,6	3,16	0,080	191,4	3,51
0,042	219,5	2,97	0,062	208,2	3,19	0,082	188,6	3,56
0,044	218,5	2,99	0,064	206,8	3,22	0,084	185,7	3,61
0,046	217,5	3,01	0,066	205,2	3,25	0,086	182,1	3,67
0,048	216,5	3,03	0,068	203,7	3,28	0,088	178,2	3,73
0,050	215,4	3,05	0,070	201,9	3,31	0,090	173,5	3,80
0,052	214,5	3,07	0,072	200,1	3,35	0,092	167,5	3,87
0,054	213,3	3,09	0,074	198,2	3,38	0,094	160,9	3,95
0,056	212,1	3,11	0,076	196,0	3,42	0,096	150,9	4,05
0,058	210,8	3,14	0,078	193,8	3,47	0,098	137,2	4,16

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,042	219,9	2,97	0,062	208,4	3,19	0,082	187,7	3,56
0,044	219,1	2,99	0,064	206,9	3,22	0,084	184,8	3,61
0,046	218,0	3,00	0,066	205,4	3,25	0,086	181,0	3,66
0,048	216,9	3,02	0,068	203,7	3,28	0,088	176,8	3,73
0,050	215,8	3,04	0,070	201,8	3,31	0,090	171,7	3,79
0,052	214,9	3,07	0,072	199,9	3,35	0,092	165,5	3,87
0,054	213,8	3,09	0,074	197,9	3,38	0,094	157,0	3,95
0,056	212,5	3,11	0,076	195,7	3,42	0,096	146,3	4,04
0,058	211,1	3,14	0,078	193,7	3,46	0,098	127,8	4,15
0,060	209,8	3,16	0,080	190,3	3,51			

Tabela P4.2.14. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 17** ($c = 5,7820 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 393,0$ mV; „slope factor“ = 0,9945; $I = 0,1$ mol dm^{-3} ; $t = 25 \pm 1$ °C)

Proba 1

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,000	234,5	2,67	0,034	223,5	2,88	0,068	204,6	3,21
0,002	234,5	2,68	0,036	222,7	2,89	0,070	203,0	3,24
0,004	234,2	2,69	0,038	221,7	2,91	0,072	201,4	3,27
0,006	233,7	2,70	0,040	221,0	2,92	0,074	199,5	3,30
0,008	233,0	2,71	0,042	220,1	2,94	0,076	197,7	3,34
0,010	232,5	2,73	0,044	219,1	2,95	0,078	195,2	3,37
0,012	231,9	2,74	0,046	218,2	2,97	0,080	192,6	3,41
0,014	231,1	2,75	0,048	217,2	2,99	0,082	190,4	3,45
0,016	230,4	2,76	0,050	216,2	3,01	0,084	187,6	3,49
0,018	229,8	2,77	0,052	215,2	3,03	0,086	184,4	3,54
0,020	229,1	2,78	0,054	214,1	3,05	0,088	180,2	3,59
0,022	228,5	2,79	0,056	212,8	3,07	0,090	175,6	3,64
0,024	227,6	2,81	0,058	211,7	3,09	0,092	171,7	3,70
0,026	226,9	2,82	0,060	210,0	3,11	0,094	166,0	3,77
0,028	226,0	2,83	0,062	209,1	3,14	0,096	157,8	3,85
0,030	225,2	2,85	0,064	207,6	3,16			
0,032	224,4	2,86	0,066	206,2	3,19			

Proba 2

V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH	V_{NaOH} (cm ³)	E (mV)	pH
0,000	236,7	2,64	0,036	225,2	2,84	0,072	206,6	3,18
0,002	236,7	2,65	0,038	224,4	2,86	0,074	205,2	3,21
0,004	236,2	2,66	0,040	223,6	2,87	0,076	203,7	3,24
0,006	235,6	2,67	0,042	222,7	2,88	0,078	201,9	3,26
0,008	235,0	2,68	0,044	221,9	2,90	0,080	200,2	3,30
0,010	234,3	2,69	0,046	221,0	2,92	0,082	198,3	3,33
0,012	233,6	2,70	0,048	220,0	2,93	0,084	196,2	3,36
0,014	233,0	2,71	0,050	219,1	2,95	0,086	194,1	3,40
0,016	232,4	2,72	0,052	218,3	2,97	0,088	192,0	3,44
0,018	231,6	2,73	0,054	217,3	2,98	0,090	189,4	3,48
0,020	231,0	2,74	0,056	216,3	3,00	0,092	186,4	3,53
0,022	230,3	2,75	0,058	215,3	3,02	0,094	183,3	3,58
0,024	229,6	2,77	0,060	214,2	3,04	0,096	179,6	3,63
0,026	229,0	2,78	0,062	213,0	3,06	0,098	175,3	3,69
0,028	228,1	2,79	0,064	211,9	3,08	0,100	170,4	3,75
0,030	227,5	2,80	0,066	210,6	3,11	0,102	163,9	3,82
0,032	226,7	2,81	0,068	209,4	3,13	0,104	156,4	3,90
0,034	225,9	2,83	0,070	208,1	3,15			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,018	228,8	2,78	0,046	217,2	2,98	0,074	197,9	3,33
0,020	228,1	2,79	0,048	216,0	3,00	0,076	195,9	3,36
0,022	227,4	2,80	0,050	215,1	3,02	0,078	193,5	3,40
0,024	226,7	2,81	0,052	214,1	3,04	0,080	191,0	3,44
0,026	225,9	2,83	0,054	213,0	3,06	0,082	188,4	3,48
0,028	225,2	2,84	0,056	211,6	3,08	0,084	185,4	3,53
0,030	224,4	2,86	0,058	210,5	3,11	0,086	182,1	3,58
0,032	223,5	2,87	0,060	209,2	3,13	0,088	177,9	3,63
0,034	222,8	2,88	0,062	207,8	3,15	0,090	172,7	3,69
0,036	221,9	2,90	0,064	206,3	3,18	0,092	167,9	3,75
0,038	221,0	2,92	0,066	205,0	3,21	0,094	160,4	3,82
0,040	220,1	2,93	0,068	203,5	3,23	0,096	151,0	3,90
0,042	219,1	2,95	0,070	201,6	3,26			
0,044	218,3	2,97	0,072	199,9	3,30			

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,022	227,6	2,79	0,050	215,9	3,01	0,078	195,7	3,37
0,024	226,9	2,80	0,052	214,9	3,02	0,080	193,6	3,41
0,026	226,2	2,82	0,054	213,9	3,04	0,082	191,3	3,45
0,028	225,4	2,83	0,056	212,7	3,07	0,084	188,5	3,49
0,030	224,7	2,84	0,058	211,5	3,09	0,086	185,5	3,54
0,032	223,9	2,86	0,060	210,2	3,11	0,088	182,2	3,59
0,034	223,1	2,87	0,062	209,0	3,13	0,090	178,4	3,64
0,036	222,3	2,89	0,064	207,7	3,16	0,092	173,9	3,70
0,038	221,4	2,90	0,066	206,4	3,18	0,094	168,7	3,76
0,040	220,5	2,92	0,068	204,8	3,21	0,096	161,8	3,83
0,042	219,7	2,93	0,070	203,2	3,24	0,098	152,8	3,92
0,044	218,8	2,95	0,072	201,5	3,27	0,100	141,3	4,01
0,046	217,8	2,97	0,074	199,7	3,30			
0,048	216,9	2,99	0,076	197,8	3,33			

Tabela P4.2.15. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 18** ($c = 4,8952 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 421,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9874; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,066	241,2	2,99	0,086	231,0	3,23	0,106	211,8	3,66
0,068	240,6	3,01	0,088	229,7	3,26	0,108	209,9	3,72
0,070	239,8	3,03	0,090	228,4	3,30	0,110	206,5	3,79
0,072	238,8	3,05	0,092	226,9	3,33	0,112	202,9	3,87
0,074	237,7	3,08	0,094	225,4	3,37	0,114	198,7	3,95
0,076	236,7	3,10	0,096	223,9	3,41	0,116	193,5	4,05
0,078	235,7	3,12	0,098	222,0	3,45	0,118	186,9	4,17
0,080	234,5	3,15	0,100	220,0	3,50	0,120	178,2	4,30
0,082	233,4	3,18	0,102	218,1	3,55	0,122	165,2	4,49
0,084	232,1	3,20	0,104	215,4	3,60			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,042	254,5	2,79	0,068	244,9	2,99	0,096	227,7	3,34
0,044	253,9	2,81	0,070	244,1	3,01	0,098	225,8	3,37
0,046	253,3	2,82	0,072	243,0	3,02	0,100	223,8	3,41
0,048	252,6	2,83	0,074	242,2	3,04	0,102	220,6	3,45
0,050	251,9	2,84	0,076	241,2	3,07	0,104	218,5	3,50
0,052	251,2	2,86	0,078	240,0	3,09	0,106	215,9	3,55
0,054	250,7	2,87	0,080	239,0	3,11	0,108	212,7	3,60
0,056	250,0	2,89	0,082	237,7	3,13	0,110	209,4	3,66
0,058	249,1	2,90	0,084	236,7	3,16	0,112	204,5	3,72
0,060	248,3	2,92	0,086	235,1	3,18	0,114	200,6	3,80
0,062	247,6	2,93	0,090	232,2	3,24	0,116	195,0	3,88
0,064	246,9	2,95	0,092	230,7	3,27	0,118	187,6	3,99
0,066	246,0	2,97	0,094	229,3	3,30	0,120	176,9	4,11

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,062	245,7	2,98	0,082	232,9	3,21	0,102	208,1	3,62
0,064	244,7	3,00	0,084	231,5	3,24	0,104	203,8	3,68
0,066	243,4	3,02	0,086	229,7	3,27	0,106	198,5	3,74
0,068	242,3	3,04	0,088	227,7	3,30	0,108	192,4	3,81
0,070	241,1	3,06	0,090	225,7	3,34	0,110	184,4	3,89
0,072	240,0	3,08	0,092	223,1	3,38	0,112	174,9	3,98
0,074	238,7	3,10	0,094	221,1	3,42	0,114	163,0	4,08
0,076	237,5	3,13	0,096	217,7	3,46	0,116	148,2	4,19
0,078	235,9	3,15	0,098	215,1	3,51			
0,080	234,7	3,18	0,100	211,8	3,56			

Tabela P4.2.16. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 19** ($c = 4,3744 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 393,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 0,9945; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,026	228,4	2,79	0,052	217,3	2,99	0,078	197,7	3,32
0,028	227,7	2,80	0,054	216,2	3,01	0,080	195,3	3,35
0,030	227,0	2,82	0,056	215,0	3,03	0,082	192,9	3,39
0,032	226,1	2,83	0,058	213,8	3,05	0,084	190,5	3,44
0,034	225,3	2,84	0,060	212,6	3,07	0,086	187,1	3,48
0,036	224,5	2,86	0,062	211,4	3,09	0,088	183,5	3,53
0,038	223,7	2,87	0,064	210,0	3,12	0,090	180,3	3,58
0,040	222,8	2,89	0,066	208,6	3,14	0,092	175,9	3,64
0,042	222,1	2,90	0,068	206,8	3,17	0,094	168,8	3,70
0,044	221,1	2,92	0,070	205,2	3,19	0,096	161,5	3,78
0,046	220,1	2,93	0,072	204,0	3,22	0,098	150,8	3,86
0,048	219,1	2,95	0,074	201,8	3,25	0,100	136,2	3,95
0,050	218,2	2,97	0,076	199,8	3,28			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,010	233,7	2,69	0,042	222,8	2,89	0,074	204,0	3,22
0,012	233,2	2,70	0,044	222,0	2,90	0,076	202,3	3,25
0,014	232,6	2,71	0,046	221,0	2,92	0,078	200,4	3,28
0,016	232,0	2,72	0,048	220,0	2,94	0,080	198,0	3,32
0,018	231,5	2,73	0,050	219,2	2,95	0,082	195,9	3,35
0,020	230,8	2,75	0,052	218,4	2,97	0,084	193,6	3,39
0,022	230,2	2,76	0,054	217,4	2,99	0,086	190,6	3,43
0,024	229,5	2,77	0,056	216,3	3,01	0,088	187,6	3,48
0,026	228,9	2,78	0,058	215,1	3,03	0,090	184,4	3,53
0,028	228,2	2,79	0,060	213,7	3,05	0,092	180,3	3,58
0,030	227,5	2,81	0,062	212,5	3,07	0,094	175,6	3,64
0,032	226,8	2,82	0,064	211,3	3,09	0,096	170,0	3,70
0,034	226,1	2,83	0,066	210,1	3,12	0,098	163,2	3,78
0,036	225,3	2,85	0,068	208,4	3,14	0,100	152,8	3,87
0,038	224,5	2,86	0,070	207,0	3,17			
0,040	223,6	2,87	0,072	205,6	3,19			

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,010	234,3	2,69	0,042	222,9	2,88	0,074	204,3	3,22
0,012	233,8	2,70	0,044	222,1	2,90	0,076	202,5	3,25
0,014	233,0	2,71	0,046	221,1	2,92	0,078	200,5	3,28
0,016	232,5	2,72	0,048	220,3	2,93	0,080	198,9	3,31
0,018	231,8	2,73	0,050	219,3	2,95	0,082	196,5	3,35
0,020	231,1	2,74	0,052	218,5	2,97	0,084	194,1	3,38
0,022	230,6	2,75	0,054	217,3	2,98	0,086	191,4	3,42
0,024	229,8	2,76	0,056	216,4	3,00	0,088	189,0	3,47
0,026	229,0	2,78	0,058	215,3	3,02	0,090	185,8	3,52
0,028	228,4	2,79	0,060	214,2	3,04	0,092	182,5	3,57
0,030	227,6	2,80	0,062	213,0	3,07	0,094	178,4	3,62
0,032	226,9	2,81	0,064	211,8	3,09	0,096	173,2	3,69
0,034	226,1	2,83	0,066	210,4	3,11	0,098	165,6	3,76
0,036	225,4	2,84	0,068	208,8	3,13	0,100	157,5	3,84
0,038	224,7	2,85	0,070	207,2	3,16	0,102	147,5	3,93
0,040	223,8	2,87	0,072	206,2	3,19	0,104	130,6	4,05

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,010	234,5	2,692	0,042	223,1	2,889	0,074	204,1	3,219
0,012	233,8	2,703	0,044	222,3	2,904	0,076	202,3	3,249
0,014	233,2	2,713	0,046	221,4	2,920	0,078	200,4	3,280
0,016	232,6	2,724	0,048	220,4	2,936	0,080	198,3	3,314
0,018	232,0	2,734	0,050	219,4	2,953	0,082	196,1	3,349
0,020	231,4	2,746	0,052	218,5	2,971	0,084	193,6	3,387
0,022	230,7	2,757	0,054	217,6	2,989	0,086	190,8	3,428
0,024	230,0	2,769	0,056	216,5	3,008	0,088	187,7	3,471
0,026	229,4	2,781	0,058	215,2	3,027	0,090	184,0	3,519
0,028	228,6	2,793	0,060	214,1	3,048	0,092	180,3	3,570
0,030	227,9	2,805	0,062	212,9	3,069	0,094	174,2	3,627
0,032	227,2	2,818	0,064	211,6	3,091	0,096	168,1	3,690
0,034	226,4	2,832	0,066	210,4	3,114	0,098	161,7	3,760
0,036	225,6	2,845	0,068	208,7	3,139	0,100	151,9	3,841
0,038	224,9	2,859	0,070	207,4	3,164			
0,040	224,0	2,874	0,072	205,7	3,191			

Tabela P4.2.17. Eksperimentalni podaci za izračunavanje pK_a jedinjenja **TCH 20** ($c = 5,6340 \cdot 10^{-4}$) u smeši metanol:voda (1:1 v/v) ($E^0 = 393,0 \text{ mV}$; „slope factor” = 1,0028; $I = 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$; $t = 25 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$)

Proba 1

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,092	194,4	3,30	0,106	177,8	3,63	0,120	147,5	4,18
0,094	192,5	3,34	0,108	174,5	3,69	0,122	140,9	4,29
0,096	190,4	3,38	0,110	171,1	3,76	0,124	131,9	4,41
0,098	188,1	3,42	0,112	167,2	3,83	0,126	120,3	4,54
0,100	185,9	3,47	0,114	163,2	3,91	0,128	105,7	4,70
0,102	183,4	3,52	0,116	158,8	4,00	0,130	84,2	4,92
0,104	180,7	3,57	0,118	153,6	4,09			

Proba 2

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,086	196,9	3,23	0,100	181,7	3,51	0,114	155,3	3,98
0,088	195,5	3,26	0,102	179,1	3,56	0,116	149,3	4,07
0,090	193,4	3,30	0,104	176,0	3,62	0,118	143,0	4,16
0,092	191,5	3,33	0,106	172,7	3,68	0,120	135,2	4,27
0,094	189,3	3,37	0,108	168,9	3,75	0,122	126,7	4,39
0,096	187,1	3,42	0,110	164,9	3,82	0,124	114,0	4,52
0,098	184,6	3,46	0,112	160,3	3,90	0,126	98,6	4,68

Proba 3

$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH	$V_{\text{NaOH}} (\text{cm}^3)$	$E (\text{mV})$	pH
0,090	184,1	3,50	0,100	167,7	3,84	0,110	139,0	4,32
0,092	181,4	3,55	0,102	162,7	3,92	0,112	129,8	4,44
0,094	178,5	3,61	0,104	158,0	4,02	0,114	119,4	4,56
0,096	174,8	3,68	0,106	152,6	4,11	0,116	105,4	4,70
0,098	171,4	3,76	0,108	146,4	4,22	0,118	87,0	4,87

Proba 4

$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH	$V_{\text{NaOH}} \text{ (cm}^3\text{)}$	$E \text{ (mV)}$	pH
0,086	196,6	3,29	0,100	179,3	3,62	0,114	146,7	4,19
0,088	194,7	3,33	0,102	176,1	3,69	0,116	139,1	4,30
0,090	192,7	3,37	0,104	172,6	3,76	0,118	128,7	4,41
0,092	190,4	3,41	0,106	168,2	3,84	0,120	116,3	4,54
0,094	187,9	3,46	0,108	163,5	3,92	0,122	99,4	4,69
0,096	185,3	3,51	0,110	159,0	4,00			
0,098	182,5	3,57	0,112	152,9	4,09			

Tabela P1. Koeficijenti korelacija apsorpcionih frekvencija ($\nu_{\max} \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$) monokarbohidrazona sa empirijskim parametrom polarnosti, E_N^T

Jedinjenje	r^2	Jedinjenje	r^2
CH 1	0,973	CH 11	0,961
CH 2	0,949	CH 12	0,970
CH 3	0,970	CH 13	0,974
CH 4	0,959	CH 14	0,916
CH 5	0,958	CH 15	0,967
CH 6	0,966	CH 16	0,962
CH 7	0,978	CH 17	0,958
CH 8	0,959	CH 18	0,973
CH 9	0,963	CH 19	0,954
CH 10	0,934	CH 20	0,939

Tabela P2. Koeficijenti korelacija apsorpcionih frekvencija ($\nu_{\max} \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$) monotiokarbohidrazona sa empirijskim parametrom polarnosti, E_N^T

Jedinjenje	r^2	Jedinjenje	r^2
TCH 1	0,907	TCH 11	0,839
TCH 2	0,924	TCH 12	0,935
TCH 3	0,879	TCH 13	0,849
TCH 4	0,901	TCH 14	0,886
TCH 5	0,861	TCH 15	0,922
TCH 6	0,905	TCH 16	0,833
TCH 7	0,866	TCH 17	0,844
TCH 8	0,911	TCH 18	0,927
TCH 9	0,863	TCH 19	0,905
TCH 10	0,895	TCH 20	0,850

Tabela P3. Rezultati TD-DFT proračuna u DMSO-u za Z izomer monokarbohidrazona (CH 1-18)

Jed.	Apsorpcione frekvencije ($v_{\max} \cdot 10^{-3}$, cm^{-1})	Oscilatorna snaga	Pobuđivanje	Koeficijent ekspanzije	%
CH 1	35,82	0,4078	HOMO → LUMO	0,69393	96,3
			HOMO → LUMO	0,67647	91,5
CH 2	34,90	0,1030	HOMO-1 → LUMO	0,11974	2,9
			HOMO-1 → LUMO+1	-0,11269	2,5
CH 3	34,52	0,3257	HOMO → LUMO	0,67632	91,5
			HOMO → LUMO+1	0,11034	2,4
			HOMO-1 → LUMO	-0,10289	2,1
CH 4	35,21	0,4995	HOMO → LUMO	0,68797	94,7
			HOMO → LUMO+1	-0,10609	2,2
CH 5	36,19	0,3493	HOMO → LUMO	0,69361	96,2
CH 6	35,50	0,4182	HOMO → LUMO	0,69255	95,9
CH 7	35,44	0,5008	HOMO → LUMO	0,69430	96,4
			HOMO → LUMO+1	0,64343	82,8
CH 8	37,64	0,2511	HOMO-5 → LUMO	-0,16841	5,7
			HOMO-8 → LUMO	-0,14951	4,5
			HOMO → LUMO+1	0,65303	85,3
CH 9	34,43	0,2709	HOMO-3 → LUMO	0,13732	3,8
			HOMO-5 → LUMO	-0,11280	2,5
			HOMO-8 → LUMO	0,10468	2,2
CH 10	26,54	0,2757	HOMO → LUMO	0,70251	98,7
CH 11	35,47	0,4993	HOMO → LUMO	0,69595	96,9
			HOMO → LUMO	0,67514	91,2
CH 12	34,21	0,2961	HOMO-1 → LUMO	-0,11581	2,7
			HOMO → LUMO+1	0,10791	2,3
CH 13	34,71	0,5229	HOMO → LUMO	0,69128	95,6
CH 14	34,91	0,3833	HOMO → LUMO	0,69019	95,3
CH 15	34,44	0,4895	HOMO → LUMO	0,69368	96,2
CH 16	34,90	0,3813	HOMO → LUMO	0,68896	94,9
CH 17	34,18	0,5250	HOMO → LUMO	0,69430	96,4
CH 18	35,73	0,4162	HOMO → LUMO	0,68902	96,9

Tabela P4a. Rezultati TD-DFT proračuna u DMSO-u za Z izomer monotiokarbohidrazona (TCH 1–9)

Jed.	Apsorpcione frekvencije ($\nu_{\max} \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$)	Oscilatorna snaga	Pobuđivanje	Koeficijent ekspanzije	%
TCH 1	36,58	0,4476	HOMO → LUMO	0,50941	51,9
			HOMO-1 → LUMO	-0,34050	23,2
			HOMO-1 → LUMO+2	0,26289	13,8
TCH 2	37,08	0,2208	HOMO → LUMO	0,61240	75,0
			HOMO-1 → LUMO	0,23763	11,3
TCH 3	35,44	0,5175	HOMO → LUMO	0,61655	76,0
			HOMO-1 → LUMO+1	-0,17816	6,3
TCH 4	35,55	0,5853	HOMO-1 → LUMO	0,16634	5,5
			HOMO → LUMO	0,64098	82,2
TCH 5	38,08	0,5919	HOMO-1 → LUMO+2	-0,16936	5,7
			HOMO → LUMO	0,64472	83,1
TCH 6	35,81	0,2745	HOMO → LUMO	0,48123	46,3
			HOMO-1 → LUMO	0,33572	22,5
			HOMO → LUMO+2	-0,33248	22,1
TCH 7	36,46	0,3543	HOMO → LUMO	0,45354	41,1
			HOMO-1 → LUMO	-0,38761	30,0
			HOMO-1 → LUMO+2	0,30820	19,0
			HOMO → LUMO	0,55401	61,4
			HOMO-1 → LUMO+2	-0,27786	15,4
TCH 8	31,19	0,0179	HOMO-1 → LUMO	0,26994	14,6
			HOMO → LUMO	0,52620	55,4
			HOMO-2 → LUMO	0,28963	16,8
			HOMO-7 → LUMO	0,21929	9,6
			HOMO-7 → LUMO	0,42296	35,8
TCH 9	31,76	0,0158	HOMO-3 → LUMO	0,39128	30,6
			HOMO → LUMO	-0,22911	10,5
			HOMO-4 → LUMO	-0,17466	6,1
			HOMO-9 → LUMO	0,43276	37,5
			HOMO-4 → LUMO	-0,22234	9,9
TCH 9	35,64	0,0303	HOMO-4 → LUMO	-0,22234	9,9
			HOMO-1 → LUMO+1	-0,21406	9,2
			HOMO → LUMO+1	0,20496	8,4
			HOMO → LUMO	0,55812	62,3
			HOMO-2 → LUMO	0,26575	14,1
TCH 9	34,05	0,0622	HOMO-3 → LUMO	0,16225	5,3
			HOMO → LUMO+1	0,38521	29,7
			HOMO-1 → LUMO+1	-0,35864	25,7
			HOMO-1 → LUMO+2	0,32055	20,5
			HOMO-1 → LUMO+3	0,21742	9,4
TCH 9	35,32	0,1030	HOMO-9 → LUMO	0,51086	52,2
			HOMO → LUMO+1	0,25081	12,6
			HOMO-1 → LUMO+1	0,18764	7,0
			HOMO-6 → LUMO	0,16120	5,2
			HOMO → LUMO+1	0,43244	37,4
TCH 9	36,15	0,1449	HOMO-9 → LUMO	-0,33288	22,2
			HOMO-1 → LUMO+1	0,26317	13,8
			HOMO-2 → LUMO+1	0,20936	8,8

Tabela P4b. Rezultati TD-DFT proračuna u DMSO-u za Z izomer monotiokarbohidrazona (TCH 10–18)

Jed.	Apsorpcione frekvencije ($\nu_{\max} \cdot 10^{-3}, \text{cm}^{-1}$)	Oscilatorna snaga	Pobuđivanje	Koeficijent ekspanzije	%
TCH 10	31,73	0,3447	HOMO → LUMO	0,47530	45,2
			HOMO-6 → LUMO	0,35989	25,9
			HOMO-2 → LUMO	0,23560	11,1
	32,70	0,1950	HOMO-6 → LUMO+1	0,15931	5,1
			HOMO-6 → LUMO	0,50898	51,8
			HOMO → LUMO	-0,35883	25,7
TCH 11	34,95	0,3250	HOMO-6 → LUMO+1	0,21518	9,3
			HOMO → LUMO+1	0,16122	5,2
			HOMO → LUMO	0,52416	54,9
	36,02	0,3917	HOMO-1 → LUMO	-0,31252	19,5
			HOMO-1 → LUMO+2	-0,25245	12,7
			HOMO-1 → LUMO	0,43869	38,5
TCH 12	35,30	0,5732	HOMO → LUMO	0,40618	33,0
TCH 13	35,24	0,6343	HOMO-1 → LUMO+2	0,28012	15,7
TCH 14	36,29	0,4314	HOMO-2 → LUMO	-0,16889	5,7
			HOMO → LUMO	0,65252	85,2
			HOMO → LUMO	0,66121	87,4
			HOMO → LUMO	0,48922	47,9
TCH 15	35,31	0,4793	HOMO-1 → LUMO	-0,34895	24,3
			HOMO-1 → LUMO+2	0,26653	14,2
			HOMO-2 → LUMO	-0,17072	5,8
			HOMO → LUMO	0,58191	67,7
TCH 16	36,29	0,4278	HOMO-1 → LUMO+2	0,24505	12,0
			HOMO-1 → LUMO	-0,20902	8,7
			HOMO → LUMO	0,49020	48,1
			HOMO-1 → LUMO	0,34771	24,2
TCH 17	35,20	0,5484	HOMO-1 → LUMO+2	-0,26296	13,8
			HOMO-3 → LUMO	0,15887	5,0
			HOMO → LUMO	0,60555	73,3
			HOMO-1 → LUMO+2	0,21275	9,0
TCH 18	35,81	0,1755	HOMO-1 → LUMO	-0,17380	6,0
			HOMO → LUMO	0,40345	32,5
			HOMO-1 → LUMO	0,39116	30,6
			HOMO-1 → LUMO+2	-0,37974	28,8

Tabela P5. Rezultati DPPH testa za sva sintetisana jedinjenja

Jedinjenje	mg ekv. T. g ⁻¹ s.m.	Jedinjenje	mg ekv. T. g ⁻¹ s.m.
CH 1	146,31	TCH 1	152,85
CH 2	148,19	TCH 2	145,50
CH 3	144,96	TCH 3	156,51
CH 4	141,87	TCH 4	153,57
CH 5	138,51	TCH 5	152,01
CH 6	135,82	TCH 6	153,39
CH 7	108,4	TCH 7	106,63
CH 8	103,89	TCH 8	151,86
CH 9	139,05	TCH 9	103,89
CH 10	131,39	TCH 10	152,88
CH 11	130,18	TCH 11	152,72
CH 12	128,56	TCH 12	113,54
CH 13	135,42	TCH 13	155,30
CH 14	78,16	TCH 14	156,06
CH 15	141,47	TCH 15	159,50
CH 16	74,05	TCH 16	114,03
CH 17	136,23	TCH 17	95,50
CH 18	110,42	TCH 18	152,03
CH 19	98,19	TCH 19	154,92
CH 20	147,44	TCH 20	163,85

Tabela P6. Rezultati ABTS testa za sva sintetisana jedinjenja

Jedinjenje	mg ekv. T. g ⁻¹ s.m.	Jedinjenje	mg ekv. T. g ⁻¹ s.m.
CH 1	135,67	TCH 1	134,10
CH 2	135,67	TCH 2	135,24
CH 3	135,54	TCH 3	135,45
CH 4	135,16	TCH 4	135,41
CH 5	135,16	TCH 5	135,19
CH 6	135,16	TCH 6	135,00
CH 7	134,91	TCH 7	135,79
CH 8	135,54	TCH 8	127,96
CH 9	135,04	TCH 9	134,73
CH 10	135,04	TCH 10	135,79
CH 11	135,67	TCH 11	134,25
CH 12	135,04	TCH 12	134,96
CH 13	135,67	TCH 13	135,07
CH 14	135,16	TCH 14	134,50
CH 15	134,28	TCH 15	135,29
CH 16	135,29	TCH 16	134,62
CH 17	135,41	TCH 17	134,93
CH 18	135,55	TCH 18	134,29
CH 19	135,67	TCH 19	135,34
CH 20	135,54	TCH 20	135,82

BIOGRAFIJA



Gorana Mrđan je rođena 27. septembra 1990. u Vrbasu, od oca Stevana i majke Branislave. Osnovnu školu „Petar Drapšin” u Turiji i gimnaziju „Svetozar Marković” u Novom Sadu je završila sa odličnim uspehom. Osnovne akademske studije hemije na Prirodno-matematičkom fakultetu, Univerziteta u Novom Sadu je upisala 2009. godine na studijskom programu Osnovne akademske studije hemije. Diplomirala je 27. septembra 2013. sa prosečnom ocenom 8,20 i stekla zvanje diplomiranog hemičara. Iste godine je na Prirodno-matematičkom fakultetu upisala Master akademske studije – Analitička hemija i zvanje master hemije stekla 14.07.2014. sa prosekom 9,43. Nakon završenih master studija, 2014. godine, upisuje doktorske akademske studije hemije. Od početka doktorskih studija je angažovana na Katedri za analitičku hemiju na izvođenju nastave iz predmeta Analitička hemija I i Analitička hemija II. U periodu od 2015. do 2019. godine je bila stipendista Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Po isteku stipendije je zaposlena na Prirodno-matematičkom fakultetu u zvanju istraživača saradnika u okviru projekata koje finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. U svom naučnom radu se bavi fizičko-hemijskom karakterizacijom novosintetisanih, potencijalno bioloških aktivnih jedinjenja.

UNIVERZITET U NOVOM SADU
PRIRODNO-MATEMATIČKI FAKULTET
KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Gorana Mrđan
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	dr Borko Matijević, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Sinteza i fizičko-hemijska karakterizacija <i>N</i> -aromatičnih monosupstituisanih derivata karbohidrazona i tiokarbohidrazona
Jezik publikacije: JP	Spski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski (latinica)
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2020.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Departman za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 3, Novi Sad
Fizički opis rada: FO	Broj poglavlja: 8; stranica: 349; slika: 79 (160 u prilogu); grafikona: 0; tabela: 39 (117 u prilogu); referenci: 271; priloga: 1.
Naučna oblast: NO	Hemija

Naučna disciplina: ND	Hemija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	karbohidrazoni, tiokarbohidrazoni, UV–Vis, TD–DFT, jonizacione konstante, antioksidativni potencijal, antimikrobna aktivnost, citotoksičnost, hemometrijska analiza
UDK	
Čuva se: ČU	Biblioteka Departmana za hemiju, biohemiju i zaštitu životne sredine, Trg Dositeja Obradovića 3, Novi Sad
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>U ovoj doktorskoj disertaciji je radi fizičko-hemijske karakterizacije i ispitivanja potencijalne biološke aktivnosti sintetisano 40 derivata mono(tio)karbohidrazona. Strukture dobijenih jedinjenja su potvrđene NMR i FT–IR spektroskopijom, elementalnom i rendgenskom strukturnom analizom. Uticaj rastvarača i prisutnog supstituenta na položaje apsorpcionih maksimuma ispitani su po principima LSER i LFER metoda. Teorijski proračuni za sintetisana jedinjenja izvedeni su primenom TD–DFT metode. Jonizacione konstante derivata mono(tio)karbohidrazona su određene potenciometrijskim titracijama. Antioksidativna aktivnost je određena primenom tri testa: DPPH, ABTS i FRAP testa. Antimikrobna aktivnost je ispitana mikrodilucionom metodom na dva soja bakterija: <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Escherichia coli</i>. Za jedinjenja koja su pokazali antimikrobnu aktivnost je ispitan procenat citotoksičnosti. Sveukupan zaključak o sličnosti i razlikama sintetisanih derivata izveden je na osnovu multivarijantnih metoda klaster analize i analize glavnih komponenti.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	25.04.2019.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: KO	<p>dr Đendi Vaštag, redovni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, predsednik</p> <p>dr Borko Matijević, vanredni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, mentor</p> <p>dr Tatjana Vebić, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Hemijski fakultet</p> <p>dr Suzana Apostolov, docent, Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, član</p> <p>dr Aleksandra Božić, naučni saradnik, Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet, član</p>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF SCIENCES
KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Gorana Mrđan
Mentor: MN	dr Borko Matijević, associate professor
Title: TI	Synthesis and physicochemical characterization of <i>N</i> -aromatic monosubstituted carbohydrazones and thiocarbohydrazones
Language of text: LT	Serbian (latin)
Language of abstract: LA	Serbian (latin)
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2020.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Department of chemistry, biochemistry and environmental protection, Faculty of Sciences, Trg Dositeja Obradovića 3, Novi Sad
Physical description: PD	Number of chapters: 8; pages: 349; images: 79 (160 attached); charts: 0; tables: 39 (117 attached); references: 271; attachments: 1.
Scientific field SF	Chemistry
Scientific discipline SD	Chemistry

Subject, Key words SKW	carbohydrazones, thiocarbohydrazones, UV–Vis, TD–DFT, ionization constants, antioxidative potential, antimicrobial activity, cytotoxicity, chemometric analysis
UC	
Holding data: HD	Library of Department of Chemistry, Biochemistry and Environmental Protection, Faculty of Science, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 3, Novi Sad, Serbia
Note: N	None
Abstract: AB	<p>In this doctoral dissertation, 40 mono(thio)carbohydrazone derivatives were synthesized for the purpose of physico-chemical characterization and examination of potential biological activity. The structures of the obtained compounds were confirmed by NMR and FT–IR spectroscopy, elemental analysis and X-ray structural analysis. The influence of solvent and substituent present on the positions of absorption maxima was examined according to the principles of LSER and LFER methods. Theoretical calculations for the synthesized compounds were performed by the TD–DFT method. The acid constants of mono(thio)carbohydrazone derivatives were determined by potentiometric titrations. Antioxidant activity was determined using three tests: DPPH, ABTS and FRAP test. Antimicrobial activity was examined by microdilution method on two strains of bacteria: <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Escherichia coli</i>. The percentage of cytotoxicity was examined for compounds that showed antimicrobial activity. Overall conclusion about the similarities and differences of the synthesized derivatives was studied by multivariate methods of cluster analysis and analysis of principal components.</p>
Accepted on Senate on: AS	25.04.2020.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>dr Đendi Vaštag, full professor, University of Novi Sad, Faculty of Sciences, president</p> <p>dr Borko Matijević, associate professor, University of Novi Sad, Faculty of Sciences, mentor</p> <p>dr Tatjana Verbić, associate professor, University of Belgrade, Faculty of chemistry, member</p> <p>dr Suzana Apostolov, assistant professor, University of Novi Sad, Faculty of Sciences, member</p> <p>dr Aleksandra Božić, research associate, University of Belgrade, Faculty of Technology and Metallurgy, member</p>

Овај Образац чини саставни део докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта који се брани на Универзитету у Новом Саду. Попуњен Образац укоричити иза текста докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта.

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
Синтеза и физичко-хемијска карактеризација N-ароматичних моносупституисаних деривата карбохидразона и тиокарбохидразона
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Универзитет у Новом Саду, Природно–математички факултет б) Универзитет у Београду, Хемијски факултет
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
Докторске академске студије хемије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Новом Саду. Истраживања обухваћена овом докторском дисертацијом део су пројекта под називом: <i>Проучавање синтезе, структуре и активности органских једињења природног и синтетског порекла</i> (ОИ 172013) финансираног од стране Министарства науке, просвете и технолошког развоја Републике Србије у периоду до 2019. године. Од 2020. године истраживање је настављено у оквиру пројекта број 451-03-68/2020-14/200125 истог Министарства.
1. Опис података
1.1 Врста студије <i>Укратко описати тип студије у оквиру које се подаци прикупљају</i> <u>докторска дисертација</u>
1.2 Врсте података <input checked="" type="radio"/> а) квантитативни б) квалитативни
1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____

д) узорци ткива: навести врсту _____

ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____

е) текст, навести врсту преглед литературе

ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: лабораторијски експерименти и мерења

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

а) Excel фајл, датотека .xlsx, .csv

б) SPSS фајл, датотека _____

в) PDF фајл, датотека .pdf

д) Текст фајл, датотека _____

е) JPG фајл, датотека .jpg, .tiff

ф) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

а) број варијабли 11

б) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) велики број

1.3.3. Поновљена мерења

а) да

б) не

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) временски размак између поновљених мера је дефинисан примењеном методом

б) варијабле које се више пута мере односе се на испитиване карактеристике
анализираних једињења

в) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

а) Да

б) Не

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

а) експеримент: анализа физичко-хемијских карактеристика синтетисаних једињења

б) корелационо истраживање: регресиона и мултиваријантна анализа прикупљених експерименталних података

в) анализа текста: прикупљање података из литературе

д) остало, навести шта _____

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

UV-Vis спектрофотометар, NMR, IR, потенциометар, микроанализер и гониометар

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да Не

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

а) Колики је број недостајућих података? _____

б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не

в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Статистичком проценом добијених резултата, одбацивањем екстремних резултата и поређењем експерименталних и теоријских података

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Статистичком контролом изведеног резултата

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у Репозиторијум докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду

3.1.2. URL адреса: <https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- а) Да
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) Не

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2. Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? _____

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? Да Не

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? Да Не

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да Не

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? Да Не

Ако је одговор Да, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? Да Не

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- a) Подаци нису у отвореном приступу
 - b) Подаци су анонимизирани
 - ц) Остало, навести шта
-

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

a) јавно доступни

b) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области

ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Уз претходну комуникацију и писмено одобрење власника података

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима: Добијањем шифре од власника података за приступ подацима који су похрањени на Репозиторијуму Универзитета у Новом Саду

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство - некомерцијално

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

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

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

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

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

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