

1. FUNKCIONALNE GRUPE

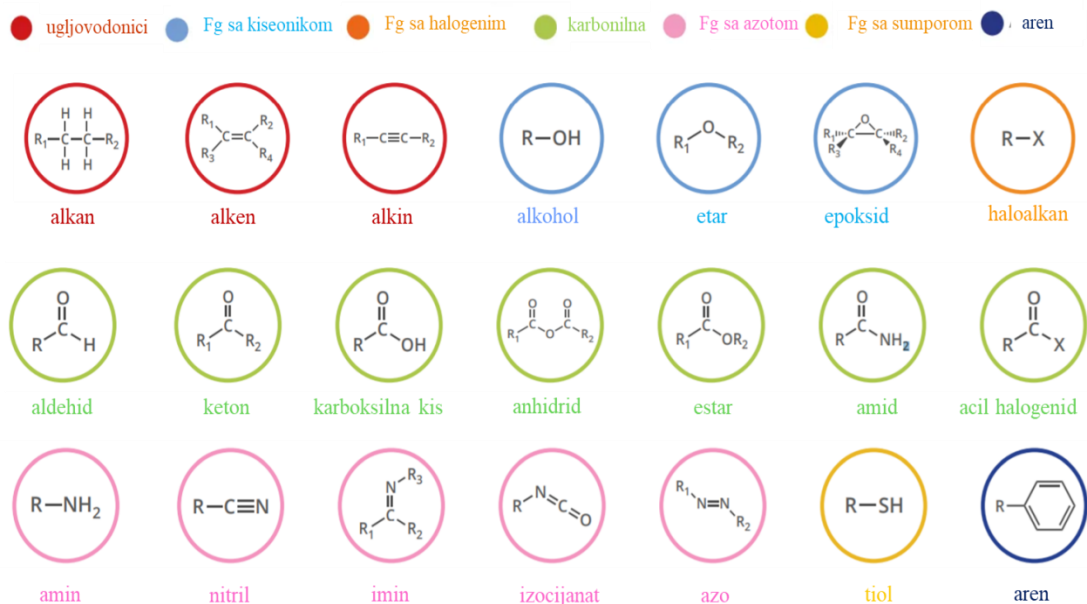
Lijekovi su uglavnom organska jedinjenja čija aktivnost, rastvorljivost i distribucija u plazmi zavise od fizičko-hemijskih osobina. Interakcija lijekova sa receptorima i enzimima zavisi od osobina aktivnih molekula kao što su jonizacija, distribucija elektrona, polarnost, elektronegativnost. Za razumijevanje dejstva lijeka značajno je poznavanje funkcionalnih grupa koje su odgovorne za fizičko-hemijske osobine lijeka.

Pod funkcionalnom grupom podrazumijevaju se atomi ili grupa atoma koji daju uvijek određene karakteristične reakcije. Funkcionalna grupa je onaj dio organskog molekula koji određuje hemijsku reaktivnost i pripadnost određenoj hemijskoj grupi jedinjenja.

R – FG

R - osnovni ugljovodonični niz (uglavnom hemijski inertan);

FG - grupa od koje potiče reaktivnost datog organskog molekula.



Slika 1.1. Funkcionalne grupe u organskoj hemiji

Preuzeto sa internet stranice: <https://www.compoundchem.com/2014/01/24/functional-groups-in-organic-compounds/> (pristup 22.04.2020.)

Alkani su ugljovodonici koji ne sadrže FG, ali su zbog preglednosti prikazani.

Funkcionalne grupe definišu klasu jedinjenja, hemijsku reaktivnost, te su osnov za oficijelnu nomenklaturu lekova. Većina lekova sadrži više funkcionalnih grupa koje mogu imati različite hemijske osobine, koje zbog međusobnog djelovanja i interakcija mogu pokazivati različito hemijsko ponašanje u odnosu na očekivano.

Funkcionalne grupe mogu biti:

- zasnovane na vezi ugljenik-ugljenik (sp^3 , sp^2 i sp): alkeni, alkini, aromatični ugljovodonici;
- zasnovane na vezi ugljenik - heteroatom: alkoholi, fenoli, aldehidi, ketoni, karboksilne kiseline, estri, anhidridi, etri, tioetri, tioli, tioestri, amini, amidi, fosfati, sulfati, halogenidi (F, Cl, Br, I).

1.1. FUNKCIONALNE GRUPE ZASNOVANE NA VEZI UGLJENIK-UGLJENIK

1.1.1. Alkani

Alkani su ugljovodonici **koji ne sadrže FG**, ali se razmatraju zbog uticaja na lipofilnost/rastvorljivost molekula, voluminoznost, odnosno uticaj na fizičko-hemijske osobine lijekova.

Alkani su zasićeni (aciklični) ugljovodonici kod kojih su svi C-atomi sp^3 hibridizovani. Opšta molekulska formula alkana je C_nH_{2n+2} . U homologom nizu alkana svaki sledeći član se razlikuje od prethodnog za jednu CH_2 -grupu (metilenska grupa). Alkani nemaju funkcionalnu grupu i pokazuju slabu reaktivnost. Slaba reaktivnost alkana je posledica strukture, jer se sastoje isključivo iz C- i H-atoma, a C–C i C–H veze su nepolarne. Ova jedinjenja ne grade vodonične veze niti jon-dipol veze, a jedini mogući tip intermolekulskih interakcija su slabe Van der Waals-ove veze.

Tabela 1.1. Temperature ključanja alkana

Alkan	Temperature ključanja alkana (°C)
Propan	-42,0
n-butan	-0,5
n-pentan	36,1
n-heksan	69,0
n-heptan	98,4
n-oktan	126,0

Za niže alkane ovaj tip vezivanja nije dovoljan da molekule drži povezane na sobnoj temperaturi pa su alkani prvog dela niza, tj. do 4 C atoma u gasovitom agregatnom stanju. Kod većih molekula, od 5 do 20 C atoma, može doći do interakcija dipol-indukovani dipol, te su ovi alkani na sobnoj temperaturi u tečnom stanju.

Temperature ključanja i topljenja alkana rastu sa povećanjem dužine lanca i opadaju sa račvanjem niza (razgranati molekuli imaju manju dodirnu površinu u odnosu na njihove izomere ravnog niza).

Alkani se ne rastvaraju u vodi, a rastvaraju u organskim rastvaračima. Organski rastvarači su bogati grupama koje sa alkanima ostvaruju hidrofobne veze čime se objašnjava rastvorljivost. Alkani su hemijski stabilni, tj. inertni su prema kiseoniku, svetlosti, kiselinama, bazama i povišenim temperaturama.

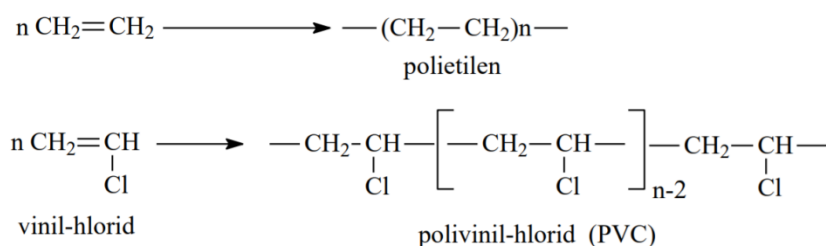
Za alkane je sa fizičko-hemijskog aspekta značajna pojava stereoizomerije koja se javlja kao posledica različite prostorne raspodele grupa i atoma vezanih na hiralni C atom. Ovi stereoizomeri se nazivaju enantiomeri, posjeduju različite fizičke karakteristike, a mogu imati i različitu biološku aktivnost.

1.1.2. Alkeni

Fizičke karakteristike alkena su slične alkanima. Niži članovi koji imaju do 4 C atoma su na sobnoj temperaturi gasovi. Alkeni sa 5 i više C atoma su tečnosti čije temperature ključanja rastu sa porastom dužine lanca ugljovodonika. Pošto alkeni ne stvaraju vodonične veze i imaju slab permanentni dipol, nisu rastvorljivi u vodi, a rastvaraju se u lipidima i organskim rastvaračima.

U pogledu hemijskih osobina, alkeni su reaktivniji od alkana zbog prisustva dvostruke veze, koja je funkcionalna grupa alkena, sastoji se od jedne sigma i jedne pi veze, planarne je geometrije, jer su C-atomi dvostruke veze sp^2 hibridizovani.

Alkeni stupaju u veliki broj reakcija pri čemu daju različite proizvode: alkohole, epokside, perokside, alkilhalogenide. Najvažnije reakcije alkena su reakcije: adicije, oksidacije i reakcije polimerizacije.



Slika 1.2. Primjer reakcije polimerizacije alkena

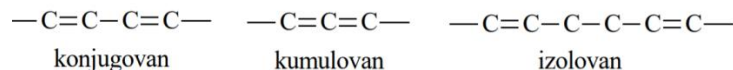
Preuzeto sa internet stranice: <http://polj.uns.ac.rs/wp-content/uploads/2014/04/10.-Hemija-Ugljovodonici.pdf> (pristup 18.04.2020.)

Zbog prisustva dvostruke veze alkeni pokazuju geometrijsku izomeriju, odnosno mogu da postoje u obliku cis/trans (E/Z) izomera.



Slika 1.3. Geometrijski izomeri alkena

Jedinjenja koja sadrže dvije dvostruke veze u strukturi nazivaju se dieni. Raspored dvostrukih veza u dienima može biti različit, tj. dieni mogu biti konjugovani, kumulovani i izolovani.



Slika 1.4. Raspored dvostrukih veza u dienima

1.1.3. Alkini

Alkini su ugljovodonici koji sadrže $\text{C}\equiv\text{C}$ vezu u strukturi (kao funkcionalnu grupu). Trostruka veza se sastoji iz jedne sigma i dve pi-veze, linearne je geometrije zbog sp-hibridizovanih C-atoma.

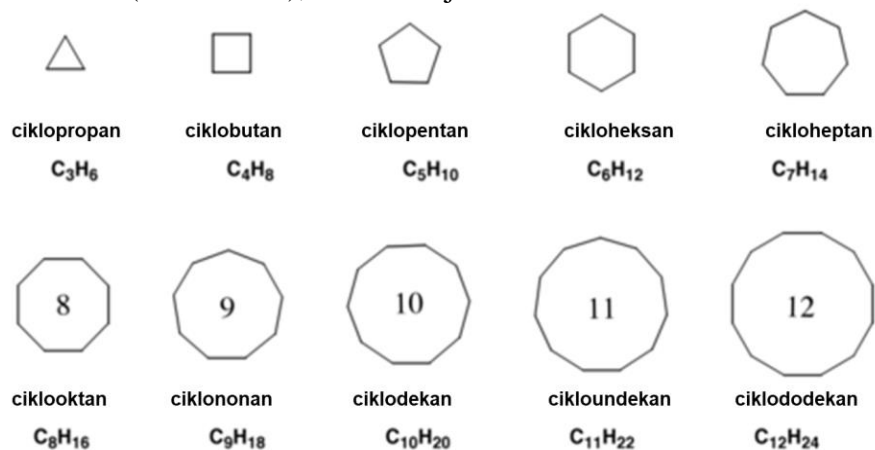
Opšta struktura alkina je $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}$. IUPAC nazivi za alkine se dobijaju tako što se sufiks *-an* alkana zamjenjuje sa *-in* (ugljovodonik koji ima i $\text{C}=\text{C}$ i $\text{C}\equiv\text{C}$ vezu, zove se alkenin). Alkini pokazuju slabo kisele osobine koje su izražene samo u prisustvu jake baze. Ostale reakcije alkina slične su onima kod alkena. Najvažnije reakcije su adicija, oksidacija i polimerizacija. Djelimičnom hidrogenizacijom trostruke veze nastaju alkeni, a potpunom hidrogenacijom nastaju alkani. Adicijom vode (hidratacija) nastaju enoli koji se dalje spontano transformišu u izomerna karbonilna jedinjenja.

1.1.4. Cikloalkani (aliciklični ugljovodonici)

Kao i alkani, cikloalkani u strukturi ne sadrže funkcionalnu grupu.

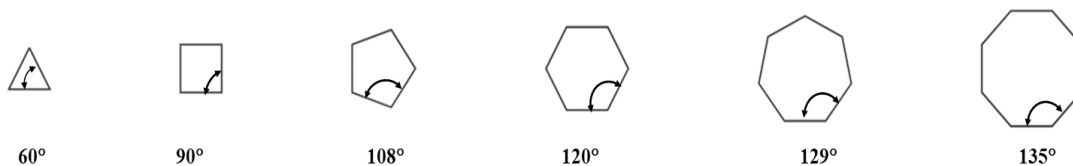
Cikloalkani imaju opštu formulu C_nH_{2n} , a C atomi su povezani u cikličnu strukturu, odnosno prsten. Dobijaju naziv tako što se zasićenom ugljovodoniku koji sadrži isti broj C atoma doda prefiks *ciklo* (ciklobutan).

Cikloalkani pokazuju karakteristične reakcije za alkane. Izuzetak su ciklopropan i ciklobutan koji se ponašaju slično nezasićenim ugljovodicima, alkenima. Cikloalkani u svojoj strukturi sadrže sp^3 hibridizovan C atom (kao i alkani), ali su manje stabilni od alkana.



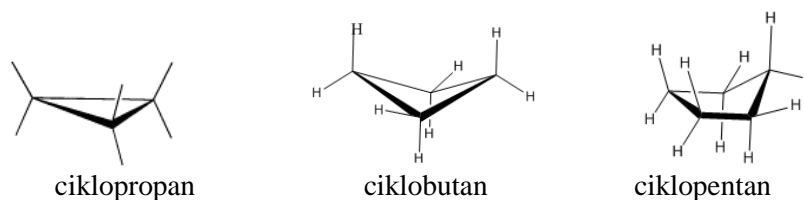
Slika 1.5. Strukture alicikličnih ugljovodonika

Nestabilnost se objašnjava postojanjem napona u prstenu, odnosno ugao veze u cikloalkanima se razlikuje od ugla veze karakteristične za tetraedarski sp^3 hibridizovan C atom ($109,5^\circ$).



Slika 1.6. Napon prstena kod različitih cikloalkana

Cikloalkani, sa izuzetkom ciklopropana, nisu planarni. Ciklopropan ima veliki napon prstena zato što je ugao C-C veze 60° , što je daleko od idealnog ugla od $109,5^\circ$, te je slobodna rotacija oko jednostruke C-C veze onemogućena.



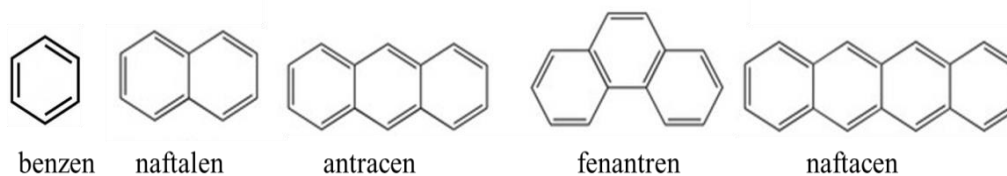
Slika 1.7. Primjer konformacionih oblika cikloalkana

Karakteristika cikloalkana sa 6 i više C atoma je konformaciona izomerija, odnosno mogućnost da se molekula pojavi u više prostornih izomernih oblika. Konformacioni izomeri se ne razlikuju po fizičko-hemijskim osobinama, ali se razlikuju po sadržaju energije i važni su za interakcije leka sa receptorom.

1.1.5. Aromatični ugljovodonici

Aromatični ugljovodonici su jedinjenja koja imaju različite osobine od cikloalkana i alifatičnih ugljovodonika. Mogu se posmatrati kao derivati benzena, šestočlanog prstena sa tri konjugovane dvostruke veze. Ova jedinjenja nemaju izolovane jednostruke i dvostruke veze, već imaju elektronski oblak iznad i ispod ravni prstena (koga čine delokalizovani elektroni). Delokalizovani π elektroni nisu dostupni kao elektroni alkena pa aromatični prsten ne podliježe reakcijama karakterističnim za alkene. Na primjer, u uslovima u kojima alken podliježe brzom reakciji adicije, benzen reaguje veoma sporo ili uopšte ne reaguje (benzen je vrlo stabilno jedinjenje).

Da bi neko jedinjenje bilo aromatično mora biti ciklično, planarno i mora da sadrži $(4n+2)$ π -elektrona, tj. 6, 10, 14.



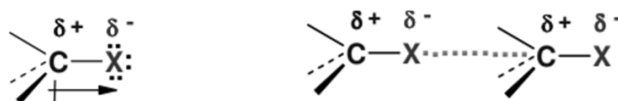
Slika 1.8. Strukture odabranih aromatičnih ugljovodonika

U *in vitro* uslovima aromatični ugljovodonici su stabilni. Tipične reakcije aromatičnih ugljovodonika su reakcije elektrofilne aromatične supstitucije: halogenovanje, nitrovanje, sulfonovanje, alkilovanje po *Friedel-Crafts*-u.

1.1.6. Alkilhalogenidi (halogen-alkani)

Alkilhalogenidi nastaju supstitucijom jednog ili više vodonikovih atoma alkana atomom halogena. Opšta struktura alkilhalogenida je R-X, gdje je: R-alkil grupa; X-atom halogena (F, Cl, Br, J).

Kako su halogeni elektronegativniji od ugljenikovih atoma, veza C-X je polarizovana, a za alkilhalogenide se kaže da su polarna jedinjenja.



Slika 1.9. Polarizovana C-X veza i dipol-dipol interakcija molekula alkilhalogenida

Molekuli alkilhalogenida grade dipol-dipol veze zbog čega imaju veće temperature ključanja od odgovarajućih alkana. Alkilhalogenidi imaju elektrofilni C-atom i podložni su reakcijama nukleofilne supstitucije i eliminacije. U reakciji nukleofilne supstitucije dolazi do zamjene halogena drugim atomom (nukleofilom). Reakcije supstitucije i eliminacije su često kompetitivne.

1.2. FUNKCIONALNE GRUPE ZASNOVANE NA VEZI UGLJENIK-HETEROATOM

1.2.1. Funkcionalne grupe zasnovane na vezi C-O

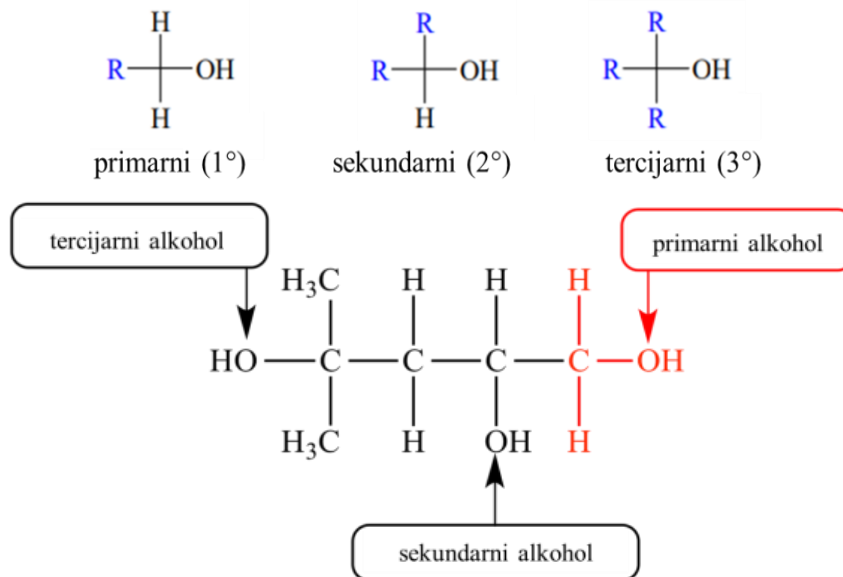
1.2.1.1. Alkoholi

Alkoholi su jedinjenja opšte strukture R-OH, gdje je R alkil ili supstituisana alkil grupa. IUPAC nomenklatura posmatra alkohole kao derivate alkana. Alkoholi dobijaju naziv tako što se imenu odgovarajućeg alkana dodaje sufiks -ol (metanol, etanol, propanol).

Prema trivijalnoj nomenklaturi, alkoholi dobijaju nazive tako što se na ime alkil grupe dodaje sufiks -alkohol (metil alkohol, etil alkohol, propil alkohol). Jedinjenja mogu da sadrže više hidroksilnih grupa pa alkoholi mogu biti monohidroksilni, dihidroksilni (glikoli) i polihidroksilni. Alkoholi se mogu klasifikovati i na: *aciklične* alkohole (zasićene i nezasićene, npr. alilalkohol), *ciklične* alkohole (npr. cikloheksanol), *aromatične* alkohole (npr. benzilalkohol).

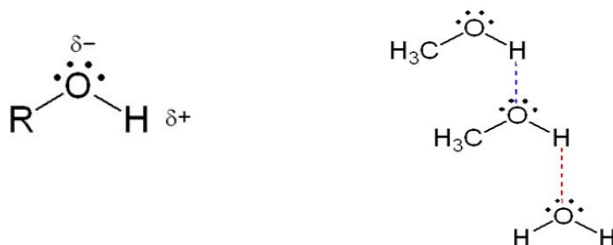
Prema broju alkil grupa koje su vezane za primarni, sekundarni ili tercijarni C atom koji “nosi” hidroksilnu grupu (karbinol C atom), alkoholi se mogu klasifikovati na: primarne, sekundarne i tercijarne alkohole. Kod primarnih alkohola OH grupa se nalazi na primarnom C atomu (koji je povezan sa samo jednim C atomom), sekundarna alkoholna grupa se nalazi na sekundarnom C-

atomu koji je povezan sa druga dva C atoma, a tercijarna alkoholna grupa se nalazi na tercijarnom C-atomu (koji je povezan sa još tri C atoma).



Slika 1.10. Klasifikacija alkohola

Elektronegativnost kiseonika u hidroksilnoj grupi uzrokuje neravnomernu raspodjelu naelektrisanja u molekulu alkohola. O-H veza je polarizovana pri čemu je negativan naboj formiran na kiseoniku. Zbog elektronegativnog kiseonika i elektropozitivnog protona alkoholi imaju trajni dipol. Alkoholi mogu da grade intermolekulske vodonične veze i zbog toga imaju više temperature ključanja u poređenju sa ugljovodonicima koji imaju isti broj C atoma.



Slika 1.11. Intermolekulske vodonične veze alkohola i vode

Temperature ključanja alkohola rastu sa porastom broja C atoma u ugljovodoničnom nizu, a opadaju sa grananjem niza. Hidroksilna grupa u alkoholu učestvuje u stvaranju intermolekulske veze sa molekulima vode. Tako nastaju vodonične veze koji alkohol čine rastvorljivim u vodi. Rastvorljivost alkohola u vodi zavisi od dužine ugljovodoničnog niza. Alkoholi koji imaju od jedan do tri C atoma mešaju se sa vodom u svim odnosima.

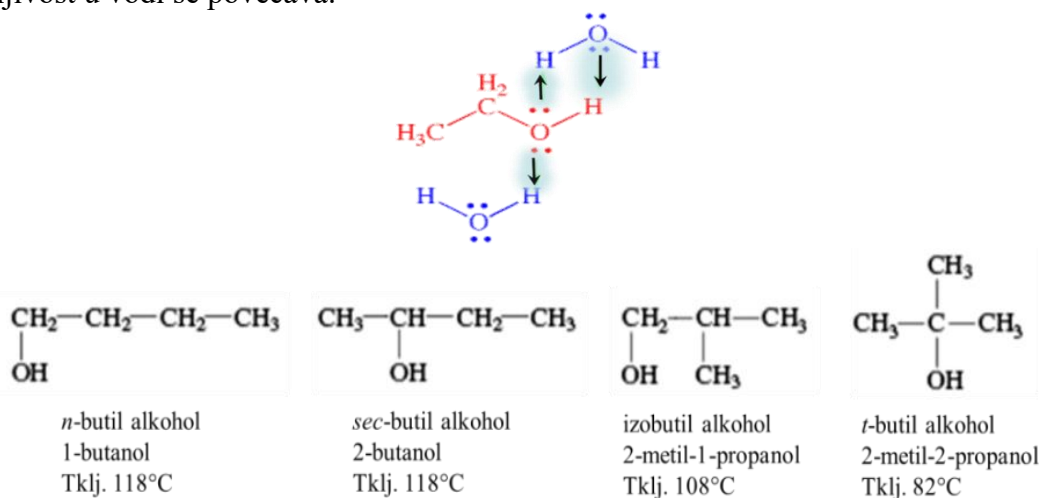
Tabela 1.2. Temperature ključanja alkohola

Alkohol	Temperature ključanja $^\circ\text{C}$	Rastvorljivost (g/100g H_2O)
metanol	65,5	∞

etanol	68,3	∞
1-propanol	96,0	∞
2-propanol	82,4	∞
1-butanol	116,2	6,9
2-butanol	118,0	12,5
1-pentanol	136,3	2,3

Kako se povećava broj C atoma u molekuli alkohola smanjuje se hidrofilnost, a povećavaju lipofilne osobine. Na rastvorljivost alkohola utiče i položaj hidroksilne grupe (u manjoj mjeri u odnosu na dužinu niza).

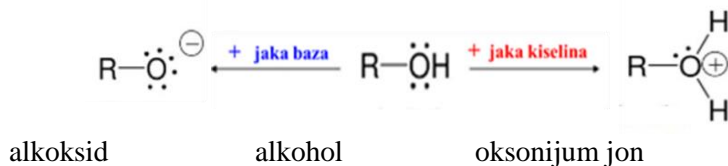
Hidroksilna grupa u sredini molekule alkohola ima veći potencijal rastvaranja u vodi od hidroksilne grupe na kraju ugljovodoničnog niza. Ako jedinjenje sadrži dvije OH grupe, rastvorljivost u vodi se povećava.



Slika 1.12. Rastvorljivost alkohola u vodi

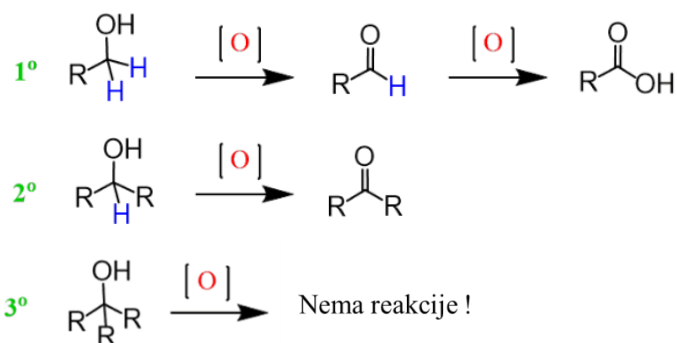
Hidroksilna grupa alkohola može da reaguje i kao slaba kiselina i kao slaba baza, ali samo u prisustvu jakih baza i jakih kiselina. Kisela priroda alkohola je posledica polarnosti veze O-H. Kiselost alkohola se smanjuje kada je za hidroksilnu grupu vezana elektron-donorska grupa (EDG), jer se povećava gustina elektrona na atomu kiseonika. Zbog toga su primarni alkoholi uglavnom kiseliji od sekundarnih i tercijarnih alkohola.

Zbog prisustva nesparenih elektrona na atomu kiseonika, alkoholi djeluju i kao Bronsted-ove baze. Međutim, ovo razmatranje je sa čisto hemijskog aspekta, ali treba uzeti u obzir i farmaceutsko stanovište, po kome se alkoholna funkcionalna grupa smatra neutralnom u fiziološkim uslovima, jer ne može da gradi soli ni sa bazama niti sa kiselinama (pKa alkohola je približno 15, skoro milion puta su slabije kiseline od fenola koji je i sam veoma slaba kiselina, pKa 9,9).



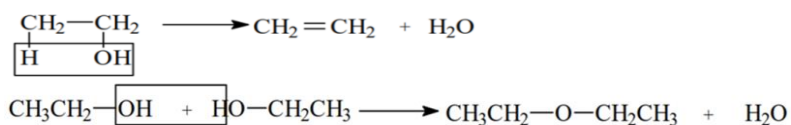
Slika 1.13. Kiselo-bazne osobine alkoholne grupe

Alkoholi pokazuju širok spektar hemijskih reakcija usljed cijepanja C-O veze i O-H veze kao što su: oksidacija, dehidracija, reakcije supstitucije (sa halogenovodonikom nastaju alkilhalogenidi), sa tionil-hloridom (nastaje alkilhlorid), sa kiselinama grade estre. Oksidacijom primarnih alkohola nastaju aldehidi koji daljom oksidacijom daju karboksilne kiseline. Oksidacijom sekundarnih alkohola nastaju ketoni, dok tercijarni alkoholi nisu podložni reakcijama oksidacije.



Slika 1.14. Oksidacija alkohola

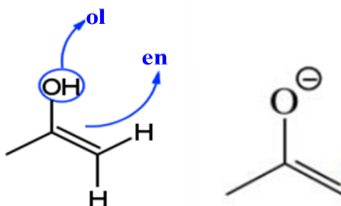
Dehidracijom alkohola nastaju alkeni, dok izdvajanjem vode iz dva molekula alkohola nastaju etri.



Slika 1.15. Dehidracija alkohola i građenje etra

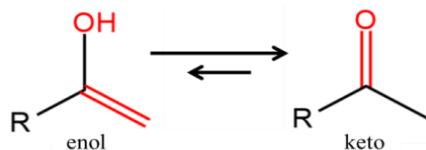
1.2.1.2. Enoli

Enol je funkcionalna grupa koju čini hidroksilna grupa vezana za sp^2 hibridizovan C atom ($-\text{C}=\text{C}-\text{OH}$). Zbog polarizacije O-H veze vodonikov atom OH grupe je kiseo. Kiselost vodonikovog atoma zavisi od induktivnog efekta grupa vezanih za α -C atom. Grupe sa $-I$ efektom pojačavaju kiselost enola dok grupe sa $+I$ efektom otežavaju jonizaciju vodonika. Jonizacijom enolne funkcionalne grupe nastaje enolatni anjon.

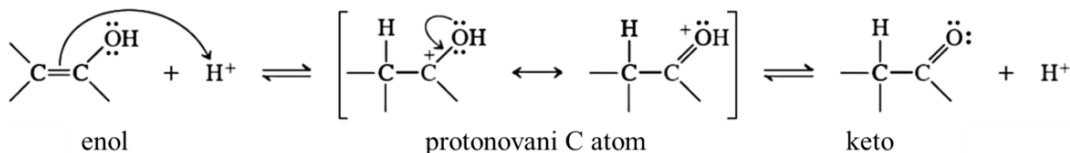
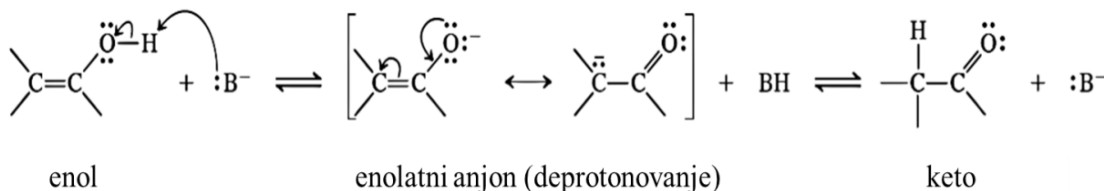


Slika 1.16. Struktura enolne funkcionalne grupe i enolatnog anjona

Jedinjenje koje sadrži enolnu funkcionalnu grupu je teško izolovati, jer se enol nalazi u ravnoteži sa keto oblikom (keto-enolna tautomerija).

**Slika 1.17.** Keto-enolna tautomerija

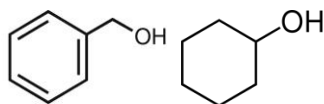
Iako je ovo reverzibilna reakcija, keto oblik (obično) preovladava. Kada se postigne ravnoteža reakcije koncentracije ketona i enola mogu se mjeriti. Keto-enol tautomerizacija se odvija u kiseloj i u baznoj sredini i uključuje dva koraka (protonovanje i deprotonovanje). Redoslijed ovih koraka zavisi od toga da li se reakcija odvija u kiseloj ili baznoj sredini.

**Slika 1.18.** Kiselo katalizovana keto-enol tautomerija**Slika 1.19.** Bazno katalizovana keto-enol tautomerija

1.2.1.3. Fenoli

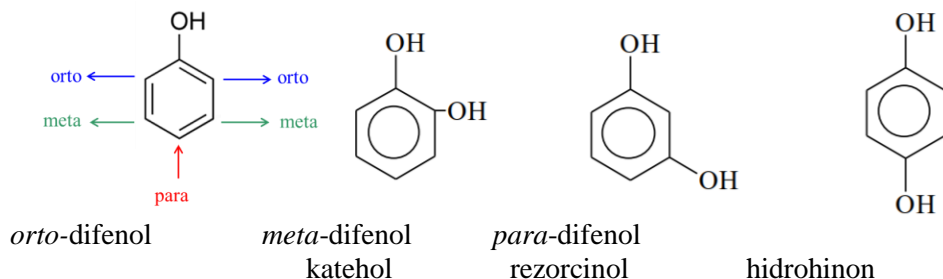
Fenoli su jedinjenja kod kojih je hidroksilna (-OH) grupa direktno vezana za aromatično jezgro. Iako i alkoholi i fenoli imaju istu atomsku grupu, kod alkohola je hidroksilna grupa vezana za alkil radikal, dok je kod fenola vezana za aromatični prsten, zbog čega ove dve grupe jedinjenja pokazuju različite fizičko-hemijske osobine.

Obratiti pažnju! Benzil alkohol i cikloheksanol su alkoholi, nisu fenoli.

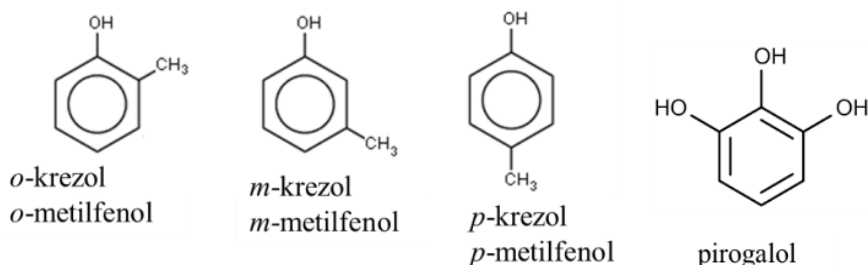


Slika 1.20. Strukture benzil alkohola i cikloheksanola

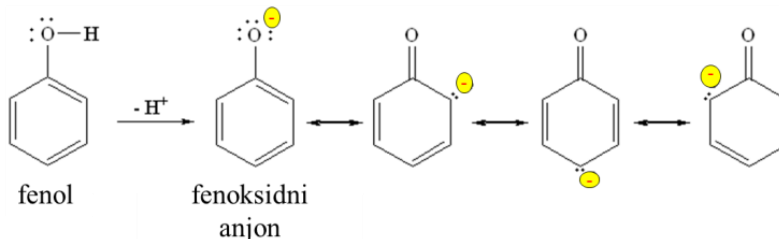
Nomenklatura fenola se zasniva na imenovanju najjednostavnijeg fenola koji čini strukturu. Relativni položaj supstituenata kod disupstituisanih fenola (i benzena) se označava sa orto, meta, para (skraćeno: *o*, *m*, *p*). Tako se difenoli mogu označiti kao *orto*, *meta*, *para* derivati fenola.

**Slika 1.21.** Nomenklatura fenola

Neki supstituisani fenoli kao što su metil derivati imaju trivijalne nazive.

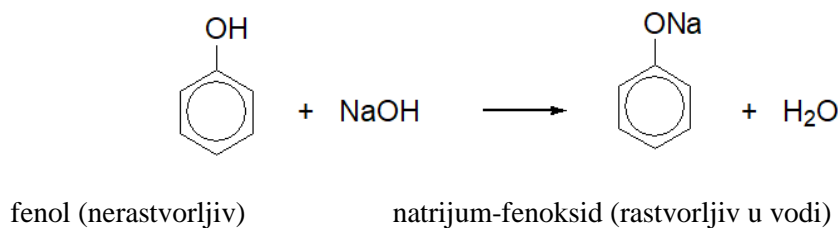
**Slika 1.22.** Trivijalna nomenklatura supstituisanih fenola

Fizičko-hemijske osobine alkohola i fenola se razlikuju. Kiselo alkohola je toliko mala da se u laboratorijskim, a i u fiziološkim uslovima može zanemariti. Sa druge strane, fenoli su dovoljno kiseli u prisustvu jake baze (ali i dalje pripadaju grupi slabo kiselih jedinjenja). Kiselo fenola se objašnjava činjenicom da fenol može da izgubi vodonikov jon pri čemu nastaje fenoksidni anjon koji može rezonantno da se stabilizuje, delokalizacijom negativnog naelektrisanja u prstenu.

**Slika 1.23.** Rezonantna stabilizacija fenoksidnog anjona

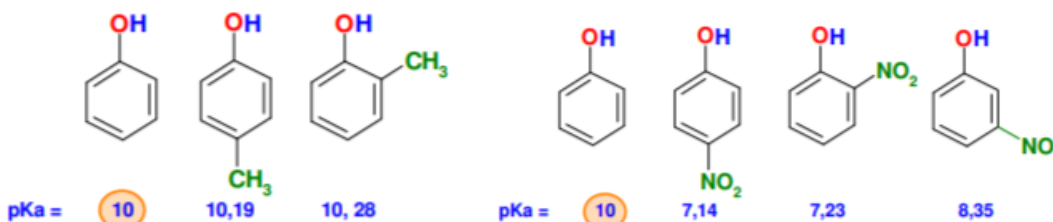
Za razliku od alkohola, fenoli mogu da reaguju sa vodenim rastvorom NaOH, pri čemu nastaju soli, fenoksidi, koje se rastvaraju u vodi, a ne rastvaraju u organskim rastvaračima.

Natrijumove i kalijumove soli fenola značajno povećavaju njihovu rastvorljivost u vodi, što je značajno sa aspekta primjene lijekova fenolne strukture. Soli teških metala su stabilne, ne mogu da disosuju u vodi i nerastvorne su.



Slika 1.24. Građenje natrijumove soli fenola

Uvođenje elektron-akceptorskih grupa (EAG) u strukturu fenola (kao što su NO_2 , CN) povećava kiselost dok elektron-donorske grupe (EDG) kao što su NH_2 , alkil(-R) ili alkiloksi (RO-) smanjuju kiselost fenola. Metil grupa, kao elektron-donorska, svojim +I (pozitivnim induktivnim efektom) povećava elektronsku gustinu prstena ("šalje" elektrone u prsten kroz σ vezu) čime se smanjuje mogućnost otpuštanja vodonika, a time i kiselost (veća pKa vrijednost). Metil grupa ovaj efekat pokazuje u svim položajima (orto, meta, para).



Slika 1.25. Uticaj elektron-donorskih i elektron-akceptorskih grupa na kiselost fenola

Preuzeto sa internet stranice: http://elektron.tmf.bg.ac.rs/organskahemija/OHI_Fenoli-10_11.pdf (pristup 19.04.2020.)

Nitro grupa, kao elektron-akceptorska, svojim $-I$ i $-R$ (rezonantnim) efektom "privlači" elektrone kroz σ i π vezu čime se olakšava odlazak vodonika, a time se povećava i kiselost (niža pKa vrijednost). Nitro grupa pokazuje $-I$ efekat u svim položajima (orto, meta, para) dok $-R$ efekat pokazuje samo u orto i para položaju. Otuda je kiselost meta nitrofenola manja u odnosu na orto i para derivate.

Jednostavni fenoli su tečnosti ili čvrste supstance niskih temperature topljenja. Imaju visoke temperature ključanja zbog mogućnosti građenja intermolekulskih vodoničnih veza (veze između molekula fenola). Sam fenol je slabo rastvorljiv u vodi (9 g u 100 g vode). Moguća rastvorljivost je posljedica sposobnosti vodoničnog vezivanja sa molekulima vode. Većina ostalih fenola je nerastvorljiva u vodi. Uvođenje metil grupe u strukturu fenola (krezol) ili halogena (hlorofenol) značajno smanjuje rastvorljivost u vodi, dok prisustvo još jedne hidroksilne grupe povećava rastvorljivost.

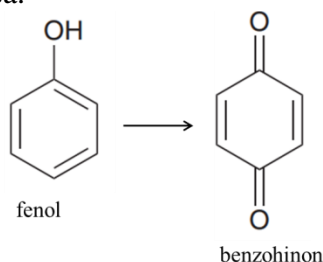
Fenoli su podložni reakcijama elektrofilne aromatične supstitucije (nitrovanje, halogenovanje, sulfonovanje, *Friedel-Crafts*-ovo alkilovanje i acilovanje), grade nitro jedinjenja, mogu da se kupluju sa diazonijum solima, grade estre i etre.

Tabela 1.3. Temperature ključanja i rastvorljivost fenola

Jedinjenje	Temperature ključanja (°C)	Rastvorljivost (g/100g H ₂ O)
cikloheksanol	161	3,6
fenol	172	9,3
p-krezol	202	2,3
m-hlorofenol	214	2,6
katehol	246	45,0

Važna reakcija fenola je oksidacija djelovanjem atmosferskog kiseonika. U ovoj reakciji nastaju hinoni, obojena jedinjenja. Djelovanjem kiseonika i svjetlosti bistar rastvor fenola brzo požuti zbog stvaranja orto i para hinona.

Reakcija oksidacije je češća kod soli fenola i polifenolnih jedinjenja nego kod samog fenola. Soli fenola i fenoli se zbog toga čuvaju u dobro zatvorenoj i tamnoj boci, zaštićeni od svjetlosti i kiseonika, uz dodatak antioksidanasa.



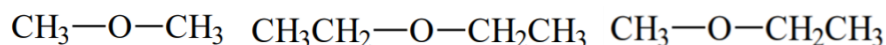
Slika 1.26. Oksidacija fenola

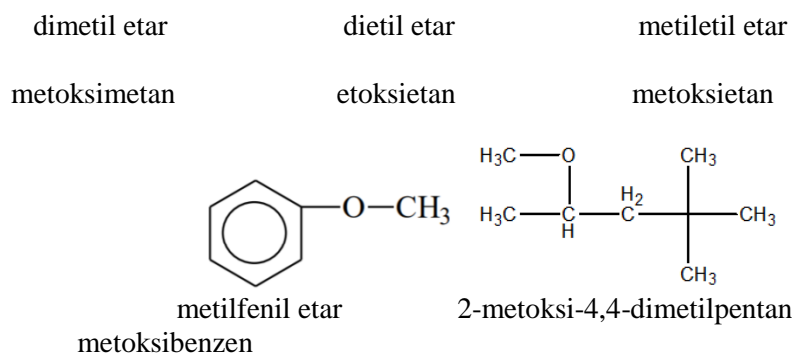
Orto i para difenoli su nestabilni na oksidaciju, stoga dolazi do nastanka odgovarajućih orto i para hinona. Meta difenol (rezorcinol) je stabilan na oksidaciju.

1.2.1.4. Etri

Etri se mogu smatrati derivatima alkana sa alkoksi-supstuentom (alkoksialkani), ili derivatima alkohola, ili fenola kod kojih je H iz OH grupe zamijenjen alkil ili aril grupom. Uobičajena nomenklatura etara se zasniva na imenovanju supstituenata koji su vezani za etarsku funkcionalnu grupu, a onda slijedi naziv etar.

Prema sistematskoj/IUPAC nomenklaturi etri se imenuju kao alkoksi derivati alkana, pri čemu veća grupa predstavlja osnovni niz, a manja alkoksi. Problem uobičajene nomenklature se pojavljuje kada se grana ugljovodonični niz. Tada se kao osnova imena uzima najduži ugljovodonični niz, a etarska grupa se imenuje prefiksom alkiloksi.





Slika 1.27. Nomenklatura etara

U praksi je uobičajeno da se pod nazivom “etar” smatra dietiletar. Ciklični etri su heterociklična jedinjenja, odnosno cikloalkani u čijoj strukturi je jedan ili više C atoma zamijenjeno kiseonikom. Naziv dobijaju tako što se imenu cikloalkana dodaje prefiks “oksa”.



Slika 1.28. Nomenklatura cikličnih etara

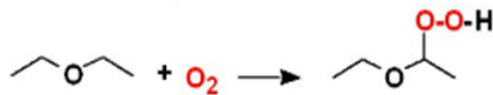
Reaktivnost etara

Sinteza etara se odvija iz dvije molekule alkohola ili iz alkohola i fenola. Iako prekursori imaju visoke temperature ključanja i hemijski su reaktivni, etri imaju niže temperature ključanja od izomernih alkohola iste molekule mase. Razlika u reaktivnosti se može objasniti činjenicom da alkoholi i fenoli imaju hidroksilnu grupu koja je kod etara „izgubljena“. Zbog toga etri ne mogu međusobno da grade vodonične veze, a intermolekulsko vezivanje se odvija uz pomoć slabih Van der Waals-ovih veza, pa etri imaju niske temperature ključanja.

Zbog elektronima bogatog kiseonika u strukturi, etri mogu da grade vodonične veze sa molekulima vode. Niži članovi etarskog niza pokazuju rastvorljivost u vodi, ali sa porastom ugljovodoničnog udjela u molekuli rastvorljivost u vodi se brzo smanjuje.

Hemijski, etri su neutralni u pogledu kiselinsko-baznih osobina, relativno su nereaktivni i stabilni, sa važnim izuzecima.

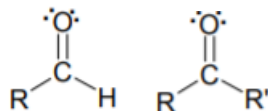
Tečni etri u kontaktu sa atmosferskim kiseonikom grade perokside koji iritiraju sluzokožu, a ako se nađu u većoj količini mogu eksplodirati. Zbog toga se etri čuvaju u uslovima koji smanjuju mogućnost njihovog kontakta sa vazduhom, a često se dodaju redukciona sredstva (uklanjaju perokside), tj. antioksidansi.



Slika 1.29. Oksidacija dietiletra

1.2.1.5. Aldehidi i ketoni

Aldehidi i ketoni su karbonilna jedinjenja, tj. jedinjenja koja u svojoj strukturi sadrže karbonilnu grupu.



Slika 1.30. Opšte strukture aldehida i ketona

Prema IUPAC nomenklaturi, aldehidi se posmatraju kao derivati alkana i ime dobijaju prema nazivu alkana sa najvećim brojem C atoma, kome se dodaje sufiks „al“. Numeracija ili obilježavanje počinje od karbonilnog C-atoma. Jedinjenja kod kojih je aldehidna grupa vezana direktno za prsten nazivaju se karbaldehidi.

Prema uobičajenoj (trivijalnoj) nomenklaturi, imena aldehida se izvode iz karboksilne kiseline koja bi nastala oksidacijom pomenutog aldehida, tako što se na kraju imena dodaje sufiks „aldehyd“. Položaj supstituenata u odnosu na aldehidnu grupu se označava grčkim slovima: α , β , γ , δ .

Prema IUPAC nomenklaturi, ketoni se posmatraju kao derivati alkana i ime dobijaju prema nazivu alkana sa najvećim brojem C atoma, kome se dodaje sufiks „on“. Najduži niz ugljovodonika se numeriše počev od karbonilne grupe, osim ako u strukturi nisu prisutne grupe većeg prioriteta.

Prema trivijalnoj nomenklaturi ketoni dobijaju ime tako što se prvo navode alkil/aril radikali, a na kraju imena se dodaje riječ „keton“. Ako je karbonilna grupa direktno vezana za benzen takvi ketoni se nazivaju fenoni. Ako osnovna struktura jedinjenja, pored aldehida i ketona, sadrži funkcionalnu grupu koja ima veći prioritet, onda se aldehidna grupa (–CHO) čita u prefiksu kao "formil", a keto grupa (C=O) kao "okso".

Karbonilna grupa aldehida i ketona je polarna. Kiseonik je elektronegativniji od atoma ugljenika pa je elektronski par koji gradi C-O vezu bliži kiseoniku.

Tabela 1.4. Nomenklatura aldehida

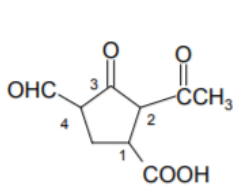
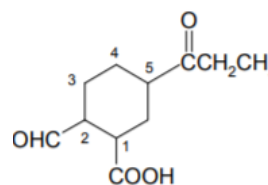
Struktura aldehida	Trivijalni naziv	IUPAC naziv
	Formaldehid	metanal
	Acetaldehid	etanal
	propionaldehid	propanal
	γ -hlorbutiraldehid	4-hlorbutanal
	benzaldehid	benzenkarbaldehid

Tabela 1.5. Nomenklatura ketona

Struktura ketona	Trivijalni naziv	IUPAC naziv
	dimetilketon (aceton)	2-propanon
	etilmetilketon	2-butanon
	metilfenilketon (acetofenon)	1-feniletanon
	propiofenon	1-fenil-1-propanon
	benzofenon	difenilmetanon

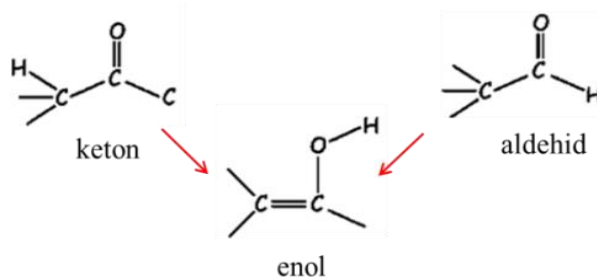
Tabela 1.6. Redosljed funkcionalnih grupa po opadajućem prioritetu

Funkcionalna grupa	formula	Funkcionalna grupa	formula
1	karboksilna kis. -COOH	8	keton -CO
2	sulfonska kis. -SO ₃ H	9	alkohol -OH
3	estar -COOR	10	fenol -OH
4	kiselinski hlorid -COCl	11	tiol -SH
5	amid -CONH ₂	12	amin -NH ₂
6	nitril -CN	13	etar -OR
7	aldehid -CHO	14	sulfid -SR

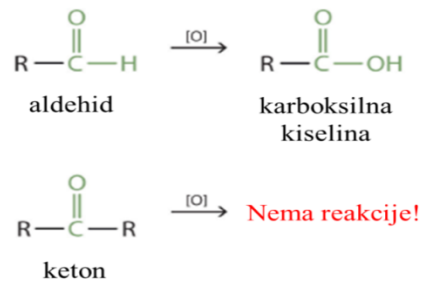
2-acetil-4-formil-3-oksociklopentan
karboksilna kiselina2-formil-5-propanoilcikloheksan
karboksilna kiselina**Slika 1.31.** Primjer redosljeda prioriteta funkcionalnih grupa u nomenklaturi jedinjenja

Aldehidi i ketoni ne mogu da grade intramolekulske vodonične veze (svi H atomi su vezani isključivo za ugljenik), ali mogu da grade vodonične veze sa molekulima vode. Rastvorljivost aldehida i ketona se smanjuje sa povećanjem dužine niza. Metanal, etanal i propanon su aldehidi i keton male molekule koji se miješaju sa vodom u gotovo svim odnosima.

Ketoni, a u manjoj mjeri i aldehidi, se nalaze u ravnoteži sa enolnim oblikom. Polarna funkcionalna grupa i mogućnost građenja enola daje više temperature ključanja u odnosu na analoge ugljovodonike.

**Slika 1.32.** Keto-enolna tautomerija ketona i aldehida

Aldehidi se lako oksidišu do karboksilnih kiselina, dok redukcijom nastaju primarni alkoholi. Ketoni nisu podložni oksidaciji, a redukcijom nastaje sekundarni alkohol, uz stvaranje novog hiralnog centra.

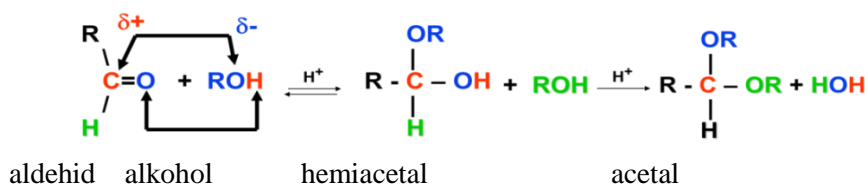


Slika 1.33. Oksidacija aldehida



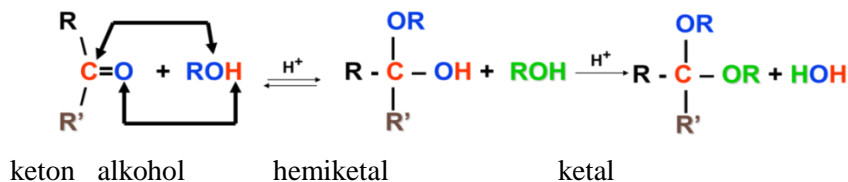
Slika 1.34. Redukcija aldehida i ketona

Zajednička reakcija i aldehida i ketona je nukleofilna adicija alkohola. Aldehidi u reakciji sa alkoholom daju hemiacetale (poluacetale), a u višku alkohola nastaju acetali.

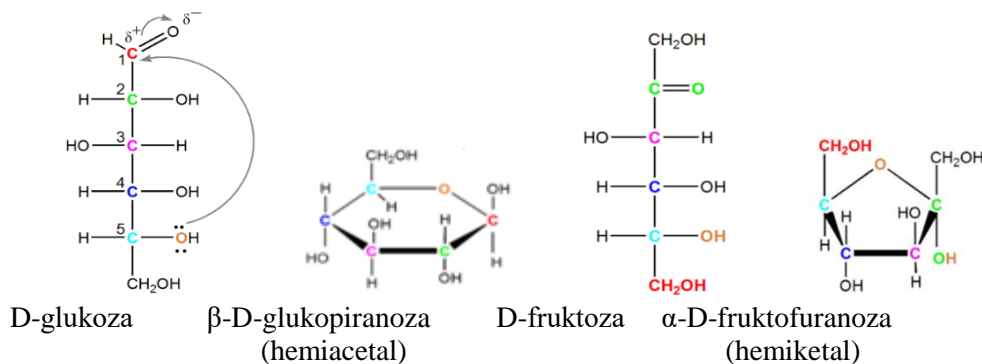


Slika 1.35. Građenje acetala

Hemiacetali su nestabilni u vodi (nezavisno od pH), rastvorima baza i kiselina. Acetali su stabilni u neutralnoj i baznoj sredini, ali su nestabilni u kiseloj sredini pri čemu se ponovo prevode u aldehide. Ketoni u reakciji sa alkoholom daju hemiketale (poluketale), a u višku alkohola nastaju ketali.



Slika 1.36. Građenje ketala



Slika 1.37. Građenje poluacetalata i poluketala glukoze i fruktoze

Ketal je stabilan u vodi, rastvorima baza i u prisustvu kiseonika. Ketali su nestabilni u rastvorima kiselina i podliježu hidrolizi do ketona i alkohola. Poluacetal/poluketali i acetal/ketali su neutralni u pogledu kiselinsko-baznih osobina (ne grade soli sa bazama i kiselinama). Građenje poluacetalata i poluketala je karakteristično za hemiju šećera i prikazano je na primjerima glukoze i fruktoze.

1.2.1.6. Karboksilne kiseline

Karboksilne kiseline su organska jedinjenja koja sadrže karboksilnu funkcionalnu grupu (R-COOH). U zavisnosti od strukture radikala, karboksilne kiseline mogu biti: alifatične, aromatične i heterociklične, a u zavisnosti od broja karboksilnih grupa: monokarboksilne, dikarboksilne i polikarboksilne kiseline.

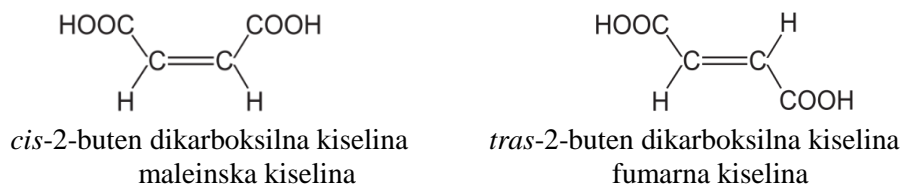
Tabela 1.7. IUPAC i trivijalni nazivi nižih alkanskih kiselina (do 6 C atoma)

Struktura	IUPAC	Trivijalni naziv
H-COOH	Metanska kiselina	Mravlja kiselina
CH ₃ -COOH	Etanska kiselina	Sirćetna kiselina
CH ₃ CH ₂ COOH	Propanska kiselina	Propionska kiselina
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Butanska kiselina	Buterna kiselina
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Pentanska kiselina	Valerijanska kiselina
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	Heksanska kiselina	Kapronska kiselina

Imena alifatičnih karboksilnih kiselina se izvode iz imena ugljovodonika sa istim brojem C atoma (uključujući i karboksilnu grupu), kome se u sufiksu dodaje “-ska kiselina”. Numerisanje ili obilježavanje položaja kreće od karboksilnog C-atoma. Zasićene ciklične kiseline imenuju se kao cikloalkankarboksilne kiseline. Aromatične kiseline (ArCOOH) se obično imenuju kao

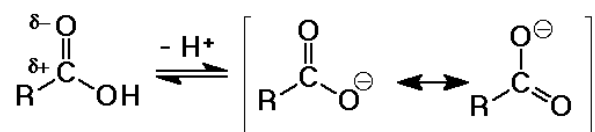
derivati osnovne kiseline, benzoeve. Uobičajena nomenklatura se češće koristi nego kod ostalih funkcionalnih grupa, vjerovatno zbog različitosti karboksilnih kiselina koje se nalaze u prirodi i činjenice da su imenovane i prije nego što se razumjela hemija molekula.

Na slici 1.38 prikazane su strukture maleinske i fumarne kiseline koje su primjer upotrebe trivijalne nomenklature.



Slika 1.38. Primjer trivijalne nomenklature karboksilnih kiselina

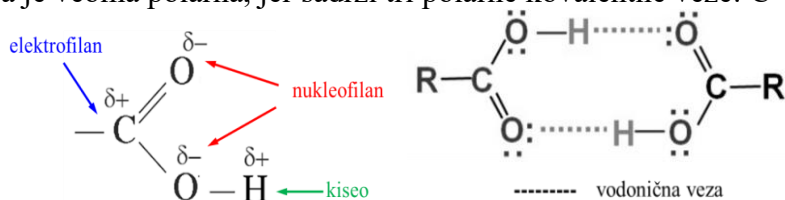
Karboksilna funkcionalna grupa je kisela, jer davanjem protona molekulu vode nastaje hidronijum jon i karboksilatni anjon koji se može rezonantno stabilizovati.



Slika 1.39. Rezonantna stabilizacija karboksilatnog anjona

Karboksilne kiseline su slabije kiseline od jakih mineralnih kiselina (sumporne, hlorovodonične, azotne), ali su jače od fenola, alkohola, acetilena, vode.

Karboksilna grupa je veoma polarna, jer sadrži tri polarne kovalentne veze: C=O, C-O i O-H.



Slika 1.40. Polarnost karboksilne funkcionalne grupe

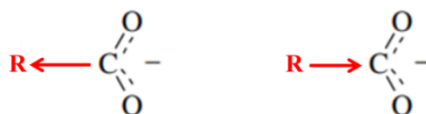
Zbog mogućnosti građenja intermolekulskih vodoničnih veza, karboksilne kiseline imaju više temperature ključanja od jedinjenja slične molekulske mase. Također, niže alkanske kiseline grade vodonične veze sa molekulima vode i rastvorljive su u vodi. Rastvorljivost opada sa porastom broja C atoma u radikalima (više od 5 C atoma).

Karboksilne kiseline sa vodenim rastvorima baza (hidroksida) lako grade soli. U pogledu rastvorljivosti u vodi, dipol-dipol interakcije soli i vode su jače nego dipol-dipol interakcije kiseline, što znači da će doći do povećanja rastvorljivosti. Soli karboksilnih kiselina sa bazama (NaOH, KOH, NH₄OH) pokazuju znatno povećanje rastvorljivosti u vodi. Soli formirane sa

metalima pokazuju manju rastvorljivost, npr. soli kalcijuma, magnezijuma, cinka, aluminijuma. Dodatkom kiseline može doći do regenerisanja karboksilne kiseline.

U nomenklaturi jedinjenja COOH grupa je funkcionalna grupa najvišeg prioriteta!

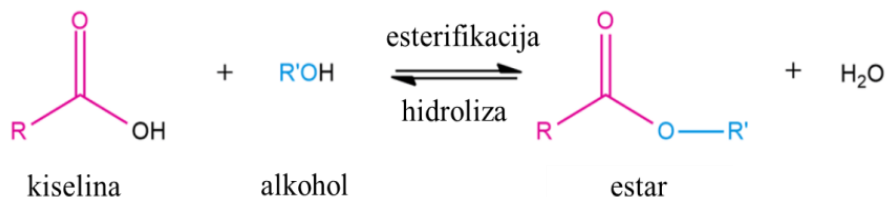
Na kiselost karboksilne funkcionalne grupe utiču induktivni i mezomerni efekti radikala (pogledati induktivni i mezomerni efekat u poglavlju 3.1.1.1. i 3.1.1.2). Ukoliko je radikal elektron-akceptorska grupa (EAG), on privlači elektrone, stabilizuje anjon i povećava kiselost. Ako je radikal elektron-donorska grupa (EDG), on otpušta elektrone, destabilizuje anjon i smanjuje kiselost.



Slika 1.41. Uticaj elektron-akceptorske (povećava) i elektron-donorske grupe (smanjuje) na kiselost karboksilne grupe

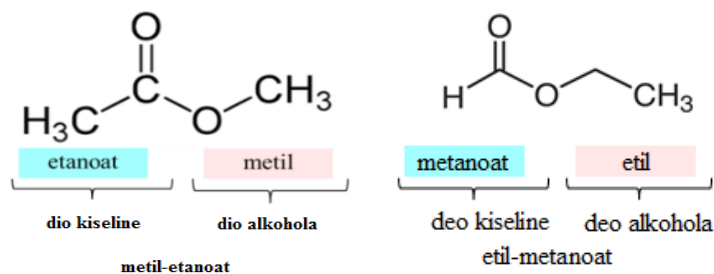
1.2.1.7. Estri karboksilnih kiselina

Estri su organska jedinjenja koja nastaju reakcijom karboksilne grupe i alkohola. Mogu se predstaviti opštom formulom RCOOR.



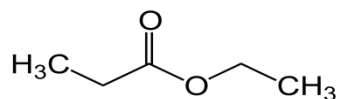
Slika 1.42. Građenje estara

Prema IUPAC nomenklaturi, estri dobijaju naziv tako što se prvo označava ime alkil grupe alkohola, a zatim slijedi ime kiseline, s tim što se umjesto nastavka “-ska” (za kiselinu), dodaje nastavak “-oat”.

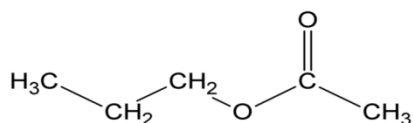


Slika 1.43. Nomenklatura estara

Primjer nomenklature estara:



etil propanoat



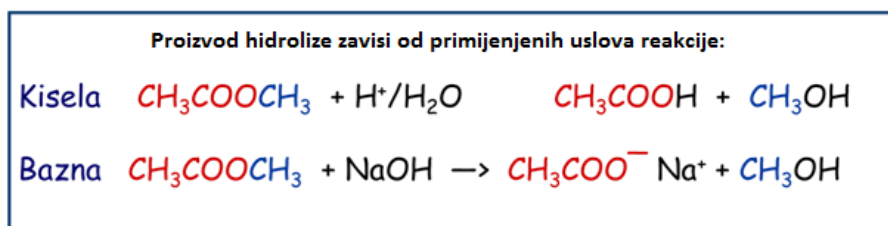
propil etanoat

Estri imaju polarne veze, ali ne mogu da grade intramolekulske vodonične veze (nemaju vodonikov atom koji je direktno vezan za kiseonik) i zato imaju niže temperature ključanja u odnosu na odgovarajuće kiseline. Estri mogu da grade vodonične veze sa molekulma vode tako da su estri manje molekulske mase djelimično rastvorljivi u vodi.

Tabela 1.8. Temperature ključanja i rastvorljivost estara

R-COO-R ₁		Temperatura ključanja (°C)	Rastvorljivost (g/100g H ₂ O)
R	R ₁		
CH ₃	CH ₃	57,5	∞
CH ₃	CH ₃ CH ₂	77,0	10,0
CH ₃ CH ₂	CH ₃	79,7	6,25
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	102,0	1,6
CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂	126,0	0,83
CH ₃ (CH ₂) ₂	CH ₃	102,0	1,67
C ₆ H ₅	CH ₃	198,0	Nerastvorljiv

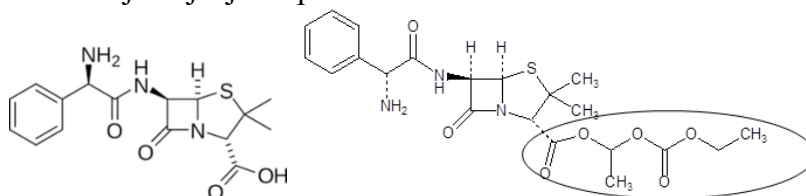
U pogledu kiselobaznih osobina, estarska grupa je neutralna. Estri podliježu reakciji hidrolize do alkohola i karboksilne kiseline (reakcija suprotna esterifikaciji). Da bi se sprečila reverzibilna reakcija, hidroliza se odvija u prisustvu razblaženih mineralnih kiselina (kiselna hidroliza) ili baza (alkalna ili bazna hidroliza). Bazna hidroliza je ireverzibilna. Proizvod hidrolize estara zavisi od reakcionih uslova, tako da u kiseljoj sredini nastaju karboksilna kiselina i alkohol, dok u baznoj sredini nastaju karboksilatni jon (so) i alkohol.



Slika 1.44. Hidroliza estara

Građenje estara se često primjenjuje u tzv. *prodrug* konceptu. *Prodrug* pristup se zasniva na hemijskoj modifikaciji funkcionalnih grupa sa ciljem da se dobiju jedinjenja boljih osobina (veće stabilnosti, dužeg dejstva, povećane/smanjene rastvorljivosti, bolje permeabilnosti). Građenjem estara se maskiraju polarne grupe čime se najčešće postiže veća stabilnost, bolja resorpcija, a nekada i smanjena toksičnost.

Prikazan je primjer lijeka ampicilina. Ampicilin je antibiotik koji ima malu bioraspoloživost, jer gradi polimere (karboksilna grupa jedne molekule reaguje sa amino grupom druge molekule). Esterifikacijom karboksilne grupe spriječeno je građenje polimera čime je povećana bioraspoloživost. Prikazani estar ampicilina naziva se bakampicilin i predstavlja *prodrug* ampicilina. Bakampicilin nije farmakološki aktivno jedinjenje, ali je *prodrug* (prekursor) ampicilina. U organizmu, djelovanjem enzima esteraza dolazi do hidrolize bakampicilina pri čemu se oslobađa aktivno jedinjenje ampicillin.

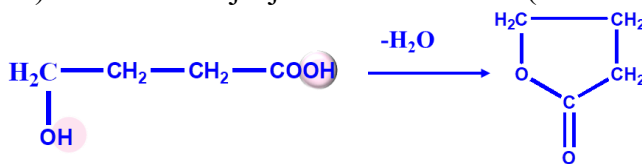


Slika 1.45. Strukture ampicilina i bakampicilina

Bakampicilin je dvostruki estar (zaokruženo na slici) tako da u organizmu podliježe dvostepenoj hidrolizi (hidrolizuje prvo jedan, pa drugi estar) čime je obezbijeđeno produženo djelovanje lijeka.

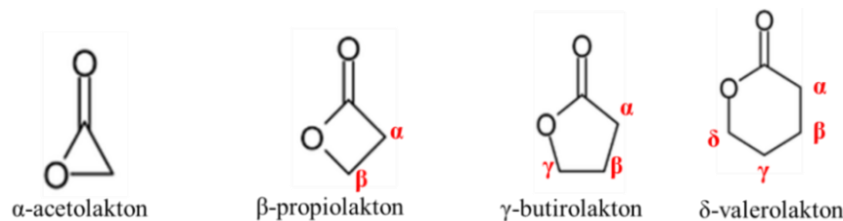
1.2.1.8. Laktoni

Laktoni su intraciklični estri koji se dobijaju iz hidroksikarboksilnih kiselina intramolekulskim izdvajanjem molekula vode. Laktoni se mogu posmatrati i kao heterociklusi kod kojih je jedan (ili više) C atoma zamijenjeno heteroatomom (kiseonikom).



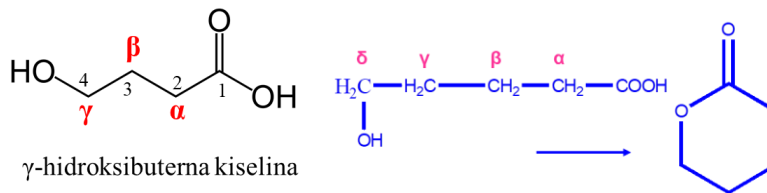
Slika 1.46. Građenje laktona

Nomenklatura laktona se zasniva na imenu polazne kiseline kojoj se dodaje sufiks “lakton”.



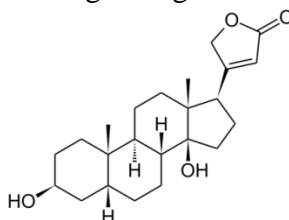
Slika 1.47. Nomenklatura laktona

Grčko slovo u prefiksu imena (alfa, beta, gama) odnosi se na položaj ugljenikovog atoma na kome se nalazi hidroksilna grupa (prvi C atom do karboksilne grupe se označava kao α). Laktoni sa manjim brojem C atoma (acetolaktan, propiolaktan) imaju veliki napon prstena i reaktivni su. Laktoni relativno lako nastaju iz γ -hidroksi i δ -hidroksi kiselina.



Slika 1.48. Struktura γ -hidroksibuterne kiseline i građenje δ -laktona

Primjer lijeka koji sadrži lakton u strukturi je digitoksin. Digitoksin je lijek koji pripada farmakoterpijskoj grupi kardiotoničnih glikozida, lijekova koji se koriste kod kongestivnog zastoja srca (pojačavaju kontraktilnost srčanog miokarda). Za farmakološko dejstvo digitoksina odgovoran je dio molekule koji se naziva digitoksigenin.



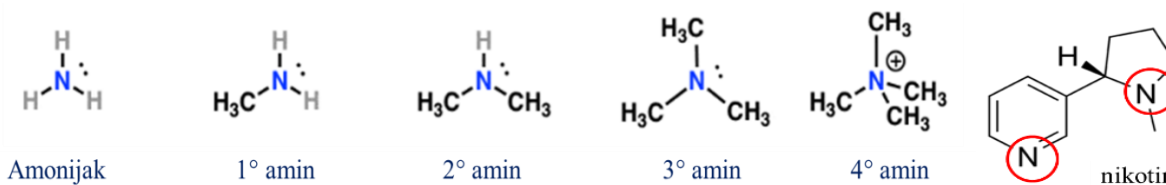
Slika 1.49. Struktura digitoksigenina

1.2.2. Funkcionalne grupe zasnovane na vezi C-N

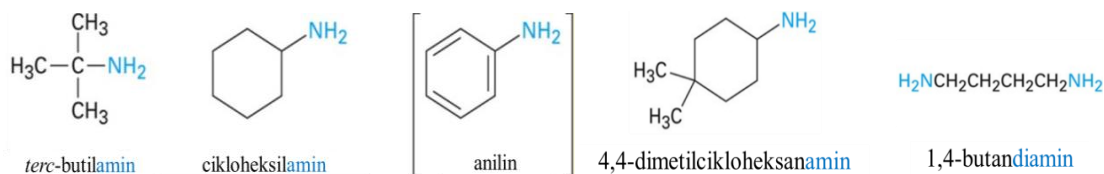
1.2.2.1. Amini

Amini su derivati amonijaka kod kojih je jedan ili više vodonikovih atoma zamijenjeno sa alkil radikalima (alifatični amini) ili aromatičnim prstenom (aromatični amini). Ako atom azota zamjenjuje C u aromatičnom prstenu onda je to heterociklični amin. U zavisnosti od broja ugljenikovih atoma koji su vezani za azot (stepena supstitucije) amini mogu biti primarni, sekundarni, tercijarni i kvaternarni.

Nomenklatura amina se zasniva na imenu ugljovodonika kome se u sufiksu dodaje riječ “amin”. Kako se vrsta i broj alkil grupa povećava, postaje skoro nemoguće imenovati amine trivijalnom nomenklaturom, tako da je obavezno koristiti IUPAC nomenklaturu. Aromatični amini se imenuju kao derivati polaznog jedinjenja, anilina.



Slika 1.50. Strukture amina

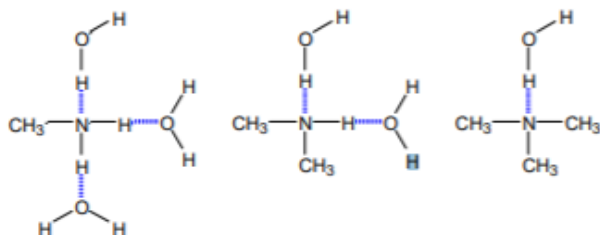


Slika 1.51. Nomenklatura amina

Rastvorljivost amina

Veza N-H kod amina nije tako polarna kao veza O-H (azot je manje elektronegativan od kiseonika) pa amini grade slabije vodonične veze od alkohola. Intramolekulske vodonične veze, koje grade primarni i sekundarni amini, su slabe i zbog toga ovi amini imaju niže temperature ključanja u odnosu na alkohole slične molekulske mase. Tercijarni amini nemaju vodonik u strukturi, ne mogu da grade intramolekulske vodonične veze i imaju temperature ključanja slične ugljovodonicima iste molekulske mase. Amini (1° , 2° i 3°) mogu da grade vodonične veze sa vodom, pa su amini manje molekulske mase, uopšteno govoreći, rastvorljivi u vodi.

Međutim, rastvorljivost amina opada sa porastom dužine radikala zbog povećane hidrofobnosti jedinjenja. Primarni amini su rastvorljiviji od sekundarnih koji su pak rastvorljiviji od tercijarnih.



Slika 1.52. Rastvorljivost amina u vodi

Kod aromatičnih amina slobodan elektronski par azota je u konjugaciji sa aromatičnim prstenom čime opada sposobnost ovih amina da učestvuju u građenju vodonične veze sa molekulima vode. Zbog toga aromatični amini imaju smanjenu rastvorljivost u vodi i visoke temperature ključanja.

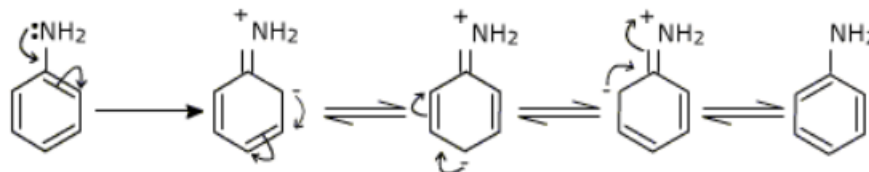
Kiselost i baznost amina

Jačina baze je definisana njenom relativnom sposobnošću da donira slobodan elektronski par (što se lakše elektroni doniraju, baza je jača). Amini imaju slobodan par elektrona koji je „više ili manje“ dostupan za dijeljenje. Alifatični amini su jače baze od amonijaka. Baznost amina zavisi od elektronskih osobina supstituenata (alkil grupe pojačavaju baznost; aril grupe smanjuju), sternih smetnji i stepena solvatacije protonovanog amina.

Alkil radikali alifatičnih amina, svojim +I efektom povećavaju baznost pa bi se moglo očekivati da najveću baznost pokazuju upravo tercijarni amini, jer imaju tri alkil grupe. Međutim, zbog sternih smetnji redoslijed baznosti amina je nešto drugačiji: sekundarni > tercijarni > primarni.

Aromatični amini su slabije baze od amonijaka i alifatičnih amina, jer se aromatični prsten ponaša kao elektron-akceptorska grupa i delokalizuje elektronski par na azotu (elektronski par je rezonantno stabilizovan) čime se smanjuje baznost.

Elektron-donorske grupe (EDG) povećavaju baznost aromatičnih amina dok je elektron-akceptorske grupe (EAG) smanjuju, kombinovanim uticajem induktivnog i rezonantnog efekta.



Slika 1.53. Rezonantne strukture anilina

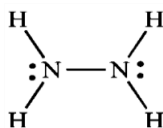
Amini sa kiselinama grade soli koje su rastvorljive u vodi. Alkalizacijom vodenih rastvora soli oslobađa se amin koji može precipitirati, o čemu se mora voditi računa ako se istovremeno uzima više lijekova. Kvaternarne amonijum soli su relativno stabilne i dodatkom baze se neće osloboditi amin, jer je potrebna značajna energija da bi se raskinula veza između azota i ugljenika. Kvaternarne amonijum soli su neutralne u pogledu kiselinsko baznih osobina.

Amini podliježu reakciji alkilovanja (nastaju sekundarni, tercijarni amini i kvaternarni tetraalkil amonijum katjon); acilovanju (nastaju amidi); reakciji sa karbonilnim jedinjenjima (nastaju Schiff-ove baze). Primarni i sekundarni amini reaguju sa nitritnom kiselinom (nastaju nitrozoamini). Neki amini podliježu reakciji oksidacije pri čemu nastaju različiti proizvodi.

Primjer biogenih amina (primarni) su noradrenalin, adrenalin, dopamin, histamin. Primjer važnog kvaternarnog amonijum jedinjenja je acetil holin.

1.2.2.2. Hidrazin

Hidrazin (N₂H₄) je diamin koji pokazuje bazne osobine slične amonijaku. Reaguje sa kiselinama dajući monoprotonovane i diprotonovane hidrazinijum soli.



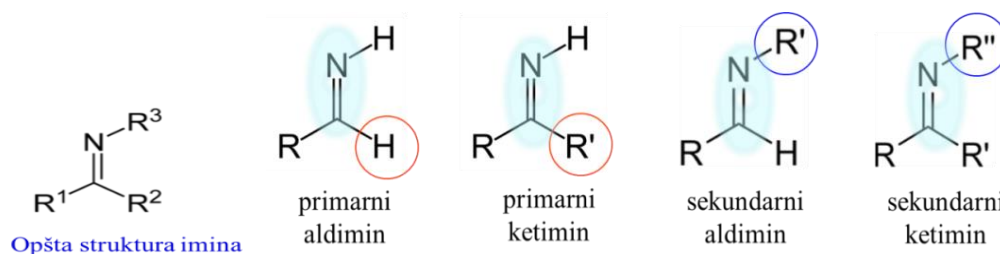
Slika 1.54. Struktura hidrazina

Hidrazin je polarna molekula, jer u prostoru zauzima konformaciju u kojoj se nespareni par elektrona na oba azota nalazi sa iste strane molekule gradeći prostor povećane elektronske gustine.

Hidrazin je reaktivan molekul, sa aldehidima i ketonima gradi hidrazone, dok sa kiselinama gradi hidrazide. Koristi se kao dobro redukujuće sredstvo u industriji (antioksidans ili za uklanjanje kiseonika), jer kao sporedni proizvodi nastaju azot (gas) i voda.

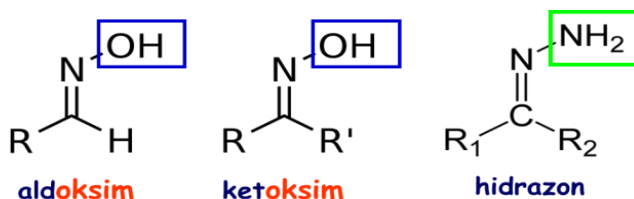
1.2.2.3. Imini

Imini su funkcionalne grupe koje sadrže ugljenikov atom za koji je vezan azot dvostrukom vezom (C=N). Dobijaju se reakcijom primarnih amina ili amonijaka sa karbonilnom grupom aldehida i ketona. Nastali proizvodi se nazivaju aldimin i ketamin (u zavisnosti od polaznog jedinjenja), a mogu biti primarni i sekundarni.



Slika 1.55. Struktura imina

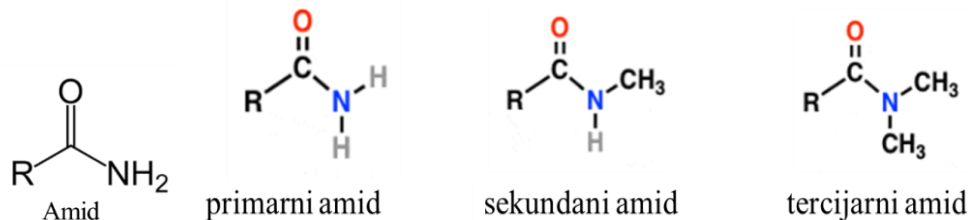
Imini kod kojih je za azot vezan radikal (R) umjesto vodonika poznati su pod nazivom Schiff-ove baze. Ako je za azot vezana hidroksilna grupa umjesto vodonika, funkcionalna grupa se naziva oksim, a ako se veže hidrazin nastaje funkcionalna grupa hidrazon. Oksim nastaje reakcijom hidroksilamina sa karbonilnom grupom aldehida ili ketona. Oksimi su slabe kiseline (slabije od fenola).



Slika 1.56. Strukture Schiff-ovih baza

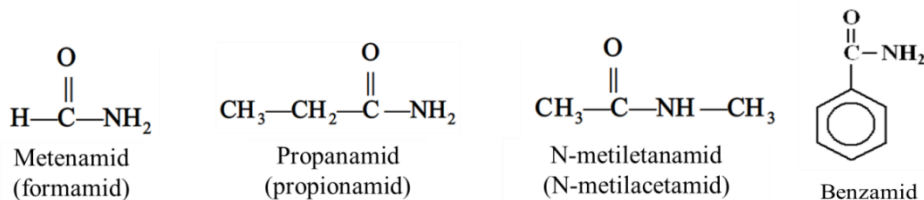
1.2.2.4. Amidi

Amidi su derivati karboksilnih kiselina i amina. U zavisnosti od stepena supstitucije mogu biti primarni (nesupstituisan), sekundarni i tercijarni.

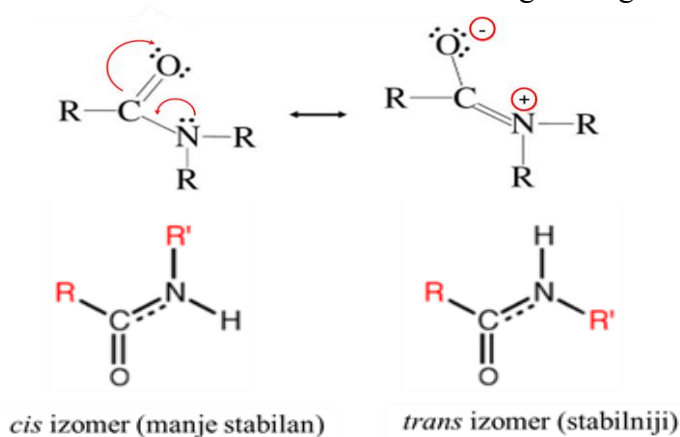


Slika 1.57. Strukture amida

Nomenklatura amida se zasniva na nazivu alkana kome se u sufiksu dodaje riječ “amid”. Aromatični amid se naziva benzamid.

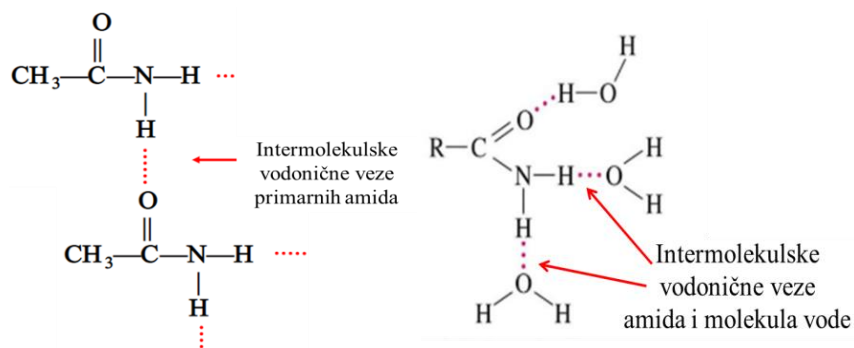
**Slika 1.58.** Nomenklatura amida

Amidi nisu bazna jedinjenja, jer je slobodan elektronski par azota delokalizovan. Prisustvo djelimične dvostruke veze (π veze) u rezonantnom obliku ukazuje na ograničenu rotaciju oko C-N veze. Zbog toga C-N veza ima karakter dvostruke veze i mogući su geometrijski izomeri.

**Slika 1.59.** Rezonantna stabilizacija amidske funkcionalne grupe

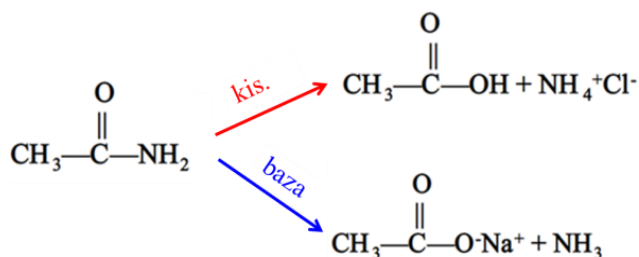
Zbog delokalizacije slobodnog elektronskog para azota, amidi se u kiselim rastvorima protonuju na atomu karbonilnog kiseonika, a ne na azotu. Takođe, delokalizacijom elektronskog para azota smanjuje se elektrofilnost karbonilnog C atoma, zbog čega su amidi manje podložni napadu nukleofila i stabilniji na hidrolizu u odnosu na estre. U pogledu kiselinsko-baznih osobina, amidi su neutralna jedinjenja.

Amidi su uglavnom čvrste supstance na sobnoj temperaturi. Primarni i sekundarni amidi (ali ne i tercijarni) grade intramolekulske vodonične veze pa su temperature topljenja primarnih amida više nego kod sekundarnih, a sekundarnih više nego kod tercijarnih. Svi amidi grade vodonične veze sa molekulima vode, pri čemu je -NH grupa amida donor, a karbonilna grupa akceptor vodonične veze. Amidi do 5 C atoma su rastvorljivi u vodi.



Slika 1.60. Intermolekulske vodonične veze amidske funkcionalne grupe

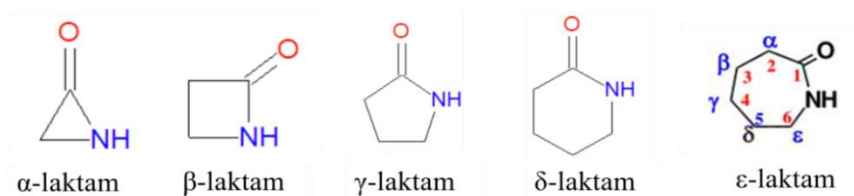
Karakteristična reakcija amida je hidroliza. Hidroliza amida je spora reakcija osim ako je katalizuje jaka kiselina/baza (uz zagrevanje) ili enzim. Proizvodi hidrolize zavise od uslova reakcije, u kiseloj sredini nastaje karboksilna kiselina i amonijumova so, u baznoj sredini so karboksilne kiseline i amonijak.



Slika 1.61. Hidroliza primarnog (ili nesupstituisanog) amida

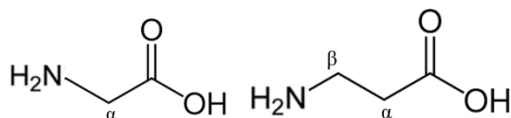
Amidi ne podliježu oksidaciji i redukciji mada pod određenim uslovima (litijum-aluminijum-hidrid, LiAlH_4) iz amida se mogu dobiti amini. Reakcijom amida sa kiselinskim hloridima ili anhidridima nastaju imidi.

Laktami su ciklični amidi, nastaju intramolekulskom ciklizacijom amina i karboksilne kiseline. Slično laktonima, laktami se mogu posmatrati kao heterociklusi kod kojih je jedan (ili više) C atoma zamijenjeno heteroatomom (azotom).



Slika 1.62. Strukture laktama

Grčko slovo u prefiksu imena (alfa, beta, gama) odnosi se na položaj ugljenikovog atoma na kome se nalazi amino grupa.



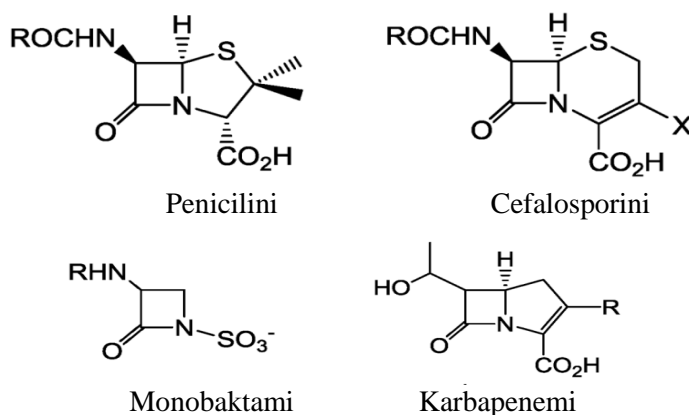
Slika 1.63. Strukture α - i β -amino kiselina

Tročlani zasićeni heterociklus sa azotom poznat je pod nazivom aziridin (“az”-azot, “ir”-tročlani prsten, “idin”-potpuno hidriran prsten) dok se četvoročlani zasićeni heterociklus sa azotom naziva azetidion (“et”-četvoročlani prsten). Azetidion ili β -laktam je dio strukture velike grupe antimikrobnih lijekova (penicilini, cefalosporini), po kome su ovi lijekovi dobili naziv β -laktam antibiotici.

Za razliku od amida, kod laktama (naročito tročlanih i četvoročlanih) nije moguća delokalizacija elektronskog para azota. Uprkos toj činjenici, mjesto protonovanja laktama je karbonilni kiseonik, a ne azot. Kod laktama sa većim brojem C atoma djelimično dolazi do delokalizacije elektrona i prsten je stabilniji.

Laktami su u fiziološkim uslovima neutralna grupa. Zbog napona u prstenu β laktami su reaktivniji i lako hidrolizuju u vodi, a prisustvo kiselina i baza katalitički djeluje na proces hidrolize. Laktami pokazuju laktam/laktim tautomeriju (slično keto/enol tautomeriji).

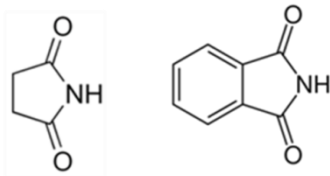
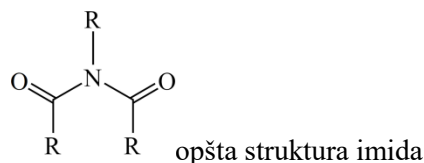
β -laktam antibiotici, najpoznatija jedinjenja sa β -laktamskim prstenom, imaju ogroman terapijski značaj kao antimikrobni lijekovi, a na slici 1.64. su prikazane opšte strukture β -laktam antibiotika koji se danas koriste u terapiji.



Slika 1.64. Opšte strukture β -laktam antibiotika

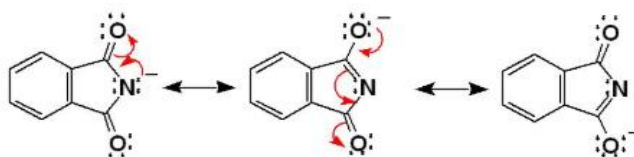
1.2.2.5. Imidi

Imidi su strukturno slični anhidridima kiselina, ali su stabilniji na reakcije hidrolize. Ciklični imidi nastaju iz dikarboksilnih kiselina. Najčešće dobijaju ime prema nazivu kiseline iz koje nastaju: sukcinimidi (iz ćilibarne kiseline), ftalimid (iz ftalne kiseline).



Slika 1.65. Strukture sukcinimida i ftalimida

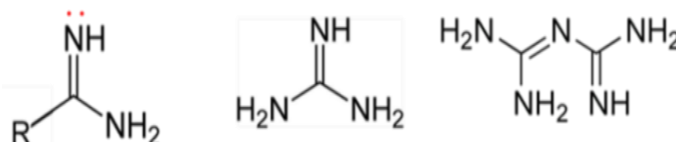
Nesupstituisan imid je kisela funkcionalna grupa (gradi soli sa jakim bazama/alkalnim hidroksidima). Svojim induktivnim efektom dvije karbonilne grupe (kao elektron-akceptorske) slabe N-H vezu, a nastali anjon je rezonantno stabilizovan delokalizacijom negativnog naelektrisanja.



Slika 1.66. Rezonantna stabilizacija imidnog anjona

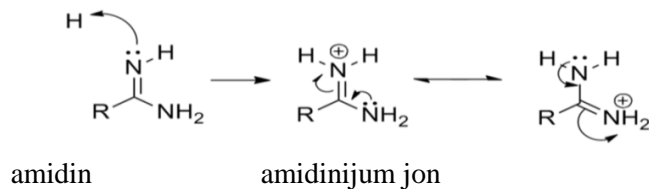
1.2.2.6. Derivati amida

Amidini su funkcionalni derivati amida, dok su gvanidini funkcionalni derivati uree.

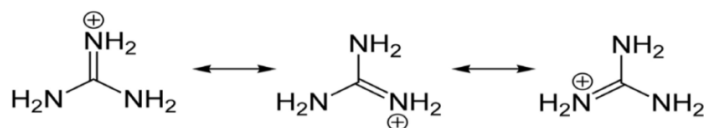


Slika 1.67. Strukture amidina, gvanidina i bigvanidina

Amidini i gvanidini su jake baze. Kod obje funkcionalne grupe proton se vezuje za imidni azot i nastaju amidinijum-, odnosno gvanidinijum-katjoni koji su rezonantno stabilizovani. Amidini mogu imati pKa od 9 do 10, a gvanidin sa pKa 13,6 predstavlja najbazniju funkcionalnu grupu u hemiji lijekova (pKa vrijednosti supstituisanih gvanidina mogu varirati, u zavisnosti od prisutnih EGD ili EAG). pKa vrijednost gvanidina se ne odnosi na slobodnu bazu nego na gvanidinijum-katjon (protonovani oblik baze, tj. konjugovanu kiselinu), jer je u fiziološkim uslovima gvanidino grupa uvijek protonovana (potpuno jonizovana).



Slika 1.68. Rezonatna stabilizacija amidinijum jona



Slika 1.69. Rezonatna stabilizacija gvanidinium jona

1.2.2.7. Nitrili

Nitril je funkcionalna grupa koja sadrži $-\text{CN}$ (cijano) grupu sa trostrukom vezom ugljenik-azot. Najjednostavniji organski nitril je acetonitril ($\text{CH}_3\text{-CN}$) koji se koristi kao rastvarač za organske reakcije.



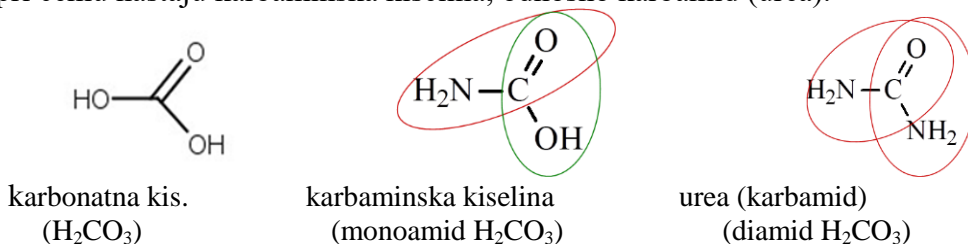
Slika 1.70. Strukture nitrila i izonitrila

Nitrili su našli široku primjenu u organskoj sintezi, jer se hemijskim reakcijama lako prevode u karboksilne kiseline, amide, amine, aldehide, ketone, tetrazole i druge grupe. Ugljenikov atom u α položaju nitrilne grupe je podložan reakciji elektrofilne supstitucije.

1.2.2.8. Derivati karbonatne (ugljene) kiseline

Karbonatna kiselina (H_2CO_3) je nestabilno jedinjenje koje postoji samo u vodi, gdje se brzo razlaže na CO_2 i H_2O . Karbonatna kiselina može da gradi bis estre, karbonate (reaguju obje hidroksilne grupe) koji su nestabilni i lako hidrolizuju u kiseloj i baznoj sredini.

Derivati karbonatne kiseline nastaju kada se jedna ili obje hidroksilne grupe zamijene amino grupom pri čemu nastaju karbaminska kiselina, odnosno karbamid (urea).

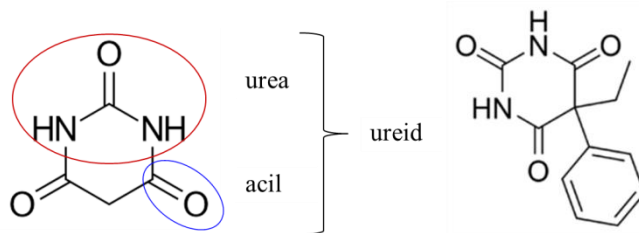


Slika 1.71. Derivati karbonatne (ugljene) kiseline

Karbaminska kiselina je monoamid ugljene kiseline. Estri karbaminske kiseline nazivaju se karbamati ili uretani (karbamatna funkcionalna grupa je složena grupa koja se ponaša i kao estar i kao amid, a u pogledu kiselinsko baznih osobina je neutralna grupa). Karbamati su stabilniji od karbonata, ali ipak podložni hidrolizi u kiseloj i baznoj sredini. Neki karbamati su vrlo toksični i koriste se kao insekticidi (npr. neostigmin).

Urea (karbamid) je diamid ugljene kiseline. Urea je prirodni proizvod metabolizma proteina kod sisara i izlučuje se urinom. Kao i drugi amidi, urea je neutralno jedinjenje, stabilno na reakciju hidrolize. Urea može pod određenim (drastičnim) uslovima da podliježe hidrolizi: zagrijavanjem rastvora, u prisustvu jake kiseline ili baze, pri čemu kao proizvodi hidrolize nastaju CO_2 i H_2O .

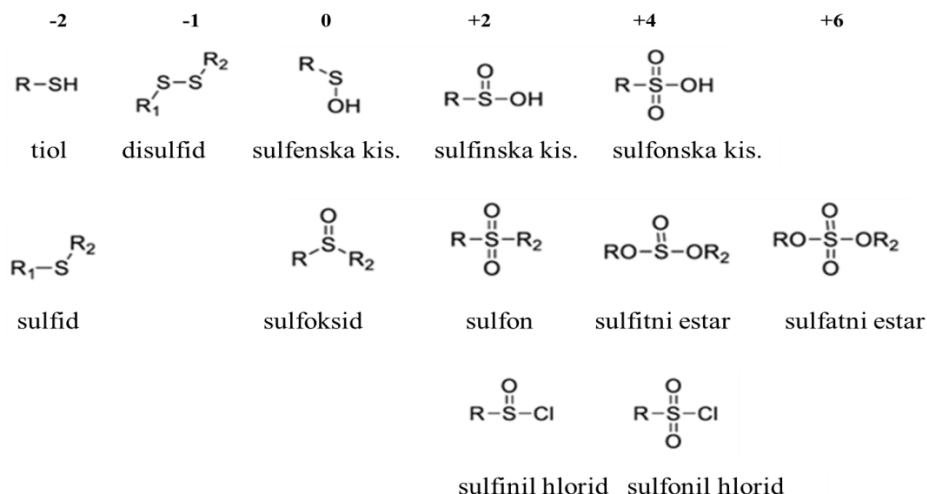
Acil derivati uree nazivaju se ureidi. Najpoznatiji ciklični ureidi su barbiturati, derivati barbiturane kiseline. Derivati barbiturane kiseline se danas koriste u terapiji kao antikonvulzivi (fenobarbiton) i kao opšti anestetici.



Slika 1.72. Strukture barbiturane kiseline i fenobarbitona

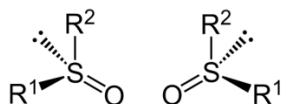
1.2.3. Funkcionalne grupe zasnovane na vezi C-S

Organska jedinjenja sa sumporom predstavljaju jedinjenja kod kojih je sumpor direktno vezan za ugljenik. Jedinjenja sumpora se često povezuju sa neprijatnim mirisom mada su organosumporna jedinjenja široko rasprostranjena u prirodi. Od 20 proteinskih aminokiselina, dvije (cistein i metionin) su organosumporna jedinjenja. U periodnom sistemu elemenata sumpor se nalazi ispod kiseonika. Za razliku od kiseonika koji postoji u dva oksidaciona stanja (-1 u peroksidima i -2 u drugim jedinjenjima), sumpor se nalazi u oksidacionim stanjima koja se kreću od -2 do $+6$.



Slika 1.73. Funkcionalne grupe koje sadrže sumpor

Sulfoksidi koji imaju dva različita alkil ili aril supstituenta su hiralni. Enantiomerni sulfoksidi su stabilni i mogu se izolovati.



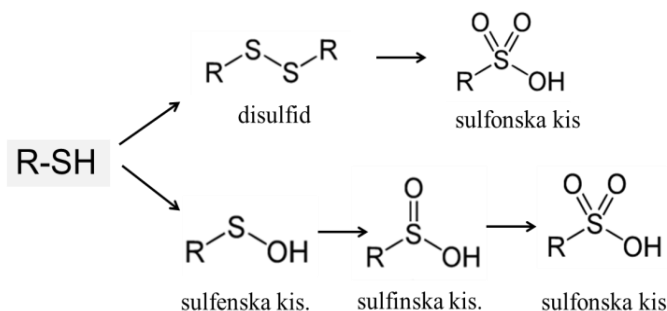
Slika 1.74. Enantiomeri disupstituisanih sulfoksida

Nomenklatura jedinjenja sumpora je jednostavna i uglavnom se zasniva na korištenju prefiksa "tio" kojim se označava prisustvo atoma sumpora umjesto kiseonika. Tako je -SH grupa tiol, a C=S tion. Zamjena ugljenikovog atoma sumporom u alkil radikalima ili prstenu označava se prefiksom "tia" mada se često sumpor sličan etru naziva sulfidom. Na primjer, $\text{C}_2\text{H}_5\text{SC}_3\text{H}_7$ je etilpropilsulfid, a $\text{C}_2\text{H}_5\text{SCH}_2\text{SC}_3\text{H}_7$ se može nazvati 3,5-ditioktan.

1.2.3.1. Tioli

Tiolna (merkaptol ili sulfhidrilna) grupa je sumporni analog alkohola koji nastaje zamjenom kiseonika sumporom. Veza S-H kod tiola je manje polarizovana od O-H veze alkohola pa tioli ne grade jake vodonične veze. U pogledu reakcije oksidacije, tioli se dramatično razlikuju od alkohola. Oksidacija 1° i 2° alkohola do aldehida i ketona mijenja oksidaciono stanje ugljenika, ali ne i kiseonika.

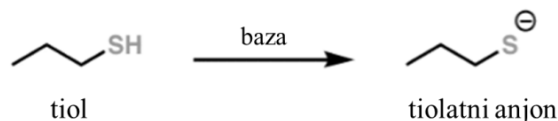
Oksidacijom tiola i drugih sumpornih jedinjenja mijenja se oksidaciono stanje sumpora, a ne ugljenika. Tioli podliježu reakciji oksidacije u prisustvu blagih oksidacionih sredstava (H_2O_2) do disulfida. Nije uočena ekvivalentna reakcija oksidacije alkohola u peroksidima. Krajnji proizvod oksidacije tiolne grupe je sulfonska kiselina.



Slika 1.75. Oksidacija tiolne grupe

Oksidacija tiola do disulfida je važan biološki proces. Aminokiselina cistein sadrži tiolnu grupu, a nagrađene disulfidne veze su odgovorne za tercijarnu strukturu proteina. Stvaranjem disulfidnih veza povezuju se različiti dijelovi peptidnog lanca.

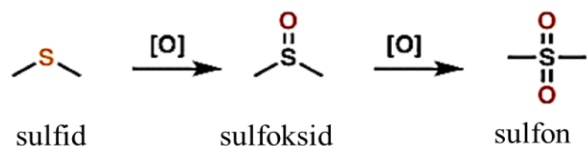
Zbog slabije S-H veze u odnosu na O-H alkohola, tioli su jače kiseline od alkohola i vode. U prisustvu jake baze iz tiolne grupe nastaje tiolatni anjon koji je dobar nukleofil.



Slika 1.76. Kiselost tiolne grupe

1.2.3.2. Tioetri

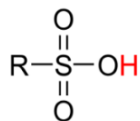
Tioetri se, takođe, nazivaju sulfidima, posebno u starijoj literaturi i taj termin je ostao u upotrebi do danas. Tioetri (sulfidi) su sumporni analozi etara, lipofilna jedinjenja, neutralna u pogledu kiselinsko-baznih osobina. Oksidacijom tioetara nastaju sulfoksid i sulfon.



Slika 1.77. Oksidacija tioetara

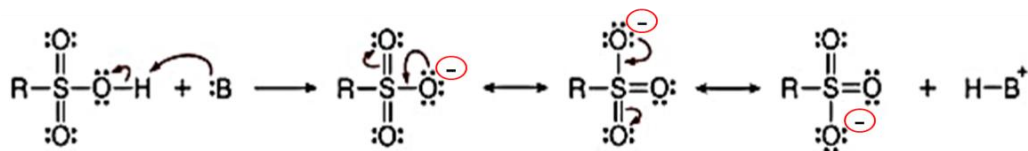
1.2.3.3. Sulfonske kiseline

Sulfonska kiselina (RSO_3H) se može posmatrati kao derivat sulfatne (sumporne) kiseline kod koje je OH grupa zamijenjena alkil ili aril radikalom.



Slika 1.78. Opšta struktura sulfonskih kiselina

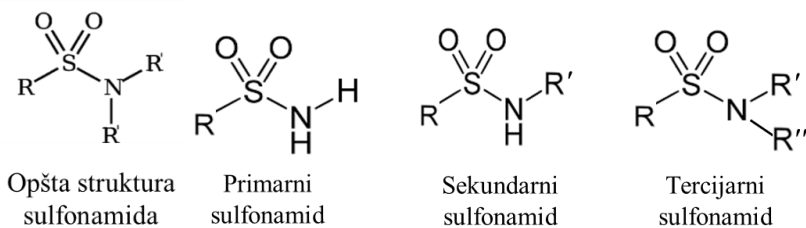
Sulfonska kiselina je jaka kiselina (jača od karboksilnih kiselina), jer otpuštanjem protona nastaje sulfonatni anjon koji je rezonantno stabilizovan. Sve tri rezonantne strukture delokalizuju negativno naelektrisanje preko kiseonika.

**Slika 1.79.** Rezonantna stabilizacija sulfonatnog anjona

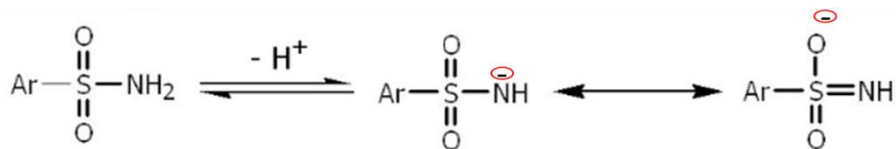
Soli i estri sulfonske kiseline se nazivaju sulfonatima.

1.2.3.4. Sulfonamidi

Sulfonamidi su u pogledu strukture slični amidima kod kojih je karbonilna grupa zamijenjena sulfonil grupom. U zavisnosti od stepena supstitucije azota, sulfonamidi se mogu podijeliti na primarne (nesupstituisani), sekundarne (jedan vodonik je zamijenjen radikalom) i tercijarne (oba vodonika su zamijenjena radikalom).

**Slika 1.80.** Struktura sulfonamida

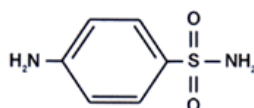
Za razliku od amida karboksilnih kiselina koji su neutralna jedinjenja, aril sulfonamidi su slabe kiseline zbog sposobnosti SO_2 da stabilizuje azotni anjon. Sulfonil grupa (SO_2) je elektron-akceptorska i svojim induktivnim efektom privlači elektrone, čime azot postaje djelimično elektropozitivan i olakšano je otpuštanje vodonika. Nastali anjon se može rezonantno stabilizovati pa sulfonamidi (primarni i sekundarni) pokazuju slabo kisele osobine. Tercijarni sulfonamidi (disupstituisani) nemaju “kisele” vodonik i zbog toga su neutralni u pogledu kiselinsko-baznih osobina.

**Slika 1.81.** Kisele osobine primarnog (monosupstituisanog) sulfonamida

Kiselost primarnog sulfonamida se može povećati ako se jedan vodonik azota supstituiše elektron-akceptorskom grupom.

Sulfonamidska grupa ulazi u sastav brojnih jedinjenja koja pripadaju različitim farmakoterapijskim grupama (oralni antidiijabetici, diuretici, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, inhibitori tirozin kinaze i drugi).

Prvi komercijalno dostupan sulfonamid bio je sulfanilamid. Sulfanilamid je otkrio Gerhard Domagk proučavajući infektivne bolesti koje izaziva bakterija *Streptococcus pyogenes*. Domagk je za svoje otkriće dobio Nobelovu nagradu (1939.g), a sulfanilamid (amid sulfanilne kiseline ili amid 4-aminobenzensulfonske kiseline) je postao preteča velike grupe sintetskih antimikrobnih jedinjenja koja se nazivaju sulfonamidi.

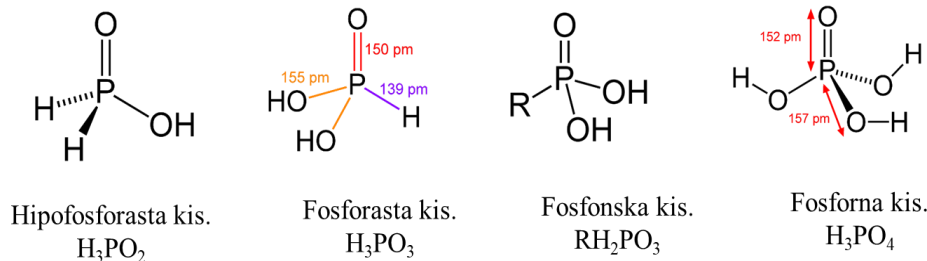


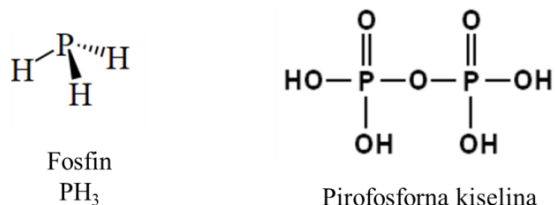
Slika 1.82. Struktura sulfanilamida

1.2.4. Funkcionalne grupe sa fosforom

Organofosforna jedinjenja su razgradiva organska jedinjenja koja sadrže C-P vezu (ovoj grupi ne pripadaju fosfatni i fosfitni estri). Definicija organofosfornih jedinjenja može biti različita što ponekad dovodi do zabune. U industrijskoj i ekološkoj hemiji, organofosforna jedinjenja moraju da sadrže jedan organski supstituent, a atom fosfora ne mora da bude direktno povezan sa atomom ugljenika.

Stoga je veliki dio pesticida obuhvaćen ovom klasom jedinjenja. Fosfor može da poprimi niz oksidativnih stanja, te se organofosforna jedinjenja mogu klasifikovati po valentnom stanju fosfora. Dominantna su jedinjenja sa trovalentnim i petovalentnim fosforom.

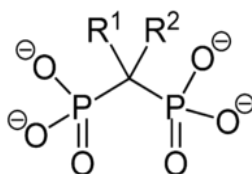




Slika 1.83. Funkcionalne grupe koje sadrže fosfor

Fosfor se u periodnom sistemu elemenata nalazi ispod azota i zato fosforna i azotna jedinjenja imaju slične osobine.

Najpoznatija jedinjenja fosfora koja se koriste u terapiji su bisfosfonati. Bisfosfonati su strukturno slični pirofosfatima samo što je kiseonik izosterno zamijenjen metilenskom grupom koja je disupstituisana (sadrži dvije različite grupe, R¹ i R²). Grupa R¹ je obično mala grupa koja je odgovorna za farmakokinetiku lijeka; grupa R² je obično voluminozniji ili duži supstituent koji određuje hemijske osobine i aktivnost bisfosfonata.



Slika 1.84. Opšta struktura bisfosfonata

Bisfosfonati su lijekovi koji usporavaju razgradnju kostiju. Mineralizacija kostiju je uslovljena ravnotežom aktivnosti osteoblasta (izgrađuju kosti) i osteoklasta (razgrađuju kosti). Bisfosfonati smanjuju aktivnost osteoklasta što dovodi do povećanja mineralne gustine kostiju. Bisfosfonati se terapijski koriste za liječenje i prevenciju osteoporoze, Pagetove bolesti, protiv metastatskog karcinoma kostiju, multiplog mijeloma i za brže obnavljanje kostiju nakon prijeloma.

1.3.HETEROCIKLUSI U ORGANSKOJ HEMIJI

Heterociklusi su jedinjenja od izuzetnog značaja u hemiji - oni čine više od polovine svih poznatih organskih jedinjenja. Heterociklusi se definišu kao ciklične molekule koje sadrže jedan ili više heteroatoma u prstenu. Nalaze se u mnogobrojnim prirodnim i sintetskim jedinjenjima (npr. kofein, nikotin).

Zbog velikog broja heterociklusa nomenklatura nije uvek jednostavna. Mnogi heterociklusi su prepoznatljivi po arhaičnim nazivima iako postoji sistemska nomenklatura.

Hantzsch-Widman su postavili sistem za davanje naziva heterociklusima prema kome se prvo imenuje heteroatom kao prefix.

Tabela 1.9. Prefiksi za heteroatome

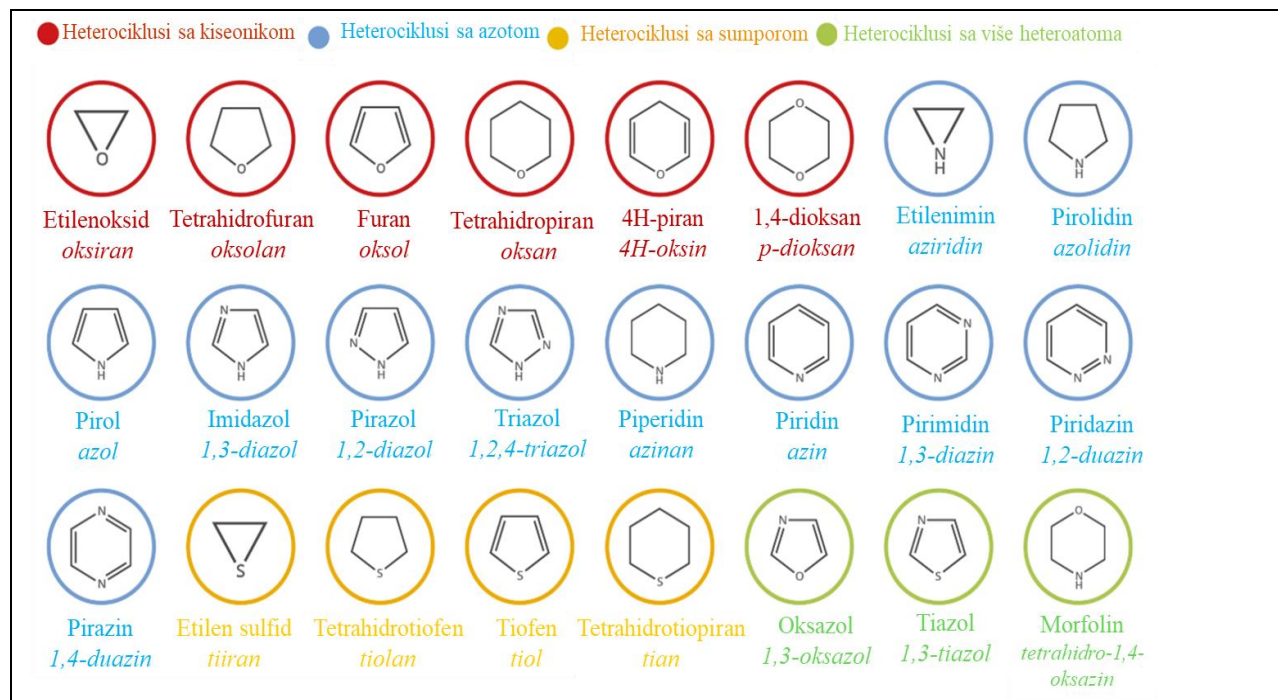
Element	kiseonik	sumpor	azot	fosfor	bor	arsen
Prefiks	oksa-	tia-	aza-	fosfa-	bora-	arsa-

Zatim se iz prefiksa uklanja samoglasnik “a” i dodaje se sufiks koji je zasnovan na broju atoma koji čine prsten. Ime heterociklusa zavisi od toga da li je heterociklus zasićen ili nezasićen.

Tabela 1.10. Sufiksi za heterocikluse

Veličina prstena	3 čl.	4 čl.	5 čl.	6 čl.	7 čl.	8 čl.	9 čl.	10 čl.
Zasićen	-iran	-etan	-olan	-inan	-epan	-okan	-onan	-ekan
Nezasićen	-iren	-et	-ol	-in	-epin	-ocin	-onin	-ecin

Najvažniji heterociklusi sadrže kiseonik, azot ili sumpor kao heteroatome.

**Slika 1.85.** Strukture heterociklusa

Preuzeto sa internet stranice: <https://www.compoundchem.com/2014/07/31/heterocycles/> (pristup: 26.04.2020.)

Tabela 1.11. Funkcionalne grupe

Funkcionalna grupa	Prefiks	Sufiks	Struktura
karboksilna	karboksi-	-karboksilna kiselina	
sulfonska	/	-sulfonska kiselina	
estar	oksikarbonil-	-oat	
acil halogenid	halokarbonil-	-oil halogenid	
Funkcionalna grupa	Prefiks	Sufiks	Struktura
amid	karboksamido- karbamoil-	karboksamid -amid	
nitril	cijano-	-nitril -cijanid	
aldehid	aldo- formil-	-al -karbaldehid	
tioaldehid	tiokarbonil-	-tial	
keton	keto- okso-	-on	
tioketon	tiokarbonil-	-tion	
alkohol	hidroksi-	-ol	
fenol	fenil-	-benzen	

tiol	merkpto-	-tiol -merkaptan	$R-SH$
amin	amino-	-amin	$R-NH_2$
alken	alkenil-	-en	$\begin{array}{c} R_1 \quad R_2 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R_3 \quad R_4 \end{array}$
alkin	alkinil-	-in	$R_1-C\equiv C-R_2$

Funkcionalna grupa	Prefiks	Sufiks	Struktura
alkan	alkil-	-an	$\begin{array}{c} H \quad H \\ \quad \\ R_1-C-C-R_2 \\ \quad \\ H \quad H \end{array}$
etar	(R)-oksi- alkiloksi-	-etar	R_1-O-R_2
alkil halogenid	halo-	-alkil halid	$R-X$
nitrat	nitroksi-	-nitrat	$\begin{array}{c} O \\ \\ \oplus N \\ / \quad \backslash \\ \quad O^- \end{array}$

2. IZOMERIJA FUNKCIONALNIH GRUPA

Izomerija je veoma česta pojava u organskoj hemiji, za razliku od neorganske. Izomerija je pojava da dvije ili više funkcionalnih grupa ili hemijskih jedinjenja (koja imaju isti hemijski sastav, istu molekulsku masu, istu formulu) imaju različitu hemijsku strukturu, fizičke osobine i različitu strukturnu formulu. Postoje dvije vrste izomerije:

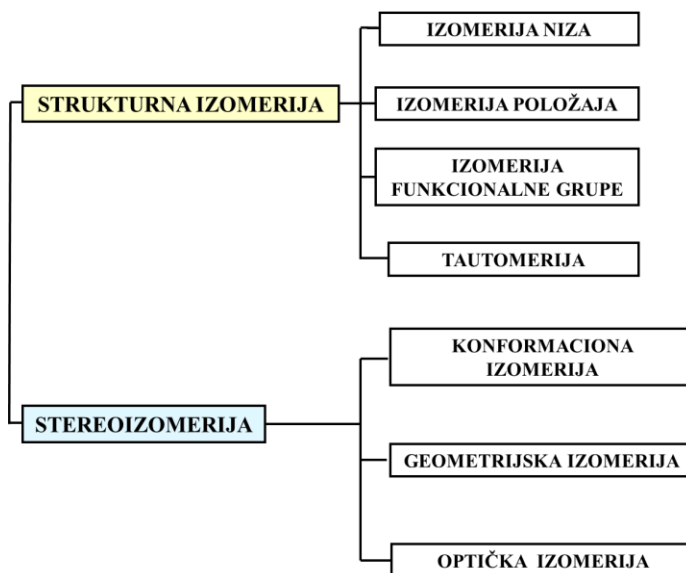
- Strukturna i
- Stereoizomerija

Strukturni izomeri su jedinjenja koja imaju istu molekulsku formulu, ali različitu strukturu. Strukturna izomerija obuhvata:

- izomeriju niza;
- izomeriju položaja;
- izomeriju funkcionalne grupe.

Stereoizomerija je vrsta izomerije kod koje jedinjenja imaju istu molekulsku formulu, ali različitu prostornu orijentaciju. Stereoizomerija obuhvata:

- geometrijsku izomeriju;
- konformacionu izomeriju;
- optičku izomeriju.

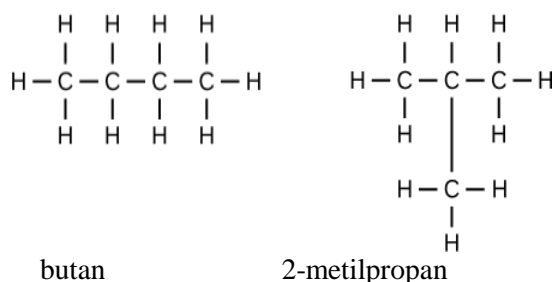


Slika 2.1. Vrste izomerije

2.1. STRUKTURNA IZOMERIJA

2.1.1. Izomerija niza

Izomerija niza se najčešće javlja kod alkana, ali je prisutna i kod drugih organskih jedinjenja. Kod ove vrste izomerije dva jedinjenja imaju istu molekulsku formulu, ali različito organizovan skelet ugljenikovih atoma. Kao posljedica različitog načina vezivanja ugljenikovih atoma javlja se mala razlika u fizičkim osobinama (gustina, temperature ključanja) pri čemu razgranatiji niz ima nižu temperaturu ključanja. Hemijske osobine jedinjenja su slične. Primjer izomerije niza je butan i 2-metilpropan (C_4H_{10}).

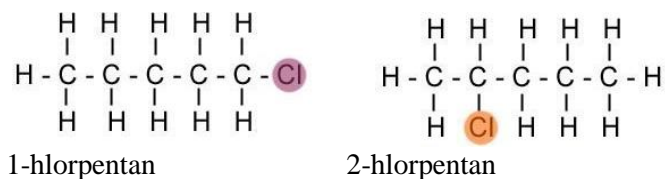


Slika 2.2. Izomerija niza

Broj izomera naglo raste sa porastom broja C-atoma. Kod ugljovodonika, gdje je moguća samo izomerija niza, dekan ima 75, a eikozan 366 319 izomera.

2.1.2. Izomerija položaja

Izomerija položaja se javlja kod jedinjenja koja imaju isti ugljovodonični lanac i istu funkcionalnu grupu, a razlikuju se po položaju funkcionalne grupe. Položajni izomeri imaju slične hemijske i neznatno različite fizičke osobine. Primjer za ovu vrstu izomerije je halogenovani pentan.



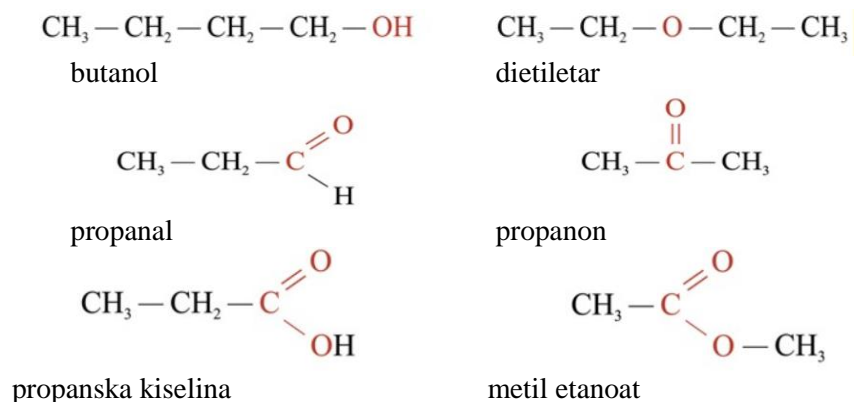
Slika 2.3. Izomerija položaja

2.1.3. Izomerija funkcionalne grupe

Izomerija funkcionalne grupe se javlja kod jedinjenja koja imaju istu molekulsku formulu, ali različitu funkcionalnu grupu. Primjer izomerije funkcionalnih grupa su alkoholi i etri; aldehidi i ketoni; kiseline i estri.

Ovakva jedinjenja imaju različite fizičke i hemijske osobine:

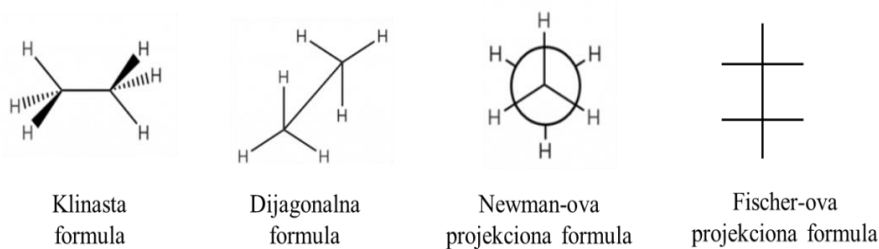
- alkoholi su polarni, hidrofilni i reaktivni dok su etri nepolarni, lipofilni i slabo reaktivni;
- aldehidi i ketoni imaju slične hemijske osobine, ali su aldehidi reaktivniji;
- kiseline su polarne i kisele dok su estri nepolarni i neutralni.



Slika 2.4. Izomerija funkcionalne grupe

2.2. STEREOIZOMERIJA

Ako istoj strukturalnoj formuli odgovara različit raspored atoma u prostoru govori se o stereoizomeriji. Stereoizomeri mogu biti predstavljeni trodimenzionim i projekcionim formulama.

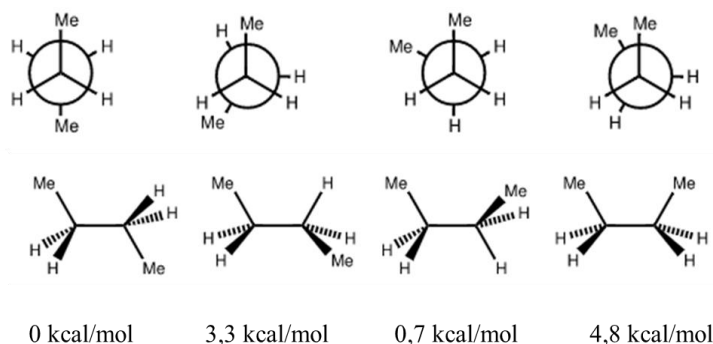


Slika 2.5. Grafičko predstavljanje stereoizomera

2.2.1. Konformaciona izomerija

Konformacioni izomeri (konformeri, rotameri) nastaju rotacijom oko kovalentnih jednostrukih σ -veza. Konformacioni oblik može biti neophodan za biološku aktivnost, naročito većih molekula kao što su proteini i enzimi.

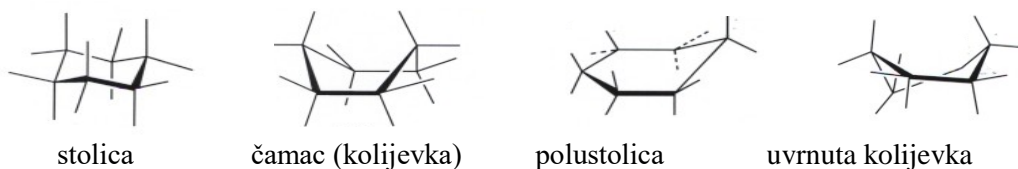
Za razliku od strukturalnih izomera, zbog male energetske barijere konformacioni izomeri lako prelaze iz jednog oblika u drugi. Ipak, između konformera postoje razlike u energiji pa su neki stabilniji (sa nižom energijom) od drugih. Prikazan je primjer konformera butana na slici 2.6.



Slika 2.6. Konformacioni izomeri butana

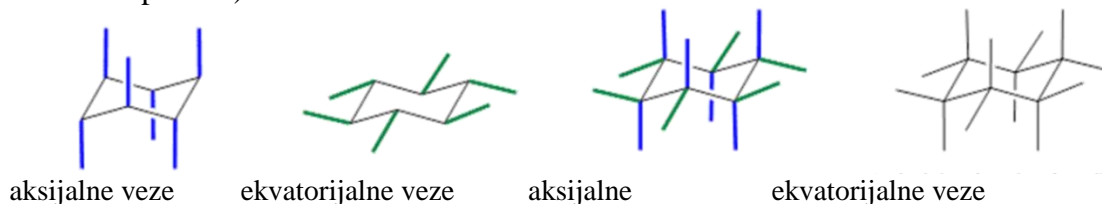
Sa povećanjem broja ugljenikovih atoma konformacioni oblici postaju složeniji, jer rotaciona energija svake C-C veze može biti različita. Konformacionu izomeriju pokazuju i cikloalkani. Dok su cikloalkani sa 3-5 C atoma gotovo planarni, karakteristika cikloalkana sa 6 i više C atoma je rotacija oko jednostrukih veza što vodi ka konformacijskim promjenama. Primjer su konformacioni oblici cikloheksana.

Kako bi se smanjio ugaoni napon i uglovi veze približili tetraedarskom ($109,5^\circ$), cikloheksanski prsten u prostoru zauzima nekoliko konformacija. Uobičajene konformacije cikloheksana su: stolica, čamac (kolijevka), polustolica i uvrnuta kolijevka.



Slika 2.7. Konformacioni izomeri cikloheksana

Dvije granične konformacije cikloheksana su stolica (niže energije) i čamac (veće energije). Razlika u energiji ova dva konformera je 23 kJ/mol. U konformaciji cikloheksana postoje dva tipa C-H veze: aksijalna (kada je C-H veza upravna u odnosu na zamišljenu ravan u kojoj se nalazi prsten) i ekvatorijalna (kada je C-H veza pozicionirana pod određenim uglom u odnosu na zamišljenu ravan). I aksijalna i ekvatorijalna veza mogu biti u položaju α (ispod ravni prstena) i β (iznad ravni prstena).



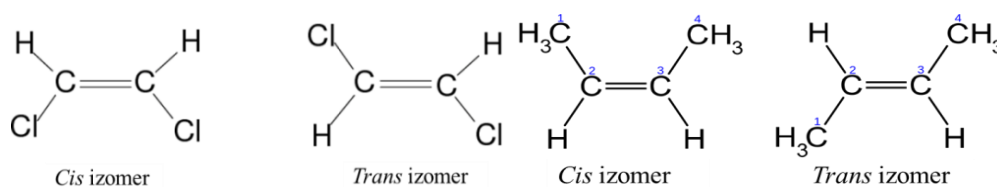
Slika 2.8. Aksijalne i ekvatorijalne veze cikloheksana

Preuzeto sa internet stranice: <http://www.chem.ucalgary.ca/courses/351/Carey5th/Ch03/ch3-06.html> (pristup 18.04.2020.)

2.2.2. Geometrijska izomerija

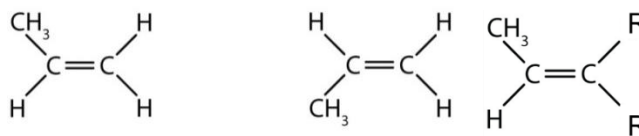
Geometrijska izomerija se javlja zbog ograničene rotacije oko dvostruke C=C veze. Kod jedinjenja koja u strukturi sadrže sp^2 hibridizovan C atom, veliki značaj ima relativan položaj supstituenta u odnosu na dvostruku vezu. Najjednostavniji primjer su nezasićeni ugljovodonici, alkeni. Iako alkeni imaju istu strukturnu formulu između njih može postojati razlika u prostornom rasporedu molekula. Prikazan je primjer 1,2-dihloroetena i 2-butena.

Izomer 1,2-dihloroetena kod koga su dva atoma hlora sa iste strane u odnosu na dvostruku vezu naziva se *cis*-1,2-dihloeten, dok je *trans* izomer onaj kod koga se atomi hlora nalaze sa suprotne strane (*trans*-1,2-dihloeten). Analogni izomeri postoje i kod 2-butena. *Cis/trans* izomeri se nazivaju geometrijski izomeri.



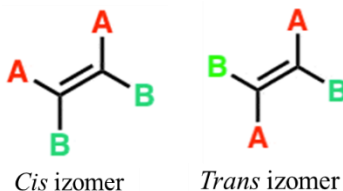
Slika 2.9. Primjer geometrijskih izomera

Samo prisustvo dvostruke veze nije dovoljan uslov da jedinjenje pokazuje geometrijsku izomeriju. Na primjer, struktura propena može u prostoru da gradi dva oblika, ali oni nisu izomeri.



Slika 2.10. Primjeri jedinjenja koja ne pokazuju geometrijsku izomeriju

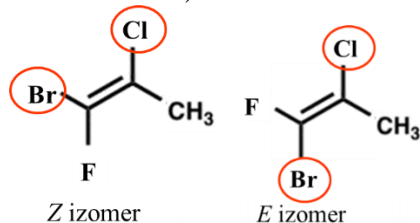
Pored prisustva dvostruke veze, drugi uslov za pojavu geometrijske izomerije je da svaki ugljenikov atom koji učestvuje u građenju dvostruke veze ima različite supstituente.



Slika 2.11. Minimalni uslovi geometrijske izomerije alkena

Ako ugljenikovi atomi koji grade dvostruku vezu imaju tri (ili četiri) različita supstituenta umjesto *cis/trans* koristi se naprednija *Z/E* nomenklatura. Kod ovih jedinjenja određuje se

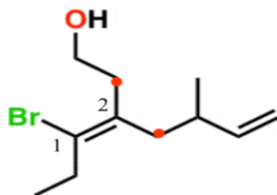
prioritet supstituenata u odnosu na koje se posmatraju geometrijski izomeri. Atom koji ima veći atomski broj ima veći prioritet ($J > Br > Cl > F > N$).



Slika 2.12. Primjer *Z/E* nomenklature

U prikazanom primjeru atomi Br i Cl imaju veći prioritet u odnosu na F. *Z* izomer je onaj kod koga su ova dva atoma sa iste strane dvostruke veze, kod *E* izomera ova dva atoma se nalaze sa suprotne strane.

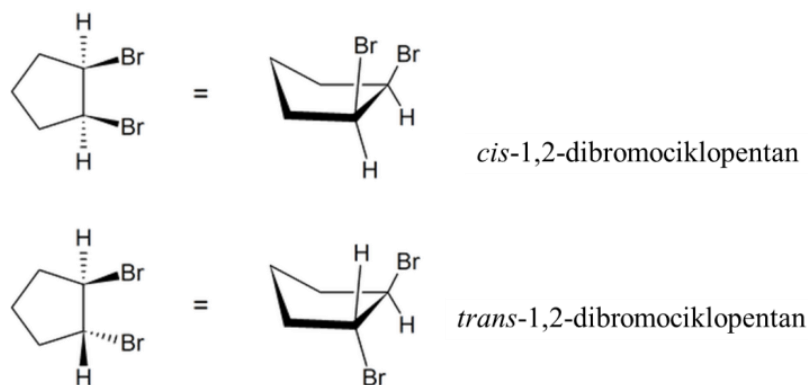
Problem nastaje kada se na ugljenikovim atomima koji grade dvostruku vezu kao supstituenti nalaze ugljovodonični radikali. Prioritet ovakvih supstituenata se određuje *dot* metodom. Metoda se zasniva na označavanju C atoma oba radikala sve dok se ne dođe do heteroatoma koji ima veći atomski broj od ugljenika. Prioritet ima onaj radikal kod koga je heteroatom na najmanjoj udaljenosti od dvostruke veze (pri dodjeli prioriteta zaustavlja se na prvoj tački razlike).



Slika 2.13. Određivanje prioriteta supstituenata

U prikazanom primjeru na atomu C1 prioritet ima Br, jer ima veću atomsku masu od C atoma (etil radikala). Atom C2 je vezan za dva ugljenikova atoma (na slici označeno tačkama). Ako se dalje posmatraju atomi koji su direktno vezani, može se zaključiti da se na drugom C atomu jednog radikala nalazi kiseonik (O) dok se na drugom radikalu, na istom položaju, nalazi ponovo ugljenikov atom. Kako kiseonik ima veću atomsku masu od ugljenika, prioritet ima radikal sa hidroksilnom grupom pa je prikazano jedinjenje *Z* izomer. Geometrijski izomeri se mogu pojaviti i kod jedinjenja koja nemaju dvostruku vezu, ali imaju ograničenu rotaciju oko veze (npr. ciklična jedinjenja). Disupstituisani cikloalkani (npr. disupstituisani ciklopentan) pokazuju geometrijsku izomeriju.

Geometrijski izomeri mogu imati različite fizičko-hemijske osobine. Na primjer, temperature topljenja i ključanja *cis* i *trans* izomera 1,2-dihloretena se razlikuju. *Cis* izomer ima veću temperaturu ključanja, dok *trans* izomer ima veću temperaturu topljenja. Isti efekat se javlja i kod geometrijskih izomera 2-butena.



Slika 2.14. Primjer geometrijske izomerije cikličnog alkana

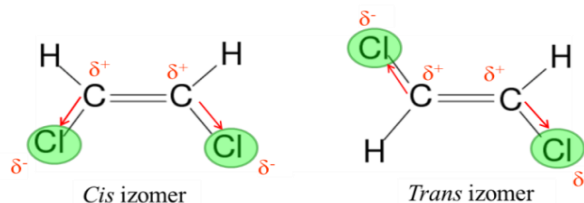
Preuzeto sa internet stranice: <https://www.quora.com/Do-all-cycloalkanes-not-show-geometrical-isomerism> (pristup 18.04.2020.)

Veća temperatura ključanja *cis* izomera se objašnjava većim intermolekulskim interakcijama. Oba izomera (i *cis* i *trans*) imaju dvije polarne C-Cl veze, ali su kod *cis* izomera oba atoma hlora sa iste strane dvostruke veze što *cis* izomer čini polarnim (sa jedne strane dvostruke veze postoji negativno naelektrisanje, dok je drugi dio molekule pozitivan).

Tabela 2.1. Temperature topljenja i ključanja *cis* i *trans* 1,2-dihloretena

Izomer	Temperatura topljenja (°C)	Temperatura ključanja (°C)
<i>Cis</i>	-80	60
<i>Trans</i>	-50	48

Zbog toga se između molekula *cis*-1,2-dihloretena javlja dipol-dipol interakcija i veća je temperatura ključanja. Kod *trans* izomera atomi hlora se nalaze sa suprotne strane dvostruke veze i izomer je nepolaran.



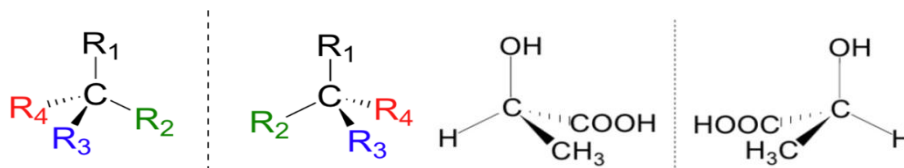
Slika 2.15. Intermolekulske interakcije geometrijskih izomera

2.2.3. Optička izomerija

Optička izomerija je vrsta stereoizomerije koja se javlja kod jedinjenja koja imaju hiralni centar. Organska jedinjenja koja sadrže jedan hiralni centar mogu da postoje u obliku dva stereoizomera koji imaju istu molekulsku i strukturnu formulu, iste fizičke i hemijske osobine, a razlikuju se po sposobnosti okretanja ravni polarizovane svjetlosti. Jedinjenja koja sadrže hiralni centar su optički aktivna, a stereoizomeri koji su optički aktivni se nazivaju enantiomeri. Većina aminokiselina (a time i proteini) su optički aktivna jedinjenja. Mnogi lijekovi su optički aktivni

pri čemu jedan enantiomer može biti odgovoran za farmakološko dejstvo, dok drugi enantiomer može biti bez dejstva ili čak toksičan.

Hiralan (ili asimetričan) centar čini ugljenikov atom koji gradi četiri veze sa četiri različita atoma ili atomske grupe. Ukoliko su za C atom vezana četiri različita atoma, moguća su samo dva različita prostorna rasporeda koji se odnose kao predmet i lik u ogledalu i ne mogu se međusobno preklopiti (primjer je mliječna kiselina).

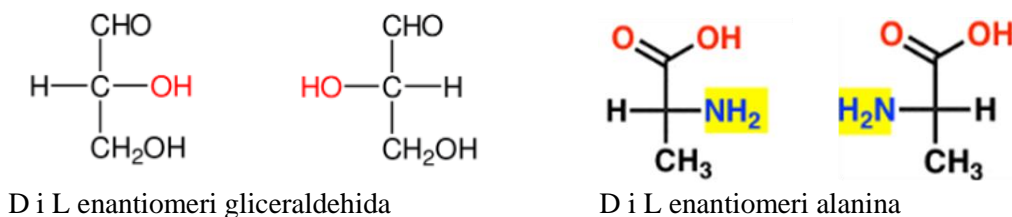


Slika 2.16. Asimetričan (hiralan) ugljenikov atom i prikaz enantiomera (primjer mliječne kiseline)

Enantiomeri rotiraju ravan polarizovane svjetlosti za isti ugao, ali u suprotnim smjerovima. Enantiomer koji okreće ravan polarizovane svjetlosti za određeni ugao u desno, u smjeru kazaljki na satu naziva se desnorotatorni (+) dok drugi enantiomer koji okreće ravan polarizovane svjetlosti u lijevo, suprotno od smjera kretanja kazaljki na satu, naziva se levorotatorni (-). Smjesa istih količina (+) i (-) enantiomera je optički neaktivna i naziva se racemska smjesa (racemat). Racemat se označava simbolom (\pm) ili "dl".

2.2.3.1. Relativna i apsolutna konfiguracija

Konfiguracija enantiomera može biti relativna i apsolutna. Relativna konfiguracija se zasniva na poređenju relativne konfiguracije jedinjenja sa enantiomerima gliceraldehida. Enantiomer koji ima istu relativnu konfiguraciju kao (+)-gliceraldehid se označava kao D, dok se enantiomer koji odgovara relativnoj konfiguraciji (-)-gliceraldehida označava sa L.



Slika 2.17. Relativna konfiguracija

Relativna konfiguracija (D/L sistem) nije direktno povezana sa (+)/(-) oznakama (relativna D konfiguracija ne mora uvijek da znači da je jedinjenje (+), tj. desnorotatorno). Relativna konfiguracija samo povezuje stereohemiju jedinjenja sa enantiomerima gliceraldehida, ali ne govori ništa o optičkoj aktivnosti jedinjenja. Postoje primjeri kada jedinjenje ima relativnu D konfiguraciju (u poređenju sa gliceraldehidom), ali okreće ravan polarizovane svjetlosti u lijevo (u smjeru suprotnom od kazaljke na satu), kao što je D-(-)-riboza.

Takođe, ne treba miješati D/L relativnu konfiguraciju sa malim slovom d (ima isto značenje kao i oznaka (+) i odnosi se na desnorotatorni enantiomer) i malim slovom l (ima isto značenje kao i

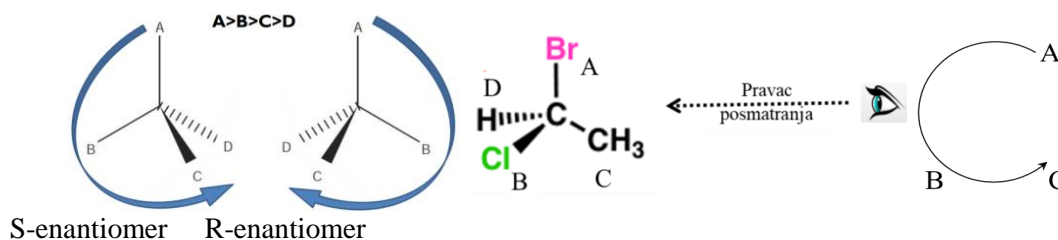
oznaka (-) i odnosi se na lijevorotatorni enantiomer). Relativna konfiguracija se danas obično koristi za aminokiseline i šećere.

Apsolutna konfiguracija (R/S sistem) definiše tačan raspored supstituenata na hiralnom C-atomu. Obično se određuje kristalografskom analizom, mada može i hemijskim transformacijama u odnosu na jedinjenje čija je apsolutna konfiguracija poznata. Za definisanje apsolutne konfiguracije potrebno je znati tačan raspored atoma na hiralnom C-atomu i smjer okretanja ravni polarizovane svjetlosti.

Kada je poznat tačan raspored supstituenata na hiralnom C atomu pristupa se rangiranju supstituenata prema prioritetu. Prioritet se određuje prema atomskim brojevima (Z) vezanih atoma, atom sa većim atomskim brojem ima veći prioritet. Ukoliko su dva supstituenta istog prioriteta posmatraju se sljedeći atomi u nizu sve dok se ne dođe do atoma koji predstavlja razliku između dva niza. Takođe, ako supstituent sadrži dvostruke i trostruke veze one se tretiraju kao da su zasićene, a broj njihovih atoma se udvostručuje ili utrostručuje.

Kada je određen prioritet supstituenata, pristupa se metodologiji posmatranja. Hiralni centar se posmatra tako da supstituent sa najnižim prioritetom bude što dalje od posmatrača. Preostala tri supstituenta se povezuju zamišljenom linijom i to tako što se polazi od supstituenta sa najvećim prioritetom. Ukoliko su supstituenti povezani zamišljenom linijom koja se kreće u smjeru kretanja kazaljki na satu apsolutna konfiguracija hiralnog centra se označava sa R (*right*) i obrnuto, ako je pravac linije suprotan od kretanja kazaljki na satu apsolutna konfiguracija se označava sa S (*sinister*).

U prikazanom primjeru sa "A" je označen supstituent najvećeg prioriteta, a sa "D" supstituent najmanjeg prioriteta ($A > B > C > D$). Supstituent sa najmanjim prioritetom je vodonik, a smjer kretanja zamišljene linije koja povezuje preostala tri supstituenta je suprotan od kretanja kazaljki na satu. Apsolutna konfiguracija hiralnog centra prikazanog jedinjenja je S.



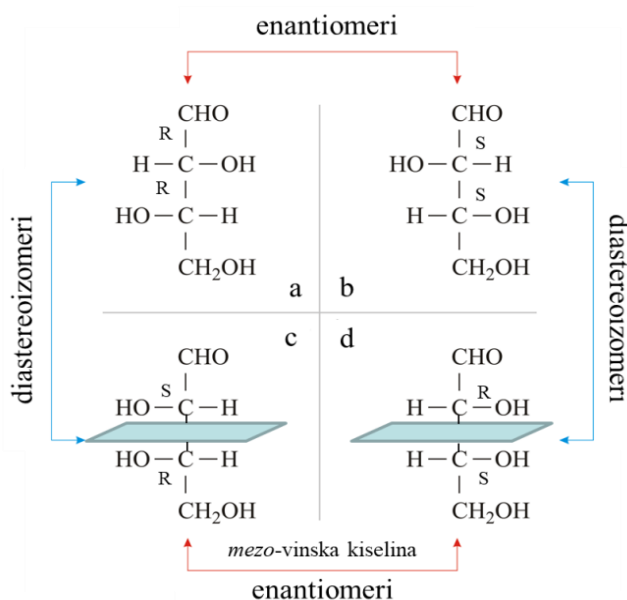
Slika 2.18. Određivanje apsolutne konfiguracije

Jedinjenja mogu u strukturi da sadrže više od jednog hiralnog centra. Jedinjenja sa jednim hiralnim centrom su uvijek optički aktivna, dok jedinjenja sa više hiralnih centara ne moraju biti optički aktivna. Broj enantiomera optički aktivnih jedinjenja zavisi od broja asimetričnih ugljenikovih atoma i izračunava se kao 2^n , gdje je n =broj hiralnih C atoma.

2.2.3.2. Diastereoizomeri

Diastereoizomeri su stereoizomeri koji se ne odnose kao predmet i lik u ogledalu (za razliku od enantiomera) i ne mogu se preklopiti (slično enantiomerima). Međusobno se razlikuju po fizičkim (za razliku od enantiomera) i po hemijskim osobinama, a razliku u reaktivnosti ispoljavaju i prema hiralnim i prema ahiralnim reagensima. Diastereoizomeri se javljaju kod jedinjenja koja imaju više od jednog hiralnog centra, a koja se međusobno razlikuju po konfiguraciji na jednom hiralnom centru. Primjer je vinska kiselina. Vinska kiselina ima dva hiralna centra i teorijski moguća četiri stereoizomera.

Stereoizomeri označeni sa "a" i "b" se međusobno odnose kao predmet i lik u ogledalu što ih čini enantiomerima. Takođe, stereoizomeri označeni sa "c" i "d" su enantiomeri, jer se odnose kao predmet i lik u ogledalu.



Slika 2.19. Stereoizomeri vinske kiseline

Međutim, kako stereoizomeri "c" i "d" imaju ravan simetrije oni su optički neaktivni i čine *mezo*-oblik (također optički neaktivan). Stereoizomeri "a" i "c" su diastereoizomeri, jer se razlikuju po konfiguraciji na jednom hiralnom centru (na drugom ugljenikovom atomu), kao i stereoizomeri "b" i "d" (razlika u konfiguraciji na trećem ugljenikovom atomu).

Kod prikaza diastereoizomera Fišerovim formulama, često se koriste prefiksi *eritro* i *treo* za razlikovanja oblika, gde je *eritro* diastereoizomer onaj kod koga su identične funkcionalne grupe sa iste strane molekule, a *treo* onaj kod koga su sa suprotnih strana.

Tabela 2.2. Usporedni prikaz osobina enantiomera i diastereoizomera

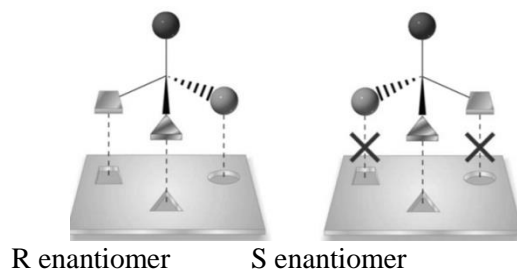
Enantiomeri	Diastereoizomeri
Enantiomeri se ne mogu preklopiti i odnose se kao predmet i lik u ogledalu.	Diastereoizomeri se ne mogu preklopiti i ne odnose se kao predmet i lik u ogledalu.
Enantiomeri su uvijek u paru.	Diastereoizomeri mogu da budu veći broj molekula.
Imaju iste fizičko-hemijske osobine, a razlikuju se po rotiranju ravni polarizovane svjetlosti.	Imaju različite fizičko-hemijske osobine.
Oblik molekula je sličan.	Oblik molekula je različit.

2.2.3.3. Biološki značaj hiralnosti

Mnogi lijekovi koji sadrže hiralan centar koriste se u terapiji u obliku racemata (ekvimolarna smjesa enantiomera) čak i kada je poznato da samo jedan enantiomer pokazuje biološku aktivnost. Enantiomer koji ima veći afinitet za receptor i pokazuje biološku aktivnost naziva se eutomer. Enantiomer koji ima manji afinitet za receptor naziva se distomer. Distomer može da bude neaktivan, da pokazuje neželjeni efekat, povećava farmakološku aktivnost eutomera, ili toksičan.

Treba imati na umu da je ljudsko tijelo visoko stereospecifično okruženje. Sve aminokiseline (a time i proteini) u našem tijelu su lijevorotatorne, dok su ugljeni hidrati desnorotatorni. I druge molekule u našem organizmu pokazuju hiralnost: DNK, fosfolipidi, steroidi itd. S obzirom da je naše tijelo hiralno, različiti enantiomeri istog jedinjenja vezuju se za različite receptore. Različito vezivanje za receptore objašnjava se konceptom tri vezivna mjesta.

Ako se pretpostavi da na receptoru postoje tri mjesta koja ostvaruju interakciju sa enantiomerima onda se iz priložene slike lako može zaključiti da samo jedan enantiomer ostvaruje optimalnu interakciju, dok drugi enantiomer (lik u ogledalu) ima orijentisane funkcionalne grupe u prostoru na način koji ne odgovara mjestima na receptoru.

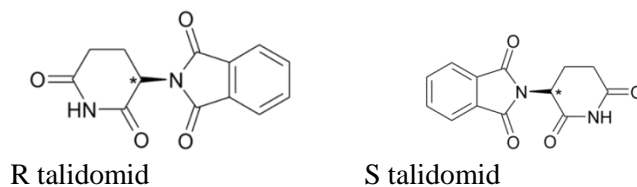
**Slika 2.20.** Tri mjesta vezivanja enantiomera za receptor

Razdvajanje enantiomera je vremenski zahtjevan i skup proces. Pošto enantiomeri pokazuju iste fizičko-hemijske osobine nije moguće klasičnom sintezom dobiti samo jedan enantiomer. Ako

distomer ne pokazuje neželjene efekte onda se farmaceutsko-tehnološkim postupkom izrađuje lijek u obliku racemata, a doza se preračunava (s obzirom da je 50 % lijeka neaktivno).

Regulatorni zahtjevi u farmaceutskoj industriji za ispitivanje djelovanja pojedinih enantiomera uslijedili su nakon krize koju je izazvala upotreba talidomida 60-ih godina prošlog vijeka. Talidomid je uveden u terapiju 1957. godine kao sedativ i hipnotik za liječenje jutarnjih mučnina kod trudnica. U narednih nekoliko godina oko 10.000 novorođenčadi širom svijeta rođeno je sa malformacijom udova, a preživjela je samo polovina novorođenčadi.

Talidomid ima jedan hiralni centar i dva stereoizomera (R i S), a u terapiji je korišten u obliku racemata. Kasnije je utvrđeno da R enantiomer ima sedativno dejstvo, dok je S enantiomer teratogen. Događaj sa talidomidom prouzrokovao je da mnoge zemlje pooštre propise o odobrenju lijekova.



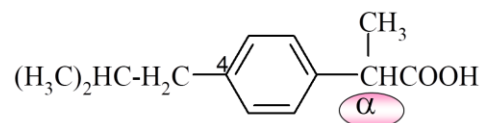
Slika 2.21. Enantiomeri talidomida

Hiralnost bioloških makromolekula rezultira u stereospecifičnom djelovanju i različitom afinitetu prema enantiomerima. Dva enantiomera hiralnog lijeka imaju iste fizičko-hemijske osobine, ali mogu imati značajno različitu bioraspodjelu, brzinu metabolizma i eliminacije, različite metabolite, aktivnost i selektivnost za receptore kao i toksičnost.

Upotreba pojedinačnih enantiomera može potencijalno dovesti do selektivnijih farmakoloških profila, boljeg terapijskog indeksa i jednostavnije farmakokinetike. Primjer su formulacije jednog enantiomera (S)-albuterola (agonista β_2 -adrenergičkih receptora koji se koristi kao bronhodilatator za liječenje astme) i (S)-omeprazola, inhibitora protonske pumpe (koristi se za liječenje gastroezofagealnog refluksa) koji su pokazali bolji terapijski efekat od odgovarajućeg racemata.

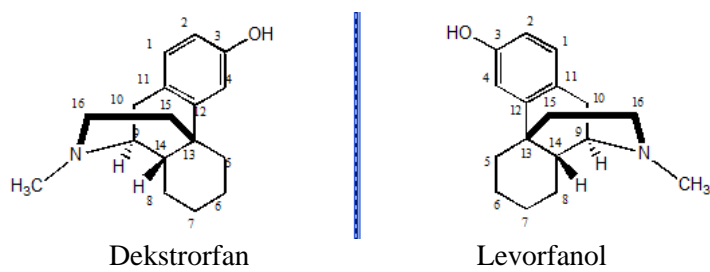
Međutim, u nekim slučajevima, oba enantiomera hiralnog lijeka doprinose terapijskom efektu, a upotreba jednog enantiomera može biti manje efikasna ili čak manje bezbjedna od racemata. Primjer je (-)- enantiomer sotalola koji djeluje kao antagonist β_1 receptora i kao antiaritmik dok (+)-enantiomer deluje kao antiaritmik i nema antagonističko dejstvo na β_1 receptore.

Iako su mnogi nesteroidni antiinflamatorni lijekovi iz grupe derivata α -metilfenilsirćetne kiseline (profeni) hiralni, svi se koriste u obliku racemata (osim naproksena). Primjer je ibuprofen koji ima jedan hiralni centar i dva stereoizomera. Poznato je da je S enantiomer aktivniji, ali u organizmu, djelovanjem enzima izomeraze, manje aktivan enantiomer (R) prelazi u aktivan (S), tako da se ova jedinjenja koriste u obliku racemata.



Slika 2.22. Struktura ibuprofena

Primjer enantiomera koji imaju različito djelovanje su dekstrorfan i levorfanol. Dekstrorfan je enantiomer koji ispoljava dejstvo opioidnog analgetika, dok je levorfanol antitusik.



Slika 2.23. Strukture enantiomera različitog djelovanja

3. FIZIČKO-HEMIJSKA KARAKTERIZACIJA LIJEKOVA

3.1. KISELOST I BAZNOST FUNKCIONALNIH GRUPA

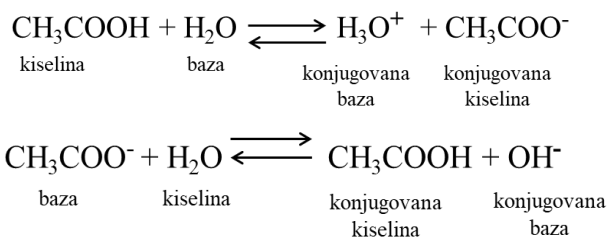
Jake kiseline i jake baze u vodenim rastvorima potpuno disosuju stvarajući jone. Suprotno, slabe kiseline i slabe baze jonizuju samo djelimično, a reakcija jonizacije je reverzibilna. Zbog toga rastvori slabih kiselina i slabih baza sadrže jonizovani i nejonizovani oblik u dinamičkoj ravnoteži. Mnoge funkcionalne grupe se ponašaju kao slabe baze ili slabe kiseline.

Slabe kiseline i baze u vodenom rastvoru disosuju (dajući ili primajući proton) i postaju jonizovane (negativno ili pozitivno). Funkcionalne grupe koje ne mogu primiti ili predati proton su u pogledu kiselinsko-baznih osobina neutralne. Sposobnost prepoznavanja funkcionalnih grupa koje jonizuju je od velikog značaja za predviđanje procesa resorpcije, distribucije, eliminacije i potencijalnih inkompatibilnosti među lijekovima.

Postoji nekoliko teorija za tumačenje pojmova kiseline i baze. Prema Arenijusovoj teoriji kiseline su neutralna jedinjenja koja pri rastvaranju u vodi jonizuju dajući H^+ jone i odgovarajuće negativne jone (vodonikovi joni mogu postojati u vodi samo kao H_3O^+ , hidronijum joni). Baze su neutralna jedinjenja koja disocijacijom ili jonizacijom u vodi daju OH^- (hidroksidne) jone i pozitivne jone.

Luisova teorija definiše kiseline kao supstance koje mogu da prime elektronski par, dok su baze donori elektronskog para. Najšire prihvaćena je Bronšted-Lorijeve teorija prema kojoj su kiseline supstance (molekuli ili joni) koje daju proton, a baze su supstance koje primaju proton. Dakle, kiselost ili baznost funkcionalnih grupa se definiše prema sposobnosti primanja ili otpuštanja protona.

Prema ovoj teoriji, kada kiselina otpusti svoj proton (disosuje) ona prelazi u jonizovani oblik - konjugovanu bazu. Takođe, kada baza primi proton od kiseline ona prelazi u konjugovanu kiselinu. Voda može i da primi i da otpusti proton pa je prema Bronšted-Lorijevoj teoriji amfoternog karaktera.



Slika 3.1. Amfoternost vode prema Bronšted-Lorijevoj teoriji

Iako se većina organskih jedinjenja može smatrati kiselinama, ukoliko se tretiraju dovoljno jakim bazama, sa farmaceutskog stanovišta, kada se radi o vodi kao najčešće korištenom rastvaraču, lista kiselina, odnosno kiselih funkcionalnih grupa, znatno je redukovana. Alkoholna

funkcionalna grupa, koju hemičari smatraju kiselom, sa farmaceutskog stanovišta je neutralna, ne gradi soli ni sa kiselinama niti sa bazama.

Sve organske kiseline koje sadrže kisele funkcionalne grupe (karboksilne kiseline, imidi, fenoli, sulfonamidi) su slabe kiseline i imaju malu sposobnost jonizacije izuzev sulfonske kiseline (koja je najkiselija funkcionalna grupa u strukturi lijekova).

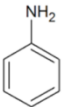
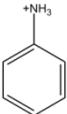
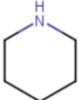
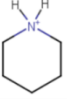
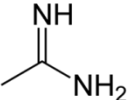
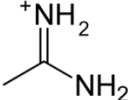
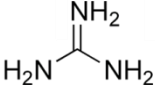
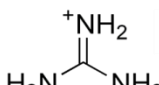
Važnije funkcionalne grupe kiselih osobina i njihove konjugovane baze prikazane su u tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Važnije funkcionalne grupe kiselih osobina i njihove konjugovane baze

FENOL pKa 9-11	Ar-OH	FENOLAT	Ar-O ⁻
SULFONAMID pKa 9-10	R-SO ₂ NH ₂	SULFONAMIDAT	R-SO ₂ NH ⁻
IMID pKa 9-10	R-CO-NH-COR1	IMIDAT	R-CO ⁻ N-COR1
TIOL pKa 10-11	R-SH	TIOLAT	R-S ⁻
TIOFENOL pKa 9-10	Ar-SH	TIOFENOLAT	Ar-S ⁻
N-ARILSULFONAMID pKa 6-7	R-SO ₂ NH-Ar	N-ARILSULFON-AMIDAT	R-SO ₂ N ⁻ -Ar
SULFONIMID pKa 5-6	R-SO ₂ -NH-COR1	SULFONIMIDAT	R-SO ₂ -N ⁻ -COR ¹
KARBOKSILNE KIS. ALIFATIČNE pKa 5-6 AROMATIČNE pKa 4-5	R-COOH Ar-COOH	KARBOKSILAT	R-COO ⁻ Ar-COO ⁻
SULFONSKE KISELINE pKa 0-1	R-SO ₂ -OH	SULFONAT	R-SO ₂ -O ⁻

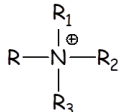
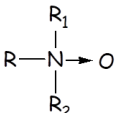
Slično razmatranje važi i za organske baze, odnosno bazne funkcionalne grupe od kojih je najvažnija gvanidin ili gvanidino grupa. Važnije funkcionalne grupe baznih osobina i njihove konjugovane kiseline prikazane su u tabeli 3.2.

Tabela 3.2. Važnije funkcionalne grupe baznih osobina i njihove konjugovane kiseline.

ARILAMIN pKa 9-11		ARILAMONIJUM	
IMIN pKa 3-4	R-CH=NH	IMINIJUM	R-CH=NH ⁺
ALKILAMINI 2° (pKa 10-11) 1° (pKa 9-10)		ALKIL-AMONIJUM	
AMIDIN pKa 10-11		AMIDINIJUM	
GVANIDIN pKa 12-13		GVANIDINIJUM	

Važnije funkcionalne grupe koje su neutralne u fiziološkim uslovima prikazane su u tabeli 3.3.

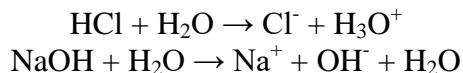
Tabela 3.3. Važnije funkcionalne grupe neutralnih osobina u fiziološkim uslovima.

ALKOHOLI R-OH	ETRI R-O-R ¹	ESTRI R-CO-OR ¹	ESTRI SULFONSKIH KISELINA R-SO ₂ -OR ¹
AMIDI R-CO-NH ₂	DIARILAMINI Ar-NH-Ar ¹	NITRILI R-CN	KVATERN. AMONIJUM 
AMIN-N-OKSID 	ALDEHIDI R-CHO KETONI R-CO-R ¹	TIOETRI (SULFIDI) R-S-R ¹	SULFOKSID I SULFONI R-SO-R ¹ R-SO ₂ -R ¹

3.1.1. pKa vrijednost

Jake kiseline i baze u vodenom rastvoru potpuno disosuju ili primaju proton pri čemu nastaju konjugovane baze, odnosno kiseline. Na primjer, hlorovodonična kiselina (HCl) ili baza

natrijum-hidroksid (NaOH) u vodenom rastvoru disosuju 100 % i ravnoteža jonizovanih i nejoniizovanih oblika je pomerenjena udesno, ka jonizovanim oblicima.



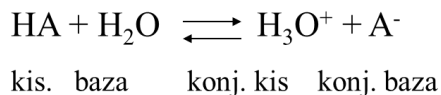
Međutim, većina lijekova su slabe kiseline i slabe baze koje ne disosuju/ne primaju proton u potpunosti tako da su u stanju ravnoteže prisutni i jonizovani i nejoniizovani oblici. Poznavajući kiselost ili baznost funkcionalnih grupa nekog lijeka, može se predvidjeti u kom dominantnom obliku (jonizovanim/nejoniizovanom) će lijek biti prisutan na određenom pH.

Eksperimentalno određeni parametar na osnovu koga se može zaključiti kolika je kiselost funkcionalne grupe, tj. koliko je proton "čvrsto vezan" u funkcionalnoj grupi naziva se pKa. Vrijednost pKa može biti mala, negativan broj (na primjer: -3 ili -5) ali i veliki, pozitivan broj. Što je vrijednost pKa niža, to je veća sposobnost otpuštanja protona pa je, prema Bronšted-Lorijevoj teoriji, veća kiselost. Što je vrijednost pKa viša, proton je jače "vezan", teže se otpušta i kiselost je manja.

Dakle, pKa vrijednost je mjera kiselosti funkcionalne grupe (što je u skladu sa Bronšted-Lorijevom teorijom prema kojoj su kiseline donori protona), odnosno pKa vrijednost je mjera jačine Bronšted-Lorijeve kiseline.

Kako pKa vrijednost raste tako je proton sve čvršće vezan u funkcionalnoj grupi i sve teže se otpušta. Iako se vrijednost pKa za najveći broj funkcionalnih grupa kreće u rasponu od 1 do 14, ovu vrijednost ne treba mijesati sa pH. pH vrijednost je mjera koncentracije $[\text{H}^+]$ jona u datom rastvoru dok je pKa vrijednost mjera sposobnosti funkcionalne grupe da otpušta H^+ jone. Dok se za jedinjenje koje u vodenom rastvoru ima pH 8 kaže da je bazno, za funkcionalnu grupu koja ima pKa 8 se kaže da je u vodenom rastvoru prisutna kao ravnoteža veoma slabe kiseline i slabe konjugovane baze.

Vrijednost pKa se izračunava iz konstante disocijacije (K_a). Ako se slaba kiselina označi kao HA onda se disocijacija kiseline može predstaviti na sljedeći način.



U stanju ravnoteže može se definisati konstanta ravnoteže (K_{eq}):

$$K_{\text{eq}} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}][\text{H}_2\text{O}]}$$

Kako je koncentracija vode u razblaženim rastvorima konstantna (55,5), iz konstante ravnoteže (K_{eq}) je definisana nova konstanta jonizacije K_a :

$$K_a = K_{\text{eq}} [\text{H}_2\text{O}]$$

$$K_a = [\text{H}_3\text{O}^+] [\text{A}^-] / [\text{HA}] = [\text{konj.kis}] [\text{konj. baza}] / [\text{kis}]$$

Logaritmovanjem jednačine i uvođenjem sljedeće aproksimacije:

$$pK_a = -\log K_a, \text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$$

dobija se Henderson-Hasselbach-ova jednačina za kiseline:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log [\text{A}^-] / [\text{HA}] = \text{pK}_a + \log [\text{konj. baza}] / [\text{kis}]$$

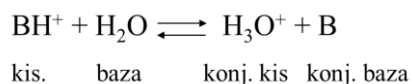
Jednačina se može prikazati na sljedeći način:

$$\boxed{pH = pK_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}} \quad \text{ili} \quad \boxed{pK_a = pH + \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}}$$

Henderson-Hasselbach-ova jednačina za kiseline

Analogno izračunavanje se može izvesti i za baze. Kako je pK_a vrijednost mjera kiselosti funkcionalne grupe (sposobnost otpuštanja protona), a prema Bronšted-Lorijevoj teoriji baze su jedinjenja koja primaju protone, to se za mjerenje kiselosti baznih jedinjenja (pK_a) koristi protonovana baza (konjugovana kiselina).

Drugim riječima, pK_a vrijednost baze predstavlja sposobnost protonovanog oblika baze da otpušta proton (disosuje). Ako se protonovan oblik baze označi kao BH⁺ onda se disocijacija može predstaviti na sljedeći način:



Henderson-Hasselbach-ova jednačina za baze:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log [\text{B}] / [\text{BH}^+] = \text{pK}_a + \log [\text{konj.baza}] / [\text{kis}]$$

Jednačina se može prikazati na sljedeći način:

$$\boxed{pH = pK_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}} \quad \boxed{pK_a = pH + \log \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}}$$

Henderson-Hasselbach-ova jednačina za baze

Ako se pretpostavi da je u Henderson-Hasselbach-ovoj jednačini pH = pK_a onda se lako može zaključiti da je odnos jonizovanog i nejonizovanog oblika (i za kiseline i za baze) jednak 1, odnosno da je u rastvoru čija pH vrijednost odgovara pK_a funkcionalne grupe, 50 % lijeka u

jonizovanom obliku, a 50 % u nejonizovanom. pK_a vrijednost zavisi od temperature (T) i jonske jačine rastvora u kome se određuje. pK_a vrijednosti baza se smanjuju sa povećanjem temperature (npr. pK_a vrijednost amina smanjuje se za $\sim 0,03$ za svako povećanje temperature od 1°C). Promjena temperature ima manje uticaj na kiseline. Povećanjem jonske jačine, pK_a vrijednost kiseline se smanjuje (npr. za jonsku jačinu = 0 pK_a benzojeve kiseline = 4,20; za jonsku jačinu = 0,15M pK_a = 3,99). Kod baza, pK_a vrijednost se povećava sa povećanjem jonske jačine, ali ovaj efekat nije tako jako izražen kao kod kiselina (npr. pK_a piridina = 5,23 za jonsku jačinu = 0, i pK_a = 5,31 za jonsku jačinu = 0,5M).

Dakle, promjena temperature pokazuje veći efekat na pK_a baza, dok promjena jonske jačine ima veći uticaj na pK_a vrijednosti kiselina. pK_a vrijednost zavisi i od induktivnog i mezomernog efekta.

3.1.1.1. Uticaj elektrostatičkih/induktivnih efekata na pK_a vrijednost

Induktivni efekat je pojava pomijeranja zajedničkog elektronskog para duž sigma veze. Elektronski par koji izgrađuje kovalentnu vezu između dva različita atoma (atomske grupe) nije ravnomjerno raspoređen između dva atoma (izuzetak su atomi iste vrste, npr. H_2 , Cl_2). Kako se različiti atomi razlikuju po elektronegativnosti, atom koji je elektronegativniji jače privlači sebi formirani zajednički elektronski par. Na ovaj način elektronegativniji atom postaje djelimično negativno naelektrisan (δ^-), a drugi, od koga je elektronski par udaljeniji, djelimično pozitivan (δ^+). Induktivnim efektom se objašnjava polarnost kovalentnih veza kao i reaktivnost pojedinih atomske grupe.

Ukoliko funkcionalna grupa privlači elektronski par veze (elektron-akceptorska grupa) ona ima negativni induktivni efekat (-I), a ukoliko otpušta (elektron-donorska grupa) ona ima pozitivni induktivni efekat (+I). Mnogo je više grupa sa -I efektom od grupa sa +I efektom što se može objasniti činjenicom da je kao referentna veza uzeta C-H veza. Većina elemenata koji ulaze u sastav organskih jedinjenja ima veću elektronegativnost od vodonika pa otuda njihovo elektron-akceptorsko dejstvo.

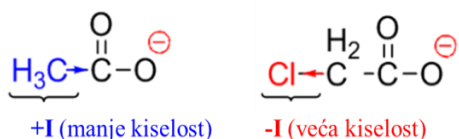
Grupe sa **-I** efektom (elektron akceptorske):

NR_3 , NO_2 , SO_2R , CN , F , Cl , Br , I , CF_3 , COOH , CONH_2 , COOR , COR , OR , SR , NH_2 , C_6H_5

Grupe sa **+I** efektom (elektron donorske):

$\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2CH_3 , CH_3

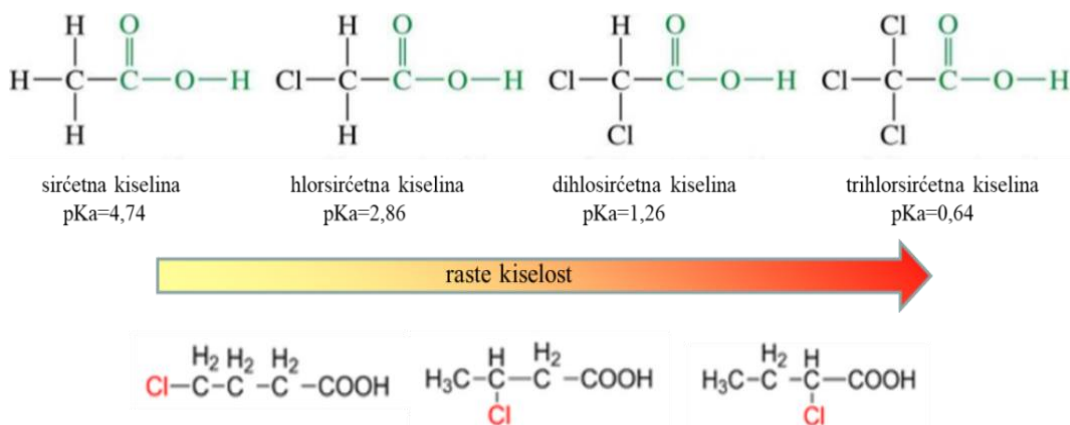
Uticaj induktivnog efekta na kiselost sirćetne kiseline je prikazan na sljedećem primjeru.



Slika 3.2. Uticaj induktivnog efekta na kiselost sirćetne kiseline

Sirćetna kiselina (sadrži metilgrupu kao supstituent na karboksilnoj grupi) je manje kisela od hlorsirćetne kiseline. Metil grupa svojim +I efektom “šalje” elektrone karboksilnoj grupi, kiseonik postaje elektronegativniji i teže otpušta proton. Hlor svojim –I efektom privlači elektrone, elektronski par koji gradi O-H vezu je sada još bliži kiseoniku, proton (H^+) je slabije vezan za kiseonik i lakše odlazi (veća kiselost).

Što je veći stepen supstitucije grupama koje pokazuju –I efekat (u prethodnom primjeru hlor) to je uticaj induktivnog efekta izraženiji. Sa druge strane, induktivni efekat ima relativno slab karakter i njegovo dejstvo brzo opada sa povećanjem rastojanja od prvobitnog izvora naelektrisanja.

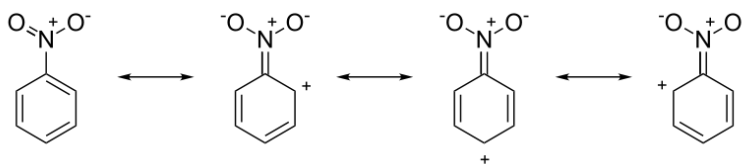


Slika 3.3. Uticaj induktivnog efekta na kiselost sirćetne kiseline

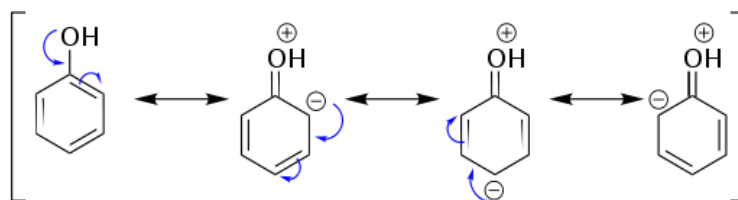
3.1.1.2. Uticaj mezomernog efekta na pK_a vrijednost

Mezomerni (rezonantni) efekat nastaje kao posljedica preklapanja slobodnog elektronskog para i π orbitala. Ovaj efekat delokalizacije elektrona omogućava jedinjenjima da postoje u više rezonantnih oblika, zadržavajući isti broj elektrona, što je veći broj rezonantnih oblika, to je jedinjenje stabilnije. Mezomerni efekat je najočigledniji kod jedinjenja koja sadrže dvostruku vezu. Mezomerni (rezonantni) efekat se označava sa M (R) i može biti pozitivan ili negativan.

Negativan mezomerni (rezonantni) efekat imaju atomi ili funkcionalne grupe koje privlače elektrone iz ostatka procesom delokalizacije kao npr. NO_2 , $\text{C}=\text{O}$, COOH , CN , SO_2R . Pozitivan rezonantni efekat imaju atomi ili funkcionalne grupe koje oslobađaju (“šalju”) elektrone u ostatak molekula procesom delokalizacije kao npr. F , Cl , Br , J , O , OR , OH , NH_2 , SH .

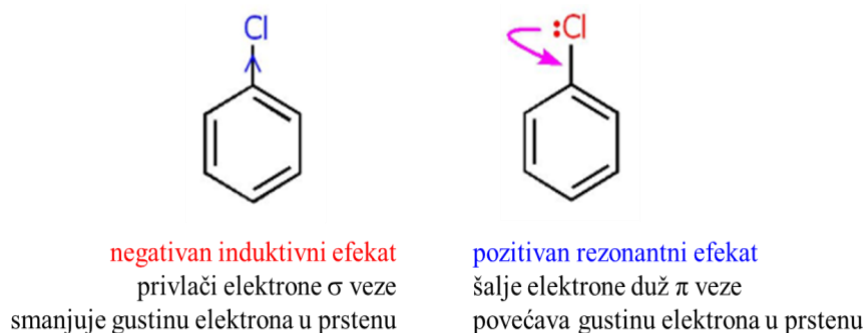


Slika 3.4. Negativan rezonantni efekat nitro grupe



Slika 3.5. Pozitivan rezonantni efekat hidroksilne grupe

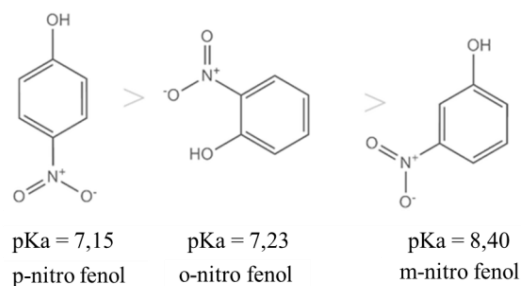
Halogeni elementi pokazuju i induktivni i rezonantni efekat.



Slika 3.6. Induktivni i rezonantni efekat hlora

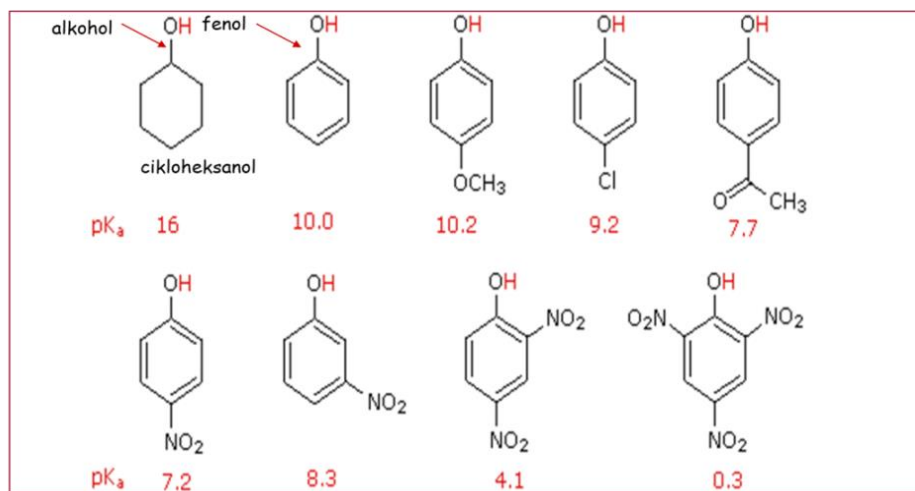
Uticaj mezomernog (rezonatnog) efekta se može najbolje sagledati na primjeru fenola koji je supstituisan nitro grupom. Nitro grupa pokazuje negativan mezomerni efekat, privlači elektrone π veze i povećava kiselost fenola. Uticaj nitro grupe na kiselost fenola zavisi od mjesta supstitucije. Najjači mezomerni efekat pokazuje nitro grupa u para položaju, zatim u orto, a najmanji ima nitro grupa u meta položaju. Zbog toga *para*-nitrofenol ima najnižu vrijednost pKa (najveću kiselost), dok *meta*-nitrofenol ima najveću pKa vrijednost (najmanju kiselost).

Kiselost nitrofenola zavisi i od broja nitro grupa. Tako će trinitrofenol biti znatno kiseliji od mono- ili dinitrofenola. Na sljedećem primjeru je prikazan uticaj supstituenata sa pozitivnim i negativnim mezomernim efektom na kiselost fenola.



Slika 3.7. Uticaj položaja nitro grupe na kiselost fenola

Obratiti pažnju: cikloheksanol je alkohol (pKa 16) oko 10^6 puta je slabija kiselina od fenola!



Slika 3.8. Uticaj položaja i broja nitro grupa na kiselost nitrofenola

*Trinitrofenol (pikrinska kiselina) je izuzetno kiselo jedinjenje (pKa 0,3) zbog negativnog mezomernog efekta tri nitro grupe u *p*- i u oba *o*-položaja (prikazan je na slici u donjem desnom uglu).

Tabela 3.4. Razlika između induktivnog i rezonantnog efekta

Induktivni efekat	Rezonantni efekat
Zasniva se na elektronegativnosti.	Zasniva se na konjugaciji.
Odnosi se na pomijeranje σ elektrona; javlja se samo u zasićenim jedinjenjima.	Odnosi se na pomijeranje π -elektrona ili nevezivnih elektronskih parova; javlja se u nezasićenim jedinjenjima i konjugovanim sistemima.
Elektronski par se blago pomijera ka elektronegativnijem atomu i nastaje parcijalno pozitivno i parcijalno negativno naelektrisanje.	Elektronski par se kompletno pomijera i nastaje pozitivno i negativno naelektrisanje.
Induktivni efekat ima slabo dejstvo, koje opada sa rastojanjem. Efekat je zanemarljiv poslije 3 C atoma udaljenosti od heteroatoma.	Rezonantni efekat se prenosi cijelom dužinom konjugovanog sistema, bez gubljenja dejstva.

3.1.1.3. Primjena Henderson-Hasselbach-ove jednačine

Henderson-Hasselbach-ova jednačina se koristi za izračunavanje pH vrijednosti rastvora na osnovu poznatih pKa vrijednosti jedinjenja, izračunavanje pKa funkcionalne grupe u rastvoru određenog pH, kao i za izračunavanje odnosa jonizovanog i nejonizovanog oblika funkcionalne grupe.

a) Primjer izračunavanja pH vrijednosti rastvora na osnovu pKa:

Izračunati pH pufera koga čini 0,1 M sirćetna kiselina (CH_3COOH) i 0,6 M so sirćetne kiseline (CH_3COO^-) znajući da je konstanta disocijacije kiseline K_a je $1,8 \times 10^{-5}$.

pKa vrijednost se može izračunati iz konstante K_a :

$$\text{pKa} = -\log K_a = -\log 1,8 \times 10^{-5} = 4,7$$

Primjenom Henderson-Hasselbach-ove jednačine dobija se rješenje:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)$$

$$\text{pH} = 4,7 + \log (0,6 / 0,1)$$

$$\text{pH} = 4,7 + \log 6$$

$$\text{pH} = 4,7 + 0,78$$

$$\text{pH} = \mathbf{5,48}$$

b) Primjer izračunavanja odnosa jonizovanog i nejonizovanog oblika jedinjenja na definisanoj pH vrijednosti:

Acetilsalicilna kiselina (aspirin) ima pKa 3,5. (i) Izračunati odnos jonizovanog/ nejonizovanog lijeka u želucu gdje je pH 1. (ii) Izračunati odnos jonizovanog/nejonizovanog oblika u crijevima gdje je pH 6. (iii) Na osnovu rezultata odrediti gdje se aspirin resorbuje u tijelu?

(i) Odnos jonizovanog / nejonizovanog lijeka u želucu na pH 1

Primjenom Henderson-Hasselbach-ove jednačine dobija se:

$$\text{pH} = \text{pKa aspirin} + \log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right]$$

$$1 = 3,5 + \log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right]$$

$$\log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = 1 - 3,5$$

$$\log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = -2,5$$

$$\left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = \text{Antilog} (-2,5)$$

$$\left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = \mathbf{0,00316}$$

Na osnovu dobijene vrijednosti može se zaključiti da je na svaka tri jonizovana molekula (pomnožiti vrijednost sa 1000) prisutno 1000 nejonizovanih molekula, odnosno da je aspirin u želucu prisutan dominantno u nejonizovanom obliku.

(ii) Odnos jonizovanog / nejonizovanog oblika u crijevima na pH 6

$$\text{pH} = \text{pKa aspirin} + \log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right]$$

$$6 = 3,5 + \log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right]$$

$$\log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = 6 - 3,5$$

$$\log \left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = 2,5$$

$$\left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = \text{Antilog } 2,5$$

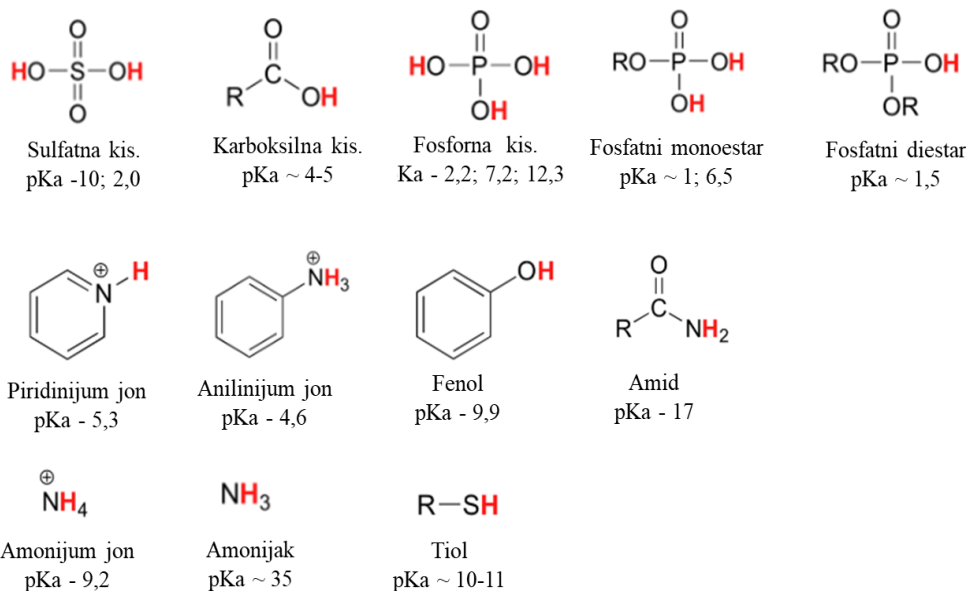
$$\left[\frac{\text{jonizovan}}{\text{nejonizovan}} \right] = \mathbf{316,2}$$

Na osnovu dobijenog rezultata može se zaključiti da je na svakih 316 jonizovanih molekula prisutan 1 nejonizovan molekul, odnosno da je aspirin u crijevima prisutan dominantno u jonizovanom obliku.

(iii) Na osnovu rezultata odrediti gdje se aspirin resorbuje u tijelu?

Resorpcija i izlučivanje lijekova zavise od odnosa jonizovanog/nejonizovanog oblika lijeka. Za resorpciju *per os* unijetih lijekova važno je da jedinjenje bude nejonizovano. Nejonizovani oblik je lipofilniji od jonizovanog i lakše prolazi lipoproteinsku ćelijsku membranu. U navedenom primjeru, aspirin (kiselo jedinjenje) je nejonizovan u želucu i zbog toga se najveći dio unijete doze aspirina resorbuje u želucu na kiselom pH. Henderson-Hasselbach-ova jednačina se može primijeniti i za određivanje relativne kiselosti jedinjenja na osnovu upoređivanja njihovih pKa vrijednosti. Što je kiselina jača, veći je stepen jonizacije i niža pKa vrijednost.

Na slici 3.9 su prikazani primjeri pKa vrijednosti određenog broja jedinjenja. pKa vrijednost jedinjenja se može eksperimentalno odrediti primjenom instrumentalnih metoda (potenciometrijski, UV spektrofotometrijski) ili izračunati primjenom kompjuterskih (računarskih) programa.



Slika 3.9. Primjeri pKa vrijednosti odabranih jedinjenja

3.1.3.4. Ograničenja Henderson-Hasselbach-ove jednačine

Osnovni nedostatak Henderson-Hasselbach-ove jednačine je što se zasniva na pretpostavci da su u stanju ravnoteže koncentracije kiseline i njene konjugovane baze jednake. Takođe, jednačina ne uzima u obzir disocijaciju kiseline i baze, kao ni disocijaciju vode. Jednačina se ne može primijeniti za jake kiseline i baze, veoma razblažene rastvore (manje od 1 mM) i veoma koncentrovane rastvore (veće od 1M).

3.1.2. Jonizacija lijekova

Lijek je hemijska molekula koja od mjesta primjene do ciljnog mjesta djelovanja mora da prođe čitav niz bioloških membrana. Stepjen jonizacije lijeka je važan fizičko-hemijski parametar koji definiše rastvorljivost i resorpciju lijeka. Resorpcija zavisi od rastvorljivosti lijeka u lipidima i obrnuto od njegove polarnosti ili stepena jonizacije.

Mnogi lijekovi su slabe kiseline ili slabe baze i u vodenom rastvoru (tjelesnim tečnostima) egzistiraju kao ravnoteža jonizovanog i nejonizovanog oblika. Jonizovani oblik lijeka je naelektrisan, privlači molekule vode i gradi velike komplekse koji nisu liposolubilni i ne mogu da prođu kroz lipoproteinsku membranu. Kroz biološke membrane mogu da prođu samo nejonizovani oblici lijeka (postoje izuzeci).

Odnos jonizovanog i nejonizovanog oblika lijeka (stepjen jonizacije) zavisi od pH sredine (okruženja). Iako se pH krvi kreće u uskom rasponu (od 7,35 do 7,45), pH vrijednosti ostalih tjelesnih tečnosti mogu značajno da se razlikuju. Ako se posmatra *per os* unijet lijek (najčešći način unosa) treba uzeti u obzir: da se pH salive kreće od 6,5 do 7,5; da gornji i donji dio želuca imaju različite pH vrijednosti (gornji dio ima pH od 4 do 6,5, dok je donji dio jako kiseo, sa pH od 1,5 do 4,0); pH crijeva je blago alkalno, sa vrijednostima od 7 do 8,5. U svakoj od navedenih pH vrijednosti lijek/funkcionalna grupa će biti u različitom stepenu jonizovani/nejonizovani. Stepjen jonizacije lijeka može se izračunati iz *Henderson-Hasselbachove* jednačine.

Ako se slaba kiselina označi kao HA, a slaba baza kao B onda se jonizacija može predstaviti na sljedeći način:



Stepjen jonizacije se izračunava prema jednačinama:

$$\text{HA \% jonizovanog lijeka} = \frac{100}{1 + 10^{(\text{pKa} - \text{pH})}} \quad \text{BH}^+ \% \text{ jonizovanog lijeka} = \frac{100}{1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}}$$

Iz jednačine se može zaključiti da ako je pKa lijeka jednaka pH vrijednosti rastvora u kome je lijek rastvoren, tada 50 % lijeka postoji u jonizovanom obliku, a 50 % u nejonizovanom (pH-pKa=0; 10⁰=1). Kako se pH rastvora mijenja, tako se mijenja i stepjen jonizacije.

Ako se pretpostavi da kisela funkcionalna grupa ima pKa vrijednost 5, postavlja se pitanje u kom obliku (jonizovanom/nejonizovanom) i u kom procentu će biti prisutna u sredini čije je pH=4? Zamjenom vrijednosti u jednačini (5-4=1; 10¹=10; 100:11=9,09) dobija se da je jedinjenje sa osobinama slabe kiseline, u rastvoru pH 4, prisutno 9,09 % u jonizovanom obliku (i 90,91 % u nejonizovanom). Ako je razlika između pH i pKa vrijednosti još veća (npr. 2 jedinice; tj. pKa=5, pH=3) dobija se da je jedinjenje jonizovano samo 0,99 % (i 99,01 % nejonizovano).

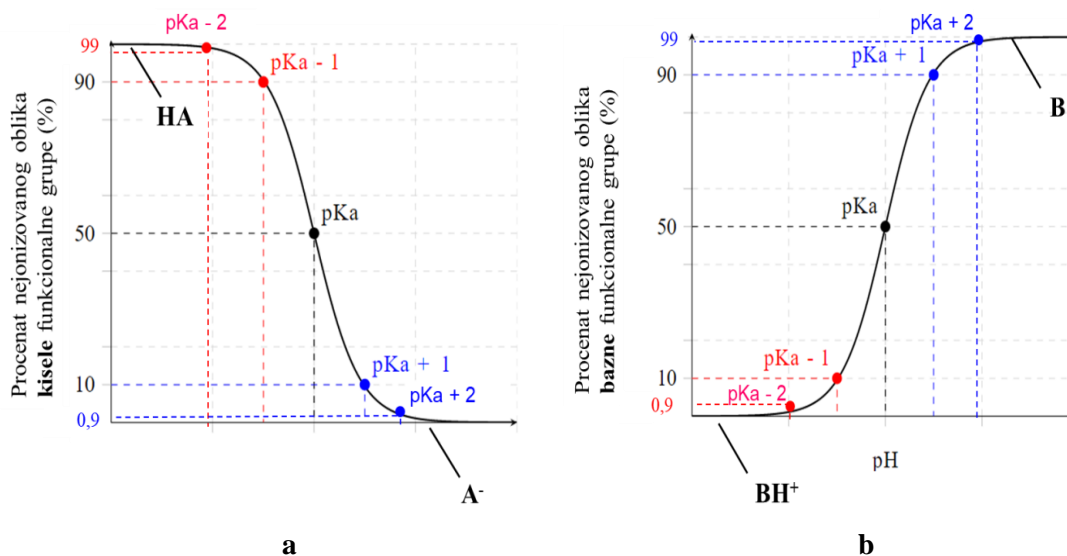
Također, ako se pH rastvora poveća za 1 (pH=6), posmatrano jedinjenje (pKa=5) će biti 90,9 % jonizovano (5-6=-1; 10⁻¹=0,1; 100:1,1=90,9 %). Porastom pH na 7 povećava se i stepjen

jonizacije na 99,0 %. Dalje povećanje pH ne utiče značajno na stepen jonizacije pošto je jedinjenja već 99 % jonizovano.

Iz navedenog primjera može se zaključiti:

a) Dobijeni rezultati su u skladu sa očekivanim: slabo kiselo jedinjenje će smanjenjem pH ($\text{pH} < \text{pKa}$) biti prisutno u pretežno nejoničnom obliku. Porastom pH ($\text{pH} > \text{pKa}$) povećava se stepen jonizacije kiselog jedinjenja;

b) Kada je $\text{pH} = \text{pKa}$ jedinjenje je 50 % jonizovano i 50 % nejoničano. Kada se pH promijeni za 1 u odnosu na pKa (bez obzira da li je u pitanju viša ili niža pH vrijednost u odnosu na pKa) stepen jonizacije se drastično mijenja (povećava/smanjuje na 9,09 % tj. 90,91 %). Kada se pH promijeni za 2 jedinice u odnosu na pKa, jedinjenje je 99 % jonizovano/nejoničano (slika 10, grafik a). Drugim riječima, ravnoteža jonizovanog i nejoničnog oblika jedinjenja se kreće u rasponu $\text{pH} = \text{pKa} \pm 2$.

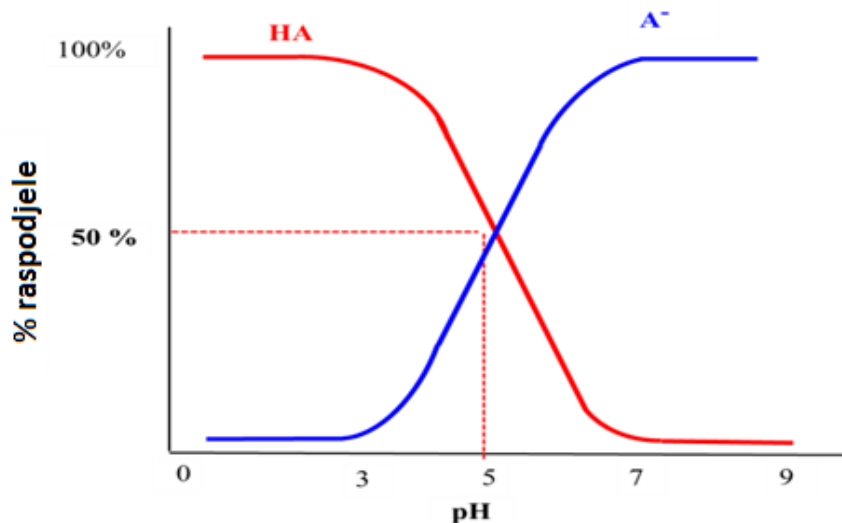


Slika 3.10. Distribucija nejoničnog oblika kisele (a) i bazne (b) funkcionalne grupe u zavisnosti od pH

Slična analogija se može primijeniti i kod baznih funkcionalnih grupa, sa tom razlikom što će ove funkcionalne grupe biti u većem procentu jonizovane na vrijednostima pH koje su manje od pKa (slika 3.10, grafik b) i nejoničane za pH veće od pKa. I u ovom slučaju distribucija jonizovanih i nejoničanih oblika se kreće u rasponu $\text{pH} = \text{pKa} \pm 2$. U navedenom primjeru, jedinjenje čije je $\text{pKa} = 5$ će egzistirati kao ravnoteža jonizovanog i nejoničnog oblika u rastvoru čije je pH od 3 do 7. Pri vrijednostima pH rastvora manjim od 3, jedinjenje je potpuno nejoničano (99 %); pri vrijednostima pH rastvora višim od 7, jedinjenje je potpuno jonizovano (99 %).

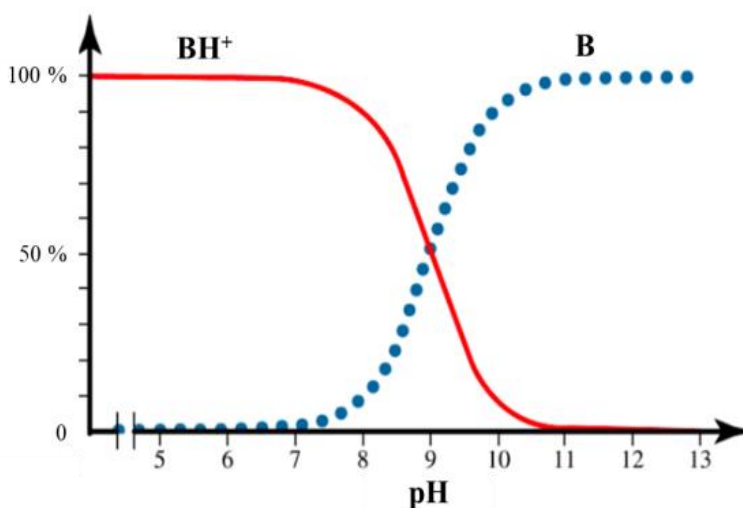
Na slici 3.11 je prikazana pH-zavisna raspodjela jonizovanog/nejoničnog oblika kisele funkcionalne grupe, pKa 5. Na grafiku se uočava da je ravnoteža jonizovanog i nejoničnog oblika prisutna u rasponu pH od 3 do 7 kao i da je pri pH 5 ($\text{pH} = \text{pKa}$) prisutno 50 %

jonizovanog i 50 % nejonizovanog oblika jedinjenja. Crvena kriva na grafiku predstavlja nejonizovani oblik koji je u rastvoru pH < 3 prisutan 100 %. Sa porastom pH vrijednosti započinje jonizacija, % nejonizovanog oblika opada, a % jonizovanog raste (plava kriva).



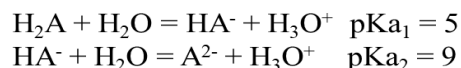
Slika 3.11. Distribucija jonizovanog/nejonizovanog oblika kisele funkcionalne grupe, pKa=5

Na pH 5, procenat nejonizovanog oblika je smanjen na 50 % dok je istovremeno povećan procenat jonizovanog oblika na 50 % (mjesto ukrštanja dvije krive pH zavisne raspodjele jonizovanog i nejonizovanog oblika). Daljim povećanjem pH, procenat nejonizovanog oblika opada, povećava se procenat jonizovanog, da bi pri pH većoj od 7 jedinjenje bilo potpuno jonizovano. Grafik pH-zavisne raspodjele jonizovanog/nejonizovanog oblika bazne funkcionalne grupe izgleda slično kao i kisele funkcionalne grupe samo što je pri nižim vrijednostima pH (< pKa) dominantno prisutan jonizovani oblik. Na slici 3.12 prikazan je primjer distribucije jonizovanog/nejonizovanog oblika bazne funkcionalne grupe pKa=9.

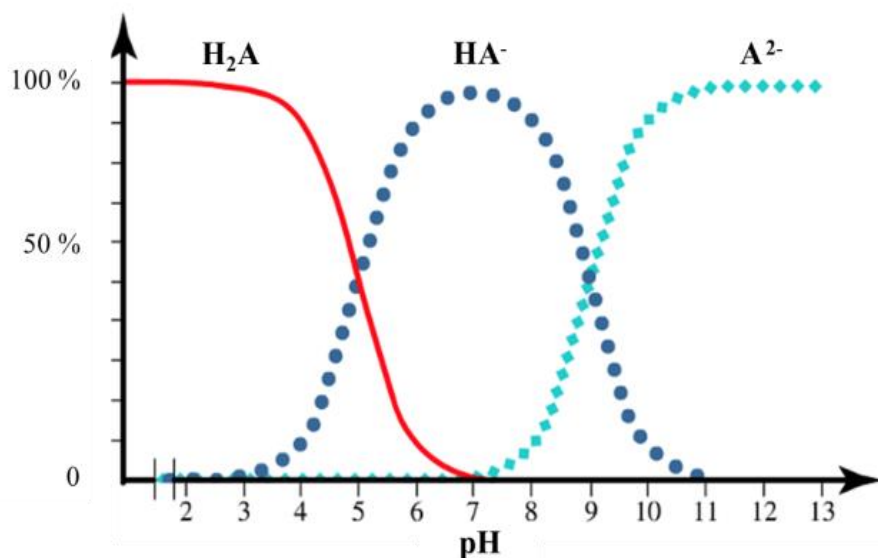


Slika 3.12. Distribucija jonizovanog/nejonizovanog oblika bazne funkcionalne grupe, pKa=9

Prikazani primjeri distribucije jonizovanih i nejonizovanih oblika se odnose na monoprotionske kiseline i baze. Ako se posmatraju diprotionske ili poliprotionske kiseline, grafik distribucije jonizovanih oblika ima mnogo složeniji izgled. Uzmimo na primjer diprotionsku kiselinu, H_2A . Disocijacija H_2A se može predstaviti na sljedeći način:



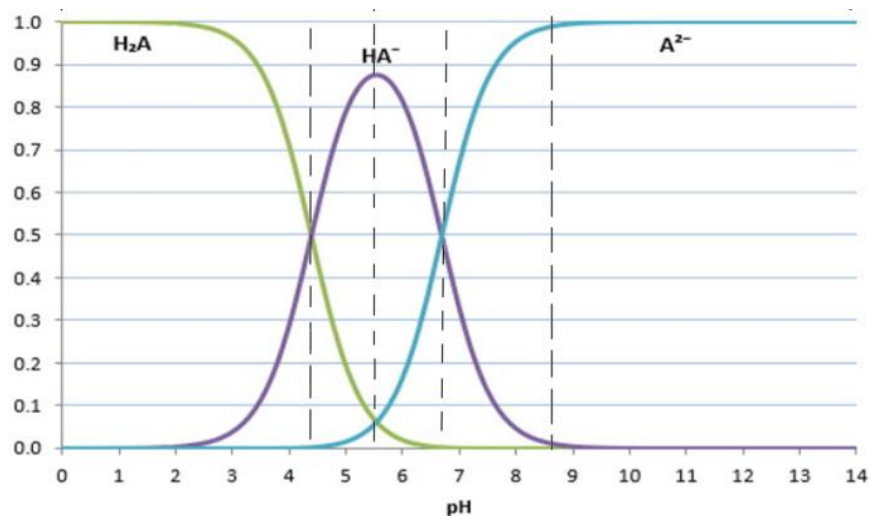
Iz reakcije disocijacije lako se može zaključiti da postoje dvije konstante ravnoteže (K_a) i, shodno navedenom, dvije pK_a vrijednosti. Ako pretpostavimo da su pK_a vrijednosti 5 i 9 ($pK_{a1}=5$ i $pK_{a2}=9$) onda se distribucija jonizovanih oblika može prikazati na način prikazan na slici 3.13.



Slika 3.13. Distribucija jonizovanih oblika diprotionske kiseline

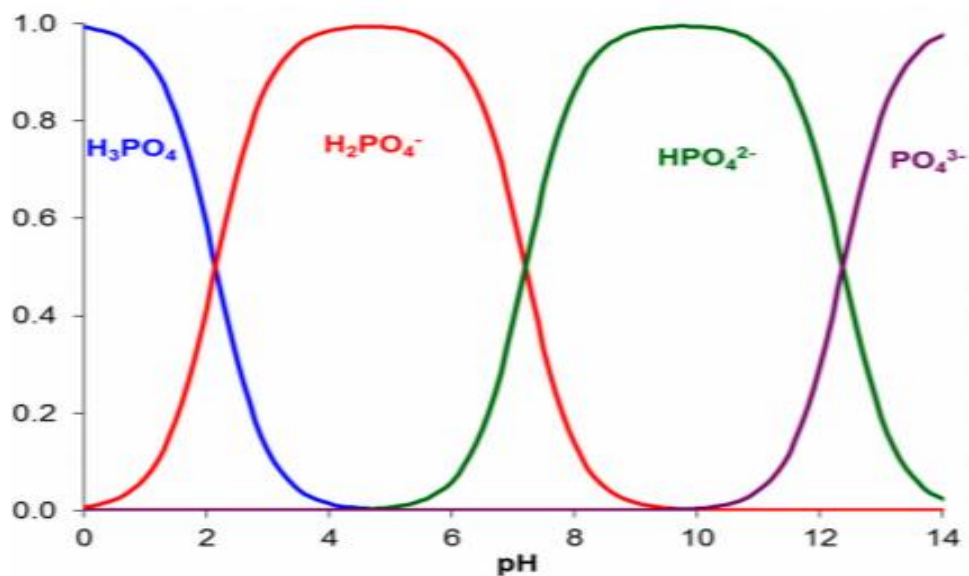
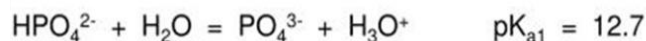
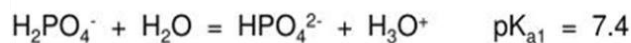
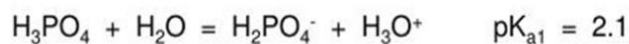
Iz priloženog grafika se može zaključiti da su pK_a vrijednosti dovoljno razdvojene tako da je u rasponu pH od 3 do 7 ($pH = pK_{a1} \pm 2$) prisutna ravnoteža jonizacionih oblika H_2A/HA^- , dok u rasponu pH od 7 do 11 ($pH = pK_{a2} \pm 2$) prisutna ravnoteža jonizacionih oblika HA^-/A^{2-} . Drugim riječima, jonizacija H_2A do HA^- se kompletno završava prije nego što započne jonizacija HA^- (nema „preklapanja“ grafika).

Međutim, ako pK_a vrijednosti nisu dovoljno razdvojene (na primjer $pK_{a1}=4,4$ i $pK_{a2}=6,7$), prije nego što se u potpunosti završi jonizacija H_2A (završava se na pH 6,4), započinje jonizacija HA^- (započinje na pH 4,7) tako da su u određenom opsegu pH prisutna sva tri jonizaciona oblika:



Slika 3.14. Distribucija jonizovanih oblika diprotonske kiseline sa bliskim pKa vrijednostima

Primjer jonizacije poliprotonske, fosforne kiseline (H₃PO₄) prikazan je na sljedećoj slici 3.15.



Slika 3.15. Distribucija jonizovanih oblika triprotonske kiseline

U prikazanom primjeru, pK_a vrijednosti su dovoljno razdvojene tako da ne dolazi do preklapanja grafika. U tabeli 3.5 su prikazane kisele i bazne grupe koje jonizuju.

Tabela 3.5. Kisele i bazne grupe koje jonizuju

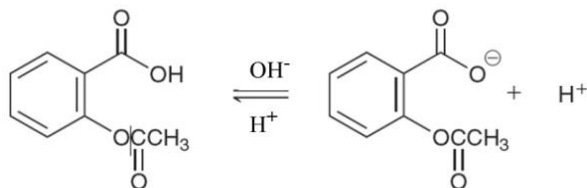
Kisele funkcionalne grupe	Bazne funkcionalne grupe
Karboksilne kiseline, R-COOH	Amini, R-NH ₂
Fenoli, Ar-OH	Amidini, RC(=NH)NH ₂
Hidroksilamini, R-NH-OH	Gvanidini, R-NHC(=NH)NH ₂
Triazoli	Anilini
Tetrazoli	Aminopiridini
Sulfonamidi, R-SO ₂ -NH ₂	Hinolini
Tioli, R-SH	Triazoli
N-arilsulfonamidi, R-SO ₂ NH-Ar	Piridini
Sulfonska kis. R-SO ₃ H	Imidazoli
Imidi	Purini

Primjeri za vježbanje

Zadatak 1: Nacrtati distribuciju jonizovanih oblika acetilsalicilne kiseline pKa 3,41.

Odgovor:

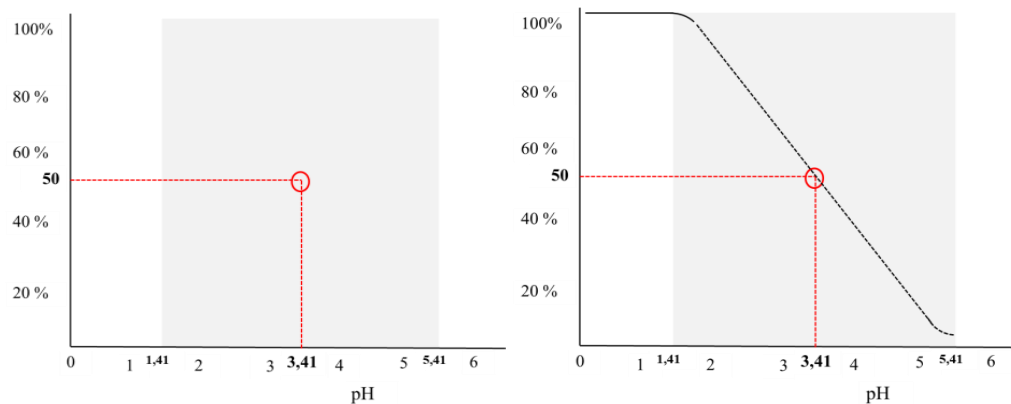
Prije crtanja grafika potrebno je nacrtati strukturu jedinjenja i napisati jonizaciju funkcionalnih grupa.



Slika 3.16. Jonizacija funkcionalne grupe acetilsalicilne kiseline

Acetilsalicilina kiselina (aspirin) u strukturi sadrži jednu jonizujuću, kiselu funkcionalnu grupu (COOH) i jednu neutralnu estarsku grupu. pKa vrijednost karboksilne funkcionalne grupe je 3,41 (izračunata primjenom MarvinSketch 20.12 programa). Prilikom crtanja distribucije jonizovanih oblika najprije treba odrediti tačku presjeka krivih na kojoj su nejonizovani i jonizovani oblik prisutni po 50 % (prema Henderson-Hasselbach-ovoj jednačini to je tačka na kojoj je pH=pKa; u navedenom primjeru 3,41).

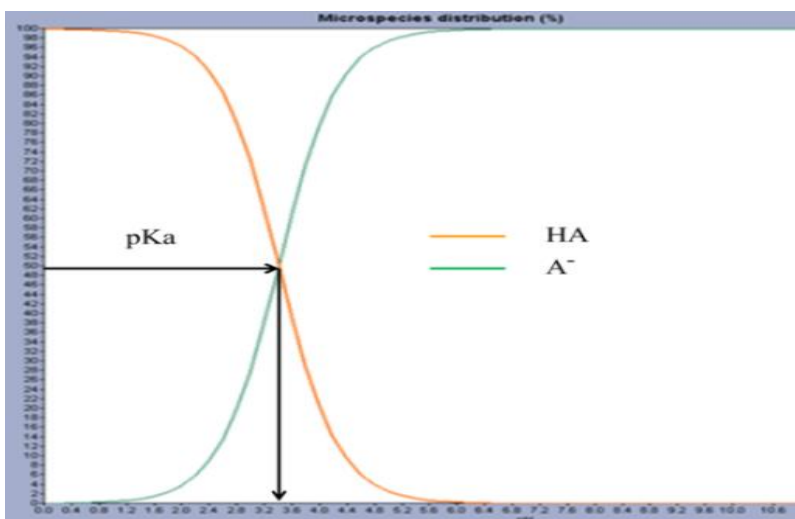
Sljedeći korak je odrediti raspon pH u kome postoji ravnoteža jonizovanih i nejonizovanih oblika. Prema Henderson-Hasselbach-ovoj jednačini ovaj raspon se kreće u opsegu pH = pKa ± 2, tj. od 1,41 do 5,41 (označeno sivom bojom).



Slika 3.17. Crtanje grafika pH-zavisne distribucije jonizovanih/nejonizovanih oblika acetilsalicilne kiseline

Kako acetilsalicilna kiselina sadrži jednu kiselu karboksilnu funkcionalu grupu, ona će u rastvoru kiselog pH biti nejonizovana sve do vrijednosti 1,41. Tada započinje jonizacija, procenat nejonizovanog oblika se smanjuje sve do pH 5,41 kada je karboksilna grupa potpuno jonizovana (prikazano isprekidanom linijom). Na isti način se može pratiti povećanje procenta jonizovanog oblika koje počinje na pH 1,41 i povećava se sve do pH 5,41 kada iznosi blizu 100 % (nije prikazano na grafiku).

Distribucija jonizovanih oblika acetilsalicilne kiseline određena primjenom MarvinSketch 20.12 programa prikazana je na sljedećoj slici.



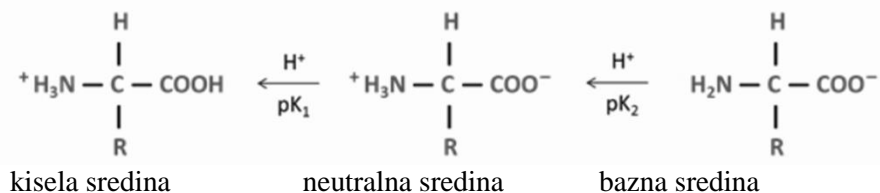
Slika 3.18. Distribucija jonizovanih/nejonizovanih oblika acetilsalicilne kiseline određena primjenom softvera

Napomena: vrijednosti pKa određene primjenom različitih kompjuterskih programa mogu da se razlikuju međusobno. Najtačnije određivanje pKa vrijednosti se dobija izvođenjem eksperimenata.

Zadatak 2: Nacrtati distribuciju jonizovanih oblika aminokiseline: $pK_{a(\text{COOH})}=2,4$; $pK_{a(\text{NH}_2)}=9,6$.

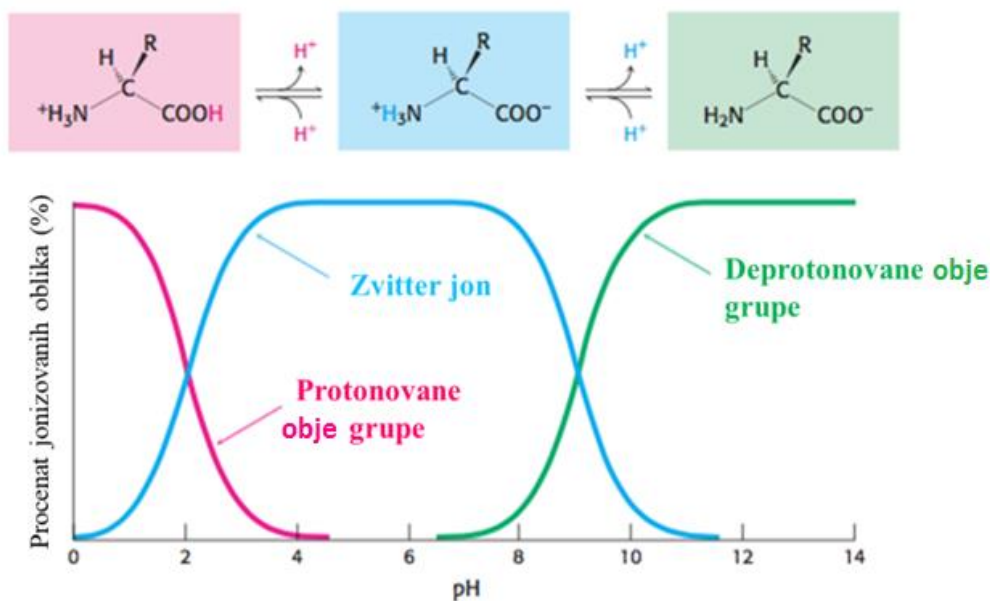
Odgovor:

Aminokiseline su najpoznatiji primjeri građenja zwitter jona. Sve aminokiseline sadrže najmanje jednu kiselu funkcionalnu grupu (karboksilnu) i jednu bazu (amin). Amino grupa je jača baza, preuzima proton karboksilne funkcionalne grupe i gradi zwitter jon. Zwitter jon je neutralni oblik aminokiseline koji postoji u fiziološkom rastvoru. U zavisnosti od pH rastvora, aminokiseline mogu da postoje u katjonskom i u anjonskom obliku.



Slika 3.19. Jonizacija karboksilne i amino grupe aminokiselina

Raspon pH vrijednosti u kome aminokiselina egzistira u obliku zwitter jona zavisi od strukture aminokiselina koja se posmatra. U navedenom primjeru, u kiseljoj sredini su obje funkcionalne grupe protonovane, u baznoj su obje grupe deprotonovane, dok je na fiziološkom pH dominantno prisutan zwitter jonski oblik.



Slika 3.20. Raspodjela jonizovanih oblika aminokiselina

3.2. LIPOFILNOST LIJEKOVA

Lipofilnost lijekova je važan fizičko-hemijski parametar za prolazak lijeka kroz ćelijske membrane, koncentraciju lijeka na ciljnom mjestu dejstva lijeka, te interakciju lijeka sa receptorom. Ovaj parametar može biti ključan u ranim fazama razvoja lijeka, jer veoma lipofilni lijekovi imaju obiman metabolizam i malu rastvorljivost (zbog čega se primjenjuju u velikim dozama), ali lako prolaze biološke lipoproteinske membrane.

Hidrofilni lijekovi se dobro rastvaraju, brzo se eliminišu preko bubrega, mogu jakim vezama da se vežu za receptor, ali teško prolaze lipidne barijere ćelijske membrane. Za dejstvo lijeka najznačajnija je ravnoteža lipofilno-hidrofilnih osobina.

Lipofilnost se definiše kao sposobnost jedinjenja da se rastvara u mastima, uljima, lipidima i nepolarnim rastvaračima kao što su heksan ili toluen. Termin „lipofilan“ ne treba miješati sa „hidrofoban“, jer jedinjenja mogu biti hidrofobna, a da nisu istovremeno i lipofilna.

3.2.1. Log P i log D

Parametar na osnovu koga se procjenjuje lipofilnost jedinjenja naziva se particioni koeficijent P (koeficijent raspodjele, intrinzička lipofilnost). Particioni koeficijent predstavlja distribuciju lijeka između organske i vodene faze (dva rastvarača koja se ne miješaju) i određuje se kao odnos koncentracije jedinjenja u organskoj i vodenoj fazi, u uslovima kada je uspostavljena ravnoteža. Particioni koeficijent opisuje lipofilnost neutralnog oblika molekula, tj. skup svih funkcionalnih grupa i ugljenikovih atoma koji čine strukturu molekula i ne uključuje disocijaciju ili jonizaciju molekula.

Kao organski rastvarač najčešće se koristi *n*-oktanol (strukturu čini osam hidrofobnih ugljenikovih atoma i jedna hidrofilna primarna alkoholna grupa), jer predstavlja dobru simulaciju lipidnog sloja bioloških membrana. Zahvaljujući hidroksilnoj (ili primarnoj alkoholnoj) grupi, *n*-oktanol pripada grupi amfiprotionskih rastvarača, jer pri građenju vodonične veze može biti i donator i akceptor vodonika. Zajednička osobina bioloških membrana i *n*-oktanola je da sadrže polarne funkcionalne grupe koje mogu imati ulogu i donora i akceptora vodonika. Voda (ili vodeni pufer) simulira hidrofilni dio ćelijske membrane i kompartenta koji su punjeni vodenim sadržajem.

$$P = \frac{[\text{nejonizovani oblik}]_{\text{oktanol}}}{[\text{nejonizovani oblik}]_{\text{voda}}}$$

Drugi parametar koji predstavlja mjeru lipofilnosti jedinjenja je koeficijent distribucije (D). Koeficijent distribucije opisuje lipofilnost svih oblika molekula pri datoj pH vrijednosti i određuje se kao odnos koncentracije jedinjenja u organskoj fazi i koncentracije svih neutralnih i jonizovanih oblika jedinjenja u vodenoj fazi, pri određenoj pH vrijednosti. Kako se koeficijent D određuje pri različitim pH vrijednostima sredine, kao najrelevantniji parametar lipofilnosti usvojena je vrijednost $D_{7,4}$, odnosno koeficijent distribucije određen pri pH vrijednosti 7,4 što odgovara biološkim uslovima.

$$D = \frac{[\text{jonizovani} + \text{nejonizovani oblik}]_{\text{oktanol}}}{[\text{jonizovani} + \text{nejonizovani oblik}]_{\text{voda}}}$$

U praksi se, umjesto koeficijenta raspodjele (P) i koeficijenta distribucije (D) koriste njihove logaritamske vrijednosti: log P (koristi se mnogo češće u praksi) i log D. log P može imati i pozitivne i negativne vrijednosti. Pozitivna vrijednost označava veći afinitet jedinjenja za lipidnu fazu, dok negativna vrijednost označava veći afinitet za vodenu fazu. Jedinjenja koja imaju log P > 1 su lipofilna; ako je log P < -1 jedinjenje je hidrofilno; ako je log P = 0 jedinjenje je podjednako rastvorljivo u vodi i u organskoj fazi. Jedinjenja sa vrijednostima log P > 5 su 100 000 (10⁵) puta rastvorljivija u organskoj nego u vodenoj fazi i ispoljavaju toksičnost. Jedinjenje koje ima log P = -2 je 100 puta rastvorljivije u vodi nego u organskoj fazi.

Iako log P i log D predstavljaju različite parametre lipofilnosti, postoji određena korelacija:

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{\text{pKa}-\text{pH}}) \text{ jednačina za slabe kiseline}$$

$$\log D = \log P - \log(1 + 10^{\text{pH}-\text{pKa}}) \text{ jednačina za slabe baze}$$

Log P je ekvivalentan log D za nejonizovana jedinjenja. Što je broj jonizujućih centara i stepen jonizacije u jedinjenju veći to je i razlika u vrijednosti ova dva parametra sve veća.

3.2.1.1. Značaj određivanja parametara lipofilnosti

a) Korelacija lipofilnosti i biološke aktivnosti

Kod malog broja lijekova postoji direktna korelacija između lipofilnosti i biološke aktivnosti. Broj ovakvih lijekova nije veliki, jer aktivnost lijeka rijetko zavisi samo od lipofilnosti. Primjer su neki opšti anestetici kod kojih sa povećanjem log P raste anestetička aktivnost. Jedna od teorija koja objašnjava mehanizam dejstva opštih anestetika je da se ova jedinjenja "smiještaju" u lipidni dio ćelijske membrane, pri čemu dolazi do dezorganizacije lipidnog sloja čime se gubi mogućnost daljeg prenosa impulsa.

Prema ovoj teoriji, za anestetičko dejstvo nije toliko značajna struktura samog lijeka koliko lipofilnost i veličina molekule. Zbog toga kod nekih opštih anestetika postoji direktna korelacija između lipofilnosti i biološke aktivnosti. Ova linearna korelacija se odnosi na jedinjenja čija se vrijednost log P kreće u rasponu od 1 do 4. Za veoma lipofilna jedinjenja linearnost se gubi zbog slabe rastvorljivosti, deponovanja jedinjenja u masnom tkivu i intenzivnog metabolizma.

Tabela 3.6. Lipofilnost opštih anestetika

Opšti anestetik	Log P
Etar	0,98
Hloroform	1,97
Halotan	2,3

Uopšteno govoreći, povećanje aktivnosti sa porastom lipofilnosti se objašnjava ili lakšim prolaskom kroz ćelijsku membranu ili jačim interakcijama sa hidrofobnim mjestom na receptoru.

b) Predviđanje permeabilnosti kroz membrane

Lipofilnost molekula igra važnu ulogu pri prolasku jedinjenja kroz biološke membrane. S porastom lipofilnosti, olakšava se prolazak kroz ćelijsku membranu, ali se istovremeno smanjuje rastvorljivost. Jedinjenja koja imaju log P vrijednosti u opsegu 0 – 3 imaju optimalnu pasivnu difuziju; log P vrijednosti < 1 ukazuje na to da će jedinjenja imati dobru rastvorljivost, jer su hidrofilnija, ali će imati slabu permeabilnost; jedinjenja sa log P > 3 su veoma lipofilna, ali imaju malu rastvorljivost, podliježu intenzivnijem metabolizmu i/ili bilijarnom izlučivanju.

Na osnovu poznavanja vrijednosti log P moguće je izvršiti izbor odgovarajućeg doziranog oblika:

- Niska vrijednost log P (<0) injekcioni rastvori;
- Srednja vrijednost log P (0-3) oralni preparati;
- Visoka vrijednost log P (3-4) transdermalni preparati.

c) Predviđanje resorpcije lijeka

Resorpcija lijeka je farmakokinetički parametar koji podrazumijeva prolaz lijeka iz farmaceutske formulacije u krvotok. Svi lijekovi podliježu procesu resorpcije bez obzira na način primjene osim intravenskih injekcija i infuzija koje se direktno unose u krvotok. Resorpcija (prolaz lijeka kroz biološke membrane) se može vršiti pasivnim transportom (pasivna difuzija, olakšana difuzija, osmoza); aktivnim transportom (koji može biti primarno i sekundarno aktivan); endocitozom; egzocitozom i drugim mehanizmima.

Resorpcija lijeka zavisi od fizičko-hemijskih osobina (lipofilnost, rastvorljivost, stepen jonizacije, veličine molekula), farmaceutske-tehnološke formulacije (veličina čestica, film tablete, tablete sa produženim oslobađanjem) i fizioloških faktora (površina resorpcije, protok krvi, sadržaj želuca, struktura membrane).

Uopšteno govoreći, lipofilni lijekovi i lijekovi manje molekulske mase lakše prolaze ćelijsku membranu i vjerovatnije se resorbju pasivnom difuzijom. Na osnovu poznavanja vrijednosti log P, moguće je izvršiti predviđanje resorpcije:

- Optimalna penetracija u CNS (log P = 2±0,7)
- Optimalna oralna resorpcija (log P~1,8)
- Optimalna intestinalna resorpcija (log P=1,35)
- Optimalna resorpcija u debelom crevu (log P=1,32)
- Optimalna sublingvalna resorpcija (log P=5,5)
- Optimalna perkutana resorpcija (log P=2,6, mala MW)

Korelacija između parametra lipofilnosti log P (određen u binarnom sistemu hloroform/voda) i procenta resorpcije (membrane kolona pacova) prikazan je na primjeru resorpcije jedinjenja iz grupe barbiturata.

Tabela 3.7. Korelacija između lipofilnosti i resorpcije jedinjenja iz grupe barbiturata

Barbiturat	Log P	% Apsorpcije
Barbiton	0.7	12
Apobarbiton	4.9	17
Fenobarbiton	4.8	20
Alilbarbiton	10.5	23
Butetal	11.7	24
Ciklobarbiton	13.9	24
Pentobarbiton	28.0	30
Sekobarbiton	50.7	40
Heksetal	>100	44

Lipinski Pravilo 5 (rule of 5)

Lipinski i saradnici su definisali 4 parametra koji opisuju osobine jedinjenja (4 deskriptora) na osnovu kojih se može predvidjeti da li će budući lijek ispoljiti odgovarajuću resorpciju i permeabilnost.

Te osobine su sažete u Lipinski Pravilu 5 koje definiše da će lijek imati dobru resorpciju i permeabilnost ukoliko je:

- relativna molekulska masa manja od 500;
- log P vrijednost manja od 5;
- molekula ne smije imati više od 5 donora vodoničnih veza;
- molekula ne smije imati više od 10 akceptora vodoničnih veza (izraženih kao zbir N i O).

d) Predviđanje farmakokinetičkih osobina lijeka

Da bi jedinjenja prošla biološke membrane (resorpcija) i imala dobru bioraspoloživost (sistemskom cirkulacijom dospjela do ciljnog mjesta djelovanja) mora postojati ravnoteža između lipofilnih i hidrofilnih osobina. Lipofilnost lijeka je obrnuto proporcionalna rastvorljivosti: veća lipofilnost podrazumijeva manju rastvorljivost.

S druge strane, lijekovi koji su previše polarni ili hidrofilni ne prolaze lako kroz biološke membrane, vezuju se za proteine plazme ili lako podliježu reakcijama II faze metabolizma. Ravnoteža lipofilnih i hidrofilnih osobina je ključna za jedinjenja koja se resorbuju iz GIT-a, a odnos $\log D/\log P$ i permeabilnosti je nelinearan.

Log D, kao parametar lipofilnosti koji uzima u obzir i stepen jonizacije lijeka pri različitim pH vrijednostima se može koristiti za predviđanje farmakokinetičkih parametara.

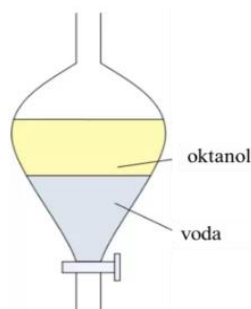
Tabela 3.8. Uticaj log D na permeabilnost, oralnu resorpciju i distribuciju lijeka

Log $D_{7,4}$	Uticaj na permeabilnost, oralnu resorpciju i distribuciju lijeka
<0	loša resorpcija preko GIT-a i krvno-moždane barijere, potencijalno brz bubrežni klirens
0-1	ravnoteža između rastvorljivosti i permeabilnosti, dobra oralna resorpcija, loša CNS permeabilnost
1-3	optimalna oralna resorpcija i CNS permeabilnost, sporiji metabolizam
3-5	slaba rastvorljivost, brži metabolizam
>5	slaba rastvorljivost i resorpcija kroz GIT, brz metabolizam, veliki volumen distribucije

3.2.1.2. Određivanje parametara lipofilnosti

Određivanje parametra lipofilnosti može se vršiti eksperimentalno. Tradicionalna, referentna metoda za određivanje lipofilnosti je *shake flask*. Metoda se izvodi tako što se u lijevak za odvajanje doda određena količina supstance u smještu oktanol i vode, kontinuirano i pažljivo mućka (da se ne bi stvorila emulzija), nakon čega se ostavi da se vodena i lipidna faza razdvoje. Primjenom instrumentalnih metoda (UV-spektrofotometrija, HPLC) određuje se koncentracija u jednoj ili u obje faze.

Shake flask metoda je najtačnija metoda za određivanje lipofilnosti, pogodna za veliki broj jedinjenja i izvodi se jednostavno. Iako izvođenje *shake flask* metode izgleda jednostavno, prilikom praktičnog rada mogu se javiti brojni problemi kao što su: kontrola temperature, utvrđivanje vremena koje je potrebno da se uspostavi ravnoteža faza, procjena minimalne zapremine svake od faza podionog sistema u kojima je moguće detektovati supstancu i izmjeriti njenu koncentraciju.



Nedostaci *shake flask* metoda su to što je vremenski zahtjevna, nije dovoljno precizna za veoma lipofilna jedinjenja, ispitivana supstanca mora da bude čista, potrebne su velike količine ispitivanog jedinjenja, a za određivanje parametra D potrebno je ponoviti eksperiment nekoliko puta pri različitim pH vrijednostima vodene faze.

Za određivanje parametara lipofilnosti koriste se i druge metode kao što je potenciometrijska titracija. Ova metoda je prilično zahtjevna i ograničena na jedinjenja koja imaju jonizujuće centre. Za brže određivanje parametara lipofilnosti koristi se HPLC metoda.

Ova metoda se zasniva na korelaciji retencionog vremena ispitivanog jedinjenja sa sličnim jedinjenjima poznate lipofilnosti. Prednost metode je brzo određivanje (5-20 minuta po uzorku), a nedostatak je što se određivanje vrši linearnom regresionom analizom za koju je neophodno nekoliko jedinjenja slične strukture i poznate lipofilnosti.

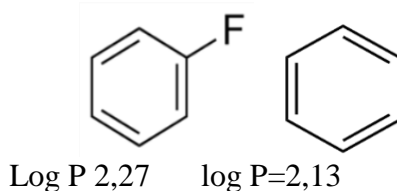
3.2.1.3. Određivanje Log P računskim putem

Pored eksperimentalnih metoda, za određivanje Log P često se koriste računске metode. Danas postoji najmanje dvadeset softverskih programa koji se koriste za izračunavanje lipofilnosti molekula, a metode na kojima se zasnivaju podijeljene su na: fragmentacione metode (CLOG P, KLOG P, ACD/Log P, AB/LOG P) koje uzimaju u obzir doprinos pojedinih fragmenata u molekulu i korekcionni faktor usljed intramolekulskih interakcija; atomske metode (SMILOG P, TSAR, CHEMICALC, Prolog P, Dragon) koje podrazumijevaju doprinos pojedinačnih atoma i metode koje se zasnivaju na molekulskim osobinama (ASClog P, A log Ps) kod kojih se izračunavanje bazira na 3D strukturi molekule ili na empirijskim zavisnostima.

Metoda kompjuterskog izračunavanja Log P ima veliku prednost u odnosu na eksperimentalna određivanja kada je potrebno brzo odrediti parametar lipofilnosti za veliki broj jedinjenja i kada je potrebno izračunati Log P za molekule velike lipofilnosti.

Nedostatak ove metode je pojava greške kada se radi o molekulima složene strukture, čiji se pojedini fragmenti ne mogu naći u bazi podataka, kao i nepreciznost merenja za zwitter-jonske, tautomerne, naelektrisane molekulske strukture (metoda je predviđena za mjerenja koja se odnose na neutralne molekule) i molekule koji grade jake vodonične veze.

Većina programa za izračunavanje log P koristi aditivni pristup koji podrazumijeva određivanje lipofilnosti molekule kao zbir lipofilnosti osnovnog jedinjenja i lipofilnosti svakog supstituenta. Lipofilnost svakog supstituenta se označava sa π i mjeri se u odnosu na vodonik. Tako, ako se *shake flask* metodom odredi lipofilnost fluorobenzena (log P 2,27) i benzena (log P 2,13), razlika između ove dvije vrijednosti predstavlja lipofilnost F (π_F). Određena π vrijednost fluora (0,15) predstavlja doprinos koji ovaj atom daje ukupnoj lipofilnosti jedinjenja.



Slika 3.21. Log P vrijednosti fluorobenzena i benzena

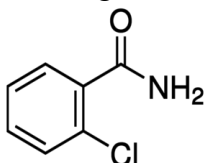
Ako je π vrijednost pozitivna, supstituent (atom) je hidrofobniji od vodonika; ako je π vrijednost negativna, supstituent je manje hidrofoban od vodonika. Vrijednost π zavisi i od položaja

supstituenta, odnosno ima različite vrijednosti za isti supstituent u zavisnosti od toga da li je alifatičan ili aromatičan. Na ovaj način je moguće izračunati lipofilnost većeg broja atoma i funkcionalnih grupa.

Tabela 3.9. Izračunata lipofilnost atoma i funkcionalnih grupa

grupa	CH ₃	t-Bu	OH	OCH ₃	CF ₃	Cl	Br	CONH ₂	F
π Alifatični supstituenti	0.50	1.68	-1.16	0.47	1.07	0.39	0.60	-1.49	-0.17
π Aromatični supstituenti	0.52	1.68	-0.67	-0.02	1.16	0.71	0.86	-1.49	0.14

Primjer: ako je log P benzena 2,13, izračunati log P hlorbenzamida.



Slika 3.22. Struktura hlorbenzamida

Na osnovu poznavanja lipofilnosti benzena (polazno jedinjenje) i lipofilnosti supstituenata (prikazano u tabeli) moguće je napisati jednačinu:

$$\log P_{\text{hlorbenzamid}} = \log P_{\text{benzen}} + \pi_{\text{Cl}} + \pi_{\text{amid}} = 2,13 + 0,71 + (-1,49) = 1,35$$

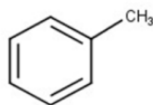
Eksperimentalno određena vrijednost hlorbenzena je $\log P_{\text{exp}} = 1,51$. Iako se kompjuterskim izračunavanjem log P ne dobijaju vrijednosti koje su identične eksperimentalno dobijenim, u postupku dizajniranja novih lijekova i ispitivanja veze strukture i dejstva uglavnom se koriste parametri lipofilnosti dobijeni računskim putem. Treba naglasiti da se vrijednosti log P za isto jedinjenje mogu neznatno razlikovati u zavisnosti od softvera koji je primijenjen za izračunavanje.

3.2.2. Optimizacija hidrofilnih/lipofilnih osobina

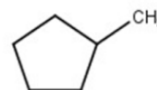
Poznavanje lipofilnosti atoma i atomskih grupa omogućava da se u postupku dizajniranja novih lijekova modulira lipofilnost jedinjenja uvođenjem atoma ili funkcionalnih grupa koje imaju $+\pi$ vrijednost (povećanje lipofilnosti) ili $-\pi$ (smanjenje lipofilnosti).



+3,0



+2,13

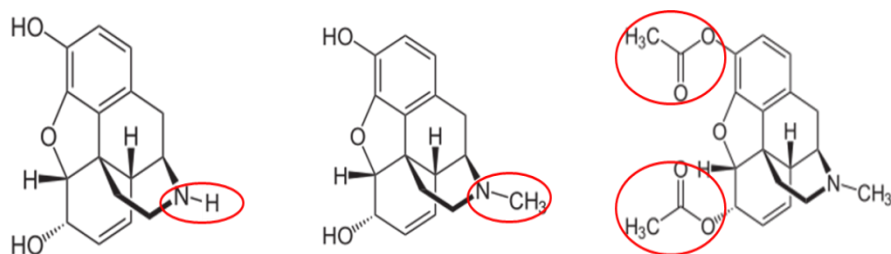


+2,01

-C ₂ H ₄ Br	-C ₂ H ₅	-CF ₃	-CH ₂ Cl	-CH ₃	-Cl	-Br
+1,60	+1,0	+1,07	0,89	0,5	0,39/0,71	0,60/0,86

Slika 3.23. Primjer funkcionalnih grupa koje imaju $+\pi$ vrijednost

Primjer povećanja lipofilnosti je prikazan na morfinu i derivatima.



normorfin (log P=0,17)

morfin (log P=0,90)

diacetylmorfin (log P=1,59)

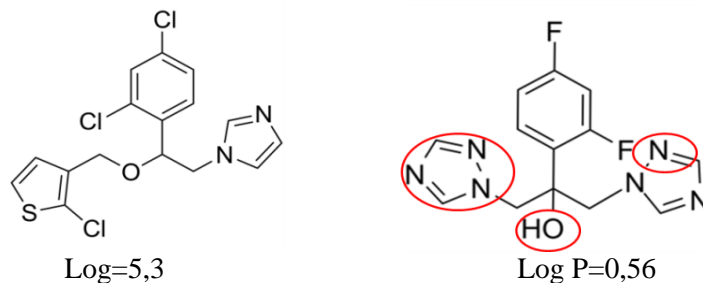
Slika 3.24. Primjer povećanja lipofilnosti hemijskom modifikacijom funkcionalnih grupa

Grupe koje imaju $-\pi$ vrijednost (polarne grupe koje sadrže heteroatome O, N, S ili grupe koje jonizuju):

-NH ₂	-OH	-COOH	-N(CH ₃) ₂	-CONH ₂
-1,19/-1,23	-1,16/-0,67	-1,26/-0,28	-0,32/-0,18	-1,49/-1,49

Slika 3.25. Primjer funkcionalnih grupa koje imaju $-\pi$ vrijednost

Primjer smanjenja lipofilnosti (povećanja polarnosti) je prikazan na strukturama antimikotika.



Slika 3.26. Primjer smanjenja lipofilnosti: Strukture tiokonazola i flukonazola

Optimizacija polarnosti jedinjenja može se postići derivatizacijom postojećih funkcionalnih grupa.

Tako se smanjenje polarnosti postiže:

- maskiranjem polarnih funkcionalnih grupa:

- alkohol ili fenol prevode se u etar ili estar
- karboksilna grupa prevodi se u estar ili amid
- primarni ili sekundarni amini prevode se u amide ili sekundarne i tercijarne amine
- dodavanjem hidrofobne alkil grupe

Smanjenje lipofilnosti (povećanje polarnosti) jedinjenja se postiže zamjenom većih alkil grupa manjim grupama, uklanjanjem alkil grupa ili dodavanjem polarnih funkcionalnih grupa.

3.3. RASTVORLJIVOST LIJEKOVA

Rastvorljivost lijekova je jedan od važnih parametara za postizanje željene koncentracije lijeka u sistemskej cirkulaciji. Mala rastvorljivost lijeka je glavni problem koji se sreće kod razvoja formulacije novih hemijskih jedinjenja kao i pri razvoju generičkih lijekova. Više od 40% novih hemijskih jedinjenja razvijenih u farmaceutskoj industriji su praktično nerastvorljiva u vodi. Zbog toga se rastvorljivost farmaceutske supstance određuje u fazi pretformulacije, jer se na osnovu sposobnosti rastvaranja određuje pogodan dozirani oblik.

Rastvorljivost lijeka u vodi je od krucijalnog značaja za resorpciju lijeka (mnogi lijekovi koji se unose u organizam u čvrstom obliku moraju da se rastvore prije nego što dođe do resorpcije). Kako tjelesne tečnosti i krvna plazma ne predstavljaju čistu vodu, postoje razlike u rastvorljivosti u vodi i rastvorljivosti lijeka u različitom okruženju u organizmu. Zbog toga se za definisanje rastvorljivosti lijeka često koriste puferi koji oponašaju smjesu tjelesnih tečnosti. U izvjesnim slučajevima slaba rastvorljivost lijeka je čak poželjna. Na primjer, kada treba obezbijediti lokalno djelovanje i spriječiti prelaz lijeka u sistemskej cirkulaciju. Slaba rastvorljivost lijeka je korisna i kada treba maskirati gorak ukus (npr. analozi eritromicina) ili kada su u pitanju farmaceutsko-tehnološke formulacije sa produženim oslobađanjem.

3.3.1. Podjela rastvorljivosti

Rastvorljivost može biti:

- Kinetička rastvorljivost
- Ravnotežna rastvorljivost
- Intrinzička rastvorljivost

Kinetička rastvorljivost lijeka se definiše kao najveća koncentracija lijeka koja se može rastvoriti do prve pojave taloga. Kinetička rastvorljivost u velikoj mjeri zavisi od vremena rastvaranja i primijenjene metode određivanja, pa se ne može očekivati da se dobijeni rezultati kinetičke rastvorljivosti mogu reprodukovati u različitim laboratorijama, primjenom različitih protokola.

Posebnu teškoću predstavlja utvrđivanje prve pojave taloga koji može biti bilo koja kombinacija različitih čvrstih stanja jedinjenja, uključujući amorfnu, kristalno, soli ili kokristal. S obzirom da se i nakon prve pojave taloga jedinjenje može i dalje rastvarati, vrijednosti kinetičke rastvorljivosti su obično veće od odgovarajuće ravnotežne rastvorljivosti.

Ravnotežna rastvorljivost jedinjenja se definiše kao maksimalna količina lijeka koja se rastvara na određenoj temperaturi i pritisku, u određenoj zapremini rastvarača, pri čemu su čvrsta faza i

rastvor u ravnoteži. Ravnoteža rastvorljivosti nastaje kada se procesi rastvaranja i taloženja odvijaju konstantnom brzinom.

Intrinzička rastvorljivost se definiše kao rastvorljivost slobodne kiseline ili baze u sredini u kojoj su potpuno nejonizovani. Intrinzička rastvorljivost se određuje pri pH vrijednostima na kojima su jedinjenja nejonizovana. To znači da se intrinzička rastvorljivost kiseline određuje pri vrijednosti pH koja je za dvije jedinice manja od pKa kiseline, dok intrinzička rastvorljivost baza treba da se određuje pri pH koja je 2 jedinice iznad pKa baza.

Pojam “rastvaranje” treba razlikovati od pojma “disolucija”. Disolucija se definiše kao brzina rastvaranja, tj. kao brzina kojom molekule iz čvrstog stanja prelaze u rastvor. Disolucija zavisi od rastvorljivosti, površine čvrste supstance izložene rastvaraču, zapremine rastvarača, stepena miješanja, pH rastvora i izračunava se prema jednačini:

$$dm/dt = kA (S-C)$$

gdje je: m (masa komponente), t (vrijeme), A (površina supstance izložena rastvaraču), S (rastvorljivost), C (koncentracija supstance).

Rastvorljivost jedinjenja se može definisati kao količina supstance koja se rastvara u određenoj zapremini rastvarača.

Tabela 3.10. Opis rastvorljivosti prema Američkoj farmakopeji

Opis rastvorljivosti	Rastvorljivost, mg/ml
Veoma rastvorljivi	Manje od 1
Lako rastvorljivi	Od 1 do 10
Rastvorljivi	Od 10 do 30
Umjereno rastvorljivi	Od 30 do 100
Malo rastvorljivi	Od 100 do 1000
Veoma malo rastvorljivi	Od 1000 do 10 000
Gotovo nerastvorljivi	Više od 10 000

3.3.1. Biofarmaceutski sistem klasifikacije

Biofarmaceutski sistem klasifikacije (BCS) je regulatorni mehanizam koji primjenjuju proizvođači lijekova i generičke kompanije. Prema ovom sistemu, sva jedinjenja su prema rastvorljivosti i permeabilnosti klasifikovana u 4 klase.

Za jedinjenja koja su klasifikovana kao klasa 1 (velika rastvorljivost, velika permeabilnost) može se pretpostaviti da brzina i obim resorpcije lijeka vjerovatno neće zavisiti od rastvorljivosti lijeka i vremena zadržavanja u GIT-u.

	Velika rastvorljivost	Slaba rastvorljivost
Velika permeabilnost	Klasa 1 1	Klasa 2 2
Slaba permeabilnost	Klasa 3 3	Klasa 4 4

Slika 3.27. Biofarmaceutski sistem klasifikacije

Kod jedinjenja klase 2, brzina resorpcije je ograničena brzinom njihovog rastvaranja i obično se resorbuju sporije od jedinjenja klase 1. Za jedinjenja klase 3, ograničavajući faktor za proces resorpcije je permeabilnost lijekovite supstance, dok su jedinjenja klase 4 uglavnom velike molekulske mase, imaju veliku vrijednost log P i malu rastvorljivost u vodi i može se pretpostaviti da će imati malu bioraspoloživost.

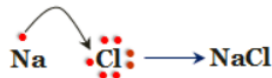
3.3.2. Rastvorljivost u vodi i hemijske veze

Za proces rastvaranja postoji tzv. pravilo rastvorljivosti: “slično se u sličnom rastvara”. Drugim riječima, polarna jedinjenja i supstance sa jonizujućim centrima rastvaraju se u polarnim rastvaračima, a nepolarna jedinjenja se rastvaraju u nepolarnim rastvaračima. Pravilo rastvorljivosti se objašnjava intermolekulskim silama - ukoliko jedinjenje sadrži veći broj O i N atoma (koji mogu da grade vodonične veze sa molekulima vode) u odnosu na C atome rastvorljivost je veća.

Jedinjenja koja se potpuno ili djelimično rastvaraju u vodi nazivaju se hidrofilnim, a jedinjenja koja se ne rastvaraju u vodi nazivaju se hidrofobnim. Stepenn rastvaranja jedinjenja u vodi/organskim rastvaračima zavisi od tipa hemijskih veza koje se ostvaruju između jedinjenja i rastvarača a koje mogu biti: jonske veze, dipol-dipol, vodonične veze, jon-dipol, Van der Waalsove sile privlačenja (VdW).

Jonske veze

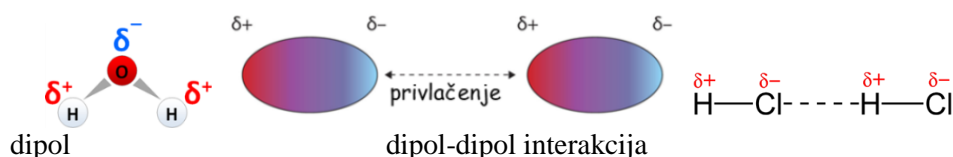
Jonska (elektrostatička) veza se javlja između suprotno naelektrisanih jona, najčešće kod neorganskih jedinjenja i soli organskih jedinjenja. Jonska veza ima energiju preko 5,0 kcal/mol i manje je zavisna od temperature i rastojanja.



Slika 3.28. Primjer građenja jonske veze: natrijum-hlorid

Dipol-dipol veze

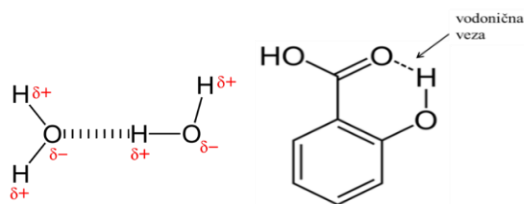
Dipol se javlja između dva atoma različite elektronegativnosti koji dijele par elektrona. Elektronegativniji atom povlači elektronski par sebi i postaje djelimično negativan (δ^-), pri čemu manje elektronegativan atom postaje parcijalno pozitivno naelektrisan (δ^+). Dipol se javlja kod jedinjenja kod kojih je razlika u elektronegativnosti između dva atoma $i > 0,4$. Primjer je hlorovodonična kiselina kod koje je Cl elektronegativniji od H (razlika u elektronegativnosti je 1,5), te je par elektrona bliži Cl, koji postaje δ^- . Ovaj δ^- -kraj molekula privlači δ^+ kraj drugog molekula formirajući dipol-dipol interakciju.



Slika 3.29. Primjer građenja dipol-dipol veze: hlorovodonična kiselina

Vodonične veze

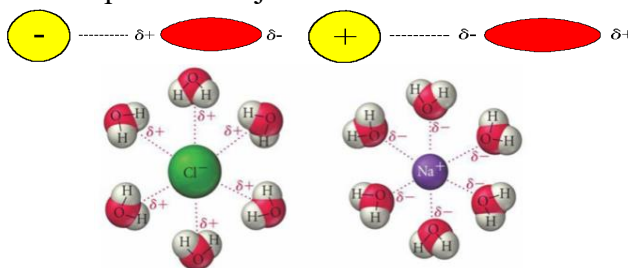
Vodonične veze su vrsta dipol-dipol interakcije koja se gradi između funkcionalne grupe koja sadrži vodonik vezan za elektronegativni atom (donor vodonika) i akceptora vodonika (elektronegativni atom druge molekule koji ima slobodan elektronski par). Jaki akceptori vodoničnih veza su karboksilatni jon, fosfatni jon, tercijarni amin. Umjereni akceptori su karboksilne kiseline, kiseonik amidne grupe, keton, estar, etar, alkohol, dok su slabi akceptori sumpor, fluor, hlor, aromatični prsten, azot amidne grupe, azot, aromatični amin. Primjer: molekuli vode i salicilna kiselina.



Slika 3.30. Primjer građenja vodonične veze: voda i *orto*-hidroksibenzoeva kiselina

Jon-dipol veze

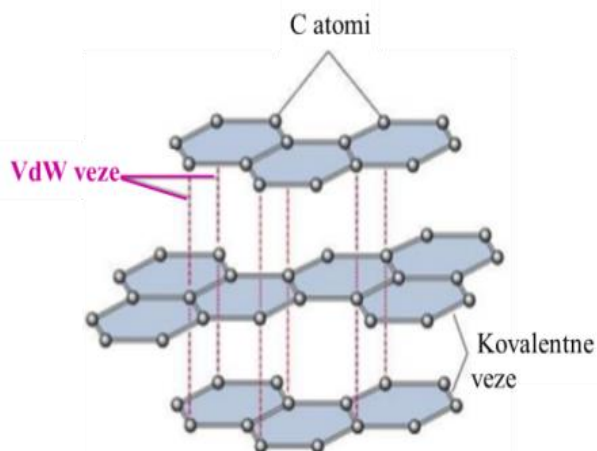
Jon-dipol veze nastaju kao elektrostatička interakcija između jona i dipola. Ove veze su jače od dipol-dipol interakcija zbog toga što se javljaju između jona (koji ima veći električni naboj od dipola) i dipola. Jon-dipol veze su jače i od vodonične veze.



Slika 3.31. Primjer građenja jon-dipol veza: rastvaranje natrijum-hlorida u vodi

Van der Waals-ove veze

Van der Waals-ove veze su najslabije interakcije između molekula, sa niskom energijom vezivanja (0,5-1,0 kcal/mol za svaki atom koji učestvuje u vezi). Ovaj tip veze je posljedica interakcije indukovani dipol-indukovani dipol i javlja se među nepolarnim dijelovima molekula. Van der Waals-ove sile zavise od temperature i od malog su značaja na visokim temperaturama. Također, ove sile privlačenja su značajne samo ako se molekuli nalaze na malom rastojanju.



Slika 3.32. Primjer građenja Van der Waals-ove veza: benzen

3.3.3. Optimizacija rastvorljivosti

Faktori koji utiču na rastvorljivost su veličina i oblik molekula, lipofilnost, prisustvo jonizujućih centara, polarnih grupa, kao i farmaceutsko-tehnološka formulacija. Za poboljšanje rastvorljivosti slabo rastvorljivih lijekova koriste se različite tehnike koje uključuju: fizičke modifikacije (smanjenje veličine čestica kao što su mikronizacija i nanosuspenzija, modifikacija kristalne strukture poput korištenja polimorfa, amornog oblika i kokristalizacija, disperzija lijekova u nosačima); hemijske modifikacije (promjena pH, korištenje pufera, derivatizacija postojećih funkcionalnih grupa, građenje soli) i primjenu drugih metoda kao što su upotreba surfaktanata, kompleksiranje i korištenje novih ekscipijenasa.

Povećanje rastvorljivosti se postiže građenjem soli, uvođenjem grupa koje imaju sposobnost rastvaranja, kao što su jonizujući centri (grade hidrate sa molekulima vode), polarne grupe (npr. ROH, RNH₂, RCHO mogu da grade intermolekulske i intramolekulske vodonične veze) ili upotrebom specijalnih doziranih oblika. Smanjenje rastvorljivosti se postiže uvođenjem nepolarnih grupa kao što su ugljovodonični lanci (što je veći broj C atoma u odnosu na polarne grupe, rastvorljivost se smanjuje) ili aromatičnih grupa (smanjuju polarnost jedinjenja).

3.3.3.1. Određivanje rastvorljivosti - mjerenje koncentracije zasićenih rastvora

Prilikom određivanja rastvorljivosti postoje različiti problemi kao što su pH-zavisna rastvorljivost, višestruka jonizacija, mogućnost građenja kompleksa, agregacija, stvaranje micela, adsorpcija na mikro porozne filtere, plastične ili staklene površine, polimorfna interkonverzija. Za mjerenje različite rastvorljivosti koriste se različite metode. Tradicionalna *shake flask* metoda, koja predstavlja zlatni standard, postepeno se zamjenjuje tehnikama koje su manje vremenski zahtjevne i daju tačnije rezultate.

Shake flask metoda je razvijena prije 40 godina i još se smatra pouzdanom i najviše korištenom metodom. Metoda se izvodi tako što se čvrsta supstanca dodaje u višku (kako bi se osiguralo stvaranje suspenzije) u zapreminu rastvarača koja ne mora biti tačno odmjerena. Iako se čvrsta supstanca dodaje u višku treba izbjegavati dodavanje supstance u količini koja može promijeniti osobine samog rastvarača uključujući i pH (pH suspenzije se mjeri na kraju eksperimenta). Uzorak se rastvara uz miješanje tokom 24 h, nakon čega se određuje koncentracija jedinjenja pogodnom instrumentalnom metodom. Najčešće se koristi HPLC metoda koja ima prednost u odnosu na spektrofotometrijsku metodu, jer može da detektuje potencijalne nečistoće. Opšte je prihvaćeno da je ravnotežna rastvorljivost postignuta kada, nakon većeg broja uzastopnih dodavanja čvrste supstance i mjerenja, koncentracija supstance ostaje ista.

Vrijeme postizanja ravnotežne rastvorljivosti može da varira u zavisnosti od osobina ispitivanog jedinjenja i količine uzorka. Kada je brzina rastvaranja veća od aglomeracije čestica tada se ravnotežna rastvorljivost brzo postiže (najčešće u roku od 24 h). Međutim, kod slabo rastvorljivih jedinjenja, vrijeme uspostavljanja ravnoteže se može produžiti preko 24 sata, prije svega, zbog malog stepena rastvaranja koji se dalje smanjuje kako napreduje proces, a koncentracija u rastvoru se približava granici rastvorljivosti lijeka. Također, jedan od problema koji se javljaju kod *shake flask* metode su slabo rastvorljiva jedinjenja koja imaju malu sposobnost vlaženja i tendenciju da plutaju.

Shake flask metoda obično uključuje i postupak filtracije i centrifugiranja kako bi se odvojila čvrsta faza od rastvora. Adsorpcija koja se može javiti tokom filtracije može biti izvor greške i netačnih rezultata, naročito kod hidrofobnih i slabo rastvorljivih jedinjenja.

Za lijekove koji sadrže funkcionalne grupe koje jonizuju, rastvorljivost se određuje u rastvaračima različite pH vrijednosti. Problem se javlja kod soli koje su slabo rastvorljive. Teorijski, nakon uspostavljanja ravnoteže, izmjerena koncentracija soli u rastvoru treba da predstavlja ravnotežnu rastvorljivost. Međutim, ovo je tačno samo ako je vrijednost pH zasićenog rastvora ispod pH vrijednosti maksimalne rastvorljivosti. Također, za mjerenje rastvorljivosti jedinjenja koja imaju malu intrinzičku rastvorljivost, slabe kiseline i slabe baze, koristi se rastvarač pH vrijednosti koja obezbjeđuje nejonizovanost ispitivanog jedinjenja.

Za određivanje rastvorljivosti može se koristiti potenciometrijska titracija koja se zasniva na pomijeranju krive titracije do koga dolazi zbog reakcije precipitacije. Za titraciju se koristi standardizovan rastvor kiseline ili baze, a tokom titracije se kontinuirano prati pH vrijednost. Potenciometrijska kriva titracije predstavlja zavisnost upotrijebljene zapremine rastvarača i pH.

3.3.3.2. Predviđanje rastvorljivosti u vodi računskim putem

Predviđanje rastvorljivosti u vodi je empirijski pristup koji je razvio Lemke, a koji se zasniva na potencijalu funkcionalnih grupa da "rastvaraju" ugljenikove atome. Ako je broj funkcionalnih grupa koje "rastvaraju" C atome veći od broja ugljenikovih atoma onda se jedinjenje smatra rastvorljivim u vodi. Potencijal rastvaranja funkcionalnih grupa zavisi od toga da li jedinjenje sadrži jednu ili više funkcionalnih grupa. Također, prema Lemke-u, prisustvo jonizovane funkcionalne grupe (katjona ili anjona) povećava potencijal rastvaranja za 20 do 30 C atoma.

Morfin u strukturi sadrži 4 funkcionalne grupe koje imaju potencijal za rastvaranje: fenol (3-4 C atoma), amin (3-4 C atoma), alkohol (3-4 C atoma) i etar (2 C atoma).

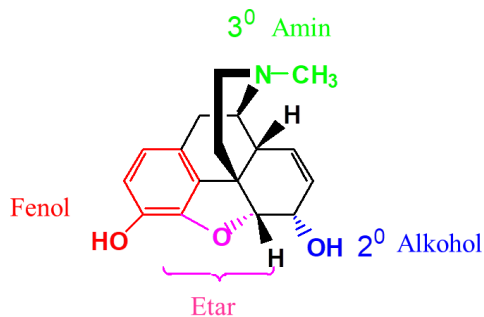
Ukupan potencijal rastvaranja funkcionalnih grupa morfina je 11-13 C atoma (što je manje od 17 C atoma koje morfin sadrži u strukturi) pa se može zaključiti da je morfin nerastvorljiv u vodi. Rastvorljivost se može povećati građenjem natrijumove soli (fenolna grupa) ili hidrohloridne (tercijarni amin). Građenjem soli potencijal rastvaranja se povećava za 20 do 30 C atoma i jedinjenje postaje rastvorljivo u vodi.

Ovaj empirijski pristup se ne može primijeniti kod jedinjenja koja pokazuju intramolekulsku jonsku interakciju. Primjer je aminokiselina tirozin koja sadrži tri polarne funkcionalne grupe (fenol, amin i karboksilna) od kojih dvije (amino i karboksilna grupa) jonizuju na fiziološkom pH (fenolna grupa, također, jonizuje, ali ima pKa od 9 do 10 pa je na fiziološkom pH manje od 1 % u jonizovanom obliku).

Tabela 3.11. Potencijal rastvaranja funkcionalnih grupa

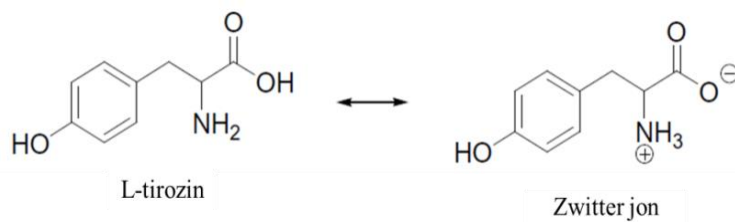
Funkcionalna grupa	Monofunkcionalna jedinjenja	Polifunkcionalna jedinjenja
Alkoholi	5-6	3-4
Fenoli	6-7	3-4
Etri	4-5	2
Aldehidi	4-5	2
Ketone	5-6	2
Amini	6-7	3
Karboksilne kiseline	5-6	3
Estri	6	3
Amidi	6	2-3
Urea, karbonati, karbamati		2

Primjer: potencijal rastvaranja morfina (C₁₇H₂₀NO₃)



Slika 3.33. Struktura morfina

Potencijal rastvaranja funkcionalnih grupa tirozina je 9-10 C atoma (fenol 3-4 C atoma, amin 3C, karboksilna grupa 3C) što odgovara ukupnom broju C atoma koje sadrži tirozin (9 C atoma) pa bi se moglo očekivati da je tirozin rastvorljiv u vodi. Međutim, amino i karboksilna grupa (koje su na fiziološkom pH jonizovane) su prostorno blizu jedna drugoj, ostvaruju intramolekulsku interakciju gradeći zwitter jon, čime je onemogućeno građenje jon-dipol veze sa molekulima vode.



Slika 3.34. Građenje zwitter jona tirozina