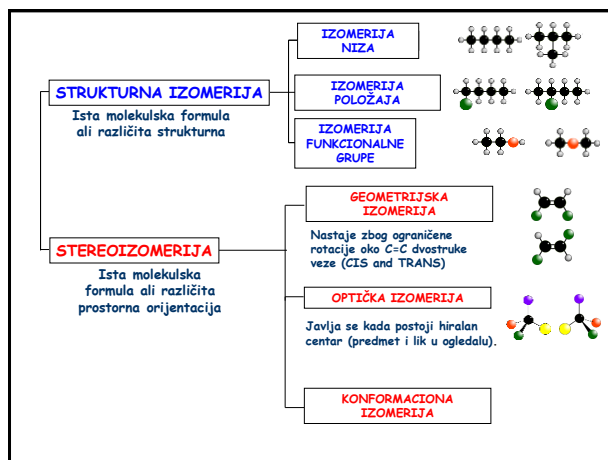


## IZOMERIJA FUNKCIONALNIH GRUPA



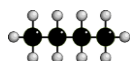
### Strukturalna izomerija

Ista molekulska formula ali različita strukturalna

#### Izomerija niza

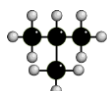
različito organizovan skelet ugljenikovih atoma  
slične hemijske osobine  
mala razlika u fizičkim osobinama (gustina,  $T_f$ )  
razgranatiji niz = niža temperatura ključanja

#### BUTAN



- 0.5°C

#### 2-METILPROPAN



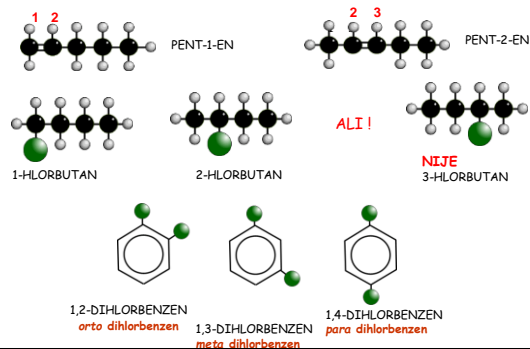
- 11.7°C

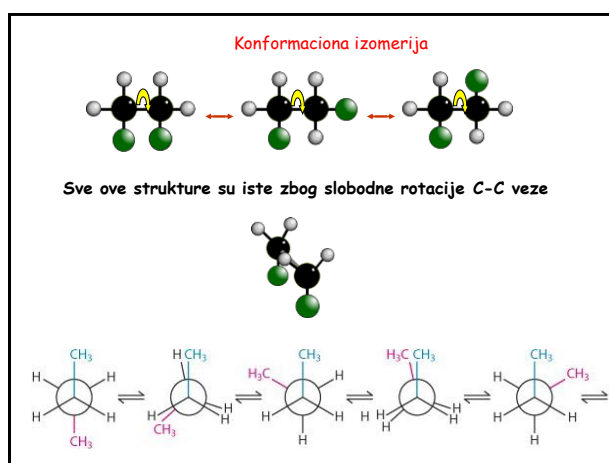
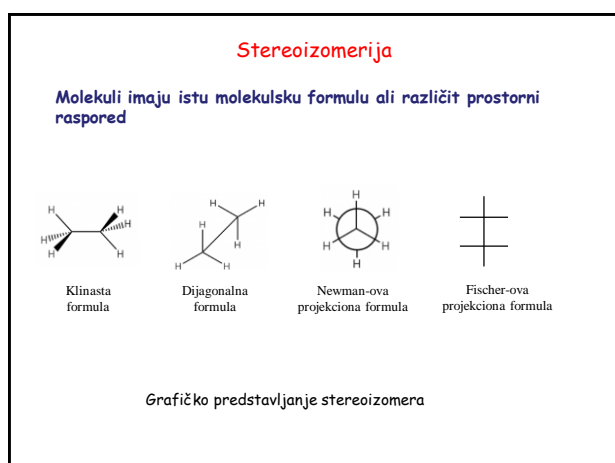
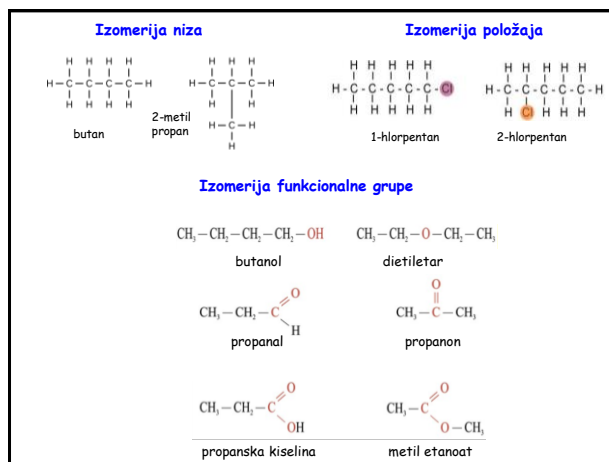
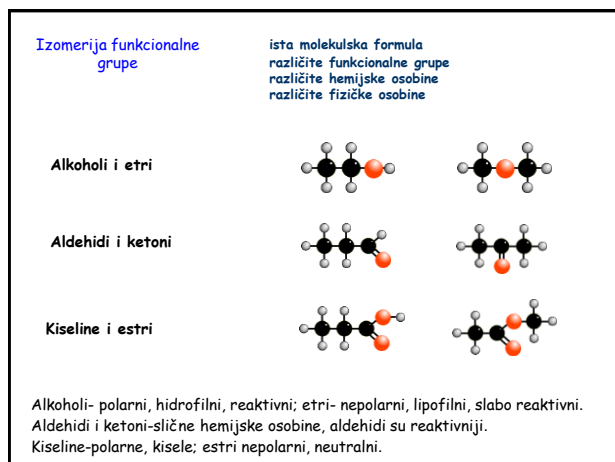
$C_4H_{10}$

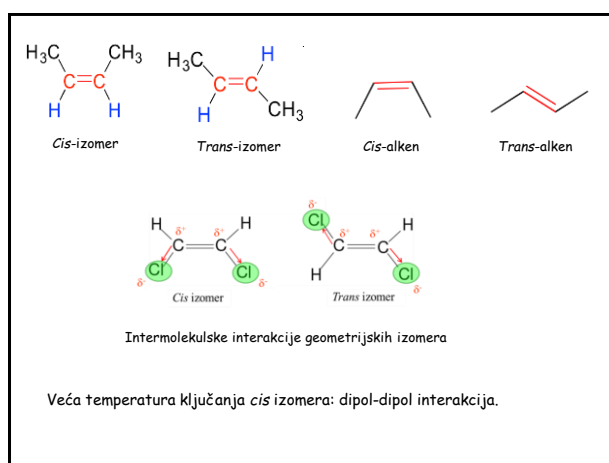
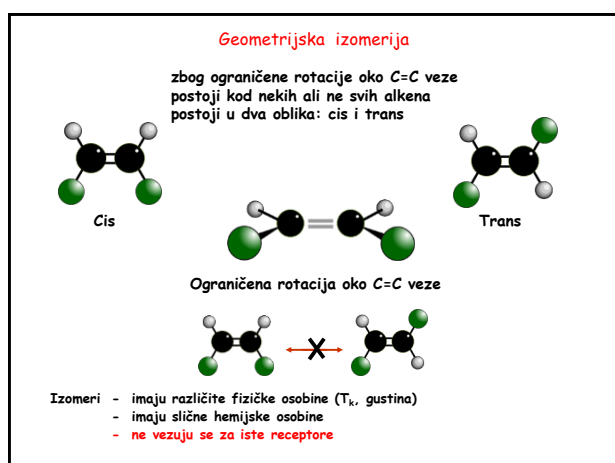
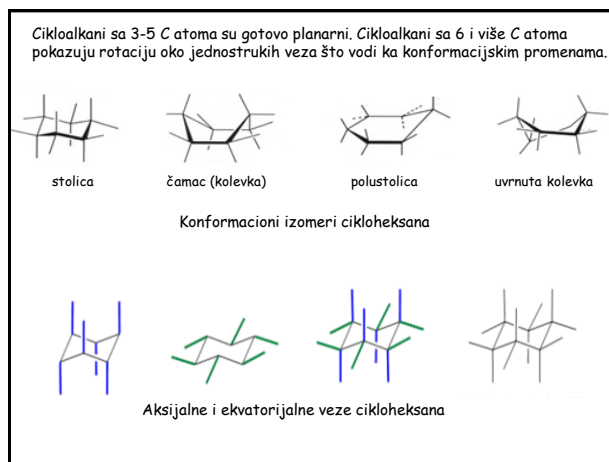
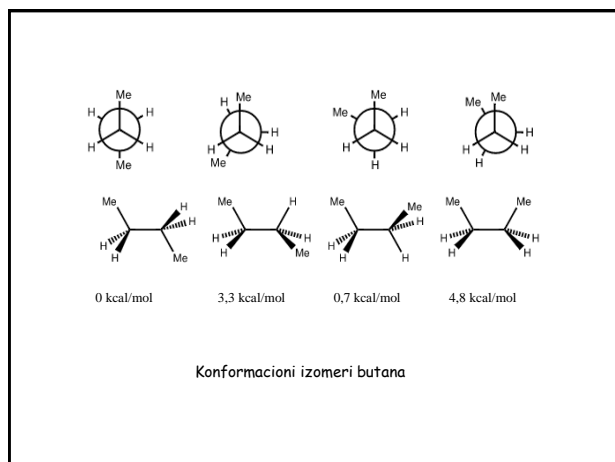
Broj izomera naglo raste sa porastom broja C-atoma. Kod ugljovodonika, gde je moguća samo izomerija niza, dekan ima 75, a eikozan 366 319 izomera.

### Izomerija položaja

isti skelet ugljenika  
ista funkcionalna grupa  
funkcionalne grupe su u različitim položajima  
slične hemijske osobine i malo različite fizičke



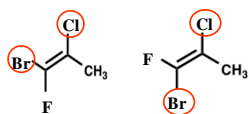




## Primer geometrijskih izomera



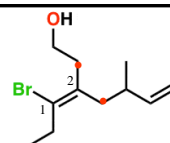
Samo prisustvo dvostruke veze nije dovoljan uslov da jedinjenje pokazuje geometrijsku izomeriju. Na primer, propen može u prostoru da gradi dva oblika, ali oni nisu izomeri.



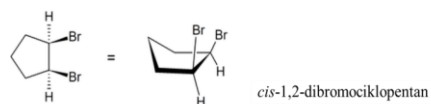
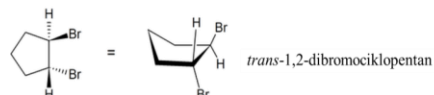
Z izomer

E izomer

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



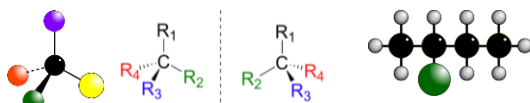
Određivanje prioriteta supstituenata dot metodom. Z izomer.

*cis*-1,2-dibromociklopentan*trans*-1,2-dibromociklopentan

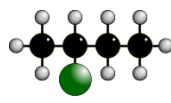
Primer geometrijske izomerije cikličnog alkana

## Optička izomerija

oblik stereoizomerije javlja se kod molekula koji imaju **hiralan centar**. Hiralan centar sadrži **asimetrični ugljenikov atom**. Asimetrični C atom ima **četiri različita atoma (grupe)** koji čine tetraedar. Dva različita oblika koja se odnose kao predmet i lik u ogledalu zovu se **ENANTIOMERI**.

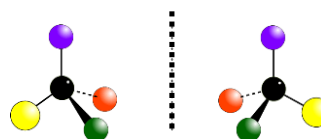


Asimetričan C atom

2-hlorbutan  
Optički aktivan

## Razlika u prostornoj orijentaciji dva izomera

- enantiomeri su izomeri koji postoje u dva oblika koja se međusobno odnose kao predmet i lik u ogledalu i ne mogu se preklopiti;
- različito okreću ravan polarizovane svetlosti;
- suprotno od kazaljki na satu - levorotatorni (-); u pravcu kazaljki na satu - desnorotatorni D (+);
- L, D (prema gliceraldehidu), + i - se odnosi na ravan polarizovane svetlosti (d,l);
- R, S.



**Podsetnik**

Konfiguracija je prostorni raspored atoma ili grupa na hiralnom C-atomu ili na položajima oko fiksiranog dela molekula.

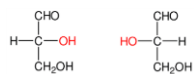
Optička aktivnost, (+) ili (-), ne definiše prostorni raspored supstituenata na hiralnom C-atomu !!

**Relativna konfiguracija** - raspored atoma zasnovan na hemijskoj interkonverziji iz ili u jedinjenje predložene konfiguracije.

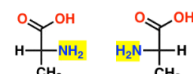
**Apsolutna konfiguracija** - tačan raspored supstituenata na hiralnom C-atomu. Obično se određuje kristalografskom analizom, mada može i hemijskim transformacijama u odnosu na jedinjenje čija je apsolutna konfiguracija poznata. Potrebno je znati i tačan raspored atoma na hiralnom C-atomu i smer skretanja ravni polarizovanog svetla. (primer: (R)-(+))

**Racemat** - smeša ekvimolarnih ekvimolarnih količina (+) i (-) enantiomera. Ne skreće ravan polarizovanog svetla. Obeležava se sa dl ili (±)  
Enantiomer koji ima veći afinitet za receptor - eutomer, manji afinitet - distomer.

**Relativna konfiguracija**

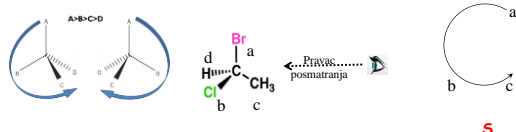


D i L enantiomeri gliceraldehida

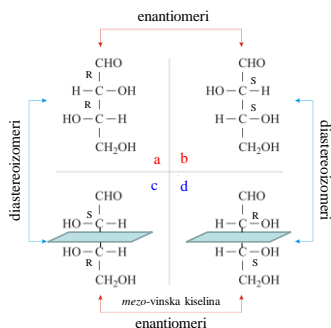


D i L enantiomeri alanina

**Apsolutna konfiguracija**



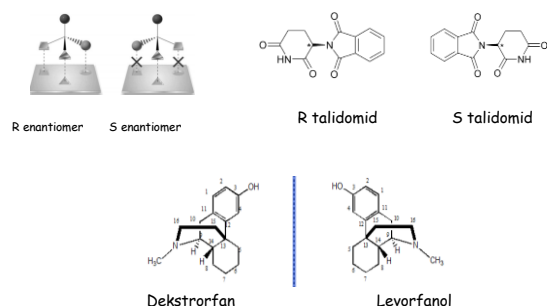
**Dijastereoizomeri**



**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 uvek u paru.	Diastereoizomeri mogu da budu veći broj molekula.
Imaju iste fizičko-hemijske osobine, a razlikuju se po rotiranju ravni polarizovane svetlosti.	Imaju različite fizičko-hemijske osobine.
Oblik molekula je sličan.	Oblik molekula je različit.

### Biološki značaj hiralnosti



### Fizičko-hemijska karakterizacija lekova

Značaj fizičko-hemijske karakterizacije lekova:

- **Resorpcija:** uglavnom **rastvoreni** i **neutralni lekovi** prolaze kroz lipidne barijere
- **Koncentracija slobodnog leka u plazmi:** lekovi u **anjonskom obliku** mogu da se vezuju za proteine plazme, lekovi u **kationskom obliku** mogu da se vežu za nukleinske kiseline
- **Deponovanje leka:** veoma **lipofilni lekovi** mogu biti deponovani u masnom tkivu
- **Eliminacija leka:** **polarni lekovi** se lako izlučuju preko bubrega

1. Kiselost i baznost funkcionalnih grupa
2. Lipofilnost lekova
3. Rastvorljivost lekova

### 1. Kiselost i baznost funkcionalnih grupa

#### Teorije kiselosti/baznosti

##### Arenijusova teorija

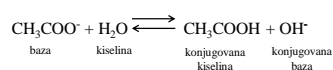
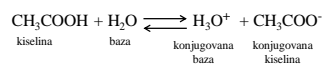
- Kiseline su neutralna jedinjenja koja pri rastvaranju u vodi jonizuju dajući **H<sup>+</sup> jone** i odgovarajuće negativne jone (danas se smatra da H<sup>+</sup> joni mogu postojati u vodi samo kao **H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, hidronijum joni**).
- Baze su neutralna jedinjenja koja disocijacijom ili jonizacijom u vodi daju **OH<sup>-</sup>/hidroksidne/ jone** i pozitivne jone

##### Luisova teorija

Kiseline su supstance koje mogu da prime **elektronski par**, a baze su supstance koje daju elektronski par.

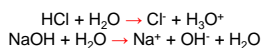
##### Bronšted-Lorijeva teorija

Kiseline su supstance (molekuli ili joni) koje daju **proton**, a baze su supstance koje primaju proton.



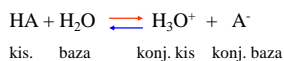
Amfoternost vode prema Bronšted-Lorijevoj teoriji

### pKa vrednost



Disocijacija jake kiseline i jake baze (ravnoteža pomerená udesno)

Većina lekova su slabe kiseline i slabe baze koje ne disosuju/ne primaju proton u potpunosti tako da su u stanju ravnoteže prisutni i jonizovani i nejonizovani oblici.

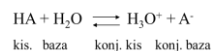


Eksperimentalno određeni parametar na osnovu koga se može zaključiti kolika je kiselost funkcionalne grupe, tj. koliko je proton "čvrsto vezan" u funkcionalnoj grupi naziva se **pKa**.

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

### Određivanje pKa vrednosti

pKa se izračunava iz konstante disocijacije (Ka)



U stanju ravnoteže definiše se konstanta ravnoteže ( $K_{eq}$ ):

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

Koncentracija vode u razblaženim rastvorima je konstantna (55,5); iz konstante ravnoteže ( $K_{eq}$ ) definiše se nova konstanta jonizacije Ka:

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

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

Logaritmovanjem jednačine i uvođenjem sljedeće aproksimacije:

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

dobija se Henderson-Hasselbach-ova jednačina za kiseline:

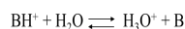
$$\text{pH} = pK_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = pK_a + \log \frac{[\text{konj. baza}]}{[\text{kis}]}$$

$$\text{pH} = pK_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = pK_a + \log \frac{[\text{konj. baza}]}{[\text{kis}]}$$

Henderson-Hasselbachova jednačina za kiseline

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

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



kis. baza      konj. kis      konj. baza

$$\text{pH} = pK_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} = pK_a + \log \frac{[\text{konj. baza}]}{[\text{kis}]}$$

Henderson-Hasselbach-ova jednačina za baze

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

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

Važno !!!

**pKa baze = pKa konj. kis. (protonovane baze)**

**pKa < 2:** jake kis. („neorganske kiseline“)

**pKa ~ 5:** umerene kiseline (karboksilne kiseline)

**pKa = 7-16:** slabe kiseline (amonijum jon, alkoholi, voda)

**pKa = 25-35:** veoma slabe kiseline (amonijak, amini, alkini)

**pKa > 35:** mala jonizacija u vodi (alkeni, alkani)

### Henderson-Hasselbach-ova jednačina za kiseline i baze

- $pK_a$  vrednost predstavlja **meru kiselosti**
- Kako  $pK_a$  vrijednost raste tako je proton sve čvršće vezan u funkcionalnoj grupi i sve teže se otpušta
- na osnovu  $pK_a$  vrednosti **ne može se zaključiti** da li je jedinjenje kiselina ili baza
- na osnovu poznate  $pK_a$  vrednosti **može se izračunati pH** vodenog rastvora kiseline ili baze

#### Ograničenja Henderson-Hasselbach-ove jednačine

- Zasniva se na pretpostavci da su u stanju ravnoteže koncentracije kiseline i njene konjugovane baze jednake.
- Jednačina ne uzima u obzir disocijaciju kiseline i baze, kao ni disocijaciju vode.
- Ne može se primeniti za jake kiseline i baze, veoma razblažene rastvore (manje od 1 mM) i veoma koncentrovane rastvore (veće od 1M).

### Uticaj elektrostatičkih/induktivnih efekata na $pK_a$

Induktivni efekat je pojava pomeranja zajedničkog elektronskog para duž sigma veze.

Ukoliko funkcionalna grupa privlači elektronski par veze (elektron-akceptorska grupa, **EAG**) ona ima **negativni induktivni efekat (-I)**, a ukoliko otpušta (elektron-donorska grupa, **EDG**) ona ima **pozitivni induktivni efekat (+I)**.

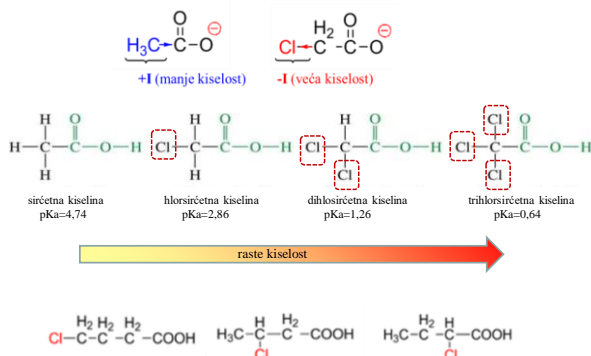
Grupe sa **-I** efektom (elektron akceptorske):

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

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

$C(CH_3)_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH_3$

### Uticaj induktivnog efekta na $pK_a$ vrednost



<b>+I</b>	$pK_a$	<b>-I</b>	$pK_a$
$H-COOH$	3.75	$CH_3CH_2CH_2-COOH$	4.8
$CH_3-COOH$	4.75	$Cl-CH_2CH_2CH_2-COOH$	4.5
$CH_3CH_2-COOH$	4.87	$Cl-CH_2-CH_2-COOH$	4.0
$CH_3CH_2CH_2-COOH$	4.81	$Cl-CH_2-CH-COOH$	2.9
$CH_3-C(CH_3)_2-COOH$	5.02		

kada je atom Cl udaljeniji od karboksilne grupe, kiselost se smanjuje

veličina radikala      rastojanje



Poređenje jačina kiselina

1.  $pK_a(\text{CH}_3\text{COOH}) = 4.7$

2.  $pK_a(\text{ClCH}_2\text{COOH}) = 2.7$

Koja kiselina je jača?

Koliko puta?

$$pK_a(2) - pK_a(1) = 2.7 - 4.7 = -2$$

$$pK_a = -\log K_a, \text{ antilog } 2 = 100$$

Kiselina 2 je 100 puta jača od kiseline 1

Uticaj mezomernog efekta na pKa vrednost

Mezomerni (rezonantni) efekat nastaje kao posledica preklapanja slobodnog elektronskog para i  $\pi$  orbitala.

Ovaj efekat delokalizacije elektrona omogućava jedinjenjima da postoje u više rezonantnih oblika, zadržavajući isti broj elektrona.

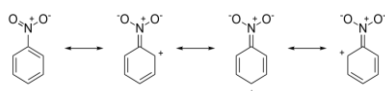
Što je veći broj rezonantnih oblika, to je jedinjenje stabilnije.

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

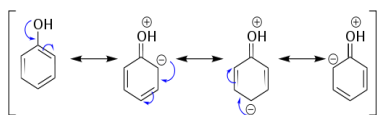
$\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{COOR}$ ,  $\text{COR}$

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

$\text{NH}_2$ ,  $\text{NHR}$ ,  $\text{OR}$ ,  $\text{NHCOR}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{Cl}$

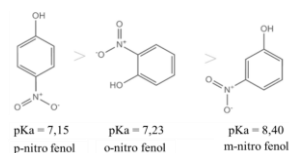


Negativan rezonantni efekat nitro grupe



Pozitivan rezonantni efekat hidroksilne grupe

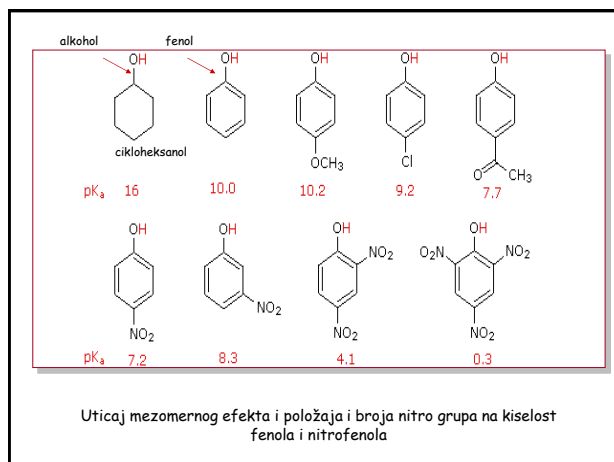
Kiselost nitrofenola zavisi i od broja nitro grupa.



negativan induktivni efekat  
privlači elektrone  $\sigma$  veze  
smanjuje gustinu elektrona u prstenu



pozitivan rezonantni efekat  
šalje elektrone duž  $\pi$  veze  
povećava gustinu elektrona u prstenu



## Razlika između induktivnog i rezonantnog efekta

Induktivni efekat	Mezomerni (rezonantni) efekat
Zasniva se na elektronegativnosti.	Zasniva se na konjugaciji.
Odnosi se na pomeranje $\sigma$ elektrona; javlja se samo u zasićenim jedinjenjima.	Odnosi se na pomeranje $\pi$ -elektrona ili nevezivnih elektronskih parova; javlja se u nezasićenim jedinjenjima i konjugovanim sistemima.
Elektronski par se blago pomera ka elektronegativnijem atomu i nastaje parcijalno pozitivno i parcijalno negativno naelektrisanje.	Elektronski par se kompletno pomera 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 celom dužinom konjugovanog sistema, bez gubljenja dejstva.

Uticaj temperature i jonske jačine na  $pK_a(T^\circ, I)$ Uticaj temperature na  $pK_a$  vrednosti

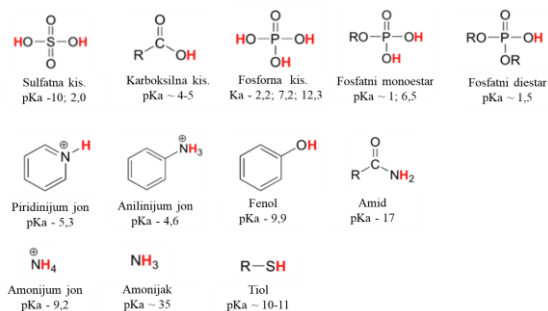
- $pK_a$  vrednosti **baza smanjuju se** sa povećanjem temperature, npr.,  $pK_a$  vrednost amina smanjuje se za  $\sim 0.03$  za svako povećanje temperature od  $1^\circ C$ .
- Promena temperature **ima manje uticaja na kiseline**

Uticaj jonske jačine na  $pK_a$  vrednosti

- $pK_a$  vrednosti **kiselina smanjuju se** sa povećanjem jonske jačine, npr.  $pK_a$  benzoeve kiseline = 4.20 za  $I=0$ , dok je  $pK_a = 3.99$  za  $I=0.15M$
- $pK_a$  vrednosti **baza povećavaju se** sa povećanjem jonske jačine ali ovaj efekat nije tako jako izražen kao kod kiselina, npr.,  $pK_a$  piridina=5.23 za  $I=0$ , i  $pK_a=5.31$  za  $I=0.5M$

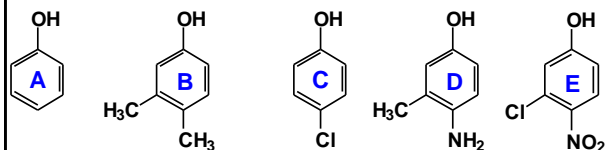
Određivanje  $pK_a$  vrednosti

- Potenciometrijski
- UV spektrofotometrijski
- kapilarnom elektroforezom
- predviđanje  $pK_a$  vrednosti korišćenjem kompjuterskih programa

Primeri  $pK_a$  vrednosti odabranih jedinjenja

## Primeri za vežbanje

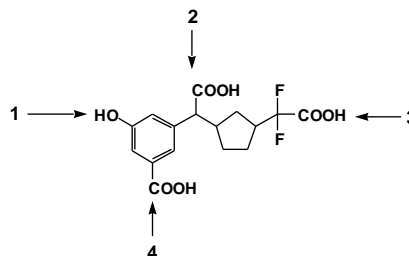
Primer 1: sledeća jedinjenja poredajte po rastućoj kiselosti.



Poredak po rastućoj kiselosti



Primer 2: Poredajte funkcionalne grupe (označene brojevima) u datom jedinjenju po opadajućoj kiselosti.



## Primena Henderson-Hasselbach-ove jednačine

- Izračunavanje pH vrednosti rastvora na osnovu pKa;
- Izračunavanje odnosa jonizovanog i nejonizovanog oblika jedinjenja na definisanoj pH vrednosti;
- Predviđanje resorpcije, distribucije leka

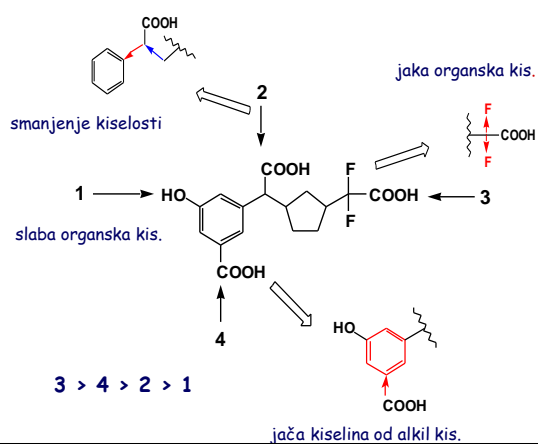
a) Primer izračunavanja pH vrednosti rastvora na osnovu pKa:

Izračunati pH pufera koga čini 0,1 M sirćetna kiselina ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) i 0,6 M so sirćetne kiseline ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) znajući da je konstanta disocijacije kiseline  $K_a$  je  $1,8 \times 10^{-5}$ .

pKa vrednost se može izračunati iz konstante  $K_a$ :  
 $\text{pKa} = -\log K_a = -\log 1,8 \times 10^{-5} = 4,7$

Primenom Henderson-Hasselbach-ove jednačine dobija se rešenje:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pKa} + \log \left( \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right) \\ \text{pH} &= 4,7 + \log (0,6 / 0,1) \\ \text{pH} &= 4,7 + \log 6 \\ \text{pH} &= 4,7 + 0,78 \\ \text{pH} &= 5,48 \end{aligned}$$



b) Primer izračunavanja odnosa jonizovanog i nejonizovanog oblika jedinjenja na definisanoj pH vrednosti:

*Acetilsalicilna kiselina (aspirin) ima pKa 3,5. (i) Izračunati odnos jonizovanog/ nejonizovanog leka u želucu gde je pH 1.*

Primjenom Henderson-Hasselbach-ove jednačine dobija se:

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

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

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

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

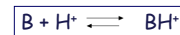
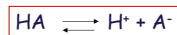
$$\frac{[\text{jonizovan}]}{[\text{nejonizovan}]} = \text{Antilog}(-2,5)$$

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

## Jonizacija lekova

- Mnogi lekovi su slabe kiseline ili slabe baze i u vodenom rastvoru (telesnim tečnostima) postoje kao ravnoteža jonizovanog i nejonizovanog oblika.
- Odnos jonizovanog i nejonizovanog oblika leka (stepen jonizacije) zavisi od pH sredine (okruženja).

Jonizacija lekova: slabe kiseline (HA) i slabe baze (BH)



HA - nejonizovani oblik leka (kiselina)

B - nejonizovani oblik leka (baze)

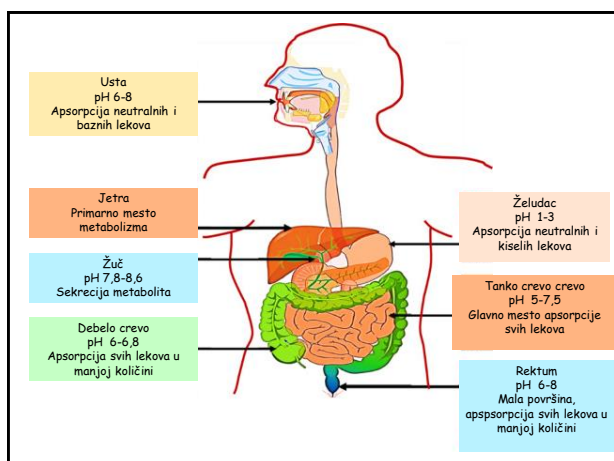
A<sup>-</sup> - jonizovani oblik leka (kiselina)

BH<sup>+</sup> - jonizovani oblik leka (baze)

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

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

Izračunavanje stepena jonizacije



Primena jednačine za izračunavanje stepena jonizacije

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

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

Slaba kiselina

pKa=5, pH=5

50 % jonizovano/50 % nejonizovano

pKa=5, pH=6

90,9 % jonizovano/9,1 % nejonizovano

pKa=5, pH=7

99,01 % jonizovano/0,99 % nejonizovano

pKa=5, pH=4

9,1 % jonizovano/90,9 % nejonizovano

pKa=5, pH=3

0,99 % jonizovano/99,1 % nejonizovano

Slabe kiseline

$pH = pK_a$  (oko 50% molekula je jonizovano)  
 $pH > pK_a$  (oko 90% molekula je jonizovano) +1  
 $pH > pK_a$  (oko 99% molekula je jonizovano) +2  
 $pH > pK_a$  (oko 99.9% molekula je jonizovano) +3  
 $pH > pK_a$  (oko 99.99% molekula je jonizovano) +4

Slabe baze

$pH = pK_b$  (oko 50% molekula je jonizovano)  
 $pH > pK_b$  (oko 90% molekula je nejonizovano) +1  
 $pH > pK_b$  (oko 99% molekula je nejonizovano) +2  
 $pH > pK_b$  (oko 99.9% molekula je nejonizovan) +3  
 $pH > pK_b$  (oko 99.99% molekula je nejonizovano) +4

Distribucija jonizovanih/nejonizovanih oblika

Kada je  $pH=pK_a$ , jedinjenje je 50 % jonizovano i 50 % nejonizovano  
 Ravnoteža jonizovanog i nejonizovanog oblika jedinjenja se kreće u rasponu  $pH = pK_a \pm 2$ .

Distribucija nejonizovanog oblika kisele (a) i bazne (b) funkcionalne grupe u zavisnosti od pH

Distribucija jonizovanog/nejonizovanog oblika kisele funkcionalne grupe,  $pK_a=5$

Distribucija jonizovanog/nejonizovanog oblika bazne funkcionalne grupe,  $pK_b=9$

Grafik distribucije jonizovanih oblika diprotne ili poliprotne kiseline ima mnogo složeniji izgled.

$H_2A + H_2O = HA^- + H_3O^+$   $pK_{a1} = 5$   
 $HA^- + H_2O = A^{2-} + H_3O^+$   $pK_{a2} = 9$

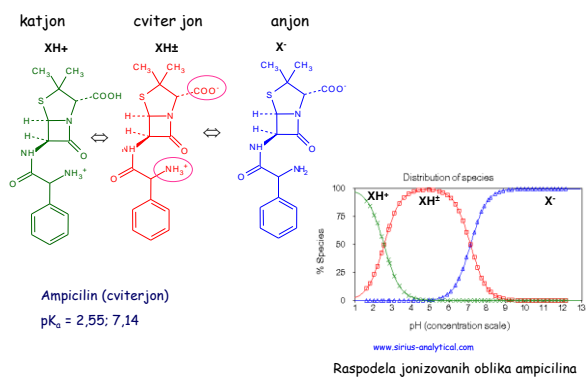
Disocijacija diprotne kiseline  $H_2A$

$H_3PO_4 + H_2O = H_2PO_4^- + H_3O^+$   $pK_{a1} = 2.1$   
 $H_2PO_4^- + H_2O = HPO_4^{2-} + H_3O^+$   $pK_{a2} = 7.4$   
 $HPO_4^{2-} + H_2O = PO_4^{3-} + H_3O^+$   $pK_{a3} = 12.7$

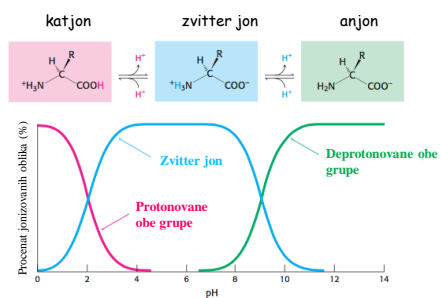
Disocijacija triprotne kiseline  $H_3PO_4$

Distribucija jonizovanih oblika diprotne i triprotne kiseline

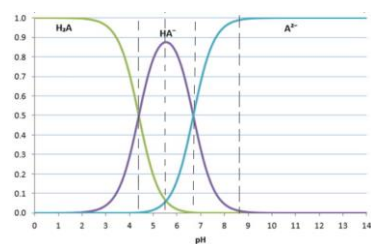
Primer: distribucija jonizovanih oblika cviter jona-ampicilin



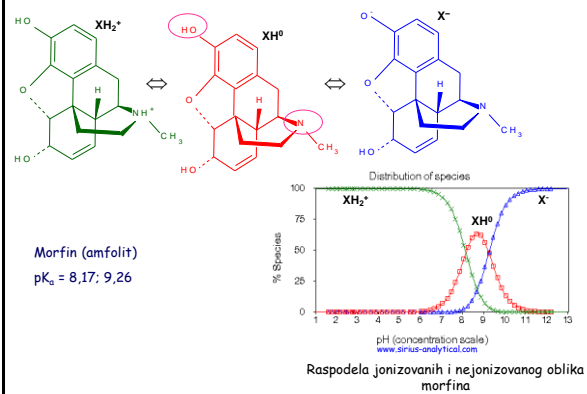
Primer: distribucija jonizovanih oblika cviter jona-aminokiseline



Distribucija jonizovanih oblika diprotonske kiseline sa bliskim  $pK_a$  vrednostima



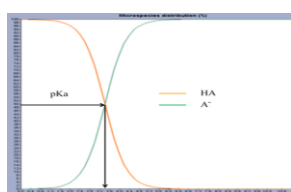
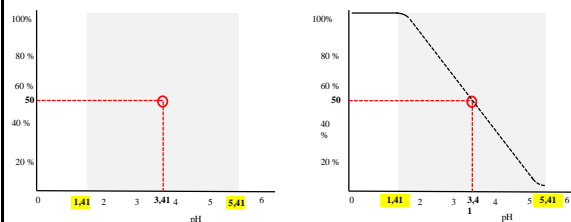
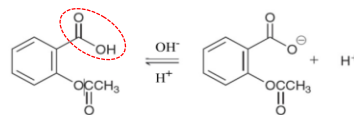
Primer: distribucija jonizovanih oblika morfina



Kisele i bazne funkcionalne grupe koje jonizuju

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

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



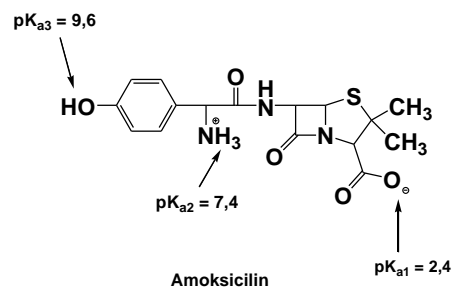
Najtačnije određivanje pKa vrednosti se dobija izvođenjem eksperimenata.

Distribucija jonizovanih/nejonizovanih oblika acetilsalicilne kiseline određena primenom softvera

Apsorpcija aspirina

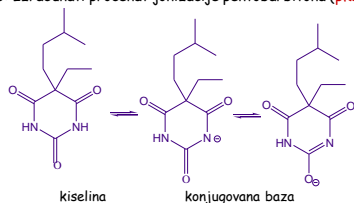
nejonizovan	jonizovan	
96,9 %	3,1 %	želudačni sok
1,0 %	99,0 %	tanko crevo
0,0 %	100,0 %	debelo crevo

Zadatak 2: U kom obliku (jonizovanom/nejonizovanom) i u kom % će biti prisutne funkcionalne amoksicilina na fiziološkom pH 7,4 ?



Amoksicilin

Zadatak 3: Izračunati procenat jonizacije pentobarbitona ( $pK_a$  8) u plazmi  $pH$  7,4.



$$\% \text{ jonizovanog oblika} = \frac{100}{1 + \text{anti log}(pK_a - pH)} \quad \text{za kiseline}$$

$$\% \text{ jonizovanog oblika} = 100 / (1 + \text{anti log } 8,0 - 7,4)$$

$$\% \text{ jonizovanog oblika} = 100 / (1 + \text{anti log } 0,6)$$

$$\% \text{ jonizovanog oblika} = 100 / (1 + 3,98)$$

$$\% \text{ jonizovanog oblika} = 100 / 4,98 = 20,08\% \text{ (konjugovane baze)}$$

$$100 - 20,08 = 79,9\% \text{ nejonizovanog oblika (kiselina)}$$

## Fizičko-hemijska karakterizacija lekova

1. Kiselo-bazne osobine lekova

2. Lipofilnost lekova

3. Rastvorljivost lekova

## 2. Lipofilnost lekova

Lipofilnost lekova predstavlja značajan faktor za:

- prolazak leka kroz ćelijske membrane
- koncentraciju leka na ciljnom mestu dejstva leka
- interakcije leka sa receptorom

Parametar na osnovu koga se procenjuje lipofilnost jedinjenja naziva se **particioni koeficijent P** (koeficijent raspodele, intrinzička lipofilnost).

Drugi parametar koji predstavlja meru lipofilnosti jedinjenja je **koeficijent distribucije D**.

• **Particioni koeficijent P** (koeficijent raspodele) opisuje lipofilnost **neutralnog oblika** molekula, tj. skup funkcionalnih grupa i ugljenikovog skeleta koji čine strukturu molekula, **ne uključujući disocijaciju ili jonizaciju**.

• U zavisnosti od pH vrednosti, molekule koje jonizuju nalaze se u ravnoteži nejonizovanog i jonizovanog oblika. Smatra se da će se nejonizovani oblik molekula naći u organskoj, a fazi jonizovani i nejonizovani oblik naći u vodenoj, (tradicionalni pristup).

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

• **Koeficijent distribucije D** opisuje lipofilnost svih oblika molekule **pri određenoj pH vrednosti**.

• U nekim slučajevima, u zavisnosti od okoline jonizujućeg centra molekula i raspodele naelektrisanja koje stabilizuje molekulu, čak i **jonizovana molekula može da penetrira u organsku fazu**. Na ovaj način objašnjava se prolazak nekih jonizovanih lekova u CNS.

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



U praksi se, umesto koeficijenta raspodele (P) i koeficijenta distribucije (D) koriste njihove logaritamske vrednosti: **log P** (koristi se mnogo češće u praksi) i **log D**.

### Log P

- log P > 1 (lipofilno jedinjenje)**
- log P < -1 (hidrofilno jedinjenje)**
- log P > 5 (toksično jedinjenje)**

logP = 0	jednako rastvorljiv u vodi i organskoj fazi
logP = 5	100,000 (10 <sup>5</sup> ) puta rastvorljivije u organskoj fazi
logP = -2	100 puta rastvorljiviji u vodi

### Log D

Lipofilnost molekule pri određenoj pH vrednosti uzimajući u obzir lipofilnost neutralnog oblika P i stepen jonizacije pK<sub>a</sub>.

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

- o D za monoprotonsku kiselinu:

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{pK_a - pH})$$

Jednačine su komplikovanije za diprotonske molekule

- o D za monoprotonsku bazu:

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{pH - pK_a})$$

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 vrednosti ova dva parametra sve veća.

### Značaj određivanja log P

#### a) Korelacija lipofilnosti i biološke aktivnosti

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

#### b) Predviđanje permeabilnosti kroz membrane

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

#### c) Predviđanje resorpcije leka

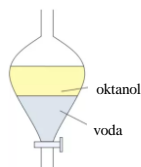
- Optimalna penetracija u CNS (log P = 2±0,7)
- Optimalna oralna resorpcija (log P~1,8)
- Optimalna intestinalna resorpcija (log P=1,35)
- Optimalna resorpcija u debelom crevu (log P=1,32)
- Optimalna sublingvalna resorpcija (log P=5,5)
- Optimalna perkutana resorpcija (log P=2,6, mala molekulska masa)

### Značaj određivanja log D u predviđanju farmakokinetičkih osobina

Log D <sub>7,4</sub>	Uticaj na permeabilnost, oralnu resorpciju i distribuciju leka
<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

### Određivanje parametara lipofilnosti

#### Ekperimentalno- shake flask metoda



#### Ograničenja:

Vremenski zahtevna, 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 vrednostima vodene faze.

#### Ekperimentalno- potenciometrijska titracija

**Ograničenja:** Zahtevna metoda, ograničena na jedinjenja koja imaju jonizujuće centre.

#### Ekperimentalno- HPLC metoda

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.

### Određivanje Log P računskim putem

**Prednost:** mogu se brzo odrediti parametar lipofilnosti za veliki broj jedinjenja, može se izračunati Log P za molekule velike lipofilnosti.

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

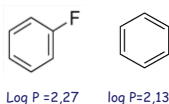
**Aditivni pristup:** određivanje lipofilnosti molekule kao zbir lipofilnosti osnovnog jedinjenja i lipofilnosti svakog supstituenta. Lipofilnost svakog supstituenta se označava sa  $\pi$  i meri se u odnosu na vodonik.

$$\log P = \log P_{\text{Polazno jedinjenje}} + \sum_{i=1}^n f_i + \sum_{i < j} F_{ij}$$

Supstituenti (fragmenti),  $f_i$   
Faktor interakcije,  $F_{ij}$

### Određivanje lipofilnosti supstituenta ( $\pi$ )

$\pi$  vrednost predstavlja doprinos koji posmatrani atom (funkcionalna grupa) daje ukupnoj lipofilnosti jedinjenja.



$$\pi_x = \log P_x - \log P_H$$

$$\pi_F = \log P_x - \log P_H$$

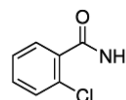
$$\pi_F = 2,27 - 2,13$$

$$\pi_F = 0,14$$

Pozitivan  $\pi$  = supstituent hidrofobniji od H  
Negativan  $\pi$  = manje hidrofoban od H

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

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



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

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

$$\log P_{\text{exp}} = 1,51$$

### Optimizacija hidrofilnih/lipofilnih osobina

#### veoma lipofilni lekovi:

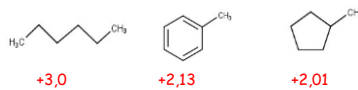
brzo prolaze kroz ćelijske membrane, vezuju se slabim vezama za receptor, pokazuju slabu rastvorljivost i slabo se resorbuju iz GITa.

#### veoma polarni lekovi:

brzo se eliminišu preko bubrega i teško prolaze lipidne barijere ćelijske membrane, mogu jakim vezama da se vežu za receptor.

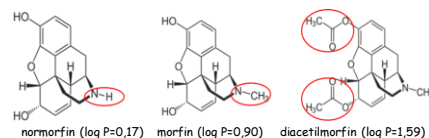
Najbolji lekovi predstavljaju **kompromis hidrofobnih (lipofilnih) i hidrofilnih karakteristika.**

### Atomi i funkcionalne grupe koje povećavaju lipofilnost (+ $\pi$ )



$-C_2H_4Br$	$-C_2H_5$	$-CF_3$	$-CH_2Cl$	$-CH_3$	$-Cl$	$-Br$
+1,60	+1,0	+1,07	0,89	0,5	0,39/0,71	0,60/0,86

Primer:  
derivati morfina



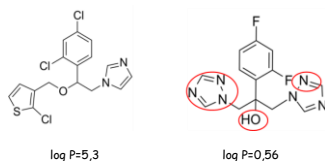
### Atomi i funkcionalne grupe koje smanjuju lipofilnost (- $\pi$ )

-polarne grupe koje sadrže O, N, S

-grupe koje jonizuju (anjoni, katjoni) na fiziološkom pH

$-NH_2$	$-OH$	$-COOH$	$-N(CH_3)_2$	$-CONH_2$
-1,19/-1,23	-1,16/-0,67	-1,26/-0,28	-0,32/-0,18	-1,49/-1,49

Primer:  
Tiokonazol i flukonazol



### Optimizacija polarosti molekule

#### ➤ Smanjenje polarosti molekule (povećanje lipofilnosti):

- o maskiranje polarnih funkcionalnih grupa:

alkohol ili fenol → etar ili estar  
karboksilna grupa → estar ili amid  
primarni ili sekundarni amini → amidi ili sek. i terc.amini

- o dodavanje ekstra hidrofobne alkil grupe

#### ➤ Povećanje polarosti molekule (smanjivanje lipofilnosti):

- o zamena većih alkil grupa sa manjim ili uklanjanje alkil grupa
- o dodavanje polarnih funkcionalnih grupa

## Lipinski Pravilo 5 („Rule of 5“)

4 parametra (4 deskriptora) koji opisuju osobine jedinjenja, na osnovu kojih se može predvidjeti da li će budući lek ispoljiti odgovarajuću resorpciju i permeabilnost.

Dobra resorpcija i permeabilnost leka ukoliko :

<b>MW</b>	→	Molekulska masa < 500
<b>Log P</b>	→	log P < 5
<b>Donori H veza</b>	→	manje od 5 donora H veza (izraženo kao zbir OH i NH)
<b>Akceptori H veza</b>	→	manje od 10 akceptora vodoničnih veza (izraženih kao suma N i O)

## 3. Rastvorljivost lekova

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

## o Kinetička rastvorljivost

Najveća koncentracija leka koja se može rastvoriti do prve pojave taloga

## o Ravnotežna rastvorljivost

Najveća količina leka koja se rastvara na određenoj temperaturi i pritisku, u određenoj zapremini rastvarača, pri čemu su čvrsta faza i rastvor u ravnoteži (proces rastvaranja i taloženja se odvijaju konstantnom brzinom).

## o Intrinzička rastvorljivost (rastvorljivost neutralnog oblika)

Rastvorljivost slobodne kiseline ili baze u sredini u kojoj su potpuno nejonizovani. Određuje pri pH vrednostima na kojima su jedinjenja nejonizovana (kiseline pri vrednosti pH koja je za dve jedinice manja od pKa kiseline; baze pri pH koja je 2 jedinice iznad pKa baza).

## 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

Pojam "rastvaranje" treba razlikovati od pojma "disolucija". Disolucija se definiše kao brzina rastvaranja, tj. kao brzina kojom molekule iz čvrstog stanja prelaze u rastvor.

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

m (masa komponente), t (vreme), A (površina supstance izložena rastvaraču), S (rastvorljivost), C (koncentracija supstance)

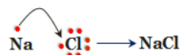
## Pravila rastvorljivosti

- „Slično se u sličnom rastvara“  
polarne i jonske supstance se rastvaraju u polarnim rastvaračima; nepolarna jedinjenja se rastvaraju u nepolarnim rastvaračima.  
Zbog čega? Rastvor i rastvorena supstanca interaguju istim intermolekulskim silama pre iposle mešanja.
- Što je veći odnos O/N veća je rastvorljivost u polarnim rastvaračima;
- Rastvorljivost se menja sa promenom temperature i pH.

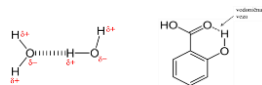
## Rastvorljivost u vodi i hemijske veze

Stepen 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 Waalove sile privlačenja (VdW).

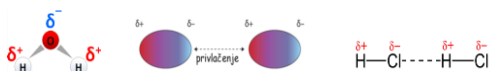
## Jonske veze



## Vodonične veze

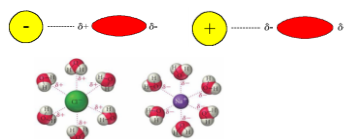


## Dipol-dipol veze

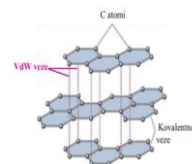


Primer građenja dipol-dipol veze: hlorovodonična kiselina

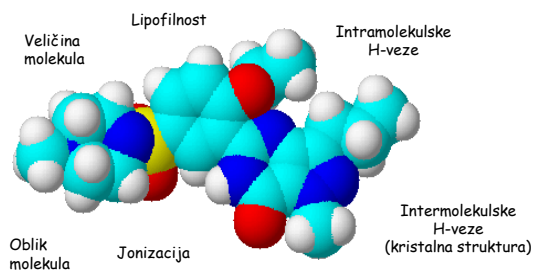
## Jon-dipol veze



## Van der Waals-ove veze



## Faktori koji utiču na rastvorljivost



## Uticaj hemijske strukture na rastvorljivost leka

- **Polarne grupe:**  
ROH, RNH<sub>2</sub>, RCHO (formiraju vodonične veze sa molekulama vode)
- **Jonizujuć centri**  
(grupe koje mogu da formiraju hidrate sa molekulima vode)
- **Ugljovodonični lanci** ( što je veći odnos broja C atoma u odnosu na polarne grupe, rastvorljivost se smanjuje)
- **Aromatične grupe** (smanjuju polarnost jedinjenja)

### Optimizacija rastvorljivost i leka

#### Povećanje rastvorljivosti

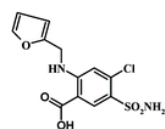
- formiranje soli
- uvođenje grupa koje imaju sposobnost rastvaranja jonizujućih centri (grade hidrate sa molekulima vode), polarne grupe (npr. ROH, RNH<sub>2</sub>, RCHO mogu da grade intermolekulske i intramolekulske vodonične veze)
- upotreba specijalnih doziranih oblika

#### Smanjenje rastvorljivosti

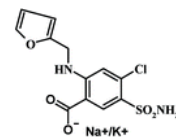
- Maskiranje polarnih frupa

### Primer optimizacije rastvorljivosti

#### Soli kiseline

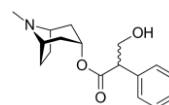


Furosemid, slabo rastvorljiv

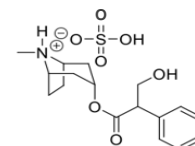


Furosemid-natrijum, rastvorljiv

#### Soli baza



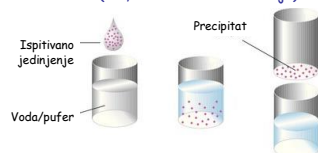
Atropin, slabo rastvorljiv



Atropin-sulfat, rastvorljiv

### Određivanje rastvorljivosti

- Tradicionalna "shake flask" metoda koja se zasniva na merenju koncentracije zasićenih rastvora (UV, LC ili LC MS detekcija)



Vremenski zahtevna, obično uključuje i postupak filtracije i centrifugiranja adsorpcija tokom filtracije može biti izvor greške i netačnih rezultata. Metoda se ne može koristiti za jedinjenja koja imaju malu sposobnost vlaženja i tendenciju da plutaju.

Za lekove koji sadrže jonizujuće funkcionalne grupe, rastvorljivost se određuje u rastvaračima različite pH vrednosti. Problem se javlja kod soli koje su slabo rastvorljive.

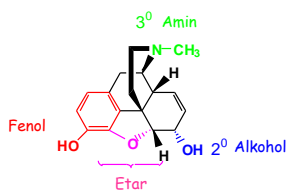
- Za određivanje rastvorljivosti može se koristiti potencimetrijska titracija koja se zasniva na pomeranju krive titracije do koga dolazi zbog reakcije precipitacije.

### Predviđanje rastvorljivosti u vodi računskim putem

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

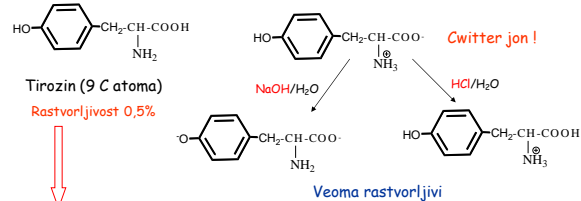
Funkcionalna grupa	Monofunkcionalna jedinjenja	Polifunkcionalna jedinjenja
Alkoholi	5-6	3-4
Fenoli	6-7	3-4
Etri	4-5	2
Aldehidi	4-5	2
Ketone	5-6	2
Amini	6-7	3
karboksilne kiseline	5-6	3
Estri	6	3
Amidi	6	2-3
urea, karbonati, karbamati		2

Primer 2: izračunavanje potencijala rastvaranja morfina ( $C_{17}H_{20}NO_3$ )

Funkcionalne grupe	Potencijal rastvaranja	broj grupa	Ukupan potencijal rastvaranja
Fenol	3-4 C	1	3-4 C
Amin	3 C	1	3 C
Alkohol	3-4 C	1	3-4 C
Etar	2 C	1	2 C
Ukupno			11-13 C

$C_{17}H_{20}NO_3$

Nerastvorljiv u vodi, rastvorljiv u obliku Na-soli i hidrohlorida

Primer 3: izračunavanje potencijala rastvaranja morfina ( $C_{17}H_{20}NO_3$ )

Funkcionalne grupe	Potencijal rastvaranja	broj grupa	Ukupan potencijal rastvaranja
Fenol	3-4 C	1	3-4 C
Amin	3 C	1	3 C
Karboksilna	3 C	1	3 C
Ukupno			9-10 C

Intramolekulsko vezivanje u polifunkcionalnim molekulama smanjuje potencijal rastvaranja.