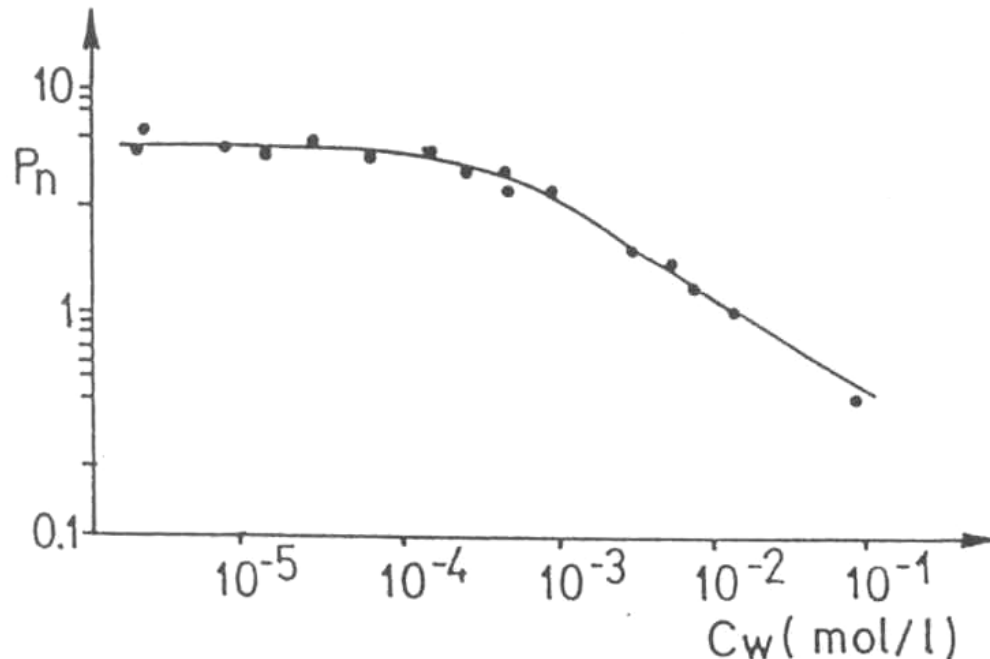
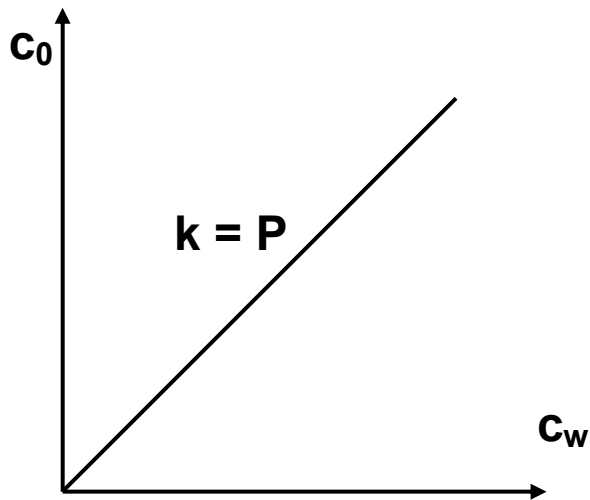


TOPLJENEC ASOCIIRA LE V VODNI FAZI

V primeru asociacij molekul topljenca v vodni ali organski fazi eksperimentalno določeni navidezni porazdelitveni koeficient (P_n) v odvisnosti od koncentracije ni konstanten. Če topljenec tvori asociate v vodni fazi in je le v obliki monomera v organski fazi, potem P_n pada z naraščajočo koncentracijo topljenca v vodni fazi (1, 3, 4).

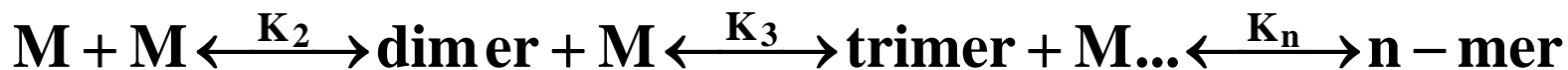
Slika 1: Odvisnost P_n od koncentracije topljenca v vodni fazi v ravnotežju za primer, ko sol žolčne kisline tvori dimere in tetramere v vodni fazi (3).





Predpostavlja se, da se med obe fazi porazdeljuje le neionizirana (nevtralna) in monomerna oblika topljenca.

Asociacijska ravnotežja v vodni fazi lahko zapišemo (3, 4):



$$K_2 = [D_w] / [M_w]^2; \quad K_3 = [T_w] / [M_w] \cdot [D_w] = [T_w] / K_2 \cdot [M_w]^3 \quad (1)$$

kjer M predstavlja monomer, D = dimer in T = trimer. Celotno koncentracijo topljenca (c_w) v vodni fazi zapišemo:

$$c_w = [M_w] + 2[D_w] + 3[T_w] + \dots \quad (2)$$

Z uporabo ravnotežnih konstant dobimo:

$$c_w = [M_w] + 2 K_2 [M_w]^2 + 3 K_3 K_2 [M_w]^3 + \dots \quad (3)$$

[M_w] – celotna koncentracija monomera v vodni fazi

Za ravnotežno porazdelitev monomerov med organsko in vodno fazo je pravi porazdelitveni koeficient (3):

$$P = c_o/[M_w] \quad (4)$$

kjer c_o predstavlja celotno konc. topljenca v organski fazi ob predpostavki, da v organski fazi ni asociacije molekul topljenca. Vrednost P določimo eksperimentalno s porazdeljevanjem tako nizkih konc. topljenca, da so v vodni fazi prisotni le monomeri topljenca (še ni asociatov). Navidezni porazd. koeficient P_n, ki ga določamo pri višjih koncentracijah, pa je definiran kot P_n = c_o/c_w, pri čemer lahko celokupno konc. topljenca v vodni fazi (c_w) izrazimo z enačbo:

$$P_n = c_o/c_w = P/(1 + 2 K_2 [M_w] + 3 K_3 K_2 [M_w]^2 + \dots) \quad (5)$$

$$P/P_n = 1 + 2 K_2 [M_w] + 3 K_3 K_2 [M_w]^2 + \dots \quad (6)$$

Da bi iz eksperimentalnih podatkov lahko sklepali na stopnjo asociacije molekul topljenca v nekem topilu, si pomagamo z grafičnimi metodami.

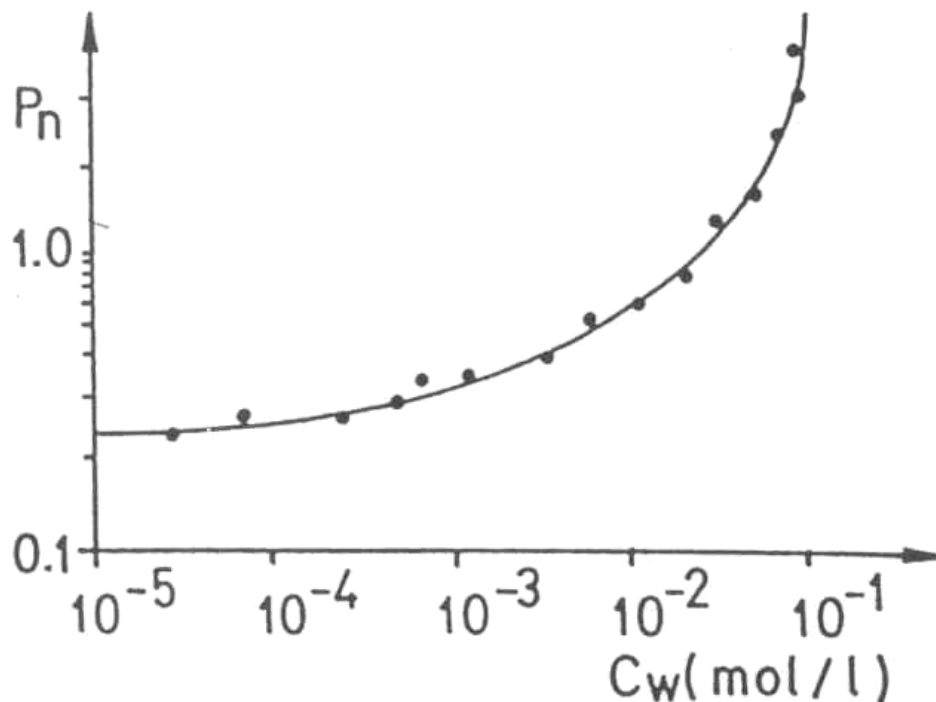
Če želimo preveriti domnevo, da je topljenec v vodni fazi v obliki monomera in dimera, postopamo takole. S pomočjo enačbe (6) lahko zapišemo:

$$P/P_n = 1 + 2 K_2 [M_w] \quad (7)$$

Narišemo diagram, kjer na absciso nanašamo celotno konc. monomera v vodni fazi $[M_w]$ v ravnotežju ter na ordinato razmerje med pravim porazd. k. in eksperimentalno dobljenim navideznim porazd. k. V primeru dimerizacije dobimo premico, iz naklona le-te pa lahko izračunamo vrednost za K_2 .

TOPLJENEC ASOCIIRA LE V ORGANSKI FAZI

V takšnem primeru porazd. koeficient narašča s konc. topljenca v vodni fazi (5). Večanje vrednosti porazd. koeficienta s konc. poteka različno (linearno v primeru dimerizacije, v obliki parabole pri trimerizaciji).



Slika 2: Odvisnost eksperimentalno izmerjenega porazd. k. od koncentracije topljenca v vodni fazi v ravnotežju v primeru trimerizacije molekul topljenca v organski fazi (4).

Podobno kot pri asociaciji molekul topljenca v vodni fazi lahko tudi tu, ob upoštevanju asociacijskih ravnotežij zapišemo:

$$c_o = [M_o] + 2 K_2 [M_o]^2 + 3 K_3 K_2 [M_o]^3 + \dots \quad (8)$$

kjer je c_o – celotna molarna konc. topljenca v organski fazi

$[M_o]$ – celotna konc. monomera v organski fazi

K_2, K_3, \dots – ustrezne asociacijske konstante v organski fazi

Ker je $P = [M_o]/c_w$ (kjer je c_w celotna konc. topljenca v vodni fazi in P = pravi porazd. koeficient, ki ga določimo pri zelo nizkih koncentracijah topljenca, ko v organski fazi še ni asociatov), velja:

$$P_n = c_o/c_w = P/(1 + 2 K_2 [M_o] + 3 K_3 K_2 [M_o]^2 + \dots) \quad (9)$$

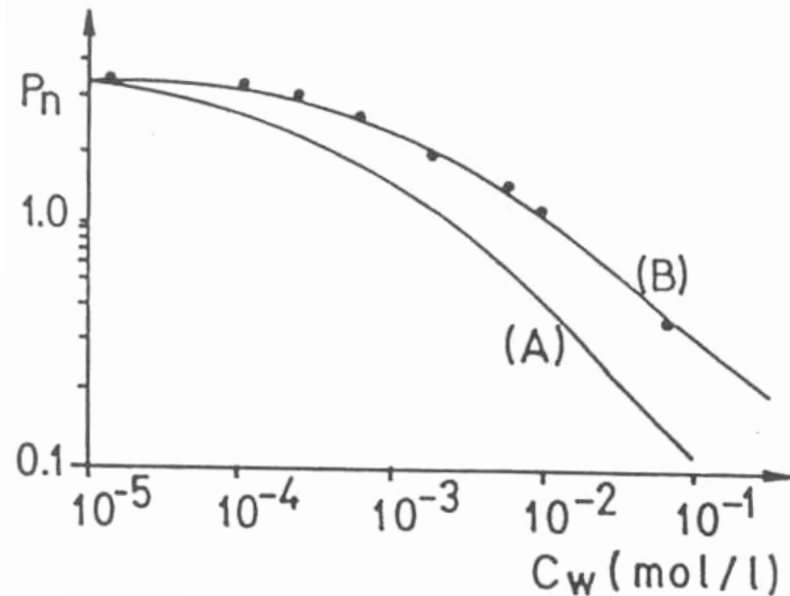
oziroma:

$$P_n/P = 1 + 2 K_2 P c_w + 3 K_3 K_2 P^2 c_w^2 + \dots \quad (10)$$

Tudi tu si pomagamo z grafičnimi metodami za določitev stopnje asociacije molekul topljenca v organskem topilu.

TOPLJENEC ASOCIIRA V VODNI IN ORGANSKI FAZI

V primeru, ko je asociacija molekul v vodni fazi močnejša kot v organski, vrednost porazd. koeficienta topljenca pada z naraščajočo koncentracijo topljenca v vodni fazi, vendar počasneje kot če so prisotni asociati le v vodni fazi (4). Na sliki 3 vidimo razliko v padanju porazd. koeficienta z naraščajočo konc. v vodni fazi; za primer (A), ko imamo asociacijo le v vodni fazi, in za primer (B), ko pride do tvorbe asociatov v obeh fazah.



Slika 3: Odvisnost porazd. koeficienta od koncentracije topljenca v vodni fazi v ravnotežju v primeru (A), ko imamo samo asociacijo v vodni fazi, in v primeru (B), ko so prisotni asociati v obeh fazah (4).

Topljenec tako v vodni kot tudi v organski fazi tvori asociate, poleg tega lahko ionizira v vodni fazi. Predpostavlja se, da se porazdeljuje le neionizirana in monomerna oblika topljenca. Celotno molarno konc. topljenca v vodni fazi podaja enačba (2), celotno molarno konc. topljenca v organski fazi pa dobimo iz enačbe (8).

Eksperimentalno dobljen navidezni porazdelitveni koeficient (P_n) podajata enačbi (5) in (10).

Pravi porazdelitveni koeficient samo za monomerne oblike topljenca pa lahko zapišemo (4):

$$P = [M_o] / [M_w] = \lim_{c \rightarrow 0} P_n \quad (11)$$

Pravi porazdelitveni koeficient samo za monomerne oblike topljenca (P) lahko dobimo, če določimo porazdelitveni koeficient pri zelo nizkih koncentracijah, ko topljenec še ne asociira niti v vodni niti v organski fazi.

V preliminarnih poskusih najprej določimo vrednosti za asociacijske konstante K_2, K_3, K_4, \dots v vodni fazi. Izbrati moramo takšno organsko topilo, da topljenec v njem ne tvori asociatov.

Če poznamo asociacijske konstante v vodni fazi, lahko iz enačbe (3) izračunamo vrednosti za molarne koncentracije monomera v vodni fazi $[M_w]$. Celotna koncentracija topljenca v vodni fazi c_w pa je znana iz eksperimentalnih podatkov. Ko poznamo vrednost za $[M_w]$, lahko iz enačbe (11) izračunamo koncentracijo monomernega topljenca v organski fazi $[M_o]$.

TVORBA HIDRATOV V ORGANSKI FAZI MED PORAZDELJEVANJEM

Če predpostavljamo, da spojina A v vodni fazi ne asociira in da se nahaja v organski fazi kot monomer (A), dimer (A₂) in monomer hidrat (A · H₂O), lahko zapišemo celokupno koncentracijo [C_A]_{o,tot} te spojine v organski fazi (6):

$$[C_A]_{o,tot} = [C_A]_o + 2 [C_{A_2}]_o + [C_{Aw}]_o \quad (12)$$

Celokupno koncentracijo vode [c_w]_{o,tot} v organski fazi pa lahko zapišemo:

$$[c_w]_{o,tot} = [C_{Aw}]_o + [c_w]_o \quad (13)$$

kjer [C_A]_o, [C_{A₂]}_o, [C_{Aw}]_o in [c_w]_o predstavljajo molarnosti monomera, dimera, monomer – hidrata in vode v organski fazi v ravnotežju.

Ravnotežna razmerja pa pišemo:

$$K_2 = [C_{A_2}]_o / [C_A]_o^2$$

$$K_H = [C_{Aw}]_o / [C_A]_o \cdot [c_w]_o$$

$$P = [C_A]_o / [C_A]_w \quad (14)$$

kjer so:

$[c_A]_w$ – koncentracija monomera A v vodni fazi,

K_2 – konstanta dimerizacije spojine A v organski fazi,

K_H – konstanta hidratacije monomera A v organski fazi,

P – porazdelitveni koeficient monomera A med organsko in vodno fazo (pravi porazdelitveni koeficient).

Če te enačbe združimo, lahko pišemo:

$$\begin{aligned} & ([c_A]_{o,tot} - [c_w]_{o,tot} + [c_w]_o) / [c_A]_w = Y \\ & = P + 2 P^2 K_2 [c_A]_w \end{aligned} \quad (15)$$

$$[c_A]_{o,tot} / [c_A]_w = Z = P + K_H [c_w]_o P + 2 P^2 K_2 [c_A]_w \quad (16)$$

Tako lahko vrednost za Z in Y določamo z izmerjenimi koncentracijami. Iz obeh enačb je tudi razvidno, da sta graf Y in Z v odvisnosti od $[c_A]_w$ linearna, z istim naklonom $2 P^2 K_2$. Odsek na ordinati nam pri Y predstavlja vrednost za P, pri Z pa $P + K_H [c_w]_o P$.

Hidrate v organski fazi največkrat tvorijo: karbonilne spojine (kisline), amidi, fenoli in amini.

Evaluation of partitioning and solubility data for some guanine derivatives in terms of mutual miscibility of octanol and water phase

A. KRISTL¹, G. VESNAVER², A. MRHAR¹ and F. KOZJEK¹

Figure 4: Partition isotherms of 1 (a), 3 (b) and 2 (c) and c_w represent the equilibrium concentrations of the solute in the organic and aqueous phase, respectively. The points represent experimentally determined values, the line is obtained by least squares linear regression method, where Pearsons coefficients are 0.998, 0.999 and 0.999 for 1, 2 and 3, respectively.

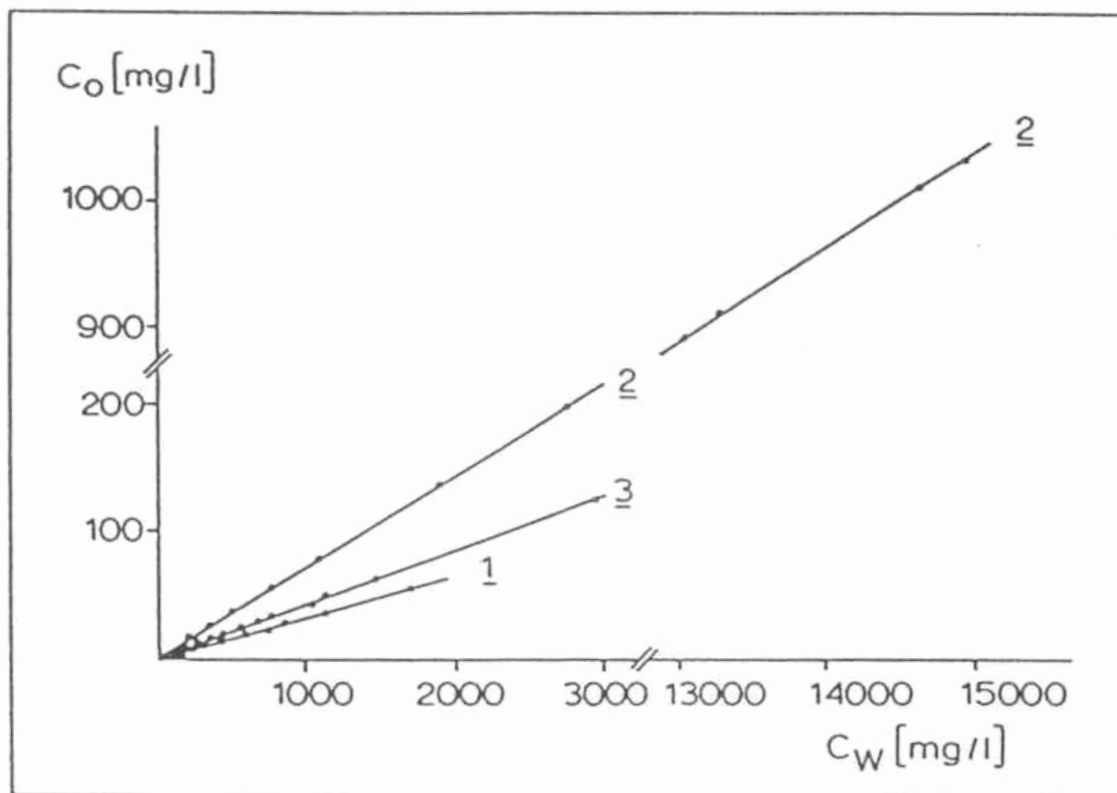
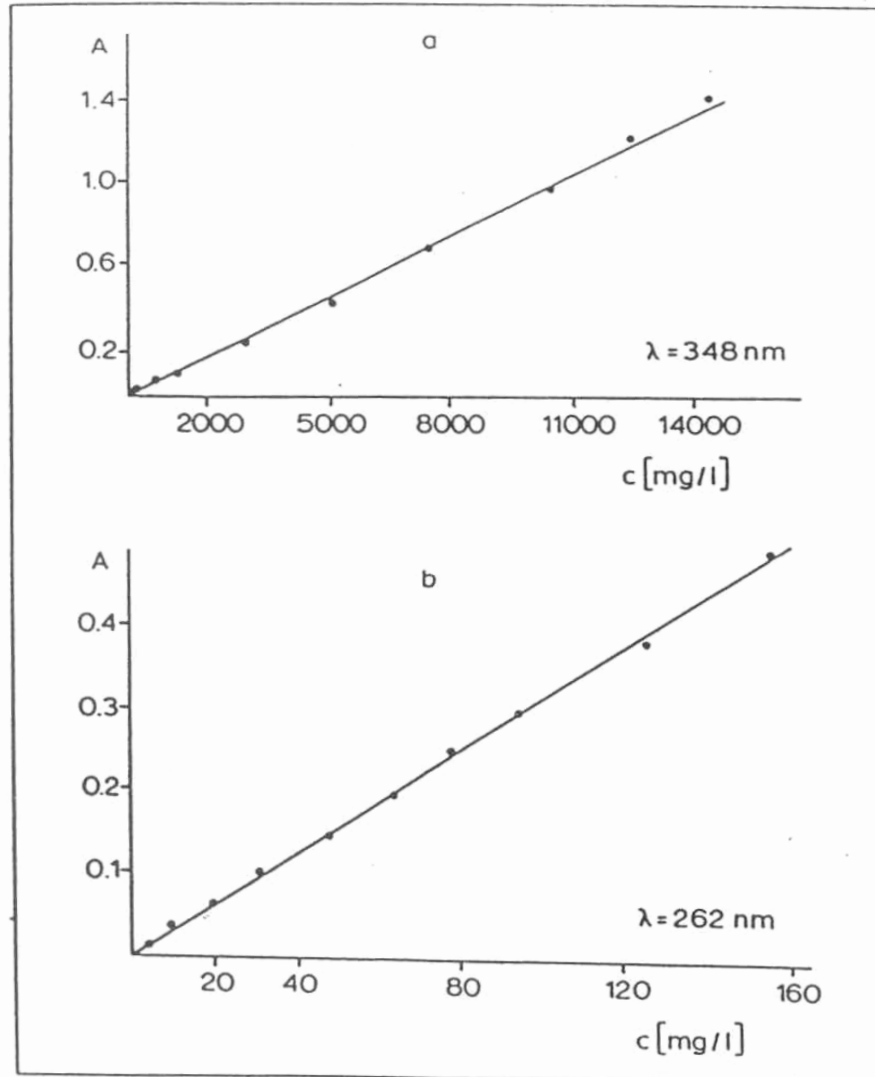


Figure 5: Absorbance dependence on concentration of 2 in buffer solution (a) and in octanol solution (b). The points represent experimentally determined values, the line is obtained by the least squares linear regression method.



Thermodynamic Investigation of the Effect of Octanol–Water Mutual Miscibility on the Partitioning and Solubility of Some Guanine Derivatives

Albin Kristl^{*a} and Gorazd Vesnaver^b

^a Department of Pharmacy, Faculty of Natural Sciences and Technology, University of Ljubljana, Slovenia

^b Department of Chemistry, Faculty of Natural Sciences and Technology, University of Ljubljana, Slovenia

Table 1: Solubilities (10^4 mol/L), with standard deviations of tested guanine derivatives in water, octanol and mutually saturated solvents at $T = 22 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

solute	s_o	s_{ow}	s_w	s_{wo}
ACV	1.10 ± 0.08	1.70 ± 0.09	71.50 ± 1.30	69.80 ± 0.90
NACACV	0.94 ± 0.04	3.90 ± 0.09	119.5 ± 1.2	116.80 ± 1.30
OACACV	0.12 ± 0.004	1.00 ± 0.05	19.96 ± 1.47	14.50 ± 0.90
diACACV	1.60 ± 0.12	7.77 ± 0.48	72.00 ± 5.42	70.30 ± 5.50
DCV	9.10 ± 0.24	45.50 ± 1.35	835.0 ± 16.3	827.8 ± 12.8
NACDCV	5.70 ± 0.31	38.11 ± 1.00	1370.8 ± 18.7	1321.5 ± 48.5
OACDCV	42.94 ± 2.40	197.7 ± 8.3	1079.0 ± 24.3	1031.0 ± 40.0
diACDCV	25.36 ± 1.20	137.4 ± 6.8	1872.3 ± 22.0	1802.0 ± 52.0

s_o , solubility of the solute in octanol; s_{ow} , solubility of the solute in octanol saturated with water; s_w , solubility of the solute in water; s_{wo} , solubility of the solute in water saturated with octanol.

Table 2: Melting temperatures (T_m), enthalpies of fusion ($\Delta_{fus}H$), fugacity (γ) in the corresponding solvents for the guanine derivatives tested.

solute	$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta_{fus}H/\text{kJ mol}^{-1}$	f_2/f_2° ^a	γ_o	γ_{ow}	γ_w	γ_{wo}
ACV	255.0	30.44	43.6	252.14	211.96	33.88	34.70
NAcACV	217.0	53.83	1.75	11.84	3.71	0.81	0.83
OAcACV	242.0	49.90	1.81	95.95	14.96	5.93	6.93
diAcACV	204.0	47.37	6.77	26.92	7.20	5.22	5.35
DCV	189.0	42.22	21.07	14.73	3.83	1.40	1.41
NAcDCV	181.0	54.92	4.26	4.75	0.92	0.17	0.18
OAcDCV	135.0	42.69	85.70	12.70	3.58	4.41	4.62
diAcDCV	134.0	42.33	92.14	23.11	5.54	2.73	2.84

^a Values for (f_2/f_2°) obtained at low solubilities from eqn. (2) and (4) are given as $10^4 (f_2/f_2^\circ)$.

Table 3: Partition coefficients (octanol/water) and different solubility ratios (together with their logarithmic values) for the guanine derivatives tested, at $T = 22 \pm 0,1^\circ\text{C}$.

solute	K_p	s_o/s_w	s_{ow}/s_{wo}	$\log K_p$	$\log s_o/s_w$	$\log s_{ow}/s_{wo}$
ACV	0.027	0.015	0.025	-1.57	-1.82	-1.60
NAcACV	0.050	0.008	0.035	-1.30	-2.10	-1.45
OAcACV	0.085	0.007	0.069	-1.07	-2.15	-1.16
diAcACV	0.142	0.022	0.110	-0.85	-1.66	-0.96
DCV	0.083	0.011	0.055	-1.08	-1.96	-1.26
NAcDCV	0.047	0.004	0.029	-1.33	-2.40	-1.54
OAcDCV	0.244	0.040	0.192	-0.61	-1.40	-0.72
diAcDCV	0.090	0.013	0.076	-1.05	-1.90	-1.12