

# **METODE ZA PREDVIDEVANJE (NAPOVEDOVANJE) VODOTOPNOSTI (topnosti spojin v vodi)**

## **Delitev metod (metode temeljijo na):**

- 1. Prispevki posameznih skupin v molekuli k aktivnostnemu koeficientu spojine v vodi**
- 2. Eksperimentalno določene fizikalno–kemijske lastnosti; npr. P, k' (HPLC), temperatura vrelišča, molekularni volumen**
- 3. Lastnosti, ki jih ne moremo eksperimentalno določiti; ocenimo jih iz molekularne strukture: molekularna površina, molekularna povezanost (“molecular connectivity”) idr.**
- 4. Kombinacije med dvema in (ali) več eksperimentalno določenimi oziroma izračunanimi parametri: topnostni parametri, linearnost energije solvatacije – solvatokromni parametri, različne statistične metode.**

**Teoretične predpostavke – uporaba (izpeljava) empirična.**

## Prispevki posameznih skupin v molekuli k topnosti

Homologne vrste: metilenska skupina prispeva konstantno zmanjšanje topnosti (uvedba ene skupine  $-\text{CH}_2-$  zmanjša topnost za faktor 4 – 4,5).

$$4,0 < \frac{(S_w)_n}{(S_w)_{n+1}} < 4,5$$

$$\log S_w = A + B \cdot n$$

$n$  = št. metilenskih skupin v alifatski verigi;  $A, B$  – konstanti

$B \sim 0,6$ ; neodvisen od narave funkcionalne skupine v molekuli

$A$  – karakterističen za funkcionalne skupine, neodvisen od dolžine verige

Uvajanje korekcijskih faktorjev v enačbo (za razvejene spojine, aromate ipd.)  
Primerno za tekoče topljence. Potrebna je obširna podatkovna baza za vrednotenje posameznih skupin.

# Temperatura vrelišča

Običajno ni primerna metoda. Topljenec ne sme tvoriti H–vezi. Primer za serijo aromatskih ogljikovodikov:

$$\log S_w = - 0.0138 \text{ BP} - 0.76$$

$n = 32$ ,  $r = 0.07$  (Pearsonov koeficient korelacije)

BP – “boiling point”

Tudi za klorbenzene, heterocikle ... Enačbe veljajo le za tisti tip spojin, iz katerih je enačba izpeljana.

Obstajati mora povezava med aktivnostnim koeficientom spojine v vodi in vreliščem.

# Molekularni volumen

Pomemben koncept tvorbe prostora pri raztapljanju. Izračunamo ga iz van der Waalsovih radijev; ne moremo meriti direktno.

$$\log S_w = A \cdot V_{vdw} + B$$

A, B – konst., določeni empirično za posamezne skupine molekul

Metoda temelji na: proces raztapljanja odvisen le od energetskih sprememb, ki so posledice t.i. “cavity formation” (tvorba prostora, v katerega se molekula topljenca vgradi). Vplivi polarnih skupin niso upoštevani; kot tudi ne interakcije z molekulami vode.

# Površina molekul

Stopnja interakcij topilo – topljenec direktno odvisna od molekularnih površin...

$$\log S_w = B \cdot TSA + c_g$$

$B$ ,  $c_g$  – konst.,  $TSA$  – celotna površina molekule

$TSA$  – lahko razdelimo na površino polarnih in nepolarnih delov molekule.

$$\log S_w = \sum B_g \cdot SA_g$$

$SA_g$  – površina določene funkcionalne skupine

$B_g$  – ustrezen pripadajoči koeficient, določen z regresijo

# Molekularna “povezanost” (molecular connectivity)

Topološki indeks v molekuli (Randić 1975)

“povezanost” – merilo velikosti in kompaktnosti molekule

$$x = \sum \frac{1}{\sqrt{\Gamma_i \Gamma_j}}$$

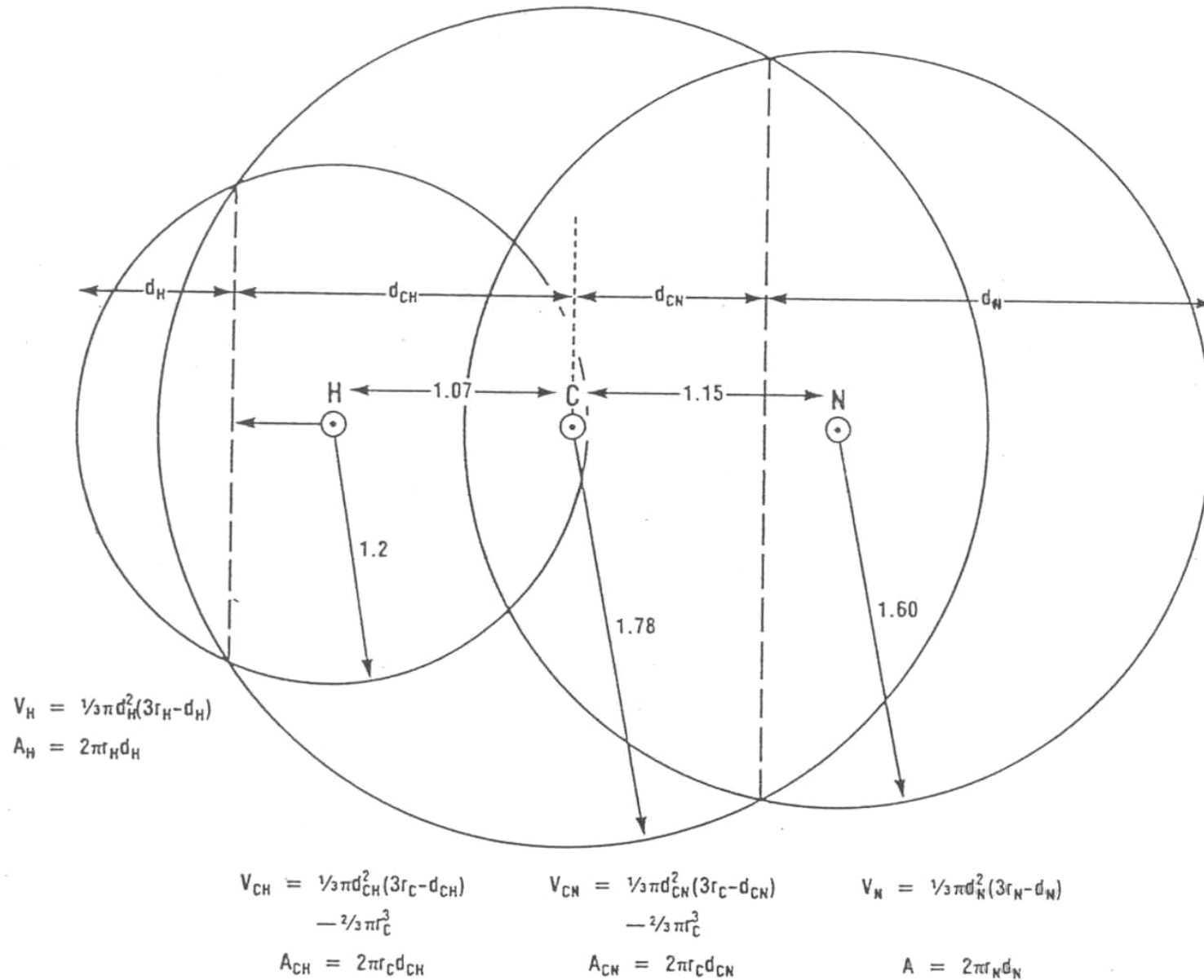
x – indeks povezanosti prvega reda

$\Gamma_i, \Gamma_j$  – št. C – atomov, povezanih z vsakim C – atomom v vezi C – C

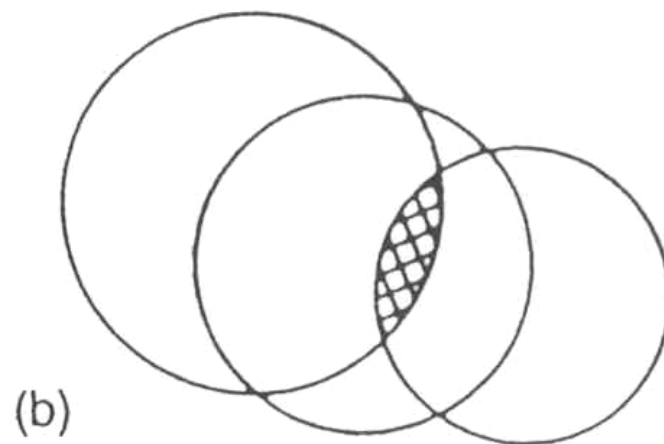
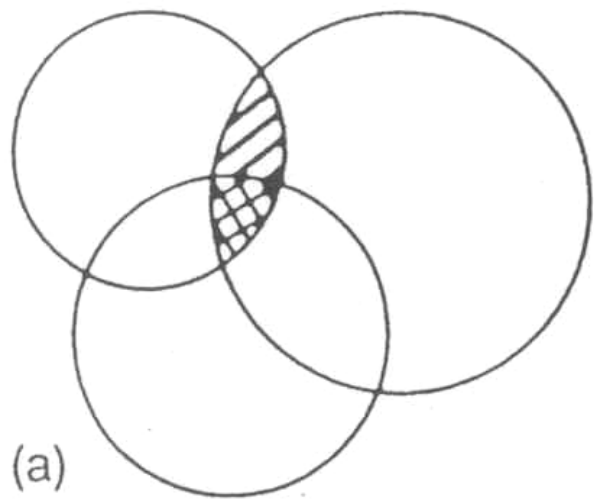
Tudi kompleksnejši primeri kasneje – dvojne, trojne vezi, aromati, hetero atomi ...

Korelacije uporabne le v ozkem podatkovnem območju (le za določene skupine spojin).

**Figure 1: Molecular volume of HCN**

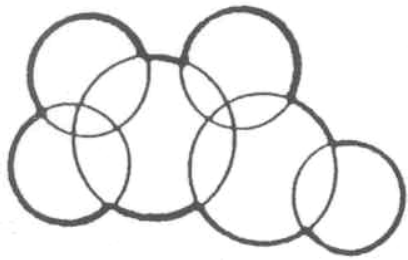


**Figure 2: Overlap of nonlinear molecules.**

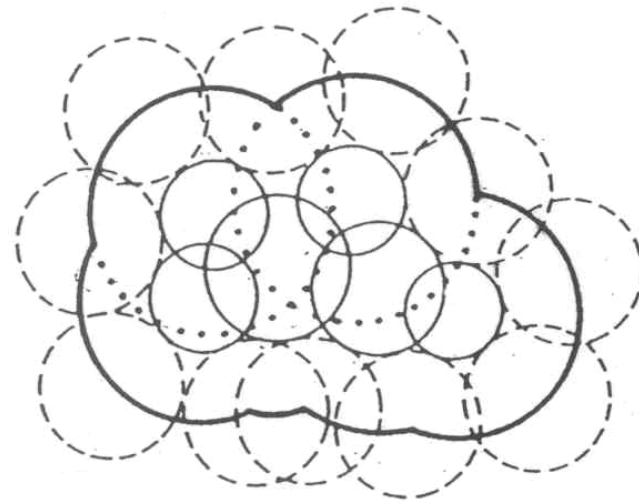




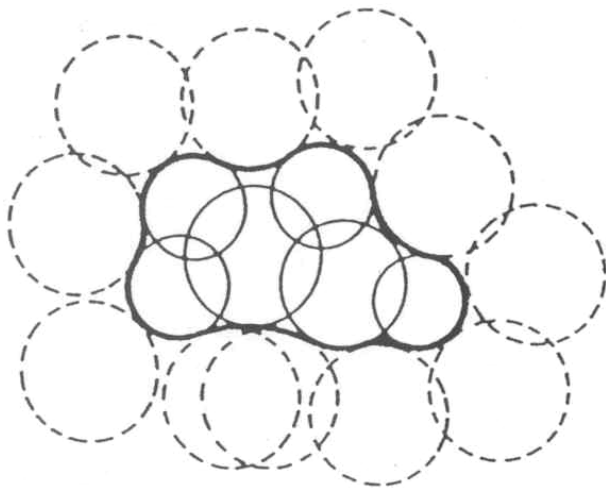
**Figure 3: Cross – sectional view of (a) the van der Waals surface, (b) the solvent accessible surface using the center of the solvent molecule, and (c) the periphery of the solvent molecule.**



**(a)**



**(b)**



**(c)**

# Linearna energija solvatacije

- solvatokromni parametri:

$$\log S_w = a_1 + a_2V + a_3\Pi + a_4\beta + a_5(\text{MP}-25) \dots$$

**V** – molarni volumen, **a<sub>1</sub>**, **a<sub>2</sub>**, **a<sub>3</sub>** ... konst.

**Π** – merilo polarnosti

**B** – sposobnost spojine, da tvori H–vez

**MP** – temperatura tališča (°C)

Določanje teh vrednosti: v različnih topilih; e<sup>-</sup> donorski, akceptorski faktor, spektrofotometrično.

# Topnostni parameter

Van der Waalove sile med molekulami sledijo geometrijskemu pravilu za topilo in topljenec:

$$W_{12} = \sqrt{W_{11} W_{22}}$$

$$\text{Zato: } \ln \gamma_2 = [(w_{11})^{1/2} - (w_{22})^{1/2}]^2 \cdot \frac{V_2 \Phi_1^2}{RT} = (\delta_1 - \delta_2)^2 \cdot \frac{V_2 \Phi_1^2}{RT}$$

Določitev topnostnih parametrov ( $\sigma$ )

[ v prvi aproksimaciji:  $\Phi_1 \sim 1$  (razredčene razt.) ]

$\delta$  – izraža kohezijo med podobnimi molekulami; “podobno v podobnem”

### Izračun $\delta$ :

Iz entalpije uparjanja, notranjega pritiska, površinske napetosti idr.

$$-\log x_2 = \frac{\Delta H_f}{2,303RT} \cdot \left( \frac{T_0 - T}{T_0} \right) + \frac{V_2 \Phi_1^2}{2,303RT} (\delta_1 - \delta_2)^2$$

$$\delta = \left( \frac{\Delta H_v - RT}{V_1} \right)^{1/2} ; \text{ iz notranjega pritiska}$$

$$\left( \frac{dU}{dV} \right)_T - \text{notranji pritisk (intermolekularne interakcije - privlak, odboj)}$$

## Porazdelitveni koeficient in predvidevanje vodotopnosti

Ravnotežje:  $x_0 \gamma_0 = x_w \gamma_w \quad (a_0 = a_w)$

$$P = x_0/x_w = \gamma_w/\gamma_0$$

## ***Predpostavka:***

**Neelektroliti, šibki elektroliti (večina zdravilnih učinkovin) – idealno za raztapljanje v oktanolu:**

$$\gamma_0 = 1 \rightarrow \log \gamma_w \approx \log P_t$$

**Enačba za topnost:**

$$\log x_2 = -\frac{\Delta H_f}{2,303R} \cdot \left( \frac{T_m - T}{T_m T} \right) - \log \gamma_2$$

$$\log x_w = -\frac{\Delta S_f}{2,303RT} \cdot (T_m - 298,15K) - \log P - 0,94$$

$$T = 25^\circ\text{C} \quad -0,94 = \log \frac{n_0}{n_w} = \frac{6,35}{55,5}$$

$$\log S_w = -\frac{\Delta S_f}{2,303RT} \cdot (T_m - 298,15K) - \log P + 0,80$$

$$\log n_w(55,5) = 1,74$$

*Yalkowsky* – preizkus gornje enačbe:

$$\log S_w = -1,00 \log P - 1,11 \frac{\Delta S_f (T_m - 298,15)}{2,303RT} + 0,54$$

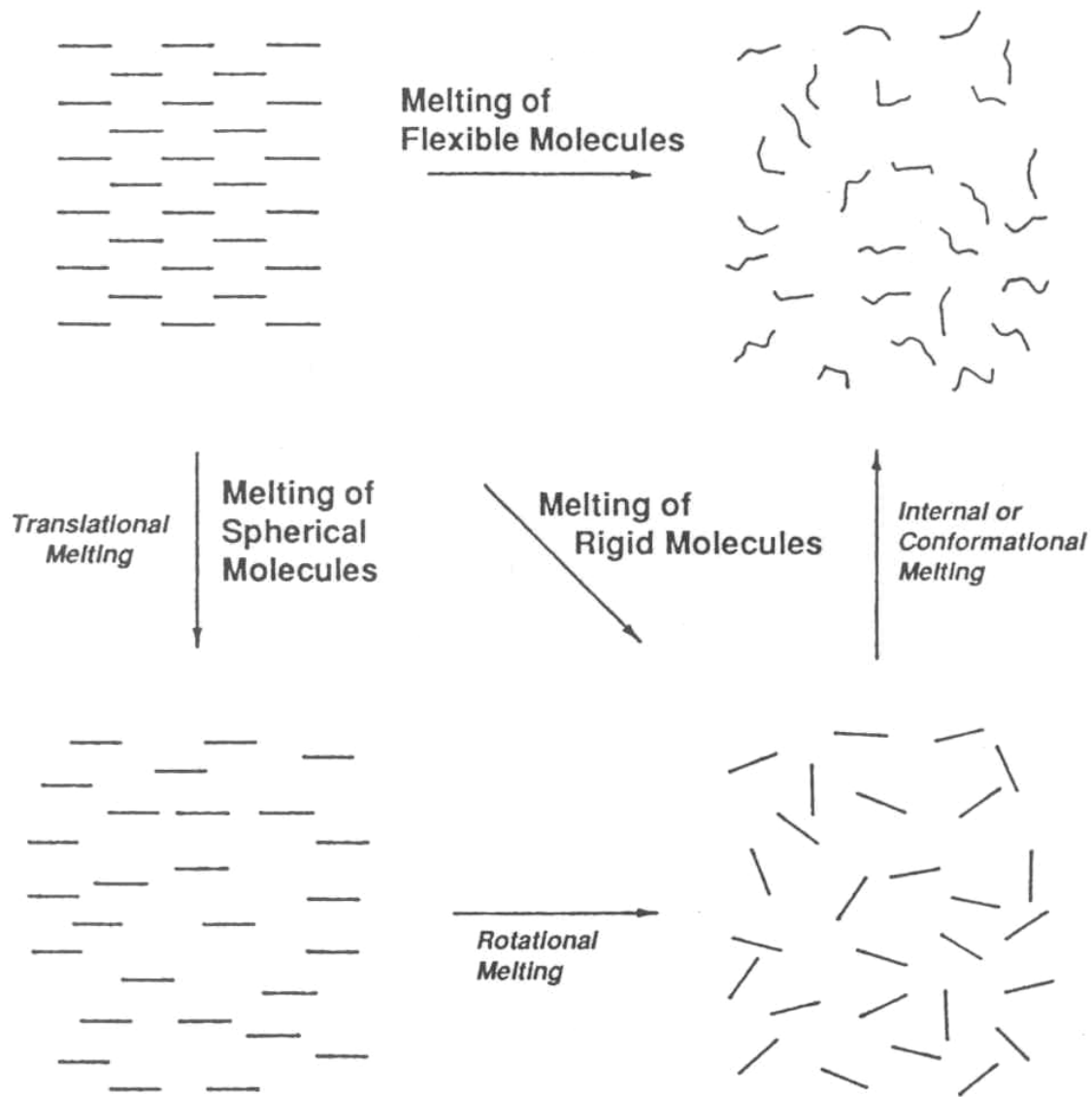
$$n = 167, R = 0,994$$

Toge molekule:  $\Delta S_f = 56,7 \text{ J/molK}$  (geometrijska entropija)

$$\log S_w = -1,05 \log P - 0,012 MP + 0,87$$

MP – temperatura tališča v °C

**Figure 4: Entropy of fusion considerations for spherical, rigid and flexible molecules.**



**(1) The solubility of nonpolar and semipolar solutes in octanol is approximately equal to the ideal solubility,  $\gamma_0 = 1$ .**

**Because  $P = \gamma_w/\gamma_0$ , it follows that  $\log \gamma_w \approx \log P$ .**

**(2) The ideal solubility can be estimated from  $T_m$  and  $\Delta S_f$  of the solute.**

**(3) The  $\Delta S_f$  of the solute is constant for rigid molecules.**

**(4) The ratio  $S_0/S_w$  is equivalent to  $P$ , that is,  $S_w$  is equal to  $S_0$  divided by  $P$ .**

Table 1. Melting Temperatures ( $T_m$  in °C), Entropies of Fusion ( $\Delta S_f$  in J/Mol K), Activity Coefficients in Neat Water ( $\gamma_w$ ) and in Neat Octanol ( $\gamma_o$ ), and Logarithmic Values of Aqueous Solubilities

parameter	ACV	NACACV	OACACV	diACACV	DCV	NACDCV	OACDCV	diACDCV
$T_m$	255.0	217.0	242.0	204.0	189.0	181.0	135.0	134.0
$\Delta S_f$	57.7	109.9	96.9	99.3	91.4	121.0	104.6	104.0
$\gamma_w^a$	33.9	0.81	5.93	5.22	1.40	0.17	4.41	2.73
$\gamma_o^a$	252.1	11.8	96.0	26.9	14.7	4.75	12.7	23.1
$\log S_w^b$	-0.53	-2.37	-2.58	-2.16	-1.38	-1.91	-1.17	-0.70
$\log S_w^c$	-0.54	-0.37	-0.91	-0.69	-0.26	0.09	-0.11	0.36
$\log S_w^d$	-2.14	-1.92	-2.70	-2.14	-1.08	-0.86	-0.97	-0.73
$\log P^d$	-1.57	-1.30	-1.07	-0.85	-1.08	-1.33	-0.61	-1.05
$\log S_0/S_w^d$	-1.82	-2.10	-2.15	-1.66	-1.96	-2.40	-1.40	-1.90
$\log S_{ow}/S_{wo}^d$	-1.60	-1.45	-1.16	-0.96	-1.26	-1.54	-0.72	-1.12

<sup>a</sup> Activity coefficients ( $\gamma$ ) were calculated by the equation  $\gamma = (f_2/f_2^0)/S_2V_1$ , where  $f_2$  and  $f_2^0$  are the fugacities of the pure solid solute and of its subcooled liquid at the temperature of the solution, respectively,  $S_2$  is the molar solubility of the solute and  $V_1$  is the molar volume of the solvent.<sup>8</sup> <sup>b</sup> Calculated by eq 1 at  $T = 22$  °C. <sup>c</sup> Calculated by eq 2 at  $T = 22$  °C. <sup>d</sup> The logarithms of aqueous solubilities ( $\log S_w$ ), partition coefficients ( $\log P$ ), octanol/water solubility ratios ( $\log S_0/S_w$ ) and mutually saturated octanol/water solubility ratios ( $\log S_{ow}/S_{wo}$ ) for examined substances are also given ( $T = 22 \pm 0.1$  °C).<sup>8</sup>