

# Διαλυτότητα στο νερό και χημικοί δεσμοί

# 1

Από την αρχή είναι αναγκαίο να συζητηθούν μερικοί όροι σχετικοί με τις οργανικές ενώσεις.

Για τους σκοπούς μας, θα υποθέσουμε ότι ένα οργανικό μόριο θα διαλυθεί είτε στο νερό είτε σε ένα μη υδατικό, άπολο (ελαϊκό, διαλύτη), δηλαδή το οργανικό μόριο δεν θα παραμείνει αδιάλυτο στην ενδιάμεση φάση του υδατικού και του άπολου (ελαϊκού διαλύτη). Εάν ένα μόριο διαλύεται πλήρως ή μερικώς στο νερό, χαρακτηρίζεται ως υδρόφιλο ή ότι έχει υδρόφιλο χαρακτήρα. Η λέξη «υδρόφιλο» προέρχεται από το «ύδωρ» και το επίθετο «φίλος» που δείχνει την «αγάπη» ή την προσέλκυση μιας ουσίας προς το νερό. Μια ουσία που είναι υδρόφιλη μπορεί επίσης να αναφέρεται και με μια αρνητική έννοια, ως «λιπόφοβη», δηλαδή που φοβάται, δεν είναι φιλική προς το λίπος και συνεπώς δεν διαλύεται σε αυτό, αφού είναι «φιλική» και «ελκύει» το νερό.

Εάν ένα οργανικό μόριο διαλύεται πλήρως ή εν μέρει σε ένα μη υδατικό ή άπολο μέσο, το μόριο έχει λιπόφιλο ή υδρόφοβο χαρακτήρα. Οι όροι «λιπόφιλο» και «υδρόφοβο» είναι δηλαδή συνώνυμοι και μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά.

Υδρόφιλο: «φιλικό» με το νερό, διαλύεται στο νερό

Λιπόφιλο: «φιλικό» προς το λάδι (έλαιο, διαλύεται σε διαλύτες ελαϊκής φύσης, άπολους)

Λιπόφοβο: «φοβάται» τον άπολο διαλύτη, διαλύεται στο νερό

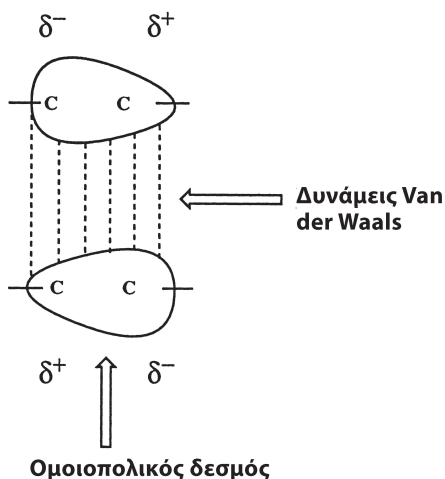
Υδρόφοβο: «φοβάται» τον υδατικό διαλύτη, διαλύεται σε διαλύτη ελαϊκής φύσης

Η υδατοδιαλυτότητα και η λιποδιαλυτότητα είναι ουσιώδεις παράμετροι για ένα φάρμακο. Ένα φάρμακο για να εγκαταλείψει τον γαστρεντερικό (GI) σωλήνα θα πρέπει να περάσει μέσα από τη λιπιδική μεμβράνη του γαστρεντερικού σωλήνα. Το φάρμακο στη συνέχεια θα εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος, που αποτελείται κυρίως από νερό. Το φάρμακο στη συνέχεια μπορεί να κατανεμηθεί σε ολόκληρο το σώμα φθάνοντας τελικά στα κύτταρα-στόχους πάνω ή μέσα στα οποία αναμένεται να δράσει. Για να εισέλθει στο κύτταρο το φάρμακο πρέπει και πάλι να διεισδύσει μέσα από μια λιπιδική μεμβράνη και να εισέλθει στο υδατικό ενδοκυττάριο υγρό ή κυτταρόλυμα. Όταν το φάρμακο θα εγκαταλείψει το σώμα, θα πρέπει πάλι να περάσει από παρόμοιες μεμβράνες και υγρά για να καταλήξει μέσω των νεφρών στο υδατικό περιβάλλον των ούρων ή μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα στα χολικά υγρά. Έτσι, θα πρέπει να αναγνωριστεί ότι η υδατοδιαλυτότητα και η λιποδιαλυτότητα των φαρμάκων είναι ουσιαστικοί παράγοντες για τη δράση τους.

Για να προβλεφθεί κατά πόσον μια χημική ένωση θα διαλυθεί στο νερό ή σε έναν διαλύτη ελαϊκής φύσης, πρέπει να προσδιοριστεί εάν το μόριο και οι λειτουργικές ομάδες που φέρει μπορούν να συνδεθούν με το νερό ή με τα μόρια του διαλύτη ελαϊκής φύσης. **ΑΥΤΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΛΕΙΔΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ.** Εάν ένα μόριο μέσω των λειτουργικών του ομάδων μπορεί να ελκύει μόρια νερού και να σχηματίζει δεσμούς μαζί τους, τότε μπορεί να διαθέτει κάποιου βαθμού υδατοδιαλυτότητα. Αν, από την άλλη, ένα μόριο δεν μπορεί να σχηματίσει δεσμούς με το νερό, αλλά αντιθέτως σχηματίζει δεσμούς με μόρια ενός άπολου διαλύτη, τότε θα είναι αδιάλυτο στο νερό και θα είναι λιποδιαλυτό. Στόχος μας, συνεπώς, είναι να καθοριστεί σε ποιον βαθμό ένα μόριο μπορεί ή δεν μπορεί να σχηματίσει δεσμούς με το νερό. Για να γίνει αυτό, θα πρέπει να καθορίσουμε τα είδη των διαμοριακών δεσμών που μπορεί να προκύψουν μεταξύ των μορίων. Ποια είναι τα είδη των διαμοριακών δεσμών;

## ΔΥΜΑΜΕΙΣ VAN DER WAALS

Ο πιο αδύναμος τύπος αλληλεπίδρασης (έλξης) στη φύση είναι ηλεκτροστατικής φύσης και είναι γνωστός ως «δυνάμεις Van der Waals». Αυτό το είδος της έλξης πραγματοποιείται μεταξύ του μη πολικού τμήματος δύο μορίων και είναι αποτέλεσμα της επαγόμενης πόλωσης των ηλεκτρονιακών νεφών που αποτελούν τους ομοιοπολικούς δεσμούς (Σχήμα 1-1). Αυτές οι δυνάμεις αναφέρονται επίσης ως δυνάμεις έλξης επαγόμενου διπόλου - επαγόμενου διπόλου. Εκτός του ότι αυτού του τύπου οι δυνάμεις είναι αδύναμες, εξαρτώνται επίσης και από τη θερμοκρασία. Έχουν υψηλή σημασία σε χαμηλές θερμοκρασίες και χαμηλή σημασία σε υψηλές θερμοκρασίες. Οι έλξεις αυτές συμβαίνουν μόνο σε μικρή απόσταση, απαιτώντας έτσι μια «σφιχτή» συσκευασία των μορίων. Στερικοί παράγοντες, όπως η μοριακή διακλάδωση, επηρεάζουν έντονα τις δυνάμεις Van der Waals. Αυτό το είδος των

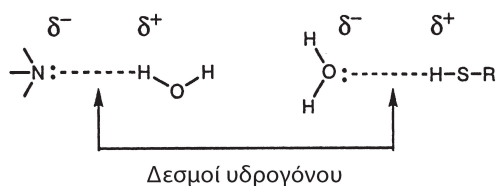


**ΣΧΗΜΑ 1-1.** Δυνάμεις Van der Waals, αποτέλεσμα της επαγόμενης πόλωσης του ηλεκτρονιακού νέφους του ομοιοπολικού δεσμού.

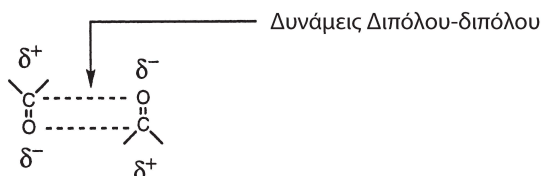
χημικών δυνάμεων είναι πιο διαδεδομένο στο υδρογονανθρακικό τμήμα των οργανικών μορίων (αλειφατικά, αλκένια, αρωματικά συστήματα). Οι δυνάμεις Van der Waals υπολογίζονται περίπου σε 0,5 kcal έως 1,0 kcal/mole για κάθε άτομο που εμπλέκεται. Οι δυνάμεις Van der Waals υπάρχουν σε λιπόφιλους διαλύτες, αλλά έχουν μικρή σημασία στο νερό.

## ΔΥΝΑΜΕΙΣ ΔΙΠΟΛΟΥ-ΔΙΠΟΛΟΥ (ΔΕΣΜΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΟΥ)

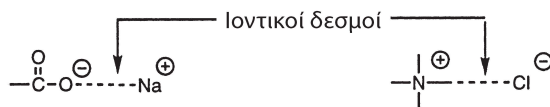
Μια σημαντική και ισχυρότερη μορφή χημικού δεσμού είναι ο δεσμός διπόλου-διπόλου, συγκεκριμένο παράδειγμα του οποίου είναι ο δεσμός υδρογόνου (Σχήμα 1-2). Το δίπολο προκύπτει από την άνιση κατανομή ενός ζεύγους ηλεκτρονίων τα οποία σχηματίζουν έναν ομοιοπολικό δεσμό. Αυτό συμβαίνει όταν τα δύο άτομα που σχηματίζουν τον ομοιοπολικό δεσμό διαφέρουν σημαντικά σε ηλεκτραρνητικότητα. Σε αυτό το σημείο του μορίου αναπτύσσεται μερικώς ένας ιοντικός χαρακτήρας, ο οποίος και οδηγεί σε ένα μόνιμο δίπολο, με την ένωση να περιγράφεται ως πολική ένωση. Η έλξη διπόλου-διπόλου μεταξύ δύο πολικών μορίων προκύπτει από το αρνητικό άκρο ενός διπόλου που έλκεται ηλεκτροστατικά προς το θετικό άκρο του δεύτερου διπόλου. Ο δεσμός υδρογόνου μπορεί να προκύψει όταν τουλάχιστον ένα δίπολο περιέχει ένα ηλεκτροθετικό υδρογόνο (π.χ., ένα υδρογόνο ομοιοπολικά συνδεδεμένο με ένα ηλεκτραρνητικό άτομο, όπως οξυγόνο, θείο, άζωτο ή σελήνιο), το οποίο με τη σειρά του έλκεται σε μια περιοχή υψηλής πυκνότητας ηλεκτρονίων. Άτομα με υψηλές πυκνότητες ηλεκτρονίων είναι εκείνα με μη δεσμικά ζεύγη ηλεκτρονίων, όπως το άζωτο της αμίνης, το οξυγόνο του αιθέρα ή της αλκοόλης και το θείο του θειοαιθέρα ή της θειόλης. Ενώ ο δεσμός υδρογόνου είναι ένα παράδειγμα δυνάμεων διπόλου-διπόλου, δεν είναι όλοι οι δεσμοί διπόλου-διπόλου δεσμοί υδρογόνου (Σχήμα 1-3). Το νερό, ένας σημαντικός διαλύτης στη Φαρμακευτική, είναι ένα καλό παράδειγμα ενός διαλύτη που σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου. Η ικανότητα του νερού να σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου εξηγεί το



**ΣΧΗΜΑ 1-2.** Δεσμός υδρογόνου ανάμεσα σε μια αμίνη και το νερό και μια θειόλη και το νερό.



**ΣΧΗΜΑ 1-3.** Δυνάμεις διπόλου-διπόλου ανάμεσα σε δυο μόρια κετόνης.



**ΣΧΗΜΑ 1-4.** Ιοντικός δεσμός σε άλατα οργανικών ενώσεων.

απροσδόκητα υψηλό σημείο βρασμού του νερού, καθώς και τις χαρακτηριστικές διαλυτικές του ιδιότητες. Ο δεσμός υδρογόνου εξαρτάται από τη θερμοκρασία και την απόσταση. Η ενέργεια των δεσμών υδρογόνου είναι 1,0–10,0 kcal/mole για κάθε αλληλεπίδραση.

## ΙΟΝΤΙΚΕΣ ΕΛΚΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΜΕΙΣ

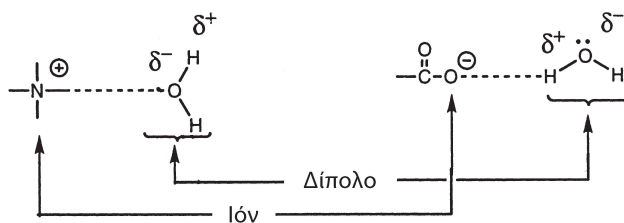
Ένας τρίτος τύπος δεσμού είναι ο ιοντικός, ο οποίος βρίσκεται αρκετά συχνά σε ανόργανα μόρια και στα άλατα των οργανικών μορίων. Ο ιοντικός δεσμός προκύπτει από την ηλεκτροστατική έλξη μεταξύ αντίθετων φορτίων, δηλαδή ενός αρνητικού και ενός θετικού ατόμου (Σχήμα 1-4). Ο ιοντικός δεσμός διαθέτει μια κάπως ισχυρότερη ελκτική δύναμη της τάξης των 5 kcal/mole ή περισσότερο και επηρεάζεται λιγότερο από τη θερμοκρασία και την απόσταση.

## ΔΥΝΑΜΕΙΣ ΙΟΝΤΟΣ-ΔΙΠΟΛΟΥ

Πιθανώς ένας από τα πιο σημαντικούς χημικούς δεσμούς που σχηματίζονται από τα οργανικά άλατα που διαλύονται στο νερό είναι οι δυνάμεις ιόντος-διπόλου (Σχήμα 1-5). Αυτός ο τύπος δεσμού εμφανίζεται μεταξύ ενός ιόντος, είτε κατιόντος είτε ανιόντος, και ενός διπόλου, όπως αυτός που υπάρχει στο νερό. Μπορούν να υπάρξουν οι παρακάτω δύο τύποι αλληλεπιδράσεων:

1. Ένα κατιόν να δεσμευθεί σε μια περιοχή υψηλής πυκνότητας ηλεκτρονίων σε ένα δίπολο (π.χ. το άτομο του οξυγόνου στο νερό).
2. Ένα ανιόν να δεσμευθεί στην περιοχή ενός διπόλου που είναι φτωχή σε ηλεκτρόνια (π.χ. το άτομο υδρογόνου στο νερό).

Οι δυνάμεις ιόντος-διπόλου είναι ένας ισχυρός τύπος έλξης, ο οποίος παραμένει ανεπηρέαστος από τη θερμοκρασία ή την απόσταση. Όταν μια οργανική ένωση



**ΣΧΗΜΑ 1-5.** Δυνάμεις ιόντος-διπόλου ενός αμινικού κατιόντος με το νερό και ενός καρβοξυλικού οξέος με το νερό.

με βασικές ιδιότητες (π.χ. μια αμίνη) προστίθεται σε ένα όξινο υδατικό μέσο ( $\text{pH}$  κάτω του 7,0), η ένωση μπορεί να σχηματίσει ένα ιοντικό άλας το οποίο, όταν διασταθεί, θα έχει ενισχυμένη διαλυτότητα στο νερό λόγω σχηματισμού δυνάμεων ιόντος-διπόλου. Παρομοίως, όταν μια οργανική ένωση με όξινες ιδιότητες (π.χ. καρβοξυλικά οξέα, φαινόλες, μη υποκατεστημένα ή μονοϋποκατεστημένα σουλφοναμίδια και μη υποκατεστημένα αμίδια) προστεθεί σε ένα βασικό υδατικό μέσο ( $\text{pH} > 7.0$ ), η ένωση μπορεί να σχηματίσει ένα ιοντικό άλας το οποίο, όταν διασταθεί, θα έχει ενισχυμένη διαλυτότητα στο νερό λόγω σχηματισμού δυνάμεων ιόντος-διπόλου. Και τα δύο από αυτά τα παραδείγματα φαίνονται στο Σχήμα 1-5.

Το νερό είναι ένας σημαντικός διαλύτης, τόσο από φαρμακευτικής όσο και από βιολογικής άποψης. Ως εκ τούτου, όταν εξετάζουμε δομικά κάποιο φάρμακο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν αυτό θα διαλυθεί στο νερό. Για την πρόβλεψη της διαλυτότητας στο νερό πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη τον αριθμό και την ισχύ των υδρόφιλων ομάδων σε ένα μόριο έναντι της παρουσίας λιπόφιλων ομάδων. Εάν ένα μόριο έχει ένα μεγάλο αριθμό υδρόφιλων ομάδων, τότε, όταν αλληλεπιδράσει με το νερό μέσω σχηματισμού δεσμών υδρογόνου ή ανάπτυξης δυνάμεων ιόντων-διπόλου, θα πρέπει να αναμένεται ότι θα διαλυθεί στο νερό. Εάν ένα μόριο είναι φτωχό σε υδρόφιλες ομάδες, αλλά αντ' αυτών διαθέτει ένα λιπόφιλο τμήμα ικανό για σχηματισμό δυνάμεων Van der Waals, τότε το μόριο πιθανότατα θα διαλύεται σε ένα μη υδατικό ή λιπόφιλο μέσο.

Κατά την ανασκόπηση των οργανικών λειτουργικών ομάδων θα γίνει μια προσπάθεια για τον προσδιορισμό του λιπόφιλου ή υδρόφιλου χαρακτήρα της κάθε λειτουργικής ομάδας.

Γνωρίζοντας τον χαρακτήρα της κάθε λειτουργικής ομάδας η οποία βρίσκεται σε ένα φάρμακο, μπορούμε να κάνουμε μια «έξυπνη» πρόβλεψη της συνολικής διαλυτότητας του μορίου, σταθμίζοντας τη σημασία κάθε τύπου αλληλεπίδρασης. Αυτό το βιβλίο είναι οργανωμένο με τέτοιον τρόπο ώστε η κάθε λειτουργική ομάδα να συζητείται ξεχωριστά. Ωστόσο, όταν οι φοιτητές ασχολούνται με ένα φαρμακομόριο, συνήθως έχουν να κάνουν με ένα πολυλειτουργικό μόριο. Ο απώτερος στόχος είναι ο φοιτητής να είναι σε θέση να προβλέψει τη διαλυτότητα των φαρμάκων στο νερό, στο όξινο περιβάλλον και στο υδατικό περιβάλλον. Ως εκ τούτου, για να χρησιμοποιήσετε αυτό το βιβλίο σωστά και να προετοιμαστείτε να αντιμετωπίσετε ένα τυπικό σύνθετο μόριο, συνιστάται να διαβάσετε και ολόκληρο το κεφάλαιο 18 ύστερα από τη μελέτη της κάθε λειτουργικής ομάδας. Αυτό θα σας βοηθήσει να βάλετε κάθε λειτουργική ομάδα σε ένα πλαίσιο σε σχέση με πολυλειτουργικά μόρια.