На правах рукописи

Харитонова Анна Геннадьевна

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. СВЯЗЬ «СТРУКТУРА – СВОЙСТВО»

02.00.04 – физическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Самара – 2005

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский государственный университет»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор Буланова Анджела Владимировна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор Волощук Альберт Михайлович,

доктор химических наук, профессор Гаркушин Иван Кириллович

Ведущая организация: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Защита диссертации состоится «*11*» ноября 2005 г. в 16^{00} часов на заседании диссертационного совета ДМ 212.218.04 при Самарском государственном университете по адресу: 443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Самарского государственного университета.

Автореферат разослан «*10*» октября 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук — Бахметьева Л.М.

2006-4
18453

2141735

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы возрос интерес ученых к комбинаторной химии азотсодержащих гетероциклических соединений, так как на их основе созданы многие лекарственные препараты.

Основой комбинаторной химии является выявление взаимосвязи свойств соединений с их структурами. В настоящее время с этой целью широко используются количественные соотношения между строением, физико-химическими свойствами, а также биологической активностью соединения. Эти соотношения применяются для прогнозирования свойств веществ, направленного синтеза реагентов, материалов, лекарственных препаратов и др. Нахождение таких зависимостей необходимо для выявления параметров, ответственных за то или иное свойство вещества, за биологическое действие физиологически активных веществ.

Проведенное исследование посвящено разработке теоретических основ выявления связи между физико-химическими свойствами, строением, биологической активностью азотсодержащих гетероциклических соединений и их структурой, что позволит проводить целенаправленный синтез новых веществ на их основе.

Цели и задачи исследования. Целью настоящей работы являлось установление взаимосвязи между строением, физико-химическими свойствами и биологической активностью впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

– изучить способность впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола к взаимодействию с неполярным сорбентом и влияние на этот процесс различных факторов;

– рассчитать структурные и физико-химические характеристики исследуемых веществ;

– установить корреляционные зависимости между хроматографическим удерживанием, структурными и физико-химическими свойствами сорбатов;

– изучить адсорбцию некоторых азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты из водных растворов на активных углях с различной микропористой структурой;

– разработать теоретические модели взаимосвязи «структура – физико-химическое свойство – биологическая активность».

Научная новизна работы связана с исследованием впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола, обладающих потенциальной биологической активностью. Впервые получены данные по хроматографическому поведению этих соединений, установлена связь между величинами хроматографического удерживания в режиме обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 133

хроматографии (ОФ ВЭЖХ) с физико-химическими и структурными характеристиками. Оценено влияние природы и положения заместителей на закономерности хроматографического поведения исследуемых соединений. Спектрофотометрически изучена адсорбция некоторых веществ на активных углях с различной микропористой структурой. Впервые методом ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля измерены средние коэффициенты самодиффузии D_s в водных растворах гидразида 4-(1*H*-имидазол-1-илметил) бензойной кислоты и метилового эфира 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты в объеме и в адсорбированном состоянии.

Практическая значимость работы.

Полученные данные о влиянии природы и состава компонентов хроматографической системы на закономерности удерживания азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола позволят прогнозировать, оптимизировать хроматографическое разделение и идентификацию веществ. Данные могут использоваться в качестве справочного материала, а также для развития теоретических основ жидкостной хроматографии, ее применения в медико-биологических исследованиях. Результаты исследований позволят конструировать структуры лекарственных форм на основе азотсодержащих гетероциклических соединений с заданными биологически активными свойствами.

На защиту выносятся следующие положения:

– результаты исследования сорбционных свойств впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола в условиях ОФ ВЭЖХ;

– корреляционные зависимости между величинами, характеризующими сорбционные свойства исследуемых азотсодержащих гетероциклических соединений, их физико-химическими и структурными параметрами, а также биологической активностью;

– результаты исследования адсорбции некоторых азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты из водных растворов на активных углях.

Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертационной работы доложены на 3th Intern. Symposium on Separations in BioSciences SBS 2003 (Москва, 2003 г.); XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.); Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (Сургут, 2003); Всероссийском симпозиуме «Хроматография и хроматографические приборы» (Москва, 2004 г.); XI Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем» (Яльчик, 2004 г.); X Всероссийском симпозиуме «Актуальные проблемы теории адсорбции, пористости и адсорбционной селективности» (Москва, 2005 г.); Международной конференции, посвященной 60-летию создания института физической химии РАН «Физико-химические основы новейших технологий XXI века» (Москва, 2005 г.); XV Международной конференции по химической термодинамике в России; Всероссийской

конференции «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии» (Самара, 2005 г.); I-м Международном форуме (6-й Международной конференции) «Актуальные проблемы современной науки» (Самара, 2005 г.). Материалы диссертации опубликованы в 17 научных публикациях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав, в которых представлены результаты теоретических и экспериментальных исследований, выводов, списка использованных литературных источников и приложения.

Материал диссертации изложен на 140 страницах, содержит 19 таблиц, 19 рисунков, список использованных источников из 231 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснованы актуальность и практическая значимость исследования, сформулированы цель и задачи, представлены основные научные результаты и положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой обзор литературы и состоит из трех частей. В п. 1.1 обсуждается проблема установления взаимосвязи «структура – свойство», «структура – активность». Указаны методы и подходы, широко используемые в настоящее время в решении указанной проблемы. Описаны структурные дескрипторы (топологические индексы), их достоинства и недостатки, а также их применение в прогнозировании ряда свойств. В п. 1.2 отмечены основные направления использования жидкостной хроматографии в анализе биологически активных веществ. Показана роль хроматографических методов в решении проблемы количественных соотношений «структура – свойство». Проанализирована связь хроматографического удерживания с физико-химическими параметрами. Здесь также представлены сведения по исследованию хроматографического поведения азотсодержащих гетероциклических соединений. В качестве физико-химического метода исследования в п. 1.3 рассмотрен процесс адсорбции веществ из водных растворов на активных углях. Проанализированы данные, используемые для описания адсорбционного равновесия. На основе обзора литературы сформулирована цель настоящего исследования.

Вторая глава включает описание объектов и методов исследования, а также методики проведенных экспериментов. Представлены алгоритмы расчетов топологических индексов, физико-химических параметров.

В настоящей работе объектами исследования были впервые синтезированные азотсодержащие гетероциклические соединения:

I. Производные бензойной кислоты:

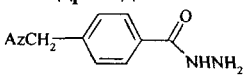
1. 1*H*-азол-1-илметилбензоилгидразоны ароматических альдегидов

Az – Im, пара, R1, R2 C_6H_5, H, 4-HO-C_6H_4, H, 2-HO-C_6H_4, H, 3-HO-C_6H_4, H, 4-HO-3-CH_3O-C_6H_3, H; $(CH_3)_2N$-C_6H_4, H; 4-CH_3O-C_6H_4, H

Az – Im, орто, R1, R2· 4-HO-3-CH_3O-C_6H_3, H; 4-CH_3O-3-HO-C_6H_3, H; 2-HO-C_6H_4, H; 4-HO-C_6H_4, H; Ph, H; 4-CH_3O-C_6H_4, H

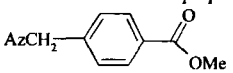
Az – Tr, пара, R1, R2: 4-HO-3-CH_3O-C_6H_3, H; $(CH_3)_2N$-C_6H_4, H; 4-HO-C_6H_4, CH_3

2. Гидразиды 1*H*-азол-1-илметилбензойной кислоты



Az: Im, BzIm, Tr, BzTr

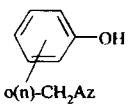
3. Метиловые эфиры 4-(1*H*-азол-1-илметил)бензойной кислоты



Az: Im, BzIm, Tr, BzTr

II. Производные фенола:

1*H*-азол-1-илметилфенолы



Az: Im, BzIm, Tr, BzTr, Im(2-CH_3), BzIm(2-CH_3), Im(4-Ph)

Для исследования хроматографических свойств соединений использовались жидкостные хроматографы: Милихром А-02 и Spectra System.

Для изучения влияния природы подвижной фазы на хроматографическое удерживание в качестве элюента использовали смесь ацетонитрил - вода в разных объемных соотношениях (5:95; 20:80; 30:70; 50:50; 70:30; 35:65; 65:35) и pH среды (1,5; 2,3; 6,5; 7,5; 8); сорбент – силикагель с привитыми октадецильными группами C_{18}.

Удерживание изученных веществ характеризовали величиной фактора удерживания (k_i) и относительным удерживанием ($r_{i/st}$):

$$k_i = (t_{Ri} - t_m)/t_m \quad (1),$$

где t_{Ri} – время удерживания исследуемого соединения (мин); t_m – время удерживания несорбирующегося вещества (мин) – нитрата калия.

$$r_{i/st} = k_i/k_{st} \quad (2),$$

где k_i и k_{st} – факторы удерживания исследуемого вещества и стандарта. В качестве стандартного вещества использовали бензол.

Для количественной оценки различий в термодинамических величинах удерживания исследуемых веществ определяли разности их дифференциальных мольных свободных энергий сорбции $(\delta(\Delta G_i)_{st})$ по формуле:

$$\delta(\Delta G_i)_{st} = -RTlnk_i/k_{st} = -RTln(r_{i/st}) \quad (3)$$

Величины $\delta(\Delta G_i)_{st}$ позволяют охарактеризовать вклад функциональных групп в удерживание и оценить изменение процесса сорбции с изменением структуры соединения.

Адсорбцию органических соединений из водных растворов на активных углях (АУ) типа ФАС-1 и ФАС-3 изучали спектрофотометрически при температуре 298 К.

Расчет избыточной (гиббсовской) адсорбции a (моль/г) компонента i проводили по соотношению:

$$a = \frac{(c_i^0 - c_i)V}{10^{-3} m_s} \quad (4),$$

где m_S – масса адсорбента (г), V – объем раствора (мл), c_i^0 и c_i – соответственно концентрации (ммоль/л) исходного и равновесного растворов.

Трансляционную подвижность молекул в объемном растворе и при адсорбции раствора в активных углях определяли методом ядерного магнитного резонанса с импульсным градиентом магнитного поля. Коэффициенты самодиффузии (КСД) в активных углях измеряли на ЯМР-спектрометре после достижения равновесного значения адсорбции и удаления избытка раствора с поверхности гранул активного угля. Образцы АУ помещали в измерительные ампулы, которые запаивали перед измерениями. Растворы исследуемых веществ в воде анализировали отдельно. Была использована наиболее распространенная последовательность импульсов стимулированного эха - (90°–τ_1–90°–τ_2–90°–τ_1–эхо)-эхо. Частота резонанса протонов составляла 60 МГц. Значения коэффициентов самодиффузии определяли через фиксированные промежутки времени по падению амплитуды спинового эха (диффузионное затухание (ДЗ)), вызванного диффузией молекул за t_d:

$$A(g^2) = A_0 exp(-(\gamma g \delta)^2 t_d D), \quad (5),$$

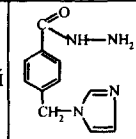
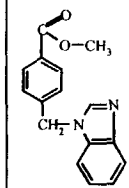
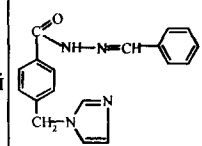
где $A_0 = \exp[(-(2\tau_2/T_2)-(\tau_1/T_1)]$ – амплитуда спинового эха в отсутствие градиентного импульса; T_1 и T_2 – времена спин-решеточной и спин-спиновой релаксации, соответственно; τ_1 – интервал времени между первым и вторым, τ_2 – интервал между первым и третьим радиочастотными импульсами в методике «стимулированного эха»; γ – гиромагнитное отношение резонирующих ядер; δ – длительность градиентного импульса с амплитудой g; t_d – время диффузии; D – величина КСД.

Квантово-химические расчеты осуществляли с использованием программы «*HyperChem Professional 7*» в рамках метода PM3 с полной оптимизацией геометрии молекул. Использование этого метода обусловлено необходимостью получения с наименьшими затратами требуемых характеристик в одном приближении, что делает возможным их количественное сопоставление. В случае использования неэмпирических расчетов для получения адекватного результата потребовались бы разные базисные наборы, что сделало бы невозможным корректное сопоставление характеристик. В работе были рассчитаны значения молекулярного объема с учетом ван-дер-ваальсовых расстояний (V) и поверхности молекулы, доступной растворителю (Vas), поляризуемости (α), площади поверхности молекул (S), значения дипольных моментов (μ), молекулярной рефракции (RM), логарифма коэффициента распределения в системе н-октанол-вода (logP), а также некоторые пространственные параметры и энергетические характеристики.

С помощью компьютерной программы PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) выполнено тестирование исследуемых соединений на наличие биологической активности. В таблице 1

приведена часть прогнозируемого спектра биологической активности для некоторых анализируемых веществ.

Таблица 1. Оценка биологической активности некоторых исследуемых соединений по компьютерной программе PASS C&T

Название соединения	Структурная формула	Вид биологической активности (Pa>Pi)	Pa	Pi	Pa>Pi
Гидразид 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты		*Антагонист тромбоксана B2* *Противобактериальный* *Противотуберкулезный*	0,805 0,709 0,688	0,005 0,005 0,005	114
Метиловый эфир 4-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)-бензойной кислоты		*Аритмогенный* *Лечение рестеноза* *Нейропротекторый* *Антагонист тромбоксана B2* *Ингибитор процесса проницаемости мембраны*	0,829 0,681 0,671 0,629 0,646	0,037 0,008 0,067 0,010 0,043	211
Фенилметилен-гидразид 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты		*Антагонист тромбоксана B2* *Противогрибковый* *Противотуберкулезный* *антидиарейный* *Сосудорасширяющее действие*	0,684 0,634 0,628 0,632 0,605	0,007 0,007 0,006 0,030 0,007	96

В **третьей главе** приводятся результаты исследования хроматографического поведения азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола в условиях ОФ ВЭЖХ. Проанализировано влияние природы заместителей и элюента на характер удерживания.

В условиях ОФ ВЭЖХ отчетливо проявляется зависимость удерживания сорбата от его способности вступать в неспецифические межмолекулярные взаимодействия с сорбентом, а также специфические и неспецифические межмолекулярные взаимодействия с подвижной фазой.

Установлено, что с увеличением содержания воды в подвижной фазе происходит возрастание удерживания исследуемых веществ, что подтверждает вытеснительный характер сорбции в ОФ-варианте ВЭЖХ (табл.2).

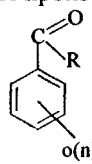
Экспериментально показано, что при содержании в элюенте 70% ацетонитрила сорбаты быстро элюируются из колонки, и такая хроматографическая система обладает очень низкой селективностью к рассмотренным соединениям. Увеличение концентрации воды приводит к возрастанию характеристик удерживания.

Таблица 2. Изменение параметров удерживания в зависимости от состава подвижной фазы CH_3CN : H_2O (pH≈2,3)

Название соединения	50:50 (объем)		30:70 (объем)		20:80 (объем)	
	t_R, мин	k	t_R, мин	k	t_R, мин	k
Гидразид 4-(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)бензойной кислоты	0,93	0,19	1,65	1,14	4,61	4,98
Метиловый эфир 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты	1,00	0,30	1,70	1,21	3,69	3,79
Метиловый эфир 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)бензойной кислоты	1,46	0,83	3,41	3,42	8,32	9,81
Метиловый эфир 4-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)-бензойной кислоты	1,23	0,60	3,61	3,68	10,94	13,21
3-Гидрокси-4-метоксифенилметилиден-гидразид 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)-бензойной кислоты	1,30	0,69	1,53	0,99	3,49	3,53
4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензоил-гидразон 4-нитробензальдегида	–	–	3,43	3,46	10,15	12,18
4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенол	0,90	0,17	1,03	0,34	1,56	1,03
2-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенол	1,00	0,30	1,38	0,79	1,93	1,51

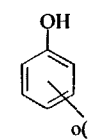
Для понимания и оценки влияния заместителей на хроматографическое поведение исследуемых соединений использовали метод структурной аналогии. Условно структурные формулы можно представить в виде двух подструктурных фрагментов:

I. Для производных бензойной кислоты



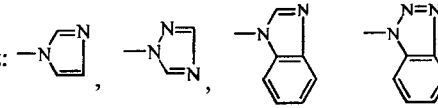
(а)

II. Для производных фенола



(б)

где R – заместители; Az:

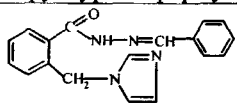
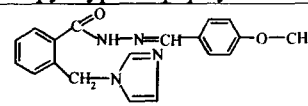
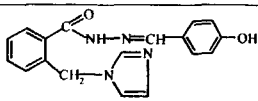
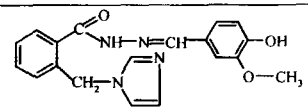


Экспериментально установлено и подтверждено квантово-химическими расчетами, что хроматографическое удерживание определяется основностью атома азота гетероцикла, изменением электронной плотности на карбонильных и гидроксильных группах, степенью их экранирования, вкладом других заместителей, которые также могут оказывать воздействие на взаимодействие с сорбентом и элюентом.

Анализ полученных данных показал, что введение в молекулу гидрофобных фрагментов, таких как атомы галогенов, ароматические кольца, алкильные группы, увеличивает удерживание соединений.

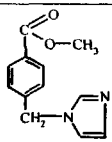
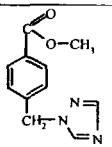
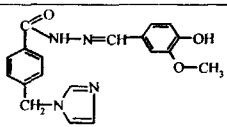
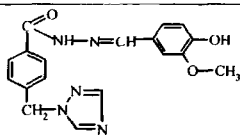
Усиление специфического межмолекулярного взаимодействия молекул 1*H*-азол-1-илметилбензоилгидразонов ароматических альдегидов с составляющими элюент полярными молекулами наблюдается с введением метоксильной и гидроксильной групп, что является вполне закономерным.

Таблица 3. Изменение значений факторов удерживания с введением полярных групп /п.ф. $CH_3CN : H_2O$ (20:80)/

Структурная формула	k (pH≈7,5)	Структурная формула	k (pH≈7,5)
	10,12		5,38
	2,52		3,34

Увеличение количества атомов азота в гетероцикле значительно изменяет свойства соединения и приводит к росту величины фактора удерживания (табл. 4).

Таблица 4. Изменение значений факторов удерживания с увеличением числа атомов азота в составе гетероцикла

Структурная формула	$CH_3CN : H_2O$ (5:95), pH≈6,5	$CH_3CN : H_2O$ (20:80), pH≈2,3
	k	k
	2,59	3,79
	3,08	9,81
	2,66	3,53
	2,92	4,83

Вероятно, с введением дополнительных атомов азота происходит перераспределение электронной плотности в гетероцикле и изменение кислотно-основных свойств соединений; при этом наблюдается понижение основности атома азота гетероцикла, что вызывает уменьшение энергии взаимодействия соединений с подвижной фазой и, как следствие, усиление взаимодействия с октадецильными группами силикагеля. Хроматограммы некоторых соединений представлены на Рис. 1, 2.

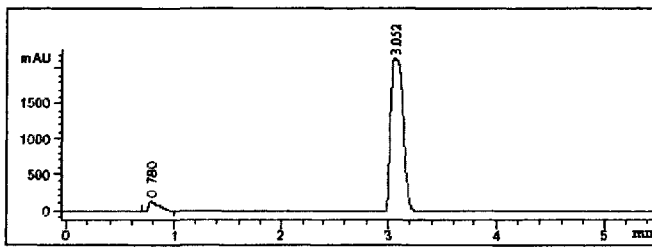


Рис.1. Хроматограмма 2-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола (условия эксперимента: сорбент – Betasil C_{18} (10 мкм); п.ф. CH_3CN : H_2O (5:95), pH≈6.5; скорость п.ф. 2,5 мл/мин).

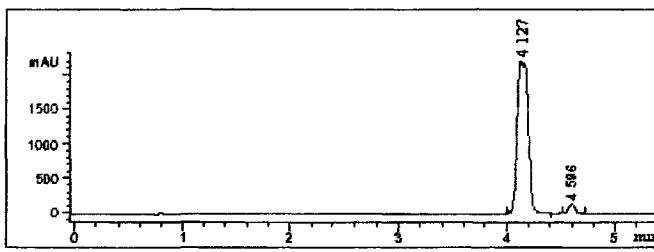
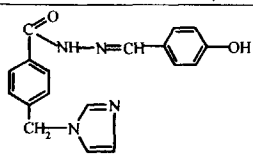
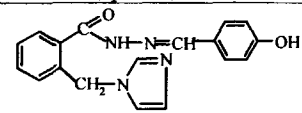
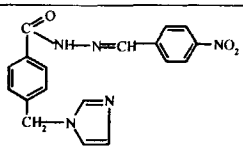
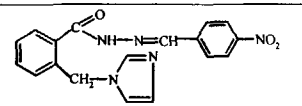
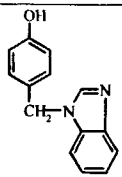
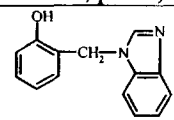
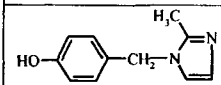
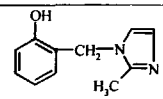


Рис.2. Хроматограмма 2-(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)фенола (условия эксперимента: сорбент – Betasil C_{18} (10 мкм); п.ф. CH_3CN : H_2O (5:95), pH≈6.5; скорость п.ф. 2,5 мл/мин).

Помимо природы заместителей, числа функциональных групп на характер удерживания также оказывают влияние более тонкие структурные различия – положение функциональных групп в молекуле. Установлено, что сорбаты несимметричного строения (*орто*-изомеры) вымываются медленнее, чем симметричные (*пара*-изомеры) (табл. 5).

По-видимому, в таком положении возникают стерические препятствия, затрудняющие специфическое межмолекулярное взаимодействие с подвижной фазой, что положительно влияет на сорбцию молекул; кроме того, у соединений с заместителями в *орто*-положении вероятность образования внутримолекулярной водородной связи выше по сравнению с *пара*-изомерами, в результате чего ослабляется специфическое межмолекулярное взаимодействие с водно-ацетонитрильным элюентом.

Таблица 5. Параметры удерживания структурных изомеров

Структурная формула	k	Структурная формула	k
ацетонитрил – вода 20:80%, pH≈1,5*			
	3,43		5,47
	8,73		13,04
ацетонитрил – вода 5:95%, pH≈6,5**			
	1,44		2,91
	1,66		2,12

Условия эксперимента: *жидкостный хроматограф Милихром А-02, стальная колонка Pronto SIL 120-5-C_{18}, скорость п.ф. 2 мл/мин;**жидкостный хроматограф Spectra System, стальная колонка (150 х 4,6) мм, сорбент - Betasil C_{18} (10 мкм), скорость п.ф. 2,5 мл/мин.

Наиболее полную картину влияния структуры на удерживание можно получить при рассмотрении корреляционных зависимостей между величинами, характеризующими строение, физико-химические параметры молекул исследуемых веществ и хроматографическое удерживание.

Для характеристики структуры соединений применяли топологические индексы молекулярной связанности Рандича шести порядков ($^0\chi$–$^5\chi$), индексы Винера (обычный и модифицированный), а также рассчитанные квантово-химическим методом в приближении полуэмпирического метода PM3 физико-химические и электронные параметры.

В работе, для близких по структуре соединений, построены корреляции между логарифмом фактора удерживания исследуемых сорбатов, индексами Винера и молекулярной связанности Рандича. Как показал анализ, хотя индексы связанности высоких порядков и обладают более высокой дискриминирующей способностью, но коррелируют хуже по сравнению с индексами низких порядков (с $^0\chi$ по $^2\chi$). Во многих случаях хорошая корреляция наблюдается при использовании индексов связанности второго порядка (r = 0,962 – 0,999) (рис. 3 и 4).

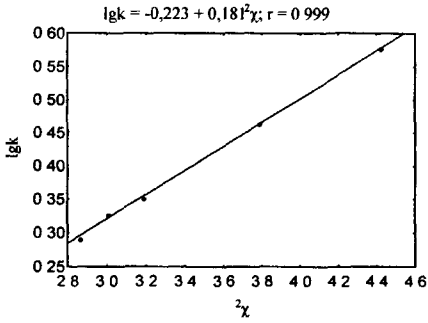


Рис. 3. Зависимость между фактором удерживания (CH_3CN:H_2O, 5:95; pH≈6,5) и индексом связанности второго порядка некоторых производных фенола.

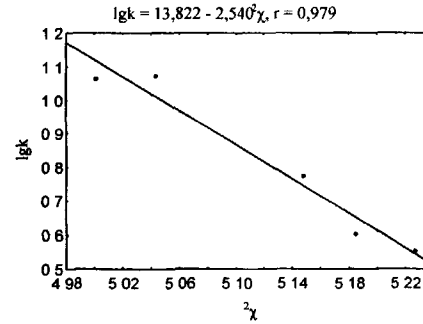


Рис. 4. Зависимость между фактором удерживания (CH_3CN:H_2O, 20:80; pH≈2,3) и индексом связанности второго порядка 1*H*-азол-1-илметилбензоилгидразонов ароматических альдегидов.

Аналогичные зависимости наблюдаются с индексом Винера, причем, в случае модифицированного индекса (W*) коэффициенты корреляции несколько выше. По-видимому, W* полнее характеризует структурные особенности молекул.

Наличие корреляции фактора удерживания с поляризуемостью, а также их молекулярной рефракцией подтверждает определяющую роль дисперсионных сил в удерживании веществ в условиях ОФ ВЭЖХ.

Низкие значения r (0,675 – 0,820) при построении корреляций удерживание – дипольный момент указывают на незначительный вклад ориентационных составляющих в удерживание веществ.

Проведенный корреляционный анализ показал, что одного независимого параметра недостаточно для того, чтобы количественно оценить удерживание с высокой точностью, поэтому использовали множественные корреляции, в основе которых комбинации нескольких топологических индексов с разным числом параметров. Рассматривали все возможные многопараметрические уравнения вида:

$$y = a_0 + \sum_{i=1}^{n} a_i x_i \qquad (6),$$

где y – параметр удерживания, a_0, a – коэффициенты, определяемые методом наименьших квадратов, x – структурные параметры.

Отмечено, с ростом числа параметров в корреляционном уравнении повышается его точность (табл. 6).

Таблица 6. Зависимости, полученные по уравнению (6) для групп исследуемых соединений, коэффициенты корреляции (r) и стандартное отклонение (s)

Группа соединений	Корреляционное уравнение	r	s
1*H*-азол-1-илметил-бензоилгидразоны ароматических альдегидов	$lgk_{(pH=2.3)} = 14{,}159–2{,}405^{2}\chi–0{,}298^{3}\chi$	0,983	0,064
	$lgk_{(pH=2.3)} = 16{,}007–0{,}755^{1}\chi–1{,}885^{2}\chi$	0,981	0,068
	$lgk_{(pH=2.3)} = 19{,}058–2{,}295^{4}\chi–9{,}744^{5}\chi$	0,997	0,029
1*H*-азол-1-илметил-фенолы	$lgk_{(pH=6.5)} = -0{,}607+0{,}508^{1}\chi–0{,}450^{2}\chi$	0,999	0,010
	$lgk_{(pH=6.5)} = -0{,}446+1.31^{4}\chi–1{,}239^{5}\chi$	0,999	0,001
Метиловые эфиры 4-(1*H*-азол-1-илметил)-бензойной кислоты	$lgk_{(pH=6.5)} = -0{,}06+0{,}259^{1}\chi–0{,}231^{2}\chi$	0,998	0,010
	$lgk_{(pH=6.5)} = -0{,}513+0{,}261^{1}\chi–0{,}396^{5}\chi$	0,994	0,021
	$lgk_{(pH=6.5)} = 0{,}363–1{,}625^{5}\chi+0{,}004W$	0,989	0,029
	$lgk_{(pH=6.5)} = 0{,}410–1{,}427^{5}\chi+0{,}002W^{*}$	0,998	0,011

Введение в многопараметрическое уравнение молекулярного объема позволяет повысить коэффициенты корреляции и понизить стандартное отклонение.

Таблица 7. Зависимости, полученные по уравнению (6) для групп исследуемых соединений, коэффициенты корреляции (r) и стандартное отклонение (s)

Группа соединений	Корреляционное уравнение	r	s
1*H*-азол-1-илметил-бензоилгидразоны ароматических альдегидов	$lgk_{(pH=2.3)} = 6{,}105+0{,}085V–4{,}939^{2}\chi–1{,}373^{3}\chi$	0,994	0,054
	$lgk_{(pH=2.3)} = 6{,}055+0{,}021V_{as}–5{,}432^{2}\chi+0{,}673^{3}\chi$	0,998	0,030
	$lgk_{(pH=2.3)} = 8{,}238+0{,}012V_{as}+0{,}594^{1}\chi–4{,}483^{2}\chi$	0,994	0,056
	$lgk_{(pH=2.3)} = -12{,}325+0{,}042V_{as}–4{,}429^{2}\chi–0{,}002W^{*}$	0,999	0,012
1*H*-азол-1-илметил-фенолы	$lgk_{(pH=6.5)} = -0{,}796+0{,}002V_{as}+0{,}002^{0}\chi$	0,999	0,001
	$lgk_{(pH=6.5)} = -0.793+0.002V_{as}+0.004^{2}\chi$	0,999	0,001
Метиловые эфиры 4-(1*H*-азол-1-илметил)-бензойной кислоты	$lgk_{(pH=6.5)} = 4{,}277–0{,}008V_{as}+0{,}002W^{*}$	0,999	0,007

В таких уравнениях молекулярный объем описывает размер молекулы сорбата, а индексы связанности отображают их структурные особенности. Среди дескрипторов молекулярной связанности $^{2}\chi$ обладают преимуществом по сравнению с другими факторами; их вклад в удерживание имеет превалирующий характер по сравнению с другими рассматриваемыми индексами.

В работе были выявлены корреляции топологических индексов, а также физико-химических параметров, включая хроматографическое удерживание, с наиболее вероятностными для рассматриваемых соединений видами биологической активности (рис. 5, 6) и оценено влияние различных заместителей на вероятность ее проявления. Коэффициенты некоторых из полученных уравнений вида $y(\text{Pa}) = a + bx$ представлены ниже.

Таблица 8. Параметры корреляционной зависимости вероятностной оценки (Pa) от структурных и физико-химических параметров исследуемых соединений

Корреляционный ряд	Вид активности	x	Коэффициенты уравнения		r
			a	b	
Гидразиды 1*H*-азол-1-илметилбензойной кислоты	Антидиарейный	$^{3}\chi$	0,589	-0,085	0,946
		logP	0,522	-0,125	0,971
	Антитромботический	logP	0,235	0,203	0,951
Метиловые эфиры 4-(1*H*-азол-1-илметил)бензойной кислоты	Противогрибковый	logP	1,016	-0,269	0,991
	Противоэпилептический	$lgk_{(pH=2\,3)}$	0,598	-0,139	0,998
		$lgk_{(pH=1\,5)}$	0,569	-0,097	0,999
2,(4)-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенол, 2,(4)-(1*H*-1,2,4 триазол-1-илметил)фенол	Сосудорасширяющее действие	$^{2}\chi$	-3,660	1,498	0,991
		$^{5}\chi$	-2,536	4,510	0,986
	Антагонист тромбоксана B2	S	-8,180	0,048	0,996
2,(4)-(1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенол, 2,(4)-(1*H*-1,2,3 бензотриазол-1-илметил)фенол	Ингибитор меланина	W	-3,474	0,011	0,967
	Антагонист тромбоксана B2	$^{2}\chi$	-5,125	1,502	0,997
		$^{5}\chi$	-2,207	2,155	0,994
		S	-4,871	0,024	0,977
		V	-6,699	0,035	0,981
		α	-6,614	0,266	0,947
	Противоэпилептический	$^{4}\chi$	8,283	-4,077	0,977
		S	15,279	-0,065	0,991
		logP	4,935	-1,734	0,999

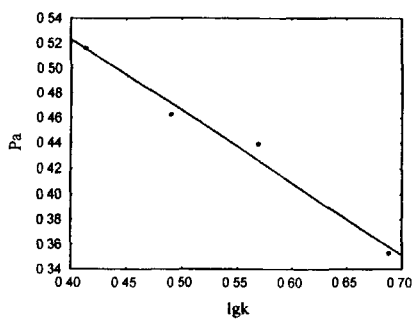


Рис. 5. Зависимость между логарифмом фактора удерживания (pH≈6.5) и противоэпилептической активностью для метиловых эфиров (1*H*-азол-1-илметил)бензойной кислоты.

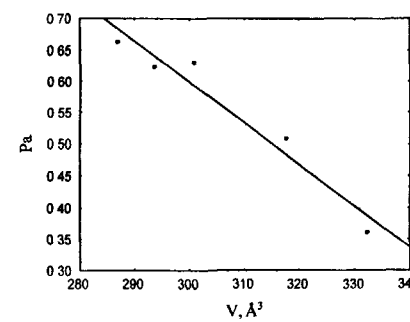


Рис. 6. Зависимость между вероятностью проявления активности против серповидно-клеточной анемии и молекулярным объемом для 1*H*-азол-1-илметилбензоилгидразонов ароматических альдегидов.

На основании анализа полученных уравнений можно сделать вывод о возможности их использования для оценки потенциальной биологической активности исследуемых соединений. Выявление структурных фрагментов и параметров, ответственных за определенный вид биологической активности позволяют прогнозировать механизм действия биологически активных веществ. Это является весьма перспективным, поскольку такие способы оценки позволяют избегать лишних затрат и могут использоваться при направленном синтезе веществ с заданными свойствами.

В **третьей главе** изучена адсорбция из водных растворов бензойной кислоты и ее производных, содержащих имидазольные гетероциклы – гидразида и метилового эфира 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты), а также фенола, являющегося основным структурным фрагментом ряда исследуемых соединений (азотсодержащих гетероциклических производных фенола), на двух активных углях с различной микропористой структурой (табл. 9). Для сравнения использованы данные по адсорбции из водных растворов имидазола и 1,2,4-триазола, которые также являются базовыми структурами азолидов.

Таблица 9. Параметры пористой структуры использованных активных углей, рассчитанные по изотермам адсорбции паров азота при 77 К

Тип АУ	Расчет по изотермам адсорбции азота							
	Уравнение Дубинина–Радушкевича				Уравнение Дубинина–Стекли			
	$S_{БЭТ}$,м^2/г	$S_{ме}$,м^2/г	W_0,см^3/г	x_0,нм	W_0,см^3/г	x_0,нм	δ,нм	$S'_{ме}$,м^2/г
ФАС-1	680	30	0.32	0.24	0.32	0.24	0.06	28
ФАС-3	2300 2100*	–	–	0.8*	–	–	–	360

* Определено сравнительным методом.

Изучение адсорбции анализируемых соединений, обладающих кислотными и основными свойствами, из растворов на активных углях позволяет определить вклад дисперсионных и электростатических взаимодействий в энергию адсорбции и получить информацию о механизме процесса. Такое исследование представляет не только теоретический, но и практический интерес, в связи с тем, что имидазольные и триазольные производные бензойной кислоты перспективны в качестве лекарственных препаратов. Исследование адсорбции таких веществ активными углями актуально с точки зрения решения проблемы выведения лекарств из организма человека.

Для определения сравнительных характеристик исследованных веществ использовались данные представленные в табл. 10.

Таблица 10. Физико-химические параметры исследованных соединений

Вещество	V, Å^3	$-E_{hydr}$, кДж/моль	MR, см^3/моль	α, Å^3	μ×10^{-30}, Кл м	logP
Бензойная кислота	110,93	28,76	32,82	12,99	7,53	1,75
Гидразид 4-(1Н-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты	199,41	65,15	61,56	23,84	10,56	1,06
Метиловый эфир 4-(1Н-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты	201,35	19,30	60,02	23,61	10,58	1,97
Фенол	92,89	37,51	27,75	11,07	3,81	1,76
Имидазол	66,44	35,46	20,01	7,60	12,90	–0,97
1,2,4-Триазол	61,23	47,81	18,40	6,89	9,95	–0,12

Экспериментально установлено, что адсорбция рассматриваемых органических соединений из водных растворов определяется, с одной стороны, размером молекул, а с другой стороны – энергией их гидратации; кроме того, на характер адсорбции также влияют химическая природа поверхности и размеры пор адсорбента.

Изотермы адсорбции исследованных веществ из водных растворов на активных углях ФАС-1 и ФАС-3 приведены на рис. 7 и 8. Нетрудно заметить, изотермы идут достаточно круто, что может свидетельствовать о преимущественном взаимодействии молекул исследуемых веществ с поверхностью активного угля.

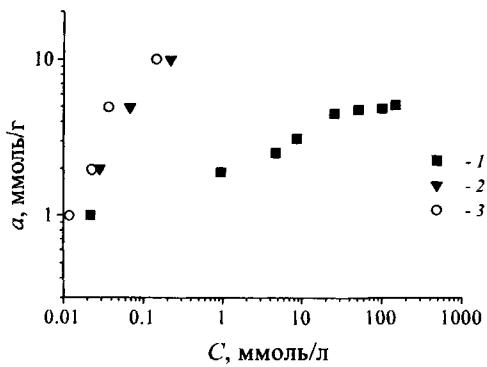


Рис. 7. Изотермы адсорбции фенола (*1*) и бензойной кислоты (*2*, *3*) из водных растворов на активных углях ФАС-1 (*1*, *2*) и ФАС-3 (*3*).

Как видно из рисунка 7, менее гидратированная молекула бензойной кислоты адсорбируется сильнее фенола уже в начальной области изотермы.

Введение в бензольное кольцо имидазольного заместителя значительно увеличивает размер молекулы и приводит к уменьшению величины адсорбции (рис. 8). По-видимому, это связано с тем, что в микропоры адсорбента проникает меньшее количество таких

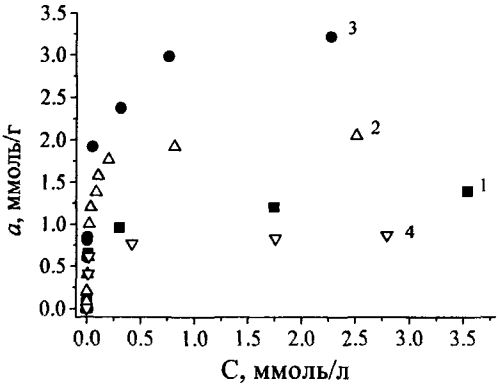


Рис. 8. Изотермы адсорбции метилового эфира (*1*, *3*) и гидразида имидазольного производного бензойной кислоты (*2*, *4*) на активных углях ФАС-1 (*1*, *4*) и ФАС-3 (*2*, *3*).

более крупных молекул.

Предельные значения адсорбции метилового эфира 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)-бензойной кислоты на ФАС-1 и ФАС-3 1,39 ммоль/г и 3 ммоль/г соответственно, что вполне согласуется с величинами адсорбционного объема микропор АУ.

Аналогичный характер имеют изотермы адсорбции гидразида 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты, однако значения предельной адсорбции несколько ниже (1,75 ммоль/г и 0,83 ммоль/г соответственно для углей ФАС-3 и ФАС-1), что связано с более высокой энергией гидратации этого соединения.

Установлено, что экспериментальные изотермы адсорбции хорошо описываются уравнением Дубинина-Радушкевича с показателем степени, равным 2.

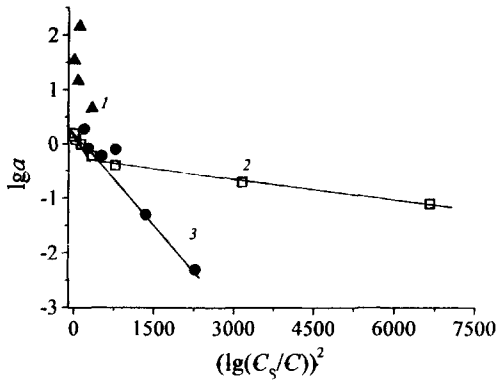


Рис. 9. Изотермы адсорбции из водных растворов бензойной кислоты (*1*) и ее производных – гидразида (*2*) и метилового эфира 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты (*3*) на активном угле ФАС-3 в координатах уравнения Дубинина–Радушкевича.

Как видно из рисунка 9, в случае бензойной кислоты отрезок, отсекаемый на оси ординат, значительно больше, чем для ее производных, что свидетельствует о большей адсорбции в микропорах. Вероятно, меньшие по размеру молекулы бензойной кислоты упакованы более плотно, чем молекулы ее производных, и, соответственно, вытесняют больше воды из порового пространства.

Наклон графических зависимостей производных бензойной кислоты указывает на их разную энергию адсорбции, причем для молекул эфирного производного бензойной кислоты

больше, чем молекул гидразида 4-(1*H*-имидазол-1-илметил) бензойной кислоты. Это объясняется меньшей энергией гидратации молекул эфира и, соответственно, их более сильным взаимодействием с адсорбентом.

Изучена кинетика адсорбции бензойной кислоты и ее азотсодержащих гетероциклических производных. Установлено, что адсорбция на угле ФАС-3 протекает быстрее, чем на ФАС-1, что связано с размерами микропор угля. По кинетическим кривым определены времена достижения половины значения предельной адсорбции $\tau_{0,5}$, использованные для расчета эффективных коэффициентов диффузии. Эффективные коэффициенты диффузии D_e для сферических гранул угля размером R рассчитаны по известному соотношению:

$$D_e = \frac{0{,}308R^2}{\pi^2 \tau_{0,5}} \qquad (7),$$

где R – радиус сферической гранулы, $\tau_{0,5}$ – время достижения половины значения равновесной адсорбции.

На активном угле ФАС-3 величины D_e больше, чем на ФАС-1, особенно в случае гидразида 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты. (Для гидразида измерения проведены при низкой концентрации раствора, 10 ммоль/л).

Методом ЯМР с импульсным градиентом магнитного поля измерены средние коэффициенты самодиффузии D_s в водных растворах гидразида и метилового эфира 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты в объеме и в адсорбированном состоянии. Выделить коэффициенты самодиффузии молекул исследуемых соединений в растворах не удалось, поэтому можно лишь отметить, что величины D_s слабо уменьшаются и становятся отличимыми от D_s объемной воды при увеличении концентрации до 0,3 ммоль/г (для гидразида бензойной кислоты) и 0,5 ммоль/г (метилового эфира бензойной кислоты). Значения D_s в объемных растворах в 2,5-3 раза меньше, чем в адсорбированном состоянии. Следует отметить, что значения D_s на 1-1,5 порядка выше, чем эффективные коэффициенты диффузии D_e, что объясняется вкладом более «быстрых» молекул воды в измеряемые величины D_s. В таблице 10 приведены измеренные значения D_e и интервалы значений D_s для различных равновесных концентраций растворов исследуемых соединений при адсорбции в активных углях.

Таблица 10. Значения эффективных коэффициентов диффузии и средних коэффициентов самодиффузии

АУ	Гидразид 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты		Метиловый эфир 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты	
	10^{11} D_e, м^2/с	10^{11} D_s, м^2/с	10^{11} D_e, м^2/с	10^{11} D_s, м^2/с
ФАС-1	6,8	0,75-1,5	45	0,8-0,9
ФАС-3	42	1,2-1,6	51	0,8-1,0

Таким образом, на основании исследования адсорбции из водных растворов фенола, бензойной кислоты и ее впервые синтезированных имидазольных производных на активных углях ФАС-1 и ФАС-3 показано, что

адсорбция определяется размерами молекул, энергией их гидратации, а также пористой структурой углей. Энергия адсорбции молекул изученных имидазольных производных бензойной кислоты тем больше, чем меньше энергия их гидратации. В случае активного угля с большим адсорбционным объемом величины предельной адсорбции молекул, обладающих относительно крупными молекулами близких размеров, увеличиваются.

ВЫВОДЫ

1. Изучена способность 44 впервые синтезированных азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты и фенола к взаимодействию с неполярным сорбентом методом ОФ ВЭЖХ. Показано, что смесь ацетонитрил – вода в соотношении 20:80% обеспечивает наибольшую сорбцию этих веществ на неполярной неподвижной фазе.
2. Оценено влияние природы заместителей, а также их положения на закономерности хроматографического поведения исследуемых соединений. Установлено, что хроматографическое удерживание определяется основностью атома азота гетероцикла, изменением электронной плотности на карбонильных и гидроксильных группах, степенью их экранирования, а также вкладом других заместителей, влияющих на взаимодействие с сорбентом и элюентом.
3. Установлена связь между величинами, характеризующими сорбционную емкость исследуемых азотсодержащих гетероциклических производных, измеренных в режиме ОФ ВЭЖХ, и их структурными характеристиками.
4. Предложены уравнения, связывающие фактор удерживания веществ с параметрами, характеризующими строение молекул. Показано, что корреляционные модели на основе многопараметрических уравнений (множественной линейной регрессии) более корректно описывают процессы, чем в случае двухпараметрических уравнений и могут быть полезны в прогнозировании различных свойств органических соединений.
5. Построены и проанализированы корреляции величин, характеризующих вероятность проявления биологической активности с параметрами, описывающими строение молекул и их физико-химическими характеристиками. Наилучшие корреляции получены при использовании индексов молекулярной связанности второго порядка.
6. Методом ЯМР – диффузометрии измерены средние коэффициенты самодиффузии (D_s) некоторых исследуемых веществ в водных растворах. Установлено, что величины D_s слабо уменьшаются и становятся различимыми от D_s объемной воды при увеличении концентрации этих веществ до 0,3 ммоль/г (для гидразида 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты) и 0,5 ммоль/г (для метилового эфира 4-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты). Значения D_s в объемных растворах в 2,5–3 раза меньше, чем в адсорбированном состоянии.
7. Изучена адсорбция некоторых соединений из водных растворов на активных углях типа ФАС различной степени активации. Обсуждено влияние

химического строения молекул адсорбтива и размеров пор активного угля на величину и характер адсорбции. Показано, что адсорбция рассматриваемых органических соединений из водных растворов определяется размером молекул и энергией их гидратации. Кроме того, на характер адсорбции также влияют химическая природа поверхности и размеры пор адсорбента.

Основные положения диссертационной работы отражены в следующих публикациях:

1. Харитонова А.Г., Буланова А.В. Взаимосвязь структурных и физико-химических параметров производных бензойной кислоты // Сорбционные и хроматографические процессы. 2004. Т. 4. Вып.3. С. 279-294. 16/10.
2. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Ро К.Х. Связь топологических характеристик с физико-химическими параметрами производных бензойной кислоты // Вестник СамГУ. Самара. 2005. № 2. С. 207-221. 15/8.
3. Харитонова А.Г., Красильникова О.К., Вартапетян Р.Ш., Буланова А. В. Адсорбция некоторых азотсодержащих соединений и производных бензола из водных растворов на активных углях // Коллоидный журнал. 2005. Т. 67. № 3. С. 416-420. 5/1,25.
4. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Ларионов О. Г., Осянин В.А. Исследование удерживания азотсодержащих гетероциклических соединений в условиях ВЭЖХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2005. Т.5. № 3. С. 289-295. 7/4.
5. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Ларионов О. Г. Взаимосвязь между структурой азотсодержащих гетероциклических соединений и величинами хроматографического удерживания // Сорбционные и хроматографические процессы. 2005. Т. 5. № 6. С. 111-121. 11/5.
6. Харитонова А.Г., Буланова А.В. Взаимосвязь структура – свойство производных бензойной кислоты // Тез. докл. XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Казань. 2003. Т. 2. С. 365. 1/0,9.
7. Kharitonova A.G., Bulanova A.V., Larionov O.G. Research of structure – property relations of some derivatives of benzoic acid // 3th Intern. Symposium on Separations in BioSciences – SBS 2003. Abstracts: Moscow. 2003. P. 404. 1/0,5.
8. Харитонова А.Г. Связь строения производных бензойной кислоты с их удерживанием // Тез. докл. Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века». Сургут. 2003. С. 185. 1/1.
9. Харитонова А.Г., Буланова А.В. Связь строения производных бензойной кислоты с их хроматографическим удерживанием // Тез. докл. Всероссийского симпозиума «Хроматография и хроматографические приборы». Москва. 2004. С. 63. 1/0,8.

10. Харитонова А.Г., Красильникова О.К., Буланова А.В., Вартапетян Р.Ш. Адсорбция производных бензойной кислоты из водных растворов на активных углях // Тез. докл. Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». Яльчик. 2004. С. 267. 1/0,3.

11. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Ларионов О.Г. Взаимосвязь структура – физико-химическое свойство азотсодержащих гетероциклических соединений // Тез. докл. Международной конференции, посвященной 60-летию создания института физической химии РАН «Физико-химические основы новейших технологий XXI века». Москва. 2005. С. 188. 1/0,8.

12. Харитонова А.Г., Красильникова О.К., Вартапетян Р.Ш., Буланова А.В. Равновесная адсорбция производных бензойной кислоты из водных растворов на активных углях // Тез. докл. X Всероссийского симпозиума «Актуальные проблемы теории адсорбции, пористости и адсорбционной селективности». Москва – Клязьма. 2005 С. 103. 1/0,25.

13. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Полякова Ю.Л., Комисарова Н. Закономерности удерживания производных фенола в условиях ОФ ВЭЖХ // Тез. докл. Всероссийской конференции «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии». Самара. 2005. С. 85. 1/0,7.

14. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Ларионов О.Г. Высокоэффективная жидкостная хроматография некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений // Тез. докл. Всероссийской конференции «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии». Самара. 2005. С. 62. 1/0,5.

15. Харитонова А.Г., Буланова А.В., Ларионов О.Г. Термодинамические характеристики процесса сорбции некоторых производных бензойной кислоты // Тез. докл. XV Международной конференции по химической термодинамике в России. Москва. 2005. С. 398. 1/0,8.

16. Комиссарова Н.В., Харитонова А.Г. Высокоэффективная жидкостная хроматография некоторых производных бензойной кислоты // Труды 1-го Международного форума (6-й Международн. конф.). «Актуальные проблемы современной науки». Ч.10. С. 21-23. 3/1,3.

17. Учаева С.В., Харитонова А.Г. Жидкостная хроматография биологически активных веществ на примере производных фенола // Труды 1-го Международного форума (6-й Международн. конф.). «Актуальные проблемы современной науки». Ч.10. С. 32-35. 3/1,2.

Подписано в печать 29 сентября 2005 г.
Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать оперативная.
Объем 1 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № 1203
443011 г. Самара, ул. Академика Павлова,1
Отпечатано УОП СамГУ

№18322

РНБ Русский фонд

2006-4
18453