



004614527

На правах рукописи

Н.В. Комиссарова

Комиссарова Наталья Валентиновна

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ СОРБЦИИ
ПРОИЗВОДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРОВ**

02.00.04 – физическая химия

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук**

- 2 ДЕК 2010

Самара – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Самарский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Буланова Анджела Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук

доктор химических наук, профессор

Буряк Алексей Константинович

Лобачев Анатолий Леонидович

Ведущая организация:

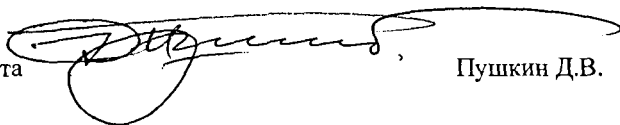
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Защита состоится «13» декабря 2010 г. в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д212.218.04 при ГОУ ВПО «Самарский государственный университет» по адресу: 443011, г. Самара, ул. Академика Павлова, 1, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Самарский государственный университет»

Автореферат разослан «9» ноября 2010 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Пушкин Д.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Азотсодержащие гетероциклические соединения, в частности азолы, применяются в фармации и медицине как вещества, обладающие широким спектром биологического действия. Кроме этого, они используются как селективные катализаторы многих реакций органического и микробиологического синтеза. Поиск новых соединений с программируемыми свойствами на основе гетероциклов является перспективным направлением в химии. Изучение физико-химических закономерностей сорбции веществ позволяет сделать заключение о влиянии структуры и природы заместителей соединения на его свойства, поэтому такие исследования актуальны. Наиболее подходящим методом изучения сорбции из жидких растворов является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

В ВЭЖХ существуют модели, описывающие сорбцию веществ из жидких растворов и связывающие параметры хроматографического удерживания с содержанием органического модификатора в растворителе, физико-химическими характеристиками сорбатов, природой заместителей. Исследования, касающиеся применимости этих моделей к изучаемым соединениям, актуальны, так как соответствие хроматографического поведения сорбатов их свойствам свидетельствуют о возможности прогнозирования сорбции из водно-органических растворов данного класса соединений.

В настоящее время в ВЭЖХ широко применяются методы регрессионного анализа, позволяющие связать параметры хроматографического удерживания с топологией молекул и их физико-химическими параметрами.

Целью исследования являлось: изучение физико-химических закономерностей сорбции 18 впервые синтезированных азолов из водно-органических растворов и исследование применимости к ним существующих моделей сорбции.

Для достижения поставленной цели, необходимо было решить следующие задачи:

- определить физико-химические параметры сорбции исследуемых азолов из водно-органических растворов;
- рассчитать физико-химические и топологические параметры изучаемых соединений;
- получить уравнения, связывающие сорбцию с физико-химическими и топологическими параметрами азолов, используя метод регрессионного анализа;
- исследовать применимость моделей сорбции к изучаемым азолам в системе сорбент – водно-органический раствор.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- изучены физико-химические закономерности сорбции исследуемых азолов из водно-органических растворов;
- определены физико-химические и топологические параметры изучаемых соединений;
- проведен регрессионный анализ и получены уравнения, связывающие

сорбцию с физико-химическими и топологическими параметрами азолов, используя метод регрессионного анализа;

- проведен сравнительный анализ применимости моделей сорбции к изучаемым азолам в системе сорбент – водно-органический раствор.

Практическая значимость работы заключается в том, что рассчитаны физико-химические параметры сорбции 18 впервые синтезированных азолов, пополнен банк данных по величинам сорбции азолов. Полученные результаты позволяют определить влияние на свойства изученных соединений строения, структуры и природы заместителей, вести направленный синтез соединений подобного класса с заданными фармакологическими свойствами. Это является важным при разработке новых лекарственных препаратов.

На защиту выносятся следующие положения:

- физико-химические параметры сорбции исследуемых соединений из водно-органических растворов;

- уравнения, связывающие сорбцию с физико-химическими и топологическими параметрами азолов;

- сравнительный анализ моделей сорбции для азолов в системе сорбент – водно-органический раствор.

Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертационной работы доложены на Всероссийской конференции «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии» (Самара, 2005 г.); 6-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки. Естественные науки. Хроматография и хроматографические приборы» (Самара, 2005 г.); International Congress on Analytical Sciences (ICAS – 2006) (Москва, 2006 г.); Аспирантских чтениях 2006 - Межвузовской конференции молодых ученых (Самара 2006 г.); X Международной конференции «Теоретические проблемы химии адсорбции, поверхности и хроматографии» (Москва, 2006 г.); 2-м Международном форуме (7 Международной конференции) «Актуальные проблемы современной науки. Естественные науки. Хроматография и хроматографические приборы» (Самара, 2006 г.); Всероссийском симпозиуме «Хроматография в химическом анализе и физико-химических исследованиях» (Москва, 2007 г.); XVI International Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT 2007, Suzdal); Всероссийском симпозиуме «Хроматография и хромато-масс-спектрометрия» (Москва, 2008 г.).

Материалы диссертации опубликованы в 14 научных публикациях.

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

Материал диссертации изложен на 126 страницах, содержит 47 таблиц, 57 рисунков, список использованных источников из 114 наименований.

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 четырех частей. В **п.1.1.** показана актуальность и практическая значимость проблемы синтеза новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Отмечены наиболее перспективные с фармакологической точки зрения классы химических соединений - азолы. В **п.1.2.** рассмотрены некоторые структурные особенности азолов и возможности их фармакологического применения. В **п.1.3.** обсуждается применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для изучения особенностей сорбции азолов из водно-органических растворов. В **п.1.4.** описан топологический подход, учитывающий структурные особенности молекул (индексы Рандича, Винера, Балабана, Кайера, Харари), квантово-химические методы расчета физико-химических свойств соединений. Рассмотрены модели сорбции, существующие в ВЭЖХ, связывающие параметры хромато-графического удерживания с природой растворителя, структурой сорбата и природой заместителей. На основании обзора литературы сформулирована цель исследования и его основные задачи.

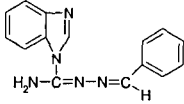
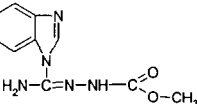
Вторая глава включает описание объектов и методов исследования, а также методики проведенных экспериментов.

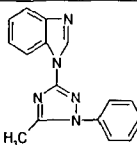
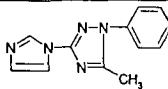
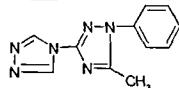
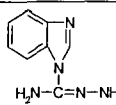
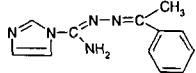
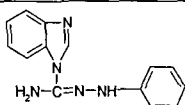
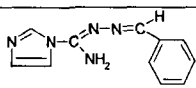
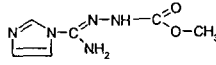
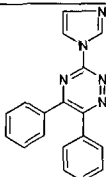
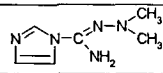
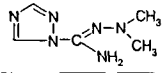
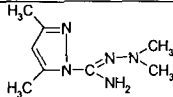
В настоящей работе объектами исследования служили 18 азолов, впервые синтезированных на кафедре органической, биоорганической и медицинской химии под руководством профессора Пурыгина П.П. Выражаем глубокую благодарность профессору Пурыгину П.П. за их предоставление для изучения.

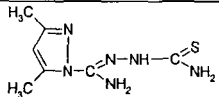
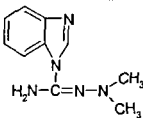
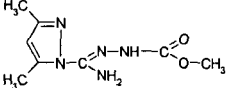
В таблице 1 представлены формулы и названия исследуемых азолов.

Таблица 1

Формулы и названия азолов

№ соединения	Формула соединения	Название соединения
I	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}-\text{H}$	N ¹ -бензилиден-1Н-бензимидазол-1-ил карбогидразонамид
II	 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$	N ¹ -карбометокси-1Н-бензимидазол-1-ил карбогидразонамид
III	 $\text{N}1-\text{карбометокси-1Н-1,2,4-триазол-1-ил карбогидразон-амид}$	N ¹ -карбометокси-1Н-1,2,4-триазол-1-ил карбогидразон-амид

IV		3-(1H-бензимидазол-1-ил)-5-метил-1-фенил-1H-1,2,4-триазол
V		3-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-1-фенил-1H-1,2,4-триазол
VI		3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-метил-1-фенил-1H-1,2,4-триазол
VII		1H-бензимидазол-1-карбогидразонамид
VIII		N1-(1-фенилэтилиден)-1H-имидазол-1-карбогидразонамид
IX		N1-фенил-1H-бензимидазол-1-карбогидразонамид
X		N1-бензилиден-1H-имидазол-1-карбогидразонамид
XI		N1-карбметокси-1H-имидазол-1-карбогидразонамид
XII		3-(1H-имидазол-1-ил)-5,6-дифенил-1,2,4-триазин
XIII		N1,N1-диметил-1H-имидазол-1-карбогидразинамид
XIV		N ¹ ,N ¹ -диметил-1H-1,2,4-триазол-1-карбогидразинамид
XV		N ¹ ,N ¹ -диметил-(1H-3,5-диметилпиразол-1-ил) карбогидразонамид

XVI		N¹-(тиокарбомоил)-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил карбогидразонамид
XVII		N¹,N¹-диметил-1H-бензимидазол-1-карбогидразонамид
XVIII		N¹-карбометокси-3,5-диметил-1Hпиразол-1-ил карбогидразон-амид

Хроматографический анализ исследуемых соединений проводили методом ОФ ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Милихром-1 (г. Орел, Россия) со шприцевым насосом, УФ-спектрометрическим детектором при длине волны 254 нм. Использовали хроматографическую колонку Ultrasep ES 100RP18 (120×4 мм, диаметр частиц 4 мкм), заполненную силикагелем с привитыми октадецильными группами. Эксперимент проводили в изократическом режиме при комнатной температуре. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила с водой различных составов. Для подавления диссоциации исследуемых соединений в элюент добавляли уксусную кислоту.

На основании данных хроматографического эксперимента определены факторы удерживания и некоторые термодинамические характеристики сорбции исследуемых соединений.

Фактор удерживания азолов рассчитывали по формуле:

$$k = \frac{(t_R - t_M)}{t_M}, \quad (1)$$

где t_R – время удерживания исследуемого соединения (мин); t_M – время удерживания несорбирующегося вещества (NaNO_2) (мин).

Фактор разделения рассчитывали по формуле:

$$\alpha = \frac{k_j}{k_i}, \quad (2)$$

где k_i и k_j – факторы удерживания i -го и j -го сорбатов.

Константу распределения сорбата между подвижной объемной и сорбционной поверхностной фазами K_x рассчитывали по формуле:

$$K_x = 1 + k \cdot \frac{V_M}{V_A}, \quad (3)$$

где V_M и V_A – объемы подвижной фазы и поверхностной сорбционной фазы, соответственно.

Величину стандартной дифференциальной мольной энергии Гиббса рассчитывали по формуле:

$$\Delta_a \bar{G}^0 = -RT \cdot \ln K_x, \quad (4)$$

где T – температура (К).

Расчёты физико-химических параметров осуществляли с использованием программы «HyperChem Professional 7.0». Для индивидуальных молекул, находящихся в основном состоянии, были рассчитаны величины дипольных моментов (μ), поляризуемости (α), молекулярной рефракции (RM), молекулярного объема с учетом Ван-дер-ваальсовых расстояний (V), площади поверхности молекул (S).

В главе 3 описаны физико-химические особенности сорбции азолов из водно-органических растворов. На основании экспериментальных данных установлено, что сорбция исследуемых соединений усиливается с увеличением содержания полярного компонента (воды) в подвижной фазе. Наибольшей элюирующей силой для исследуемых азолов обладает подвижная фаза ацетонитрил/вода с объемным соотношением 50/50.

Для оценки влияния заместителей на сорбцию исследуемые азолы были условно разделены на следующие группы: производные бензимидазола, производные имидазола, производные триазола, производные пиразола. Показано, что сорбция соединений увеличивается в ряду производных имидазола \rightarrow триазола \rightarrow бензимидазола \rightarrow пиразола за счет уменьшения дипольного момента (μ) соединений, так как величина дипольного момента определяет склонность сорбатов к специфическим взаимодействиям с компонентами подвижной фазы (табл. 2).

Таблица 2

Факторы удерживания некоторых производных азолов
(подвижная фаза ацетонитрил/вода - 50/50)

Производные азолов	Фактор удерживания k
производное имидазола (соединение XI) ($\mu = 2,944$, Кл·м)	0,413
производное триазола (соединение III) ($\mu = 2,730$, Кл·м)	0,435
производное бензимидазола (соединение II) ($\mu = 2,340$, Кл·м)	0,645
производное пиразола (соединение XVIII) ($\mu = 2,270$, Кл·м)	0,877

С помощью квантово-химических расчетов определены значения отрицательных зарядов на атоме кислорода. На рис.1 приведены структурные формулы производных имидазола (а, соединение XI) и триазола (б, соединение III). На атоме кислорода карбонильной группы в триазольном производном отрицательный заряд меньше, чем в имидазольном производном. Можно предположить, что соединение III будет менее склонно к специфическим взаимодействиям с компонентами подвижной фазы, чем соединение XI и, следовательно, будет сильнее сорбироваться на неполярной поверхности.

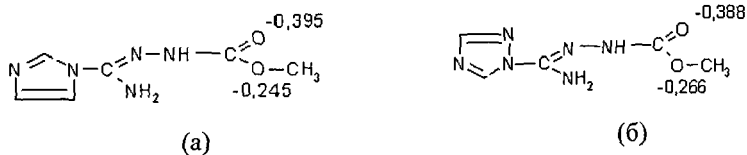


Рис. 1. Распределение зарядов в молекулах соединений XI (а) и III (б)

В производном бензимидазола (соединение II) (рис.2) отрицательный заряд на карбонильном атоме кислорода больше, чем в производных имидазола и триазола (соединения XI и III), однако оно сорбируется сильнее. Это, по-видимому, связано с тем, что в производном бензимидазола присутствует дополнительная π -электронная система, которая вносит основной вклад в сорбцию соединения за счет неспецифического взаимодействия с неполярной поверхностью сорбента.

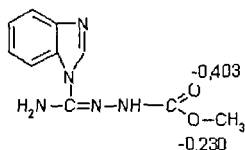
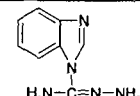
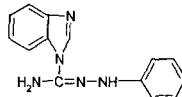


Рис. 2. Распределение зарядов в молекуле соединения II

Для группы производных бензимидазола, при сравнении сорбции двух соединений, отличающихся наличием фенильного радикала (соединения VII и IX), установлено, что наличие фенильного заместителя увеличивает гидрофобность молекулы, что приводит к усилению ее сорбции из водно-органического раствора на неполярной поверхности сорбента. В таблице 3 приведены значения гидрофобности (LogP) и факторов удерживания соединений.

Таблица 3

Формулы и факторы удерживания некоторых производных бензимидазола
(подвижная фаза ацетонитрил/ вода – 50/50)

Формула соединения	Фактор удерживания k
 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2$ $(\text{LogP} = 1,72)$	0,99
 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$ $(\text{LogP} = 3,48)$	1,78

При сравнении факторов удерживания двух соединений, относящихся к производным пиразола и отличающихся наличием сложноэфирной и амидной функциональных групп (соединения XVIII и XVI), установлено, что наличие в молекуле сорбата сложноэфирной группы усиливает сорбцию. Это связано с

тем, что гидрофобность заместителя $\text{—C} \begin{matrix} \text{=S} \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$ меньше, чем гидрофобность

заместителя $\text{—C} \begin{matrix} \text{=O} \\ \text{O—CH}_3 \end{matrix}$, что объясняет склонность соединений к дисперсионным взаимодействиям с неподвижной фазой.

Таким образом, сорбция исследуемых азолов определяется природой самого соединения, его строением и природой заместителей. Для более детального анализа влияния структуры и физико-химических параметров исследуемых соединений на сорбцию из водно-органических растворов на неполярной поверхности осуществляли регрессионный анализ взаимосвязи «удерживание - физико-химическое свойство - структура» (*QSRR - Quantitative Structure - Retention Relationships*).

В главе 4 представлены корреляционные уравнения, связывающие величины удерживания и различные физико-химические, а также топологические параметры этих соединений. Однопараметрические корреляционные уравнения имеют следующий вид: $y = a + bx$, где x - физико-химический или топологический параметр, a и b - коэффициенты, y - параметр удерживания сорбата ($\lg k$).

На рис.3 представлены корреляционные зависимости между логарифмом фактора удерживания, параметром гидрофобности и поляризуемостью для производных имидазола.

Как видно из рис.3, с увеличением гидрофобности и поляризуемости происходит увеличение удерживания, что объясняется усилением дисперсионных взаимодействий сорбатов с неполярной неподвижной фазой. Для других групп производных азолов, кроме производных пиразола, наблюдаются аналогичные корреляции.

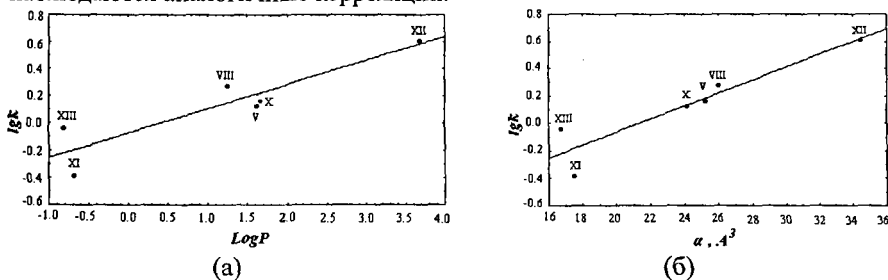
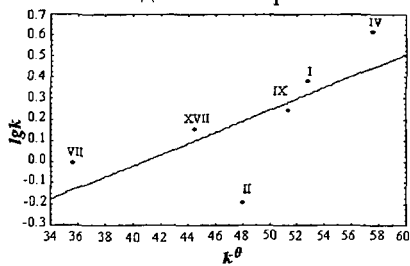


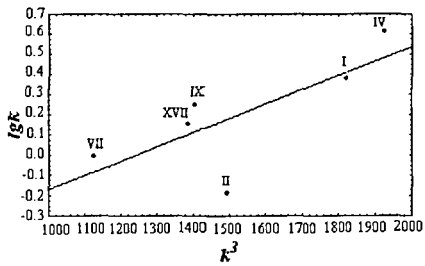
Рис. 3. Зависимости между логарифмом фактора удерживания и параметром гидрофобности (3а) ($r = 0,908$, $S = 0,136$); поляризуемостью (3б) ($r = 0,928$, $S = 0,124$) для производных имидазола

Построены зависимости между индексами молекулярной связанности Рандича с 0-го по 5-й порядки, Винера, Балабана и логарифмом фактора удерживания для всех групп производных азолов.

Получены корреляционные зависимости между индексами Кайера различных порядков и логарифмом фактора удерживания для исследуемых азолов (рис. 4). Как видно из рис.4, для соединения II, содержащего сложноэфирную группу в качестве заместителя, наблюдаются наименьшие значения индексов Кайера.



(а)



(б)

Рис. 4. Связь между логарифмом фактора удерживания и индексами Кайера 0-го порядка (k^0) (4а) ($r = 0,711$, $S = 0,199$); третьего порядка (k^3) (4б) ($r = 0,761$, $S = 0,198$) для производных бензимидазола

Аналогичные зависимости получены и для других групп производных азолов. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что с ростом порядка индекса Кайера (начиная со второго порядка) коэффициент корреляции не меняется.

Для повышения прогнозирующей способности полученных уравнений при расчете фактора удерживания целесообразным является построение полипараметрических корреляционных зависимостей, которые представлены в следующем виде: $y = a + \sum_i b_i x_i$, где y – параметр удерживания сорбата (lgk – фактор удерживания), a , b_i – коэффициенты, x_i – физико-химический и/или топологический параметр.

В таблице 4 приведены некоторые полипараметрические уравнения для группы производных имидазола.

Таблица 4

Полипараметрические уравнения для производных имидазола

Корреляционное уравнение	r	S
$y = -1,081 + 0,045 \alpha + 0,028 \mu$	0,874	0,180
$lgk = 0,029 + 0,296 \text{Log}P - 0,046 \text{RM} + 0,094 \alpha$	0,769	0,195
$lgk = 0,566 - 0,009 V - 0,006 \text{Log}P - 0,089 \text{RM} + 0,471 \alpha$	0,940	0,123

Анализ полученных зависимостей показал, что двухпараметрические уравнения для группы производных имидазола обладают недостаточной

прогнозирующей способностью и имеют низкий коэффициент корреляции. Добавление третьего параметра значительно улучшает сходимость теоретических и экспериментальных значений логарифмов факторов удерживания. В частности, добавление к двухпараметрическому уравнению, включающему параметры α и μ , параметра RM увеличивает коэффициент корреляции. При переходе от трехпараметрических уравнений с параметрами RM , α , μ к четырехпараметрическим уравнениям с параметрами $LogP$, α , μ , RM коэффициент корреляции увеличивается. Таким образом, для группы производных имидазолов наиболее важными параметрами, вносящими основной вклад в сорбцию, являются α , μ , $LogP$, RM , V .

Используя полученные уравнения, можно рассчитать значения логарифма фактора удерживания ($lgk_{расч}$) и построить корреляционные зависимости между расчетными и экспериментальными значениями ($lgk_{экс}$). На рис.5 представлена такая зависимость. Нетрудно видеть, что полученные уравнения обладают высокой прогнозирующей способностью при расчете фактора удерживания.

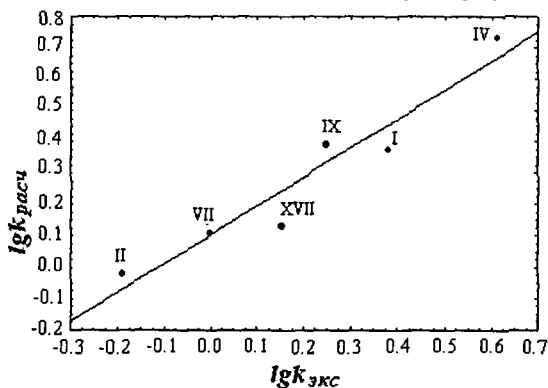


Рис. 5. Зависимость логарифма экспериментально полученного значения фактора удерживания ($lgk_{экс}$) от логарифма расчетного значения фактора удерживания ($lgk_{расч}$) (по уравнению с параметрами V , $LogP$, RM , α) ($r=0,960$, $S = 0,073$) для производных имидазола

Для наиболее полного понимания механизмов сорбции исследуемых азолов на неполярной поверхности из водно-органического раствора целесообразно рассмотреть влияние состава бинарного полярного растворителя на их сорбцию.

В **пятой главе** изучена применимость моделей сорбции к исследуемым азолам в системе сорбент – водно-органический раствор. Согласно модели Снайдера – Сочевинского зависимость удерживания от мольной доли органического модификатора в элюенте описывается уравнением $lgk = a - n \cdot lg X_m$. Коэффициент n показывает количество молекул органического модификатора, вытесняемое в объемную фазу с поверхности сорбента одной молекулой сорбата. Для исследуемых групп азолов были построены графики зависимости логарифма фактора удерживания (lgk) от логарифма мольной доли

модификатора (органического компонента) подвижной фазы (IgX_m). На основании полученных уравнений были рассчитаны значения коэффициентов уравнения Снайдера-Сочевинского.

Для группы производных бензимидазолов коэффициент n изменяется в пределах от одного до двух. Установлено, что значение коэффициента n связано с объемом молекулы - чем больше объем, тем больше n . Однако, коэффициент n для производного бензимидазола, содержащего объемный сложноэфирный заместитель (соединение II) больше, чем для производного бензимидазола, содержащего фенильный заместитель (соединение I). Это можно объяснить тем, что дипольный момент для соединения с фенильным заместителем ($\mu = 3,47$) больше, чем для соединения со сложноэфирным заместителем ($\mu = 2,34$), что и определяет склонность соединений к специфическим взаимодействиям с подвижной фазой. В таблице 5 приведены значения коэффициента n и молекулярных объемов для производных бензимидазола.

Таблица 5

Значения коэффициентов n из уравнения Снайдера-Сочевинского и объемов молекул производных бензимидазола

№ соединения	n	$V, \text{Å}^3$
VII	0,679	545,01
XVII	1,218	649,23
II	1,485	690,08
IX	1,219	784,76
I	1,297	805,26
IV	1,859	811,42

Для производных триазола и пиразола значения коэффициента n стремятся к единице, это означает, что одна молекула производного триазола или пиразола вытесняет одну молекулу органического модификатора с поверхности сорбента. Объем молекул соединений данных групп меньше объема молекул производных имидазола и бензимидазола.

В модели Скотта - Кучеры устанавливается взаимосвязь между удерживанием исследуемых соединений и мольной долей органического модификатора в подвижной фазе по уравнению:

$$1/k = A + B \cdot X_m, \quad (5)$$

где A, B – константы, X_m – концентрация органического модификатора.

На рис.6 представлены зависимости $1/k$ от X_m для некоторых групп исследуемых азолов.

Для производных бензимидазола, содержащих фенильный и метильные заместители (соединения I и XVII) кривые зависимостей между $1/k$ и мольной долей модификатора являются вогнутыми. Это свидетельствует о том, что эти соединения способны к образованию водородных связей с подвижной фазой. Для производного бензимидазола, содержащего в своем составе триазольный заместитель (соединение IV) зависимость между $1/k$ и мольной долей модификатора практически линейна. Аналогичные зависимости для

производных бензимидазола, отличающихся наличием фенильного радикала (соединения VII и IX) характеризуются как выпуклыми, так и вогнутыми участками, то есть в зависимости от содержания органического модификатора в подвижной фазе склонность этих соединений к взаимодействиям с подвижной фазой (вогнутый участок кривой) и неподвижной фазой (выпуклый участок кривой) меняется (рис. 6а).

Однозначной оценки для поведения производных пиразола также дать нельзя (рис.6б). Так, для производного пиразола, содержащего амидный заместитель (соединение XVI), кривая вогнутая, что характеризует склонность этого соединения легко вступать в специфические взаимодействия с компонентами подвижной фазы. Это объясняется тем, что в молекуле этого соединения есть свободные пары электронов на атоме серы. Для производного пиразола, содержащего метильные заместители (соединение XV), кривая выпуклая, то есть это соединение сильнее взаимодействует с неподвижной, чем с подвижной, фазой.

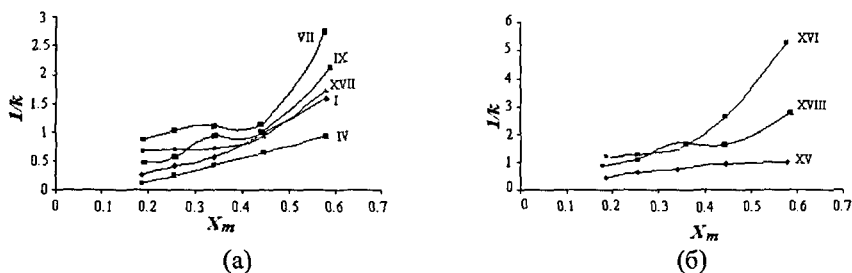


Рис. 6. Зависимость обратного значения фактора удерживания от мольной доли модификатора для производных бензимидазола (а) и производных пиразола (б)

Аналогичные зависимости получены и для групп производных имидазола и триазола.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что для исследуемых азолов кривые зависимостей $1/k$ от X_m , в большинстве случаев, не являются линейными. Линейные участки наблюдаются лишь при очень малых концентрациях органического модификатора. С увеличением концентрации последнего в подвижной фазе возрастает склонность молекул сорбатов к взаимодействию с ним.

Для более точного описания механизма сорбции соединений используют модель Эльтекова, устанавливающую зависимость константы распределения сорбата между подвижной объемной и сорбционной поверхностной фазами в ВЭЖХ и составом растворителя (подвижной фазы), при этом предполагается образование монослоя постоянного состава на поверхности сорбента:

$$\lg K_x = Z - m \lg X_m - n \lg(1 - X_m), \quad (6)$$

где X_m - мольная доля органического модификатора в подвижной фазе, K_x - константа распределения сорбата между подвижной объемной и сорбционной поверхностной фазами, m и n - коэффициенты уравнения Эльтекова, определяющие количество молекул органического модификатора и воды, вытесняемое с поверхности сорбента молекулами сорбатов.

На основании расчетов, сделанных по уравнению (6), можно сделать вывод, что для исследуемых азолов, при использовании подвижной фазы ацетонитрил/вода, $m > n$. Это означает, что поверхностный слой сорбента содержит, главным образом, молекулы ацетонитрила; таким образом, молекулы исследуемых азолов вытесняют из сорбционного слоя молекулы ацетонитрила.

Для проверки применимости модели Эльтекова для исследуемого класса соединений получены зависимости между логарифмом K_x и $-[mlgXm + nlg(1-Xm)]$. Полученные зависимости являются линейными и имеют достаточно высокие коэффициенты корреляции ($r > 0,97$).

Модель Ланина - Никитина позволяет определить влияние состава подвижной фазы на сорбцию исследуемых соединений.

Уравнение Ланина-Никитина имеет вид:

$$1/k = (1/\varphi K_S)(1 + K_{SM}M/L)[1 + (K_M - 1)M - K_{SM}SM/L^2 - K_{MM}M(1-L^2)/L^2], \quad (7)$$

где K_S - константа равновесия квазихимической реакции адсорбции адсорбата (S); K_M - константа равновесия адсорбции модификатора - более сильно адсорбирующегося компонента подвижной фазы (M); K_{SM} - константа ассоциации адсорбата и модификатора; K_{MM} - константа самоассоциации молекул модификатора; S , L , M - мольные доли сорбата (S), воды (L), и модификатора (M) в подвижной фазе; φ - фазовое отношение хроматографической колонки.

На основе экспериментальных данных для системы обращенно-фазовой сорбент - подвижная фаза ацетонитрил/вода установлено, что значение константы адсорбции модификатора $K_M = 34$ и значение константы самоассоциации модификатора $K_{MM} = 1$.

В таблице 6 приведены значения констант сорбционных равновесий (K_S и K_{SM}), полученных на основании расчетов по уравнению Ланина-Никитина для исследуемых азолов.

Рассчитанные значения констант сорбционных равновесий
исследуемых азолов

№ соединения	K_S	K_{SM}
I	200	783
II	-0,81	-18,9
III	0,43	5,74
IV	24,4	57,5
V	1,02	3,35
VI	0,56	2,19
VII	0,58	2,43
VIII	7,58	32,6
IX	3,58	17,9
X	1,23	5,01
XI	0,26	4,15
XII	3,76	7,23
XIII	0,42	1,70
XIV	0,25	0,74
XV	0,67	1,02
XVI	-3,91	48,7
XVII	0,90	2,85
XVIII	0,38	1,60

Как видно из таблицы 6, $K_S < K_{SM}$, что свидетельствует о склонности молекул исследуемых сорбатов к образованию комплексов с молекулами модификатора.

Интересно рассмотреть взаимосвязь полученных констант сорбционных равновесий с физико-химическими свойствами исследуемых молекул.

На рисунке 7 представлены зависимости констант сорбционных равновесий от поляризуемости и дипольного момента для исследуемых азолов. Показано (рис. 7а), что с ростом поляризуемости исследуемых азолов константа K_S увеличивается. Это подтверждает предположение, что концентрация сорбата на поверхности сорбента будет зависеть от его гидрофобности. Увеличение же дипольного момента молекул исследуемых азолов (рис.7б) приводит к росту константы сорбционного равновесия K_{SM} , отвечающей за процесс образования комплексов с молекулами органического модификатора подвижной фазы.

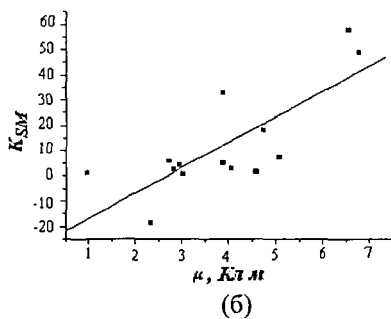
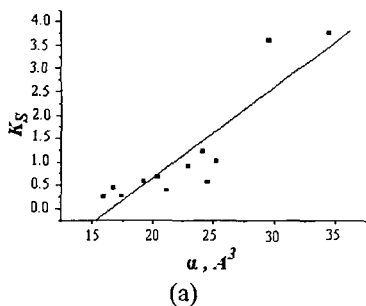


Рис. 7. Зависимости константы сорбционного равновесия K_S от поляризуемости ($r = 0,891$) (а) и константы сорбционного равновесия K_{SM} от дипольного момента ($r = 0,778$) (б) для исследуемых азолов

Таким образом, рассмотренные модели сорбции удовлетворительно описывают процесс сорбции исследуемых азолов из водно-органических растворов.

ВЫВОДЫ

1. Изучены физико-химические особенности сорбции 18 азолов из водно-органических растворов. Установлено, что увеличение содержания воды приводит к усилению сорбции соединений из полярного растворителя на неполярной поверхности сорбента. Показано, что сорбция исследуемых азолов зависит от числа гидрофобных заместителей в молекуле, а также от числа атомов азота в молекуле сорбата. Установлено, что введение гидрофобных заместителей в молекулу сорбата приводит к усилению его сорбции.
2. Определены значения констант распределения сорбатов между подвижной объемной и сорбционной поверхностной фазами, стандартной дифференциальной мольной энергии Гиббса сорбции ($\Delta_a \bar{G}^0$). Для всех исследуемых сорбатов значения дифференциальной мольной энергии Гиббса отрицательные, что свидетельствует о смещении равновесия в сторону сорбции соединений из водно-органических растворов.
3. Для изучаемых азолов рассчитаны топологические индексы Кайера, Харрари, Балабана, Винера и Рандича. Найдены зависимости между факторами удерживания, топологическими и физико-химическими параметрами азолов. Наилучшие корреляции наблюдаются между индексами молекулярной связанности (индексами Рандича) и величинами, характеризующими сорбцию азолов (логарифмами факторов удерживания).
4. Получены уравнения, связывающие факторы удерживания исследуемых азолов с физико-химическими параметрами молекул. Показано, что основной вклад в сорбцию исследуемых сорбатов из водно-органических растворов вносят полярность, молекулярный объем, дипольный момент, величина гидрофобности.
5. Изучена применимость моделей сорбции веществ в ВЭЖХ для исследуемых азолов. Установлено, что одна молекула азота может вытеснять одну или две молекулы органического модификатора с поверхности сорбента. Определены значения констант сорбционных равновесий образования комплексов сорбат-сорбат и сорбат-модификатор. Величины факторов удерживания сорбатов, рассчитанные на основании моделей сорбции хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Публикации по теме диссертации

Работы, опубликованные в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ:

1. Комиссарова Н.В., Буланова А.В., Антонова И.А. Подготовка пробы для ВЭЖХ-анализа изофлавонов, содержащихся в сое // Сорбционные и хроматографические процессы. 2006. Т. 6. Вып. 6. Часть 4. С. 1408-1413.
2. Комиссарова Н.В., Буланова А.В., Пурьгин П.П., Соколов А.В. Выявление взаимосвязи "структура-свойство" некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений с использованием метода ОФ ВЭЖХ // Сорбционные и хроматографические процессы. 2007. Т. 7. Вып. 4. С. 594-602.
3. Комиссарова Н.В., Буланова А.В., Пурьгин П.П., Соколов А.В. Взаимосвязь величин хроматографического удерживания с физико-химическими свойствами некоторых азолов // Журнал прикладной химии. 2008. Т. 81. Вып.9. С. 1453-1456.
4. Комиссарова Н.В., Буланова А.В., Пурьгин П.П., Соколов А.В. Изучение хроматографического поведения некоторых азолов в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т. 8. Вып.6. С. 964-970.

Работы, опубликованные в других журналах и изданиях:

1. Комиссарова Н.В., Харитонов А.Г. Высокоэффективная жидкостная хроматография некоторых производных бензойной кислоты // Тезисы докладов 6-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки. Хроматография и хроматографические приборы». Самара. 2005. С. 21-23.
2. Харитонов А.Г., Буланова А.В., Полякова Ю.Л., Комиссарова Н.В. Закономерности удерживания производных фенола в условиях ОФ ВЭЖХ // Тезисы докладов Всероссийской конференции «Теория и практика хроматографии. Применение в нефтехимии». Самара. 3-8 июля. 2005. С.85.
3. Комиссарова Н.В., Буланова А.В. ВЭЖХ катехинов, содержащихся в сое // Тезисы докладов X Международной конференции «Теоретические проблемы химии поверхности, адсорбции и хроматографии». Москва. 24-28 апреля. 2006. С. 323.
4. R.V. Shafigulin, N.V. Komissarova, A.V. Bulanova, K.H. Row, Chromatographic analysis of tea / International Congress on Analytical Sciences (ICAS-2006), Russia, Moscow, June 25-30. 2006. P. 221-222.
5. Комиссарова Н.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография некоторых биологически активных производных бензойной кислоты. //Тезисы докладов конференции «Аспирантские чтения Межвузовская конференция молодых ученых». Самара. 2006. С. 262-263.
6. Комиссарова Н.В., Антонова И.А. Экстракция полифенольных соединений, содержащихся в сое // Тезисы докладов 7-й Международной конференции

«Актуальные проблемы современной науки. Хроматография и хроматографические приборы». Самара. 2006. С. 8-11.

7. Комиссарова Н.В., Буланова А.В. Выявление взаимосвязи "удерживание-структура-свойство" для азотсодержащих гетероциклических производных бензойной кислоты // Хроматография в химическом анализе и физико-химических исследованиях. Москва. 23-27 апреля 2007. С. 55.
8. Комиссарова Н.В., Буланова А.В. Термодинамические характеристики удерживания гетероциклических азотсодержащих соединений // International Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT 2007), Suzdal July 1-6, 2007. P. 491-492.
9. Шафигулин Р.В., Комиссарова Н.В., Родина Т.А., Буланова А.В. Хроматографическое и препаративное разделение флавоноидов, содержащихся в чае. Хроматография на благо России. М.: Издательская группа "Граница", 2007. С. 348-356.
10. Комиссарова Н.В., Буланова А.В. Физико-химические параметры удерживания некоторых азолов // Всероссийский симпозиум «Хроматография и хромато-масс-спектрометрия», Москва, 14-18 апреля, 2008. С. 110.

Подписано в печать «27» октября 2010 г.
 Формат 60×84/16. Бумага офсетная. Печать оперативная.
 Объем 1 п. л. Тираж 100 экз. Заказ № 1894
 443011 г. Самара, ул. Академика Павлова, 1
 Отпечатано УОП СамГУ

do