

УДК 543.544

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ КЕТОНОВ АДАМАНТАНОВОГО РЯДА

© 2002 Е.Е. Финкельштейн, С.В. Курбатова, О.И. Маряшина¹ И.К. Моисеев²
Е.А. Колосова³

Предложена методика анализа конечного продукта и промежуточных продуктов синтеза 1-(1-адамантилметил)карбокси-2-карбметокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-она в условиях газо-жидкостной и тонкослойной хроматографии. Получены хроматографические подвижности и индексы удерживания некоторых кислородсодержащих производных адамантана. Предложен метод хроматографической идентификации изученных веществ.

Перспективным направлением современной химии и фармакологии являются синтез и исследование веществ с ярко выраженной биологической активностью, к числу которых относится обширный ряд производных адамантана. В последние два десятилетия интерес к этим соединениям неуклонно возрастает, растет количество публикаций по химии адамантанов [1,2]. К настоящему времени сотни производных адамантана уже испытаны на биологическую активность и подавляющее большинство из них показало положительный результат. Известно, что многие виды биологической активности (противовирусная, иммуностропная и др.) связаны с проникаемостью или адсорбцией вещества на клеточных мембранах. Введение в молекулу органического соединения высоколипофильного радикала облегчает транспорт веществ через биологические мембраны и усиливает их взаимодействие с гидрофобными областями рецепторных молекул [3]. В случае производных адамантана установлено, что их биологическая активность обусловлена ярко выраженной липофильной природой каркасного углеродного фрагмента, который, таким образом, является фармакофором, ответственным, в частности, за антивирусные свойства адамантансодержащих соединений.

Синтез лекарственных препаратов на основе адамантана осуществляется, как правило, в несколько стадий, при этом побочные и промежуточные продукты реакций, наряду с изомерными соединениями, могут присутствовать в готовых лекарственных препаратах в виде примесей. В связи с этим весьма актуальной задачей становится разработка методов идентификации различных производных адамантана, лекарственных препаратов на его основе, а также осуществление контроля за

¹Финкельштейн Елена Евгеньевна, Курбатова Светлана Викторовна (curbatsv@ssu.samara.ru), Маряшина Ольга Ивановна, кафедра общей химии и хроматографии Самарского государственного университета, 443011, Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

²Моисеев Игорь Константинович, кафедра органической химии Самарского государственного технического университета, 443001, г. Самара, ул. Галактионовская, 141.

³Колосова Елена Александровна, кафедра общей химии и хроматографии Самарского государственного университета.

качеством готового продукта. Наиболее эффективными в этом отношении являются хроматографические методы, позволяющие проводить не только качественный и количественный анализ функциональных производных адамантана, но и моделировать биохроматографические процессы, происходящие при введении физиологически активных веществ в живой организм [4].

Общепризнано, что одним из наиболее эффективных способов разделения и анализа сложных смесей является хроматография вообще и газовая хроматография в частности, так как при ее использовании наряду с высокой эффективностью метода имеется возможность путем подбора соответствующих сорбентов регулировать в широких пределах относительную летучесть разделяемых компонентов. Такие уникальные разделительные возможности газовой хроматографии обуславливают ее применение в комплексе с другими методами для идентификации компонентов сложных смесей. К ним можно отнести сочетание газовой хроматографии с определением физико-химических характеристик выделенных веществ, с проведением химических реакций, инфракрасной и масс-спектрометрией, причем часто разделение и получение информационных сигналов производятся в единой системе комплексного прибора.

Из производных адамантана наиболее широкое применение в клинической практике получил гидрохлорид 1-аминоадамантана (мидантан), используемый, в частности, для лечения болезни Паркинсона и паркинсонического синдрома. В качестве противогриппозного средства широко используется гидрохлорид метиламина α -метил-1-адамантана (ремантадин). Эффективность ремантадина как средства для профилактики гриппа достигает 90%. Помимо ремантадина и мидантана для лечения вирусных заболеваний в клинической практике используется также адапромин (α -этил-1-адамантилэтиламина гидрохлорид) и глудантан [5].

В области теоретической химии исследования каркасных углеводородов и их производных позволяют расширить знания о природе активности и устойчивости карбокатионов, устанавливать корреляции между их структурой и реакционной способностью, изучать механизмы реакций ионного и радикального замещения у насыщенного атома углерода и пр. [6].

Целью настоящей работы явилось хроматографическое исследование продуктов синтеза 1-(1-адамантилметил)карбоксии-2-карбметокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-она, полученного путем ацилирования хлорангидрида адамантилуксусной кислоты.

Экспериментальная часть

В методе газожидкостной хроматографии (ГЖХ) использовали газовый хроматограф "Цвет 800" с пламенно-ионизационным детектором. В качестве газа-носителя применяли азот. Объемная скорость газа-носителя 23.6 мл/мин. Работу проводили в изотермическом режиме при температуре колонки 150°C, поскольку именно при этой температуре достигается наилучшее разделение пиков анализируемого образца и растворителя. Температура испарителя 200°C. Использовали насадочные колонки размером 2м×3мм и 1м×3мм. Эксперимент проводили с использованием четырех неподвижных фаз разной полярности: SE-30 (метилсиликоновый эластомер), OV-17 (фенил(15%)метилсиликоновое масло), FFAP (полиэтиленгликоль Carbowax 20M, терминированный 2-нитротерефталевой кислотой), Apieson L. Степень пропитки — 10%. Для анализа твердых образцов использовали их растворы в ацетоне или толуоле. Объем вводимой пробы 1 мкл. Индексы удерживания рассчитывали по извест-

ным формулам [7].

В методе тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластины марки "Sorbfil". Камеру насыщали парами растворителя. Твердые образцы наносили капилляром на линию старта в виде 1% раствора в толуоле. После нанесения образца пластину высушивали на воздухе, помещали в хроматографическую камеру и хроматографировали восходящим методом. В качестве подвижных фаз использовались этанол, смеси четыреххлористый углерод – ацетон (1:1), диэтиловый эфир – ацетон – гексан (5:7:2), бензол – ацетон – метанол (6:1:0,1). Детектирование образующихся хроматографических зон осуществляли визуально в камере, насыщенной парами йода. Расчет значений R_f и R_m осуществляли способом, предложенным в [8].

В связи с тем, что реакция ацилирования натрийдиметилмалоната хлорангидридом адамантилуксусной кислоты была проведена впервые, структура продукта реакции, выделенного в виде индивидуального соединения, подтверждена данными масс-спектрометрии (молекулярный ион соответствует молекулярной массе 484), спектроскопии протонного магнитного резонанса и исследованием продуктов гидролиза.

Результаты и их обсуждение

Промежуточными продуктами синтеза лекарственных препаратов на основе адамантана являются метилкетоны. Один из способов получения метилкетонов – ацилирование этоксимагниймалонового эфира хлорангидридами кислот. Этот метод был успешно использован для синтеза адамантилсодержащих метилкетонов – (1-адамантил)метилкетона и 1-адамантилацетона [9-10]. Позже было предложено использовать натриймалоновый эфир для синтеза (1-адамантил)метилкетона в технологии получения препарата "ремантадин". Использование натрийдиметилмалоната позволяет выделять промежуточные продукты ацилирования – (3-R-1-адамантоил)диметилмалонаты в кристаллическом виде.

В отличие от этого способа, при взаимодействии хлорангидрида 1-адамантилуксусной кислоты с диметилмалонатом в присутствии гидроксида натрия в толуоле получено соединение, которому на основании данных инфракрасной спектроскопии, масс-спектрометрии, спектроскопии протонного магнитного резонанса приписана структура не продукта моно-С-ацилирования, а продукта С- и О-ацилирования – 1-(1-адамантил)карбоксо-2-карбметокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-она. При его гидролизе в смеси "уксусная кислота – вода – серная кислота" (10:3:1) были выделены 1-адамантилуксусная кислота и (1-адамантил)ацетон в эквимолярном соотношении 1:1.

Для анализа промежуточных продуктов синтеза кетонов адамантанового ряда, а также для оценки чистоты получаемого продукта был использован метод ТСХ, являющийся традиционным при анализе многих лекарственных препаратов. Данных по хроматографическим подвижностям производных адамантана (R_f) в литературе крайне мало [11]. Было изучено хроматографическое поведение и проведена идентификация продуктов синтеза, полученных при ацилировании натрийдиметилмалоната хлорангидридом адамантилуксусной кислоты. Некоторые характеристики исходных веществ и продуктов синтеза представлены в табл. 1.

Очевидно, что в ряду соединений с различными функциональными группами изменение подвижности веществ обусловлено различным механизмом ориентации молекул сорбата на гидроксильной поверхности адсорбента. Можно предположить, что при адсорбции рассмотренных соединений основным типом взаимо-

действия с сорбентом является образование водородной связи. Это согласуется с данными, представленными в табл. 2, из которой следует, что наименьшую подвижность имеет 1-гидроксиадамantan, в значительной степени склонный к образованию водородной связи. В то же время адамантанкарбоновая кислота обладает значительно более высокой подвижностью в этих условиях, что согласуется с данными авторов [12] и указывает на доминирующее влияние стерического фактора при адсорбции этого соединения на силикагеле (как известно, стерический фактор определяет многие свойства производных адамантана). Среди рассмотренных эфиров наименьшая подвижность характерна для диметилового эфира адамантоилмалоновой кислоты, что, возможно, обусловлено присутствием в молекуле трех карбонильных групп, специфически взаимодействующих с адсорбентом. Таким образом, наблюдается уменьшение хроматографической подвижности производных адамантана с ростом электронодонорных свойств заместителей в адамантановом каркасе. Известно, что величина R_m связана с коэффициентом распределения в системе н-октанол - вода, являющимся параметром гидрофобности [13]. Можно предположить, что различие в значениях R_m производных адамантана (табл. 2) является результатом различия их гидрофобных свойств.

Значения хроматографических подвижностей продуктов синтеза 1-(1-адамантилметил)карбоксокси-2-карбметокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-она приведены в табл. 3. Из полученных данных следует, что продукт С- и О-ацилирования обладает относительно высокой подвижностью, что подтверждается литературными данными. Из сравнения данных, представленных в табл. 2 и 3, следует, что для продукта С- и О-ацилирования натриймалонового эфира наблюдается увеличение подвижности по сравнению с диметиловым эфиром адамантоилмалоновой кислоты и 1-метиладамантилкетон, что, по-видимому, объясняется доминирующим влиянием стерического фактора при адсорбции продукта С- и О-ацилирования на силикагеле. Громоздкие адамантильные кольца экранируют карбонильные группы, что приводит к ослаблению специфического взаимодействия последних с адсорбентом.

Известно, что величина R_m , являющаяся параметром гидрофобности, связана с коэффициентом распределения в системе н-октанол-вода, поэтому различие в значениях R_m рассмотренных соединений является результатом различия их гидрофобных свойств. Следует отметить, что многие авторы рассматривают коэффициент распределения в системе "н-октанол-вода" в качестве определяющего параметра при оценке биологической активности веществ, поэтому связь между величинами R_m и параметром гидрофобности может стать основой для прогнозирования биологической активности веществ [14].

Идентификация индивидуальных соединений или компонентов смесей на основе газохроматографических данных представляет собой отождествление составляющих двух систем по величинам их удерживания в хроматографической колонке, причем одной системой является исследуемый, а другой — эталонный объект (либо совокупность объектов), находящиеся в распоряжении исследователя, либо служившие ранее для получения справочных данных по удерживанию. Таким образом, при идентификации компонента смеси реализуются следующие схемы отождествления: компоненты — эталон, компонент — справочные данные по удерживанию — первичный эталон, компонент — компонент эталонной смеси [7].

Индивидуальная идентификация веществ, находящихся в смеси с другими, без предварительного выделения возможна лишь в том случае, если совокупность сигналов, взаимнооднозначно соответствующих исследуемому соединению, существенно не искажается другими компонентами смеси. Кроме того, измеряемые сигналы

должны быть достаточно интенсивны, чтобы указывать на присутствие малых концентраций вещества. Поскольку в комплексе эти условия соблюдаются весьма редко, для индивидуальной идентификации обычно необходимо предварительное разделение компонентов смеси, осуществляемое химическими или физическими методами.

Следует отметить, что во многих случаях правильно подобранный набор неподвижных фаз, обеспечивающих различные виды межмолекулярных взаимодействий, позволяет получить исчерпывающие для однозначной идентификации спектры аналитических сигналов. Отсюда вытекает, что подбор сорбентов для качественного хроматографического анализа смесей следует проводить не только с целью разделения всех компонентов, но и с целью выявления способности каждого компонента к различным типам межмолекулярных взаимодействий, что является отражением особенностей строения молекул этого вещества и комплекса его свойств [7].

В литературе опубликованы сведения о хроматографическом исследовании некоторых кислородсодержащих производных адамантана. В частности, авторами [15] представлены значения ИУ некоторых алкиладамантилкетон, в работе [16] — ИУ некоторых гидроксипроизводных адамантана и эфиров адамантанкарбоновой кислоты. Следует отметить, однако, что при этом в литературе отсутствуют данные о взаимосвязи строения кислородсодержащих производных адамантана и их хроматографического удерживания, не охарактеризовано влияние природы функциональной группы, внутри- и межмолекулярных взаимодействий на сорбционные характеристики.

Результаты газохроматографической идентификации продукта реакции ацилирования приведены в табл. 4. В данном случае идентификации подвергались образцы известной химической природы, то есть ожидался единственный продукт реакции ацилирования. Стандартные образцы отсутствовали. В данных условиях идентификация считается однозначной при совпадении параметров удерживания [7], что и следует из табл. 4.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке ФЦП "Интеграция", код темы ИО588.

Таблица 1

Характеристики исходных веществ и продуктов синтеза

Соединение	Формула	Молекулярная масса	Температура плавления, °С
Диметилвый эфир малоновой кислоты	$\text{CH}_2(\text{COOCH}_3)_2$	132	Жидкость
Адамантилуксусная кислота	AdCH_2COOH	194	140.5–141
Хлорангидрид адамантилуксусной кислоты	AdCH_2COCl	212.5	54–56
1-(1-адамантилметил) карбокси-2-карбметокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-он	$\text{AdCH}_2\text{COC}-(\text{COOCH}_3)\text{C}-(\text{OCH}_3)\text{OCO}-\text{CH}_2\text{Ad}$	484	133.5–134

Таблица 2

Хроматографические подвижности и эффективность разделения производных адамантана

Соединение	R_f	R_m	K'	H
Диметиловый эфир малоновой кислоты	0.44	0.10	1.27	0.21
1-метиладамантилкетон	0.53	-0.05	0.89	0.14
Диметиловый эфир адамантоилмалоновой кислоты	0.39	0.19	1.56	0.27
1-гидроксиадамantan	0.24	0.50	3.17	0.67
Адамantanкарбоновая кислота	0.60	-0.17	0.67	0.11

Таблица 3

Хроматографические подвижности полученного продукта для разных элюентов

Анализируемое вещество	Этанол		Четырех-хлористый углерод-ацетон (1:1)		Диэтиловый эфир-ацетон-гексан (5:7:2)	
	R_f	R_m	R_f	R_m	R_f	R_m
1-(1-адамантилметил)-карбокси-2-карбометокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-он, выкристаллизованный	0.65	-0.27	0.65	-0.27	0.53	-0.05
То же, сырец	0.64	-0.25	0.66	-0.29	0.54	-0.07

Таблица 4

Значения индексов удерживания некоторых производных адамантана на колонках с неподвижными фазами разной полярности

Соединение	SE-30	Apieson L	OV-17	FFAP
1-(1-адамантилметил)карбокси-2-карбометокси-1-метокси-4-(1-адамантил)-1-бутен-3-он, выкристаллизованный	1531	732	586	1040
Диметиловый эфир малоновой кислоты	910	1089	570	–
Диметиловый эфир адамантоилмалоновой кислоты	1520	1349	650	–
Адамantanкарбоновая кислота	1429	1498	780	–

Литература

- [1] Ковалев И.Е. Биологическая активность адамантансодержащих веществ// Хим.-фарм. журнал. 1994. №5. С. 19–27.
- [2] Багрий Е.И. Адамантаны. Получение, свойства, применение. М.:Наука. 1989. 265 с.
- [3] Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений// Хим.-фарм. журн. 1987. №8. С. 931–937.
- [4] Ландау М.А. Молекулярные механизмы действия физиологически активных соединений. М.: Наука, 1981. 100 с.
- [5] Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И. и др. Фармакологические и токсикологические свойства производных адамантана// Хим.-фарм. журн. 2000. №1. С. 3–9.
- [6] Столяров З.Е., Лященко К.П. Аминопроизводные адамантана и иммунный ответ// Хим.-фарм. журн. 1995. №8. С. 9–10.
- [7] Гольберг К.А., Вигдергауз М.С. Введение в газовую хроматографию. М.: Химия, 1990. 350 с.
- [8] Руководство по современной тонкослойной хроматографии / Под ред. проф. О.Г. Ларионова М.: НС РАН по хроматографии. 1994. 310 с.
- [9] Севостьянова В.В., Краюшкин М.М., Юрченко А.Г. Успехи химии адамантана// Успехи химии. 1970. Т.39. №10. С. 1721–1753.
- [10] Моисеев И.К., Коновалова В.П., Новиков С.С. Адамантан и его производные. Синтез производных адамантана на основе метиловых эфиров оксиадамантанкарбоновых кислот// Журн. органич. химии. 1978. Т.14. №9. С. 1868–1873.
- [11] Суслов И.А., Руденко Б.А., Арзамасцев А.П. Капиллярная хроматография производных адамантана// Журн. аналит. химии. 1988. Т.43. №2. С. 328–332.
- [12] Лантвояев В.И. Константы диссоциации 4-замещенных 1-адамантанкарбоновых кислот. Механизм передачи индукционного влияния заместителей в адамантановой системе// Журн. органич. химии. 1977. Т.13. №1. С. 88–92.
- [13] Оганесян Э.Т., Чомаева С.Х., Ивченко А.В. О новых параметрах в изучении количественных соотношений "структура–активность"// Хим.-фарм. журн. 1994. №10. С. 53–56.
- [14] Niemi G.J., Basak S.C., Veith G.D. et al. Prediction of octanol-water partition coefficient with algorithmically derived variables// Environ. Toxicol. Chem. 1992. V. 11. P. 893–900.
- [15] Курбатова С.В., Яшкин С.Н., Моисеев И.К. и др. Исследование "эффекта клетки" в производных адамантана методом газожидкостной хроматографии// Журн. физич. химии.1999. Т.73. С. 1659–1662.
- [16] Шатц В.Д. Исследование закономерностей хроматографического удерживания полярных соединений и их автоматизированная идентификация: Дис. ... канд. хим. наук. Рига: Ин-т органич. химии, 1977. 178 с.

CHROMATOGRAPHICAL IDENTIFICATION OF ADAMANTANE SERIES KETONES SYNTHESIS INTERMEDIARY PRODUCTS

© 2002 E.E. Finkelstein, S.V. Kurbatova, O.I. Maryashina,⁴ I.K. Moiseev,⁵
E.A. Kolosova⁶

Method of final product and intermediary products of 1-(1-adamantyl-methyl)carboxy-2-carbomethoxy-1-methoxy-4-(1-adamantyl)-1-buten-3-on synthesis analysis is proposed for liquid and thin-layer chromatography. Retention indices and chromatography moviities of oxygencontaining substances are obtained. The method of chromatographic identification for investigated substances is proposed.

Поступила в редакцию 31/X/2002.

⁴Finkelstein Elena Evgen'evna, Kurbatova Svetlana Victorovna (curbatsv@ssu.samara.ru), Maryashina Olga Ivanovna, Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University, Samara, 443011, Russia.

⁵Moiseev Igor Konstantinovich, Dept. of Organic Chemistry, Samara State Technical University, Samara, 443001, Russia.

⁶Kolosova Elena Alexandrovna, Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University.