

УДК 543.544

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ И ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ ПОВЕДЕНИЕМ КАРБОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА В УСЛОВИЯХ ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ВЭЖХ¹

© 2004 С.В. Курбатова, Н.Ю. Шумская²

Изучено хроматографическое поведение некоторых карбонильных производных адамантана в условиях жидкостной хроматографии. Представлены значения факторов удерживания и рассчитаны топологические индексы соответствующих соединений. Проанализированы корреляции типа "структура – удерживание" для данных соединений.

Производные адамантана широко используются в качестве моделей для решения теоретических задач органической химии в связи с проявляемой ими биологической активностью, обусловленной ярко выраженной липофильной природой каркасного углеродного фрагмента адамантана. Введение в молекулу высоколипофильного радикала облегчает транспорт веществ через биологические мембраны и усиливает их взаимодействие с гидрофобными областями рецепторных молекул. Диапазон возможного использования адамантановых производных (помимо их биологического действия) чрезвычайно широк: перфторированные адамантаны используются в качестве компонентов искусственной крови; на их основе получают алмазоподобные пленки и др. Не менее интересно использование этих соединений при решении широко обсуждаемой на протяжении последних десятилетий проблемы "Количественные соотношения структура – свойство" (QSPR – Quantitative Structure-Properties Relationships) и, в частности, "Количественные соотношения структура – удерживание" (QSRR – Quantitative Structure-Retention Relationships) [1, 2].

Цель нашей работы заключалась в изучении хроматографического поведения карбонильных производных адамантана в условиях ОФ-варианта ВЭЖХ и построении зависимостей типа "структура – удерживание" в ряду рассматриваемых соединений.

¹Представлена доктором химических наук профессором Л.А. Онучак.

²Курбатова Светлана Викторовна (curbatsv@ssu.samara.ru), Шумская Наталья Юрьевна, кафедра общей химии и хроматографии Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

Обсуждение результатов

В условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ нами были исследованы карбонильные производные адамантана с общей формулой, представленной на рис. 1.

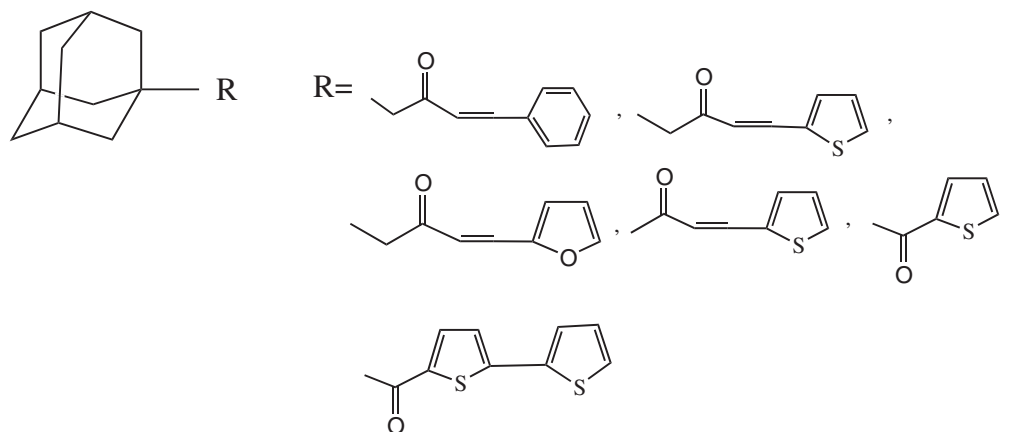


Рис. 1. Общая формула исследованных в работе карбонильных производных адамантана

Удерживание исследованных соединений характеризовали величиной фактора удерживания (k), рассчитанного по известной методике. Величины мольного объема (V), дипольного момента (μ), поляризуемости (α) и коэффициента распределения в системе *n*-октанол-вода ($\log P$) были рассчитаны полуэмпирическим методом PM 3 с полной оптимизацией геометрии молекул с использованием программы Nupreg Chem. Полученные значения факторов удерживания и физико-химических величин представлены в табл. 1.

Исследованные вещества принадлежат к числу полифункциональных, содержащих липофильный адамантильный радикал и гидрофильную карбонильную группу и, значит, способны как к специфическим, так и неспецифическим взаимодействиям с компонентами хроматографической системы.

Поскольку в условиях ОФ ВЭЖХ производные адамантана удерживаются за счет дисперсионного взаимодействия объемного адамантанового каркаса с неполярной фазой, различие в величинах характеристик удерживания будет определяться природой заместителя в адамантановом ядре и природой используемого элюента. Для сравнительной оценки влияния природы заместителя на хроматографическое удерживание нами был использован метод структурной аналогии. Используя последовательную замену заместителей в адамантановом каркасе, можно провести сравнительную оценку хроматографического удерживания функциональных производных.

Молекулы первой группы выбранных нами структурных аналогов содержат на одном конце углеродной цепи адамантил, на другой — близкие

Таблица 1

Значения фактора удерживания и физико-химических характеристик карбонильных производных адамантана

№ п/п	Соединение	k	μ , D	V, Å ³	lg(P)	MR, см ³ /моль	α , Å ³
1	Метил-1-адамантил-стирилкетон	8.07	2.659	87.48	5.16	86.90	33.70
2	Метил-1-адамантил-винил-(2'-тиенил) кетон	6.87	2.398	85.25	4.45	85.044	33.95
3	Метил-1-адамантил-винил-(2'-фурил) кетон	5.37	2.574	83.01	4.11	79.30	30.49
4	1-Адамантилвинил (2'-тиенил) кетон	6.38	3.147	79.30	4.52	81.19	32.11
5	1-Адамантил (2'-тиенил) кетон	4.09	2.658	71.60	3.17	71.04	28.63
6	1-Адамантил (2',2''-дитиенил) кетон	10.69	3.234	90.60	3.91	94.89	38.54
7	3,5-Диметиладамантил(2',2''-дитиенил) кетон	19.72	3.658	98.40	4.78	103.84	42.22

по структуре, но различающиеся природой гетероатома радикалы фурил, тиенил и фенил (соединения 1–3, табл. 1). Присутствие разных по природе заместителей в этих адамантилкетонах обуславливает различия в физико-химических характеристиках молекул в целом, что, в свою очередь, приводит к соответствующим изменениям величин хроматографического удерживания сорбатов. Наиболее существенными факторами, определяющими удерживание в ОФ ВЭЖХ, являются, как известно, гидрофобность (липофильность), поляризуемость и дипольный момент молекул – участников хроматографического процесса [3]. В соответствии с сольвофобной теорией Хорвата [4], рост липофильности молекулы сорбата должен приводить к увеличению хроматографического удерживания в условиях ОФ ВЭЖХ.

Фактор удерживания для соединений 2, 4 и 5 закономерно увеличивается с удлинением углеродной цепи и увеличением объема. Следует отметить, однако, что для данных соединений отсутствует симбатность в изменении фактора удерживания и липофильности. По-видимому, более важную роль в удерживании этих структурных аналогов играет поляризуемость молекул, величина которой, как известно, входит в уравнение, описывающее энергию дисперсионного взаимодействия [5]. Появление двойной связи в соединении 4 способствует увеличению поляризуемости молекулы и значительному усилению дисперсионного взаимодействия сорбатов с обращенной

фазой за счет π -электронов двойной связи, что приводит к существенному возрастанию фактора удерживания.

Введение метиленового звена между адамантилом и карбонилем в метил-1-адамантилвинил-(2'-тиенил) кетоне уже в меньшей степени влияет на изменение поляризуемости и, таким образом, фактора удерживания.

Резкое возрастание фактора удерживания для соединений 5, 6 (табл. 1) также связано с увеличением объема молекул и их поляризуемости.

Значительный рост фактора удерживания при переходе от 1-адамантил-(2',2''-дитиенил) кетона к 3,5-диметил(1-адамантил)-(2',2''-дитиенил) кетону, по-видимому, является результатом перераспределения электронной плотности внутри адамантанового каркаса при введении метильных радикалов в узловые положения адамантанового ядра и реализации так называемого "эффекта клетки" [6]. В литературе показано, что наличие этого эффекта приводит к тому, что сам адамантановый фрагмент при этом приобретает некоторые свойства ароматических систем [7].

Оценка влияния химической структуры на хроматографическое удерживание может быть проведена с помощью различных молекулярных дескрипторов. В качестве соответствующих дескрипторов могут использоваться такие характеристики, как молекулярный объем, дипольный момент, логарифм распределения в системе "н-октанол – вода", энергия гидратации, поляризуемость, молекулярная рефракция и другие, а также топологические индексы (табл. 1 и 2). Для полученных в ОФ-варианте хроматографии величин удерживания были проанализированы их корреляции от указанных молекулярных дескрипторов. Полученные зависимости закономерны для данного варианта хроматографии.

В обращенно-фазовом варианте ВЭЖХ молекулы сорбатов удерживаются в колонке за счет сил неспецифического межмолекулярного взаимодействия, которые определяются объемом молекулы, а также такими свойствами, зависящими от объема, как поляризуемость и молекулярная рефракция. Получены корреляционные зависимости между величинами удерживания и рассматриваемыми свойствами, представленные на рис. 1–3. Коэффициенты корреляционных уравнений приведены в табл. 3.

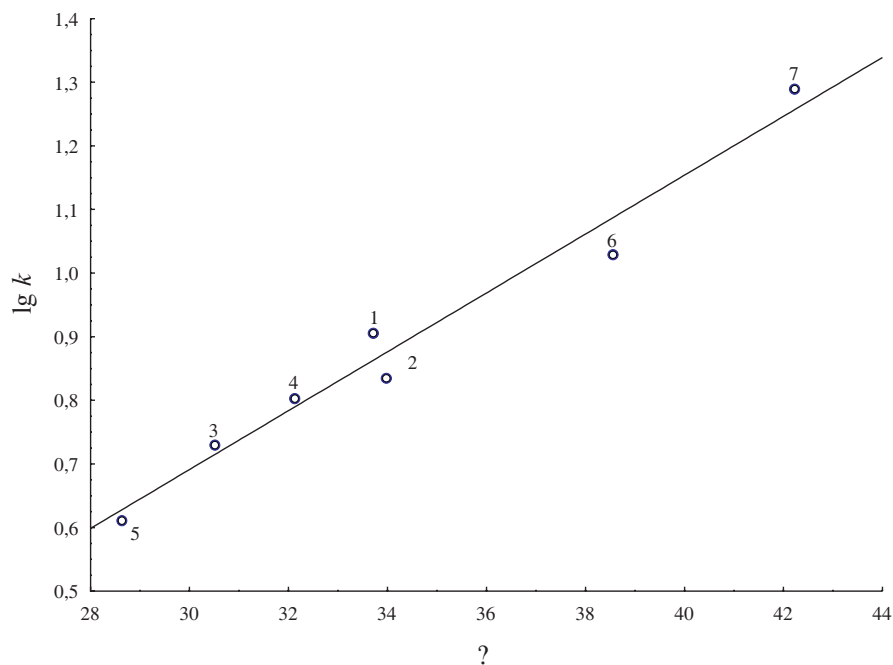
Как видно из представленных зависимостей, удерживание в ОФ-варианте увеличивается с возрастанием поляризуемости и молекулярной рефракции, что является вполне закономерным. С увеличением поляризуемости возрастает способность молекулы вступать в дисперсионные взаимодействия с неподвижной фазой.

Полученные корреляционные зависимости позволяют прогнозировать хроматографические величины удерживания для различных структурных аналогов адамантана, основываясь на их строении.

Таблица 2

Топологические индексы карбонильных производных адамантана

№ п/п	Соединение	W^*	${}^0\chi$	${}^1\chi$	${}^2\chi$	${}^3\chi$
1	Метил-1-адамантил-стирилкетон	1418,036	12,6315	8,4675	7,8047	6,4086
2	Метил-1-адамантил-винил(2'-тиенил)кетон	1252,749	11,8850	7,9520	10,2673	4,0164
3	Метил-1-адамантил-винил(2'-фурил)кетон	1175,544	11,8851	7,9520	7,4094	6,1240
4	1-Адамантилвинил(2'-тиенил)кетон	1068,602	11,1779	7,4948	5,7972	5,0800
5	1-Адамантил(2'-тиенил)кетон	746,294	10,0232	6,8342	5,3416	5,2649
6	1-Адамантил(2',2''-дитиенил)кетон	1665,808	12,5862	8,4031	6,6508	5,5699
7	3,5-Диметил-адамантил-(2',2''-дитиенил)кетон	2066,215	15,5862	10,5749	7,7183	4,7439

Рис. 2. График зависимости фактора удерживания ($\lg k$) от полярзуемости (α) для карбонильных производных адамантана

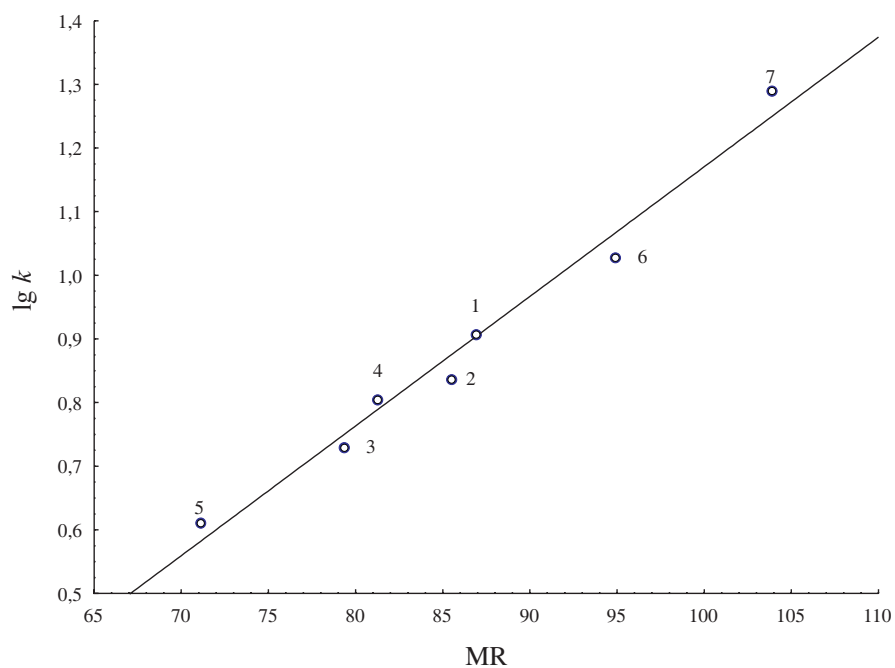


Рис. 3. График зависимости фактора удерживания ($\lg k$) от молекулярной рефракции (MR) для карбонильных производных адамантана

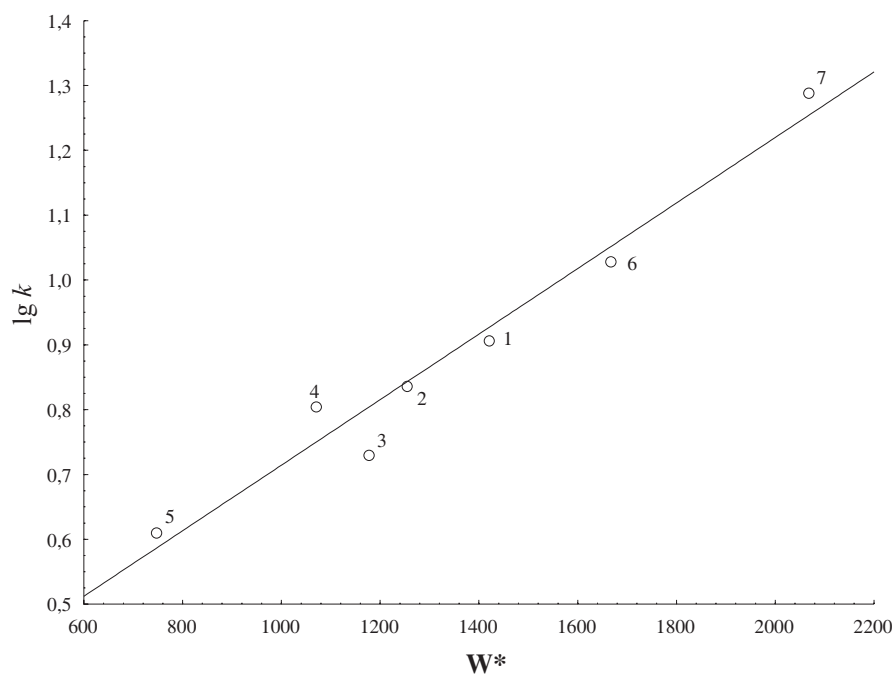


Рис. 4. График зависимости фактора удерживания ($\lg k$) от модифицированного индекса Винера (W^*) для карбонильных производных адамантана

Таблица 3

Параметры корреляционной зависимости $y = a \cdot x - b$ между величинами удерживания и некоторыми структурными дескрипторами

x	y	a	b	r
α	$\lg(k)$	0,0463	-0,6969	0,9853
W^*	$\lg(k)$	0,0005	0,2089	0,9804
MR	$\lg(k)$	0,0204	-0,8663	0,9895

Литература

- [1] Ханч К. Об использовании количественных соотношений структура–активность (КССА) при конструировании лекарств (обзор) // Хим.-фарм. журн. 1980. №10. С. 15–29.
- [2] Голованов И.Б., Цыганкова И.Г. Корреляционное соотношение структура–свойство. II. Оценка некоторых физико-химических свойств молекул углеводов // Журн. общей химии. 1980. Т. 69. №12. С. 2024–2028.
- [3] Шатц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография. Рига: Зинатне, 1988. 390 с.
- [4] Horvath C., Melander W., Molnar I. Solvophobic interactions in liquid – chromatography with nonpolar stationary phase // J. Chromatogr. 1976. V. 125. P. 129–156.
- [5] Кнорре Д.Г., Крылова Л.Ф., Музыкантов В.С. Физическая химия. М.: Высшая школа, 1981. 328 с.
- [6] Багрий Е.И. Адамантаны. Получение, свойства, применение. М.: Наука, 1989. 264 с.
- [7] Корольков Д.В., Сизова О.В. Распределение валентной электронной плотности в каркасных и полиэдрических молекулах C_nH_m и B_nH_m и орбитально-избыточные связи // Журнал общей химии. 2003. Т. 73. №11. С. 1881–1892.

Поступила в редакцию 12/I/2005;
в окончательном варианте — 12/I/2005.

**STRUCTURE-CHROMATOGRAPHIC RETENTION
RELATIONSHIPS FOR ADAMANTAN DERIVATIVES
IN RP LIQUID CHROMATOGRAPHY³**

© 2004 S.V. Kurbatova, N.Y. Shumskaya⁴

Chromatographic behavior of the some adamantan's oxygen derivatives is investigated under conditions of liquid chromatography. Its retention factor in reversed-phase (RP) high performance liquid chromatography (HPLC) is determined. Structure and topology influence on retention behavior under conditions of liquid sorption chromatography is established.

Paper received 12/I/2004.

Paper accepted 12/I/2004.

³Communicated by Dr. Sci. (Chem.) Prof. L.A. Onuchak.

⁴Kurbatova Svetlana Viktorovna (curbatsv@ssu.samara.ru), Shumskaya Natalia Yur'evna, Dept. of General Chemistry and Chromatography, Samara State University, Samara, 443011, Russia.