

УДК 54.022:547.1:543.544

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНА****Н.А. Некрасова, С.В. Курбатова**

Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева, Россия
E-mail: curbatsv@gmail.com

Статья поступила 22 июня 2016 г.

Квантово-химическими методами рассчитан ряд физико-химических характеристик десяти впервые синтезированных производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, а также их индексы Винера и Рандича 3 порядков. Получены корреляции между топологическими индексами, физико-химическими параметрами и факторами удерживания указанных соединений для условий обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на пористом графитированном углероде.

DOI: 10.15372/JSC20170418

Ключевые слова: 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, высокоэффективная жидкостная хроматография, индексы связанности (индексы Рандича), факторы удерживания.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевую роль в решении одной из основных проблем химии — получения веществ с заданными свойствами — играет установление взаимосвязи между строением соединений и их физико-химическими параметрами. В качестве одного из аспектов данной проблемы можно рассматривать прогнозирование характеристик адсорбции полифункциональных органических соединений в связи с широкой распространенностью и практической значимостью сорбционных процессов в таких областях как гетерогенный катализ, создание и исследование новых лекарственных соединений, биотехнологии и адресная доставка лекарственных веществ, хроматографическое разделение и пр.

На протяжении длительного времени остается весьма актуальной задача установления зависимостей удерживания веществ в условиях жидкостной хроматографии от их строения. Её решение позволит прогнозировать поведение сорбатов при различных условиях хроматографирования и тем самым, с одной стороны, развить теорию жидкостной хроматографии и водно-органических растворов в целом и, с другой стороны, поможет избежать трудоемкого метода "проб и ошибок" в оптимизации условий хроматографического разделения и анализа. Кроме того, установление таких зависимостей позволит также решать и обратную задачу — определять структурные характеристики сорбатов исходя из их хроматографического удерживания по аналогии с разработанным А.В. Киселевым для газовой хроматографии хроматоскопическим методом [1]. Однако для жидкостного варианта такая задача значительно усложняется влиянием на удерживание множества факторов — природы и качества сорбента, процессов ассоциации сорбатов и компонентов подвижной фазы, рН раствора, температуры, особенно при исследовании сложных полифункциональных соединений. Для ее решения новые возможности предоставляют вычислительные методы в химии, позволяющие прогнозировать свойства прак-

тически любых систем, в том числе сорбционных, и интерпретировать экспериментальные результаты [2—6].

Целью нашей работы явилось установление зависимости электронных, геометрических и адсорбционных свойств производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина от строения их молекул с помощью квантово-химических методов и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Выбор в качестве объектов исследования производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина обусловлен, с одной стороны, распространенностью тетрагидрохинолиновой системы в качестве структурного мотива большого числа природных веществ и потенциальных фармацевтических препаратов [7], а с другой — сочетание ароматического и насыщенного гетероциклического фрагмента наряду с полифункциональностью и наличием нескольких активных центров делает эти соединения привлекательными для изучения межмолекулярных взаимодействий, реализуемых в процессе сорбции.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроматографический анализ проводили на жидкостном хроматографе Varian, укомплектованном УФ спектрометрическим детектором ProStar. Детектирование осуществляли при длине волны 254 нм. В качестве сорбента использовали пористый графитированный углерод — Nupercarb (50×3 мм, размер зерен 5 мкм). Элюирование осуществляли в изократическом режиме при составе подвижной фазы ацетонитрил (40 % об.) — вода. Объемная скорость потока элюента составляла 500 мкл/мин. Регистрацию хроматограмм и их обработку выполняли с помощью программы хроматографического анализа Galaxie.

Для характеристики удерживания исследованных соединений использовали величину фактора удерживания:

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M},$$

где k — фактор удерживания; t_R — время удерживания исследуемого вещества; t_M — время удерживания несорбирующегося вещества (нитрит натрия).

Для расчета физико-химических характеристик молекул сорбатов и моделирования сорбционного процесса использовали программу Gaussian 09. Оптимизацию геометрии проводили методом функционала плотности с использованием гибридного функционала B3LYP [8, 9] в базисном наборе 6-31G(d) для молекул сорбатов и 6-31G — для комплексов. Влияние растворителя (ацетонитрил—вода 2:3 об.) на физико-химические параметры учитывали с помощью РСМ-модели сольватации [10]. Расчет дипольного момента и поляризуемости сорбатов проводили в базисном наборе 6-31G(d,p); точность расчета проверяли по имеющимся в литературе экспериментальным данным для близких по структуре соединений. Значения молярной рефракции некоторых сорбатов определяли экспериментально с помощью рефрактометра РДУ и сопоставляли их с теоретически рассчитанными величинами рефракции и поляризуемости; линейность полученных зависимостей свидетельствует о хорошей точности расчета (рис. 1). Топологические индексы Винера и Рандича рассчитывали по формулам, представленным в [11, 12].

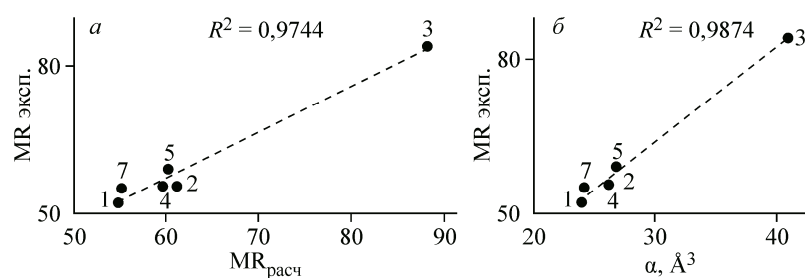
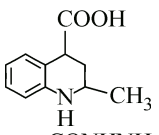
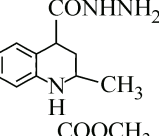
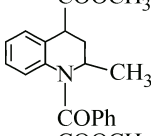
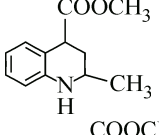
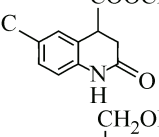
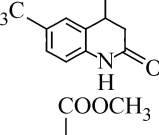
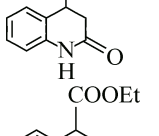
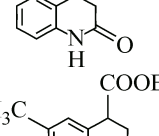
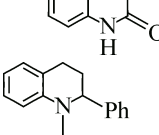
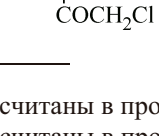


Рис. 1. Зависимости между экспериментально определенными значениями молярной рефракции и рассчитанными теоретически (а) и поляризуемостью молекул (б)

Т а б л и ц а 1

Факторы удерживания и физико-химические характеристики исследуемых производных
1,2,3,4-тетрагидрохинолина

№	Вещество	$-E_{\text{сolv}}$, кДж/моль	μ , D	α , Å ³	V^* , Å ³	S^* , Å ²	S_{app}^{**} , Å ²	$\log P^{**}$	MR ^{**} , см ³	W	χ^0	χ^1	χ^2	k
1		27,310	3,14	23,97	210,93	211,29	62,36	1,57	54,82	224,65	8,03	4,52	3,76	2,64
2		39,247	5,81	26,18	230,20	228,33	65,44	0,47	61,13	279,41	8,66	4,83	3,93	1,24
3		27,241	5,99	40,77	338,81	317,51	83,40	3,20	88,05	889,82	12,65	7,46	5,59	50,76
4		24,848	3,09	26,09	231,78	232,45	68,93	1,72	59,59	276,80	8,99	4,90	3,94	14,42
5		33,556	5,59	26,74	233,89	236,23	69,01	0,85	60,24	321,58	9,24	4,85	3,92	3,54
6		33,863	6,10	24,59	211,12	212,79	65,58	0,96	55,63	222,74	8,08	4,47	3,72	1,20
7		33,621	5,07	24,15	213,89	216,90	63,87	0,38	55,19	268,30	8,32	4,44	3,42	1,68
8		33,563	5,27	26,26	234,15	234,15	69,66	0,72	59,94	334,82	9,03	5,03	3,64	1,90
9		33,561	5,79	28,85	254,14	256,98	75,15	1,19	64,98	394,94	9,95	5,44	4,15	6,61
10		35,446	7,55	36,77	304,52	286,11	78,60	3,88	80,98	510,33	11,13	6,60	4,68	34,88

* Рассчитаны в программе CrystalExplorer.

** Рассчитаны в программе Marvin (ChemAxon).

Полученные экспериментально значения фактора удерживания приведены в табл. 1. Здесь же приведены рассчитанные значения молекулярного объема (V), площади максимальной проекции на плоскость (S_{app}), поляризуемости (α), дипольного момента (μ), энергии сольватации

(E_{solv}), молярной рефракции (MR), а также индексов Винера (W) и Рандича ($\chi^0 - \chi^2$) производных тетрагидрохинолина.

В качестве модели поверхности графита использовали слой из 112 атомов углерода в гексагональном расположении; внутренние углеродные слои не учитывали в соответствии с работой [13], авторами которой было показано, что они не оказывают существенного влияния на характеристики получаемых сорбционных комплексов. Для насыщения граничных связей были добавлены 28 атомов водорода. Позиции атомов в графитовом слое фиксировали, чтобы избежать его деформации. Для учета ван-дер-ваальсовых взаимодействий, играющих важную роль в сорбционных процессах, при оптимизации использовали дисперсионную поправку GD3 [14].

Энергию адсорбции рассчитывали по уравнению:

$$\Delta E_{\text{ads}} = E_{\text{complex}} - (E_{\text{sorbent}} + E_{\text{sorbat}}),$$

где E_{complex} — полная энергия сорбционного комплекса; E_{sorbent} — полная энергия графитового слоя; E_{sorbat} — полная энергия молекул производных тетрагидрохинолина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сорбция в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), как известно, определяется конкурирующими межмолекулярными взаимодействиями сорбатов с поверхностью неподвижной фазы и раствором элюента. Способность к проявлению тех или иных типов межмолекулярных взаимодействий определяется, в свою очередь, электронными и геометрическими особенностями строения молекул аналитов и, как следствие, их физико-химическими характеристиками. Согласно основным закономерностям обращенно-фазового режима, хроматографическое удерживание должно возрастать по мере увеличения полярности, объема и площади поверхности сорбатов за счет усиления при этом дисперсионных взаимодействий с неполярным сорбентом. С ростом липофильности соединений усиливаются гидрофобные взаимодействия с подвижной фазой, что также приводит к увеличению фактора удерживания, а с ростом дипольного момента — наоборот, удерживание должно уменьшаться за счет ориентационных взаимодействий с полярным элюентом. Однако при исследовании сорбции сложных полифункциональных соединений из полярных водноорганических растворов возможны существенные отклонения от типичных зависимостей, обусловленные возможностью специфических взаимодействий сорбатов с компонентами таких систем.

Из представленных на рис. 2 графиков видно, что в целом наблюдается симбатность в изменении удерживания и таких характеристик исследованных веществ, как полярность, площадь поверхности и площадь проекций молекул на плоскость. В то же время точки, соответствующие соединениям 1 и 4, отклоняются от общих зависимостей, что связано с особенностями их структуры: соединение 1 содержит карбоксильную группу, вследствие чего в растворе подвижной фазы вероятно сосуществование его нейтральной и ионизированной форм, а соединение 4 содержит наименьшее число полярных функциональных групп по сравнению с остальными сорбатами, хуже всего сольватируется раствором элюента (табл. 2) и в результате удерживается сильнее более полярных аналитов с тем же количеством атомов.

Из зависимости липофильность—фактор удерживания выпадают три точки, соответствующие соединениям 1, 6 и 10 (рис. 3), расположенные ниже линии основного тренда, что свидетельствует об их более сильных взаимодействиях с подвижной фазой несмотря на значительную липофильность. Действительно, соединения 1 и 6 содержат карбоксильную и гидроксильную группы, а соединение 10 — атом хлора, способные к специфическим взаимодействиям с полярным раствором элюента.

В целом хорошая корреляция удерживания на пористом графитированном углероде с геометрическими параметрами сорбатов (объем, площадь поверхности, площадь проекции молекул на плоскость) обусловлена плоским строением поверхности ПГУ и, как следствие, его чувствительностью к пространственному строению молекул аналитов.

Для более полного понимания реализуемого механизма сорбции на молекулярном уровне нами были смоделированы сорбционные комплексы сорбат—сорбент, определены их полные

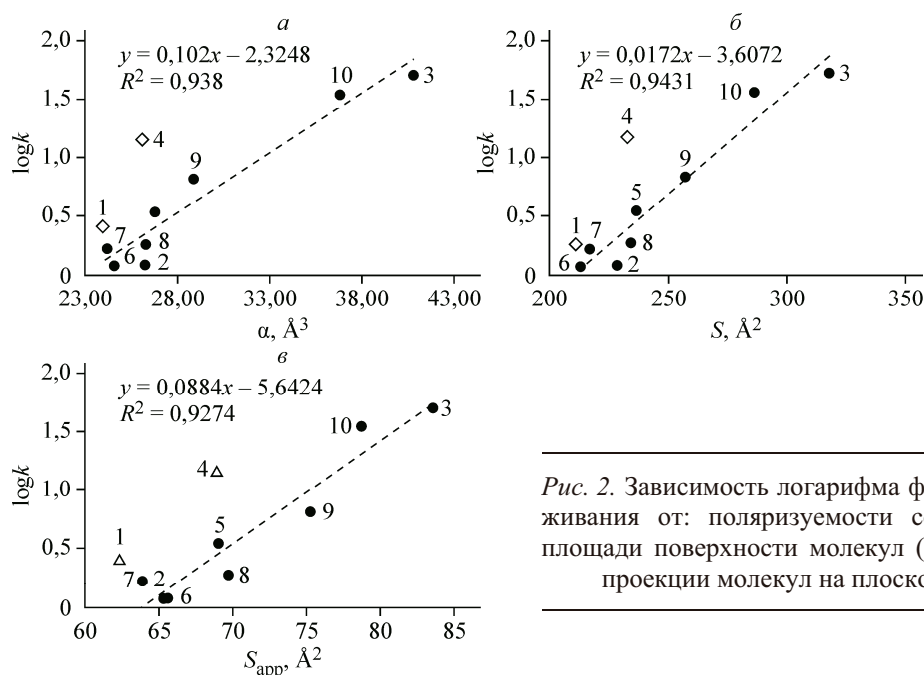


Рис. 2. Зависимость логарифма фактора удерживания от: поляризуемости сорбатов (а); площади поверхности молекул (б); площади проекции молекул на плоскость (в)

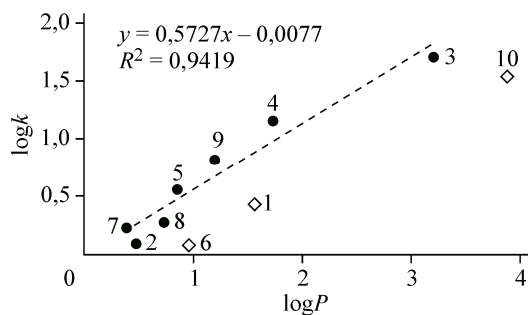


Рис. 3. Зависимость логарифма фактора удерживания от липофильности сорбатов

Т а б л и ц а 2

Параметры корреляционной зависимости
 $k = ax^2 + bx + c$

x	a	b	c	R^2
W	0	0,014	-2,82	0,95
χ_0	0,37	-5,64	22,29	0,99
χ_1	0,66	-5,10	10,58	0,92
χ_2	0,88	-3,61	2,14	0,97

энергии и наиболее выгодные конфигурации. Было установлено, что в случае сорбатов 1, 2, 4, 5, 7—9 энергетически более выгодной оказывается такая ориентация молекул, при которой карбонил функциональной группы в положении 4 направлен в сторону объемной фазы раствора (рис. 4), так как при этом обеспечивается большая площадь контакта неполярных фрагментов сорбата с графитовой поверхностью. Перекрытие электронных облаков иллюстрирует сильные дисперсионные взаимодействия сорбат—сорбент.

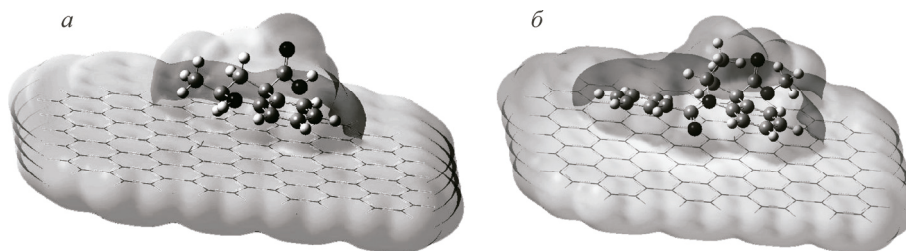


Рис. 4. Оптимизированные структуры комплексов: соединение 1—графит (а) и соединение 3—графит (б) с распределением электростатического потенциала

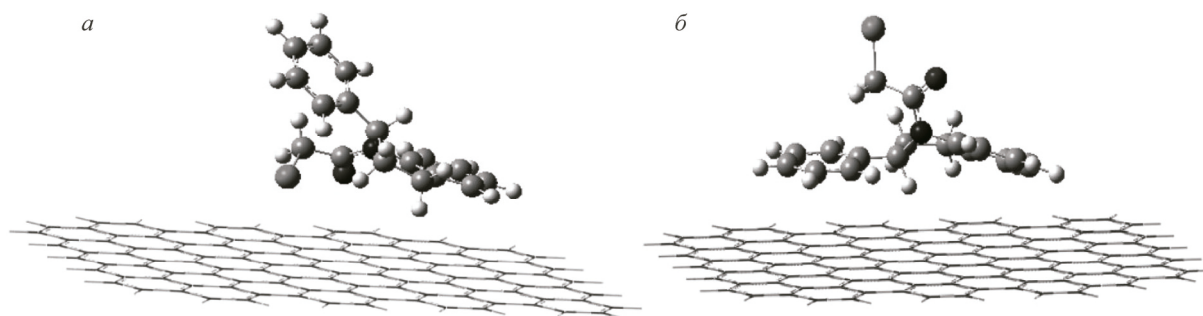


Рис. 5. Оптимизированные структуры комплексов соединение 10—графит в вакууме (а) и в водно-ацетонитрильной среде (б)

Более сложные по структуре соединения 3 и 10 ориентируются по тому же принципу, стремясь достичь как можно большей площади соприкосновения с сорбентом (см. рис. 4, 5). Интересно отметить, что соединение 10 при оптимизации в вакууме ориентируется атомом хлора в сторону поверхности сорбента, а в случае учета полярного растворителя — в сторону фазы раствора (см. рис. 5), что отражает особенности атома хлора как заместителя: он легко поляризуем и способен как к сильным дисперсионным взаимодействиям с неполярной поверхностью, так и к индукционным — с полярным элюентом.

Сопоставление факторов удерживания с полученными значениями энергии адсорбции приводит к зависимости, которая является линейной только для сорбатов 2, 7, 8, 5 и 9 с наиболее близкими строением и свойствами (рис. 6). Удерживание соединений 1, 3, 4 и 10, отличающихся высокими значениями липофильности, оказывается более существенным, вероятно, за счет сильных гидрофобных эффектов в подвижной фазе, которые не могут быть учтены в рамках используемой континуальной модели сольватации. Соединение 6 удерживается, напротив, аномально слабо, что может быть вызвано сильными специфическими взаимодействиями его гидроксильной группы с компонентами элюента, которые также не рассматриваются в использованной нами модели.

Наряду с геометрическим подходом к описанию молекулярной структуры соединений широко используется квантово-химическое описание, опирающееся на топологические свойства распределения электронной плотности в молекуле. С этой точки зрения химическая связь между парой атомов определяется как связевый путь, вдоль которого электронная плотность сохраняет максимальное значение. Полная сеть связевых путей для данной ядерной конфигурации определяет молекулярный граф [15]. Математическая обработка молекулярных графов позволяет получать различные топологические индексы, в числовом значении которых закодирована информация о структуре графа. Преимуществом такого подхода является независимость полученных данных от ядерных колебаний и конформационных превращений молекулы, которые сложно полностью учесть в геометрическом подходе.

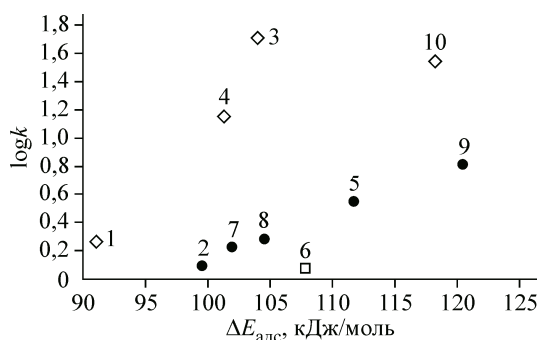


Рис. 6. Зависимость удерживания от энергии адсорбции сорбатов

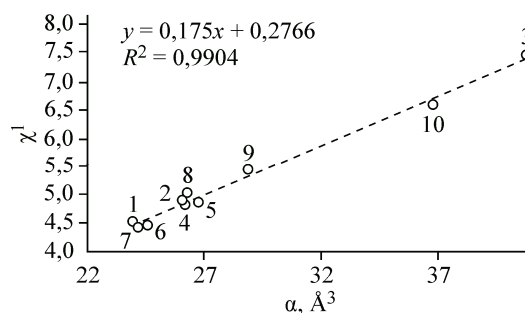


Рис. 7. Зависимость индекса Рандича первого порядка от поляризуемости молекул

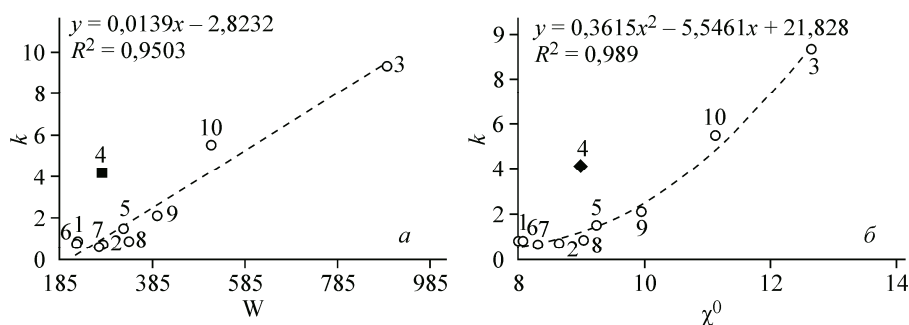


Рис. 8. Зависимость фактора удерживания от индекса Винера (а) и индекса Рандича нулевого порядка (б)

Рассчитанные нами топологические индексы Винера и Рандича определяются, прежде всего, числом и природой атомов, а также степенью разветвленности молекулы. При этом увеличение количества атомов сопровождается ростом значений индексов, а увеличение разветвленности, ненасыщенности и замена атомов углерода на гетероатомы — уменьшением соответствующих величин. Кроме того, индексы оказываются весьма чувствительны к положению заместителей, благодаря чему они способны различать соединения с одинаковым числом идентичных атомов и равным количеством кратных связей (соединения 5 и 8).

Среди рассчитанных физико-химических параметров наилучшим образом коррелируют с индексами Винера и Рандича характеристики, непосредственно зависящие от числа атомов в молекуле и степени разветвленности — объем, площадь поверхности и поляризуемость (рис. 7).

Зависимости удерживания сорбатов от топологических индексов имеют различный вид: линейный для индексов Винера и квадратичный — для индексов связанности (рис. 8), при этом из общей зависимости "удерживание—топологический индекс" выпадают точки, соответствующие соединению 4, имеющему наименьшее число полярных функциональных групп, способных к взаимодействию с элюентом, по сравнению с остальными сорбатами.

Такие различия в форме зависимостей могут быть объяснены непропорциональностью величин самих топологических индексов: как видно из рис. 9, изменение индекса Рандича при увеличении индекса Винера описывается полиномом второй степени.

Как видно из табл. 2, в которой представлены параметры зависимости факторов удерживания исследованных соединений на различных сорбентах от рассчитанных топологических индексов, зависимости факторов удерживания от индексов Рандича характеризуются более высокими коэффициентами корреляции по сравнению с аналогичными зависимостями от индексов Винера.

Таким образом, индексы Винера и Рандича как и физико-химические характеристики сорбатов могут быть использованы в качестве параметров для прогнозирования удерживания производных тетрагидрохинолина и близких по структуре соединений.

В целом можно заключить, что квантово-химическое моделирование сорбционных комплексов дает, пожалуй, наиболее полную и наглядную картину процесса адсорбции в молекулярном масштабе, позволяя учитывать сразу множество факторов, оказывающих влияние на систему. Вследствие этого даже при неудовлетворительной корреляции экспериментальных результатов с моделируемыми параметрами данный подход может дать ценную информацию о том, с чем эти отклонения связаны.

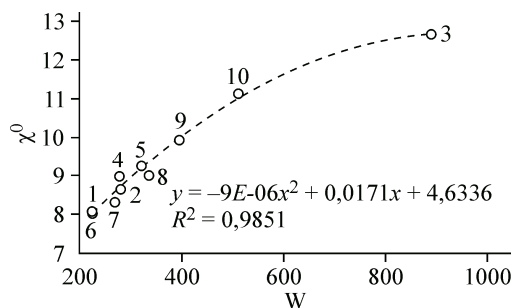


Рис. 9. Корреляция между индексами Рандича нулевого порядка и индексами Винера

Работа выполнена при поддержке правительства Российской Федерации (грант № 14.B25.31.0005), а также Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания по гранту № 4.110.2014/К.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kиселев А.В.* Межмолекулярные взаимодействия в адсорбции и хроматографии. – М.: Высшая школа, 1986.
2. *Nowaczyk A., Nowaczyk J., Ligor T. et al.* // QSAR Comb. Sci. – 2009. – **28**. – P. 1255.
3. *Avramopoulos A., Otero N., Karamanis P. et al.* // J. Phys. Chem. A. – 2016. – **120**. – P. 284.
4. *Varfolomeeva V.V., Terentev A.V.* // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2015. – **17**. – P. 24282.
5. *Ghadari R.* // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2016. – **18**. – P. 4352.
6. *Scott A.M., Gorb L., Burns E. et al.* // J. Phys. Chem. C. – 2014. – **118**. – P. 4774.
7. *Sridharan V., Suryavanshi P.A., Menendez J.C.* // Chem. Rev. – 2011. – **111**. – P. 7157.
8. *Becke A.D.* // Phys. Rev. A. – 1988. – **38**. – P. 3098.
9. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // Phys. Rev. B. – 1988. – **37**. – P. 785.
10. *Miertuš S., Tomasi J.* // Chem. Phys. – 1982. – **65**. – P. 239.
11. *Estrada E.* // J. Phys. Chem. A. – 2002. – **106**. – P. 9085.
12. *Smolenskii E.A., Shuvalova E.V., Maslova L.K. et al.* // J. Math. Chem. – 2009. – **45**. – P. 1004.
13. *Scott A.M., Gorb L., Mobley E.A. et al.* // Langmuir. – 2012. – **28**. – P. 13307.
14. *Grimme S., Antony J., Ehrlich S. et al.* // J. Chem. Phys. – 2010. – **132**. – P. 154104.
15. *Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М.* Теория строения молекул. – Ростов/Д: Феникс, 1997.