



УДК 543.544

Закономерности сорбции производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина из водно-ацетонитрильных растворов на неполярных сорбентах

Некрасова Н.А.¹, Курбатова С.В.¹, Земцова М.Н.²

¹ Самарский государственный аэрокосмический университет им. ак. С.П. Королёва (национальный исследовательский университет), Самара

² Самарский государственный технический университет, Самара

Поступила в редакцию 20.01.2016 г.

Исследованы закономерности сорбции некоторых производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии на пористом графитированном углероде, октадецилсиликагеле и сверхсшитом полистироле. Определены факторы удерживания сорбатов при различном содержании ацетонитрила в элюенте. Изучены зависимости характеристик сорбции от строения тетрагидрохинолинов и их физико-химических параметров. Проанализировано влияние природы сорбента на хроматографическое удерживание исследованных сорбатов.

Ключевые слова: ОФ ВЭЖХ, сорбция, производные тетрагидрохинолина, октадецилсиликагель, пористый графитированный углерод, сверхсшитый полистирол.

Regularities of sorption of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives from water-acetonitrile solutions on nonpolar sorbents

Nekrasova N.A.¹, Kurbatova S.V.¹, Zemcova M.N.²

¹Samara State Aerospace University named after ac. S.P. Korolev (National Research University), Samara

²Samara State Technical University, Samara

The article is devoted to investigation of quinolone derivatives chromatographic behavior. The purpose of this work was to study the regularities of some 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives sorption from water – acetonitrile solutions on different nature sorbents under condition of reversed-phase high performance liquid chromatography. Octadecyl silica (ODS), porous graphitized carbon (PGC) and hypercrosslinked polystyrene (HCLP) were used as sorbents. As a result, dependences the sorption characteristics on structure and physicochemical properties of the sorbates, mobile phase composition and the sorbent nature were found. It was shown, that the sorbates with polar substituents retain in chosen chromatographic systems weakly even at 40% acetonitrile in the mobile phase. Replacing an oxo-group on methyl leads to a significant retention factors increase. Compounds with phenyl radicals are characterized by the highest retention characteristics, with the PGC is sensitive to the spatial structure of molecules. Among the calculated physicochemical parameters lipophilicity best correlate with sorbate retention: by lipophilicity increasing the investigated sorbates retention factor for all three sorbents increases linearly. Comparison of the sorption characteristics obtained on different types of non-polar sorbents indicates retention factors increasing in the series ODS - PGC – HCLP. The most significant changes were observed for sorbates without polar functional groups, capable of competing interactions with mobile phase components.

Eluent composition influence on the sorption process is typical for the reverse phase mode: retention decreases with increasing of acetonitrile content in the mobile phase. From a practical point of view the obtained results can be useful in the structurally analogs analysis development and optimization, and theoretically - in the theory of polyfunctional compounds adsorption from multicomponent solutions. In general, the accumulation of experimental data on the retention of this type sorbates allows to solve the problem of establishing the relationship between the characteristics of sorption and other physicochemical parameters and molecules structure.

Keywords: RP HPLC, sorption, tetrahydroquinoline derivatives, octadecyl silica, porous graphitized carbon, hypercrosslinked polystyrene

Введение

Производные тетрагидрохинолина привлекают все большее внимание исследователей в связи с ценными с практической точки зрения свойствами, преимущественно связанными с их потенциальной биологической активностью. Известно, что производные тетрагидрохинолина обладают противоаллергическим, психотропным, противовоспалительным действием, некоторым из них свойственна противоопухолевая активность или выраженное действие на центральную нервную систему [1-3]. Помимо широкого применения в фармацевтике и медицине производные тетрагидрохинолина используются как пестициды, антиоксиданты, ингибиторы коррозии. Исследованы их фотофизические свойства, способность улучшать эксплуатационные характеристики топлив [4-6]. В то же время в литературе в большей степени описаны физико-химические и хроматографические свойства производных хинолина и гетарилов с конденсированными ароматическим кольцом и ароматическим же гетероциклом, особенностью электронного строения которых является выраженное взаимодействие электронных систем циклической структуры и неподеленных пар электронов гетероатома [7, 8]. При этом отмечается, что хроматографическое поведение многих производных ароматических гетероциклов не всегда укладывается в рамки известных и общепринятых моделей удерживания [9]. Молекулы производных тетрагидрохинолина содержат конденсированное ароматическое кольцо и насыщенный гетероцикл, поэтому в их структуре присутствуют планарные и непланарные фрагменты, особенности которых должны оказать влияние на сорбционные характеристики соединений. Таким образом, производные тетрагидрохинолина на наш взгляд представляют собой интересные объекты исследования влияния электронных и геометрических характеристик молекул сорбатов на их физико-химические свойства, в том числе хроматографическое удерживание.

Целью настоящей работы явилось исследование закономерностей сорбции производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина из водно-ацетонитрильных растворов на сорбентах различной природы в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ).

Эксперимент

Хроматографический анализ проводили на жидкостном хроматографе Varian, укомплектованном УФ-спектрометрическим детектором ProStar. Детектирование проводили при длине волны 254 нм. В качестве сорбентов использовали октадецилированный силикагель фирмы Waters (размеры колонки 150x4 мм, размер зерен сорбента 5 мкм); гидрофобный (нейтральный) микропористый сверхсшитый полистирол (размеры колонки 150x4.6 мм, размер зерен сорбента 5 мкм); пористый

графитированный углерод - гиперкарб (размеры колонки 50x3 мм, размер зерен сорбента 5 мкм). Сорбент на основе сверхшитоного полистирола синтезирован и упакован в колонку в лаборатории стереохимии сорбционных процессов ИНЭОС РАН.

Элюирование осуществляли в изократическом режиме. В качестве подвижной фазы применяли смесь ацетонитрил – вода в разных соотношениях (от 40 до 80 % по объему). Объемная скорость потока элюента составляла 500 мкл/мин. Для приготовления подвижных фаз использовали тридистиллированную воду и ацетонитрил марки HPLC-gradient grade (Panreac, Испания); дегазирование осуществляли воздействием на приготовленные водно-ацетонитрильные смеси ультразвука с помощью установки марки УЗДН-2Т. Регистрацию хроматограмм и их обработку выполняли с помощью программы хроматографического анализа Galaxie.

Растворы сорбатов готовили растворением сухих индивидуальных веществ в подходящих растворителях. Объем вводимой пробы 20 мкл.

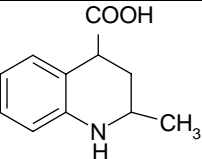
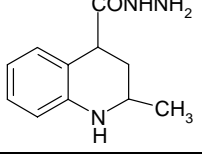
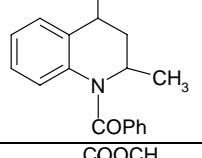
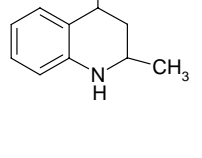
Для характеристики удерживания исследованных соединений использовали величину фактора удерживания k :

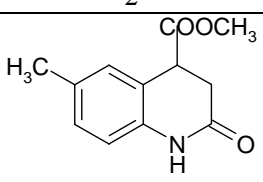
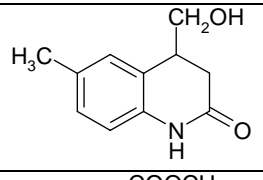
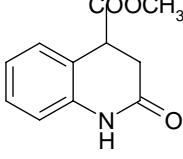
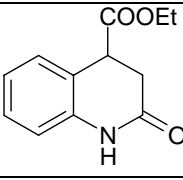
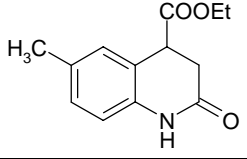
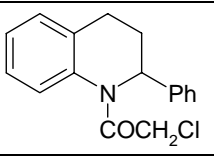
$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$

где t_R – время удерживания исследуемого вещества, t_M – время удерживания несорбирующегося вещества (нитрит натрия).

Значения мольного объема (V), поляризуемости (α), площади поверхности (S), дипольного момента (μ), энергии гидратации (E_h) рассчитывали с использованием программы «HyperChem 7.0» полуэмпирическим методом РМЗ (таблица 1).

Таблица 1. Физико-химические характеристики сорбатов

№	Вещество	V, A^3	S, A^2	μ, D	α, A^3	$\lg P$	$-E_h,$ ккал/моль
1	2	3	4	5	6	7	8
1		599.6	307.9	3.52	20.91	1.74	8.95
2		651.1	314.2	5.73	22.97	0.86	14.38
3		898.0	417.8	5.35	34.32	3.21	3.81
4		656.3	327.8	1.25	22.74	1.77	4.22

1	2	3	4	5	6	7	8
5		662.7	348.9	3.89	22.83	0.92	5.2
6		601.1	309.8	1.25	20.91	0.81	6.37
7		611.7	312.3	2.08	21.00	0.45	6.29
8		669.8	346.6	2.08	22.83	0.79	5.54
9		722.5	392.0	2.18	24.67	1.26	4.45
10		806.4	350.3	4.44	31.86	3.96	1.95

Обсуждение результатов

Особенностью строения молекул производных тетрагидрохинолина является наличие конденсированной системы «ароматическое кольцо - насыщенный гетероцикл», приводящей к возникновению структурных деформаций и искажению геометрии молекул. Присутствие заместителей способствует дополнительным структурным изменениям и перераспределению электронной плотности в молекуле, что оказывает влияние на их физико-химические свойства. В целом тетрагидрохинолины обладают свойствами алкилариламинов [10] и сочетают в себе свойства донора водорода и донора электронов, при этом ароматический фрагмент способен к проявлению сильных дисперсионных и π - π -взаимодействий, атом азота гетероцикла может вступать в различные специфические взаимодействия.

Строение молекул использованных в данной работе производных тетрагидрохинолина отличается природой функциональной группы в положении 4 и заместителей в положениях 2 и 6, что при хроматографировании с различными сорбентами позволяет реализовать разнообразные виды межмолекулярных взаимодействий (ММВ).

Из представленных в таблице 2 данных следует, что в выбранных хроматографических системах минимальное удерживание характерно для веществ 1, 2, 6-9 в связи с наличием в их структуре полярных функциональных групп с

неподеленными электронными парами – карбоксильной, гидразидной и карбонильной, способствующих их значительному взаимодействию с полярными компонентами подвижной фазы. При этом значения фактора удерживания этих соединений незначительно варьируют в зависимости от природы используемого при хроматографировании сорбента.

На октадецилсиликагеле (ОДС) эти вещества практически не удерживаются (за исключением 3, 4 и 10) даже при 40% содержании ацетонитрила в элюенте. При переходе к пористому графитированному углероду (ПГУ) и сверхсшитому полистиролу (ССПС) факторы удерживания сорбатов увеличиваются, вероятно, за счет специфических взаимодействий ароматического фрагмента их молекул с легко поляризуемой электронной системой sp^2 -гибридных углеродных атомов поверхности ПГУ или ароматической системой ССПС [11, 12]. Замена карбоксильной группы в положении 4 вещества 1 на гидразидную (вещество 2) или гидроксиметильную (вещество 5) практически не влияет на величину фактора удерживания этих соединений в связи с сильными взаимодействиями указанных функциональных групп с полярными компонентами элюента.

Для веществ 3, 4 и 10, не имеющих таких активно взаимодействующих с элюентом групп характерны максимальные значения фактора удерживания во всех использованных нами хроматографических системах.

Присутствие фенильного радикала в веществах 3 и 10 обуславливает их максимальное удерживание за счет больших значений объема молекул, липофильности и поляризуемости, а также способности вступать в π - π -взаимодействия с поверхностью ССПС и с делокализованной электронной плотностью углеродной поверхности. Значительному удерживанию этих соединений способствует также их пространственное строение (рис.1). При содержании ацетонитрила 60% и менее соединение 10 сорбируется на ССПС необратимо.

Таблица 2. Значения фактора удерживания исследованных соединений на различных сорбентах

№*	Фактор удерживания (k) при разной концентрации ацетонитрила в элюенте (%)				
	60	40	60	40	60
	ОДС		ПГУ		ССПС
1	0.20	0.02	0.82	2.64	0.27
2	0.74	1.03	0.72	1.24	1.36
3	1.36	7.81	9.31	50.76	24.58
4	1.07	3.46	4.13	14.42	10.96
5	0.48	1.31	1.52	3.54	2.76
6	0.36	0.82	0.81	1.20	0.96
7	0.38	0.79	0.64	1.68	1.72
8	0.50	1.12	0.87	1.90	2.25
9	0.54	1.32	2.14	6.61	2.92
10	1.70	12.29	5.51	34.88	-

Нумерация веществ здесь и далее в соответствии с таблицей 1

В молекуле соединения 10 фенильный радикал в меньшей степени выходит из плоскости молекулы, что приводит к ее более тесному контакту с сорбентом (особенно с ПГУ и ССПС) по сравнению с соединением 3 (значения соответствующих торсионных углов составляют 171.3° для вещества 10 и 48.9° для 3). Однако, наличие атома хлора, вступающего в специфические взаимодействия с компонентами подвижной фазы, несколько уменьшает удерживание вещества 10 по

сравнению с 3, несмотря на меньшую площадь контакта последнего с сорбентом за счет расположения фенила вне плоскости конденсированного ядра.

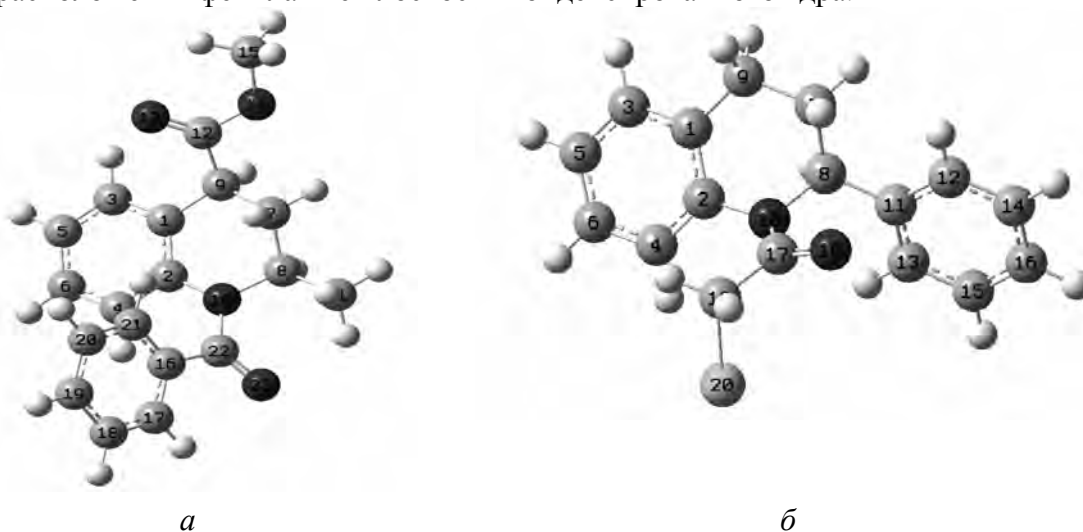


Рис.1. Пространственное строение соединений 3 (а) и 10 (б)

Замена метильного радикала в положении 2 на оксогруппу (вещества 5-9) приводит к значительному уменьшению удерживания, что обусловлено склонностью группы $-C=O$ с неподеленной электронной парой атома кислорода к специфическим взаимодействиям с компонентами элюента. При удлинении углеводородного радикала в сложноэфирной группе несколько возрастают поляризуемость и липофильность соответствующих соединений, что способствует усилению дисперсионных взаимодействий с сорбентом и, таким образом, большему удерживанию этиловых эфиров (соединения 8 и 9) по сравнению с соответствующими метиловыми (соединения 7 и 5).

Характер зависимости удерживания на ССПС от липофильности сорбатов иллюстрирует график, приведенный на рис. 2. Для других сорбентов эта зависимость имеет аналогичный характер, отличаясь лишь корреляционными коэффициентами. Наблюдающаяся при этом практически линейная зависимость удерживания от липофильности в целом характерна для ОФ варианта ВЭЖХ.

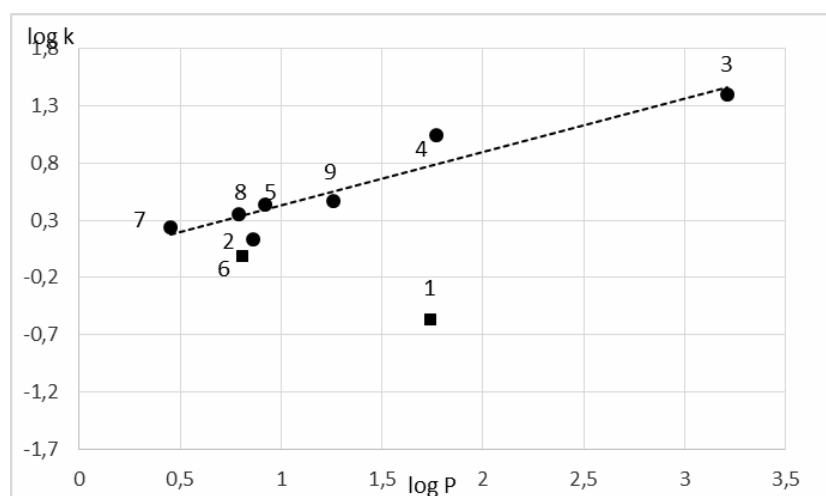


Рис. 2. Зависимость фактора удерживания производных тетрагидрохинолина от липофильности (сорбент – ССПС, содержание ацетонитрила в элюенте 60% об.).

Возможность образования водородной связи между гидразидной или гидроксильной группами веществ 2 и 6 с компонентами подвижной фазы приводит к некоторому отклонению соответствующих точек от линейной зависимости. Кислый характер вещества 1 за счет наличия карбоксильной группы способствует смещению кислотно-основного равновесия в водно-ацетонитрильных растворах элюента и создает возможность существования в хроматографической системе молекулярной и ионизированной форм ананта, различным образом сорбирующихся и взаимодействующих с элюентом. В результате точка, соответствующая веществу 1 на графике, существенно отклоняется от линейной зависимости (рис.1). Аналогичные закономерности получены нами при исследовании хроматографического удерживания производных 4-карбоксихинолина – веществ с конденсированными ароматическим и гетероароматическим фрагментами [9].

Природа сорбента существенным образом влияет на характеристики удерживания производных тетрагидрохинолина. Как уже отмечалось, в целом на ОДС эти вещества удерживаются весьма слабо. Уменьшение содержания ацетонитрила в элюенте до 40% несколько увеличивает значения фактора удерживания. На ПГУ и ССПС удерживание всех исследованных аналитов оказывается более существенным по сравнению с ОДС, при этом наиболее сильно сорбируются производные тетрагидрохинолина, не содержащие оксогруппу в насыщенном цикле.

Влияние природы сорбента на удерживание иллюстрирует диаграмма, представленная на рис. 3: фактор удерживания практически для всех исследованных веществ увеличивается в ряду сорбентов ОДС – ПГУ – ССПС, причем наиболее заметно это возрастание для соединений с заместителями, неспособными к специфическим взаимодействиям с подвижной фазой. Так, при наличии карбоксильной, гидразидной или гидроксильной групп в молекулах факторы удерживания соответствующих веществ оказываются сопоставимы для всех сорбентов, в то время как наличие фенильных и метильных радикалов усиливает сорбцию пористым графитированным углеродом и в еще большей степени сверхсшитым полистиролом.

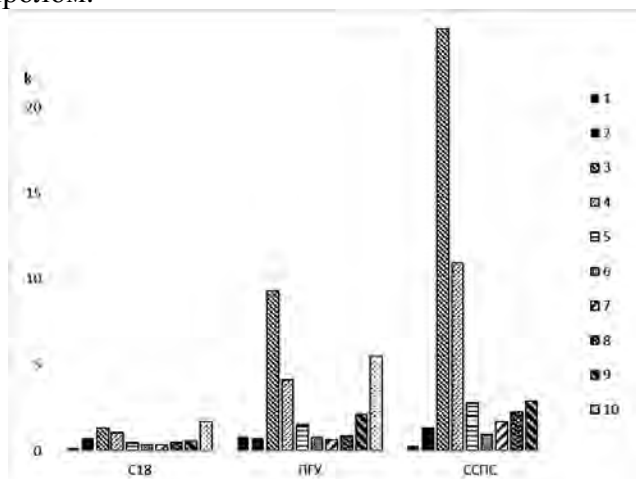


Рис. 3. Факторы удерживания производных тетрагидрохинолина на разных сорбентах (содержание ацетонитрила в элюенте 60% об.)

Влияние состава подвижной фазы при удерживании на всех сорбентах в целом оказывается характерным для обращенно-фазового режима: значения фактора удерживания уменьшаются с увеличением содержания модификатора в элюенте. На

рис. 4 в качестве примера приведены графики зависимости фактора удерживания от состава элюента для некоторых производных тетрагидрохинолина. Для ПГУ выполняется строгая линейная зависимость с коэффициентом корреляции ~ 0.99 . Для ОДС в диапазоне концентраций ацетонитрила 50 - 60% наблюдаются некоторые отклонения от линейности, что вероятно, связано с наличием на поверхности ОДС свободных силанольных групп, участвующих в процессе сорбции смещающих равновесие в подвижной фазе. Следует отметить, что для исследованных нами ранее аналогичных производных хинолина графики зависимости удерживания от состава элюента носят экстремальный характер [9].

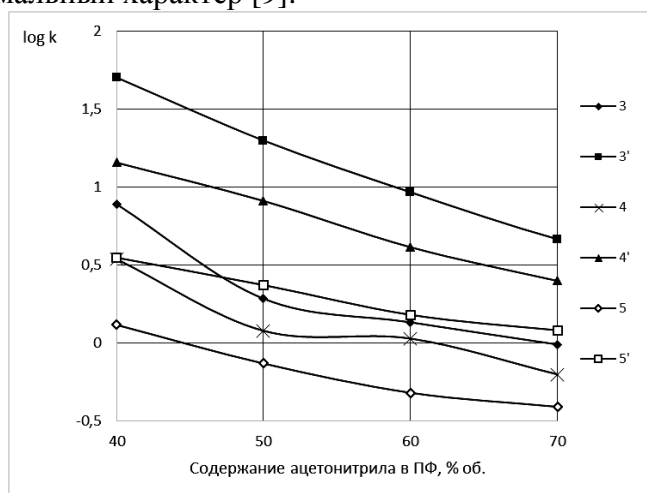


Рис. 4. Зависимость фактора удерживания веществ 3, 4 и 5 от состава подвижной фазы (нумерация со штрихом ' соответствует удерживанию веществ на ПГУ, без штриха – на ОДС)

Таким образом, можно заключить, что особенности строения производных тетрагидрохинолина, обусловленные наличием конденсированных ароматического и насыщенного гетероцикла, находят свое проявление в изменении сорбционных характеристик молекул. Наличие планарных и непланарных с точки зрения геометрии фрагментов молекул приводят к существенным различиям в этих характеристиках и способствует большей селективности сорбентов (особенно с плоской поверхностью) по отношению к таким веществам. В целом же накопление экспериментальных данных по удерживанию такого рода сорбатов приближает нас к решению проблемы установления взаимосвязи между характеристиками сорбции, другими физико-химическими параметрами и структурой молекул.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания по гранту №4.110.2014/К и гранту РФФИ №15 – 43 – 02304 Р_Поволжье_а.

Список литературы

1. Жандарев В.В., Гошин М.Е., Кострова Ю.М. и др. // *Хим.-фарм. журн.* Т. 40. № 10. 2006. С. 34-36.
2. Zhang C., Westaway S.M., Speake J.D. et al. // *Bioorg.&Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. pp. 670 - 676.
3. Liu J., Wang Y., Sun Y. et al. // *Bioorg.&Med. Chem. Lett.* Vol. 19. 2009. pp. 6840 - 6844.
4. Hao Y., Yang X., Cong J. et al. // *Tetrahedron.* 2012. Vol. 68. pp. 552-558.

5. Tian H., Yang X., Cong J. et al. // *Dyes and Pigments*. Vol. 84. 2010. pp. 62-68.
6. Chen R., Yang X., Tian H. et al. // *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*. Vol. 189. 2007. pp. 295-300.
7. Воронков А.В., Семенистая Е.Н., Курбатова С.В. и др. // *Журн. физич. химии*. 2004. Т. 78. № 1. С. 96-100.
8. Сафронова И.А., Теплова Е.А., Шафигулин Р.В. и др. // *Физикохимия поверхности и защита материалов*. 2014. Т. 50. № 1. С. 38-41.
9. Савченкова А.С., Курбатова С.В., Земцова М.Н. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2014. Т. 14. Вып. 3. С. 468-476.
10. Elderfield R. *Heterocyclic compounds*. Vol. 4. New York. 539 p.
11. Davankov V.A., Sychoy C.S., Ilyin M.M. et al. // *J. Chromatogr. A*. 2003. Vol. 987. pp. 67 - 75.
12. Polyakova Y.L., Row. K.H. // *Chromatographia*. 2007. Vol. 65. pp. 59-63.

References

1. Zhandarev V.V., Goshin M.E., Kostrova J.M. et al., *Pharmaceutical Chemistry J*, 2006, Vol. 40, No 10, pp. 34 - 36.
2. Zhang C., Westaway S.M., Speake J.D. et al., *Bioorg.&Med. Chem. Lett.*, 2011, Vol. 21, pp. 670-676. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.12.010.
3. Liu J., Wang Y., Sun Y. et al., *Bioorg.&Med. Chem. Lett.*, 2009, Vol. 19, pp. 6840-6844. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.10.094.
4. Hao Y., Yang X., Cong J. et al., *Tetrahedron.*, 2012, Vol. 68, pp. 552-558. DOI: 10.1016/j.tet.2011.11.004.
5. Tian H., Yang X., Cong J. et al., *Dyes and Pigments.*, 2010, Vol. 84, pp. 62-68. DOI: 10.1016/j.dyepig.2009.06.014.
6. Chen R., Yang X., Tian H. et al., *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, 2007, Vol. 189, pp. 295-300. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2007.02.018.
7. Voronkov A.V., Semenistaja E.N., Kurbatova S.V. et al., *Rus. J. of Physical Chemistry*, 2004, Vol. 78, No 1, pp. 96-100.
8. Safronova I.A., Teplova E.A., Shafigulin R.V. et al., *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces*, 2014, Vol. 50, No 1, pp. 38-41.
9. Savchenkova A.S., Kurbatova S.V., Zemtcova M.N., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2014, Vol. 14, No 3, pp. 468-476.
10. Elderfield R.. *Heterocyclic compounds*. Vol. 4. New York. 539 p.
11. Davankov V.A., Sychoy C.S., Ilyin M.M. et al., *J. Chromatogr. A*, 2003, Vol. 987, pp. 67-75.
12. Polyakova Y.L., Row. K.H., *Chromatographia*, 2007, Vol. 65, pp. 59-63. DOI: 10.1365/s10337-006-0119-0.

Некрасова Надежда Андреевна – аспирант кафедры физической химии и хроматографии СамГУ, Самара

Курбатова Светлана Викторовна – д.х.н., профессор, декан химического факультета СамГУ. Самара

Земцова Маргарита Николаевна – к.х.н., доцент кафедры органической химии СамГТУ, Самара

Nekrasova Nadezhda A. – post-graduate student at the department of physical chemistry and chromatography, Samara State University, Samara

Kurbatova Svetlana V. – dean of the chemical faculty, PhD, professor, Samara State University, Samara, E-mail: curbatsv@samsu.ru

Zemcova Margarita N. – PhD, docent of Organic Chemistry Department, Samara State Technical University, Samara