

На правах рукописи

Сафронова Ирина Анатольевна

**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОРБЦИИ АЗОЛОВ
ИЗ ВОДНО-АЦЕТОНИТРИЛЬНЫХ РАСТВОРОВ
НА НЕПОЛЯРНОМ СОРБЕНТЕ**

02.00.04 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Самара – 2015

Работа выполнена на кафедре физической химии и хроматографии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный университет».

Научный руководитель: **БУЛАНОВА Анджела Владимировна**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **БУРЯК Алексей Константинович**
доктор химических наук, профессор,
заведующий лабораторией физико-химических основ хроматографии и хромато-масс-спектрометрии ФГБУН «Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина РАН»
САЙФУТДИНОВ Булат Ренатович
кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры химической технологии переработки нефти и газа ФГБОУ ВПО «Самарский государственный технический университет»

Ведущая организация: **ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург**

Защита диссертации состоится «17» марта 2015 г. в 15 часов 30 мин. на заседании диссертационного совета Д212.217.05 при ФГБОУ ВПО «Самарский государственный технический университет» по адресу: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус, ауд. 200.

Отзывы по данной работе в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просим направлять по адресу: Россия, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, Главный корпус на имя ученого секретаря диссертационного совета Д212.217.05; тел./факс: (846)333-52-55, e-mail: orgchem@samgtu.ru. В отзыве просим указывать почтовый адрес, номер телефона, электронную почту, наименование организации и должность.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Самарского государственного технического университета (ул. Первомайская, 18) и на сайте диссертационного совета Д212.217.05 <http://d21221705.samgtu.ru>.

Автореферат разослан «__» февраля 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д212.217.05
кандидат химических наук

Е.А. Ивлева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает химия азотсодержащих пятичленных гетероциклических соединений, в частности, азолов, что обусловлено уникальностью свойств этих веществ и широким спектром их практического применения. Бензимидазолы широко используются в биохимии и медицине в качестве ингибиторов, антиоксидантов; они входят в состав ряда природных веществ и лекарственных препаратов, обладающих гипотензивным, антибактериальным, противовирусным, противоопухолевым и другими видами фармакологического действия. Наличие у бензимидазола и его производных способности тормозить рост некоторых микроорганизмов позволило разработать на их основе целый ряд препаратов, обладающих фунгицидной и другими видами пестицидной активности, широко применяемых в сельском хозяйстве. Весьма интересным является использование производных бензимидазола в качестве флуоресцентных хемосенсоров в химическом анализе. Все это обусловило повышенный интерес ученых к синтезу новых производных гетероциклических соединений с заданными свойствами, прогнозируемой физиологической активностью, а также субстанций импортозамещающих препаратов. Поэтому в настоящее время актуальной задачей является изучение физико-химических особенностей сорбции азолов, в частности, сорбции из жидких сред на неполярных сорбентах.

Среди физико-химических методов исследования важное место занимает хроматография, обладающая высокой точностью. Для исследования малолетучих веществ сложной структуры используют высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Изучение поведения сорбата в жидкофазной системе даёт возможность моделировать процессы, протекающие в реальных биологических объектах. Это, в частности, позволяет прогнозировать фармакологические свойства впервые синтезированных органических соединений. Знание механизмов хроматографического удерживания в ВЭЖХ позволяет выявить механизмы сорбции различных соединений из жидких растворов, которые в настоящее время полностью не изучены.

Степень разработанности темы исследования. Исследования в области сорбции веществ из жидких многокомпонентных растворов проводятся известными зарубежными и российскими учеными – Melander W.R., Snyder L. R., Soczewinski E., Kazakevich Y. V., Киселев А.В., Ланин С. Н., Никитин Ю. С., Эльтеков Ю. А. и др. Однако в настоящее время нет единого подхода к решению этих задач, к определению физико-химических характеристик сорбции, дифференциальной мольной свободной энергии Гиббса, энтальпии, энтропийного фактора. В основном исследовали влияние температуры на хроматографическое удерживание в высокоэффективной жидкостной хроматографии, на основании этих данных рассчитывали термодинамические характеристики сорбции различных классов соединений. Однако остается невыясненным вопрос термодинамики сорбции относительно широкого класса органических соединений – производных бензимидазолов и азольных производных бензойной кислоты. Этот класс соединений обладает

высокой степени биологической активности, многие из них являются действующими компонентами лекарственных препаратов. Все это обусловило необходимость изучить физико-химические закономерности их сорбции, связь сорбционных характеристик со структурой молекул; получение соотношений, связывающих фактор удерживания с физико-химическими параметрами молекул, которые позволили бы прогнозировать сорбционные характеристики вновь синтезированных бензимидазолов и азольных производных бензойной кислоты.

Цели и задачи. Целью исследования являлось установление физико-химических закономерностей сорбции некоторых бензимидазолов и азольных производных бензойной кислоты в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) на октадецилсиликагеле. В соответствии с поставленной целью определены основные задачи диссертации:

– измерение хроматографических характеристик, расчет константы распределения (K_c) и свободной энергии сорбции (ΔG^0) исследуемых азолов из водно-ацетонитрильных растворов на октадецилсиликагеле;

– определение энтальпии (ΔH^0) и энтропии (ΔS^0) сорбции исследуемых производных бензимидазола на основании температурных зависимостей логарифма констант распределения;

– установление зависимости факторов удерживания и термодинамических характеристик сорбции от физико-химических параметров молекул бензимидазолов и азольных производных бензойной кислоты;

– исследование влияния состава водно-ацетонитрильной подвижной фазы на факторы удерживания и термодинамические характеристики сорбции изучаемых органических соединений октадецилсиликагелем;

– получение одно- и многопараметрических уравнений, связывающих сорбционные характеристики с физико-химическими параметрами молекул исследуемых соединений и позволяющих прогнозировать хроматографическое поведение.

Научная новизна. Научная новизна исследования заключается в том, что

– определены факторы удерживания и константы распределения 20 азолов;

– изучено влияние температуры на сорбцию исследуемых азолов из водно-ацетонитрильных растворов на октадецилсиликагеле;

– определены термодинамические характеристики сорбции исследуемых азолов, изучена их зависимость от состава водно-ацетонитрильной подвижной фазы;

– показана применимость модели Снайдера-Сочевинского к исследуемым сорбатам;

– получены одно- и многопараметрические уравнения, связывающие фактор удерживания и потенциальную биологическую активность с физико-химическими параметрами молекул исследуемых азолов.

Теоретическая и практическая значимость работы. Проведенное исследование позволяет внести существенный вклад в решение как фундаментальной, так и практической задачи: развитие теоретических основ сорбции из жидких растворов, разработка методик концентрирования и извлечения органических соединений из многокомпонентных конденсированных сред, в том числе из биологических жидкостей; синтез биологически активных веществ с заданными свойствами. Полученные результаты могут быть использованы при выборе экстрагентов для сорбции азолов из природных объектов, а также для направленного синтеза соединений изучаемого класса с заданными фармакологическими свойствами, в том числе и синтеза отечественных импортозамещающих субстанций. Пополнен банк данных по термодинамическим характеристикам сорбции производных бензимидазола и азольных производных бензойной кислоты из водно-ацетонитрильных растворов.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных в рамках диссертационного исследования задач применялись современные физико-химические методы исследования и современные подходы к теоретическим аспектам сорбции из жидких растворов. В исследованиях процессов сорбции из жидких многокомпонентных растворов использовали метод ОФ ВЭЖХ. Для расчета физико-химических параметров молекул азолов применяли программу *HyperChem 7.0 Professional* в рамках полумпирического метода РМЗ с полной оптимизацией геометрии молекулы. При получении одно- и многопараметрических уравнений использовали метод линейного регрессионного анализа.

Положения, выносимые на защиту:

- величины факторов удерживания (k), констант распределения (K_c), свободной энергии сорбции (ΔG^0) исследуемых азолов;
- термодинамические характеристики сорбции (энтальпия (ΔH^0), энтропия (ΔS^0)) изучаемых сорбатов;
- данные по влиянию состава подвижной фазы на сорбцию изучаемых органических соединений октадецилсиликагелем;
- одно- и многопараметрические корреляционные уравнения, связывающие фактор удерживания с физико-химическими параметрами молекул исследуемых азолов.

Степень достоверности и апробация работы. Материалы диссертационной работы обсуждались и докладывались на XVIII International conference on chemical thermodynamics in Russia, Самара, 2011; III Международной конференции «ИОНИТЫ-2011», Воронеж, 2011; III Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике», Пермь, 2012; Всероссийском симпозиуме с участием иностранных ученых «Кинетика и динамика обменных процессов», Краснодарский край, 2012; XIX International conference on chemical thermodynamics in Russia, Москва, 2013; Втором Всероссийском симпозиуме с участием иностранных ученых «Кинетика и динамика обменных процессов», Краснодарский край, 2013; Третьем Всероссийском симпозиуме с участием иностранных ученых «Кинетика и

динамика обменных процессов», Воронеж, 2014. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в ведущих научных журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России.

Личный вклад автора заключается в постановке задач исследования, выборе сорбатов, постановке и проведении эксперимента, расчетах физико-химических параметров молекул, обработке и обобщении полученных результатов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения результатов), заключения и списка литературы, включающего 136 источников. Материал диссертационной работы изложен на 116 страницах текста, содержит 42 рисунка и 20 таблиц.

Диссертационная работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания по гранту №4.110.2014/К.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** приведена общая характеристика работы, обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, перечислены положения, выносимые на защиту.

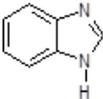
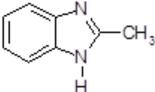
Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором рассмотрены вопросы, касающиеся современного состояния в области изучения закономерностей сорбции из жидких растворов, и обосновывается актуальность исследования.

Во **второй главе** дана характеристика объектов и методов исследования. Описаны особенности строения и физико-химических свойств исследованных соединений. Представлены основные формулы для расчета хроматографических и термодинамических характеристик сорбции. Приведены полученные экспериментальные и расчетные данные исследования, их метрологические характеристики.

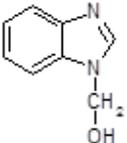
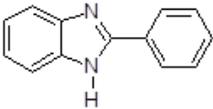
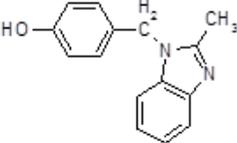
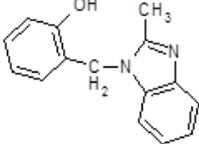
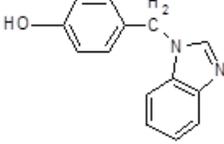
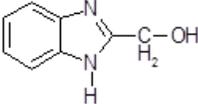
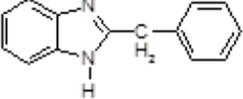
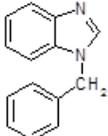
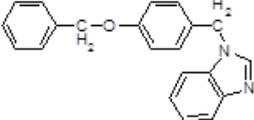
Объекты исследования. Объектами исследования были следующие азолы (табл. 1).

Таблица 1

Названия и структурные формулы азолов

№	Название	Структурная формула
1	Бензимидазол	
2	2-Метилбензимидазол	

Продолжение табл.1

№	Название	Структурная формула
3	1-Гидроксиметилбензимидазол	
4	2-Фенилбензимидазол	
5	4-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
6	2-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
7	4-[(1Н-Бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
8	2-Гидроксиметилбензимидазол	
9	2-Бензилбензимидазол	
10	1-Бензилбензимидазол	
11	1-(4-Бензилоксибензил) бензимидазол	

Продолжение табл.1

№	Название	Структурная формула
12	1-[4-(3-Фенилпропокси)бензил]бензимидазол	
13	1-(2-Бензилоксибензил)-1Н-бензимидазол	
14	3-[(2-Метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]бензойная кислота	
15	4-[(2-Метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]бензойная кислота	
16	4-(1Н-Имидазол-1-илметил)бензойная кислота	
17	4-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]бензойная кислота	
18	2-(1Н-Имидазол-1-илметил)бензойная кислота	
19	3-(1Н-имидазол-1-илметил)бензойная кислота	
20	Метил 4-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил]бензоат	

Исследованные соединения синтезированы на кафедре органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного

университета. Структура и чистота исследованных образцов подтверждена данными ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Методы исследования. Хроматографическое исследование азолов проводили в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Изучение хроматографического поведения бензимидазолов проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «*Милихром А-02*» с применением УФ-спектрофотометрического детектора. Детектирование осуществляли при длинах волн 210 нм, 254 нм, 300 нм. Использовали хроматографическую колонку длиной 75 мм, внутренним диаметром 2 мм, заполненную сорбентом *ProntoSil 120-5-C18 AQ*. Размер зерен сорбента 5 мкм, масса сорбента 0,2 г. Удельная площадь поверхности сорбента составляла 300 м²/г. Температуру колонки поддерживали с помощью твердотельного электрического термостата и варьировали в интервале от 308 до 348 К. Элюирование осуществляли в изократическом режиме. В качестве подвижной фазы применяли смесь ацетонитрила с водой в различных объемных соотношениях (75/25, 65/35 и 50/50 % об.). Перед проведением хроматографического эксперимента колонку термостатировали и промывали элюентом в течение 15 минут. Подвижную фазу перед проведением анализа отфильтровывали и дегазировали на установке марки УЗДН-2Т. Объемная скорость потока элюента составляла 50 мкл/мин. Возможность использования амперометрического детектора для изучения хроматографического поведения исследуемых азолов определяли на жидкостном хроматографе «*Цвет Яуза*». Использовали хроматографическую колонку (150x4.6 мм), заполненную *Zorbax SB-C18*. Состав подвижной фазы – водный раствор ацетата аммония (0,05 М) / ацетонитрил / метанол в соотношении 50/45/5 % об. Элюирование проводили в изократическом режиме. Напряжения рабочего электрода и электрода сравнения составляли 0.9 В и -0.2 В соответственно.

Изучение хроматографического поведения азольных производных бензойной кислоты проводили на жидкостном хроматографе «*Милихром-1*» (г. Орел, Россия) со шприцевым насосом и с применением УФ – спектрофотометрического детектора. Детектирование осуществляли в диапазоне длин волн 190 – 360 нм. Использовали хроматографическую колонку *Ultrasep ES 100RP18* (120x4мм). Элюирование осуществляли в изократическом режиме. В качестве подвижной фазы применяли смесь ацетонитрила с водой в объемном соотношении – 15/85 % об.

Растворы исследуемых сорбатов готовили растворением сухих индивидуальных веществ в соответствующем элюенте. Объем вводимой пробы 1 - 2 мкл. Значение мертвого времени определяли по времени выхода системного пика. Обработку результатов эксперимента проводили с применением программ «*МультиХром™*» и «*Zlab*».

Расчеты физико-химических параметров молекул изучаемых соединений осуществляли с использованием программы *HyperChem 7.0 Professional* в рамках метода РМЗ с полной оптимизацией геометрии молекул.

Определены значения ван-дер-ваальсового объема (V, \hat{A}^3), поляризуемости (α, \hat{A}^3), площади поверхности молекул (S, \hat{A}^2), дипольного момента (μ, D), молекулярной рефракции (MR, \hat{A}^3), логарифмы коэффициентов распределения в системе *n*-октанол – вода ($\log P$), энергии гидратации ($E_{гидр}, \text{ккал/моль}$). Одно- и многопараметрические уравнения получены методом линейного регрессионного анализа с помощью программы Microsoft Excel.

На основании факторов удерживания определена константа распределения K_c сорбата между подвижной объемной и сорбционной поверхностной фазами:

$$K_c = 1 + \frac{k}{\varphi}, \quad (1)$$

где k – фактор удерживания; φ – фазовое отношение в хроматографической колонке $\varphi = \frac{V_S}{V_M}$; V_S – объем неподвижной фазы $V_S = S_{уд} \cdot m_{сорб.} \cdot \delta$; $S_{уд}$ – удельная поверхность сорбента; $m_{сорб.}$ – масса сорбента; δ – толщина адсорбционного слоя; V_M – объем подвижной фазы $V_M = t_M \cdot F$, t_M – мертвое время; F – скорость потока элюента, мкл/мин.

Рассчитаны стандартная дифференциальная мольная свободная энергия сорбции ΔG^0 :

$$\Delta G^0 = -RT \ln \frac{K_c}{K_{c, st}}, \quad (2)$$

где $K_{c, st}$ – константа распределения сорбата в стандартном состоянии, $K_{c, st} = 1$. В качестве стандартного состояния принимали сорбент, смоченный бесконечно разбавленным раствором сорбата, при $\Gamma = 0$ (Γ – избыточная гиббсовская величина сорбции сорбата, моль/м²).

Из температурной зависимости константы распределения определены энтальпия ΔH^0 и энтропия ΔS^0 перехода сорбатов из объемной фазы в поверхностный слой:

$$\ln K_c = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}. \quad (3)$$

Определены температуры компенсации β и свободная энергия физико-химических взаимодействий ΔG_β^0 при этой температуре:

$$\Delta H^0 = \beta \Delta S^0 + \Delta G_\beta^0, \quad (4)$$

и энергетические вклады различных функциональных групп ($\Delta \Delta H^0$, $\Delta \Delta S^0$) в энтальпию и энтропию сорбции:

$$\ln \alpha = \ln \left(\frac{k_i}{k_{st}} \right) = -\frac{\Delta \Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta \Delta S^0}{R}. \quad (5)$$

Третья глава состоит из четырех разделов. В *первом* разделе обсуждено влияние строения исследованных соединений на их удерживание в изученных хроматографических системах, а также взаимосвязь фактора

удерживания с физико-химическими параметрами молекул исследуемых веществ. В **табл. 2** приведены значения констант распределения K_c и стандартной дифференциальной мольной энергии сорбции бензимидазолов $-\Delta G^0$ на октадецилсиликагеле.

Таблица 2

Значения констант распределения K_c и стандартной дифференциальной мольной энергии сорбции бензимидазолов $-\Delta G^0$ (кДж/моль) на октадецилсиликагеле

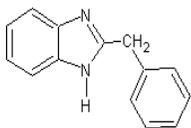
№	(MeCN/H ₂ O, 75/25 об.%)		(MeCN/H ₂ O, 65/35 об.%)		(MeCN/H ₂ O, 50/50 об.%)	
	K_c	$-\Delta G^0$	K_c	$-\Delta G^0$	K_c	$-\Delta G^0$
1	2.08	1.9	2.20	2.0	2.69	2.5
2	2.11	1.9	2.42	2.3	3.09	2.9
3	2.16	2.0	2.24	2.1	2.41	2.3
4	2.69	2.5	2.74	2.6	4.53	3.9
5	2.34	2.2	2.51	2.4	3.19	3.0
6	3.12	3.0	3.38	3.1	5.57	4.4
7	2.20	2.0	2.41	2.3	2.99	2.8
8	1.96	1.7	1.99	1.8	2.18	2.0
9	2.73	2.6	2.81	2.7	4.08	3.6
10	3.04	2.9	3.36	3.1	5.54	4.4
11	4.16	3.7	5.64	4.4	-	-
12	2.31	2.1	2.36	2.2	3.38	3.1
13	2.69	2.5	2.81	2.7	3.42	3.2

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что введение в молекулу бензимидазола гидрофобных заместителей (алкильного, бензильного, фенильного и др.) приводит к возрастанию сорбции бензимидазолов на октадецилсиликагеле из водно-ацетонитрильных растворов.

Удерживание веществ в ВЭЖХ определяется как природой, так и положением заместителя. Из **табл. 2** видно, что значения характеристик сорбции 2-гидроксиметилбензимидазола (соединение 8) ниже, чем у остальных сорбатов.

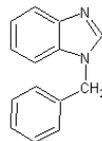
Наличие гидроксильной группы способствует усилению специфической сольватации этого сорбата с компонентами водно-ацетонитрильного раствора, что приводит к уменьшению удерживания неполярным сорбентом.

У производных бензимидазола с заместителями, связанными непосредственно с «пиррольным» атомом азота, наблюдается увеличение сорбционных характеристик, по сравнению с сорбатами, у которых эти заместители находятся у атома углерода во втором положении. Это наблюдается, например, для 2-бензилбензимидазола и 1-бензилбензимидазола:



2-бензилбензимидазол

$$\begin{aligned} \alpha &= 26.49 \text{ \AA}^3 \\ \lg P &= 3.05 \\ \mu &= 3.12 \text{ D} \\ E_{\text{гидр.}} &= -5.74 \text{ ккал/моль} \\ k &= 1.28 \end{aligned}$$

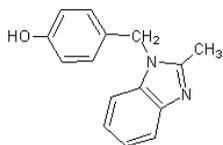


1-бензилбензимидазол

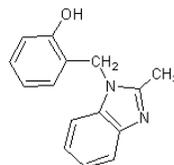
$$\begin{aligned} \alpha &= 26.49 \text{ \AA}^3 \\ \lg P &= 2.94 \\ \mu &= 3.56 \text{ D} \\ E_{\text{гидр.}} &= -4.00 \text{ ккал/моль} \\ k &= 1.51 \end{aligned}$$

Несмотря на близкие значения физико-химических параметров структурных изомеров, при одинаковых условиях хроматографирования 1-бензилбензимидазол, обладая большим дипольным моментом, удерживается сильнее, чем 2-бензилбензимидазол. Это, по-видимому, связано с наличием подвижного атома водорода у пиррольного атома азота, который усиливает специфические взаимодействия с компонентами элюента, что и приводит к уменьшению хроматографического удерживания. Такие же закономерности наблюдаются для соединений 3 и 8, содержащих заместитель $-\text{CH}_2\text{OH}$ в разных положениях.

Сорбционные характеристики *орто*-изомера (вещество 6) выше соответствующих характеристик *пара*-изомера (вещество 5). Это, по-видимому, связано с наличием внутримолекулярных взаимодействий гидроксильной группы с ароматическими фрагментами бензимидазола у *орто*-изомера (вещество 6), что снижает активность гидроксильной группы, и специфические межмолекулярные взаимодействия в целом уменьшаются. Для *пара*-изомера склонность к специфической сольватации высокая. Структурные формулы изомеров представлены ниже:



$k = 0.99$
(вещество 5)



$k = 1.57$
(вещество 6)

Влияние физико-химических параметров сорбатов на их сорбцию из водно-ацетонитрильных растворов исследовали с применением моделей «хроматографическое удерживание – физико-химическое свойство». Получены одно- и многопараметрические зависимости, связывающие физико-химические свойства молекул бензимидазолов с их сорбционными характеристиками.

Анализ полученных зависимостей показал, что одно- и двухпараметрические уравнения обладают недостаточной прогнозирующей способностью и низким коэффициентом корреляции. Выявлено, что добавление дополнительного независимого параметра – дипольного момента приводит к увеличению коэффициента детерминации и соответственно увеличивает прогностическую способность корреляционных уравнений. Самыми информативными физико-химическими параметрами являются дипольный момент и характеристики, описывающие геометрические размеры молекул (площадь и объем). В табл. 3 представлено трехпараметрическое корреляционное уравнение, характеризующееся удовлетворительным коэффициентом детерминации.

Таблица 3

Корреляционное уравнение для исследуемых бензимидазолов
(состав подвижной фазы ацетонитрил/вода – 75/25 об.%, T=55⁰C)

№	Уравнение	R ²
1	$lgk = 0.096\mu - 0.008V + 0.017S - 1.843$	0.96

Построены графики зависимости между расчетными ($lgk_{расч.}$) и экспериментальными значениями факторов ($lgk_{эксп.}$). Рис. 1 иллюстрирует такую зависимость.

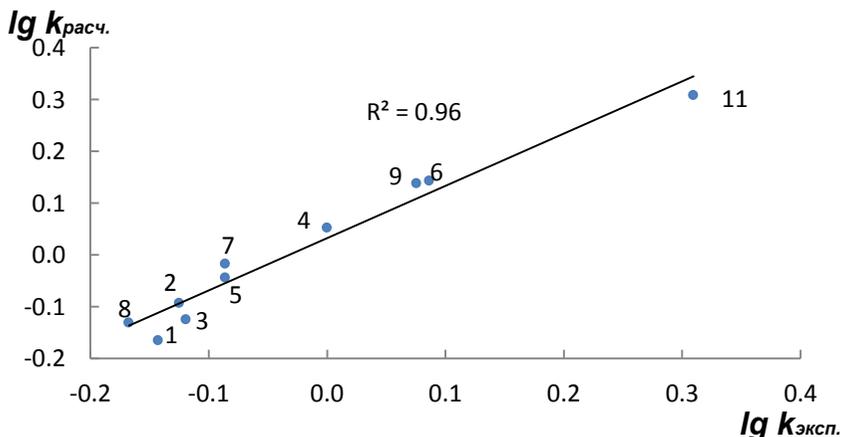


Рис. 1. Корреляция расчетного (по ур. 1 табл.3) и экспериментального значений фактора удерживания (состав подвижной фазы MeCN/H₂O – 75/25 об.%).

Для азольных производных бензойной кислоты изучены одно- и многопараметрические зависимости. Установлено, что для азольных

производных бензойной кислоты однопараметрические уравнения, включающие такие физико-химические параметры, как поляризуемость и молекулярная рефракция, обладают наибольшими коэффициентами детерминации по сравнению с другими однопараметрическими уравнениями. Двухпараметрическое уравнение, включающее оба этих параметра, характеризуется коэффициентом детерминации не намного большим, чем у однопараметрических уравнений; однако использование этой зависимости, включающей и дипольный момент, значительно увеличивает точность расчета фактора удерживания. В табл. 4 представлено трехпараметрическое корреляционное уравнение, характеризующееся удовлетворительным коэффициентом детерминации.

Таблица 4

Корреляционные уравнения для исследуемых азольных производных бензойной кислоты (состав подвижной фазы MeCN/H₂O – 15/85 об.%)

№	Уравнение	R ²
1	$lgk = -0.160MR + 0.119\mu + 0.480\alpha - 2.914$	0.96

На рис. 2 представлена зависимость между теоретическими и экспериментальными значениями фактора удерживания.

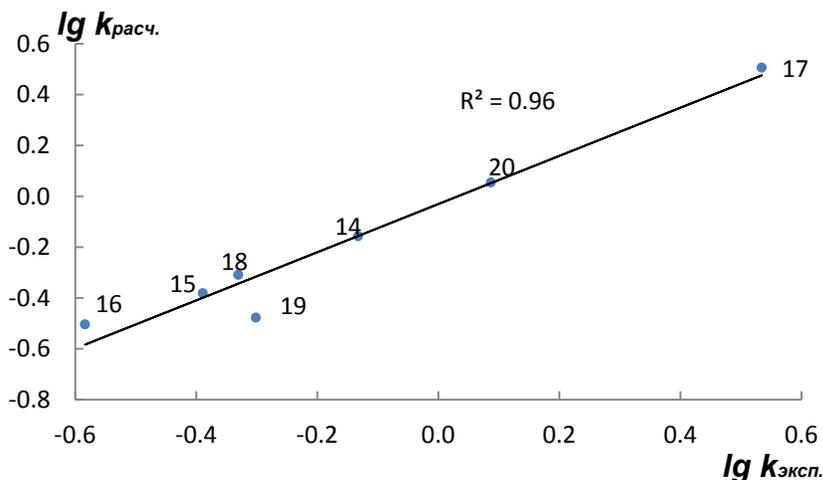


Рис. 2. Корреляция расчетного (по ур. 1 табл.4) и экспериментального значений фактора удерживания (состав подвижной фазы MeCN/H₂O – 15/85 об.%).

Изучение взаимосвязи сорбционных характеристик бензимидазола и его производных с их потенциальной биологической активностью проводили с помощью зависимости «удерживание – биологическая активность». На рис. 3 представлена корреляционная зависимость вероятности проявления биологической активности P_a от логарифма фактора удерживания.

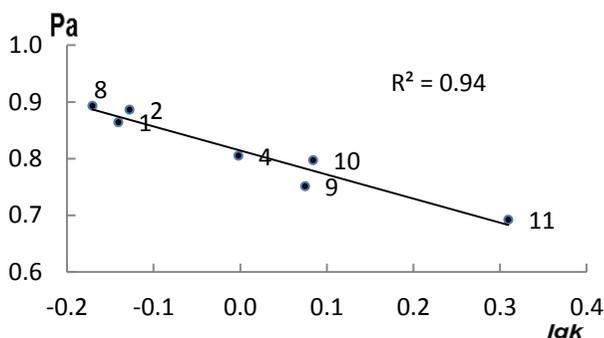


Рис. 3. Зависимость вероятности проявления биологической активности вида *Transferase stimulant* от логарифма фактора удерживания для некоторых исследуемых бензимидазолов (состав подвижной фазы MeCN/H₂O – 75/25 % об.).

Видно, что для восьми исследуемых бензимидазолов корреляционная модель вполне выполнима и может быть использована для предварительного прогноза потенциальной активности близких по структуре бензимидазолов.

Во *втором* разделе обсуждено влияние состава подвижной фазы на хроматографическое удерживание бензимидазолов. Увеличение содержания воды в элюенте в обращенно-фазовой ВЭЖХ приводит к возрастанию удерживания бензимидазолов, что согласуется с сольвофобным механизмом удерживания.

Для определения влияния состава подвижной фазы на сорбцию используют полуэмпирическую модель удерживания Снайдера-Сочевинского. Эта модель описывается уравнением, связывающим логарифм фактора удерживания с мольной долей органического модификатора (X_m):

$$\lg k = a - n' \cdot \lg X_m \quad (6)$$

где n' – количество молекул модификатора (ацетонитрила), вытесняемое одной молекулой сорбата в объемный раствор.

В **табл. 5** представлены коэффициенты n' , рассчитанные по уравнению Снайдера-Сочевинского, и $n'_{теор.}$, рассчитанные квантово-химическим методом. Сопоставляя эти величины, можно предположить ориентацию молекул сорбата относительно поверхности сорбента.

Таблица 5

Значения n' и $n'_{теор.}$ для некоторых бензимидазолов

№	Сорбат	n'	R^2	$n'_{теор.}$
1	Бензимидазол	0.84	0.98	1.58
2	2-Метилбензимидазол	0.88	0.97	1.76
3	1-Гидроксиметилбензимидазол	0.16	0.96	1.81

№	Сорбат	n'	R^2	$n'_{теор.}$
4	2-Фенилбензимидазол	1.24	0.98	2.27
5	4-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	0.47	0.95	2.57
6	2-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	1.03	1.00	2.55
7	4-[(1Н-Бензимидазол-1-ил)метил]фенол	0.56	1.00	2.45
10	1-Бензилбензимидазол	1.27	0.99	2.36
12	1-[4-(3-Фенилпропокси)бензил]бензимидазол	1.05	0.95	3.66

Из анализа **табл.5** видно, что значения $n'_{теор.}$ не совпадают с экспериментальными. Это, очевидно, связано с тем, что при расчете величины $n'_{теор.}$ не делается поправка на пространственное расположение молекул сорбатов относительно поверхности сорбента.

В **третьем** разделе проведено исследование температурной зависимости константы распределения. Для определения термодинамических характеристик сорбции бензимидазолов из водно-ацетонитрильного элюента на октадецилсиликагеле были изучены температурные зависимости логарифма константы распределения (**рис.4**).

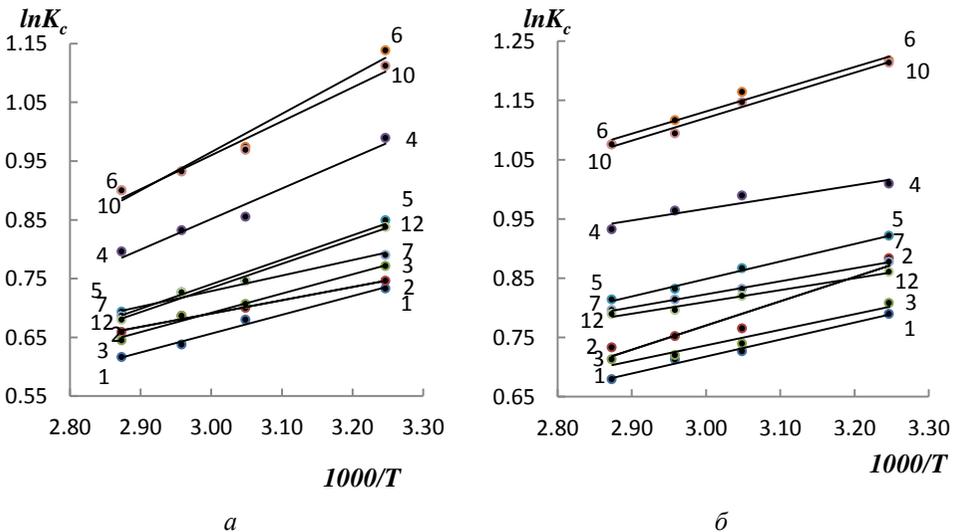


Рис. 4. Зависимость логарифма константы распределения от температуры для бензимидазолов на октадецилсиликагеле (состав подвижной фазы а) – 75/25 % об. MeCN/H₂O; б) – 65/35 % об. MeCN/H₂O).

Из уравнений, описывающих зависимости, представленные на **рис. 4**, были рассчитаны значения стандартных мольных энтальпий ΔH° (кДж/моль) и энтропий ΔS° (Дж/моль·К) при переходе сорбатов из объемного раствора в поверхностный слой октадецилсиликагеля (табл. 6).

Таблица 6

Значения ΔH° (кДж/моль), ΔS° (Дж/моль·К) перехода сорбатов из раствора в поверхностный слой

№ сорбата	$-\Delta H^\circ$ (кДж/моль) (MeCN/H ₂ O, об. %)			$-\Delta S^\circ$ (Дж/моль·К) (MeCN/H ₂ O, об. %)		
	75/25 (X _m =0.51)	65/35 (X _m =0.39)	50/50 (X _m =0.26)	75/25 (X _m =0.51)	65/35 (X _m =0.39)	50/50 (X _m =0.26)
1	2.7	2.4	1.2	2.55	1.17	-4.34
2	1.9	3.4	3.1	-0.03	3.88	0.72
3	2.6	2.2	3.5	2.17	0.42	4.07
4	4.3	1.6	3.5	5.77	-3.18	-1.31
5	3.5	2.4	6.5	4.25	0.11	11.19
6	5.4	3.2	8.1	8.18	0.08	11.83
7	2.1	1.8	4.0	0.31	-1.36	3.73
10	4.8	3.2	5.1	1.97	0.04	0.67
12	3.4	1.6	2.0	4.19	-1.88	-3.67

Из **табл. 6** следует, что значения стандартных мольных энтальпий при переходе сорбата из объемного раствора в поверхностный слой отрицательные, что свидетельствует об экзотермичности процесса сорбции. Абсолютные значения мольных энтальпий невысоки, что связано с одновременной специфической и неспецифической сольватацией молекул бензимидазолов полярными молекулами водно-ацетонитрильного раствора. Эти процессы влияют на сорбцию производных бензимидазола из полярного водно-ацетонитрильного элюента. На **рис. 5** представлена зависимость стандартных мольных энтальпий от мольной доли ацетонитрила в подвижной фазе.

Увеличение концентрации ацетонитрила в элюенте от 0,26 до 0.39 мольных долей приводит к уменьшению $-\Delta H^\circ$ практически для всех бензимидазолов (кроме №1 и 2). Очевидно, это суммарный энергетический эффект, связанный с усилением процессов десольватации в поверхностном слое сильно сольватированных молекул бензимидазолов.

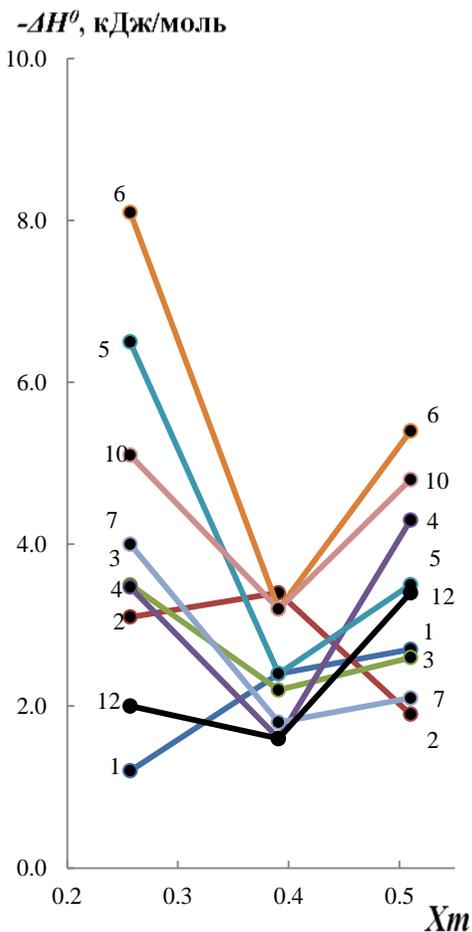


Рис. 5. Зависимость ΔH° перехода исследуемых бензимидазолов из объемного раствора в поверхностный слой от мольной доли ацетонитрила в элюенте.

В работе получены компенсационные зависимости между изменениями стандартных мольных энтальпий и энтропий процесса перехода бензимидазолов в слой октадецилсиликагеля из водно-ацетонитрильных растворов. Построены компенсационные диаграммы, которые позволяют предположить о схожести механизмов сорбции вещества из растворов (**рис. 6**).

В то же время это может быть обусловлено конкурентной сорбцией сорбатов с молекулами ацетонитрила в поверхностном слое октадецилсиликагеля, концентрация которых возрастает при увеличении мольной его доли в элюенте. При увеличении мольной доли ацетонитрила до $X_m=0,51$ наблюдается некоторое увеличение значений мольных энтальпий. Это, вероятно, связано с тем, что роль конкурентной сорбции несколько уменьшается, и молекулы бензимидазолов сорбируются на «псевдополюселе» ацетонитрила. Зависимости энтропий перехода сорбата из объемного раствора в поверхностный слой также имеют экстремальный характер. При увеличении концентрации ацетонитрила до $X_m = 0.4$ абсолютные значения мольных энтропий уменьшаются, что свидетельствует об увеличении подвижности молекул сорбатов в приповерхностном слое. Увеличение энтропии сорбции при содержании в элюенте 0.5 мольных долей ацетонитрила свидетельствует о более локализованной сорбции молекул бензимидазолов.

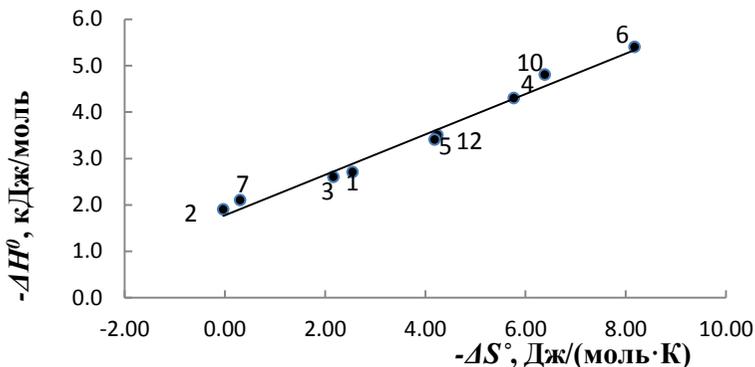


Рис. 6. Энтальпийно-энтропийная зависимость процесса перехода производных бензимидазола из водно-ацетонитрильного элюента в поверхностный слой октадецилсиликагеля (состав подвижной фазы MeCN/H₂O – 75/25 % об.)

Критерием оценки достоверности полученных зависимостей может служить несоответствие среднегармонической температуры T_{av} эксперимента и температуры компенсации β . Установлено, что истинный энтальпийно-энтропийный компенсационный эффект наблюдается в системе с подвижной фазой состава MeCN/H₂O – 75/25 % об. Полученные результаты представлены в **табл. 7**.

Таблица 7

Значение температуры компенсации β (K) для бензимидазолов

MeCN/H ₂ O(% об.)	β (K)	T_{av} (K)
75/25	435.2	329.8

Рассмотрена взаимосвязь энтальпии сорбции с некоторыми физико-химическими параметрами молекул бензимидазола. На **рис. 7** приведена зависимость энтальпии сорбции от поляризуемости молекул исследуемых соединений.

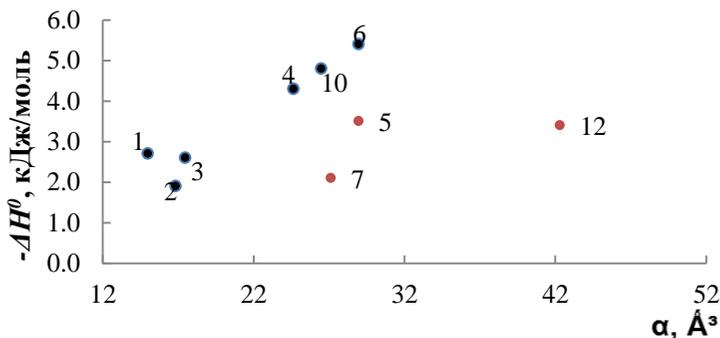


Рис. 7. Зависимость энтальпии сорбции от поляризуемости молекул исследуемых сорбатов (состав подвижной фазы MeCN/H₂O – 75/25 % об.).

Из рис. 7 нетрудно видеть, что для соединений **1-4, 6, 10** наблюдается, в целом, закономерное увеличение абсолютных значений энтальпии сорбции с ростом поляризуемости молекул сорбатов. Соединения **5** и **7** характеризуются значениями энтальпии перехода из объемного раствора в поверхностный слой ниже, чем у вышерассмотренных соединений, в то время как, значения поляризуемости у них мало отличаются, а для некоторых соединений совпадают. Это, очевидно, обусловлено усилением специфических взаимодействий их гидроксильных групп, находящихся в *para*-положении относительно бензимидазольного фрагмента, с молекулами элюента. Соединение **12** характеризуется самым большим значением поляризуемости в этом ряду сорбатов, и, следовательно, неспецифическая сольватация его молекулами элюента будет наибольшей.

В *четвертом* разделе изучена возможность использования амперометрического детектора для анализа исследуемых бензимидазолов. Из 13 соединений удалось получить сигнал с амперометрического детектора только для сорбатов **5, 6** и **7**. Очевидно, это связано с наличием ароматической гидроксильной группы, склонной к электрохимическому окислению. Показано, что природа элюента сильно влияет на работу амперометрического детектора; так при добавлении метанола в водно-ацетонитрильный элюент повышается чувствительность амперометрического детектора для производных бензимидазола – соединений **5, 6** и **7**.

На основании проведенных экспериментов был выбран состав элюента (водный раствор ацетат аммония (0,05 М) / ацетонитрил / метанол в соотношении 50/45/5 % об.) и режим работы амперометрического детектора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам выполненного диссертационного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Изучены физико-химические особенности сорбции различных по структуре бензимидазолов и азольных производных бензойной кислоты на неполярном октадецилсиликагеле из водно-ацетонитрильных растворов. Показано, что хроматографическое поведение сорбатов соответствует сольвофобной теории в обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии.

2. Рассчитаны константы распределения бензимидазолов между объемным раствором и поверхностным слоем октадецилсиликагеля; термодинамические характеристики сорбции (ΔG^0 , ΔH^0 , ΔS^0). Установлено, что при содержании в элюенте 0.5 мольных долей ацетонитрила сорбция наиболее локализована. Компенсационный эффект наиболее очевиден на фазе с содержанием 0.5 мольных долей ацетонитрила.

3. Показана применимость модели Снайдера-Сочевинского к описанию процессов сорбции производных бензимидазолов из водно-ацетонитрильных растворов на октадецилсиликагеле. Из сравнения значений угловых коэффициентов, теоретически рассчитанных и экспериментально полученных из

уравнения Снайдера-Сочевинского, следует, что молекулы бензимидазолов ориентированы непланарно к поверхности сорбента.

4. Получены зависимости, связывающие фактор удерживания с объемом, площадью, дипольным моментом, поляризуемостью и молекулярной рефракцией молекул бензимидазолов и азольных производных бензойной кислоты. Показано, что уравнения, описывающие эти зависимости, могут быть использованы для расчета факторов удерживания исследуемых классов соединений.

5. Показана возможность применения амперометрического детектирования для высокоэффективной жидкостной хроматографии бензимидазолов, содержащих ароматическую гидроксильную группу. Установлено влияние состава и природы элюента на интенсивность хроматографического сигнала. Оптимальный режим амперометрического детектирования исследуемых бензимидазолов соответствует потенциалу рабочего электрода 0.9 В.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сафронова И.А., Теплова Е.А., Шафигулин Р.В., Белоусова З.П., Буланова А.В. Термодинамика сорбции некоторых производных бензимидазола на неполярном сорбенте из водно-ацетонитрильного раствора // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2014. Т. 50. № 1. С. 38-41.

2. Шафигулин Р.В., Буланова А.В., Пурьгин П.П., Константинов А.В., Сафронова И.А. Сорбция некоторых азольных производных бензойной кислоты в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2011. Т. 47. № 6. С. 647-651.

3. Safronova I.A., Shafigulin R.V., Bulanova A.V., Ivanova T.V. Thermodynamics of sorption of some of azoles from aqueous-organic solutions by RP HPLC // Abs. XVIII International conference on chemical thermodynamics in Russia (Samara, Russian Federation, October 3-7, 2011), P.83-84.

4. Сафронова И.А., Шафигулин Р.В., Буланова А.В., Иванова Т.В. Исследование термодинамики сорбции азолов методом ОФ ВЭЖХ // Сборник материалов III Международной конференции (ИОНИТЫ-2011) (г. Воронеж, 16-22 октября 2011 г.), С. 156-158.

5. Сафронова И.А., Теплова Е.А., Шафигулин Р.В., Белоусова З.П., Буланова А.В. Исследование взаимосвязи структура – свойство некоторых производных бензимидазола // Сборник материалов III Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (г. Пермь, 15-19 октября 2012 г.), С.210-214.

6. Сафронова И.А., Теплова Е.А., Шафигулин Р.В., Буланова А.В. Закономерности сорбции некоторых производных бензимидазола в условиях ОФ ВЭЖХ // Сборник материалов Всероссийского симпозиума с участием иностранных ученых «Кинетика и динамика обменных процессов» (Краснодарский край, 25 ноября – 2 декабря 2012 г.), С.86.

7. *Safronova I.A., Teplova E.A., Shafigulin R.V., Bulanova A.V.* Thermodynamics of sorption of some benzimidazole derivatives on non-polar sorbents from aqueous-acetonitrile solution // Abs. XIX International conference on chemical thermodynamics in Russia (Moscow, Russian Federation, June 24-28, 2013), P.365.

8. *Сафронова И.А., Теплова Е.А., Шафигулин Р.В., Белоусова З.П., Буланова А.В.* Сорбция некоторых производных бензимидазола на неполярном сорбенте из водно-ацетонитрильного раствора в условиях ОФ ВЭЖХ // Сборник материалов Второго Всероссийского симпозиума с участием иностранных ученых «Кинетика и динамика обменных процессов» (Краснодарский край, 2 – 9 ноября 2013 г.), С.183-184.

9. *Сафронова И.А., Шафигулин Р.В., Буланова А.В.* Закономерности сорбции некоторых производных бензимидазола на октадецилсиликагеле из водно-ацетонитрильных растворов // Сборник материалов Третьего Всероссийского симпозиума с участием иностранных ученых «Кинетика и динамика обменных процессов» (г. Воронеж, 9 – 14 октября 2014 г.), С. 274 – 276.

Автор выражает искреннюю благодарность к.х.н. доц. Р. В. Шафигулину за участие в постановке эксперимента и научные консультации при работе над диссертацией, а также к.х.н. доц. З. П. Белоусовой и к.х.н. доц. В. А. Осянину за предоставленные для эксперимента соединения.

Автореферат отпечатан с разрешения диссертационного совета
Д 212.217.05 ФГБОУ ВПО Самарский государственный технический
университет
(протокол № 31 от 30.12.2014 г.)
Заказ № ____ Тираж 100 экз.
Формат 60x84/16. Отпечатано на ризографе.

ФГБОУ ВПО Самарский государственный технический университет
Отдел типографии и оперативной печати
443100 г. Самара ул. Молодогвардейская, 244