

3. Abraham M.H., Whiting G.S., Doherty R.M., Shuely W.J. J. Chromatogr. 1990. V. 518. P. 329.
4. Poole C.F., Poole S.K. Chem. Rev. 1989. V. 89. P. 377.
5. Головня Р.В., Григорьева Д.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 1987. № 3. С. 596.
6. Головня Р.В., Мишарина Т.А. // Журн. аналит. химии. 1981. Т. 36. № 7. С. 1390.
7. Maarse H., Visscher C.A. Volatile compounds in foods. Qualitative and Quantitative Data. 1989. Institute CIVO-TNO. Zeist.
8. Мишарина Т.А., Головня Р.В., Яковлева В.Н. // Журн. аналит. химии. 1992. Т. 47. № 2. С. 304.
9. Мишарина Т.А., Головня Р.В. // Журн. аналит. химии. 1994. Т. 49. № 4. С. 395.
10. Мишарина Т.А., Аэров А.Ф., Головня Р.В. // Журн. аналит. химии. 1990. Т. 45. № 3. С. 535.
11. Golovnyia R.V., Misharina T.A., Beletskiy I.V. Chromatographia. 1992. V. 34. № 9/10. P. 497.
12. Мишарина Т.А., Белецкий И.В., Головня Р.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1994. № 1. С. 70.
13. Мишарина Т.А. Закономерности сорбции серо- и кислородсодержащих соединений в хроматографии и их применение для идентификации летучих органических веществ: Докт. дис. М., 1995.
14. Ettore L.S. Chromatographia. 1993. V. 33. № 1. P. 73.
15. Головня Р.В. // Журн. аналит. химии. 1991. Т. 46. № . С. 1218.
16. Теренина М.Б., Журавлева И.Л., Головня Р.В. // Журн. аналит. химии. 1991. Т. 46. № 11. С. 2228.
17. Головня Р.В., Журавлева И.Л., Кузьменко Т.Е. // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 8. С. 2030.
18. Журавлева И.Л., Крикунова Н.И., Головня Р.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 2. С. 309.

*Р.В.ГОЛОВНЯ, Т.Е.КУЗЬМЕНКО, Н.И.КРИКУНОВА**
Институт биохимической физики им. Н.М.Эммануэля РАН

ГХ-ИНДИКАТОР САМОАССОЦИАЦИИ В ЧИСТОЙ ЖИДКОСТИ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Ранее мы предложили хроматографический индикатор $\delta T_{\text{в.р}}$ для оценки способности вещества к самоассоциации в чистой жидкости [1] и показали на примере таких незамещенных гетероциклических соединений, как пиррол, пиразол, имидазол, 1,2,4-триазол, изоксазол, оксазол, пиразин, пиримидин, пиридазин, что индикатор коррелирует с прочностью ассоциата.

* © Головня Р.В., Кузьменко Т.Е., Крикунова Н.И., 1999

Хроматографический индикатор ассоциации рассчитывают из экспериментально определяемых температур кипения гетероциклических ассоциированных соединений и газохроматографических параметров, характеризующих дисперсионное взаимодействие их мономерных молекул с молекулами неполярной неподвижной фазы.

В настоящей работе исследовалось влияние алкильных заместителей в 5- и 6-членных азотсодержащих гетероциклических соединениях на величину газохроматографического индикатора ассоциации этих веществ в чистой жидкости.

Экспериментальная часть

Газохроматографический анализ метилзамещенных гетероциклических соединений, перечисленных в табл. 1-3, проводили при температуре 110°C на стеклянной капиллярной колонке [2] с полиметилсилоксаном OV-101 с толщиной слоя $d_f=0,4\text{мкм}$. Температура пламенно-ионизационного детектора и инжектора 200°C. Избыточное давление газа-носителя гелия составляло 1 атм, деление газового потока перед колонкой 1:30. Мертвое время определяли по метану, вводимому одновременно с пробой. Величина пробы составляла 0,2-0,4 мкл 1-2% растворов гетероциклических соединений в диэтиловом эфире или бензоле. Пробы вводили шприцом Hamilton объемом 1мкл. Удерживание анализируемых метилзамещенных гетероциклических соединений характеризовали индексами Ковача, в качестве стандартов использовали *n*-алканы C₆-C₁₂. Гетероциклические соединения получены от фирм Fluka, Sigma, Aldrich, Merk-Shuchardt, Реахим. N-алкилзамещенные пирролы, имидазолы, пиразолы и N-этил-1,2,4-триазол получены алкилированием по методу [3].

Величины газохроматографического индикатора способности вещества к самоассоциации $\delta T_{b,p}$ и газохроматографическую температуру кипения $T_{b,p}^{GC}$ рассчитывали по предложенным ранее [1] уравнениям:

$$\delta T_{b,p} = T_{b,p} - T_{b,p}^{GC}, \quad (1)$$

$$T_{b,p}^{GC} = T_{b,p}(C_n) + [T_{b,p}(C_{n+1}) - T_{b,p}(C_n) / 100](I_x - 100n), \quad (2)$$

где $T_{b,p}$ – температура кипения анализируемого вещества при нормальном давлении; $T_{b,p}^{GC}$ – газохроматографическая температура кипения, рассчитанная по уравнению (2); $T_{b,p}(C_n)$ и $T_{b,p}(C_{n+1})$ – температуры кипения *n*-алканов, взятых для расчета индекса удерживания I_x анализируемого вещества X.

Полученные по уравнениям (1) и (2) величины для изученных соединений приведены в таблицах 1-3.

Обсуждение результатов

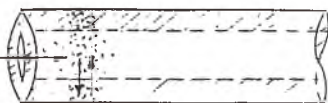
Самоассоциация молекул азотсодержащих гетероциклических соединений обусловлена способностью к π - π взаимодействиям донорно-акцепторного типа и образованию водородных связей [4]. Чем прочнее ассоциаты вещества в чистой жидкости, тем больше затрачивается энергии на испарение и выше экспериментально определяемая температура его кипения $T_{b.p.}$ В процессе испарения в хроматографе происходит распад ассоциатов. В хроматографической колонке в условиях, близких к бесконечному разбавлению, взаимодействуют мономерные молекулы сорбата с молекулами неподвижной фазы (НФ). При анализе на неполярной фазе эти взаимодействия имеют, в основном, дисперсионную природу. Вклад индукционной составляющей незначителен. Хроматографирование в колонке начинается с процесса переноса из паровой фазы индивидуальных молекул вещества (сорбата) в жидкую неподвижную фазу и их взаимодействия с ней (сорбция). В связи с этим величины упругости пара над самоассоциированным веществом в чистой жидкости и в хроматографической колонке будут разными. Термодинамически эти процессы испарения и газохроматографической сорбции можно представить в виде схем 1 и 2. При испарении вещества из чистой жидкости энергия затрачивается, и поэтому она принимает знак плюс. В процессе сорбции энергия выделяется, поэтому для дифференциальной молярной свободной энергии сорбции ΔG_S и энтальпии ΔH_S принят знак минус [5, 6].

Схема 1

Сорбат – чистая жидкость, состоящая из неполярных молекул

Чистая жидкость

Капиллярная колонка



Взаимодействие:
сорбат – сорбат

Взаимодействие:
неполярная НФ – сорбат

Энергия испарения:

$$\Delta G_{исп} = \Delta G_v. \quad (3)$$

Энергия сорбции:

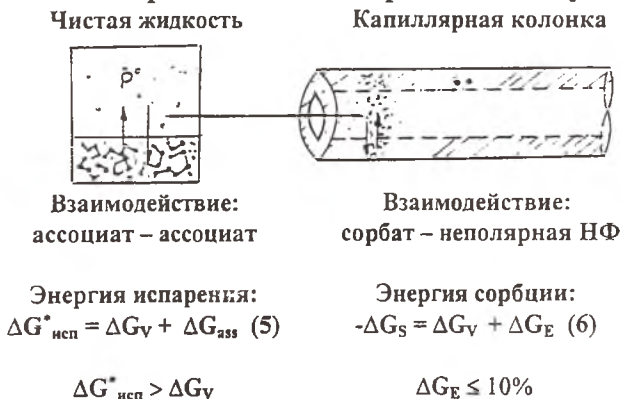
$$-\Delta G_S = \Delta G_v + \Delta G_E, \quad (4)$$

$$-\Delta G_S \approx \Delta G_v; \quad \Delta G_E \approx 0.$$

На схеме 1 представлен вариант испарения из чистой жидкости и хроматографирования неполярного вещества. В этом случае в чистой жидкости, состоящей из неполярных молекул, например *n*-алканов, энергия ΔG_v , затрачиваемая на испарение, обуславливает упругость пара p° над чистым веществом при заданной температуре. Попадая из инжектора в капиллярную колонку, молекулы *n*-алкана переходят из паровой фазы в жидкую и взаимодействуют с неполярной фазой. При этом выделяется энергия ΔG_v , затраченная ранее на испарение, и добавляется избыточная энергия смешения ΔG_E . При взаимодействии *n*-алкана с полиметилсилоксаном величина ΔG_E близка к нулю, поэтому упругости пара над чистой жидкостью и в хроматографической колонке при заданной температуре практически одинаковы. В связи с этим хроматографически рассчитанная температура кипения анализируемого *n*-алкана $T_{b,p}^{GC}$, близка к экспериментально определяемой величине $T_{b,p}$.

Схема 2

Сорбат – чистая жидкость, состоящая из ассоциированных полярных молекул



Рассмотрим второй случай, представленный на схеме 2. Вещество ассоциировано в чистой жидкости. Ассоциаты молекул взаимодействуют друг с другом. В этом случае энергия испарения $\Delta G_{исп}^*$ представляет собой сумму затраченной на разрыв ассоциатов энергии $\Delta G_{асс}$ и энергии испарения индивидуальных молекул ΔG_v . В колонку попадают мономерные молекулы, а не ассоциаты. В условиях бесконечного разбавления в процессе сорбции осу-

существует взаимодействие с неполярной фазой. Результирующая энергии сорбции ΔG_s представляет собой сумму энергии конденсации $-\Delta G_v$, численно равной энергии испарения индивидуальных молекул, и избыточной энергии смешения ΔG_E , которая в случае полярных веществ составляет не более 10 % от величины ΔG_s . Отсюда следует, что энергия, затраченная на испарение ассоциата $\Delta G_{исп}^*$ будет больше, чем энергия сорбции ΔG_s , и упругость пара над ассоциированной жидкостью p° будет меньше, чем в газохроматографической колонке при той же температуре.

Сопоставляя уравнения на схемах 1 и 2, приходим к выводу, что изменение свободной энергии, связанное с разрушением одного моля ассоциата в чистой жидкости и его испарением (схема 2), больше величины ΔG_v , равной изменению свободной энергии при переходе одного моля индивидуальных молекул из жидкости в газовую фазу. Это различие в величинах $\Delta G_{исп}^*$ и ΔG_v (ср. уравнения (5) и (6)) позволяет газохроматографическим методом получить информацию о способности сорбата к ассоциации в чистой жидкости. Для этого достаточно сопоставить рассчитанные из индексов удерживания по уравнению (2) температуры кипения сорбатов с экспериментально определяемыми температурами кипения их чистых жидкостей.

При определении индексов удерживания фактически моделируется поведение анализируемого вещества как гипотетического *n*-алкана с дробным числом углеродных атомов. Известно, что при анализе на колонке с неполярной НФ *n*-алканы элюируются в соответствии с их температурами кипения. В этом случае взаимосвязь величин индексов удерживания с температурами кипения *n*-алканов можно использовать для расчета газохроматографической температуры кипения исследуемых соединений по уравнению (2). Если соединение образует ассоциаты в чистой жидкости, то полученные газохроматографически значения $T_{b,p}^{GC}$ будут меньше величин $T_{b,p}$, определяемых экспериментально из чистой жидкости. Величина разности этих значений по уравнению (1) будет служить индикатором ассоциации. Впервые корреляцию величин $\delta T_{b,p}$ с теплотой ассоциации веществ мы наблюдали у незамещенных гетероциклических соединений [1].

Рисунок демонстрирует изменение величин $\delta T_{b,p}$ для шести незамещенных пятичленных гетероциклических соединений. Литературные данные о структуре ассоциатов и их прочности [4, 7-10] изменяются в той же последовательности, что и величины $\delta T_{b,p}$. Например, имидазол дает наиболее прочные ассоциаты, представляющие собой олигомеры, содержащие до 20 звеньев. Теплота ассоциации для него $\Delta H_{асс} = -7,4$ ккал/моль [9]. Имидазол имеет максимальное значение $\delta T_{b,p} = 73^\circ\text{C}$. Для ассоциатов пиррола $\Delta H_{асс} = -1,6$ ккал/моль [7] и значение индикатора для него минимально: $\delta T_{b,p} = 19^\circ\text{C}$.

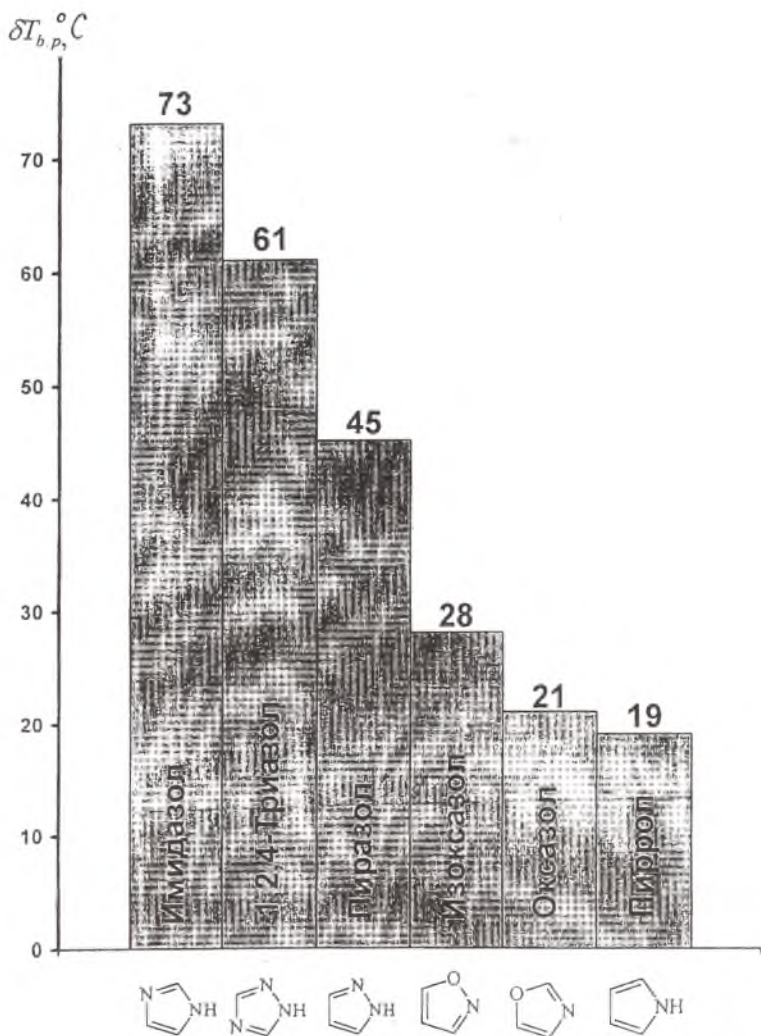
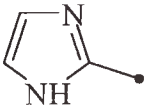
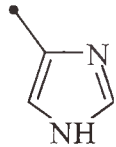
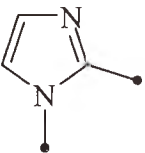
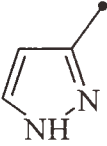
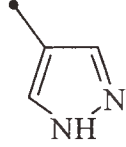
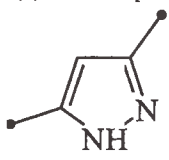
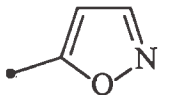
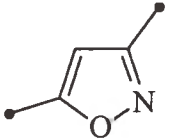
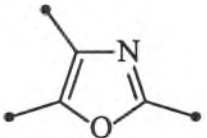
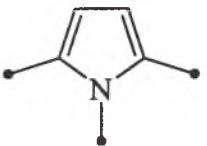


Рис. Величины $\Delta T_{b,p}$ незамещенных пятичленных гетероциклических азотсодержащих соединений

**Индексы удерживания и величины $\delta T_{b.p}$
для метилзамещенных азолов**

Соединение	$T_{кип}^{оксп}$	I_{OV-101}^{110}	$\delta T_{b.p}$
2-Метилимидазол* 	267	1050	+84
4(5)-Метилимидазол* 	263	1198	+47
1,2-Диметилимидазол* 	204	1006	+29
3(5)-Метилпиразол 	204	930	+46
4-Метилпиразол 	207	964	+41

1	2	3	4
3,5-Диметилпиразол 	218	1010	+42
5-Метилизоксазол 	122	702	+23
3,5-Диметилизоксазол 	143	801	+17
2,4,5-Триметилксазол 	135	830	+2
1,2,5-Триметилпиррол 	173	976	+5

* Индексы удерживания определены ранее при 150°C [11].



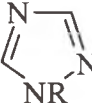

Имидазол и его С-метилзамещенные, представленные в табл. 1, имеют атом водорода при азоте, способный к образованию самоассоциатов за счет водородных связей. Введение метильных заместителей в кольцо имидазола резко изменяет величину хроматографического индикатора самоассоциации (см. табл. 1). Если CH₃-группа находится между двумя атомами азота (в положении 2 цикла), то величина хроматографического индикатора становит-

ся максимальной, равной 84°C. Известно, что метильная группа в этом положении увеличивает электронную плотность на атомах азота, а, следовательно, и способность к NH...N и NH...π взаимодействиям возрастает. Следует ожидать, что теплота ассоциации 2-метилимидазола должна быть выше и его ассоциаты прочнее, чем у незамещенного имидазола. Иная ситуация в случае 4(5)-метилимидазола и 1,2-диметилимидазола. Наличие метильных заместителей у этих соединений создает пространственные ограничения, затрудняет или делает невозможным образование водородных связей, что снижает прочность ассоциатов в чистой жидкости. В условиях газожидкостной хроматографии, напротив, наличие метильных групп в положениях 1,2 и 4(5) имидазола увеличивает энергию дисперсионного взаимодействия с неполярной НФ. Эти два фактора влияют на величины $\delta T_{b,p}$, значения которых для замещенных имидазолов снижаются с 73°C до 29°C (см. табл. 1). Сопоставление полученных значений $\delta T_{b,p}$ с литературными данными по величинам теплот ассоциации в чистой жидкости [10], показывает, что теплота самоассоциации 1,2-диметилимидазола ($\Delta H_{ass} = -1,8$ ккал/моль) в четыре раза меньше, чем у имидазола. Таким образом, прослеживается одинаковая тенденция в изменении величины $\delta T_{b,p}$, как индикатора ассоциации в чистой жидкости, и ΔH_{ass} , характеризующих прочность ассоциатов имидазола и его метилзамещенных. Величины $\delta T_{b,p}$ находятся в согласии с прочностью ассоциатов.

Пиразолы так же, как имидазолы, имеют подвижный атом водорода, способный к образованию ассоциатов за счет водородных связей. Интересно, что введение одной или двух метильных групп в цикл пиразола практически не изменяет величину хроматографического индикатора самоассоциации. Вероятно, теплоты ассоциации в этом случае в чистой жидкости также близки. В литературе имеются сведения только о теплоте самоассоциации 3,5-диметилпиразола: $\Delta H_{ass} = -6,7$ ккал/моль [9].

В случае изоксазолов и оксазолов, не имеющих подвижных атомов водорода, введение метильных групп уменьшает способность к самоассоциации в чистой жидкости из-за стерических препятствий и увеличивает энергию межмолекулярного дисперсионного взаимодействия с неполярной НФ. В ряду: изоксазол, 5-метилизоксазол и 3,5-диметилизоксазол (рис. 1, табл. 1) величины $\delta T_{b,p}$ уменьшаются с 28 до 17°C. 2,4,5-Триметилוקсазол, вероятно, вообще не образует ассоциатов.

Индексы удерживания и величины $\delta T_{b.p}$
 для N-алкиламещенных гетероциклических соединений

Соединения	$T_{кип}^{вексп}$	I_{OV-101}^{110}	$\delta T_{b.p}$
Имидазолы			
 R = -Me	198	929	+41
R = -Et	226	991	+54
Пиразолы			
 R = -Me	127	743	+17
R = -Et	137	809	+9
1,2,4-Триазолы			
 R = -Et	199	900	+48
Пирролы			
 R = -Me	113	731	+6
R = -Et	129	803	+3
R = -Pr	145	886	+2,5

Если у ди- и триазолов алкилировать «пиррольный» атом азота, то величина индикатора самоассоциации $\delta T_{b,p}$ заметно уменьшается (см. табл. 2). Уменьшается и способность к самоассоциации. Например, N-метилирование имидазола приводит к уменьшению энтальпии ассоциации с -7,4 до -2,2 ккал/моль [9, 10].

Пирролы отличаются от других азолов практическим отсутствием основных свойств. N-метил, этил- и пропилпирролы имеют малые величины $\delta T_{b,p}$, и, по-видимому, либо не образуют самоассоциатов по механизму $\pi \cdots \pi$ взаимодействия из-за нарастающих стерических препятствий, либо энергия их образования очень мала и почти не сказывается на величинах $\delta T_{b,p}$. Температуры кипения пирролов, определенные экспериментально и рассчитанные газохроматографическим способом, близки (см. табл. 2).

Известно, что шестичленные ароматические N-содержащие гетероциклические соединения ассоциированы в чистой жидкости [12]. За счет диполь-дипольных и $\pi \cdots \pi$ взаимодействий образуются димерные и полимерные ассоциаты в виде «стопок» (стекинг-структуры). Стекинг-структуры могут быть связаны между собой водородными связями неподеленной пары электронов атомов азота одного цикла с α -водородом другого. В табл. 3 представлены величины индексов удерживания и значения $\delta T_{b,p}$ пиридазина, пиримидина, пиразина, пиридина и их метилзамещенных. Наибольшую величину хроматографического индикатора имеет незамещенный пиридазин, введение метильной группы в положения 3 или 4 цикла уменьшает величину $\delta T_{b,p}$ на 9-12°C, а введение двух метильных заместителей снижает величину $\delta T_{b,p}$ на 23°C. Такое изменение $\delta T_{b,p}$ свидетельствует о том, что прочность ассоциатов метилзамещенных пиридазинов в чистой жидкости будет изменяться в том же порядке.

По способности ассоциации пиридины занимают последнее место в ряду шестичленных азотсодержащих гетероциклов, представленных в табл. 3. Пиридин димеризуется в чистой жидкости. Определяющая роль в ассоциации пиридинов принадлежит диполь-дипольным и $\pi \cdots \pi$ донорно-акцепторным взаимодействиям ароматических колец [12]. Изучение ассоциатов пиридина и его метильных производных методами ПМР и C^{13} -МР показало, что устойчивость ассоциатов изменяется в ряду: 4-метилпиридин > пиридин > 3-метилпиридин > 2-метилпиридин > 2,6-диметилпиридин [13]. Как следует из табл. 3, в той же последовательности изменяются и величины $\delta T_{b,p}$. Конечно, если бы не было спектроскопических данных [13], то столь малые значения величин $\delta T_{b,p}$ трактовать как доказательство ассоциации пиридинов было бы затруднительно, поскольку они зависят, хотя и незначительно, от дифференциальной мольной свободной энергии смешения сорбата с неполярной НФ.

Индексы удерживания и величины $\delta T_{b,p}$ шестичленных гетероциклических азотсодержащих соединений

Соединение	$T_{b,p}, ^\circ\text{C}$	I_{OV-101}^{110}	$\delta T_{b,p}$
Пиридазин	208	915	54
3-Метилпиридазин	215	982	45
4-Метилпиридазин	225	1045	42
3,6-Диметилпиридазин	215	1052	31
Пиримидин	123	744	13
4-Метилпиримидин	141	827	9
5-Метилпиримидин	153	864	11
Пиразин	118	722	14
2-Метилпиразин	135	812	6
Пиридин	115	748	3; 5*
2-Метилпиридин	129	814	1; 1*
3-Метилпиридин	144	-	5*
4-Метилпиридин	145	864	4; 6*
2,3-Диметилпиридин	163	941	2
3,5-Диметилпиридин	170	974	2

* Величины индексов удерживания пиридинов определены на полиметилсилоксане SE-30 при 110°C [13].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что хроматографический индикатор ассоциации веществ в чистой жидкости изменяется с введением алкильных заместителей к N- или C-атомам пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений. Это изменение $\delta T_{b,p}$ свидетельствует о прочности самоассоциатов гетероциклов в чистой жидкости. В заключение хотелось бы отметить, что хроматографический индикатор $\delta T_{b,p}$ отражает различие в величинах свободной энергии испарения из чистой жидкости самоассоциированного сорбата и энергии сорбции его мономерных молекул в неполярной жидкой фазе в условиях бесконечного разбавления. При этом расчетная величина $\delta T_{b,p}$ будет зависеть и от величины ΔG_E (уравнение (6)). В связи с этим малые значения $\delta T_{b,p} < 10$ не могут трактоваться однозначно, а требуют дополнительных исследований способности к самоассоциации другими физико-химическими методами. Преимущество предложенного хроматографического метода оценки способности сорбата к самоассоциации в чистой жидкости с

помощью $\delta T_{b.p.}$ заключается в его простоте и доступности по сравнению с другими трудоемкими и дорогостоящими физико-химическими методами, такими, как калориметрия, ИК, ПМР и C^{13} -ЯМР спектроскопия.

Авторы выражают благодарность И.Л.Журавлевой за участие в синтезе алкилзамещенных гетероциклических соединений.

Библиографический список

1. Головня Р.В., Кузьменко Т.Е., Журавлева И.Л. // Известия РАН. Сер. хим. 1999. [Russ. Chem. Bull., 1999 (Engl. Trans.)]
2. Golovnya R.V., Samusenko A.L., Mistryukov E.A. // J. High Resol. Chromatogr. & CC. 1979, 2, 10. P. 609.
3. Пожарский А.Ф., Анисимов В.А., Цупак Е.Б. Практические работы по химии гетероциклов. Ростов: Изд-во Рост. ун-та, 1988.
4. Пожарский А.Ф., Грановский А.Д., Симонов А.М. // Успехи химии. 1966, 35, 2. С. 261.
5. Karger B.L. // Anal. Chem. 1967. 28A-50A.
6. Гиошон Ж., Гийемен К., Количественная газовая хроматография, М.: Мир, 1991. С. 81. [G.Guiochon, C.L.Guillemin, *Quantitative Gas Chromatography*, Elseiver, Amsterdam – Oxford – N-Y – Tokyo, 1988].
7. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds*, ed. by A.R.Katritzky and C.W.Rees, Pergamon Press. Oxford. 1984. V. 3,4.
8. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. A Review of the Literature 1982 – 1995* ed. by R.C.Storr, Elseiver Sci. Ltd. P. 128.
9. Куркчи Г.А., Иогансен А.В. // Журн. физ. химии. 1991, 65, 5. С. 1240.
10. Тетерин Ю.А., Таланова Л.Н., Николенко Л.Н., Попов А.А. // Журн. общей химии. 1976, 46, 6. С. 1427.
11. Головня Р.В., Журавлева И.Л., Салькова М.А. // Журн. аналит. химии. 1992, 47. С. 1269. [Sov. J. Anal. Chem, 47 (Engl. Transl.)]
12. Torrens F., Sanchez-Marin J., Tomas F. // J. Chem. Res. Synop. 1990, 6. P. 176.
13. Wawer I., Warycha S. // Pol. J. Chem. 1985, 59, 5-6. P. 565.
14. Samusenko A.L., Golovnya R.V. // Chromatographia. 1988, 25, 6. P. 531.