

(87,8%) превышает показатель НП (77,6%), что свидетельствует о лучшей способности к высвобождению антибиотика и возможности повторного использования. Максимальное количество сорбированного вещества для МИП-Strep составляет 2,89 мг/г.

УДК 543.544

ФОРМИРОВАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ ПО УДЕРЖИВАНИЮ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В УСЛОВИЯХ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Колосова Е.А., Финкельштейн Е.Е., Курбатова С.В.

Самарский национальный исследовательский университет

имени академика С.П. Королева, ул. Московское шоссе, д. 34, г. Самара, Россия

curbatsv@gmail.com

Азотсодержащие гетероциклы составляют основу современных фармацевтических субстанций, агрохимикатов и функциональных материалов, что требует надежных методов исследования этих веществ и промежуточных продуктов их синтеза. Хроматографический анализ подобных материалов осложнён их особенной молекулярной архитектурой, склонностью к специфическим взаимодействиям с компонентами хроматографической системы и выраженной зависимостью удерживания от состава элюента и природы сорбента. Вариабельность удерживания азотистых гетероциклов обусловлена, в частности, такими особенностями их молекулярного строения, как наличие неподелённой пары электронов атома азота, способность к протонированию, образованию водородных связей, π - π -взаимодействиям и т.п. Отсутствие систематизированных экспериментальных данных существенно затрудняет прогнозирование поведения новых синтезируемых веществ и рациональный подбор условий разделения. Однако, формирование баз данных по удерживанию азотистых гетероциклов (так же, впрочем, как и других классов органических соединений) в жидкостной хроматографии представляет собой сложный процесс и требует современных подходов и альтернативных методов оценки факторов удерживания для включения их в подобные базы, а также использование моделей, учитывающих влияние таких экспериментальных факторов как качественный и количественный состав элюентов, тип хроматографической колонки, сорбента, химической структуры аналитов и т.п. Другими словами, предполагаемая база данных должна включать идентификаторы соединений (структурная формула, заместители, класс гетероцикла); хроматографические условия и экспериментальные параметры удерживания, коэффициенты аппроксимации для различных моделей с указанием границ применимости; сведения о воспроизводимости и статистической достоверности данных. Такой структурированный подход позволяет не только хранить, но и сопоставлять данные, полученные в разных лабораториях на разном оборудовании.

К настоящему времени сформирована база данных, объединяющая физико-химические дескрипторы аналитов ($\log P$, pK_a , площадь полярной поверхности, дипольный момент и пр., наличие специфических функциональных групп), параметры хроматографического режима и экспериментальные значения удерживания. Установлена системная нелинейность зависимостей $\log k$ от концентрации органического модификатора для многофункциональных гетероциклов, проявляющаяся в некоторых случаях в наличии экстремумов при 40–70% (об.) ацетонитрила. Выявлены статистически значимые взаимосвязи между коэффициентами математических уравнений и молекулярной структурой гетероциклов. Очевидно, что формирование базы данных по удерживанию азотистых гетероциклов является необходимым этапом для систематизации накопленного экспериментального материала и унификации подходов к описанию их хроматографического поведения. Приоритетным направлением дальнейших исследований следует считать расширение базы за счёт соединений с различными заместителями и хроматографических систем, включая новые типы сорбентов и элюентов.

Архитектура БД обеспечивает автоматизированную верификацию прогностических алгоритмов и рациональный выбор элюентов. Внедрение ресурса способствует переходу от эмпирического подбора условий к предиктивной хроматографии, позволяя интегрировать экспериментальные массивы с методами машинного обучения для автоматического прогнозирования селективности.

Исследована взаимосвязь между строением 1,3,4-оксадиазолилпроизводных хинолина и их хроматографическим удерживанием в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) на октадецилсиликагеле из воднеоацетонитрильных растворов разной концентрации. Объектами исследования явились производные хинолина, содержащие оксадиазольный фрагмент в положении 4 хинолинового ядра, и заместители различной химической природы в положениях 2 и 6. Анализ рассчитанных значений физико-химических параметров молекул производных хинолина (липофильность, поляризуемость, дипольный момент и т.п.) показал, что переход от хинолина к его производным приводит к возрастанию всех параметров молекул, за исключением липофильности и дипольного момента вещества с фрагментом 1,3,4-оксадиазол-2-тиона вместо 1,3,4-оксадиазола в положении 4, для которого эти значения оказываются меньшими, чем у хинолина, вероятно за счет присутствия дополнительных атомов серы в заместителях в положениях 2 и 4. Влияние этих параметров на удерживание приводит к существенным различиям в значениях фактора удерживания сорбатов в зависимости от природы заместителя в основном хинолиновом фрагменте, при этом диапазон изменения фактора удерживания лежит в пределах 0,11 - 11,73. В целом значения фактора удерживания этих соединений оказываются не соответствующими изменению их физико-химических характеристик. Так, значения фактора удерживания веществ с метилом, гидроксилом или тиенилом в положении 2 оказываются меньшими не только по сравнению с незамещенным хинолином, но и по сравнению с удерживанием веществ, содержащих в этом положении пиридил, хлор- или фторфенил, метоксифенил, в то время как у 2-(2-циклопропил-6-бромхиолин-4-ил)-1,3,4-оксадиазола величина k резко возрастает. Таким образом, установлено отсутствие прямой корреляции между объемом, липофильностью и поляризуемостью – параметрами, ответственными за дисперсионные взаимодействия с неполярным сорбентом. и удерживанием исследованных соединений при определяющей роли природы заместителей в положении 2 и наличия дополнительных гетероатомов: неполярные группы и поляризуемые атомы (Br) усиливают дисперсионные взаимодействия, полярные группы (OH) и гетероатомы (S) способствуют сольватации молекул сорбатов в объеме элюента..

Методом PM3 проведена оптимизация геометрии молекул оксадиазолсодержащих производных хинолина. Квантово-химические расчеты показали, что оксадиазольный фрагмент располагается под углом 137-139° к плоскости хинолинового ядра во всех соединениях. Вероятно, подобное отклонение от копланарности ограничивает непосредственное участие оксадиазольного цикла в межмолекулярных взаимодействиях с поверхностью октадецилсиликагеля.

Таким образом, хроматографическое поведение оксадиазолилпроизводных хинолина определяется комплексным взаимодействием стереохимических факторов (угол отклонения оксадиазола и заместителей от основного ядра) и физико-химических параметров (липофильность, площадь проекции, наличие гетероатомов).