

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ПРОЦЕССОВ  
РАЗДЕЛЕНИЯ. ХРОМАТОГРАФИЯ

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНОГО УДЕРЖИВАНИЯ  
ХИРАЛЬНЫХ ОКСАЗОЛОПИРРОЛОХИНОЛОНОВ НА НЕПОДВИЖНОЙ  
ФАЗЕ С ПРИВИТЫМ АНТИБИОТИКОМ РИСТОЦЕТИНОМ А  
ИЗ ВОДНО-МЕТАНОЛЬНЫХ РАСТВОРОВ

© 2023 г. М. В. Степанова<sup>а</sup>, Л. Д. Аснин<sup>а,\*</sup>, А. А. Ботева<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 614990 Пермь, Россия

\*e-mail: asninld@mail.ru

Поступила в редакцию 16.06.2022 г.

После доработки 30.06.2022 г.

Принята к публикации 04.07.2022 г.

Изучены механизмы удерживания и разделения энантиомеров ряда хиральных оксазолопирролохинолонов на неподвижной фазе с привитым макроциклическим антибиотиком ристоцетином А в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии с подвижными фазами состава вода–метанол. Установлено, что фактор удерживания монотонно уменьшается с ростом концентрации  $\text{CH}_3\text{OH}$  в подвижной фазе вплоть до 90 об. %, после чего наблюдается его незначительное увеличение по мере приближения состава подвижной фазы к чистому метанолу. Изучена термодинамика адсорбции оксазолопирролохинолонов на разных участках данной зависимости. Предложена математическая модель, хорошо описывающая экспериментальные данные, учитывающая сольватацию аналита в подвижной фазе и конкурентную адсорбцию (с компонентами подвижной фазы) на хиральном селекторе. Проведено сравнение представленных результатов с ранее полученными для подвижных фаз вода–ацетонитрил. Обсуждены причины наблюдаемых различий.

**Ключевые слова:** хиральная хроматография, 4-хинолоны, энантиомеры, механизм удерживания, ристоцетин

**DOI:** 10.31857/S0044453723020280, **EDN:** ELTCCV

Хиральные неподвижные фазы (ХНФ) с привитыми гликопептидными макроциклическими антибиотиками используются в практике аналитических и препаративных разделений оптических изомеров уже больше двух десятилетий [1, 2]. Хотя создатели этой группы адсорбентов продемонстрировали их применимость для широкого круга соединений [3, 4], систематические исследования механизмов удерживания и влияния на удерживание состава подвижных фаз (ПФ) выполнены только для небольшого числа классов хиральных веществ: аминокислот [5–7], дипептидов [8], арилпропановых [9] и гидроксикарбоновых [10] кислот. Недавно мы рассмотрели закономерности разделения энантиомеров некоторых оксазолопирролохинолонов (ОПХ) на ХНФ с привитым антибиотиком ристоцетином А (Nautilus-R) из ПФ состава вода–ацетонитрил [11]. Поскольку известно, что природа органического компонента водно-органических растворов может влиять на хроматографическое поведение аналитов на антибиотиковых ХНФ [3, 4], представляло интерес расширить эти исследования на ПФ с метанолом.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Математическим выражением модели хроматографического удерживания служит зависимость фактора удерживания ( $k$ ) бесконечно разбавленной пробы от состава ПФ. Требование бесконечного разбавления анализируемого вещества связано с необходимостью выполнения измерений в линейной области изотермы адсорбции. В противном случае  $k$  будет функцией концентрации аналита. Классические модели удерживания для обращенно-фазовой [12] или нормально-фазовой [13] жидкостной хроматографии описывают монотонные зависимости  $k$  от концентрации одного из компонентов бинарной ПФ. В случае элюирования ОПХ на исследуемой колонке наблюдаются U-образные зависимости [11], требующие более сложных уравнений.

Сочевинский [14], а позже Тсуи с соавт. [15] предложили механизм удерживания, в котором наряду с адсорбционными взаимодействиями учитывали влияние взаимодействий одного из компонентов ПФ (активного) с аналитом. Итоговое уравнение допускало немонотонное поведение

ние фактора удерживания как функции концентрации активного компонента. Мы расширили модель Тсуи и др. на случай участия обоих компонентов бинарной ПФ (в данной работе воды и метанола) в сольватации и в конкурентной адсорбции соответственно:

$$A + uW + vM = A - W_u - M_v, \quad (1)$$

$$A + W_x - M_y - S = A - S + xW + yM. \quad (2)$$

В уравнениях (1) и (2)  $A$  – аналит,  $S$  – хиральный селектор неподвижной фазы,  $u$  и  $v$  – число молекул воды ( $W$ ) и метанола ( $M$ ), участвующих в сольватации аналита в ПФ, а  $x$  и  $y$  – число молекул воды и метанола, вытесняемых аналитом с адсорбционного центра. Путем несложных математических преобразований, аналогичных описанным в работе [15], из системы уравнений (1) и (2), дополненных определением  $k$  как отношения количеств аналита в неподвижной и подвижной фазах, можно получить следующее выражение:

$$k = \frac{q_s \phi K_A}{C_W^x C_M^y (1 + K_S C_W^u C_M^v)}, \quad (3)$$

где  $C_W$  и  $C_M$  – молярная концентрация воды и метанола в ПФ,  $K_S$  и  $K_A$  – константы равновесия сольватации и конкурентной адсорбции соответственно,  $\phi$  – отношение объемов неподвижной и подвижной фаз в колонке и  $q_s$  – концентрация хиральных селекторов на поверхности неподвижной фазы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Эксперименты выполняли на жидкостном хроматографе LC-20 ADXR (Shimadzu, Япония), оснащенном прецизионным насосом, диодно-матричным детектором, автодозатором и термостатом колонок. Измерения проводили на колонке Nautilus-R ( $4.6 \times 250$  мм) с привитым ристоцетином А производства ЗАО “БиоХимМак СТ” (Москва); размер частиц насадки составлял 6 мкм. Подвижными фазами служили смеси деионизованной воды с метанолом (“х.ч.”). Концентрацию метанола варьировали в диапазоне от 20 до 100% (здесь и далее указаны объемные проценты). Расход ПФ составлял 1 мл/мин. Хроматограммы записывали на длине волны 254 нм. Объем пробы был 2 мкл. Фактор удерживания аналитов определяли с большинством составов ПФ при температуре 25°C. При содержании метанола 50, 90 и 100% измерения выполняли при 20, 25, 30 и 40°C для вычисления термодинамических характеристик адсорбции. Исследуемые соединения получали в виде рацематов известным методом [16] и очищали двойной перекристаллизацией. Для измерений использовали их растворы в метаноле, концентрация которых не превышала 1 мг/мл и подбирались таким образом, чтобы ее

двукратное увеличение не изменяло заметно времени удерживания пиков. Соблюдение этого условия обеспечивает нахождение концентрации адсорбата в линейной области изотермы адсорбции. Каждое измерение повторяли 3 раза. Мертвый объем колонки ( $V_0$ ) определяли по 1,3,5-три-*трет*-бутилбензолу (ТтББ), элюируя его чистым метанолом (“х.ч.”). В указанных условиях ТтББ не удерживается на ХНФ с привитыми антибиотиками и, обладая размерами сопоставимыми с таковыми для ОПХ, позволяет адекватно оценить доступное для исследуемых соединений пространство насадки [17]. В расчеты вносили поправку на внеколоночный объем, который определяли в системе без колонки. Стандартные энтальпию ( $\Delta H^0$ ) и энтропию ( $\Delta S^0$ ) адсорбции из раствора вычисляли по уравнению Вант-Гоффа:

$$\ln k = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} + \ln \phi, \quad (4)$$

где  $T$  – абсолютная температура колонки,  $R$  – универсальная газовая постоянная. Фазовое отношение ( $\phi$ ) рассчитывали через геометрический ( $V_{col}$ ) и мертвый объемы колонки как  $\phi = (V_{col} - V_0)/V_0$ . Линейная зависимость в координатах  $\ln k - 1/T$  с коэффициентом корреляции не менее 0.99 наблюдалась для всех исследованных систем.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Общие закономерности удерживания и энантио-разделения.* В данной работе рассмотрены семь ОПХ с различными боковыми группами и заместителями у хирального центра. Хроматографические характеристики удерживания и разделения исследуемых веществ как функции концентрации метанола в ПФ представлены в табл. 1. В целом удерживание из водно-метанольных растворов характеризуется более высокими значениями  $k$  по сравнению с водно-ацетонитрильными средами. Для всех соединений наблюдается монотонно-убывающая зависимость  $k$  от содержания метанола с относительно небольшим увеличением удерживания в элюентах, содержащих менее 10% воды. Наибольшее удерживание в сопоставимых условиях показывают соединения **I** и **II** с *пара*- и *мета*-бромфенильными заместителями соответственно. В то же время соединение **III** с объемным *м*-трифторметилфенильным радикалом характеризуется наименьшим удерживанием. Подобное влияние заместителей на удерживание ОПХ наблюдали и для систем  $H_2O-CH_3CN$  [11]. Вероятно, размер бромфенильного заместителя оптимален для образования прочных адсорбционных комплексов обоих энантиомеров **I** и **II** с хиральным селектором. При этом соедине-

**Таблица 1.** Факторы удерживания и коэффициенты разделения энантимеров оксазолопирролохинолонов для различных составов подвижной фазы на колонке Nautilus-R

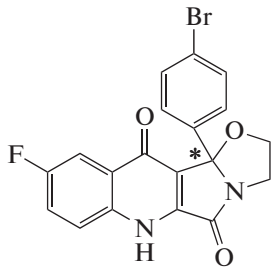
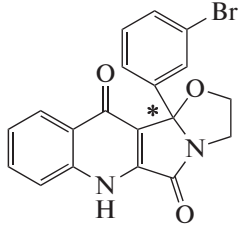
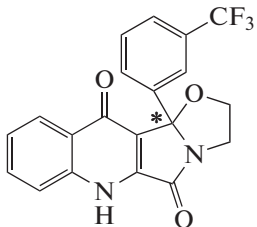
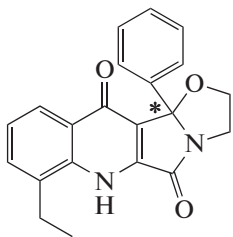
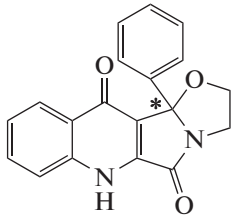
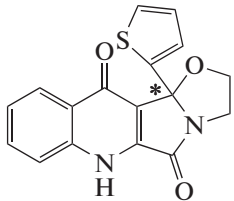
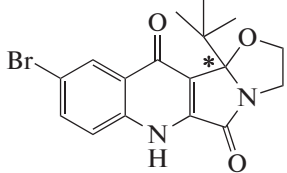
Соединение (lg $K_{ow}$ )	Структурная формула	CH <sub>3</sub> OH, %	$k_1$	$k_2$	$\alpha$
I (2.32)		30	26.66	37.62	1.41
		40	11.28	17.24	1.53
		50	4.93	8.29	1.69
		60	2.42	4.29	1.77
		70	1.38	2.53	1.84
		75	1.14	2.13	1.87
		80	0.99	1.92	1.94
		90	0.79	1.63	2.06
		100	0.96	2.25	2.35
II (2.17)		35	9.95	9.95	1.00
		40	6.28	6.28	1.00
		50	2.71	2.71	1.00
		60	1.37	1.37	1.00
		70	0.80	0.88	1.10
		80	0.58	0.69	1.20
		90	0.52	0.69	1.32
		98	0.56	0.85	1.51
III (2.26)		30	7.26	7.26	1.00
		40	3.14	3.14	1.00
		50	1.36	1.46	1.07
		60	0.70	0.79	1.13
		70	0.42	0.50	1.19
		75	0.35	0.43	1.22
		80	0.31	0.39	1.27
		90	0.29	0.41	1.41
IV (2.24)		30	8.87	10.75	1.21
		40	3.82	4.65	1.22
		50	1.73	2.06	1.19
		60	0.92	1.05	1.14
		70	0.62	0.62	1.00
		75	0.51	0.51	1.00
		80	0.45	0.45	1.00
		90	0.41	0.41	1.00
		95	0.42	0.42	1.00
		98	0.42	0.49	1.17
100	0.43	0.53	1.22		

Таблица 1. Окончание

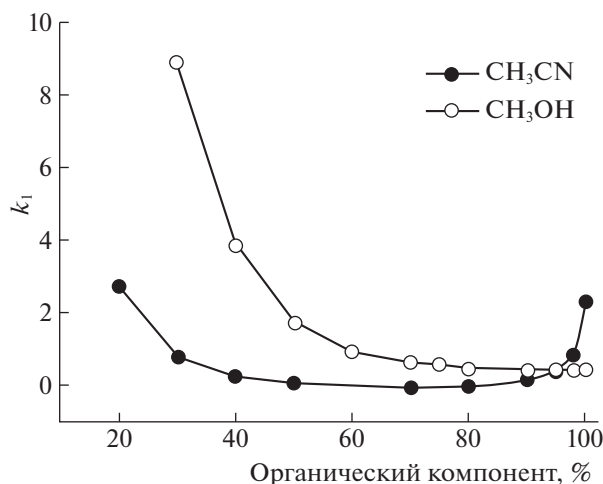
Соединение (lg $K_{ow}$ )	Структурная формула	CH <sub>3</sub> OH, %	$k_1$	$k_2$	$\alpha$
V (1.34)		30	8.86	8.86	1.00
		40	4.36	4.36	1.00
		50	2.20	2.20	1.00
		60	1.24	1.24	1.00
		70	0.79	0.86	1.10
		75	0.66	0.76	1.15
		80	0.60	0.72	1.20
		90	0.56	0.75	1.33
		100	0.66	1.03	1.56
		VI (1.32)		30	10.11
40	4.94			5.94	1.20
50	2.48			3.10	1.25
60	1.40			1.81	1.30
70	0.92			1.22	1.34
75	0.78			1.07	1.37
80	0.71			1.00	1.40
90	0.68			1.03	1.52
100	0.83			1.41	1.70
VII (2.20)				30	8.76
		40	3.78	12.07	3.19
		50	1.72	5.24	3.05
		60	0.89	2.44	2.76
		70	0.54	1.34	2.50
		75	0.44	1.06	2.40
		80	0.39	0.90	2.32
		90	0.32	0.75	2.34
		100	0.33	0.90	2.73

Примечание.  $K_{ow}$  – коэффициент распределения октанол/вода. Данные заимствованы из работы [11]. Звездочкой отмечен хиральный центр.

ния с заместителями меньшего размера удерживаются слабее.

Природа органического компонента ПФ оказывала заметное влияние на энантиоселективность. Так, в водно-метанольных растворах коэффициент разделения ( $\alpha = k_2/k_1$ , индексы 1 и 2 означают первый и второй элюируемый энантиомер соответственно) достигал значения 2.35 для энантиомеров соединения I, которые не разделялись ни при каких условиях в ПФ H<sub>2</sub>O–CH<sub>3</sub>CN. Рацематы соединений с фенильным (IV и V) и м-бромфенильным (II) заместителями при элюиро-

вании метанолом показали наихудшее разделение из всех исследованных ОПХ. Наоборот, при элюировании ацетонитрилом эти анализы характеризовались более высокими значениями  $\alpha$ . Замена фенильного радикала тиенильным приводит к улучшению энантиоразделения, что противоположно результатам, полученным с ацетонитрилом. Наилучшее энантиоразделение с метанольными ПФ демонстрировал ОПХ VII с коротким, но разветвленным *трет*-бутильным заместителем у хирального центра. Энантиоселективность ХНФ по отношению к этому соеди-



**Рис. 1.** Влияние природы и концентрации органического компонента ПФ на удерживание первого элюируемого энантиомера соединения **IV** на колонке Nautilus-R.  $T = 25^\circ\text{C}$ .

нению оказалась выше, чем по отношению к ОПХ с крупными арильными радикалами. По-видимому, размер заместителя у **VII** способствует более оптимальному размещению его сильнее удерживаемого энантиомера внутри хиральной полости селектора.

При использовании  $\text{CH}_3\text{OH}$  в качестве органического компонента ПФ энантиоселективность в целом была выше и наблюдалась в большем диапазоне концентраций органического компонента по сравнению с ацетонитрильными

ПФ. Такое же поведение наблюдалось в работе Екборг-Отт и др. [18], в которой разделение энантиомеров дипептидов на ристоцетиновой ХНФ было лучше из водно-метанольных смесей. Это может быть связано с особенностями взаимодействия ПФ с хиральным селектором или особенностями сольватации растворителем адсорбционного комплекса. Это не может объясняться сольватацией анализита в ПФ, поскольку последний – ахиральный процесс, и он не влияет на величину  $\alpha$ .

*Влияние состава подвижной фазы на удерживание.* Зависимость  $k$  от концентрации ацетонитрила в ПФ имела U-образную форму [11]. Замена ацетонитрила на метанол привела к изменению зависимости – исчезновению ярко выраженной возрастающей ветви при высоком содержании органического компонента ( $\phi > 90\%$ ) (рис. 1). Увеличение концентрации метанола свыше 90% приводило лишь к небольшому подъему ветви зависимости  $k$  от  $\phi$ . Похожее поведение демонстрировали энантиомеры липофильного Leu-Leu при элюировании водно-метанольными смесями на колонке Chirobiotic R [8].

Убывающая ветвь зависимости  $k$  от  $\phi$  объясняется увеличением элюирующей силы ПФ, обусловленным улучшением ее сольватирующей способности по отношению к гидрофобным ОПХ. Как видно из рис. 1, ПФ с апротонным ацетонитрилом обеспечивают лучшую сольватацию молекул ОПХ, чем водно-метанольные смеси при сопоставимых составах ПФ, до  $\phi < 80\%$ . Дальнейшее увеличение доли органического компонента

**Таблица 2.** Подгоночные параметры расширенной модели Тсуи и др.

Вещество	$q_s \phi K_A \times 10^{-8}$	$K_S \times 10^{-3}$	$x$	$y$	$v$	$R^2$
<b>I</b> <sub>1</sub>	2.66	3.32	0.17	1.68	1.93	0.9905
<b>I</b> <sub>2</sub>	2.30	3.32	0.20	1.39	1.93	0.9899
<b>II</b> <sub>1</sub>	0.58	0.42	0.29	1.62	2.25	0.9998
<b>II</b> <sub>2</sub>	0.82	0.42	0.41	1.59	2.25	0.9984
<b>III</b> <sub>1</sub>	2.70	5.91	0.34	1.55	2.11	0.9896
<b>III</b> <sub>2</sub>	4.23	5.91	0.50	1.49	2.11	0.9926
<b>IV</b> <sub>1</sub>	1.44	7.85	0.24	1.48	1.85	0.9980
<b>IV</b> <sub>2</sub>	4.10	7.85	0.30	1.77	1.85	0.9903
<b>V</b> <sub>1</sub>	1.08	8.69	0.26	1.33	1.75	0.9905
<b>V</b> <sub>2</sub>	3.00	8.69	0.39	1.63	1.75	0.9965
<b>VI</b> <sub>1</sub>	1.51	8.34	0.31	1.47	1.64	0.9914
<b>VI</b> <sub>2</sub>	2.10	8.34	0.40	1.39	1.64	0.9909
<b>VII</b> <sub>1</sub>	8.20	3.93	0.20	1.51	1.94	0.9933
<b>VII</b> <sub>2</sub>	3.60	3.93	0.14	1.76	1.94	0.9856

Примечание. Нижний индекс указывает на порядок выхода энантиомера соответствующего вещества; размерность  $q_s$  – моль/л<sub>(ТВ)</sub>; размерность постоянной  $K_A$  – (моль<sup>(x+y-1)</sup>/л<sub>(ТВ)</sub>/л<sup>(x+y)</sup>); размерность постоянной  $K_S$  – ((л/моль)<sup>(v+u)</sup>).

**Таблица 3.** Термодинамические характеристики адсорбции оксазолопирролохинолонов на ХНФ Nautilus-R (Дж/моль) для различных составов ПФ

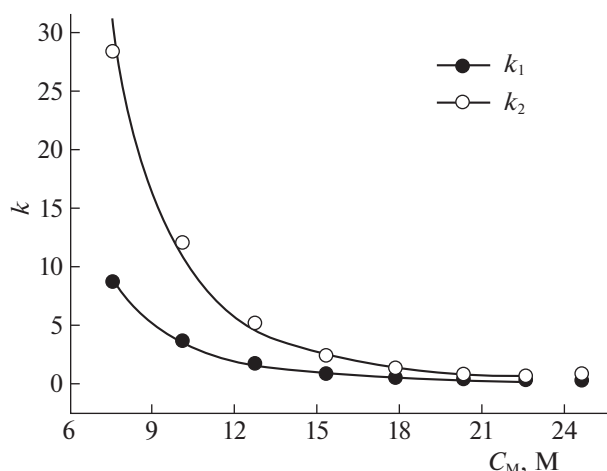
Вещество	$\Delta H_1^0$	$T\Delta S_1^0$	$\Delta G_1^0$	$\Delta H_2^0$	$T\Delta S_2^0$	$\Delta G_2^0$	$\Delta\Delta H^0$	$T\Delta\Delta S$	$\Delta\Delta G^0$
ПФ: 50% CH <sub>3</sub> OH									
I	-34100	-29780	-4330	-41800	-36240	-5560	-7700	-6470	-1230
II	-30260	-27070	-3190	-30260	-27070	-3190	0	0	0
III	-26650	-25080	-1570	-30180	-28530	-1660	-3530	-3450	-90
IV	-26600	-24790	-1810	-27850	-25630	-2220	-1250	-840	-410
V	-28100	-25680	-2420	-28100	-25680	-2420	0	0	0
VI	-27800	-25060	-2740	-32710	-29460	-3250	-4910	-4400	-510
VII	-24290	-22480	-1810	-39490	-35100	-4390	-15200	-12620	-2580
ПФ: 90% CH <sub>3</sub> OH									
I	-36520	-36780	260	-41210	-39540	-1660	-4690	-2760	-1930
II	-19440	-20270	830	-25630	-25830	200	-6190	-5560	-630
III	-23690	-26150	2450	-31360	-32970	1610	-7660	-6820	-840
IV	-22090	-23770	1680	-22090	-23770	1680	0	0	0
V	-18480	-19220	740	-25760	-25850	90	-7290	-6640	-650
VI	-20900	-21210	310	-28490	-27810	-680	-7590	-6600	-990
VII	-25400	-27780	2380	-31540	-31700	170	-6140	-3930	-2210
ПФ: 100% CH <sub>3</sub> OH									
I	-37810	-37680	-130	-45010	-42810	-2200	-7200	-5140	-2060
II	-19100	-19720	620	-28150	-27740	-410	-9050	-8020	-1030
III	-22400	-24370	1960	-30020	-30750	730	-7620	-6380	-1240
IV	-17000	-18360	1360	-26510	-27480	960	-9510	-9120	-390
V	-16750	-16940	200	-26410	-25610	-800	-9660	-8670	-1000
VI	-21040	-20690	-350	-30610	-29050	-1550	-9570	-8370	-1200
VII	-24860	-27110	2260	-32170	-31890	-290	-7320	-4770	-2540

Примечание.  $\Delta\Delta X^0 = \Delta X_2^0 - \Delta X_1^0$ , где  $X = H, S, G$ ; индексы 1 и 2 относятся к первому и второму элюируемым энантиомерам соответственно;  $T = 301.6$  К (среднегармоническая температура исследованного температурного интервала).

не приводит к существенному увеличению сольватирующей способности смеси, и другой фактор начинает играть важную роль – десорбирующая активность воды. Молекулы воды, адсорбируясь на полярных участках неподвижной фазы, экранируют их от взаимодействия с аналитом. Поскольку антибиотиковые ХНФ преимущественно адсорбируют воду из бинарных водно-органических смесей [19], небольшого содержания воды в элюенте (~20%) достаточно для насыщения активных центров неподвижной фазы. По мере роста ф содержание воды уменьшается, как и ее экранирующее действие, что приводит к росту фактора удерживания. Очевидно, этот эффект будет менее выражен для метанола, потому что как протонное соединение он сам может экранировать брэнстедовские активные центры.

Расширенная модель Тсуи и др., основанная на сочетании процессов вытеснительной адсорбции и сольватации в жидкой фазе, хотя и является

упрощенным отражением реального процесса удерживания, хорошо описывает результаты эксперимента (табл. 2). Типичный пример аппроксимации экспериментальных данных модельной кривой показан на рис. 2. Регрессионные вычисления выполнялись для зависимостей  $k(C_M)$  для обоих энантиомеров одновременно, поскольку параметры модели, относящиеся к процессу в ПФ ( $K_S, u$  и  $v$ ), для энантиомеров одинаковы. Это позволило увеличить число степеней свободы и тем самым устойчивость решения. Произведение  $q_s \Phi K_A$  в рамках регрессионной процедуры выступает как один подгоночный параметр. В предварительных расчетах было установлено, что параметр  $u$ , относящийся к воде, не превышал значения 0.16 для всех исследованных ОПХ и почти не влиял на точность подгонки. Поэтому его в дальнейших вычислениях приняли равным нулю для сокращения числа подгоночных параметров. С физической точки зрения, это указывает на то,



**Рис. 2.** Зависимости фактора удерживания энантиомеров соединения VII на колонке Nautilus-R от концентрации метанола в ПФ,  $T = 25^\circ\text{C}$ . Точки – экспериментальные данные, линии – результат аппроксимации уравнением (3). Поскольку форма уравнения не позволяет выполнять расчеты с чистым метанолом, когда  $C_W = 0$  моль/л, аппроксимация выполнена до предпоследней экспериментальной точки.

что вода плохо сольватирует молекулы ОПХ, о чем свидетельствует плохая растворимость в воде исследованных соединений.

Значения подгоночных параметров выражения (3) приведены в табл. 2. Кажущееся число молекул метанола, вступающих в сильное сольватационное взаимодействие с аналитом в ПФ, близко к 2 для всех соединений, кроме V (1.7) и VI (1.6), которые характеризуются относительно низкой липофильностью (см. значения  $\lg K_{ow}$  в табл. 1). Согласно модели, молекулы ОПХ вытесняют с поверхности от одной до двух молекул метанола и значительно менее одной молекулы воды. Очевидно, это условные цифры, которые, по видимому, указывают на то, что при адсорбции ОПХ молекулы воды не удаляются, а остаются связанными с хиральным селектором. Сравнение значений подгоночных параметров для энантиомеров ожидаемо показывает, что энантиоселективность обеспечивается не столько различием в значениях стехиометрических коэффициентов уравнения (3), сколько различием в значениях констант адсорбционного равновесия.

**Термодинамика адсорбции** характеризуется экзотермическим тепловым эффектом для всех исследованных соединений во всех рассмотренных составах ПФ. Удерживание первого элюируемого энантиомера – энтальпийно контролируемый процесс ( $|\Delta H^0| > |T\Delta S^0|$ ) в ПФ с высоким содержанием воды (50%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) и становится энтропийно контролируемым в ПФ, обогащенных метанолом (табл. 3). Это обстоятельство приводит к положительным значениям  $\Delta G^0$  (за исключением

ОПХ I и VI в чистом метаноле) и соответственно слабому удерживанию,  $k < 1$  (см. табл. 1). Прочнее удерживаемый энантиомер характеризуется сильно превалирующим энтальпийным вкладом в 50%  $\text{CH}_3\text{OH}$  и сохранением энтальпийного контроля для соединений I, II, V–VII в чистом метаноле (табл. 3). Разделение энантиомеров (если наблюдается) во всех случаях характеризуется энтальпийным контролем (табл. 3), т.е. происходит благодаря различию в энергиях связи между энантиомерами и хиральным селектором. Энтропийные эффекты действуют в противоположном направлении, нивелируя до некоторой степени различия в сродстве между энантиомерами и селектором.

Изменение термодинамических характеристик адсорбции энантиомеров с увеличением доли  $\text{CH}_3\text{OH}$  в ПФ происходит симбатно или квазисимбатно (тренды зависимостей сохраняются, но не точно повторяют друг друга) для соединений I–III, V и VI и антибатно для соединений IV и VII. Оба последних ОПХ содержат алкильные заместители, но в разных положениях: у IV – этильный радикал удален от хирального центра, а у VII – *трет*-бутильный радикал находится у хирального центра. Возможно, наличие неполярных заместителей влияет на особенности взаимодействия с растворителем в составе адсорбционного комплекса (особенности сольватации энантиомеров в ПФ не должны приводить к антибатному поведению, так как этот процесс является ахиральным, и соответствующие термодинамические вклады одинаковы для обоих оптических изомеров).

Тепловые эффекты адсорбции ОПХ из водно-метанольных растворов заметно (на 10–20 кДж/моль) выше таковых для водно-ацетонитрильных смесей [11] при сопоставимом составе жидкой фазы. Логично предположить, что это вызвано более высокой энтальпией сольватации ОПХ в смесях  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  по сравнению со смесями  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{OH}$ , благодаря лучшему взаимодействию менее полярного ацетонитрила с гидрофобными молекулами ОПХ. Поскольку десольватация аналита предшествует его взаимодействию с адсорбентом, то тепловой эффект сольватации вычитается из общего теплового эффекта адсорбции.

Таким образом, механизм удерживания ОПХ на ХНФ Nautilus-R из водно-метанольных смесей вполне объясняется сочетанием процессов сольватации аналита в ПФ и конкурентной адсорбцией на поверхности неподвижной фазы, причем сольватирующая способность элюента определяется содержанием метанола. Десорбирующая активность воды, играющая важную роль в элюировании ОПХ из водно-ацетонитрильных смесей в области высоких содержаний органического компонента (более 80%) [11], в данном случае не

оказывает существенного влияния, поскольку метанол, в отличие от ацетонитрила, сам эффективно экранирует брэнстедовские активные центры поверхности. Этим объясняется различие в форме кривых  $k(\varphi)$  ОПХ для ПФ с метанолом и ацетонитрилом. Природа органического компонента ПФ также влияет на энантиоселективность Nautilus-R по отношению к изученным ОПХ. Другой важный фактор энантиораспознавания — природа заместителя у хирального центра: арильные заместители, в общем, обуславливают меньшие значения  $\alpha$ , чем разветвленный *трет*-бутильный радикал.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта № 19-33-90133). Авторы выражают благодарность И.В. Фефиловой за синтез соединения IV.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаповалова Е.Н., Федорова И.А., Ананьева И.А., Шнигун О.А. // Журн. аналит. химии. 2018. Т. 73. С. 843.  
<https://doi.org/10.1134/S1061934818110114>
2. Cardoso P.A., Cesar I.C. // Chromatographia. 2018. V. 81. P. 841.  
<https://doi.org/10.1007/s10337-018-3526-0>
3. Armstrong D.W., Tang Y., Zhou Y. et al. // Anal. Chem. 1994. V. 66. P. 1473.  
<https://doi.org/10.1021/ac00081a019>
4. Armstrong D.W., Liu Y., Ekborgott K.H. // Chirality. 1995. V. 7. P. 474.  
<https://doi.org/10.1002/chir.530070614>
5. Jandera P., Škavrada M., Klemmová K. et al. // J. Chromatogr. A. 2001. V. 917. P. 123.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(01\)00701-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(01)00701-4)
6. Кузнецов М.А., Нестеренко П.Н., Васяров Г.Г., Староверов С.М. // Журн. аналит. химии. 2008. Т. 63. № 1. С. 64.  
<https://doi.org/10.1007/s10809-008-1011-x>
7. Orosz T., Grecso N., Lajkó G. et al. // J. Pharm. Biomed. Anal. 2017. V. 145. P. 119.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.010>
8. Asnin L.D., Kopchenova M.V., Vozisov S.E. et al. // J. Chromatogr. A. 2020. V. 1626. Art. 461371.  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461371>
9. Решетова Е.Н., Аснин Л.Д. // Журн. физ. химии. 2011. Т. 85. № 8. С. 1552.  
<https://doi.org/10.1134/S0036024411080280>
10. Gogolishvili O.S., Reshetova E.N. // Chromatographia. 2021. V. 84. P. 53.  
<https://doi.org/10.1007/s10337-020-03978-w>
11. Степанова М.В., Аснин Л.Д., Ботева А.А. и др. // Журн. физ. химии. 2021. Т. 95. № 1. С. 131.  
<https://doi.org/10.1134/S0036024421010271>
12. Snyder L.R., Dolan J.W., Gant J.R. // J. Chromatogr. 1979. V. 165. P. 3.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)85726-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)85726-X)
13. Snyder L.R., Poppe H. // Chromatogr. 1980. V. 184. P. 363.  
[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)93872-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)93872-X)
14. Soczewinski E. // Anal. Chem. 1969. V. 41. P. 179;  
<https://doi.org/10.1021/ac60270a035>
15. Tsui H.W., Kuo C.H., Huang Y.C. // J. Chromatogr. A. 2019. V. 1595. P. 127.  
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.02.049>
16. Ботева А.А., Красных О.П., Солodников С.Ю. Пат. РФ № 2381229 // Б.И. 2010. № 4.
17. Asnin L.D., Stepanova M.V. // J. Sep. Sci. 2018. V. 41. P. 1219.  
<https://doi.org/10.1002/jssc.201701264>
18. Ekborg-Ott K.H., Liu Y., Armstrong D.W. // Chirality. 1998. V. 10. P. 434.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-636X\(1998\)10:5<434::AID-CHIR10>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-636X(1998)10:5<434::AID-CHIR10>3.0.CO;2-0)
19. Климова Я.А., Аснин Л.Д. // Журн. физ. химии. 2021. Т. 95. № 11. С. 1739.  
<https://doi.org/10.1134/S0036024421110091>