

胺类化合物 Kováts 指数的拓扑研究

冯长君, 堵锡华

(徐州教育学院统计化学研究室, 江苏 徐州 221006)

摘要: 一种新的连接性指数被定义为 ${}^mQ = \sum (t_i \cdot t_j \cdot t_k \cdot \dots)^{-0.5}$, 其中的 0Q , 3Q 与 22 种胺类化合物在 3 种固定相 (OV-101, OV-225 和 NGA) 下的 Kováts 指数 (I) 显著相关。它们的线性方程如下: $I_{OV-101} = 118.341 + 197.854 \times Q + 448.773 \times {}^3Q$, $r = 0.9733$; $I_{OV-225} = 249.218 + 1815.760 \times {}^3Q + 343.222 \times {}^1Q$, $r = 0.9746$; $I_{NGA} = 382.196 + 2004.277 \times {}^3Q + 318.416 \times {}^1Q$, $r = 0.9734$ 。这些模型较好地解释了胺类化合物 Kováts 指数的递变规律, 并用 Jackknife 方法对模型的稳健性进行了检验。

关键词: 连接性指数; 胺类化合物; Kováts 指数; 分子结构与色谱保留定量相关性; Jackknife 检验

中图分类号: O657 文献标识码: A 文章编号: 1000-871X(2001)02-0124-04

1 前言

近年来, 分子结构与色谱保留定量相关性 (QS-RR) 研究取得了令人瞩目的成就^[1~3]。它对于预测保留值、选择分离条件以及探索色谱保留机理等具有重要的意义。在色谱过程中除了溶质以外的所有影响因素都可保持恒定或予以有效控制, 因此, 溶质是该体系中唯一的变量。由此测得的气相色谱保留值 (常用 Kováts 指数 I) 则是溶质分子微观结构的宏观反映, 两者具有对应关系^[4]。根据化学图论可以将化合物分子转译成为单值的结构描述符——分子拓扑指数, 从而实现分子结构的定量化表征^[5]。只要所建的分子拓扑指数蕴含影响 Kováts 指数的主要因素, 它们之间必然存在良好的相关性。

我们根据影响 Kováts 指数的本质因素, 建构了一种新的连接性指数 (mQ), 其中的 0Q (或 1Q), 3Q 与 22 种胺类化合物在 3 种固定相情况下的 Kováts 指数相关性非常接近或明显优于文献 [6]。

2 连接性指数 mQ 的建构方法

成键原子的化学行为与其价电子数 (m_i), 孤对电子数 (k_i), 密切相关, 由此定义表征成键原子化学特征的点价 (t_i) 为:

$$t_i = [(m_i - \epsilon_i) \chi (m_C - \epsilon_i)] \times [m_i \chi (1 + k_i)]^{0.5} + h_i \quad (1)$$

式中: $\epsilon_i = 7 \chi (m_i - 1)$, $m_i > 1$; ϵ_i 与 m_i 成反比, 如 F 的 m_i 为 7, 6, 而 ϵ_i 为 1.1667, 1.4。因而在 $(m_i - \epsilon_i) \chi (m_C - \epsilon_i)$ 中, 适当扩大价电子数的影响。如 N, C 原子的价电子数的比值为 1.25, 而 $(m_N - \epsilon_N) \chi (m_C - \epsilon_C)$ 的值为 1.4444 (m_C 为 C 原子的价

电子数), h_i 为与原子 i 直接键合的氢原子数。如氨基—NH₂ 中 N 原子的 $m = 5$, $k = 1$, $h = 2$, $\epsilon_N = 1.75$, 代入式 (1) 得:

$$t_N = [(5 - 1.75) \chi (4 - 1.75)] \times [5 \chi (1 + 1)]^{0.5} + 2 = 7.10688$$

对于伯、仲、叔、季碳原子的 t_i 依次为 7.654, 与 Randić^[7] 的碳原子支化度 (δ_i) 负相关 ($t_i = 8 - \delta_i$)。氯原子的 t 为 7.20588。

以分子图的邻接矩阵为基础, 按 Kier 指数^[8] 的计算形式, 建构新的连接性指数 (mQ):

$${}^mQ = \sum (t_i \cdot t_j \cdot t_k \cdot \dots)^{-0.5} \quad (2)$$

其中 0Q , 1Q , 2Q , 3Q 的计算公式依次为:

$${}^0Q = \sum (t_i)^{-0.5} \quad (3)$$

$${}^1Q = \sum (t_i \cdot t_j)^{-0.5} \quad (4)$$

$${}^2Q = \sum (t_i \cdot t_j \cdot t_k)^{-0.5} \quad (5)$$

$${}^3Q = \sum (t_i \cdot t_j \cdot t_k \cdot t_l)^{-0.5} \quad (6)$$

丙胺的以上 4 种指数依次为:

$${}^0Q = (7.10688)^{-0.5} + 2 \times (6)^{-0.5} + 7^{-0.5} = 1.570$$

$${}^1Q = (7.10688 \times 6)^{-0.5} + (6 \times 6)^{-0.5} + (6 \times 7)^{-0.5} = 0.474$$

$${}^2Q = (7.10688 \times 6 \times 6)^{-0.5} + (6 \times 6 \times 7)^{-0.5} = 0.1255$$

$${}^3Q = (7.10688 \times 6 \times 6 \times 7)^{-0.5} = 0.0236$$

丙胺及其他 21 种胺类化合物的 ${}^0Q \sim {}^3Q$ 值均列于表 1。

3 mQ 与胺类化合物 Kováts 指数的相关性

将文献 [6] 中 22 种胺类化合物在 3 种固定相下的 Kováts 指数 I 列于表 1。这 3 种固定相是非极性

的甲基硅酮(OV-101)固定相和极性的甲基苯基丙氰基硅酮(OV-225)和己二酸新戊二醇酯(NGA)固定相,相应的保留指数为 I_{OV-101} , I_{OV-225} , I_{NGA} 。使用最小二乘法建立的它们的最佳一元直线方程分别为:

$$I_{OV-101} = 22.553 + 256.744 \times {}^0Q \quad (7)$$

$n = 22$, $r = 0.964$ (0.962) [括号中为文献 6 的最佳一元方程的相关系数值(下同)], $F = 270.12$, $S = 43.23$ 。

$$I_{OV-225} = 436.948 + 3\ 055.325 \times {}^3Q \quad (8)$$

$n = 22$, $r = 0.968$ (0.935), $F = 301.93$, $S = 73.71$ 。

$$I_{NGA} = 556.358 + 3\ 154.254 \times {}^3Q \quad (9)$$

$n = 22$, $r = 0.968$ (0.952), $F = 301.06$, $S = 76.20$ 。

对以上 3 种固定相,通过最佳子变量集算法建立的最优二元线性模型如下:

$$I_{OV-101} = 118.341 + 197.854 \times {}^0Q + 448.773 \times {}^3Q \quad (10)$$

$n = 22$, $r = 0.973$ (0.978) [括号中为文献 6 的最佳二元方程的相关系数值(下同)], $F = 170.95$, $S = 37.78$ 。

$$I_{OV-225} = 249.218 + 1\ 815.760 \times {}^3Q + 343.222 \times {}^1Q \quad (11)$$

$n = 22$, $r = 0.974$ (0.946), $F = 180.24$, $S = 66.17$ 。

$$I_{NGA} = 382.196 + 2\ 004.277 \times {}^3Q + 318.416 \times {}^1Q \quad (12)$$

$n = 22$, $r = 0.973$ (0.952), $F = 171.25$, $S = 70.00$ 。

上述的 n , r , F , S 依次为样本数、相关系数、Fischer 检验值、估计标准误差。

表 1 中的“Cal.1”分别是按式(10)(11)(12)估算的,与相应的观察值基本吻合。

表 1 胺类化合物的 Kováts 指数与 mQ 的相关性

Table 1 Relationships of Kováts indices and mQ for amines

No.	Amine	0Q	1Q	2Q	3Q	I_{OV-101}			I_{OV-225}			I_{NGA}		
						Exp.	Cal.1 ¹⁾	Cal.2 ²⁾	Exp.	Cal.1 ¹⁾	Cal.2 ²⁾	Exp.	Cal.1 ¹⁾	Cal.2 ²⁾
1	allylamine	1.639	0.518	0.143	0.028	463	455	454	409	478	493	548	603	615
2	<i>n</i> -butylamine	1.978	0.641	0.193	0.051	553	533	531	588	562	559	800	689	674
3	sec-butylamine	1.967	0.673	0.270	0.051	471	531	537	575	574	574	729	700	697
4	tert-butylamine	2.009	0.755	0.212	0	501	516	518	574	508	474	600	623	635
5	<i>n</i> -pentylamine	2.386	0.807	0.261	0.079	635	626	625	805	670	661	877	798	792
6	<i>n</i> -propylamine	1.570	0.474	0.125	0.023	466	440	434	457	455	454	521	580	598
7	isopentylamine	2.395	0.840	0.275	0.084	615	630	631	715	691	689	883	819	815
8	isopropylamine	1.578	0.506	0.126	0	469	431	423	494	423	412	521	543	547
9	diallylamine	2.932	1.061	0.364	0.120	660	753	764	797	832	835	885	962	968
10	di- <i>n</i> -propylamine	2.794	0.972	0.328	0.106	694	719	721	753	775	777	906	904	904
11	diethylamine	1.977	0.639	0.192	0.051	527	532	533	467	561	574	600	688	699
12	methyl- <i>n</i> -pentylamine	2.794	0.972	0.328	0.106	576	719	720	819	776	774	961	905	902
13	methyl- <i>n</i> -hexylamine	3.202	1.139	0.397	0.134	871	812	797	875	884	885	1 032	1 014	961
14	methyl- <i>n</i> -butylamine	2.385	0.806	0.260	0.078	630	626	625	616	669	672	816	797	796
15	di- <i>n</i> -butylamine	3.610	1.306	0.464	0.161	943	905	882	1 020	991	983	1 069	1 122	1 136
16	pyrazine	2.674	1.192	0.442	0.157	696	718	719	940	944	945	1 115	1 077	1 074
17	pyridine	2.679	1.196	0.445	0.159	692	720	721	867	949	956	1 086	1 082	1 082
18	β -picoline	3.109	1.432	0.645	0.248	841	845	846	1 059	1 192	1 211	1 156	1 336	1 362
19	3-chloropyridine	3.104	1.429	0.643	0.247	890	844	836	1 134	1 189	1 197	1 280	1 333	1 341
20	chloropyrazine	3.099	1.425	0.629	0.240	895	839	832	1 180	1 175	1 174	1 365	1 318	1 312
21	2-chloropyridine	3.104	1.429	0.632	0.242	870	841	837	1 198	1 180	1 178	1 455	1 324	1 306
22	4-cyanopyridine	3.674	1.714	0.799	0.366	955	1 010	1 044	1 640	1 503	1 380	1 675	1 663	1 652

Notes: 1) Calculated values by equation(10)(11) and (12); 2) Predicted values of equation(10)(11) and (12) with Jackknife's method.

4 结果与讨论

影响气相色谱保留指数的因素很多,但保留指数主要是由组分和固定相之间的分子间作用力决定的。在非极性固定相上,化合物的 Kováts 指数主要取决于色散力的大小,而在极性固定相上,除色散力外,还存在取向力和诱导力^[4]。将 ${}^0Q \sim {}^3Q$ 分别与 3 种固定相下的 Kováts 指数关联,它们之间的相关

系数值见表 2。

表 2 ${}^0Q \sim {}^3Q$ 与 Kováts 指数的相关性

Table 2 Relationships of Kováts indices and ${}^0Q \sim {}^3Q$

Stationary phase	0Q	1Q	2Q	3Q
I_{OV-101}	0.964 9	0.944 4	0.905 5	0.899 7
I_{OV-225}	0.892 1	0.962 3	0.965 1	0.968 4
I_{NGA}	0.880 2	0.959 2	0.963 6	0.968 4

由表 2 可见,在非极性固定相上, I_{OV-101} 与 ${}^0Q \rightarrow {}^3Q$ 的相关性依次降低;而在极性固定相上, I_{OV-225} 、 I_{NGA} 与 ${}^0Q \rightarrow {}^3Q$ 的相关性均依次升高。这就说明, mQ 具有反映分子间作用力的能力,并且随 m 值增大, mQ 蕴含色散力的成分递减,蕴含取向力、诱导力的成分递增。同时也揭示了仅用 1 个指数与色谱保留值关联,存在一定的局限性。若使用多个拓扑指数与之拟合,则能更为全面地反映分子间作用力,使相关程度得到改善。方程(10)(11), (12)分别与方程(7)(8)(9)相比,估计标准误差(S)分别降低了 12.6%, 10.2%, 8.1%便是证明。

在固定相及其他条件都不变的情况下, $K_{Ov\acute{a}ts}$ 指数只与化合物的分子结构有关。考察表 1 不难发现, $K_{Ov\acute{a}ts}$ 指数与 mQ 都是随碳原子数及杂原子数增多而增大的,这与式(7)~(12)中 0Q , 1Q , 3Q 前的系数均大于零是一致的。

根据 3Q 或 3Q , 1Q 与 I_{OV-225} , I_{NGA} 的相关系数值都大于文献[6]的最佳四元相关系数值(依次为

0.955, 0.958),以及 0Q , 3Q 与 I_{OV-101} 的 r 略小于文献[6]的 0.978 的事实,可得结论: mQ 是偏向于揭示分子间取向力、诱导力的拓扑指数。

5 模型稳健性检验

为了识别“异常值”,采用 Jackknife 法^[9]对回归方程(10)(11)(12)进行稳健性检验。鉴于所研究的样本属于小样本($n=22$),选用每次剔除一种化合物,以剩余数据建模,通过预测残差分析对模型(10)(11)(12)的稳健性进行检验(表 1 中的“Cal.2”为预测值)。对于 I_{OV-101} , I_{OV-225} , I_{NGA} 分别重复上述步骤 22 次,得到预测残差分布(见图 1)(图 1 中横坐标为预测误差,纵坐标为频数)。它们都基本上呈正态分布,说明数据中不存在对模型有显著影响的异常化合物,即所建模型具有可接受的总体稳健性。这也进一步说明,我们提出的拓扑指数对于胺类化合物的 $K_{Ov\acute{a}ts}$ 指数是合理的,揭示了影响它的本质因素。

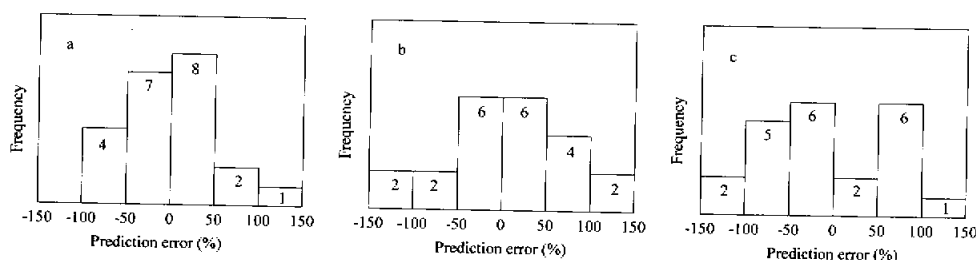


图 1 I_{OV-101} (a), I_{OV-225} (b) 和 I_{NGA} (c) 的 Jackknife 检验残差分布

Fig. 1 Distribution of Jackknife's residuals for I_{OV-101} (a), I_{OV-225} (b) and I_{NGA} (c) with removing one chemical at one time

与文献[6]的拓扑指数比较,本文建构的连接性指数还具有不需要查找化学数据(而 A_m 指数需要成键原子的 van der Waals 半径;引力指数需要成键原子之间的空间距离),计算非常简单、应用方便等优点。

参考文献:

[1] WANG Lian-sheng, ZHI Zheng-liang, GAO Song-ting. Molecular structure and chromatographic retention. Beijing: Chemical Industry Press, 1994. 224-258
王连生, 支正良, 高松亭. 分子结构与色谱保留. 北京: 化学工业出版社, 1994. 224-258

[2] YANG Xue-jin, LI Yan-dong, WANG Shan-wei, et al. Chinese Journal of Chromatography, 1996, 14(2): 86-90
杨学谨, 李延东, 王善伟, 等. 色谱, 1996, 14(2): 86-90

[3] WANG Yue-song, ZHANG Jun, LIN Le-ming. Chinese Journal of Chromatography, 1999, 17(1): 18-20
王岳松, 张军, 林乐明. 色谱, 1999, 17(1): 18-20

[4] LU Pei-zhang, DAI Chao-zheng, ZHANG Xiang-min. Basic theory of chromatography. Beijing: Chemical Industry Press, 1998. 180-263
卢佩章, 戴朝政, 张祥民. 色谱基础理论. 北京: 化学工业出版社, 1998. 180-263

[5] XU Lu. Stoichiometry methods. Beijing: Science Press, 1995. 287-356
许禄. 化学计量学. 北京: 科学出版社, 1995. 287-356

[6] QI Yu-hua, YANG Jia-an, XU Lu. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2000, 28(2): 223-227
齐玉华, 杨嘉安, 许禄. 分析化学, 2000, 28(2): 223-227

[7] Randic M. J. Amer Chem Soc, 1975, 97(25): 6609-6615

[8] Kier L B, Hall H. Molecular connectivity in chemistry and drug research. New York: Academic Press, 1976. 82

[9] Dietrich W S, Dreyer N D, Hansch C. J Med Chem, 1980, 23(11): 1201-1205

Topological Research of Kováts Indices for Amines

FENG Chang-jun , DU Xi-hua

(*Research Laboratory of Statistical Chemistry , Xuzhou Education College , Xuzhou 221006 , China*)

Abstract : A novel connectivity index (${}^m Q$) is defined as ${}^m Q = \sum (t_i \cdot t_j \cdot t_k \cdot \dots)^{-0.5}$ in this paper. ${}^0 Q$ and ${}^3 Q$ have very good correlation for Kováts indices of 22 amines on three stationary phases (OV-101 , OV-225 and NGA). Their linear regression equations are proposed as follows : $I_{OV-101} = 118.341 + 197.854 \times {}^0 Q + 448.773 \times {}^3 Q$, $r = 0.973\ 3$; $I_{OV-225} = 249.218 + 1\ 815.760 \times {}^3 Q + 343.222 \times {}^1 Q$, $r = 0.974\ 6$; $I_{NGA} = 382.196 + 2\ 004.277 \times {}^3 Q + 318.416 \times {}^1 Q$, $r = 0.973\ 4$. These models can better elucidate the change rule of Kováts indices for the amines. Furthermore , a modified Jackknife 's test was performed to validate the model robustness.

Key words : connectivity index ; amine ; Kováts index ; quantitative structure-retention relationship ; Jackknife 's test