

О. Р. Рідка¹, В. С. Матійчук², Н. І. Тищенко³,
Р. Р. Костюк¹, В. В. Кочубей¹, В. В. Сергєєв¹

¹Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра фізичної та колоїдної хімії,

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
кафедра органічної хімії,

³ Інститут проблем матеріалознавства ім. І. М. Францевича НАНУ,
відділ фізико-хімії і технології наноструктурної
кераміки та нанокompозитів

ТЕРМОДИНАМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОЗЧИНІВ ЕСТЕРІВ 6-МЕТИЛ-2-ОКСО-4-АРИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГІДРОПІРИМІДИН-5- КАРБОНОВИХ КИСЛОТ В АЦЕТОНІТРИЛІ

© Рідка О. Р., Матійчук В. С., Тищенко Н. І., Костюк Р. Р., Кочубей В. В., Сергєєв В. В., 2017

За температурною залежністю розчинності естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот в ацетонітрилі розраховано ентальпію та ентропію їх розчинення. З врахуванням ентальпії плавлення, визначеної за даними диференційно-термічного аналізу та перерахованої на 298 К, розраховані ентальпії та ентропії змішування за 298 К. Показано вплив розчинника на розчинність та величини ентальпії і ентропії змішування за 298 К.

Ключові слова: ентальпія розчинення; ентальпія змішування; ентальпія плавлення; ентропія розчинення; ентропія змішування; ентропія плавлення; естери 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот.

O. R. Ridka¹, V. S. Matiychuk², N. I. Tishchenko³,
R. R. Kostyuk¹, V. V. Kochubei¹, V. V. Sergeev¹

THERMODYNAMIC PROPERTIES OF THE SOLUBILITY OF ESTERS OF 6-METHYL-2-OXO-4-ARYL-1,2,3,4-TETRAHYDROPIRIMIDYN-5- CARBOXYLIC ACID IN ACETONITRILE

© Ridka O. R., Matiychuk V. S., Tishchenko N. I., Kostyuk R. R., Kochubei V. V., Sergeev V. V., 2017

Enthalpy and entropy of dissolution from the temperature dependence of the solubility of esters of 6-methyl-2-oxo-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidyn-5-carboxylic acids (or 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate) in acetonitrile were determined. Enthalpies and entropies of mixing at 298 K were calculated using enthalpies of fusion determined by DTA analysis and were adjusted to 298 K. The influence of solvent on the solubility and magnitude of the enthalpy and entropy of mixing at 298 K were shown.

Key words: enthalpy of dissolution; enthalpy of mixing; enthalpy of fusion; entropy of dissolution; entropy of mixing; entropy of fusion; 6-methyl-2-oxo-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidyn-5-carboxylate.

Постановка проблеми та аналіз публікацій. Інтенсивний розвиток синтезу гетероциклічних сполук, зумовлений широким спектром їх використання у харчовій, сільськогосподарській та фармацевтичній промисловості. Зокрема, їх застосування у фармацевтичній промисловості пов'язане з широким спектром біологічної активності [1]. Основною вимогою у фармацевтичній

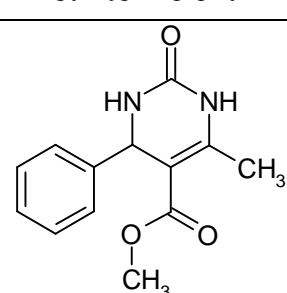
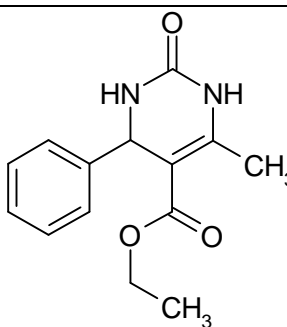
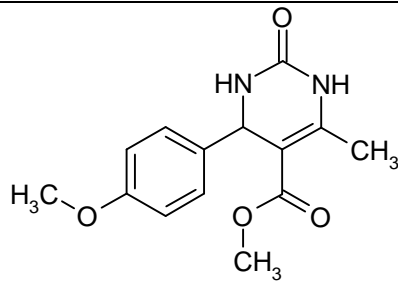
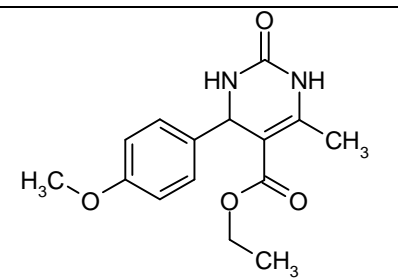
хімії є застосування особливо чистих речовин на кожному етапі синтезу [2]. Переважно основними методами очищення речовин є сублімація, перегонка та перекристалізація. На практиці для очищення твердих речовин здебільшого використовують перекристалізацію з використанням т. зв. “класичних” розчинників. Тому дослідження термодинамічних параметрів розчинності, які супроводжують процес взаємодії розчинника з розчищеною речовиною, є важливими для оптимізації процесів екстракції і очищення органічних сполук.

Мета роботи – за експериментально визначеними термодинамічними характеристиками розчинності естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот встановити характер їх взаємодії з ацетонітрилом.

Експериментальна частина та обговорення результатів. Для досліджень розчинності в ацетонітрилі були обрані чотири похідні 6-метил-2-оксо-4-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти (табл. 1), які є найпростішими представниками дигідропіримідинів Бідженеллі, для яких характерний широкий спектр біологічної активності [3].

Таблиця 1

**Структурні формули естерів
6-метил-2-оксо-4-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбоксилату**

№ з/п	Назва речовини	Брутто-формула	Структурна формула	Молекулярна маса, г/моль
1	Метилловий естер 6-метил-2-оксо-4-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти	$C_{13}H_{14}N_2O_3$		246,27
2	Етиловий естер 6-метил-2-оксо-4-феніл-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти	$C_{14}H_{18}N_2O_3$		262,31
3	Метилловий естер 6-метил-2-оксо-4-(4-метоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти	$C_{14}H_{16}N_2O_4$		276,29
4	Етиловий естер 6-метил-2-оксо-4-(4-метоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти	$C_{15}H_{18}N_2O_4$		290,32

Синтез естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонової кислоти: у реакційну колбу ємкістю 100 мл поміщали 0,05 моля відповідного ароматичного альдегіду, 3.0 г (0,05 моля) сечовини, 0,075 моля метилового або етилового естеру ацетооцтової кислоти, 20 мл етанолу та 4 краплі концентрованої соляної кислоти. Суміш кип'ятили протягом 3 год, після чого охолоджували до температури 273 К та залишали кристалізуватися. Осад, що утворився фільтрували та двічі перекристалізували з етанолу. Характеристики синтезованих речовин збігались з літературними даними [4]

Чистоту речовин визначали хроматографічно з використанням Agilent 1100 HPLC, обладнаним діодною матрицею та мас-селективним детектором на колоні Zorbax SB-C18, 4.6 mm × 15 mm, елюент А ацетонітрил-вода з 0,1 % TFA (95:5).

Розчинником був обраний ацетонітрил, який належить до промислових органічних розчинників. Перед використанням його очищали фракційною перегонкою з подальшою ідентифікацією за показником заломлення ($n_D^{20}_{\text{літ}}=1,3442$ [5]; $n_D^{20}_{\text{пр}}=1,3444$) та температурою кипіння ($T_{\text{boil, літ}}=81,6$ [5]; $T_{\text{boil, пр}}=81,4$); вміст основного компонента (99,9 % мас.) встановлювали методом газорідинної хроматографії з використанням хроматографа "ЛХМ - 8Д" з детектором по теплопровідності. Колонки хроматографа завдовжки 2 м і з діаметром 0.4 см заповнили твердою фазою Chromator N-AW з розміром частинок 0.20–0.25 мм, яка містила 10 % поліетеленгліколядіпінату + 1% ортофосфорної кислоти. Газ носій – гелій, температури колонок і випарника – 423 і 493 К, відповідно. Струм моста катарометра – 120 мА.

Насичення розчинів естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот проводили у два етапи у герметичній скляній посудині, оснащений тefлоновою мішалкою, термометром та патрубком для відбору проб. На першому етапі речовину витримували у розчиннику за кімнатної температури упродовж двох діб без перемішування. На другому етапі вмикали перемішування (швидкість обертання мішалки – 60–70 об/хв), час якого становив 90 хв за температури досліду. Температуру води у термостаті підтримували з точністю до ± 0,1 К. Для підтвердження встановлення рівноваги досліди проводили як в режимі підвищення, так і в режимі зниження температури. Відсутність петлі гістерезису на кривій температурної залежності розчинності підтверджує досягнення стану, близького до рівноваги.

Проби розчинів відбирали серіями з двох–трьох зразків і переносили у попередньо зважені з точністю до ±0,0002 г бюкси. Після зважування бюкси відкривали, сушили до постійної маси у термошафі за температури 343 К, визначали масу сухого залишку естеру та розраховували його мольну частку в насиченому розчині. У табл. 2 наведені маси розчинника (m_1) та розчиненої речовини (m_2), розчинність речовин, виражена у мольних частках (x_2), та температура (T), за якої здійснювали розчинення. У цій самій таблиці наведено лінійну форму рівняння температурної залежності розчинності $\ln x_2 = A - B/T$. Коефіцієнти рівняння та вибіркові дисперсії величин розраховані за методом найменших квадратів.

Таблиця 2

Температурна залежність розчинності естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот в ацетонітрилі

T, K	m_1, g	m_2, g	$x_2 \cdot 10^2$	T, K	m_1, g	m_2, g	$x_2 \cdot 10^2$	T, K	m_1, g	m_2, g	$x_2 \cdot 10^2$
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I											
293,5	1,5360	0,0079	0,86	314,6	1,6864	0,0194	1,91	327,8	1,4746	0,0255	2,87
293,5	1,7045	0,0089	0,87	318,5	1,4160	0,0178	2,09	327,8	1,544	0,0264	2,84
299,2	1,5275	0,0097	1,06	318,5	1,6556	0,0203	0,04	327,8	1,7016	0,0285	2,78
299,2	1,5578	0,0099	1,06	318,5	1,7071	0,0210	2,05	328,0	1,3112	0,0222	2,81
299,2	1,8031	0,0116	1,08	319,5	1,5168	0,0203	2,23	328,0	1,6228	0,0289	2,96
304,0	1,6047	0,0117	1,21	319,5	1,5992	0,0211	2,20	331,2	1,3286	0,0283	3,54
304,0	1,6893	0,0122	1,21	319,5	1,6333	0,0224	2,28	331,2	1,4347	0,0304	3,53

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
309,0	1,5071	0,0131	1,45	323,1	1,4995	0,0226	2,51	331,2	1,4464	0,0298	3,42
309,0	1,7056	0,0147	1,44	323,1	1,5553	0,0230	2,46	336,5	1,3443	0,0349	4,31
314,6	1,4488	0,0165	1,89	323,1	1,6825	0,0249	2,47	336,5	1,5314	0,0393	4,26
314,6	1,4510	0,0167	1,92	323,5	1,3954	0,0206	2,46	336,5	1,6233	0,0421	4,31
314,6	1,5196	0,0171	1,87	323,5	1,4162	0,0212	2,49				
314,6	1,6668	0,0190	1,90	323,5	1,6030	0,0232	2,41				
$\ln x_2 = (8,83 \pm 0,40) - (3620 \pm 132) \times 1/T$; R = 0,990											
II											
304,0	2,0156	0,0089	0,692	319,5	1,8094	0,0160	1,388	331,2	1,9327	0,0290	2,357
304,0	1,9886	0,0090	0,709	319,5	1,5249	0,0137	1,410	332,5	1,8786	0,0259	2,170
304,0	1,9056	0,0079	0,649	323,1	1,9650	0,0202	1,619	332,5	2,1417	0,0310	2,274
309,0	1,9095	0,0092	0,755	323,1	1,8456	0,0187	1,591	332,5	1,9761	0,0288	2,293
309,0	1,7121	0,0096	0,879	323,1	2,0221	0,0206	1,604	336,5	1,8991	0,0357	2,952
309,0	1,6845	0,0089	0,833	323,5	1,9583	0,0188	1,508	336,5	1,9298	0,0363	2,958
310,2	1,7459	0,0094	0,844	323,5	1,9336	0,0194	1,576	336,5	1,9581	0,0371	2,975
314,6	1,8987	0,0131	1,087	323,5	2,0678	0,0201	1,531	337,4	1,8649	0,0339	2,854
314,6	1,8583	0,0130	1,098	327,8	1,9608	0,0233	1,871	337,4	1,9042	0,0355	2,927
314,6	1,8684	0,0139	1,168	327,8	1,9423	0,0232	1,880	337,4	1,9445	0,0358	2,895
314,6	1,9334	0,0143	1,165	327,8	2,2197	0,0269	1,908	340,0	1,8533	0,0363	3,079
314,6	2,0585	0,0153	1,171	328,0	1,9525	0,0240	1,931	340,0	2,0709	0,0397	3,014
318,5	1,9282	0,0155	1,262	328,0	1,9912	0,0251	1,980	340,0	1,9452	0,0377	3,047
318,5	1,9451	0,0149	1,207	328,0	1,9949	0,0248	1,953	341,6	1,8594	0,0418	3,533
318,5	1,9835	0,0156	1,239	331,2	1,9156	0,0290	2,382	341,6	1,9643	0,0436	3,484
319,5	1,9474	0,0170	1,375	331,2	1,8951	0,0284	2,354	341,6	1,9864	0,0447	3,533
$\ln x_2 = (7,574 \pm 0,084) - (4532 \pm 30) \times 1/T$; R = 0,998											
III											
295,15	1,5723	0,0114	1,07	309,45	1,6687	0,0252	0,224	328,65	1,5963	0,0451	0,418
295,15	1,8764	0,0140	1,10	314,65	1,5698	0,0280	0,264	328,65	1,3892	0,0383	0,407
295,15	1,9832	0,0164	1,22	314,65	1,6658	0,0304	0,270	334,15	1,6183	0,0572	0,522
300,15	1,6617	0,0154	1,38	314,65	1,6287	0,0294	0,267	334,15	1,6834	0,0606	0,532
300,15	1,6336	0,0153	1,39	320,15	1,512	0,0335	0,328	334,15	1,6744	0,0598	0,527
300,15	1,7632	0,0162	1,36	320,15	1,5217	0,0338	0,329	337,15	1,5626	0,0614	0,580
303,65	1,6926	0,0191	1,67	320,15	1,5775	0,0335	0,314	337,15	1,6785	0,0683	0,601
303,65	1,6359	0,0181	1,64	323,65	1,4939	0,0365	0,362	337,15	1,6783	0,0656	0,577
303,65	1,7609	0,0195	1,64	323,65	1,6218	0,0382	0,349	342,15	1,7857	0,0860	0,710
309,45	1,5291	0,0234	2,26	323,65	1,5573	0,0364	0,346	342,15	1,5729	0,0756	0,709
309,45	1,7101	0,0261	2,26	328,65	1,6159	0,0475	0,435	342,15	1,5106	0,0728	0,711
$\ln x_2 = (6,37 \pm 0,3) - (3878 \pm 94) \times 1/T$; R = 0,996											
IV											
294,1	1,4767	0,0090	0,861	309,75	1,4523	0,0170	0,165	322,65	1,4995	0,0252	0,237
294,1	1,7533	0,0099	0,798	312,75	1,1360	0,0139	0,172	322,65	1,5062	0,0244	0,229
294,15	1,5713	0,0099	0,890	312,75	1,4842	0,0171	0,163	326,15	1,5392	0,0296	0,271
299,15	1,4989	0,0103	0,971	312,75	1,5549	0,0193	0,175	326,15	1,5869	0,0309	0,274
299,15	1,5288	0,0107	0,984	317,15	1,3658	0,0185	0,191	326,15	1,5955	0,0311	0,274
299,15	1,1578	0,0077	0,940	317,15	0,3519	0,0050	0,201	329,15	1,5601	0,0334	0,302
302,85	3,4871	0,0290	1,170	317,15	1,7181	0,0240	0,197	329,15	1,5078	0,0321	0,300
302,85	1,4173	0,0123	1,230	320,95	1,4801	0,0230	0,219	329,15	1,6463	0,0349	0,299
302,85	1,5823	0,0132	1,180	320,95	1,5070	0,0224	0,209	333,65	1,4599	0,0341	0,329
309,75	1,5235	0,0164	1,520	320,95	1,4865	0,0233	0,221	333,65	1,1343	0,0264	0,327
309,75	1,6296	0,0168	1,460	322,65	1,5148	0,0245	0,228	333,65	1,5778	0,0373	0,333
$\ln x_2 = (4,72 \pm 0,34) - (3474 \pm 108) \times 1/T$; R = 0,993											

Розчинність досліджуваних сполук за температури 298 К, диференційна теплота розчинення ($\Delta_{sol}H^{\circ}$) та ентропії під час розчинення твердих сполук ($\Delta_{sol}S^{\circ}$) розраховані з використанням температурної залежності розчинності (табл. 2) за рівняннями 1, 2, що наведені у табл. 3:

$$\Delta_{sol}H^{\circ} = R \cdot B; \quad (1)$$

$$\Delta_{sol}S^{\circ} = R \cdot A. \quad (2)$$

Термодинамічні параметри розчинності $\Delta_{sol}H$ і $\Delta_{sol}S$ включають процеси змішування і фазовий перехід. Тому для визначення зміни ентальпії ($\Delta_{mix}H$) і ентропії ($\Delta_{mix}S$), які характеризують взаємодію компонентів у розчині, необхідні величини ентальпії ($\Delta_{fus}H$) і ентропії ($\Delta_{fus}S$) плавлення речовини за температури 298 К (рівняння 3, 4):

$$\Delta_{sol}H = \Delta_{fus}H + \Delta_{mix}H; \quad (3)$$

$$\Delta_{sol}S = \Delta_{fus}S + \Delta_{mix}S. \quad (4)$$

Таблиця 3

Термодинамічні параметри розчинності естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот в ацетонітрилі за температури 298 К

№	Речовина	$x_2 \cdot 10^3$	$\Delta_{sol}H^{\circ}$	$\Delta_{mix}H^{\circ}$	$\Delta_{sol}S^{\circ}$	$\Delta_{mix}S^{\circ}$
			кДж/моль		Дж/(моль·К)	
1	I	0,990±0,097	30,1±1,1	6,3±2,2	43,4±3,3	0,5±4,9
2	II	0,484±0,010	37,68±0,24	4,8±2,0	62,97±0,70	1,2±2,9
3	III	1,303±0,001	32,24±0,78	2,9±2,5	52,96±2,5	-5,0±3,8
4	IV	0,970±0,001	28,88±0,90	-3,0±2,9	39,24±2,8	-20,8±4,4

Ентальпії плавлення досліджуваних речовин визначали за даними диференційного термічного аналізу з використанням дериватографа Q-1500 D системи Paulik – Paulik – Erdey. Зразки аналізували у динамічному режимі зі швидкістю нагрівання 5 К/хв в атмосфері повітря. Для визначення ентальпій плавлення ($\Delta_{fus}H_{T_{fus}}$) речовин використовували методику, наведену у [7], результати розрахунків наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Ентальпії та ентропії плавлення досліджуваних речовин

Речовина	T_{fus} К	$\Delta_{fus}H_{T_{fus}}$	$\Delta_{fus}H_{298}$	$\Delta_{fus}S_{T_{fus}}$	$\Delta_{fus}S_{298}$
		кДж/моль		Дж/мольК	
I	487,7 ± 1,0	32,9 ± 1,8	23,8 ± 1,9	67,5 ± 3,7	42,9 ± 3,9
II	479,9 ± 1,9	45,8 ± 2,3	32,9 ± 2,5	95,4 ± 2,7	61,8 ± 2,9
IV	470,4 ± 1,6	40,7 ± 2,2	29,3 ± 2,4	86,5 ± 2,7	57,3 ± 2,9
III	478,9 ± 1,8	44,3 ± 2,6	31,9 ± 2,8	92,4 ± 3,2	60,0 ± 3,4

Зміну ентропії за температури плавлення ($\Delta_{fus}S_{T_{fus}}$), значення яких наведені у табл. 4 розраховували за рівнянням (5):

$$\Delta_{fus}S_{T_{fus}} = \frac{\Delta_{fus}H_{T_{fus}}}{T_{fus}}. \quad (5)$$

Отримані, під час експериментальних досліджень величини, належать до різних температур. Так, величини $\Delta_{sol}H^{\circ}$ і $\Delta_{sol}S^{\circ}$ розраховані у температурних інтервалах (табл. 2), значення $\Delta_{fus}H^{\circ}$ визначені за температури плавлення речовин (табл. 4), тому з метою узагальнення отриманих результатів та можливості розрахунку термодинамічних параметрів ($\Delta_{mix}H^{\circ}$; $\Delta_{mix}S^{\circ}$) за температури 298 К виникла необхідність у перерахунку $\Delta_{fus}H^{\circ}$; $\Delta_{fus}S^{\circ}$ до температури 298 К, для цього застосовували рівняння, наведені у [6]. Результати перерахунку наведені у табл. 4.

Як відомо з [6], величину теплоти змішування можна подати як різницю енергій міжмолекулярних зв'язків, які розриваються у молекулах вихідних компонентів і утворюються під

час утворення розчинів. Позитивні значення величин ентальпій змішування для речовин I – III (табл. 3) у дослідженому діапазоні концентрацій і температур свідчать про те, що на руйнування міжмолекулярних зв'язків в індивідуальних речовинах потрібно більше витрат енергії, ніж виділяється в результаті утворення нових міжмолекулярних зв'язків у досліджених розчинах, на відміну від речовини IV, де внаслідок розчинення виділяється достатньо енергії для розриву присутніх міжмолекулярних взаємодій, про що свідчать від'ємні значення $\Delta_{mix}H^{\circ}$.

Висновки. Визначені термодинамічні властивості розчинності естерів 6-метил-2-оксо-4-арил-1,2,3,4-тетрагідропіримідин-5-карбонових кислот з ацетонітрилом. Отримані експериментальні та розрахункові дані можуть бути використані для прогнозування реакційної поведінки речовини у розчині, а також для оптимізації процесів очищення та розділення.

1. Ковтуненко В. О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. – К.: Перун, 1997. – 464 с. 2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с. 3. Sandhu S., Sandhu J. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective // ARKAT-USA, Inc. 2012. – P. 66–130. 4. Nidhi Gangwar Virendra Kumar Kasana 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives: Organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidant activity // Med Chem Res. – 2012. – Vol. 21. – P. 4506–4511. 5. Chemistry Web-book [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://webbook.nist.gov>. 6. Собечко И. Б., Ван-Чин-Сян Ю. Я., Кочубей В. В. и др. Термодинамические свойства фуран-2-карбоновой и 3-(2-фурил)-2-пропеновой кислот // Журнал физической химии. – 2014. – Т. 88, № 12. – С. 1885–1892. 7. Собечко И. Б., Прокоп Р. Т., Горак Ю. И. и др. Термодинамические характеристики растворения 1-метил-2-пирролкарбоновой кислоты в органических растворителях // Вопросы химии и химической технологии. – 2013. – № 4. – С. 12–15.