

А. Ж. АБИЛЬДАЕВА, Ш. Б. КАСЕНОВА, Е. М. СУЛЕЙМЕНОВ,  
Г. А. АТАЖАНОВА, Б. К. КАСЕНОВ, С. М. АДЕКЕНОВ

## ТЕРМОХИМИЯ СЕСКВИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА СТИЗОЛИЦИНА, ГИДРОИОДИДА ДИМЕТИЛАМИНОСТИЗОЛИНА И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЕГО АНАЛОГОВ

Исследование термохимических и термодинамических характеристик природных соединений и их производных, обладающих биологически активными свойствами, имеет важное значение для их направленного синтеза и стандартизации образцов лекарственных веществ на их основе [1, 2]. Такими биологически активными соединениями являются сесквитерпеновые лактоны, выделяемые из растительного сырья [3].

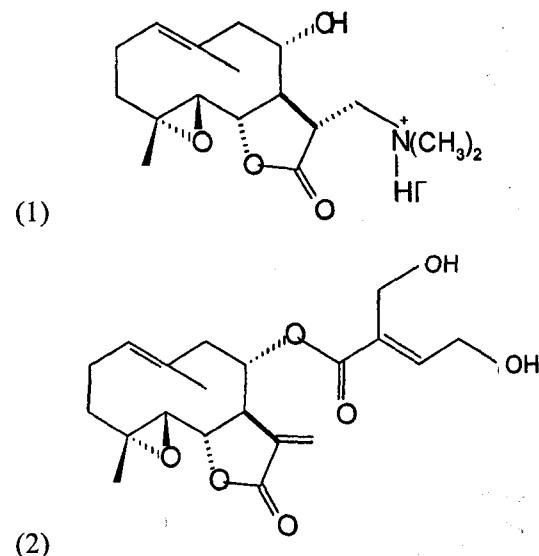
Институт фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан разработал и внедрил в медицинскую практику оригинальный противоопухолевый препарат "Арглабин", основу которого составляет сесквитерпеновый лактон арглабин, выделенный из произрастающей только в Центральном Казахстане полыни гладкой [4].

Термохимические и термодинамические свойства арглабина и сесквитерпеновых лактонов с общей формулой  $C_{15}H_{18}O_3$  и их производных исследованы в [5].

Целью этой статьи являются калориметрическое исследование и оценка термохимических и термодинамических свойств сесквитерпенового лактона стизолицина  $C_{19}H_{24}O_7$ , гидроиодида диметиламиностизолина  $C_{17}H_{28}O_4NI$  и производных диметиламиностизолина. Сесквитерпеновый

лактон стизолицин выделен из однолетнего травянистого растения *Stizolophys balsamita* и его производное гидроиодид диметиламиностизолина был получен в лаборатории химии терпеноидов Института фитохимии МОН РК. Чистота вещества соответствует квалификации «ч.д.а.». Стизолицин имеет выраженную антимикробную активность.

Ниже приведены структурные формулы стизолицина (1) и гидроиодида диметиламиностизолина (2):



Калориметрическое определение энталпий растворения стизолицина  $C_{19}H_{24}O_7$  при разбавлениях моль лактона: моль 96%-го этанола, равных 1:9000, 1:18 000, 1:36 000, и его производного гидроиода диметиламиностизолина  $C_{17}H_{28}O_4NI$  при разбавлениях моль соли: моль воды, равных 1:75 000, 1:100 000, 1:150 000, проводили на изотермическом дифференциальнно-автоматическом калориметре ДАК-1-1А. Энталпии растворения исследуемых соединений определялись в режиме автоматической компенсации тепла. Тепловые эффекты регистрировались с использованием самопищущего потенциометра КСП-4 и параллельно с прецизионным интегратором ИП-4. Время предварительного терmostатирования вещества 2 ч. Калибровка прибора по джоулевому теплу устанавливалась путем подачи на встроенный нагреватель калиброванного напряжения и измерения выделяющейся мощности. Работы калориметра проверяли путем измерения энталпии растворения трижды перекристаллизованного хлорида калия при разбавлениях, равных 1:1600, 1:2400, 1:3200 (моль соли:моль воды). При каждом разбавлении проведено по пять независимых определений, результаты которых усреднялись. Усредненная величина теплоты растворения KCl в воде при 298,15 К и указанных разбавлениях, равная  $17,630 \pm 0,170$  кДж/моль, хорошо согласуется с рекомендованной величиной, равной  $17,577 \pm 0,340$  кДж/моль [6], и со справочными данными по энталпии растворения KCl при указанных разбавлениях [7]. Погрешности экспериментов и однородности их дисперсий рассчитаны методом математической статистики с применением критериев Стьюдента и Бартлетта [8].

Результаты калориметрического определения энталпий растворения стизолицина в этаноле и гидроиода диметиламиностизолина в воде при различных разбавлениях приведены в табл. 1 и 2.

Найденные опытном путем величины энталпии растворения  $C_{19}H_{24}O_7$  и  $C_{17}H_{28}O_4NI$  при различных разбавлениях в дальнейшем были экстраполированы для расчета их  $\Delta H^0$  растворения при бесконечном (стандартном) разбавлении. Установлено, что зависимости энталпии растворения исследуемых веществ от молярной концентрации ( $\sqrt{m}$ ) аналогично [9] описываются следующими уравнениями:

Таблица 1. Энталпии растворения стизолицина в 96%-м этаноле при разбавлениях 1:9000 (I), 1:18 000 (II), 1:36 000 (III)

№ п/п	Масса $C_{19}H_{24}O_7$ , г	$\Delta H_{\text{раст}}^0$ , Дж	$\Delta H_{\text{раст}}^0$ , Дж/моль
I			
1	0,0033	0,394	43,46
2	0,0034	0,405	43,36
3	0,0036	0,430	43,48
4	0,0037	0,445	43,78
5	0,0034	0,407	43,57
Среднее			$43,53 \pm 0,20$
II			
1	0,0016	0,278	63,24
2	0,0015	0,266	64,55
3	0,0015	0,263	63,82
4	0,0017	0,297	63,59
5	0,0018	0,315	63,70
Среднее			$63,78 \pm 0,60$
III			
1	0,0008	0,178	80,99
2	0,0007	0,154	80,08
3	0,0009	0,199	80,48
4	0,0010	0,222	80,81
5	0,0008	0,180	81,90
Среднее			$80,52 \pm 0,96$

Таблица 2. Энталпии растворения гидроиода диметиламиностизолина в воде при разбавлениях 1:75 000 (I), 1:100 000 (II), 1:150 000 (III)

№ п/п	Масса $C_{19}H_{24}O_7$ , г	$\Delta H_{\text{раст}}^0$ , Дж	$\Delta H_{\text{раст}}^0$ , Дж/моль
I			
1	0,0018	0,259	62,88
2	0,0017	0,246	63,24
3	0,0017	0,242	62,21
4	0,0016	0,230	62,82
5	0,0018	0,258	62,24
Среднее			$62,76 \pm 0,47$
II			
1	0,0012	0,195	71,01
2	0,0012	0,196	71,38
3	0,0013	0,212	71,26
4	0,0011	0,178	70,71
5	0,0014	0,230	71,80
Среднее			$71,23 \pm 0,51$
III			
1	0,0009	0,168	81,57
2	0,0010	0,186	81,28
3	0,0010	0,185	80,84
4	0,0008	0,148	80,84
5	0,0008	0,150	81,94
Среднее			$81,29 \pm 0,59$

$$\Delta H_{pc}^m C_{19}H_{24}O_7 = 118,5 - 1745,8 \sqrt{m} \text{ кДж/моль}, \quad (1)$$

$$\Delta H_{pc}^m C_{17}H_{28}O_4 NI = \\ = 125,5 - 2325,5 \sqrt{m} \text{ кДж/моль}, \quad (2)$$

решением которых найдены стандартные энталпии растворения стизолицина в стандартном (бесконечно разбавленном) растворе 96%-го этанола, равная  $118,5 \pm 1,0 \text{ кДж/моль}$ , и гидроиода диметиламиностизолина в стандартном (бесконечно разбавленном) водном растворе, равная  $125,5 \pm 0,9 \text{ кДж/моль}$ .

Температурную зависимость теплоемкости гидроиода диметиламиностизолина исследовали на калориметре ИТ-с-400, который предназначен для изучения температурной зависимости удельной теплоемкости твердых тел, сыпучих и волокнистых материалов с плотностью не менее  $800 \text{ кг/м}^3$ . Опыты проводились в режиме монотонного, близкого к линейному разогрева образца со средней скоростью около  $0,1 \text{ К в секунду}$ . Измерительная схема прибора согласно его техническим характеристикам обеспечивает замер уровня температуры в фиксированных точках через  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ . Время, затрачиваемое на измерение во всем интервале температур, с обработкой экспериментальных данных не более  $2,5 \text{ ч}$ . Предельная погрешность измерения на приборе ИТ-с-400 по его паспортным данным составляет  $\pm 10 \%$  [10, 11].

Из-за относительно низких значений температур плавления соединения измерения проводили при  $198-298 \text{ К}$ . Хладоагентом служил жидкий азот.

Аналогично градуировке для исследуемых соединений при каждой температуре через  $25 \text{ К}$  проводились по пять параллельных опытов, полученные результаты времени запаздывания на тепломере усреднялись и обрабатывались методами математической статистики [8].

Для усредненных значений удельных теплоемкостей при каждой температуре рассчитывались среднеквадратичные отклонения ( $\bar{\delta}$ ). Для усредненных значений мольных теплоемкостей вычисляли случайную составляющую погрешности ( $\Delta$ ).

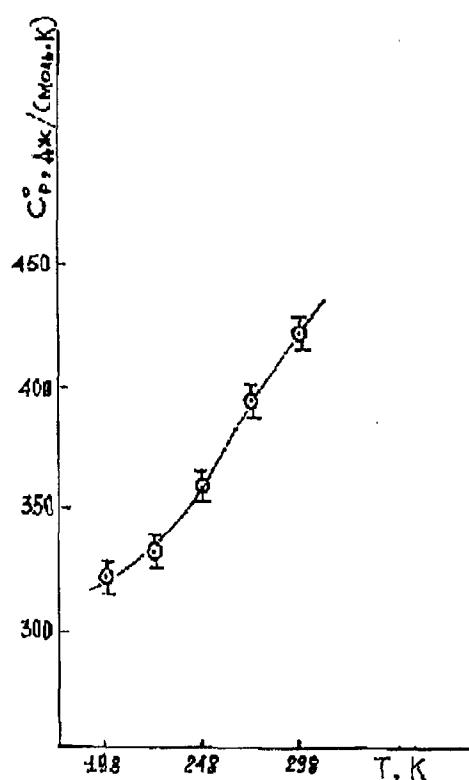
Систематическая погрешность и ошибки в измерении температуры в расчет не входили, так как они в нашем случае в сравнении со случайной составляющей погрешностью были пренебрежимо малы.

Работа прибора проверена по определению теплоемкости  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ : опытное значение  $C_p^0$  (298,15)  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$   $76,0 \text{ Дж/(моль}\cdot\text{К)}$  удовлетворительно согласуется с его рекомендованной величиной  $79,0 \text{ Дж/(моль}\cdot\text{К)}$  [12].

Результаты калориметрического исследования теплоемкости гидроиода диметиламиностизолина приведены в табл. 3, а графическая зависимость  $C_p^0 \sim f(T)$  представлена на рис.

Таблица 3. Экспериментальные значения теплоемкости гидроиода диметиламиностизолина

T, K	$C_p^0 \pm \bar{\delta}$ , Дж/(г·К)	$C_p^0 \pm \Delta$ , Дж/(моль·К)
198	$0,7348 \pm 0,0232$	$321 \pm 28$
223	$0,7582 \pm 0,0102$	$331 \pm 12$
248	$0,8446 \pm 0,0165$	$369 \pm 20$
273	$0,9027 \pm 0,0235$	$394 \pm 29$
298	$0,9679 \pm 0,0230$	$423 \pm 28$



Зависимость теплоемкости гидроиода диметиламиностизолина от температуры при  $198-298,15 \text{ K}$

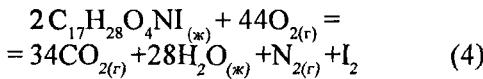
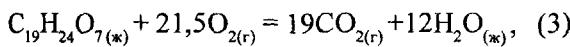
На основании обработки экспериментальных данных установлено, что зависимость  $C_p^0 \sim f(T)$  описывается уравнением [Дж/(моль·К)]:

$$C_p^0 = (44,8 \pm 2,8) + (1216,8 \pm 77,4) \cdot 10^{-3}T + \\ + (13,9 \pm 0,9) \cdot 10^5 T^2. \quad (13)$$

Для определения погрешностей коэффициентов в уравнениях использовали средние случайные погрешности для всего температурного диапазона.

Расчет теплот сгорания  $C_{19}H_{24}O_7$  и  $C_{17}H_{28}O_4NI$  проводили по методам Каираша и Фроста [13], как наиболее подходящие для учета вкладов различных групп, входящих в состав молекул исследуемых соединений, в теплоту сгорания. Усредненные величины энталпии сгорания  $C_{19}H_{24}O_7$  и  $C_{17}H_{28}O_4NI$  в жидким состоянии по этим двум методам равны соответственно  $10722 \pm 177$  и  $10356 \pm 107$  кДж/моль.

Исходя из уравнений



вычислили  $\Delta fH^0(C_{19}H_{24}O_7$ , ж. при 298,15 К) и  $\Delta fH^0(C_{17}H_{28}O_4NI$  ж. при 298,15 К), равные  $-192,0$  и  $-342,3$  кДж/моль. Необходимые для расчета значения  $\Delta fH^0(298,15) CO_{2(r)}$  и  $H_2O^{(*)}$  были заимствованы из [14].

Так как при стандартной температуре (298,15 К) стизолицин и гидроиодид диметиламиноизозолина находятся в кристаллическом состоянии, вычислены  $\Delta fH^0(298,15)$  их твердой модификации. Для этого сначала проведена оценка  $\Delta H_{pl}$  стизолицина по уравнению Гамбilla [15]:

$$\Delta H_{pl} / T_{pl} = 20,72 \cdot 10^{0,00324 \cdot M} \quad (5)$$

и  $\Delta H_{pl}$  гидроиода диметиламиноизозолина рассчитана по уравнению, рекомендованному в [16]:

$$\Delta H_{pl} = 44,4 \cdot T_{pl} - 4400, \quad (6)$$

как применяемого для сильно полярных галогенидных соединений.

Вычисленные величины  $\Delta H_{pl}$ ,  $C_{19}H_{24}O_7$ ,  $C_{17}H_{28}O_4NI$  по уравнениям (5) и (6) равны соответственно 133,7 и 22,0 кДж/моль.

Далее по схемам:

$$\begin{aligned} & \Delta fH^0(C_{19}H_{24}O_7, \text{тв.}, 298,15) = \\ & = \Delta fH^0(C_{19}H_{24}O_7, \text{ж.}, 298,15) - \Delta H_{pl}, \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} & \Delta fH^0(C_{17}H_{28}O_4NI, \text{тв.}, 298,15) = \\ & = \Delta fH^0(C_{17}H_{28}O_4NI, \text{ж.}, 298,15) - \Delta H_{pl}^0 \end{aligned} \quad (8)$$

вычислили стандартные энталпии образования стизолицина и гидроиода диметиламиноизозолина в кристаллическом состоянии, равные соответственно  $-326,0$  и  $-364,3$  кДж/моль.

По уравнению:

$$\begin{aligned} & \Delta fH^0(298,15) C_{17}H_{28}O_4NI, (\text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.}) = \\ & = \Delta fH^0(298,15) C_{17}H_{28}O_4NI_{(\text{тв.})} + \Delta H^0_{\text{раст.}} \end{aligned} \quad (9)$$

вычислили стандартную энталпию образования  $C_{17}H_{28}O_4NI$  в водном растворе, равную  $-238,3$  кДж/моль. Согласно уравнению

$$\begin{aligned} & [\Delta fH^0(298,15) C_{17}H_{28}O_4N^+ (\text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.})] = \\ & = [\Delta fH^0(298,15) C_{17}H_{28}O_4NI, \text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.}] - \\ & - [\Delta fH^0(298,15) I, \text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.}] \end{aligned} \quad (10)$$

находили стандартную энталпию образования иона  $[C_{17}H_{28}O_4N]^+$  в водном растворе, равную  $-183,5$  кДж/моль. Необходимое для расчета значение  $[\Delta fH^0(298,15) I, \text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.}]$  заимствовано из [14].

Далее величину  $\Delta fH^0(298,15) [C_{17}H_{28}O_4N]^+$  в водном растворе использовали для расчета стандартных теплот образования других производных диметиламиноизозолина.

В [17, 18] разработан способ вычисления  $\Delta fH^0_{298,15}$  соединений с применением энталпийных инкрементов ( $\Delta fH^i_{298,15}$ ). Стандартная энталпия образования кристаллического соединения по [17, 18] находится по формуле

$$\begin{aligned} & \Delta fH^0_{298,15} Me_m(X\alpha O\beta)_n = \\ & = m \cdot \Delta fH^0_{298,15} Me^{n+} (\text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.}) \cdot K + \\ & + n \cdot \Delta fH^i_{298,15} (X\alpha O\beta)^m. \end{aligned} \quad (11)$$

Для расчета  $\Delta fH^0(298,15)$  по уравнению (11) достаточно иметь в наличии справочные данные по  $\Delta fH^0_{298,15} Me^{n+}$  (р-р,  $H_2O$ , ст. сост.), а значения  $K$  (коэффициента пропорциональности) и  $\Delta fH^i_{298,15} (X\alpha O\beta)^m$  (энталпийного инкремента аниона) табулированы в [16, 17]. Точность расчета  $\pm 5,0\%$ . Для определения  $\Delta fH^0(298,15)$  производных диметиламиноизозолина схему (11) можно представить следующим образом (на примере  $C_{17}H_{28}O_4NI$ ):

$$\begin{aligned} & \Delta fH^0(C_{17}H_{28}O_4NI, \text{тв.}, 298,15) = \\ & = \Delta fH^0(C_{17}H_{28}O_4N^+, \text{р-р}, H_2O, \text{ст. сост.}, 298,15 K) K + \\ & + \Delta fH^i(I, 298,15 K). \end{aligned} \quad (12)$$

Вычисленные значения  $\Delta fH^0(298,15)$  производных диметиламиноизозолина представлены в табл. 4.

Таким образом, впервые методом изотермической калориметрии определены стандартные энталпии растворения стизолицина в 96%-м этаноле и гидроиода диметиламиноизозолина в воде, найдены их энталпии сгорания и плавления сочетанием расчетных данных и экспериментального

Таблица 4. Стандартные теплоты образования производных диметиламиноизолина, кДж/моль

№ п/п	Соединение	$-\Delta fH^0$ (298,15)	№ п/п	Соединение	$-\Delta fH^0$ (298,15)
1	$C_{17}H_{28}O_4NF$	505±25	18	$[C_{17}H_{28}O_4N]NO_2$	291±14
2	$C_{17}H_{28}O_4NBr$	302±15	19	$[C_{17}H_{28}O_4N]_3PO_4$	1785±89
3	$C_{17}H_{28}O_4NCl$	342±17	20	$[C_{17}H_{28}O_4N]_4P_2O_7$	2959±148
4	$C_{17}H_{28}O_4NClO_4$	317±16	21	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2CO_3$	1026±51
5	$C_{17}H_{28}O_4NClO_3$	297±15	22	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2C_2O_4$	1189±59
6	$C_{17}H_{28}O_4NBrO_3$	285±14	23	$C_{17}H_{28}O_4NAIO_2$	1088±54
7	$C_{17}H_{28}O_4NIO_3$	440±22	24	$C_{17}H_{28}O_4NBO_2$	917±46
8	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2SO_4$	1268±63	25	$C_{17}H_{28}O_4NReO_4$	1025±51
9	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2SO_3$	986±49	26	$C_{17}H_{28}O_4NMnO_4$	761±38
10	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2SeO_4$	948±47	27	$[C_{20}H_{32}O_3N]_2Cr_2O_7$	1908±95
11	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2TeO_4$	1133±57	28	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2CrO_4$	1250±62
12	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2S_2O_3$	1037±52	29	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2WO_4$	1450±72
13	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2SeO_3$	846±42	30	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2MoO_4$	1276±64
14	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2TeO_3$	876±44	31	$C_{17}H_{28}O_4NVO_3$	1092±55
15	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2S$	33317	32	$C_{17}H_{28}O_4NNbO_3$	1270±63
16	$[C_{17}H_{28}O_4N]_2Se$	374±19	33	$[C_{17}H_{28}O_4N]_3AsO_4$	1414±71
17	$[C_{17}H_{28}O_4N]NO_3$	397±20			

значения энталпии растворения гидроиода диметиламиноизолина в стандартном водном растворе, определена стандартная теплота образования сложного по составу катиона  $[C_{17}H_{28}O_4N]^+$  в водном растворе, методом ионных инкрементов рассчитаны стандартные теплоты образования 33 производных диметиламиноизолина. Впервые при 198 К–298,15 получена температурная зависимость теплоемкости и определена стандартная теплоемкость гидроиода диметиламиноизолина.

Полученные экспериментальные и расчетные данные вносят определенный вклад в физическую химию биологически активных веществ, представляют интерес для направленного синтеза производных и аналогов сесквитерпеновых лактонов и для банков фундаментальных термодинамических констант в качестве исходных информационных массивов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.К., Агафонов А.В., Чумакова Р.В. и др. Биологически активные вещества в растворах. Структура, термодинамика, реакционная способность. М.: Наука, 2001. 404 с.
2. Арзамасцев А.П., Сенов П.Л. Стандартные образцы лекарственных веществ. М.: Медицина, 1978. 248 с.
3. Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата: Наука, 1987. 240 с.
4. Адекенов С.М. Сесквитерпеновые лактоны растений Казахстана. Строение, свойства и применение: Автореф. дис.... докт. хим. наук. М., 1992. 44 с.
5. Касенов Б.К., Адекенов С.М., Мустафин Е.С., Тухметова Ж.К., Кульясов А.Т. Термохимические характеристики сесквитерпеновых лактонов с общей формулой  $C_{15}H_{28}O_3$  и
- их производных // Журнал физ. химии. 2002. Т. 76, № 2. С. 206–209.
6. Мищенко К.П., Полторацкий Г.М. Термодинамика и строение водных и неводных растворов электролитов. Л.: Химия, 1977. 328 с.
7. Термические константы веществ: справочник / Под ред. В. П. Глушко. М.: Наука, 1982. Вып. 10. Ч. 2. 442 с.
8. Спиридонов В.П., Лопаткин А.А. Математическая обработка экспериментальных данных. М.: МГУ, 1970. 221 с.
9. Крестов Г.А. Термодинамика ионных процессов в растворах. Л.: Химия, 1984. 272 с.
10. Платунов Е.С. Теплофизические измерения в режиме. М.: Энергия, 1973. 223 с.
11. Техническое описание и инструкции по эксплуатации ИТ-С-400. Актюбинск, 1986. 48 с.
12. Robie R.A., Hewingway B.S., Fisher J.K. Thermodynamic Properties of Minerals and Related Substances at 298,15 and (10<sup>3</sup> Pascals) Pressure and at Higher Temperatures. Washington: U.S. Gov. print. office, 1978. 456 р.
13. Казанская А.С., Скобло В.А. Расчеты химических равновесий. М.: Высшая школа, 1974. 288 с.
14. Рябин В.А., Остроумов М.А., Свят Т.Ф. Термодинамические свойства веществ: Справочник. Л.: Химия, 1977. 329 с.
15. Викторов В.В. Методы вычисления физико-химических величин и прикладные расчеты. М.: Химия, 1977. 360 с.
16. Морачевский А.С., Сладков И.В. Термодинамические расчеты в металлургии: Справочник. М.: Металлургия, 1985. 137 с.
17. Касенов Б.К., Абшев Д.Н., Бухарицын В.О. Термохимия арсенатов щелочных металлов. Алма-Ата: Наука, 1988. 68 с.
18. Касенов Б.К., Алдабергенов М.К., Пашинкин А.С. Термодинамические методы в химии и металлургии. Алма-Ата: Рауан, 1994. 256 с.

УДК 541.11:547.314

Институт физикохимии МОН РК,  
г. Караганда

Поступила 2.03.06г.