



Научная статья

УДК 544.35.038:544.353.2+544.582.6:546.212.027

DOI: 10.52957/27821900_2023_01_08

ВЛИЯНИЕ H/D-ИЗОТОПНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В РАСТВОРИТЕЛЕ И ТЕМПЕРАТУРЫ НА НЕКОТОРЫЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТЕТРАМЕТИЛЕНДИЭТИЛЕНТЕТРАМИНА (ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ТЕОТРОПИН) В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Е. В. Иванов¹, Е. Ю. Лебедева¹, Н. Г. Иванова², В. В. Баранов³, А. Н. Кравченко³

Евгений Викторович Иванов, канд. хим. наук, старший научный сотрудник; Елена Юрьевна Лебедева, канд. хим. наук, научный сотрудник; Надежда Геннадьевна Иванова, канд. хим. наук, доцент; Владимир Владимирович Баранов, канд. хим. наук, научный сотрудник; Ангелина Николаевна Кравченко, д-р хим. наук, профессор, ведущий научный сотрудник

¹Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново, Россия, evi@isc-ras.ru, eyl@isc-ras.ru

²Ивановский государственный энергетический университет им. В.И. Ленина, Иваново, Россия, nadezhda.ing@gmail.com

³Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Россия, ase1313@mail.ru, kani@ioc.ac.ru

Ключевые слова:

теотропин; стандартные объем и расширяемость; стандартная энтальпия растворения; обычная и тяжелая вода; H/D изотопный эффект растворителя

Аннотация. При температурах 278,15 К, 288,15 К, 298,15 К, 308,15 К и 318,15 К и атмосферном давлении $p = 0,1$ МПа измерены плотности растворов фармацевтического средства «теотропин» или тетраметилендиэтилентетрамин (ТМДЭТА) в тяжелой воде (D_2O) в интервале содержаний растворенного вещества в шкале молярности от 0,01 до 0,12 моль·(кг растворителя)⁻¹. Погрешность измерения плотности с помощью денсиметра Anton Paar DMA 5000 M (оснащенного колеблющейся U-образной трубкой) составляла не более 0,03 кг·м⁻³. Определены стандартные (при бесконечном разбавлении) молярные объемы и изобарные расширяемости ТМДЭТА как растворенного в D_2O вещества, а также соответствующие D_2O - H_2O изотопные эффекты растворителя (ИЭ). Последние были рассчитаны с использованием ранее полученных данных по объемным свойствам системы ($H_2O + ТМДЭТА$). Установлено, что незначительные по величине ИЭ в стандартном молярном объеме ТМДЭТА возрастают с повышением температуры. На основании анализа вкладов в стандартный молярный объем ТМДЭТА в рамках теории масштабных частиц (ТМЧ) подтверждено, что молекула этого растворенного вещества взаимодействует с водой (особенно в среде D_2O) сильнее, чем менее разветвленная молекула гексаметилентетрамина (ГМТА) или фармакологически активного «уротропина», являющегося родственным соединением аминального (клеткоподобного) строения. Совместное обсуждение объемно- и энтальпийно-изотопных характеристик процесса гидратации ТМДЭТА (и ГМТА) в рамках ТМЧ привело к выводу о том, что структурная матрица D_2O должна лучше подходить для включения в нее более «объемистой» молекулы ТМДЭТА.

**Для цитирования:**

Иванов Е.В., Лебедева Е.Ю., Иванова Н.Г., Баранов В.В., Кравченко А.Н. Влияние Н/Д-изотопного замещения в растворителе и температуры на некоторые термодинамические свойства тетраметилендиэтилететрамина (лекарственное средство *теотропин*) в водных растворах // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2023. Т. 4, вып. 1. С. 8-24. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2023-4-1>

Введение

Указанное в заголовке гетероциклическое соединение, тривиально называемое тетраметилендиэтилететрамином (ТМДЕТА), является одним из биоактивных адамантанов (1,3,6,8-тетраазатрицикло[4.4.1.1^{3,8}]додекан или [1⁴.2²]адаманзан) – аналогов адамантана с азотом в узле разветвленного положения (рис. 1) [1]. Наиболее известным родственным макроциклическим соединением, имеющим подобную «клеточную» или *аминальную* структуру молекулы, является *уротропин* или гексаметилентетрамин (ГМТА) [2] (рис. 1). В отличие от последнего ТМДЕТА имеет в своих молекулярных циклах две дополнительные метиленовые группы, образующие боковые цепи (см. рис. 1).

ТМДЭТА нашел полезное применение в качестве эффективного антисептического фармпрепарата *теотропин* [3, 4], а также прекурсора в синтезе некоторых технологически значимых *аза*-аминопроизводных. Как и широко используемое родственное лекарственное средство *уротропин* (*гексамин*), которое основано на упомянутом выше ГМТА (1,3,5,7-тетраазатрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декане), ТМДЭТА представляет особый интерес и в качестве гидратированного растворенного вещества в физикохимии растворов [5-7]. Это связано как с заметной растворимостью его в воде [8], так и с совместным присутствием гидрофильных и гидрофобных фармакофорных групп в молекулах ТМДЭТА (рис. 1), которые по-разному влияют на структуру водного окружения. Однако имеющаяся информация о структурно-термодинамических особенностях гидратации ТМДЭТА пока весьма ограничена.

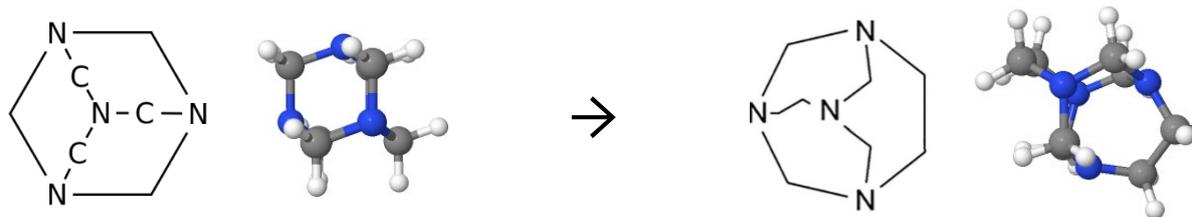


Рис. 1. Схематически упрощенные 2D- и 3D-структуры молекул ГМТА (слева) и ТМДЭТА (справа)

Ранее [7, 9] были подробно обсуждены результаты calorиметрического исследования растворов ТМДЭТА в обычной (H_2O) и тяжелой (D_2O) воде. В работе [7] рассмотрены два основных момента: каким образом индуцируемые процессом растворения энталпийно-изотопные эффекты соотносятся с характером гидратации ТМДЭТА и как они коррелируют с таковыми эффектами для растворов ГМТА в H_2O и D_2O [10]? В частности обнаружено, что в случае замены растворенного вещества ГМТА на ТМДЭТА в водной среде усиливаются эффекты структурообразования. При этом, несмотря на образование достаточно прочных гетерокомпонентных водородных связей $N \cdots D(H)-O$ в водных растворах ТМДЭТА, в процессе гидратации этого соединения, по-видимому,



преобладают гидрофобные эффекты [7]. Вместе с тем, основываясь на данных по энтальпийным эффектам гидратации, авторы [9] классифицировали ТМДЭТА в целом как «смешанное растворенное вещество».

Общеизвестно, что в силу квантовой (колебательной) природы изотопных эффектов (ИЭ), вызывающей изменение донорно-акцепторной способности молекул воды [7, 10, 11], D-связи прочнее (но более подвержены разрушению под действием температуры), чем H-связи. Отсюда, учитывая результаты недавнего исследования систем $\{H_2O(D_2O) + ГМТА\}$ [2], важная дополнительная информация о структурно-упаковочных эффектах, индуцируемых межмолекулярными взаимодействиями в водных растворах ТМДЭТА, может быть получена с использованием экспериментального подхода, разумно сочетающего в себе «структуро-невозмущающие» методы изотопного $H_2O \rightarrow D_2O$ -замещения в растворителе и прецизионной денсиметрии. Единственное к настоящему моменту исследование рассматриваемых нами H/D-изотопно-различающихся водных систем было проведено Ромеро и Меца [6, 12] при четырех «нерегулярных» температурах: $T = 293,15, 298,15, 300,15$ и $305,15$ К. Кроме того, ранее [13] мы получили сведения о температурных зависимостях стандартных (при бесконечном разбавлении) молярных объемах V_2^0 и расширяемостях $E_{p,2}^0 = (\partial V_2^0 / \partial T)_p$ ТМДЭТА в обычной воде в диапазоне $T = (278,15 - 318,15)$ К с шагом 10 К.

Между тем, как подчеркивалось в наших предыдущих комментариях [7, 13], подлинная природа термодинамических (в том числе объемных) ИЭ, индуцированных растворением (сольватацией) ТМДЭТА в водной среде, до сих пор остается невыясненной. Для получения более надежных и детальных выводов по обозначенной проблеме нами было проведено дополнительное высокоточное денсиметрическое исследование растворов ТМДЭТА в D_2O в том же диапазоне температур, что и в случае системы $(H_2O + ТМДЭТА)$ [13].

Основная часть

Подробное описание соединений, использованных в наших экспериментах, а также процедур измерения плотности и приготовления растворов можно найти ниже в экспериментальной части.

Результаты измерений плотности сведены в таблицу 1. В этой же таблице приведены данные по кажущимся молярным объемам $V_{\phi,2}$ ТМДЭТА в D_2O . Содержание ТМДЭТА в растворе выражали в виде аквамолярности m_{aq} , которая соответствует количеству молей растворенного вещества, приходящихся на 55,50843 моля D_2O или H_2O (для растворов в обычной воде m_{aq} совпадает с молярностью m) [14-16]. Выбор этой шкалы имеет определяющее значение при интерпретации термодинамических функций переноса, включая соответствующие ИЭ [2, 15, 16]. Неопределенность в оценке m_{aq} составила $\sim 3 \cdot 10^{-5}$ моль на $55,50843 M_1$, что отвечает достоверности пятого знака после запятой в значении m_{aq} (см. табл. 1).



Таблица 1. Экспериментальные значения плотности $\rho_s/(\text{кг}\cdot\text{м}^{-3})$ и кажущегося молярного объема $V_{\phi,2}(\text{м}^3\cdot\text{моль}^{-1})$ для растворов ТМДЭТА в D_2O в выбранных диапазонах аквамолярности $m_{\text{aq}}[\text{моль}\cdot(55,50843\cdot M_1)^{-1}]$ и температуры $T(\pm 0,01 \text{ K})$ и при $p = (99,6 \pm 0,8) \text{ кПа}$

m_{aq}	$T = 278,15 \text{ K}$		$T = 288,15 \text{ K}$		$T = 298,15 \text{ K}$		$T = 308,15 \text{ K}$		$T = 318,15 \text{ K}$	
	ρ_s	$10^6 V_{\phi,2}$								
0 ^a	1105,543	-	1105,795	-	1104,380	-	1101,659	-	1097,869	-
0,01089	1105,719	137,56	1105,958	138,26	1104,539	138,96	1101,812	139,61	1098,022	140,28
0,02345	1105,922	137,53	1106,156	138,24	1104,721	138,94	1101,998	139,59	1098,198	140,26
0,04041	1106,184	137,50	1106,412	138,21	1104,972	138,91	1102,237	139,56	1098,433	140,23
0,05352	1106,408	137,47	1106,616	138,18	1105,166	138,89	1102,425	139,53	1098,620	140,20
0,06506	1106,587	137,45	1106,787	138,16	1105,335	138,87	1102,590	139,51	1098,780	140,18
0,07977	1106,820	137,42	1107,007	138,13	1105,549	138,84	1102,795	139,49	1098,980	140,16
0,08037	1106,826	137,42	1107,011	138,13	1105,549	138,84	1102,809	139,48	1099,002	140,16
0,09928	1107,141	137,38	1107,310	138,10	1105,834	138,80	1103,077	139,45	1099,260	140,12
0,10184	1107,180	137,38	1107,354	138,09	1105,870	138,80	1103,113	139,44	1099,304	140,12
0,11743	1107,428	137,35	1107,585	138,06	1106,104	138,76	1103,340	139,42	1099,515	140,09

^aСодержание дейтерия соответствует $(99,93 \pm 0,02)$ атом. %.

Для расчета $V_{\phi,2}$ была использована формула [2, 15, 17], выражающая *общий* объем бинарного раствора V_s , в шкале аквамолярных концентраций m_{aq} :

$$V_s(m_{\text{aq}}) = [55,50843M_1 + M_2m_{\text{aq}}]/\rho_s = V_1^* + V_{\phi,2}m_{\text{aq}}, \quad (1)$$

где $V_1^* = 55,50843M_1/\rho_1$ - объем чистого растворителя (тяжелой воды) в шкале m_{aq} , M_1 и M_2 - молярные массы компонентов, а ρ_1 и ρ_s - значения плотности растворителя и раствора, соответственно.

Согласно [2, 17],

$$V_s^E(m_{\text{aq}}) = v_{22}m_{\text{aq}} + v_{222}m_{\text{aq}}^2 + \dots \quad (2)$$

где $V_s^E(m_{\text{aq}})$ - избыточный объем двухкомпонентного раствора, отнесенный к 55,50843 молям изотополога воды. Переменные параметры v_{22} и v_{222} в вириальном разложении (2) можно рассматривать как объемные вклады в V_s^E , обусловленные образованием парных и тройных агрегатов при взаимодействии молекул растворенного вещества между собой под влиянием растворителя.

С другой стороны [2, 17],

$$V_s^E(m_{\text{aq}}) = V_s(m_{\text{aq}}) - V_1^* - V_2^0m_{\text{aq}}. \quad (3)$$

Принимая во внимание уравнения (1)–(3), можно прийти к следующему выражению:

$$V_{\phi,2}m_{\text{aq}} = V_s(m_{\text{aq}}) - V_1^* = V_2^0m_{\text{aq}} + v_{22}m_{\text{aq}}^2 + v_{222}m_{\text{aq}}^3 + \dots \quad (4)$$

Согласно уравнениям (1) и (4) выводы, касающиеся интерпретации $V_s^E(m_{\text{aq}})$, в целом справедливы и для величины $V_{\phi,2}(m_{\text{aq}})$. При этом основанный на МНК-тестировании по критерию Фишера статистический анализ показал, что численные значения вклада v_{222} в уравнении (4) относительно малы и ими можно пренебречь.

Использование этой (так называемой «рациональной») методики, очевидно, имеет определенные преимущества перед «традиционной» процедурой экстраполяции в области больших разведений. Так, исходя из уравнения (4), экспериментальные значения $V_{\phi,2}$ находятся в узком диапазоне доверительных интервалов относительно линии,



пересекающей ординату в заданной нами известной точке: V_1^* . Данный факт позволяет исключить влияние так называемого эффекта «граммофонной трубы», вызванного резким возрастанием неопределенности в $V_{0,2}$ при $m_{aq} \rightarrow 0$ [15, 16]. Здесь важно также подчеркнуть, что в отличие от «традиционного» способа вычисления $V_{0,2}$ [13, 16], экспериментальное значение плотности (ρ_s) в уравнении (1) используется только один раз. Полученные таким образом значения V_2^0 и v_{22} вместе с погрешностями их определения {в виде полуширины 95%-го доверительного интервала, $\pm\sigma(V_2^0)$ и $\pm\sigma(v_{22})$ }, скомпилированы в таблице 2.

Таблица 2. Стандартные молярные объемы $10^6 V_2^0$ ($\text{м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$) и объемные параметры взаимодействия $10^6 v_{22}$ ($\text{м}^3 \cdot 55.50843 M_1 \cdot \text{моль}^{-2}$) для систем ($\text{H}_2\text{O} + \text{ТМДЭТА}$) и ($\text{D}_2\text{O} + \text{ТМДЭТА}$) при изученных температурах $T (\pm 0.01 \text{ K})$ и при $p = (99.6 \pm 0.8) \text{ кПа}$

T, K	ТМДЭТА в обычной воде [13]		ТМДЭТА в тяжелой воде		D ₂ O-H ₂ O-изотопный эффект (δ)	
	$10^6 V_2^{0a}$	$-10^6 v_{22}$	$10^6 V_2^{0a}$	$-10^6 v_{22}$	$10^6 \delta V_2^0$	$-10^6 \delta v_{22}$
278,15	$137,41 \pm 0,02$	$4,26 \pm 0,06$	$137,57 \pm 0,02$	$1,92 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,03$	$2,34 \pm 0,08$
288,15	$138,06 \pm 0,02$	$4,20 \pm 0,06$	$138,28 \pm 0,02$	$1,89 \pm 0,06$	$0,22 \pm 0,03$	$2,31 \pm 0,09$
298,15	$138,65 \pm 0,02$ $137,53 \pm 0,05$	$4,19 \pm 0,06$	$138,98 \pm 0,02$ $139,02 \pm 0,05$	$1,85 \pm 0,09$	$0,33 \pm 0,03$	$2,34 \pm 0,11$
308,15	$139,30 \pm 0,02$	$4,15 \pm 0,06$	$139,63 \pm 0,02$	$1,83 \pm 0,08$	$0,33 \pm 0,03$	$2,32 \pm 0,10$
318,15	$139,95 \pm 0,02$	$4,11 \pm 0,06$	$140,30 \pm 0,02$	$1,79 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,03$	$2,32 \pm 0,08$

^aДанные из ссылки [6] выделены курсивом.

Как упоминалось выше, единственным денсиметрическим исследованием растворов ТМДЭТА в H_2O и D_2O , проведенным до нас при четырех нерегулярных температурах, в том числе при $T = 298,15 \text{ K}$ (см. табл. 2), оставалась работа авторов [6]. Сравнивая значения V_2^0 в тяжелой воде из [6] с полученными нами, можно сделать вывод о полном соответствии между ними. В то же время аналогичные величины в обычной воде расходятся примерно на $1,1 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ [13] (см. табл. 2), что свидетельствует о существующих различиях в методике эксперимента. Как и в предыдущих работах [7, 13], мы придавали здесь первостепенное значение экспериментальным подходам к измерению плотности растворов и приготовлению образцов растворенных веществ и растворителей с проверкой их качества. Это обусловлено тем, что с термодинамической точки зрения замена $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$ является одним из наиболее «тонких инструментов» для изучения свойств бинарного водного раствора [2, 7]. Поэтому особенно важным было проведение всех экспериментов и расчетов в одинаковых условиях.

Характер эволюции ИЭ $\delta V_2^0(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ с ростом температуры в водном растворе ТМДЭТА иллюстрируется данными таблицы 2 и рис. 2. Там же можно найти зависящие от температуры данные авторов [6] по рассматриваемым объемно-изотопным эффектам для этой системы, а также сведения о полученной нами ранее функции $\delta V_2^0 - T$ для ГМТА как растворенного в воде вещества [2]. Пожалуй, наиболее интересным здесь является то, что, в отличие от знакопеременных значений $\delta V_2^0(T)$ в последнем случае, рассматриваемый ИЭ для ТМДЭТА имеет положительный знак и слегка возрастает при повышении температуры в выбранном T -диапазоне. Такого рода ситуация не соответствует общепринятому поведению преимущественно гидрофобного растворенного вещества [18], молекулы которого, как правило, образуют «гидратные комплексы» в D_2O меньшего



объема, чем в обычной воде. При этом в интервале $T = 308,15\text{--}318,15\text{ К}$ различия в ИЭ δV_2^0 для сравниваемых аминал-содержащих водных систем практически исчезают (см. рис. 2).

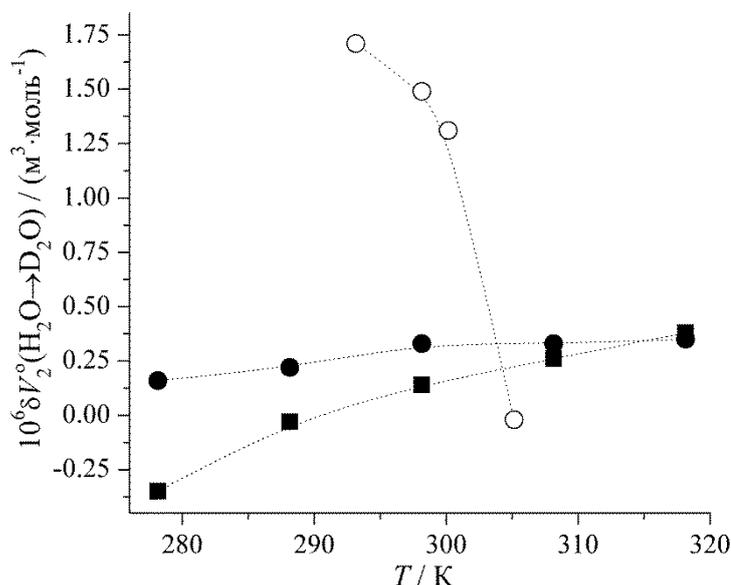


Рис. 2. Н/D-изотопные эффекты растворителя в стандартном молярном объеме ТМДЭТА (● – наши данные из табл. 2 и ссылки [13]; ○ – ссылка [6] и ГМТА; ■ – ссылка [2]) в водной среде в зависимости от температуры. Погрешность в оценке отображенного значения соответствует размеру заполненного (или полого) символа

Как следует из рис. 2 сравнение результатов авторов [6] с полученными нами указывает на заметные несоответствия в характере изменения δV_2^0 для водного раствора ТМДЭТА в зависимости от температуры. Достаточно сказать, что заимствованные из [6] объемно-изотопные эффекты превышают наши значения при $T \leq 300\text{ К}$ на $1 \cdot 10^{-6}\text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ и более (рис. 2). Однако при переходе к $T = 305\text{ К}$ эта разница резко уменьшается и даже становится отрицательной (по знаку). Столь необычная ситуация подобна той, которая наблюдалась ранее при сравнении функций $\delta V_2^0(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}) - T$, построенных Ромеро и Меса [6, 12] и одним из нас (Е. Ивановым) [2], для растворенного в воде ГМТА. Указанные ИЭ из [6] также резко уменьшаются с ростом температуры с той лишь разницей, что они имеют необъяснимо более высокие (в 2–4 раза) численные значения, чем в случае водного раствора ТМДЭТА при $T < 305\text{ К}$ (полые символы для δV_2^0 на рис. 2). Напротив, наши результаты (заполненные символы на рис. 2) указывают на весьма незначительное влияние $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$ замещения на объемные эффекты гидратации в сравниваемых аминал-содержащих водных растворах {причем, с положительной производной $(\partial \delta V_2^0 / \partial T)_p$ }. Инверсия знака объемно-изотопного эффекта δV_2^0 с отрицательного на положительный для ГМТА при $T \approx 290\text{ К}$ (см. рис. 2), вероятнее всего, связана с изотопными различиями в термической устойчивости сольватов с достоверно установленной структурой типа $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4 \cdot 6\text{D}_2\text{O}$ [19]. В обычной воде такие агрегаты в целом стабильны до $T \approx 287\text{ К}$ [2, 19]. Данный вывод не противоречит результатам изучения соответствующих энтальпийно-изотопных эффектов, предполагающих дуалистический характер гидратации этого растворенного адамантана, в зависимости от температуры [10]. В свою очередь, данные по термодинамическим ИЭ, представленные на рис. 2



и в нашей предыдущей работе [7], дают основание полагать, что более гидрофобный в структурном отношении ТМДЭТА не образует с водой аналогичных водородно-связанных смешанных агрегатов клатратного типа в исследованном интервале температур. Однако для подтверждения или опровержения этого заключения необходимо основываться и на других подходах.

Мы также склонны полагать, что наблюдаемое «расхождение» в функциях $\delta V_2^0 - T$ (см. рис. 2) может быть связано с конфигурационным фактором, а именно, с различной способностью аминальных молекул встраиваться в исходную структурную матрицу каждого из Н/D-изотопологов воды [2, 7, 10]. Тяжелая вода за счет образования дейтериевых связей имеет более ажурную (с бóльшим свободным объемом) и менее расширяемую структуру [2, 11, 20]. Отсюда можно предположить, что жидкая среда D₂O более приспособлена в структурном отношении для включения в ее более объемной молекулы ТМДЭТА, и наоборот, если речь идет о стандартном растворе ГМТА в тяжелой воде, по крайней мере до температур, близких к $T = 290$ К [2,10]. В свою очередь, при $T = 308,15$ - $318,15$ К изотопные различия в δV_2^0 между сравниваемыми аминал-содержащими водными системами, по сути, нивелируются (см. рис. 2). Кроме того, приведенные выше выводы в значительной степени позволяют объяснить, почему ИЭ в энтальпии образования полости $\delta \bar{H}_{cav}(H_2O \rightarrow D_2O)$ в рамках теории масштабной частицы (ТМЧ) отрицательны как для ТМДЭТА, так и для ГМТА [7].

В качестве незаменимой дополнительной информации нам представляются данные о свободном или *исключенном* объеме в указанных гидратных комплексах: $d = V_{w,2}/V_2^0$ [13, 21], а также об изобарной расширяемости их структур: $E_{p,2}^0 = (\partial V_2^0 / \partial T)_p$.

Для расчета параметра плотности упаковки (d) мы воспользовались оценкой ван-дер-ваальсового объема растворенного вещества: $V_{w,2} = v_{w,2} N_A$, где N_A - постоянная Авогадро, как суммы средневзвешенных объемов атомных приращений в «объем молекулы» $v_{w,2}$ с использованием Кембриджской структурной базы данных [22]. Оцененные таким образом значения $V_{w,2}$ составили $\sim 92,5 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ и $\sim 73,2 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ для ТМДЭТА и ГМТА соответственно. Результаты определения d для сравниваемых Н/D-изотопно-различающихся водных систем приведены в таблице 3, а соответствующие ИЭ $\delta d(H_2O \rightarrow D_2O)$ из этой таблицы для удобства анализа представлены на рис. 3.

Таблица 3. Значения параметра плотности упаковки $d = V_{w,2}/V_2^0$ для стандартных растворов ТМДЭТА и ГМТА в обычной и тяжелой воде при обычных температурах (T)

$T, \text{ K}$	ТМДЭТА			ГМТА [2]		
	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O→D ₂ O	H ₂ O	D ₂ O	H ₂ O→D ₂ O
278,15	0,6732	0,6724	-0,0008	0,6723	0,6745	0,0022
288,15	0,6700	0,6689	-0,0011	0,6670	0,6672	0,0002
298,15	0,6671	0,6656	-0,0015	0,6625	0,6617	-0,0008
308,15	0,6640	0,6625	-0,0015	0,6586	0,6570	-0,0016
318,15	0,6610	0,6593	-0,0017	0,6553	0,6530	-0,0023

Сравнение табличных значений d показывает, что доля исключенного объема в структурной упаковке аминал-содержащего гидратного комплекса несколько уменьшается при переходе от ГМТА к ТМДЭТА, за исключением соответствующей замены в



среде D_2O при $T = 278,15$ К. Такая же тенденция, хотя и в гораздо меньшей степени, проявляется и при замещении D_2O на H_2O (см. рис. 3). Различия в параметре d становятся более выраженными с повышением температуры. Что касается образования относительно более рыхлой упаковки сольватного комплекса в D_2O (см. рис. 3), то природа этого необычного эффекта пока не нашла разумного объяснения.

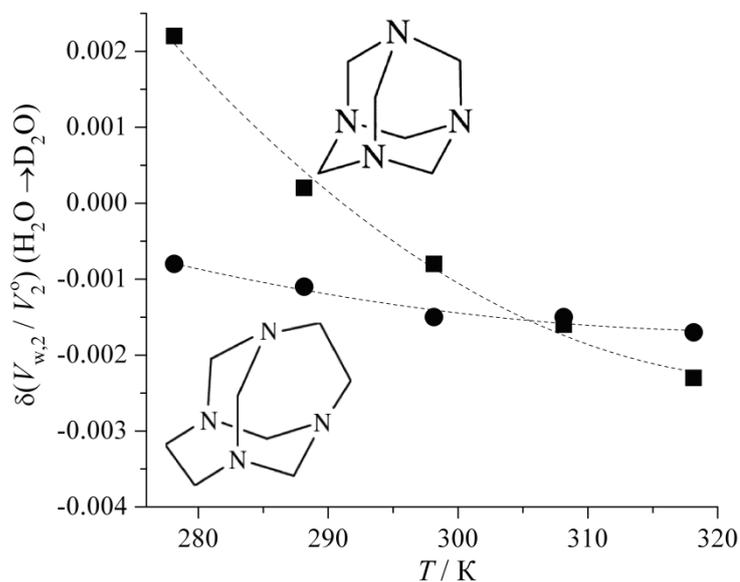


Рис. 3. Влияние H/D-изотопных эффектов растворителя на параметр плотности упаковки в стандартных водных растворах ТМДЭТА (●) и ГМТА (■) в зависимости от температуры. Ошибка в оценке отображаемого значения соответствует размеру заполненного символа

Очевидно, что это связано с особенностями как образования более протяженных и прочных (за счет большей кооперативности) D-связей, так и реорганизации растворителя вокруг более объемных гидрофобных молекул ТМДЭТА при образовании дейтерозамещенного сольватоконплеса. Как мы предположили выше, это может быть связано с чисто конфигурационным фактором включения более циклически-разветвленной молекулы аминала в структуру тяжелой воды. В свою очередь, факт образования более плотной структуры воды вокруг молекул ТМДЭТА по сравнению с таковой около молекул ГМТА (см. табл. 3) находится в согласии с тенденцией изменения энтальпийных эффектов, индуцированных взаимодействием растворенного вещества с растворителем, в рамках ТМЧ $\{\bar{H}_{int} \text{ and } \delta\bar{H}_{int}(H_2O \rightarrow D_2O)\}$ [7]. Согласно [7], это связано с усилением взаимодействия растворенного вещества с растворителем, которое в целом более выражено в среде D_2O .

Наличие достаточно сильного взаимодействия между молекулами ТМДЭТА и воды было подтверждено ранее результатами исследования коэффициентов активности γ и парциальных молярных энергий Гиббса \bar{g}_2^E [5] в интересующей нас системе при различных температурах. Причем, по оценке авторов [5], гидрофобная составляющая играет доминирующую роль в процессе гидратации как ТМДЭТА, так и ГМТА.

Для получения данных о $E_{p,2}^0$ функция $V_2^0 - T$ была аппроксимирована уравнением первого порядка [2]:

$$V_2^0(T) = V_2^0(T^*) + E_{p,2}^0(T - \theta), \quad (5)$$



где $\theta = 298,15 \text{ K}$ – температура *сравнения* (средневзвешенная). Из уравнения (5) следует, что $(\partial V_2^0 / \partial (T - \theta))_p = E_{p,2}^0$. Учитывая это, независимые от температуры значения $E_{p,2}^0(\theta)$ для ТМДЭТА в обычной и тяжелой воде составили $(0,063 \pm 0,002) \cdot 10^{-6}$ и $(0,068 \pm 0,002) \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ соответственно. Полученные ранее [2] соответствующие значения $E_{p,2}^0(\theta)$ для ГМТА в H_2O и D_2O равны $(0,071 \pm 0,001) \cdot 10^{-6}$ и $(0,088 \pm 0,005) \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$.

Из сравнения величин $E_{p,2}^0$ следует, что гидратный комплекс, образованный ТМДЭТА, термически более устойчив, чем в случае растворенного в воде ГМТА. Ситуация, при которой $E_{p,2}^0(\text{D}_2\text{O}) > E_{p,2}^0(\text{H}_2\text{O})$, возникает в результате более значительного объемного расширения пространственной сетки D-связей [2, 18]. При этом, если $\delta E_{p,2}^0(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ для ГМТА имеет достаточно высокое значение, близкое к $0,02 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ {или $\sim 20\%$ от $E_{p,2}^0(\text{D}_2\text{O})$ }, то соответствующий ИЭ для ТМДЕТА составляет лишь на одну треть от этого. Относительная сопоставимость $E_{p,2}^0(\text{H}_2\text{O})$ и $E_{p,2}^0(\text{D}_2\text{O})$ в последнем случае свидетельствует о приблизительно одинаковом влиянии температуры на структурные упаковки гидратных комплексов, образованных за счет H- и D-связей. Однако это может быть обусловлено и взаимной компенсацией термически индуцированных вкладов в объемно-изотопный эффект.

Особое значение для анализа функций $E_{p,2}^0 - T$ и $\delta E_{p,2}^0 - T$, полученных в данной работе, имеет применение известного термодинамического соотношения, предложенного Хеплером [23], в соответствии с которым при учете уравнения (5):

$$\left(\partial C_{p,2} / \partial p\right)_T = -T \left(\partial E_{p,2}^0 / \partial (T - \theta)\right)_p, \quad (6)$$

где $C_{p,2}$ – стандартная (парциальная при бесконечном разбавлении) молярная изобарная теплоемкость растворенного вещества.

В соответствии с указанным подходом растворенные вещества, «разрушающие структуру» и «образующие структуру», должны иметь соответственно отрицательные и положительные производные $E_{p,2}^0$ и $\delta E_{p,2}^0$ по температуре. В случае, когда $(\partial E_{p,2}^0 / \partial (T - \theta)) \approx 0$ (в пределах ошибки определения), это может служить «показателем» того, что ни один из упомянутых выше эффектов не играет доминирующей роли в бесконечно разбавленном растворе ТМДЭТА. Отсюда вытекает вывод, что гидрофобные и гидрофильные эффекты играют одинаково заметную роль в процессе гидратации ТМДЭТА. В то же время умозаключения, сделанные только на основе «критерия Хеплера» или иной объемной характеристики растворенного вещества (включая соответствующие ИЭ), не представляются однозначными, поскольку зависят от степени чувствительности выбранного свойства к дальнедействующим эффектам в изучаемой водной среде [2, 13]. Следовательно, необходимо в качестве дополнения рассматривать другие подходы, что мы и попытались сделать ниже, используя выражения ТМЧ [24].

Очевидно, что возможности использования ТМЧ для анализа объемных эффектов в таких сильноассоциированных (через водородные связи) жидкостях, как водные растворы, весьма ограничены [7, 9, 24]. Однако некоторых трудностей можно избежать, если объемные свойства растворенного вещества исследовать совместно в H_2O и D_2O . Полученные при этом ИЭ дают полезную информацию о зависящих от структуры особенностях взаимодействия растворенного вещества с растворителем [7].



Подобно молярной энтальпии сольватации $\Delta_{\text{solV}}H_2^0$ [7, 9], значение V_2^0 в рамках ТМЧ может быть представлено в виде двух основных составляющих: объема, связанного с образованием полости \bar{V}_{cav} и объемного вклада от взаимодействия растворенного вещества с растворителем \bar{V}_{int} [13]:

$$V_2^0 = \bar{V}_{\text{cav}} + \bar{V}_{\text{int}} + \beta_{T,1}RT, \quad (7)$$

где *корректирующий* член $\beta_{T,1}RT$ отвечает изменению стандартного состояния между газом и раствором (R – газовая постоянная, а $\beta_{T,1}$ – коэффициент изотермической сжимаемости изотополога воды [20]).

Объемный вклад \bar{V}_{cav} в V_2^0 обычно определяется по выражению [13]:

$$\bar{V}_{\text{cav}} = \beta_{T,1}RT[y/(1-y) + 3yz(1+z)/(1-y)^2 + 9y^2z^2/(1-y)^3] + \pi N_A d_2^3/6, \quad (8)$$

где $y = \pi N_A d_1^3/(6V_1)$ – коэффициент упаковки молекул растворителя (H_2O или D_2O), d_1 и d_2 – «диаметры масштабированных сфер» для молекул обоих компонентов раствора, $z = d_2/d_1$, а V_1 – молярный объем растворителя. Значение $d_2 = 8,35 \cdot 10^{-10}$ м для ТМДЭТА было заимствовано из наших предыдущих работ [7, 13]. То же самое касается и величины d_2 (ГМТА), равной $7,28 \cdot 10^{-10}$ м. При этом постулировалось, что значения d_2 не зависят от выбранной температуры. В свою очередь, значения d_1 , оцененные для Н/Д-изотопологов воды как зависящие от температуры диаметры *твердых сфер* [7], сведены в таблицу 4 вместе со значениями V_1 и $\beta_{T,1}$, заимствованными из работы Келла [20].

Таблица 4. Параметры уравнения (8) для вычисления $\bar{V}_{\text{cav}} / (\text{м}^3 \cdot \text{моль}^{-1})$ для жидких бинарных систем $\{\text{H}_2\text{O} + \text{ТМДЕТА (НМТА)}\}$ и $\{\text{D}_2\text{O} + \text{ТМДЕТА (НМТА)}\}$ при различных температурах $T (\pm 0.01 \text{ К})$ и $p \approx 0.1 \text{ МПа}$

T, К	$10^6 V_1, \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$		$10^{11} \beta_{T,1}^*, \text{ Па}^{-1}$		$10^{10} d_1, \text{ м}^c$	
	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O
278,15	18,016	18,114	49,28	51,55	2,724	2,716
288,15	18,031	18,110	46,78	48,42	2,730	2,723
298,15	18,069	18,134	45,24	46,48	2,733	2,727
308,15	18,123	18,178	44,42	45,38	2,731	2,726
318,15	18,193	18,241	44,15	44,90	2,729	2,725

В таблице 5 приведены данные о зависящих от температуры значениях \bar{V}_{cav} и \bar{V}_{int} , рассчитанных для каждого из растворенных в H_2O и D_2O адамантанов.

Таблица 5. Объемные составляющие V_2^0 , вычисленные по уравнениям (7) и (8), для растворов ТМДЭТА и ГМТА в обычной и тяжелой воде при различных температурах $T (\pm 0.01 \text{ К})$ и $p \approx 0.1 \text{ МПа}$

T, К	Тетраэтилендиэтилететрамин				Гексаметилентетрамин [2]			
	$10^6 \bar{V}_{\text{cav}}, \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$		$-10^6 \bar{V}_{\text{int}}, \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$		$10^6 \bar{V}_{\text{cav}}, \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$		$-10^6 \bar{V}_{\text{int}}, \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$	
	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O
278,15	264,98	265,71	128,71	129,33	184,68	185,26	76,94	77,92
288,15	264,67	264,98	127,73	127,86	184,44	184,68	75,81	76,12
298,15	264,83	264,93	127,30	127,10	184,57	184,65	75,20	75,17
308,15	264,90	264,89	126,74	126,42	184,62	184,62	74,61	74,37
318,15	265,67	265,60	126,89	126,49	185,22	185,17	74,68	74,27



Анализ данных таблицы 5 показывает, что значения \bar{V}_{cav} положительны и более чем в два раза превышают (по абсолютной величине) отрицательные значения \bar{V}_{int} , поскольку $V_2^0 \ll \bar{V}_{\text{cav}}$. Как и в случае V_2^0 , «объем полости» увеличивается с размером молекулы растворенного аминала. Однако, в отличие от резкого возрастания \bar{H}_{cav} при тепловом расширении структуры растворенного вещества [7], температурные зависимости \bar{V}_{cav} как для ТМДЭТА, так и для ГМТА имеют характерные особенности. Так, изменения $\bar{V}_{\text{cav}}(T)$ в целом не превышают $\sim 0,8 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ в исследованном температурном интервале. При этом зависимости \bar{V}_{cav} от T для обоих адамантанов имеют слабо выраженный минимум вблизи $T \approx 290 \text{ К}$ в H_2O , смещающийся в сторону более высоких температур до $T = 308 \text{ К}$ в D_2O , где имеет место инверсия знака ИЭ в $\bar{V}_{\text{cav}}(T)$ с отрицательного на положительный. То же самое происходит и со значениями \bar{V}_{int} при более высоких температурах (см. табл. 5).

Столь нетривиальное поведение функций $\bar{V}_{\text{cav}} - T$ очевидно связано с отмеченными выше различиями в свойствах обычной и тяжелой воды и, следовательно, в способности клеткообразных молекул растворенного вещества встраиваться в исходную структурную матрицу каждого из сравниваемых растворителей. Одной из возможных причин здесь может быть более выраженная способность молекул тяжелой воды к образованию водородно-связанного сольватного комплекса с молекулой ТМДЭТА (ГТМА) [6, 7]. Другой причиной может являться «изотопный сдвиг» по шкале температур между областями аномальных изменений в V_1 и $\beta_{T,1}$, а также d_1 для жидких H_2O и D_2O (см. табл. 5). Поскольку эти величины напрямую связаны с пространственным распределением молекул H_2O и D_2O в структурной упаковке каждой из сольватирующих сред, такое объяснение представляется вполне разумным. Согласно нашим предыдущим выводам [7], это также согласуется с тем, что значения $\bar{H}_{\text{cav}}(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$, которые возрастают по величине при переходе от ГМТА к ТМДЭТА, для обоих адамантанов отрицательны.

Подобно \bar{H}_{int} [7, 9, 10], отрицательный знак у \bar{V}_{int} (см. табл. 5) означает, что взаимодействия ТМДЭТА - $\text{H}_2\text{O}(\text{D}_2\text{O})$ и ГМТА - $\text{H}_2\text{O}(\text{D}_2\text{O})$ в целом более сильные, чем взаимодействия между молекулами изотополога воды. Это является причиной роста структурированности водного окружения каждого из растворенных веществ. Тенденция изменения \bar{V}_{int} при замене ГМТА на ТМДЭТА подтверждает сделанные нами выше выводы о более выраженном межмолекулярном взаимодействии в гидратокомплексе, содержащем более разветвленный адамантан. Основную роль в увеличении структурированности растворителя (H_2O или D_2O) вокруг ТМДЭТА, по-видимому, играет эффект гидрофобной гидратации [5, 7-9], поскольку различие между двумя сравниваемыми адамантанами состоит в двух дополнительных группах $>\text{CH}_2$ в молекуле клеткоподобного типа (см. рис. 1).

Учитывая структурно-зависимый характер термодинамических (как упаковочных, так и энергетических) характеристик процесса сольватации [18, 25] можно предположить наличие очевидной взаимосвязи между ИЭ в \bar{V}_{cav} и \bar{H}_{cav} , а также \bar{V}_{int} и \bar{H}_{int} для ТМДЕТА или НМТА, растворенного в воде. Безусловно, «картина эволюции» каждой из таких функций будет заметно меняться при переходе от одной температуры к другой. Соответствующие корреляции представлены на рис. 4, а, б.

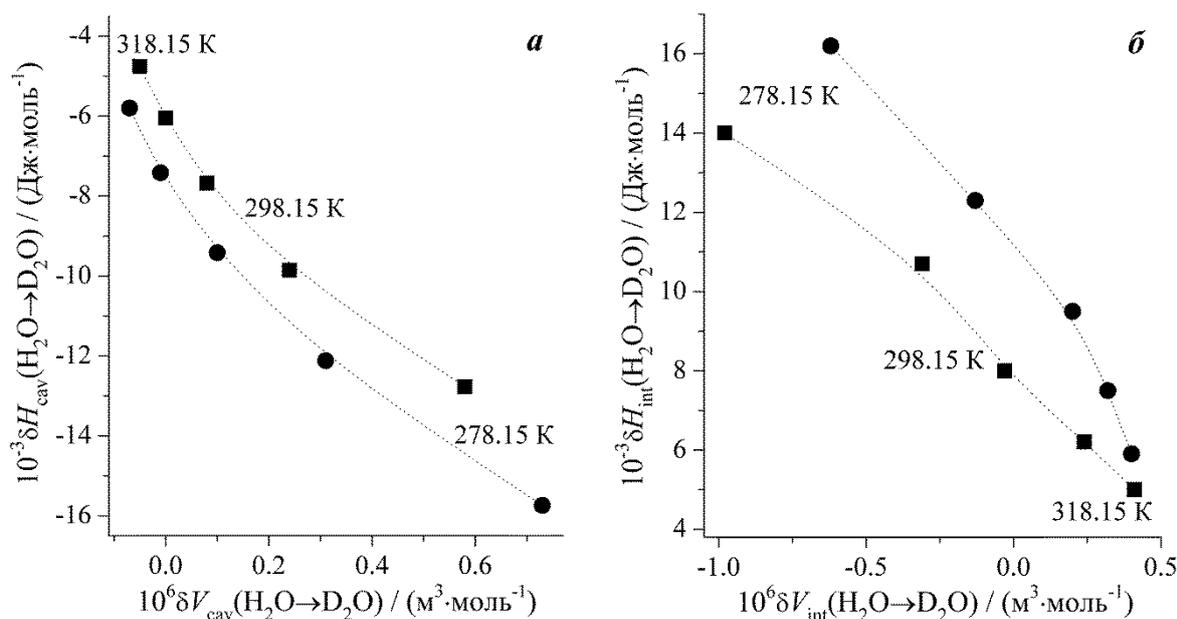


Рис. 4. Взаимосвязь между объемными и энтальпийными изотопными эффектами в ТМЧ-вкладах от образования полости (а) и взаимодействия растворенное вещество-растворитель (б) для водных растворов ТМДЭТА(●) и ГМТА (■) в исследованной области температур. Ошибка в оценке отображаемого значения соответствует размеру заполненного символа

Представленные на рис. 4, а результаты показывают, что влияние $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$ -изотопного замещения в растворителе на тенденции изменения функции $\bar{H}_{cav}(T) - \bar{V}_{cav}(T)$ в большей степени проявляется в случае раствора ТМДЭТА в воде и при более низких температурах. Несколько иная ситуация имеет место в случае сравнения корреляционных зависимостей между $\delta \bar{H}_{int}(T)$ и $\delta \bar{V}_{int}(T)$. В отличие от температурных зависимостей $\delta \bar{H}_{int}(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ (см. рис. 4, б), диапазон изменения соответствующего объемно-изотопного эффект а сужается при замене ГМТА на ТМДЭТА. Мы полагаем, что это связано с перераспределением вкладов в термодинамические эффекты взаимодействия при дейтерировании молекул воды. Как мы отмечали выше, причиной тому, в первую очередь, может быть усиление гидрофобных эффектов за счет более прочных связей $\text{D} \cdots \text{O} \cdots \text{D}$ [2, 7, 10, 18]. Согласно выводам [7], данное обстоятельство, во многом объясняет тот факт, что значения $\delta \bar{H}_{int}(T)$ положительны и возрастают при переходе как к алмазану с более объемной молекулой, так и к более низким температурам (см. рис. 4, б). В свою очередь, относительный вклад $\text{N} \cdots \text{H}(\text{D}) \cdots \text{O}$ -связи в процесс структурообразования, по-видимому, выше в водном растворе ГМТА вследствие упаковочно-стерических особенностей процесса гидратации этого алмазана [2, 10, 26].

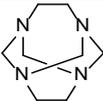
Отмеченный факт более выраженных объемных изменений, индуцированных $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$ -изотопным замещением при взаимодействии ГМТА с водной средой, соответствует способности этого растворенного вещества взаимодействовать с молекулами растворителя посредством водородных связей. Промотированная указанным замещением разница в $\delta \bar{V}_{int}$ между сравниваемыми соединениями аминального типа с повышением температуры становится все менее отчетливой и практически исчезает при $T = 318,15 \text{ K}$ (см. рис. 4, б).



Экспериментальная часть

Очищенный кристаллический образец ТМДЭТА (табл. 6) был осушен при $T = 323$ К в вакуумированном шкафу в течение двух суток, а затем был измельчен. Полученный порошок хранился в светонепроницаемом вакуум-эксикаторе над P_2O_5 . Температура плавления образца, определенная с помощью капиллярного устройства Sanyo Gallenkamp, была (456.0 ± 0.5) К. Литературные данные: (455.7 ± 0.5) К [7] и (456.5 ± 0.5) К [27].

Таблица 6. Происхождение и чистота исследованного образца ТМДЭТА

Характеристика	Растворенное вещество (в индивидуальном кристаллическом состоянии)
Структура, молекулярная брутто-формула и молярная масса M_2 , g·mol ⁻¹	 $C_8H_{16}N_4$; $M_2 = 168.2420$
Reg. № CAS	51-46-7
Название по ИЮПАК	1,3,6,8-Тетраазатрицикло[4.4.1.1 ^{3,8}]додекан
Источник получения	Оригинальный синтез [7, 13, 28], выполненный одним из нас (В.В. Барановым)
Исходная чистота в молярных долях (м.д.)	≥ 0.98 (после синтеза)
Метод очистки	Двойная перекристаллизация из этанола (Fluka: puriss) с последующей стадией промывания охлажденным диэтиловым эфиром (Fluka: ACSreagent) [2, 7, 13]
Конечная чистота в молярных долях (м.д.)	≥ 0.996 (с содержанием остаточной воды < 0.0001 м.д. по методу Карла Фишера)
Метод анализа	Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Аутентичность подготовленного для экспериментов препарата ТМДЭТА была также охарактеризована посредством измерения его ЯМР-¹H и ЯМР-¹³C спектров в ДМСО-*d*₆ (относительно тетраметилсилана) при $T = (300 \pm 1)$ К с использованием спектрометров Bruker AM (Германия) с частотой 300 и 125 МГц, соответственно. Результаты наших ЯМР-спектроскопических экспериментов были сопоставлены с имеющимися в других источниках. Полученные ¹H-химсдвиги, δ /м.д., составившие 3,78 (с, 8Н, 4СН₂) и 3,09 (с, 8Н, 4СН₂), достаточно хорошо согласуются с литературными данными: 3,98 (с, 8Н) и 3,26 (с, 8Н) [28] и 3,89 (с, 8Н) и 3,17 (с, 8Н) [29]. ЯМР-¹³C спектр, отвечавший значениям δ /м.д. = 58,12 (СН₂) и 73,19 (СН₂), также вполне удовлетворительно согласуется с аналогичными данными из работ [28, 29]: 58,57 и 73,74 [28], и 58,58 и 73,54 соответственно. Некоторые расхождения между полученными нами и другими значениями δ , по-видимому, связаны с особенностями методики ЯМР-измерений. Для получения надежных количественных результатов в наших экспериментах было предусмотрено достаточное время между ЯМР-сканированиями.

Вода природного изотопного состава перед экспериментами была деионизирована и дважды перегнана до удельной электропроводности $\kappa = 1,3 \cdot 10^{-6}$ См·см⁻¹. Тяжелая вода (Chemical Lines, Россия) с содержанием D₂O = $(99,93 \pm 0,02)\%$ мас. и $\kappa = 3,0 \cdot 10^{-6}$ См·см⁻¹ (данные производителя) использовалась как таковая. Содержание дейтерия в образце D₂O контролировали по простой аддитивной схеме, основанной на сравнении



экспериментально полученных данных по плотности с таковыми для абсолютно дейтерозамещенной тяжелой воды при различных температурах [20]. Содержание остаточной H_2O в тяжелой воде учитывалось при расчете молярной массы $M_1(\text{D}_2\text{O})$ в процессе приготовления Н/Д-изотопно-различающихся водных растворов ТМДЭТА.

Растворы ТМДЭТА в H_2O и в D_2O необходимого состава готовили взвешиванием с погрешностью $5 \cdot 10^{-5}$ г на аналитических весах AND GH-202 (Япония). Для этих целей использовались герметичные стеклянные колбы (объемом ~ 40 см³) и сухой прозрачный перчаточный бокс.

Плотности растворов ρ_s измеряли с помощью денсиметра Anton Paar DMA 5000 M (Австрия), снабженного колеблющейся U-образной трубкой (из стекла «пирекс») с объемом ~ 2 см³. Температура в измерительной ячейке поддерживалась постоянной до 0,01 К. Все денситометрические эксперименты проводили при атмосферном давлении $p = (99,6 \pm 0,8)$ кПа. Процедуры проведения эксперимента и калибровки подробно описаны в других источниках [2, 13, 15, 18]. Все измерения плотности проводились в *изоплечном* режиме, основанном на сканировании по всем температурам конкретного раствора, заполнившего денсиметрическую ячейку, с повторением сканирования следующего раствора. Качество «местной» воды, применяемой в экспериментах, систематически проверяли путем сравнения ее плотности с эталоном плотности «Сверхчистая вода» (от компании Anton Paar). При пятикратном измерении значения $\rho_s(m_{\text{aq}})$ воспроизводились с точностью до 0,005 кг·м⁻³. Погрешность измерения, обусловленная наличием в компонентах раствора микропримесей, оценивалась как менее 0,01 кг·м⁻³. То же самое относилось и к влиянию неопределенностей при получении нужной концентрации растворенного вещества. Таким образом, с учетом влияния всех возможных факторов общая погрешность измерения ρ_s не превышала 0,03 кг·м⁻³, что в целом не противоречит рекомендациям [30] по использованию аналогичной установки для денсиметрических экспериментов.

Выводы

Основная цель настоящего исследования заключалась в получении дополнительной информации об объемных характеристиках ТМДЭТА (тетраметилдиэтилететрамина) или препарата *теотропин* как растворенного в тяжелой (D_2O) воде вещества с использованием результатов прецизионного измерения плотности указанных растворов и ранее полученных соответствующих данных для системы ($\text{H}_2\text{O} + \text{ТМДЭТА}$) в тех же условиях. Установлено, что, как и в случае ГМТА (гексаметилтетрамина) или *уротропина* – растворенного вещества адамантанового типа с аналогичной аминальной (клеткоподобной) молекулярной структурой $-\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O}$, изотопное замещение в растворителе оказывает незначительное влияние на стандартный молярный объем ТМДЭТА в воде. В отличие от инверсии знака (с отрицательного на положительный) в объемно-изотопном эффекте (ИЭ) для ГМТА в воде при $T \approx 290$ К, ИЭ для ТМДЭТА оказался положительным и возрастающим с ростом температуры. Эта необычная ситуация не отвечает обычному поведению преимущественно гидрофобного растворенного вещества,



молекулы которого образуют гидратные комплексы в D_2O , как правило, меньшего объема, чем в обычной воде. В свою очередь, изотопные различия в стандартном молярном объеме сравниваемых аминал-содержащих водных систем практически исчезают вблизи $T = 318$ К.

Эффект разрыхления молекулярной упаковки образующегося в D_2O сольватного комплекса ТМДЭТА пока не нашел разумного объяснения. Очевидно, это связано с особенностями как образования более прочных гетерокомпонентных D-связей, так и реорганизации растворителя вокруг более объемных гидрофобных молекул ТМДЭТА. В свою очередь, факт образования более плотной водной структуры вокруг молекул ТМДЭТА, по сравнению с таковой около молекул ГМТА, соответствует тенденции изменения энтальпийных эффектов, индуцированных взаимодействием растворенного вещества с растворителем в рамках теории масштабных частиц (ТМЧ). А именно, это может быть связано с усилением взаимодействия растворяемого вещества с растворителем, которое в целом более выражено в среде D_2O . Результаты анализа вкладов в стандартный молярный объем в рамках ТМЧ позволяют предположить, что структурная матрица D_2O лучше приспособлена для включения в нее более объемной молекулы ТМДЭТА, чем это имеет место в случае молекулы размещения ГМТА. В свою очередь, за счет перераспределения между гидрофильной и гидрофобной составляющими объемного эффекта сольватации при дейтерировании молекул воды структурные превращения, вызванные взаимодействием ГМТА с водной средой, по-видимому, более выражены.

Наиболее интересным представляется тот факт, что ИЭ в объемном ТМЧ- вкладе от взаимодействия растворенного вещества с растворителем претерпевают инверсию знака с отрицательного на положительный вблизи $T = 298$ К в случае ГМТА и при более высокой температуре для ТМДЭТА. Данный факт, вероятно указывающий на диапазон температур, в котором водородно-связанные агрегаты состава ГМТА·6 H_2O (или ГМТА·6 D_2O) теряют свою устойчивость, ставит под сомнение существование подобного рода агрегатов кластерного типа в водных растворах ТМДЭТА как более гидрофобного аминального растворенного вещества (по крайней мере, при выбранных температурах). К сожалению, альтернативная информация о наличии в водном растворе ТМДЭТА структурно-упорядоченных устойчивых агрегатов (сольватов) в настоящее время отсутствует.

Кроме этого, одним из основных нерешенных остается вопрос о том, действительно ли ТМДЭТА ведет себя как преимущественно гидрофобное растворенное вещество, которое способно образовывать и прочные водородные связи с водой, и как последние соотносятся со связями, образующимися в водных растворах ГМТА? Для подтверждения некоторых наших умозаключений была бы весьма полезна дополнительная информация экспериментального и теоретического толка о структурном состоянии ТМДЭТА (как гидратированного вещества) в водной среде. Отсюда, наше дальнейшее исследование будет направлено на получение зависящих от температуры данных об энтальпиях разбавления растворов ТМДЭТА и ГМТА в H_2O и D_2O с последующей оценкой энтальпийных коэффициентов парного взаимодействия растворенное вещество – растворенное вещество.



Список источников

1. **Zwier J.M., Brouwer A.M., Buma W.J., Troisi A., Zerbetto F.** Structure and photophysics of an old, new molecule: 1,3,6,8-tetraazatricyclo[4.4.1.1(3,8)]dodecane // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124. P. 149-158. DOI: 10.1021/ja016971b.
2. **Ivanov E.V.** Temperature-dependent standard volumetric properties of hexamethylenetetramine in ordinary and deuterated water: A study resolving debatable issues being commented in the [Journal of Molecular Liquids, 248 (2017) 48-52] // *J. Mol. Liq.* 2018. Vol. 272. P. 218-225. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.09.046.
3. **Васильев Д.А., Хайруллин И.Н., Золотухин С.Н., Феоктистова Н.А., Курьянова Н.Х.** Изучение бактерицидного и бактериостатического действия теотропина на микроорганизмы различной морфологической структуры // *Вестник Ульяновской гос. сельскохозяй. академии.* 2011. Т. 1, вып. 13. С. 75-78.
4. **Балышева В.И., Нестеров Е.А., Луницин А.В., Живодеров С.П., Горшкова Т.Ф., Лаптева О.Г., Балышев В.М., Колбасов Д.В.** Эффективность трехвалентной инактивированной вакцины против катаральной лихорадки крупного рогатого скота и мелких жвачных животных // *Доклады Рос. акад. сельскохоз. наук.* 2013. Т. 39, вып. 4. С. 49-51.
5. **Blanco L.H., Dávila M.T.** Osmotic and activity coefficients of two macrocyclic amins in aqueous solution at 288.15, 293.15, 298.15 and 303.15 K // *Fluid Phase Equil.* 2010. Vol. 293. P. 237-241. DOI: 10.1016/j.fluid.2010.03.012.
6. **Romero C.M., Mesa H.J.** Effect of temperature on the partial molar volumes and viscosities of two macrocyclic amins in water and deuterium oxide // *J. Mol. Liq.* 2017. Vol. 242. P. 244-248. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.06.101.
7. **Ivanov E.V., Batov D.V., Lebedeva E.Yu., Baranov V.V.** Some interaction-related thermodynamic properties of aqueous tetramethylenediethylenetetramine (drug *teotropine*) solutions: Effect of the solvent H/D isotope substitution and temperature // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 326. P. 115274/1-115274/8. DOI: 10.1016/j.molliq.2020.115274.
8. **Blanco L.H., Sanabria N.R.** Solubility of 1,3,6,8-tetraazatricyclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecane (TATD) in water at temperatures between 275 K and 303 K // *J. Chem. Eng. Data.* 2007. Vol. 52. P. 2288-2290. DOI: 10.1021/je700304z.
9. **Salamanca Y.P., Blanco L.H., Vargas E.F.** Enthalpies of solution of 1,3,6,8-tetraazatricyclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecane in aqueous solution as a function of concentration and temperature // *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013. Vol. 114. P. 451-455. DOI: 10.1007/s10973-012-2870-9.
10. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Unusual behavior of temperature-dependent solvent H/D isotope effects in the enthalpy and heat capacity of hexamethylenetetramine (*urotropine*) hydration // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 285. P. 508-514. DOI: 10.1016/j.molliq.2019.04.104.
11. **Soper A.K., Benmore C.J.** Quantum differences between heavy and light water // *Phys. Rev. Lett.* 2008. Vol. 101. 065502/1-065502/4. DOI: 10.1103/PhysRevLett.101.065502.
12. **Ivanov E.V.** Some comments on the paper "Effect of temperature on the partial molar volumes and viscosities of two macrocyclic amins in water and deuterium oxide" by Carmen M. Romero and Holman J. Mesa [Journal of Molecular Liquids, 242 (2017) 244-248] // *J. Mol. Liq.* 2017. Vol. 248. P. 48-52. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.09.125 (and references therein).
13. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Y., Baranov V.V., Kravchenko A.N.** Volume properties of tetramethylenediethylenetetramine (pharmaceutical *teotropine*) in aqueous solutions between 278.15 and 318.15 K // *J. Mol. Liq.* 2022. Vol. 174. P. 106-860/1-106860/6. DOI: 10.1016/j.jct.2022.106860.
14. **Ansari M.S., Hafiz-ur-Rehman.** Aquamolality: a useful concentration unit // *Phys. Chem. Liq.: Int. J.* 2011. Vol. 49. P. 743-745. DOI: 10.1080/00319104.2010.509723.
15. **Абросимов В.К., Иванов Е.В.** Денсиметрия растворов // *Теоретические и экспериментальные методы химии растворов.* М.: Проспект, 2011. С. 425-463.
16. **Иванов Е.В.** Понятие сольвомолярности как этап в развитии представлений о структурно-термодинамических характеристиках растворов: к юбилейным датам со дня рождения Г.А. Крестова и создания носящего его имя Института химии растворов РАН // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т.1, вып. 64. С. 6-15. DOI: 10.6060/ivkkt.20216410.6461 (and references therein).



17. **Wüzbürger S., Sartorio R., Guarino G., Nisi M.** Volumetric properties of aqueous solutions of polyols between 0.5 and 25 °C // *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*. 1988. Vol. 84. P. 2279-2287. DOI: 10.1039/F19888402279.
18. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Petrovskaya S.G., Baranov V.V., Kravchenko A.N., Ivanova N.G.** Volume-related interaction parameters for dilute solutions of *Mebicaret* (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) in normal and heavy water between 278.15 K and 318.15 K // *J. Mol. Liq.* 2017. Vol. 242. P. 160-167. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.003 (and references therein).
19. **Mak T.C.W.** Hexamethylenetetramine hexahydrate: a new type of clathrate hydrate // *J. Chem. Phys.* 1965. Vol. 43. P. 2799-2805. DOI: 10.1063/1.1697212.
20. **Kell G.S.** Effect of isotopic composition, temperature, pressure, and dissolved gases on the density of liquid water // *J. Phys. Chem. Ref. Data*. 1977. Vol. 6, pp. 1109-1131. DOI: 10.1063/1.555561.
21. **Lepori L., Gianni P.** Partial molar volumes of ionic and nonionic organic solvents in water: a simple additivity scheme based on the intrinsic volume approach // *J. Solution Chem.* 2000. Vol. 29. P. 405-447. DOI: 10.1023/A:1005150616038.
22. **Кузьмин В.С., Кацер С.Б.** Метод расчета ван-дер-ваальсовских объемов органических молекул // *Изв. РАН. Сер. хим.* 1992. № 4. С. 922-931.
23. **Hepler L.G.** Thermal expansion and structure in water and aqueous solutions // *Can. J. Chem.* 1969. Vol. 47. P. 4613-4617. DOI: 10.1139/v69-762.
24. **Pierotti R.A.** A scaled particle theory of aqueous and nonaqueous solutions // *Chem. Rev.* 1976. Vol. 76. P. 717-726. DOI: 10.1021/cr60304a002.
25. **Ivanov E.V.** Thermodynamic interrelation between excess limiting partial molar characteristics of a liquid nonelectrolyte // *J. Chem. Thermodyn.* 2012. Vol. 47. P. 437-440. DOI: 10.1016/j.jct.2011.11.018.
26. **Маленков Г.Г., Торяник А.И.** Исследование молекулярной структуры водных растворов гексаметилентетрамина // *Журн. структ. химии.* 1976. Т. 17, вып. 1. С. 58-62.
27. **Кузнецов А.И., Шуккур А.Х., Камара К.** Синтез 4,5-дигидро-1,6:3,8-диметано-1,3,6,8-бензотетразецина // *Изв. РАН. Сер. химическая.* 2008. № 7. С. 1544-1546.
28. **Peori M.B., Vaughan K., Hooper D.** Synthesis and characterization of novel *bis*-triazenes: 3,8-di[2-aryl-1-azanyl]-1,3,6,8-tetraazabicyclo[4.4.1]undecanes and 1,3-di-2-[(4-methoxyphenyl)-1-diazenyl]imidazolidine. The reaction of diazonium ions with ethylenediamine/formaldehyde mixtures // *J. Org. Chem.* 1998. Vol. 63. P. 7437-7444. DOI: 10.1021/jo981276g.
29. **Clavijo J.A., Blanco L.H.** Effect of two macrocyclic aminals on the temperature of maximum density of water // *J. Solution Chem.* 2012. Vol. 41. P. 680-689. DOI: 10.1007/s10953-011-9736-9.
30. **Wagner Z., Bendová M., Rotrekl J., Sýkorová A., Čanji M., Parmar N.** Density and sound velocity measurement by an Anton Paar DSA 5000 density meter: Precision and long-time stability // *J. Mol. Liq.* 2021. Vol. 329. 155547/-155547/17. DOI:10.1016/j.molliq.2021.115547.

Поступила в редакцию 13.02.2023

Одобрена после рецензирования 17.03.2023

Принята к опубликованию 21.03.2023