

На правах рукописи



ДУШИНА Светлана Владимировна

**ТЕРМОДИНАМИКА КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ «В» С
БИОМЕТАЛЛАМИ В ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ
РАСТВОРИТЕЛЯХ**

02.00.01 – Неорганическая химия

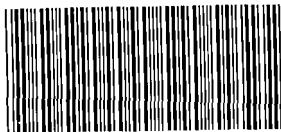
02.00.04 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени доктора
химических наук

17 ИЮЛ 2014

~~10 ИЮЛ 2014~~



005550547

Иваново- 2014

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановский государственный химико-технологический университет»

Научный консультант:

доктор химических наук, профессор
Шарнин Валентин Аркадьевич

Официальные оппоненты:

Клюев Михаил Васильевич
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный университет», кафедра органической и физической химии, заведующий кафедрой

Михайлов Олег Васильевич
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», кафедра аналитической химии, сертификации и менеджмента качества, профессор

Чижик Владимир Иванович
доктор физико-математических наук, профессор
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра ядерно-физических методов исследования, профессор

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный технологический университет»

Защита состоится **«20» октября 2014 г. в 10:00** часов на заседании диссертационного совета Д 212.063.06 при Ивановском государственном химико-технологическом университете по адресу:

153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, 7, ауд. Г–205.

Тел./факс: (4932) 32-54-33, e-mail: dissovet@isuct.ru

С диссертацией можно ознакомиться в Информационном центре и на сайте Ивановского государственного химико-технологического университета

<http://www.isuct.ru> по ссылке:

<http://www.isuct.ru/book/archive/xmlui/handle/123456790/10454>

Автореферат разослан «5» июля 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета



Егорова Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Растворитель выступает в роли активного участника химической реакции, оказывает существенное влияние на ее скорость, направление, механизм и т.д., являясь действенным средством управления химическим процессом.

Исследование влияния состава растворителя на процессы комплексообразования является одним из важных направлений неорганической и физической химии растворов. Это предопределено значимостью координационных равновесий в водных и неводных растворителях, а также представляет теоретический интерес для установления причинно-следственной связи процессов сольватации и комплексообразования.

Выявление роли среды (растворителя) и сольватации в протекании биологических процессов следует отнести к разряду важнейших задач, решаемых и биолого-химическими дисциплинами. По этой причине развитие теории растворов во многом определяет прогресс в развитии молекулярной биофизики, молекулярной биохимии, бионеорганической и биоорганической химии.¹

В настоящей работе анализ причин смещения координационных равновесий проведен при помощи универсального инструмента - сольватационно-термодинамического подхода, основанного на оценке вкладов изменения термодинамической характеристики каждого участника процесса (лиганда, центрального иона, комплексной частицы и растворителя) в изменение термодинамической характеристики переноса реакции.

Никотинамид и никотиновая кислота (витамин и провитамин группы В) представляют собой соединения, на основе которых могут быть синтезированы металлокомплексы с более высокой биологической активностью, чем у свободного лиганда. В связи с этим координационные равновесия с участием ионов биометаллов с лигандами класса фармацевтических препаратов представляют особый интерес для решения вопросов металломики и комплексотерапии.

Актуальным является применение перспективных наукоемких физико-химических методов анализа (прецизионная калориметрия; потенциометрия; межфазное распределение; электронная, ИК- и ЯМР-спектроскопия) для «определения ключевых стадий механизма клеточной транспортной системы»². А именно: для изучения, прогнозирования и оптимизации функций транспорта лекарственных веществ через модельные системы клеточных мембран.

Новые прецизионные данные, полученные в настоящей работе, могут быть использованы в качестве справочных величин в базах термодинамических данных, создание которых является одним из «перспективных направ-

¹Биологически активные вещества в растворах: структура, термодинамика, реакционная способность. Серия "Проблемы химии растворов"; под общ.ред. А.М. Кутепова. М.: Наука, 2001. – 403 с.

²URL : <http://www.nobelprize.org>

лений будущей технологической и лицензионной экспансии России на мировых рынках высоких технологий».³

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракты № П964 и № 02.740.11.0253), Аналитической ведомственной программы «Развитие научного потенциала высшей школы (проекты № 2.1.1/5593 и 2.1.1/5594), гранта РФФИ «Р-центра-а» №06-03-96303 «Кислотно-основные равновесия и комплексообразующие свойства витаминов гетероциклического ряда с ионами металлов в водно-органических растворителях»

Целью настоящей работы является установление общих закономерностей и особенностей влияния сольватации реагентов на термодинамические характеристики координационных равновесий с участием представителей витаминов группы «В» и биометаллов в водных и водно-органических растворителях.

Для достижения этой цели на примере реакций комплексообразования ионов Ag^+ , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{3+} с никотинамидом и никотиновой кислотой необходимо было решить следующие взаимосвязанные задачи:

- рассмотреть особенности сольватации участников координационного равновесия в водно-органических растворителях, используя возможности термодинамических и структурных методов анализа;
- исследовать влияние растворителя на устойчивость комплексов, энтальпийные и энтропийные характеристики реакций комплексообразования;
- обобщить собственные и литературные данные о влиянии растворителя на термодинамику координационных равновесий никотинамида и его аналогов на основе сольватационно-термодинамического подхода;
- предпринять попытку развития сольватационного подхода, как инструмента в интерпретации термодинамических характеристик координационных равновесий; показать возможности сольватационно-термодинамического подхода в исследовании и прогнозировании трансмембранных свойств лекарственных веществ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- специфика сольватного состояния никотиновой кислоты и никотинамида в водно-органических растворителях;
- закономерности изменения термодинамических характеристик переноса реакций образования координационных соединений производных пиридина с ионами *d*-металлов из воды в водно-органические растворители;
- необходимость учета изменения термодинамической характеристики реакционного центра (донорного атома), а не лиганда в целом в изме-

³URL: <http://www.minprom.gov.ru/expertise/meeting/archive/29>

- нении термодинамической характеристики переноса реакции образования координационного соединения;
- представление границы (концентрации водно-органического растворителя) пересольватации центрального иона;
 - возможность включения конкурирующего равновесия образования сольватов (гидратов) центрального иона в выражение константы устойчивости комплексной частицы;
 - рассмотрение изменения термодинамической характеристики переноса растворителя, как полноправного участника химического процесса, в соотношении сольватационных вкладов реагентов;
 - новые прогностические возможности сольватационно-термодинамического подхода в установлении причин протекания координационных равновесий в водно-органических растворителях;
 - направленное корректирование процесса проникновения веществ через модели клеточных барьеров под действием растворителя.

Научная новизна. Показаны новые предсказательные возможности теоретической интерпретационной базы термодинамических экспериментальных данных - сольватационно-термодинамического подхода:

– В изменении термодинамической характеристики переноса реакции образования координационного соединения учтен сольватационный вклад реакционного центра (донорного атома), а не лиганда в целом. Для этого при помощи методов ^{13}C , ^1H ЯМР- и ИК-спектроскопии исследованы процессы специфической сольватации фармацевтического препарата - никотинамида в водных растворах этанола. Впервые показаны различия в изменениях энергии Гиббса переноса донорного центра и всей молекулы лиганда из воды в водно-органический растворитель. Методом широкополосной протонной развязки впервые получено изменение энтальпии сольватации гетероциклического атома азота никотинамида.

Методом межфазного распределения и ЭСП получены значения энергии Гиббса переноса никотинамида и никотиновой кислоты из воды в водные растворы этанола и ДМСО. Величина изменения энергии Гиббса переноса никотиновой кислоты впервые разделена на составляющие для молекулярной и цвиттер-ионной форм. Получен антибатный характер этих зависимостей.

– Рассмотрено изменение термодинамической характеристики переноса координационных центров, а не центрального иона в целом.

– Учтено конкурирующее равновесие образования сольватов (гидратов) центрального иона в выражении константы устойчивости комплексной частицы.

– Принято во внимание изменение термодинамической характеристики переноса растворителя в соотношении сольватационных вкладов реагентов. При анализе влияния растворителя с позиций сольватационного подхода реакция комплексообразования рассмотрена как процесс замещения молекул

растворителя во внутренней координационной сфере центрального иона на лиганд.

Проведен комплексный анализ термодинамики сольватации реагентов и комплексообразования ионов Ag^+ , Cu^{2+} , Ni^{2+} и Fe^{3+} с никотинамидом и никотиновой кислотой, а также кислотно-основных свойств лигандов в водно-органических растворителях и показано:

- соответствие термодинамических характеристик переноса лиганда (донорного центра лиганда) и характеристик переноса реакций комплексообразования ионов d -металлов с производными пиридина;

- отсутствие преобладающих сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамической характеристики переноса реакции.

Изменения термодинамических характеристик образования комплексов серебра (I) с никотинамидом и сольватации реагентов применены для оценки влияния эффектов среды, как средства управления процессом транспорта фармакологически активных веществ через модельные системы биологических мембран.

Практическая значимость. Термодинамические характеристики комплексообразования, кислотно-основных равновесий и сольватации реагентов в водных и водно-органических растворителях могут быть использованы при формировании баз термодинамических данных.

На основе термодинамического анализа процессов сольватации и распределения лиганда показано, что добавки этанола и ДМСО к водным растворам никотинамида и никотинамидного комплекса серебра могут выступать в качестве активаторов мембранного транспорта лиганда и комплекса через модели липидных слоев клеточных мембран. Подобные расчеты позволяют обосновывать выбор концентрационных условий в создании трансдермальных препаратов и технологий их доставки.

Точный программный расчет равновесных составов никотиновой кислоты с использованием термодинамических характеристик дает возможность прогнозировать явление аккумуляции провитамина РР во внутриклеточном пространстве.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были представлены и обсуждались на Поволжской аналитической конференции Казань, 2001; Международных Чугаевских конференциях по координационной химии (Ростов-на-Дону, 2001, Киев, 2003; Кишинев, 2005; Одесса, 2007; Санкт-Петербург, 2009); 3-th Chianti Electrochemistry Meeting on Metal-containing Molecules. Chianti, Italy, 2004; IX Международной конференции “Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах”, Плес, 2004; Иваново, 2011; 29th International Conference on Solution Chemistry, Portoroz, Slovenia, 2005; I-ой Региональной конференции молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем», Иваново, 2006; Всероссийском симпозиуме “Эффекты среды и процессы комплексообразования в растворах”, Красноярск, 2006; XVI и XVII Международной конференции по химической термодинамике в России (Суздаль, 2007; Казань, 2009; Казань,

2014); 6-th AFMS International Medical Chemistry Symposium. Istanbul, Turkey, 2007; International Conference VITAMINS 2007, Czech Republic, Prague, 2007; Зимней молодёжной школе-конференции «Магнитный резонанс и его приложения», Санкт-Петербург, 2010 и 2012; Международном симпозиуме и летней школе «Ядерный магнитный резонанс в конденсированных средах», Санкт-Петербург, 2011 и 2012.

Публикации. По теме диссертации имеется 80 публикаций, в том числе 30 статей в ведущих рецензируемых журналах.

Вклад автора в работы, выполненные в соавторстве и включенные в диссертацию, состоит в формировании направления и постановке задач, их экспериментальном решении, творческом участии на всех этапах исследования, интерпретации, обсуждении и оформлении полученных результатов.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 389 страницах, состоит из введения, 6 глав, приложения, включает 53 таблицы и 111 рисунков в основных главах, 16 таблиц и 4 рисунка в приложении. Список цитируемой литературы состоит из 385 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Особенности сольватации реагентов водно-органических растворителях

Собственные и литературные данные по энтальпийным характеристикам сольватации пиридина и его производных в водно-органических растворителях представлены на рис. 1. Термодинамические характеристики пе-

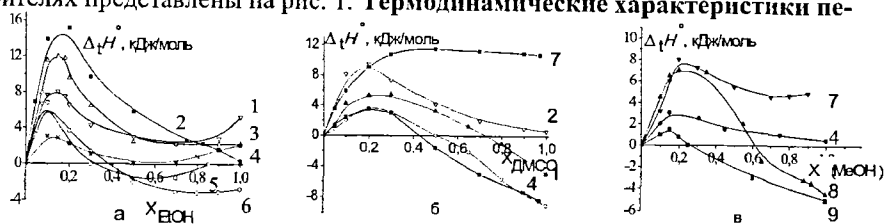


Рисунок 1. Изменения энтальпии переноса гидразидов изоникотиновой (1) и бензойной (3) кислот, бензола (2), формамида (4), имидазола (6), пиридина (7), анилина (8), карбамида (9) [лит. данные], никотинамида (5) в смеси вода-этанол (а); вода – ДМСО (б) вода – метанол (в).

реноса никотинамида (NicNH_2) из воды в водные растворы этанола получены калориметрическим методом и методом межфазного распределения (рис.1,2). Возможная причина эндотермических максимумов для большинства систем ($X_{\text{EtOH}}=0,1-0,2$ м.д., $X_{\text{DMSO}}=0,1-0,2$ м.д.) – энергозатраты на образование полости в сильноструктурированных областях растворителей. Наблюдается стабилизация никотинамида при длительном энтальпийно-энтропийном компенсационном эффекте со значительным изменением характеристик в водном ДМСО (рис.2 б). Показана экзотермичность переноса никотинамида при высоких концентрациях ДМСО, вызванная, вероятно, зна-

чительным вкладом образования водородных связей карбамидной и гидразидной групп с молекулами растворителя в энергетику процесса.

Сольватное состояние гетероциклического атома азота молекулы никотинамида исследовано методом ^{13}C ЯМР. Отмечено, что пересольватация гетероциклического азота заканчивается при концентрации этанола 0,25 м.д. (подробно см. гл.3). Проанализирована связь термодинамических и структурных характеристик сольватации никотинамида. В области состава растворителя $0,1 \leq X_{\text{EtOH}} < 0,3$ (рис. 2а) накладываются две причины: эффект образования полости и специфическая сольватация азотистого гетероцикла (по данным ^{13}C ЯМР). При дальнейшем увеличении содержания этанола, вероятно, сольватируется карбамидный заместитель. На это указывает экранирование карбонильного атома углерода; коротковолновое смещение первой

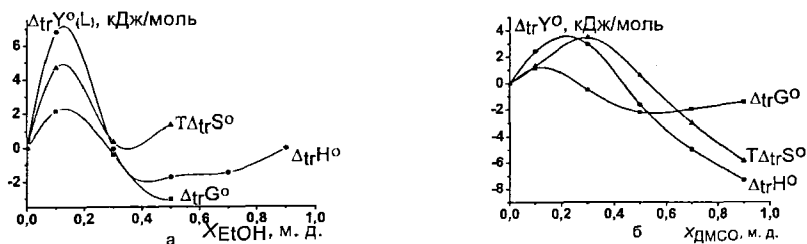


Рисунок 2. Изменения термодинамических характеристик переноса никотинамида из воды в растворители вода – этанол (а), вода – диметилсульфоксид (б).

амидной полосы и проявление валентных N-H колебаний в ИК-спектре.

Изменение энергии Гиббса переноса никотиновой кислоты из воды в бинарные растворители впервые разделено на вклады молекулярной $\Delta_t G^\circ(\text{HA}^\circ)$ и цвиттер-ионной $\Delta_t G^\circ(\text{HA}^\pm)$ форм (рис. 3) с использованием методов: межфазного распределения, потенциометрического титрования, электронной спектроскопии, рефрактометрии и расчета равновесного состава протолитических форм никотиновой кислоты. Состояние никотинамида и никотиновой кислоты в водно-органических растворителях рассмотрено с точки зрения сольватации функциональных групп (рис.3). Показано, что различные вклады специфического взаимодействия (протонированный и

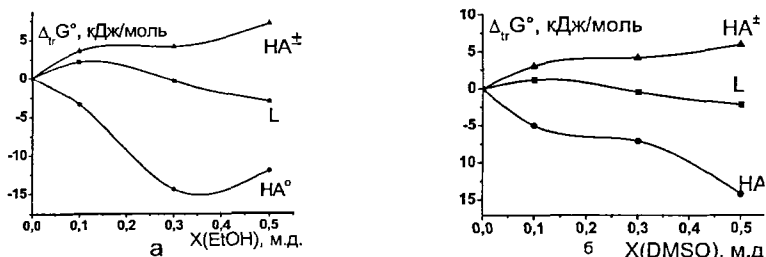


Рисунок 3. Изменение энергии Гиббса переноса никотинамида (L) молекулярной (HA°) и цвиттер-ионной (HA^+) формы никотиновой кислоты из воды в водно-этанольный (а) и водно-диметилсульфоксидный (б) растворитель.

депротонированный азот, карбоксильная и карбоксилатная группы) обеспечивают различные вклады специфического взаимодействия и, как следствие, разные сольватные состояния цвиттер-ионной и нейтральной форм никотиновой кислоты в водно-органических растворителях.

Глава 2. Кислотно-основные свойства никотиновой кислоты и ее амида в водно-органических растворителях

Собственные и литературные данные по изменению энергии Гиббса и изменения энтальпии переноса протолитических равновесий и их участников проанализированы с позиции сольватационно-термодинамического подхода, основанного на изменении термодинамической характеристики переноса протона, лиганда и протонированной частицы.

Доминирующего вклада $\Delta_r G^\circ$ переноса ни одного из участников процесса протонирования никотинамида в растворителе вода-этанол не наблюдается. Протон более стабилизирован в растворителе вода-ДМСО, вероятно, за счет образования водородной связи с электронодонорным растворителем. Наблюдается эндогенность переноса реакции на фоне незначительного изменения сольватации молекулы никотинамида в водно-диметилсульфоксидном растворителе.

При низком содержании спирта имеет место значительная энтальпийная дестабилизация исходных частиц и продукта реакции. При высокой концентрации этанола вклады протона и протонированного никотинамида велики. Вклад лиганда близок к нулю. Изменение характеристики переноса лиганда соответствует изменению энтальпии переноса реакции.

Возможности сольватационно-термодинамического подхода при таутомерной специфике сольватационных вкладов можно рассмотреть на примере никотинат-иона и никотиновой кислоты. Протолитические равновесия с участием никотинат-иона характеризуются положительными изменениями энергии Гиббса переноса реакции как в протонном, так и апротонном растворителях. Для изменения энтальпии переноса реакции в водно-этанольном растворителе наблюдается отсутствие явно выраженных преобладающих сольватационных вкладов реагентов. Изменение энтальпии переноса реакции невелико в водно-диметилсульфоксидном растворителе. Взаимная компенсация вкладов ионов определяет доминирующее влияние переноса никотиновой кислоты в изменение энтальпии переноса реакции.

Глава 3. Влияние сольватации реагентов на термодинамические характеристики комплексообразования с участием витаминных групп «В»

Комплексообразование с ионами меди (II). Изменения термодинамической характеристики переноса иона Cu^{2+} и комплексной частицы значитель-

ны и практически совпадают в широкой области составов водно-диметилсульфоксидного растворителя. Изменение энергии Гиббса переноса реакции и лиганда невелико (табл. 1).

Таблица 1. Изменения энергии Гиббса переноса реагентов и реакции образования комплекса меди (II) с никотинамидом из воды в растворитель вода-ДМСО [$\Delta_r G^\circ(\text{Cu}^{2+})$ лит. данные]

$X_{\text{ДМСО}}, \text{ м. д.}$	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9	0,97
$\Delta_r G^\circ r \pm 0,3$	-0,11	-0,63	-0,05	0,63	0,4	0,46
$\Delta_r G^\circ(L) \pm 0,07$	1,15	-0,49	-2,22	-1,98	-1,44	-
$\Delta_r G^\circ(\text{Cu}^{2+})$	-4	-12,6	-21,1	-31,9	-40	-
$\Delta_r G^\circ(\text{CuL}^{2+})$	-2,96	-13,72	-23,37	-33,25	-41,04	-

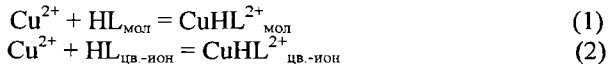
Таблица 2. Изменения энергии Гиббса переноса реагентов и реакции образования комплекса меди (II) с никотинамидом из воды в растворитель вода-этанол [$\Delta_r G^\circ(\text{Cu}^{2+})$ лит. данные]

$X_{\text{EtOH}}, \text{ м. д.}$	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,7	0,9
$\Delta_r G^\circ r \pm 0,3$	0,34	-	0,74	-	1,43	0,34	-1,54
$\Delta_r G^\circ(L) \pm 0,7$	2,13	-	-0,4	-	-3,05	-	-
$\Delta_r G^\circ(N) \pm 0,4$	0	-	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2
$\Delta_r G^\circ(\text{Cu}^{2+})$	2,1	4	6,1	9,1	11,9	19,9	38,3
$\Delta_r G^\circ(\text{CuL}^{2+})$	4,57	-	6,44	-	10,28	-	-

В водно-этанольном растворителе (табл. 2) показано слабое влияние растворителя на устойчивость никотинамидного комплекса меди ($\Delta_r G^\circ r$) и сольватацию лиганда ($\Delta_r G^\circ(L)$) и симбатность характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы.

Комплексообразование меди (II) с никотинат-ионом осуществляется преимущественно через гетероциклический азот. Экзогенность переноса реакции образования никотинатного комплекса меди (II) в водно-этанольном и водно-диметилсульфоксидном растворителях (рис.4а, б) обеспечена десольватацией лиганда при добавлении органического компонента растворителя.

Координация никотиновой кислоты ионами металлов может происходить как по пиридиновому азоту при участии молекулярной формы никотиновой кислоты, так и по атому кислорода карбоксилатной группы при взаимодействии с цвиттер-ионом. В растворе протекают два равновесия комплексообразования с ионом Cu^{2+} :



Зная о преимущественном содержании частицы HL^\pm по сравнению с HA° в водно-диметилсульфоксидном растворителе, экспериментальный факт незначительного изменения энергии Гиббса переноса реакции образования комплекса никотиновой кислоты с ионами Cu^{2+} можно объяснить несущест-

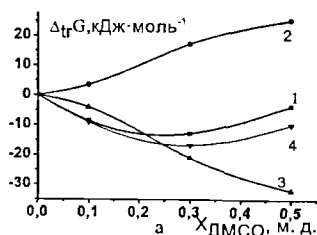
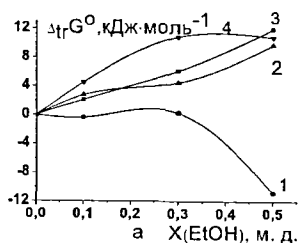


Рисунок 4. Изменения энергии Гиббса переноса реакции (1) образования никотинатного комплекса меди (II), никотинат-иона (2), Cu^{2+} (3) [лит. данные] и комплексной частицы (4) из воды в водно-этанольный (а) и водно-диметилсульфоксидный (б) растворитель.

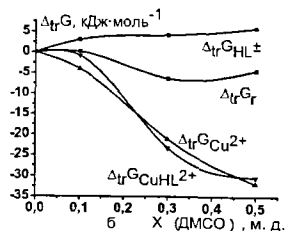
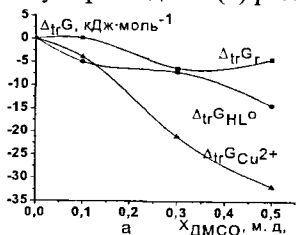


Рисунок 5. Влияние водно-диметилсульфоксидного растворителя на комплексобразование меди (II) с молекулярной (а) и цвиттер-ионной (б) формами никотиновой кислоты [$\Delta_r G^\circ(\text{Cu}^{2+})$ лит. данные].

венной десольватацией цвиттер-ионной формы (рис. 5б). Тем более что, достаточно сильная сольватация диметилсульфоксидом нейтральной частицы не может способствовать увеличению устойчивости комплекса (рис. 5а). Кроме того, следует отметить подобие в изменении характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы.

Наблюдается экзотермичность реакции меди (II) с никотиномидом в водно-этанольном растворителе, а также при малых добавках ДМСО (табл. 3). Явного энтальпийного или энтропийного фактора, определяющего процесс образования комплексной частицы CuL^{2+} , выделить нельзя ни в одном растворителе. Никотинамид незначительно энтальпийно стабилизирован в водном ДМСО. Но наблюдается некоторое уменьшение экзотермичности и увеличение изменения энтальпии переноса реакции образования никотинамидного комплекса меди (II). В водно-этанольном растворителе рост экзотермичности переноса реакции противоречит характеру изменения $\Delta_r H^\circ$ всей молекулы никотинамида.

Комплексобразование с ионами Ag^+ . Показано, что увеличение устойчивости никотинамидного комплекса серебра (I) при переходе от воды к этанолу происходит на фоне усиления сольватации лиганда. Незначительное изменение энергии Гиббса переноса реакции в растворитель вода-ДМСО, с

точки зрения сольватационного подхода, определяется слабым изменением термодинамической характеристики переноса лиганда (табл. 4). При этом наблюдается корреляция характеристик переноса иона серебра (I) и комплексной частицы.

Получено незначительное изменение экзотермичности переноса реакции комплексообразования ионов Ag^+ с NicNH_2 в растворителе вода – ДМСО. Величина $\Delta_{\text{tr}}H_r$ понижается при несущественном уменьшении сольватации лиганда (рис. 6 а). Показана (рис. 6 а, б) корреляция величин изменения энтальпии и энтропии переноса иона $\text{Ag}(\text{I})$ и комплексной частицы. В

Таблица 3. Влияние водно-диметилсульфоксидного и водно-этанольного растворителей на изменения термодинамических характеристик переноса реагентов и реакций комплексообразования ионов Cu^{2+} с никотиномидом [$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{Cu}^{2+})$ лит. данные]

$X_{\text{ДМСО}}, \text{м. д.}$	0,05	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	0,9	0,97
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{Cu}^{2+})$	-	5	-	-31,9	-55,2	-61,9	-70	-
$\Delta_{\text{tr}}H_r^\circ \pm 1,00$	-	-3,18	-	-1,04	1,52	2,13	5,37	-
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{L}) \pm 0,2$	-	-5,2	-	-7,5	-3,3	-2,3	-1,9	-
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{CuL}^{2+})$	-	5,7	-	-28,7	-47,1	-52,7	-60	-
$X_{\text{EtOH}}, \text{м. д.}$	0,05	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7	0,85	0,9
$\Delta_{\text{tr}}H_r^\circ \pm 1,00$	-	-4,02	-	-2,67	-7,7	-6,63	-10,9	-
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{L}) \pm 0,2$	4,74	6,8	2,22	-0,07	-1,74	-1,49	0,03	-
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{Cu}^{2+})$	-	24,2	23,8	12,9	6	1	-	-9,4
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{CuL}^{2+})$	-	26,98		10,16	-3,44	-7,12	-17,9	-
$\Delta_{\text{tr}}H^\circ(\text{N}) \pm 0,5$	-	0	0	6,8	6,8	6,8	6,8	-

Таблица 4. Изменения энергии Гиббса переноса реагентов и реакции комплексообразования ионов серебра (I) с никотиномидом в среде вода-диметилсульфоксид [$\Delta_{\text{tr}}G^\circ(\text{Ag}^+)$ лит. данные]

$X_{\text{ДМСО}}, \text{м. д.}$	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9
$\Delta_{\text{tr}}G_r^\circ \pm 0,02$	-0,18	1,19	3,31	4,39	5,88
$\Delta_{\text{tr}}G^\circ(\text{L}) \pm 0,7$	1,15	-0,49	-2,22	-1,98	-1,44
$\Delta_{\text{tr}}G^\circ(\text{Ag}^+)$	-3,2	-13,2	-21,9	-27,2	-30,7
$\Delta_{\text{tr}}G^\circ(\text{AgL}^+)$	-2,23	-12,5	-20,81	-24,79	-26,26

области составов растворителя $0 < X(\text{EtOH}) < 0,3$ м.д. преобладает влияние энтальпийной составляющей в процессе комплексообразования. Это обусловлено эндотермическими функциями переноса лиганда и центрального иона (рис. 7). Противоречие наблюдается при $0,3 < X(\text{EtOH}) < 0,9$ м.д.: сохраняется незначительная экзотермичность переноса реакции при небольшом отрицательном изменении энтальпии переноса лиганда.

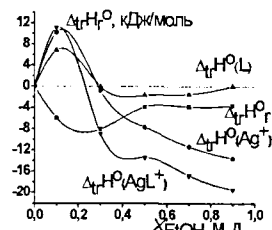
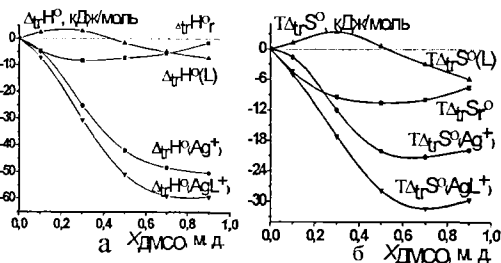


Рисунок 6. Энтальпийные и энтропийные функции переноса реагентов $[\Delta_r H^\circ(\text{Ag}^+)]$ лит. данные] и реакции комплексообразования ионов Ag^+ с никотиномидом в среде вода – ДМСО.

Рисунок 7. $\Delta_r H^\circ$ реагентов и реакции комплексообразования ионов Ag^+ с никотиномидом в среде вода-этанол $[\Delta_r H^\circ(\text{Ag}^+)]$ лит. данные].

Комплексообразование с ионами Ni^{2+} . Водно-спиртовая среда способствует протеканию реакции присоединения молекулы лиганда при любом содержании органического компонента (рис. 8а). Причем выделить одного участника процесса, определяющего изменение энергии Гиббса переноса реакции, сложно. Уменьшению константы комплексообразования по второй ступени способствует неблагоприятное влияние лиганда.

Можно отметить, что в водном DMSO изменение устойчивости координационного соединения NiL^{2+} соответствует характеристике переноса лиганда (рис.8 б). Однако, роль лиганда невелика, и изменение энергии Гиббса переноса реакции определяет $\Delta_r G(\text{NiL}^{2+}-\text{Ni}^{2+})$.

Изменение энергии Гиббса переноса реакции присоединения второй молекулы никотинамида имеет несколько большую величину. Вклад никотинамида определяет изменение энергии Гиббса переноса реакции образования бис-комплекса в интервале составов растворителя 0,7 – 0,85 м.д. ДМСО.

Эндотермичность переноса процесса комплексообразования в растворитель с содержанием этанола 0,1-0,3 м.д. обусловлена значительной энтальпийной дестабилизацией комплексного иона, которая превосходит вклад лиганда и центрального иона, вместе взятых (рис. 9а). В интервале состава растворителя $X(\text{EtOH}) = 0,3-0,5$ м.д. изменение энтальпии переноса лиганда определяет изменение характеристики переноса реакции.

Влияние водно-диметилсульфоксидного растворителя характеризуется невысокими значениями изменения энтальпии переноса реакции и лиганда (рис.9 б). Кроме того, наблюдается подобие характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы.

Комплексообразование с ионами Fe^{3+} . Как в водных растворах этанола, так и диметилсульфоксида (кроме $X(\text{Solv}) = 0,1$ м.д) отрицательное значение изменения энергии Гиббса переноса лиганда соответствует положительному значению характеристики переноса реакции (табл.5). Для реакций образования комплексов меди (II), серебра (I) наблюдается практически полная

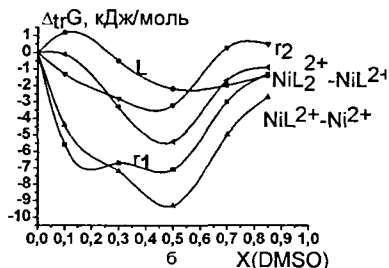
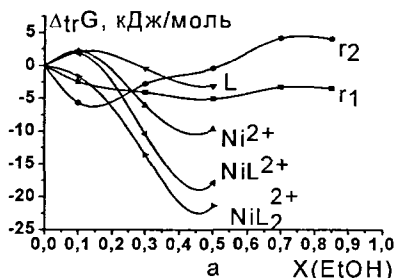


Рисунок 8. Изменение энергии Гиббса переноса реакции и реагентов комплексообразования иона никеля (II) с никотинамидом 1:1 и 1:2 из воды в водно-этанольный (а) и водно-диметилсульфоксидный (б) растворитель [$\Delta_r G^\circ(\text{Ni}^{2+})$ лит. данные].

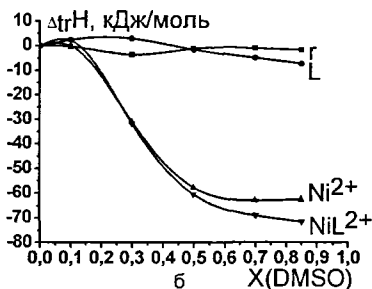
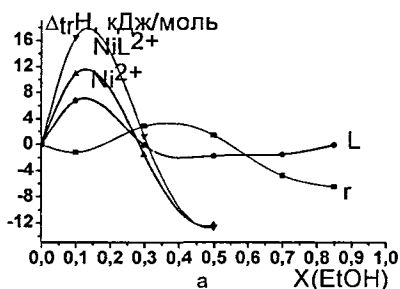


Рисунок 9. Зависимость изменения энтальпии переноса реакции и реагентов комплексообразования никель(II)-никотинамид из воды в водно-этанольный (а) и водно-диметилсульфоксидный (б) растворитель [$\Delta_r H^\circ(\text{Ni}^{2+})$ лит. данные].

компенсация величин изменения энергий Гиббса переноса центрального иона и комплексной частицы (табл. 1, 4). Особенность же системы $\text{Fe}^{3+} - \text{NicNH}_2 - \text{H}_2\text{O} - \text{DMSO}$ проявляется в том, что изменение энергии Гиббса переноса реакции и составляющая $\Delta_r G^\circ(\text{FeL}^{3+}) - \Delta_r G^\circ(\text{Fe}^{3+})$ являются значительно большими величинами (табл. 5).

Комплексообразование с ионами Fe^{3+} характеризуется доминированием изменения энтропийной характеристики в изменении энергии Гиббса переноса реакции из воды в водно-диметилсульфоксидный растворитель. Анализ вклада реагентов в изменение энтальпии переноса реакции показывает незначительный вклад изменения энтальпийной характеристики переноса лиганда в изменение характеристики переноса реакции (табл. 6). При низкой концентрации ДМСО эндотермичность переноса лиганда соответствует экзотермичности переноса реакции, при $X_{\text{EtOH}} \geq 0,5$ м.д. усиление сольватации

Таблица 5. Изменения энергии Гиббса переноса реагентов и реакции комплексообразования никотинамида с ионами железа (III) из воды в её смеси с ДМСО и этанолом [$\Delta_r G^\circ(\text{Fe}^{3+})$ лит. данные]

X(ДМСО), м. д.	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_r G^\circ \pm 0,5$	3,14	8,28	9,53	12,21
$\Delta_r G^\circ(\text{L}) \pm 0,7$	1,15	-0,49	-2,22	-1,85
$\Delta_r G^\circ(\text{FeL}^{3+} - \text{Fe}^{3+})$	4,29	7,79	7,31	10,36
X(EtOH), м.д. X _{EtOH}	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_r G^\circ \pm 0,5$	3,59	9,02	7,99	5,25
$\Delta_r G^\circ(\text{L}) \pm 0,7$	2,13	-0,40	-3,05	-
$\Delta_r G^\circ(\text{N}) \pm 0,5$	0	6,2	6,2	6,2
$\Delta_r G^\circ(\text{Fe}^{3+})$	1,30	14,4	36,7	54,0
$\Delta_r G^\circ(\text{FeL}^{3+})$	7,02	23,02	41,64	-

вклада реагентов в изменение энтальпии переноса реакции показывает незначительный вклад изменения энтальпийной характеристики переноса лиганда в изменение характеристики переноса реакции (табл. 6). При низкой концентрации ДМСО эндотермичность переноса лиганда соответствует экзотермичности переноса реакции, при $X_{\text{EtOH}} \geq 0,5$ м.д. усиление сольватации лиганда не противоречит эндотермичности переноса реакции. Для большинства областей составов растворителя вода-этанол показан преимущественный энтальпийный вклад в изменение энергии Гиббса переноса реакции. Нарастанию эндотермичности процесса образования никотинамидного комплекса железа (III) способствует уменьшение изменения энтальпии переноса лиганда и значительное увеличение изменения энтальпии переноса комплексной частицы (табл. 6).

Воздействие водно-этанольного и водно-диметилсульфоксидного растворителей на координационные равновесия Fe^{3+} - никотиновая кислота в целом способствует увеличению устойчивости комплексной частицы (табл.7). По той причине, что цвиттер-ионная форма никотиновой кислоты в значительной степени преобладает над ее нейтральной формой при любом составе водно-органического растворителя, представим вклад изменения термодинамической характеристики переноса HL^\pm в $\Delta_r G^\circ$. Полярный лиганд и центральный ион лучше гидратированы в воде, чем сольватированы в водно-этанольном растворителе. Это является основной причиной уменьшения изменения энергии Гиббса переноса реакции.

Увеличение устойчивости комплекса железа (III) с никотиновой кислотой в водно-диметилсульфоксидном растворителе определяется разными характеристиками: при $X(\text{ДМСО})=0,1 - 0,3$ м.д. – энтальпийной, при $X(\text{ДМСО})=0,5$ м.д. – энтропийной. Наблюдается уменьшение экзотермичности переноса реакции на фоне усиления десольватации лиганда (табл. 8). В изменении энергии Гиббса переноса реакции в водно-спиртовом растворителе энтропийный вклад больше энтальпийного (за исключением разбавленных

Таблица 6. Изменение энтальпии переноса реагентов и реакции образования никотинамидного комплекса железа (III) из воды в растворителе вода-этанол и вода-ДМСО

X(ДМСО), м. д.	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_i H_r^{\circ} \pm 1,1$	-8,10	1,54	5,18	1,00
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{FeL}^{3+}-\text{Fe})$	-5,68	4,50	3,55	-4,57
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{L}) \pm 0,2$	2,42	2,96	-1,63	-5,57
X(ЕтОН), м. д.	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_i H_r^{\circ} \pm 1,1$	-4,85	11,56	15,79	16,03
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{FeL}^{3+})$	2,00	12,5	18,8	16,6
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{L}) \pm 0,2$	6,81	-0,06	-1,73	-1,12
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{Fe}^{3+})$	3,96	24,00	32,86	31,51
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{N}) \pm 0,5$	0	6,80	6,80	6,80

Таблица 7. Изменение свободной энергии переноса реагентов и реакции комплексообразования Fe(III) с никотиновой кислотой из воды в растворителе вода-этанол, вода-ДМСО [$\Delta_i G^{\circ}(\text{Fe}^{3+})$ лит. данные]

X(ЕтОН), м. д.	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_i G_r^{\circ}$	-3,2	-7,71	-7,42	-4,39
$\Delta_i G^{\circ}(\text{HL}^+)$	3,04	4,16	5,89	-
$\Delta_i G^{\circ}(\text{Fe}^{3+})$	1,3	14,4	36,7	54
$\Delta_i G^{\circ}(\text{FeL}^{3+})$	7,02	23,02	41,64	-
X(ДМСО), м. д.	0,1	0,3	0,5	-
$\Delta_i G_r^{\circ}$	-6	-3,14	-4,80	-
$\Delta_i G^{\circ}(\text{HL}^+)$	3,52	4,11	7,08	-
$\Delta_i G^{\circ}(\text{FeL}^{3+}-\text{Fe}^{3+})$	-2,96	1,02	1,09	-

Таблица 8. Изменение энтальпии переноса реагентов и реакции образования комплекса железа (III) с никотиновой кислотой из воды в растворителе вода-этанол, вода-ДМСО

X(ДМСО), м. д.	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_i H_r^{\circ}$	-13	-9,34	-0,85	-
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{FeL}^{3+}-\text{Fe})$	-11,15	-2,04	5,01	-
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{HL})$	1,85	7,3	5,86	-
X(ЕтОН), м. д.	0,1	0,3	0,5	0,75
$\Delta_i H_r^{\circ}$	-14,33	3,79	11,45	10,84
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{FeHL}^{3+})$	-3,09	27,57	36,82	38,15
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{HL})$	9,24	11,28	6,57	10,71
$\Delta_i H_r^{\circ}(\text{Fe}^{3+})$	2	12,5	18,8	16,6

по этанолу растворов). Экзотермичность переноса реакции в разбавленных по этанолу растворах обеспечена десольватацией лиганда, центрального иона и сольватацией комплексной частицы (табл. 8). Далее по областям составов

водно-спиртового растворителя изменение энтальпии переноса реакции не соответствует изменению характеристики переноса никотиновой кислоты.

Итак, анализ с позиции сольватационно-термодинамического подхода не всегда объясняет экспериментальные данные по изменению термодинамических характеристик процессов образования координационных соединений. С целью анализа этой ситуации рассмотрим более детально роль растворителя в процессе комплексообразования на примере реакции Ag(I) с никотинамидом в водно-этанольном растворителе.

Глава 4. Развитие сольватационно-термодинамического подхода к описанию роли растворителя в реакциях комплексообразования

Как уже отмечалось выше, что увеличение устойчивости никотинамидного комплекса серебра (I) при переходе от воды к этанолу происходит на фоне усиления сольватации лиганда (рис.10). При этом надо понимать, что при существующем сольватационном подходе к описанию роли растворителя в реакциях комплексообразования:

- в термодинамической характеристике переноса реакции образования координационного соединения учитывается сольватационный вклад лиганда в целом, а не его реакционного центра (донорного атома);
- рассматривается изменение термодинамической характеристики переноса центрального иона в целом, а не его координационных центров, которые участвуют в комплексообразовании;
- не учитывается конкурирующее равновесие образования сольватов (гидратов) центрального иона в выражении константы устойчивости комплексной частицы;
- не принимается во внимание изменение термодинамической характеристики переноса растворителя в соотношении сольватационных вкладов реагентов.

Рассмотрим эти обстоятельства более подробно.

Учет пересольватации донорного центра лиганда. По данным литературы известно, что участие пиридинового атома азота в водородной связи в качестве акцептора протона приводит к существенному его экранированию, причем величина экранирования может служить мерой прочности водородной связи. Атомы C2 и C6 кольца (рис.11) могут являться индикаторами образования и изменения силы водородной связи, которое будет наблюдаться по мере добавления спиртового компонента к воде. Существование межмолекулярных водородных связей приводит к формированию комплексов с водородными связями. Причем процесс образования Н-комплексов является равновесным и характеризуется соответствующей константой. Учет конкурирующего равновесия - образования гидратов и сольватов (возможно смешанного типа) с участием лиганда, или процесс пересольватации гетероциклического азота представлен равновесием:

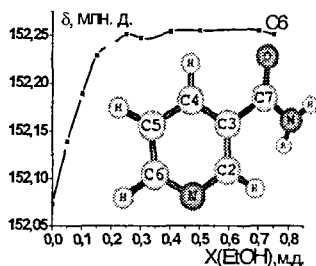
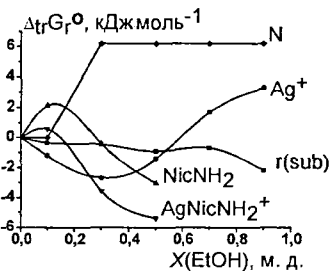


Рисунок 10. Энергии Гиббса переноса Ag^+ [лит. данные], комплексной частицы, молекулы никотинамида, донорного центра никотинамида и реакции комплексообразования ионов Ag^+ с NicNH_2 в среде вода-этанол.

Рисунок 11. Зависимость химического сдвига ядра углерода C6 от состава бинарного растворителя вода – этанол.

$\text{NicNH}_2 \dots \text{H}_2\text{O} + \text{EtOH} \leftrightarrow \text{NicNH}_2 \dots \text{EtOH} + \text{H}_2\text{O}$ (3)
Константу процесса (3) выражаем уравнением (4):

$$K_{rsv} = \frac{[\text{NicNH}_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{NicNH}_2(\text{H}_2\text{O})][\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}]} \quad (4)$$

Константа пересольватации донорного центра рассчитана по методу Бенези-Гильдебранда для спектроскопии ЯМР. Ее величина составила $\text{p}K_{rsv} = 1,08 \pm 0,01$. В термодинамических характеристиках переноса это не что иное, как изменение энергии Гиббса переноса донорного центра никотинамида из воды в водно-этанольный растворитель.

$$\Delta \text{tr}G^\circ(N) = \Delta G_s^\circ(N) - \Delta G_w^\circ(N) \quad (5)$$

Зависимость изменения энергии Гиббса переноса всей молекулы никотинамида $\Delta_{tr}G(\text{NicNH}_2)$ и изменения энергии Гиббса переноса только ее донорного центра $\Delta_{tr}G(N)$ от состава водно-этанольного растворителя приведены на рис.10. Изменение энергии Гиббса переноса донорного центра никотинамида имеет эндогенный характер. Значит, стабилизация всей молекулы никотинамида при повышении концентрации этанола происходит не за счет сольватации гетероциклического азота. В результате он остается более «открытым» в сольватационном отношении, поэтому «доступен» для координации ионами d -металлов. В свою очередь, карбамидная группа проявляет большую склонность к образованию водородных связей с растворителем, поэтому проявление донорных свойств по отношению к центральному иону выражено слабо или отсутствует совсем. Будучи значительно сольватированной (подтверждается данными ЯМР и ИК-спектроскопии), вероятно, именно она обеспечивает высокую растворимость никотинамида и его гидротропные свойства.

Методом ^{13}C ЯМР получено изменение энтальпии пересольватации гетероатома азота никотинамида в водно-этанольном растворителе при различных температурах. Константы равновесия рассчитаны по методу

Бенези-Гильдебранда. Изменение энтальпии пересольватации донорного центра никотинамида получены по уравнению изобары Вант-Гоффа ($\Delta H_{\text{рsv}} = 6,8 \pm 1,0$ кДж/моль). С учетом границы пересольватации изменения термодинамических характеристик пересольватации донорного центра приведены на рис. 12. Очевиден доминирующий вклад энтальпийной характеристики переноса в изменении энергии Гиббса сольватации пиридинового азота.

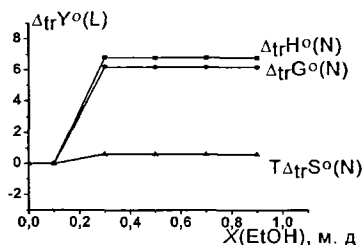
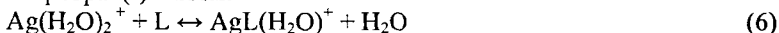


Рисунок 12. Изменения термодинамических характеристик переноса донорного центра никотинамида из воды в водно-этанольный растворитель.

Учет равновесной концентрации молекул координирующего растворителя в выражении константы устойчивости комплексного иона.

Рассматривая координационное равновесие, как реакцию замещения молекулы растворителя во внутренней координационной сфере центрального иона на лиганд, например, для реакции образования никотинамидного комплекса серебра (I) имеем:



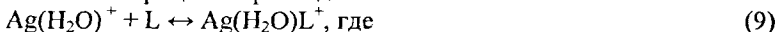
Запишем константу процесса замещения (substitution) β_{sub}

$$\beta_{\text{sub}} = \frac{[\text{AgL}(\text{H}_2\text{O})^+][\text{H}_2\text{O}]}{[\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})_2^+][\text{L}]} \quad (7)$$

После преобразований получено

$$\beta_{\text{sub}} = \frac{\beta_1 [\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})^+][\text{L}][[\text{H}_2\text{O}]]}{\beta_2 [\text{Ag}(\text{H}_2\text{O})^+][[\text{H}_2\text{O}]] [\text{L}]} = \frac{\beta_1}{\beta_2}, \quad (8)$$

где β_1 – константа процесса присоединения



β_2 – ступенчатая константа образования аквакомплекса серебра (I)



Метод ЯМР также оказался чувствительным к изменению сольватного состояния Ag^+ при последовательном добавлении органического растворителя (этанола) к воде. Для решения этой задачи использован резонанс ядер молекул растворителя (лиганда). Времена спин-решеточной релаксации ядер водорода были измерены методом “инверсия-восстановление”. Установлена граница (концентрация водно-органического растворителя) пересольватации центрального иона. Предполагается, что до $X(\text{EtOH}) = 0,5$ м.д. ион серебра (I) преимущественно гидратирован, а при $X(\text{EtOH}) > 0,5$ м.д. во внутренней координационной сфере иона серебра (I) присутствует молекула (или молекулы) этанола.

В соответствии с границей пересольватации иона серебра в водно-этанольном растворителе значение $\lg \beta_{\text{sub}}$ до концентрации $X(\text{EtOH}) < 0,5$ м.д. рассчитано из условия образования аквакомплексов серебра (I). Соответствующая этой константе величина $\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}}(\text{sub})$ серебра (I) с никотинамидом определена также для реакции замещения молекулы растворителя на молекулу лиганда в первой координационной сфере центрального иона. Она несущественно отличается от $\Delta_{\text{tr}}G_{\text{r}}$ по причине низкой устойчивости аквакомплексов серебра (I) (рис. 10).

Учет вклада термодинамической характеристики переноса растворителя в соотношении сольватационных вкладов реагентов

Растворитель – это участник химической реакции. Рассматривая равновесия комплексообразования с позиции замещения молекулы растворителя на молекулу лиганда в координационной сфере металла, в случае без учета зарядов, для монодентатного лиганда имеем



где n – сольватное число металла.

Необходимо учитывать также факт образования комплексов водородной связи растворителя (H_2O или S) донорным центром – гетероциклическим азотом (уравнение 12)

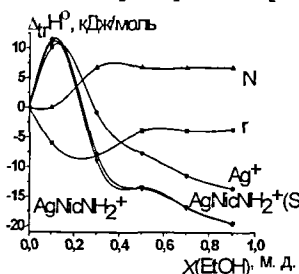
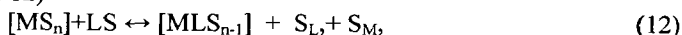


Рисунок 13. Изменения энтальпии переноса донорного центра лиганда (N), центрального иона (Ag^+ , лит. данные), комплексной частицы (AgNicNH_2^+), комплексной частицы с учетом характеристики переноса растворителя ($\text{AgNicNH}_2^+(\text{S})$), реакции образования никотинамидного комплекса из воды в водно-этанольном растворителе (r).

На основании полученных экспериментальных данных и зная тепловые эффекты смешения воды и этанола с водно-этанольными растворителями в широкой области составов, имеется возможность учета энтальпийной характеристики переноса растворителя на примере системы *никотинамид – серебро(I) – водно-этанольный растворитель*. Характеристика переноса комплексной частицы $\text{AgNicNH}_2^+(\text{S})$, рассчитанная с учетом изменения энтальпии переноса растворителя существенно не отличается от соответствующей величины без учета вклада растворителя (рис. 13).

Глава 5. Основные закономерности и особенности влияния сольватации реагентов на термодинамические характеристики комплексообразования с участием производных пиридина

Для рассмотрения причин изменения устойчивости комплексных соединений в водно-органических растворителях следует учитывать положения, приведенные на стр.17. На настоящем этапе решение этой комплексной задачи не представляется возможным. Поэтому оценим вклад изменения энергии Гиббса переноса донорного лиганда в термодинамическую характеристику переноса реакции (как процесса замещения) и вклад характеристики переноса растворителя, как полноправного участника химического процесса.

а. Рассмотрим вклад величины изменения термодинамической характеристики переноса донорного центра лиганда. На примере никотинамида показан случай, когда термодинамическая характеристика сольватации всей молекулы лиганда не отражает сольватации ее донорного центра.

Учет изменения сольватации донорного центра лиганда позволяет провести более детальный анализ причин смещения координационного равновесия под влиянием водно-этанольного растворителя. Показано, что процессу образования никотинамидного комплекса серебра в водно-этанольном растворителе способствует десольватация гетероциклического азота (табл. 9), несмотря на общее усиление сольватации лиганда в целом. Также иные причины получены для реакции замещения молекулы растворителя на лиганд в координационной сфере иона меди (II). Ослабление сольватации реакционного центра лиганда определяет увеличение устойчивости комплекса меди (II) с никотинамидом. Аналогичная ситуация распространяется на мононикотинамидный комплекс никеля (II). Изменение энергии Гиббса переноса донорного центра соответствует изменению таковой для реакции образования бис-комплекса Ni^{2+} лишь в ограниченной области составов водно-этанольного растворителя.

Но при комплексообразовании с ионами железа (III) (табл. 9) ослабление сольватации донорного центра лиганда не увеличивает устойчивости комплексного иона $FeNiC_5H_4N_2^{3+}$ в водно-этанольном растворителе по сравнению с водой. Но в этом случае реакция образования никотинамидного комплекса железа (III) показана как процесс присоединения лиганда, а не замещения молекулы растворителя на лиганд.

Комплексообразование производных пиридина с ионами *d*-металлов характеризуется в основном:

1. невысокими значениями изменения энергии Гиббса переноса реакции;
2. слабым влиянием природы и состава водно-органического растворителя на сольватацию лигандов;
3. соответствием характеристики переноса лиганда (донорного центра лиганда) и реакции;

4. сильной взаимозависимостью изменения характеристики переноса центрального иона и комплексной частицы.

в. Учет вклада величины изменения энтальпийной характеристики переноса лиганда (донорного центра лиганда).

При комплексообразовании никотинамида с ионами меди (II) (табл. 3) наблюдается небольшое увеличение экзотермичности переноса реакции на фоне эндотермического эффекта переноса гетероциклического азота. Показана корреляция изменения как энтальпийных, так и энтропийных характеристик переноса Cu^{2+} и комплексной частицы. Комплексообразование никотинамида с ионами серебра (I) в водно-этанольном растворителе отмечено невысокой экзотермичностью переноса реакции, сильной корреляцией характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы, уменьшением силы водородного связывания гетероциклического азота с молекулами растворителя при добавлении этанола к воде (рис. 13). Эндотермичность переноса реакционного центра никотинамида соответствует экзотермичности переноса реакции образования никотинамидного комплекса никеля (II) при высокой концентрации этанола ($X(\text{EtOH}) \geq 0,7$ м.д.). Наблюдается высокая взаимозависимость величин изменения энтальпии переноса иона никеля и его комплекса.

Комплексообразование никотинамида с ионами Fe^{3+} имеет ряд особенностей. Во-первых, более значительное влияние водно-этанольного растворителя на изменение энтальпии переноса реакции. Во-вторых, включение в анализ сольватационных вкладов изменение энтальпии переноса гетероциклического азота, вместо характеристики переноса всей молекулы лиганда, не объясняет эндотермического эффекта изменения энтальпии переноса реакции ослаблением сольватации ни лиганда, ни центрального иона (табл. 6). Но соответствие характеристик $\Delta_r H^\circ(\text{FeNicNH}_2^{3+})$ и $\Delta_r H^\circ(\text{Fe}^{3+})$ наблюдается и для этой системы. Экспериментальные данные для пиридина и других его производных приведены в табл. 10.

с. Учет вклада изменения энтальпии переноса растворителя в соотношении сольватационных вкладов реагентов для комплексообразования никотинамида с ионами серебра (I) (рис. 13) не вносят заметных изменений в соотношение вкладов реагентов в изменение термодинамической характеристики переноса реакции из воды в водно-этанольный растворитель.

д. Конкурирующее равновесие образования сольватов (гидратов) центрального иона в выражении константы устойчивости комплексной частицы рассмотрено для реакции образования никотинамидного комплекса серебра. Из данных рис. 10 видно, что изменения характеристик переноса для реакции образования никотинамидного комплекса серебра $\Delta_r G^\circ$ и $\Delta_r G^\circ(\text{sub})$, рассчитанные по формулам (5-6), имеют невысокие значения и различаются незначительно по причине низкой устойчивости аквакомплексов серебра (I). Для координационного равновесия медь (II) – никотинамид – водно-этанольный растворитель изменения энергии Гиббса переноса реак-

ции замещения имеют отрицательные значения и существенно отличается от характеристики переноса реакции присоединения.

Таблица 9. Изменения энергии Гиббса переноса реакции (реакции замещения r^*), лиганда (донорного центра лиганда $NicNH_2^*$, кДж/моль) и коэффициенты корреляции характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы

Реакция	Компонент растворителя	Соответствие $\Delta_t G^\circ(L)$ и $\Delta_t G^\circ r$	R
$Ag^- + NicNH_2$	этанол	$\Delta_t G^\circ r \leq 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) < 0$, кроме $X(EtOH)=0,1$ м.д.	0,63664
$Ag^+ + NicNH_2^*$	этанол	$\Delta_t G^\circ r^* \leq 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2^*) > 0$.	0,63664
$Cu^{2+} + NicNH_2$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) < 0$, кроме X_E .	0,97904
$Cu^{2+} + NicNH_2^*$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$, кроме $X(EtOH)=0,9$ м.д.	0,97904
$Cu^{3+} + NicNH_2^*$	этанол	$\Delta_t G^\circ r^* < 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2^*) > 0$.	0,97904
$Cu^{2+} + Nic^-$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(Nic^-) > 0$	0,8770
$Ni^{2+} + NicNH_2$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) > 0$ только при $X(EtOH)=0,1$ м.д.	0,9953
$Ni^{2+} + NicNH_2^*$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2^*) > 0$	0,9953
$NiNicNH_2^{2+} + NicNH_2$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$ при $X(EtOH) \leq 0,5$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) > 0$ только при $X(EtOH)=0,1$ м.д.	0,9890
$NiNicNH_2^{2-} + NicNH_2^*$	этанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$ при $X(EtOH) \leq 0,5$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2^*) > 0$	0,9890
$Ag^- + NicNH_2$	ДМСО	$\Delta_t G^\circ r > 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) < 0$	0,9969
$Cu^{2+} + NicNH_2$	ДМСО	$\Delta_t G^\circ r < 0$ при $X(ДМСО) \geq 0,5$ м.д., $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) < 0$ (кроме $X(ДМСО)=0,1$ м.д.)	0,9985
$Cu^{2+} + Nic^-$	ДМСО	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(Nic^-) > 0$	0,6403
$Ni^{2+} + NicNH_2$	ДМСО	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) > 0$	-
$NiNicNH_2^{2+} + NicNH_2$	ДМСО	$\Delta_t G^\circ r < 0$ при $X(ДМСО) \leq 0,5$	-
$Fe^{3+} + NicNH_2$	ДМСО	$\Delta_t G^\circ r > 0$, $\Delta_t G^\circ(NicNH_2) < 0$ (кроме $X(ДМСО)=0,1$ м.д.)	-
$Ni^{2+} + diPy^I$	диоксан	$\Delta_t G^\circ r > 0$, $\Delta_t G^\circ(diPy) < 0$	-
$Ni^{2+} + diPy^I$	ацетонитрил	$\Delta_t G^\circ r > 0$, $\Delta_t G^\circ(diPy) < 0$	-
$Ni^{2+} + diPy^I$	метанол	$\Delta_t G^\circ r < 0$, $\Delta_t G^\circ(diPy) < 0$	-

⁴ Литературные данные

Таблица 10. Изменения энтальпии переноса реакции, лиганда (кДж/моль) [лит. данные] и коэффициенты корреляции характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы

Реакция	$\Delta_t Y^\circ$	Растворитель	Соответствие $\Delta_t Y^\circ(L)$ и ΔY_{tr}°	R
$Ag^+ + Py$	$\Delta_t H^\circ$	ацетонитрил- ДМСО	$\Delta_t H^\circ r < 0, \Delta_t H^\circ(Py) \sim 0$	0,99711
$AgPy^+ + Py$	$\Delta_t H^\circ$	ацетонитрил- ДМСО	$\Delta_t H^\circ r \sim 0$ ($X_{EtOH} \leq 0,6$ м.д.), далее $\Delta_t H^\circ r > 0$	0,99851
$Ag^+ + diPy$	$\Delta_t H^\circ$	вода-ацетон	$\Delta_t H^\circ r \sim 0, \Delta_t H^\circ(Py) > 0$	0,99576
$AgdiPy^+ + diPy$	$\Delta_t H^\circ$	вода-ацетон	$\Delta_t H^\circ r > 0, \Delta_t H^\circ(Py) > 0$	0,76317
$Ni^{2+} + Py$	$\Delta_t H^\circ$	вода-диоксан	$\Delta_t H^\circ r \leq 0, \Delta_t H^\circ(Py) \geq 0$	0,99847
$Ni^{2+} + diPy$	$\Delta_t H^\circ$	вода-диоксан	$\Delta_t H^\circ r \sim 0, \Delta_t H^\circ(diPy) \sim 0$	0,99840
$Ni^{2+} + diPy$	$\Delta_t S^\circ$	вода-диоксан	$\Delta_t S^\circ r \sim 0, \Delta_t S^\circ(diPy) > 0$	нет $\Delta_t G^\circ(Ni)$
$Ni^{2+} + diPy$	$\Delta_t H^\circ$	вода-ацетонитрил	$\Delta_t H^\circ r \geq 0, \Delta_t H^\circ(diPy) < 0$	нет $\Delta_t H^\circ(Ni)$
$Ni^{2+} + diPy$	$\Delta_t H^\circ$	вода-метанол	$\Delta_t H^\circ r \sim 0, \Delta_t H^\circ(diPy) \geq 0$	0,99702
$Ni^{2+} + diPy$	$\Delta_t S^\circ$	вода-метанол	$\Delta_t S^\circ r \geq 0, \Delta_t S^\circ(diPy) > 0$	нет $\Delta_t G^\circ(Ni)$
$Ni^{2+} + Im$	$\Delta_t H^\circ$	вода-метанол	$\Delta_t H^\circ r = f \Delta_t H^\circ(Im)$	-
$Ni^{2+} + Im$	$\Delta_t H^\circ$	вода-этанол	$\Delta_t H^\circ r \sim 0, \Delta_t H^\circ(Im) \sim 0$	-
$Ni^{2+} + Im$	$\Delta_t H^\circ$	вода-пропанол	$\Delta_t H^\circ r \leq 0$ при $X(PrOH) \leq 0,2$ $\Delta_t H^\circ r \geq 0$ при $X(PrOH) \geq 0,2$; $\Delta_t H^\circ(Im) \sim 0$	-

По результатам термохимического исследования и анализа координационных равновесий ионов d-металлов с производными пиридина установлено в основном

1. незначительное влияние природы и состава растворителя на изменение энтальпии переноса реакции;
2. слабое влияние растворителя на сольватацию лигандов;
3. высокая корреляция изменения энтальпии переноса центрального иона и комплексной частицы.
4. соответствие энтальпийных характеристик переноса лиганда и реакции.

Глава 6. Возможности сольватационно-термодинамического подхода в создании научных основ изучения и прогнозирования транспортных свойств лекарственных веществ

В обзоре литературы показаны физико-химические основы современного рационального драгдизайна и роль термодинамики в исследовании биохимических процессов. В рамках термодинамического подхода описание процессов распределения рассматриваемых соединений в системе гидрофобная среда (гексан) – гидрофильная среда (H_2O-S , где $S-EtOH$, ДМСО) может быть представлено в виде уравнений (13-15):

$$\Delta_p G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S} \rightarrow \text{Hex}) = \Delta G^\circ(\text{Hex}) - \Delta G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S}) \quad (13)$$

$$\Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hex}) = \Delta G^\circ(\text{Hex}) - \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O}) \quad (14)$$

$$\Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{S}) = \Delta G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S}) - \Delta G^\circ(\text{H}_2\text{O}) \quad (15)$$

Из уравнения (14) выражаем изменение энергии Гиббса никотинамида в гидрофобной среде: $\Delta G^\circ(\text{Hex}) = \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hex}) + \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O})$ (16)

Из выражения (15) получаем изменение энергии Гиббса гидрофильной среде: $\Delta G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S}) = \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{S}) + \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O})$ (17)

Подставляем (16) и (17) в уравнение (13):

$$\Delta_p G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S} \rightarrow \text{Hex}) = \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hex}) + \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O}) - \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{S}) - \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O}) = \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hex}) - \Delta_{\text{tr}} G^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{S}).$$

$$\Delta_p G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S} \rightarrow \text{Hex}) = \Delta_{\text{tr}} G_L^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hex}) - \Delta_{\text{tr}} G_L^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{S}), \quad (18)$$

где $\Delta_p G^\circ(\text{H}_2\text{O}-\text{S} \rightarrow \text{Hex})$ – изменение энергии Гиббса процесса распределения NicNH_2 между водно-органическим растворителем и гексаном; $\Delta_{\text{tr}} G_L^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hex})$ и $\Delta_{\text{tr}} G_L^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O}-\text{S})$ – изменение энергии Гиббса переноса лиганда из воды в слой неполярной фазы и водно-органический растворитель соответственно.

После преобразований получаем уравнение 18, представляющее фундаментальную и практическую значимость. В основу его положены равновесные процессы распределения вещества между несмешивающимися фазами. В качестве модели гидрофобного компонента мембраны использован органический растворитель – гексан. Первое слагаемое является постоянной величиной в рамках данной модели мембраны или реальной клеточной. Второе слагаемое – представляет собой легко изменяемую величину при варьировании состава среды (в данном случае водно-этанольной и водно-диметилсульфоксидной). Главный фактор, который учитывает это уравнение – особенности сольватации соединения (лекарственного препарата). Причем, чем меньше сольватирован никотинамид, тем, несомненно, оптимальнее условия переноса из водно-спиртового (водно-диметилсульфоксидного) растворителя в гексан или из гидрофильной среды в липофильную. Наиболее благоприятные условия для переноса никотинамида из полярной среды в неполярную наблюдаются при $X(\text{EtOH}(\text{ДМСО})) = 0,1$ м.д. Таким образом, имеется возможность направленного корректирования процесса проникновения веществ через биологические барьеры под действием растворителя. Замена органического растворителя (этанола, ДМСО) на какой-либо мембранотропный лекарственный препарат, с дополнительно направленной терапевтической функцией, может быть важным принципом при создании лекарственных средств комплексного действия. Предполагается, что результаты данной работы будут полезны при дальнейших исследованиях фармакологического вопроса применения системы никотинамид – серебро (I) – водно-органический растворитель; могут быть использованы при создании *трансдермальных терапевтических систем (ТТС)*.

ОСНОВНЫЕ ИТОГИ РАБОТЫ

1. По результатам ^{13}C ЯМР спектроскопии и термодинамического (потенциометрического, калориметрического и межфазного распределения) исследования показано существенное отличие в изменениях энергии Гиббса переноса всей молекулы никотинамида и его донорного центра (пиридинового азота) по различным областям составов водно-этанольного водно-диметилсульфоксидного растворителя.
2. Выявлено, что эндотермичность переноса гетероциклического азота (по данным температурной зависимости химических сдвигов ^{13}C ЯМР) не определяет изменения энтальпии переноса всей молекулы никотинамида из воды в растворитель вода-этанол, полученной калориметрическим методом.
3. Впервые величина изменения энергии Гиббса переноса никотиновой кислоты разделена по вкладам цвиттер-ионной и нейтральной форм. Установлено, что молекулярная форма – стабилизирована, а полярная частица дестабилизирована в водно-органическом растворителе.
4. Показано, что анализ сольватационных вкладов реагентов в изменение термодинамической характеристики переноса реакции с позиции сольватационно-термодинамического подхода не всегда объясняет данные по изменению энергии Гиббса и энтальпии процессов образования координационных соединений с участием никотинамида.
5. Расширены прогностические функции сольватационно-термодинамического подхода:
 - Выделен сольватационный вклад донорного центра лиганда в термодинамической характеристике переноса реакции образования координационного соединения. Показано, что процессу образования никотинамидного комплекса серебра (I) в водно-этанольном растворителе способствует десольватация гетероциклического азота. Эндотермичность переноса донорного центра никотинамида соответствует экзотермичности переноса реакции образования комплексов серебра (I) с никотинамидом в водно-этанольном растворителе.
 - Координационное взаимодействие рассмотрено как конкурирующее равновесие образования сольватов (гидратов) центрального иона (Ag^+ и Cu^{2+}) в выражении константы устойчивости никотинамидного комплекса. Отмечена незначительная разница в значениях констант процессов замещения и присоединения для реакции образования никотинамидного комплекса серебра (I) и существенное отличие – для комплекса меди (II).
 - Представлено изменение термодинамической характеристики переноса растворителя, как полноправного участника координационного равновесия, в соотношении сольватационных вкладов реагентов. Выявлен несущественный вклад изменения энтальпийной характеристики переноса растворителя для реакции образования никотинамидного комплекса серебра (I) в водном этаноле.

6. Получены закономерности в изменении термодинамических характеристик ионов *d*-металлов с производными пиридина:

- в основном незначительное влияние состава и природы водно-органических растворителей на устойчивость координационных соединений, связанное с компенсационным характером вкладов лиганда и ионной составляющей;
- высокая корреляция величин изменения термодинамических характеристик переноса центрального иона и комплексной частицы в реакциях образования комплексов ионов *d*-металлов с производными пиридина в водно-органических растворителях;
- соответствие термодинамической характеристики переноса лиганда (или донорного центра) и характеристики переноса реакции;
- отсутствие явно выраженных преобладающих сольватационных вкладов реагентов в изменение энтальпии переноса реакции.

7. Отмечены особенности комплексообразования Fe^{3+} с никотинамидом в водно-этанольном растворителе: ослабление сольватации донорного центра лиганда и увеличение эндотермичности его переноса не способствуют увеличению устойчивости комплексной частицы и экзотермичности переноса реакции, соответственно, из воды в водно-этанольный растворитель.

8. Представлены возможности сольватационно-термодинамического подхода в решении практических задач: величина изменения энергии Гиббса переноса вещества из гидрофильной среды в липофильную может служить критерием направленного регулирования транспортных свойств лекарственных веществ.

Основное содержание диссертации отражено в следующих публикациях автора:

1. Душина С.В. Влияние растворителя на устойчивость координационных соединений витаминов группы В / Душина С.В., Шарнин В.А. // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. - 2013. - Т. 56. - Вып.1.– С.3 – 13.

2. Душина С.В. Новые возможности сольватационно-термодинамического подхода для описания роли растворителя в реакциях комплексообразования / Душина С.В., Шарнин В.А., Александровский В.В. // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. - 2012. - Т. 55. - Вып.11 - С.3 – 13.

3. Sharnin V.A. Potentiometric and calorimetric study on stability of nicotinamide complexes of silver(I) and copper(II) in aqueous ethanol and dimethylsulfoxide / Valentin A. Sharnin, Svetlana V. Dushina, Maxim A. Zevakin, Alexandra S. Guschina // InorganicaChimicaActa. - 2009. - V. 362. P. 437 - 442.

4. Sharnin V.A. Stability of Nicotinamide-*H*-Complexes with Water and Ethanol in Mixed Solvents by ^{13}C NMR probing / Valentin A. Sharnin, Viktor V. Aleksandriysky, Svetlana V. Dushina, George A. Gamov // Magnetic Resonance in Chemistry. – 2013. –V. 51. P. 193 -198. DOI 10.1002/mrc.3934.

5. Gamov, G. Complexation of nickel(II) ion with B3 vitamin in aqueous dimethyl sulfoxide / G. Gamov, S. Dushina, V. Sharnin, M. Zavalishin // *Centr. Europ. J. Chem.* – 2013. – DOI: 10.2478/s11532-013-0325-

6. Dushina S.V. Thermodynamics of acid-base equilibrium and complex formation in solutions of heterocyclic vitamins / Svetlana V. Dushina, Valentin A. Sharnin, Natalia N. Kuranova // *Drugs of the Future.* – 2007. – V.32. – P. 88 – 89.

7. Zevakin M.A. Thermodynamic characteristics of reagents and reaction of Ag^+ - nicotinamide complex formation in water-ethanol media / Maxim A. Zevakin, Konstantin V. Grazhdan, Svetlana V. Dushina, Valentin A. Sharnin // *Journal of Molecular Liquids.* – 2007. – T. 131-132. – С. 163-167.

8. Zevakin M.A. Solvation-thermodynamic approach as a tool for study of transport and pharmacological properties of the silver (I) – nicotinamide – water-organic solvent system / Maxim A. Zevakin, Konstantin V. Grazhdan, Svetlana V. Dushina, Valentin A. Sharnin // *Drugs of the Future.* – 2007. – V.32. – P. 87 – 88.

9. Гамов Г. А. Особенности сольватации никотинамида в водно-этанольном растворителе / С. В. Душина, В. В. Александрийский, В. А. Шарнин, О. И. Койфман // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* – 2012. – № 3 – С. 510 – 517.

10. Гамов Г.А. Сольватное состояние никотинамида в системе вода-диметилсульфоксид / Душина С.В., Александрийский В.В., Шарнин В.А., Койфман О.И. // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* – 2013. – № 5 – С. 1183 – 1190.

11. Гамов Г.А. Сольватация реагентов в координационном равновесии Ag(I) -никотинамид в водно-этанольных растворах по данным ЯМР / С.В. Душина, В.В. Александрийский, В.А. Шарнин // *Журнал физической химии.* – 2013. – №3. – С. 438 – 442.

12. Гамов Г.А. Влияние ионной силы на термодинамические характеристики комплексообразования Fe (III) с никотинамидом в смесях вода-этанол и вода-диметилсульфоксид / К.В. Граждан, М.А. Гаврилова, С.В. Душина, В.А. Шарнин, А. Бараньски // *Журнал физической химии.* – 2013. – №6. – С. 989 – 994.

13. Курышева А.С. Термохимическое исследование кислотно-основных равновесий в водном растворе никотиновой кислоты / А.С. Курышева, С.В. Душина, В.А. Шарнин // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология.* – 2002. – №6. – С.18– 21.

14. Зевакин М.А. Комплексообразование никотинамида с ионами Ag^+ в водно-органических растворителях / М.А.Зевакин, К.В. Граждан, С.В. Душина, В.А. Шарнин // *Журнал неорганической химии.* – 2006. – Т.51. – №3. – С.543-547.

15. Зевакин М.А. Энергия Гиббса переноса реагентов и реакции образования никотинамидного комплекса серебра (I) из воды в водно-этанольную среду / М.А. Зевакин, К.В. Граждан, С.В. Душина, В.А. Шарнин // *Журнал физической химии.* – 2006. – Т.80. – №8. – С.1445-1448.

16. Зевакин М.А. Влияние состава растворителя вода-ДМСО на энтальпии комплексообразования ионов Ag^+ никотинамидом / М.А. Зевакин, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. - 2006. - Т. 49. - Вып.4. - С. 17-20.

17. Куранова Н.Н. Константы кислотно-основных равновесий и комплексообразования в водно-этанольных растворах никотиновой кислоты / Н.Н. Куранова, К.В. Граждан, С.В. Душина, В.А. Шарнин, В.В. Черников // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. - 2006. - Т. 49. - № 12. - С. 37-39.

18. Куранова Н.Н. Влияние водно-этанольного растворителя на комплексообразование и протолитические равновесия в растворах никотиновой кислоты / Н.Н. Куранова, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал неорганической химии. - 2008. - Т. 53. - № 12. - С. 2076-2080.

19. Граждан К.В. Изменение устойчивости никотинамидных комплексов железа (III) в водно-этанольном растворителе / К.В. Граждан, Н.Н. Куранова, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. - 2008. - Т. 51. - № 6. - С. 30-32.

20. Граждан К.В. Термохимия координации никотинамида железом (III) и протонирования лиганда в водно-этанольных смесях / К.В. Граждан, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал физической химии. - 2009. - Т. 83. - № 10. - С. 1918-1921.

21. Граждан К.В. Комплексообразование железа (III) с никотинамидом в водных растворах диметилсульфоксида / К.В. Граждан, Г.А. Гамов, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Координационная химия. - 2009. - Т. 35. - № 12. - С. 925-928.

22. Граждан К.В. Коэффициенты межфазного распределения и энергии Гиббса переноса никотиновой кислоты из воды в водные растворы этанола и диметилсульфоксида / К.В. Граждан, Г.А. Гамов, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал физической химии. - 2012. - Т. 86. - № 11. - С. 1802-1805.

23. Граждан К.В. Термохимия протолитических равновесий никотинамида в водно-диметилсульфоксидных смесях / К.В. Граждан, Г.А. Гамов, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал физической химии. - 2012. - Т. 86. - №4. - С. 777-779.

24. Граждан К.В. Энтальпии переноса перхлората железа(III) и иона Fe^{3+} из воды в водно-этанольные растворители / К.В. Граждан, С.В. Душина, В.А. Шарнин, А.А. Екимовская, Н.В. Аралкина // Журнал физической химии. - 2013. - Т.87. - № 11. - С. 1846 - 1849.

25. Зевакин М.А. Термохимия комплексообразования серебра(I) с никотинамидом в водно-этанольных растворителях / М.А. Зевакин, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал физической химии. - 2010. - Т.84. - №5. - С.838-842.

26. Куранова Н.Н. Термодинамика протолитических равновесий никотиновой кислоты в водно-этанольных растворах / Н.Н. Куранова, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал физической химии. - 2010. - Т.84. - №5. - С.792-795.

27. Васильев В.П. Ступенчатая диссоциация 1-амино-3(Н-глицин) пропилен-1,1-дифосфоновой кислоты в водном растворе / В.П. Васильев,

Л.А.Кочергина, С.В. Душина // Журнал физической химии. - 1998. - Т.72. - №5. - С.833-836.

28. Васильев В.П. Протолитические равновесия в водном растворе 1-амино-3-(N-глицин) пропилиден-1,1-дифосфоновой кислоты / В.П. Васильев, Л.А. Кочергина, С.В. Душина // Журнал физической химии. - 1996. - Т.70. - № 9. - С.1604-1607.

29. Душина С.В. Температурная зависимость термодинамических характеристик ступенчатой диссоциации 1-амино-3-(N-глицин)пропилиден-1,1-дифосфоновой кислоты // Журнал физической химии. - 2002. - Т. 76. - № 8. - С. 1383 - 1386.

30. Гамов Г.А. Константы устойчивости комплексов Ni(II)-никотинамид водно-этанольных растворах / Г.А. Гамов, С.В. Душина, В.А. Шарнин // Журнал физической химии. - 2014. - Т. 88. - № 5. - С. 787 -790.

Автор считает своим приятным долгом выразить искреннюю признательность и благодарность:

- Научному консультанту д.х.н., проф. Шарнину Валентину Аркадьевичу – за неоценимую помощь в формировании научной концепции, консультационную и организационную помощь на протяжении всех этапов выполнения диссертационной работы;

- д.х.н., в.п.с. Александрійскому Виктору Вениаминовичу – за действенную помощь в проведении и организации ЯМР-эксперимента;

- д.х.н., проф. Козловскому Евгению Викторовичу – за ценные и доброжелательные советы и консультации, за разработку пакетов программ PHMETR и RRSU;

- к.х.н., ст. преп. Курышевой Александре Сергеевне,

- н.с. Курановой Наталии Николаевне,

- к.х.н. Зевакину Максиму Александровичу,

- к.х.н., ст. преп. Граждану Константину Владимировичу,

- к.х.н., н.с. Гамову Георгию Александровичу

за добросовестное и творческое выполнение экспериментальной части диссертационной работы;

- **к.х.н., доц. Черникову Виктору Владимировичу** – за квалифицированную помощь в проведении работ по сборке прецизионного ампульного калориметра с изотермической оболочкой;

- **учебному мастеру Коробову Вячеславу Алексеевичу** – за многолетнюю помощь в подготовке и ремонте электротехнического оборудования потенциометрической и калориметрической установок;

- **учебному мастеру Арефьеву Сергею Владимировичу** – за изготовление уникального узла - калориметрической бомбы и серию работ по ремонту термохимического оборудования;

- **зав. лаб. Клиновой Светлане Алексеевне** – за своевременное, качественное и быстрое решение вопросов материально-технического обеспечения.

Подписано в печать 03.07.2014. Формат 60х84 1/16. Бумага писчая.
Усл.печ.л. 1,86. Уч.-изд.л. 2,06. Тираж 100 экз. Заказ 3648

ФГБОУ ВПО Ивановский государственный
химико-технологический университет

Отпечатано на полиграфическом оборудовании
кафедры экономики и финансов ФГБОУ ВПО «ИГХТУ»
153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 7