

На правах рукописи



ШИПИЛОВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВИТАМИНОВ

ГРУППЫ В

02.00.04 – физическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2018

Работа выполнена на кафедре химии твердого тела
Национального исследовательского Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского

Научный руководитель: **Князев Александр Владимирович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мельникова Нина Борисовна**
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой
фармацевтической химии и
фармакогнозии Приволжского
исследовательского медицинского
университета

Бубнов Михаил Павлович
доктор химических наук, ведущий
научный сотрудник лаборатории химии
элементоорганических соединений
Института металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Нижегородский
государственный технический
университет им. Р.Е. Алексеева»

Защита состоится « 5 » июня 2018 г. в 10:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.166.08 по химическим наукам при
Национальном исследовательском Нижегородском государственном
университете им. Н.И. Лобачевского по адресу 603950, г. Н. Новгород, пр.
Гагарина, 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке
Национального исследовательского Нижегородского государственного
университета им. Н.И. Лобачевского и на сайте <https://diss.unn.ru/812>

Автореферат разослан « ____ » апреля 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.



Буланов Е.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Витамины – одни из наиболее важных представителей биологически активных веществ. Большинство витаминов участвуют в биохимических реакциях в качестве коферментов или их предшественников. Они входят в состав большинства современных лекарственных средств, так как снижают последствия их пагубного влияния. Производство функциональных продуктов питания также не обходится без витаминов. В качестве самостоятельного сегмента рынка выступают биологически активные добавки (БАД). Все большее применение витамины находят в косметологии и дерматологии.

Эффективная разработка новых и усовершенствование уже существующих лекарственных препаратов неосуществимо без понимания биохимических процессов в организмах, в подавляющем большинстве которых участвуют витамины. В свою очередь, исследование биохимических реакций тесно связано с изучением физико-химических свойств объектов, участвующих в этих процессах. Эти обстоятельства в значительной степени и определяют интерес к исследованию витаминов.

Цель работы

Целью настоящей работы являлось комплексное исследование физико-химических свойств некоторых витаминов и витаминоподобных веществ группы В, таких как рибофлавин, никотиновая кислота, мио-инозитол, дигидрат фолиевой кислоты, левокарнитин и цианокобаламин.

В задачи исследования входило:

1. Калориметрическое определение температурных зависимостей теплоемкости изучаемых витаминов в диапазоне от 6 до 350 К, расчет стандартных термодинамических функций: теплоемкости $C_p^{\circ}(T)$, энтальпии $[H^{\circ}(T)-H^{\circ}(0)]$, энтропии $[S^{\circ}(T)-S^{\circ}(0)]$ и функции Гиббса $[G^{\circ}(T)-H^{\circ}(0)]$ в области от 6 до 350 К.

2. Установление типа топологии структуру по данным мультифрактальной обработки низкотемпературной теплоемкости.
3. Определение энергии сгорания исследуемых образцов при $T = 298.15$ К.
4. Расчет стандартных термодинамических параметров образования исследуемых соединений в кристаллическом состоянии при $T = 298.15$ К, термодинамическое моделирование некоторых процессов с участием исследуемых образцов.
5. Определение энтальпии сублимации исследуемых образцов с помощью метода пьезоэлектрического микровзвешивания.
6. Изучение термических свойств и особенностей теплового расширения витаминов дифференциальной сканирующей калориметрией и низкотемпературной рентгенографией.

Научная новизна полученных результатов

1. Впервые методами прецизионной калориметрии проведены исследования температурных зависимостей теплоемкостей шести витаминов группы В в области 6 – 350 К. В указанной области рассчитаны стандартные термодинамические функции: $C_p^\circ(T)$, $[H^\circ(T) - H^\circ(0)]$, $[S^\circ(T) - S^\circ(0)]$ и $[G^\circ(T) - H^\circ(0)]$ всех исследуемых соединений во всем интервале температур.
2. В результате мультифрактальной обработки экспериментальных данных о низкотемпературной теплоемкости всех изученных соединений получены значения фрактальной размерности D , что позволило сделать некоторые заключения о типе топологии их структуры.
3. Впервые методом калориметрии сгорания определены стандартные энтальпии сгорания пяти исследуемых соединений при $T = 298.15$ К.
4. Рассчитаны стандартные термодинамические параметры образования $\Delta_f H^\circ$, $\Delta_f S^\circ$, $\Delta_f G^\circ$ изучаемых витаминов в кристаллическом состоянии при $T = 298.15$ К. Проведен термодинамический анализ некоторых реакций с участием никотиновой кислоты и мио-инозитола.

5. Методом пьезоэлектрического микровзвешивания определены стандартные энтальпии сублимации мио-инозитола и левокарнитина при $T = 298.15 \text{ K}$.
6. Методом терморентгенографии впервые изучены температурные зависимости параметров элементарных ячеек, рассчитаны коэффициенты теплового расширения никотиновой кислоты, мио-инозитола, дигидрата фолиевой кислоты и левокарнитина.
7. Впервые изучена термическая устойчивость и процессы термораспада рибофлавина и цианокобаламина.

Методы исследования

Для изучения физико-химических свойств исследуемых объектов использовали следующие методы исследования:

1. Вакуумная адиабатическая калориметрия;
2. Калориметрия сгорания;
3. Метод пьезоэлектрического микровзвешивания;
4. Терморентгенография;
5. Дифференциальная сканирующая калориметрия.

Практическая значимость выполненной работы

Диссертационная работа представляет собой комплексное физико-химическое исследование витаминов группы В. Полученные в работе сведения о термодинамических характеристиках изученных соединений являются справочными величинами, которые могут быть включены в базы данных по термодинамическим свойствам и впоследствии использованы при создании научно-технической базы для разработки и производства биологически активных веществ, а также для моделирования различных процессов, протекающих в живых организмах с их участием. Данные результаты интересны и с точки зрения фундаментальной науки, поэтому будут включены в соответствующие базы данных и справочные издания по органической химии и химической термодинамике.

Достоверность полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью и использованием в работе современных физических и физико-химических методов анализа.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Личный вклад автора

Диссертантом выполнен анализ литературных данных, планирование и выполнение основного объема описанных в диссертационной работе экспериментальных исследований, анализ полученных результатов и их интерпретация, подготовка и оформление научных публикаций в виде статей и тезисов докладов.

Апробация работы

Основные результаты работы докладывались и обсуждались на международных (12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry PHYSICAL CHEMISTRY (Belgrade, Serbia, 2014), XX International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2015) (Nizhni Novgorod, 2015), VIII World Avocado Congress 2015 (Lima, Peru 2015), 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry PHYSICAL CHEMISTRY (Belgrade, Serbia, 2016), XV Russian and International Conference on Thermal Analysis and Calorimetry (RTAC-2016) (St. Petersburg, 2016), XXI International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2017) (Novosibirsk, 2017)), всероссийских (Девятнадцатая всероссийская конференция молодых ученых-химиков (Нижний Новгород, 2016)), а также различных региональных конференциях.

За научные достижения, выполненные в рамках данной диссертационной работы, автору были присуждены следующие стипендии: стипендия Правительства Российской Федерации, стипендия Президента Российской Федерации, стипендия имени академика Г.А. Разуваева, Специальная стипендия Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского «Научная смена», стипендия «Аналит- Shimadzu».

Публикации

По результатам диссертационной работы опубликовано **13** научных работ. Шесть статей, из которых **пять** в научных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых базами данных *Web of Science* и *Scopus* (*Thermochimica Acta*, *Journal of Chemical Thermodynamics*), а также 7 тезисов докладов международных и всероссийских научных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 122 ссылки на работы отечественных и зарубежных авторов и приложение. В работе содержится 39 рисунков и 40 таблиц, а также 6 таблиц в приложении.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа по своей цели, решаемым задачам и полученным результатам соответствует п.2 «Экспериментальное определение термодинамических свойств веществ, расчёт термодинамических функций простых и сложных систем, в том числе на основе методов статистической термодинамики, изучение термодинамики фазовых превращений и фазовых переходов» и п.11 «Физико-химические основы процессов химической технологии» паспорта специальности 02.00.04 – физическая химия (химические науки).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность диссертационного исследования, его научная новизна и практическая значимость, сформулированы ее цели и задачи.

Глава 1. Строение и свойства витаминов группы В (литературный обзор)

Первая глава диссертационной работы состоит из трех разделов. В первом разделе описаны общие сведения о биологически активных веществах, их классификации. Второй и третий разделы включают в себя информацию о

строении и биологической активности витаминов группы В, их изученных термодинамических, структурных и термических свойствах.

Анализ литературных данных показал, что изучение витаминов, их применение в медицине и питании, участие в обмене веществ, в ферментативных реакциях, в процессе размножения и роста живого организма проводится повсеместно, и результаты этих исследований представлены в обзорных монографиях, относящихся к биохимии, молекулярной биологии, медицине. В области же химического изучения витаминов и их физико-химических свойств информации очень мало, а существующая носит фрагментарный характер. Витамины и витаминоподобные вещества группы В представлены 15 соединениями, ни для одного из которых не получен полный набор их термодинамических функций, таких как энтропия, энтальпия и функция Гиббса образования. Структурные свойства витаминов исследуемой группы изучены подробнее. Большинство исследуемых витаминов имеют полиморфные модификации, которые характеризуются отличными друг от друга физико-химическими свойствами, такими как растворимость, химическая и физическая стабильность, текучесть и гигроскопичность. Полиморфные формы также различаются по биологической активности.

Таким образом, результаты комплексного исследования физико-химических свойств биологически активных веществ, к которым относятся витамины группы В, интересны не только с фундаментальной точки зрения, но и с точки зрения развития фармацевтической и пищевой промышленности.

В результате указанных выше проблем, были сформулированы цели и задачи диссертационного исследования.

Глава 2. Экспериментальная часть

Данная глава состоит из трех разделов, включающих в себя описание используемой аппаратуры, методики измерений, методы обработки полученных результатов, а также характеристики изученных образцов.

Для изучения температурных зависимостей теплоемкости в диапазоне от 6 до 350 К использовали автоматизированную теплофизическую установку (БКТ-3). Она представляет собой вакуумный адиабатический калориметр с дискретным нагревом. Калориметрическая установка состоит из двух основных блоков: миникриостата погружного типа с калориметрическим устройством и блока аналогового регулирования и компьютерно-измерительной системы (КИС). Перед началом работы на установке с исследуемыми образцами была измерена теплоемкость эталонной бензойной кислоты марки «К-3». Из экспериментальных данных следует, что отклонения полученных значений теплоемкости бензойной кислоты от паспортных данных не превышают $\pm 1.5\%$ в интервале 6 – 15 К, $\pm 0.45\%$ в интервале 15 – 40 К и $\pm 0.3\%$ в области 40 – 350 К соответственно.

Для определения энергии сгорания исследуемых образцов использовали калориметры В-08 и В-08МА – прецизионные калориметрические установки, позволяющие проводить определение энтальпий сгорания с точностью $\pm 0.02\%$ и состоящие из калориметра и регистратора. Определение энергетического эквивалента калориметрической системы (W) проводили по эталонной бензойной кислоте марки К-1 (для калориметра В-08), изготовленной во ВНИИ метрологии им. Д.И. Менделеева и марки NIST SMR 39j (калориметр В-08МА).

Для регистрации температурной зависимости скорости сублимации исследуемых соединений, использовались кварцевые микровесы (КМВ) с сублимацией открытого типа (Ленгмюра). Кроме кварцевых микровесов (КМВ) с внешним термостатированием экспериментальная установка состоит из – термостатируемого блока, термометра, нагревателя и измерителя резонансной частоты КМВ Q-Pod от *Inficon*. Исследование проводилось как серия последовательных циклов ступенчатого охлаждения образца. Каждый цикл содержит 6 – 7 изотермических участков, в течение которых определяется скорость изменения резонансной частоты df/dt .

Для регистрации тепловых эффектов, сопровождающих превращения веществ использовали термоанализатор Setaram LABSYS TG-DTA/DSC 1600.

Для проведения эксперимента использовали платиновые тигли. При этом исследование соединений происходило в атмосфере аргона и при скорости нагрева/охлаждения 5 град/мин.

Для оценки теплового расширения исследуемых соединений в широком интервале температур использовали дифрактометр XRD-6000 фирмы Shimadzu и низкотемпературную приставку ТТК-450 Anton Paar. Расчет коэффициентов теплового расширения производили с помощью программного обеспечения DTS. Для Построения 2D фигур теплового расширения применяли программный комплекс КТР-В2, для 3D фигур использовали программное обеспечение Maple 2016.

Глава 3. Результаты и их обсуждение

Данная глава диссертационной работы состоит из шести разделов, каждый из которых посвящен одному из объектов исследования. В ней рассматриваются полученные результаты по определению температурных зависимостей теплоемкостей, энергий сгорания, энтальпии сублимации, термического поведения исследуемых соединений. Кроме того проведен термодинамический анализ реакций с участием некоторых исследуемых витаминов.

Теплоемкость. Для всех исследуемых соединений были определены их температурные зависимости изобарной теплоемкости в интервале температур от 6 до 350 К (рис. 1). Все соединения в рассмотренном интервале температур находились в стабильном состоянии. Их теплоемкости плавно увеличиваются с ростом температуры и не имеют каких-либо аномалий, что свидетельствует об отсутствии переходов в исследуемых соединениях во всем рассмотренном интервале температур.

Следует отметить, что температурные зависимости теплоемкости миоинозита и α -D-глюкозы, которая имеет такой же химический состав, как инозитол, в интервале температур 10 – 25 К и 160 – 340 К практически совпадают (рис. 2). Различия в теплоемкости соединений в интервале

температур 25 – 160 К обусловлены различием в структуре соединений и числом водородных связей в кристаллах. Следует отметить, что разница между теплоемкостью мио-инозита и α -D-глюкозы достигает 15% в интервале температур 25 – 160 К.

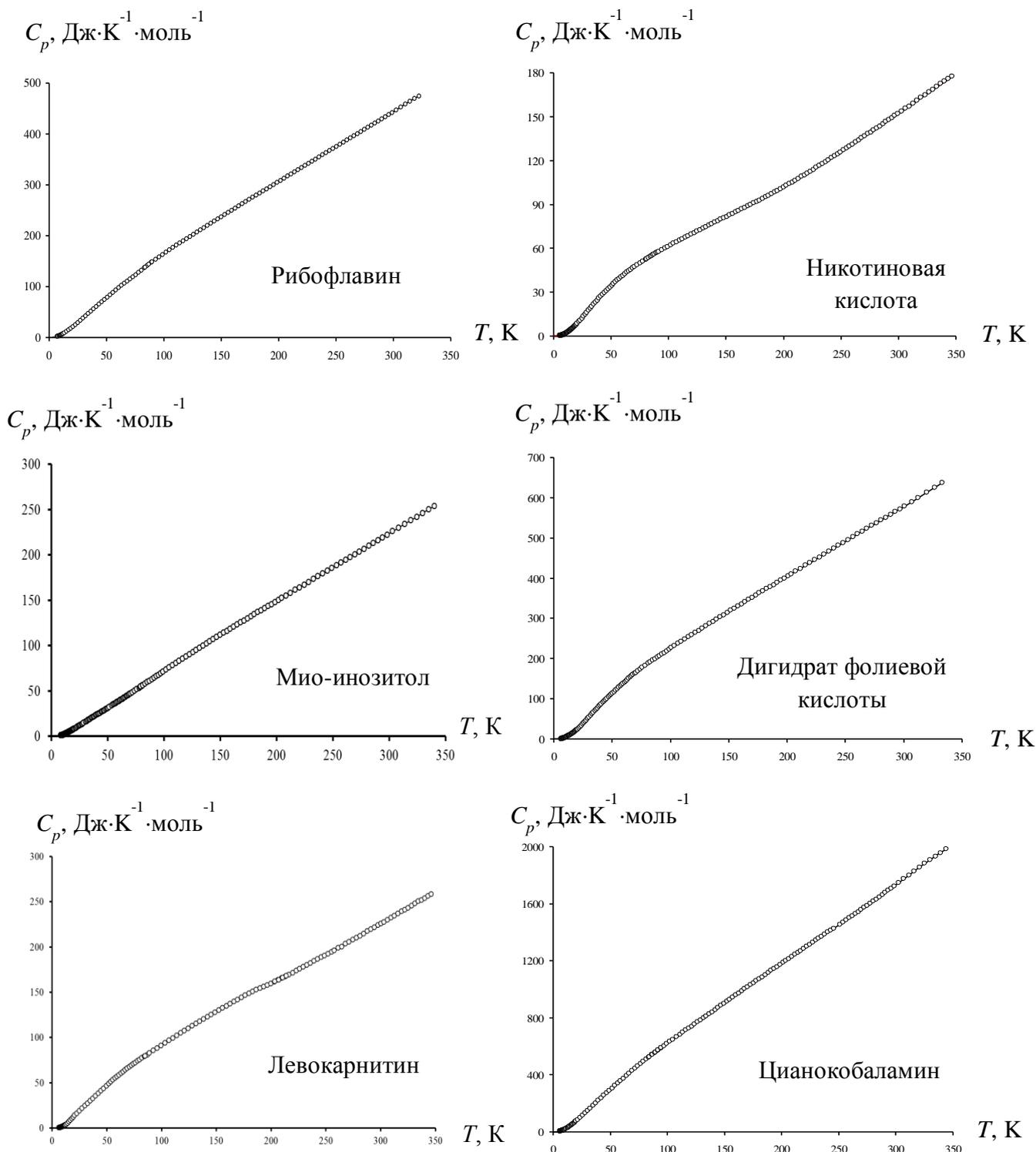


Рис. 1. Температурные зависимости теплоемкости исследуемых витаминов и витаминоподобных веществ группы В

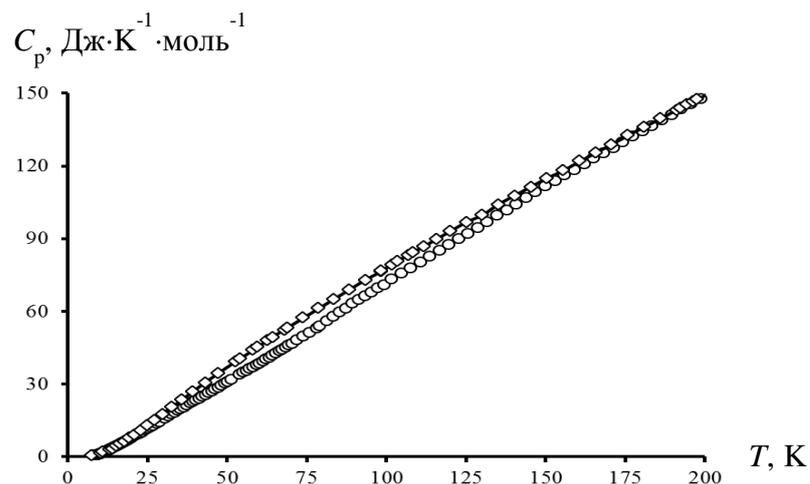


Рис. 2. Сравнение низкотемпературной теплоемкости мио-инозитола (круглые точки) и α -D-глюкозы (квадратные точки)

Мультифрактальная обработка низкотемпературной теплоемкости. Из экспериментальных значений низкотемпературной теплоемкости всех исследуемых соединений в диапазоне 20–40 К оценивали значение их фрактальной размерности. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Значения фрактальных размерностей D и характеристических температур

Соединение, формула	D	θ_{max} , К
Рибофлавин (B ₂), C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	2.0	182.6
Никотиновая кислота (B ₃), C ₅ H ₄ N–COOH	2.2	192.7
Мио-инозитол (B ₈), C ₆ H ₁₂ O ₆	1.5	271.5
Дигидрат фолиевой кислоты (B ₉), C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆ ·2H ₂ O	2.0	223.6
Левокарнитин (B ₁₁), C ₇ H ₁₅ NO ₃	1.4	303.2
Цианокобаламин (B ₁₂), C ₆₃ H ₈₉ CoN ₁₄ O ₁₄ P	1.8	223.0

Полученные значения фрактальной размерности указывают на то, что рибофлавин, никотиновая кислота, дигидрат фолиевой кислоты и цианокобаламин имеют слоистую топологию структуры, а мио-инозитол и левокарнитин, значение размерности которых составляет 1.5, принадлежат к смешанной цепочно-слоистой топологии структуры, возникающей, по всей

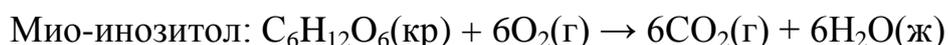
видимости, из-за присутствия разветвлённой сети водородных связей в структуре данных соединений.

Стандартные термодинамические функции. Для расчета стандартных термодинамических функций исследуемых соединений их значения экстраполировались от начальной температуры измерения (приблизительно 7 К) до 0 К по функции теплоемкости твердых тел Дебая. В табл. 2 приведены термодинамические функции витаминов при $T = 298.15$ К.

Таблица 2. Стандартные термодинамические функции исследуемых соединений при $T = 298.15$ К

Соединение	C_p^0 , Дж·К ⁻¹ ·моль ⁻¹	$[H^0(T)-H^0(0)]$, кДж·моль ⁻¹	$[S^0(T)-S^0(0)]$, Дж·К ⁻¹ ·моль ⁻¹	$- [G^0(T)-H^0(0)]$, кДж·моль ⁻¹
Рибофлавин (В ₂)	441.1	68.20	439.8	62.91
Никотиновая кислота (В ₃)	151.3	23.63	158.4	23.60
Мио-инозитол (В ₈)	222.1	32.52	200.6	27.29
Дигидрат фолиевой кислоты (В ₉)	574.4	90.40	585.0	84.02
Левокарнитин (В ₁₁)	224.7	36.14	240.1	35.44
Цианокобаламин (В ₁₂)	1577	220.3	1525	196.4

Энергия и энтальпия сгорания. Для пяти исследуемых соединений были определены энергии их сгорания в кристаллическом состоянии при $T = 298.15$ К. Для никотиновой кислоты данная величина была получена ранее в университете Манчестера. Реакции, протекающие в бомбе во время эксперимента, имеют следующий вид:



Дигидрат фолиевой кислоты: $C_{19}H_{19}N_7O_6 \cdot 2H_2O(кр) + 20.75O_2(г) \rightarrow 19CO_2(г) +$
 $+ 11.5H_2O(ж) + 3.5N_2(г)$

Левокарнитин: $C_7H_{15}O_3N(кр) + 9.25O_2(г) \rightarrow 7CO_2(г) + 7.5H_2O(ж) + 0.5N_2(г)$

Цианокобаламин: $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P(кр) + 79.75O_2(г) \rightarrow 63CO_2(г) +$
 $+ 42.875H_2O(ж) + 0.75CoO(кр) + 0.125Co_2P_2O_7(кр) + 0.75H_3PO_4(р-р, 700 H_2O) +$
 $+ 7N_2(г).$

Продукты сгорания всех исследуемых соединений, кроме цианокобаламина (B_{12}) представляют собой классические наборы продуктов сгорания органического соединения. Так как цианокобаламин является металлоорганическим соединением, среди продуктов его сгорания были обнаружены вещества, для идентификации которых использовали различные физико-химическими методы. С помощью порошковой рентгеновской дифракции были идентифицированы твердые продукты сгорания цианокобаламина – пирофосфат и оксид кобальта, а капли жидкости, образовавшиеся после сгорания исследуемого вещества на внутренней поверхности калориметрической бомбы, титровали с целью определения количества неорганических кислот. В качестве примера приведена экспериментальная таблица по определению энергии сгорания для рибофлавина (табл. 3).

Таблица 3. Экспериментальные данные по энергии сгорания рибофлавина при $T = 298.15K$

Величина	Эксперимент					
	1	2	3	4	5	6
$m_{в-ва}, г^a$	0.07221	0.06398	0.06238	0.04761	0.06652	0.06814
$m_{пар}, г^a$	0.3149	0.2615	0.3131	0.1714	0.2387	0.2401
$m_{хн}, г^a$	0.0065	0.0059	0.0052	0.0051	0.0051	0.0050
$W, Дж \cdot г^{-1} б$	76057	76057	76057	76057	76057	76057
$\Delta R + \Delta(\Delta R)^b (\Omega)$	0.215552	0.180295	0.211404	0.119977	0.166798	0.168091
$-\Delta_c U_{\Sigma}^r, Дж$	16394.2	13712.6	16078.7	9124.9	12686.3	12784.2
$-\Delta_c U_{пар}^d, Дж$	14719.7	12228.2	14635.2	8011.9	11157.9	11223.2
$-\Delta_c U_{хн}^d, Дж$	108.8	98.7	87.0	85.4	85.4	83.7
$-\Delta_c U_{HNO_3}^e, Дж$	6.4	3.3	7.5	4.1	7.5	6.7
$\pi^ж, Дж$	17.3	17.3	17.3	17.2	17.3	17.3
$-\Delta_c U^3, Дж \cdot г^{-1}$	21594.0	21606.6	21625.0	21498.2	21581.1	21582.3
$-\Delta_c \bar{U}, Дж \cdot г^{-1}$	21581 ± 36					

$-\Delta_c \bar{U} = 21581 \pm 36 Дж \cdot г^{-1} = 8121 \pm 13 кДж \cdot моль^{-1}$, средняя энергия сгорания рибофлавина.

$-\Delta_c U^0 = 8116 \pm 13$ кДж·моль⁻¹, энергия сгорания рибофлавина при стандартном давлении.

^a $m_{в-ва}$, $m_{пар.}$, $m_{хн}$ – массы исследуемого вещества, парафина и хлопчатобумажной нити.

^b W – энергетический эквивалент калориметра.

^b $\Delta R + \Delta(\Delta R)$ – изменение сопротивления платинового термометра с поправкой на теплообмен.

^г $\Delta_c U_{\Sigma}$ – общая энергия, выделяемая входе эксперимента.

^д $\Delta_c U_{пар.}$, $\Delta_c U_{хн}$ – количество энергии, выделяющееся при сжигании парафина и хлопковой нити.

^е $\Delta_c U_{HNO_3}$ – энергия образования азотной кислоты.

^ж π – поправка Уошберна.

^з $\Delta_c U$ – энергия, выделяемая при горении рибофлавина.

Стандартные термодинамические функции образования. По значениям стандартной энтальпии сгорания и данным о стандартных энтальпиях образования продуктов сгорания вычислили стандартные энтальпии образования исследуемых соединений. Используя значения абсолютных энтропий изученных веществ при $T = 298.5$ К и соответствующих простых веществ, были рассчитаны значения стандартных энтропий образования соединений. По значениям стандартных энтальпий и энтропий образования по уравнению Гиббса-Гельмгольца рассчитали стандартные функции Гиббса образования исследуемых соединений при $T = 298.15$ К (таблица 4).

Таблица 4. Энтальпии сгорания и термодинамические характеристики образования исследуемых соединений при $T = 298.15$ К и $p = 0.1$ МПа

Соединение	$-\Delta_f H^0(298),$ кДж·моль ⁻¹	$-\Delta_f S^0(298),$ Дж·моль ⁻¹ ·К ⁻¹	$-\Delta_f G^0(298),$ кДж·моль ⁻¹	$\Delta_{sub} H^0_m,$ кДж·моль ⁻¹
Рибофлавин (B ₂)	1432 ± 13	1961 ± 3	847 ± 14	
Никотиновая кислота (B ₃)	344.9 ± 0.9*	503 ± 3	195 ± 2	112.1 ± 1*
Мио-инозитол (B ₈)	1329.3 ± 2.3	1232.5 ± 3.5	962 ± 3	173.9 ± 1.2
Дигидрат фолиевой кислоты (B ₉)	1821.0 ± 5.7	2515.5 ± 9.5	1071 ± 6	Не удалось определить
Левокарнитин (B ₁₁)	756.2 ± 2.5	1182.5 ± 3.5	404 ± 3	Не удалось определить
Цианокобаламин (B ₁₂)	5017 ± 15	7281 ± 5	2846 ± 15	

* литературные данные

Зависимость термодинамических функций образования витаминов и витаминоподобных соединений от их молярной массы. Витамины группы В нельзя отнести к одному классу соединений, все они отличаются по своей структуре и составу, поэтому не ожидалось, что зависимость их термодинамических параметров от молярной массы будет линейной. Однако все полученные нами термодинамические функции исследуемых соединений фактически линейно зависят от молекулярной массы веществ, за исключение мио-инозитола (B_8) (рис. 3). Вероятно, это связано с тем, что мио-инозитол – единственный из изученных нами соединений, который имеет в своем составе только три типа атомов (С, О, Н).

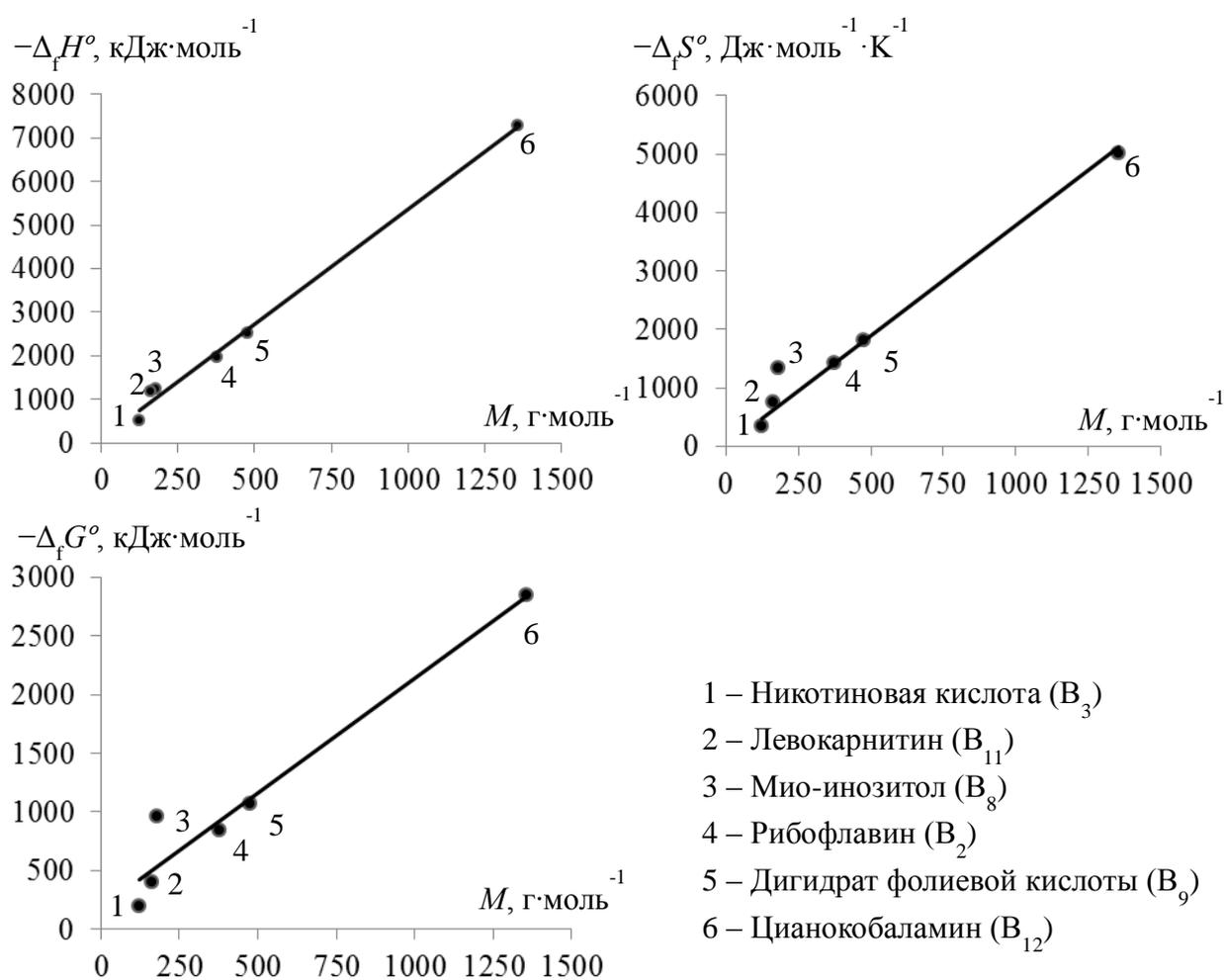


Рис. 3. Зависимость термодинамических функций образования витаминов и витаминоподобных соединений от их молярной массы

Определение энтальпии сублимации с помощью кварцевых микровесов. Для регистрации температурной зависимости скорости сублимации исследуемых соединений использовали метод пьезоэлектрического микровзвешивания. На рисунке 4 представлена линейная зависимость натурального логарифма давления насыщенного пара мио-инозитола от обратной температуры. Тангенс наклона этой зависимости дает возможность вычислить мольную энтальпию сублимации твердого образца мио-инозитола.

Аналогичные исследования по определению энтальпии сублимации были проведены для левокарнитина. Было установлено, что образец исследуемого соединения подвергается разложению в условиях эксперимента. Энтальпия сублимации левокарнитина оценивалась как разница между стандартными энтальпиями образования для данного исследуемого соединения в кристалле и газовом состоянии (табл. 4). Энтальпия образования левокарнитина (B_{11}) в газовом состоянии была рассчитана в лаборатории Университета Ростка.

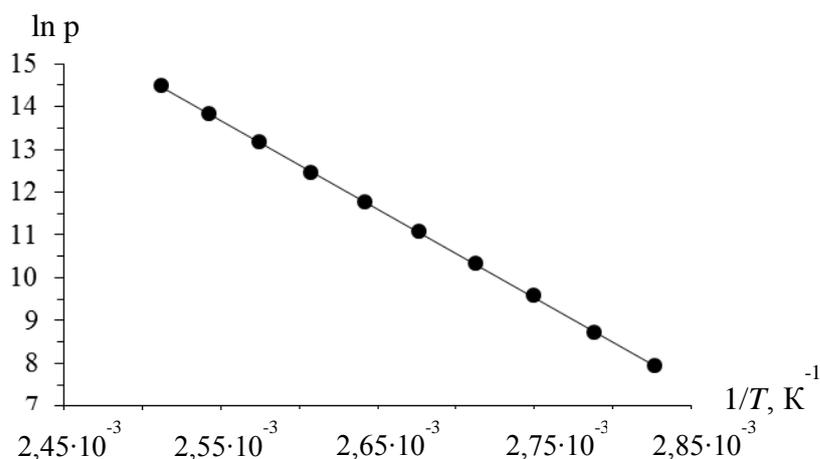
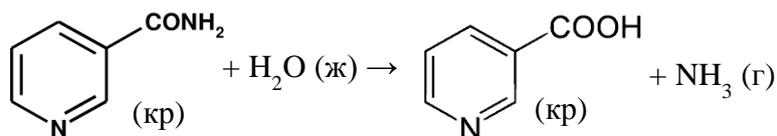


Рис. 4. Зависимость натурального логарифма давления насыщенного пара мио-инозитола от обратной температуры

Термодинамический анализ реакций с участием витаминов группы В.

Стандартные молярные термодинамические функции в кристаллическом состоянии, представленные в табл. 4, могут быть использованы для оптимизации методов синтеза, а также для проверки теоретических и эмпирических методов прогнозирования термодинамических свойств.

В качестве примера рассмотрим возможную гипотетическую реакцию гидролиза никотинамида в никотиновую кислоту.



$$\Delta_r H^\circ(298.15) = 30 \pm 3 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}.$$

Данная реакция является эндотермической, но величина энтальпии реакции настолько мала, что значение функции Гиббса этой реакции будет очень сильно зависеть от энтропийного слагаемого. К сожалению, функцию Гиббса реакции пока невозможно вычислить из-за отсутствия функции Гиббса образования никотинамида. Следовательно, утверждение, что никотиновая кислота не может быть непосредственно преобразована в никотинамид пока не нашло подтверждения.

Также мы проанализировали реакции синтеза мио-инозита из углеводов (рис. 5). Оказалось, что реакции термодинамически разрешены независимо от естественной структуры углеводов.

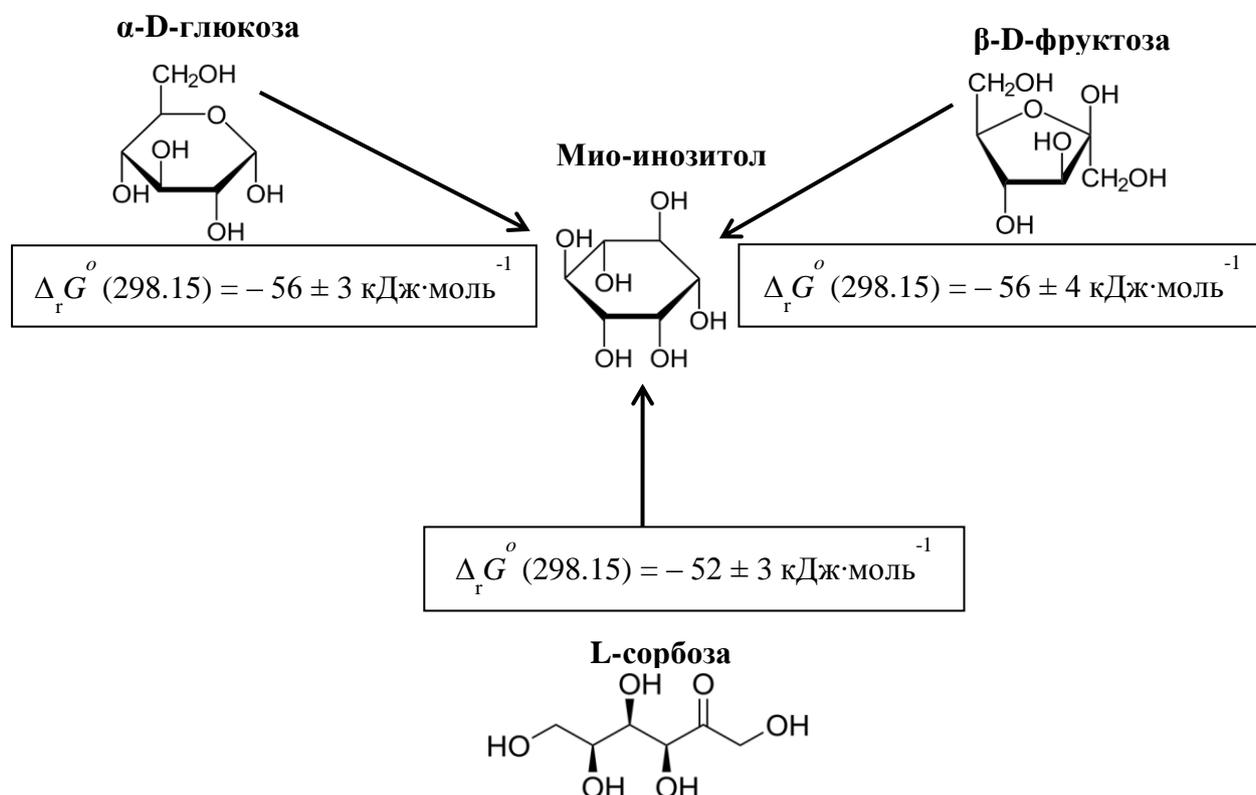


Рис. 5. Схема синтеза мио-инозитола

Низко- и высокотемпературная рентгеновская дифрактометрия.

Данный метод исследования дает возможность оценить тепловое расширение исследуемого вещества вдоль различных кристаллографических направлений. Методом низкотемпературной рентгенографии были изучены следующие соединения: никотиновая кислота, мио-инозитол, дигидрат фолиевой кислоты, левокарнитин. В качестве примера приведены температурные зависимости параметров элементарной ячейки никотиновой кислоты (рис.6).

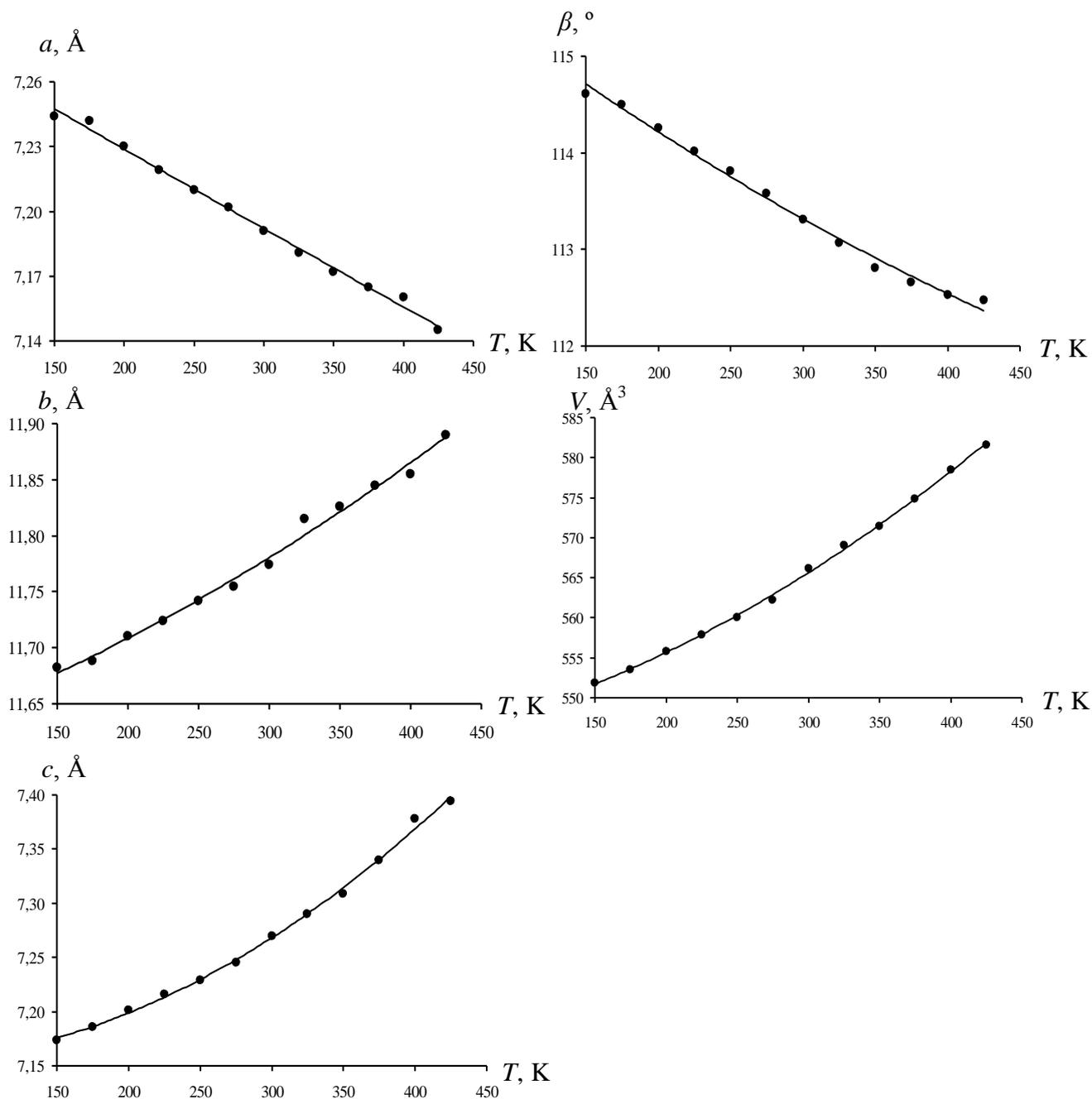


Рис. 6. Зависимость параметров элементарной ячейки никотиновой кислоты (V_3) от температуры

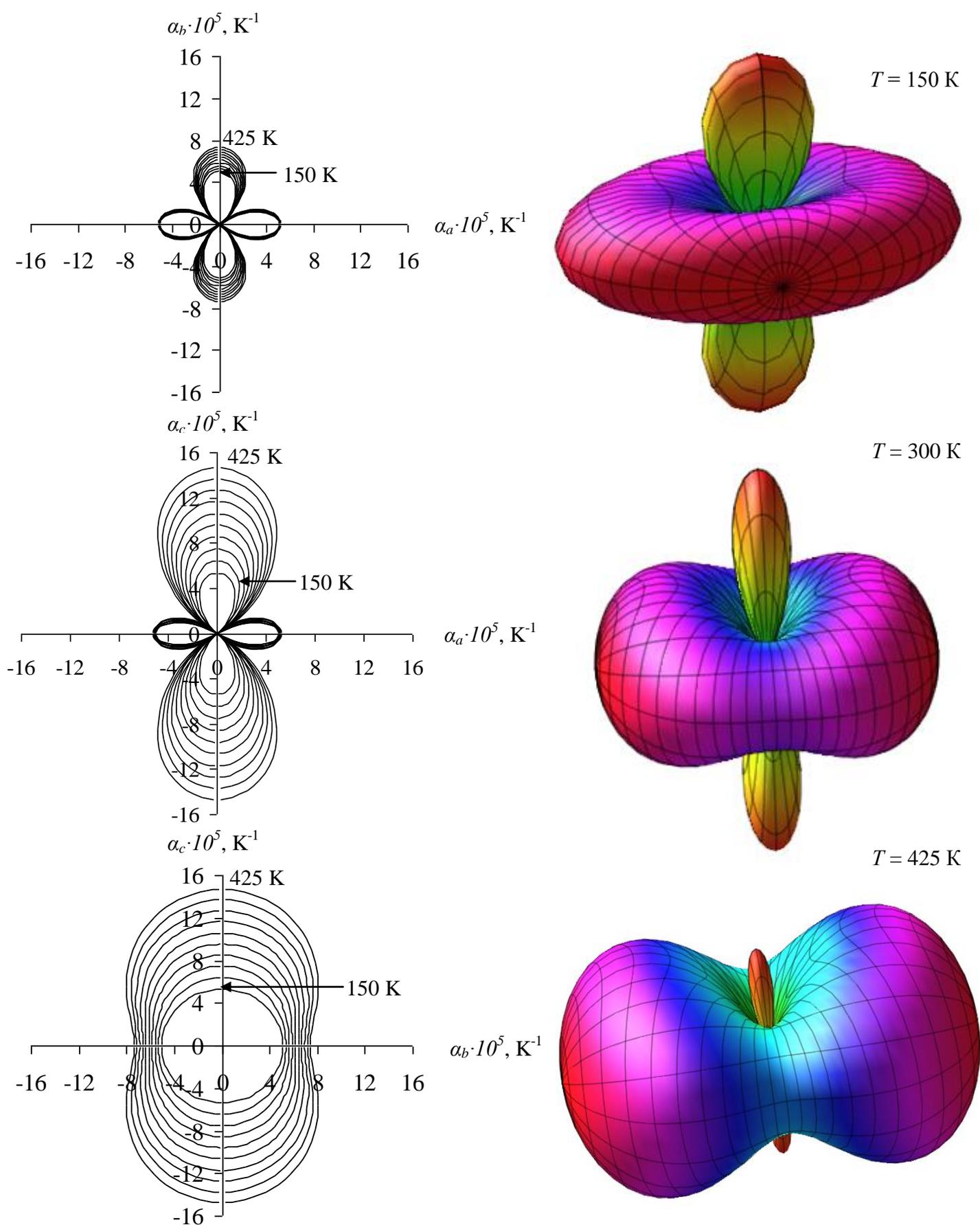


Рис. 7. 2D и 3D фигуры теплового расширения никотиновой кислоты (B_3)

Наиболее наглядно анизотропию теплового расширения демонстрируют 2D и 3D фигуры теплового расширения, представленные на рисунке 7, позволяющие детально описать поведение соединения в широком интервале температур.

Коэффициенты теплового расширения всех исследуемых соединений представлены в таблице 5.

Таблица 5. Коэффициенты теплового расширения исследуемых витаминов

Соединение	T, K	$\alpha_a \cdot 10^5, K^{-1}$	$\alpha_b \cdot 10^5, K^{-1}$	$\alpha_c \cdot 10^5, K^{-1}$	$\alpha_\beta \cdot 10^5, K^{-1}$	$\alpha_\gamma \cdot 10^5, K^{-1}$
Никотиновая кислота (B ₃)	150	-5.2	5.1	5.4	-8.9	13.4
	300	-5.1	6.6	11.7	-7.4	19.6
	425	-5.0	7.9	16.7	-6.1	24.6
Мио-инозитол (B ₈)	150	0.0	0.0	0.5	0.5	0.2
	300	2.1	1.1	1.9	-0.2	5.1
	450	4.3	2.1	3.2	-0.8	9.9
Дигидрат фолиевой кислоты (B ₉)	300	4.9	-0.3	0.9	-	5.5
Левокарнитин (B ₁₁)	300	-0.8	5.0	2.2	3.1	6.3

Тепловое расширение всех исследуемых соединений анизотропно. Для дигидрата фолиевой кислоты наибольшее тепловое расширение наблюдаются вдоль кристаллографической оси a , которая обусловлена отсутствием сети водородных связей вдоль этого направления. Аналогичная ситуация наблюдается и для мио-инозитола. У левокарнитина по направлению оси a наблюдается сжатие структуры, а по оси b ее расширение, что так же связано с наличием низкоэнергетических водородных связей вдоль этого кристаллографического направления. Из всех изученных соединений наибольшие тепловые деформации наблюдаются у никотиновой кислоты.

Дифференциальная сканирующая калориметрия. Термический анализ позволил установить некоторые особенности процессов, происходящих в рибофлавине и цианокобаламине при нагревании.

На кривой ДСК рибофлавина наблюдается эндотермический эффект при $T = 571$ К, связанный с плавлением и разложением исследуемого соединения (рис. 8 – *а*). Для цианокобаламина аналогичные эффекты, наблюдаемые при 504, 522 и 530 К, связаны с разложением лигандов, координированных на атом кобальта (рис. 8 – *б*). Уже после первого эффекта наблюдалось изменение цвета темно-красных кристаллов цианокобаламина на черный цвет аморфного порошка, наличие которого было подтверждено данными рентгеновской дифракции.

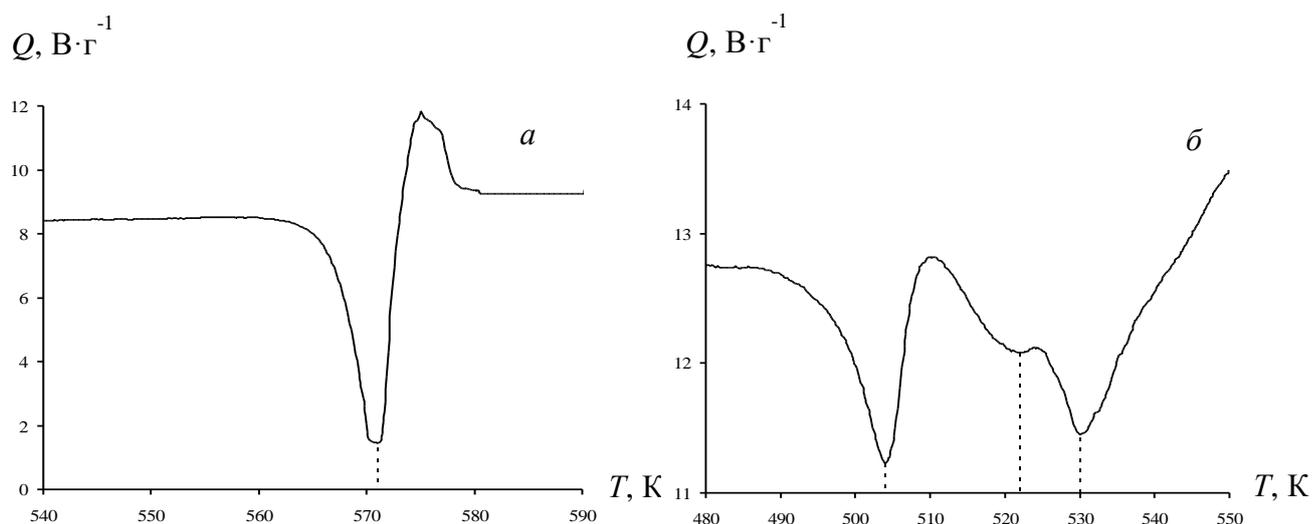


Рис. 8. Кривые ДСК: *а* – рибофлавина; *б* – цианокобаламина.

Выводы

1. Впервые методом вакуумной адиабатической калориметрии определены температурные зависимости изобарной теплоемкости шести витаминов группы В в широком интервале температур, получен массив стандартных термодинамических функций: $C_p^\circ(T)$, $[H^\circ(T)-H^\circ(0)]$, $[S^\circ(T)-S^\circ(0)]$ и $[G^\circ(T)-H^\circ(0)]$ для области от $T \rightarrow 0$ до 350 К для всех изученных веществ.

2. Определены энергии сгорания пяти исследуемых витаминов (B_2 , B_8 , B_9 , B_{11} , B_{12}) в кристаллическом состоянии при $T = 298.15$ К. Продукты сгорания всех исследуемых соединений, кроме витамина B_{12} представляют собой классические наборы продуктов сгорания органического соединения, так как цианокобаламин является металлорганическим соединением, среди продуктов его сгорания были обнаружены вещества, для идентификации которых использовали различные физико-химические методы исследования.
3. Проведена мультифрактальная обработка низкотемпературной теплоемкости ($T < 50$ К) и установлено, что большая часть соединений (B_2 , B_3 , B_9 , B_{12}) имеет слоистую структуру. Два соединения (B_8 , B_{11}) имеют смешанную цепочно-слоистую топологию структуру.
4. Рассчитаны стандартные термодинамические параметры образования $\Delta_f H^\circ$, $\Delta_f S^\circ$, $\Delta_f G^\circ$ исследуемых соединений в кристаллическом состоянии при $T = 298.15$ К, проведен термодинамический анализ некоторых реакций с участием никотиновой кислоты и мио-инозитола.
5. Определена энтальпия сублимации мио-инозитола с помощью кварцевых микровесов. Проведено исследование термических свойств рибофлавина и цианокобаламина с использованием дифференциальной сканирующей калориметрии, изучено тепловое расширение никотиновой кислоты, мио-инозитола, дигидрата фолиевой кислоты и левокарнитина методом низкотемпературной рентгенографии.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи

1. Knyazev, A.V. Thermodynamic properties of vitamin B_2 . / A.V. Knyazev, I.A. Letyanina, A.S. Plesovskikh (Shipilova), N.N. Smirnova, S.S. Knyazeva // *Thermochimica Acta*. – 2014. – V. 575. – P. 12– 16.
2. Knyazev, A.V. Low-temperature heat capacity and thermodynamic functions of vitamin B_{12} . / A.V. Knyazev, N.N. Smirnova, A.S. Plesovskikh (Shipilova),

- A.N. Shushunov, S.S. Knyazeva // *Thermochimica Acta*. – 2014. – V. 582. – P. 35–39.
3. Knyazev, A.V. Thermodynamic properties and low-temperature X-ray diffraction of vitamin B₃. / A.V. Knyazev, N.N. Smirnova, A.S. Shipilova, A.N. Shushunov, E.V. Gusarova, S.S. Knyazeva // *Thermochimica Acta*. – 2015. – V. 604. P. 115–121.
 4. Knyazev, A.V. Thermodynamic properties of vitamin B₉. / A.V. Knyazev, V.N. Emel'yanenko, A.S. Shipilova, M.I. Lelet, E.V. Gusarova, S.S. Knyazeva, S.P. Verevkin // *J. Chem. Thermodynamics*. – 2016. – V. 100. – P. 185–190.
 5. Knyazev, A.V. Thermodynamic properties of myo-inositol. / A.V. Knyazev, V.N. Emel'yanenko, A.S. Shipilova, D.H. Zaitsau, M.I. Lelet, S.S. Knyazeva, E.V. Gusarova, M.A. Varfolomeev // *J. Chem. Thermodynamics*. – 2018. V. 116. – P. 76–84.
 6. Knyazev, A.V. Combustion calorimetry and thermodynamic functions of cyanocobalamin. / A.V. Knyazev, N.N. Smirnova, A.S. Shipilova, V.N. Larina, A.N. Shushunov, S.S. Knyazeva // *Global Journal of Researches in Engineering: C Chemical Engineering*. – 2016. – V. 16. – I. 1. – P. 29–31.

Тезисы докладов конференций

1. A.S. Shipilova, A.V. Knyazev, E.V. Gusarova, S.S. Knyazeva. Calorimetric investigation of riboflavin and cyanocobalamin // 12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry «PHYSICAL CHEMISTRY 2014». Belgrade. Serbia. 22–26 September 2014. – V. 1. – P. 69–72.
2. A.V. Knyazev, A.S. Shipilova, E.V. Gusarova, S.S. Knyazeva. Study of the properties of vitamins // VIII World Avocado Congress 2015. Lima. Peru. 13 – 18 september 2015. – P. 88.
3. A.V. Knyazev, A.S. Shipilova, E.V. Gusarova, S.S. Knyazeva, V.N. Emel'yanenko, S.P. Verevkin. Physicochemical properties of biologically active substances // 13th International Conference on Fundamental and

Applied Aspects of Physical Chemistry «PHYSICAL CHEMISTRY 2014». Belgrade, Serbia. 26–30 September. 2016. – V. 2. – P. 837–840.

4. A.V. Knyazev, A.S. Shipilova, E.V. Gusarova. Thermodynamic investigation of riboflavin, cyanocobalamin and nicotinic acid // XX International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2015). Nizhni Novgorod. 22–26 June 2015. – P. 170.
5. E.V. Gusarova, A.S. Shipilova, S.S. Knyazeva, A.V. Knyazev, N.N. Smirnova. Thermal analysis and calorimetry of B vitamins and steroid hormones // RTAC - XV Международная конференция по термическому анализу и калориметрии в России 2016. St. Petersburg. 19-23 September 2016. – P. 647–650.
6. A.V. Knyazev, A.S. Shipilova, E.V. Gusarova, S.S. Knyazeva, N.N. Smirnova, V.N. Emel'yanenko, S.P. Verevkin. Thermodynamic properties of biologically active substances // XXI International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT-2017). 26–30 June 2017. Akademgorodok. Novosibirsk. Russia. – P. 188.
7. А.С. Шипилова, Е.В. Гусарова, А.В. Князев. Физико-химические свойства витаминов группы В // Девятнадцатая всероссийская конференция молодых ученых-химиков. Нижний Новгород, 17–19 мая 2016 г. – С. 293 – 294.