



ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ N-АЛКИЛИРОВАНИЯ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ НА СТРУКТУРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИХ СОЛЬВАТАЦИИ В H/D-ИЗОТОПОЛОГАХ ВОДЫ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАСТВОРОВ

Е. В. Иванов, Е. Ю. Лебедева

Иванов Е.В., канд. хим. наук, ст. науч. сотр., Лебедева Е.Ю., канд. хим. наук

Лаборатория термодинамики растворов неэлектролитов и биологически активных веществ, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, ул. Академическая, 1, Иваново, Российская Федерация, 153045

E-mail: evi@isc-ras.ru; eyl@isc-ras.ru

Ключевые слова:

тетра-N-алкилзамещенные гликольурилы; H/D-изотопологи воды; стандартные молярные объемы и энтальпии растворения; изотопные эффекты растворителя; молекулярные параметры; гидрофильная и гидрофобная гидратация

В обзоре на основании анализа собственных и полученных другими авторами данных по структурным и термодинамическим свойствам тетра-N-алкилзамещенных бициклических бисмочевин октанового ряда (гликольурилов) в индивидуальном и растворенном в H₂O и D₂O состоянии рассмотрены вопросы, связанные с влиянием стереохимической природы этих биоактивных соединений на процессы их гидратации. В качестве объектов исследования были рассмотрены низкотоксичные гликольурилы, обладающие фармакологически выраженным психотропным действием и известные под коммерческими названиями Мебикар (тетра-N-метиланалог), Бикарэт (тетра-N-этиланалог), а также цис- и транс-N-диэтилдиметиланалоги – Мебикарэт и Альбикар. Последний из перечисленных гликольурилов, являющийся хиральным по стереохимической природе, исследован как рацемат. Проанализированы имеющиеся результаты калориметрического, денсиметрического и спектроскопического (для Мебикара) исследований растворов гликольурилов в H/D-изотопологах воды, а также квантовохимических расчетов молекулярных параметров этих гетероциклических соединений в идеальном газовой фазе. Показано, что гидратация каждого из исследованных тетра-N-алкилзамещенных гликольурилов в целом может рассматриваться как суперпозиция двух механизмов – гидрофобного и гидрофильного. В случае Бикарэта доминирующим является первый из них, а для Мебикара очевидно преобладание второго. Что касается структурного состояния и сольватации в водной среде гликольурилов со смешанным N-алкилзамещением – Альбикара и Мебикарэта, то стереохимическая природа их молекул предопределяет наличие своего рода «термодинамического баланса (дуализма)» между указанными механизмами. Выделены отличительные особенности процесса гидратации рацемического Альбикара на фоне эффектов межмолекулярного взаимодействия в водном растворе ахирального Мебикарэта.



Введение

Алкилзамещенные производные мочевины в большинстве своем являются био- и физиологически активными соединениями, среди которых особое место занимают бициклические бисмочевины октанового ряда, тривиально именуемые гликольбурилами [1-6]. Строение «молекулярного каркаса» гликольбурила иллюстрируется рис. 1.

Многие представители данного класса гетероциклических соединений обладают довольно широким спектром проявлений фармакологической активности и, либо уже эффективно применяются в лечебной практике, либо служат основой для создания перспективных лекарственных препаратов. Так, на протяжении последних десятилетий в медицине успешно используется в качестве дневного транквилизатора, адаптогена и антидепрессанта малотоксичное психотропное средство *мебикар* (другие названия – *адантол* и *мебикс*), где активным веществом является 2,4,6,8-тетраметилгликольбурил [3, 7-12]. На стадии внедрения в клиническую практику находится препарат хиральной природы происхождения – *альбикар* (2,6-диэтил-4,8-диметилгликольбурил, см. рис. 1), характеризующийся более широким спектром фармакологического действия в плане лечения психоневрологических расстройств [13-17]. Кроме того, к настоящему времени синтезированы и ахиральные эквимолекулярные аналоги *альбикара* с потенциальным медицинским (антидепрессантным/анксиолитическим) применением – *N,N*-*мебикарэт* и *N,N'*-*мебикарэт* (2,4-диэтил-6,8-диметил- и 2,8-диэтил-4,6-диметилгликольбурил, соответственно) [1, 4-6, 18, 19]. Из других препаратов-транквилизаторов этого семейства азатетрациклов следует выделить *бикарэт* (2,4,6,8-тетраэтилгликольбурил), который обладает выраженной седативной активностью [3-6, 20, 21].

Уникальность рассматриваемых азотсодержащих соединений связана с тем, что их относительно простые по строению бициклические молекулы обладают крайне низкой токсичностью и высокой скоростью прохождения через липидные мембраны *in vivo*. В частности, *мебикар* в ~150 раз менее токсичен, чем известные фарманалоги – *диазепам* (*седуксен*) или *феназепам* [3, 7, 11]. Предполагается [22], что за био- и физиодоступность рассматриваемых алкилзамещенных гликольбурилов ответственна способность этих соединений проявлять одновременно гидрофильные и липофильные свойства: они могут легко проникать через клеточные мембраны в живом организме и преодолевать *гематоэнцефалический* (*blood-brain*) барьер, устанавливающий «взаимоотношение» клеток ткани мозга (нейронных сетей) и капилляров кровеносной системы. Причем, высокая степень биодоступности препаратов данной группы сочетается с легкостью их

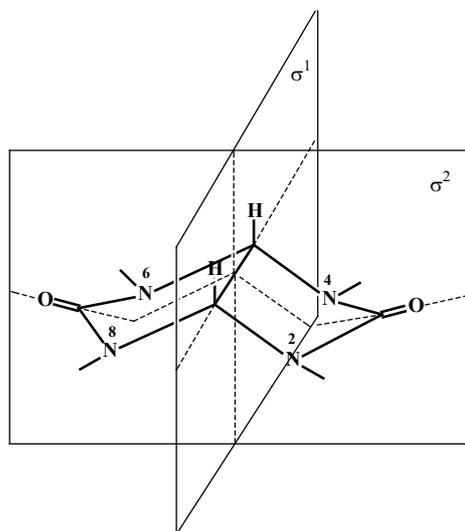


Рис. 1. Структура молекулы гликольбурила с плоскостями симметрии (σ^1 и σ^2) [2, 4]



экскрекции из живого организма [7, 14, 20]. Вместе с тем молекулярный механизм фармакологического действия этих соединений остается еще пока малоизученным.

Для установления природы физиологического действия рассматриваемой группы гликольурилов важно владеть информацией не только о мембранной проницаемости и особенностях строения их молекул, но и о структурно-термодинамических свойствах этих соединений как в кристаллическом, так и в растворенном (сольватированном) состоянии [4, 8-10, 12]. Сведения такого рода необходимы, прежде всего, для выяснения *фармакофорной активности* функциональных (гидрофобных и протонодонорных/ акцепторных) групп в процессе образования «гидратных (сольватных) комплексов» с участием рассматриваемых биомолекул. Для детального описания фармакофора [23, 24] часто используют понятия «исключённого объёма», а также допустимых интервалов пространственной ориентации водородных связей. Аккумуляция информации об указанных свойствах важно также и с точки зрения создания в перспективе моделей, отражающих состояние физиологически активного соединения в живом организме. Главным вектором в этом направлении может служить разработка физико-химических основ для создания QSPR (*Quantative Structure – Property Relationships*) моделей, прогнозирующих функциональную активность и позволяющих проводить скрининг вновь синтезируемых препаратов с потенциальным медицинским применением [4].

Результаты проведенных в этой области физикохимии растворов исследований показывают, что, наряду с выводами из спектроскопического анализа [1, 6, 25], данные о стандартных термодинамических характеристиках растворения гликольурилов в воде и смешанных растворителях дают незаменимую информацию как о межмолекулярных взаимодействиях в образующейся бинарной (тройной) системе, так и об ее структурных особенностях. Указанные характеристики, как известно, несут информацию только о *надмолекулярных* (т.е. структурно-усредненных) свойствах жидкофазной системы [26-29], поэтому необходимые сведения о межмолекулярном взаимодействии могут быть получены косвенным путем с привлечением различного рода подходов и приближений [27-30]. Целого ряда проблем удалось избежать при исследовании термодинамических свойств тетра-*N*-алкиламещенных гликольурилов в изотопных аналогах воды (H_2O и D_2O). Извлекаемые при этом $D_2O \rightarrow H_2O$ -изотопные эффекты (ИЭ) растворителя, в силу квантовой природы их происхождения [30-36], несут ценную информацию о характере межмолекулярных специфических взаимодействий и гидрофобных эффектов, а также о структурных преобразованиях во вновь сформированном гидратном комплексе [4].

Обобщая результаты работ, проведенных нами и другими авторами в последние два десятилетия, в этом обзоре мы систематизировали данные калориметрических, денсиметрических, спектроскопических и ряда других исследований растворов тетра-*N*-алкиламещенных производных гликольурила (*мебикар*, *альбикар*, *N,N*-*мебикарэт* и *бикарэт*) в обычной и дейтерированной воде. Применение подхода, основанного на разумном сочетании прецизионных экспериментальных методов с процедурой $H_2O \rightarrow D_2O$ -изотопного замещения, позволил при незначительном возмущении структуры растворителя детально проанализировать проявления и особенности гидрофильной и



гидрофобной гидратации фармакофорных центров молекул рассматриваемой группы веществ и сделать выводы о состоянии последних в водной среде.

Для всестороннего анализа полученных стандартных объемных и энтальпийных характеристик растворения и сольватации указанных гликольурилов в H_2O и D_2O мы посчитали необходимым привлечь и имеющиеся данные по их физико-химическим и термодинамическим свойствам в индивидуальном (кристаллическом и газообразном) состоянии. Напомним, что, исходя из рекомендаций ИЮПАК [26, 36], за *стандартное состояние* растворенного вещества (далее – 2) в растворе принято его состояние в гипотетически идеальном растворе единичной концентрации, в котором молекулы находятся в том же энергетическом и структурном состоянии, что и в бесконечно разбавленном по компоненту 2 растворе. Стандартным состоянием растворителя (1) в растворе является состояние чистого растворителя при давлении 0,1 МПа и «текущей» температуре. Другими словами, стандартное состояние постулирует полное отсутствие зависящих от концентрации растворенного соединения 2-2-взаимодействий, что во многом облегчает интерпретацию термодинамических эффектов, индуцированных 1-2-взаимодействиями в образующейся бинарной жидкофазной системе.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕТРА-*N*-АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОЛЬУРИЛА И *N*/*D*-ИЗОТОПНЫХ АНАЛОГОВ ВОДЫ

Свойства тетраалкилированных гликольурилов в индивидуальном состоянии

Как мы уже отмечали выше, рассматриваемые бициклические алкилпроизводные мочевины в большинстве своем являются эффективными малотоксичными средствами психотропного (нейротропного) назначения. Благодаря целенаправленным усилиям сотрудников лаборатории азотсодержащих соединений Института органической химии им. Н.Д. Зеленского РАН, процесс стереоконтролируемого синтеза этих гликольурилов, основанный на реакции циклоконденсации с участием глиоксаля или 4,5-дигидрокси-2-имидазолидинона [37], постоянно совершенствуется [2, 5, 17].

Стереохимические особенности строения тетра-*N*-алкилированных гликольурилов заключаются в том, что из-за жесткости гетероциклического каркаса и *цис*-сочленения аннелированных имидазолидиновых (пятичленных) колец их молекулярные структуры в общем имеют форму *полуоткрытой книги* или «крыльев чайки» [1-6, 17, 38, 39] (см. рис. 1). Благодаря наличию ассиметричных «глиоксальных» атомов углерода C(1) и C(5), многие из этих соединений являются *хиральными* и находятся в рацемической форме. Среди рассматриваемых здесь гликольурилов таковым является только *транс*-координированный *альбикар* (рис. 2). Однако из-за существующей проблематичности выделения *R/S*-энантимерно чистых кристаллов этого соединения [2, 5, 13, 15], далее мы будем обсуждать только результаты исследования структурных и термодинамических свойств рацемической формы *альбикара* в индивидуальном и растворенном (в H_2O и D_2O) состояниях. В свою очередь, *ахиральными* являются гликольурилы, имеющие плоскость симметрии σ^1 или σ^2 , то есть, отвечающие *N*(2,4)-, *N*(2,8)- или *N*(2,4,6,8)-



положениям одинаковых по природе алкильных заместителей. Эта группа соединений включает в себя *мебикар*, *бикарэт* и $N,N(N')$ -*цис*-изомеры *мебикарэта* (см. рис. 1 и 2). К сожалению, нам пока не удалось получить надежных экспериментальных данных по физико-химическим и термодинамическим характеристикам N,N' -*мебикарэта* (2,8-диэтил-4,6-диметил-гликользурила) как в индивидуальном состоянии, так и в качестве растворенного вещества в водных средах H_2O и D_2O . Поэтому далее речь будет идти только об ахиральном N,N - или 2,4-диэтил-6,8-диметил-замещенном гликользуриле (для удобства будем впоследствии именовать его просто *мебикарэтом* – см. рис. 2, в), соответствующие свойства которого хорошо изучены.

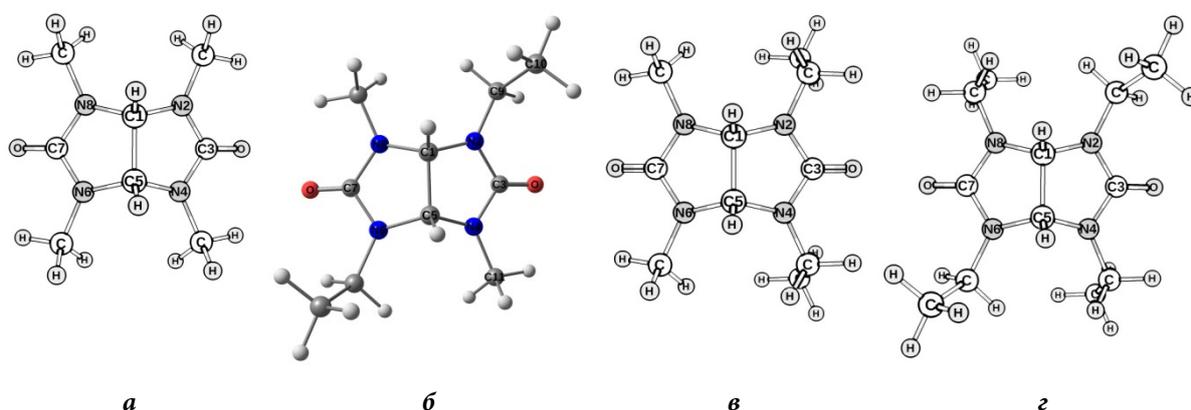


Рис. 2. Равновесные структуры молекул исследованных гликользурилов по данным квантово-химических (DFT) расчетов: а – *мебикар*, б – *альбикар*, в – *мебикарэт*, г – *бикарэт*

В табл. 1 скомпилированы сведения о свойствах сравниваемых гликользурилов в кристаллическом состоянии. Заметим, что в научной литературе существует различная трактовка названий этих соединений. Так, по номенклатурной классификации ИЮПАК они образуют семейство тетра- N -алкилзамещенных тетрагидроимидазо[4,5- d]имидазол-2,5(1 H ,3 H)-дионов [37]. Вместе с тем в настоящее время более широко употребляемой для наименования представителей данного класса органических соединений является другая (тривиальная) номенклатура [1-5, 40]: алкилзамещенные в соответствующих N -положениях 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дионы (или гликользурилы).

Таблица 1. Некоторые физико-химические и термодинамические характеристики исследованных тетра- N -алкилзамещенных гликользурилов [4]

Гликользурил	CAS ^a	M_2 ^b	$T_{пл.}$ ^c	$\Delta_{пл.}H_2^*$ ^d
<i>Мибикар</i> C ₈ H ₁₄ N ₄ O ₂	10095-06-4	198,223	507,3	36,4
<i>Альбикар</i> C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	71540-88-0	226,279	392,3	20,2
<i>Мибикарэт</i> C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	71540-89-1	226,279	367,7	25,4
<i>Бикарэт</i> C ₁₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	42563-65-5	254,332	388,2	27,4

^a Регистрационный номер в Chemical Abstracts Service.

^b Молярная масса, г·моль⁻¹.

^c Температура плавления, К.

^d Стандартная энтальпия плавления, кДж·моль⁻¹.

Сравнение измеренных методом дифференциальной сканирующей калориметрии (с помощью устройства DSC 204 F1 Phoenix) значений $T_{пл.}$ и $\Delta_{пл.}H_2^*$ (см. табл. 1) дает



основания полагать, что факт существенного возрастания температуры и энтальпийной характеристики процесса плавления в случае *мебикара* связан с заметным упрочнением молекулярной кристаллической решетки тетра-*N*-метилированного гликольурила. При этом на фоне относительной сопоставимости величин $T_{пл}$ для *мебикарэта*, *бикарэта* и хирального *альбикара* последний имеет наименьшее значение теплоты плавления, по-видимому, из-за стереохимических особенностей строения рацемической формы этого соединения. Согласно данным [13], молекулы *альбикара* за счет образования Н-связей через метиновые группы глиоксалевого мостика группируются в слои с гидрофобным «покрытием» из этильных радикалов, что во многом объясняет факт метастабильности образующихся рацемических кристаллов.

Более чувствительная к энергетическому состоянию кристаллической структуры энтальпийная характеристика процесса сублимации, $\Delta_{субл}H_2^*$, получена пока только для *мебикара* ($(108,6 \pm 3)$ кДж·моль⁻¹ при $T = 298.15$ К) масс-спектроскопическим методом с эффузионной ячейкой Кнудсена [39]. Кристаллические структуры других соединений исследованного ряда показали либо весьма низкую устойчивость к термическому воздействию, разлагаясь при нагревании, либо наличие температурного гистерезиса (метастабильности) в процессах нагревание-охлаждение, указывающее на отсутствие термодинамического равновесия в эффузионной ячейке из-за имеющих место фазовых преобразований в системе. В свою очередь, кристаллографические данные получены только для *бикарэта* и *альбикара* [1, 13]. Подобного рода результаты для *мебикара* в литературе отсутствуют из-за проблем, связанных с *биниальностью* (дихотомией) его кристалла в дифракционных исследованиях, но обобщающие выводы авторов [1, 13, 38] свидетельствуют о том, что молекулярные структуры сравниваемых гликольурилов конформационно близки. Каждый из пентануклеарных циклов молекулы в отдельности имеет почти плоское строение с максимальным отклонением атомов от усредненной плоскости цикла, не превышающим $5 \cdot 10^{-10}$ см. Это проявляется и в малых величинах соответствующих двугранных углов, составляющих не более $9,5^\circ$. Однако вследствие значительного стерического напряжения, существующего между смежными циклами, структура молекулы гликольурила в целом далека от планарной [1, 4, 13, 38, 39, 42].

Проведенные нами (совместно с доц. Ю.А. Жабановым из ИГХТУ) квантово-химические расчеты геометрических параметров молекул и электронных спектров гликольурилов рассматриваемого ряда позволили детализировать конформационные особенности их строения (см. рис. 1 и 2), обусловленные жесткостью гетероциклического каркаса и аннелированного *цис*-сочленения между смежными атомами азота. Для этих целей был использован высокоуровневый метод теории функционала плотности (DFT) с базисными наборами V3LYP/cc-pVTZ и V3LYP/cc-pVQZ [39, 41, 42]. Установлено, что различие в межъядерных расстояниях сравниваемых молекул составляет не более $1 \cdot 10^{-10}$ см, а значения валентных углов расходятся не более чем на 2° . Иначе говоря, введение C_2H_5 -групп в *N*-метилзамещенные позиции гетероциклического каркаса не оказывает существенного влияния на геометрическое строение изученных молекул (см. рис. 1 и 2). На это указывает и факт подобия электронных спектров поглощения для тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов с максимумом длины волны в УФ-области около 180 нм (рис. 3).

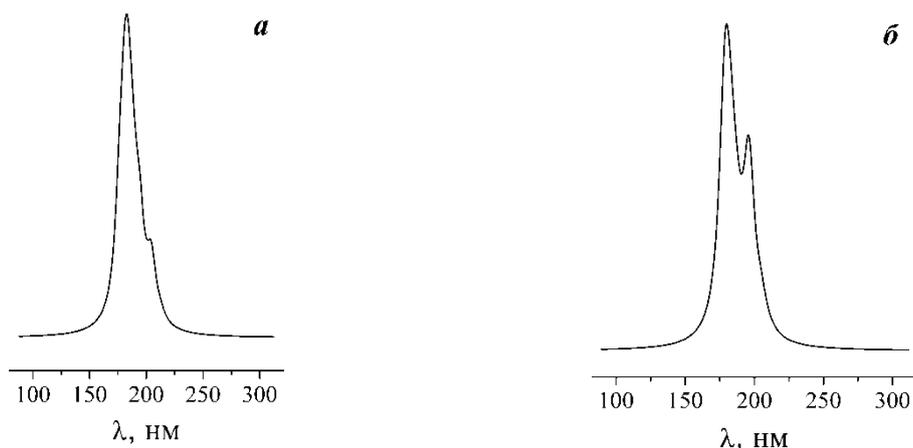


Рис. 3. Рассчитанные (в рамках DFT) электронные спектры *мебикарэта* (а) и *бикарэта* (б)

Вместе с тем разветвление периферийных углеводородных *N*-заместителей при переходе от *мебикара* к *бикарэту* усложняет стереохимическую природу молекулы из-за появления ряда дополнительных конформационных состояний, которые различаются положением этильных радикалов относительно плоскости гетероциклического каркаса. Конформеры такого рода различаются не только по энергетическому состоянию, но и по типу структурной симметрии. Например, молекула *мебикара* в равновесии обладает структурой симметрии C_2 , а структура конформера *N,N*-*мебикарэта* с минимальной энергией в равновесном состоянии относится к точечной группе симметрии C_s . В свою очередь, основные конформеры *N,N'*-*мебикарэта* обладают структурой симметрии C_1 . Из рассчитанных шести энергетических состояний молекулы *бикарэта* минимальным уровнем энергии, как оказалось, обладает конформер с таким расположением этильных групп, которое обеспечивает наибольшее удаление друг от друга соответствующих CH_3 -групп. Структура указанного конформера (с неплоскими циклами) относится к точечной группе симметрии C_1 .

Как уже упоминалось выше, во всех рассматриваемых нами случаях конформация бициклического остова имеет структуру, напоминающую форму крыльев чайки или полураскрытой книги (см. рис. 1), со средней величиной лабильного «угла раскрытия» между плоскостями двух циклических фрагментов $\sim 119^\circ$ [1, 38]. В кристаллах *бикарэта альбикара* или *мебикарэта* концевые CH_3 -группы этильных радикалов располагаются под крыльями «складчатого» каркаса молекулы в *gash*-положении по отношению к C–N-связям, соединяющим оба цикла с C–C-перемычкой (глиоксальевым мостиком, см. рис. 1). Следует обратить внимание и на важность той роли, которую играют C–H...O-контакты на фоне перераспределения электронной плотности в молекуле гликольурила при ее полном *N*-алкилировании, сопряженном с возрастанием «периферийной» углеводородной цепи [13]. Так, переход от *мебикара* к *бикарэту* может привести не только к изменению донорной/акцепторной способности карбонильного кислорода и метиновых («мостиковых») протонов, но и к *элиминированию* «активности» последних по причине экранирования фармакофорных центров из-за возрастающих стерических препятствий для образования водородных связей. Учет такого рода факторов является необходимым условием при обосновании термодинамических эффектов растворения и сольватации рассматриваемых гликольурил-производных в H/D-изотопологах воды [4].



Структурно-изотопные различия обычной и тяжелой (дейтерированной) воды

В соответствии с принятой ИЮПАК терминологией [43], изомерные соединения, молекулы которых различаются только изотопным составом, следует называть *изотопологами*. К последним относятся и H/D-изотопологи воды – H_2O и D_2O , что позволяет нам использовать эти названия далее при обсуждении термодинамических и структурных эффектов растворения и гидратации гликольурилов.

Основываясь на многочисленных результатах ранее выполненных исследований (скомпилированных, например, в работах [4, 30-36, 44-46]), можно констатировать, что жидкая фаза тяжелой воды (D_2O) по своей природе более структурирована, чем среда H_2O . Большая структурированность D_2O сочетается с более высоким темпом изменения ее структурного состояния под влиянием изменяющейся температуры и концентрации растворенного вещества. Это объясняется тем, что локальные структурные образования H/D-изотопологов воды представляют собой высокоподвижные ближнеупорядоченные системы с незначительно различающимися энергиями межмолекулярной водородной связи. Если значение последней в среде обычной воды: составляет в среднем $\sim 15,5$ кДж·моль⁻¹ [34, 44, 47], то в абсолютно дейтерозамещенной воде энергия D-связи возрастает на ~ 1 кДж·моль⁻¹ [4, 30, 31, 34-36]. Поэтому одинаковые воздействия на H/D-изотопологи воды вызывают приблизительно одинаковый эффект, но, поскольку в случае D_2O относительное число водородных связей и их прочность больше, то и общее структурное изменение оказывается более значительным в среде тяжелой воды.

Одной из основных причин возникновения H/D-изотопной разницы в энергии водородной связи воды является квантовый эффект, который определяется разностью амплитуд ангармоничных нулевых колебаний молекул H_2O и D_2O [31-34, 45, 46]. Данное обстоятельство вызывает также изменение межъядерных расстояний в молекуле воды и, как следствие, ее ван-дер-ваальсового объема $v_{\text{вдв},2}$. Так, замещение O-H \rightarrow O-D индуцирует сокращение связи на $\sim 3\%$ [35], а величины $v_{\text{вдв},2}$ – на $0,07$ нм³ [34, 36]. В свою очередь, это приводит к изменению донорно-акцепторных свойств молекулы воды, то есть ее способности образовывать водородные связи с соседними молекулами. Согласно выводам [34, 48], следствием перераспределения электронной плотности в молекулярных квантовохимических комплексах воды при замещении H_2O на D_2O является усиление электроноакцепторной способности водной среды на фоне общего ослабления ее электронодонорных свойств. Это обстоятельство, наряду со снижением частот затрудненных либраций (крутильных колебаний) на $\sim 2,4$ кДж·моль⁻¹ [49] и валентно-деформационных колебаний внутримолекулярной связи O–H при замещении протона дейтроном, предопределяет возрастание энергии диссоциации водородных связей в тяжелой воде [4, 31-34].

Заметим, что имеющиеся в литературе подходы к анализу различий в структурных свойствах H/D-изотопологов воды содержат немало условностей. Однако в случае изучения относительных по своей сути термодинамических характеристик растворения с соответствующими ИЭ главенствующим является изменение надмолекулярной (или макро-) структуры жидкости, не требующее выбора какой-либо определенной модели.



РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ КАК РАСТВОРЕННЫХ В ИЗОТОПОЛОГАХ ВОДЫ ВЕЩЕСТВ

Анализ данных по спектроскопическому исследованию растворов мебикара

В контексте исследования особенностей гидратации тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов весьма информативными представляются результаты проведенного ^{13}C -ЯМР-спектроскопического исследования растворов *мебикара* в изотопологах воды [4].

Анализ эволюций представленных на рис. 4 температурных зависимостей химических сдвигов δ атомов углерода (^{13}C) *мебикара* в H_2O и D_2O показывает, что основной вклад в образование гетерокомпонентных водородных связей в растворе вносят карбонильные ($>\text{C}=\text{O}$) группы. При этом характер изменения зависимостей на рис. 4 предполагает возможность образования $\text{H}(\text{D})$ -связей с водным окружением и посредством мостиковых $\text{C}-\text{H}$ -групп молекулы *мебикара*. Последнее обстоятельство имеет определяющее значение при обосновании причин, обуславливающих столь отличающуюся (от более «разветвленных» тетра-*N*-алкилированных гликольурилов) природу гидратации *мебикара*. Более того, иллюстрируемые рис. 4 температурные зависимости относительных ИЭ в $\delta(^{13}\text{C})$, индуцируемых различными молекулярными фрагментами *мебикара*, приводят еще к целому ряду важных выводов.

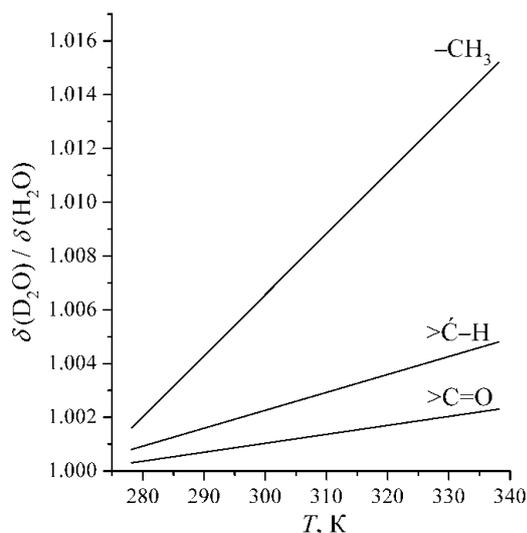


Рис. 4. Температурные зависимости относительных ИЭ в химсдвигах $\delta(^{13}\text{C})$ для молекулы *мебикара* в водном растворе с молярной концентрацией $m \approx 4$ моль·(кг воды) $^{-1}$

Во-первых, наиболее значительные преобразования структуры растворителя (H_2O или D_2O) при возрастании температуры имеют место в области гидратации метильной группы молекулы *мебикара*. Это указывает на доминирующую роль гидрофобной составляющей в процессе гидратации этой группы. С другой стороны, данный факт подтверждает выводы [50] о том, что в среде D_2O эффекты гидрофобной гидратации неполярных молекул (фрагментов) проявляются более выражено, чем в обычной воде. Во-вторых, вклад от специфических $>\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ -взаимодействий в структурные эффекты растворителя в окружении глиоксалевого мостика молекулы *мебикара* является, по-видимому, более существенным по сравнению с вкладом от гидрофобной гидратации этой группировки. В-третьих, эффекты образования гетерокомпонентных водородных связей (гидрофильная гидратация) вносят, по-видимому, основной вклад в изменения энтальпийных и объемных характеристик процесса растворения *мебикара* в H_2O и D_2O с формированием соответствующих гидратных комплексов.

Исходя из результатов исследования методом миллиметровой абсорбционной (ММА-) спектроскопии [25], карбонильная группа молекулы *мебикара* способна образовывать до четырех связей с молекулами H_2O (D_2O) в соответствии с механизмом «полярной положительной гидратации». При этом, как мы уже отмечали выше, характер



изменения представленных на рис. 4 зависимостей предполагает возможность образования Н(Д)-связей с водным окружением и посредством мостиковых С–Н-групп молекулы *мебикара*. Однако, по мнению авторов [25], этот структурирующий эффект обусловлен «гидрофобной иммобилизацией» двух-трех молекул воды в пространстве вокруг двух метиновых и четырех метильных групп (см. рис. 2, а). Более того, по крайней мере, еще две молекулы воды в гидратной оболочке удерживаются с сохранением вращательной подвижности, аналогично тому, как это имеет место в случае т.н. «отрицательной гидратации» мочевины [51].

С возрастанием объема (разветвленности) алкильных *N*-заместителей при переходе от *мебикара* к *мебикарэту* (*альбикару*) и далее к *бикарэту* усиливаются гидрофобные свойства молекулы гликольурила. При этом возрастают и стерические препятствия для ее специфических (через водородные связи) взаимодействий с окружающей водной средой. В совокупности это приводит как к элиминированию способности метиновых групп молекулы *бикарэта* к образованию гетерокомпонентных водородных связей с молекулами изотополога воды, так и к исчезновению структурной основы для эффекта отрицательной гидратации тетра-*N*-алкилированного гликольурила.

Энтальпийные и теплоемкостные характеристики растворения и гидратации

В табл. 2 суммированы данные по стандартным (отнесенным к бесконечному разведению) молярным энтальпийным характеристикам процесса растворения ($\Delta_p H_2^\circ$) рассматриваемых тетра-*N*-алкилзамещенных производных гликольурила в средах H_2O и D_2O [4, 18, 52-55]. Величины $\Delta_p H_2^\circ$ были получены путем усреднения интегральных энтальпийных эффектов растворения $\Delta_p H_2^m$, измеренных в диапазоне $T = (278-318 \text{ K})$ с использованием высокоточного изопериболического (переменной температуры с изотермической оболочкой) калориметра [56].

Таблица 2. Стандартные энтальпийные характеристики растворения, $\Delta_p H_2^\circ / (\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1})$, тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов в обычной и тяжелой воде при различных температурах и $p = 0,1 \text{ МПа}$

T, K	<i>Мебикар</i> ^a		<i>Альбикар</i>		<i>Мебикарэт</i>		<i>Бикарэт</i>	
	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O
278,15	-	-	-7,80 ± 0,05	-8,37 ± 0,07	-6,95 ± 0,07	-7,35 ± 0,05	-15,66 ± 0,06	-16,67 ± 0,08
279,15	-	-	-7,49 ± 0,06	-8,06 ± 0,05	-6,67 ± 0,05	-7,03 ± 0,07	-	-
288,15	1,96 ± 0,13	2,37 ± 0,03	-4,98 ± 0,05	-5,46 ± 0,06	-4,17 ± 0,04	-4,52 ± 0,07	-11,20 ± 0,10	-12,13 ± 0,05
298,15	3,67 ± 0,01	3,87 ± 0,01	-2,15 ± 0,04	-2,53 ± 0,04	-1,47 ± 0,06	-1,76 ± 0,04	-6,83 ± 0,10	-7,68 ± 0,07
308,15	-	-	0,63 ± 0,07	0,38 ± 0,08	1,41 ± 0,06	1,17 ± 0,06	-2,33 ± 0,04	-3,08 ± 0,10
313,15	-	-	2,15 ± 0,06	1,92 ± 0,06	2,80 ± 0,07	2,64 ± 0,04	-	-
318,15	7,03 ± 0,03	7,00 ± 0,06	-	-	-	-	1,97 ± 0,09	1,33 ± 0,08

^a Данные для протонированной системы из работы [53] (в $\text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$): $1,96 \pm 0,07$ (288,15 K); $3,58 \pm 0,04$ (298,15 K) и $7,03 \pm 0,07$ (318,15 K).



Табл. 2 показывает, что имеющиеся на сегодняшний день сведения о величинах $\Delta_p H_2^\circ(T)$ для H/D-изотопно-различающихся водных гликольурил-содержащих систем могут быть сопоставлены напрямую только при двух температурах (288,15 и 298,15 К). Учитывая это, рис. 5 иллюстрирует зависящие от температуры тенденции изменения ИЭ растворителя в $\Delta_p H_2^\circ(T)$. Причем, размер геометрических символов на рисунке в целом соответствует погрешности определения величин $\delta\Delta_p H_2^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$.

Как видно из данных табл. 2, растворение *мебикара* в H/D-изотопологах воды сопровождается возрастающим с повышением температуры поглощением тепла. Экстраполяция значений $\Delta_p H_2^\circ$ к $T = 278,15$ К показывает, что энтальпийный эффект растворения *мебикара* в H_2O становится близким к нулю. При этом положительный ИЭ в $\Delta_p H_2^\circ$ возрастает до $\sim 0,6$ кДж·моль⁻¹ (см. рис. 5). Однако при достижении $T = 318,15$ К величина $\delta\Delta_p H_2^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ для тетра-*N*-метилованного гликольурила принимает нулевое значение. Переход к *N*-диметилдиэтильным аналогам (*альбикар*, *мебикарэт*) и от последних – к *бикарэту* сопровождается последовательным ростом экзотермичности процесса растворения в H_2O и D_2O , по сути, на одну и ту же величину: ~ 8 кДж·моль⁻¹ при $T = 278,15$ К и $\sim 5,5$ кДж·моль⁻¹ при $T = 298,15$ К (см. табл. 2).

Вместе с тем наиболее интересным представляется факт инверсии знака $\Delta_p H_2^\circ$ с отрицательного на положительный для этил-содержащих гликольурилов в каждом из изотопологов воды (см. табл. 2). Температура, при которой наблюдается эта инверсия, $T_{\text{инв.,2}}$, близка в среднем к 304 К для *мебикарэта*, к 307 К для *альбикара* и к 315 К для *бикарэта*. Если представить $\Delta_p H_2^\circ$ в виде разницы между энтальпиями сольватации растворенного вещества, $\Delta_c H_2^\circ$, и его конденсации в собственной (кристаллической) среде, $\Delta_{\text{конд.}} H_2^* = -\Delta_{\text{субл.}} H_2^*$ [4, 27], можно прийти к заключению, что при температурах выше $T_{\text{инв.,2}}$ доминирующим становится процесс дегидратации молекул гликольурила вследствие смещения баланса межмолекулярных взаимодействий. Очевидно, как и в случае *мебикара*, суммарные затраты энергии на разрушение кристаллической решетки растворенного гликольурила и образования сольватной полости в растворителе уже не перекрываются полностью эффектами стабилизации структуры последнего за счет образования гетерокомпонентных водородных связей и гидрофобной гидратации. Дейтерозамещение в молекулах воды оказывает весьма слабое влияние на указанное перераспределение вкладов в $\Delta_p H_2^\circ(T)$ (см. табл. 2). Однако, учитывая независимость энтальпийно-изотопного эффекта как функции переноса от 2–2-взаимодействий, анализ величин $\delta\Delta_p H_2^\circ(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{D}_2\text{O})$ на рис. 5 является более обоснованным шагом в плане получения дополнительной информации об особенностях гидратации обсуждаемых здесь гетероциклических соединений.

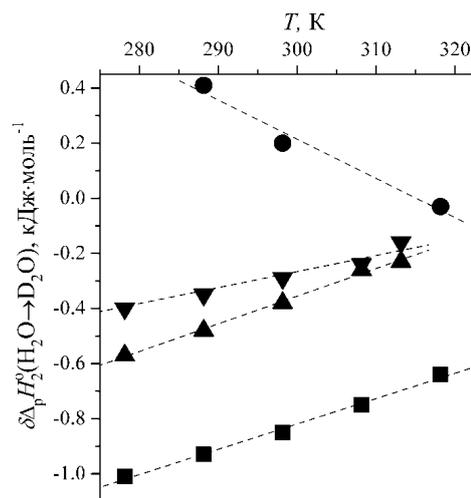


Рис. 5. Температурные зависимости H/D-изотопных эффектов растворителя в стандартной молярной энтальпии растворения *мебикара* (●), *мебикарэта* (▼), *альбикара* (▲) и *бикарэта* (■) в водной среде



Из рис. 5 видно, что температура оказывает дифференцирующее влияние на направленность изменения $\delta\Delta_p H_2^\circ$ при сравнении *мебикара* с его этил-содержащими аналогами. С одной стороны, демонстрируемое распределение энтальпийно-изотопных эффектов находится в согласии с общепринятым выводом [4, 54, 57, 58] о том, что как положительные, так отрицательные значения термодинамических величин должны возрастать в абсолютном выражении при переносе из H_2O от D_2O . С другой стороны, различие в знаках производной $(\partial(\delta\Delta_p H_2^\circ)/\partial T)_p$ или ИЭ в теплоемкости растворения, $\delta\Delta_p C_{p,2}^\circ(H_2O \rightarrow D_2O)$, свидетельствует об очевидном различии в механизмах гидратации *мебикара* и *бикарэта*. В случае *мебикарэта* и *альбикара* напрашивается вывод о наличии определенного «структурного дуализма» во влиянии их молекул на гидратное окружение.

Таблица 3. Теплоемкостные характеристики процесса растворения, $\Delta_p C_{p,2}^\circ / (\text{Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1})$ исследованных гликольурилов в обычной и тяжелой воде с соответствующими изотопными эффектами растворителя при $T = 298,15 \text{ К}$ и $p = 0,1 \text{ МПа}$ [4,18,52,54,55]

Соединение	$\Delta_p C_{p,2}^\circ$		$\delta\Delta_p C_{p,2}^\circ$
	H_2O	D_2O	$H_2O \rightarrow D_2O$
<i>Мебикар</i>	169 ± 9^a	155 ± 11	-14 ± 14
<i>Альбикар</i>	$282,7 \pm 3,4$	$292,9 \pm 2,6$	$10,2 \pm 4,3$
<i>Мебикарэт</i>	$278,3 \pm 3,5$	$284,1 \pm 4,6$	$10,2 \pm 5,8$
<i>Бикарэт</i>	$441,3 \pm 5,2$	$450,5 \pm 4,7$	$9,2 \pm 7,0$

^a Данные из работы [53]: $(167 \pm 18) \text{ Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$

Как следует из представленных в табл. 3 данных, теплоемкостная составляющая процесса растворения, $\Delta_p C_{p,2}^\circ = (\partial(\Delta_p H_2^\circ)/\partial T)_p$, возрастает без малого в два раза при переходе от *мебикара* к *альбикару* и *мебикарэту* и почти втрое при замене *мебикара* *бикарэтом*, отражая факт усиления гидрофобных свойств молекул в указанных направлениях. При этом величина $\delta\Delta_{p(c)} C_{p,2}^\circ (H_2O \rightarrow D_2O)$ для *мебикара* в пределах погрешности совпадает с таковой для типично гидрофильной мочевины ($\Delta_p C_{p,2}^\circ \approx -10,4 \text{ Дж}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{К}^{-1}$ [59]), что является весомым доводом в пользу высказанного выше предположения о преимущественно гидрофильной природе тетра-*N*-метилированного гликольурила. Напротив, ИЭ в теплоемкостной характеристике гидратации остальных (этил-содержащих) гетероциклов положительны по знаку, но численно неразличимы из-за достаточно высокой погрешности их определения (см. табл. 3). Обратим внимание также на то, что большие по абсолютной величине положительные значения $\Delta_p C_{p,2}^\circ$ (см. табл. 3) указывают на наличие не только гидрофобности, но и общего сильного взаимодействия молекул растворенного гликольурила с изотопологом воды, включая эффекты образования $H(D)$ -связей. Примером тому могут служить теплоемкостные эффекты растворения сахаридов в воде [60].

Вместе с тем, если большие (по абсолютной величине) значения $\delta\Delta_p H_2^\circ (H_2O \rightarrow D_2O)$ и $\Delta_p C_{p,2}^\circ$ для *бикарэта* (см. рис. 5 и табл. 3) ассоциируются с преимущественно гидрофобной природой его молекул, то куда более сложная в структурном отношении ситуация



наблюдается в случае гидратации *мебикарэта* и его хирального по природе *транс*-аналога *альбикара* (см. рис. 2, б, в). Молекулы указанных гликольурилов можно представить в качестве своего рода «интермедиатов» молекул *мебикара* и *бикарэта*. Однако, в отличие от последних, они обладают более сбалансированным «набором» фармакофорных (гидрофильных и гидрофобных) центров.

Термодинамические характеристики растворения этих смешанно-алкилированных гетероциклических соединений в целом имеют сопоставимые значения. Небольшие (до $0,2 \pm 0,1$) кДж·моль⁻¹ различия обнаруживаются лишь в $\delta\Delta_p H_2^\circ$ ($H_2O \rightarrow D_2O$) при низких температурах (см. рис. 5). Указанное обстоятельство позволяет сделать важный вывод об отсутствии заметного влияния стереохимической природы (т.е. взаимного расположения *N*-замещаемых позиций) молекулы диметилдиэтилгликольурила на характер взаимодействия этого соединения с изотопологом воды. Не исключено, что при переходе от *мебикара* к *альбикару* или *мебикарэту* стерически еще сохраняется возможность для специфического взаимодействия молекулы растворенного вещества с молекулами H_2O или D_2O через мостиковые (метиновые) атомы водорода. Причем эта возможность, судя по имеющимся незначительным различиям ИЭ в $\delta\Delta_{p(c)} H_2^\circ$ связана с особенностями координации *N*-замещаемых позиций в молекуле гликольурила.

Таблица 4. Энтальпийные гомотактические коэффициенты 2-2-взаимодействий, h_{22} / (Дж·кг·моль⁻²), между молекулами тетра-*N*-алкилированных гликольурилов в H/D-изотопологах воды и соответствующие изотопные эффекты растворителя, δh_{22} ($H_2O \rightarrow D_2O$), при $T = 298,15$ К [18,54,63,64]

Соединение	h_{22} (H_2O)	h_{22} (D_2O)	$\delta h_{22}(H_2O \rightarrow D_2O)$
<i>Мебикар</i> ^a	-2042 ± 68	2663 ± 122	-621 ± 140
<i>Альбикар</i>	-627 ± 15	-804 ± 34	-177 ± 37
<i>Мебикарэт</i>	-358 ± 23	-436 ± 39	-78 ± 45
<i>Бикарэт</i>	1389 ± 102	1804 ± 164	415 ± 193

^a Данные из работ [61,62] (Дж·кг·моль⁻²): (-1870 ± 270) в H_2O и (-2660 ± 300) в D_2O .

Учитывая факт существования термодинамически обоснованной взаимосвязи между энтальпийными характеристиками 1-2- и 2-2-взаимодействий [18, 28, 60, 63], дополнительная информация о состоянии молекул *альбикара* и *мебикарэта* в H/D-изотопно-различающихся водных средах была извлечена из анализа приведенных в табл. 4 параметров парных взаимодействий h_{22} . Последние получены путем измерения энтальпий разведения растворов тетра-*N*-алкилированных гликольурилов, $\Delta_{разв.} H_2^m$, в обычной и тяжелой воде при 298.15 К с последующей обработкой (разложением) значений $\Delta_{разв.} H_2^m$ в рамках известных приближений [9, 28, 63-66].

Из анализа данных табл. 4 следует, что величины h_{22} с соответствующими ИЭ растворителя достаточно отчетливо отражают стереоспецифичность гидратации сравниваемых гликольурилов. Водным растворам *мебикарэта* и *альбикара* отвечают отрицательные значения h_{22} . При переходе от первого из этих соединений ко второму имеет место почти двукратное возрастание численных значений h_{22} и δh_{22} ($H_2O \rightarrow D_2O$). Отрицательный знак у величины h_{22} формально указывает на то, что вытеснение молекул H_2O или D_2O из более плотноупакованной гидратной ко-сферы в окружение (*in bulk*) приводит в



целом к росту степени Н(D)-связанности этих молекул [4,60]. Если постулировать неизменность гидрофобной составляющей h_{22} , то факт возрастания отрицательного значения этого параметра, вероятнее всего, следует отнести к большей доступности протонодонорных / акцепторных центров *альбикара* к специфическим 2–2-взаимодействиям с образованием сольваторазделенных пар. Замещение протонов дейтронами в молекулах воды вызывает более заметное усиление ассоциации между молекулами *альбикара*, по сравнению с *мебикарэтом*, что указывает на возрастание роли Н(D)-связывания в процессе гидратации хирального (*транс*-)изомера.

Учитывая факт заметного возрастания отрицательных значений h_{22} для *мебикара* в H_2O и D_2O (см. табл. 4), а также закономерности изменения термодинамических характеристик для этих систем в таблице 3 и на рис. 5, можно утверждать, что в данном случае очевидным является преобладание гидрофильного «механизма» гидратации гликольурилла. С другой стороны, положительные значения h_{22} для *бикарэта* в Н/D-изотопологах воды находятся в согласии со сделанным нами выше заключением о преимущественно гидрофобной природе молекул этого соединения. Это означает, что перекрывание молекулярных гидратных *ко*-сфер приводит к заметному усилению клатратообразования (упрочнению структуры водного окружения с возрастанием ее ажурности) около алкильных групп, что способствует разобщению молекул [60-63]. Данное предположение подтверждается ростом значений h_{22} при образовании раствора *бикарэта* в тяжелой воде (см. табл. 4). Что касается структурного состояния в водной среде гетероциклов со смешанным *N*-алкилзамещением – *альбикара* и *мебикарэта*, то стереохимическая природа их молекул предопределяет наличие своего рода баланса между указанными механизмами или структурно-термодинамического дуализма в процессе гидратации.

Приведенные на рис. 6 корреляции доказывают существование термодинамически обоснованной взаимосвязи между значениями $\Delta_p H_2^\circ$ (табл. 2) и h_{22} (см. табл. 4). Причем анализ функций $\Delta_p H_2^\circ - h_{22}$ дает основание полагать, что возможность «реализации» такой взаимосвязи в случае растворенных в H_2O и D_2O гликольурилов во многом зависит от наличия или отсутствия оптической изомерии у их бициклических молекул. Очевидно ввиду этого, характеристики рацемического *альбикара* не соответствуют иллюстрируемым рис. 6 корреляционным зависимостям для его ахиральных аналогов.

Как видно из рис. 6, каждая из корреляционных зависимостей между параметрами $\Delta_p H_2^\circ$ и h_{22} при $T = 298,15$ К является близкой к линейной функции, которая может быть выражена в аналитической форме по результатам ее аппроксимации (в рамках метода наименьших квадратов) уравнением первого порядка:

$$\Delta_p H_2^\circ (H_2O) = -(2,58 \pm 0,09) \cdot 10^3 - (3,06 \pm 0,06)h_{22}, R \approx 1,0; \sigma_{0,95} = 11,1 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1}, \quad (1)$$

$$\Delta_p H_2^\circ (D_2O) = -(2,97 \pm 0,80) \cdot 10^3 - (2,59 \pm 0,43)h_{22}, R \approx 0,9998; \sigma_{0,95} = 105 \text{ Дж} \cdot \text{моль}^{-1}. \quad (2)$$



Описываемые соотношениями (1) и (2) данные на рис. 6 доказывают, что эффекты гидрофобной гидратации и образования водородных связей в большей степени проявляются в дейтерированной водной среде. При этом сольватационное поведение *бикарета* подтверждает вывод о преимущественно гидрофобной природе его молекул. В то же время включение молекул *мебикара* в структурную матрицу обычной или тяжелой (D_2O) воды приводит к радикально иному эффекту, свойственному процессу гидратации преимущественно гидрофильных молекул. Отчетливо на рис. 6 проявляется и упомянутая «дуалистичность» сольватационной природы *мебикарэта*, выражаемая через коррелируемые термодинамические характеристики.

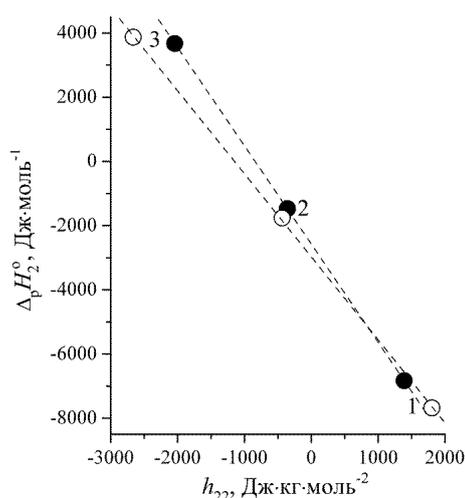


Рис. 6. Корреляционные соотношения между стандартными молярными энтальпиями растворения и гомотактическими энтальпийными коэффициентами парных 2-2-взаимодействий для сравниваемых ахиральных гликольурилов в обычной воде (●) и тяжелой воде (○) при 298.15 К [18]: бикарэт (1), мебикарэт (2) и мебикар (3)

Стандартные объемные («упаковочные») характеристики исследованных гликольурилов в H/D-изотопах воды

Таблица 5 содержит результаты расчета стандартных парциальных молярных объемов, V_2^0 , гликольурилов изученного ряда (см. рис. 2, а-з) в средах H_2O и D_2O [19, 67-69]. Величины V_2^0 были получены посредством экстраполяции концентрационных зависимостей кажущегося молярного объема, $V_{\phi,2}$, растворенного гликольурила к состоянию его бесконечно разбавленного раствора. В свою очередь, процедура расчета V_2^0 и $V_{\phi,2}$ [67-71] основывалась на данных по плотности растворов, которые были получены с погрешностью 0,01–0,03 $кг·м^{-3}$ путем измерений на прецизионном денсиметре Anton Paar DMA 5000 M (с вибрирующей U-образной трубкой) [71, 72].

Таблица 5. Стандартные (парциальные при бесконечном разведении) молярные объемы, $V_2^0/(м^3·моль^{-1})$, тетра-N-алкиламещенных гликольурилов в обычной и тяжелой воде при различных температурах и $p = 0,1$ МПа

T, К	Мибикар		Альбикар		Мибикарэт		Бикарэт	
	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O	H_2O	D_2O
278,15	-	-	188,34 ± 0,02	186,93 ± 0,03	188,43 ± 0,02	186,83 ± 0,02	220,58 ± 0,01	219,78 ± 0,01
288,15	157,02 ± 0,10	156,28 ± 0,06	189,85 ± 0,02	189,00 ± 0,02	190,11 ± 0,02	189,00 ± 0,02	222,54 ± 0,01	222,06 ± 0,01
298,15	158,87 ± 0,13	158,40 ± 0,07	191,29 ± 0,03	190,89 ± 0,04	191,72 ± 0,02	190,96 ± 0,02	224,47 ± 0,01	224,14 ± 0,01
308,15	160,29 ± 0,10	160,09 ± 0,08	192,81 ± 0,03	192,78 ± 0,04	193,25 ± 0,02	192,85 ± 0,01	226,34 ± 0,01	226,14 ± 0,01
318,15	161,34 ± 0,04	161,31 ± 0,08	194,34 ± 0,01	194,56 ± 0,03	194,80 ± 0,01	194,68 ± 0,01	228,17 ± 0,01	228,10 ± 0,01



Анализ данных табл. 5 и рис. 7 показывает, что во всех рассматриваемых здесь случаях дейтерозамещение в молекулах растворителя (воды) приводит к уменьшению V_2° , особенно заметному при низких температурах. То есть, с понижением температуры около молекул каждого из тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов в тяжелой воде формируется все более плотная, чем в «нормальной» воде, гидратная оболочка. Это не является необычным, учитывая тот факт, что вносящие отрицательные объемные вклады в V_2° гидрофобные эффекты и эффекты образования гетерокомпонентных водородных связей в растворе возрастают (по абсолютной величине) при $H_2O \rightarrow D_2O$ -замещении [19, 59, 67-69]. Очевидно, что различия в межмолекулярном взаимодействии, обуславливающие знак и величину ИЭ в V_2° (рис. 7), становятся наиболее заметными в области температур, отвечающей наибольшей структурированности Н/Д-изотопологов воды, т.е. между температурами, при которых молярные объемы H_2O и D_2O принимают минимальные значения ($V_{мин,1}$): ~ 277 К и ~ 284 К, соответственно [31, 34, 44].

С ростом температуры значения V_2° всех изученных гликольурилов возрастают, что связано с ослаблением гидратации и разрыхлением гидратных оболочек вследствие термического расширения стандартного раствора. Поскольку среда тяжелой воды более структурирована по сравнению с обычной [4, 31-34, 44, 48], то имеет место закономерное термоактивированное уменьшение ИЭ растворителя в V_2° (см. рис. 7). При $T = 318,15$ К ИЭ в V_2° становится практически равным нулю вне зависимости от стереохимической природы ахирального тетра-*N*-алкилированного гликольурила, а в случае хирального альбикара при той же температуре структура дейтерированного гидратного комплекса становится даже более рыхлой, по сравнению с протонированным аналогом. Между тем отображенные на рис. 7 результаты не дают полного представления о характере упаковки водного окружения сольватированной молекулы гликольурила.

Отчасти такого рода информация может быть извлечена из анализа показателя относительной плотности упаковки образовавшегося гидратного комплекса [34,73]: $d = V_2^\circ / V_{вдв,2}$, где $V_{вдв,2} = v_{вдв,2} N_A$ - объем, который формально занимает один моль ван-дер-ваальсовских молекул с объемом $v_{вдв,2}$ (N_A - число Авогадро). Фактически величина d предстает долей V_2° , занимаемую внутренним объемом растворенного вещества [73], в качестве которого здесь выступает $V_{вдв,2}$. Значения $V_{вдв,2}$ были рассчитаны на основе подхода [74] (с использованием *Cambridge Structural Database*) как сумма объемов атомных приращений, зависящих от структурных особенностей окружения каждого атома С,

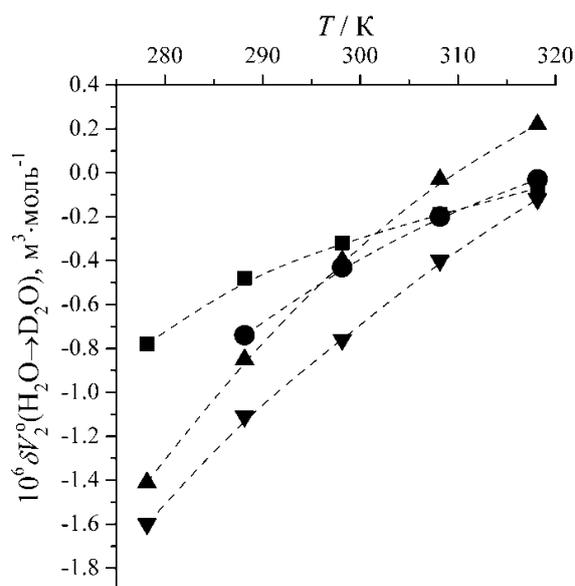


Рис. 7. Температурные зависимости Н/Д-изотопных эффектов растворителя в стандартном молярном объеме для тетра-*N*-алкилированных гликольурилов в водной среде: мебикар (●), мебикарэт (▼), альбикар (▲) и бикарэт (■)



O, N и H в алициклической органической молекуле. Оцененные таким образом величины $V_{\text{вдв},2}$ для *мебикара*, *мебикарэта* / *альбикара* и *бикарэта* составили $101,3 \cdot 10^{-6}$, $120,2 \cdot 10^{-6}$ и $139,1 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 \cdot \text{моль}^{-1}$ соответственно.

Данные по параметру d в изотопно-различающихся гликольурил-содержащих водных системах представлены на рис. 8, из которого видно, что переход от *мебикара* к *мебикарэту* или *альбикару* и далее к *бикарэту* сопровождается значительным разрыхлением гидратной оболочки молекулы. Это подтверждает выводы об усилении эффекта гидрофобной гидратации в указанном направлении, сделанные из анализа результатов калориметрического исследования обсуждаемых здесь стандартных растворов в H/D-изотопологах воды. Доля свободного (или т.н. *исключенного* [73]) пространства в структурной упаковке образовавшегося гидратного комплекса при замене H_2O на D_2O в молекулах растворителя заметно сокращается только в области температур ниже $T = 298 \text{ K}$. В той же области отчетливо проявляются и «упаковочные» различия в стереохимической природе гликольурилов со смешанным типом алкильного замещения. Обращает на себя внимание также факт формирования в среде H(D)-изотополога воды существенно более плотноупакованных локальных структур с участием молекул *мебикара*, подчеркивающий преимущественно гидрофильный характер гидратации этого гликольурила.

Аналогичные выводы вытекают из анализа стандартных молярных (изобарных) расширяемостей тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов, $E_{p,2}^{\circ} = (\partial V_2^{\circ} / \partial T)_p$, в обычной и тяжелой воде (рис. 9). Значения $E_{p,2}^{\circ}$ были получены путем аппроксимации температурных зависимостей V_2° в H_2O и D_2O уравнением второй степени в рамках метода наименьших квадратов (МНК) с последующим дифференцированием по $(T - \theta)$, где $\theta = 298,15 \text{ K}$ – температура сравнения [67-69, 71].

Из рис. 9 видно, что повышение температуры в целом оказывает довольно слабое воздействие на структурную упаковку каждого из гидратных комплексов с этил-содержащими гликольурилами. Факт резкого ослабления «термочувствительности» последних, по сравнению с локальными структурными образованиями в водных растворах *мебикара*, вероятнее всего, связан с большей гидрофобностью молекул *мебикарэта* / *альбикара* и *бикарэта* и меньшей доступностью их донорно-акцепторных фармакофорных центров к специфическому (через образование H- или D-связей) взаимодействию с молекулами изотополога воды. При анализе представленных на рис. 9 зависимостей обращает на себя внимание также и факт дифференцирующего влияния температуры на

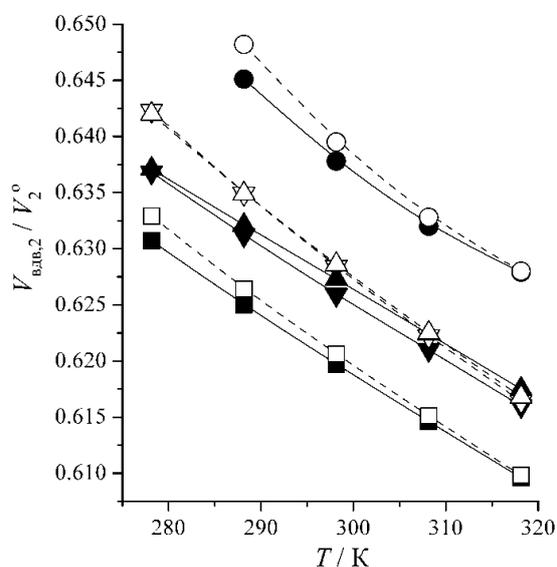


Рис. 8. Зависимости от температуры относительной плотности упаковки сольватированных молекул тетра-*N*-алкилгликольурилов в H_2O (сплошные символы) и D_2O (полые символы): *мебикар* (\circ, \bullet), *мебикарэт* ($\nabla, \blacktriangledown$), *альбикар* (Δ, \blacktriangle) и *бикарэт* (\square, \blacksquare). (Значения $V_{\text{вдв},2}$ постулируются постоянными в выбранном температурном диапазоне)



направленность изменения $E_{p,2}^{\circ}$ в растворах альбикара в H_2O и D_2O , что является еще одним подтверждением наличия отличительных особенностей процесса гидратации этого хирального по стереохимической природе изомера мебикарэта.

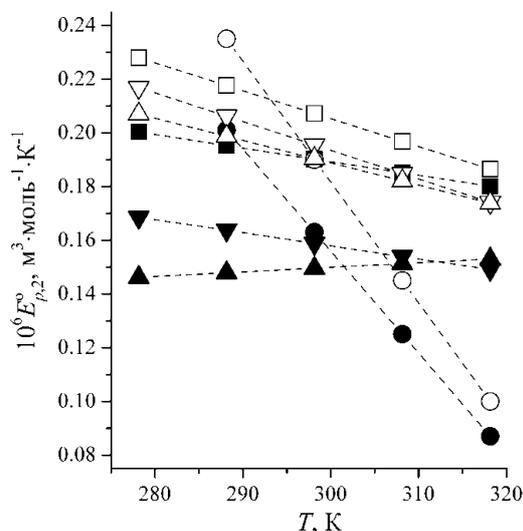


Рис. 9. Зависимости от температуры стандартных молярных расширяемостей тетра-*N*-алкилированных гликольурилов в H_2O (сплошные символы) и D_2O (полые символы): мебикар (○,●), мебикарэта (▽,▼), альбикар (△,▲) и бикарэта (□,■)

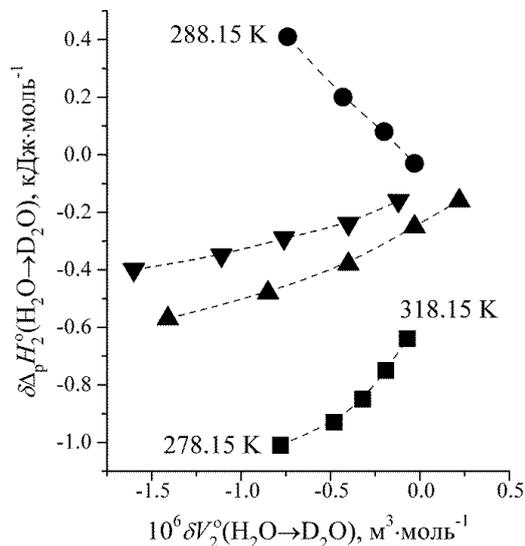


Рис. 10. Корреляционные зависимости между H/D-изотопными эффектами растворителя в стандартной молярной энтальпии растворения и стандартном молярном объеме мебикара (●), мебикарэта (▼), альбикара (▲) и бикарэта (■) в воде в исследованном температурном интервале

Наконец, рис. 10 демонстрирует возможность существования термодинамически обоснованной взаимосвязи не только между термохимическими характеристиками 2-1 2-2 взаимодействий в водных (H_2O или D_2O) растворах тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов (см. рис. 6), но и между ИЭ растворителя в энтальпийных и объемных характеристиках процесса гидратации этих соединений. Как видно на рис. 10, данные корреляции для бикарэта и мебикара представляют собой восходящую и нисходящую кривые в противоположных по знаку температурных областях ИЭ. В свою очередь, соответствующие функции для мебикарэта и альбикара вместе образуют своего рода «стержень стрелы» с «наконечником», отвечающим положительному значению $\delta \Delta_p H_2^{\circ} (H_2O \rightarrow D_2O)$ у хирального гликольурила. При этом ИЭ в V_2° для гидратированных ахиральных гликольурилов принимают нулевое значение вблизи $T = 318,15$ K на фоне дополнительного энтальпийно-изотопного вклада, обусловленного различиями как в специфических взаимодействиях, так и в эффектах гидрофобной природы (см. рис. 10).

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что гидратация каждого из исследованных нами тетра-*N*-алкилзамещенных гликольурилов в целом может рассматриваться как суперпозиция двух механизмов – гидрофобного и гидрофильного. В случае бикарэта (тетраэтилгликольурила) доминирующим является первый из них, а для мебикара (тетраметилгликольурила) очевидно преобладание второго. Что касается структурного



состояния и сольватации в водной среде гетероциклов со смешанным замещением – *альбикара* и *бикарэта* (*N*-диэтилдиметилгликольбурилы), то стереохимическая природа их молекул предопределяет наличие своего рода «термодинамического баланса» между указанными механизмами. Причем, наличие у *альбикара* (*транс*-замещенного изомера) рацемической формы, обусловленной равновесным существованием двух оптических *R/S*-энантиомеров, проявляется в целом ряде отличительных особенностей процесса гидратации этого хирального тетра-*N*-алкилированного гликольбурила. В частности, это выражается в уменьшении теплоты плавления и возрастании энтальпийных эффектов растворения в H_2O и D_2O , включая соответствующие ИЭ растворителя, по сравнению с таковыми у ахирального *цис*-замещенного изомера (*мебикарэта*).

Очевидно, что рассмотренные в данном обзоре результаты могут быть полезны для понимания как стереохимических особенностей гидратации, так и вклада эффекта растворителя (воды) в механизм фармакологической активности *мебикара*, *альбикара* и других гликольбурил-производных соединений – из числа рассмотренных здесь и вновь синтезированных. Это обусловлено тем, что $H_2O \rightarrow D_2O$ -замещение, будучи квантовым эффектом, является весьма тонким инструментом для анализа изменений в структуре растворителя и межмолекулярных взаимодействиях, индуцированных как влиянием температуры, так и присутствием молекул растворенного гликольбурила. Указанные обстоятельства предполагают такие условия проведения термодинамических и других исследований, при которых, в принципе, должны сохраняться неизменными набор объектов изучения и методологии экспериментов и расчетов. Эти требования и были положены в основание концепции, определившей содержание данного обзора.

Авторы выражают признательность д-ру хим. наук, проф. А.Н. Кравченко и канд. хим. наук В.В. Баранову (ИОХ РАН, г. Москва), а также д-ру хим. наук Д.В. Батову (ИХР РАН), д-ру хим. наук В.В. Александрийскому и канд. хим. наук Ю.А. Жабанову (ИГХТУ, г. Иваново) за неоценимую помощь в осуществлении синтеза и подготовки гликольбурилов для опытов, а также экспериментального и квантовохимического исследования их свойств в растворенном, кристаллическом и газообразном состояниях.

Литература

1. Плетнев В.З., Михайлова И.Ю., Соболев А.Н., Галицкий Н.М., Веренич А.И., Хмельницкий Л.И., Лебедев О.В., Кравченко А.Н., Суворова Л.И. Пространственная структура психотропно-активных соединений ряда *N*-полиалкилпроизводных 2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октандиона-3,7 в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа. *Биорг. химия*. 1993. Т. 19. № 6. С. 671-681.
2. Кравченко А.Н., Сигачев А.С., Максарева Е.Ю., Газиева Г.А., Трунова Н.С., Ложкин Б.В., Пивина Т.С., Ильин М.М., Нелюбина Ю.В., Даванков В.А., Лебедев О.В., Махова Н.Н., Тартаковский В.А.. Синтез новых хиральных моно-, ди-, три- и тетрагликольбурилов. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2005. № 3. С. 1680-1692.
3. Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Чикунев И.Е., Сигачев А.С., Кравченко А.Н., Шкляев Ю.В., Махова Н.Н. Нейропротекторные свойства *N*-функционально-замещенных гликольбурилов. *Вопросы биол. мед. фарм. химии*. 2006. № 2. С. 12-16.



4. **Иванов Е.В., Абросимов В.К.** Изотопные эффекты растворителя в термодинамике гидратации циклических производных мочевины. *Химия растворов биологически активных веществ. Сер. «Проблемы химии растворов»*. Иваново: ИИД, 2016. С. 17-92.
5. **Кравченко А.Н., Баранов В.В., Газиева Г.А.** Синтез гликольурилов и их аналогов. *Успехи химии*. 2018. Т. 87. № 1. С. 89-108.
6. **Panshina S.Yu., Ponomarenko O.V., Bakibaev A.A., Malkov V.S., Kotelnikov O.A., Tashenov A.K.** Study of glycoluril and its derivatives by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. *Bull. Karaganda Univ. Chem. Ser.* 2020. V. 99. N 3. P. 21-37. DOI: 10.31489/2020Ch3/21-37.
7. **Вальдман А.В., Заиконникова И.В., Козловская М.М., Зимакова И.Е.** Изучение особенностей спектра психотропной активности мексикара. *Бюллетень эксперим. биол. мед.* 1980. Т. 89. № 5. С. 568-570.
8. **Ryzhkina I.S., Kiseleva, Yu.V., Mishina O.A., Timosheva A.P., Sergeeva S.Yu., Kravchenko A.N., Konovalov A.I.** Correlations between the self-organization, physicochemical properties, and biological activity of Mebicar in dilute aqueous solutions. *Mendeleev Commun.* 2013. V. 23. N 5. P. 262-264, DOI: 10.1016/j.mencom.2013.09.008.
9. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Enthalpy-related parameters of interaction of simplest α -amino acids with the pharmaceutical mebicar (*N*-tetramethylglycoluril) in water at 298.15 K. *J. Chem. Thermodyn.* 2019. V. 128. P. 159-163. DOI: 10.1016/j.jct.2018.08.022.
10. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu.** Effect of temperature on volumetric behavior of glycine in aqueous mebicar (*N*-tetramethylglycoluril) at $p \sim 0.1$ МПа. *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 235-243. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.015.
11. **Машковский М.Д.** Лекарственные средства. 16-е изд. М.: Новая волна, 2020. 1216 с.
12. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu.** Interaction-related volumetric and some other properties of urea solutions in aqueous *N*-tetramethylglycoluril (the mebicar drug) at different temperatures and under the ambient pressure. *J. Mol. Liq.* 2021. V. 331. P. 11512/1-115812/9. DOI: 10.1016/j.molliq.2021.115812.
13. **Kostyanovsky R.G., Kadorkina G.K., Lyssenko K.A., Torbeev V.Yu., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Grintselev-Knyazev G.V., Kostyanovsky V.R.** Chiral drugs via the spontaneous resolution. *Mendeleev Commun.* 2002. V. 12. N 1. P. 6-8. DOI: 10.1070/MC2002v012n01ABEH001521
14. **Прокопов А.А., Костебелов Н.В., Берлянд А.А.** Экспериментальная фармакокинетика альбикара. *Хим.-фарм. журн.* 2002. № 3. С. 13-16.
15. **Lenev D.A., Lyssenko K.A., Kostyanovsky R.G.** The chiral drug Albicar: resolution of its racemate via complexation with BINOL. *New J. Chem.* 2010. V. 34. N 3. P. 403-404. DOI: 10.1039/b9nj00701f.
16. **Берлянд А.С., Лебедев О.В., Прокопов А.А.** Химико-фармацевтический анализ биологически активного вещества альбикар. *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т. 47. № 3. С. 52-54.
17. **Anikina L.V., Vikharev Yu.B., Baranov V.V., Malyshev O.R., Kravchenko A.N.** Preparative synthesis and pharmacological activity of Albicar racemate and enantiomers. *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. N 3. P. 317-319. DOI: 10.1016/j.mencom.2018.05.030.
18. **Ivanov E.V., Batov D.V., Baranov V.V., Kravchenko A.N.** Temperature-dependent thermochemical properties of the Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) solutions in H_2O and D_2O at the ambient pressure. *Thermochim. Acta.* 2016. V. 627. P. 48-54. DOI: 10.1016/j.tca.2016.01.010.
19. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Petrovskaya S.G., Baranov V.V., Kravchenko A.N., Ivanova N.G.** Volume-related interaction parameters for dilute solutions of Mebicaret (2,4-dimethyl-6,8-diethylglycoluril) in normal and heavy water between 278.15 K and 318.15 K. *J. Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 160-167. DOI: 10.1016/j.molliq.2017.07.003.
20. **Прокопов А.А., Берлянд А.С., Казанцева О.Н.** Изучение метаболизма бикарэта. *Хим.-фарм. журн.* 2002. Т. 36. № 10. С. 5-6.



21. Прокопов А.А., Берлянд А.С., Казанцева О.Н. Изучение экспериментальной фармакокинетики бикарэта. *Хим.-фарм. журн.* 2003. Т. 37. № 3. С. 25-28.
22. Chegaev K.Yu., Kravchenko A.N., Lebedev O.V., Strelenko Yu.A. New functional glycoluril derivatives. *Mendeleev Commun.* 2001. V. 11. N 1. P. 32-33. DOI: 10.1070/ MC2001v011n01ABEH00135.
23. Sanders M.P.A., Barbosa A.J.M., Zarzycka B., Nicolaes G.A.F., Klomp J.P.G., de Vlieg J., Del Rio A. Comparative analysis of pharmacophore screening tools. *J. Chem. Inf. Model.* 2012. V. 52. N 6. P. 1607-1620. DOI: 10.1021/ci2005274.
24. Katzung B.G., Vanderah T.W. *Basic & Clinical Pharmacology*. 15th ed. New York: McGraw Hill Professional, 2018. 1310 p.
25. Хургин Ю.И., Лебедев О.В., Максарева Е.Ю., Завизион В.А., Кудряшова В.А., Воробьев М.М., Орехова Г.А., Даниленко А.Н. Межмолекулярные взаимодействия в водных растворах мебикара. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 1995. № 6. С. 1178-1179.
26. Ewing M.B., Lilley T.H., Olofsson G.M., Ratzsch M.T., Somsen G. Standard quantities in chemical thermodynamics. Fugacities, activities and equilibrium constants for pure and mixed phases (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994. V. 66. N 3. P. 533-552. DOI: 10.1351/pac199466030533.
27. Ivanov E.V. Thermodynamic interrelation between excess limiting partial molar characteristics of a liquid nonelectrolyte. *J. Chem. Thermodyn.* 2012. V. 47. P. 437-440. DOI: 10.1016/j.jct.2011.11.018.
28. Кустов А.В. Гидрофобные эффекты: Структурные, термодинамические, прикладные аспекты. Достижения последних лет. М.: Красанд, 2013. 224 с.
29. Wilhelm E. Chemical thermodynamics: A journey of many vistas. *J. Solution Chem.* 2014. V. 43. N 3. P. 525-576. DOI: 10.1007/s10953-014-0140-0.
30. Ben-Naim A. *Solvation Thermodynamics*. New York: Springer, 1987. 246 p. DOI: 10.1007/978-1-4757-6550-2.
31. Рабинович И.Б. Влияние изотопии на физико-химические свойства жидкостей. М.: Наука, 1968. 308 с.
32. Лобышев В.И., Калиниченко Л.П. Изотопные эффекты D₂O в биологических системах. М.: Наука, 1978. 216 с.
33. Engdahl A., Nelander B. On the relative stabilities of H- and D-bonded water dimers. *J. Chem. Phys.* 1987. V. 86. N 4. P. 1819-1823. DOI: 10.1063/1.452182.
34. Абросимов В.К., Иванов Е.В. Вода в неводных растворителях: состояние и сольватация. *Вода: Структура, состояние, сольватация. Достижения последних лет. Сер. «Проблемы химии растворов»*. М.: Наука, 2003. С. 277-346.
35. Soper A.K., Venmore C.J. Quantum differences between heavy and light water. *Phys. Rev. Lett.* 2008. V. 101. N 6. N 065502/1-065502/4. DOI: 10.1103/ PhysRevLett.101.065502.
36. Иванов Е.В., Иванова Н.Г. Состояние и сольватация H/D-изотопологов воды в апротонных диполярных органических средах по результатам термодинамических исследований. *От химии к технологии. Шаг за шагом*. 2021. Т. 2. № 1. С. 42-62. URL: <https://drive.google.com/file/d/17wkupCzI-USz5SoxK58Ux7OgZY7sfhj-I/view>
37. Grillon E., Gallo R., Pierrot M., Boileau J., Wimmer E. Isolation and X-ray structure of the intermediate dihydroxyimidazolidine (DHI) in the synthesis of glycoluril from glyoxal and urea. *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. N 9. P. 1015-1016. DOI: 10.1016/ 0040-4039(88)85322-X.
38. Атавин Е.Г., Голубинский А.В., Кравченко А.Н., Лебедев О.В., Вилков Л.В. Электронографическое исследование структуры молекулы мебикара. *Журн. структурной химии*. 2005. Т. 46. № 3. С. 430-434.
39. Абросимов В.К., Краснов А.В., Жабанов Ю.А., Иванов Е.В. Молекулярная структура и энтальпия сублимации 2,4,6,8-тетраметилгликольбурила – лекарственного препарата «Мebикар». *Изв. вузов. Химия хим. технология*. 2015. Т. 58. № 1. С. 3-5.
40. Rezaei-Seresht E., Tayebee R. Synthesis of glycoluril derivatives catalyzed by some heteropolyoxometalates. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011. V. 3. N 1. P. 103-107.



41. **Dunning T.H., Jr.** Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 1989. V. 90. N 2. P. 1007-1023. DOI: 10.1063/1.456153.
42. **Абросимов В.К., Жабанов Ю.А., Краснов А.В., Иванов Е.В.** Молекулярная структура метил-*N*-замещенных хиральных гликольбурилов по результатам квантово-химических *DFT*-расчетов. *Изв. вузов. Химия хим. технология.* 2015. Т. 58. № 8. С. 29-32.
43. **Muller P.** Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure Appl. Chem.* 1994. V. 66. N 5. P. 1077-1184. DOI: 10.1351/pac199466051077.
44. **Зацепина Г.Н.** Физические свойства и структура воды. М.: Изд-во МГУ, 1987. 171 с.
45. **Machida M., Kato K., Shiga M.** Nuclear quantum effects of light and heavy water studied by all-electron first principles path integral simulations. *J. Chem. Phys.* 2018. V. 148. N 10. P. 102324/1-102324/11. DOI: 10.1063/1.5000091.
46. **Berger A., Ciardi G., Sidler D., Hamm P., Shalit A.** Impact of nuclear quantum effects on the structural inhomogeneity of liquid water. *PNAS USA.* 2019. V. 116. N 7. DOI: 10.1073/pnas.1818182116.
47. **Белоусов В.П., Панов М.Ю.** Термодинамика водных растворов неэлектролитов. Л.: Химия, 1983. 265 с.
48. **Крестов Г.А., Королев В.П., Батов Д.В.** Дифференцирующее замещение протия дейтерием на свойства растворителей. *Докл. Акад. наук СССР.* 1987. Т. 293. № 4. С. 882-884.
49. **Swain C.G., Bader R.F.W.** The nature of the structure difference between light and heavy water and the origin of the solvent isotope effect—I. *Tetrahedron.* 1960. V. 10. N 3-4. P. 182-199. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)97806-8.
50. **Иванов Е.В., Лебедева Е.Ю., Абросимов В.К., Иванова Н.Г.** Структурный вклад эффекта гидрофобной гидратации благородных газов. *Журн. структурной химии.* 2005. Т. 46. № 2. С. 262-272.
51. **Хургин Ю.И., Кудряшова В.А., Завизион В.А.** Исследование межмолекулярных взаимодействий методом миллиметровой спектроскопии. Отрицательная и положительная гидратация в водных растворах мочевины. *Изв. акад. наук СССР. Сер. хим.* 1990. № 2. С. 314-320.
52. **Иванов Е.В., Абросимов В.К., Батов Д.В.** Влияние температуры на H/D- изотопные эффекты в энтальпии гидратации тетраметил-бис-карбамида. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 2006. № 4. С. 715-717.
53. **Королев В.П., Кустов А.В., Батов Д.В., Смирнова Н.Л., Лебедев Ю.А.** Эффекты гидрофильных и гидрофобных групп гидратации тетраметилбисмочевины и *N,N'*-диметилпропиленмочевины в растворах. *Биофизика.* 2008. Т. 53. № 4. С. 544-549.
54. **Ivanov E.V., Batov D.V., Gazieva G.A., Kravchenko A.N., Abrosimov V.K.** D₂O-H₂O solvent isotope effects on the enthalpies of bicaret hydration and dilution of its aqueous solutions at different temperatures. *Thermochim. Acta.* 2014. V. 590. N 1-2. P. 145-150. DOI: 10.1016/j.tca.2014.05.011.
55. **Ivanov E.V., Batov D.V., Kravchenko A.N.** (D₂O-H₂O) solvent isotope effects on some thermodynamic properties of the Albicar dissolution (hydration) between T = (278.15 and 313.15) K at ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2016. V. 97. P. 341-347. DOI: 10.1016/j.jct.2016.02.012.
56. **Кустов А.В., Батов Д.В., Усачева Т.Р.** Калориметрия растворов неэлектролитов: теоретические основы, эксперимент, анализ данных. М.: Красанд, 2016. С. 32-36 (288 с.).
57. **Nakamura M., Tamura K, Murakami S.** Isotope effects on thermodynamic properties: mixtures of $x(D_2O \text{ or } H_2O) + (1-x)CH_3CN$ at 298.15 K. *Thermochim. Acta.* 1995. V. 253. P. 127-136. DOI: 10.1016/0040-6031(94)02086-4.
58. **Jelinska-Kazimierzuk M., Szydowski J.** Physicochemical properties of solutions of amides in H₂O and in D₂O. *J. Solution Chem.* 2001. V. 30. N 7. P. 623-640. DOI: 10.1023/A:1010454929640.
59. **Phillip P.R., Perron G., Desnoyers J.E.** Apparent molal volumes and heat capacities of urea and methyl-substituted ureas in H₂O and D₂O at 25°C. *Can. J. Chem.* 1974. V. 52. N 9. P. 1709-1713. DOI: 10.1139/v74-246.



60. **Абросимов В.К., Чумакова Р.В.** Термодинамика водных растворов углеводов: Моно- и дисахариды. *Биологически активные вещества в растворах: Структура, термодинамика, реакционная способность. Сер. «Проблемы химии растворов»*. М.: Наука, 2001. С. 47-109.
61. **Абросимов В.К., Иванов Е.В., Батов Д.В.** Энтальпии переноса Мебикара из воды в водные растворы карбамида и его метилзамещенных производных при 298.15 К. *Журн. физ. химии*. 2006. Т. 80. № 11. С. 2016-2019.
62. **Абросимов В.К., Иванов Е.В., Батов Д.Д.** Особенности межмолекулярных взаимодействий в водных растворах метилпроизводных мочевины. *Докл. Акад. наук*. 2006. Т. 407. № 6. С. 785-788.
63. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Enthalpy-related interaction parameters in H/D isotopically distinguishable aqueous solutions of tetramethylurea cyclic derivatives at 298.15 K. *Thermochim. Acta*. 2011. V. 523. N 1-2. P. 253-257. DOI: 10.1016/j.tca.2011.05.019.
64. **Ivanov E.V., Batov D.V.** Effect of the H/D solvent isotope substitution on enthalpy-related interaction parameters in aqueous solutions of the racemic Albicar at T = 298.15 K and ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2016. V. 102. P. 9-11. DOI: 10.1016/j.jct.2016.06.020.
65. **Franks F., Pedley M., Reid D.S.** Solute interactions in dilute aqueous solutions: part 1 – microcalorimetric study of the hydrophobic interaction. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1976. V. 72. N. 2. P. 359-367. DOI: 10.1039/F19767200359.
66. **Barone G., Cacace P., Castronuovo G., Elia V.** Interactions in aqueous solutions of urea-like compounds: heats of mixing of urea, monomethylurea and thiourea at 298.15 K, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1981. V. 77. N 7. P. 1569-1577. DOI: 10.1039/F19817701569.
67. **Ivanov E.V., Abrosimov V.K.** D₂O-H₂O Solvent isotope effects on the apparent molar volumes of tetramethyl-bis-urea (Mebicarum) solutions. *J. Solution Chem.* 2007. V. 36. N 3. P. 313-325. DOI: 10.1007/s10953-006-9118-x.
68. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Abrosimov V.K.** Volumetric properties of Bicaret (tetra-N-ethylglycoluril) solutions in ordinary and heavy water at temperatures from (278.15 to 318.15) K and ambient pressure. *J. Chem. Eng. Data*. 2015. V. 60. N 7. P. 2079-2089. DOI: 10.1021/acs.jced.5b00154.
69. **Ivanov E.V., Lebedeva E.Yu., Kravchenko A.N.** Standard volumetric properties of a chiral pharmaceutical Albicar in water H/D isotopologues in the temperature range from (278.15 to 318.15) K and at ambient pressure. *J. Chem. Thermodyn.* 2017. V. 115. P. 148-155. DOI: 10.1016/j.jct.2017.07.034.
70. **Wüzburger S., Sartorio R., Guarino G., Nisi M.** Volumetric properties of aqueous solutions of polyols between 0.5 and 25°C. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. 1988. V. 81. N 7. 2279-2287. DOI: 10.1039/F19888402279.
71. **Абросимов В.К., Иванов Е.В.** Денсиметрия растворов. *Теоретические и экспериментальные методы химии растворов. Сер. «Проблемы химии растворов»*. М.: Проспект, 2011. С. 425-463.
72. **Fitzgerald D.** *Technical Assessment of the Anton Paar DMA 5000 Density Meter*. Wales (UK): L&D Fitzgerald Ltd. 2000. P. 2-8. URL: <https://density.co.uk>.
73. **Lepori L., Gianni P.** Partial molar volumes of ionic and nonionic organic solutes in water: A simple additivity scheme based on the intrinsic volume approach. *J. Solution Chem.* 2000. V. 29. N 5. P. 405-447. DOI: 10.1023/A:1005150616038.
74. **Кузьмин В.С., Кацер С.Б.** Расчет ван-дер-ваальсовых объемов органических молекул. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* 1992. № 4. С. 922-931.

Поступила в редакцию 25.06.2021

Принята к опубликованию 02.07.2021