

РАСТВОРИМОСТЬ КОФЕИНА В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ СВЕРХКРИТИЧЕСКИЙ CO_2 —МЕТАНОЛ

В.А. Голубев*, М.Ю. Никифоров, Г.А. Альпер

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов
им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия*

*vag@isc-ras.ru

Поступила в редакцию 25.03.2014 г.

Методом ЯМР ^1H определена константа образования молекулярных ассоциатов кофеина с метанолом при 313 К. В рамках модели ASL (Associated Solution + Lattice), основанной на положениях теории молекулярной ассоциации и простой решеточной модели, с использованием найденной из ^1H ЯМР эксперимента константы ассоциации рассчитана растворимость кофеина в системе сверхкритический диоксид углерода ($\text{СК}-\text{CO}_2$)—метанол. Выделены отдельные вклады в растворимость и проанализирована относительная роль различных факторов, определяющих зависимость растворимости кофеина от состава смешанного растворителя. Предсказано наличие максимума на зависимости растворимости кофеина в системе $\text{СК}-\text{CO}_2$ —метанол.

Ключевые слова: молекулярная ассоциация, растворимость, сверхкритический флюид, смешанный растворитель.

ВВЕДЕНИЕ

Результаты ряда проведенных к настоящему времени исследований [1, 2] указывают на то, что растворимость неэлектролита может увеличиваться в десятки раз по отношению к его растворимости в индивидуальном растворителе при добавлении сорастворителя, причем это происходит как при нормальных, так и сверхкритических (СК) параметрах состояния.

Ранее нами был предложен метод расчета растворимости неэлектролитов в смешанных растворителях, основанный на использовании положений теории молекулярной ассоциации и простой решеточной модели (ASL — Associated Solution + Lattice). Метод хорошо зарекомендовал себя как при расчетах растворимости газов [3], так и при расчетах растворимости твердых органических соединений [4, 5] в многокомпонентных системах. Представляет интерес анализ возможностей данного метода для описания растворимости неэлектролитов в смешанном растворителе при СК параметрах состояния одного из компонентов смеси.

Одним из факторов, влияющих на растворимость неэлектролита, является молекулярная ассоциация. Однако если в литературе имеется информация о самоассоциации растворителя при нормальных параметрах состояния, то информация о молекулярной ассоциации СК флюида, как правило, отсутствует [6, 7]. Практически отсутствует также информация об ассоциации биологически активных веществ с растворителем как при нормальных условиях, так и в СК состоянии. Вместе с тем, знание параметров молекулярной ассоциации в многокомпонент-

ной системе необходимо для расчета растворимости в рамках указанной выше модели ASL. В настоящей работе для определения константы ассоциации кофеина с метанолом использован метод ЯМР ¹H.

МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Проведение экспериментов

В работе использовались тетрахлорметан квалификации «х.ч.», очищенный по методу [8], метанол фирмы «Fischer Scientific UK Limited» (HPLC grade) с содержанием основного вещества 99,95 % и кофеин производства фирмы «Carl ROTH GmbH» (für die Biochemie, anhydrous) с содержанием основного вещества 98,5 %.

Растворы готовили гравиметрически на весах марки Sartorius Genius ME235S с точностью $1 \cdot 10^{-5}$ г. ЯМР-спектры получены на спектрометре Bruker Avance III 500 BioSpin с рабочей частотой на ядрах ¹H 500,13 МГц. Измерения проводились при температуре 313 К. Точность поддержания температуры составляла $\pm 0,05$ К. В качестве внутреннего стандарта использовался тетраметилсилан.

Расчет константы ассоциации

В силу малой растворимости кофеина приведенные ниже формулы для термодинамических и спектральных свойств растворенного вещества записаны в приближении бесконечно разбавленного раствора.

В работе рассматривались следующие ассоциативные равновесия в растворе: самоассоциированный компонент А образует линейные цепочки, описываемые реакцией ассоциации вида



мономеры растворенного вещества S способны присоединяться к цепочечным ассоциатам компонента А:



Закон действующих масс для реакций ассоциации (1) и (2) имеет вид [9]

$$K_{A_i} = \frac{\varphi_{A_{i+1}} i r_A}{\varphi_{A_i} \varphi_{A_1} i + 1}, \quad (3)$$

$$K_{A_i S_1} = \frac{\varphi_{A_i S_1} i r_A r_S}{\varphi_{A_i} \varphi_{S_1} i r_A + r_S}, \quad (4)$$

где r_k — объемные параметры молекул компонентов смеси ($k = A, B, S$), а символом φ обозначены объемные доли соответствующих молекулярных образований в растворе; величины K_{A_i} и $K_{A_i S_1}$ предполагаются не зависящими от степени ассоциации.

Уравнения материального баланса для трехкомпонентного раствора (А + В + S) при малой растворимости вещества S в бинарном растворителе (А + инертный компонент В) согласно соотношениям (3) и (4) имеют вид

$$\frac{\varphi_{A_1}}{\varphi_A} = (1 - \alpha \varphi_{A_1})^2, \quad (5)$$

$$\frac{\varphi_{S_1}}{\varphi_S} = \frac{1 - \alpha\varphi_{A_1}}{1 + \varphi_{A_1}(\beta - \alpha)}, \quad (6)$$

$$\varphi_{B_i} = \varphi_B, \quad (7)$$

где $\alpha = K_{A_i}/r_A$, $\beta = K_{A_iS_1}/r_A$.

Для реакции ассоциации (2) химический сдвиг протонов растворенного вещества S в приближении бесконечно разбавленного раствора можно представить в виде

$$(\delta_S^{\text{calc}})^\infty = (x_S^*)^\infty (\delta_{S_1} - \delta_{A_iS_1}) + \delta_{A_iS_1}, \quad (8)$$

где δ_S — теоретическое значение химического сдвига рассматриваемого протона молекулы растворенного вещества; $(x_S^*)^\infty = \varphi_{S_1}/\varphi_S$ — доля свободных протонов, определяемая уравнением (6); δ_{S_1} и $\delta_{A_iS_1}$ — химические сдвиги свободных и связанных протонов соответственно. Незвестными величинами в выражении для химического сдвига (8) являются константа ассоциации β и химический сдвиг протонов молекулы растворенного вещества в ассоциате с молекулярными образованиями самоассоциированного компонента $\delta_{A_iS_1}$. Эти величины могут быть получены их вариацией путем минимизации функции (9)

$$\sigma = \left[\sum (\delta_S^{\text{exp}} - \delta_S^{\text{calc}})^2 / (m - n) \right]^{1/2}, \quad (9)$$

где δ_S^{exp} — экспериментально наблюдаемое значение химического сдвига данного протона в молекуле.

Расчет растворимости

Вычисление растворимости малорастворимого вещества S в растворах связано с определением коэффициента активности при бесконечном разбавлении γ_S^∞ . В модели ASL логарифм коэффициента активности вещества S в бесконечно разбавленном растворе $\ln \gamma_S^\infty$ представляет собой сумму химического $(\ln \gamma_S^\infty)_{\text{chem}}$, комбинаторного $(\ln \gamma_S^\infty)_{\text{comb}}$ и остаточного $(\ln \gamma_S^\infty)_{\text{res}}$ вкладов.

Величина химического вклада в $\ln \gamma_S^\infty$ определяется процессами ассоциации и при $x_S \rightarrow 0$ (x_S — мольная доля растворенного вещества S) вычисляется по формуле

$$(\ln \gamma_S^\infty)_{\text{chem}} = \ln \left(\frac{\varphi_{S_1}}{\varphi_S} \right)^\infty + \frac{r_S}{\bar{r}} - \left(\frac{\varphi_{S_1}}{x_{S_1}} \right)^\infty, \quad (10)$$

где $\bar{r} = \sum r_k x_k$, x_k — аналитические мольные доли компонентов смеси; x_{S_1} — мольная доля мономеров растворенного вещества.

Комбинаторный вклад имеет чисто энтропийную природу и связан с различиями в размерах молекул компонентов. Приближение Гуггенгейма — Ставермана для бесконечно разбавленного раствора дает:

$$(\ln \gamma_S^\infty)_{\text{comb}} = \ln(r_S/\bar{r}) + 1 - r_S/\bar{r} - (z/2)q_S[\ln(r_S\bar{q}/q_S\bar{r}) + 1 - r_S\bar{q}/q_S\bar{r}], \quad (11)$$

где z — координационное число решетки, принимаемое равным 10; q_k — поверхностные параметры молекул компонентов; $\bar{q} = \sum q_k x_k$.

Таблица

Геометрические параметры молекул компонентов

Компонент	Кофеин	Тетрахлорметан	Диоксид углерода	Метанол
r	5,31	2,59	1,04	1,15
q	4,44	2,27	1,03	1,12

Остаточный вклад определяется универсальными межмолекулярными взаимодействиями и рассчитывается на основе простой решеточной модели:

$$(\ln \gamma_S^\infty)_{\text{res}} = (z/RT) [\theta_A q_S \omega_S + \theta_B q_S \omega_S - \theta_A \theta_B q_S \omega_{AB}], \quad (12)$$

где ω_{AB} — энергия взаимообмена; $\theta_k = q_k x_k / \bar{q}$ — поверхностные доли компонентов раствора.

Для вычисления растворимости x_S в модели ASL удобно ввести в рассмотрение величину $\Delta_0 \ln x_S$, определяемую как

$$\Delta_0 \ln x_S = \ln x_S - \theta_A \ln x_{S,A} - \theta_B \ln x_{S,B}, \quad (13)$$

где $\Delta_0 \ln x_S$ — величина отклонения от аддитивности $\ln x_S$, а $\ln x_{S,A}$ и $\ln x_{S,B}$ — соответствующие значения $\ln x_S$ в чистых растворителях А и В. Использование поверхностных долей для выражения величины отклонения от аддитивности позволяет одновременно избавиться не только от постоянных, связанных с выбором стандартного состояния, но и от энергий взаимообмена растворенное вещество — растворитель ω_{AS} и ω_{BS} [3]. Итоговое соотношение для вычисления растворимости x_S малорастворимого вещества S в бинарном растворителе А + В имеет вид

$$\Delta_0 \ln x_S = -\Delta_0 (\ln \gamma_S^\infty)_{\text{chem}} - \Delta_0 (\ln \gamma_S^\infty)_{\text{comb}} - \Delta_0 (\ln \gamma_S^\infty)_{\text{res}}, \quad (14)$$

где отдельные вклады $\Delta_0 (\ln \gamma_S^\infty)_j = (\ln \gamma_S^\infty)_j - \theta_A (\ln \gamma_{A,S}^\infty)_j - \theta_B (\ln \gamma_{B,S}^\infty)_j$ (j — химический, комбинаторный, остаточный) вычисляются в соответствии с формулами (10)—(12).

Параметрами модели являются константы равновесия реакций ассоциации K , энергия взаимообмена ω_{AB} и геометрические параметры r и q (см. таблицу) молекул компонентов смеси. Геометрические параметры определялись по методу [10] с использованием таблиц Бонди [11]. В литературе приводятся различные значения констант самоассоциации метанола; в настоящей работе константа самоассоциации метанола была взята из работы [9]. Использование данного значения константы успешно апробировано в расчетах различных термодинамических свойств при нормальных условиях [5, 9]. Константа ассоциации метанол — кофеин получена в настоящей работе из данных ЯМР эксперимента. В модели ASL энергия взаимообмена в принципе может быть найдена из данных по парожидкостному равновесию в бинарных смесях, взаимной растворимости, предельных коэффициентов активности и т. д.; здесь мы использовали данные по растворимости, взятые из литературы [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В эксперименте ЯМР 1H не было обнаружено изменения химических сдвигов протонов кофеина в растворе тетрахлорметана с изменением концентрации кофеина в пределах 0,002—0,007 моль/л. Этот факт свидетельствует об отсутствии

как самоассоциации кофеина, так и ассоциации кофеин — тетрахлорметан. Следовательно, химические сдвиги протонов кофеина, растворенного в тетрахлорметане, можно отождествить с химическими сдвигами свободной молекулы кофеина в инертном растворителе. При добавлении метанола к тетрахлорметану наблюдалось значительное увеличение химического сдвига протона имидазольного цикла кофеина Н(8) с ростом концентрации метанола, что указывает на образование молекулярных ассоциатов кофеин — метанол. Наличие в метаноле гидроксильной группы обуславливает способность метанола образовывать как самоассоциаты, так и ассоциаты с кофеином за счет взаимодействия гидроксильной группы молекулы метанола с водородом Н(8) молекулы кофеина, которые необходимо учитывать при анализе данных ЯМР спектроскопии.

Константа ассоциации кофеин — метанол β и химический сдвиг связанного протона Н(8) кофеина δ_{A,S_1} при температуре 313 К получены по методике, изложенной выше, и составили $\beta = 21 \pm 2 \text{ М}^{-1}$ и $\delta_{A,S_1} = 8,22 \pm 0,03 \text{ ppm}$.

Найденное значение константы ассоциации β в совокупности с имеющимися в литературе параметрами (константа ассоциации метанола, геометрические параметры молекул) позволило провести количественное описание растворимости неэлектролитов при СК параметрах состояния одного из компонентов смешанного растворителя (313 К, 22 МПа) в рамках модели ASL. Энергию взаимодействия ω_{AB} в данном случае рассматривали как варьируемый параметр и определяли таким образом, чтобы добиться наилучшего совпадения экспериментальных [1] и расчетных значений растворимости ($\omega_{AB} = 710 \text{ Дж/моль}$). Данные по растворимости кофеина в чистых СК- CO_2 и метаноле были взяты из работ [1, 12]. Теоретическая зависимость растворимости кофеина от состава смешанного растворителя вместе с экспериментальными данными [1] представлены на рис. 1. На рис. 2 приведены зависимости $\Delta_0 \ln x_S$ кофеина от мольной доли метанола x_A , позволяющие оценить вклад различных факторов в поведение зависимости растворимости от состава смешанного растворителя. Доминирующую роль играет остаточный

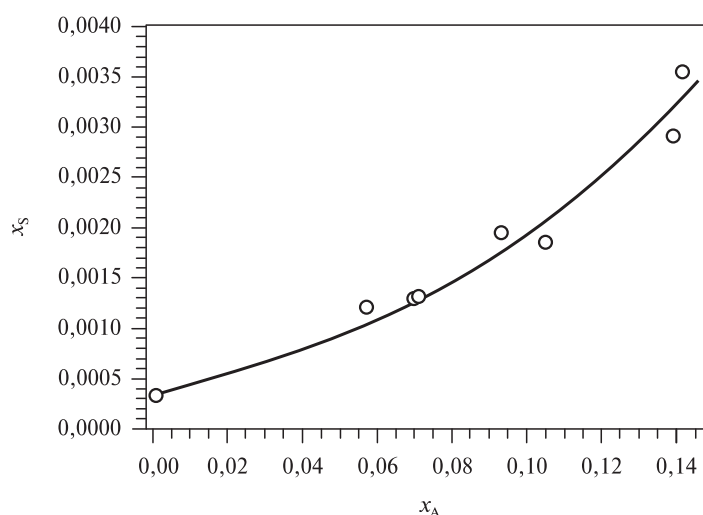


Рис. 1. Зависимость растворимости кофеина от состава смешанного растворителя СК- CO_2 — метанол (x_A — мольная доля метанола):

○ — экспериментальные данные; сплошная линия — модель ASL

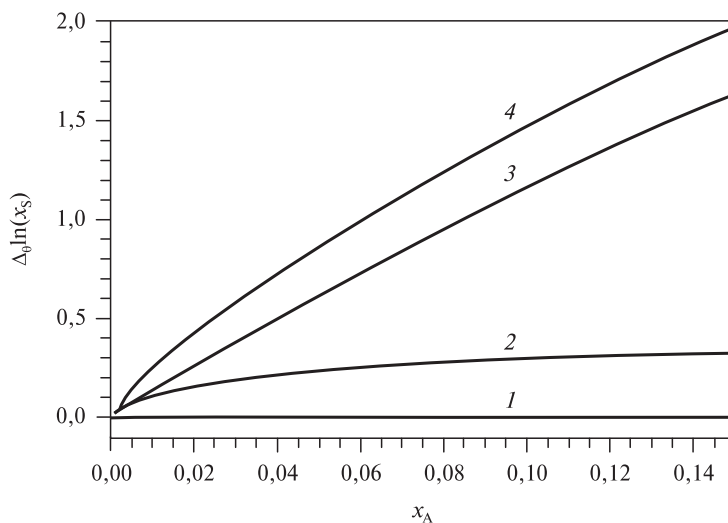


Рис. 2. Зависимость различных вкладов в $\Delta_0 \ln(x_S)$ от состава смешанного растворителя СК- CO_2 — метанол (x_A — мольная доля метанола):

1 — комбинаторный вклад; 2 — химический вклад; 3 — остаточный вклад; 4 — сумма вкладов

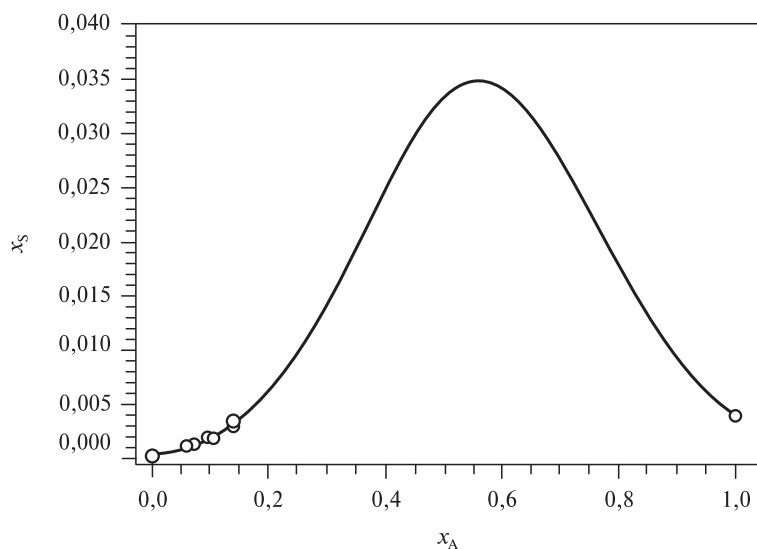


Рис. 3. Теоретическая зависимость растворимости кофеина от состава смешанного растворителя СК- CO_2 — метанол (x_A — мольная доля метанола) за пределами экспериментальных данных в рамках модели ASL:

○ — экспериментальные данные; сплошная линия — модель ASL

вклад, обусловленный сильным межмолекулярным отталкиванием ($\omega > 0$) в системе СК- CO_2 — метанол. Химический вклад, определяемый процессами ассоциации, также положителен, но имеет меньшее по абсолютной величине значение. Имеется также незначительный отрицательный вклад $\Delta \ln(\gamma_S^\infty)_{\text{comb}}$, который определяется различиями в размерах частиц.

Теоретическая кривая зависимости растворимости кофеина в системе СК- CO_2 — метанол от мольной доли метанола x_A за пределами экспериментальных данных (рис. 3) имеет максимум $x_S = 0,035$ при мольной доле метанола в смешанном растворителе $x_A = 0,56$. При этом растворимость кофеина в максимуме приблизительно в 100 раз больше значения растворимости в чистом СК- CO_2 .

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расчет растворимости кофеина в системе СК- CO_2 — метанол при СК параметрах состояния CO_2 был выполнен на основе следующих допущений:

1) СК- CO_2 является инертным растворителем по отношению к другим компонентам раствора;

2) зависимостью константы самоассоциации метанола от давления можно пренебречь. Аналогичное предположение о независимости константы от давления принято для константы ассоциации метанол — кофеин.

Первое допущение основывается на том, что образование «классических», относительно прочных (около 20—25 кДж/моль) водородных связей $\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{O}$ между молекулами метанола доминирует над возможным образованием ассоциатов CO_2 — метанол и CO_2 — кофеин. Действительно, в расчетах термодинамических свойств при нормальных условиях в рамках квазихимических моделей связи типа $\text{C} \cdots \text{O} \cdots \text{H}$ или $\text{C} \cdots \text{O} \cdots \text{N}$ в рассмотрение никогда не включаются.

Второе допущение следует из результатов работы [13]. Слабая зависимость относительного химического сдвига $\Delta\delta = \delta(\text{OH}) - \delta(\text{CH}_3)$ от давления показывает незначительность влияния давления на равновесие молекулярных образований в растворе, поэтому зависимость константы самоассоциации метанола от давления не учитывалась. Обоснованность сделанных допущений подтверждается хорошим соответствием между теоретическими и экспериментальными значениями растворимости кофеина в смешанном растворителе.

Согласно результатам расчетов, выполненных с использованием приведенных выше допущений, наибольший вклад в зависимость $\Delta_0 \ln x_S$ от состава вносят универсальные межмолекулярные взаимодействия, которые практически полностью определяют эту зависимость. Такая картина находится в резком контрасте с результатами нашей предыдущей работы [5], посвященной расчету растворимости неэлектролита в смешанном растворителе (тетрахлорметан — метанол) при нормальных условиях, когда ход зависимости $\Delta_0 \ln x_S$ полностью контролируется процессами молекулярной ассоциации. Наблюдаемый эффект, очевидно, следует объяснить особенностями межмолекулярных взаимодействий в сверхкритическом состоянии при довольно высокой плотности среды ($\rho_{\text{CO}_2} = 857 \text{ кг/м}^3$ при 313 К и 22 МПа) [1].

Таким образом, предложенная ранее модель ASL дает хорошее описание растворимости неэлектролитов в смешанных растворителях при сверхкритических параметрах состояния одного из компонентов. Расчеты на основе модели ASL позволили выделить и проанализировать относительную роль различных факторов, определяющих зависимость растворимости от состава смешанного растворителя. Модельные расчеты также дают возможность прогнозировать положение максимума на зависимости растворимости неэлектролита от состава смеси СК- CO_2 — соразтворитель, что имеет важное прикладное значение.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 12-03-00775-а.

ЯМР исследования выполнены на оборудовании центра коллективного пользования «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Johannsen M., Brunner G. J.* Chem. Eng. Data. 1995. Vol. 40. No. 2. P. 431.
 2. *Kopcak U., Mohamed R.S. J.* Supercrit. Fluids. 2005. Vol. 34. P. 209.
 3. *Никифоров М.Ю., Тотчасов Е.Д., Альпер Г.А.* Ж. физ. химии. 2007. Т. 81. № 10. С. 1820.
 4. *Никифоров М.Ю., Тотчасов Е.Д., Альпер Г.А.* Ж. структурной химии. 2007. Т. 48. № 3. С. 519.
 5. *Никифоров М.Ю., Голубев В.А., Мамардашвили Г.М., Альпер Г.А.* Ж. структурной химии. 2011. Т. 52. № 2. С. 314.
 6. *Tassaing T., Soetens J.-C., Vyalov I., Kiselev M., Idrissi A. J.* Chem. Phys. 2010. Vol. 133. P. 214505.
 7. *Bulgarevich D.S., Sako T., Sugeta T., Otake K., Takebayashi Y., Kamizawa C., Horikawa Y., Kato M.* Ind. Eng. Chem. Res. 2002. Vol. 41. No. 9. P. 2074.
 8. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика. М.: Мир, 1976.
 9. *Brandani V., Evangelista F.* Fluid Phase Equilibria. 1984. Vol. 17. P. 281.
 10. *Vera J.H., Sayegh S.G., Ratcliff G.A.* Fluid Phase Equilibria. 1977. Vol. 1. P. 113.
 11. *Bondi A. J.* Phys. Chem. 1964. Vol. 68. No. 3. P. 441.
 12. *Shalmashi A., Golmohammad F.* Lat. Am. Appl. Res. 2010. Vol. 40. No. 3. P. 283.
 13. *Maiwald M., Li H., Schnabel T., Braun K., Hasse H. J.* Supercrit. Fluids. 2007. Vol. 43. No. 2. P. 267.
-
-

SOLUBILITY OF CAFFEINE IN A BINARY SOLVENT SUPERCRITICAL CO₂ — METHANOL

V.A. Golubev, M.Yu. Nikiforov, G.A. Alper

Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia

The association constant caffeine — methanol at 313 K is determined using ¹H NMR. The caffeine solubility in a mixed solvent «supercritical carbon dioxide (SC-CO₂) — methanol» is calculated taking into consideration the experimentally measured value of association constant in the framework of ASL model (Associated Solution + Lattice) based on the theory of molecular association and a simple lattice model. Individual contributions to the solubility are obtained and relative role of various factors determining the solubility of caffeine in the mixed solvent are analyzed. The presence of a maximum on the dependence of the solubility of caffeine versus the methanol content in the system «SC-CO₂ — methanol» is predicted.

Key words: molecular association, solubility, supercritical fluid, mixed solvent.
