

СТАНДАРТНЫЕ ЭНТАЛЬПИИ ОБРАЗОВАНИЯ ТЕМОЗОЛОМИДА В КРИСТАЛЛИЧЕСКОМ И ГАЗООБРАЗНОМ АГРЕГАТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Я. Н. Юркштович

Белорусский государственный университет, г. Минск;

yanayurksht@gmail.com

науч. рук. – А. В. Блохин, д-р хим. наук, проф.

В рамках приведенного исследования были получены значения стандартных энтальпий образования цитостатического препарата темозоломида в кристаллическом и газообразном агрегатных состояниях. Для сравнения и анализа полученных значений энтальпий образования была выполнена параметризация модели электростатического потенциала для расчета и оценки энтальпий сублимации темозоломида и родственных ему соединений.

Энергия и энтальпия сгорания темозоломида в кристаллическом агрегатном состоянии были определены методом бомбовой калориметрии сгорания. Рассчитанное с учетом поправок Уошборна [1] на базе полученных экспериментальных данных значение энтальпии образования составило $\Delta_f H_{298}^\circ(\text{кр}) = -(63.47 \pm 0.99) \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Энтальпия образования темозоломида в состоянии идеального газа была определена с использованием композитного квантово-химического метода G4 [2]. Расчет осуществлялся в рамках полуэмпирического метода гомодесмических реакций. Полученное значение энтальпии образования составило $\Delta_f H_{298.15}^\circ(\text{г}) = 75.9 \pm 8.8 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Стандартная энтальпия сублимации темозоломида была рассчитана в рамках модели электростатического потенциала [3]. Для параметризации модели были использованы параметры молекулярной поверхности 40 модельных соединений, структурно подобных темозоломиду. Характеристики модели были получены в результате кросс-валидации Монте-Карло. Полученное значение энтальпии сублимации темозоломида составило $\Delta_{\text{sub}} H_{298.15}^\circ = 125.2 \pm 8.0 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$.

Полученные результаты согласуются между собой в пределах погрешностей, что говорит об их достоверности.

Ключевые слова: темозоломид; энтальпия образования; энтальпия сублимации; G4; энтальпия сгорания.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из задач физической химии является определение термодинамических свойств веществ. Значения термодинамических параметров, таких как энтальпия сгорания и образования, энергия Гиббса, энтропия, теплоемкость и др. используются на практике для оценки теплотворной способности топлива, принципиальной возможности протекания химической или электрохимической реакции, расчета химических равновесий, составления

тепловых и материальных балансов реакторов и эксергетического анализа систем. Наравне с экспериментальными методиками определения вышперечисленных параметров актуальна разработка и поиск методов расчета свойств вещества на основе структурных данных его молекулы. Возможность *ab initio* расчета свойств веществ позволяет перейти к направленному синтезу соединений, что существенно сокращает время и затраты, выделенные на проведение исследований.

Темозоломид – это цитостатический препарат, широко применяемый в терапии трудно поддающихся лечению хирургическим путем злокачественных образований [4]. В рамках настоящего исследования были определены энтальпии образования темозоломида в кристаллическом и газообразном агрегатных состояниях, а также выполнена параметризация модели для расчета энтальпии сублимации темозоломида при $T = 298.15$ К. Следует также отметить, что в литературе не имеется сведений о термодинамических параметрах темозоломида, что актуализирует их определение.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Энтальпия сгорания темозоломида определена в автоматическом калориметре сгорания В-08-МА («Эталон», г. Алма-Ата) с изотермической оболочкой и стационарной бомбой. Объем калориметрической бомбы – 320 см^3 , калориметрического сосуда – 5.250 дм^3 . Температуры термостатируемой оболочки калориметра и содержащейся в калориметрическом сосуде воды измерялись платиновыми термометрами сопротивления ($R = 500 \text{ Ом}$). Точность поддержания температуры термостата составляла ± 0.02 град. Энергетический эквивалент калориметра при подъеме температуры 0.81 К был определен из серии опытов по сжиганию эталонной бензойной кислоты. По результатам градуировки калориметра точность определения энтальпии сгорания оценивается в $\pm 0.02 \%$. Взвешивание платинового тигля, платиновой запальной проволоки и сжигаемых веществ производилось на электронных весах «Mettler-ToledoAG-245» с точностью до 10^{-5} г.

Перед проведением опытов по сжиганию порошок темозоломида выдерживался в эксикаторе над пятиокисью фосфора. Навеска порошка темозоломида сжигалась в герметично запаянном пакете из полимерного материала, помещенном на платиновую запальную проволоку диаметром $d = 0.05$ мм. Все операции по подготовке образца к сжиганию проводились на воздухе. До начала опыта в калориметрическую бомбу добавлялся 1 см^3 воды для насыщения системы водяным паром. Сжигание образца проводилось в атмосфере кислорода ($\sim 30 \text{ атм}$). Точное давление кислорода в системе определялось по разности масс пустой и заполненной калориметрической бомбы (точность взвешивания составила ± 0.02 г). Для введения поправки на тепло-

ту окисления азота, являющегося примесью в кислороде и входящего в состав темозоломида, конденсат, образовавшийся в бомбе, количественно переносился в химический стакан и оттитровывался 0.1 н раствором NaOH.

Все данные считывались с калориметра при помощи персонального компьютера. Начальный и конечный периоды составили 20 отсчетов, а главный – 25 (интервал между отсчетами 30 с).

РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ

Для расчета энтальпии образования темозоломида в состоянии идеального газа была составлена группа гомодесмических (ГДР) реакций с участием различных производных тетразолов и азотистых оснований. Для каждой молекулы-участницы ГДР имеются надежные литературные данные по энтальпиям образования в состоянии идеального газа. С использованием ПО Gaussian 09 и композитного квантово-химического метода G4 [2] была выполнена оптимизация геометрий всех участвующих в реакциях молекул, расчет их полных энергий и наборов частот нормальных колебаний. Для учета ангармоничности колебаний был использован масштабирующий множитель $SF = 0.9854$.

Пересчет на энтальпию реакции при температуре $T = 298.15$ К выполнен с привлечением методов статистической термодинамики.

Вычисления производились на выделенной виртуальной машине в облачном сервисе Google cloud platform с использованием 8 вычислительных ядер Intel Xeon Processor с тактовой частотой 2.0 GHz (до 2.7 GHz при пиковой нагрузке) и 52 ГБ оперативной памяти.

Стандартная энтальпия сублимации $\Delta_{\text{sub}}H_{298.15}^{\circ}$ была рассчитана в рамках модели электростатического потенциала [3] по уравнению:

$$\Delta_{\text{sub}}H = a(SA)^2 + b\sqrt{\sigma_{\text{tot}}^2} + c\Pi + d,$$

где SA – площадь молекулярной поверхности; σ_{tot}^2 – мера сбалансированности положительного и отрицательного зарядов; Π – мера локальной полярности.

Для параметризации модели было отобрано 40 CHN и CHNO соединений, схожих по структуре с темозоломидом. К отобраным соединениям относились соединения таких классов органических веществ, как амиды, тетразолы, триазолы, диазолы, азотистые основания и др.

Для расчета СКО построенной модели использовалась кросс-валидация на основе метода Монте-Карло (Monte Carlo cross-validation). Для этого исходный набор данных несколько раз случайным образом разбивался на тестовый (Test) и обучающий (Training) в отношении (1:4). Обучающий набор использовался для параметризации модели, а тестовый для ее проверки. По-

лученные значения СКО усреднялись, а параметры итоговой модели были найдены по всему набору данных. Характеристики молекулярной поверхности молекул были получены с использованием программного обеспечения Multiwfn 3.7. Перед количественным анализом молекулярной поверхности была произведена оптимизация геометрий и расчет энергий молекул на уровне теории DFT(B3LYP)/6-31G+(2df,p) в программе Gaussian 09.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значения стандартных энергии и энтальпии сгорания темозоломида в кристаллическом состоянии составили:

$$\Delta_c U^\circ = -(3161.3 \pm 0.6) \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$$

$$\Delta_c H^\circ = -(3155.1 \pm 0.6) \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$$

Значение стандартной энтальпии образования темозоломида в кристаллическом состоянии составило:

$$\Delta_f H_{298}^\circ(\text{кр}) = -(63.47 \pm 0.99) \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$$

Результаты кросс-валидации исходных данных и параметры модели для расчета энтальпии сублимации темозоломида представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Таблица 1.

Результаты кросс-валидации исходного набора данных

№ п/п	Коэффициент				СКО, кДж·моль ⁻¹	
	a·10 ⁴ , ккал·моль ⁻¹ ·А ⁻⁴	b	c·10 ²	d, ккал·моль ⁻¹	Training	Test
1	2.294	2.786	8.548	-0.8129	7.33	5.84
2	2.264	2.814	4.674	-1.227	7.15	9.79
3	2.237	2.828	3.169	-0.9655	8.37	5.52
4	3.173	2.397	34.08	-4.679	8.25	11.2
5	2.311	2.787	13.39	-1.971	8.72	5.88

Среднеквадратичное отклонение результирующей модели является усредненным значением СКО, полученных в процессе кросс-валидации и составляет 7.97 кДж·моль⁻¹.

Таблица 2.

Параметры модели для расчета стандартной энтальпии сублимации темозоломида

Коэффициент				СКО, кДж·моль	СКО, %
a·10 ⁴ , ккал·моль ⁻¹ ·А ⁻⁴	b	c	d, ккал·моль ⁻¹		
2.3797	2.7430	0.11646	-1.7052	7.97	8.09

Отклонения рассчитанных величин стандартных энтальпий сублимации от экспериментальных представлены на рисунке.

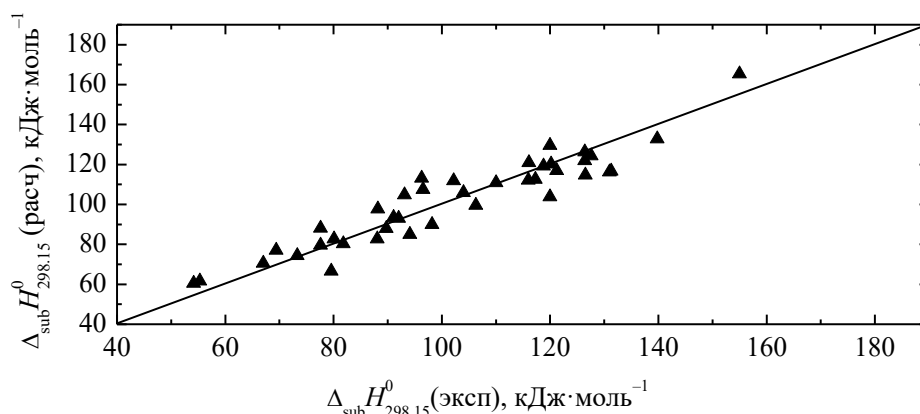


Рис. 1. Отклонения рассчитанных значений стандартных энтальпий сублимации от экспериментальных

На основании полученных параметров модели была рассчитана стандартная энтальпия сублимации темозоломида:

$$\Delta_{\text{sub}} H_{298.15}^{\circ} = 125.2 \pm 8.0 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$$

Тогда, по закону Гесса с учетом полученных ранее величин:

$$\Delta_f H_{298.15}^{\circ}(\Gamma) = 61.7 \pm 8.1 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$$

Усредненное значение энтальпии образования темозоломида в состоянии идеального газа, рассчитанное по методу ГДР (14 уравнений), составило:

$$\Delta_f H_{298.15}^{\circ}(\Gamma) = 75.9 \pm 8.8 \text{ кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$$

Полученные величины энтальпий образования темозоломида согласуются в пределах погрешностей. Полученные значения энтальпий образования темозоломида в кристаллическом и газообразном агрегатных состояниях могут быть использованы при решении задач оптимизации процессов производства. Параметры модели электростатического потенциала, полученные в рамках исследования, могут быть использованы для оценки энтальпий сублимации темозоломида и родственных ему соединений.

Библиографические ссылки

1. Washburn E.W. Standard states for bomb calorimetry // J. Res. Nat. Bur. Standards. 1993. Т. 10. С. 525.
2. Curtiss L.A., Redfern P.C., Raghavachari K. Gaussian-4 theory // The Journal of Chemical Physics. 2007. Т. 126. № 8. С. 84108. DOI: 10.1063/1.2436888.
3. Peter Politzer, Jane S. Murray, M. Edward Grice. Calculation of heats of sublimation and solid phase heats of formation // Molecular Physics: An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics, 1997, 91(5), 923-928.
4. Friedman H.S., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and Treatment of Malignant Glioma // Clin. Cancer Res., 2000, 6, 2585 - 2597.