

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТЕМОЗОЛОМИДА В КРИСТАЛЛИЧЕСКОМ И ГАЗООБРАЗНОМ АГРЕГАТНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Я. Н. ЮРКШТОВИЧ¹⁾, А. В. БЛОХИН¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Темозоломид (4-метил-5-оксо-2,3,4,6,8-пентазабицикло[4,3,0]нона-2,7,9-триен-9-карбоксамид) является действующим компонентом противоопухолевых иммунодепрессивных алкилирующих препаратов и широко используется для лечения различных видов злокачественных образований, в том числе трудно поддающихся лечению хирургическим путем злокачественных глиом (мультиформной глиобластомы и анапластической астроцитомы). Подобная сфера применения темозоломида диктует необходимость комплексного определения его термодинамических свойств. В рамках настоящей работы методом адиабатической калориметрии получена температурная зависимость теплоемкости и рассчитаны стандартные термодинамические функции кристаллического темозоломида в интервале температур 80–370 К. Стандартные термодинамические функции вещества в состоянии идеального газа в температурном диапазоне 0–1000 К вычислены с использованием методов статистической термодинамики. Стандартные внутренняя энергия и энтальпии сгорания и образования темозоломида в кристаллическом состоянии при $T = 298,15$ К определены методом бомбовой калориметрии сгорания. Стандартная газофазная энтальпия образования вещества получена по методу изодесмических реакций с привлечением квантово-химических расчетов, а его стандартная энтальпия сублимации вычислена в рамках модели электростатического потенциала. Представленные результаты могут применяться при решении задач оптимизации процессов производства темозоломида, а также для валидации экспериментально полученных значений его физико-химических свойств.

Ключевые слова: темозоломид; термодинамические свойства; теплоемкость; энтальпия образования; энтальпия сгорания; энтальпия сублимации.

Благодарность. Работа выполнена в рамках государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» на 2021–2025 гг. (задание 2.1.1).

Образец цитирования:

Юркштович ЯН, Блохин АВ. Термодинамические свойства темозоломида в кристаллическом и газообразном агрегатных состояниях. *Журнал Белорусского государственного университета. Химия.* 2022;1:18–30.
<https://doi.org/10.33581/2520-257X-2022-1-18-30>

For citation:

Yurkshtovich YN, Blokhin AV. Thermodynamic properties of temozolomide in crystalline and gaseous aggregate states. *Journal of the Belarusian State University. Chemistry.* 2022;1:18–30. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2520-257X-2022-1-18-30>

Авторы:

Яна Николаевна Юркштович – ассистент кафедры физической химии химического факультета.
Андрей Викторович Блохин – доктор химических наук, профессор; заведующий кафедрой физической химии химического факультета.

Authors:

Yana N. Yurkshtovich, assistant at the department of physical chemistry, faculty of chemistry.
yanayurksht@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8135-493X>
Andrey V. Blokhin, doctor of science (chemistry), full professor; head of the department of physical chemistry, faculty of chemistry.
blokhin@bsu.by
<https://orcid.org/0000-0003-4778-5872>

THERMODYNAMIC PROPERTIES OF TEMOZOLOMIDE
IN CRYSTALLINE AND GASEOUS AGGREGATE STATESY. N. YURKSHTOVICH^a, A. V. BLOKHIN^a^aBelarusian State University, 4 Niezaliežnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: Y. N. Yurkshtovich (yanayurksht@gmail.com)

Temozolomide (4-methyl-5-oxo-2,3,4,6,8-pentazabicyclo[4,3,0]nona-2,7,9-triene-9-carboxamide) is an active component of antitumor immunosuppressive alkylating drugs, and it used largely for the treatment of various types of malignant tumors, including malignant gliomas that are difficult to treat by surgery (glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma). Wide field of temozolomide application dictates the need for its comprehensive thermodynamic study. In this work temperature dependance of the temozolomide heat capacity was obtained using the adiabatic calorimetry method and the standard thermodynamic functions of crystalline temozolomide were calculated in the temperature range 80–370 K. Standard thermodynamic functions of the temozolomide in the ideal gas state were calculated using the statistical thermodynamics approach in the temperature range 0–1000 K. To obtain the standard internal energy and enthalpies of combustion and formation of crystalline temozolomide at $T = 298.15$ K the combustion bomb calorimetry was used. Standard enthalpy of formation of the gaseous temozolomide was calculated in the framework of the isodesmic reactions method using quantum chemical computing. To calculate standard sublimation enthalpy of temozolomide the electrostatic potential model was applied. The results obtained can find application in solving problems of optimisation of temozolomide production processes and to validate experimentally obtained values of thermodynamic properties of the temozolomide.

Keywords: temozolomide; thermodynamic properties; heat capacity; enthalpy of formation; enthalpy of combustion; sublimation enthalpy.

Acknowledgements. This work was supported by state program of scientific research «Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry» for 2021–2025 (assignment No. 2.1.1).

Введение

На сегодняшний день одной из наиболее важных задач химической термодинамики является не только экспериментальное определение термодинамических параметров веществ, но и разработка и использование теоретических способов прогнозирования физико-химических свойств на основании структурных данных молекул. Применение теоретических подходов к определению термодинамических параметров веществ позволяет существенно сократить время и затраты на проведение исследования, а также упростить процесс поиска химических соединений с заданными термодинамическими или биологическими свойствами. В теоретических расчетах термодинамических параметров используются методы статистической термодинамики, квантово-химические методы группы Gaussian- n (Gn) [1], QSAR/QSPR-моделирование [2].

Интерес к определению термодинамических свойств темозоломида обусловлен широкой областью его применения в качестве действующего компонента противоопухолевых иммунодепрессивных алкилирующих препаратов, используемых для лечения различных видов злокачественных образований, таких как глиома [3; 4], меланома, саркома, лимфома, лейкоз, рак толстой кишки и яичников [4]. В литературе данные о термодинамических параметрах темозоломида отсутствуют, что также актуализирует необходимость их определения.

В настоящем исследовании представлены результаты экспериментального и теоретического определения термодинамических свойств кристаллического и газообразного темозоломида.

Материалы и методы исследования

Исследуемый образец темозоломида с чистотой (содержание основного вещества) не менее 99,6 мас. % был предоставлен предприятием «Унитехпром БГУ».

Измерение теплоемкости кристаллического темозоломида в интервале температур 80–370 K выполнялось в автоматизированном вакуумном адиабатическом калориметре ТАУ-10 («Термис», Россия), описанном ранее [5]. Температура измерялась железородиевым термометром сопротивления ($R = 50$ Ом), размещенным на внутренней поверхности адиабатического экрана. Адиабатические условия в калориметре поддерживались с использованием дифференциальной термодомы медь – железо (0,1 %) / хромель и двух нагревателей – основного и дополнительного, предназначенного для устранения градиентов

температур по длине адиабатической оболочки. Управление нагревателями, определение видимой энергии, измерение температуры и расчет теплоемкостей в калориметрическом опыте осуществлялись с помощью автоматического блока управления АК-6.25.

Образец вещества помещался на воздухе в контейнер емкостью около 1 см^3 на $\frac{4}{5}$ его объема. После загрузки образца выполнялась дегазация контейнера в вакууме в течение 30 мин. Для быстрого установления теплового равновесия при проведении калориметрических измерений после дегазации контейнер заполнялся гелием при давлении 10 кПа и герметично закрывался бронзовой крышкой. В качестве уплотнителя использовалось индиевое кольцо. Взвешивание контейнера с образцом проводилось на весах Mettler Toledo AG245 с максимальной погрешностью $\pm 5 \cdot 10^{-5}$ г. Герметичность контейнера контролировалась путем нескольких циклов выдерживания на воздухе и в вакууме до постоянной массы. В температурном диапазоне 80–370 К в качестве хладагента использовался жидкий азот.

Погрешность измерения теплоемкости в адиабатическом калориметре для исследуемого интервала температур не превышает $\pm 0,4 \%$ [5].

Определение внутренней энергии и энтальпии сгорания темозоломида в кристаллическом состоянии выполнялось в автоматическом калориметре сгорания В-08МА («Эталон», Казахстан) с изотермической оболочкой и стационарной самоуплотняющейся бомбой (объем калориметрической бомбы – 320 см^3 , объем калориметрического сосуда – $5,25 \text{ дм}^3$) [6] в серии из четырех опытов. Температуры термостатируемой оболочки калориметра и содержащейся в калориметрическом сосуде воды измерялись платиновыми термометрами сопротивления ($R = 500 \text{ Ом}$). Точность поддержания температуры термостата составляла $\pm 0,02 \text{ К}$. Энергетический эквивалент калориметра был определен в серии опытов по сжиганию эталонной бензойной кислоты. По результатам градуировки прибора точность определения энергии сгорания оценивается в $\pm 0,02 \%$. Взвешивание сжигаемых образцов, платиновой проволоки, пакетов и платинового тигля проводилось на весах Mettler Toledo AG245 с максимальной погрешностью $\pm 5 \cdot 10^{-5}$ г.

Перед проведением опытов по сжиганию порошок темозоломида выдерживался в эксикаторе над пятиокисью фосфора. Навеска порошка темозоломида сжигалась в герметично запаянном пакете из полиэтилена ($\rho = 0,9 \text{ г/см}^3$), помещенном на платиновую запальную проволоку ($d = 0,05 \text{ мм}$). Операции по подготовке образца к сжиганию проводились на воздухе. Перед началом опыта в калориметрическую бомбу добавлялся 1 см^3 дистиллированной воды для насыщения системы водяным паром. Сжигание образца проводилось в атмосфере кислорода ($\approx 3,04 \text{ МПа}$). Точное давление кислорода определялось по разности масс пустой и заполненной калориметрической бомбы. Для введения поправки на теплоту окисления азота, являющегося примесным газом в кислороде и входящего в состав темозоломида, образовавшийся в бомбе конденсат количественно переносился в химический стакан и оттитровывался $0,1 \text{ н.}$ раствором гидроксида натрия.

Данные считывались с калориметра с помощью персонального компьютера. Начальный и конечный периоды калориметрического опыта составили 20 отсчетов, главный период – 25 отсчетов (интервал между отсчетами – 30 с). Расчет энергии сгорания производился с учетом поправок Уошборна [7].

Стандартные термодинамические функции темозоломида (изобарная теплоемкость, энтропия, приведенная энтальпия и приведенная энергия Гиббса) в состоянии идеального газа в температурном интервале 0–1000 К определены с использованием методов статистической термодинамики. Поступательный, вращательный и колебательный вклады в термодинамические функции вычислены по формулам

$$q_{\text{пост}} = \left(\frac{2\pi mkT}{h^2} \right)^{3/2} V,$$
$$q_{\text{вр}} = \frac{8\pi^2}{\sigma} \left(\frac{2\pi kT}{h^2} \right)^{3/2} (I_A I_B I_C)^{1/2},$$
$$q_{\text{кол}} = \prod_i \frac{1}{1 - e^{-h\nu_i/kT}},$$

где m – масса молекулы, кг (для темозоломида $m = 3,225 \cdot 10^{-25}$ кг); V – объем, доступный молекуле, м^3 ; σ – число симметрии молекулы (для темозоломида $\sigma = 1$); $I_A I_B I_C$ – произведение главных моментов инерции молекулы, $\text{кг}^3 \cdot \text{м}^6$ (для темозоломида $I_A I_B I_C = 1,958 \cdot 10^{-132}$ $\text{кг}^3 \cdot \text{м}^6$); ν_i – частота i -го колебания в молекуле, Гц.

Вклад заторможенного внутреннего вращения рассчитан по методике, описанной в работе [8]. Уровни энергии для вращения каждого из волчков получены путем решения уравнения Шредингера для заторможенного вращения:

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial \varphi^2} + \frac{8\pi^2 I_r}{h^2} (E - V(\varphi)) \psi = 0,$$

где $V(\varphi)$ – потенциальная функция вращения волчка; I_r – приведенный момент инерции волчка, $\text{кг} \cdot \text{м}^2$.

Для определения потенциальной функции вращения $V(\varphi)$ на уровне теории DFT/B3LYP/6-31G(2df,p) рассчитана энергия молекулы темозоломида при повороте амидного и метильного волчков на 360° с шагом 5° . Далее для получения потенциальной функции вращения каждого волчка в аналитическом виде результаты численного эксперимента были аппроксимированы тригонометрическим рядом Фурье. Приведенные моменты инерции каждого из волчков рассчитаны по методике, описанной в работе [9].

Стандартная энтальпия образования темозоломида в газообразном состоянии при $T = 298,15 \text{ K}$ определена в рамках метода изодесмических реакций. Оптимизация геометрий молекул и расчет частот нормальных колебаний выполнены на уровне теории DFT/B3LYP/6-31G(2df,p). Энергии молекул, участвовавших в изодесмических реакциях, рассчитаны с использованием композитного квантово-химического метода G4 [2]. Все численные эксперименты производились на выделенной виртуальной машине в облачном сервисе *Google Cloud Platform* с применением 8 вычислительных ядер Intel Xeon Processor с тактовой частотой 2,0 ГГц (до 2,7 ГГц при пиковой нагрузке) и 52 Гб оперативной памяти.

Стандартная энтальпия сублимации темозоломида при $T = 298,15 \text{ K}$ рассчитана в рамках модели электростатического потенциала, параметризованной и валидированной ранее [10]. Вычисление молекулярных дескрипторов для молекулы темозоломида производилось с использованием программного обеспечения *Multwfn 3.7* [11].

Результаты и их обсуждение

Температурная зависимость теплоемкости темозоломида в конденсированном состоянии в диапазоне 80–370 К при давлении насыщенного пара представлена на рис. 1. Расчет значений молярных изобарных теплоемкостей выполнен с использованием величины молярной массы темозоломида ($M = 194,15 \text{ г/моль}$), полученной из относительных атомных масс, рекомендованных ИЮПАК [12].

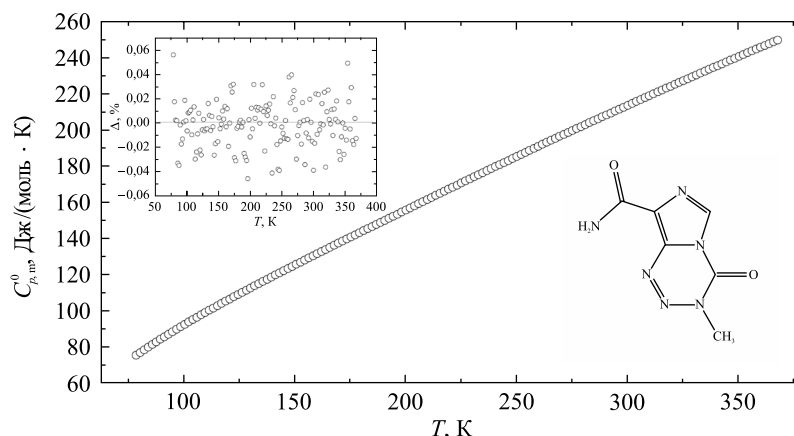


Рис. 1. Температурная зависимость теплоемкости темозоломида в интервале 80–370 К и разброс отклонений экспериментальных величин от полиномиальной аппроксимации относительно температуры

Fig. 1. Temperature dependence of temozolomide heat capacity in the range of 80–370 K and deviations of experimental values from polynomial approximation regarding temperature

Обработка экспериментальных данных осуществлялась посредством разбиения исследуемого температурного диапазона на интервалы с областями перекрытия. Каждая область перекрытия составляла 15–20 % от величины наибольшего температурного интервала. Полученные экспериментальные значения теплоемкостей темозоломида в кристаллическом состоянии в каждом из температурных интервалов аппроксимировались полиномиальными зависимостями

$$C_p^0 = \sum_{i=0}^n a_n T^n.$$

Коэффициенты полиномиальных зависимостей для соответствующих температурных интервалов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Коэффициенты полиномиальных зависимостей,
описывающих теплоемкость темозоломида
в различных температурных интервалах, Дж/(моль · Кⁿ)

Table 1

Polynomial dependences coefficients describing the heat capacity
of temozolomide in different temperature ranges, J/(mol · Kⁿ)

Интервал, К	$a_0 \cdot 10^{-1}$	a_1	$a_2 \cdot 10^3$	$a_3 \cdot 10^5$	Точка сшивки, К
78,66–147,0	–1,825	1,629 0	–6,853 0	1,574 000	145,3
132,0–196,3	2,143	0,753 4	–0,421 0	0	187,8
179,2–298,2	4,120	0,492 2	0,640 5	–0,122 800	293,4
282,8–367,5	5,679	0,404 8	0,679 9	–0,009 651	

Сглаженные значения стандартных термодинамических функций (теплоемкости, энтропии, приведенной энтальпии и приведенной энергии Гиббса) темозоломида в кристаллическом состоянии в диапазоне температур 80–370 К приведены в табл. 2.

Таблица 2

Сглаженные значения стандартных термодинамических функций темозоломида
в кристаллическом состоянии в температурном интервале 80–370 К, Дж/(моль · К)

Table 2

Smoothed values of the standard thermodynamic functions
of the crystalline temozolomide in temperature range 80–370 K, J/(mol · K)

T, K	$C_{p,m}^0$	$\Delta_{80}^T S_m^0$	$\frac{\Delta_{80}^T H_m^0}{T}$	$\frac{-\Delta_{80}^T G_m^0}{T}$
80	76,26 ± 0,31	0	0	0
90	84,31 ± 0,34	9,452 ± 0,038	8,926 ± 0,036	0,5267 ± 0,0523
100	91,84 ± 0,37	18,730 ± 0,070	16,840 ± 0,070	1,8850 ± 0,0990
110	98,95 ± 0,40	27,820 ± 0,110	23,990 ± 0,100	3,8310 ± 0,1490
120	105,70 ± 0,40	36,720 ± 0,150	30,520 ± 0,120	6,2020 ± 0,1920
130	112,30 ± 0,40	45,440 ± 0,180	36,560 ± 0,150	8,8860 ± 0,2340
140	118,70 ± 0,50	54,000 ± 0,220	42,190 ± 0,170	11,8000 ± 0,2800
150	125,00 ± 0,50	62,400 ± 0,250	47,500 ± 0,190	14,9000 ± 0,3100
160	131,20 ± 0,50	70,670 ± 0,280	52,540 ± 0,210	18,1300 ± 0,3500
170	137,30 ± 0,50	78,800 ± 0,320	57,350 ± 0,230	21,4600 ± 0,3900
180	143,40 ± 0,60	86,830 ± 0,350	61,960 ± 0,250	24,8700 ± 0,4300
190	149,40 ± 0,60	94,740 ± 0,380	66,400 ± 0,270	28,3400 ± 0,4700
200	155,40 ± 0,60	102,600 ± 0,400	70,710 ± 0,280	31,8500 ± 0,4900
210	161,40 ± 0,60	110,300 ± 0,400	74,880 ± 0,300	35,4000 ± 0,5000

Окончание табл. 2
Ending table 2

T, K	$C_{p,m}^0$	$\Delta_{80}^T S_m^0$	$\frac{\Delta_{80}^T H_m^0}{T}$	$\frac{-\Delta_{80}^T G_m^0}{T}$
220	167,40 ± 0,70	117,900 ± 0,500	78,950 ± 0,320	38,9800 ± 0,5900
230	173,30 ± 0,70	125,500 ± 0,500	82,930 ± 0,330	42,5800 ± 0,6000
240	179,20 ± 0,70	133,000 ± 0,500	86,820 ± 0,350	46,1900 ± 0,6100
250	185,10 ± 0,70	140,400 ± 0,600	90,630 ± 0,360	49,8100 ± 0,7000
260	190,90 ± 0,80	147,800 ± 0,600	94,370 ± 0,380	53,4400 ± 0,7100
270	196,60 ± 0,80	155,100 ± 0,600	98,050 ± 0,390	57,0700 ± 0,7200
280	202,30 ± 0,80	162,400 ± 0,600	101,700 ± 0,400	60,7000 ± 0,7200
290	207,80 ± 0,80	169,600 ± 0,700	105,200 ± 0,400	64,3300 ± 0,8100
298,15	212,30 ± 0,80	175,400 ± 0,700	108,100 ± 0,400	67,2900 ± 0,8100
300	213,40 ± 0,90	176,700 ± 0,700	108,800 ± 0,400	67,9600 ± 0,8100
310	218,90 ± 0,90	183,800 ± 0,700	112,200 ± 0,400	71,5800 ± 0,8100
320	224,30 ± 0,90	190,800 ± 0,800	115,600 ± 0,500	75,2000 ± 0,9400
330	229,70 ± 0,90	197,800 ± 0,800	119,000 ± 0,500	78,8100 ± 0,9400
340	235,10 ± 0,90	204,800 ± 0,800	122,300 ± 0,500	82,4100 ± 0,9400
350	240,40 ± 1,00	211,600 ± 0,800	125,600 ± 0,500	86,0000 ± 0,9400
360	245,60 ± 1,00	218,500 ± 0,900	128,900 ± 0,500	89,5900 ± 1,0300
370	250,80 ± 1,00	225,300 ± 0,900	132,100 ± 0,500	93,1700 ± 1,0300

Стандартные термодинамические функции темозоломида в состоянии идеального газа в температурном интервале 0–1000 К вычислены с использованием методов статистической термодинамики. Параметры внутреннего вращения в молекуле темозоломида, необходимые для расчета вклада заторможенного внутреннего вращения в приближении независимости вращения волчков, приведены в табл. 3. Потенциальные функции вращения амидного и метильного волчков в молекуле темозоломида представлены на рис. 2.

Таблица 3

Параметры внутреннего вращения в молекуле темозоломида

Table 3

Internal rotation parameters in temozolomide molecule

Волчок	σ_r	$I_r \cdot 10^{47}, \text{ кг} \cdot \text{ м}^2$	$V(\varphi), \text{ Дж/моль}$	$\Delta E, \text{ Дж/моль}$
—CH ₃	3	5,294	1103 – 1056cos(3φ) – 49,735cos(6φ)	–
—CONH ₂	1	64,820	13 527 – 2824cos(φ) – 11 325cos(2φ) – 41,62cos(3φ) + + 506,7cos(4φ) + 170,5cos(5φ) + 59,02cos(6φ) – – 80,44cos(7φ) + 16,09cos(8φ) – 11,65cos(10φ)	5550

Значения стандартных термодинамических функций (теплоемкости, энтропии, приведенной энтальпии и приведенной энергии Гиббса) темозоломида в состоянии идеального газа в диапазоне температур 0–1000 К приведены в табл. 4.

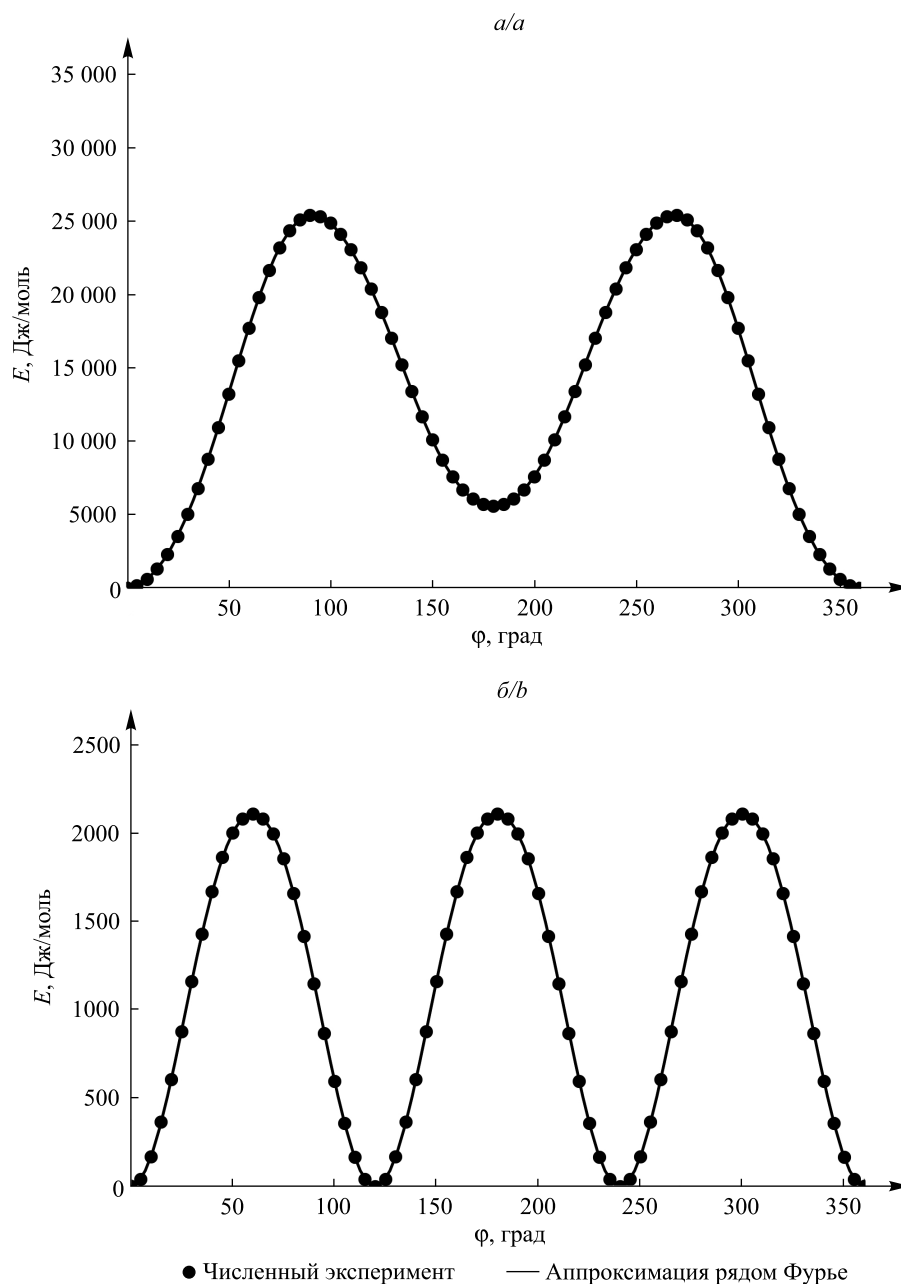


Рис. 2. Потенциальные функции вращения в молекуле темозоломида:

a – амидный волчок; *b* – метильный волчок

Fig. 2. Potential rotation functions in temozolomide molecule:

a – amide top; *b* – methyl top

По результатам серии из четырех опытов по сжиганию образца в бомбовом калориметре получены следующие значения стандартных внутренней энергии и энтальпии сгорания темозоломида в кристаллическом состоянии при $T = 298,15$ К:

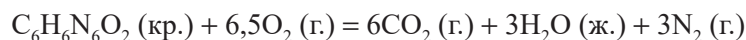
$$\Delta_c U_{298,15}^0 = -(3161,3 \pm 0,6) \text{ кДж/моль,}$$

$$\Delta_c H_{298,15}^0 = -(3155,1 \pm 0,6) \text{ кДж/моль.}$$

Стандартная энтальпия образования темозоломида в кристаллическом состоянии

$$\Delta_f H_{298,15}^0 (\text{кр.}) = -(63,74 \pm 0,99) \text{ кДж/моль}$$

рассчитана исходя из реакции его сгорания



с использованием стандартных энтальпий образования CO_2 (г.) и H_2O (ж.) [13].

Стандартная энтальпия образования темозоломида в состоянии идеального газа определена в рамках метода изодесмических реакций. Экспериментальные значения стандартных энтальпий образования участников изодесмических реакций в состоянии идеального газа, электронные энергии молекул, поправки на нулевые колебания и температурные поправки приведены в табл. 5.

Таблица 4

Стандартные термодинамические функции темозоломида в состоянии идеального газа в температурном интервале 0–1000 К, Дж/(моль · К)

Table 4

Standard thermodynamic functions of the temozolomide in the gaseous state in temperature range 0–1000 K, J/(mol · K)

T, K	$C_{p,m}^0$	$\Delta_0^T S_m^0$	$\frac{\Delta_0^T H_m^0}{T}$	$\frac{-\Delta_0^T G_m^0}{T}$
0	0	0	0	0
50	60,78 ± 0,61	261,5 ± 2,6	43,76 ± 0,44	217,7 ± 2,6
100	89,66 ± 0,90	312,8 ± 3,1	59,68 ± 0,60	253,1 ± 3,2
150	116,20 ± 1,20	354,2 ± 3,5	74,12 ± 0,74	280,0 ± 3,6
200	142,20 ± 1,40	391,2 ± 3,9	87,91 ± 0,88	303,3 ± 4,0
298,15	190,80 ± 1,90	457,1 ± 4,6	113,90 ± 1,10	343,2 ± 4,7
300	191,60 ± 1,90	458,3 ± 4,6	114,40 ± 1,10	344,0 ± 4,7
400	236,10 ± 2,40	519,7 ± 5,2	139,40 ± 1,40	380,3 ± 5,4
500	273,60 ± 2,70	576,5 ± 5,8	162,60 ± 1,60	413,9 ± 6,0
600	303,90 ± 3,00	629,2 ± 6,3	183,70 ± 1,80	445,5 ± 6,6
700	328,10 ± 3,30	677,9 ± 6,8	202,70 ± 2,00	475,3 ± 7,1
800	347,50 ± 3,50	723,0 ± 7,2	219,60 ± 2,20	503,4 ± 7,5
900	363,30 ± 3,60	764,9 ± 7,6	234,70 ± 2,30	530,2 ± 7,9
1000	376,40 ± 3,80	803,9 ± 8,0	248,30 ± 2,50	555,6 ± 8,4

Таблица 5

Данные для расчета энтальпии образования темозоломида в газообразном состоянии по методу изодесмических реакций

Table 5

Data for the calculation of the formation enthalpy of temozolomide in the gaseous state in the framework of the isodesmic reactions approach

Обозначение	Вещество	$\Delta_f H_{298,15}^0$ (эксп.), кДж/моль	Источник	E_e , хартри	ZPVE*, хартри	$\Delta_0^{298,15} H^0$, кДж/моль
a	5-Амино-2-метил-2H-тетразол	298,80 ± 2,80	[14]	-352,864 739	0,090 919	19,277
b	1,5-Диметилтетразол	273,20 ± 2,90	[14]	-336,820 114	0,100 896	20,354
c	1-Метилтетразол	322,90 ± 2,00	[14]	-297,503 625	0,073 535	16,308
d	1-Метил-5-аминотетразол	302,40 ± 2,80	[14]	-352,857 839	0,090 414	19,632
e	5-Метил-1H-тетразол	280,70 ± 2,60	[14]	-297,514 731	0,073 555	16,109
f	1H-тетразол	320,00 ± 3,00	[15]	-258,198 973	0,046 303	11,653

Окончание табл. 5
Ending table 5

Обозначение	Вещество	$\Delta_f H_{298,15}^0$ (эксп.), кДж/моль	Источник	E_e , хартри	ZPVE*, хартри	$\Delta_0^{298,15} H^0$, кДж/моль
g	Урацил	$-(303,10 \pm 2,30)$	[16]	-414,732 474	0,085 885	18,847
h	Тимин	$-(328,70 \pm 4,30)$	[16]	-454,044 918	0,113 116	23,348
j	1-Фенилтетразол	$448,00 \pm 3,00$	[15]	-489,211 366	0,126 622	23,285
k	Метиламин	$-(23,50 \pm 0,50)$	[17]	-95,841 339	0,063 035	11,467
l	Гидразин	95,35	[18]	-111,844 861	0,052 075	12,107
m	Метан	$-(74,60 \pm 0,30)$	[19]	-40,509 412	0,044 115	10,018
n	Диметиламин	$-(19,00 \pm 2,00)$	[20]	-135,137 599	0,090 864	14,132
o	Аммиак	$-(45,94 \pm 0,35)$	[13]	-56,551 473	0,033 860	9,998
p	Этан	$-(83,80 \pm 0,30)$	[21]	-79,811 554	0,073 442	11,677
q	Триметиламин	$-(23,70 \pm 0,75)$	[20]	-174,438 470	0,118 193	16,999
r	Пропан	$-(104,70 \pm 0,50)$	[21]	-119,117 451	0,101 672	14,497
s	Мочевина	$-(235,50 \pm 1,20)$	[22]	-225,230 140	0,062 890	14,107
u	Анилин	$87,03 \pm 0,88$	[23]	-287,542 432	0,115 146	17,879
w	5-Фенил-1H-тетразол	$413,00 \pm 5,90$	[15]	-489,207 425	0,126 010	23,723
x	Толуол	$50,00 \pm 0,63$	[24]	-271,502 969	0,125 588	18,977
t	Темозоломид	–	–	-711,031 638	0,138 644	34,158

*Значения приведены с учетом масштабирования ($SF = 0,9854$).

Значения стандартных энтальпий изодесмических реакций и соответствующих им стандартных энтальпий образования темозоломида в состоянии идеального газа при $T = 298,15$ К приведены в табл. 6.

Таблица 6

**Стандартные энтальпии изодесмических реакций
и соответствующие им стандартные энтальпии образования темозоломида
в состоянии идеального газа при $T = 298,15$ К**

Table 6

**Standard enthalpies of isodesmic reactions
and corresponding values of the formation enthalpies of temozolomide
in the gaseous state at $T = 298.15$ K**

Реакция	$\Delta_f H_{298,15}^0$, кДж/моль	$\Delta_f H_{298,15}^0$, кДж/моль
$a + g + k = t + l + m$	131,80	$83,2 \pm 3,7$
$c + g + n + o = t + l + 2m$	71,74	$80,5 \pm 3,7$
$e + g + n + k = t + l + p + m$	69,41	$67,6 \pm 4,1$
$f + g + q + o = t + l + 2m$	63,35	$64,5 \pm 3,9$
$b + g + n + o = t + l + p + m$	112,20	$80,4 \pm 4,2$
$a + h + k = t + l + p$	161,50	$96,5 \pm 5,2$
$b + h + n + o = t + l + r + m$	130,30	$93,8 \pm 5,6$
$c + h + n + o = t + l + p + m$	101,50	$93,8 \pm 5,2$
$d + g + k = t + l + m$	114,60	$44,1 \pm 3,7$
$d + h + k = t + l + p$	144,30	$83,0 \pm 5,2$

Окончание табл. 6
Ending table 6

Реакция	$\Delta_f H_{298,15}^0$, кДж/моль	$\Delta_f H_{298,15}^0$, кДж/моль
f + h + q + o = t + l + p + m	93,06	77,8 ± 5,3
e + h + n + k = t + l + r + m	87,54	81,0 ± 5,5
w + g + n + o = t + x + l + m	104,00	73,5 ± 6,7

Средневзвешенное значение энтальпии образования темозоломида в газообразном состоянии при $T = 298,15$ К составило

$$\Delta_f H_{298,15}^0 (\text{г.}) = 75,9 \pm 1,3 \text{ кДж/моль.}$$

Стандартная энтальпия сублимации темозоломида при $T = 298,15$ К была рассчитана по уравнению, параметризованному и валидированному авторами в работе [10]:

$$\Delta_{\text{sub}} H_{298,15}^0 = a(SA)^2 + b(\sigma_{\text{tot}}^2 v)^{0,5} + c\Pi V + d\rho + eV_s^2 + f,$$

где SA – площадь молекулярной поверхности; σ_{tot}^2 – степень изменчивости потенциала на молекулярной поверхности; v – мера баланса между положительными и отрицательными экстремумами на молекулярной поверхности; Π – мера локальной полярности; V – объем молекулы; ρ – расчетная плотность; V_s – среднее значение потенциала на молекулярной поверхности.

Область применимости модели оценена на основе величины показателя влиятельности (англ. *leverage*). Пороговое значение показателя влиятельности для обучающей выборки составило 0,514 отн. ед. Значение показателя влиятельности для молекулы темозоломида равняется 0,413 отн. ед. и не превышает критического значения, что свидетельствует о возможности применения модели для расчета стандартной энтальпии сублимации темозоломида. Величины молекулярных дескрипторов темозоломида приведены в табл. 7.

Таблица 7

**Молекулярные дескрипторы темозоломида,
используемые для расчета стандартной энтальпии сублимации
при $T = 298,15$ К**

Table 7

**Molecular descriptors of the temozolomide,
used to calculate standard sublimation enthalpy
at the $T = 298.15$ K**

Молекулярный дескриптор	Значение
$SA, \text{Å}^2$	206,72
$\sigma_{\text{tot}}^2 v, \text{ккал}^2/\text{моль}^2$	50,587
$\Pi V, \text{ккал/моль} \cdot \text{Å}^3$	3501
$\rho, \text{г/см}^3$	1,540
$V_s, \text{ккал/моль}$	2,180

Стандартная энтальпия сублимации темозоломида при $T = 298,15$ К составила

$$\Delta_{\text{sub}} H_{298,15}^0 = 142,7 \pm 8,8 \text{ кДж/моль.}$$

С учетом рассчитанных стандартных величин энтальпии сублимации и газофазной энтальпии образования темозоломида при $T = 298,15$ К вычислена теоретическая величина стандартной энтальпии образования темозоломида в кристаллическом состоянии:

$$\Delta_f H_{298,15}^0 (\text{кр.}) = -(66,8 \pm 8,8) \text{ кДж/моль.}$$

Полученное значение стандартной энтальпии образования темозоломида в кристаллическом состоянии при $T = 298,15$ К согласуется с экспериментально определенным значением в пределах доверительных интервалов, что свидетельствует о надежности рассчитанной величины и возможности применения параметризованной модели электростатического потенциала [10] для расчета энтальпии сублимации темозоломида.

Заключение

В настоящем исследовании методом адиабатической калориметрии получена температурная зависимость теплоемкости кристаллического темозоломида в интервале 80–370 К. Найдены коэффициенты полиномов, описывающих температурную зависимость теплоемкости исследуемого вещества, и на их основе рассчитаны сглаженные теплоемкости, энтропии, приведенные энтальпии и приведенные энергии Гиббса в различных температурных интервалах в пределах 80–370 К. Методом бомбовой калориметрии сгорания определены стандартные энтальпии сгорания и образования кристаллического темозоломида при $T = 298,15$ К. В рамках метода изодесмических реакций рассчитано средневзвешенное значение стандартной газовой энтальпии образования темозоломида при $T = 298,15$ К, а с помощью модели электростатического потенциала получено значение его стандартной энтальпии сублимации при той же температуре. Стандартные термодинамические функции (теплоемкость, энтропия, приведенная энтальпия и приведенная энергия Гиббса) темозоломида в состоянии идеального газа вычислены с применением методов статистической термодинамики. Совместное использование экспериментальных и теоретических методов расчета термодинамических свойств темозоломида позволило валидировать полученные параметры. Результаты настоящей работы могут найти применение при решении задач оптимизации процесса производства темозоломида и валидации экспериментально полученных значений его термодинамических свойств.

Библиографические ссылки

1. Curtiss LA, Redfern PC, Raghavachari K. Gaussian-4 theory. *The Journal of Chemical Physics*. 2007;126(8):084108. DOI: 10.1063/1.2436888.
2. Yousefinejad S, Hemmateenejad B. Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: a historical perspective. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2015;149:177–204. DOI: 10.1016/j.chemolab.2015.06.016.
3. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(7):2585–2597.
4. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *The Lancet Oncology*. 2001;2(9):552–560. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00489-2.
5. Blokhin AV, Paulechka YU, Kabo GJ. Thermodynamic properties of $[C_6mim][NTf_2]$ in the condensed state. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2006;51(4):1377–1388. DOI: 10.1021/jc060094d.
6. Kabo GJ, Blokhin AV, Paulechka E, Roganov GN, Frenkel M, Yursha IA, et al. Thermodynamic properties of organic substances: experiment, modeling, and technological applications. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 2019;131:225–246. DOI: 10.1016/j.jct.2018.10.025.
7. Washburn EW. Standard states for bomb calorimetry. *Bureau of Standards Journal of Research*. 1933;10(4):525–558.
8. Годнев ИИ. *Вычисление термодинамических функций по молекулярным данным*. Москва: Гостехтеориздат; 1956. 420 с.
9. Slanina Z. A procedure for the evaluation of the reduced moment of inertia for internal rotation. *Computers & Chemistry*. 1989;13(4):361–366. DOI: 10.1016/0097-8485(89)80043-9.
10. Yurkshtovich YN, Blokhin AV. Sublimation enthalpy prediction and theoretical thermodynamic study of some mesoionic tetrazolium 5-aminides. In: *XII International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2021»; 2021 September 6–10; Saint Petersburg, Russia*. Saint Petersburg: Saint Petersburg University; 2021. p. 179.
11. Lu T, Chen F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*. 2012;33(5):580–592. DOI: 10.1002/jcc.22885.
12. Meija J, Coplen TB, Berglund M, Brand WA, De Bièvre P, Gröning M, et al. Atomic weights of the elements 2013 (IUPAC technical report). *Pure and Applied Chemistry*. 2016;88(3):265–291. DOI: 10.1515/pac-2015-0305.
13. Cox JD, Wagman DD, Medvedev VA. *CODATA key values for thermodynamics*. New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1989. 271 p. (CODATA series on thermodynamic properties).
14. Козыро АА, Симирский ВВ, Красулин АП, Севрук ВМ, Кабо ГЯ, Френкель МЛ и др. Термодинамические свойства производных тетразола в различных агрегатных состояниях. *Журнал физической химии*. 1990;64(3):656–661.
15. Балепин АА, Лебедев ВП, Мирошниченко ЕА, Колдобский ГИ, Островский ВА, Ларионов БП и др. Энергетические эффекты в полифениленах и фенилтетразолах. В: Папулов ЮГ, редактор. *Свойства веществ и строение молекул*. Калинин: Калининский государственный университет; 1977. с. 93–98.
16. Nabavian M, Sabbah R, Chastel R, Laffitte M. Thermodynamique de composés azotés. II. Étude thermochimique des acides aminobenzoyliques, de la pyrimidine, de l'uracile et de la thymine. *Journal de Chimie Physique*. 1977;74:115–126. DOI: 10.1051/jcp/1977740115.

17. Aston JG, Siller CW, Messerly GH. Heat capacities and entropies of organic compounds. III. Methylamine from 11.5 K to the boiling point. Heat of vaporization and vapor pressure. The entropy from molecular data. *Journal of the American Chemical Society*. 1937;59(9):1743–1751. DOI: 10.1021/ja01288a054.
18. Chase MW Jr. *NIST-JANAF thermochemical tables*. 4th edition. New York: American Institute of Physics; 1998. XI, 1951 p. (Journal of Physical and Chemical Reference Data; monograph No. 9). Co-published by the American Chemical Society.
19. Manion JA. Evaluated enthalpies of formation of the stable closed shell C1 and C2 chlorinated hydrocarbons. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. 2002;31(1):123–172. DOI: 10.1063/1.1420703.
20. Issoire J, Long C. Etude de la thermodynamique chimique de la reaction de formation des methylamines. *Bulletin de la Société Chimique de France*. 1960;11–12:2004–2012.
21. Pittam DA, Pilcher G. Measurements of heats of combustion by flame calorimetry. Part 8. Methane, ethane, propane, *n*-butane and 2-methylpropane. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*. 1972;68:2224–2229. DOI: 10.1039/F19726802224.
22. Kabo GYa, Miroshnichenko EA, Frenkel' ML, Kozyro AA, Simirskii VV, Krasulin AP, et al. Thermochemistry of alkyl derivatives of urea. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. Division of Chemical Science*. 1990;39(4):662–667. DOI: 10.1007/BF00960321.
23. Hatton WE, Hildenbrand DL, Sinke GC, Stull DR. Chemical thermodynamic properties of aniline. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 1962;7(2):229–231. DOI: 10.1021/je60013a021.
24. Prosen EJ, Gilmont R, Rossini FD. Heats of combustion of benzene, toluene, ethylbenzene, *o*-xylene, *m*-xylene, *p*-xylene, *n*-propylbenzene, and styrene. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*. 1945;34:65–71. DOI: 10.6028/JRES.034.034.

References

1. Curtiss LA, Redfern PC, Raghavachari K. Gaussian-4 theory. *The Journal of Chemical Physics*. 2007;126(8):084108. DOI: 10.1063/1.2436888.
2. Yousefinejad S, Hemmateenejad B. Chemometrics tools in QSAR/QSPR studies: a historical perspective. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 2015;149:177–204. DOI: 10.1016/j.chemolab.2015.06.016.
3. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clinical Cancer Research*. 2000;6(7):2585–2597.
4. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours. *The Lancet Oncology*. 2001;2(9):552–560. DOI: 10.1016/S1470-2045(01)00489-2.
5. Blokhin AV, Paulechka YU, Kabo GJ. Thermodynamic properties of [C₆mim][NTf₂] in the condensed state. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 2006;51(4):1377–1388. DOI: 10.1021/je060094d.
6. Kabo GJ, Blokhin AV, Paulechka E, Roganov GN, Frenkel M, Yursha IA, et al. Thermodynamic properties of organic substances: experiment, modeling, and technological applications. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 2019;131:225–246. DOI: 10.1016/j.jct.2018.10.025.
7. Washburn EW. Standard states for bomb calorimetry. *Bureau of Standards Journal of Research*. 1933;10(4):525–558.
8. Godnev IN. *Vychislenie termodinamicheskikh funktsii po molekulyarnym dannym* [Calculation of thermodynamic functions from the molecular data]. Moscow: Gostekhteorizdat; 1956. 420 p. Russian.
9. Slanina Z. A procedure for the evaluation of the reduced moment of inertia for internal rotation. *Computers & Chemistry*. 1989;13(4):361–366. DOI: 10.1016/0097-8485(89)80043-9.
10. Yurkshovich YN, Blokhin AV. Sublimation enthalpy prediction and theoretical thermodynamic study of some mesoionic tetrazolium 5-aminides. In: *XIII International conference on chemistry for young scientists «Mendeleev 2021»; 2021 September 6–10; Saint Petersburg, Russia*. Saint Petersburg: Saint Petersburg University; 2021. p. 179.
11. Lu T, Chen F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*. 2012;33(5):580–592. DOI: 10.1002/jcc.22885.
12. Meija J, Coplen TB, Berglund M, Brand WA, De Bièvre P, Gröning M, et al. Atomic weights of the elements 2013 (IUPAC technical report). *Pure and Applied Chemistry*. 2016;88(3):265–291. DOI: 10.1515/pac-2015-0305.
13. Cox JD, Wagman DD, Medvedev VA. *CODATA key values for thermodynamics*. New York: Hemisphere Publishing Corporation; 1989. 271 p. (CODATA series on thermodynamic properties).
14. Kozyro AA, Simirskii VV, Krasulin AP, Sevrjuk VM, Kabo GY, Frenkel ML, et al. [Thermodynamic properties of tetrazole derivatives in different aggregation states]. *Zhurnal fizicheskoi khimii*. 1990;64(3):656–661. Russian.
15. Balepin AA, Lebedev VP, Miroshnichenko EA, Koldobskii GI, Ostrovskii VA, Larionov BP, et al. [Energy effects in polyphenylenes and phenyltetrazoles]. In: Papulov YuG, editor. *Svoistva veshchestv i stroenie molekul* [Properties of substances and the structure of molecules]. Kalinin: Kalinin State University; 1977. p. 93–98. Russian.
16. Nabavian M, Sabbah R, Chastel R, Laffitte M. Thermodynamique de composés azotés. II. Étude thermochimique des acides aminobenzoniques, de la pyrimidine, de l'uracile et de la thymine. *Journal de Chimie Physique*. 1977;74:115–126. DOI: 10.1051/jcp/1977740115.
17. Aston JG, Siller CW, Messerly GH. Heat capacities and entropies of organic compounds. III. Methylamine from 11.5 K to the boiling point. Heat of vaporization and vapor pressure. The entropy from molecular data. *Journal of the American Chemical Society*. 1937;59(9):1743–1751. DOI: 10.1021/ja01288a054.
18. Chase MW Jr. *NIST-JANAF thermochemical tables*. 4th edition. New York: American Institute of Physics; 1998. XI, 1951 p. (Journal of Physical and Chemical Reference Data; monograph No. 9). Co-published by the American Chemical Society.
19. Manion JA. Evaluated enthalpies of formation of the stable closed shell C1 and C2 chlorinated hydrocarbons. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*. 2002;31(1):123–172. DOI: 10.1063/1.1420703.
20. Issoire J, Long C. Etude de la thermodynamique chimique de la reaction de formation des methylamines. *Bulletin de la Société Chimique de France*. 1960;11–12:2004–2012.

21. Pittam DA, Pilcher G. Measurements of heats of combustion by flame calorimetry. Part 8. Methane, ethane, propane, *n*-butane and 2-methylpropane. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*. 1972;68:2224–2229. DOI: 10.1039/F19726802224.

22. Kabo GYa, Miroshnichenko EA, Frenkel' ML, Kozyro AA, Simirskii VV, Krasulin AP, et al. Thermochemistry of alkyl derivatives of urea. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR. Division of Chemical Science*. 1990;39(4):662–667. DOI: 10.1007/BF00960321.

23. Hatton WE, Hildenbrand DL, Sinke GC, Stull DR. Chemical thermodynamic properties of aniline. *Journal of Chemical & Engineering Data*. 1962;7(2):229–231. DOI: 10.1021/je60013a021.

24. Prosen EJ, Gilmont R, Rossini FD. Heats of combustion of benzene, toluene, ethylbenzene, *o*-xylene, *m*-xylene, *p*-xylene, *n*-propylbenzene, and styrene. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*. 1945;34:65–71. DOI: 10.6028/JRES.034.034.

Получена 25.11.2021 / принята 09.12.2021.

Received 25.11.2021 / accepted 09.12.2021.