

РАСЧЕТ РАСТВОРИМОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТИАДИАЗОЛА В СВЕРХКРИТИЧЕСКОМ ДИОКСИДЕ УГЛЕРОДА

©2020 г. ¹Н.Н. Каликин*, ^{1,2}Ю.А. Будков, ³А.Л. Колесников,
¹М.А. Крестьянинов, ¹Д.В. Ивлев, ¹М.Г. Киселёв

*nikolaikalikin@gmail.com

¹Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, Иваново, Россия

²Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»,
Департамент прикладной математики, Москва, Россия

³Institut für Nichtklassische Chemie e.V., Leipzig, Germany

Поступила в редакцию 31.07.2020 г. Прошла рецензирование 20.08.2020 г.

Принята к публикации 20.08.2020 г.

На основе теории классического функционала плотности представлены результаты расчета свободной энергии сольватации для ряда производных 1,2,4-тиадиазола в сверхкритическом диоксиде углерода при трех температурах: 308,15; 318,15 и 328,15 К. Основываясь на полученных данных, определены значения растворимости выбранных соединений. Обнаружена корреляция между величиной квадрупольного момента молекулы соединения и его свободной энергией сольватации.

К л ю ч е в ы е с л о в а: растворимость, свободная энергия сольватации, производные 1,2,4-тиадиазола, сверхкритический диоксид углерода, теория функционала плотности, методы групповых вкладов.

ВВЕДЕНИЕ

Из литературных данных достаточно хорошо известно, что производные 1,2,4-тиадиазола имеют высокий потенциал применения в фармацевтике, принимая во внимание их антибиотическое, антиоксидантное, кардио- и нейропротективное действие [1–7]. Кроме этого, моноциклические 1,2,4-тиадиазолы могут выступать в роли гербицидов, инсектицидов и фунгицидов [8]. Недостатком этого класса соединений, как потенциальных биологически активных ингредиентов, является их низкая растворимость в водной среде [9–10]. Сверхкритические флюидные (СКФ) технологии, включающие методы микронизации и/или модификации физико-химических или структурных свойств соединений [11], в настоящее время получают все большую популярность, выступая в качестве удобного инструмента для решения задачи увеличения биодоступности лекарственных ингредиентов. Одной из основных характеристик, знание которой необходимо для микронизации, является растворимость соединения в СКФ, что ставит перед исследователями задачу о разработке удобных для применения на практике методов ее определения. Проведение полноценного эксперимента или полномасштабного компьютерного моделирования при такой постановке задачи представляется неоптимальным ввиду значительных затрат времени и ресурсов. В данном случае

более уместны подходы, позволяющие быстро и с достаточной точностью оценивать растворимость соединения, охватывая при этом значительную область фазовой диаграммы и не требуя большого количества входных параметров. Недавно разработанный нами подход [12–13] для оценки растворимости слабо растворимых лекарственных соединений в сверхкритическом диоксиде углерода (СК-СО₂) может быть перспективен для решения подобной задачи. В этой работе проведена численная оценка растворимости ряда производных 1,2,4-тиадиазола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оценка растворимости соединений в СК-СО₂ проведена в соответствии с разработанной методологией [12–13], в основе которой лежит представление процесса растворимости как совокупности процессов сублимации соединения и сольватации его флюидом. Равновесная концентрация соединения в растворе, таким образом, может быть рассчитана с использованием выражения:

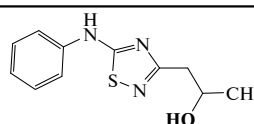
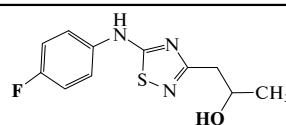
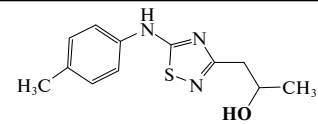
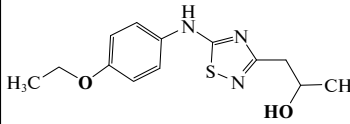
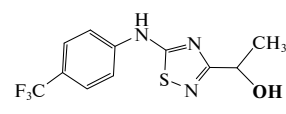
$$y_2 = \frac{p^{\text{sat}}}{\rho_b k_B T} \exp(\beta v^s [p - p^{\text{sat}}] - \beta \Delta G_{\text{solv}}),$$

следующего из условия равенства химических потенциалов лекарственного соединения в сосуществующих фазах, где ρ_b — плотность объемной фазы СО₂, k_B — постоянная Больцмана, T — температура, $\beta = (k_B T)^{-1}$, p — полное давление системы, p^{sat} и v^s — давление насыщенного пара и молярный объем соединения, ΔG_{solv} — свободная энергия сольватации соединения в фазе СК-СО₂.

Эмпирические температурные зависимости давления насыщенного пара были взяты из литературы [14–15]. Молярный объем соединений рассчитывали с помощью метода групповых вкладов [16–17]. Расчет свободной энергии сольватации основан на использовании теории классического функционала плотности [18–19] на базе теории фундаментальных мер [20–21]. В рамках выбранного приближения молекулы соединения и растворителя представляются в виде сфер, взаимодействия между которыми описываются потенциалом Леннарда—Джонса. Параметры потенциала взаимодействия растворенное вещество—растворитель можно получить, используя правила смешения Лоренца—Бертло. Параметры же потенциала соединение—соединение и растворитель—растворитель в предложенном методе определяются аппроксимацией критической точки жидкость—газ растворенного соединения и растворителя, соответственно. Критические параметры СО₂ хорошо известны, а для растворенных веществ одним из популярных в литературе способов их определения является использование методов групповых вкладов. В данной работе мы использовали метод из работ [22–23] для оценки критического давления и метод из [24] — для оценки критической температуры. В табл. 1 представлены структурные и брутто-формулы, молярные массы и коэффициенты эмпирической зависимости давления насыщенных паров от температуры для выбранных соединений [14–15]. Для СО₂ были получены следующие параметры потенциала Леннарда—Джонса: $\sigma_p = 3,363 \text{ \AA}$ и $\epsilon_p = 218,73 \text{ К}$.

Таблица 1

Структурные и брутто-формулы, молярные массы и коэффициенты эмпирической зависимости давления насыщенных паров от температуры* выбранных соединений

| Соединение, № | Брутто формула | Структурная формула | Молярная масса, г/моль | Коэффициенты | |
|---------------|---|---|------------------------|--------------|-------|
| | | | | A | B |
| I | C ₁₁ H ₁₃ N ₃ OS |  | 175,3 | 37,0 | 14598 |
| II | C ₁₁ H ₁₂ N ₃ OSF |  | 178,9 | 36,9 | 14675 |
| III | C ₁₂ H ₁₅ N ₃ OS |  | 190,2 | 42,5 | 16768 |
| IV | C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S |  | 210,7 | 47,5 | 17993 |
| V | C ₁₂ H ₁₂ N ₃ OSF ₃ |  | 200,9 | 51,3 | 18903 |

* $\ln(p^{\text{sat}}) = A - B/T$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлены рассчитанные значения критических температур и давлений, молярных объемов, а также полученные с помощью этих значений параметры потенциала Леннарда—Джонса для исследуемых соединений.

Прежде чем перейти к результатам по растворимости, интересно отметить, что ряд выбранных соединений выстроен по увеличению квадрупольного

Таблица 2

Рассчитанные критические параметры, молярный объем и параметры потенциала взаимодействия

| Соединение | T _{кр.} , К | P _{кр.} , МПа | v ^s , см ³ /моль | σ _{кр.} , Å | ε _{кр.} , К |
|------------|----------------------|------------------------|--|----------------------|----------------------|
| I | 862,15 | 2,544 | 175,3 | 7,428 | 620,086 |
| II | 877,68 | 2,315 | 178,9 | 7,712 | 631,249 |
| III | 875,41 | 2,274 | 190,2 | 7,751 | 629,621 |
| IV | 889,40 | 2,044 | 210,7 | 8,074 | 639,683 |
| V | 895,12 | 1,931 | 200,9 | 8,246 | 643,793 |

Таблица 3

Квадрупольные моменты соединений

| Соединение | Модуль квадрупольного момента, Д · Å |
|------------|--------------------------------------|
| I | 60,89 |
| II | 69,39 |
| III | 72,23 |
| IV | 91,78 |
| V | 96,21 |

момента молекулы вещества. В соответствии со своей структурой мультипольное разложение электростатического потенциала диоксида углерода представляет собой чистый квадруполь. Таким образом, значительный вклад во взаимодействие растворенное соединение—растворитель вносит квадруполь — квадрупольное взаимодействие. Можно предположить, что квадрупольный момент молекулы растворенного соединения прямо пропорционален его свободной энергии сольватации.

Для проверки этой гипотезы квадрупольные моменты производных бензола с заместителями, соответствующими заместителям изучаемых производных 1,2,4-тиадиазола, были рассчитаны квантово-химическим методом (табл. 3). Квантово-химические расчеты проводили методом функционала плотности с функционалом B3LYP и базисным набором 6-31++g(d,p) в программном пакете Gaussian 09. Применение гибридного функционала B3LYP и базисного набора 6-31++g(d,p) позволяет с высокой точностью определять электростатический потенциал органических соединений [25], аппроксимация которого в рамках мультипольного разложения позволяет восстановить все мультипольные моменты.

Как следует из рис. 1, на котором представлены зависимости свободной энергии сольватации соединений для трех температур, значения свободной энергии сольватации действительно возрастают от соединения I к V. Значения для соединений II и III практически совпадают, но нужно отметить, что и значения квадрупольных моментов производных бензола, составляющих структурное различие соединений II и III, достаточно близки.

В качестве примера на рис. 2 приведены типичные изотермы растворимости соединения I при трех температурах. Ввиду отсутствия в литературе экспериментальных данных по растворимости для выбранных соединений, следует подчеркнуть, что используемый подход был апробирован на нескольких соединениях [12, 13] и продемонстрировал приемлемое соответствие с экспериментом.

На рис. 3 представлены изотермы растворимости рассматриваемых соединений при $T = 318,15$ К. Видно, что отмеченная корреляция нарушается, что связано со вкладами в значения растворимости энергии сублимации. Для всех соединений были обнаружены две точки пересечения изотерм растворимости — кроссоверы. Важность области кроссовера заключается в том, что внутри нее наблюдается инверсная зависимость растворимости от температуры [12, 24—25].

Расчет растворимости производных 1,2,4-тиадиазола в сверхкритическом диоксиде углерода

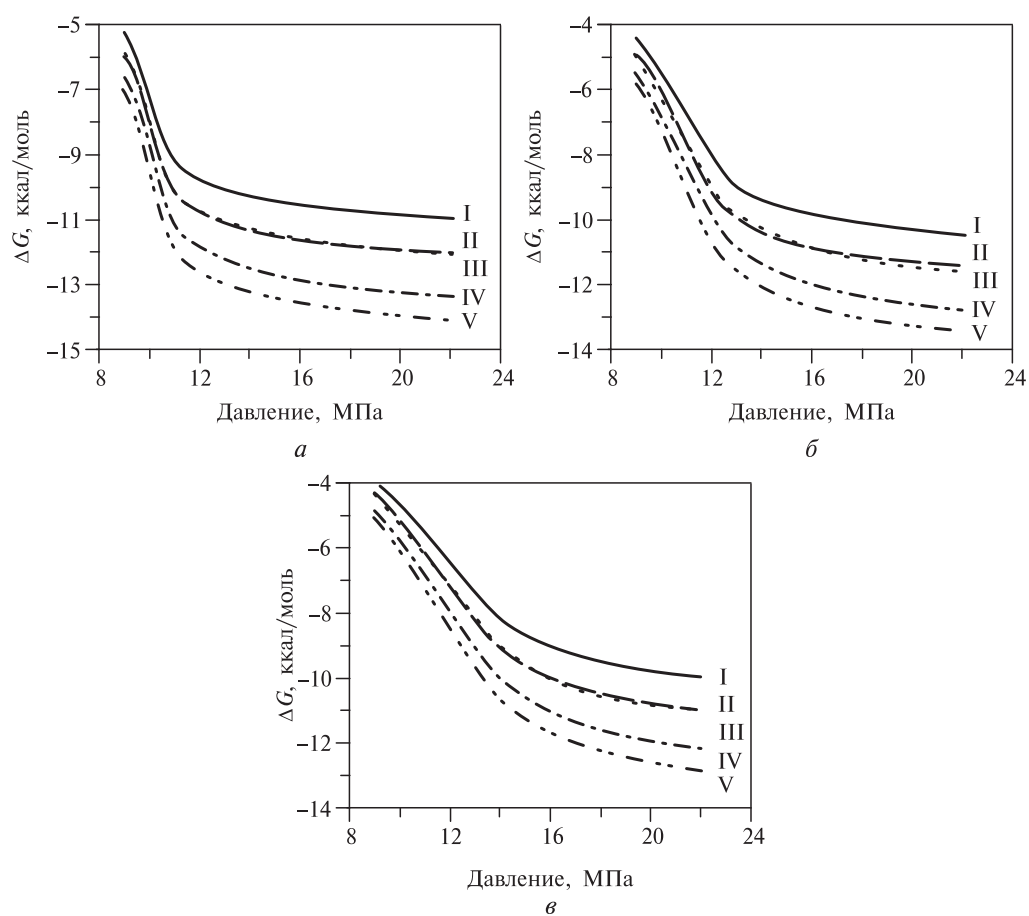


Рис. 1. Свободная энергия сольватации соединений I–V при различных температурах, К:

a – 308,15; б – 318,15; в – 328,15

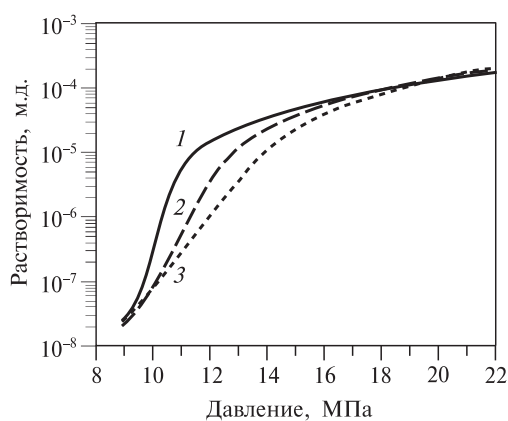


Рис. 2. Изотермы растворимости соединения I при разных температурах, К:

1 – 308,15; 2 – 318,15; 3 – 328,15

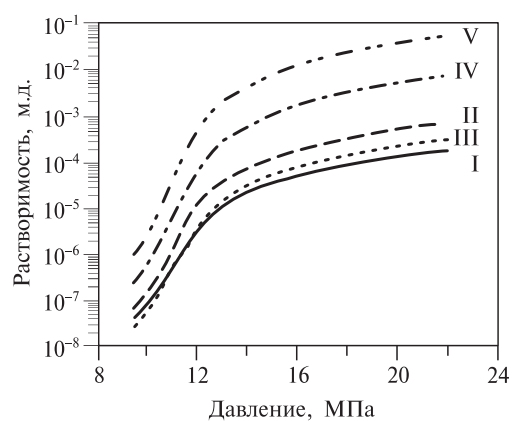


Рис. 3. Изотермы растворимости при $T=318,15$ К для соединений I–V

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием теории классического функционала плотности рассчитаны значения свободной энергии сольватации соединений на основе 1,2,4-тиадиазола в СК-СО₂ для трех температур: 308,15, 318,15 и 328,15 К. На базе полученных результатов и литературных данных по сублимации получены значения растворимости указанных соединений, для которых наблюдается две точки кроссовера изотерм растворимости. Отмечена корреляция между увеличением квадрупольного момента молекулы соединений и их свободной энергией сольватации. Этот результат позволяет использовать квадрупольный момент молекул, как дескриптор растворимости соединений в сверхкритическом диоксиде углерода.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа проводилась при финансовой поддержке министерства науки и высшего образования, ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014—2020 годы». Уникальный идентификатор проведения исследований RFMEFI61618X0097.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Castro A., Castano T., Encinas A., Porca W., Gil C.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. No 5. P. 1644.
2. *Hartmann M., Decking U.K.M., Schrader J.* // *Arch. Pharmacol.* 1998. Vol. 358. No 5. P. 554.
3. *Decking U.K.M., Hartmann M., Rose H., Brückner R., Meil J., Schrader J.* // *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* 1998. Vol. 358. No 5. P. 547.
4. *Martinez A., Alonso M., Castro A., Perez C., Moreno F.J.* // *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45. No 6. P. 1292.
5. *Iizawa Y., Okonogi K., Hayashi R., Iwahi T., Yamazaki T., Imada A.* // *Agents Chemother.* 1993. Vol. 37. No 1. P. 100.
6. *MacLeod A., Baker R., Freedman S., Patel Sh., Merchant K.J., Roe M., Saunders J.* // *J. Med. Chem.* 1990. Vol. 33. No 7. P. 2052.
7. *Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N.* // *J. Org. Chemistry.* 2017. Vol. 2017. No 19. P. 2670.
8. *Leung-Toung R., Tam T.F., Zhao Ya., Simpson C.D., Li W., Desilets D., Karimian K.* // *J. Org. Chemistry.* 2005. Vol. 70. No 16. P. 6230.
9. *Surov A.O., Bui C.T., Volkova T.V., Proshin A.N., Perlovich G.L.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015. Vol. 17. No 32. P. 20889.
10. *Surov A.O., Bui C.T., Proshin A.N., Roussel P., Idrissi A., Perlovich G.L.* // *J. Phys. Chem. B.* 2013. Vol. 117. No 36. P. 10414.
11. *Padrela L., Rodriguez M.A., Duarte A., Dias A.M.A., Braga M.E.M., De Sousa H.C.* // *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2018. Vol. 131. P. 22.
12. *Budkov Y.A., Kolesnikov A.L., Ivlev D.V., Kalikin N.N., Kiselev M.G.* // *J. Mol. Liq.* 2019. Vol. 276. P. 801.
13. *Kalikin N.N., Kurskaya M.V., Ivlev D.V., Krestyaninov M.A., Oparin R.D., Kolesnikov A.L., Budkov Y.A., Idrissi A., Kiselev M.G.* // *J. Mol. Liq.* 2020. Vol. 311. P. 113104.
14. *Perlovich G.L., Proshin A.N., Volkova T.V., Bui C.T., Bachurin S.O.* // *Mol. Pharm.* 2011. Vol. 8. No 5. P. 1807.
15. *Perlovich G.L., Volkova T.V., Proshin A.N., Sergeev D.Yu., Trinh Bui C., Petrova L.N., Bachurin S.O.* // *J. Pharm. Sci.* 2010. Vol. 99. P. 3754.
16. *Cao X., Leyva N., Anderson S.R., Hancock B.C.* // *Int. J. Pharm.* 2008. Vol. 355. No 1—2. P. 231.

Расчет растворимости производных 1,2,4-тиадиазола в сверхкритическом диоксиде углерода

17. Lyman W.J., Reehl W.F., Rosenblatt D.H. Handbook of chemical property estimation methods. Washington, DC (USA): American Chemical Society, 1990.
 18. Tarazona P., Evans R. // Mol. Phys. 1984. Vol. 52. No 4. P. 847.
 19. Evans R. // Adv. Phys. 1979. Vol. 28. No 2. P. 143.
 20. Rosenfeld Y. // Phys. Rev. Lett. 1989. Vol. 63. No 9. P. 980.
 21. Roth R. // J. of Physics: Condensed Matter. 2010. Vol. 22. No 6. P. 063102.
 22. Lydersen A. Estimation of critical properties of organic compounds by the method of group contributions. University of Wisconsin: Madison, 1955.
 23. Klinecicz K.M., Reid R.C. // AIChE J. 1984. Vol. 30. No 1. P. 137.
 24. Tu Ch.-H. // Chem. Eng. Sci. 1995. Vol. 50. No 22. P. 3515.
 25. Drissi M., Benhalima N., Megrouss Y., Rachida R., Chouaih A., Hamzaoui F. // Molecules. 2015. Vol. 20. No 3. P. 4042.
 26. Foster N.R., Gurdial G.S., Yun J.S.L., Liong K.K., Tilly K.D., Ting S.S.T., Singh H., Lee J.H. // Ind. Eng. Chem. Res. Vol. 30. No 8. P. 1955.
 27. Esmaeilzadeh F., Bozorgi Y. // Chem. Eng. Technol. 2008. Vol. 31. No 10. P. 1501.
-
-

**SOLUBILITY COMPUTATION OF 1,2,4-THIADIAZOLE DERIVATIVES
IN SUPERCRITICAL CARBON DIOXIDE**

**¹N.N. Kalikin, ^{1,2}Y.A. Budkov, ³A.L. Kolesnikov, ¹M.A. Krestyaninov,
¹D.V. Ivlev, ¹M.G. Kiselev**

¹*G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of NMR Spectroscopy and Numerical Investigations of Liquids, Akademicheskaya str. 1, 153045, Ivanovo, Russia*

²*School of Applied Mathematics, National Research University Higher School of Economics, 34, Tallinskaya Ulitsa, 123458, Moscow, Russia*

³*Institut für Nichtklassische Chemie e.V., Permoserstr. 15, 04318, Leipzig, Germany*

In this paper we present the results of the solvation free energy computation, based on the classical density functional theory, for the set of 1,2,4-thiadiazole derivatives in the supercritical carbon dioxide medium at three temperatures: 308.15, 318.15 and 328.15 K. Basing on the obtained values we determined the solubility values of the compounds. We found a correlation between the magnitude of the quadrupole moment of the compound molecule and its free energy of solvation.

Key words: solubility, free energy of solvation, 1,2,4-thiadiazole derivatives, supercritical carbon dioxide, density functional theory, group contribution methods.
