



## รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การหาค่าพลังงานเทอร์โมไดนามิกส์ของเฟอร์บิโพรเฟน  
(Flurbiprofen) ด้วยวิธีคอรีเรชันแก๊สโครมาโทกราฟี

An Examination of the Thermodynamics of Fusion,  
Vaporization and Sublimation of (R,S)-Flurbiprofen by  
Correlation Gas Chromatography

โดย ดร.ปฐมาพร อำนานอนันต์  
คณะเทคนิคการสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

28 มกราคม 2556

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ การหาค่าพลังงานเทอร์โมไดนามิกส์ของเฟอร์บิโพรเฟน  
(Flurbiprofen) ด้วยวิธีคอรีเรชันแก๊สโครมาโทกราฟี

An Examination of the Thermodynamics of Fusion, Vaporization  
and Sublimation of (R,S)-Flurbiprofen by Correlation Gas  
Chromatography

คณะผู้วิจัย

สังกัด

- |                            |                                                              |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1. ปฐมาพร อำนานนท์         | คณะเทคนิคการสัตวแพทย์<br>มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์              |
| 2. James S. Chickos        | Department of Chemistry<br>University of Missouri, St. Louis |
| 3. Darrel Hasty            | Department of Chemistry<br>University of Missouri, St. Louis |
| 4. อภิญา ชัยวิสุทธิธำรงกูร | คณะวิทยาศาสตร์<br>มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ                 |

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษาและสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย  
(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

## สารบัญ

### หน้า

Abstract ไทย และอังกฤษ.....(1)

กิตติกรรมประกาศ.....(3)

Executive Summary.....(4)

### เนื้อหางานวิจัย

บทที่ 1 บทนำ..... 1

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 3

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... 8

บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล..... 10

บทที่ 5 สรุป และอภิปรายผล ..... 22

เอกสารอ้างอิง..... 23

ผลลัพธ์ที่ได้จากโครงการ..... 27

ภาคผนวก..... 28

Manuscript

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG5480209

ชื่อโครงการ: การหาค่าพลังงานเทอร์โมไดนามิกส์ของเฟอร์บีโพรเฟน (Flurbiprofen)  
ด้วยวิธีคอร์เรชันแก๊สโครมาโทกราฟี

ื่อนักวิจัย และสถาบัน: อ.ดร.ปฐมพร อำนาจอนันต์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

อีเมล: cvtpmp@ku.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 1 ปี

บทคัดย่อ: เอนทัลปีของการกลายเป็นไอ การระเหิด และการหลอมเหลวของ (R,S) - และ (R)-flurbiprofen ที่อุณหภูมิ 298.15 K ได้ถูกรายงานและเปรียบเทียบกับค่าที่มีการรายงานก่อนหน้านี้ วิธีการคอร์เรชันแก๊สโครมาโทกราฟีถูกนำมาใช้เพื่อศึกษาโดยการหาสารมาตรฐานที่มีค่าเอนทัลปีต่างๆ ที่เชื่อถือได้และสามารถนำมาใช้กับ flurbiprofen ด้วยการมีโครงสร้างที่ใกล้เคียงและประกอบด้วยหมู่แทนที่ที่เป็น fluorine จนได้ค่าพลังงานเอนทัลปีของการกลายเป็นไอของ (R,S) - และ (R)-flurbiprofen ที่อุณหภูมิ 298.15 K อยู่ที่  $(127.5 \pm 5.5)$  และ  $(127.4 \pm 4.7)$   $\text{kJ mol}^{-1}$  ตามลำดับ พลังงานเอนทัลปีของการหลอมเหลวที่ 387 K อยู่ที่  $(28.2 \pm 0.3)$  และที่ 381 K อยู่ที่  $(22.8)$   $\text{kJ mol}^{-1}$  ซึ่งหาได้จากวิธีการดิฟเฟอเรนเทล สแกนนิ่งแคลอริเมทรี ซึ่งเมื่อทำการปรับให้เป็นที่อุณหภูมิ 298.15 K แล้วจะได้ค่าเอนทัลปีของการระเหิดที่อุณหภูมิ 298.15 K อยู่ที่  $(155.6 \pm 5.8)$  และ  $(145.1 \pm 5.7)$   $\text{kJ mol}^{-1}$  สำหรับ (R,S) - และ (R)-flurbiprofen ตามลำดับ

คำหลัก : เฟอร์บีโพรเฟน เอนทัลปีของการหลอมเหลว การระเหิด การระเหยกลายเป็นไอ คอร์เรชันแก๊สโครมาโทกราฟี ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริมิเตอร์ ลักษณะทางฟิสิกส์ เทอร์โมไดนามิกส์

## Abstract

---

**Project Code : MRG5480209**

**Project Title : An Examination of the Thermodynamics of Fusion, Vaporization and Sublimation of (R,S)-Flurbiprofen by Correlation Gas Chromatography**

**Investigator : Dr. Patamaporn Umnahanant , Kasetsart University**

**E-mail Address : cvtpmp@ku.ac.th**

**Project Period : 1 year**

**Abstract:** The vaporization, fusion and sublimation enthalpies of (R,S)- and (R)-flurbiprofen at  $T = 298.15$  K are reported and compared to literature values when available. Correlation gas chromatography experiments were first performed to identify appropriate standards that could be used for materials containing a single fluorine substituent. Subsequent correlations resulted in a vaporization enthalpy for (R,S)-flurbiprofen and (R)-flurbiprofen,  $\Delta H_{\text{vap}}(298.15 \text{ K})$ , of  $(127.5 \pm 5.5)$  and  $(127.4 \pm 4.7) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , respectively. Fusion enthalpies,  $\Delta H_{\text{fus}}(387 \text{ K})$ , of  $(28.2 \pm 0.3)$  and  $\Delta H_{\text{fus}}(381 \text{ K})$  of  $(22.8 \pm 0.3) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  were also measured by DSC for the racemic and chiral forms of flurbiprofen. Adjusted to  $T = 298.15$  K and combined with the vaporization enthalpy resulted in sublimation enthalpies,  $\Delta H_{\text{sub}}(298.15 \text{ K})$ , of  $(155.6 \pm 5.8)$  and  $(145.1 \pm 5.7) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  for (R,S)- and (R)-flurbiprofen, respectively. The fusion enthalpy measured for the racemic form was in excellent agreement with the literature value while the sublimation enthalpy varies substantially from previous work. Two weak solid-solid phase transition were also observed for (R)-flurbiprofen at  $T = (353.9 \text{ K } (0.30 \pm 0.1) \text{ and } 363.2 \text{ K } (0.21 \pm 0.03) \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$ .

**Keywords :** flurbiprofen; sublimation; vaporization; fusion enthalpies; correlation–gas chromatography; differential scanning calorimetry (DSC); physical characterization; thermodynamics

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยในครั้งนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลือและแนะนำจาก Prof. Dr. James S. Chickos อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการจากประเทศสหรัฐอเมริกา และ ผศ.ดร.อภิญา ชัยวิสุทธิธากร อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการจากคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ซึ่งเป็นผู้แนะนำให้ผู้วิจัยขอทุนทำงานวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณสำนักงานกองทุนการวิจัย สำนักงานการอุดมศึกษา และสถาบันวิจัยและพัฒนา แห่งมหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ให้ทุนสนับสนุนการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณภาควิชาเคมีและไบโอเคมี มหาวิทยาลัยแห่งรัฐมิซซูรี เมืองเซนต์หลุยส์ ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ให้ความเอื้อเฟื้อสถานที่ทำงานวิจัยในช่วงที่กรุงเทพฯ ประสบอุทกภัยเมื่อปลายปี 2554 และขอขอบคุณ ดร.ประภาพิตา พรสุริยศักดิ์ ที่เอื้อเฟื้อที่พักให้ผู้ทำวิจัยได้อาศัยในช่วงที่ไปทำวิจัยที่ประเทศสหรัฐอเมริกา

ขอขอบคุณ ดร.ศิรินิตย์ ธารธาดา และ ดร.วุฒินันท์ รักษาจิตร เพื่อนในที่ทำงานผู้แนะนำการดำเนินโครงการของ สกว. ในทุกๆ ด้าน

ขอบคุณครอบครัวที่ให้การสนับสนุนในการทำงานวิจัยและให้กำลังใจตลอดการทำงาน และขอบคุณผู้ที่มีส่วนร่วมในการจัดทำโครงการวิจัยทุกท่านที่ได้เอื้อนามไว้ ณ ที่นี้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าโครงการวิจัยครั้งนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้สนใจและผู้ที่เกี่ยวข้องต่อไป

ปฐมาพร อำนานนท์

มกราคม 2556

## Executive Summary

### โครงการวิจัยทุนพัฒนาศักยภาพในการทำงานวิจัยของอาจารย์รุ่นใหม่

การหาค่าพลังงานเทอร์โมไดนามิกส์ของสารจำพวกพาราเบนด้วยวิธีคอรีเรชันแก๊สโครมาโทกราฟี

An examination of the thermodynamics of fusion, vaporization and sublimation of several parabens  
by correlation gas chromatography

---

#### 1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

สารเคมีจำพวกพาราเบนมีคุณสมบัติต่อต้านการเกิดแบคทีเรีย สารจุลชีพและเชื้อรา จึงทำให้มีการใช้สารจำพวกพาราเบนในอุตสาหกรรมต่างๆอย่างแพร่หลายซึ่งอาจทำให้เกิดผลกระทบของพาราเบนต่อสิ่งแวดล้อมและมนุษย์คือการเป็นสารก่อเกิดมะเร็งและความผิดปกติทางเพศเนื่องจากสารกลุ่มนี้มีคุณสมบัติเป็น estrogenic จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาพลังงานทางอุณหพลศาสตร์ของสารกลุ่มพาราเบนซึ่งอาจจะเป็นข้อมูลในอนาคตเพื่อการควบคุมการกระจายสู่สิ่งแวดล้อม

อุณหพลศาสตร์เคมีเป็นการศึกษาความเกี่ยวพันของความร้อนที่เกิดจากปฏิกิริยาเคมีหรือจากการเปลี่ยนแปลงสถานะทางฟิสิกส์ภายในขอบเขตของกฎอุณหพลศาสตร์ กระบวนการทางอุณหพลศาสตร์สามารถนำมาวิเคราะห์ให้เห็นภาพได้ จากการศึกษาพลังงานเอนโทรปี ปริมาตร อุณหภูมิและความดันของระบบอุณหพลศาสตร์นั้น ทำให้สามารถอธิบายลำดับการเกิดของกระบวนการทางเคมีได้ตัวแปรในระบบอุณหพลศาสตร์ที่สำคัญคือ ความดัน ปริมาตร อุณหภูมิ พลังงานภายใน เอนโทรปี เอนทาลปี พลังงานเสรีของกิบส์ โดยในงานวิจัยนี้อันดับแรกจะศึกษาถึงพลังงานเอนทาลปี ซึ่งคือ ค่าความร้อนที่เพิ่มขึ้น ใช้อธิบายพลังงานศักย์เทอร์โมไดนามิกที่สะสมอยู่ในระบบซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการนำไปคำนวณพลังงานในระบบปิดภายใต้ความดันคงที่และเอนทาลปีคงที่ แล้วจึงทำการศึกษาพลังงานตัวแปรอื่นๆ

ได้มีการรายงานในบทความวิจัยทางวิทยาศาสตร์ถึงค่า Phase Change Enthalpies ของสารจำพวกพาราเบนแต่ยังมีสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกส์ในบางจุดของสารกลุ่มนี้ที่ยังไม่ได้มีการรายงาน จากบทความทางวิชาการของ Perlovich<sup>1</sup> และคณะและ Chatterjee<sup>2</sup> และคณะ ที่ได้รายงานค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารกลุ่มพาราเบนโดยมีข้อสังเกตที่ค่า Vaporization Enthalpy ที่ได้นั้นสวนทางกับการเพิ่มขึ้นของจำนวนไฮโดรคาร์บอน พฤติกรรมที่บ่งบอกถึงการสวนทางนี้อาจเกิดจากการมีปฏิกิริยาใน Condensed Phase หรือใน Gas Phase จึงเป็นเหตุผลที่ควรจะทำการศึกษาเพื่อหาค่า Vaporization Enthalpy ที่แน่นอนของสารกลุ่มนี้เพื่อดูพฤติกรรมที่เกิดขึ้นว่าเป็นจริงหรือไม่ นอกจากนี้ค่า Sublimation Enthalpy ที่รายงานโดย Perlovich และคณะ<sup>1</sup> ได้รายงานที่อุณหภูมิ 298.15 K แต่ Enthalpy จากการเขียนกราฟระหว่าง  $\ln(p)$  กับ  $1/T$  จากข้อมูลของรายงานกลับแสดงถึงค่า Enthalpy ของอุณหภูมิเฉลี่ย และในรายงานของ Chatterjee พบปัญหาเช่นเดียวกับ Perlovich คือ ไม่ได้ระบุอุณหภูมิอ้างอิงในการรายงานค่า Vaporization Enthalpies ของสารจำพวกพาราเบน จุดนี้จะทำให้เกิดความผิดพลาดเมื่อมีการนำข้อมูลของพาราเบนมาใช้

ข้อมูลของค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารประกอบออร์แกนิกแต่ละชนิดที่มีการรายงานนั้นยังมีไม่เพียงพอ และปัจจุบันนี้การหาค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารต่างๆยังไม่สามารถวัดได้โดยตรงด้วยวิธีที่มีใช้ทั่วไปเช่น Bourdon gauge, Calorimetric Determination, Mass Effusion-Knudsen Effusion, Heise Gauge เป็นต้น ซึ่งวิธีการเหล่านี้ไม่สามารถวัดค่า Vaporization Enthalpy ได้โดยตรงและมีปัญหาตรงที่ในวิธีการเหล่านี้ต้องใช้สารปริมาณมากรวมถึงต้องเป็นสารที่มีความบริสุทธิ์สูง จึงนำวิธีการ Correlation Gas Chromatography มาใช้ในกระบวนการหาค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารจำพวกพาราเบนนี้

พาราเบนใช้ในอุตสาหกรรมโดยทำหน้าที่ในการเป็นตัวต้านการเกิดแบคทีเรีย, สารจุลชีพและเชื้อรา ทำให้สารจำพวกพาราเบนได้ถูกนำมาใช้เพื่อการยืดอายุการใช้งานในเครื่องสำอางและยาตั้งแต่ ค.ศ. 1924<sup>3</sup>

มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่เผยแพร่ออกมาพบว่าสารกลุ่มพาราเบนมีผลกระทบต่อสิ่งมีชีวิต ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 1998 Routledge<sup>4</sup> พบว่าพาราเบนมีความสามารถในการจับกับ estrogen receptor บนเนื้อเยื่อของสัตว์ทดลองทำให้เกิดการตอบสนองที่คล้ายกับการตอบสนองต่อ estrogen ซึ่งทำให้ทราบว่าพาราเบนมีคุณสมบัติคล้ายกับ estrogen และในปี ค.ศ. 2002 โดย P.Darbre<sup>5,6</sup> ได้ศึกษาถึงความเป็น estrogenic ของ isobutylparaben และ benzylparaben และอีกครั้งเมื่อปี ค.ศ. 2004 P. Darbre และคณะ ได้ทำการประเมินว่าในเนื้องอกพบสารพาราเบนชนิดใด โดยในยุโรปมีการใช้พาราเบนอย่างแพร่หลาย 6 ชนิดได้แก่ methylparaben ethylparaben propylparaben isobutylparaben butylparaben benzylparaben ผลการทดลองของ P.Darbre พบว่าเนื้องอก 19 จาก 20 ตัวอย่างตรวจพบพาราเบนทั้ง 6 ชนิด โดยที่ methyl paraben เป็นตัวที่พบในปริมาณมากที่สุด<sup>7</sup> ต่อมา Byford<sup>8</sup> ได้ทำการศึกษาถึงผลของพาราเบนต่อเซลล์มะเร็งในทรวงอก และสรุปถึงความสามารถในการจับตัวของพาราเบนกับเซลล์ MCF7 ที่เพิ่มขึ้นเมื่อหมู่ alkyl ester มีขนาดความยาวเพิ่มขึ้น Harvey และ Darbre ทำการรายงานการศึกษาเซลล์เนื้อเยื่อมะเร็งในผู้หญิงอย่างต่อเนื่องโดยศึกษาถึงความเป็น estrogenic ในเครื่องสำอางที่มีผลต่อเนื้อเยื่อมะเร็ง<sup>9</sup> นอกจากการศึกษาในเนื้อเยื่อมะเร็งของคนแล้วยังพบความเป็น estrogenic ในสัตว์เช่นในปลาและหนู Pedersen และคณะ<sup>10</sup> ได้ทำการศึกษากับปลา rainbow trout โดยพบว่าในช่วงความเข้มข้นระหว่าง 100 ถึง 300 mg/kg จะพบความเป็น estrogenic ของ butyl paraben ที่ระดับเท่ากับกับความเป็น estrogenic ของ bisphenol A ซึ่งสาร bisphenol A สามารถเปลี่ยนเพศในสัตว์ได้จึงเป็นข้อมูลให้ Pedersen<sup>11</sup> และคณะทำการศึกษาความเป็นไปได้ที่พาราเบนจะส่งผลกระทบต่อกระบวนการสืบพันธุ์ในปลาเพศผู้ ในปี ค.ศ. 2007 Lata panicker<sup>12</sup> ได้ทำการศึกษาผลของ propyl paraben ต่อ dipalmitoyl phosphatidic acid โดยทำการศึกษาผลของสารกันเสีย propyl paraben ผ่านทางการศึกษาคุณสมบัติทาง thermal และ dynamic ของ dipalmitoyl phosphatidic acid ซึ่ง phospholipids นี้เป็นองค์ประกอบในเซลล์เนื้อเยื่อของแบคทีเรีย ซึ่งน่าจะเกิดว่าค่าทาง thermal สามารถช่วยในการศึกษาการเกิดปฏิกิริยาของพาราเบนในเนื้อเยื่อได้ แต่เนื่องจากค่าพลังงานเอนทาลปีของพาราเบนมีการรายงานในวารสารวิทยาศาสตร์จำนวนน้อยซึ่งทำให้เกิดขีดจำกัดในการหาความสามารถของการละลายของสารกลุ่มพาราเบน ซึ่งค่าพลังงานเอนทาลปีนี้จำเป็นต่อกระบวนการ drug delivery การศึกษานี้จึงเป็นข้อมูลที่ดีสำหรับงานทางเภสัชกรรมและ biomedical chemistry<sup>13</sup> และเนื่องจากวิธีที่มีใช้กันปัจจุบันไม่สามารถแก้ปัญหาด้านการทดสอบหาค่าพลังงานเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของสารที่มีขนาดโมเลกุลค่อนข้างใหญ่ได้ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงสนใจที่จะศึกษาถึงค่าพลังงานเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของสารกลุ่มพาราเบนเพื่อเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อการวิจัยอื่นๆต่อไป

## 2. วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาค่าพลังงานเอนทัลปีของกระบวนการการกลายเป็นไอของสารจำพวกพาราเบนที่จะนำไปใช้ในอุตสาหกรรมต่างๆ ทั้งในอุตสาหกรรมยา เครื่องสำอาง ซึ่งค่าทาง Thermal Analysis มีความสำคัญทั้งในเรื่องคุณลักษณะพื้นฐานของวัตถุและในวงกว้างทางการวิจัยและพัฒนา
2. เพื่อตรวจสอบความผิดพลาดของค่า Vaporization Enthalpy ของสารกลุ่มพาราเบนที่ได้มีการรายงานก่อนหน้านี้
3. เป็นการประยุกต์ข้อมูลที่ได้จากเครื่องมือทางวิทยาศาสตร์ที่มีใช้ทั่วไปในงานวิเคราะห์เพื่อการค้นคว้าคุณสมบัติของสารเคมีที่ยังไม่มีการรายงาน-เพื่อหาค่าพลังงานเอนทัลปีทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารกลุ่มพาราเบน

## 3. ระเบียบวิธีวิจัย

1. ค้นคว้าและศึกษาข้อมูลค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารมาตรฐานว่ามีการรายงานไว้และเหมาะสมหรือไม่ เพื่อการตัดสินใจในการเลือกสารมาตรฐาน รวมถึงการคำนวณเพื่อปรับอุณหภูมิที่มีการรายงานของสารที่จะนำมาเป็นสารมาตรฐาน
2. ทำการทดลองด้วยเครื่อง Gas Chromatography เพื่อให้ได้ข้อมูล retention time ของสารตัวอย่างและสารมาตรฐานเพื่อพิจารณาสารมาตรฐานที่เหมาะสมในการทดลองโดยดูจากการมีค่า Retention time ที่ไม่ทับซ้อนของสารตัวอย่างและสารมาตรฐานในทุกอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง
3. ทำการทดลองสารตัวอย่างและสารมาตรฐานที่ได้จากข้างต้นด้วยเครื่อง Gas Chromatography แบบ Isothermal ที่ระดับอุณหภูมิทุกๆ 5 °C และอยู่ในช่วง 30K เพื่อให้ได้ข้อมูล Retention time ของสารตัวอย่างและสารมาตรฐาน
4. วิเคราะห์ผลที่ได้จากการทดลองด้วยเครื่องมือ Gas Chromatography ดังนี้
  - นำค่า Retention Time ของสารแต่ละชนิด( $t_r$ ) ซึ่งได้จากการลบ Retention Time ของตัวสารเองกับ Retention time ของสารที่เป็น Non Retain (ตัวทำละลาย)
  - เขียนกราฟระหว่างค่า  $\log(t_r/t_a)$  และ  $1/T$  ( $K^{-1}$ ) จะได้กราฟเส้นตรงที่มีความชันเท่ากับ Enthalpy of Transfer ( $\Delta H_{\text{sln}}^{\text{S}}$ ) ของสารแต่ละชนิด
  - ค่า Enthalpy of Transfer ของทั้งสารตัวอย่างและสารมาตรฐานจะถูกนำมาสร้างกราฟกับ Vaporization Enthalpy ของสารมาตรฐานที่ได้มีการรายงานไว้แล้วจะได้เป็นสมการเส้นตรงสำหรับหาค่า Vaporization Enthalpy ของสารตัวอย่างที่ต้องการ
5. วิเคราะห์จากข้อมูล Vaporization Enthalpies ที่ได้ในการหาค่า Vapor Pressure ของสารจำพวกพาราเบนที่สนใจทำการค้นคว้าข้อมูลเพื่อคำนวณด้วยสมการ Cox Equation
6. ทดลองหาค่าพลังงาน Fusion Enthalpy ของสารกลุ่มพาราเบนและสารมาตรฐานด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter ที่ทำการ calibrate เครื่องด้วย indium แล้วจึงทำการวัดพลังงาน Fusion Enthalpy โดยการให้ความร้อนในระดับ 5°C/min จนมีอุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิหลอมเหลวของสารนั้นๆ และทำซ้ำอีก 2 ครั้งเพื่อดูความ accuracy และ reproducibility

7. คำนวณหาค่า Sublimation Enthalpies จากค่า Fusion Enthalpy, Vapor Pressure และ Vaporization Enthalpy ที่ได้
8. นำผลที่ได้ทั้ง Vaporization Enthalpy, Fusion Enthalpy และ Sublimation Enthalpy ของสารจำพวกพาราเบนที่สนใจ มาทำการวิเคราะห์กับค่าที่ได้มีผู้ทำการทดสอบเพื่อพิจารณาค่าที่แตกต่างและเป็นการเปรียบเทียบว่าค่าที่ได้จากการทดลองนี้เป็นค่าที่มีความถูกต้องและแม่นยำ
9. นำผลที่ได้มาศึกษาหาค่าพลังงานอุณหพลศาสตร์อื่นๆต่อไป เช่น Gibb Free Energy, Entropy เป็นต้น
10. สรุปและจัดทำบทความเพื่อการรายงาน

#### 4. แผนการดำเนินงานวิจัยตลอดโครงการในแต่ละช่วง 6 เดือน

| เดือนที่          | กิจกรรม (activities)                                                                                                                                             | ผลงานที่คาดว่าจะได้รับ (outputs)                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| เดือนที่ 1 ถึง 6  | -ศึกษาและรวบรวมข้อมูลของสารที่สนใจและสารที่นำมาเป็นสารมาตรฐานจากวารสารทางวิทยาศาสตร์<br>-จัดซื้อสารมาตรฐานและสารที่สนใจเพื่อทำการทดลอง รวมถึงวัสดุอื่นๆที่จำเป็น | -ได้ข้อมูลเพื่อการเลือกชนิดของสารมาตรฐานที่ใช้ในการทดลองด้วยวิธี Correlation Gas Chromatography<br>-ได้ข้อมูลทางเทอร์โมไดนามิกส์ต่างๆของสารที่สนใจและของสารมาตรฐานจากการค้นคว้าและรวบรวม                                                 |
|                   | -ปฏิบัติการทดลองเพื่อหาสารมาตรฐานด้วยเครื่องมือ Gas Chromatography และ Differential Scanning Calorimeter                                                         | -เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 4 จะได้ข้อมูลเพื่อตั้งสารมาตรฐานในการทดสอบหาค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ต่อไป                                                                                                                                     |
| เดือนที่ 7 ถึง 12 | -ปฏิบัติการทดลองด้วยเครื่องมือ Gas Chromatography และเครื่องมือ Differential Scanning Calorimeter<br>-ทำการคำนวณหาค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์จากการทดลอง       | -เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 8 คาดว่าจะได้ข้อมูลจากการทดลองทั้งหมดที่และจากการคำนวณหาค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารจำพวกพาราเบน รวมถึงพิสูจน์ค่าที่ได้รับจากวิธี Correlation Gas Chromatography จากค่าที่ได้มีการตีพิมพ์ในบทความทางวิชาการ |
|                   | -จัดทำผลงานส่งตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ                                                                                                                       | -เมื่อสิ้นสุดเดือนที่ 12 จะได้รับการพิจารณาเพื่อตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ                                                                                                                                                             |

#### 5. ผลงาน/หัวข้อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

ชื่อเรื่องที่คาดว่าจะตีพิมพ์ : An examination of the thermodynamics of fusion, vaporization and sublimation of several parabens by correlation gas chromatography

ชื่อวารสารที่คาดว่าจะตีพิมพ์ : J Chem Eng Data (impact factor 2009: 1.695)

## บทที่1

### บทนำ

อุณหพลศาสตร์เคมีเป็นการศึกษาความเกี่ยวพันของความร้อนที่เกิดจากปฏิกิริยาเคมีหรือจากการเปลี่ยนแปลงสถานะทางฟิสิกส์ภายในขอบเขตของกฎอุณหพลศาสตร์ กระบวนการทางอุณหพลศาสตร์สามารถนำมาวิเคราะห์ให้เห็นภาพได้ จากการศึกษาพลังงานเอนโทรปี ปริมาตร อุณหภูมิและความดันของระบบอุณหพลศาสตร์นั้น ทำให้สามารถอธิบายลำดับการเกิดของกระบวนการทางเคมีได้ ตัวแปรในระบบอุณหพลศาสตร์ที่สำคัญคือ ความดัน ปริมาตร อุณหภูมิ พลังงานภายใน เอนโทรปี เอนทาลปี พลังงานเสรีของกิบส์ โดยในงานวิจัยนี้อันดับแรกจะศึกษาถึงพลังงานเอนทาลปี ซึ่งคือ ค่าความร้อนที่เพิ่มขึ้น ใช้อธิบายพลังงานศักย์เทอร์โมไดนามิกที่สะสมอยู่ในระบบซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการนำไปคำนวณพลังงานในระบบปิดภายใต้ความดันคงที่และเอนทาลปีคงที่ แล้วจึงทำการศึกษาพลังงานตัวแปรอื่นๆ

การวัดเอนทาลปีในขบวนการเปลี่ยนรูป การหลอมเหลว การกลายเป็นไอ และการระเหิด ของสารประกอบออร์แกนิกได้มีการรายงานมามากกว่า 100 ปี คุณสมบัติเหล่านี้ถูกนำไปใช้ในวงการเคมีและวิศวกรรมสิ่งแวดล้อม และฟิสิกส์ ความสำคัญของคุณสมบัติเหล่านี้แสดงถึงการกระตุ้นเข้าสู่ธรรมชาติของทั้งปฏิกิริยาแบบระหว่างโมเลกุลและภายในโมเลกุลซึ่งเป็นที่สนใจทั้งผู้วิจัยและผู้ศึกษาทางทฤษฎี ซึ่งแรงระหว่างโมเลกุลแบบนี้จะอ่อนกว่าพันธะเคมี เอนทาลปีของปฏิกิริยาแบบนี้จะปรากฏทั้งในคริสตอลของเหลวจนถึงระบบทางชีววิทยา

$$\Delta_{\text{sub}}H_m(T) = \Delta_{\text{vap}}H_m(T) + \Delta_{\text{fus}}H_m(T)$$

$\Delta_{\text{sub}}H_m(T)$  คือ เอนทาลปีของการระเหิดที่อุณหภูมิหนึ่ง

$\Delta_{\text{vap}}H_m(T)$  คือ เอนทาลปีของการกลายเป็นไอที่อุณหภูมิหนึ่ง

$\Delta_{\text{fus}}H_m(T)$  คือ เอนทาลปีของการหลอมเหลวที่อุณหภูมิหนึ่ง

สมการข้างต้นแสดงการคำนวณทางเทอร์โมไดนามิกส์ของเอนทาลปีในการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพทั้งสาม ในกรณีที่วัดที่อุณหภูมิมาตรฐานเดียวกัน ความดันในการทดลองหาเอนทาลปีของการระเหิดถูกวัดที่อุณหภูมิของการระเหิด  $T_{\text{fus}}$  สมการนี้จึงจะใช้ได้ หรือหากมีการปรับเอนทาลปีให้เป็นที่อุณหภูมิมาตรฐาน  $T = 298.15 \text{ K}$  เอนทาลปีที่ปรับให้เป็นที่อุณหภูมิ  $T = 298.15 \text{ K}$  จะเป็นที่ยอมรับ วิธีการและการทดลองรวมถึงวิธี

ทางคอมพิวเตอร์ได้ถูกนำมาใช้เพื่อการปรับเอนทาลปีของการกลายเป็นไอ และเอนทาลปีของการหลอมเหลวให้เป็นที่อุณหภูมิมาตรฐาน  $T = 298.15 \text{ K}$

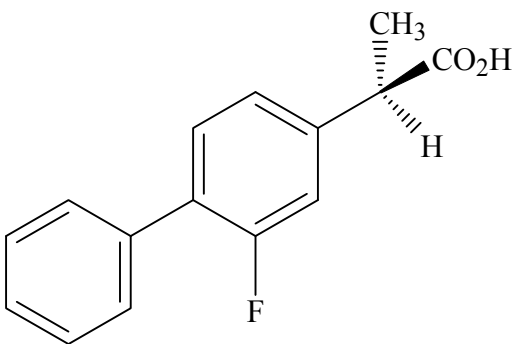
การรายงานถึงเอนทาลปีต่างๆ จำนวนมากบ่งชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของค่าเอนทาลปีต่างๆ เพื่อใช้ในการเข้าใจลักษณะกายภาพของสิ่งต่างๆ อย่างไรก็ตามการรายงานไว้ของค่าเอนทาลปีต่างๆ อาจมีความผิดพลาดเกิดขึ้นได้ ความผิดพลาดนี้จะไม่สามารถเห็นได้ชัดเจน แม้แต่การพัฒนาของเครื่องมือสมัยใหม่ก็ยังมี ความผิดพลาดได้ งานวิจัยนี้จึงเป็นการหาค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ของการกลายเป็นไอของสารประกอบไฮโดรคาร์บอน flurbiprofen ด้วยวิธีคอร์ริเรชันก๊าซโครมาโทกราฟีซึ่งเป็นวิธีที่สามารถปรับอุณหภูมิให้เป็นอุณหภูมิมาตรฐานและพบความผิดพลาดเพียงเล็กน้อย ทำให้ค่าเอนทาลปีที่ได้นั้นเป็นค่าที่สามารถยอมรับได้และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในงานทางวิศวกรรมต่างๆ ต่อไปได้

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

(R,S)-Flurbiprofen หรือชื่อทางเคมี [(±) 2-fluoro- $\alpha$ -methyl-1,1'-biphenyl]-4-acetic acid เป็นที่รู้จักในการใช้เป็นยารักษาอาการอักเสบชนิดที่ไม่เป็นสารสเตอรอยด์ และใช้ในการแก้อาการปวด อาการเมื่อยล้า อาการบวม และอาการกดเจ็บ ในโรคข้อกระดูกอักเสบ โรคไขข้ออักเสบ โรคปวดข้อ<sup>1</sup> ไอโซเมอร์ในรูปแบบ R หรือ (-)-Flurbiprofen เป็นตัวหยุดยั้งเอนไซม์ที่ตอบสนองกับขบวนการสังเคราะห์ beta amyloid และเมื่อไม่นานมานี้มีการทดสอบขั้นสูงพบว่า (-)-Flurbiprofen ไม่สามารถช่วยการต้านทานโรคอัลไซเมอร์ได้<sup>2</sup> (-)-Flurbiprofen เป็นที่น่าสนใจในด้านการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในต่อมลูกหมากและในกระเพาะอาหาร<sup>3,4</sup> โครงสร้างของไอโซเมอร์รูปแบบ R แสดงดังรูปที่ 1 คุณสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกซ์หลายอย่างรวมถึงเอนทัลปีของการระเหิด อุณหภูมิการหลอมเหลว แรงดันไอเหนือขีดจำกัดของอุณหภูมิ และ เอนทัลปีของการหลอมเหลว ยังเป็นที่น่าสนใจ ซึ่งคุณสมบัติทางเทอร์โมไดนามิกซ์ของรูปแบบ (R,S) ได้มีการรายงานมาแล้ว ข้อมูลที่มีการรายงานไว้แล้วและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องสรุปไว้ดังตารางที่ 1<sup>5-7</sup> การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกทั้งสามแบบของ (R,S)-flurbiprofen ได้มีการรายงานไว้<sup>7</sup> ซึ่งโครงสร้างแบบหนึ่งในนั้นเกิดจากการทำเย็นเมื่อสารถูกทำให้หลอมเหลวตามกระบวนการในการทดลองด้วยวิธี differential scanning calorimetry (DSC) หรือใช้วิธีการตกผลึกอย่างรวดเร็วด้วย heptane ที่อุณหภูมิ -18 °C หากมีการให้ความร้อนจะทำให้กลับไปสู่โครงสร้างที่เสถียรที่สุด ผลิตภัณฑ์ของ flurbiprofen ที่มีในทางการค้าเป็นรูปที่มีความเสถียรทางพหุสัณฐานมากที่สุด แต่คุณสมบัติทางเทอร์มอลของไอโซเมอร์รูปแบบ R หรือ (-)-flurbiprofen ไม่มีการรายงาน

รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ (R)-(-)-flurbiprofen



ตารางที่ 1 ค่าเอนทาลปีของการหลอมเหลว การระเหิด และการกลายเป็นไอ ของ (R,S)-flurbiprofen และ biphenyl-4-carboxylic acid

|                            | $\Delta H_{\text{sub}}(T_m)$<br>kJ·mol <sup>-1</sup> | $T_m/\text{K}$ | $\Delta H_{\text{fus}}(T)$<br>kJ·mol <sup>-1</sup> | $T/\text{K}$ | $C_p(\text{l})/C_p(\text{c})$<br>J·mol <sup>-1</sup> ·K <sup>-1</sup> | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>kJ·mol <sup>-1</sup> | Ref             |
|----------------------------|------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------|
| (R,S)-flurbiprofen         | 108.4±0.5                                            | 359.7          |                                                    |              |                                                                       |                                                                | 5               |
|                            | 110.2±0.5                                            | 298.2          |                                                    |              |                                                                       |                                                                | 6               |
|                            |                                                      |                | 27.9±0.2                                           | 387.7        | 396.5/297.5                                                           |                                                                | 7               |
|                            |                                                      |                | 21.8±1.8                                           | 298.15       |                                                                       | 88.4±1.9                                                       | 7               |
| biphenyl-4-carboxylic acid |                                                      |                | 32.1±0.2                                           | 499.5        | 329.5/236.1                                                           |                                                                | tw <sup>a</sup> |
|                            | 127.5±4.1                                            | 298.2          | 20.0±3.6 <sup>a</sup>                              | 298.2        |                                                                       | 107.5±5.5                                                      | 10              |

<sup>a</sup>This work, see the section on Fusion Enthalpies.

เอนทาลปีของการระเหิดและการหลอมเหลวที่มีการรายงานของ (R,S)-flurbiprofen สามารถใช้เป็นข้อมูลเพื่อการทดสอบหาเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของ (R,S)-flurbiprofen ได้โดยการสมการที่ 1 การทดสอบหาเอนทาลปีของการกลายเป็นไอที่อุณหภูมิ 298.15 K ต้องมีค่าเอนทาลปีของการระเหิดและการหลอมเหลวที่ได้รับการปรับอุณหภูมิมาแล้ว วิธีการปรับอุณหภูมิของค่าเอนทาลปีทั้งสองได้มีการพัฒนาและแสดงดังสมการที่ 2 และ 3 <sup>9</sup>

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K}) = \Delta H_{\text{sub}}(298 \text{ K}) - \Delta H_{\text{fus}}(298 \text{ K}) \quad (1)$$

$$\Delta H_{\text{sub}}(298.15 \text{ K})/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}) = \Delta H_{\text{sub}}(T_m) + [0.75 + 0.15C_p(\text{c})/(\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1})][T_m - 298.15]/1000 \quad (2)$$

$$\Delta H_{\text{fus}}(298 \text{ K})/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = \Delta H_{\text{fus}}(T_m) + [0.15C_p(\text{c}) - 0.26C_p(\text{l}) - 9.93][T_{\text{fus}} - 298.15]/1000 \quad (3)$$

$C_p(\text{l})$  และ  $C_p(\text{c})$  แสดงในสมการที่ 2 และ 3 แสดงความจุความร้อนในรูปของเหลวและของแข็งที่อุณหภูมิ 298.15 K ตามลำดับ ค่าความจุความร้อนทั้งสองหาได้จากวิธี group additivity <sup>9</sup> ค่าความจุความร้อนของ (R,S)-flurbiprofen และ biphenyl-4-carboxylic acid ซึ่งหาได้ด้วยวิธี group additivity แสดงในตารางที่ 1 แม้ว่าค่าเอนทาลปีของการระเหิดจากการคาดการณ์ด้วยวิธี group additivity จะมีปัญหาในเรื่องความแตกต่างของการจัดตัวโมเลกุล แต่ค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอที่ได้จากการประเมินจะไม่พบปัญหานี้ การประเมินด้วยวิธีนี้มีประโยชน์ตรงที่สามารถให้ค่าทางการทดลองแบบประมาณเพื่อเป็นแนวทางให้และสามารถช่วยในการ

พิสูจน์ค่าที่เป็นปัญหาหรือปฏิกิริยาภายในโมเลกุลที่ไม่พบได้ทั่วไป เช่นค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอจากการคำนวณของ flurbiprofen ดังแสดงในตารางที่ 1 อยู่ที่  $88.4 \pm 1.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  ที่อุณหภูมิ 298.15 K ได้จากการใช้ค่าที่ได้จากการทดลองและการคำนวณด้วยสมการที่ 1-3 ส่วนค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของ biphenyl-4-carboxylic acid อยู่ที่  $102.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  และของ  $\alpha$ -methyl-4-biphenylacetic acid อยู่ที่  $112.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  ใช้สมการที่ 4 ในการคำนวณ

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K}) / \text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1} = 4.69n_c + b + 3.0 \quad (4)$$

เมื่อ  $n_c$  คือ จำนวนอะตอมของคาร์บอนและ  $b$  คือ ค่า group value ของสารประกอบกรดคาร์บอกซิลิก (38.8)<sup>10</sup> ถ้าเอนทาลปีของการระเหิดจากการทดลองของ biphenyl-4-carboxylic acid<sup>8</sup> รวมกับค่าเอนทาลปีของการหลอมเหลวจากการทดลองซึ่งวัดได้จากงานนี้และปรับให้เป็นที่อุณหภูมิ 298.15K เอนทาลปีของการกลายเป็นไอได้จากการคำนวณอยู่ที่  $107.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  ที่อุณหภูมิ 298.15 K ค่าที่ได้นี้สอดคล้องกับค่าที่ได้จากการคำนวณด้วยสมการที่ 3 ค่าที่ได้ของ biphenyl-4-carboxylic acid เป็นการประมาณเนื่องจากการปรับอุณหภูมิต้องใช้ทั้งการปรับที่เอนทาลปีของการหลอมเหลว ( $12.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) และเอนทาลปีของการระเหิดที่หาได้จากวิธี drop calorimetric ( $46.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ )<sup>8</sup> ค่าที่ได้จากการประเมินของสารประกอบทั้งสามมีค่าที่สูงกว่าค่าที่ได้จากการทดลองของ (R,S)-flurbiprofen  $88.4 \pm 1.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  ดังแสดงในตารางที่ 1 ในงานวิจัยนี้เป็นการหาเอนทาลปีของการหลอมเหลว การกลายเป็นไอ และการระเหิด ของทั้ง (R,S)- และ (R)-flurbiprofen ซึ่งได้จากการรวมค่าที่ได้จากการทดลองด้วย DSC และด้วยวิธีคอร์ริเรชั่นก๊าซโครมาโทกราฟี แล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่ได้มีการรายงานไว้ก่อนหน้านี้

คอร์ริเรชั่นก๊าซโครมาโทกราฟีเป็นวิธีที่เหมาะสมและสะดวกในการวิเคราะห์หาค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอเมื่อตัวอย่างเป็นของแข็งหรือของเหลว โดยวิธีนี้มีข้อกำหนดคือต้องมีสารมาตรฐานที่เหมาะสมซึ่งมีการรายงานค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอที่เชื่อถือได้<sup>11-16</sup> ในการทดลองจะทำการฉีดสารมาตรฐานและสารตัวอย่างที่สนใจพร้อมกันกับตัวทำละลายซึ่งถือว่าเป็นสาร non-retained เพื่อใช้ในการคำนวณหาเวลาที่

ถูกต้องที่สารแต่ละตัวใช้ในการเดินทางในคอลัมน์ การเคลื่อนที่ของสารแต่ละตัวผ่านคอลัมน์จะขึ้นกับแรงดันไอบนคอลัมน์ เวลาที่ได้จากการทดลองที่แต่ละอุณหภูมิแล้วจึงทำการปรับค่าเวลาที่แท้จริงหรือ  $t_a$  ของสารแต่ละตัว เวลาที่ได้แสดงถึงความสามารถในการกลายเป็นไอและการเกิดปฏิกิริยากับคอลัมน์ เวลาที่แท้จริงของสารแต่ละตัวหาได้จาก นำเวลาที่สารแต่ละตัวเดินทางผ่านคอลัมน์ลบกับเวลาที่สาร non-retained ใช้ในการเดินทางผ่านคอลัมน์ เนื่องจากความดันไอสารแต่ละตัวที่ผ่านคอลัมน์จะเป็นสัดส่วนตรงข้ามกับค่าเวลาที่ปรับแล้ว  $t_a$  กราฟระหว่าง  $\ln(t_0/t_a)$  และ  $1/T$  โดยมีช่วงอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลองแต่ละการทดลองต่างกัน  $5^\circ\text{C}$  ผลที่ได้จะเป็นกราฟเส้นตรงซึ่งมีความชันเป็นค่าติดลบของเอนทาลปีของการเปลี่ยนรูปจากในคอลัมน์เป็นอยู่ในสถานะก๊าซ (enthalpy of transfer) ของสารแต่ละชนิด หรือ  $\Delta H_{tm}(T)$  ต่อค่าคงที่ก๊าซ  $t_0$  คือเวลาอ้างอิงซึ่งกำหนดให้เท่ากับ 1 และ  $t_a$  คือเวลาที่สารแต่ละชนิดใช้ในการเดินทางผ่านคอลัมน์ เอนทาลปีของการเปลี่ยนรูปสามารถนำมาใช้คำนวณหาเอนทาลปีของการกลายเป็นไอได้ดังสมการที่ 5

$$\Delta H_{tm}(T_m) = \Delta H_{vap}(T_m) + \Delta H_{intr}(T_m) \quad (5)$$

เมื่อ  $\Delta H_{vap}(T_m)$  แสดงถึงเอนทาลปีของการกลายเป็นไอและ  $\Delta H_{tm}(T_m)$  คือ เอนทาลปีเมื่อมีการเกิดปฏิกิริยาระหว่างสารและคอลัมน์ที่อุณหภูมิเฉลี่ย ( $T_m$ )  $\Delta H_{tm}(T_m)$  คือเอนทาลปีของการเปลี่ยนรูปจากในคอลัมน์เป็นอยู่ในสถานะก๊าซ (enthalpy of transfer) มีความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงกับ  $\Delta H_{vap}(T)$  เอนทาลปีของการกลายเป็นไอ โดยที่อุณหภูมิ  $T$  คืออุณหภูมิอ้างอิงหรือ  $298.15\text{ K}$  การศึกษาถึงความสำคัญของ  $\Delta H_{tm}(T_m)$  เปรียบเทียบกับ  $\Delta H_{vap}(T_m)$  ที่อุณหภูมิเฉลี่ย ( $T_m$ ) แสดงถึงผลอย่างมากของค่า  $\Delta H_{tm}(T_m)$ <sup>14</sup>

คุณภาพของความสัมพันธ์ที่ได้กำหนดได้ด้วยคุณภาพของข้อมูลของสารมาตรฐานและการคัดเลือกสารมาตรฐานที่มี ในงานวิจัยก่อนหน้านี้ได้แสดงให้เห็นถึงออกซิเจนที่สามารถเป็นหมู่แทนที่หมู่เมทิล<sup>13,17</sup> สำหรับสารกลุ่ม monofluorinated aromatic จะมีการวัดเอนทาลปีของการกลายเป็นไอ<sup>18</sup> ซึ่งผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ว่าเมื่อเป็นหมู่แทนที่จะสามารถใช้เป็นตัวแทนในการวิเคราะห์ เนื่องจากโดยทั่วไปจะพบฟลูออรีนเป็นหมู่แทนที่ไฮโดรเจนได้ ผู้วิจัยจึงทำการตรวจว่าเมื่อมีหมู่แทนที่เป็นฟลูออรีนหนึ่งตำแหน่งบนสารประกอบอะโรมาติก

ไฮโดรคาร์บอนจะสามารถสร้างความสัมพันธ์ (correlate) กับอะโรมาติกไฮโดรคาร์บอนที่ไม่มีการแทนที่ด้วยฟลูออรีน เหตุผลของการตรวจนี้มีหลักการอยู่ที่การสนับสนุนว่าฟลูออรีนหนึ่งตัวจะสามารถเป็นตัวแทนในการหาค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอเมื่อใช้อะโรมาติกคาร์บอนที่ไม่มีการแทนที่ด้วยฟลูออรีนเป็นมาตรฐานได้ ( $1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ )

### บทที่ 3

#### วิธีวิจัย

1. ค้นคว้าและศึกษาข้อมูลค่าพลังงานทางเทอร์โมไดนามิกส์ของสารมาตรฐานว่ามีการรายงานไว้และเหมาะสมหรือไม่ เพื่อการตัดสินใจในการเลือกสารมาตรฐาน รวมถึงการคำนวณเพื่อปรับอุณหภูมิที่มีการรายงานของสารที่จะนำมาเป็นสารมาตรฐาน
2. ทำการทดลองด้วยเครื่อง Gas Chromatography เพื่อให้ได้ข้อมูล retention time ของสารตัวอย่างและสารมาตรฐานเพื่อพิจารณาสารมาตรฐานที่เหมาะสมในการทดลองโดยดูจากการมีค่า Retention time ที่ไม่ทับซ้อนของสารตัวอย่างและสารมาตรฐานในทุกอุณหภูมิที่ใช้ในการทดลอง
3. ทำการทดลองสารตัวอย่างและสารมาตรฐานที่ได้จากข้างต้นด้วยเครื่อง Gas Chromatography แบบ Isothermal ที่ระดับอุณหภูมิทุกๆ 5 °C และอยู่ในช่วง 30K เพื่อให้ได้ข้อมูล Retention time ของสารตัวอย่างและสารมาตรฐาน
4. วิเคราะห์ผลที่ได้จากการทดลองด้วยเครื่องมือ Gas Chromatography ดังนี้
  - นำค่า Retention Time ของสารแต่ละชนิด ( $t_R$ ) ซึ่งได้จากการลบ Retention Time ของตัวสารเองกับ Retention time ของสารที่เป็น Non Retain (ตัวทำละลาย)
  - เขียนกราฟระหว่างค่า  $\log(t_0/t_R)$  และ  $1/T$  ( $K^{-1}$ ) จะได้กราฟเส้นตรงที่มีความชันเท่ากับ Enthalpy of Transfer ( $\Delta H_{sln}$ ) ของสารแต่ละชนิด
  - ค่า Enthalpy of Transfer ของทั้งสารตัวอย่างและสารมาตรฐานจะถูกนำมาสร้างกราฟกับ Vaporization Enthalpy ของสารมาตรฐานที่ได้มีการรายงานไว้แล้วจะได้เป็นสมการเส้นตรงสำหรับหาค่า Vaporization Enthalpy ของสารตัวอย่างที่ต้องการ
5. วิเคราะห์จากข้อมูล Vaporization Enthalpies ที่ได้ในการหาค่า Vapor Pressure ของสารจำพวกพาราเบนที่สนใจ ทำการค้นคว้าข้อมูลเพื่อคำนวณด้วยสมการ Cox Equation
6. ทดลองหาค่าพลังงาน Fusion Enthalpy ของสารกลุ่มพาราเบนและสารมาตรฐานด้วยเครื่อง Differential Scanning Calorimeter ที่ทำการ calibrate เครื่องด้วย indium แล้วจึงทำการวัด

พลังงาน Fusion Enthalpy โดยการให้ความร้อนในระดับ  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  จนมีอุณหภูมิสูงกว่าอุณหภูมิหลอมเหลวของสารนั้นๆ และทำซ้ำอีก 2 ครั้งเพื่อดูความ accuracy และ reproducibility

7. คำนวณหาค่า Sublimation Enthalpies จากค่า Fusion Enthalpy, Vapor Pressure และ Vaporization Enthalpy ที่ได้

8. นำผลที่ได้ทั้ง Vaporization Enthalpy, Fusion Enthalpy และ Sublimation Enthalpy ของสารจำพวกพาราเบนที่สนใจมาทำการวิเคราะห์กับค่าที่ได้มีผู้ทำการทดสอบเพื่อพิจารณาค่าที่แตกต่างและเป็นการเปรียบเทียบว่าค่าที่ได้จากการทดลองนี้เป็นค่าที่มีความถูกต้องและแม่นยำ

9. นำผลที่ได้มาศึกษาหาค่าพลังงานอุณหพลศาสตร์อื่นๆต่อไป เช่น Gibb Free Energy, Entropy เป็นต้น

10. สรุปและจัดทำบทความเพื่อการรายงาน

## บทที่ 4 ผลการวิจัย

### Gas chromatographic retention times

จากการทดลองด้วยวิธีการวัดค่าเวลาการวิ่งผ่านคอลัมน์ของสารต่างๆ ทั้งสารที่สนใจและสารมาตรฐาน ด้วยเครื่องก๊าซโครมาโทกราฟ ทำให้ได้ค่าดังตารางที่ 2 ซึ่งแสดงถึงค่าเวลาของสารประกอบไฮโดรคาร์บอนจำพวกอัลเคน และอนุพันธ์ของ 1-fluoro เพื่อเป็นการนำผลที่ได้มาตัดสินใจในการเลือกใช้สารประกอบไฮโดรคาร์บอนจำพวกอัลเคนในการวัดค่าพลังงานการกลายเป็นไอ (vaporization enthalpies) ของสารประกอบที่มีฟลูออรีน 1 ตัวเป็นหมู่แทนที่

ตารางที่ 2 แสดงค่าเวลาของสารประกอบไฮโดรคาร์บอนจำพวกอัลเคนและอนุพันธ์ของ 1-fluoro

| Run 1                | T/K | 409.1  | 414.1  | 419.2  | 424.2  | 429.3  | 434.3  | 439.3  |
|----------------------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| t/min                |     |        |        |        |        |        |        |        |
| methane <sup>a</sup> |     | 3.124  | 3.152  | 3.175  | 3.199  | 3.227  | 3.249  | 3.273  |
| heptane <sup>b</sup> |     | 3.508  | 3.504  | 3.503  | 3.499  | 3.501  | 3.502  | 3.509  |
| 1-fluoroheptane      |     | 3.910  | 3.860  | 3.819  | 3.780  | 3.752  | 3.727  | 3.712  |
| decane               |     | 5.097  | 4.888  | 4.725  | 4.593  | 4.445  | 4.330  | 4.241  |
| dodecane             |     | 8.809  | 8.022  | 7.394  | 6.855  | 6.391  | 6.005  | 5.680  |
| 1-fluorododecane     |     | 14.552 | 12.776 | 11.416 | 10.233 | 9.237  | 8.402  | 7.684  |
| tetradecane          |     | 19.310 | 16.648 | 14.603 | 12.868 | 11.400 | 10.199 | 9.179  |
| 1-fluorotetradecane  |     | 35.568 | 29.758 | 25.444 | 21.764 | 18.710 | 16.216 | 14.094 |

<sup>a</sup> Non-retained reference.

<sup>b</sup> Used as the solvent.

และผลที่ได้จากการทดลองด้วยวิธีการวัดค่าเวลาการวิ่งผ่านคอลัมน์ของสารต่างๆ ทั้งสารที่สนใจและสารมาตรฐาน ด้วยเครื่องก๊าซโครมาโทกราฟ ได้ค่าดังตารางที่ 3 และ 4 ซึ่งแสดงถึงค่าเวลาของสารประกอบคาร์บอกซิลิกและ สารที่สนใจคือ (R,S)-flurbiprofen ซึ่งในการทดลองด้วยวิธีการนี้จะทำการทดลองแต่ละ run ซ้ำอีกครั้ง จึงขอละ run 2 , run 4 และ run 6

ตารางที่ 3 แสดงค่าเวลาของสารประกอบคาร์บอกซิลิก และ(R,S)-flurbiprofen

| Run 3                 | T/K | 454.2  | 459.2  | 464.1  | 469.1  | 474.1  | 479.2  | 484.1  |
|-----------------------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                       |     | t/min  |        |        |        |        |        |        |
| methanol              |     | 3.140  | 3.164  | 3.178  | 3.193  | 3.215  | 3.235  | 3.251  |
| 4-fluorobenzoic acid  |     | 3.866  | 3.813  | 3.756  | 3.710  | 3.680  | 3.655  | 3.630  |
| 2-fluorobenzoic acid  |     | 4.056  | 3.980  | 3.901  | 3.837  | 3.793  | 3.755  | 3.720  |
| 4-methoxybenzoic acid |     | 5.756  | 5.448  | 5.166  | 4.934  | 4.747  | 4.589  | 4.452  |
| 4-t-butylbenzoic acid |     | 6.704  | 6.273  | 5.854  | 5.515  | 5.242  | 5.017  | 4.823  |
| ibuprofen             |     | 9.151  | 8.311  | 7.561  | 6.952  | 6.457  | 6.048  | 5.704  |
| hexylbenzoic acid     |     | 13.987 | 12.349 | 10.893 | 9.731  | 8.788  | 8.016  | 7.377  |
| octylbenzoic acid     |     | 28.291 | 23.993 | 20.363 | 17.486 | 15.179 | 13.315 | 11.798 |
| (R,S)-flurbiprofen    |     | 33.882 | 28.571 | 24.089 | 20.558 | 17.723 | 15.442 | 13.58  |

ตารางที่ 4 แสดงค่าเวลาของสารประกอบคาร์บอกซิลิก และ(R,S)-flurbiprofen

| Run 5                      | T/K | 454.3  | 459.2  | 464.2  | 469.2  | 474.2  | 479.2  | 484.2  |
|----------------------------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                            |     | t/min  |        |        |        |        |        |        |
| methanol                   |     | 3.06   | 3.086  | 3.083  | 3.112  | 3.133  | 3.159  | 3.175  |
| 4-fluorobenzoic acid       |     | 3.812  | 3.755  | 3.682  | 3.65   | 3.618  | 3.598  | 3.574  |
| 2-fluorobenzoic acid       |     | 3.997  | 3.916  | 3.824  | 3.774  | 3.728  | 3.696  | 3.662  |
| 4-methoxybenzoic acid      |     | 5.69   | 5.367  | 5.074  | 4.858  | 4.672  | 4.521  | 4.387  |
| 4-t-butylbenzoic acid      |     | 6.599  | 6.126  | 5.722  | 5.41   | 5.149  | 4.931  | 4.743  |
| ibuprofen                  |     | 9.03   | 8.157  | 7.42   | 6.838  | 6.354  | 5.955  | 5.616  |
| hexylbenzoic acid          |     | 13.846 | 12.094 | 10.695 | 9.565  | 8.649  | 7.887  | 7.259  |
| biphenyl-4-carboxylic acid |     | 22.085 | 18.918 | 16.358 | 14.309 | 12.629 | 11.261 | 10.12  |
| octylbenzoic acid          |     | 28.139 | 23.596 | 20.078 | 17.246 | 14.971 | 13.12  | 11.627 |
| (R)-flurbiprofen           |     | 33.617 | 28.084 | 23.743 | 20.261 | 17.474 | 15.204 | 13.375 |

### Fusion enthalpies

ในการวัดค่าพลังงานการหลอมเหลว (fusion enthalpies) ของ (R,S)-flurbiprofen และ (R)-flurbiprofen ทำโดยการใช้เครื่อง Differential Scanning Calorimeter ของบริษัท PerkinElmer รุ่น 7 โดยใช้ซอฟต์แวร์ในการวิเคราะห์ชื่อ Pyris Series Thermal Analysis ในการทดลองจะทำภายใต้แรงกดอากาศที่มีก๊าซไนโตรเจนไหลเวียนด้วยอัตราเร็ว 20 mL/min ที่อัตราการให้ความร้อน 5 °C/min จากอุณหภูมิเริ่มต้นที่ 298 K

จนถึงอุณหภูมิที่สารหลอมเหลว และทำการทดลองซ้ำจำนวน 3 ครั้งเพื่อหาค่าเฉลี่ย เครื่อง DSC จะถูก calibrate ด้วยสารมาตรฐาน indium ความบริสุทธิ์ 99.99% ก่อนที่จะทำการทดลอง ผลที่ได้สรุปในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงค่าพลังงานการกลายเป็นไอ (fusion enthalpies) ของ (R,S)-flurbiprofen (R)-flurbiprofen และ 2-Fluorobenzoic acid

|                            | Sample<br>mg | $\Delta H_{\text{trns}}(T)$<br>kJ mol <sup>-1</sup> | $T_{\text{trns}}/K$<br>peak | $\Delta H_{\text{fus}}(T_{\text{fus}})$<br>kJ mol <sup>-1</sup> | $T_{\text{fus}}/K$<br>onset | $\Delta H_{\text{fus}}(T_{\text{fus}})_{\text{av}}$<br>kJ mol <sup>-1</sup> | $T_{\text{fus}}/K_{\text{av}}$<br>onset |
|----------------------------|--------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| (R,S)-flurbiprofen         | 7.12         |                                                     |                             | 27.9                                                            | 387.1                       | 28.2±0.3                                                                    | 387.1±0.1                               |
|                            | 7.60         |                                                     |                             | 28.4                                                            | 387.2                       |                                                                             |                                         |
|                            | 7.60         |                                                     |                             | 27.4 <sup>a</sup>                                               | 386.0                       |                                                                             |                                         |
| (R)-(-)-flurbiprofen       | 9.86         | 0.33/0.19                                           | 353.9/363.2                 | 23.2                                                            | 380.4                       | 23.3±0.3 <sup>b</sup>                                                       | 380.6±0.4                               |
|                            | 10.0         | 0.39/0.19                                           | 353.9/363.6                 | 22.6                                                            | 380.5                       |                                                                             |                                         |
|                            | 10.84        | 0.19/0.24                                           | 353.8/364.2                 | 22.7                                                            | 381.1                       |                                                                             |                                         |
| 2-fluorobenzoic acid       | 17.76        | 0.43                                                | 309.8                       | 20.2                                                            | 396.8                       | 20.1±0.1 <sup>c</sup>                                                       | 397.4±0.9                               |
|                            | 17.53        | 0.41                                                | 309.8                       | 20.1                                                            | 397.0                       |                                                                             |                                         |
|                            | 17.24        | 0.41                                                | 309.8                       | 20.1                                                            | 398.4                       |                                                                             |                                         |
| biphenyl-4-carboxylic acid | 15.80        |                                                     |                             | 31.9                                                            | 499.7                       | 32.1±0.2                                                                    | 499.5±0.5                               |
|                            | 17.63        |                                                     |                             | 32.2                                                            | 499.8                       |                                                                             |                                         |
|                            | 7.67         |                                                     |                             | 32.2                                                            | 498.9                       |                                                                             |                                         |

<sup>a</sup> The fusion enthalpy measured by reheating the melt; not used in evaluating the mean.

<sup>b</sup> Includes the solid-solid transition enthalpies of 0.5 kJ·mol<sup>-1</sup>.

<sup>c</sup> Includes the solid-solid transition enthalpy of 0.42

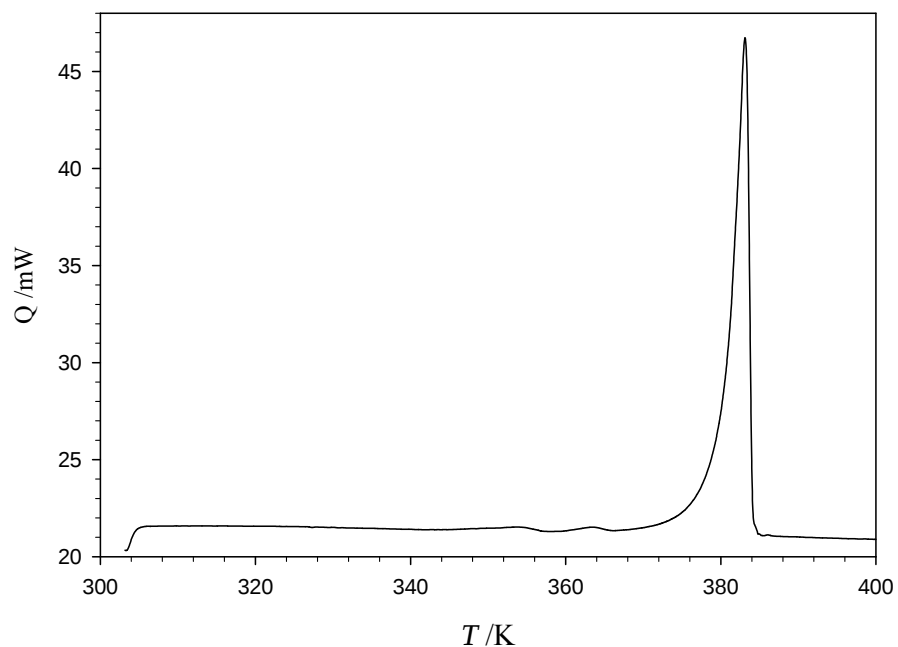
ค่าพลังงานเอนทาลปีของการหลอมเหลวของ (R,S)-flurbiprofen สามารถใช้ยืนยันเอกลักษณ์ของการเปลี่ยนแปลงของคริสตอล ซึ่งแสดงถึงความถูกต้องของค่าที่ได้เมื่อเปรียบเทียบกับค่าที่มีการรายงาน ในการวัดด้วยเครื่อง DSC นั้นพบพิกเพียงหนึ่งพิกของ(R,S)-flurbiprofen แต่ละครึ่งของการทดลอง ซึ่งมีอุณหภูมิของการหลอมเหลวที่ onset อยู่ที่ 387.1±0.1 K และเมื่อทำให้สารเย็นลงและเกิดการควบแน่นด้วยโปรแกรมการทำความเย็น ก่อนจะทำการให้ความร้อนครั้งที่สองในระบบเดิม พบว่ามีการเกิดพิกในช่วงของ exothermic ที่อุณหภูมิ 317 K และอีกพิกที่ 338 K ซึ่งสอดคล้องกับที่มีการรายงานไว้โดย Henck <sup>7</sup> ค่าพลังงานเอนทาลปีของ

การหลอมเหลวและอุณหภูมิที่ได้เหมือนกับการที่มีการรายงานไว้ได้แสดงถึงความสามารถในการย้อนกลับ ซึ่งเป็นลักษณะของสารกึ่งผสมที่มีความเสถียรเมื่อมีการให้ความร้อน

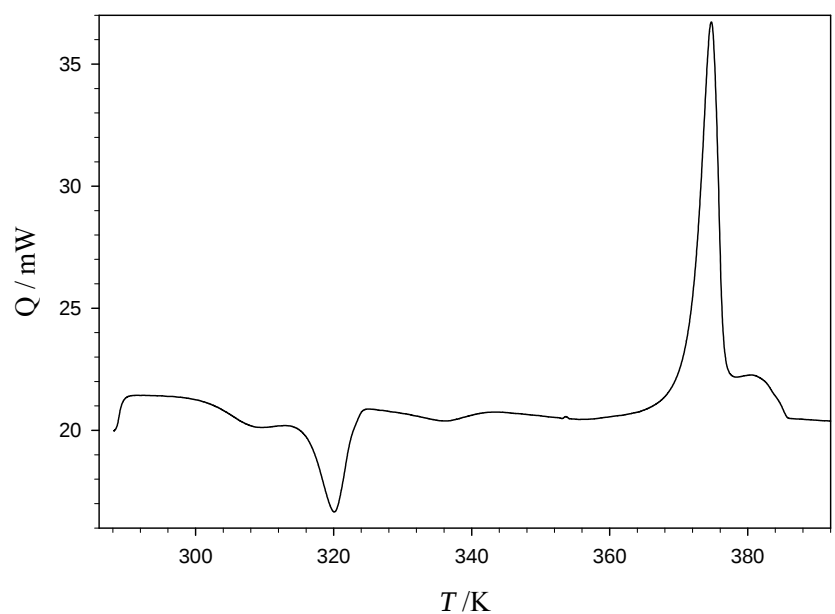
ค่าพลังงานเอนทัลปีของการหลอมเหลวของ (R)-flurbiprofen พบความแตกต่างจากของ (R,S)-flurbiprofen ตรงที่พิกของ(R)-flurbiprofen มีพิกขนาดเล็กและพิกที่กว้างอยู่ที่อุณหภูมิ  $353.9 \pm 0.1$  และ  $363.7 \pm 0.1$  K ตามด้วยพิกขนาดใหญ่ที่อุณหภูมิ  $280.6 \pm 0.4$  K ดังรูปที่ 2 และพบว่า (R)-flurbiprofen เมื่อทำเย็นอย่างรวดเร็วด้วยเครื่อง DSC จะพบการเปลี่ยนเป็นของแข็งที่ปล่อยความร้อนในช่วง exothermic ในช่วงอุณหภูมิ 313-333 K โดยมีการทำเย็นที่อัตราเร็ว  $5^\circ\text{C}/\text{min}$  จากอุณหภูมิที่มีการหลอมเหลวจนหมด แล้วจึงทำการให้ความร้อนเพื่อให้หลอมเหลวอีกครั้งด้วยอัตราเร็วเดิม ผลที่เกิดขึ้นจากการให้ความร้อนในครั้งแรก และครั้งที่สองมีความแตกต่างกัน ผลที่ได้จาก DSC ของสารผสมของ R ไอโซเมอร์กับราซิเมอิกในอัตราส่วน 5.16/3.67 mg ตามลำดับ แสดงถึงการซ้อนทับกันได้ของสารบริสุทธิ์ทั้งสอง ภายหลังจากการทำเย็นและตามด้วยให้ความร้อนเพื่อการหลอมเหลวครั้งที่สองของสารผสม (R,S)-flurbiprofen และ (R)-flurbiprofen จะได้ลักษณะของพิกดังรูปที่ 3 ซึ่งแสดงถึงการเกิดพิกขนาดเล็กที่พบในผลของ DSC ของ (R)-flurbiprofen ว่าไม่เกี่ยวข้องกับการคงอยู่ของราซิเมอิก ค่าพลังงานการหลอมเหลวที่ได้จากการคำนวณพบว่ามีค่าอยู่ที่  $25.2 \pm 0.2$  kJ mol<sup>-1</sup> และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทดลอง  $24.2$  kJ mol<sup>-1</sup> ค่าที่ได้ถือว่าใกล้เคียงกันมาก

จุดหลอมเหลวของ biphenyl-4-carboxylic acid มีค่าดังแสดงในตารางที่ 5 เนื่องจากค่าที่ได้ของ biphenyl-4-carboxylic ถูกกำหนดด้วยสมการที่ 3 และความผิดพลาดกำหนดด้วยการปรับอุณหภูมิซึ่งเป็นค่าที่ต่ำที่สุด นอกจากนี้ยังมีความผิดพลาดที่อาจเกิดจากการวัดด้วยวิธี Calvet drop calorimetry ที่อุณหภูมิ =  $488\text{ K}^8$  ซึ่งยังไม่ได้รวมถึงความผิดพลาดที่เกี่ยวข้องกับ  $46.4$  kJ mol<sup>-1</sup> โดยที่ทำการปรับอุณหภูมิให้เป็น  $298.15$  K จากเหตุผลประกอบข้างต้น ทำให้ไม่ใช้ biphenyl-4-carboxylic acid ในการคำนวณ

รูปที่ 2 ผลที่ได้จาก DSC ของ (R)-flurbiprofen ช่วงเปลี่ยนระหว่าง ของแข็ง-ของแข็ง พบที่อุณหภูมิ 353.9 และ 363.9 K



รูปที่ 3 ผลที่ได้จาก DSC ของ (R)-flurbiprofen (5.16 mg) และ (R,S)-flurbiprofen (3.67 mg) พีกที่ 310 และ 320 K แสดงถึงการเกิดของแข็งเมื่อทำการทำเย็นและพีกที่ 338 K แสดงถึงการเกิดการเปลี่ยนแปลงของสถานะกับรูป (R,S)- พีกที่ 374 และ 381 K แสดงถึงการหลอมเหลวของ (R)- และสารผสม (R,S)-



## Sublimation, Fusion, and Vaporization Enthalpies of the Standards

ค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอ เอนทาลปีของการหลอมเหลว และเอนทาลปีของการระเหิด ที่มีการรายงานก่อนหน้านี้ที่นำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ได้ถูกรวบรวมและแสดงในตารางที่ 5 -8 และโครงสร้างของโมเลกุลสารทั้งหมดแสดงในรูปที่ 4 ผลที่ได้มีการรายงานด้วยกลุ่มนักวิจัยต่างๆ และใช้วิธีการที่แตกต่างกันในการปรับอุณหภูมิให้เป็นอุณหภูมิมาตรฐาน เพื่อความเที่ยงตรงค่าต่างๆ ของสารประกอบทุกชนิดที่นำมาใช้จะถูกปรับให้เป็นอุณหภูมิกกลางที่ 298.15 K โดยการใช้สมการที่ 1-3 และ 6 ในการปรับตามความเหมาะสม

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1} = \Delta H_{\text{vap}}(T_m) + (10.58 + 0.26 C_p(l))(T_m - 298.15)/1000 \quad (6)$$

ตารางที่ 6 ค่าเอนทาลปีของการระเหิดของสารมาตรฐานเมื่อปรับให้อุณหภูมิอยู่ที่ 298.15 K<sup>a</sup>

| Compound                   | $\Delta H_{\text{sub}}(T_m)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_m/\text{K}$ | $C_p(c)$<br>(J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_{\text{sub}}(298 \text{ K})^a$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | Ref |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----|
| 4-fluorobenzoic acid       | 91.2±1.3                                                | 370            | 164.9                                              | 93.4±2.4                                                            | 19  |
| 2-fluorobenzoic acid       | 93.9±0.5                                                | 316.2          | 164.9                                              | 94.8±0.5 <sup>b</sup>                                               | 20  |
| 4-methoxybenzoic acid      | 110.60±0.3                                              | 351.3          | 226.5                                              | 112.5±0.6                                                           | 21  |
| 4-t-butylbenzoic acid      | 103.8±0.42                                              | 334.1          | 244.9                                              | 105.2±0.6                                                           | 22  |
| 4-hexylbenzoic acid        | 119.9±0.22                                              | 355.1          | 311.2                                              | 122.6±0.8                                                           | 23  |
| biphenyl-4-carboxylic acid |                                                         |                |                                                    | 127.5±4.1                                                           | 10  |
| 4-octylbenzoic acid        | 130.9±1.0                                               | 369.7          | 365                                                | 140.7±1.6 <sup>c</sup>                                              | 23  |

<sup>a</sup> Temperature adjustments using eq 2.<sup>8</sup>

<sup>b</sup> Includes the enthalpy of solid-solid phase transitions at  $T = 309.8 \text{ K}$ ,  $(0.41 \pm 0.1) \text{ kJ mol}^{-1}$  and a temperature adjustment of  $(0.46 \pm 0.1) \text{ kJ mol}^{-1}$

<sup>c</sup> Includes the enthalpy of solid-solid phase transitions at  $T = (305.6 \text{ K}, (5.40 \pm 0.1) \text{ kJ mol}^{-1})$  and  $366.6 \text{ K}, (0.47 \pm 0.03) \text{ kJ mol}^{-1})$  and a temperature adjustment of  $4.0 \text{ kJ mol}^{-1}$

ตารางที่ 7 แสดงเอนทาลปีของการหลอมเหลวเมื่อปรับให้อุณหภูมิอยู่ที่ 298.15 K

| Compound                   | $\Delta H_{fus}(T_{fus})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_{fus}/K$        | $C_p(l)/C_p(c)$<br>(J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_{fus}(298 K)^a$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | Ref             |
|----------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------|
| 4-fluorobenzoic acid       | 20.9                                                 | 451.2              | 221.4/164.9                                               | 14.4±2.0                                             | 24              |
| 2-fluorobenzoic acid       | 20.1±0.1                                             | 397.4              | 221.4/164.9                                               | 16.3±1.3 <sup>b</sup>                                | tw <sup>c</sup> |
| 4-methoxybenzoic acid      | 28.97±1.0                                            | 455.3              | 269.9/226.5                                               | 21.74±2.4                                            | 25              |
| 4-t-butylbenzoic acid      | 17.91±0.5                                            | 436                | 323.9/244.9                                               | 10.01±2.4                                            | 26              |
| 4-hexylbenzoic acid        | 13.83±0.1 <sup>d</sup>                               | 385.9 <sup>e</sup> | 399.6/311.2                                               | 7.9±1.8                                              | 23              |
| 4-octylbenzoic acid        | 21.39±0.2 <sup>f</sup>                               | 388 <sup>e</sup>   | 463.4/365                                                 | 14.6±2.0                                             | 23              |
| biphenyl-4-carboxylic acid | 32.1±0.2                                             | 499.5              | 329.5/236.1                                               | 20.0±3.6                                             | tw <sup>c</sup> |
| (R,S)-flurbiprofen         | 27.9±0.2                                             | 387.7              | 396.5/297.5                                               | 21.8±1.8                                             | 7               |
| (R)-flurbiprofen           | 23.3±0.3 <sup>g</sup>                                | 380.6              | 396.5/297.5                                               | 17.7±1.7                                             | tw <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> Temperature adjustments using eq 3.

<sup>b</sup> Includes the enthalpy of solid-solid phase transitions at  $T = 309.8 K$ ,  $(0.41±0.1) kJ mol^{-1}$  and a temperature adjustment of  $(-4.2±1.3) kJ mol^{-1}$ .

<sup>c</sup> This work.

<sup>d</sup> Includes a liquid crystal to isotropic liquid transition of  $0.95±0.04 kJ mol^{-1}$ .

<sup>e</sup> Transition temperature to an isotropic liquid.

<sup>f</sup> Includes a solid-solid phase transitions at  $T = (305.6 K (5.40±0.1) kJ mol^{-1}$  and  $366.6 K (0.47±0.03) kJ mol^{-1}$ ) and liquid crystal to isotropic liquid transition of  $1.2±0.12 kJ mol^{-1}$ .

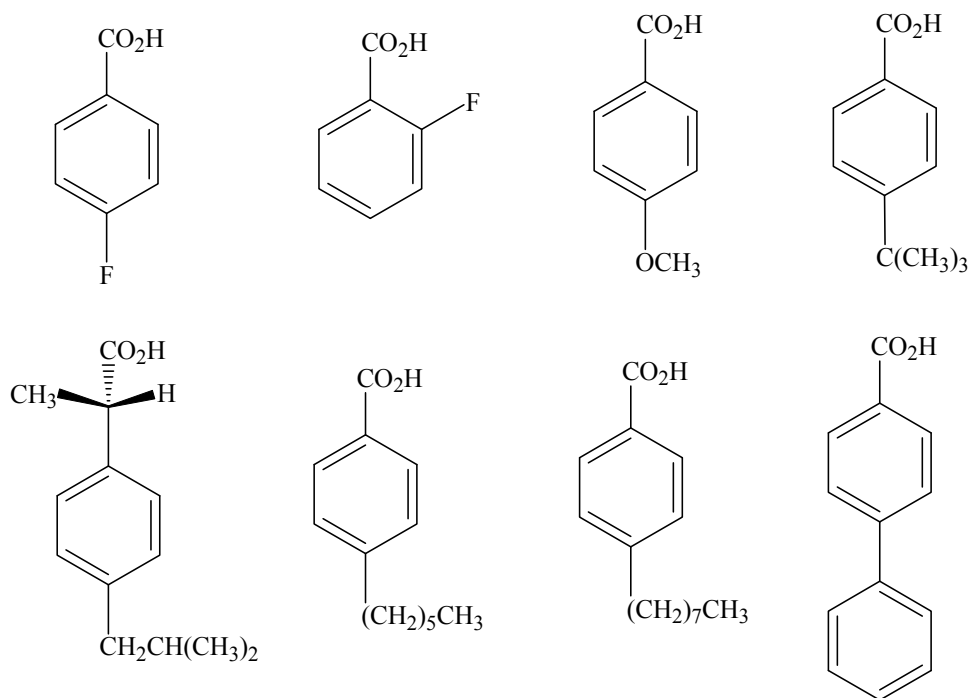
<sup>g</sup> Includes the two solid-solid transitions reported in Table 4.

ตารางที่ 8 แสดงค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของสารมาตรฐานดังที่มีการรายงานที่อุณหภูมิ 298.15 K

| Compound            | $\Delta H_{vap}(T_m)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_m/K$ | $C_p(l)$<br>(J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_{vap}(298 K)^a$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | Ref |
|---------------------|--------------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----|
| 1-fluoroheptane     | 40.4±0.1                                         | 308.2   | 242.5                                              | 41.1±0.3                                             | 27  |
| n-heptane           |                                                  |         |                                                    | 36.6±0.4                                             | 28  |
| n-decane            |                                                  |         |                                                    | 51.4±0.5                                             | 28  |
| 1-fluorododecane    | 55.9±0.1                                         | 393.2   | 402                                                | 66.9±3.3                                             | 27  |
| n-dodecane          |                                                  |         |                                                    | 61.5±0.6                                             | 28  |
| 1-fluorotetradecane | 61.1±0.1                                         | 418.2   | 465.8                                              | 76.9±4.7                                             | 27  |
| n-tetradecane       |                                                  |         |                                                    | 71.7±0.7                                             | 28  |
| ibuprofen           |                                                  |         |                                                    | 106±5.5                                              | 17  |

<sup>a</sup> Temperature adjustments using eq 6.

รูปที่ 4 โครงสร้างโมเลกุลของสารประกอบต่างๆ มีชื่อจากซ้ายมาขวาจากบนลงล่างดังนี้ : 4-fluorobenzoic acid, 2-fluorobenzoic acid 4-methoxybenzoic acid 4-t-butylbenzoic acid, (S)-ibuprofen, 4-hexylbenzoic acid, 4-octylbenzoic acid. Biphenyl-4-carboxylic acid



#### ผลการทดลอง

คอร์เรชันแรกที่ทำการศึกษา คือการหาคอร์เรชันของสารประกอบไฮโดรคาร์บอนและสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีฟลูออรีนหนึ่งอะตอมเป็นองค์ประกอบ ทั้งนี้สารประกอบอัลเคนที่มีหมู่แทนที่คือ 1-fluorine โดยจะเปลี่ยนที่ขนาดของสารประกอบไฮโดรคาร์บอน เช่น 1-fluoro-heptane, 1-fluoro-dodecane, 1-fluoro-tetradecane แต่ละคอร์เรชันได้มาจากการทำก๊าซโครมาโทกราฟีแต่ละครั้งเป็นจำนวน 2 ครั้ง ผลที่ได้จากคอร์เรชันแสดงดังตารางที่ 10 สมการที่ล่างตารางแสดงสมการของเอนทัลปีของการกลายเป็นไอของสารประกอบอัลเคน และสมการเอนทัลปีของการกลายเป็นไอของสารประกอบอัลเคนที่มีหมู่แทนที่คือ 1-fluorine ความสอดคล้องที่ได้จากสมการและจากรูปที่ 4 ซึ่งแสดงถึงความผิดพลาดที่เกิดขึ้นภายในขอบเขตที่ยอมรับได้ ทำให้สามารถใช้สารประกอบไฮโดรคาร์บอนจำพวกคาร์บอกซิลิกแอซิดและสารประกอบ fluorocarboxylic acid เป็นสารมาตรฐานในการทดสอบค่าพลังงานเอนทัลปีของการกลายเป็นไอของ flurbiprofen ซึ่งเป็นการรายงานถึงค่าพลังงานเอนทัลปี

ตารางที่ 10 คอริเรชันของ  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  และ  $\Delta H_{\text{tm}}(T_m)$  สำหรับalkane และ 1-fluoroalkanes

| Run 3               | slope   | intercept | $\Delta H_{\text{tm}}(424 \text{ K})$ |       | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$ |          |
|---------------------|---------|-----------|---------------------------------------|-------|----------------------------------------|----------|
|                     | T/K     |           | kJ/mol                                | (lit) | kJ·mol <sup>-1</sup>                   | (lit)    |
|                     |         |           |                                       |       | (calc)                                 |          |
| heptane             | -2916.7 | 8.085     | 24.2                                  | 36.6  | 36.5 ± 0.4                             |          |
| 1-fluoroheptane     | -3471.3 | 8.727     | 28.9                                  |       | 42.7 ± 0.4                             | 41.1±0.3 |
| decane              | -4213.9 | 9.619     | 35.0                                  | 51.4  | 51.4 ± 0.4                             |          |
| dodecane            | -5078.0 | 10.678    | 42.2                                  | 61.5  | 61.5 ± 0.5                             |          |
| 1-fluorododecane    | -5605.0 | 11.267    | 46.6                                  |       | 67.7 ± 0.5                             | 66.9±3.3 |
| tetradecane         | -5942.7 | 11.745    | 49.4                                  | 71.7  | 71.7 ± 0.5                             |          |
| 1-fluorotetradecane | -6459.3 | 12.312    | 53.7                                  |       | 77.7 ± 0.5                             | 76.9±4.7 |

Run 1 (Data from Table 2)

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = (1.39 \pm 0.01) \Delta_{\text{sln}}^{\circ}H_m(424 \text{ K}) + (2.67 \pm 0.32) \quad r^2 = 0.9999$$

Run 2 (Data not included)

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1} = (1.39 \pm 0.01) \Delta_{\text{sln}}^{\circ}H_m(424 \text{ K}) + (2.68 \pm 0.27) \quad r^2 = 0.9999$$

เอนทาลปีของการระเหิด และเอนทาลปีของการหลอมเหลว ของสารประกอบจำพวก monofluorinated benzoic acid ได้มีการรายงานไว้และสามารถหาค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอได้โดยการคำนวณจากสมการที่ 1-3 สารที่เลือกมาเป็นสารมาตรฐานคือ 2- และ 4-fluorobenzoic acid รวมถึงสารอื่นๆ ที่เป็นคาร์บอกซิลิกแอซิด ค่าเอนทาลปีต่างๆ ที่มีการรายงานไว้ของ (S)-ibuprofen<sup>17</sup> ได้ถูกนำมาใช้ในการทดลองนี้ด้วย เวลาของโครมาโทแกรมและคอริเรชันของ (R,S)-flurbiprofen ถูกรวบรวมไว้ในตารางที่ 3 และ ตารางที่ 11 และแสดงดังรูปที่ 6

สารมาตรฐานชนิดเดิมได้ถูกนำมาใช้เพื่อหาเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของรูป R เวลาได้แสดงในตารางที่ 4 และผลของการคำนวณแสดงดังตารางที่ 12 จากตารางที่ 12 พบว่า biphenyl-4-carboxylic acid ที่ถูกนำมาใช้ในการทดลองด้วยนั้นเป็นสารที่ใช้เพื่อการดูคอริเรชันของกรดคาร์บอกซิลิก ผลปรากฏว่าค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของสารกลุ่มนี้มีความถูกต้องอยู่ในช่วงที่ยอมรับและเป็นไปตามที่คาดการณ์

เอนทาลปีของการกลายเป็นไอของสารประกอบ racemic และ chiral ควรที่จะแตกต่างกันแต่มีความเหมือนกันในเชิงความสำคัญ การพิจารณาผลที่ได้ในตารางที่ 11 และ 12 ยืนยันถึงผลนี้ ความแตกต่างเพียงเล็กน้อยของเอนทาลปีของการกลายเป็นไอระหว่างสาร enantiomer และ racemate สามารถพบได้ใน chiral ด้วย<sup>14,29</sup> นอกจากนี้ในการตัดสินใจว่า (R,S)- และ (R)-flurbiprofen มีค่าเวลาที่ไม่ต่างกันจริงนั้นได้ทำ

การยืนยันโดยการหาค่าเฉลี่ยของสองรูปทั้งที่อุณหภูมิต่ำและอุณหภูมิสูงด้วยวิธีแก๊สโครมาโทกราฟี และพบว่า มีเพียงพิกเดียวที่ทั้งสองอุณหภูมิ

ตารางที่ 11 คอริเรชันของ  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  และ  $\Delta H_{\text{tm}}(T_m)$  สำหรับกรดคาร์บอกซิลิก และ (R,S)-flurbiprofen

| Run 3                 | slope   | intercept | $\Delta H_{\text{tm}}(469 \text{ K})$ |       | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$ |           |
|-----------------------|---------|-----------|---------------------------------------|-------|----------------------------------------|-----------|
|                       | T/K     |           | kJ/mol                                | (lit) | kJ-mol <sup>-1</sup>                   | (Table 9) |
|                       |         |           |                                       |       | (calc)                                 |           |
| 4-fluorobenzoic acid  | -4789.9 | 10.867    | 39.8                                  | 78.7  | 76.9±3.8                               |           |
| 2-fluorobenzoic acid  | -4946.4 | 10.98     | 41.1                                  | 78.5  | 79.3±3.8                               |           |
| 4-methoxybenzoic acid | -5733.8 | 11.665    | 47.7                                  | 90.7  | 91.7±4.0                               |           |
| 4-t-butylbenzoic acid | -6057.6 | 12.067    | 50.4                                  | 95.2  | 96.7±4.0                               |           |
| (S)-ibuprofen         | -6612.2 | 12.768    | 55.0                                  | 106   | 105.4±4.3                              |           |
| hexylbenzoic acid     | -7133   | 13.324    | 59.3                                  | 114.7 | 113.5±4.5                              |           |
| octylbenzoic acid     | -7953.1 | 14.29     | 66.1                                  | 126.1 | 126.4±4.8                              |           |
| (R,S)-flurbiprofen    | -8034.7 | 14.269    | 66.8                                  |       | 127.6±4.9                              | 88.4±1.9  |

Run 3 (Data from Table 3)

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ-mol}^{-1} = (1.88 \pm 0.057) \Delta_{\text{sln}}^{\circ} H_m(469 \text{ K}) + (1.95 \pm 3.0) \quad r^2 = 0.9954$$

Run 4 (Data not included)

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ-mol}^{-1} = (1.85 \pm 0.068) \Delta_{\text{sln}}^{\circ} H_m(469 \text{ K}) + (2.65 \pm 3.6) \quad r^2 = 0.9933$$

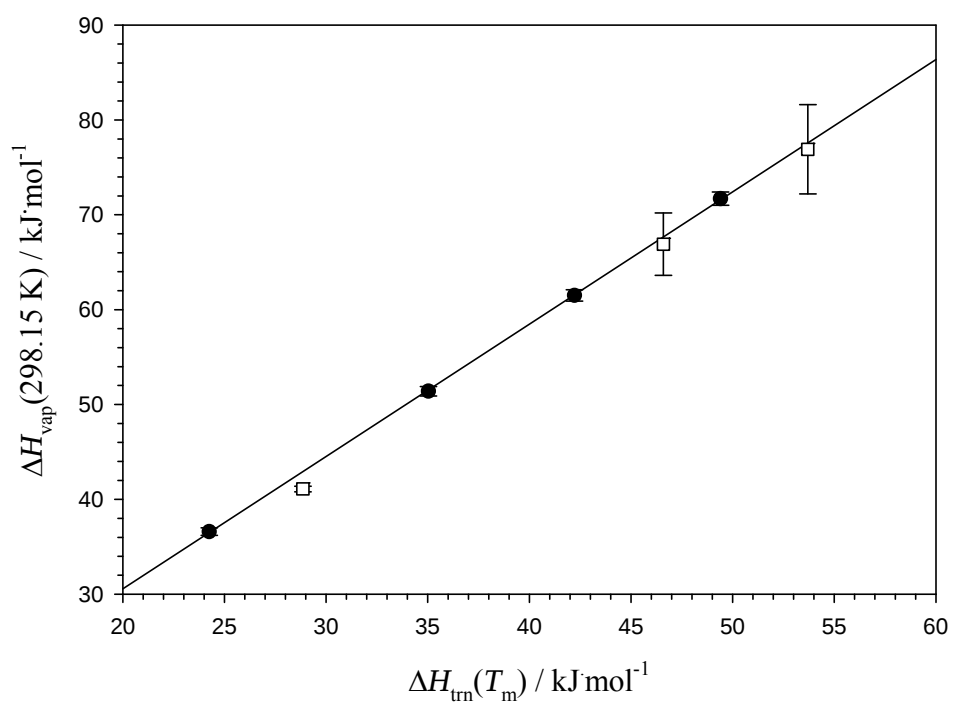
ตารางที่ 12 คอริเรชันของ  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  และ  $\Delta H_{\text{tm}}(T_m)$  สำหรับกรดคาร์บอกซิลิก และ (R)-flurbiprofen

| Run 3                      | slope/K | intercept | $\Delta H_{\text{tm}}(469 \text{ K})$ |       | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$ |           |
|----------------------------|---------|-----------|---------------------------------------|-------|----------------------------------------|-----------|
|                            |         |           | kJ/mol                                | (lit) | kJ-mol <sup>-1</sup>                   | (Table 9) |
|                            |         |           |                                       |       | (calc)                                 |           |
| 4-fluorobenzoic acid       | -4655.8 | 10.54     | 38.7                                  | 78.7  | 76.9±3.6                               |           |
| 2-fluorobenzoic acid       | -4809   | 10.658    | 40                                    | 78.5  | 79.1±3.7                               |           |
| 4-methoxybenzoic acid      | -5692.2 | 11.571    | 47.3                                  | 90.7  | 92.3±3.9                               |           |
| 4-t-butylbenzoic acid      | -5970.8 | 11.889    | 49.6                                  | 95.2  | 96.4±4.0                               |           |
| (S)-ibuprofen              | -6569   | 12.682    | 54.6                                  | 106   | 105.3±4.2                              |           |
| hexylbenzoic acid          | -7126.2 | 13.319    | 59.2                                  | 114.7 | 113.6±4.4                              |           |
| biphenyl-4-carboxylic acid | -7398.5 | 13.35     | 61.5                                  |       | 117.6±4.5                              | 107.5±5.5 |
| octylbenzoic acid          | -7983.1 | 14.362    | 66.4                                  | 126.1 | 126.3±4.7                              |           |
| (R)-flurbiprofen           | -8058.3 | 14.329    | 67                                    |       | 127.4±4.7                              |           |

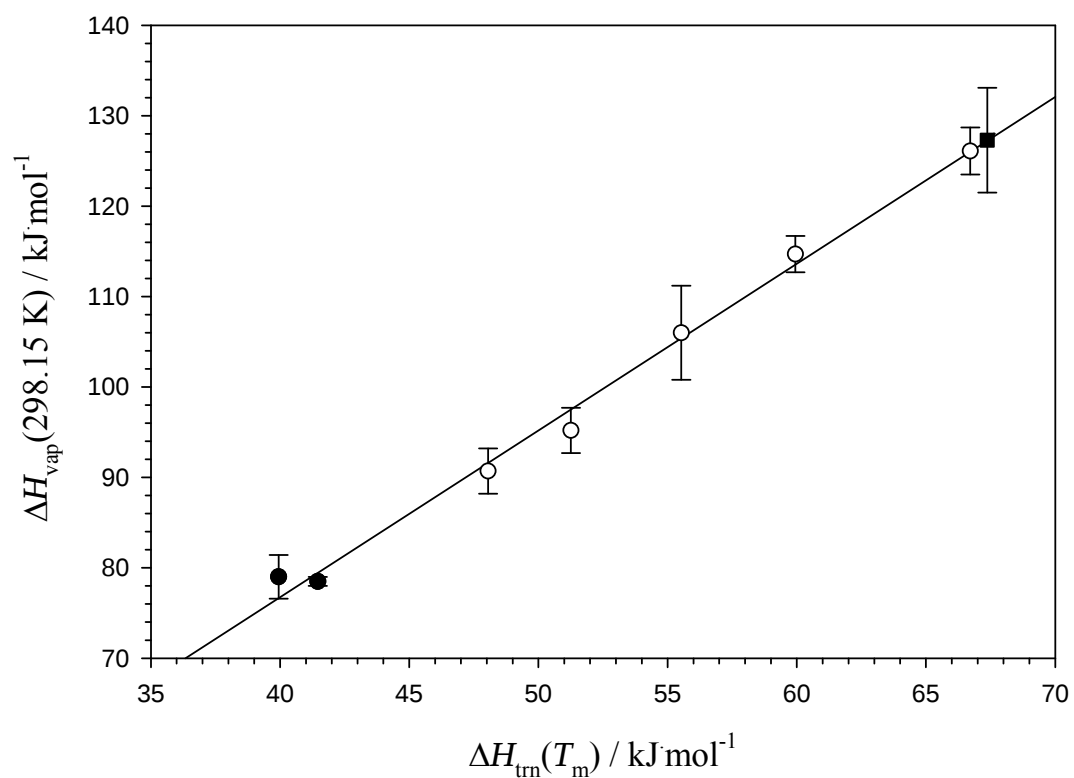
Run 5 (Data from Table 4)

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ-mol}^{-1} = (1.79 \pm 0.056) \Delta_{\text{sln}}^{\circ} H_m(469 \text{ K}) + (7.64 \pm 2.9) \quad r^2 = 0.9951$$

รูปที่ 5 แสดงกราฟระหว่างเอนทาลปีของการกลายเป็นไอที่  $T = 298.15 \text{ K}$  และเอนทาลปีของการเปลี่ยนรูป ที่อุณหภูมิ  $T = 424 \text{ K}$  แสดงถึงคอร์เรชันระหว่าง n-alkane และ รูป 1-fluoro ของ n-alkane นั้นๆ ค่า  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  ของ 1-fluoroalkane (□) ไม่ได้นำมาใช้ในการหาเส้นตรง



รูปที่ 6 คอริเรชันที่ได้รับระหว่าง  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  และ  $\Delta H_{\text{tm}}(469 \text{ K})$  mono-fluorinated carboxylic acid (●) และ non-fluorinated carboxylic acid (○) เป็นสารมาตรฐาน ค่าเอนทาลปีของการกลายเป็นไอของ (R,S)-flurbiprofen (■) จากคอริเรชัน



## บทที่ 5

### สรุปและวิจารณ์

ผลการวิจัยในครั้งนี้สรุปได้ดังตารางที่ 13 ซึ่งแสดงถึงเอนทัลปีของการหลอมเหลว เอนทัลปีของการกลายเป็นไอ และเอนทัลปีของการระเหิด ของ (R,S)-flurbiprofen และ biphenyl-4-carboxylic acid ซึ่งปรับอุณหภูมิเป็น 298.15K โดยใช้สมการที่ 1 ค่าเอนทัลปีของการระเหิดของ (R,S)-flurbiprofen อยู่ที่  $155.6 \pm 5.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  ต่างจากที่มีการรายงานไว้ที่  $110.2 \pm 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  และค่าเอนทัลปีของการระเหิดของ (R)-flurbiprofen อยู่ที่  $145.1 \pm 5.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  ค่าเอนทัลปีที่แตกต่างกันของการหลอมเหลวอยู่ที่  $4.9 \pm 0.4 \text{ kJ mol}^{-1}$  แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของเอนทัลปีของการระเหิดระหว่างสองรูป จากผลที่ได้ด้วยวิธีคอรีเรชัน แก๊สโครมาโทกราฟีและ DSC ค่าเอนทัลปีของการระเหิดที่  $T = 298.15 \text{ K}$  ของ biphenyl-4-carboxylic acid น่าจะอยู่ประมาณ  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  ซึ่งมากกว่าค่าที่มีการวัดด้วยวิธี Calvet drop calorimetry อย่างไรก็ดี ตามเมื่อคำนึงถึงความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการวิเคราะห์ในขบวนการวัด ค่าทั้งสองก็ไม่อาจจำแนกได้

### เอกสารอ้างอิง

1. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0000867/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0000867/).
2. Green, RC, Gandy, SE. 2010. In A Large Clinical Trial, Gamma-Secretase Inhibitor Tarenflurbil is Found Ineffective for Mild Alzheimer Disease. *Neurology Today* 10:16-7.
3. Nguewa P, Calvo A. 2010. Use of Transgenic Mice as Models for Prostate Cancer Chemoprevention. *Curr Mol Med* 10:705-18.
4. Jin H, Wang Z, Liu L, Gao L, Sun L, Li X, Zhao H, Pan Y, Shi H, Liu N, Hong L, Liang J, Wu Q, Yang Z, Wu K, Fan D. 2010. *R*-Flurbiprofen Reverses Multidrug Resistance, Proliferation and Metastasis in Gastric Cancer Cells by p75<sup>NTR</sup> Induction. *Mol Pharmaceutics* 7:156-68.
5. Perlovitch GL, Kurkov SV, Bauer-Brandl AB. 2003. Thermodynamics of solutions II. Flurbiprofen and diflunisal as models for studying solvation of drug substances. *Eur J Pharm Sci* 19:424-32.
6. Kurkov SV, Perlovich GL. 2008. Thermodynamic studies of Fenbufen, Diflunisal, and Flurbiprofen: Sublimation, solution and solvation of biphenyl substituted drugs. *Intern J Pharm* 357:100-7.
7. Henck JO, Kuhnert-Brandstatter MK. 1998. Demonstration of the Terms Enantiotropy and Monotropy in Polymorphism Research Exemplified by Flurbiprofen. *J Pharm Sci* 88:103-8.
8. Acree Jr W, Chickos JS. 2010. Phase Transition Enthalpy Measurements of Organic and Organometallic Compounds. Sublimation, Vaporization and Fusion Enthalpies from 1880 to 2010. *J Phys Chem Ref Data* 39:1-942.
9. Chickos JS, Acree WE, Liebman, JF Estimating Phase Change Enthalpies and Entropies. In *Computational Thermochemistry*, Symposium Series 677; Irikura KK, Frurip DJ, Ed; ACS: Washington DC, 1998; Chapter 4.

10. Matos MAR, Miranda MS, Martins DVSS, Pinto NAB, Morais VMF, Liebman J F. 2004. Thermochemistry of biphenylcarboxylic and dicarboxylic acids. A combined experimental and theoretical study. *Org Biomol Chem* 2:1353-58.
11. Roux MV, Temprado M, Chickos JS. 2005. Vaporization, fusion and sublimation enthalpies of the dicarboxylic acids from C<sub>4</sub> to C<sub>14</sub> and C<sub>16</sub>. *J Chem Thermodyn* 37: 941-953.
12. Chickos JS, Zhao H, Nichols G, 2004. The vaporization enthalpies and vapor pressures of a series of fatty acid methyl esters from C<sub>21</sub> to C<sub>23</sub>, C<sub>25</sub> to C<sub>29</sub> by correlation -gas chromatography. *Thermochim Acta* 424: 111-121.
13. Nichols G, Orf J, Reiter SM, Chickos J, Gokel GW. 2000. The vaporization enthalpies of some crown and polyethers by correlation gas chromatography. *Thermochim Acta* 346:15-28.
14. Chickos J, Lipkind D, 2010. An Examination of Factors Influencing the Thermodynamics of Correlation-Gas Chromatography as Applied to Large Molecules and Chiral Separations. *J Chem Eng Data* 55:698-707.
15. Chickos JS, Hanshaw W. 2004. Vapor Pressures and Vaporization Enthalpies of the n-Alkanes from C<sub>21</sub>-C<sub>30</sub> at  $T = 298.15$  by Correlation- Gas Chromatography. *J Chem Eng Data* 49:77-85.
16. Chickos JS, Hosseini S, Hesse DG. 1995. Determination of Vaporization Enthalpies of Simple Organic Molecules by Correlations of Changes in Gas Chromatographic Net Retention Times. *Thermochim Acta* 249:41-62.
17. Maxwell R, Chickos J. 2012. An Examination of the Thermodynamics of Fusion, Vaporization, and Sublimation of Ibuprofen and Naproxen by Correlation Gas Chromatography. *J Pharm Sci* 101:805-14.

18. Chickos J S. 2010. 1998. A protocol for correcting experimental fusion enthalpies to 298.16 K and its application in indirect measurements of sublimation enthalpy at 298.15 K. *Thermochim Acta* 313:19-26.
19. Cox JD, Gundry HA, Harrop D, Head AJ. 1969. Thermodynamic properties of fluorine compounds 9. Enthalpies of formation of some compounds containing the pentafluorophenyl group. *J Chem Thermodyn* 1:77-87.
20. Monte MJS, Hillesheim DM. 2000. Thermodynamic study on the sublimation of the three iodobenzoic acids and of 2-fluoro- and 3-fluorobenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 32:1727-35.
21. Fonseca JMS, Santos LMBF, Monte MJS. 2010. Thermodynamic Study of 4-n-Alkyloxybenzoic Acids. *J Chem Eng Data* 55:2238-45.
22. Colomina M, Jimenez P, Perez-Ossorio R, Turrion, C. 1979. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives. VIII. Enthalpies of Combustión and Formation of *o*-, *m*-, and *p*-*t*-Butylbenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 11:1179-84.
23. Monte MJS, Almeida ARRP, Ribeiro da Silva MAV. 2004. Thermodynamic study of the sublimation of eight 4-n-alkylbenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 36:385-92.
24. Kang sk, Samulski ET. 2000. Liquid crystals comprising hydrogen-bonded organic acids I. Mixtures of non-mesogenic acids. *Liq Cryst* 27:371-6.
25. Fonseca JMS, Santos LMBF, Monte MJS. 2010. Thermodynamic Study of 4-n-Alkyloxybenzoic Acids. *J Chem Eng Data* 55:2238-45.
26. Colomina M, Jimenez P, Perez-Ossorio R, Turrion, C. 1979. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives. VIII. Enthalpies of Combustión and Formation of *o*-, *m*-, and *p*-*t*-Butylbenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 11:1179-84.

27. Li jcm, Rossini FD. 1961. Vapor Pressure and Boiling Points of the 1-Fluoroalkanes, 1-Chloroalkanes, 1-Bromoalkanes, and 1-Iodoalkanes, C1 to C20. J Chem Eng Data 6:269-70.
28. Ruzicka K, Majer V. 1994. Simultaneous Treatment of vapor Pressures and Related Thermal Data Between the Triple Point and Normal Boiling Temperatures for n-Alkanes C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>. J Phys Chem Ref Data 23:1-39.

## ผลลัพธ์ที่ได้จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุน

ตามยุทธศาสตร์การพัฒนาคุณภาพคนและสังคมไทยสู่สังคมแห่งภูมิปัญญาและการเรียนรู้ซึ่งจากการทดลองนี้ทำให้ได้ค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ที่ถูกต้องเพื่อใช้ประโยชน์ในการออกแบบหรือในการศึกษาการแสดงออกของเฟลอร์ไบโพรเฟนเพื่อช่วยในงานทางด้านสิ่งแวดล้อมในบริเวณโรงงานผลิตยาต่อไป

ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ จำนวน 1 ฉบับ

Patamaporn Umnahanant, Darrell Hasty, James Chickos; An examination of the Thermodynamics of Fusion, Vaporization and Sublimation of (R,S)-Flurbiprofen by Correlation Gas Chromatography; *Journal of Pharmaceutical Science*; 2012, Vol. 101, No. 6, 2045-2054

## RESEARCH ARTICLE

# An Examination of the Thermodynamics of Fusion, Vaporization, and Sublimation of (R,S)- and (R)-Flurbiprofen by Correlation Gas Chromatography

PATAMAPORN UMNAHANANT, DARRELL HASTY, JAMES CHICKOS

Department of Chemistry and Biochemistry, University of Missouri-St. Louis, St. Louis, Missouri 63121

Received 20 January 2012; revised 31 January 2012; accepted 7 February 2012

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.23094

**ABSTRACT:** The vaporization, fusion, and sublimation enthalpies of (R,S)- and (R)-flurbiprofen at  $T = 298.15$  K are reported and compared with literature values when available. Correlation gas chromatography experiments were first performed to identify appropriate standards that could be used for materials containing a single fluorine substituent. Subsequent correlations resulted in a vaporization enthalpy for (R,S)-flurbiprofen and (R)-flurbiprofen,  $\Delta H_{\text{vap}}(298.15 \text{ K})$ , of  $(127.5 \pm 5.5)$  and  $(127.4 \pm 4.7) \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectively. Fusion enthalpies,  $\Delta H_{\text{fus}}(387 \text{ K})$ , of  $(28.2 \pm 5.8)$  and  $(22.8 \pm 5.7) \text{ kJ mol}^{-1}$  were also measured by differential scanning calorimetry for the racemic and chiral forms of flurbiprofen. Adjusted to  $T = 298.15$  K and combined with the vaporization enthalpy resulted in sublimation enthalpies,  $\Delta H_{\text{sub}}(298.15 \text{ K})$ , of  $(155.6 \pm 5.8)$  and  $(145.1 \pm 5.7) \text{ kJ mol}^{-1}$  for (R,S)- and (R)-flurbiprofen, respectively. The fusion enthalpy measured for the racemic form was in excellent agreement with the literature value, while the sublimation enthalpy varies substantially from previous work. Two weak solid–solid phase transitions were also observed for (R)-flurbiprofen at  $T = 353.9 \text{ K}$  ( $0.30 \pm 0.1$ ) and  $363.2 \text{ K}$  ( $0.21 \pm 0.03$ )  $\text{kJ mol}^{-1}$ . © 2012 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association J Pharm Sci

**Keywords:** flurbiprofen; sublimation; vaporization; fusion enthalpies; chirality; gas chromatography; calorimetry (DSC); cancer; physical characterization; thermodynamics

## INTRODUCTION

(R,S)-Flurbiprofen (Ansaid<sup>TM</sup> (Pfizer, NY, NY), Urbifen<sup>TM</sup> (General Pharmaceutical, Dhaka, Bangladesh), and Flurwood<sup>TM</sup> (W. Woodward, Karachi Pakistan)), [(±) 2-fluoro- $\alpha$ -methyl-1,1'-biphenyl]-4-acetic acid, administered in racemic form is an anti-inflammatory nonsteroidal drug used to relieve pain, stiffness, swelling, and tenderness in osteoarthritis and rheumatoid arthritis.<sup>1</sup> The R isomer, (–)-flurbiprofen (tarenflurbil (Flurizan<sup>TM</sup>, Myriad Pharmaceutical, Salt Lake City, UT)), inhibits an enzyme responsible for amyloid beta synthesis, but recent phase three trials have found it to be ineffective in retarding Alzheimer's disease.<sup>2</sup> It has also been of interest in prevention of prostate and gastric

cancers.<sup>3,4</sup> The structure of the R isomer is shown in Figure 1. Several thermodynamic properties including the sublimation enthalpy, melting temperature, vapor pressure over a limited range of temperature, and enthalpy of fusion have recently been reported for the (R,S) form in the literature. Available literature data as well as some recent work are summarized in Table 1.<sup>5–7</sup> Three different crystalline modifications have been reported for (R,S)-flurbiprofen.<sup>7</sup> Modification II was obtained by cooling the melt following a differential scanning calorimetry (DSC) experiment or by rapid crystallization from heptane to  $-18^{\circ}\text{C}$ . It is reverted back to the most stable form by heating. The commercial product has been reported to be most stable polymorph.<sup>7</sup> The thermal properties of the R isomer, (–)-flurbiprofen, do not appear to have been reported in the literature.

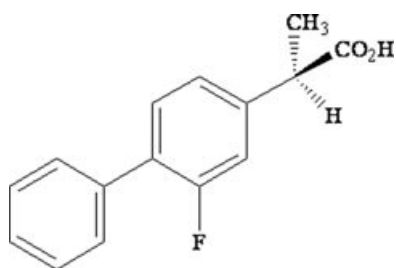
Availability of both the sublimation and fusion enthalpy of (R,S)-flurbiprofen allows an evaluation of the compound's vaporization enthalpy. This can be achieved using the thermodynamic equality described

Correspondence to: James Chickos (Telephone: +314-516-5377; Fax: +314-516-5342; E-mail: chickosj@msx.umsl.edu)

Patamaporn Umnahanant is on leave from the Faculty of Veterinary Technology, Kasetsart University, 50 Ngamwongwan Road, Bangkok 10900, Thailand.

Journal of Pharmaceutical Sciences

© 2012 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association



**Figure 1.** (R)-(-)-Flurbiprofen.

in Eq. 1. Evaluation of the vaporization enthalpy at  $T = 298.15$  K requires both sublimation and fusion enthalpies to be adjusted for temperature. Protocols for the temperature adjustment of both have been developed and are summarized in Eqs. 2 and 3.<sup>9</sup>

$$\Delta H_{\text{vap}}(298\text{K}) = \Delta H_{\text{sub}}(298\text{K}) - \Delta H_{\text{fus}}(298\text{K}) \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \Delta H_{\text{sub}}(298.15\text{ K})/(\text{kJ mol}^{-1}) &= \Delta H_{\text{sub}}(T_m) \\ &+ \{0.75 + 0.15C_p(c)/[J/(\text{mol}^{-1}\text{ K}^{-1})]\} \\ &\times (T_m - 298.15)/1000 \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \Delta H_{\text{fus}}(298\text{K})/\text{kJ mol}^{-1} &= \Delta H_{\text{fus}}(T_m) \\ &+ [0.15C_p(c) - 0.26C_p(l) - 9.93] \\ &\times [T_{\text{fus}} - 298.15]/1000 \end{aligned} \quad (3)$$

The terms  $C_p(l)$  and  $C_p(c)$  in Eqs. 2 and 3 represent the heat capacity of the liquid and solid at  $T = 298.15$  K, respectively. Both  $C_p(c)$  and  $C_p(l)$  were estimated by group additivity.<sup>9</sup> The vaporization enthalpy evaluated by this procedure is also provided in Table 1. Although estimations of sublimation enthalpies can be problematic because of differences in packing, rough estimations of vaporization enthalpy is considerably less so. These estimations are useful in providing the experimentalist a rough value as a guide and can be helpful in identifying problematic values or unusual intermolecular interactions. As an example, the vaporization enthalpy calculated for flurbiprofen in Table 1 of  $88.4 \pm 1.9$  kJ mol<sup>-1</sup> at  $T = 298.15$  K using experimental values and Eqs. 1–3 can be compared with a value of  $102.8$  kJ mol<sup>-1</sup> estimated

for biphenyl-4-carboxylic acid and  $112.2$  kJ mol<sup>-1</sup> estimated for  $\alpha$ -methyl-4-biphenylacetic acid using the following simple equation:

$$\Delta H_{\text{vap}}(298\text{K})/\text{kJ mol}^{-1} = 4.69n_c + b + 3.0 \quad (4)$$

where  $n_c$  represents the number of carbon atoms and  $b$  represents the group value for a carboxylic acid (38.8).<sup>10</sup> If the experimental sublimation enthalpy of  $127.5$  kJ mol<sup>-1</sup> at  $T = 298.15$  K is used for biphenyl-4-carboxylic acid<sup>8</sup> in conjunction with the experimental fusion enthalpy measured in this work and adjusted to  $T = 298.15$  K, a vaporization enthalpy of approximately  $\Delta H_{\text{vap}}(298\text{ K}) = 107.5$  kJ mol<sup>-1</sup> is calculated. This value is in good agreement with the value estimated using Eq. 3 above. The value for biphenyl-4-carboxylic acid is approximate because of the large temperature adjustment required both in adjustments of its fusion enthalpy ( $12.1$  kJ mol<sup>-1</sup>) and in the drop calorimetric method used in the measurement of its sublimation enthalpy ( $46.4$  kJ mol<sup>-1</sup>).<sup>8</sup> Estimates of both these compounds are considerably larger than the experimental value of  $(88.4 \pm 1.9)$  kJ mol<sup>-1</sup> reported in Table 1 at  $T = 298.15$  K for (R,S)-flurbiprofen. This article reports the fusion, vaporization, and sublimation enthalpies of both (R,S)- and (R)-flurbiprofen obtained by a combination of DSC and correlation gas chromatographic measurements and compares the results to the current literature value.

Correlation gas chromatography is a simple method for evaluating vaporization enthalpy regardless of whether the target substance is a solid or liquid, provided appropriate standards are available with reliable vaporization enthalpies.<sup>11–16</sup> The standards are injected simultaneously with the target substance(s) along with an unretained analyte, which measures elution time. As each analyte moves on the column according to its vapor pressure on the column, measurement of the temperature dependence of its adjusted retention time,  $t_a$ , provides a convenient measure of both its volatility and interaction with the column. The adjusted retention time is evaluated as the difference between the measured retention time of each analyte and that of a nonretained

**Table 1.** Sublimation, Fusion, and Vaporization Enthalpies of (RS)-Flurbiprofen and Biphenyl-4-Carboxylic Acid

|                            | $\Delta H_{\text{sub}}(T_m)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_m$ (K) | $\Delta H_{\text{fus}}(T)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T/K$  | $C_p(l)/C_p(c)$<br>[J/(mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> )] | $\Delta H_{\text{vap}}(298\text{ K})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | References      |
|----------------------------|---------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|
| (R,S)-flurbiprofen         | $108.4 \pm 0.5$                                         | 359.7     |                                                       |        |                                                             |                                                                  | 5               |
|                            | $110.2 \pm 0.5$                                         | 298.2     |                                                       |        |                                                             |                                                                  | 6               |
|                            |                                                         |           | $27.9 \pm 0.2$                                        | 387.7  | 396.5/297.5                                                 |                                                                  | 7               |
|                            |                                                         |           | $21.8 \pm 1.8$                                        | 298.15 |                                                             | $88.4 \pm 1.9$                                                   | 7               |
| Biphenyl-4-carboxylic acid |                                                         |           | $32.1 \pm 0.2$                                        | 499.5  | 329.5/236.1                                                 |                                                                  | TW <sup>a</sup> |
|                            | $127.5 \pm 4.1$                                         | 298.2     | $20.0 \pm 3.6^a$                                      | 298.2  |                                                             | $107.5 \pm 5.5$                                                  | 8               |

<sup>a</sup>This work, see the section *Fusion Enthalpies*.

reference. Since the vapor pressure of each analyte of the column is inversely proportional to its adjusted retention time,  $t_a$ , a plot of  $\ln(t_o/t_a)$  versus  $1/T$  run isothermally, usually over a  $T = 30$  K range, results in a linear relationship with a slope equal to the negative of the enthalpy of transfer of the analyte from the column to the gas phase,  $\Delta H_{\text{trn}}(T)$ , divided by the gas constant. The term  $t_o$  refers to a reference time, 1 min, and  $t_a$  is the time each analyte spends on the column. The enthalpy of transfer can be related to the following thermodynamic relationship:

$$\Delta H_{\text{trn}}(T_m) = \Delta H_{\text{vap}}(T_m) + \Delta H_{\text{intr}}(T_m) \quad (5)$$

where  $\Delta H_{\text{vap}}(T_m)$  refers to the vaporization enthalpy and  $\Delta H_{\text{intr}}(T_m)$  refers to the interaction of each analyte with the column measured at some mean temperature,  $T_m$ . The enthalpy of transfer,  $\Delta H_{\text{trn}}(T_m)$ , has been found to correlate linearly with  $\Delta H_{\text{vap}}(T)$ . A study of how the magnitude of  $\Delta H_{\text{trn}}(T_m)$  compares with  $\Delta H_{\text{vap}}(T_m)$  both measured at  $T_m$  suggests that the  $\Delta H_{\text{vap}}(T_m)$  makes the largest contribution to  $\Delta H_{\text{trn}}(T_m)$ .<sup>14</sup> Temperature  $T$  usually differs from  $T_m$  and has usually been the reference temperature, 298.15 K.

The quality of the correlation obtained is determined both by the quality of data available for the standards and selection of the appropriate standards. Selection of the proper standards is of paramount importance. Previous work has demonstrated that an ether oxygen can be substituted for a methylene group.<sup>13,17</sup> In view of the few monofluorinated aromatic compounds whose vaporization enthalpies have been measured,<sup>18</sup> we decided first to examine whether a surrogate substituent could be identified for this group. As fluorine is frequently substituted for hydrogen in other applications, our first approach was to examine if substitution of a single fluorine atom for hydrogen on a medium size aromatic hydrocarbon would correlate with the parent hydrocarbon. The rationale for this approach was based on the relatively small contribution that a single fluorine generally contributes to the vaporization enthalpy as a single substituent on an aromatic carbon atom ( $1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>10</sup>

## MATERIALS AND METHODS

All compounds used in this study were purchased from Sigma–Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin; and St. Louis, Missouri) and used as purchased. All materials had stated purities by the supplier of 99 % mass fraction or better except 2-fluorobenzoic acid and biphenyl-4-carboxylic acid with stated purities of 97% and 95%, respectively. The flurbiprofens (CAS 5104-49-4) were of pharmaceutical

grade. Correlation gas chromatography experiments were performed on an HP 5890 Gas Chromatograph (Santa Clara, California) equipped with a flame ionization detector and run at a split ratio of approximately 100/1. Retention times were recorded on an HP Chemstation. The compounds were run isothermally on a 0.25 mm, 30 m DB5 MS column at 10 psi using helium as the carrier gas. Loading on the column was kept to a minimum by injecting  $1 \mu\text{L}$  of a dilute solution of the analytes in methanol. Although enthalpies of transfer do depend on the nature of the column and the various instrumental parameters such as flow rate and temperature used, the results following the correlation remain independent of the experimental conditions provided they remain constant within the reproducibility of the results. At the temperatures of these experiments, the retention time of methanol also functioned as the nonretained reference. Adjusted retention times,  $t_a$ , were calculated by subtracting the measured retention time of the nonretained reference from the retention time of each analyte as a function of temperature, at  $T = 5$  K intervals over a  $T = 30$  K range. Column temperatures were controlled by the gas chromatograph and were monitored independently by using a Fluke 50S K/J digital thermometer (Everett, Washington). The temperature maintained by the gas chromatograph was constant to  $\pm 0.1$  K. Enthalpies of transfer were calculated as the product of the slope of the line obtained by plotting  $\ln(t_o/t_a)$  versus  $1/T$  and the gas constant,  $R$ . All plots of  $\ln(t_o/t_a)$  versus  $1/T$ , where  $t_o = 1$  min, were characterized by correlation coefficients,  $r^2 > 0.99$ . The uncertainties ( $\pm\sigma$ ) reported in the last column of the correlation tables below were calculated from the uncertainty in the slope and intercept of the equations listed at the bottom of each respective run. These uncertainties reflect the potential error in the absolute value of the vaporization enthalpy and are a measure of the precision of the measurements. Although the results are highly reproducible, the absolute error is also dependent on the quality of the data used as reference. The uncertainties associated with the temperature adjustments are as follows. A potential uncertainty equal to 30% of the correction is usually associated with the use of Eqs. 2 and 3. Although this value has been chosen arbitrarily, the combination of Eqs. 2 and 3 has been shown to fit experimental sublimation enthalpies within an uncertainty of approximately  $\pm 4 \text{ kJ mol}^{-1}$ .<sup>18</sup> The uncertainty associated with Eq. 6., described below, has an uncertainty of  $\pm 16 \text{ J mol}^{-1}$  assigned to the temperature-independent term of the equation.<sup>9</sup> Equations 2, 3, and 6 have proven reliable up to approximately 500 K, although the uncertainties associated with temperature adjustments near the upper limit are probably larger.

**Table 2.** Retention Times of Several Alkanes and Some 1-Fluoro Derivatives

| Run 1                | <i>T</i> (K)   |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                      | <i>t</i> (min) |        |        |        |        |        |        |
|                      | 409.1          | 414.1  | 419.2  | 424.2  | 429.3  | 434.3  | 439.3  |
| Methane <sup>a</sup> | 3.124          | 3.152  | 3.175  | 3.199  | 3.227  | 3.249  | 3.273  |
| Heptane <sup>b</sup> | 3.508          | 3.504  | 3.503  | 3.499  | 3.501  | 3.502  | 3.509  |
| 1-Fluoroheptane      | 3.910          | 3.860  | 3.819  | 3.780  | 3.752  | 3.727  | 3.712  |
| Decane               | 5.097          | 4.888  | 4.725  | 4.593  | 4.445  | 4.330  | 4.241  |
| Dodecane             | 8.809          | 8.022  | 7.394  | 6.855  | 6.391  | 6.005  | 5.680  |
| 1-Fluorododecane     | 14.552         | 12.776 | 11.416 | 10.233 | 9.237  | 8.402  | 7.684  |
| Tetradecane          | 19.310         | 16.648 | 14.603 | 12.868 | 11.400 | 10.199 | 9.179  |
| 1-Fluorotetradecane  | 35.568         | 29.758 | 25.444 | 21.764 | 18.710 | 16.216 | 14.094 |

<sup>a</sup>Nonretained reference.<sup>b</sup>Used as the solvent.

### Gas Chromatographic Retention Times

The experimental gas chromatographic retention times for one of the runs performed for each set of correlations is provided below. All runs were conducted in duplicate, to confirm reproducibility except for (R)-flurbiprofen. This material exhibited the same retention times as the racemic form. The resulting vaporization enthalpies of both runs were used to generate statistics listed below. As described below, the runs

using alkanes and 1-fluoroalkanes were performed to establish whether alkanes can successfully be used to evaluate the vaporization enthalpies of compounds containing a single fluorine substituent.

### Fusion Enthalpies

The fusion enthalpies of (R,S)- and (R)-flurbiprofen were measured on a PerkinElmer DSC 7 instrument (Waltham, Massachusetts) using the Pyris Series

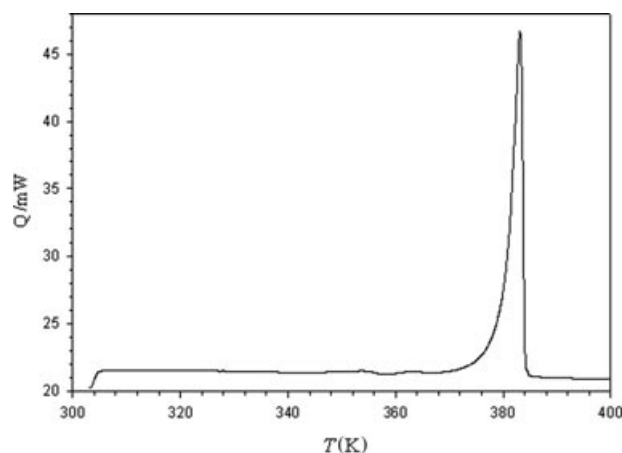
**Table 3.** Retention Times of Some Carboxylic Acids and (R,S)-Flurbiprofen

| Run 3                          | <i>T</i> (K)   |        |        |        |        |        |        |
|--------------------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                | <i>t</i> (min) |        |        |        |        |        |        |
|                                | 454.2          | 459.2  | 464.1  | 469.1  | 474.1  | 479.2  | 484.1  |
| Methanol <sup>a</sup>          | 3.140          | 3.164  | 3.178  | 3.193  | 3.215  | 3.235  | 3.251  |
| 4-Fluorobenzoic acid           | 3.866          | 3.813  | 3.756  | 3.710  | 3.680  | 3.655  | 3.630  |
| 2-Fluorobenzoic acid           | 4.056          | 3.980  | 3.901  | 3.837  | 3.793  | 3.755  | 3.720  |
| 4-Methoxybenzoic acid          | 5.756          | 5.448  | 5.166  | 4.934  | 4.747  | 4.589  | 4.452  |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | 6.704          | 6.273  | 5.854  | 5.515  | 5.242  | 5.017  | 4.823  |
| Ibuprofen                      | 9.151          | 8.311  | 7.561  | 6.952  | 6.457  | 6.048  | 5.704  |
| Hexylbenzoic acid              | 13.987         | 12.349 | 10.893 | 9.731  | 8.788  | 8.016  | 7.377  |
| Octylbenzoic acid              | 28.291         | 23.993 | 20.363 | 17.486 | 15.179 | 13.315 | 11.798 |
| (R,S)-Flurbiprofen             | 33.882         | 28.571 | 24.089 | 20.558 | 17.723 | 15.442 | 13.58  |

<sup>a</sup>Nonretained reference and solvent.**Table 4.** Retention Times of Some Carboxylic Acids and (R)-Flurbiprofen

| Run 5                          | <i>T</i> (K)   |        |        |        |        |        |        |
|--------------------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|                                | <i>t</i> (min) |        |        |        |        |        |        |
|                                | 454.3          | 459.2  | 464.2  | 469.2  | 474.2  | 479.2  | 484.2  |
| Methanol <sup>a</sup>          | 3.06           | 3.086  | 3.083  | 3.112  | 3.133  | 3.159  | 3.175  |
| 4-Fluorobenzoic acid           | 3.812          | 3.755  | 3.682  | 3.65   | 3.618  | 3.598  | 3.574  |
| 2-Fluorobenzoic acid           | 3.997          | 3.916  | 3.824  | 3.774  | 3.728  | 3.696  | 3.662  |
| 4-Methoxybenzoic acid          | 5.69           | 5.367  | 5.074  | 4.858  | 4.672  | 4.521  | 4.387  |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | 6.599          | 6.126  | 5.722  | 5.41   | 5.149  | 4.931  | 4.743  |
| ibuprofen                      | 9.03           | 8.157  | 7.42   | 6.838  | 6.354  | 5.955  | 5.616  |
| Hexylbenzoic acid              | 13.846         | 12.094 | 10.695 | 9.565  | 8.649  | 7.887  | 7.259  |
| Biphenyl-4-carboxylic acid     | 22.085         | 18.918 | 16.358 | 14.309 | 12.629 | 11.261 | 10.12  |
| Octylbenzoic acid              | 28.139         | 23.596 | 20.078 | 17.246 | 14.971 | 13.12  | 11.627 |
| (R)-Flurbiprofen               | 33.617         | 28.084 | 23.743 | 20.261 | 17.474 | 15.204 | 13.375 |

<sup>a</sup>Nonretained reference and solvent.



**Figure 2.** The DSC curve of (R)-flurbiprofen. Weak solid–solid transitions are observed at  $T = 353.9$  and  $363.9$  K.

Thermal Analysis software. The experiments were conducted under an atmosphere of nitrogen at a flow rate of 20 mL/min at a ramp rate of  $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$  from  $T = 298$  K to  $T_{\text{fus}}$  in hermetically sealed aluminum pans. The instrument was calibrated using indium metal, 99.999%, as a standard. The results are summarized in Table 4. Fusion temperatures are reported as onset temperatures. No mass loss was observed following fusion. The fusion enthalpy for (R,S)-flurbiprofen was performed as a means of confirming the identity of the crystalline modification used. Agreement of this work with the literature was very good. A single endothermic peak was observed with an onset temperature of  $T = (387.1 \pm 0.1)$  K. Upon a second heating of the supercooled melt, (R,S)-flurbiprofen exhibited an exothermic crystallization peak at approximately  $T = 317$  K and a second weaker exothermic peak due to a phase transition at  $T = 338$  K, similar to what has been previously observed.<sup>7</sup> The fusion enthalpy and onset temperature measured were nearly identical to the initial results, suggesting that the sample reverted back to the more stable polymorph upon heating.

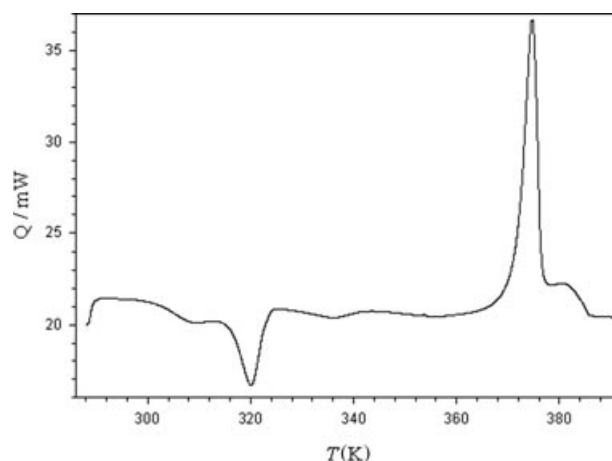
The DSC behavior of (R)-flurbiprofen was somewhat different. It showed weak broad transitions centered at  $T = (353.9 \pm 0.1$  and  $363.7 \pm 0.1)$  K followed by fusion at an onset temperature of  $T = (380.6 \pm 0.4)$  K (Fig. 2). This material was also found to supercool following fusion when rapidly cooled to room temperature in the DSC. It was observed to solidify exothermically upon reheating to approximately  $T = 313$ – $333$  K or if cooled in the DSC at  $5$  K/min from its melting temperature. It then melted at its normal fusion temperature. The weak transitions observed with fresh samples were not obvious upon remelting. The DSC heating curve of a mixture of the R isomer with the racemic form in a ratio of 5.16/3.67 mg, respectively, resembled a superimposition of the

two pure components. Upon reheating the melt, which also supercooled, the solidification of both (R,S)- and (R)-flurbiprofen and the phase transition of the (R,S)-form could be observed as illustrated in Figure 3. This suggests that the weak transitions observed in the R isomer are not due to the presence of small amounts of its racemate. The ideal fusion enthalpy calculated for the mixture based on the composition of the pure materials is  $25.2 \pm 0.2$  kJ mol<sup>-1</sup> and can be compared with a total value of  $24.2$  kJ mol<sup>-1</sup> measured experimentally (single determination). Upon prolonged standing, both materials solidified and no exothermic phase transitions were observed.

The fusion temperature of biphenyl-4-carboxylic acid is at the limit of applicability of Eq. 3. The uncertainty assigned to the temperature adjustment is likely to be a minimum value. Additionally, the uncertainty associated with the reported sublimation enthalpy of biphenyl-4-carboxylic acid is a measure of the precision of the measurement made by Calvet drop calorimetry at  $T = 488$  K.<sup>8</sup> It does not include any uncertainty associated with the  $46.4$  kJ mol<sup>-1</sup> temperature adjustment to  $T = 298.15$  K applied to the measurements. For these reasons, the vaporization enthalpy of biphenyl-4-carboxylic acid, included in one of the mixtures, was not used as a standard.

### Sublimation, Fusion, and Vaporization Enthalpies of the Standards

Literature values for the sublimation fusion and vaporization enthalpies of the standards used in this



**Figure 3.** The DSC trace of the cooled melt of a mixture of (R)-flurbiprofen (5.16 mg) and the racemic mixture (3.67 mg). The exothermic peaks at  $T = 310$  and  $320$  K represent solidification of the supercooled liquid and the exothermic peak at  $338$  K represents the phase change associated with the (R,S) form. The endothermic peaks at  $T = 374$  and  $381$  K are associated with fusion of the (R)- and (R,S)- mixture.

**Table 5.** Fusion Enthalpies of (RS)-, (R)-(-)-Flurbiprofen, and 2-Fluorobenzoic Acid

|                            | Sample (mg) | $\Delta H_{\text{trns}}(T)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_{\text{trns}}$ (K) peak | $\Delta H_{\text{fus}}(T_{\text{fus}})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_{\text{fus}}$ (K)<br>onset | $\Delta H_{\text{fus}}(T_{\text{fus}})_{\text{av}}$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_{\text{fus}}(K)_{\text{av}}$<br>onset |
|----------------------------|-------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| (R,S)-Flurbiprofen         | 7.12        |                                                        |                            | 27.9                                                               | 387.1                         | 28.2 ± 0.3                                                                     | 387.1 ± 0.1                              |
|                            | 7.60        |                                                        |                            | 28.4                                                               | 387.2                         |                                                                                |                                          |
|                            | 7.60        |                                                        |                            | 27.4 <sup>a</sup>                                                  | 386.0                         |                                                                                |                                          |
| (R)-(-)-Flurbiprofen       | 9.86        | 0.33/0.19                                              | 353.9/363.2                | 23.2                                                               | 380.4                         | 23.3 ± 0.3 <sup>b</sup>                                                        | 380.6 ± 0.4                              |
|                            | 10.0        | 0.39/0.19                                              | 353.9/363.6                | 22.6                                                               | 380.5                         |                                                                                |                                          |
|                            | 10.84       | 0.19/0.24                                              | 353.8/364.2                | 22.7                                                               | 381.1                         |                                                                                |                                          |
|                            |             |                                                        |                            |                                                                    |                               |                                                                                |                                          |
| 2-Fluorobenzoic acid       | 17.76       | 0.43                                                   | 309.8                      | 20.2                                                               | 396.8                         | 20.1 ± 0.1 <sup>c</sup>                                                        | 397.4 ± 0.9                              |
|                            | 17.53       | 0.41                                                   | 309.8                      | 20.1                                                               | 397.0                         |                                                                                |                                          |
|                            | 17.24       | 0.41                                                   | 309.8                      | 20.1                                                               | 398.4                         |                                                                                |                                          |
| Biphenyl-4-carboxylic acid | 15.80       |                                                        |                            | 31.9                                                               | 499.7                         | 32.1 ± 0.2                                                                     | 499.5 ± 0.5                              |
|                            | 17.63       |                                                        |                            | 32.2                                                               | 499.8                         |                                                                                |                                          |
|                            | 7.67        |                                                        |                            | 32.2                                                               | 498.9                         |                                                                                |                                          |

<sup>a</sup>The fusion enthalpy measured by reheating the melt; not used in evaluating the mean.<sup>b</sup>Includes the solid–solid transition enthalpies of 0.5 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>c</sup>Includes the solid–solid transition enthalpy of 0.42.

study are summarized in Tables 5–8 and their structures are provided in Figure 4. The results have been reported by different groups who used different method for adjusting their results to a common reference temperature. For consistency, all of the compounds were adjusted from the mean temperature of measurement to  $T = 298.15$  K using Eqs. 1–3 and 6

as appropriate.

$$\begin{aligned} \Delta H_{\text{vap}}(298\text{K})/\text{kJ mol}^{-1} = \\ \Delta H_{\text{vap}}(T_m) + [10.58 + 0.26C_p(l)] \\ \times (T_m - 298.15)/1000 \end{aligned} \quad (6)$$

**Table 6.** Adjustment of Literature Sublimation Enthalpies to  $T = 298.15$  K<sup>a</sup>

| Compound                       | $\Delta H_{\text{sub}}(T_m)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_m$<br>(K) | $C_p(c)$<br>[J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ] | $\Delta H_{\text{sub}}(298\text{ K})^a$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | References |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|
| 4-Fluorobenzoic acid           | 91.2 ± 1.3                                              | 370          | 164.9                                              | 93.4 ± 2.4                                                         | 19         |
| 2-Fluorobenzoic acid           | 93.9 ± 0.5                                              | 316.2        | 164.9                                              | 94.8 ± 0.5 <sup>b</sup>                                            | 20         |
| 4-Methoxybenzoic acid          | 110.60 ± 0.3                                            | 351.3        | 226.5                                              | 112.5 ± 0.6                                                        | 21         |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | 103.8 ± 0.42                                            | 334.1        | 244.9                                              | 105.2 ± 0.6                                                        | 22         |
| 4-Hexylbenzoic acid            | 119.9 ± 0.22                                            | 355.1        | 311.2                                              | 122.6 ± 0.8                                                        | 23         |
| Biphenyl-4-carboxylic acid     |                                                         |              |                                                    | 127.5 ± 4.1                                                        | 8          |
| 4-Octylbenzoic acid            | 130.9 ± 1.0                                             | 369.7        | 365                                                | 140.7 ± 1.6 <sup>c</sup>                                           | 23         |

<sup>a</sup>Temperature adjustments using Eq. 2.<sup>8</sup><sup>b</sup>Includes the enthalpy of solid–solid phase transitions at  $T = 309.8$  K, (0.41 ± 0.1) kJ mol<sup>-1</sup> and a temperature adjustment of (0.46 ± 0.1) kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>c</sup>Includes the enthalpy of solid–solid phase transitions at  $T = [305.6$  K, (5.40 ± 0.1) kJ mol<sup>-1</sup> and 366.6 K, (0.47 ± 0.03) kJ mol<sup>-1</sup>] and a temperature adjustment of 4.0 kJ mol<sup>-1</sup>.**Table 7.** Adjustment of Literature Fusion Enthalpies to  $T = 298.15$  K

| Compound                       | $\Delta H_{\text{fus}}(T_{\text{fus}})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_{\text{fus}}$ (K) | $C_p(l)/C_p(c)$<br>[J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ] | $\Delta H_{\text{fus}}(298\text{ K})^a$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | References      |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 4-Fluorobenzoic acid           | 20.9                                                               | 451.2                | 221.4/164.9                                               | 14.4 ± 2.0                                                         | 24              |
| 2-Fluorobenzoic acid           | 20.1 ± 0.1                                                         | 397.4                | 221.4/164.9                                               | 16.3 ± 1.3 <sup>b</sup>                                            | TW <sup>c</sup> |
| 4-Methoxybenzoic acid          | 28.97 ± 1.0                                                        | 455.3                | 269.9/226.5                                               | 21.74 ± 2.4                                                        | 25              |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | 17.91 ± 0.5                                                        | 436                  | 323.9/244.9                                               | 10.01 ± 2.4                                                        | 26              |
| 4-Hexylbenzoic acid            | 13.83 ± 0.1 <sup>d</sup>                                           | 385.9 <sup>e</sup>   | 399.6/311.2                                               | 7.9 ± 1.8                                                          | 23              |
| 4-Octylbenzoic acid            | 21.39 ± 0.2 <sup>f</sup>                                           | 388 <sup>e</sup>     | 463.4/365                                                 | 14.6 ± 2.0                                                         | 23              |
| Biphenyl-4-carboxylic acid     | 32.1 ± 0.2                                                         | 499.5                | 329.5/236.1                                               | 20.0 ± 3.6                                                         | TW <sup>c</sup> |
| (R,S)-Flurbiprofen             | 27.9 ± 0.2                                                         | 387.7                | 396.5/297.5                                               | 21.8 ± 1.8                                                         | 7               |
| (R)-Flurbiprofen               | 23.3 ± 0.3 <sup>g</sup>                                            | 380.6                | 396.5/297.5                                               | 17.7 ± 1.7                                                         | TW <sup>c</sup> |

<sup>a</sup>Temperature adjustments using Eq. 3.<sup>b</sup>Includes the enthalpy of solid–solid phase transitions at  $T_{\text{trns}} = 309.8$  K, (0.41 ± 0.1) kJ mol<sup>-1</sup> and a temperature adjustment of (−4.2 ± 1.3) kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>c</sup>This work.<sup>d</sup>Includes a liquid crystal to isotropic liquid transition of 0.95 ± 0.04 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>e</sup>Transition temperature to an isotropic liquid.<sup>f</sup>Includes a solid–solid phase transitions at  $T_{\text{trns}} = [305.6$  K (5.40 ± 0.1) kJ mol<sup>-1</sup> and 366.6 K (0.47 ± 0.03) kJ mol<sup>-1</sup>] and liquid crystal to isotropic liquid transition of 1.2 ± 0.12 kJ mol<sup>-1</sup>.<sup>g</sup>Includes the two solid–solid transitions reported in Table 4.

**Table 8.** Vaporization Enthalpies of the Liquid Standards at  $T = 298.15$  K

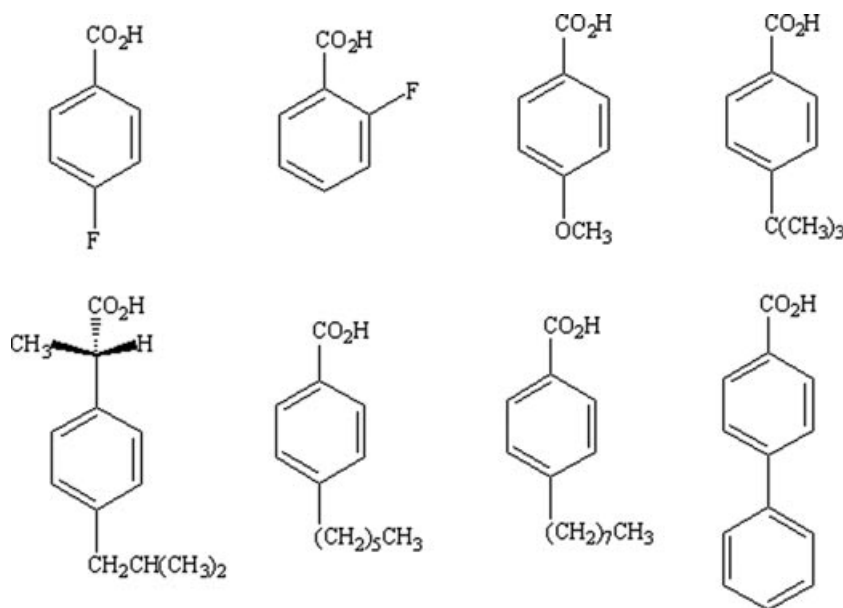
| Compound              | $\Delta H_{\text{vap}}(T_m)$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $T_m$ (K) | $C_p(l)$<br>[J mol <sup>-1</sup> K <sup>-1</sup> ] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})^a$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | References |
|-----------------------|---------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------|
| 1-Fluoroheptane       | 40.4 ± 0.1                                              | 308.2     | 242.5                                              | 41.1 ± 0.3                                                          | 27         |
| <i>n</i> -Heptane     |                                                         |           |                                                    | 36.6 ± 0.4                                                          | 28         |
| <i>n</i> -Decane      |                                                         |           |                                                    | 51.4 ± 0.5                                                          | 28         |
| 1-Fluorododecane      | 55.9 ± 0.1                                              | 393.2     | 402                                                | 66.9 ± 3.3                                                          | 27         |
| <i>n</i> -Dodecane    |                                                         |           |                                                    | 61.5 ± 0.6                                                          | 28         |
| 1-Fluorotetradecane   | 61.1 ± 0.1                                              | 418.2     | 465.8                                              | 76.9 ± 4.7                                                          | 27         |
| <i>n</i> -Tetradecane |                                                         |           |                                                    | 71.7 ± 0.7                                                          | 28         |
| Ibuprofen             |                                                         |           |                                                    | 106 ± 5.5                                                           | 17         |

<sup>a</sup>Temperature adjustments using Eq. 6.

## RESULTS

The first correlation performed was to examine how well hydrocarbons are able to reproduce the vaporization enthalpies of singly fluorinated hydrocarbon derivatives. The fluorinated compounds chosen were 1-fluorinated alkanes that varied in the size

of the hydrocarbon component, 1-fluoro-heptane, -dodecane, and -tetradecane. Each correlation was repeated twice. The retention times of only one of the duplicate runs is reported in Table 2. The resulting correlation equations of both runs, however, are included in the equations provided below (Table 10).



**Figure 4.** Structures of the compounds used in the flurbiprofen mixtures. From left to right, top to bottom: 4-fluorobenzoic acid, 2-fluorobenzoic acid 4-methoxybenzoic acid 4-*t*-butylbenzoic acid, (S)-ibuprofen, 4-hexylbenzoic acid, 4-octylbenzoic acid. Biphenyl-4-carboxylic acid was not used as a standard because of the uncertainty associated with the large temperature adjustments. Thermochemical data for 4-isobutylbenzoic acid, another structurally related material, is not currently available.

**Table 9.** Vaporization Enthalpies of The Solid Standards and (R,S)-Flurbiprofen and at  $T = 298.15$  K

| Compound                       | $\Delta H_{\text{sub}}(298 \text{ K})$ kJ mol <sup>-1</sup> | $\Delta H_{\text{fus}}(298 \text{ K})$ kJ mol <sup>-1</sup> | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$ kJ mol <sup>-1</sup> |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 4-Fluorobenzoic acid           | 93.4 ± 2.4                                                  | 14.4 ± 2.0                                                  | 79.0 ± 3.1                                                  |
| 2-Fluorobenzoic acid           | 94.8 ± 0.5                                                  | 16.3 ± 1.3                                                  | 78.5 ± 1.4                                                  |
| 4-Methoxybenzoic acid          | 112.5 ± 0.6                                                 | 21.74 ± 2.4                                                 | 90.7 ± 2.5                                                  |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | 105.2 ± 0.6                                                 | 10.01 ± 2.4                                                 | 95.2 ± 2.5                                                  |
| 4-Hexylbenzoic acid            | 122.6 ± 0.8                                                 | 7.90 ± 1.8                                                  | 114.7 ± 2.0                                                 |
| Biphenyl-4-carboxylic acid     | 127.5 ± 4.1                                                 | 20.0 ± 3.6                                                  | 107.5 ± 5.5                                                 |
| 4-Octylbenzoic acid            | 140.7 ± 1.6                                                 | 14.6 ± 2.0                                                  | 126.1 ± 2.6                                                 |
| (R,S)-Flurbiprofen             | 110.2 ± 0.5(Ref.6)                                          | 21.8 ± 1.8(Ref.6)                                           | 88.4 ± 1.9                                                  |

**Table 10.** The Correlation of  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  with  $\Delta H_{\text{trn}}(T_m)$  for Alkanes and 1-Fluoroalkanes

| Run 3               | Slope [T (K)] | Intercept | $\Delta H_{\text{trn}}(424 \text{ K})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (lit)] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (calcd.)] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (lit)] |
|---------------------|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Heptane             | -2916.7       | 8.085     | 24.2                                                              | 36.6                                                                   | 36.5 ± 0.4                                                                |                                                                        |
| 1-Fluoroheptane     | -3471.3       | 8.727     | 28.9                                                              |                                                                        | 42.7 ± 0.4                                                                | 41.1 ± 0.3                                                             |
| Decane              | -4213.9       | 9.619     | 35.0                                                              | 51.4                                                                   | 51.4 ± 0.4                                                                |                                                                        |
| Dodecane            | -5078.0       | 10.678    | 42.2                                                              | 61.5                                                                   | 61.5 ± 0.5                                                                |                                                                        |
| 1-Fluorododecane    | -5605.0       | 11.267    | 46.6                                                              |                                                                        | 67.7 ± 0.5                                                                | 66.9 ± 3.3                                                             |
| Tetradecane         | -5942.7       | 11.745    | 49.4                                                              | 71.7                                                                   | 71.7 ± 0.5                                                                |                                                                        |
| 1-Fluorotetradecane | -6459.3       | 12.312    | 53.7                                                              |                                                                        | 77.7 ± 0.5                                                                | 76.9 ± 4.7                                                             |

Run 1 (data from Table 2):

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1} = (1.39 \pm 0.01) \Delta_{\text{trn}}H_m(424 \text{ K}) + (2.67 \pm 0.32) r^2 = 0.9999.$$

Run 2 (Data not included)

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1} = (1.39 \pm 0.01) \Delta_{\text{trn}}H_m(424 \text{ K}) + (2.68 \pm 0.27) r^2 = 0.9999.$$

As noted in the last two rows of Table 10 and illustrated in Figure 4, the 1-fluoroalkanes are reproduced by the *n*-alkanes, generally within their experimental uncertainty. The success in using these standards in reproducing the vaporization enthalpies of the 1-fluoroalkanes prompted evaluation of the vaporization enthalpy of the flurbiprofens using carboxylic acids and the few fluorocarboxylic acids whose vaporization enthalpies could be evaluated from existing data.

Sublimation enthalpies of the monofluorinated benzoic acids are available and together with their fusion enthalpies, the vaporization enthalpies could

be calculated as indicated above. As their vaporization enthalpies and retention times are very similar, only two of the three were used as standards. This included using the vaporization enthalpies of both the 2- and 4-fluorobenzoic acid along with a variety of other structurally related carboxylic acids. The value recently reported for (S)-ibuprofen<sup>17</sup> was also included, along with the flurbiprofens. The retention times and the resulting correlations for (R,S)-flurbiprofen are summarized in Tables 3 and 11 and in Figure 6.

The same standards were also used in the evaluation of the vaporization enthalpy of the R isomer. The retention times are listed in Table 4 and the results

**Table 11.** The Correlation of  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  with  $\Delta H_{\text{trn}}(T_m)$  for Carboxylic Acids and (R,S)-Flurbiprofen

| Run 3                          | Slope [T (K)] | Intercept | $\Delta H_{\text{trn}}(469 \text{ K})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (lit)] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (calcd.)] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (Table 9)] |
|--------------------------------|---------------|-----------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 4-Fluorobenzoic acid           | -4789.9       | 10.867    | 39.8                                                              | 78.7                                                                   | 76.9 ± 3.8                                                                |                                                                            |
| 2-Fluorobenzoic acid           | -4946.4       | 10.98     | 41.1                                                              | 78.5                                                                   | 79.3 ± 3.8                                                                |                                                                            |
| 4-Methoxybenzoic acid          | -5733.8       | 11.665    | 47.7                                                              | 90.7                                                                   | 91.7 ± 4.0                                                                |                                                                            |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | -6057.6       | 12.067    | 50.4                                                              | 95.2                                                                   | 96.7 ± 4.0                                                                |                                                                            |
| (S)-Ibuprofen                  | -6612.2       | 12.768    | 55.0                                                              | 106                                                                    | 105.4 ± 4.3                                                               |                                                                            |
| Hexylbenzoic acid              | -7133         | 13.324    | 59.3                                                              | 114.7                                                                  | 113.5 ± 4.5                                                               |                                                                            |
| Octylbenzoic acid              | -7953.1       | 14.29     | 66.1                                                              | 126.1                                                                  | 126.4 ± 4.8                                                               |                                                                            |
| (R,S)-Flurbiprofen             | -8034.7       | 14.269    | 66.8                                                              |                                                                        | 127.6 ± 4.9                                                               | 88.4 ± 1.9                                                                 |

Run 3 (Data from Table 3).

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1} = (1.88 \pm 0.057) \Delta_{\text{trn}}H_m(469 \text{ K}) + (1.95 \pm 3.0) r^2 = 0.9954.$$

Run 4 (Data not included).

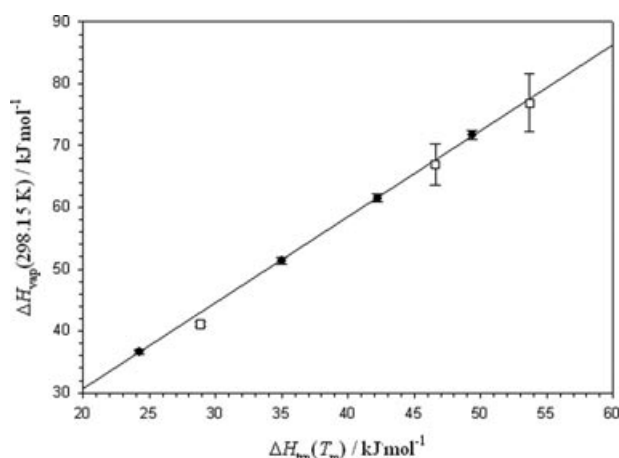
$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1} = (1.85 \pm 0.068) \Delta_{\text{trn}}H_m(469 \text{ K}) + (2.65 \pm 3.6) r^2 = 0.9933.$$

**Table 12.** The Correlation of  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  with  $\Delta H_{\text{trn}}(T_m)$  for Various Carboxylic Acids and (R)-Flurbiprofen

| Run 3                          | Slope (K) | Intercept | $\Delta H_{\text{trn}}(469 \text{ K})$<br>(kJ mol <sup>-1</sup> ) | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (lit)] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (calcd.)] | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$<br>[kJ mol <sup>-1</sup> (Table 9)] |
|--------------------------------|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 4-Fluorobenzoic acid           | -4655.8   | 10.54     | 38.7                                                              | 78.7                                                                   | 76.9 ± 3.6                                                                |                                                                            |
| 2-Fluorobenzoic acid           | -4809     | 10.658    | 40                                                                | 78.5                                                                   | 79.1 ± 3.7                                                                |                                                                            |
| 4-Methoxybenzoic acid          | -5692.2   | 11.571    | 47.3                                                              | 90.7                                                                   | 92.3 ± 3.9                                                                |                                                                            |
| 4- <i>t</i> -Butylbenzoic acid | -5970.8   | 11.889    | 49.6                                                              | 95.2                                                                   | 96.4 ± 4.0                                                                |                                                                            |
| (S)-Ibuprofen                  | -6569     | 12.682    | 54.6                                                              | 106                                                                    | 105.3 ± 4.2                                                               |                                                                            |
| Hexylbenzoic acid              | -7126.2   | 13.319    | 59.2                                                              | 114.7                                                                  | 113.6 ± 4.4                                                               |                                                                            |
| Biphenyl-4-carboxylic acid     | -7398.5   | 13.35     | 61.5                                                              |                                                                        | 117.6 ± 4.5                                                               | 107.5 ± 5.5                                                                |
| Octylbenzoic acid              | -7983.1   | 14.362    | 66.4                                                              | 126.1                                                                  | 126.3 ± 4.7                                                               |                                                                            |
| (R)-Flurbiprofen               | -8058.3   | 14.329    | 67                                                                |                                                                        | 127.4 ± 4.7                                                               |                                                                            |

Run 5 (Data from Table 4).

$$\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})/\text{kJ mol}^{-1} = (1.79 \pm 0.056) \Delta_{\text{trn}}H_m(469 \text{ K}) + (7.64 \pm 2.9) r^2 = 0.9951.$$



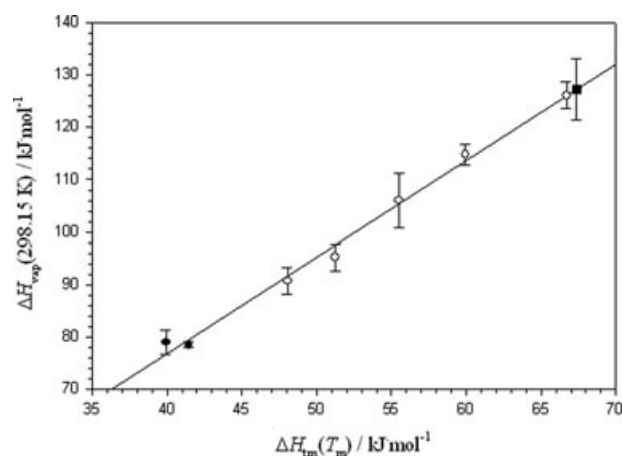
**Figure 5.** A plot of vaporization enthalpy at  $T = 298.15$  K against the enthalpy of transfer measured at a mean temperature of  $T = 424$  K, illustrating the correlation between  $n$ -alkanes and their 1-fluoro derivatives. Values of  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  for the 1-fluoroalkanes (□) were not used in generating the line calculated by linear regression. Uncertainties are literature values.

are summarized in Table 12. As indicated in Table 12, biphenyl-4-carboxylic acid was also included in this mixture but its vaporization enthalpy was not used in the correlation for the reasons cited above. The resulting vaporization enthalpy obtained by the correlation for this material is basically within the uncertainties estimated.

The vaporization enthalpies of the chiral and racemic forms of a substance are expected to differ but be very similar in magnitude. Examination of the results of Tables 11 and 12 confirm this expectation. Small differences in vaporization enthalpy between enantiomer and racemate have also been observed in other chiral systems as well.<sup>14,29</sup> Additionally, to determine whether (R,S)- and (R)-flurbiprofen have different retention times, a mixture of the two forms were injected simultaneously at both the lower and upper temperature used in the gas chromatographic analysis. Only a single peak was observed at both temperatures.

## DISCUSSION

The results of this work for both flurbiprofens and biphenyl-4-carboxylic acid are summarized in



**Figure 6.** The correlation obtained between  $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})$  and  $\Delta H_{\text{tm}}(469 \text{ K})$  using both mono-fluorinated (●) and non-fluorinated carboxylic acids (○) as standards. The vaporization enthalpy for (R,S)-flurbiprofen (■) from the correlation and its uncertainty is also included. The other uncertainties are literature values. The line represents the results of a linear regression analysis of the standards.

Table 13. Included in this table is the fusion enthalpy of (R,S)-flurbiprofen, the total solid–solid and solid–liquid phase transitions from  $T = 298.15$  K to  $T_{\text{fus}}$  for the (R)-enantiomer, the fusion enthalpy measured for biphenyl-4-carboxylic acid, all adjusted to  $T = 298.15$  K, their vaporization enthalpies at  $T = 298.15$  K, and the resulting sublimation enthalpies calculated using Eq. 1. As indicated in Table 13, the sublimation enthalpy calculated for (R,S)-flurbiprofen of  $155.6 \pm 5.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  varies substantially from the literature value of  $110.2 \pm 0.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ . We have no explanation for the discrepancy observed. The sublimation enthalpy of (R)-flurbiprofen is evaluated as  $145.1 \pm 5.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Despite the fact that the sublimation enthalpies of the chiral and racemic forms are within their uncertainties, the difference in fusion enthalpy,  $4.9 \pm 0.4 \text{ kJ mol}^{-1}$ , is probably the best indicator of the difference in sublimation enthalpy between the two forms. Finally, according to the results obtained by correlation gas chromatography and DSC, the sublimation enthalpy at  $T = 298.15$  K of biphenyl-4-carboxylic acid is predicted to be approximately  $10 \text{ kJ mol}^{-1}$  larger than the value measured by Calvet drop calorimetry. However, when the

**Table 13.** Vaporization and Sublimation Enthalpies of Flurbiprofen and Comparison with the Literature<sup>a</sup>

|                            | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K}) (\text{kJ mol}^{-1})$ | $\Delta H_{\text{vap}}(298 \text{ K})_{\text{avg}}$ | $\Delta H_{\text{fus}}(298 \text{ K}) (\text{kJ mol}^{-1})$ | $\Delta H_{\text{sub}}(298 \text{ K}) (\text{kJ mol}^{-1})$ |                 |                 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|                            |                                                             |                                                     |                                                             | This work                                                   | Lit             | Lit             |
| (R,S)-Flurbiprofen         | $127.6 \pm 4.9 / 127.3 \pm 5.8$                             | $127.5 \pm 5.5$                                     | $21.8 \pm 1.8$                                              | $149.3 \pm 5.8$                                             | $110.2 \pm 0.5$ | 6               |
| (R)-Flurbiprofen           |                                                             | $127.4 \pm 4.7$                                     | $17.7 \pm 1.7^a$                                            | $145.1 \pm 5.8$                                             |                 | TW <sup>b</sup> |
| Biphenyl-4-carboxylic acid | $117.6 \pm 4.5$                                             | $117.6 \pm 4.5$                                     | $20.0 \pm 3.6$                                              | $137.6 \pm 5.8$                                             | $127.5 \pm 4.1$ | 10              |

<sup>a</sup>Also includes the enthalpies associated with the two solid–solid phase transitions observed.

<sup>b</sup>This work.

uncertainties associated with both measurements are taken into consideration, the two numbers are indistinguishable.

## ACKNOWLEDGMENTS

Patamaporn Umnahanant would like to thank the Thailand Research Fund MRG5480209, the office of Higher Education Commission, Thailand, and Kasetsart University Research and Development Institute for financial support.

## REFERENCES

1. NIH. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0000867/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0000867/). Last reviewed September 1, 2010.
2. Green RC, Gandy SE. 2010. In a large clinical trial, gamma-secretase inhibitor tarenflurbil is found ineffective for mild Alzheimer disease. *Neurology Today* 10:16–17.
3. Nguewa P, Calvo A. 2010. Use of transgenic mice as models for prostate cancer chemoprevention. *Curr Mol Med* 10:705–718.
4. Jin H, Wang Z, Liu L, Gao L, Sun L, Li X, Zhao H, Pan Y, Shi H, Liu N, Hong L, Liang J, Wu Q, Yang Z, Wu K, Fan D. 2010. R-flurbiprofen reverses multidrug resistance, proliferation and metastasis in gastric cancer cells by p75<sup>NTR</sup> induction. *Mol Pharm* 7:156–168.
5. Perlovitch GL, Kurkov SV, Bauer-Brandl AB. 2003. Thermodynamics of solutions II. Flurbiprofen and diflunisal as models for studying solvation of drug substances. *Eur J Pharm Sci* 19:424–432.
6. Kurkov SV, Perlovitch GL. 2008. Thermodynamic studies of fenbuphen, diflunisal, and flurbiprofen: Sublimation, solution and solvation of biphenyl substituted drugs. *Int J Pharm* 357:100–107.
7. Henck JO, Kuhnert-Brandstatter MK. 1998. Demonstration of the terms enantiotropy and monotropy in polymorphism research exemplified by flurbiprofen. *J Pharm Sci* 88:103–108.
8. Acree WE Jr., Chickos JS. 2010. Phase transition enthalpy measurements of organic and organometallic compounds. Sublimation, vaporization and fusion enthalpies from 1880 to 2010. *J Phys Chem Ref Data* 39:1–942.
9. Chickos JS, Acree WE Jr., Liebman JF. 1998. Estimating phase change enthalpies and entropies. In *Computational thermochemistry*; Irikura KK, Frurip DJ, eds. Washington, District of Columbia:ACS.
10. Matos MAR, Miranda MS, Martins DVSS, Pinto NAB, Morais VMF, Liebman JF. 2004. Thermochemistry of biphenylcarboxylic and dicarboxylic acids. A combined experimental and theoretical study. *Org Biomol Chem* 2:1353–1358.
11. Roux MV, Temprado M, Chickos JS. 2005. Vaporization, fusion and sublimation enthalpies of the dicarboxylic acids from C<sub>4</sub> to C<sub>14</sub> and C<sub>16</sub>. *J Chem Thermodyn* 37:941–953.
12. Chickos JS, Zhao H, Nichols G. 2004. The vaporization enthalpies and vapor pressures of a series of fatty acid methyl esters from C<sub>21</sub> to C<sub>23</sub>, C<sub>25</sub> to C<sub>29</sub> by correlation -gas chromatography. *Thermochim Acta* 424:111–121.
13. Nichols G, Orf J, Reiter SM, Chickos J, Gokel GW. 2000. The vaporization enthalpies of some crown and polyethers by correlation gas chromatography. *Thermochim Acta* 346:15–28.
14. Chickos J, Lipkind D. 2010. An examination of factors influencing the thermodynamics of correlation-gas chromatography as applied to large molecules and chiral separations. *J Chem Eng Data* 55:698–707.
15. Chickos JS, Hanshaw W. 2004. Vapor pressures and vaporization enthalpies of the n-alkanes from C<sub>21</sub>-C<sub>30</sub> at T = 298.15 by correlation-gas chromatography. *J Chem Eng Data* 49:77–85.
16. Chickos JS, Hosseini S, Hesse DG. 1995. Determination of vaporization enthalpies of simple organic molecules by correlations of changes in gas chromatographic net retention times. *Thermochim Acta* 249:41–62.
17. Maxwell R, Chickos J. 2012. An examination of the thermodynamics of fusion, vaporization, and sublimation of ibuprofen and naproxen by correlation gas chromatography. *J Pharm Sci* 101:805–814.
18. Chickos JS. 1998. A protocol for correcting experimental fusion enthalpies to 298.16 K and its application in indirect measurements of sublimation enthalpy at 298.15 K. *Thermochim Acta* 313:19–26.
19. Cox JD, Gundry HA, Harrop D, Head AJ. 1969. Thermodynamic properties of fluorine compounds 9. Enthalpies of formation of some compounds containing the pentafluorophenyl group. *J Chem Thermodyn* 1:77–87.
20. Monte MJS, Hillesheim DM. 2000. Thermodynamic study on the sublimation of the three iodobenzoic acids and of 2-fluoro- and 3-fluorobenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 32:1727–1735.
21. Fonseca JMS, Santos LMBF, Monte MJS. 2010. Thermodynamic study of 4-n-alkoxybenzoic acids. *J Chem Eng Data* 55:2238–2245.
22. Colomina M, Jimenez P, Perez-Ossorio R, Turrión C. 1979. Thermochemical properties of benzoic acid derivatives. VIII. Enthalpies of combustion and formation of o-, m-, and p-t-butylbenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 11:1179–1184.
23. Monte MJS, Almeida ARR, Ribeiro da Silva MAV. 2004. Thermodynamic study of the sublimation of eight 4-n-alkylbenzoic acids. *J Chem Thermodyn* 36:385–392.
24. Kang SK, Samulski ET. 2000. Liquid crystals comprising hydrogen-bonded organic acids I. Mixtures of non-mesogenic acids. *Liquid Crystals* 27:371–376.
25. Li JCM, Rossini FD. 1961. Vapor pressure and boiling points of the 1-fluoroalkanes, 1-chloroalkanes, 1-bromoalkanes, and 1-iodoalkanes, C<sub>1</sub> to C<sub>20</sub>. *J Chem Eng Data* 6:269–270.
26. Ruzicka K, Majer V. 1994. Simultaneous treatment of vapor pressures and related thermal data between the triple point and normal boiling temperatures for n-alkanes C<sub>5</sub>-C<sub>20</sub>. *J Phys Chem Ref Data* 23:1–39.
27. Chickos JS. 1987. Heats of Sublimation. In *Molecular structure and energetics, Physical measurements*; Liebman JF, Greenberg A, eds. Vol. 2. New York:VCH Publishers, Inc.