

И.А.Пустолайкина

Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРЕДСКАЗАНИЮ ПОКАЗАТЕЛЯ КИСЛОТНОСТИ ОН-КИСЛОТ

DFT/B3LYP тығыздық функционалы әдісімен 6–31G базисінде CPCM поляризацияланатын континуумның макроскопиялық үлгісінің шеңберіндегі еріткіш әсерін ескере отырып, ОН-қышқылдар қатары үшін қышқылдық көрсеткішінің үлгілі болжамы жасалған. pK_a шамасының мәндерін болжау үшін «стандартты» квантты-химиялық жақындаудың тиімділігі бағаланған.

With density functional method DFT/B3LYP in the 6–31G basis, taking into account solvent effects by means of macroscopic polarisable continuum model CPCM a model prediction of a parameter of acidity for several OH-acids was carried out. Efficiency of the «standard» quantum-chemical approach of a prediction of the values of pK_a is estimated.

Проблема предсказания показателя кислотности pK_a на сегодняшний день считается одной из актуальных задач теоретической химии. Знание величины pK_a позволяет *a priori* оценить кислотно-основные свойства рассматриваемого соединения, что является практически значимым, например, при поиске новых лекарственных веществ и предварительной оценке их биологической активности на основании сведений о строении. Возможность прогноза значения величины pK_a существенна для фармакохимии, которая при разработке новых лекарств требует рассмотрения физико-химических свойств огромного числа соединений, включая еще не синтезированные.

Существующие методики предсказания значения величины pK_a условно можно разделить на использующие квантово-химический подход [1, 2] и не применяющие его. Ранее нами была показана возможность предсказания значения величины pK_a для гомологического ряда предельных карбоновых кислот полуэмпирическим методом AM1 в программе HyperChem с учетом сольватационной среды посредством опции Periodic Box [3]. Однако рассмотренный метод имеет ряд ограничений: для выполнения расчетов нами был подобран ряд веществ, имеющих сходное строение и химические свойства; при этом значения величины pK_a в данном ряду различались не более чем на 1-2 единицы. В этой связи представлялось интересным продолжить поиск более универсального подхода к предсказанию значения величины pK_a методами квантовой химии.

В последние годы в связи с развитием вычислительной техники и совершенствованием программных средств в области квантовой химии широкое распространение получили методы прогноза значения величины pK_a , основанные на неэмпирических квантово-химических расчетах. В основе данных методов также лежит квантово-химическое определение энергии диссоциации рассматриваемой кислоты как разницы между полной энергией молекулы кислоты и ее аниона.

Если имеется кислота НА, то ее константа диссоциации в водном растворе



определяется выражением:

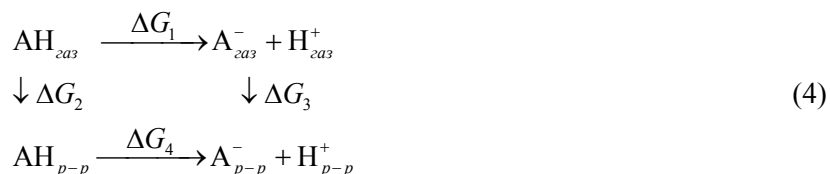
$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{AH}]}, \quad (2)$$

а величина показателя кислотности pK_a выражается как

$$pK_a = -\lg K_a. \quad (3)$$

При этом принципиально важным моментом является учет сольватации, так как процесс диссоциации кислоты происходит в растворе. Сольватация — это совокупность всех процессов, сопровождающих перенос рассматриваемой частицы из состояния, где она максимально изолирована от взаимодействий с другими частицами (идеальный газ), в раствор [4].

Общая схема диссоциации кислоты НА в растворах, учитывающая сольватацию, может быть описана с помощью термодинамического цикла:



Здесь ΔG_1 , ΔG_2 , ΔG_3 и ΔG_4 — это изменения энергии Гиббса в соответствующем физико-химическом процессе. Индекс (газ) означает «в газовой фазе», (p-p) — «в водном растворе».

Изменение энергии Гиббса в процессе диссоциации кислоты НА в газовой фазе ΔG_1 может быть определено как

$$\Delta G_1 = \Delta H - T\Delta S = E_{\text{A}^-(\text{газ})} + 5/2RT - E_{\text{AH}(\text{газ})} - T\Delta S. \quad (5)$$

В целях рассматриваемой задачи предполагается, что энтропийный член должен мало отличаться для различных соединений, поэтому им можно пренебречь [5].

В результате квантово-химических расчетов с учетом сольватации в той или иной макроскопической модели возможно определить следующие величины:

- $E_{\text{A}^-(\text{газ})} + \Delta G_3$ — в результате расчета полной энергии аниона A^- ;
- $E_{\text{AH}(\text{газ})} + \Delta G_2$ — в результате расчета полной энергии недиссоциированной формы кислоты АН;
- их разность: $\Delta E = E_{\text{A}^-(\text{газ})} + \Delta G_3 - (E_{\text{AH}(\text{газ})} + \Delta G_2)$.

Поскольку

$$\Delta G = -RT \ln K, \quad (6)$$

то

$$\ln K = -\frac{\Delta G}{RT}, \quad (7)$$

откуда

$$\text{p}K_a = \frac{1}{2,3RT} \Delta G_4. \quad (8)$$

С учетом (8) получаем выражение для расчетного значения величины $\text{p}K_a$:

$$(\text{p}K_a)_{\text{расчет}} = \frac{1}{2,3RT} \left(\Delta E - \frac{5}{2} RT - 260,5 \text{ ккал/моль} \right). \quad (9)$$

Здесь 260,5 ккал/моль — это энергия сольватации протона в водной среде при комнатной температуре [6].

При температуре +25 °С, перейдя к атомным единицам (а.у.), получаем:

$$(\text{p}K_a)_{\text{расчет}} = (\Delta E - 0,415133229 - \frac{5}{2} \cdot 0,000943203) / (2,3 \cdot 0,000943203). \quad (10)$$

Однако при этом обычно точного количественного соответствия между расчетными и экспериментальными значениями величины $\text{p}K_a$ не наблюдается. Для предсказания значения величины $\text{p}K_a$ далее используется предположение о линейной зависимости:

$$(\text{p}K_a)_{\text{эксп.}} = a(\text{p}K_a)_{\text{расчет}} + b. \quad (11)$$

Для проверки эффективности и выяснения особенностей описанной методики предсказания значения величины $\text{p}K_a$ нами была проведена серия расчетов для ряда ОН-кислот, диапазон значений величины $\text{p}K_a$ которых представлен достаточно широко (от –10 до 16). Так как искомая разностная величина ΔE на несколько порядков меньше каждой из рассчитываемых энергий по отдельности, и даже меньше корреляционной составляющей энергии, то расчеты необходимо производить максимально точно. В этой связи для оценки разницы ΔE в полных энергиях ОН-кислоты и ее аниона в квантово-химических расчетах нами был использован метод функционала плотности DFT с применением гибридного функционала B3LYP в базе 6–31G. Расчеты проводились с помощью программного пакета Gaussian-2003 [7].

Влияние сольватации на процесс диссоциации учитывалось в рамках модели поляризуемого континуума CPCM (Conducting Polarizable Continuum Model), для которой характерно представление растворителя как поляризуемого континуума и помещение растворяемого вещества в полость внутри растворителя [8, 9]. Модель поляризуемого континуума, успешно развиваемая на протяжении двух

десятилетий Дж. Томази и др. [8–14, включает наряду с электростатической составляющей дисперсионный и репульсивный члены, оцениваемые по методу, предложенному в работах [15, 16] и используемому атом-атомные потенциалы [17], а также энергию кавитации, вычисляемую по схеме Пьеротти [18]. Полость в классической модели РСМ определяется как совокупность перекрывающихся сфер, размер которых пропорционален ван-дер-ваальсовым радиусам соответствующих атомов [7].

Так как решение задачи полной оптимизации геометрии расчетной структуры методом DFT с применением гибридного функционала B3LYP в базисе 6–31G само по себе требует больших временных затрат, то с целью сокращения трудозатрат без потери точности расчета нами была применена следующая методика расчета: первоначально проводилась оптимизация геометрии расчетной структуры методом DFT/B3LYP в базисе 6–31G, без учета растворителя; затем для оптимизированной геометрии выполнялся расчет энергии методом DFT/B3LYP в базисе 6–31G с учетом влияния растворителя (воды) в рамках макроскопической модели поляризуемого континуума CPCM.

В качестве модельных объектов для выполнения расчета были отобраны 10 OH-кислот различной химической природы, экспериментальные значения величины pK_a которых охватывают достаточно широкий спектр значений (от –10 до 16). Результаты расчетов разницы ΔE в полных энергиях кислоты и ее аниона для ряда OH-кислот представлены в таблице 1. Расчетные значения величины pK_a вычислены по формуле (10). Экспериментальные значения величин pK_a взяты из справочника [19].

Т а б л и ц а 1

Полные энергии молекул кислот и соответствующих им анионов, разницы в их энергиях (ΔE), экспериментальные и расчетные значения величины pK_a

№ п/п	Название кислоты	Формула	$-E_{\text{полн.}}$, а.у.		ΔE , а.у.	$(pK_a)_{\text{расч.}}$	$(pK_a)_{\text{экс.}}$
			молекула	анион			
1	Хлорная кислота	HClO_4	761,0419184	760,6228726	0,419046	0,72	-10
2	Серная кислота (K_1)	H_2SO_4	699,9512843	699,5145030	0,436781	8,89	-3
3	Азотная кислота	HNO_3	280,7818072	280,3427701	0,439037	9,93	-1,64
4	Серная кислота (K_2)	H_2SO_4	699,5145030	699,0537620	0,460741	19,94	1,94
5	Муравьиная кислота	HCOOH	189,7013037	189,2314694	0,469834	24,13	3,75
6	Уксусная кислота	CH_3COOH	229,0217099	228,5422575	0,479452	28,56	4,76
7	Хлорноватистая кислота	HClO	535,9188474	535,4369597	0,481888	29,68	7,53
8	Фенол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	307,4044107	306,9078302	0,49658	36,46	10
9	Пероксид водорода	H_2O_2	151,5113499	150,9991165	0,512233	43,67	11,7
10	Метанол	CH_3OH	115,6904061	115,1531276	0,537278	55,22	16

На рисунке представлен график зависимости между расчетными и экспериментальными значениями величины pK_a для рассматриваемого ряда OH-кислот. Как видно из представленных в таблице 1 данных, точного количественного соответствия между экспериментальными и расчетными значениями величин показателя кислотности не наблюдается. В то же время на рисунке четко прослеживается линейная зависимость между теоретическими и экспериментальными значениями величины pK_a в широком диапазоне значений: от хлорной кислоты до метанола. При этом коэффициент корреляции Пирсона весьма велик ($r = 0,98$), что говорит о наличии значительной корреляции между двумя рассматриваемыми величинами.

Линейная аппроксимация, выполненная по методу наименьших квадратов, позволила получить уравнение прямой зависимости между экспериментальными и расчетными значениями показателя кислотности следующего вида:

$$(pK_a)_{\text{экс.}}^* = 0,452 * (pK_a)_{\text{расчет}} - 7,528. \quad (12)$$

В уравнении (12) обращает на себя внимание малое значение наклона: 0,452. Это говорит о наличии в рассматриваемой методике предсказания показателя кислотности систематической ошибки, закономерно искажающей расчетную картину вдоль всего ряда исследуемых соединений. Представлялось интересным выполнить расчет значения величины pK_a по уравнению (12) для указанного ряда OH-кислот с целью оценки эффективности рассматриваемой методике предсказания показателя кислотности. Полученные в результате этого расчета предсказанные значения показателя кислотности,

а также справочные значения величины pK_a для рассматриваемого ряда ОН-кислот представлены в таблице 2.

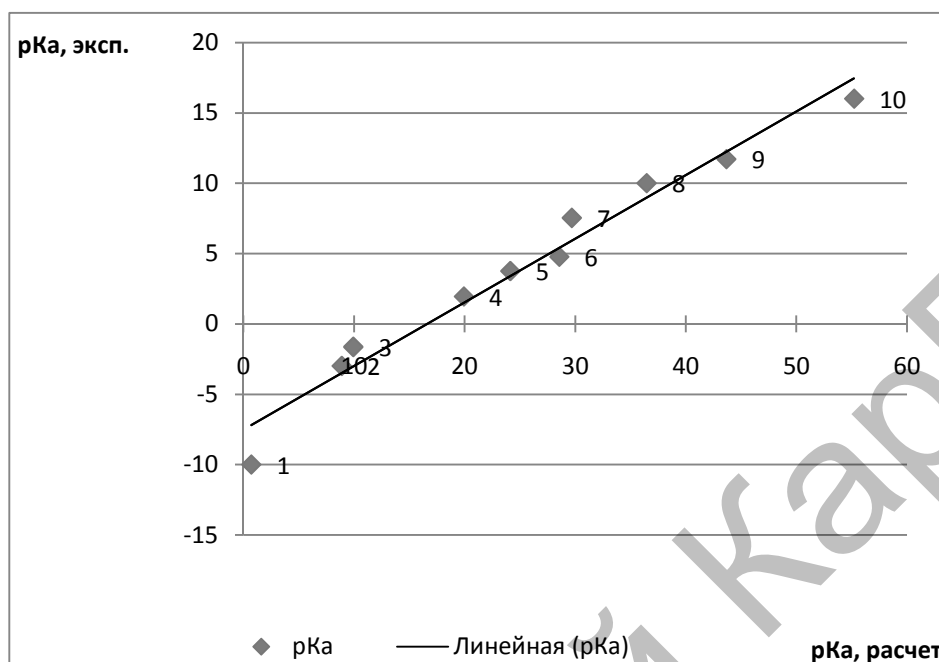


Рис. График зависимости между расчетными и экспериментальными значениями величины pK_a для рассматриваемого ряда ОН-кислот. Расчетные точки pK_a : 1 — хлорная кислота; 2 — серная кислота (K_1); 3 — азотная кислота; 4 — серная кислота (K_2); 5 — муравьиная кислота; 6 — уксусная кислота; 7 — хлорноватистая кислота; 8 — фенол; 9 — пероксид водорода; 10 — метанол; сплошная линия — аппроксимация линейной функцией: $(pK_a)_{\text{экс.}} = 0,452 * (pK_a)_{\text{расчет}} - 7,528$

Т а б л и ц а 2

Предсказанные и справочные значения показателя кислотности для ряда ОН-кислот

№ п/п	Название кислоты	Формула	pK_a		Погрешность	
			Справочное значение	Предсказанное значение	Абсолютная	Относительная, %
1	Хлорная кислота	HClO_4	-10	-7,20409	2,795911	27,9591
2	Серная кислота (K_1)	H_2SO_4	-3	-3,5088	0,5088	16,95989
3	Азотная кислота	HNO_3	-1,64	-3,03879	1,39879	85,29219
4	Серная кислота (K_2)	H_2SO_4	1,94	1,483329	0,45667	23,5397
5	Муравьиная кислота	HCOOH	3,75	3,377962	0,37204	9,92101
6	Уксусная кислота	CH_3COOH	4,76	5,381971	0,621971	13,06662
7	Хлорноватистая кислота	HClO	7,53	5,88938	1,64062	21,7878
8	Фенол	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	10	8,950694	1,04931	10,4931
9	Пероксид водорода	H_2O_2	11,7	12,21208	0,512078	4,376734
10	Метанол	CH_3OH	16	17,43035	1,430351	8,939694
	Среднее значение				1,078653	22,23358

Как видно из представленных в таблице 2 данных, несмотря на то, что в отношении отдельных соединений достигается удовлетворительная точность предсказания значения показателя кислотности (абсолютная погрешность $\sim 0,5$), в целом ряде случаев рассматриваемая методика дает значительную ошибку (абсолютная погрешность 1,0 и более). Это свидетельствует о том, что в данной модели не учитываются какие-то важные физико-химические механизмы, которые вносят в расчеты систематическую ошибку. Так как рассматриваемый подход основан на квантово-химической оценке энергии диссоциации кислоты, то принципиально важным моментом является учет процесса сольватации в расчетах. По-видимому, макроскопический учет влияния растворителя с помощью стандартных мо-

делей, поддерживаемых используемым пакетом квантово-химических программ, является достаточно грубым приближением, не учитывающим образование водородных связей молекул растворителя (воды) с кислотой и ее анионом.

Таким образом, в результате проведенного исследования нами была оценена эффективность «стандартного» квантово-химического подхода к предсказанию показателя кислотности, основанного на неэмпирических расчетах с учетом влияния растворителя с помощью макроскопических моделей как удовлетворительная. В большинстве случаев данная методика дает значительную ошибку. Одним из возможных источников данной ошибки нами предполагается отсутствие в рассматриваемой методике учета образования индивидуальных водородных связей молекул воды с кислотой и ее анионом.

Список литературы

1. *Brittain H. G., Pranker R.J.* Profiles of Drug Substances // Excipients And Related Methodology. — Academic Press, 2007. — Vol. 33. — 726 p.
2. *Citra M.J.* Chemosphere. — 1999. — Vol. 38. — P. 191–206.
3. *Пустолайкина И.А.* Исследование возможности предсказания значения величины рKa методами квантовой химии // Вестн. КарГУ. Сер. Химия. — 2009. — № 3(55). — С. 4–9
4. *Ведерников А.Н.* Кислотность и основность органических соединений в растворах и газовой фазе // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — № 8. — С. 49–52.
5. *Junming Ho, Michelle L. Coote.* A universal approach for continuum solvent pKa calculations: are we there yet? // Theoretical Chemistry Accounts: Theory, Computation, and Modeling (Theoretica Chimica Acta). — 2009. — Vol. 124. — № 5–6. — P. 303–317.
6. *Белл Р.Д.* Протон в химии. — М.: Мир. — 1977.
7. *Frisch M. J., Trucks G.W. [et al].* Gaussian 03, Revision C.01. — Gaussian, Inc., Wallingford CT. — 2004.
8. *Tomasi J., Persico M.* Molecular interaction in solution: an overview of methods based on continuous distribution of the solvent // Chem. Rev. — 1994. — Vol. 94. — P. 2027–2094.
9. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* Quantum Mechanical Continuum Solvation Models // Chem. Rev. — 2005. — Vol. 105. — P. 2999–3093.
10. *Miertus S., Scrocco E., Tomasi J.* // Chem. Phys. — 1981. — Vol. 55. — № 1. — P. 117–129.
11. *Cammi R., Tomasi J.* // J. Comput. Chem. — 1995. — Vol. 16. — № 12. — P. 1449–1458.
12. *Cances E., Mennucci B.* // J. Chem. Phys. — 1998. — Vol. 109. — № 1. — P. 249–259.
13. *Cances E., Mennucci B., Tomasi J.* // Ibid. — 1998. — Vol. 109. — № 1. — P. 260–266.
14. *Tomasi J., Mennucci B., Cances E.* // J. Mol. Struct. (THEOCHEM). — 1999. — Vol. 464. — P. 211–226.
15. *Floris F., Tomasi J.* // J. Comput. Chem. — 1989. — Vol. 10. — № 5. — P. 616–627.
16. *Amovilli C., Mennucci B.* // J. Phys. Chem. B. — 1997. — Vol. 101. — P. 1051–1057.
17. *Caillet J., Claverie P.* // Acta Crystallogr. B. — 1978. — Vol. 34. — № 11. — P. 3266–3272.
18. *Pierotti R.A.* // Chem. Rev. — 1976. — Vol. 76. — № 6. — P. 717–726.
19. *Лурье Ю.Ю.* Справочник по аналитической химии. — М.: Химия, 1979. — 480 с.