



BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM

Vegyésmérnöki és Biomérnöki Kar

Szerves Kémiai és Technológiai Tanszék

Szolvatációs modellek vizsgálata pontos elméleti pK_a számításokhoz

TDK dolgozat

Készítette

Kováts Benjámín

Gyógyszervegyész-mérnök MSc hallgató

Témavezető

Dr. Nagy József

Egyetemi docens

Konzulens

Komjáti Balázs

PhD hallgató

Budapest, 2015.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani Dr. Nagy József egyetemi docensnek, hogy tudományos diákköri munkámat az ő témavezetésével végezhettem.

Köszönettel tartozom továbbá konzulensemnek Komjáti Balázs PhD hallgatónak, aki folyamatos támogatásával hozzájárult jelen dolgozat megírásához, és felbecsülhetetlen tanácsokkal segítette szakmai fejlődésemet.

Köszönet illeti a Bioorganikus kémiai kutatócsoport minden tagját, hogy tanácsaikkal, javaslataikkal segítették kutatómunkámat.

Tartalom

1.	Jelölések és idegen szavak jegyzéke	4
2.	Bevezetés.....	5
3.	A pK_a szerepe a gyógyszerfejlesztésben	6
4.	pK_a definíciója, összefüggése a szabadentalpiával	7
4.1	A pK_a definíciója	7
4.2	A pK_a összefüggése a szabadentalpiával	8
5.	SCRF oldószermodellek.....	10
5.1	PCM.....	10
5.1.1	C-PCM.....	11
5.1.2	IEF-PCM.....	11
5.1.3	IPCM és SCIPCM	11
5.2	COSMO.....	11
5.3	SMD	12
5.4	Irodalmi előzmények.....	13
6.	Saját számítások bemutatása: Deprotonálódási szabadentalpia számítása	15
6.1	Vizsgált vegyületek	16
6.2	Oldószermodellek eredményeinek áttekintése.....	16
6.2.1	Oldószermodellek vizsgálata vízre.....	17
6.2.2	Oldószermodellek vizsgálata acetonitrilre	19
6.3	A legjobbnak ítélt oldószermodellek ismertetése.....	21
6.3.1	Implicit oldószermodellek vízre	21
6.3.2	Explicit oldószermodellek vízre.....	24
6.3.3	Implicit oldószermodellek acetonitrilre.....	27
6.3.4	Explicit oldószermodellek acetonitrilre	29
7	Eredmények értékelése, következtetések.....	32
8	Felhasznált irodalom	34

1. Jelölések és idegen szavak jegyzéke

SCRf: Self-Consistent Reaction Field method: ön-konzisztens reakciómező módszer

PCM: Polarizable Continuum Model, polarizálható kontinuum modell

C-PCM: Conductor-like PCM, vezetőszerű polarizálható kontinuum modell

IEF-PCM: Integral Equation Formalism PCM, integrálegyenlet szabályozású polarizálható kontinuum modell

IPCM: Isodensity Polarizable Continuum Model, homogén sűrűségű polarizálható kontinuum modell

SCIPCM: Self-Consistent Isodensity Polarizable Continuum Model, önkonzisztens homogén sűrűségű polarizálható kontinuum modell

COSMO: COnductor-like Screening MOdel, vezető-szerű árnyékoló modell

COSMO-RS: COnductor-like Screening MOdel for Real Solvents: vezető-szerű árnyékoló modell reális oldott anyag – oldószer közötti kölcsönhatások leírásához

SMD: *Truhlar* és munkatársai által kifejlesztett oldószermodell

RMSD: Root-Mean-Square Deviation, az adott mennyiség négyzetes eltérései átlagának a gyöke

R²: reziduális szórásnégyzet

Max hiba: a legnagyobb eltérés kalibrációs egyenes alapján számolt, és kísérletileg meghatározott pK_a érték között, ami az adott számítási sorozatban előfordul

ε: IPCM és SCIPCM oldószermodellekkel végzett számítások során az adott oldószer dielektromos állandója

Isodensity érték: IPCM és SCIPCM számítások során az összelektronsűrűség által meghatározott izofelület, vagyis az azonos elektronsűrűségű pontok által határolt felület

UFF, Bondi, Pauling, UAHF, UAKS: különböző atomsugár modellek

6-311+G(d,p), 6-31+G(d,p): *John Pople* és munkatársai által kifejlesztett felhasított vegyérték (split valence) bázisok diffúz és polarizációs függvényekkel

DFT: Density Functional Theory, sűrűségfunkcionál elmélet

SCF: Self-Consistent Field, önkonzisztens energia számítás

M06-2X: hibrid-DFT funkcionál

TZ: Triple Zeta, háromszoros zéta minőségű bázis

2. Bevezetés

A savas disszociációs állandó (pK_a) a molekulák egy fontos kémiai tulajdonsága, mely meghatározhatja kémiai és biokémiai reakciók kimenetelét, a reaktivitást, és befolyásolhatja a reakciósebességet. A vegyületek pK_a értékeit különböző kísérleti módszerekkel, általában víz, DMSO, vagy acetonitril oldószerekben határozzák meg. Reakciómechanizmusok tanulmányozása, gyógyszerhatóanyagok hatásának modellezése, valamint új vegyületek szintézisének kidolgozása szempontjából elengedhetetlen, hogy a pK_a elméleti úton pontosan meghatározható legyen számítási kémiai módszerek alkalmazásával.

Ismert, hogy a deprotonálódás során bekövetkező szabadentalpia változás és egy vegyület pK_a értéke között lineáris összefüggés van. A deprotonáláshoz szükséges szabadentalpia kvantumkémiai számítási módszerekkel számítható, de értéke erősen függ az alkalmazott oldószermodell minőségétől, és annak paramétereitől. Jelenleg az irodalomban nem található olyan módszer, amivel a deprotonálódási szabadentalpia megbízhatóan számítható lenne anélkül, hogy a vegyületeket önkényesen csoportosítanánk.

Jelen tanulmányban vizsgálom, a különböző oldószermodellekkel számolt deprotonálódási szabadentalpiák és kísérletileg meghatározott pK_a értékek közötti összefüggést. Összehasonlítom ezen implicit oldószermodellekkel számolt adatokat egy explicit oldószer molekulát is tartalmazó (ezáltal specifikusabb solvatációs modellt biztosító) számításokkal. A számításokat víz és acetonitril oldószerre végeztem el. Az eredmények függvényében értékelem, hogy szükséges-e a semleges savak és a nitrogén tartalmú szerves bázisok konjugált savainak külön kezelése.

3. A pK_a szerepe a gyógyszerfejlesztésben

A gyógyszerhatóanyagokat farmakokinetikai szempontból az ADME betűszó szerint vizsgálják. Jelentése: **a**bszorpció, **d**isztribúció, **m**etabolizáció, **e**limináció. Gyakran LADME-ként említik, ahol az L betű a **l**iberációt jelöli. A pK_a érték sok szempontból nagyon jelentős szerepet tölt be az ADME során [1].

A liberáció a hatóanyag gyógyszerkészítményből történő felszabadulásának kinetikájával foglalkozik, az abszorpció a hatóanyag biomembránokon (gátakon) történő átjutásával. Ahhoz, hogy egy gyógyszer hatóanyaga eljusson a kívánt receptorig, különböző gátakon kell átjutnia. Ilyenek a vízterek közötti lipoid gátak: gasztrointesztinális gát, tüdő, hajszálerek rendszere, vér-agy gát, méhlepény, vese. Az abszorpciót különböző faktorok határozzák meg, többek között a molekula mérete, és töltése. Kis, hidrofób molekulák gyorsan átjutnak a foszfolipid kettősrétegen, a hidrofilek lassabban. A nagy mérettel rendelkező, töltött molekulák egyáltalán nem képesek áthatolni a lipoid gátakon.

A gyógyszerhatóanyagok molekulái csak semleges, elektromos töltéssel nem rendelkező állapotukban képesek felszívódni a tápcsatorna megfelelő szakaszából [1]. A gyomor erősen savas ($pH = 0.9 - 1.5$), míg a vékonybél lúgos ($pH = 8.3$) kémhatású közeget hordoz magában. Ennek következtében a savas karakterű anyagok felszívódása a gyomorban kezdődik, bázikus karakterű anyagok pedig a vékonybélből szívódnak fel leginkább [2].

Az, hogy egy adott pH -jú közegben egy vegyület hányad része van elektromosan semleges állapotban, azt a vegyület pK_a értéke szabja meg. Új gyógyszerhatóanyagok kutatása, és meglévő hatóanyagok fejlesztése szempontjából fontos, hogy a pK_a értéket ne csak kísérletileg tudjuk meghatározni, hanem elméleti úton is. A pK_a értékének elméleti úton történő becslése különösen akkor lehet előnyös, ha az adott vegyületből nagyon kevés áll rendelkezésre, drága, vagy még csak elméletben létezik. A gyógyszerfejlesztés kezdeti szakaszaiban molekulakönyvtárakat vizsgálnak, melyek sok szerkezetileg hasonló, de nem teljesen azonos molekulát tartalmaznak. Ha a vegyületek pK_a értéke pontosan számítható, akkor megbízhatóbbá tehető az *in silico* gyógyszertervezés.

Egy vegyület savasságának nem csak a liberáció és abszorpció során van jelentősége: a disztribúció során még előfordulhat, hogy a hatóanyag újabb lipoid gátakat kell legyőznie, hogy eljusson a megfelelő szövetbe, amilyen a vér-agy gát vagy a méhlepény. Fontos, hogy a hatás kifejtése után a hatóanyag bomlásterméke vízoldható legyen, és így kiürülhessen a szervezetből, így a metabolizáció, és elimináció során is jelentős szerepe van a különböző metabolitok pK_a értékének [3].

4. pK_a definíciója, összefüggése a szabadentalpiával

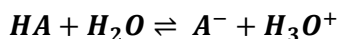
4.1 A pK_a definíciója

Arrhenius szerint sav az a vegyület, amely proton leadására képes:



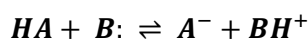
1. egyenlet

Vizes közegben a hidrogén-ion nem szabad protonként van jelen. Vízzel oxónium-iont alkot, így a reakció felírható egy sav-bázis reakcióként [4]:



2. egyenlet

A Brønsted és Lowry sav-bázis elméletek ennek általánosabb megfogalmazása. Az elmélet szerint egy sav-bázis reakcióban a sav protont ad le, a bázis protont vesz fel, így a reakció során konjugált sav és konjugált bázis keletkezik [4,5]. Lewis elmélete szerint a savak olyan anyagok, melyek elektronpár-akceptorként viselkednek, így datív kovalens kötést alakítanak ki [4,6].



3. egyenlet

A 2. egyenletben szereplő reakció egyensúlyi állandója:

$$K = \frac{\{A^-\}\{H_3O^+\}}{\{HA\}\{H_2O\}}$$

4. egyenlet

ahol az $\{A^-\}$ -ként jelölt mennyiségek aktivitásokat jelölnek.

Mivel az aktivitás a koncentráció és az aktivitási koefficiens szorzata, az egyenlet felírható a következő formában:

$$K = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA][H_2O]} \times \frac{\gamma_{A^-} \gamma_{H_3O^+}}{\gamma_{HA} \gamma_{H_2O}} = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA][H_2O]} \times \Gamma$$

5. egyenlet

Ahol az $[A^-]$ -ként jelölt mennyiségek koncentrációkat jelölnek. A γ -val jelölt mennyiségek aktivitások, Γ pedig a megfelelő aktivitások szorzatának a hányadosa.

Az aktivitásokkal való számolás kiküszöbölésének céljából a disszociációs állandók meghatározásánál olyan körülményeket biztosítanak, hogy Γ értéke állandó legyen, így a méréseket általában nagy ionerősségű közegekben végzik. Tovább egyszerűsödik a helyzet, ha feltételezzük, hogy a víz (vagy egyéb oldószer) mennyisége a folyamat során állandó. Az egyszerűsítések végrehajtása után az oxónium-ion koncentrációja helyére a $[\mathbf{H}^+]$ kifejezést bevezetve:

$$K_a = \frac{[\mathbf{H}^+][\mathbf{A}^-]}{[\mathbf{HA}]}$$

6. egyenlet

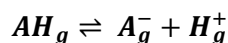
Így a pK_a definíciója:

$$pK_a = -\lg K_a = -\lg \left(\frac{[\mathbf{H}^+][\mathbf{A}^-]}{[\mathbf{HA}]} \right)$$

7. egyenlet

4.2 A pK_a összefüggése a szabadentalpiával

A hagyományos definíció szerint *Brønsted*-sav bármilyen vegyület, ami protont tud leadni. A folyamat gáz fázisban az alábbi módon írható fel. [7]:



8. egyenlet

ahol a folyamat egyensúlyi állandója: K_a . Egy vegyület pK_a értéke egyenesen arányos a gázfázisban lejátszódó deprotonálódási reakció standard szabadentalpia változásával:

$$\Delta G_g^0 = -RT \ln K_a^g = 2.303 RT pK_a^g$$

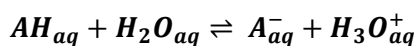
9. egyenlet

ahol a „g” index a gázfázist jelöli. Természetes alapú logaritmusról áttérve 10-es alapú logaritmusra, elvégezve a $-\lg(K_a^g) = pK_a^g$ behelyettesítést, majd az egyenletet átrendezve a következő kifejezéshez jutunk [1,8]:

$$pK_a^g = \frac{\Delta G_g^0}{RT \ln(10)} = \frac{\Delta G_g^0}{2.303RT}$$

10. egyenlet

Vizes oldatban az egyensúly a következő egyenlet szerint alakul:



11. egyenlet

Ahol a folyamat egyensúlyi állandója:

$$K' = \frac{[A_{\text{aq}}^-] \cdot [\text{H}_3\text{O}_{\text{aq}}^+]}{[\text{AH}_{\text{aq}}] \cdot [\text{H}_2\text{O}_{\text{aq}}]}$$

12. egyenlet

Ebben a modellben a H_3O^+ ion a H^+ ion egy vízmolekulával történő solvatációjából következik ($[\text{H}_3\text{O}_{\text{aq}}^+] = [\text{H}_{\text{aq}}^+]$), így K és K' között a kapcsolat:

$$K' = \frac{K}{[\text{H}_2\text{O}_{\text{aq}}]}$$

13. egyenlet

A fenti összefüggések következtében a szabadentalpia változás és $\text{p}K_{\text{a}}$ közötti összefüggés vizes oldatban:

$$\Delta G_{\text{aq}}^0 = -2.303 RT \lg\left(\frac{K}{[\text{H}_2\text{O}_{\text{aq}}]}\right)$$

14. egyenlet

Ha figyelembe vesszük, hogy az egyetemes gázállandó értéke $R = 1.98 \frac{\text{kcal}}{\text{mol K}}$, akkor szobahőmérsékleten ($T = 298.15 \text{ K}$) a standard deprotonálási szabadentalpia vizes oldatban [7]:

$$\Delta G_{\text{aq}}^0 \left(\frac{\text{kcal}}{\text{mol}}\right) = 1.36 \text{ p}K_{\text{a}} + 2.36$$

15. egyenlet

A folyamat nem csak vízben, hanem bármilyen egyéb oldószerben is hasonlóképpen felírható. Az oldatbeli ΔG^0 deprotonálási szabadentalpia számításával így meghatározható a vegyületek $\text{p}K_{\text{a}}$ értéke kizárólag elméleti alapon. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a jelenleg használt kvantumkémiai számítási módszerekkel ΔG^0 értéke nem számítható kellő pontossággal, így a $\text{p}K_{\text{a}}$ becslés sem lesz pontos.

Erre a problémára megoldás lehet, ha megfelelő kvantumkémiai számítási módszerrel kiszámítjuk számos vegyület deprotonálási szabadentalpiáját, majd az így kapott ΔG^0 értékeket ábrázoljuk a vizsgált oldószerben mért $\text{p}K_{\text{a}}$ értékük függvényében, és az így nyert pontokra kalibrációs egyenest illesztünk. A $\text{p}K_{\text{a}}$ és ΔG^0 között fennálló lineáris összefüggés következtében a meghatározott módszerrel számolt deprotonálási szabadentalpiát a kalibrációs egyenesbe behelyettesítve kiszámítható az adott vegyület $\text{p}K_{\text{a}}$ értéke. A kalibrációs egyenes alapján történő $\text{p}K_{\text{a}}$ meghatározásnak előnye, hogy olyan hibákat is ki lehet vele küszöbölni, amelyek a tisztán elméleti számítás nem tud figyelembe venni.

5. SCRF oldószermodellek

Oldatban lejátszódó kémiai folyamatok elméleti szimulációja nem könnyű feladat. Alapvetően kétfajta megközelítést használnak: implicit és explicit oldószermodelleket. Az implicit oldószermodellek az oldott molekulát egy üregbe helyezik, melyet egy kontinuum vesz körül. Az explicit oldószermodellek oldószer molekulákkal veszik körbe az oldott anyagot, és így szimulálják a solvatációt. Általánosságban elmondható, hogy az előbbi megközelítésnek sokkal kisebb a számítási ideje, mint az utóbbi módszernek. A két módszernek több fajta ötvözetét használják, például az oldott anyag egy molekulányi explicit oldószerrel alkotott egységét helyezik bele az üregbe, amit körbevesz egy kontinuum.

Ha sok explicit oldószer molekulával vesszük körbe az oldott anyagot, a rendszer szabadsági fokának nagy száma miatt jelentősen megnőhet a számítási idő, ezen felül rengeteg elrendeződésnek az átlagát kell figyelembe vennünk a számítások során [9].

Ezek a tények gátat szabnak annak, hogy tisztán kvantummechanikai szinten tanulmányozzuk az oldott rendszereket, így egyszerűsített modelleket kell használnunk [10]. Az SCRF (**S**elf-**C**onsistent **R**eaction **F**ield) önkonzisztens reakciómező módszer szerint az oldószert egy homogén kontinuum közeg veszi körül, ami egy üregbe helyezett oldott molekula által polarizálttá válik [11][12].

5.1 PCM

A polarizálható kontinuum modell (**P**olarizable **C**ontinuum **M**odel) az SCRF oldószermodellek közé tartozik. Az oldott anyag, vagy az oldott anyag és néhány oldószer molekula szupermolekula-szerű egysége egy olyan üregben helyezkedik el, amit egy végtelen, polarizálható szigetelő vesz körül. Az oldott molekula polarizálja a szigetelőt, melynek következtében fellépő dielektromos polarizáció elektrosztatikus teret létrehozva megváltoztatja az oldott anyag töltéseloszlását [13][14][15].

Az üreg, amiben az oldott molekula elhelyezkedik, az oldott anyag atomjain, vagy atom-csoportjain központosított, egymással átfedésben lévő gömbökkel van körülvéve. A gömbökhöz többféle atomsugarat használnak UFF [16], UAHF [17], UAKS [18], Bondi [19], Pauling [20]. A gömbök sugara leggyakrabban 1,10 – 1,20-szorosa a használt atomsugárnak [9][21].

Az üreg feloszlik kisebb egységekre, ahova a polarizációs töltések elhelyezése történik. Általános PCM számolásoknál ezeket az egységeket úgy alakítják ki, hogy minden gömbre 60 db háromszöget vetítenek, így pentakiszdodekahedronok állnak elő. Az egymással átfedésben lévő egységeket elvetik, és az alakzatokat arra alkalmas sokszögekkel helyettesítik [10][22].

5.1.1 C-PCM

A C-PCM vezetőszerű polarizálható kontinuum modellt (**Conductor-like PCM**) a PCM alapján fejlesztették ki. Az oldott anyag itt is az atom, vagy atom-csoport központú gömbök által határolt üregben helyezkedik el. Az üregben belül a dielektromos állandó ugyanaz, mint vákuumban, kívül pedig az oldószernek megfelelő értéket veszi fel [23]. Az üreg, meghatározása után megtörténik a kis mozaikszerű egységekre osztása, és feltérképezése. Minden kis egységet a középpontjának helye, a területe, és a felszínre normált, a közepén áthaladó elektrosztatikus vektor jellemez [18].

5.1.2 IEF-PCM

Az IEF-PCM integrál egyenlet szabályozású polarizálható kontinuum modellt (**Integral Equation Formalism PCM**) az elektrosztatikus szolvatációs probléma látszólagos felszíni töltésekkel (**ASC – Apparent Surface Charges**) történő kvantummechanikai szintű megoldására fejlesztették ki [24]. A módszer lehetővé teszi az eltérő tulajdonságú szigetelő közegek, így általános izotróp folyadékok, eredendően anizotróp közegeként viselkedő folyadékkristályok, szilárd mátrixok, és ionos folyadékok egyetlen megközelítésben történő kezelését [11].

5.1.3 IPCM és SCIPCM

Ha a gömbök helyett valóságosabb formájú üregekkel helyettesítjük az oldott molekula alakját, akkor numerikus integrálás lassú konvergenciája miatt megnő a számítási idő. Ennek a kiküszöbölésére megoldás, ha olyan üreget definiálunk, ami az adott módszerrel számított összelektronsűrűség által meghatározott izofelületen alapszik. Ennek a felületeknek az integrálása a gradiens vektor által definiált medencéken alapszik, vagy egyszerűen a magtöltések centrumát is használhatjuk. Csak az izofelület szintjét kell megadni (általában 0.0004 – 0.001), ahelyett hogy a gömbök sugarát határoznánk meg, így az üreg egyedileg az elektromos környezetből származtatható. Az IPCM oldószermodell önkonzisztens változata az SCIPCM [25].

5.2 COSMO

A COSMO vezető-szerű árnyékoló modell hasonló a PCM-hez, bár tőle függetlenül fejlesztették ki *Klamt* és munkatársai. A módszer alkalmazásával a szigetelőként kezelt oldószerközeg árnyékoló hatása viszonylag egyszerűen számolható, emellett lehetővé teszi üregben belüli analitikus gradiens számolását, így megbízható oldatbeli geometria optimalizációk is megvalósíthatóak vele [26].

A modell feltételezi, hogy az oldott molekulát körülvevő közeget jól le lehet írni vezető közegeként, ami leegyszerűsíti az elektrosztatikus kölcsönhatások számítását. A korrekciókat utólag veszi figyelembe, hogy a közeg szigetelőként viselkedjen. Semleges oldószerekhez az elektrosztatikus effektusokon kívüli hatások figyelembe vételére dolgozták ki a COSMO-RS módszert, ahol termodinamikus statisztikát is használnak a teljes szolvatációs szabadentalpia számításához [9][27].

5.3 SMD

A SMD oldószermodell használata kifejezetten olyan számításoknál lehet előnyös, ahol az elektrosztatikustól eltérő kölcsönhatások is lényegesek [28]. A módszer alapja az oldott anyag és a kontinuumként kezelt oldószer között létrejövő kvantummechanikai töltéssűrűség. Kontinuum oldószermodell lévén az oldószer nem explicit jelenik meg, hanem inkább egy szigetelő közegként, ami az oldott molekula és oldószer határán létrejövő felületi feszültséget is szimulálja.

A modellt univerzális alkalmazásra tervezték, azaz bármilyen töltéssel rendelkező, vagy semleges molekulára alkalmazható. Akármilyen oldószer közeget lehet alkalmazni, aminek néhány paramétere ismert, különösen a dielektromos állandója, törésmutatója, felületi feszültsége, valamint sav-bázis tulajdonságai.

A modell a megfigyelhető oldódási szabadentalpiát két komponensre osztja. Az első komponens az elektrosztatikus hozzájárulás, ami az önkonzisztens reakciómezőből ered, és az elektrosztatikus kölcsönhatásokhoz használt inhomogén Poisson-egyenlet megoldását foglalja magába.

A második komponens „üreg-diszperzió-oldószer-struktúra” kifejezésnek hívják (cavity-dispersion-solvent-structure), és hozzájárulása az első solvatációs burookban létrejövő, az oldott molekula és oldószer közötti rövidtávú kölcsönhatásokból ered [29].

5.4 Irodalmi előzmények

Egy 2010-es tanulmányban egy kutatócsoport 34 vegyületnek számolta ki a deprotonálási szabadentalpiáját DFT szinten B3LYP és OLYP funkciókkal [1]. A számítások során COSMO oldószermodellt használtak, mellyel vizes közeget modelleztek. A modellezett vegyületek között semleges savak és nitrogén tartalmú vegyületek protonált formája, azaz kationos savak is szerepeltek.

Úgy találták, hogy ha csak molekulamechanikával, vagy gázfázisban optimalizálják a geometriát, akkor lényegesen rosszabb eredményre jutnak, mintha a geometriaoptimalizálást és energiaszámolást is a COSMO oldószermodell alkalmazásával végeznék. Ezen felül a szerkezetek optimalizálását különböző méretű bázisokkal végezték el, és azt figyelték meg, hogy egy közepes méretű bázis (6-31G*) elegendő ahhoz, hogy jó eredményt kapjanak. Nagyobb bázis alkalmazása nem javít lényegesen az eredményen, viszont sokkal hosszabb lesz a számítási ideje. Az energiák számításához a 6-311+G(d,p) bázist találták a legmegfelelőbbnek.

A vegyületek deprotonálási szabadentalpiájának függvényében ábrázolták a vízben kísérletileg mért pK_a értéküket. A vegyületeket a következő csoportokba osztották szerkezet szerint:

- alkoholok és fenolok
- karbonsavak
- anilinek és aminok
- piridinek

A különböző besorolású vegyületekhez tartozó pontokra különböző egyeneseket illesztettek a legkisebb négyzetek módszere szerint. Úgy találták, hogy egy egyenes nem illeszkedik megfelelően az ábrázolt pontokra, hanem szükséges a vegyületek szerkezet szerinti önkényes csoportosítása, és külön történő értékelése.

Egy másik kutatócsoport publikációjában COSMO-RS oldószermodellt használt számításaihoz. Ez a COSMO vezetőszerű árnyékoló modellt ötvözi termodinamikus statisztikával, így valóságosabb szolvatációs szimulációt biztosít [27][30]. Tanulmányukban 93 olyan savnak számolták ki a deprotonálási szabadentalpiáját, melynek ismert az acetonnitrilben mért pK_a értéke. Mind az optimalizálásnál és energiaszámításánál is használták a COSMO oldószermodellt.

Úgy találták, hogy a deprotonáláshoz szükséges szabadentalpia és a pK_a közötti lineáris kapcsolat nem írható le jól anélkül, hogy a vegyületeket ne osztanánk önkényesen az anionokban fellépő delokalizáció mértéke alapján lokalizált, és delokalizált rendszerekre.

Egy tanulmány különböző paraméterek hatását vizsgálta savak elméletileg számolt pK_a -ja és kísérletileg mért pK_a -jának közötti összefüggésre. A savak (semleges és kationos) és konjugált bázisaik geometriáját gázfázisban optimalták, majd ebből számították ki a rezgési frekvenciákat és szolvatációs energiákat. Számításaikat a B3LYP hibrid funkcionállal és a 6-311+G(d,p) bázissal végezték el. Szolvatációs energiák számítása során a C-PCM oldószermodellt alkalmazták három különböző atomsugár típusal (UFF, UAHF, Bondi) [8].

A számításokat két homológ csoportba tartozó savakra végezték el, víz, és acetonitril oldószerre egyaránt. Az egyik csoportban semleges savak, a másik csoportba konjugált savak (protonált bázisok) szerepeltek. Úgy találták, hogy acetonitrilben a semleges savak anionját minden oldószermodell jelentősen túlszolvatálja, de az anion bázicitásától való függést jobban modellezték. A konjugált savak (protonált bázisok) esetén minden oldószermodell alulszolvatálta a kationokat, de a kation savasságától való függést jól modellezték.

Megvizsgálták, hogy a funkcionál változtatása milyen mértékben befolyásolja az eredményeket. Ezért a számításokat három különböző (B3LYP, B3P86, M06) hibrid sűrűségfunkcionállal is végrehajtották. Úgy találták, hogy ugyan a számított pK_a értékek módosulnak a funkcionál változtatásával, de ezek a változások véletlenszerűek, így a pontokra illesztett kalibrációs egyenesek nagyon hasonlóak. A B3LYP és M06 funkcionállal számított értékekre illesztett egyenesek paraméterei szinte azonosak, míg a B3P86-tal számított értékekre illesztett egyenes meredeksége majdnem megegyezik az előzőekével, tengelymetszete némileg tér el.

Egy explicit oldószer molekulát is tartalmazó rendszer vizsgálatával foglalkozó tanulmányában egy kutatócsoport 57 db egyértékű sav vizes közegű disszociációs szabadentalpiáját számította ki kísérleti és számolt, gáz-, illetve folyadékfázisú szabadentalpiák kombinálásával. Úgy találták, hogy legtöbbször, pontos implicit kontinuum modellek használata esetén, nem szükséges explicit oldószer molekulát alkalmazni a számítások során. Mindazonáltal amikor erős specifikus szolvatációs effektusok, hidrogénkötések jelenléte várható az oldott molekula és oldat között, akkor egyetlen molekula explicit víz jelentősen megnöveli a pK_a számítás pontosságát [31].

6. Saját számítások bemutatása: Deprotonálódási szabadentalpia számítása

Oldószermodellek alkalmazásának nem csak a pK_a elméleti számításnál van nagy jelentősége, hanem minden oldószerközegben lejátszódó kémiai és biokémiai reakció szimulációja esetén, de a pK_a becslés indikátorként felhasználható annak ellenőrzésére, hogy az adott oldószermodell használatával számolt paraméterek mennyire támasztják alá a kísérleti adatokat. Különböző kvantumkémiai számítási módszerek gázfázisú kalkulációinak összehasonlítása során általánosan elfogadott, hogy az adott módszerrel számolt mennyiséget összehasonlítják az etalonként használt CCSD(T)/CBS szinten számolt értékkel. Oldószermodellek esetén jelenleg nincs olyan pontos modell, amihez a többi oldószermodellt lehetne hasonlítani.

Hacsak máshol nincs egyértelműen feltüntetve, számításaim során a geometriák optimálását és frekvenciák számítását a széles körben alkalmazott M06-2X hibrid sűrűségfüggő funkcionállal és 6-31+G(d,p) bázissal végeztem az IEF-PCM oldószermodell alkalmazásával. Az oldatbeli energiák számításához az M06-2X funkcionált és a 6-311+G(d,p) bázist használtam az oldószermodellek változtatásával. A táblázatokban szereplő értékeknél az angol nyelvű programok használatából eredendően tizedes pontot használtam tizedes vessző helyett.

Az M06-2X *Truhlar* és kutatócsoportja által fejlesztett hibrid DFT funkcionál, amit nemfémes rendszerekben előforduló nem kovalens π - π kölcsönhatások leírására paramétereztek, az intramolekuláris diszperziós effektusok pontos modellezéséhez [32–35].

A 6-31+G(d,p) és 6-311+G(d,p) polarizációt és diffúz funkciót is tartalmazó felhasított vegyérték (split valence) bázisokat *John Pople* és munkatársai fejlesztették ki [36]. A 6-31+G(d,p) bázisban a belső pályák egyszeres zéta minőségűek és minden pálya 6 Gauss-függvényből áll, a vegyértékhéjak pedig TZ minőségűek, egy darab három primitív Gauss-függvényből, és 1 darab 1 primitív Gauss függvényből álló pályával. A 6-311+G(d,p) bázisban a belső pályák egyszeres zéta minőségűek és minden pályát 6 Gauss-függvény ír le, a vegyértékhéjak pedig TZ minőségűek, egy darab 3 primitív Gauss-függvényből, és 11 db 1 primitív Gauss-függvényből álló pályával [37].

A számításokat a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem szuperszámítógépén végeztem a Gaussian 09 programmal [38]. A molekulákat, és molekulaábrákat az 1.1.1 verziószámú Avogadro nyílt forráskódú molekulakeresztő és vizualizáló programmal szerkesztettem [39]. A geometria optimálások konvergenciáját a molekulák és elektronikus struktúrák folyamat előtti és folyamat utáni feldolgozásához készült Molden programmal követtem [40]. Az input és output fájlok szerkesztéséhez a Notepad++ programot, a számítások kiértékeléséhez és a dolgozat megírásához a Microsoft Office programcsomagot használtam. Az adatok feldolgozását a Microsoft Excel Visual Basic bővítményében írt makrókkal, és Unix shell scriptekkel végeztem.

6.1 Vizsgált vegyületek

Munkám során semleges savak, és konjugált savak (protonált nitrogéntartalmú bázisok) deprotonálási szabadentalpiáját számítottam ki, és hoztam összefüggésbe a kísérletileg meghatározott pK_a értékükkel víz, és acetonitril oldószerekben. Számításaim során implicit kontinuum oldószermodellek alkalmazásával vizsgáltam csak az oldott molekulát tartalmazó monomolekuláris rendszereket, és egy explicit oldószer molekulát is tartalmazó modelleket, amiket a továbbiakban explicit solvatációs modellként említek.

Vízben 42 db, acetonitrilben 32 db vegyületet vizsgáltam. A kationos savakon végzett számításokhoz mindkét oldószer esetén *Muckerman* és munkatársai publikációjában szereplő kísérleti pK_a értékeket használtam fel [8]. A vizes közeg modellezésénél használt semleges savak irodalmi pK_a adatait *Pulay* és munkatársai, az acetonitrilnél felhasznált semleges savak kísérleti pK_a értékeit *Eckert* és munkatársai publikációja alapján használtam fel [1,27].

6.2 Oldószermodellek eredményeinek áttekintése

Kutatásom során két oldószerben (acetonitril, víz) számoltam ki a vegyületeknek a deprotonálási szabadentalpiáját, és ábrázoltam a vegyületek kísérleti pK_a értékének a függvényében. Az így kapott pontokra egyenest illesztettem a legkisebb hibanégyzetek módszerével. Vizsgáltam az egyenes-illesztés jóságát, és az RMSD-t. A számításokat tisztán implicit, és egy oldószer molekulát tartalmazó implicit-explicit rendszerre is elvégeztem, ahol az oldott anyag és az egy darab oldószer molekula egysége került az implicit oldószermodell által meghatározott üregbe. A számítások kiértékelése során egyben vizsgáltam az adott sorozathoz tartozó összes vegyületet, valamint szétválasztva a kationos savakat a semleges savaktól.

Kutatásom során a következő oldószermodelleket vizsgáltam:

- IEF-PCM különböző atomsugarakkal (UFF, Bondi, Pauling, UAHF, UAKS)
- C-PCM UFF atomsugárral (csak acetonitril esetén vizsgáltam)
- SMD
- IPCM különböző isodensity értékekkel (0.0003, 0.0004, 0.0005)
- SCIPCM különböző izodensity értékekkel (0.00005, 0.0001, 0.0002, 0.00025, 0.0003, 0.00035, 0.0004, 0.00045, 0.0005), illetve különböző ϵ értékekkel (acetonitrilre: 17.844, 36.688, 53.532; vízre: 78.3553)

A COSMO és COSMO-RS oldószermodellek nincsenek benne a Gaussian 09 programban, ezért ezeket az oldószermodelleket nem vizsgáltam.

Eredményeimet alább táblázatokban tüntetem fel. Külön értékelem az implicit, és explicit modelleket, valamint a két különböző oldószert. Az explicit oldószermodellek nem tartalmazzak IPCM és SCIPCM számításokat, mert ezek a modellek nagyon instabilnak bizonyultak, és a legtöbb esetben az molekula energiájának a számítása (SCF) nem konvergált. A legjobb 4 oldószermodellt részletesen ismertetem. A táblázatokban a „Különválasztva” oszlopok a kationos és semleges savak csoportjára külön-külön kapott értékeket, míg az „Egyben” oszlopok az összes vizsgált savra együttesen kapott értékeket mutatják be.

6.2.1 Oldószermodellek vizsgálata vízre

Az implicit oldószermodellek összefoglaló táblázata:

1. táblázat: Implicit oldószermodellek vízre

Oldószermodell	Különválasztva				Egyben		
	R ²		RMSD		R ²	RMSD	
	Kationos	Semleges	Kationos	Semleges			
	UFF	0.9014	0.8832	1.25	1.39	0.5746	3.26
IEF-PCM	Bondi	0.9651	0.9193	0.72	1.13	0.8177	1.79
	Pauling	0.9329	0.9288	1.01	1.06	0.8690	1.47
	UAHF	0.9616	0.9103	0.75	1.20	0.8704	1.46
	UAKS	0.8553	0.9024	1.55	1.26	0.8246	1.75
	SMD	0.9577	0.9318	0.79	1.03	0.8415	1.64
IPCM	0.0003	0.9004	0.8562	1.25	1.56	0.4795	3.95
	0.0004	0.8962	0.8676	1.28	1.49	0.5224	3.62
	0.0005	0.8856	0.8864	1.35	1.37	0.5886	3.17
SCIPCM ($\epsilon=78.3553$)	0.00005	0.8742	0.8216	1.43	1.78	0.3184	5.54
	0.0001	0.8932	0.8367	1.30	1.69	0.3661	4.98
	0.0002	0.9145	0.8542	1.15	1.58	0.4273	4.38
	0.00025	0.9216	0.8604	1.10	1.54	0.4506	4.18
	0.0003	0.9275	0.8657	1.05	1.50	0.4713	4.01
	0.00035	0.9325	0.8704	1.01	1.47	0.4900	3.86
	0.0004	0.9365	0.8747	0.98	1.45	0.5073	3.73
	0.00045	0.9401	0.8786	0.95	1.42	0.5235	3.61
	0.0005	0.9429	0.8824	0.93	1.39	0.5387	3.50

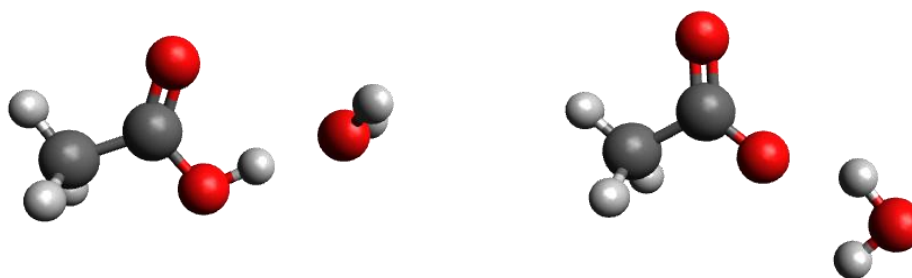
A 1. táblázatból látszik, hogy a vegyületek szétválasztása nélkül az IEF-PCM oldószermodell UAHF atomsugárral szolgáltatja a legjobb eredményt. Az egyenesek illeszkedéséből, és RMSD értékekből látszik, hogy tisztán implicit oldószermodelleknél szükséges a semleges savak elválasztása a kationos savaktól. Amennyiben végrehajtjuk a szétválasztást, az IEF-PCM oldószermodell Bondi atomsugárral való kombinálása adódik a legjobbnak a vizsgált módszerek közül.

Az explicit oldószermodellek összefoglaló táblázata:

2. táblázat: Explicit oldószermodellek vízre

Oldószermodell	Különválasztva				Egyben	
	R ²		RMSD		R ²	RMSD
	Kationos	Semleges	Kationos	Semleges		
UFF	0.9001	0.8965	1.25	1.30	0.5868	3.18
Bondi	0.9492	0.9339	0.87	1.02	0.8383	1.66
IEF-PCM Pauling	0.9184	0.9530	1.12	0.85	0.8863	1.36
UAHF	0.9652	0.9545	0.72	0.83	0.8721	1.45
UAKS	0.9477	0.9425	0.88	0.94	0.8477	1.61
SMD	0.9389	0.9365	0.96	0.99	0.8694	1.47

A 2. táblázatban az explicit oldószermodellek eredményeit foglaltam össze. Látható, hogy a vegyületeket egyben értékelve az IEF-PCM Pauling atomsugárral adja a legjobb eredményt, míg a vegyületeket típus szerint szétválasztva az IEF-PCM oldószermodell UAHF atomsugárral. Ez utóbbi modell nem csak explicit esetben nyújtja a legjobb eredményt. Az 1. és 2. táblázat R² és RMSD értékeiből leolvasható, hogy az összes vizsgált módszer közül ez bizonyul a legjobbnak, az explicit víz molekula által biztosított specifikusabb solvatáció következtében.



1. ábra: Víz esetén használt explicit oldószermodellek szemléltetése az ecetsav példáján.

Baloldalon az ecetsav semleges formája, a jobboldalon pedig konjugált bázisa látható

Az 1. ábra szemlélteti az explicit oldószermodell során használt rendszert az ecetsav semleges, és deprotonált formájának példáján. A molekulák orientációján megfigyelhető, hogy a vizsgált vegyület és a víz között hidrogénkötés jön létre.

6.2.2 Oldószermodellek vizsgálata acetonitrilre

Az implicit oldószermodellek összefoglaló táblázata:

3. táblázat: Implicit oldószermodellek acetonitrilre

Oldószermodell	Különválasztva				Egyben		
	R ²		RMSD		R ²	RMSD	
	Kationos	Semleges	Kationos	Semleges			
IEF-PCM	UFF	0.9461	0.9599	1.16	1.27	0.9677	1.25
	Bondi	0.9878	0.9475	0.54	1.47	0.9038	2.23
	Pauling	0.9709	0.9188	0.84	1.85	0.8118	3.29
	UAHF	0.9871	0.8296	0.55	2.86	0.8437	2.29
	UAKS	0.9172	0.8602	1.46	2.54	0.8171	3.21
C-PCM	UFF	0.9473	0.9600	1.14	1.27	0.9679	1.25
SMD		0.9829	0.9573	0.64	1.32	0.9670	1.26
IPCM	0.0003	0.9481	0.9568	1.14	1.33	0.9519	1.54
	0.0004	0.9507	0.9548	1.11	1.36	0.9610	1.38
	0.0005	0.9479	0.9478	1.14	1.46	0.9637	1.33
SCIPCM ($\epsilon=17.844$)	0.00005	0.9176	0.9433	1.45	1.53	0.834	3.05
	0.0001	0.9319	0.9524	1.32	1.40	0.8681	2.67
	0.0002	0.9478	0.9600	1.14	1.27	0.9050	2.22
	0.00025	0.9530	0.962	1.08	1.24	0.9172	2.06
	0.0003	0.9572	0.9633	1.03	1.39	0.9271	1.92
	0.00035	0.9605	0.9641	0.98	1.20	0.9353	1.80
	0.0004	0.9632	0.9646	0.95	1.20	0.9422	1.69
	0.00045	0.9654	0.9645	0.92	1.20	0.948	1.60
	0.0005	0.9672	0.9641	0.89	1.20	0.9527	1.52
	0.00005	0.9249	0.9469	1.38	1.48	0.8597	2.76
SCIPCM ($\epsilon=36.688$)	0.0001	0.9395	0.9555	1.23	1.35	0.8957	2.33
	0.0002	0.9555	0.9624	1.05	1.23	0.9329	1.83
	0.00025	0.9606	0.964	0.98	1.21	0.9444	1.66
	0.0003	0.9647	0.965	0.93	1.19	0.9533	1.52
	0.00035	0.968	0.9655	0.88	1.18	0.9602	1.39
	0.0004	0.9706	0.9656	0.85	1.18	0.9655	1.29
	0.00045	0.9726	0.9652	0.81	1.18	0.9694	1.21
	0.0005	0.9742	0.9644	0.79	1.20	0.9722	1.16
	0.00005	0.9274	0.948	1.36	1.46	0.8685	2.04
	0.0001	0.9420	0.9565	1.20	1.33	0.9049	2.22
SCIPCM ($\epsilon=53.532$)	0.0002	0.958	0.9632	1.02	1.22	0.9416	1.70
	0.00025	0.9631	0.9647	0.95	1.19	0.9525	1.53
	0.0003	0.9672	0.9655	0.89	1.18	0.9607	1.38
	0.00035	0.9703	0.9659	0.85	1.17	0.9668	1.27
	0.0004	0.9729	0.9658	0.81	1.17	0.9713	1.18
	0.00045	0.9749	0.9653	0.78	1.18	0.9743	1.11
	0.0005	0.9764	0.9643	0.75	1.20	0.9760	1.07

A vízhez képest két jelentős különbség van acetonitril oldószer esetén: egyrészt a 3. táblázatban feltüntetett eredményekből következik, hogy nem szükséges külön értékelni a semleges savakat a kationos savaktól, másrészt az egyenesek illeszkedése és a pK_a becslés minősége is sokkal jobb, mint bármelyik modellnél víz oldószer esetén. Látszik, hogy amennyiben csak a kationos savakat vizsgáljuk, az IEF-PCM is jó eredményt ad, UAHF és Bondi atomsugár használatánál. A tisztán implicit oldószermodellnél így szétválasztás nélkül, és a vegyületek szétválasztásával is az $\epsilon=53.532$, és 0.0005 isodensity értékű SCIPCM oldószermodell bizonyult a legjobbnak. Az SCIPCM oldószermodellel

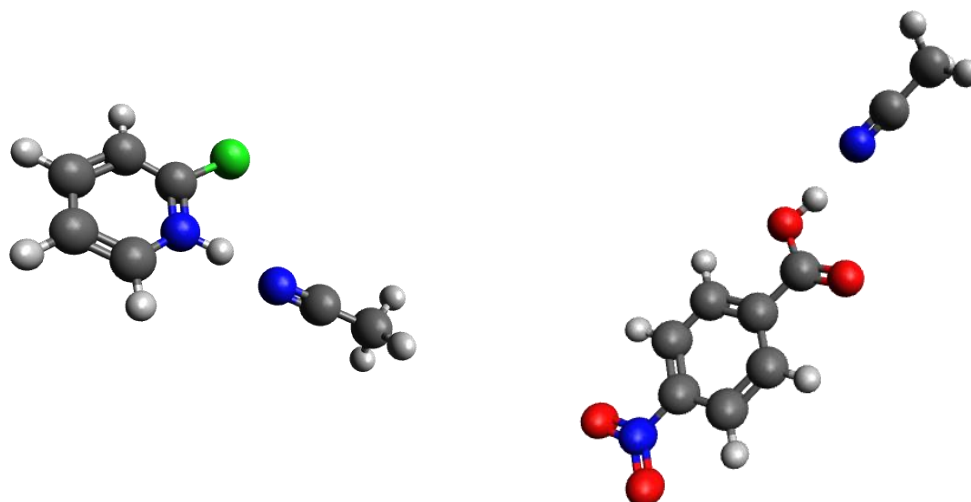
végzett számítások során acetonitril esetén általában az $\epsilon=36.688$ és 0.0004 isodensity értéket használják. Mivel a modellt csak ritkán alkalmazzák, nem biztos, hogy a standard paraméterek a legoptimálisabbak.

Az explicit oldószermodellek összefoglaló táblázata:

4. táblázat: Explicit oldószermodell acetonitrilre

Oldószermodell	Különválasztva				Egyben	
	R ²		RMSD		R ²	RMSD
	Kationos	Semleges	Kationos	Semleges		
UFF	0.9230	0.9361	1.40	1.66	0.9476	1.61
Bondi	0.9638	0.9659	0.94	1.19	0.9017	2.26
IEF-PCM Pauling	0.9504	0.9703	1.11	1.11	0.8261	3.13
UAHF	0.9727	0.9558	0.81	1.38	0.8762	2.55
UAKS	0.9692	0.9537	0.86	1.42	0.8802	2.50
SMD	0.9684	0.8973	0.88	2.15	0.9358	1.79

Explicit oldószermodellt használva, a vegyületek szétválasztása nélkül a legjobb modellnek az IEF-PCM oldószermodell bizonyult UFF atomsugárral. A vegyületeket szeparálva az IEF-PCM Bondi atomsugárral adta a legjobb eredményt.



2. ábra: Acetonitrilre használt explicit oldószermodellek szemléltetése a 2-klórpíridínium-kation és a 4-nitrobenzoesav példáján

A 2. ábra szemlélteti a számításoknál használt explicit oldószermodellt: az ábrán a 2-klórpíridínium-kation (kationos sav) és 4-nitrobenzoesav (semleges sav) látható, amint a savas hidrogén és az acetonitril nitrogénje között hidrogénkötés jön létre. A számítások során csak a vegyületek savas formájánál használtam egy acetonitril molekulát. Ennek az az oka, hogy az acetonitril csak akceptorként működik a hidrogénkötés kialakítása során, donorként nem, így a savas vegyületeknek tud specifikus solvatációt biztosítani, a konjugált bázisoknak nem. A legjobbnak vélt oldószermodellekkel számolt adatokra való egyenes illesztésénél az egyenes nagy tengelymetszete erre a modellre vezethető vissza.

6.3 A legjobbnak ítélt oldószermodellek ismertetése

6.3.1 Implicit oldószermodellek vízre

a) A legjobb implicit oldószermodell a vegyületek különválasztása nélkül:

5. táblázat: IEF-PCM UAHF oldószermodell vízre

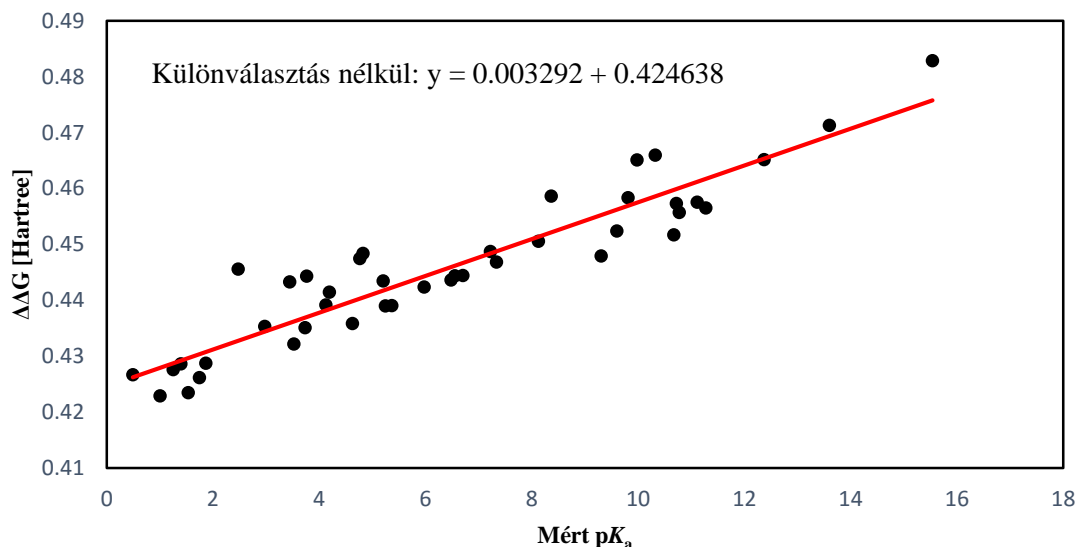
#	Vegyület	Mért pK_a	Számított pK_a	Hiba
1	2-klórpíridinium	0.49	0.62	-0.13
2	4-cianopíridinium	1.86	1.25	0.61
3	anilinium	4.62	3.41	1.21
4	píridinium	5.24	4.37	0.87
5	2,4,6-kollidinium	7.33	6.75	0.58
6	benzilammónium	9.30	7.07	2.23
7	triethylammónium	10.72	9.92	0.80
8	pirrolidinium	11.27	9.68	1.59
9	guanidinium	13.60	14.17	-0.57
10	2,5-diklóranilinium	1.53	-0.35	1.88
11	anizidinium	5.36	4.37	0.99
12	2,6-dimetilpíridinium	6.70	6.02	0.68
13	hidrazinium	8.12	7.87	0.25
14	4-(dimetilamino)píridinium	9.60	8.43	1.17
15	3-klóranilinium	3.52	2.29	1.23
16	4-cianoanilinium	1.74	0.46	1.28
17	4-nitroanilinium	1.00	-0.54	1.54
18	metilammónium	10.67	8.22	2.45
19	dimetilammónium	10.77	9.44	1.33
20	trimetilammónium	9.81	10.25	-0.44
21	piperidinium	11.11	10.00	1.11
22	2-metilpíridinium	5.97	5.38	0.59
23	3,4-dimetilpíridinium	6.48	5.78	0.70
24	3-cianopíridinium	1.39	1.21	0.18
25	3-fluorpiridinium	2.97	3.24	-0.27
26	4-metoxipíridinium	6.55	6.00	0.55
27	fenol	9.98	12.30	-2.32
28	2-metilfenol	10.32	12.56	-2.24
29	2-nitrofenol	7.22	7.32	-0.10
30	3-nitrofenol	8.36	10.32	-1.96
31	2,4-dinitrofenol	4.12	4.42	-0.30
32	2,5-dinitrofenol	5.20	5.71	-0.51
33	2,6-dinitrofenol	3.73	3.17	0.56
34	metanol	15.54	17.69	-2.15
35	trifluoretanol	12.37	12.31	0.06
36	hangyasav	3.76	5.98	-2.22
37	ecetsav	4.76	6.93	-2.17
38	cianoecetsav	2.47	6.36	-3.89
39	oxálsav	1.25	0.91	0.34
40	butánsav	4.82	7.21	-2.39
41	benzoesav	4.19	5.11	-0.92
42	4-nitrobenzoesav	3.44	5.66	-2.22
		RMSD	1.46	
		R²	0.8704	
		Max hiba	3.89	

b) A legjobb implicit oldószermódel a semleges és kationos savak különválasztásával:

6. táblázat: IEF-PCM Bondi oldószermódel vízre

#	Vegyület	Mért pK_a	Számított pK_a	Hiba
1	2-klórpíridínium	0.49	1.45	-0.96
2	4-cianopíridínium	1.86	2.87	-1.01
3	anilínium	4.62	3.62	1.00
4	píridínium	5.24	5.71	-0.47
5	2,4,6-kollidínium	7.33	7.77	-0.44
6	benzilammónium	9.30	8.96	0.34
7	triethylammónium	10.72	10.60	0.12
8	pirrolidínium	11.27	10.87	0.40
9	guanidínium	13.60	13.80	-0.20
10	2,5-diklóranilínium	1.53	0.24	1.29
11	anizidínium	5.36	4.59	0.77
12	2,6-dimetilpíridínium	6.70	7.02	-0.32
13	hidrazínium	8.12	8.38	-0.26
14	4-(dimetilamino)píridínium	9.60	9.68	-0.08
15	3-klóranilínium	3.52	2.42	1.10
16	4-cianoanilínium	1.74	0.88	0.86
17	4-nitroanilínium	1.00	-0.09	1.09
18	metilammónium	10.67	10.00	0.67
19	dimetilammónium	10.77	10.53	0.24
20	trimetilammónium	9.81	10.73	-0.92
21	piperidínium	11.11	11.01	0.10
22	2-metilpíridínium	5.97	6.53	-0.56
23	3,4-dimetilpíridínium	6.48	6.90	-0.42
24	3-cianopíridínium	1.39	2.60	-1.21
25	3-fluorpiridínium	2.97	3.79	-0.82
26	4-metoxipíridínium	6.55	6.90	-0.35
27	fenol	9.98	9.64	0.34
28	2-metilfenol	10.32	9.97	0.35
29	2-nitrofenol	7.22	6.77	0.45
30	3-nitrofenol	8.36	7.93	0.43
31	2,4-dinitrofenol	4.12	2.86	1.26
32	2,5-dinitrofenol	5.20	3.99	1.21
33	2,6-dinitrofenol	3.73	3.73	0.00
34	metanol	15.54	15.85	-0.31
35	trifluoretanol	12.37	12.38	-0.01
36	hangyasav	3.76	4.72	-0.96
37	ecetsav	4.76	5.96	-1.20
38	cianoecetsav	2.47	4.55	-2.08
39	oxálsav	1.25	-1.53	2.78
40	butánsav	4.82	5.93	-1.11
41	benzoesav	4.19	4.30	-0.11
42	4-nitrobenzoesav	3.44	4.46	-1.02
		RMSD	0.72	
Kationos savak		R²	0.9650	
		Max hiba	1.29	
		RMSD	1.13	
Semleges savak		R²	0.9193	
		Max hiba	2.78	

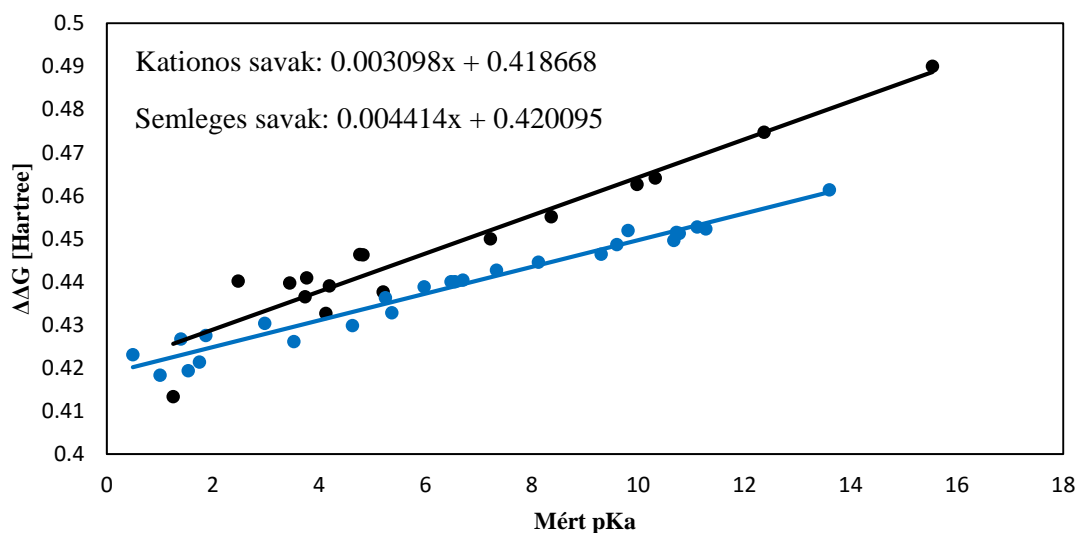
IEF-PCM oldószermodell UAHF atomsugárral, a vegyületek különválasztása nélkül



1. diagram: IEF-PCM oldószermodell vízre a vegyületek különválasztása nélkül

Az 1. diagramban a fekete pontok az 5. táblázatban feltüntetett vegyületek számított deprotonálódási szabadentalpiáját jelölik, a kísérleti pK_a értékük függvényében, a piros vonal pedig a pontokra illesztett egyenest.

IEF-PCM oldószermodell Bondi atomsugárral, a vegyületek különválasztásával



2. diagram: IEF-PCM Bondi oldószermodell vízre a vegyületek különválasztásával

A 2. diagramban a kék pontok a 6. táblázatban lévő kationos savak deprotonálási szabadentalpiáját jelöli a kísérleti pK_a értékük függvényében, a kék vonal a pontokra illesztett egyenest. A fekete pontok a 6. táblázatban lévő semleges savak deprotonálási szabadentalpiáját jelölik a kísérleti pK_a értékük függvényében, a fekete vonal pedig a pontokra illesztett egyenest.

6.3.2 Explicit oldószermodellek vízre

a) A legjobb explicit oldószermodell a vegyületek különválasztása nélkül:

7. táblázat: IEF-PCM Pauling oldószermodell vízre

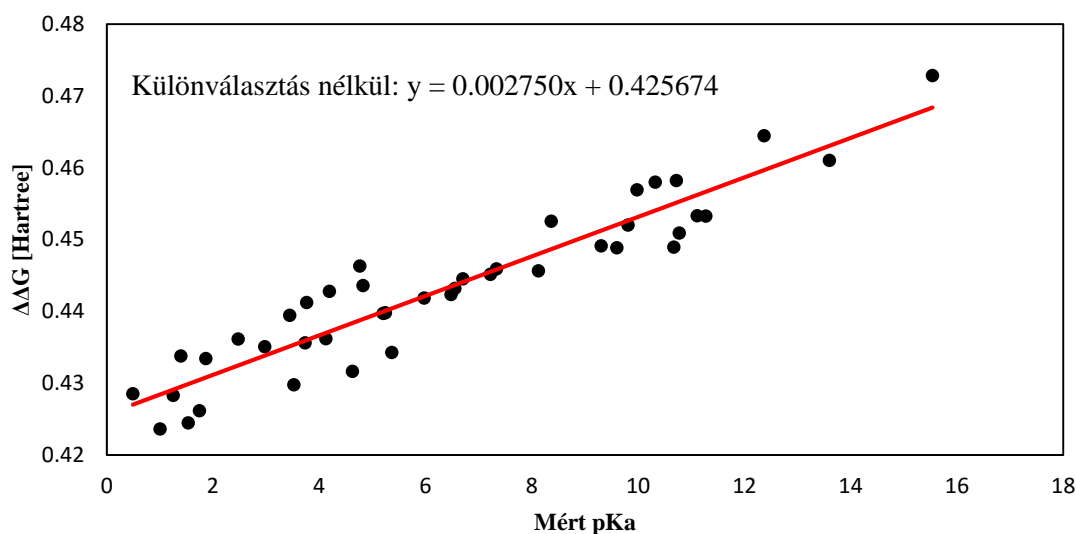
#	Vegyület	Mért pK_a	Számított pK_a	Hiba
1	2-klórpíridinium	0.49	1.04	-0.55
2	4-cianopíridinium	1.86	2.82	-0.96
3	anilinium	4.62	2.17	2.45
4	píridinium	5.24	5.13	0.11
5	2,4,6-kollidinium	7.33	7.36	-0.03
6	benzilammónium	9.30	8.52	0.78
7	triethylammónium	10.72	11.83	-1.11
8	pirrolidinium	11.27	10.03	1.24
9	guanidinium	13.60	12.85	0.75
10	2,5-diklóranilinium	1.53	-0.44	1.97
11	anizidinium	5.36	3.13	2.23
12	2,6-dimetilpíridinium	6.70	6.86	-0.16
13	hidrazinium	8.12	7.26	0.86
14	4-(dimetilamino)píridinium	9.60	8.43	1.17
15	3-klóranilinium	3.52	1.49	2.03
16	4-cianoanilinium	1.74	0.18	1.56
17	4-nitroanilinium	1.00	-0.75	1.75
18	metilammónium	10.67	8.47	2.20
19	dimetilammónium	10.77	9.18	1.59
20	trimetilammónium	9.81	9.58	0.23
21	piperidinium	11.11	10.05	1.06
22	2-metilpíridinium	5.97	5.89	0.08
23	3,4-dimetilpíridinium	6.48	6.06	0.42
24	3-cianopíridinium	1.39	2.95	-1.56
25	3-fluoropíridinium	2.97	3.42	-0.45
26	4-metoxipíridinium	6.55	6.37	0.18
27	fenol	9.98	11.36	-1.38
28	2-metilfenol	10.32	11.76	-1.44
29	2-nitrofenol	7.22	7.08	0.14
30	3-nitrofenol	8.36	9.78	-1.42
31	2,4-dinitrofenol	4.12	3.82	0.30
32	2,5-dinitrofenol	5.20	5.11	0.09
33	2,6-dinitrofenol	3.73	3.62	0.11
34	metanol	15.54	17.15	-1.61
35	trifluoretanol	12.37	14.11	-1.74
36	hangyasav	3.76	5.65	-1.89
37	ecetsav	4.76	7.50	-2.74
38	cianoecetsav	2.47	3.81	-1.34
39	oxálsav	1.25	0.95	0.30
40	butánsav	4.82	6.51	-1.69
41	benzoesav	4.19	6.22	-2.03
42	4-nitrobenzoesav	3.44	5.00	-1.56
		RMSD	1.36	
		R²	0.8863	
		Max hiba	2.74	

b) A legjobb explicit oldószermodell a vegyületeket különválasztva:

8. táblázat: IEF-PCM UAHF oldószermodell vízre

#	Vegyületek	Mért pK _a	Számított pK _a	Hiba
1	2-klórpíridinium	0.49	-0.40	0.89
2	4-cianopíridinium	1.86	-0.05	1.91
3	anilinium	4.62	2.31	2.31
4	píridinium	5.24	2.80	2.44
5	2,4,6-kollidinium	7.33	5.34	1.99
6	benzilammónium	9.30	6.11	3.19
7	triethylammónium	10.72	8.86	1.86
8	pírolidinium	11.27	7.80	3.47
9	guanidinium	13.60	12.28	1.32
10	2,5-diklóranilinium	1.53	0.09	1.44
11	anizidinium	5.36	3.12	2.24
12	2,6-dimetilpíridinium	6.70	4.82	1.88
13	hidrazinium	8.12	6.32	1.80
14	4-(dimetilamino)píridinium	9.60	6.33	3.27
15	3-klóranilinium	3.52	1.62	1.90
16	4-cianoanilinium	1.74	-0.03	1.77
17	4-nitroanilinium	1.00	-0.71	1.71
18	metilammónium	10.67	6.63	4.04
19	dimetilammónium	10.77	7.08	3.69
20	trimetilammónium	9.81	6.96	2.85
21	piperidinium	11.11	7.90	3.21
22	2-metilpíridinium	5.97	3.76	2.21
23	3,4-dimetilpíridinium	6.48	4.00	2.48
24	3-cianopíridinium	1.39	0.20	1.19
25	3-fluoropíridinium	2.97	1.75	1.22
26	4-metoxipíridinium	6.55	4.45	2.10
27	fenol	9.98	13.32	-3.34
28	2-metilfenol	10.32	13.57	-3.25
29	2-nitrofenol	7.22	8.61	-1.39
30	3-nitrofenol	8.36	11.31	-2.95
31	2,4-dinitrofenol	4.12	5.10	-0.98
32	2,5-dinitrofenol	5.20	6.31	-1.11
33	2,6-dinitrofenol	3.73	4.35	-0.62
34	metanol	15.54	19.12	-3.58
35	trifluoretanol	12.37	16.90	-4.53
36	hangyasav	3.76	7.08	-3.32
37	ecetsav	4.76	8.64	-3.88
38	cianoecetsav	2.47	5.04	-2.57
39	oxálsav	1.25	2.46	-1.21
40	butánsav	4.82	7.70	-2.88
41	benzoesav	4.19	7.71	-3.52
42	4-nitrobenzoesav	3.44	5.79	-2.35
		RMSD	2.39	
Kationos savak		R²	0.9545	
		Max hiba	4.04	
		RMSD	2.84	
Semleges savak		R²	0.9652	
		Max hiba	4.53	

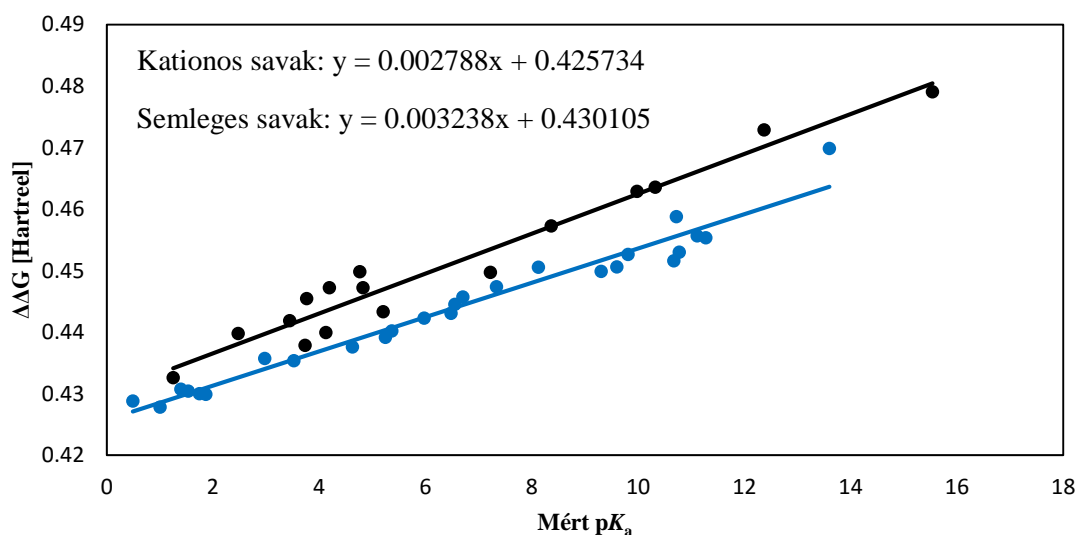
**IEF-PCM oldószermodell Pauling atomsugárral,
a vegyületek különválasztása nélkül**



3. diagram: IEF-PCM Bondi oldószermodell a vegyületek különválasztása nélkül

A 3. diagramban a fekete pontok a 7. táblázatban feltüntetett vegyületek számított deprotonálódási szabadentalpiáját jelölik, a kísérleti pK_a értékük függvényében, a piros vonal pedig a pontokra illesztett egyenest.

**IEF-PCM oldószermodell UAHF atomsugárral,
a vegyületeket különválasztva**



4. diagram: IEF-PCM UAHF oldószermodell a vegyületek különválasztásával

A 4. diagramban szereplő kék pontok a kationos savak kísérleti pK_a értékének a függvényében ábrázolt deprotonálási szabadentalpiák, a fekete pontok a semleges savaké. A kék vonal a kationos savak adataira illesztett egyenes, a fekete pedig a semleges savakéra.

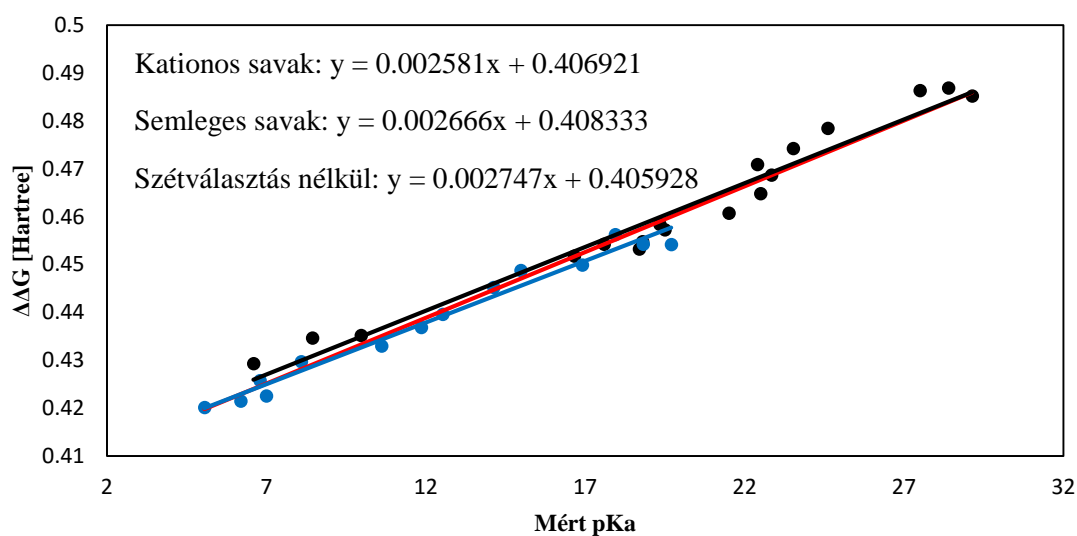
6.3.3 Implicit oldószermodellek acetonnitrilre

a) A legjobb implicit oldószermodell:

9. táblázat: SCIPCM oldószermodel (ε=53.532), 0.0005 isodensity értékkel acetonnitrilre

#	Vegyületek	Mért pK _a	Számított pK _a			
			Egyben	Hiba	Egyben	Hiba
1	2-klórpíridinium	6.80	7.29	-0.49	7.21	-0.41
2	4-cianopíridinium	8.10	8.81	-0.71	8.64	-0.54
4	anilinium	10.62	10.09	0.53	9.84	0.78
5	píridinium	12.53	12.66	-0.13	12.26	0.27
6	2,4,6-kollidinium	14.98	16.21	-1.23	15.59	-0.61
7	benzilammónium	16.91	16.63	0.28	15.99	0.92
8	trietilammónium	18.82	18.33	0.49	17.59	1.23
9	pirrolidinium	19.70	18.31	1.39	17.56	2.14
10	2,5-diklóranilinium	6.20	5.63	0.57	5.65	0.55
11	4-cianoanilinium	7.00	6.04	0.96	6.04	0.96
12	anizidinium	11.86	11.58	0.28	11.24	0.62
13	2,6-dimetilpíridinium	14.13	14.84	-0.71	14.3	-0.17
14	4-(dimetilamino)píridinium	17.95	19.11	-1.16	18.32	-0.37
15	2,6-diklóranilinium	5.06	5.10	-0.04	5.15	-0.09
16	(p-tolil)-malononitril	17.59	17.20	0.39	17.57	0.02
17	metil-(9H-fluorén-9-karboxilát)	23.53	24.70	-1.17	24.85	-1.32
18	3-brómbenzoesav	19.50	18.33	1.17	18.67	0.83
19	benzoesav	21.51	19.64	1.87	19.93	1.58
22	4-nitrobenzoesav	18.70	16.83	1.87	17.21	1.49
23	klórecetsav	18.80	17.41	1.39	17.78	1.02
24	2-szulfanilfenol	19.34	18.78	0.56	19.10	0.24
25	2-nitrofenol	22.85	22.62	0.23	22.83	0.02
26	2,4-dinitrofenol	16.66	16.28	0.38	16.67	-0.01
27	2,4,6-triklórfenol	22.50	21.19	1.31	21.44	1.06
28	fenol	29.14	28.83	0.31	28.86	0.28
29	2-metilfenol	27.5	29.26	-1.76	29.27	-1.77
30	1,3-dinitrofenoxazin	22.4	23.47	-1.07	23.65	-1.25
31	1-nitrofenoxazin	28.4	29.45	-1.05	29.46	-1.06
32	benzolszulfonamid	24.61	26.29	-1.68	26.39	-1.78
34	4-nitrobenzolszulfonsav	6.60	7.87	-1.27	8.51	-1.91
35	p-toluolszulfonsav	8.45	9.86	-1.41	10.44	-1.99
36	metánszulfonsav	9.97	10.07	-0.10	10.64	-0.67
		RMSD	0.75		RMSD	1.07
Kationos		R²	0.9764	Egyben	R²	0.9760
		Max hiba	1.39		Max hiba	2.14
		RMSD	1.20			
Semleges		R²	0.9643			
		Max hiba	1.87			

SCIPCM oldószermodell ($\epsilon=53.532$),
0.0005 isodensity értékkel



5. diagram: SCIPCM oldószermodell acetonnitrilre $\epsilon=53.532$, 0.0005 isodensity értékkel

Az 5. diagramban ábrázolt kék pontok a kationos savak, a fekete pontok a semleges savak deprotonálási szabadentalpiáját jelölik a vegyületek kísérleti pK_a értékük függvényében. A kék vonal a kationos savak adatpontjaira, a fekete vonal pedig a semleges savak pontjaira illesztett egyenes. A piros vonal a vegyületek szétválasztása nélkül illesztett egyenes, a 9. táblázatban szereplő összes vegyületre. Jól látható, hogy az egyenesek meredeksége és tengelymetszete hasonló, valamint a szétválasztás nélküli RMSD is kisebb, mint a szétválasztott RMSD-k átlaga, így nincs szükség a vegyületek különválasztására.

6.3.4 Explicit oldószermodellek acetonitrilre

Az explicit acetonitril molekulát tartalmazó vegyületek geometriája csak sokadik számolási ciklusra konvergált. Az eddigi kiértékelésekben szereplő metil-(9*H*-fluorén-9-karboxilát) geometriája nem konvergált, ezért a további számításokban és kiértékelésekben nem szerepel.

a) A legjobb explicit oldószermodell a vegyületek különválasztása nélkül:

10. táblázat IEF-PCM oldószermodell UFF atomsugárral acetonitrilre

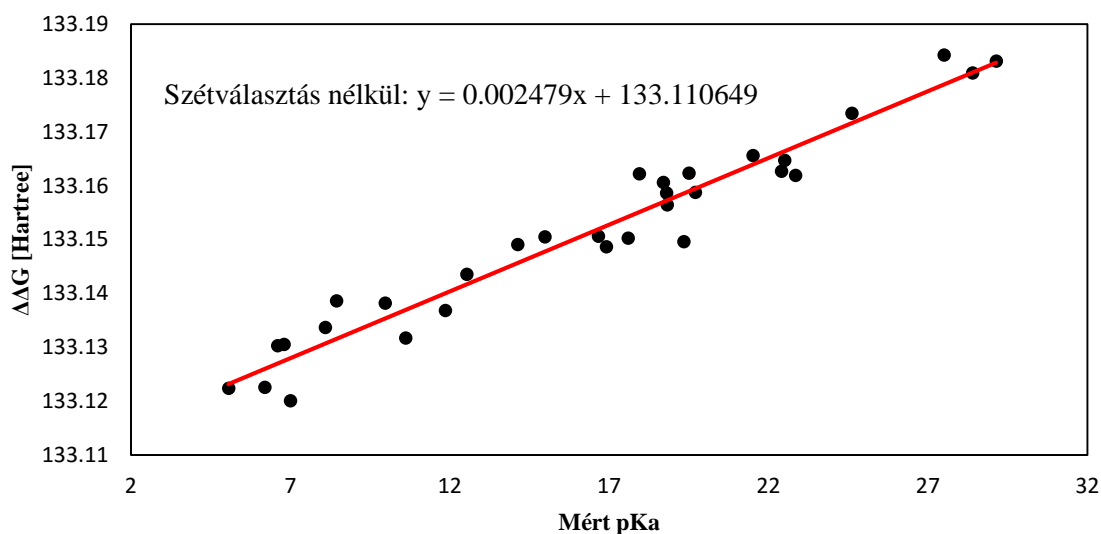
#	Vegyület	Mért pK_a	Számított pK_a	Hiba
1	2-klórpíridinium	6.80	8.03	-1.23
2	4-cianopíridinium	8.10	9.31	-1.21
3	anilinium	10.62	8.51	2.11
4	píridinium	12.53	13.29	-0.76
5	2,4,6-kollidinium	14.98	16.08	-1.10
6	benzilammónium	16.91	15.35	1.56
7	trietilammónium	18.82	18.49	0.33
8	pirrolidinium	19.70	19.43	0.27
9	2,5-diklóranilinium	6.20	4.82	1.38
10	4-cianoanilinium	7.00	3.82	3.18
11	anizidinium	11.86	10.58	1.28
12	2,6-dimetilpíridinium	14.13	15.51	-1.38
13	4-(dimetilamino)píridinium	17.95	20.81	-2.86
14	2,6-diklóranilinium	5.06	4.75	0.31
15	(<i>p</i> -tolil)-malononitril	17.59	15.99	1.60
16	3-brómbenzoészav	19.50	20.87	-1.37
17	benzoészav	21.51	22.19	-0.68
18	4-nitrobenzoészav	18.70	10.16	-1.46
19	klórecetsav	18.80	19.37	-0.57
20	2-szulfanilfenol	19.34	15.74	3.60
21	2-nitrofenol	22.85	20.7	2.15
22	2,4-dinitrofenol	16.66	16.15	0.51
23	2,4,6-triklórfenol	22.50	21.81	0.69
24	fenol	29.14	29.25	-0.11
25	2-metilfenol	27.50	29.71	-2.21
26	1,3-dinitrofenoxazin	22.40	21.01	1.39
27	1-nitrofenoxazin	28.40	28.38	0.02
28	benzolszulfonamid	24.61	25.35	-0.74
29	4-nitrobenzolszulfonsav	6.60	7.93	-1.33
30	<i>p</i> -toluolszulfonsav	8.45	11.28	-2.83
31	metánszulfonsav	9.97	11.13	-1.16
		RMSD	1.61	
		R²	0.9476	
		Max hiba	3.60	

b) A legjobb oldószermodell a vegyületek különválasztásával:

11. táblázat: IEF-PCM oldószermodell Bondi atomsugár acetonnitrilre

#	Vegyületek	Mért pK_a	Számított pK_a	Hiba
1	2-klórpíridinium	6.80	7.64	-0.84
2	4-cianopíridinium	8.10	9.33	-1.23
3	anilinium	10.62	9.28	1.34
4	píridinium	12.53	12.71	-0.18
5	2,4,6-kollidinium	14.98	15.10	-0.12
6	banzilammónium	16.91	16.28	0.63
7	trietilammónium	18.82	18.23	0.59
8	pirrolidinium	19.70	19.43	0.27
9	2,5-diklóranilinium	6.20	6.05	0.15
10	4-cianoanilinium	7.00	5.12	1.88
11	anizidinium	11.86	11.34	0.52
12	2,6-dimetilpíridinium	14.13	14.65	-0.52
13	4-(dimetilamino)píridinium	17.95	19.62	-1.67
14	2,6-diklóranilinium	5.06	5.84	-0.78
15	(p-tolil)-malononitril	17.59	16.74	0.85
16	3-brómbenzoészav	19.50	19.96	-0.46
17	benzoészav	21.51	21.10	0.41
18	4-nitrobenzoészav	18.70	19.42	-0.72
19	klórecetsav	18.80	18.40	0.40
20	2-szulfanilfenol	19.34	16.55	2.79
21	2-nitrofenol	22.85	20.60	2.25
22	2,4-dinitrofenol	16.66	16.65	0.01
23	2,4,6-triklórfenol	22.50	22.08	0.42
24	fenol	29.14	29.17	-0.03
25	2-metilfenol	27.50	29.61	-2.11
26	1,3-dinitrofenoxazin	22.40	22.10	0.30
27	1-nitrofenoxazin	28.40	29.22	-0.82
28	benzolszulfonamid	24.61	25.86	-1.25
29	4-nitrobenzolszulfonsav	6.60	6.92	-0.32
30	p-toluolszulfonsav	8.45	10.06	-1.61
31	metánszulfonsav	9.97	10.00	-0.03
		RMSD	0.94	
Kationos savak		R²	0.9638	
		Max hiba	1.88	
		RMSD	1.19	
Semleges savak		R²	0.9590	
		Max hiba	2.79	

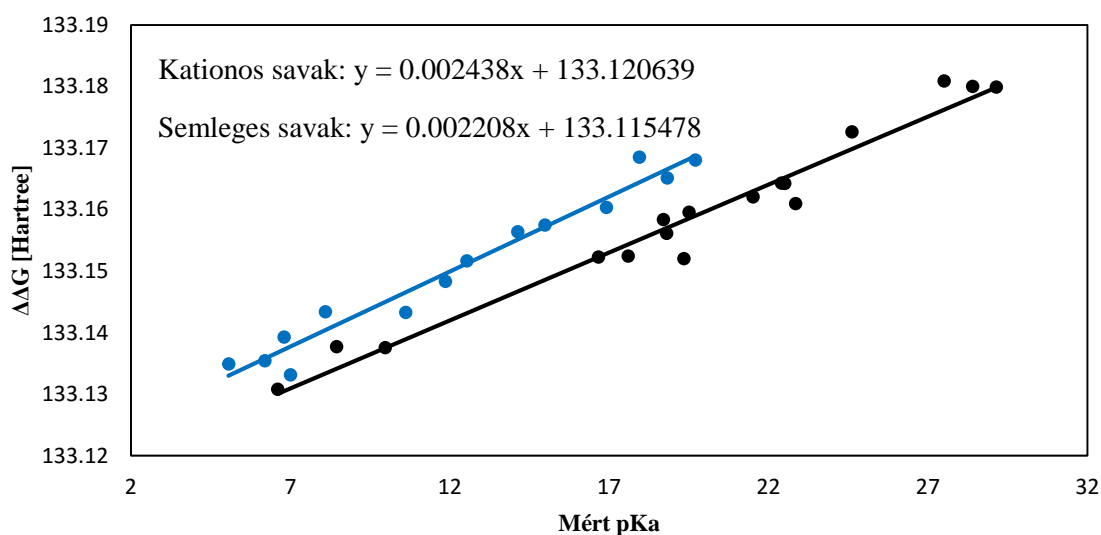
IEF-PCM oldószermodell UFF atomsugárral, a vegyületek szétválasztása nélkül



6. diagram: IEF-PCM UFF oldószermodell acetonnitrilre a vegyületek különválasztása nélkül

A 6. diagramban a fekete pontok a 10. táblázatban szereplő vegyületek kísérleti pK_a értékeinek a függvényében ábrázolt deprotonálódási szabadentalpiát jelölik, a piros vonal pedig a pontokra illesztett egyenest.

IEF-PCM oldószermodell Bondi atomsugár, a vegyületeket szétválasztva



7. diagram: IEF-PCM Bondi oldószermodell acetonnitrilre

A 7. diagramban a kék pontok a 11. táblázatban lévő kationos savak deprotonálási szabadentalpiáját jelöli a kísérleti pK_a értékük függvényében, a kék vonal a pontokra illesztett egyenest. A fekete pontok a 11. táblázatban lévő semleges savak deprotonálási szabadentalpiáját jelölik a kísérleti pK_a értékük függvényében, a fekete vonal pedig a pontokra illesztett egyenest.

7 Eredmények értékelése, következtetések

Jelen tanulmányban olyan vegyületek deprotonálódási szabadentalpiáját számítottam ki különböző oldószermodellekkel, amelyeknek ismert a kísérletileg meghatározott pK_a értékük. A deprotonálódási szabadentalpiát ábrázoltam az irodalmi pK_a adatok függvényében, és az így kapott pontokra egyenest illesztettem a legkisebb négyzetek módszere szerint. Az illeszkedés jósága, és számított RMSD alapján meghatároztam, hogy a vizsgált oldószermodellek közül melyik adja a pK_a értékekre a legjobb becslést. Megfigyeltem, hogy milyen esetben lehet indokolt egy explicit oldószer molekula jelenléte az oldott molekula mellett az SCRF oldószermodellek által létrehozott üregben. Számos kvantumkémiai számítás elvégzése és kiértékelés után az eredményeimet a következőképpen tudom összefoglalni:

1. Számításaim során sokszor kiküszöbölhetetlen konvergencia problémákba ütköztem. Legtöbbször az IPCM és SCIPCM oldószermodellekkel végzett energiaszámítások nem konvergáltak. Tapasztaltam, hogy az említett oldószermodellek explicit oldószert tartalmazó rendszerre csak a legritkább esetben futnak le. A nehéz konvergencia lehet az oka annak, hogy az SCIPCM módszert csak ritkán alkalmazzák.

2. Megfigyeltem, hogy acetonitril esetén nem szükséges elválasztani a kationos savakat a semleges savaktól, és az explicit oldószer molekula jelenléte csak bonyolítja a számításokat, de nem javít sem az egyenes illesztésen, sem a pK_a becslésen.

3. Ezen felül, a legjobbnak ítélt modellnél az RMSD hiba mindössze 1.07 pK_a egységnek adódott, ami az acetonitril pK_a skálájának a szélessége miatt rendkívül jó eredmény.

4. A vizes közegre irányuló számítások kiértékelése során arra a következtetésre jutottam, hogy a specifikusabb solvatáció jóval fontosabb szerepet kap, mint acetonitril esetén. Ennek következtében a $pK_a - \Delta G$ adatpontokra nem illeszthető úgy egy egyenes, hogy a felhasználásával megbízhatóan meghatározható legyen a pK_a érték. A szerves bázisok konjugált savát (kationos savak) külön kezelve a semleges savaktól olyan egyenesekhez jutottam, amik alapján már elég jó becslés adható egy vegyület pK_a értékére, és az egyenesek is megfelelően illeszkednek az adatokra.

5. Vizes közegre az explicit oldószer molekulát is tartalmazó IEF-PCM oldószermodell UAHF atomsugarú változata bizonyult a legjobbnak. Különösen előnyös, hogy a legjobb eredményeket egy olyan oldószermodell szolgáltatta, amellyel még az explicit vízmolekulák ellenére is minden esetben, egyszerűen konvergáltak a számítások.

6. A kapott eredmények nem kizárólag pK_a becsléshez használhatóak fel. Modellezhető akár sav-bázis reakció, például savkatalizált reakciók, vagy egy bázis által kiváltott elimináció.

Jövőbeli terveim között szerepel az SCIPCM oldószermodell részletes vizsgálata. Tervezem, hogy acetonitril, és víz esetén is a valóstól eltérő értéket adok meg az oldószer dielektromos állandójára, és minden értékhez széles határok között variálok az isodensity szintjét. Célom egy olyan optimális ϵ – isodensity szint pár meghatározása az adott oldószerre, amelynél a mérési pontokra illesztett egyenes reziduális szórásnégyzete maximális, és az RMSD pedig minimális. Az optimum meghatározása után jóval több vegyület bevonásával tervezem pontosítani a kalibrációs egyenesek paramétereit.

8 Felhasznált irodalom

- [1] Zhang, S.; Baker, J.; Pulay, P. A Reliable and Efficient First Principles-Based Method for Predicting pKa Values. 1. Methodology. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 425–431.
- [2] Fürst, Z.; Gyires, K. *A Farmakológia Alapjai*; Medicina Könyvkiadó Zrt., **2011**.
- [3] Cruciani, G.; Milletti, F.; Storchi, L.; Sforza, G.; Goracci, L. In Silico pKa Prediction and ADME Profiling. *Chem. Biodivers.*, **2009**, *6*, 1812–1821.
- [4] Veszprémi, T. *Veszprémi Tamás: Általános kémia*; Akadémiai Kiadó, **2011**.
- [5] Carr, M. Model Confusion in Chemistry. *Res. Sci. Educ.*, **1984**, *14*, 97–103.
- [6] Jensen, W.B. The Lewis Acid-Base Definitions: A Status Report. *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 1–22.
- [7] da Silva, C.O.; da Silva, E.C.; Nascimento, M.A.C. Ab Initio Calculations of Absolute pKa Values in Aqueous Solution I. Carboxylic Acids. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 11194–11199.
- [8] Muckerman, J.T.; Skone, J.H.; Ning, M.; Wasada-Tsutsui, Y. Toward the Accurate Calculation of pKa Values in Water and Acetonitrile. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.*, **2013**, *1827*, 882–891.
- [9] Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2161–2200.
- [10] Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. Geometry Optimization of Molecular Structures in Solution by the Polarizable Continuum Model. *J. Comput. Chem.*, **1998**, *19*, 404–417.
- [11] Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 3032–3041.
- [12] Klamt, A. Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena. *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 2224–2235.
- [13] Mennucci, B.; Tomasi, J.; Cammi, R.; Cheeseman, J.R.; Frisch, M.J.; Devlin, F.J.; Gabriel, S.; Stephens, P.J. Polarizable Continuum Model (PCM) Calculations of Solvent Effects on Optical Rotations of Chiral Molecules. *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 6102–6113.
- [14] Tapia, O.; Goscinski, O. Self-Consistent Reaction Field Theory of Solvent Effects. *Mol. Phys.*, **1975**, *29*, 1653–1661.

- [15] Cammi, R.; Tomasi, J. Remarks on the Use of the Apparent Surface Charges (ASC) Methods in Solvation Problems: Iterative versus Matrix-Inversion Procedures and the Renormalization of the Apparent Charges. *J. Comput. Chem.*, **1995**, *16*, 1449–1458.
- [16] Rappe, A.K.; Casewit, C.J.; Colwell, K.S.; Goddard, W.A.; Skiff, W.M. UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10024–10035.
- [17] Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. A New Definition of Cavities for the Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable Continuum Model. *J. Chem. Phys.*, **1997**, *107*, 3210–3221.
- [18] Takano, Y.; Houk, K.N. Benchmarking the Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM) for Aqueous Solvation Free Energies of Neutral and Ionic Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.*, **2005**, *1*, 70–77.
- [19] Bondi, A. Van Der Waals Volumes and Radii. *J. Phys. Chem.*, **1964**, *68*, 441–451.
- [20] Robert C. Weast. *Handbook of Chemistry and Physics*; 62nd ed.; CRC Press, **1981**.
- [21] Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2027–2094.
- [22] Barone, V.; Cossi, M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 1995–2001.
- [23] Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model. *J. Comput. Chem.*, **2003**, *24*, 669–681.
- [24] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. The IEF Version of the PCM Solvation Method: An Overview of a New Method Addressed to Study Molecular Solutes at the QM Ab Initio Level. *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **1999**, *464*, 211–226.
- [25] Foresman, J.B.; Keith, T.A.; Wiberg, K.B.; Snoonian, J.; Frisch, M.J. Solvent Effects. 5. Influence of Cavity Shape, Truncation of Electrostatics, and Electron Correlation on Ab Initio Reaction Field Calculations. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 16098–16104.
- [26] Klamt, A.; Schüürmann, G. COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and Its Gradient. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1993**, 799–805.
- [27] Eckert, F.; Leito, I.; Kaljurand, I.; Kütt, A.; Klamt, A.; Diedenhofen, M. Prediction of Acidity in Acetonitrile Solution with COSMO-RS. *J. Comput. Chem.*, **2009**, *30*, 799–810.

- [28] Sutton, C.C.R.; Franks, G.V.; da Silva, G. First Principles pKa Calculations on Carboxylic Acids Using the SMD Solvation Model: Effect of Thermodynamic Cycle, Model Chemistry, and Explicit Solvent Molecules. *J. Phys. Chem. B*, **2012**, *116*, 11999–12006.
- [29] Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378–6396.
- [30] Klamt, A.; Eckert, F.; Diedenhofen, M.; Beck, M.E. First Principles Calculations of Aqueous pKa Values for Organic and Inorganic Acids Using COSMO–RS Reveal an Inconsistency in the Slope of the pKa Scale. *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 9380–9386.
- [31] Kelly, C.P.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Adding Explicit Solvent Molecules to Continuum Solvent Calculations for the Calculation of Aqueous Acid Dissociation Constants. *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 2493–2499.
- [32] Zhao, Y.; Truhlar, D.G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor. Chem. Acc.*, **2007**, *120*, 215–241.
- [33] Zhao, Y.; Truhlar, D.G. Density Functionals with Broad Applicability in Chemistry. *Acc. Chem. Res.*, **2008**, *41*, 157–167.
- [34] Bryantsev, V.S.; Diallo, M.S.; van Duin, A.C.T.; Goddard, W.A. Evaluation of B3LYP, X3LYP, and M06-Class Density Functionals for Predicting the Binding Energies of Neutral, Protonated, and Deprotonated Water Clusters. *J. Chem. Theory Comput.*, **2009**, *5*, 1016–1026.
- [35] Huh, D.S.; Choe, S.J. Comparative DFT Study for Molecular Geometries and Spectra of Methyl Pheophorbides-a: Test of M06-2X and Two Other Functionals. *J. Porphyr. Phthalocyanines*, **2010**, *14*, 592–604.
- [36] Ditchfield, R.; Hehre, W.J.; Pople, J.A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 724–728.
- [37] Veszprémi Tamás; Fehér Miklós. *A Kvantumkémia Alapjai és Alkalmazása*; Műszaki Könyvkiadó, **2002**.
- [38] Michael J. Frisch; G. W. Trucks; H. Bernhard Schlegel; Gustavo E. Scuseria; Michael A. Robb; James R. Cheesman; Giovanni Scalmani; Vincenzo Barone; Benedetta Mennucci; G. A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; Xiaosong Li; H. P. Hratchian; Artur F. Izamylov; Julien

Bloino; G. Zheng; J. L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J. A. Montgomery Jr.; J. E. Peralta; Francois Ogliaro; Michael J. Bearpark; Jochen Heyd; E. N. Brothers; K. N. Kudin; V.N. Starverov; Rika Kobayashi; J. Normand; Krishnan Raghavachri; Alistair P. Rendell; J. C. Burant; S. S. Iyengar; Jacopo Tomasi; M. Cossi; N. Rega; N. J. Millam; M. Klene; J. E. Knox; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; R. L. Martin; K. Morokuma; V. G. Zarezewski; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; S. Dapprich; A. D. Daniels; Ödön Farkas; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; J. Cioslowski; Douglas J. Fox. *Gaussian 09*; Gaussian INC: Wallingford, CT, USA, **2009**.

- [39] Hanwell, M.D.; Curtis, D.E.; Lonie, D.C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G.R. Avogadro: An Advanced Semantic Chemical Editor, Visualization, and Analysis Platform. *J. Cheminformatics*, **2012**, *4*, 17.
- [40] G. Schaftenaar; J. H. Noordik. *Molden*; CMBI: Netherlands, **2000**.