



دانشکده علوم پایه

گروه شیمی

گرایش شیمی فیزیک

محاسبه ثابت تعادل اسیدی تعدادی از ترکیبات آلی از طریق روش های محاسباتی

از

پریا نیک پارسا

اساتید راهنما

دکتر بهرام قلمی چوبر

دکتر حمید دژم پناه

اسفند

تقديم به:

مهربانتر از من به من

مادر م

الهی ادای شکر ترا بیچ زبان نیست و دریای فضل ترا بیچ کمران نیست
 و ستر حقیقت تو بر هیچکس عیان نیست،
 هدایت کن بر ما راهی که بهتر از آن نیست.

خواجہ عبداللہ انصاری

سپاسگزارم از:

استاد ارہنمای ارجمندم، جناب آقای دکتر قلمی کہ با دقت و حوصلہ فراوان در تمامی مراحل انجام این پایان نامہ از بیچ کوششی فرو گزار نمودند. خداوند را شاکرم کہ شاگردی نزد ایشان را بہ من عطا فرمود.

استاد ارہنمای کرامتدوم، جناب آقای دکتر ڈرم پناہ کہ لطف ایشان، ہموارہ شامل حال من بود. از خدا خواہانم کہ سلامتی روز افزون بہ ایشان عطا فرماید.
 داوران محترم، جناب آقای دکتر محمودی و جناب آقای دکتر روحی کہ زحمات داورسی این پایان نامہ را بعمدہ گرفتند.
 نمایندہ محترم تحصیلات تکمیلی، جناب آقای دکتر نورستہ تیا کہ در جلسہ دفاعیہ حضور داشتند.

خانوادہ عزیزم بہ خصوص مادرم کہ در تمامی این سالہا حامی من بودند امید آن کہ خداوند منان پستیانشان باشد.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی.....	خ
چکیده انگلیسی.....	د
فصل اول : مقدمه و تئوری.....	۱
۱-۱- مقدمه.....	۲
۲-۱- بررسی خاصیت اسیدی ترکیبات در فاز گازی.....	۱۰
۳-۱- بررسی خاصیت اسیدی ترکیبات در فاز محلول.....	۱۱
۴-۱- نگاه کلی به عملکرد داروهای مورد بررسی در این تحقیق.....	۱۳
۴-۱-۱- طبقه‌بندی کینولون‌ها.....	۱۵
۵-۱- شیمی کوانتومی.....	۲۰
۵-۱-۱- روش مکانیک مولکولی.....	۲۰
۵-۱-۲- روش نیمه تجربی.....	۲۱
۵-۱-۳- روش‌های آغازین.....	۲۱
۵-۱-۳-۱- روش هارتری - فاک.....	۲۲
۵-۱-۳-۲- نظریه تابعی چگالی (DFT).....	۲۴
۵-۱-۳-۱- قضیه هوهنبرگ - کان.....	۲۵
۵-۱-۳-۲- روش KS.....	۲۵
۵-۱-۳-۳- تابعیهای هیبریدی.....	۲۷
۵-۱-۳-۴- DFT و مجموعه پایه.....	۲۷
۵-۱-۳-۳- نظریه اختلال مولر - پلست (MP).....	۲۸

۳۰	۴-۵-۱ اثرات حلال.....
۳۱	۱-۴-۵-۱ روش PCM.....
۳۲	۲-۴-۵-۱ انرژی گیس حلال پوشی.....
۳۳	۵-۵-۱ مجموعه پایه.....
۳۴	۱-۵-۵-۱ انواع مجموعه پایه.....
۳۵	فصل دوم: نتایج.....
۳۶	۱-۲- معرفی ترکیبات بررسی شده در این تحقیق.....
۳۷	۲-۲- روش محاسبات.....
۵۱	فصل سوم: بحث و نتیجه گیری.....
۵۲	۱-۳- روش محاسبه pK_a ، روش غیر مستقیم.....
۵۴	۲-۳- بررسی روش و مجموعه پایه.....
۵۵	۳-۳- بررسی مدل های حلال پوشی.....
۶۱	۴-۳- روش محاسبه pK_a ، روش مستقیم.....
۶۳	۵-۳- محاسبه pK_a داروها.....
۶۸	۶-۳- نتیجه گیری.....
۶۹	۷-۳- پیشنهاد برای کار های آینده.....
۷۰	۸-۳- فهرست مراجع.....
۷۵	پیوست.....

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۱۱.....	جدول ۱-۱ - طبقه بندی حلال ها.....
۱۳.....	جدول ۲-۱ - اثرات حلال بر تعادل اسید - باز
۱۵.....	جدول ۳-۱ - طبقه بندی کینولون ها.....
۳۶.....	جدول ۱-۲ - ترکیبات مورد بررسی در تحقیق حاضر.....
۳۸.....	جدول ۲-۲ - مقادیر ترمودینامیکی محاسبه شده در فاز گازی در سطح B3LYP/3-21G
۳۹.....	جدول ۳-۲ - مقادیر ترمودینامیکی محاسبه شده در فاز گازی در سطح B3LYP/6-31G.....
۴۰.....	جدول ۴-۲ - مقادیر ترمودینامیکی محاسبه شده در فاز گازی در سطح B3LYP/6-31G(d).....
۴۱.....	جدول ۵-۲ - مقادیر ترمودینامیکی محاسبه شده در فاز گازی در سطح B3LYP/6-31G(d,p).....
۴۲.....	جدول ۶-۲ - مقادیر ترمودینامیکی محاسبه شده در فاز گازی در سطح HF/6-31G(d,p).....
۴۳.....	جدول ۷-۲ - انرژیهای گیبس حلال پوشی محاسبه شده در فاز آبی با مدل حلال پوشی PCM در سطوح مختلف نظری.....
	جدول ۸-۲ - انرژیهای گیبس حلال پوشی محاسبه شده در فاز آبی با مدل های حلال پوشی مختلف در سطح نظری
۴۴.....	DFT/6-31G(d,p).....
۴۵.....	جدول ۹-۲ - مقادیر ترمودینامیکی محاسبه شده در فاز گازی در سطح B3LYP/6-31G(d,p).....
۴۵.....	جدول ۱۰-۲ - انرژیهای گیبس حلال پوشی در فاز آبی با مدل حلال پوشی PCM، در سطح B3LYP/6-31G(d,p).....
	جدول ۱-۳ - مقایسه مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه های پایه 6-31G، 3-21G، 6-31G(d) و 6-31G(d,p) و
۵۴.....	روش نظری DFT/B3LYP با مقادیر pK_a تجربی.....
	جدول ۲-۳ - مقایسه مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش های DFT/B3LYP و HF با
۵۵.....	مقادیر pK_a تجربی.....
	جدول ۳-۳ - مقایسه مقادیر انرژی آزاد گیبس در فاز آبی با استفاده از مدل های حلال پوشی PCM، CPCM و IEF-PCM با
۵۷.....	استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP.....

- جدول ۳-۴- تغییرات انرژی آزاد حلال پوشی در فاز آبی سیستم مورد مطالعه با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP ۵۸
- جدول ۳-۵- اجزای غیرالکترواستاتیک انرژی آزاد حلال پوشی $\Delta G_{\text{solV,nonelec}}$ سیستم مورد مطالعه با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP ۵۸
- جدول ۳-۶- اجزای الکترواستاتیک انرژی آزاد حلال پوشی $\Delta G_{\text{solV,elec}}$ سیستم مورد مطالعه با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP ۵۹
- جدول ۳-۷- مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس فاز گازی با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP ۵۹
- جدول ۳-۸- انرژی آزاد گیبس محاسبه شده در فاز گازی برای مولکول های آب و هیدرونیوم با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP ۶۲
- جدول ۳-۹- انرژی آزاد گیبس حلال پوشی مولکول های آب و هیدرونیوم برگرفته از مقادیر تجربی ۶۲
- جدول ۳-۱۰- مقادیر pK_a به دست آمده از روش مستقیم با مقادیر تجربی ۶۲
- جدول ۳-۱۱- مقایسه مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش نظری DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی PCM با مقادیر pK_a تجربی ۶۳
- جدول ۳-۱۲- مقادیر pK_a ترکیبات مورد استفاده در نمودار همبستگی. کلیه مقادیر با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی PCM محاسبه شده اند (رهیافت غیر مستقیم) ۶۴
- جدول ۳-۱۳- مقادیر pK_a ترکیبات مورد استفاده در نمودار همبستگی. کلیه مقادیر با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی CPCM محاسبه شده اند (رهیافت غیر مستقیم) ۶۵
- جدول ۳-۱۴- مقادیر pK_a ترکیبات مورد استفاده در نمودار همبستگی. کلیه مقادیر با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی IEF-PCM محاسبه شده اند (رهیافت غیر مستقیم) ۶۶
- جدول ۳-۱۵- مقادیر pK_a ترکیبات مورد استفاده در نمودار همبستگی. کلیه مقادیر با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی PCM محاسبه شده اند (رهیافت مستقیم) ۶۷
- جدول ۳-۱۶- مقایسه مقادیر pK_a محاسبه شده با مقادیر pK_a تجربی. کلیه مقادیر با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و روش DFT/B3LYP محاسبه شده اند ۶۸

اشکال

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- چرخه ترمودینامیکی تفکیک اسید AH	۶
شکل ۱-۲- مکانیسم اثر دارو های مورد بررسی	۱۴
شکل ۱-۳- نمایش ساختارهای ، (۱) نالیدیکسیک اسید ، (۲) اگزولینیک اسید (۳) سینوکساسین	۱۴
شکل ۱-۴- فلراکساسین	۱۶
شکل ۱-۵- نمایش پروتونه شدن فلراکساسین	۱۶
شکل ۱-۶- انوکساسین	۱۷
شکل ۱-۷- اکسوانوکساسین	۱۷
شکل ۱-۸- آمی فلوکساسین	۱۸
شکل ۱-۹- نورفلوکساسین	۱۸
شکل ۱-۱۰- اشکال ساختاری متداول فلوئوروکینولونها	۱۹
شکل ۱-۱۱- نمایش حلال پوشی	۳۳
شکل ۱-۲- ساختار بهینه شده ترکیبات مورد بررسی در این تحقیق با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) و در سطح DFT/ B3LYP به همراه فاصله های پیوندی	۴۹
شکل ۱-۳- چرخه ترمودینامیکی روش غیر مستقیم	۵۲
شکل ۲-۳- رزناس جفت الکترون های ناپیوندی نیتروژن	۵۶
شکل ۳-۳- چرخه ترمودینامیکی روش مستقیم	۶۱
شکل ۳-۴- نمودار همبستگی مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) روش DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی PCM (رهیافت غیر مستقیم) و تجربی	۶۴
شکل ۳-۵- نمودار همبستگی مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) روش DFT/B3LYP و مدل حلال پوشی CPCM (رهیافت غیر مستقیم) و تجربی	۶۵

شکل ۳-۶ نمودار همبستگی مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p)، روش DFT/B3LYP و مدل

حلال پوشی IEF-PCM (رهیافت غیر مستقیم) و تجربی ۶۶

شکل ۳-۷ نمودار همبستگی مقادیر pK_a محاسبه شده با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p)، روش DFT/B3LYP و مدل

حلال پوشی PCM (رهیافت مستقیم) و تجربی ۶۷

ادامه شکل ۲-۱ ۷۵

چکیده:

محاسبه ثابت تعادل اسیدی تعدادی از ترکیبات آلی از طریق روش های محاسباتی

پریا نیک پارسا

در این تحقیق، محاسبه مقادیر pK_a اسید های بنزوئیک و برخی از داروها به وسیله نرم افزار گوسی ۹۸ انجام گردید. انرژی های فاز گازی با استفاده از مجموعه پایه 6-31G(d,p) در سطوح نظری B3LYP و HF محاسبه شدند. انرژی آزاد حلال پوشی به وسیله مدل پیوستار قطبش پذیر، (PCM)، مدل پیوستار قطبش پذیر رسانا (CPCM) و مدل انتگرال تعمیمی پیوستار قطبش پذیر (IEFPCM) در همان سطح و همان مجموعه پایه که برای تعیین هندسه در فاز گازی استفاده شد، محاسبه گردید.

نتایج نشان داد که pK_a محاسبه شده با استفاده از روش B3LYP بهتر از HF است. نتایج به دست آمده نشان می دهد که مدل PCM یک مدل حلال پوشی مناسب برای محاسبه pK_a در مقایسه با سایر مدل ها است. توافق خوبی بین مقادیر pK_a محاسبه شده و تجربی برای ترکیبات مورد بررسی به دست آمد.

کلید واژه: مدل های پیوستار حلال پوشی، pK_a ، داروها، محاسبه، ...

Abstract:

Calculation of acidic equilibrium constant of some organic compounds by computational methods

Paria.Nikparsa

In this work, calculations of pK_a values were performed on the benzoic acids and some drugs using Gaussian 98 software. Gas-phase energies were calculated with 6-31G(d,p) basis set at the HF and B3LYP levels of theory. Free energies of solvation were computed using the polarized continuum model (PCM), conductor-like polarizable continuum model (CPCM) and the integral equation formalism-polarizable continuum model (IEF-PCM) at the same levels and basis sets which were used for geometry determination in the gas-phase. The results show the pK_a values calculated using the B3LYP is better than those using the corresponding HF. The obtained results indicate, PCM model is a suitable solvation model for calculating pK_a values in comparison with the other models. The good agreement was obtained between experimental and the calculated pK_a values for compounds under investigated.

Key words: continuum models of solvation, pK_a , drugs, calculation,

۱-۱ مقدمه

اسیدها و بازها اساس و بنیان زندگی بر روی زمین را تشکیل می دهند. اولین تعریف قابل قبول و منطقی در مورد اسید و باز در سال ۱۶۴۸ توسط گلوبر^۱ ارائه شد. مطابق با این تعریف، اسید به ترکیباتی گفته می شود که از تأثیر آن ها به یکدیگر، نمک ها به وجود می آیند.

در سال ۱۸۸۷ سوانت آرنیوس سوئدی^۲ « نظریه شیمیایی الکترولیت ها » را منتشر ساخت، وی پیشنهاد کرد که یک الکترولیت در محلول آبی به صورت یون تفکیک می شود. بر این اساس اسید به عنوان ترکیبی تعریف شد که در محلول آبی، یونهای $H^+(aq)$ تولید می کند و باز به صورت ترکیبی که در محلول آبی یونهای $OH^-(aq)$ به وجود می آورد. معادله یونی خنثی شدن به صورت زیر است :



مفهوم آرنیوس به علت تأکید آن به آب و واکنش های محلول آبی، با محدودیت همراه است.

در سال ۱۹۲۳ میلادی برونستد^۳ و لوری^۴، مستقل از یکدیگر مفهومی گسترده تر برای اسیدها و بازها بیان کردند. بر اساس تعریف برونستد و لوری، اسید ماده ای است که یک پروتون می دهد و باز ماده ای است که یک پروتون می پذیرد.



در سال ۱۹۲۳ گیلبرت لوئیس^۵ مفهوم گسترده تری برای اسیدها و بازها پیشنهاد کرد، که پدیده اسید - باز را از پروتون رها ساخت. مطابق با تعریف لوئیس یک باز ترکیبی است با جفت الکترونی تنها که توانایی کامل کردن آرایش الکترونی اتم دیگر

۱. Golouber

۲. Arrhenius

۳. Johannes Brønsted

۴. Thomas Lowry

۵. Gilbert N. Lewis

را داشته باشد. یک اسید ترکیبی است که با استفاده از جفت الکترون مولکول دیگر، آرایش الکترونی خود را به منظور پایدار شدن کامل می‌کند. به عبارت دیگر باز یک دهنده جفت الکترون و اسید یک گیرنده جفت الکترون است [۴-۱].

ثابت تفکیک اسید یا مقادیر pK_a ، برای اکثر واکنش‌های بنیادی شیمی از اهمیت بسزایی برخوردارند [۵]. این مقادیر حالت پروتون زدایی یک مولکول در یک حلال خاص را نشان می‌دهند. اندازه‌گیری‌های خاصیت اسیدی ترکیبات آلی تاریخی طولانی دارد و اولین اندازه‌گیری به قرن نوزدهم بر می‌گردد [۶].

از آنجاییکه بسیاری از فرآیندها در سنتزهای آلی و شیمی صنعتی درگیر اسیدها و بازها هستند، تعیین دقیق pK_a ترکیبات از اهمیت بالایی برخوردارند. همچنین pK_a یک عامل عمده در فارماکوسینتیک^۱ دارویی و برهمکنش مولکولها با یکدیگر می‌باشد. زیرا مقادیر pK_a نقش مهمی را در جذب، توزیع، متابولیسم و دفع داروها بازی می‌کند.

البته pK_a تنها عامل مهم برای اثرات بیولوژیکی فعالیت داروها نیست. ویژگی‌های مهم شیمی فیزیکی دیگری مانند حلالیت در محیط‌های آبی و لیپیدی، اثرات ساختاری مثل رزونانس القا، پتانسیل اکسایش-کاهش، انواع پیوندها و ایزومری شدن، ویژگی‌های خاصی مثل اندازه مولکول، شکل و استریوشیمی وجود دارد. اما pK_a عامل مهمتری است و اغلب به عنوان اندازه‌گیری مقدماتی داروها به کار می‌رود.

در اکثر داروها حداقل یک مکان برای پروتونه شدن و پروتون زدایی به طور برگشت پذیر وجود دارد. اگر $pH < pK_a$ باشد در آن مکان به طور عمده پروتون زدایی رخ می‌دهد و در غیر اینصورت پروتونه شدن رخ می‌دهد. نسبت پروتونه شدن و پروتون زدایی به طور عمده از خصوصیات انتقالی و پیوندی تعیین می‌شود. تنها گونه‌های خنثی می‌توانند به راحتی به سلول‌های اندامی نفوذ کنند زیرا لیپید دیواره سلولی نفوذپذیری پایینی برای یونها و اکثر مولکول‌های قطبی دارد. این دلیل اصلی برای مهم بودن مقادیر pK_a داروها در فارماکوسینتیک دارویی می‌باشد [۷].

مقادیر pH و pK_a به غلظت گونه‌های پروتونه شده و پروتون زدایی شده موجود در معادله هندرسون - هاسلباخ^۲ بستگی دارد [۸].

$$\log \frac{[\text{unprotonated}]}{[\text{protonated}]} = pH - pK_a \quad (۳-۱)$$

هنگامیکه یک اسید ضعیف به صورت معادله زیر تفکیک می‌شود:

۱. Pharmacokinetic

۲. Henderson - Hasselbach



ثابت تعادل آن برابر است با :

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]} \quad (۵-۱)$$

که از جاگذاری معادله (۵-۱) در معادله (۳-۱) خواهیم داشت :

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (۶-۱)$$

همچنین تحت شرایط تعادلی داریم :

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}}{RT \ln 10} = \frac{\Delta G_{aq}}{2.303 RT} \quad (۷-۱)$$

در نتیجه تعیین دقیق ΔG_{aq} از اهمیت بالایی برخوردار است [۹].

اغلب موارد، مقادیر pK_a می توانند به راحتی با استفاده از روش های تجربی اندازه گیری شوند. روش های تجربی بسیاری جهت محاسبه مقادیر pK_a وجود دارند که عمده این روش ها شامل : حجم سنجی و کولون سنجی می باشد.

روش حجم سنجی شامل اضافه کردن مستقیم تیترانت به نمونه است. در حالیکه روش کولون سنجی به دست آوردن تیترانت به طور الکتروشیمیایی است. البته روشهای شاخص دیگری برای تعیین pK_a به طور تجربی وجود دارد که شامل رنگ سنجی، پتانسیومتری، هدایت سنجی، اسپکتروفوتومتری، آمپرو فوتومتری، حلالیت، سرما سنجی و رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) می باشد. از میان این روشها، پتانسیومتری، هدایت سنجی و اسپکتروسکوپی رایج ترین روشهای پیش بینی pK_a می باشند. تیتراسیون های پتانسیومتری در محیط های غیر شفاف، رنگی، جاذب یا محلول های رقیق قابل استفاده است.

مشابه با روش پتانسیومتری، روش هدایت سنجی نیز در چنین محیط هایی قابل استفاده برای اندازه گیری های pK_a می باشد. این روش به عواملی مانند درصد خلوص و دما حساسیت زیادی دارد. با این توصیف داده های حاصل از روش هدایت سنجی از دقت پایین تری نسبت به دو روش پتانسیو متری و اسپکتروسکوپی برخوردارند.

همچنین می توان از روش کروماتوگرافی با کارایی بالا (HPLC) جهت پیش بینی pK_a استفاده کرد. مزیت این روش، کاهش محدودیت های حلالیت و حذف اثرات نا خالصی بر روی اندازه گیری های pK_a می باشد [۱۰].

امروزه علاوه بر روشهای تجربی، روشهای نظری نیز جهت تعیین ثابت های اسیدی توسعه یافته اند. بسیاری از شیمی دانان تمایل دارند که از روش های نظری جهت محاسبه مقادیر برای بسیاری از مولکول ها استفاده کنند. این شامل مولکول هایی است که سنتز نشده اند، یا تعیین تجربی pK_a آن ها دشوار است، مانند آمینو اسید هایی که بخشی از یک زنجیره پلی پپتیدی هستند، زیرا مقادیر pK_a آن ها تحت تأثیر محیط هستند. بنابراین توانایی در خصوص محاسبات نظری مقادیر آن ها به طور دقیق در بیولوژی و سایر زمینه ها اهمیت بسیاری دارند [۵].

همچنین بسیاری از شرکت های داروسازی قبل از به دست آوردن pK_a ترکیبات دارویی یک بهینه سازی اولیه انجام می دهند. همچنین از آنجائیکه مقادیر تجربی pK_a برای تمامی داروها در دسترس نیست و به دست آوردن آن از طریق روشهای آزمایشگاهی می تواند دشوار و هزینه بردار باشد، بنابراین یک روش محاسباتی دقیق بسیار سودمند خواهد بود [۱۱].

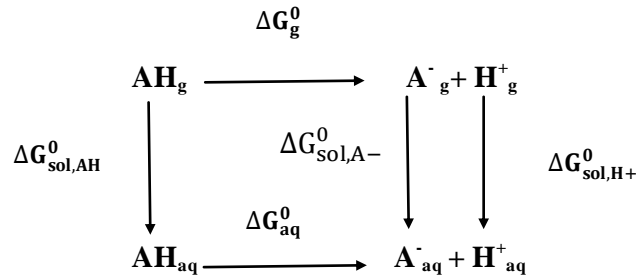
روشهای محاسباتی علاوه بر اینکه امکان پیش بینی pK_a ترکیبات را فراهم می کند، یکسری از خصوصیات مهم شیمی فیزیکی و مولکولی مانند انرژی یونی حلال پوشی، ساختار ملکولی در محلول و غیره را نیز در اختیار می گذارد [۱۲]. این روشها نقطه مهمی جهت پیش بینی pK_a ترکیبات به حساب می آیند. روشهای محاسباتی این اجازه را به ما می دهند که با اطمینان بیشتری به پیشگویی pK_a ترکیبات پردازیم به خصوص هنگامیکه تعیین تجربی pK_a برای ترکیبات با مشکلات محدودیت های زیادی مواجه باشد. طی دو دهه گذشته پیشرفت های قابل توجهی در زمینه شیمی محاسباتی جهت پیش بینی pK_a در محلول آبی صورت گرفته است [۱۳-۱۸]. دقت شیمیایی که شامل یک واحد خطا در محاسبات باشد به سختی به دست می آید [۱۹ و ۲۰]. در این خصوص مطالعات بی شماری وجود دارد که در هر کدام از روش های مختلفی جهت به دست آوردن این دقت استفاده شده است. در مقاله ای که اخیراً توسط هو^۱ و کوت^۲ منتشر شد، چرخه های ترمودینامیکی و اکثر مدل های حلال پوشی معمول برای محاسبات مقادیر pK_a شرح داده شده است [۲۱].

چرخه های ترمودینامیکی متعددی برای محاسبه مقادیر pK_a به کار می روند. متداول ترین چرخه در شکل ۱-۱ براساس واکنش (۱-۸) نشان داده شده است [۲۲].



۱.Ho

۲.Coote



شکل ۱-۱ چرخه ترمودینامیکی تفکیک اسید AH

بخش اول این چرخه، ΔG_g^0 ، مربوط به انرژی پروتون زدایی مولکول در فاز گازی است.

سه بخش دیگر، $\Delta G_{\text{sol,AH}}^0$ ، $\Delta G_{\text{sol,A}^-}^0$ و $\Delta G_{\text{sol,H}^+}^0$ ، انرژی های حلال پوشی شکل های پروتونه شده و پروتون زدایی مولکول و پروتون را نشان می دهد.

بخش پنجم چرخه، ΔG_{aq}^0 ، انرژی آزاد پروتون زدایی در فاز محلول را نشان می دهد.

با استفاده از چرخه فوق و قانون هس خواهیم داشت:

$$\Delta G_g^0 + \Delta G_{\text{sol,A}^-}^0 + \Delta G_{\text{sol,H}^+}^0 - \Delta G_{\text{aq}}^0 - \Delta G_{\text{sol,AH}}^0 = 0 \quad (9-1)$$

$$\Delta G_{\text{aq}}^0 = \Delta G_g^0 + \Delta G_{\text{sol,A}^-}^0 + \Delta G_{\text{sol,H}^+}^0 - \Delta G_{\text{sol,AH}}^0 \quad (10-1)$$

$$\Delta G_{\text{aq}}^0 = \Delta G_g^0 + \Delta \Delta G_{\text{sol}}^0 \quad (11-1)$$

که در این رابطه مقدار $\Delta \Delta G_{\text{sol}}^0$ عبارت است از :

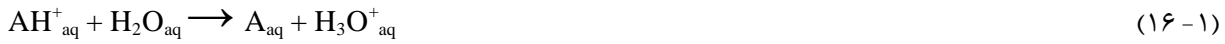
$$\Delta \Delta G_{\text{sol}}^0 = \Delta G_{\text{sol,A}^-}^0 + \Delta G_{\text{sol,H}^+}^0 - \Delta G_{\text{sol,AH}}^0 \quad (12-1)$$

همه این مقادیر انرژی را می توان با استفاده از روش های کوانتومی به دست آورد، به جز $G_{\text{g,H}^+}^0$ و $\Delta G_{\text{sol,H}^+}^0$ که باید به طور تجربی و یا از نظریه های ترمودینامیکی تعیین شود. در مورد این مقادیر در بخش دیگری بحث خواهد شد.

چرخه ترمودینامیکی دیگری که اغلب برای تفکیک اسید به کار می رود، بر اساس معادله زیر است:



سایر چرخه های ترمودینامیکی برای واکنش اسید با آب بر اساس واکنش های زیر می باشند [۲۳]:



همچنین چرخه های ترمودینامیکی دیگری که اغلب به کار می روند بر اساس معادله های زیر می باشند:



یکی از اصلی ترین منابع خطا در محاسبات pK_a مقادیر به کار رفته برای انرژی آزاد حلال پوشی H^+ است که در چرخه ترمودینامیکی معین لازم است. یک پروتون هیچ الکترونی ندارد و انرژی آزاد آن را نمی توان از طریق کوانتومی محاسبه کرد. برای محاسبه این انرژی از معادله ساکر - تتروود^۱ استفاده می شود [۲۴].

$$\Delta G^0(\text{H}^+(\text{g})) = 2.5 RT - T \Delta S = -6.28 \text{ kcal. mol}^{-1} \quad (20-1)$$

در $T = 298.15 \text{ K}$.

در عوض در چند سال اخیر، مقادیر متعددی برای $\Delta G^0_{\text{sol,H}^+}$ پیشنهاد شده است. این مقدار از $-254 \text{ kcal. mol}^{-1}$ به $-261 \text{ kcal. mol}^{-1}$ در سال ۱۹۹۱ و اکنون به -265.9 تغییر کرده است. دلیل عدم قطعیت در مقدار انرژی آزاد حلال پوشی یک یون این است که یون ها هرگز مجزا نیستند.

کارپلاس^۲ و همکارانش روش های دی الکتریک پیوستار^۳ را برای انرژی آزاد حلال پوشی خالص پیشنهاد کردند که به اندازه کافی دقیق نیستند.

۱. Sackur-Tetrode

۲. Karplus

۳. Continuum dielectric

در سال ۲۰۰۱، روش های حلال پوشی جدیدی توسعه پیدا کردند و با استفاده از آن ها مقادیر pK_a مربوطه به آسانی تعیین می شد [۲۵]. همچنین دو گروه محاسباتی با به کار بردن رهیافت نظری explicit-implicit جهت به دست آوردن مقادیر $\Delta G_{\text{sol,H}+}^0$ مقادیر $264.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ و $264.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ را در حالت استاندارد 1M پیشنهاد کردند [۲۶ و ۲۷]. علاوه بر این کو^۱ و همکارانش داده های تجربی خوشه آب- یون^۲ را به کار بردند که مطابق با آن مقدار $\Delta G_{\text{sol,H}+}^0$ را $264.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ در نظر گرفتند [۲۸]. بعد از گذشت چند سال مقدار $\Delta G_{\text{sol,H}+}^0$ بعد از $265.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ تغییر کرد [۲۹ و ۳۰]. علاوه بر آن گادارد^۳ و همکارانش اخیراً با وارد کردن تصحیحات غلظتی ژان^۴ و دیکسان^۵ در سطوح بالای محاسبات آغازین [۲۷] مقدار $\Delta G_{\text{sol,H}+}^0$ را $265.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ در نظر گرفتند. نکته کلیدی این است که، غلظت گونه ها در این چرخه ترمودینامیکی باید حالت استاندارد یکسان داشته باشند، یعنی باید در حالت استاندارد 1M باشند [۳۱ و ۳۲].

به طور کلی برای محاسبه انرژی آزاد در فاز گازی از گاز ایده آل بر اساس 1atm به عنوان مرجع حالت استاندارد استفاده می شود و در حالت محلول از گاز ایده آل بر اساس 1M به عنوان مرجع حالت استاندارد استفاده می شود. تبدیل حالت استاندارد 1atm به 1M می تواند از ارتباط بین ثابت تعادل غلظتی در 1M و ثابت تعادل فشاری در 1atm مشتق شود. ارتباط بین این دو ثابت برای معادله زیر مشتق شده است:



ثابت های تعادل متناظر برابرند با:

$$K_c = \frac{[B]^b}{[A]^a} \quad (22-1)$$

$$K_p = \frac{P_B^b}{P_A^a} \quad (23-1)$$

با استفاده از قانون گاز ایده آل $PV=nRT$ و $R=0.8206 \text{ L.atm.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$ خواهیم داشت:

۱. Coe

۲. Ion-water clustering

۳. Goddard

۴. Zhan

۵. Dixon

$$K_P = \frac{(n_B RT/V)^b}{(n_A RT/V)^a} = \frac{(n_B/V)^b}{(n_A/V)^a} \dots (RT)^{b-a} \quad (24-1)$$

از آنجاییکه اکنون (n_B/V) و (n_A/V) دارای واحد mol. L^{-1} هستند می توان آن ها را با غلظت های $[A]$ و $[B]$ جایگزین نمود. در نتیجه:

$$K_P = \left\{ \frac{[B]^b}{[A]^a} \right\} (RT)^{b-a} = K_C (RT)^{\Delta n} \quad (25-1)$$

که Δn نشان دهنده تغییرات تعداد مول ها می باشد. معادله (۲۵-۱) می تواند برای ارتباط بین انرژی های گیبس در حالت های استاندارد متفاوت به کار رود. در اینصورت ارتباط بین حالت استاندارد 1M و 1 atm برابر است با:

$$G^* = G^0 + G^{0 \rightarrow *} \quad (26-1)$$

$$\Delta G^* = \Delta G^0 + \Delta G^{0 \rightarrow *} \quad (27-1)$$

با استفاده از معادله (۲۷-۱) و معادله های بالا در دمای $T = 298.15 \text{ K}$ خواهیم داشت:

$$\Delta G^* = \Delta G^0 - RT \ln(RT)^{\Delta n} = \Delta G^0 - RT \ln(24.4654)^{\Delta n} \quad (28-1)$$

برای واکنش زیر که $\Delta n = 1$ می باشد:



$$\Delta G^{0 \rightarrow *} = RT \ln(24.4654) = 1.89 \text{ kcal. mol}^{-1} \quad (30-1)$$

پیش بینی مقادیر pK_a با استفاده از روش های نظری آغازین^۱ در سطوح DFT/B3LYP با مدل های حلال پوشی مانند PCM^۲ و CPCM^۳ نیز در اکثر موارد همبستگی های بسیار خوبی با نتایج تجربی دارند.

پلگو^۴ و ریوروس^۵ در مقاله خود بیان کرده اند که کاستی های اصلی مدل های پیوستار^۶ برای پیش بینی pK_a به برهمکنش های حلال-حل شونده مربوط می شود. این دو محقق، روش هیبریدی را برای توصیف حلال پوشی یونها ایجاد کردند. که بر

۱. Ab initio

۲. Polarizable – continuum model

۳. Conductor PCM

۴. Pliego

۵. Riveros

۶. Continuum