

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
FIZIKOS FAKULTETAS  
BENDROSIOS FIZIKOS IR SPEKTROSKOPIJOS KATEDRA

Kristina Ananičienė

ANTRINIŲ BENZENOSULFONAMIDŲ RŪGŠTINGUMO KONSTANTŲ MODELIAVIMAS  
KVANTINĖS CHEMIJOS METODAIS

Magistrantūros studijų baigiamasis darbas

APLINKOS IR CHEMINĖS FIZIKOS  
Studijų programa

Studentas

Darbo vadovas

Recenzentas

Katedros vedėjas

Kristina Ananičienė

Dr. Kęstutis Aidas

Doc. dr. Mindaugas Mačernis

Prof. dr. (HP) Valdas Šablinskas

Vilnius 2017

# Turinys

ĮVADAS .....	3
1. TEORINIS ĮVADAS.....	5
<b>1.1 Termodinaminiai ciklai.....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Tankio funkcionalo teorijos principai .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Elektroninės struktūros metodo bazės .....</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Dielektrinio kontinuumo modelis.....</b>	<b>12</b>
2. SKAIČIAVIMŲ METODIKA.....	12
3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS .....	14
<b>3.1. Pirmosios grupės antriniai benzenosulfonamidų junginiai .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.1. Konformerų analizė .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.2. <math>pK_a</math> vertės .....</b>	<b>25</b>
<b>3.2. Antrosios grupės antriniai benzenosulfonamidų junginiai.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2.1. Konformerų analizė .....</b>	<b>30</b>
<b>3.2.2. <math>pK_a</math> vertės .....</b>	<b>35</b>
PAGRINDINIAI REZULTATAI IR IŠVADOS .....	41
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	42
SANTRAUKA .....	45
SUMMARY .....	46

## ĮVADAS

Medžiagos rūgštinės bei bazinės savybės nulemia jos cheminės ir fizikinės savybės. Anot Arenijaus (*orig. Arrhenius*), tirpinami vandeniniuose tirpaluose šarminiai (baziniai) junginiai pasižymi hidroksilo (OH<sup>-</sup>) jonų išskyrimu, tuo tarpu rūgštiniai junginiai - vandenilio jono [1]. Brionstedo (*orig. Brønsted*) rūgščių ir bazių teorija rūgštį apibūdina kaip protonų donorą, o šarmą – akceptorį [1][2]. Stipresnė rūgštis yra linkusi lengviau atiduoti protoną. Priklausomai nuo junginių rūgštinių ar šarmininių savybių, skiriasi jų cheminės savybės ir reakcijos su kitomis medžiagomis [3]. Rūgšties disociacijos reakcijos pusiausvyros konstanta  $K_a$  nurodo pusiausvyrą tarp disociacijos reakcijos produktų ir reaktantų, o jos vertė leidžia kiekybiškai įvertinti molekulių gebėjimą atiduoti protonus – t.y. nusako rūgšties stiprumą. Kuo reikšmė didesnė, tuo medžiaga labiau pasižymi rūgštinėmis savybėmis. Kiekviena reakcija turi savo  $K_a$  vertę. Tipinė disociacijos reakcijos schema, būdinga rūgštinei medžiagai tirpstant vandenyje, kur HA – tirpale disocijuojanti rūgštis, H<sup>+</sup> – protonas, o A<sup>-</sup> – konjuguota bazė:



Šios reakcijos pusiausvyros konstanta:

$$K_a = \frac{[\text{H}^{+}][\text{A}^{-}]}{[\text{HA}]} . \quad (1.2)$$

Kadangi (1.2) formulėje laužtiniai skliaustai atitinka junginių molines koncentracijas, jų reikšmės gali skirtis kelias dešimtis kartų, todėl  $K_a$  vertėmis naudotis tampa nepatogu, siekiant įvertinti medžiagos gebėjimą atiduoti protonus. Dėl šios priežasties, kai kalbama apie disociacijos konstantą, kalbama apie logaritminę  $K_a$  vertę –  $\text{p}K_a$  :

$$\text{p}K_a = -\log_{10}K_a . \quad (1.3)$$

Medžiagos rūgštingumas yra tiesiogiai susijęs su jos gebėjimu atiduoti protonus: kuo medžiaga yra linkusi labiau atiduoti protonus, tuo ji yra stipresnė rūgštis, tuo  $K_a$  didesnė, bet mažesnė rūgšties disociacijos konstantos  $\text{p}K_a$  vertė.

Chemikams ir biochemikams yra itin svarbu žinoti organinių rūgščių ir bazių rūgštingumo konstantas [4], kadangi junginiai su skirtingomis  $\text{p}K_a$  vertėmis pasižymi skirtingais toksiškumais, reaktyvumu, spektrinėmis ir kitomis savybėmis [5]. Labai svarbu žinoti šią konstantą farmacijos srityje – tikrinant vaistų veiksnumą ir tinkamumą [6][7]. Šiuo metu yra žinoma tik kelių tūkstančių junginių  $\text{p}K_a$  verčių, tuo tarpu pačių junginių yra keliasdešimt kartų daugiau [4]. Disociacijos konstantos vertės gali būti nustatomos eksperimentiškai – naudojant kapiliarinę elektroforezę kartu su UV spektroskopija [7], UV-VIS spektroskopija, branduolių magnetinio rezonanso spektroskopija

(MRS) [8], – tačiau matavimai atima nemažai laiko, o rezultatų tikslumui didelės įtakos turi pats bandinys, pavyzdžiui, per silpnas ar stiprus bandinio rūgštingumas, todėl yra ieškoma metodų, leidžiančių efektyviau įvertinti  $pK_a$  vertes. Rūgštingumo konstantų  $pK_a$  verčių modeliavimas taikant šiuolaikinės kvantinės chemijos metodus bei termodinaminius ciklus laikomas daug žadančiu ir perspektyviu metodu, kadangi teorinių metodų taikymas leidžia įvertinti disociacijos konstantas dar nesusintetintiems junginiams ar sudėtingoms medžiagoms [9].

Sulfonamidai yra itin plačiai naudojami medicinoje, kaip sudedamoji vaistų dalis. Šie junginiai, turintys sulfonamidinę  $-SO_2NH-$  grupę, naudojami skatinančiuose druskų išsiskyrimą ar antibakteriniuose vaistuose, laikomi kitų vaistų nešėjais ir kt. [10], todėl yra itin svarbu žinoti šių junginių savybes. Žinant, ar tiriami sulfonamidai pasižymi rūgštinėmis ar bazinėmis savybėmis, galima nustatyti junginių tirpumą, adsorbciją, pasiskirstymą ir kitas savybes. Taigi,  $pK_a$  vertės žinojimas yra vienas esminių dalykų, siekiant įvertinti junginių charakteristikas ir veiksnumą [11].

## DARBO TIKSLAS

Apskaičiuoti antrinių benzenosulfonamidų rūgštingumo konstantas, taikant tiesioginį ir protonų apykaitos termodinaminius ciklus bei įvairius tankio funkcionalo teorijos metodus, ir lyginant su eksperimentinėmis vertėmis įvertinti taikytų teorinių metodų patikimumą.

## DARBO UŽDAVINIAI

1. Atlikti antrinių benzenosulfonamidų junginių: 3-sulfanilamidopiridino, sulfapiridino, 2-sulfanilamidopirazino, 3-sulfanilamidopiridazino, sulfadiazino, 5-sulfanilamido-pirimidino, 4-sulfanilamido-pirimidino, 2-sulfanilamido-4-metilpirimidino, 2-sulfanilamido-4-aminopirimido, 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidino, 5-sulfanilamido-2-chloropirimidino, 2-sulfanilamidooksazolo, 5-sulfanilamido-3-metilzooksazolo, sulfanilylcianamido,  $N^1$ -acetilsulfanilamido,  $N^1$ -benzoilsulfanilamido,  $N^1$ -chloroacetilsulfanilamido, išsamią konformacinę analizę B3LYP/6-31G\* metodu.
2. Apskaičiuoti šių junginių  $pK_a$  vertes, taikant tiesioginį ir protonų apykaitos termodinaminius ciklus bei įvairius tankio funkcionalo metodus.
3. Lyginant apskaičiuotas ir eksperimentines  $pK_a$  vertes, įvertinti taikytų teorinių metodų patikimumą.

# 1. TEORINIS ĮVADAS

## 1.1 Termodinaminiai ciklai

Rūgšties disociacijos konstanta apibūdina molekulių protonų disociacijos reakcijas. Kadangi eksperimentiniai šios konstantos matavimai gali būti apsunkinti pačios medžiagos savybių, teoriniai skaičiavimai, pasinaudojus tinkamais teoriniais modeliavimo metodais, leidžia įvertinti bet kokių medžiagų rūgštingumą garų ir tirpiklio fazėse [8].

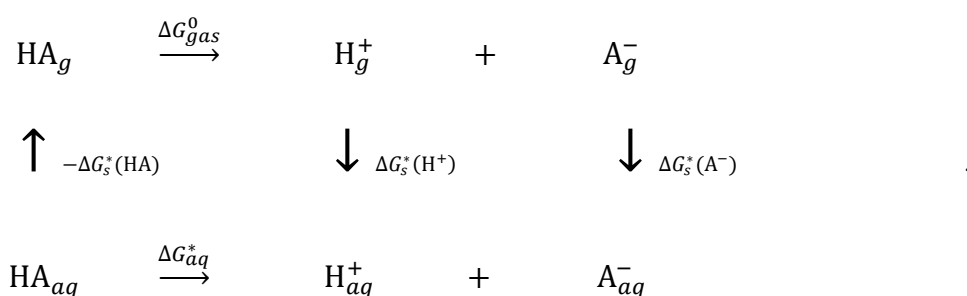
Rūgšties disociacijos vandenyje reakcijos (1.1) pusiausvyros konstantą  $K_a$  ir reakcijos laisvosios Gibso energijos pokytį,  $\Delta G_{aq}^*$ , sieja ryšys:

$$K_a = e^{-\frac{\Delta G_{aq}^*}{RT}} \quad (1.4)$$

Šią lygtį išlogaritnavus ir panaudojus (1.3) sąryšį, (1.4) išraiška virsta:

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}^*}{RT \ln 10}, \quad (1.5)$$

čia  $R$  yra universalioji dujų konstanta ( $8,314472 \frac{\text{J}}{\text{K} \cdot \text{mol}}$ ),  $T$  – absoliutinė temperatūra. Taigi, siekiant įvertinti disociacijos konstantą  $pK_a$  turime žinoti disociacijos reakcijos vandenyje laisvosios Gibso energijos pokytį  $\Delta G_{aq}^*$ . Šios energijos pokytį reikia sugebėti įvertinti pakankamai tiksliai, kadangi  $5,69 \text{ kJ/mol}$  netikslumas sukuria  $1 pK_a$  vnt. paklaidą [9].



1.1 pav. Tiesioginis termodinaminis ciklas, kur HA - disocijuojanti rūgštis,  $\text{H}^+$  – protonas ir  $\text{A}^-$  – konjuguota bazė,  $\Delta G$  – laisvosios Gibso energijos pokytis,  $\Delta G_s$  – solvatacijos energija.

Tipiškai disociacijos reakcijos vandenyje laisvosios Gibso energijos pokytį būtų galima įvertinti iš reaktantų laisvųjų Gibso energijų atimant pradinės rūgšties laisvąją Gibso energiją:

$$\Delta G_{aq}^* = G_{aq}^*(\text{H}^+) + G_{aq}^*(\text{A}^-) - G_{aq}^*(\text{HA}), \quad (1.6)$$

tačiau tiksliai įvertinti rūgšties ir bazės absoliučias Gibso energijas yra labai sunku, be to protonui neturint elektroninės struktūros, neįmanoma jo Gibso energijos įvertinti kvantmechaniškai. Taip pat, absoliučių Gibso energijų įvertinimą apsunkina tai, jog yra sunku įvertinti tirpinio ir vandens molekulių sąveikas. Tokiu atveju, disociacijos reakcijos vandenyje laisvosios Gibso energijos pokyčio yra ieškoma pasitelkus tiesioginį termodinaminį ciklą [8], pavaizduotą 1 pav. Remiantis šiuo ciklu,

$$\Delta G_{aq}^* = \Delta G_{gas}^o + \Delta \Delta G_s^* + \Delta G^{o \rightarrow *}, \quad (1.7)$$

čia  $\Delta G_{gas}^o$  – rūgšties disociacijos reakcijos garų fazėje (vakuume), esant 1 atmosferos slėgiui, laisvoji Gibso energija,  $\Delta \Delta G_s^*$  žymi protono ir konjuguotos bazės bei pirminės rūgšties solvatacijos energijų pokytį, o  $\Delta G^{o \rightarrow *}$  – energijos pokytį, atsiradusį dėl standartinių būsenų pokyčio (iš 1 atm. į 1 mol/l). Pastarasis energijos pokytis įvertinamas  $\Delta G^{o \rightarrow *} = RT \ln(24.4654)$ . Išraišką (1.7) galime išskleisti:

$$\Delta G_{gas}^o = G_{gas}^o(H^+) + G_{gas}^o(A^-) - G_{gas}^o(HA), \quad (1.8)$$

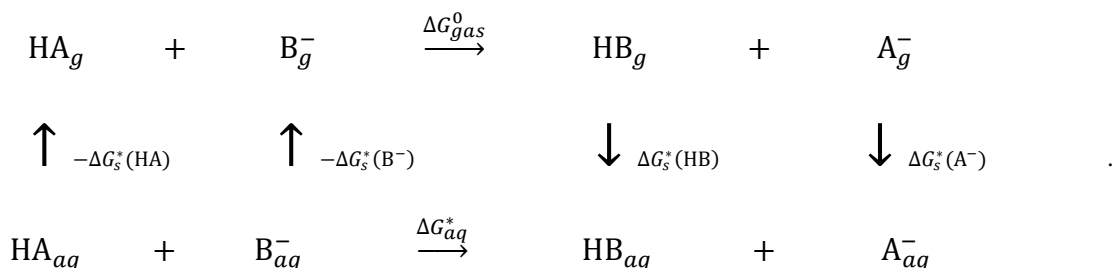
$$\Delta \Delta G_s^* = \Delta G_s^*(H^+) + \Delta G_s^*(A^-) - \Delta G_s^*(HA), \quad (1.9)$$

čia

$$\Delta G_s^*(A^-) = G_{aq}(A^-) - G_{vac}(A^-) \quad (1.10)$$

$$\Delta G_s^*(HA) = G_{aq}(HA) - G_{vac}(HA). \quad (1.11)$$

Šiame darbe yra naudojamos protono laisvosios Gibso energijos vertės garų fazėje ir protono solvatacijos energija, atitinkamai  $\Delta G_{gas}^o(H^+) = -26,3$  kJ/mol ir  $\Delta G_s^*(H^+) = -1112,5$  kJ/mol [8]. Kiti dydžiai randami atliekant kvantcheminius skaičiavimus. Taigi, atlikus šiuos skaičiavimus ir pasinaudojus (1.5) – (1.11) išraiškomis, galime įvertinti rūgšties disociacijos konstantą  $pK_a$ .



1.2 pav. Protonų apykaitos termodinaminis ciklas, kur HA – disocijuojanti rūgštis, H<sup>+</sup> ir A<sup>-</sup> – protonas ir konjuguota bazė, HB – atraminė rūgštis, B<sup>-</sup> – atraminės rūgšties liekana,  $\Delta G$  – laisvosios Gibso energijos pokytis,  $\Delta G_s$  – solvatacijos energija.

Tiesioginio termodinaminio ciklo tikslumas labai stipriai priklauso nuo skaičiavimo paklaidų – paklaidos skaičiuojamos rūgšties ir jos konjuguotos bazės paklaidų išsiprastinimu tiek laisvosios

energijos garų fazėje, tiek solvatacijos energijos. Deja, paklaidos ne visada pilnai išsiprastina, tačiau blogiausia yra tai, kad jų neįmanoma sistemingai kontroliuoti. Kur kas tikslesnis ir universalesnis skaičiavimo modelis yra pavaizduotas 1.2 pav. Protonų apykaitos termodinaminis ciklas [8] įtraukia atrامينius junginius (*angl. reference species*) ir sudaro geras sąlygas išsiprastinti paklaidoms, atsiradusioms dėl laisvos energijos skaičiavimų tirpiklio ir garų fazėje.

Protonų apykaitos termodinaminiame cikle (žr. 1.2 pav.) atraminio junginio, žymimo BH, konjuguota bazė B<sup>-</sup> prisijungia protoną iš disocijuojančios rūgšties, pažymėtos HA. Tokiu atveju, galime įvertinti rūgšties disociacijos konstantą  $pK_a$ :

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}^*}{RT \ln 10} + pK_a(\text{HB}), \quad (1.12)$$

čia  $pK_a(\text{HB})$  yra jau žinoma atraminio junginio disociacijos konstantos vertė. Taikant šį ciklą, (1.7) išraiška virsta:

$$\Delta G_{aq}^* = \Delta G_g^o + \Delta \Delta G_s^*, \quad (1.13)$$

kadangi lygčių kairėje pusėje esantis reaguojančių komponentų skaičius yra lygus produktų skaičiui dešinėje, todėl išnyksta  $\Delta G^{o \rightarrow *}$  narys. Išskleidus (1.13) išraiškos narius, gausime:

$$\Delta G_g^o = G_g^o(\text{HB}) + G_g^o(\text{A}^-) - G_g^o(\text{HA}) - G_g^o(\text{B}^-), \quad (1.14)$$

$$\Delta \Delta G_s^* = \Delta G_s^*(\text{HB}) + \Delta G_s^*(\text{A}^-) - \Delta G_s^*(\text{HA}) - \Delta G_s^*(\text{B}^-). \quad (1.15)$$

Siekiant tinkamai pašalinti  $\Delta \Delta G_s$  skaičiavimų sisteminę paklaidą, labai svarbu, jog neutralių junginių ir anijonų solvatacinės energijos būtų apskaičiuotos su panašaus dydžio paklaidomis. Tokiu atveju paklaidos gali išsiprastinti. Taip įmanoma tada, kai atraminis junginys yra kuo labiau struktūriškai panašus į tiriamą junginį [8][12], o tokį atraminį junginį kartais būna itin sunku rasti. Taikant šį ciklą, rūgšties disociacijos konstantos paprastai įvertinamos 0,7 – 1  $pK_a$  vnt. tikslumu [12].

## 1.2 Tankio funkcionalo teorijos principai

Siekiant detaliai aprašyti molekulinę sistemą elektroninę struktūrą, reikia pasitelkti kvantinę mechaniką. Tokiu atveju yra sprendžiama Šrėdingerio lygtis:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1.16)$$

Šrėdingerio lygtis leidžia įvertinti sistemos energiją, žinant jos hamiltonianą  $\hat{H}$ . Daugiadalelei sistemai Šrėdingerio lygtis yra sprendžiama pasitelkus Borno – Openhaimerio aproksimaciją, anot kurios, branduolius galime laikyti stacionariais taškais, kadangi elektronai yra daug kartų lengvesni

už branduolius [13]. Tokiu atveju, branduoliams ir elektronams yra sprendžiamos atskiros Šrėdingerio lygtys. Žinodami visas sistemoje esančių dalelių padėtis, kurias nusako vektorių imtis  $\{\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N\}$ , galime atominiais vienetais užsirašyti hamiltonianą šiai elektroninei sistemai, kuris įtraukia elektronų kinetinę energiją, branduolių – elektronų sąveiką bei elektronų tarpusavio stūmą:

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_i^{elek.} \nabla_i^2 - \sum_i^{elek.} \sum_K^{brand.} \frac{Z_K}{|\mathbf{R}_K - \mathbf{r}_i|} + \sum_{i>j}^{elek.} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}, \quad (1.17)$$

čia  $\mathbf{r}_i$  – i-tojo elektrono padėties vektorius,  $\mathbf{R}_K$  – k-tojo branduolio padėties vektorius,  $Z_K$  – k-tojo branduolio atominis skaičius. Tačiau dalelių sistema yra sudaryta iš daugiau nei dviejų kūnų, todėl tokias lygtis yra praktiškai neįmanoma išspręsti tiksliai. Įvedama tankio funkcionalo sąvoka leidžia supaprastinti sprendimą – nuo tyrinėjamų sistemos banginių funkcijų pereinama prie elektroninio tankio. Tankio funkcionalo metodas (*angl. Density Functional Theory*, DFT) yra teorinis metodas, kuris, remdamasis molekulės elektronų tankiu, nusako molekulės savybes. Jau daugiau nei tris dešimtmečius šis modelis yra plačiai pritaikomas kvantcheminiuose skaičiavimuose [14].

Tankio funkcionalo teorijos remiasi Hohenbergo ir Kono dviem teoremomis (*vok. Hohenberg and Kohn*, HK)). Pirmoji teorema teigia, jog pagrindinės būsenos elektronų tankis, unikalčiai nusakantis elektroninę banginę funkciją, tuo pačiu apibūdina ir visas pagrindinės būsenos charakteristikas. Remiantis antrąja teorema, elektroninė molekulinės sistemos energija gali būti išreikšta elektronų tankio funkcionalu, kuris minimizuoja molekulinės sistemos pagrindinės būsenos energiją [15]. Taigi, remiantis šiomis teoremomis, Šrėdingerio lygtis daugiadalelei sistemai supaprastėja, o pagrindiniu kintamuoju šioje lygtyje tampa elektroninis tankis.

Kono Šamo (*angl. Kohn and Sham*, KS) metodas leidžia praktiškai išspręsti lygtis molekulių elektronų optimizuotam tankiui rasti. Iš esmės, šis metodas remiasi Hartrio ir Foko (HF) požiūriu, laikant, jog sistemoje elektronai nesąveikauja. Nesąveikaujančias sistemas aprašyti paprasčiau, kadangi bangines funkcijas gali apibūdinti iš orbitalių sudaryti Sleiterio determinantai, šiuo atveju vadinami Kono–Šamo determinantais [16].

Pagrindinės elektroninės būsenos tankio funkcionalas:

$$E[n] = T_s[n(\mathbf{r})] + \frac{1}{2} \iint \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}d\mathbf{r}' + E_{XC}[n(\mathbf{r})] + \int n(\mathbf{r})V_{ext}(\mathbf{r})d\mathbf{r}, \quad (1.18)$$

čia

$$T_s[n(\mathbf{r})] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \int \psi_i^*(\mathbf{r}) \nabla^2 \psi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r}. \quad (1.19)$$

$T_s[n(\mathbf{r})]$  – nesąveikaujančių elektronų kinetinė energija, kur elektroninis tankis  $n(\mathbf{r})$ .  $E_{XC}[n(\mathbf{r})]$  – pakaitinės koreliacijos energijos tankio funkcionalas. Tokios sistemos kinetinės energijos



funkcionalas yra žinomas. Vienintelis nežinomas narys – (1.18) lygybėje esantis pakaitinės koreliacijos energijos funkcionalas  $E_{XC}[n(\mathbf{r})]$ . Pagrindinė DFT problema yra ta, jog negalima nusakyti tikslios pakaitinės koreliacijos funkcionalo išraiškos, išskyrus laisvų elektronų dujų sistemai. Pakaitinės koreliacijos koeficiento nustatymui yra naudojami įvairūs artiniai, duodantys skirtingų tikslumų rezultatus [15]. Pati paprasčiausia yra lokalinio tankio aproksimacija (*angl. local–density approximation*, LDA). Šioje aproksimacijoje nehomogeninių elektronų dujų pakaitinės koreliacijos energijos tankis įvairiuose taškuose yra prilyginamas homogeninių elektroninių dujų pakaitinės koreliacijos energijos tankiui.

$$E_{XC}^{LDA}[n(\mathbf{r})] = \int \epsilon_{XC}(n(\mathbf{r}))n(\mathbf{r})d\mathbf{r}. \quad (1.20)$$

Vis dėlto, ši aproksimacija labiausiai tinka tada, kai krūvio tankis realioje erdvėje kinta labai nežymiai. Todėl vykdant DFT skaičiavimus įvairioms sistemoms, gali būti taikomi skirtingi funkcionalai (aproksimacijos), pavyzdžiui, LSDA, BLYP, PBE0, HSE, ir kt. Šiuo metu itin plačiai paplitę skaičiavimai, taikant B3LYP funkcionalą [15].

B3LYP (pilnas pavadinimas – *Becke 3 parameter Lee-Yang-Parr functional*, Becke3LYP) [17] yra vienas pirmųjų DFT pakaitinės koreliacijos funkcionalų, leidusių chemikams pakankamai tiksliai įvertinti molekulių fizikines bei chemines savybes. Šis funkcionalas yra hibridinis, kadangi dalinai įtraukia Hartrio-Foko metodu aprašomas pakaitines sąveikas:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LDA} + \alpha_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + \alpha_x(E_X^{GGA} - E_X^{LDA}) + E_c^{LDA} + \alpha_c(E_c^{GGA} - E_c^{LDA}). \quad (1.21)$$

B3LYP priklauso nuo lokalinio tankio bei jo gradiento [18]. Jo pakaitiniam funkcionalui yra pritaikytos Beke (*angl. Becke*) trijų parametų gradiento pataisos ( $\alpha_0=0,20$ ;  $\alpha_x=0,72$ ;  $\alpha_c=0,81$ ), o koreliacijos koeficientui Perdju–Vango (*angl. Perdew–Wang*) gradiento pataisos [17]. (1.21) išraiškoje  $E_X^{GGA}$  ir  $E_c^{GGA}$  yra apibendrintos grandiento aproksimacijos,  $E_c^{LDA}$  – lokalaus tankio aproksimacija,  $E_X^{HF}$  – Hartrio-Foko tikslus pakaitinis funkcionalas:

$$E_X^{HF} = -\frac{1}{2}\sum_{i,j} \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1)\psi_j^*(\mathbf{r}_1)\frac{1}{r_{12}}\psi_i(\mathbf{r}_2)\psi_j(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_1d\mathbf{r}_2. \quad (1.22)$$

B3LYP funkcionalas yra pakankamas, siekiant įvertinti paprastų sistemų (pavyzdžiui, mažų organinių molekulių) energijas bei geometrijas. Hibridinis Hartrio-Foko funkcionalas PBE0 (pilnas pavadinimas – PBE1PBE) [19][20] taip pat yra pakankamai dažnai naudojamas. Šis funkcionalas apjungia Perdju-Burke-Ernzerhofo (*angl. Perdew-Burke-Ernzerhof*) ir Hartrio-Foko pakaitines energijas [21]:

$$E_{XC}^{PBE0} = \frac{1}{4}E_X^{HF} + \frac{3}{4}E_X^{PBE} + E_c^{PBE}. \quad (1.23)$$

Egzistuoja ir meta-hibridiniai funkcionalai (pavyzdžiui, M05-2X ir M06-2X), kurie priklauso nuo lokalinio tankio, jo gradiento bei tankio antros eilės išvestinės. M06-2X funkcionalo pritaikymą apriboja tai, jog jis nėra parametrizuotas metalams [22]. M05-2X funkcionalas rekomenduojamas naudoti vertinant cheminių ryšių disociacijos energijas, molekulių termochemines savybes ir reakcijų kinetiką [23], tuo tarpu M06-2X funkcionalas dar tinkamas vertinant nekovalentines sąveikas, elektroninio sužadavimo energijas [22].

### 1.3 Elektroninės struktūros metodo bazės

Remiantis tankio funkcionalo teorija, pagrindinės būsenos elektronų tankis unikaliai nusako elektroninę banginę funkciją bei apibūdina visas pagrindinės būsenos charakteristikas. Kadangi nesąveikaujančių dalelių sistemos banginės funkcijas gali apibūdinti iš orbitalių sudaryti Sleiterio determinantai

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \varphi_1(1) & \cdots & \varphi_1(N) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \varphi_N(1) & \cdots & \varphi_N(N) \end{bmatrix}, \quad (1.24)$$

kvantcheminių skaičiavimų metu konstruojant šiuos determinantus yra reikalingos bazės (bazinių funkcijų rinkiniai) molekulinėms orbitalėms,  $\varphi_i$ , išreikšti, kadangi tikslios funkcijos  $\varphi_i$  yra nežinomos. Teorinių skaičiavimų metu molekulinės orbitalės yra aproksimuojamos žinomos funkcijos tiesinėmis kombinacijomis:

$$\varphi_i = \sum_j^M c_{ij} \chi_j, \quad (1.25)$$

čia  $c_{ij}$  – koeficientai, randami sprendžiant Hartree-Foko ir Kono-Šamo lygtis,  $\chi_j$  – bazinės funkcijos. Pastarosios funkcijos dar vadinamos atominėmis orbitalėmis, kurios yra aproksimuojamos viendalelėmis neortogaliomis Gauso tipo funkcijomis. Didesnė bazė leidžia ne tik gauti tikslesnius rezultatus kvantcheminiuose skaičiavimuose, tačiau ir pabrangina atliekamus skaičiavimus dėl naudojamų papildomų kompiuterio resursų. Vienas iš pagrindinių tokių skaičiavimų uždavinių yra parinkti optimalaus dydžio bazę – t.y. jog bazė kaip įmanoma geriau apibūdintų nežinomas molekulių orbitales (ar elektronų tankį), naudojant minimalų kompiuterinių resursų kiekį [24]. Iš viso šiuo metu egzistuoja keli šimtai skirtingų dydžių bazių ir jos nuolat yra kuriamos, kadangi skirtingi teoriniai metodai ir molekulinės savybės reikalauja skirtingų kompiuterinių algoritmų. Šiame darbe naudotos vienelektroninės bazės pateiktos 1.1 lentelėje.

Minimali bazė yra sudaryta iš mažiausio kiekio funkcijų, kiek jų reikia individualiam atomui. Funkcijų skaičius priklauso nuo atominių orbitalių kiekio [24]. Deja, minimalaus dydžio bazė paprastai pateikia prastus rezultatus. Rezultatus pagerinti galime padidinus bazinių funkcijų kiekį – t.y. atomines orbitales aprašydami bent dviem nepriklausomomis funkcijomis. Dažniausiai yra

naudojamos kelios funkcijos tik valentiniams elektronams aprašyti, tokiu atveju bazė vadinama padalinto dvigubo (trigubo ar kt.) valentingumo baze [24][25][26]. Dėl naudojamų kelių funkcijų toms pačioms orbitalėms aprašyti, šios bazės pakankamai gerai atspindi molekulinę ryšių pokyčius. Kitas metodas, didinantis skaičiavimų bazes, yra paremtas elektronų koreliacija, kai bazė yra didinama atskiromis funkcijomis aprašant ir virtualias (laisvas) orbitales [24].

Lentelė 1.1. Elektroninės struktūros metodų įvairios bazės.

<b>„Pople“ bazių grupė</b> [24][27]	
<b>6-31G*</b>	Padalinto dvigubo valentingumo bazė, žvaigždutė (*) rodo priskirtą d poliarizacijų funkciją nevandeniliniams atomams [27]. Tinka H-Kr elementams [28][27]
<b>6-31+G*</b>	Kaip ir 6-31G*, tik papildomai priskirtos difuzinės s- ir p- tipo funkcijos nevandeniliniams atomams (žymi indeksas +). Difuzinės funkcijos rekomenduojamos sistemoms, turinčioms didelius anijonus. Tinka elementams H-Kr [28][27][25]
<b>Daningo bazių, optimizuotų korialiaciniams skaičiavimams, grupė</b> [29][30]	
<b>cc-pVDZ</b>	Padalinto dvigubo valentingumo bazė. Tinka elementams H-Ar ir Ca-Kr [27]
<b>aug-cc -pVDZ</b>	Padalinto dvigubo valentingumo bazė, tik papildomai pridėtos difuzinės funkcijos. Tinka elementams H-Ar ir Sc-Kr [27]
<b>cc-pVTZ</b>	Padalinto trigubo valentingumo bazė. Tinka elementams H-Ar ir Ca-Kr [27]

Padalinto valentingumo bazių tikslumą galima pagerinti į bazę įtraukiant skirtingų formų orbitales. Gali būti pridamos orbitalės su aukštesnio judesio kiekio momento funkcijomis, siekiant apibūdinti krūvio poliarizuotumą. Tokios funkcijos vadinamos poliarizacinėmis funkcijomis [24]. Keleta tokių bazių pavyzdžių pateikta 1.1 lentelėje (žymima \* arba –p).

Bazėje gali būti naudojamos s- ir p- tipo difuzinės funkcijos, kurios taip pat didina bazę. Difuzinių funkcijų turėjimas yra itin naudingas sistemose, kur elektronai yra pakankamai nutolę nuo branduolio, kadangi difuzinės orbitalės užima didesnę erdvės dalį nei tipinės bazinės funkcijos [26]. Taip pat gali tiksliau aprašyti molekulinę anijonų elektroninę struktūrą. Bazės, turinčios difuzines funkcijas, žymimos indeksais „+“ arba „aug“ (žr. 1.1 lentelę).

Vykdamas kvantcheminius skaičiavimus, vienas iš iššūkių yra parinkti ne tik tiriamiems junginiams tinkamą elektroninės struktūros metodą, bet ir optimalų: viena vertus, didesnė bazė pateikia tikslesnius rezultatus, tačiau tikslesni skaičiavimai daugiau kainuoja (ilgiau trunka skaičiavimai). Universalių elektroninės struktūros metodų paieška ir kūrimas yra vienas pagrindinių sistemų modeliavimo kvantinės chemijos metodais uždavinių.

## 1.4 Dielektrinio kontinuumo modelis

Siekiant įvertinti tiriamų molekulių elgesį tirpiklyje, papildomai reikia naudoti įvairius solvatacinius teorinius modelius. Kontinuumo solvataciniai modeliai leidžia ne tik įvertinti tirpiklio molekulių įtaką tiriamo bandinio elektroninei struktūrai, bet ir atspindėti procesus, vykstančius molekules supančioje dielektrinėje aplinkoje. Remiantis Onzagerio (*vok. Onsager*) ertmės teorija, dielektrinė aplinka kuria vadinamą reakcijos lauką  $\mathbf{R}$ , kurį nulemia molekulės, esančios ertmės viduje dipolinis momentas  $\boldsymbol{\mu}$ , dielektrinės terpės dielektrinė konstanta  $\varepsilon$  bei sferinės formos ertmės radiusas  $a_0$ :

$$\mathbf{R} = \frac{2(\varepsilon-1)*\boldsymbol{\mu}}{(2\varepsilon+1)*a_0^3}, \quad (1.26)$$

Krūvio pasiskirstymas tirpinyje (krūvio tankis) indukuoja poliarizaciją artimoje aplinkoje esančiai dielektrinei medžiagai. Taip pat sąlygoja nuolatinę sąveiką tarp tirpinio krūvio pasiskirstymo ir tirpiklio poliarizacinio lauko dėl energijos pokyčio poliarizuojant tirpiklį bei tirpinį, sudarant, taip vadinamą, elektrostatinį indėlį į solvatacijos laisvąją energiją [31].

Šiame darbe yra naudojamas universalus dielektrinio kontinuumo modelis SMD [31]. Tirpiklis yra laikomas dielektrine terpe, turinčia paviršiaus įtempį tirpiklio ir tirpinio sąlyčio vietoje. SMD metodo universalumą pažymi galimybė naudoti bet kokios jonizacijos „tirpinamas“ molekules ir tirpiklius ar skystas terpes, jei tik yra žinomi keli parametrai – dielektrinė konstanta, lūžio rodiklis, paviršiaus įtempis, rūgštingumo ir šarmingumo parametrai ir t.t. [31]. SMD metodą sudaro parametru rinkinys, apibūdinantis atominį Kulono radiusą ir atominių paviršiaus įtempimo koeficientus, o parametrai yra optimizuoti šešioms elektroninės struktūros metodams: M05-2X/MIDI!6D, M05-2X/6-31G\*, M05-2X/6-31+G\*\*, M05-2X/cc-pVTZ, B3LYP/6-31G\* ir HF/6-31G\* [31].

## 2. SKAIČIAVIMŲ METODIKA

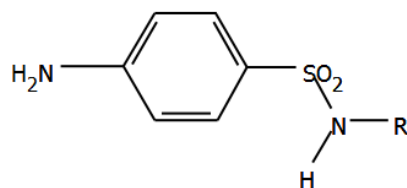
Atliekant antrinių benzenosulfonamidų rūgštingumo konstantų modeliavimą kvantinės chemijos metodais buvo naudotasi „Gaussian 09“ [32] programine įranga. Paleidžiamajame programos faile prie skaičiavimų parametru dalies (eilutė prasideda simboliu „#“) būdavo nurodomas naudojamas tankio funkcionalas – B3LYP, M05-2X, M06-2X arba PBE1PBE – ir jam priskirta bazė – 6-31G\*, 6-31+G\*, cc-pVDZ, aug-cc-pVDZ arba cc-pVTZ. Bazės tarpusavyje skiriasi turima bazinių funkcijų aibe. Šalia nurodyto elektroninės struktūros metodo įvedama opcija „int=ultrafine“, patikslinanti dvielektronių integralų skaičiavimą, „opt=tight“ – geometrijos optimizavimui sugriežtinamas konvergavimo kriterijus, bei „freq“ – taip pat bus įvertinamos ir virpesinės modos.

Atliekant kvantmechaninius skaičiavimus taip vadinamoje tirpiklio fazėje, papildomai būdavo nurodomas parametras „SCRF=SMD“. Atskiri skaičiavimai buvo daromi neutralios ir deprotonuotos būsenos sulfonamidams. Visi kvantcheminiai skaičiavimai buvo atliekami pasinaudojus atviros prieigos skaičiavimo centro „HPC Saulėtekis“ superkompiuteriu.

Gautų duomenų analizė vykdavo keliais etapais. Iš pradžių, pasinaudojus molekulių struktūros atvaizdavimo programa *Avogadro*, buvo vizualizuojami gauti konformeriai ir sisteminamos gautos skirtingos konformacijos. Tada programos išvadiniame faile buvo peržiūrimos užfiksuotos virpesinių dažnių vertės – patikrinama, ar junginio energija optimizavimosi potencinės energijos paviršiaus minimume (vertės ne kompleksinės). Iš to paties failo buvo paimamos laisvosios Gibso energijos 298,15 K temperatūroje bei elektroninės energijos vertės. Pasinaudojus *Python* programavimo kalba parašytu kodu, paėmus pastarąsias vertes, buvo įvertintos rūgštingumo konstantos  $pK_a$  vertės, pagal lygtis, aptartas šio darbo 1.1 skyrelyje.

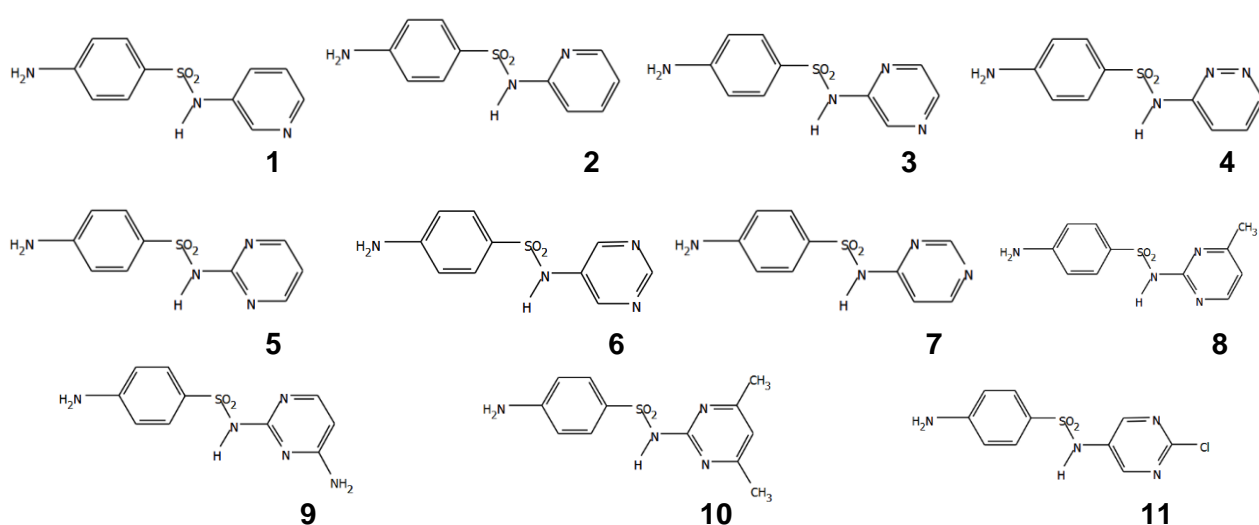
### 3. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

Darbo metu buvo atliktos 17-os antrinių benzenosulfonamidų junginių konformacinės analizės bei apskaičiuotos  $pK_a$  vertės, taikant tiesioginį bei protonų apykaitos termodinaminius ciklus. Visi antriniai benzenosulfonamidai tarpusavyje skyrėsi sulfonamidinės grupės pakaitalu, 3.1 pav. schemoje pažymėtu „R“ indeksu. Remiantis šio pakaitalo struktūriniais panašumais ir/ar skirtumais, analizuoti junginiai buvo išskirti į dvi grupes.



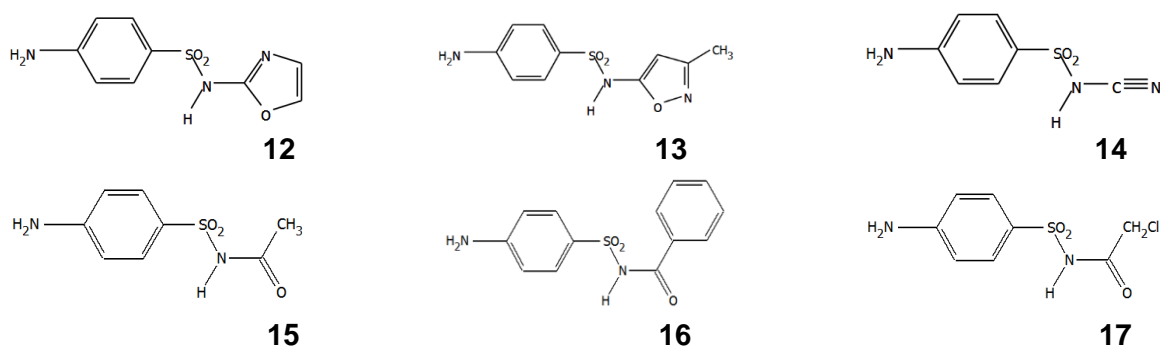
3.1 pav. Šiame darbe tirtų antrinių benzenosulfonamidų junginių cheminės struktūros schema.

Pirmąją analizuotų junginių grupę sudaro antriniai benzenosulfonamidų junginiai, turintys sulfonamidinės grupės pakaitalą, sudarytą iš azotą turinčių heterociklinių šešianarių aromatinių žiedų (žr. 3.2 pav.). Tai būtų: 3-sulfanilamidopiridinas (**1**), sulfapiridinas (**2**), 2-sulfanilamidopirazinas (**3**), 3-sulfanilamidopiridazinas (**4**), sulfadiazinas (**5**), 5-sulfanilamido-pirimidinas (**6**), 4-sulfanilamido-pirimidinas (**7**), 2-sulfanilamido-4-metilpirimidinas (**8**), 2-sulfanilamido-4-aminopirimidinas (**9**), 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidinas (**10**), 5-sulfanilamido-2-chloropirimidinas (**11**).



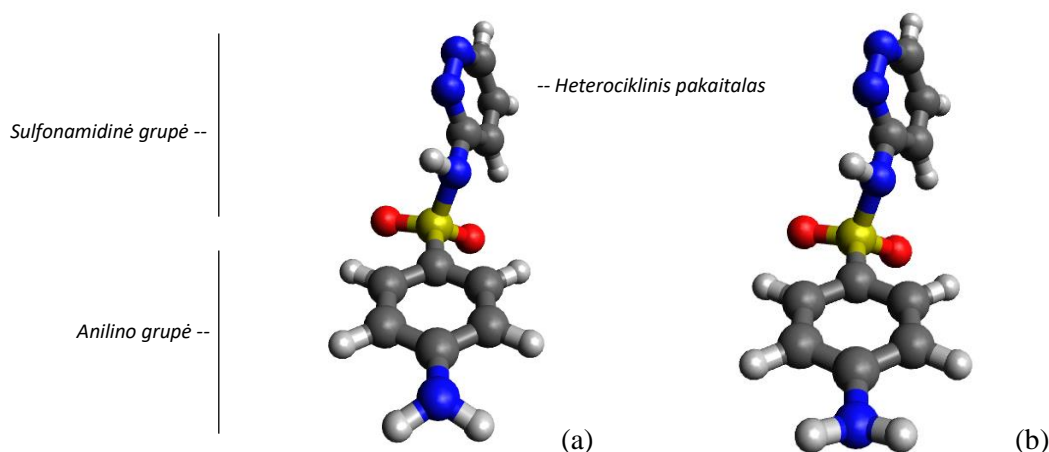
3.2 pav. Pirmosios grupės antrinių benzenosulfonamidų junginių cheminės struktūros.

Antrąją antrinių benzenosulfonamidų grupę sudaro junginiai, turintys struktūriškai skirtingus sulfonamidinės grupės pakaitalus (žr. 3.3 pav.). Tai junginiai – 2-sulfanilamidooksazolas (**12**) ir 5-sulfanilamido-3-metilooksazolas (**13**), turintys penkianario oksazolo žiedo pakaitalus, sulfanilylcianamidas (**14**), turintis itin rūgštinėmis savybėmis pasižyminčią ciano grupę, N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamidas (**15**), N<sup>1</sup>-benzoilsulfanilamidas (**16**), N<sup>1</sup>-chloroacetilsulfanilamidas (**17**), turintys acetilo grupės pakaitalus.



3.3 pav. Antrosios grupės antrinių benzenosulfonamidų junginių cheminės struktūros.

Atliekant antrinių benzenosulfonamidų konformacinę analizę ir ieškant galimų jų mažiausios energijos konformerų, skaičiavimų metu buvo taikytas B3LYP elektroninis struktūros metodas su sąlyginai maža 6-31G\* baze. Šis metodas pasižymi efektyviais (palyginus trumpos trukmės) skaičiavimais. Taip pat šis metodas patrauklus tuo, jog jam yra parametrizuotas SMD metodas [31], naudojamas tikslioms junginių solvatacijos laisvoms energijoms apskaičiuoti. Pastarosios yra svarbios apskaičiuojant p*K*<sub>a</sub> vertes. Metodai B3LYP bei M05-2X su platesne cc-pVTZ baze, buvo panaudoti optimizuojant žemiausių energijų konformerus, rastus atlikus konformacinę analizę su B3LYP/6-31G\* metodu, tikintis, jog stabiliausi junginių konformeriai, rasti paprastesniu būdu išliks ir taikant brangesnius metodus. Išsami junginių konformerų analizė buvo atlikta tik su B3LYP/6-31G\* metodu, taupant super kompiuterio „HPC Saulėtekis“ apkrovimo laiką. Rezultatai parodė, jog taikant šiuos tris elektroninės struktūros metodus, nebuvo rasta jokių esminių konformacinės pusiausvyros pokyčių, išskyrus kelis atvejus, vėliau aptartus šiame darbe. p*K*<sub>a</sub> vertės buvo apskaičiuotos remiantis B3LYP/6-31G\* ir B3LYP/cc-pVTZ metodų rezultatais ir palygintos su eksperimentinėmis vertėmis [33]. B3LYP/6-31G\* ir B3LYP/cc-pVTZ metodų naudojimas leido ištirti, kiek svarbu yra naudoti platesnę bazę, tuo tarpu B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ rezultatų palyginimas davė galimybę ištirti skirtingo funkcionalo efektą.



3.4 pav. Dvi junginio **4** konfigūracijos su amino grupės protonų orientacijomis žiedo atžvilgiu: nukreipti žemyn žiedo atžvilgiu (a), nukreipti aukštyn žiedo atžvilgiu (b).

Darbo metu buvo tiriamos dvi antrinių benzenosulfonamidų jonizacinės būsenos: neutrali ir deprotonuota (anijoninė, jonizuota). Kadangi konformacijos garų fazėje ir tirpiklyje gali skirtis [6], konformacinė analizė buvo atliekama abiejose fazėse. Tokie duomenys reikalingi ne tik struktūrinei analizei, tačiau ir tiesioginiam bei protonų apykaitos termodinaminiam ciklams, siekiant įvertinti  $pK_a$  vertes. Kaip jau buvo minėta, tirpiklio fazei modeliuoti buvo naudojamas universalus SMD dielektrinio kontinuumo modelis, optimizuotas skaičiavimuose naudotiems elektroninės struktūros metodams (B3LYP/6-31G\*, M05-2X/cc-pVTZ) [31]. Junginių žemiausios energijos konformerai randami lyginant tarpusavyje jų elektronines energijas garų fazėje ir solvatacijos energijas tirpiklio fazėje.

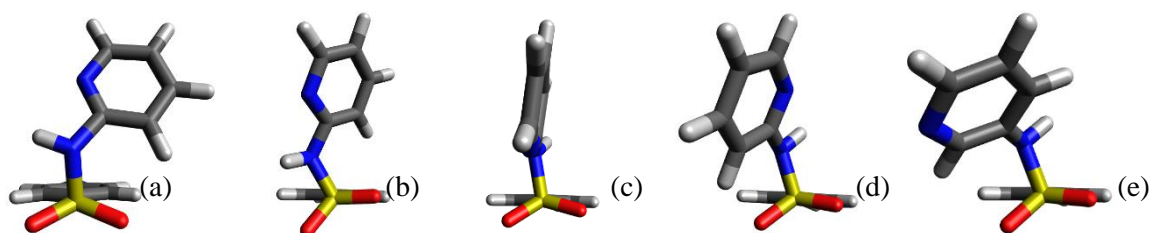
Darbo metu buvo laikoma, jog konformerai, besiskiriantys tik amino grupės protonų orientacijomis žiedo atžvilgiu, yra identiški (žr. 3.4 pav.). Elektroninės energijos skirtumas tarp šių konformerų yra sąlyginai mažas – apie 0,2 kJ/mol. Kadangi anilino grupė visiems septyniolikai antrinių benzenosulfonamidų junginių yra nekintanti, šiame darbe nagrinėjami buvo tik sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu konformaciniai laisvės laipsniai. Daugiausiai dėmesio buvo skiriama dviem žemiausios energijos konformacijoms, kartais aptariant kitus galimus išskirtinius junginių konformerus.



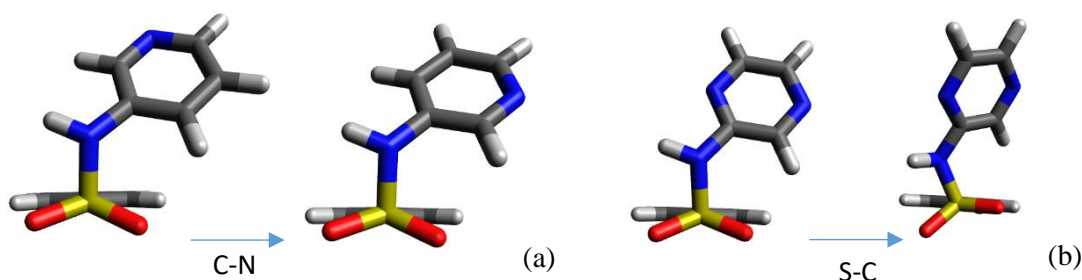
### 3.1. Pirmosios grupės antriniai benzenosulfonamidų junginiai

#### 3.1.1. Konformerų analizė

Pirmajai antrinių benzenosulfonamidų grupei priskiriami junginiai, turintys sulfonamidinės grupės pakaitalą, sudarytą iš azotą turinčių heterociklinių šešianarių aromatinių žiedų (žr. 3.2 pav.). Šių neutralios būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių galimos konformacijų struktūros garų fazėje pavaizduotos 3.5 paveikslėlyje. Skaičiavimų metu pavyko identifikuoti **1** junginiui 6 stabilias skirtingas konformacijas, **2 – 4** – po 5 konformacijas, **5 – 2**, **6** ir **11** – 3, **7 – 9** – po 4 ir **10** – tik 1. Beveik visų junginių atvejais žemiausios energijos konformeras pasižymi 3.5 pav. (a) struktūra. Vienintelio **10** junginio atveju pavyko rasti vienintelę stabilią būseną kaip pavaizduota 3.5 (c) pav. Mažiausias elektroninių energijų skirtumas tarp dviejų žemiausios energijos stabilių konformerų aptiktas **8** ir **9** junginiams (atitinkamai 0,19 kJ/mol ir 0,59 kJ/mol), o pats didžiausias – **5** junginiui – artimų konformerų energijos skirtumas 17,26 kJ/mol (žr. 3.1 lentelę). Pastebėta, jog antrinių benzenosulfonamidų **1**, **8** ir **9** dviejų žemiausios energijos konformerų struktūros skiriasi tik sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu pasisukimu  $180^\circ$  apie C–N ryšį (žr. 3.6 pav. (a)). Dviejų žemiausios energijos konformerų struktūrinis pokytis – pasisukimas aplink S–C ryšį (žr. 3.6 pav. (b)) – būdingas junginiams **2**, **3**, **6**, **7** ir **11**. Jų aukštesnės energijos konformerams būdingas  $90^\circ$  dvisienis N–S–C–C kampas, o elektroninių energijų skirtumas svyruoja nuo 2,70 iki 4,82 kJ/mol (žr. 3.1 lentelę). Tiesa, **7** junginio atveju vyksta ne tik pasisukimas aplink S–C ryšį, bet ir aplink S–N ryšį – taigi, junginys iš 3.5 pav. (a) konformacijos virsta 3.5 pav. (d). Pasisukimas aplink S–N ryšį būdingas ir **4** bei **5** junginių dviejų žemiausios energijos konformerams, tačiau **5** junginio atveju pasisukimo metu junginys iš 3.5 pav. (a) konformacijos virsta 3.5 pav. (c) – 17,26 kJ/mol didesnės energijos konformeru. Palyginus **6** ir **11** junginių rastas konformacijas, pastebėta, jog chloro halogenas, esantis **11** junginio sulfonamidinės grupės heterocikliniame pakaitale, turi įtakos tik junginio mažesnei  $pK_a$  vertei [33], tačiau nekeičia nei galimų konformerų skaičiaus, nei konformacinės pusiausvyros.



3.5 pav. Tipinės neutralios būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių konformacijų struktūros garų fazėje.



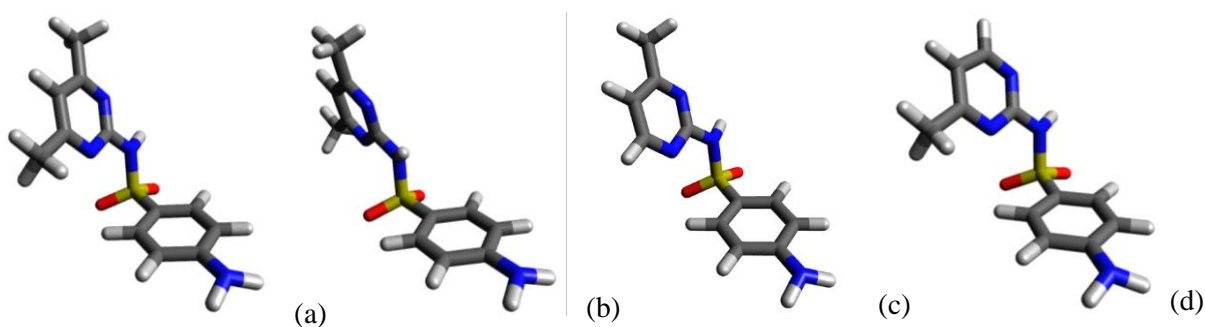
3.6 pav. Neutralios būsenos konformerų: sulfonamidinės grupės heterociklinio pakaitalo pasisukimas aplink C–N ryšį (a); sulfonamidinės grupės pasisukimas aplink S–C ryšį (b).

Taupant super kompiuterio skaičiavimo laiką, papildomi skaičiavimai su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ buvo atlikti jau atrinktiems žemiausios energijos konformerams, surastiems, naudojant B3LYP/6-31G\* metodą. Palyginus atliktų skaičiavimų rezultatus, konformerų struktūroje jokių esminių pakitimų nepastabėta, išskyrus **8** ir **10** junginius. **10** junginio atveju, naudojant didesnę bazę, pavyko gauti kitokios struktūros konformerą (žr. 3.7 pav. (a)), nei naudojant B3LYP/6-31G\* metodą (žr. 3.7 pav. (b)). B3LYP/cc-pVTZ metodu įvertintas elektroninės energijos skirtumas tarp šių konformacijų – 17,21 kJ/mol. Analizuojant **8** junginio žemiausios energijos konformerų struktūras, rastas panaudojus visus tris skirtingus elektroninės struktūros metodus, pastebėta, jog žemiausios energijos konformerai skiriasi tik sulfonamidinės grupės heterociklinio pakaitalo pasisukimu  $180^\circ$  apie C–N ryšį. Remiantis skaičiavimais, atliktais naudojantis B3LYP/6-31G\* ir M05-2X/cc-pVTZ metodais, žemiausios energijos konformeras turėtų atrodyti kaip pavaizduota 3.7 pav. (d), tuo tarpu B3LYP/cc-pVTZ - 3.7 pav. (c). Skirtumas tarp šių konformerų elektroninės energijos nėra itin žymus – svyruoja 0,07 – 0,19 kJ/mol ribose, priklausomai nuo naudoto elektroninės struktūros metodo.

Lentelė 3.1. Darbo metu gautų dviejų žemiausios energijos konformerų elektroninės ir solvatacinių energijų skirtumai garų ir tirpiklio fazėse neutraliems ir deprotonuotiems junginiams (kJ/mol), naudojant B3LYP/6-31G\* elektroninės struktūros metodą.

Antrinių benzenosulfonamidų junginys	q = 0		q = -1	
	Garų fazėje	Tirpiklio fazėje	Garų fazėje	Tirpiklio fazėje
<b>1</b>	4,47	0,86	0,28	0,29
<b>2</b>	4,17	3,21	3,41	0,13
<b>3</b>	2,70	1,98	5,77	0,36
<b>4</b>	4,19	1,68	1,93	0,36
<b>5</b>	17,26	0,59	2,05	0,01
<b>6</b>	3,20	3,16	0,31	1,27
<b>7</b>	4,82	0,96	2,15	1,60
<b>8</b>	0,19	1,09	0,94	0,50
<b>9</b>	0,59	4,48	0,02	0,33
<b>10</b>	-	0,94	-	0,87
<b>11</b>	3,52	5,52	0,23	0,27

Palyginus B3LYP/6-31G\* ir B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodais atliktus skaičiavimus, pastebėta, jog pasikeitė dalies junginių dviejų žemiausios energijos konformerų energijos skirtumai, pavyzdžiui, didesnė bazė davė didesnius energijos skirtumus tarp artimų konformerų (konformacijai išliekant tai pačiai) **2** junginio (8,41 kJ/mol) ir **4** junginio (7,32 kJ/mol). Tuo tarpu **3** ir jau minėto **8** junginių energijos skirtumai tarp artimų konformerų sumažėjo iki 0,25 kJ/mol ir 0,07 kJ/mol atitinkamai.

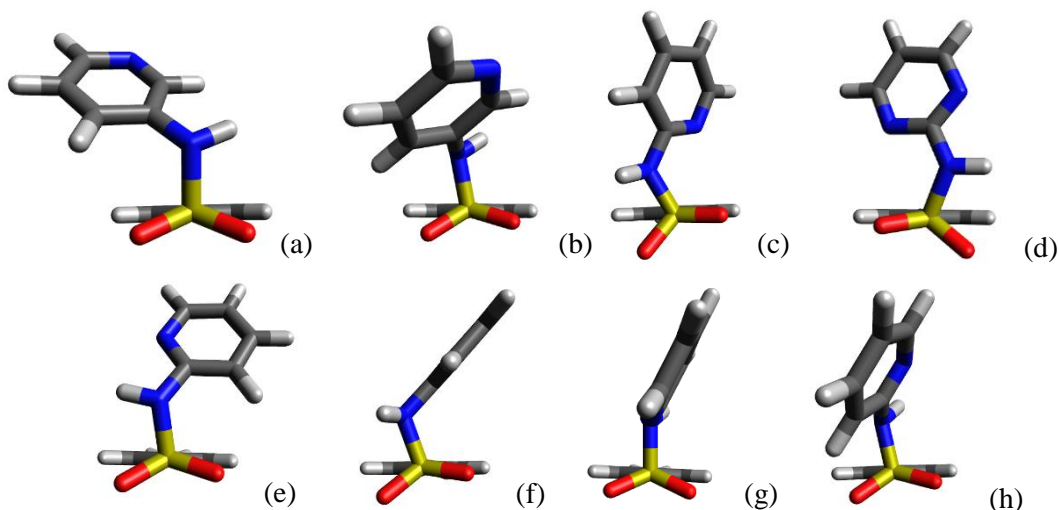


3.7 pav. Neutralios būsenos **10** junginio (a) ir (b) bei **8** junginio (c) ir (d) galimos konformacijos garų fazėje.

Pirmai grupei priskiriamų neutralios būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių galimos konformacijų struktūros tirpiklio fazėje pavaizduotos 3.8 paveikslėlyje. Daugiausiai skirtingų konformacijų buvo rasta **1** junginiui – net 8, 6 konformacijos rastos **2** junginiui, po 5 – **4**, **7**, **8**, po 4 – **3** ir **9**, po 3 – **5**, **6** ir **11**, ir dvi konformacijos rastos **10** junginiui – t.y. beveik visiems junginiams konformacijų skaičius išliko nepakitęs arba padidėjo, lyginant su rezultatais, gautais garų fazėje. Pastebėta, jog dviejų žemiausios energijos konformerų energijos skirtumai yra kur kas mažesni, nei garų fazėje – dauguma 0,3 – 1,98 kJ/mol ribose, ir tik keli yra ženklesnio skirtumo – **9** (4,48 kJ/mol) ir **11** (5,52 kJ/mol) (žr. 3.1 lentelę). Priešingai nei garų fazėje, čia vyrauja net 3 skirtingos galimos žemiausios energijos konformacijos, 3.8 pav. pavaizduotos (a), (d) ir (e) raidėmis. Tokia pati žemiausios energijos konformacija, kaip ir garų fazėje, išliko tik **2**, **3**, **4** ir **7** junginiams (3.8 pav. (e) analogiškas 3.5 pav. (a)). Šių junginių aukštesnės energijos konformerams būdingas pasisukimas aplink C–N ryšį, o solvacinės energijos skirtumas svyruoja nuo 0,96 kJ/mol iki 3,21 kJ/mol (žr. 3.1 lentelę). Pažymėtina, jog šiems junginiams, išskyrus **3**, tirpiklio fazėje egzistuoja konformacija, pažymėta (h) raide 3.8 paveiksliuke.

3.8 pav. (a) pavaizduota struktūra būdinga **1**, **6** ir **11** junginių žemiausios energijos konformacijoms. Kaip ir garų fazėje, **1** junginio aukštesnės energijos konformerui būdingas heterociklinio pakaitalo pasisukimas aplink C–N ryšį (analogiškai 3.6 pav. (a) pavaizduotam pokyčiui), o **6** ir **11** junginiams – sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu pasisukimas

aplink S–C ryšį (analogiškai 3.6 pav. (b) schemai). 3.8 pav. (b) konformacija būdinga tik šiems junginiams. Vienintelis **1** junginys gali turėti tame pačiame paveiksliuke pateiktą (f) konformerą. Likusiems antriniams benzenosulfonamidų junginiams (**5**, **8** – **10**) žemiausios energijos konformeraai atrodo taip, kaip atvaizduoda 3.8 pav. (d) dalyje. **5** ir **7** junginių aukštesnės energijos konformacijoms būdingas nedidelis pasisukimas aplink S–C ryšį (3.8 pav. (d) virsta (c) struktūra), o **8** junginiui – heterociklinio pakaitalo pasisukimas aplink C–N ryšį. **10** junginio aukštesnės energijos konformeras įgyja 3.8 pav. (g) pateiktą struktūrą.

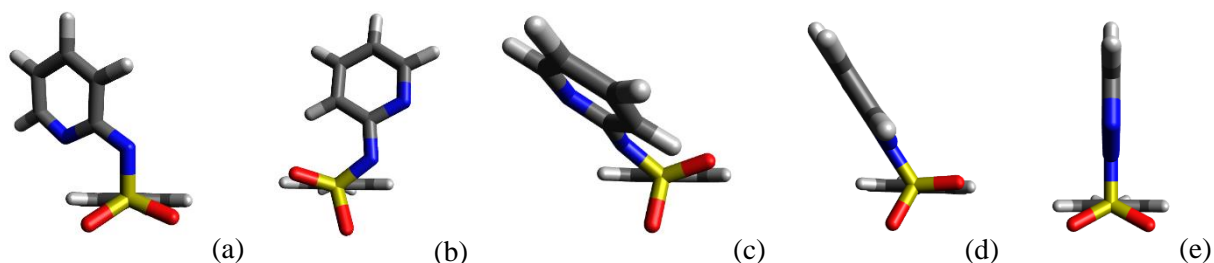


3.8 pav. Tipinės neutralios būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių konformacijų struktūros tirpiklio fazėje.

Atlikti skaičiavimai su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ jokių esminių pakitimų nepateikė, palyginus su rezultatais, gautais naudojant elektroninės struktūros metodą B3LYP/6-31G\* – žemiausios energijos konformacijos išliko nepakitusios. Buvo užfiksuoti tik nežymūs pokyčiai: M05-2X/cc-pVTZ atveju pastebėtas dvisienio kampo S–N–C–C sumažėjimas iki 5° **1**, **2**, **4** ir **6** junginiuose. Palyginus B3LYP/6-31G\* ir B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodais atliktus skaičiavimus, pastebėta, jog, naudojant didesnę bazę, solvacinės energijos skirtumai persiskirstė nežymiai, pavyzdžiui, **7** junginio konformerų energijos skirtumas padidėjo 0,5 kJ/mol, o **2** junginiu – sumažėjo per 0,43 kJ/mol.

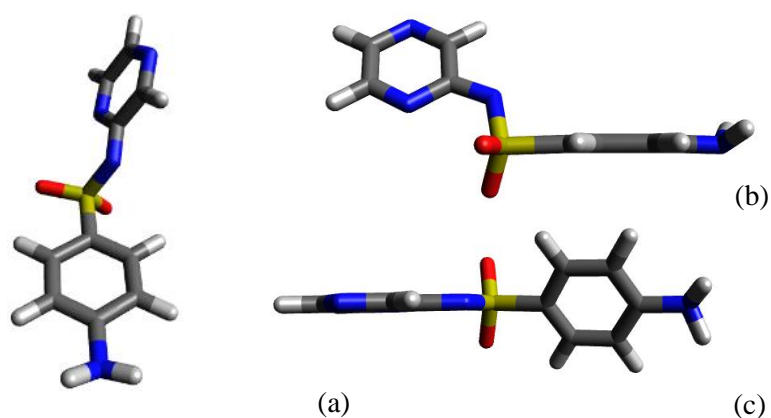
3.9 paveikslėlyje pateiktos visos galimos deprotonuotos būsenos vienuolikos antrinių benzenosulfonamidų junginių konformacijos garų fazėje. Visų junginių (išskyrus **1**, **6**, **10** ir **11**) atvejais, žemiausios energijos konformeras atitinka 3.9 pav. (a) pavaizduotą struktūrą. **1** junginio žemiausios energijos konformeras pavaizduotas 3.9 pav. (b) dalyje, o **6** ir **11** junginių – ir 3.9 pav. (c) dalyje. Iš viso darbo metu buvo nustatytos dvi **6** ir **11** junginių bei penkios **1** junginio galimos konformacijos.

Aukštesnės energijos 3.9 pav. (d) struktūros konformacijos garų fazėje būdingos **2**, **4**, bei **7** junginiams. Iš viso šiems junginiams buvo rasta po 4 skirtingus stabilūs konformerai, tiesa, **4** junginio atveju – 5. Vertėtų pažymėti, jog struktūra, atvaizduota 3.9 pav. (e) dalyje, aptikta tik **4** ir **7** junginiams.



3.9 pav. Tipinės deprotonuotos būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių konformacijų struktūros garų fazėje.

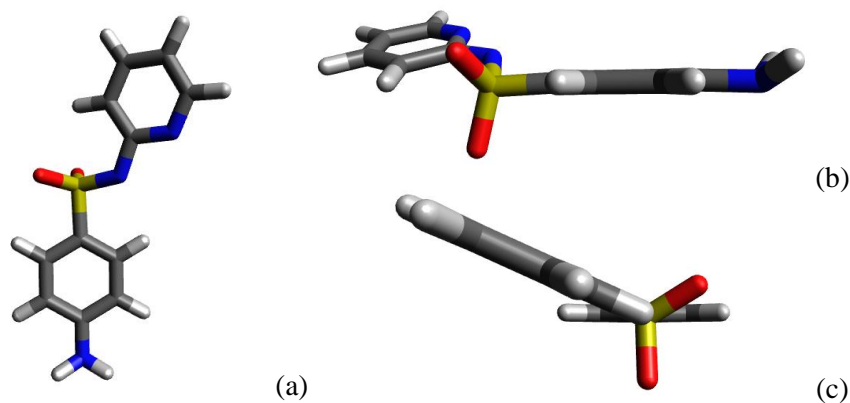
Antriniam benzenosulfonamidų **3**, **5** ir **9** junginių aukštesnės energijos konformerams būdingas sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu pasisukimas aplink S–C ryšį, kartu struktūrai pasisukant apie C–N ryšį, jog heterociklinis pakaitalas nepersiklotų su anilino grupės žiedu (žr. 3.10 pav.). Taigi, žemiausios energijos konformero struktūra, atvaizduota 3.9 pav. (a) virsta aukštesnės energijos (d) struktūra. **9** junginio atveju buvo nustatytas mažiausias elektroninės energijos skirtumas tarp žemiausios energijos konformacijų – 0,02 kJ/mol (žr. 3.1 lentelę). Iš viso **9** ir **3** junginiams buvo rasti 4, o **5** junginio atveju – 2 stabilūs konformerai. **10** junginio atveju rastas vienas konformeras (žr. 3.9 pav. (a)).



3.10 pav. Deprotonuotos būsenos **3** junginio struktūra garų fazėje: iš priekio (a), iš šono (b), iš viršaus (c).

Palyginus B3LYP/6-31G\* ir B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodais atliktus skaičiavimus, pastebėta, jog didesnė bazė **6** ir **11** junginiams surado pasikeitusios struktūros

žemiausios energijos konformacijas. Remiantis didesnės bazės B3LYP/cc-pVTZ ir M05-2X/cc-pVTZ metodų skaičiavimais, **6** ir **11** junginių žemiausios energijos konformerai atrodo taip, kaip ir pavaizduota 3.9 pav. (b), t.y. yra tos pačios konformacijos kaip ir **1** junginys. Kitų junginių žemiausios energijos konformacijos išliko nepakitusios.



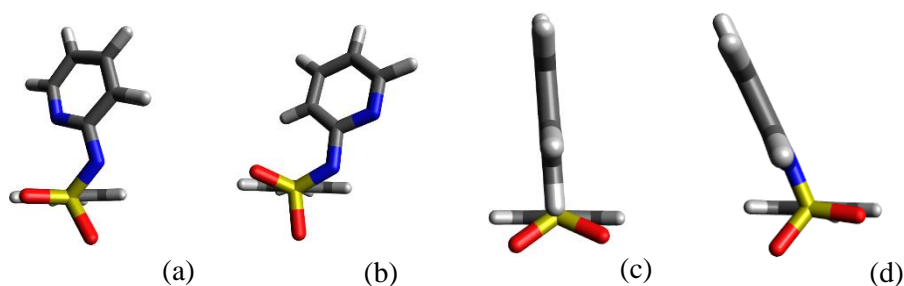
3.11 pav. Deprotonuotos būsenos **2** junginio struktūra garų fazėje: iš viršaus (a), iš šono (b), iš galo (c).

Didžiausi skirtumai buvo pastebėti, lyginant aukštesnės energijos konformerus. Užfiksuoti trys pokyčiai, iš kurių – viena visiškai nauja konformacija. Ši nauja konformacija buvo rasta **2**, **4** ir **7** junginiams (žr. 3.11 pav.). Nuo prieš tai užfiksuotos 3.9 pav. (d) konformacijos skiriasi sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu pasisukimu aplink S–C ryšį, jog viena O–S jungtis būtų statmena anilino grupės žiedo plokštumai. Elektroninės energijos skirtumas, lyginant su gautu, naudojant mažesnę bazę, padidėjo – 4,31 kJ/mol (**2**), 2,04 kJ/mol (**4**), 3,30 kJ/mol (**7**). Antri pagal energijos žemumą **3** ir **6** junginių konformerai, 3.9 pav. pavaizduoti atitinkamai (a) ir (c) indeksais, įgijo 3.9 pav. (e) struktūrą, išaugant energijų skirtumams iki 8,08 kJ/mol (**3**) ir 2,93 kJ/mol (**6**). **1** junginio aukštesnės energijos konformerai taip pat šiek tiek pakito – virto 3.9 pav. (d) konformacija. Naudojant B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodą, visų junginių atvejais (išskyrus **11**, kadangi nepavyko įvertinti aukštesnės energijos konformacijų), buvo rasti didesni elektroninės energijos skirtumai tarp žemiausios energijos konformerų nei B3LYP/6-31G\* metodo atveju.

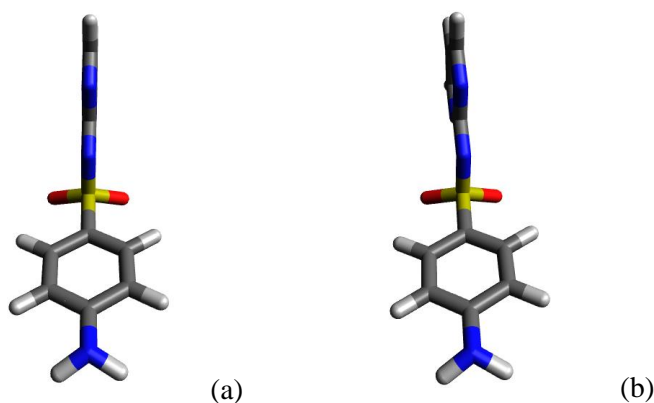
Deprotonuotos būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių galimos konformacijų struktūros tirpiklio fazėje pavaizduotos 3.12 paveikslėlyje. Darbo metu buvo užfiksuoti junginių konformerai, besiskiriantys tarpusavyje labai nedideliais geometriniais pokyčiais ir, atitinkamai, nedideliais energetiniais skirtumais. Pavyzdys pateiktas 3.13 pav.: junginių konformacijos tarpusavyje skyrėsi 0,01 – 0,36 kJ/mol, o vizualiai skirtumus tarp konformacijų pamatyti sunku, kadangi sulfonamidinė grupė ar jos žiedo plokštuma pasisukdavo amino grupės atžvilgiu vos 1° – 3°. Tokiais atvejais šias mažai besiskiriančias konformacijas laikydavome identiškomis.



Tiek neutralios, tiek deprotonuotos būsenos pirmos grupės antrinių benzenosulfonamidų junginiams tirpiklio fazėje vyrauja trys 3 skirtingos žemiausios energijos konformacijų struktūros, 3.12 pav. pavaizduotos (a), (b) ir (c) inicialais. 3.12 pav. (a) žemiausios energijos konformacija būdinga **4**, **6** ir **11** junginiams, (b) – tik **1** junginiui, (c) – likusiems. Lyginant kiekvieno junginio aukštesnės energijos konformacijas su žemiausios energijos konformeriais, pastebėta, jog sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu pasisukimas aplink S–C ir C–N ryšius būdingas visiems junginiams, išskyrus **1**, **4** ir **5**. Aukštesnės energijos konformerai skiriasi nuo 0,13 kJ/mol iki 1,6 kJ/mol (žr. 3.1 lentelę). Tokiu būdu **6** ir **11** junginių konformerai iš 3.12 pav. (a) virsta (c); **8**, **9** ir **10** – iš (c) į (b); **2**, **3** ir **7** – iš (c) į (a). **1** junginio 0,29 kJ/mol aukštesnės energijos konformerui taip pat būdinga 3.12 pav. (a) konformacija, tačiau nuo žemiausios energijos konformero ją skiria tik sulfonamidinės grupės su heterocikliniu pakaitalu pasisukimas aplink S–C ryšį. Likusių junginių – **4** ir **5** – atveju žemiausių būsenų konformacijos skiriasi jau anksčiau aptartu nežymiu sulfonamidinės grupės pasisukimu amino grupės atžvilgiu.



3.12 pav. Tipinės deprotonuotos būsenos antrinių benzenosulfonamidų junginių konformacijų struktūros tirpiklio fazėje.



3.13 pav. Deprotonuotos būsenos tirpiklio fazėje **5** junginio žemiausios energijos konformeris (a) ir 0,1 kJ/mol aukštesnės energijos konformeris (b).

Atlikus skaičiavimus su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ ir palyginus atliktų skaičiavimų rezultatus, pastebėta, jog B3LYP/6-31G\* metodu nustatyti **2**, **3** ir **7** junginių aukštesnės energijos konformerai B3LYP/cc-pVTZ ir M05-2X/cc-pVTZ atvejais virsta žemiausios elektroninės energijos konformerais ir padidėja elektroninių energijų skirtumas iki 3,37 kJ/mol (**2**), 3,02 kJ/mol (**3**) ir 2,7 kJ/mol (**7**). **5** ir **8** junginių atveju, žemiausios energijos konformeras įgyja 3.12 pav. (b) pavaizduotą struktūrą, nors buvo (c). Trijų junginių atvejais pastebėtas solvatacinės energijos skirtumo tarp dviejų žemiausios energijos konformacijų sumažėjimas – **1** (0,05 kJ/mol), **4** (0,01 kJ/mol) ir **9** (0,04 kJ/mol). Pirmų dviejų junginių konformacijos išliko nepakitusios, pakito tik **9** junginio – abi žemiausios energijos konformacijos įgijo 3.12 pav. (b) ir (a) struktūras (analogiškai B3LYP/6-31G\* metodu įvertintoms **1** junginio konformacijoms). Atlikti skaičiavimai su kitu funkcionalu didelėje bazėje (M05-2X/cc-pVTZ) jokių struktūrinių pokyčių neparodė, lyginant rezultatus su B3LYP/cc-pVTZ duomenimis.

Šio darbo metu buvo tiriamos dvi pirmos grupės antrinių benzenosulfonamidų jonizacinės būsenos: neutrali ir deprotonuota. Atlikta analizė parodė, jog to paties junginio konformacijos garų ir tirpiklio fazėse skyrėsi, taip pat kaip ir pirminių benzenosulfonamidų atveju [6]. Garų fazėje visiems junginiams vyraudavo viena žemiausios elektroninės energijos konformacija, tuo tarpu tirpiklio fazėje – trys. Taip pat pastebėta, jog energijos skirtumas tarp dviejų žemiausios energijos konformacijų buvo sąlyginai mažesnis tirpiklio fazėje, nei garų (žr. 3.1 lentelę). Vadinasi, tirpiklis, supantis junginį, leidžia molekulėms įgyti daugiau stabilių konformacijų. Lyginant skirtingas jonizacines būsenas, pastebėta, jog deprotonuotos dvi žemiausios energijos konformacijos struktūriškai skiriasi tarpusavyje labiau, nei neutralių konformerų atveju. Tikėtina, deprotonuotų junginių atveju didesnis laisvės laipsnių skaičius yra sąlygotas sulfonamidinės grupės protono nebuvimo.

Atlikti papildomi skaičiavimai su didesnės bazės B3LYP/cc-pVTZ metodu leido įvertinti B3LYP/6-31G\* metodo patikimumą. Analizė parodė, jog mažesnės bazės metodas pakankamai tiksliai nustatydavo žemiausios energijos konformerus. Tačiau, nors didesnė bazė cc-pVTZ praktiškai nesuteikė naujų konformerų, tačiau dažnu atveju „sukeisdavo“ dviejų žemiausių energijų konformacijas vietomis. Taip pat buvo pastebėta, jog didesnė bazė, paprastai, leisdavo įvertinti kur kas stabilesnes konformacijas, gaunant didesnius elektroninių (solvatacinių) energijų skirtumus tarp konformacijų, išskyrus kelis atvejus, aptartus anksčiau. Taigi, siekiant efektyviai naudoti super kompiuterio skaičiavimų laiką, B3LYP/6-31G\* elektroninės struktūros metodo pakanka, norint atlikti pirminę junginių analizę ir rasti galimas junginių konformacijas, tačiau norint rasti žemiausios energijos konformacijas, reikia atlikti tikslesnius skaičiavimus, naudojant elektroninės struktūros metodus su didesne baze. Atlikti skaičiavimai su didesnės bazės kito funkcionalo metodu – M05-



2X/cc-pVTZ – jokių esminių struktūrinių pokyčių, lyginant su B3LYP/cc-pVTZ metodu gautais rezultatais, nedavė.

Darbo metu surinkti konformacinės analizės rezultatai toliau buvo naudojami  $pK_a$  vertėms įvertinti, taikant tiesioginį bei protonų apykaitos termodinaminius ciklus, ir palyginti jas su eksperimentinėmis vertėmis [33]. Gauti rezultatai leido ne tik pamatyti, ar atlikti skaičiavimai leidžia nustatyti  $pK_a$  vertes, koreliuojančias su eksperimentiniais rezultatai, tačiau ir įvertinti naudotų elektroninės struktūros metodų B3LYP/6-31G\*, B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ patikimumą.

### 3.1.2. $pK_a$ vertės

Atlikus pirmos grupės antrinių benzenosulfonamidų konformacinę analizę garų ir tirpiklio fazėse, buvo atrinkti **1** – **11** junginių žemiausios energijos konformerai. Įvertintos laisvosios Gibso energijos garų ir tirpiklio fazėse buvo panaudotos apskaičiuoti rūgšties disociacijos konstantos  $pK_a$  vertės, naudojant tiesioginį (žr. 3.2 lentelę) ir protonų apykaitos (žr. 3.3 lentelę) termodinaminius ciklus, aprašytus šio darbo 1.1 skyrelyje. Rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertėms įvertinti duomenys buvo imami iš skaičiavimų, atliktų B3LYP/6-31G\*, B3LYP/cc-pVTZ ir M05-2X/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodais.

Lentelė 3.2. Eksperimentinės [33] ir šio darbo metu įvertintos antrinių benzenosulfonamidų **1** – **11**  $pK_a$  vertės, taikant tiesioginį termodinaminį ciklą.

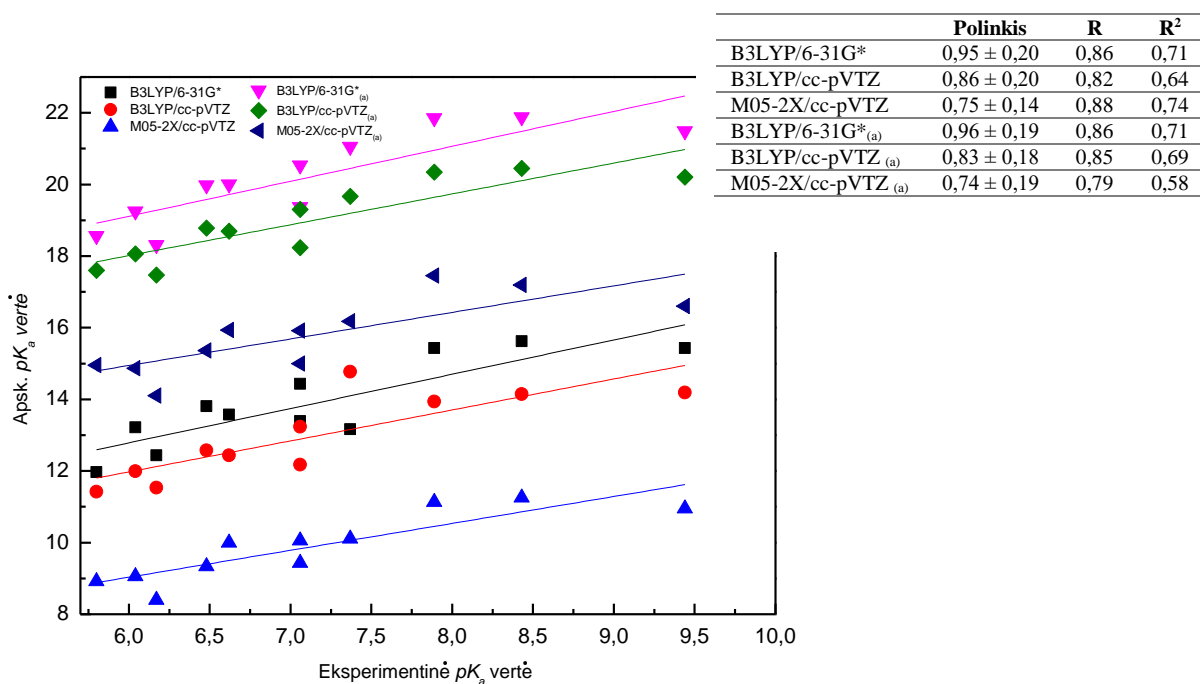
	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>MAD</b>
<b>Eksper [33]:</b>	<b>7,89</b>	<b>8,43</b>	<b>6,04</b>	<b>7,06</b>	<b>6,48</b>	<b>6,62</b>	<b>6,17</b>	<b>7,06</b>	<b>9,44</b>	<b>7,37</b>	<b>5,80</b>	
<b>B3LYP/6-31G*</b>	15,43	15,62	13,22	13,39	13,80	13,57	12,44	14,44	15,43	13,17	11,97	6,18
<b>B3LYP/cc-pVTZ</b>	13,94	14,15	12,00	12,18	12,58	12,44	11,53	13,23	14,19	14,77	11,42	5,31
<b>M05-2X/cc-pVTZ</b>	11,13	11,26	9,06	9,44	9,34	10,00	8,40	10,05	10,96	10,11	8,92	2,47
<b>B3LYP/6-31G*</b> <sup>(a)</sup>	21,86	21,88	19,25	19,37	19,98	20,01	18,31	20,53	21,49	21,05	18,56	11,92
<b>B3LYP/cc-pVTZ</b> <sup>(a)</sup>	20,34	20,44	18,06	18,23	18,78	18,69	17,47	19,30	20,21	19,67	17,60	10,78
<b>M05-2X/cc-pVTZ</b> <sup>(a)</sup>	17,46	17,20	14,87	15,00	15,36	15,94	14,10	15,92	16,61	16,18	14,95	7,83

<sup>(a)</sup> Garų fazėje disociacijos reakcijos garų fazėje laisvosios energijos skirtumas, aproksimuotas elektroninės energijos skirtumu [6].

Kaip matyti 3.2 lentelėje, rūgštingumo konstantos vertės, įvertintos šio darbo metu, nuo eksperimentinių skiriasi pakankamai ženkliai. Nepriklausomai nuo naudoto elektroninės struktūros metodo, vertės skyrėsi apie 2 kartus, kas sudaro apie 1,51 – 13,97  $pK_a$  vnt. skirtumą. Tikėtina, tokį rūgštingumo konstantų verčių neatitikimą lemia nepakankamai tikslus laisvųjų energijų įvertinimas. Tarpusavyje palyginus skirtingais elektroninės struktūros metodais gautų rūgšties disociacijos konstantų vidutinius absoliutinius nuokrypius nuo žinomų eksperimentinių verčių [33] (žr. 3.2 lentelę, MAD – *angl. mean absolute deviation*), matyti, jog tiesioginiame termodinamiame cikle naudojant didesnę cc-pVTZ bazę, faktines antrinių benzenosulfonamidų rūgštingumo konstantas galima įvertinti tiksliau, nei naudojant mažą 6-31G\* bazę. Tiksliausios rūgštingumo konstantos  $pK_a$

vertės buvo užfiksuotos, taikant elektroninės struktūros metodą M05-2X su didele baze cc-pVTZ. Prasčiausias – naudojant jau anksčiau aptartus elektroninės struktūros metodus, tačiau rūgštingumo konstantų įvertinimo metu įskaitant ne laisvasias energijas garų fazėje, o jas aproksimuojant, remiantis elektroninės energijos skirtumu, neįskaitant šiluminio judėjimo poveikio [6] (ši skaičiavimų pakitimą žymi papildomas simbolis <sub>(a)</sub>). Galime teigti, jog šiluminio judėjimo poveikio įskaitymas daro didelę įtaką rezultatų patikimumui.

Vis dėlto, galime pastebėti, jog visais atvejais gauti rezultatai koreliuoja su eksperimentinės vertėmis. Tokį pastebėjimą iliustruoja 3.14 pav. Šiame paveikslėlyje matyti, jog koreliacija yra teigiama, t.y. didėjant eksperimentinėms  $pK_a$  vertėms, didėja ir šio darbo metu gautos vertės. Geriausia duomenų koreliacija užfiksuota skaičiavimų metu taikant M05-2X/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodą (koreliacijos koef.  $R = 0,88$ ,  $R^2 = 0,74$ ), bei B3LYP/cc-pVTZ, kai laisvosios energijos yra aproksimuojamos elektroninėmis (B3LYP/cc-pVTZ<sub>(a)</sub>):  $R = 0,85$ ,  $R^2 = 0,69$ ).

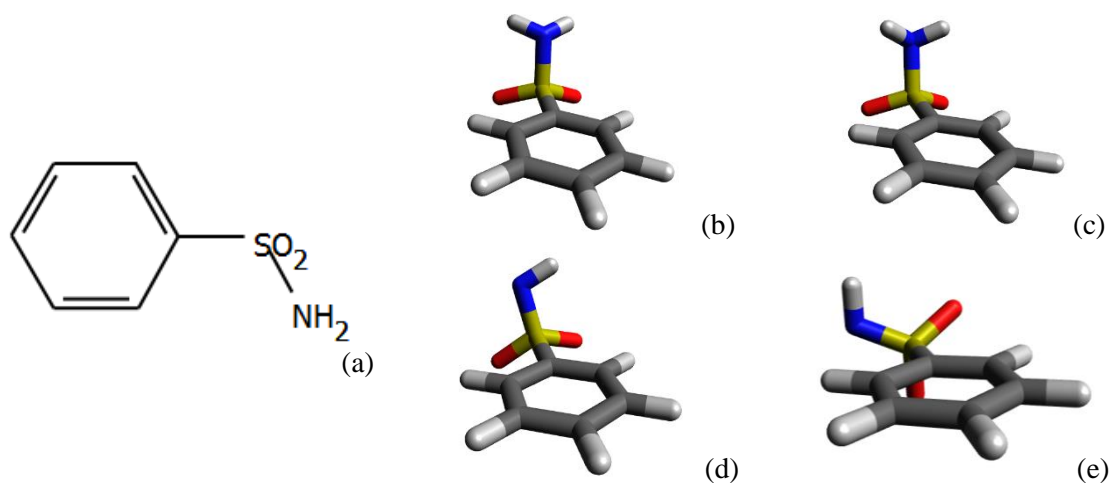


3.14 pav. Įvertintų antrinių benzenosulfonamidų **1** – **11** rūgštingumo konstantų  $pK_a$  koreliacija su eksperimentinėmis vertėmis [33].

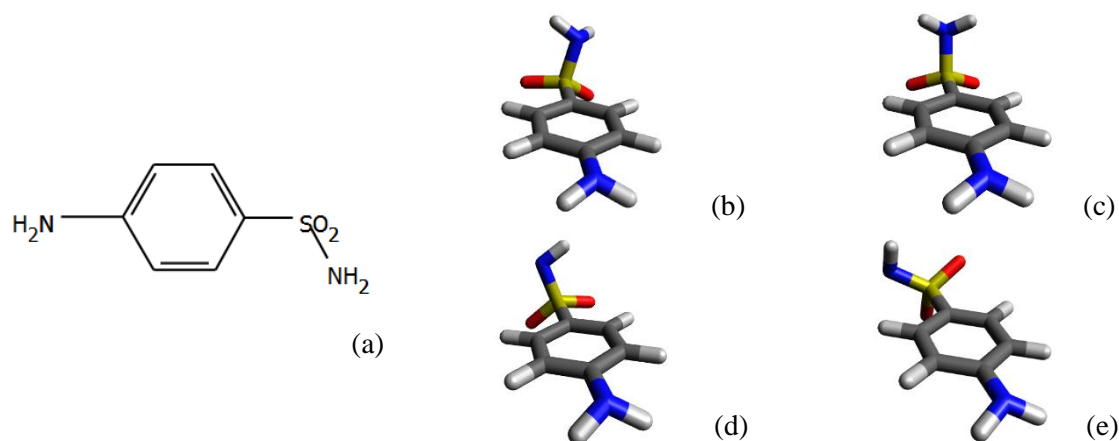
Skaičiuojant antrinių benzenosulfonamidų rūgštingumo konstantas protonų apykaitos termodinaminiu ciklu, yra naudojamas atraminis junginys. Toks atraminio junginio naudojimas leidžia dalinai išsprastinti laisvųjų bei solvatacijos energijų skaičiavimo paklaidas, kas leidžia tiksliau įvertinti  $pK_a$  vertes. Tai pastebime ir šio darbo rezultatuose, susistemintuose 3.3 lentelėje.

Taikant protonų apykaitos termodinaminį ciklą ir renkantis atraminį junginį, svarbiausia yra tai, jog tiriamasis ir atraminis junginiai pasižymėtų struktūriniu jonizacinio centro panašumu. Šiame

darbe buvo pasirinkti keturi atraminiai junginiai – paprasčiausios struktūros benzeno sulfonamidas, sulfanilamidas, **1** ir **2** junginiai. Paprasčiausio benzeno sulfonamido ir sulfanilamido struktūros ir jų žemiausios energijos konformacijos garų ir tirpiklio fazėse pavaizduotos atitinkamai 3.15 pav. ir 3.16 pav. Šie junginiai pasirinkti dėl nesunkiai atliekamų skaičiavimų ir žinomų  $pK_a$  eksperimentinių verčių (10,10 [6] ir 10,43 [33], atitinkamai), kurios reikalingos, norint įvertinti kitų tiriamųjų junginių rūgštingumo konstantų vertes, naudojant protonų apykaitos termodinaminį ciklą.



3.15 pav. Benzeno sulfonamidas: struktūrinė schema (a), žemiausios energijos neutrali konformacija garų (b) ir tirpiklio (c) fazėse, žemiausios energijos deprotonuota konformacija garų (d) ir tirpiklio (e) fazėse.



3.16 pav. Sulfanilamidas: struktūrinė schema (a), žemiausios energijos neutrali konformacija garų (b) ir tirpiklio (c) fazėse, žemiausios energijos deprotonuota konformacija garų (d) ir tirpiklio (e) fazėse.

Pastebėta, jog didžiausias vidutinis absoliutus nuokrypis nuo eksperimentinių  $pK_a$  verčių buvo gautas tuomet, kai atraminiais junginiais buvo laikomi benzeno sulfonamidas ir sulfanilamidas (žr. 3.3 lentelę). Tikėtina, nepakanka šių junginių struktūrinio panašumo, jog būtų galima efektyviai išprastinti skaičiavimo metu atsirandančias paklaidas, aprašytas šio darbo 1.1 skyrelyje. Verta atkreipti dėmesį dar į tai, jog sulfanilamidas (žr. 3.16 pav.) pasižymi didesniu struktūriniu jonizacinio

centro panašumu su tiriamais antriniais benzenosulfonamidais nei benzeno sulfonamidas (žr. 3.15 pav.), tačiau įvertintų  $pK_a$  verčių nuokrypis yra kur kas didesnis. Skaičiavimų metu buvo susiduriama su problema, jog sistemai nepavykdavo konverguoti, molekulei būnant tirpiklio fazėje, arba, jei pavykdavo, užfiksuoti būdavo neigiamo dažnio virpesiai. Pavyzdžiui, nepavykus rasti nei vienos stabilios būsenos deprotonuoto sulfanilamido konformero tirpiklio fazėje, naudojant B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros bazę, kuris turėtų tik teigiamus virpesinius dažnius, rūgštingumo konstantų vertinimo metu buvo laikoma, jog konformacijoje atsiradęs nedidelis neigiamas deformacinis virpesys apie S–C jungtį, yra tik skaičiavimų artefaktas. Manome, jog šis faktas turėjo nedidelę reikšmę galutiniams rezultatams. Tiksliausios  $pK_a$  vertės buvo užfiksuotos atraminiu laikant **2** junginį – vidutinis absoliutus nuokrypis svyravo nuo 0,37–0,57  $pK_a$  vnt., tuo tarpu, laikant **1** junginį – MAD 0,44 – 1,00  $pK_a$  vnt.

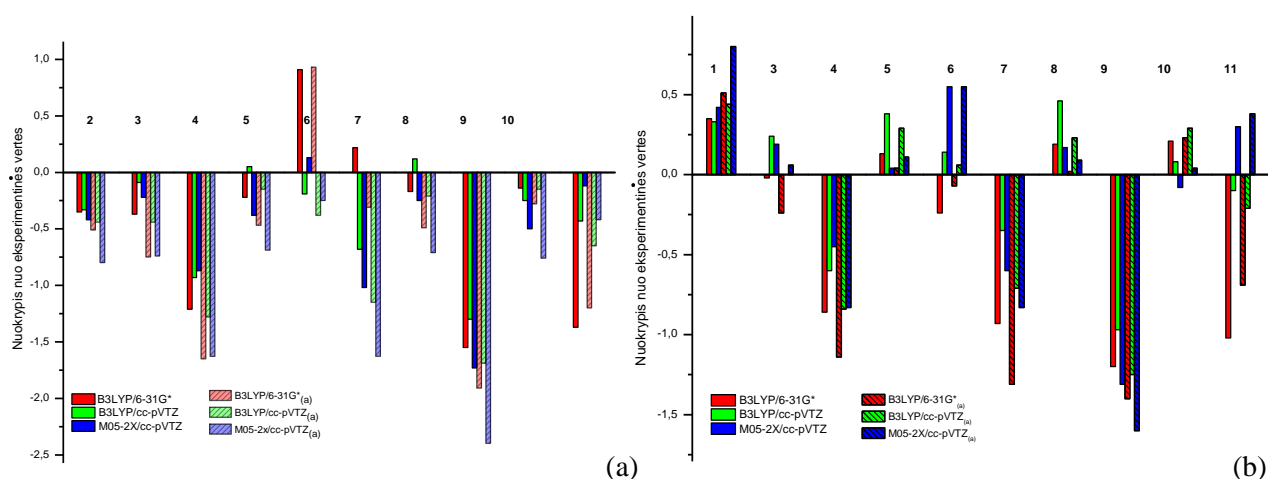
Lentelė 3.3. Eksperimentinės [33] ir šio darbo metu įvertintos antrinių benzenosulfonamidų **1** – **11**  $pK_a$  vertės, taikant protonų apykaitos termodinaminį ciklą.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<b>Atraminis junginys</b>	<b>Eksper. [33]</b>	<b>7,89</b>	<b>8,43</b>	<b>6,04</b>	<b>7,06</b>	<b>6,48</b>	<b>6,62</b>	<b>6,17</b>	<b>7,06</b>	<b>9,44</b>	<b>7,37</b>	<b>5,80</b>	<b>MAD</b>
	B3LYP/6-31G*	4,68	4,86	2,46	2,63	3,05	5,50	4,36	6,36	7,36	6,70	1,21	2,65
<b>Benzeno sulf..</b>	B3LYP/cc-pVTZ	5,86	6,07	3,92	4,10	4,50	4,40	3,46	5,16	6,11	5,09	3,34	2,40
	B3LYP/6-31G* <sup>(a)</sup>	5,57	5,60	2,97	3,09	3,70	5,75	4,06	6,28	7,24	6,80	4,31	2,09
	B3LYP/cc-pVTZ <sup>(a)</sup>	5,42	6,19	3,80	3,98	4,53	4,44	3,22	5,05	6,11	5,42	3,35	2,44
<b>Sulfanil-amidas</b>	B3LYP/6-31G*	4,11	4,30	1,89	2,07	2,48	2,26	1,11	3,11	4,11	3,45	0,65	4,44
	B3LYP/cc-pVTZ	4,02	4,23	2,08	2,26	2,66	2,66	1,62	3,31	4,27	3,25	0,15	4,35
	M05-2X/cc-pVTZ	5,05	5,17	2,98	3,35	3,26	3,91	2,32	3,97	4,87	4,03	2,84	3,33
	B3LYP/6-31G* <sup>(a)</sup>	4,38	4,41	1,78	1,89	2,50	2,57	0,84	3,06	4,02	3,58	0,89	4,40
	B3LYP/cc-pVTZ <sup>(a)</sup>	4,72	4,82	2,43	2,60	3,15	3,06	1,84	3,67	4,58	4,04	1,98	3,77
	M05-2X/cc-pVTZ <sup>(a)</sup>	5,25	4,99	2,66	2,79	3,15	3,73	1,89	3,71	4,40	3,97	2,74	3,55
<b>1</b>	B3LYP/6-31G*	-	8,08	5,67	5,85	6,26	7,53	6,39	6,89	7,89	7,23	4,43	0,65
	B3LYP/cc-pVTZ	-	8,10	5,95	6,13	6,53	6,43	5,49	7,18	8,14	7,12	5,37	0,44
	M05-2X/cc-pVTZ	-	8,01	5,82	6,19	6,10	6,75	5,15	6,81	7,71	6,87	5,68	0,56
	B3LYP/6-31G* <sup>(a)</sup>	-	7,92	5,29	5,41	6,01	7,55	5,86	6,57	7,53	7,09	4,60	0,85
	B3LYP/cc-pVTZ <sup>(a)</sup>	-	7,99	5,60	5,78	6,33	6,24	5,02	6,85	7,75	7,22	5,15	0,65
	M05-2X/cc-pVTZ <sup>(a)</sup>	-	7,63	5,30	5,43	5,79	6,37	4,54	6,35	7,04	6,61	5,38	1,00
<b>2</b>	B3LYP/6-31G*	8,24	-	6,02	6,20	6,61	6,38	5,24	7,25	8,24	7,58	4,78	0,52
	B3LYP/cc-pVTZ	8,22	-	6,28	6,46	6,86	6,76	5,82	7,52	8,47	7,45	5,70	0,37
	M05-2X/cc-pVTZ	8,31	-	6,23	6,61	6,52	7,17	5,57	7,23	8,13	7,29	6,10	0,41
	B3LYP/6-31G* <sup>(a)</sup>	8,40	-	5,80	5,92	6,52	6,55	4,86	7,08	8,04	7,60	5,11	0,57
	B3LYP/cc-pVTZ <sup>(a)</sup>	8,33	-	6,04	6,22	6,77	6,68	5,46	7,29	8,19	7,66	5,59	0,43
	M05-2Xcc-pVTZ <sup>(a)</sup>	8,69	-	6,10	6,23	6,59	7,17	5,34	7,15	7,84	7,41	6,18	0,53

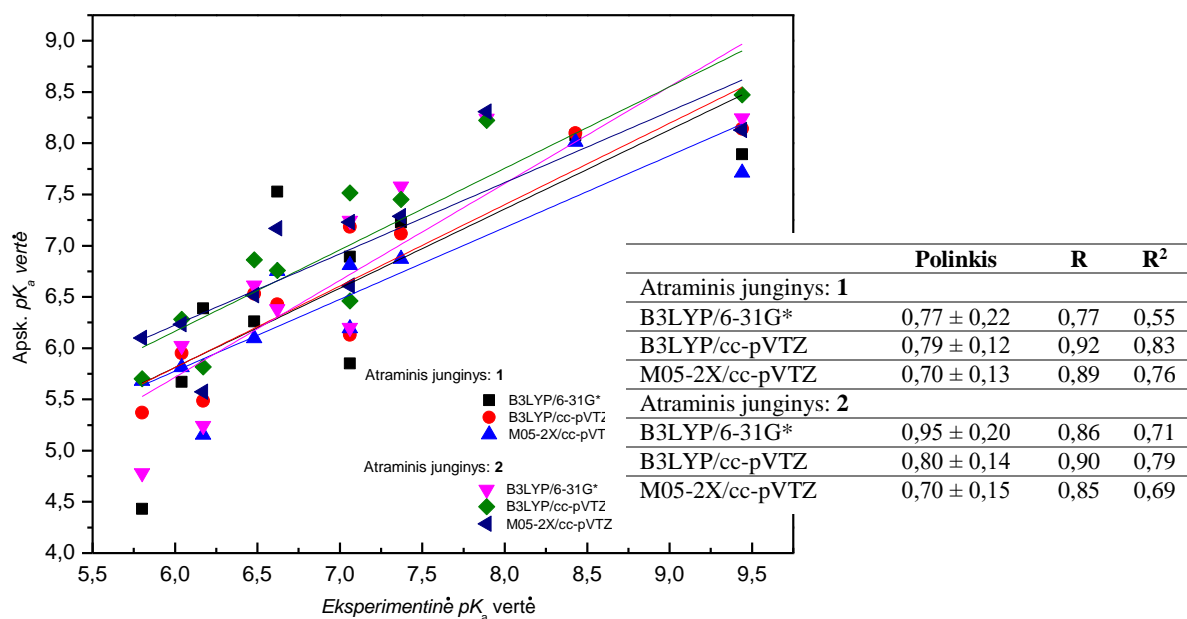
(a) Garų fazėje disociacijos reakcijos garų fazėje laisvosios energijos skirtumas, aproksimuotas elektroninės energijos skirtumu [6].

Vizualiai atvaizdavus darbo metu gautų rezultatų eksperimentinių  $pK_a$  verčių koreliacijos kreives (žr. 3.17 pav.), matosi, jog nepriklausomai nuo naudoto elektroninio struktūrinio metodo didžiausi nukrypimai užfiksuoti **4**, **7** ir **9** junginiams. Pastebėta, jog didesnės bazės cc-pVTZ naudojimas leido gauti sąlyginai mažesnius nuokrypius nuo eksperimentinės  $pK_a$  vertės, nei

naudojant mažą 6-31G\* bazę. Taip pat, kur kas geresni rezultatai buvo gauti naudojant laisvasias konformerų energijas, o ne jas aproksimavus, remiantis elektroninės energijos skirtumu (žymi simbolis <sub>(a)</sub>). Siekiant įvertinti rūgštingumo konstantos  $pK_a$  vertes, naudojant protonų apykaitos termodinaminį ciklą, pastebėta, jog nubrėžus šio darbo metu gautų  $pK_a$  verčių priklausomybę nuo eksperimentinių (žr. 3.18 pav.), taškai išsimėto kur kas labiau, nei tiesioginio termodinaminio ciklo duomenų (žr. 3.14 pav.). Geriausia  $pK_a$  verčių koreliacija buvo įvertinta naudojant B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodą dviem atvejais: kai atraminis yra **1** junginys (korel. koef.  $R = 0,92$ ,  $R^2 = 0,83$ ) ir kai atraminis yra **2** junginys ( $R = 0,90$ ,  $R^2 = 0,79$ ).



3.17 pav. Įvertintų antrinių benzenosulfonamidų **1** – **11** rūgštingumo konstantų nuokrypis nuo eksperimentinių  $pK_a$  verčių [33], kai atraminis laikomas **1** junginys (a) ir **2** junginys (b).



3.18 pav. Įvertintų antrinių benzenosulfonamidų **1** – **11** rūgštingumo konstantų  $pK_a$  koreliacija su eksperimentinėmis vertėmis [33].

Atlikus kvantcheminius skaičiavimus įvertinus pirmosios grupės antrinių benzenosulfonamidų (žr. 3.2 pav.) žemiausios energijos konformacijų laisvąsias ir elektronines energijas, pastebėta, jog įvertintos rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertės junginiams skyrėsi, priklausomai nuo taikyto termodinaminio ciklo. Dėl nepakankamai tikšių laisvųjų Gibso energijų įvertinimo, tiesioginis termodinaminis ciklas leidžia įvertinti  $pK_a$  vertes su 1,51 – 13,97  $pK_a$  vnt. paklaida. Tuo tarpu protonų apykaitos termodinaminis ciklas leidžia šias vertes suskaičiuoti kur kas tiksliau – paklaida svyruoja 0,00 – 5,65  $pK_a$  vnt. ribose, priklausomai nuo naudoto atraminio junginio. Pastebėta, jog geresnės  $pK_a$  vertės buvo gautos naudojant atraminį junginį, struktūriškai sudėtingiausią, lyginant su kitais atraminiais junginiais (**2** junginys). Rūgštingumo konstantas vertinant tiesioginiu termodinaminiu ciklu, tiksliausi (labiausiai atitinkantys eksperimentines vertes [33]) rezultatai buvo gauti su M05-2X/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodu, tuo tarpu naudojant protonų apykaitos termodinaminį ciklą, akivaizdžiai geresnio metodo nepastebėta. Sąlyginai geresni rezultatai gauti naudojant B3LYP/cc-pVTZ metodą, nes davė mažiausią MAD ir geriausią koreliaciją. Abiejų termodinaminių ciklų atvejais, tikslesnės rūgštingumo konstantos vertės gaunamos naudojant didesnės bazės cc-pVTZ skaičiavimus nei mažesnės 6-31G\*.

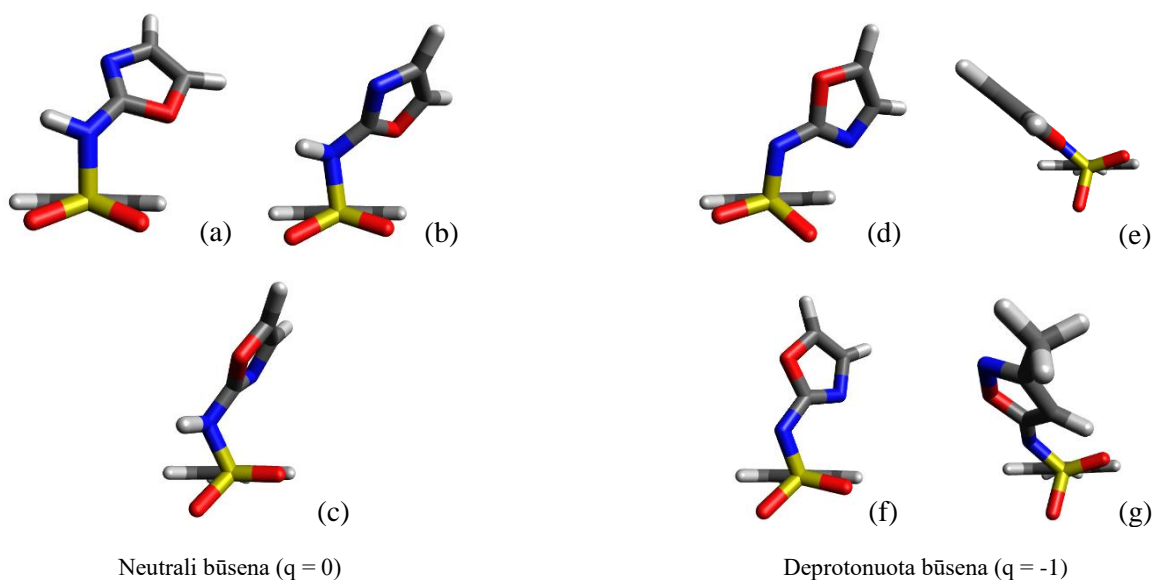
## 3.2. Antrosios grupės antriniai benzenosulfonamidų junginiai

### 3.2.1. Konformerų analizė

Atlikus 11-os antrinių benzenosulfonamidinių junginių kvantcheminius skaičiavimus, naudojant B3LYP/6-31G\*, B3LYP/cc-pVTZ ir B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodus, buvo nustatyta, jog naudojantis protonų apykaitos termodinaminiu ciklu galima pakankamai tiksliai įvertinti šių junginių rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertes (žr. 3.1.2 skyrelį). Iškilus klausimas, ar galima tuos pačius metodus taikyti junginiams, pasižymintiems didesniais struktūriniais skirtumais bei stipresnėmis rūgštinėmis savybėmis. Dėl šios priežasties buvo nutarta atlikti kvantcheminius skaičiavimus junginiams, šiame darbe priskirtiems antrajai antrinių benzenosulfonamidų grupei (žr. 3.3 pav.) ir įvertinti jų  $pK_a$  vertes, naudojant tiesioginį ir protonų apykaitos termodinaminius ciklus.

Neutralios ir deprotonuotos būsenos **12** ir **13** junginių galimos konformacijų struktūros garų ir tirpiklio fazėse pavaizduotos 3.19 paveikslėlyje. Junginiams neutralioje būsenoje iš viso buvo rastos trys **12** junginio ir keturios **13** junginio stabilios konformacijos garų fazėje, ir, atitinkamai, penkios bei keturios konformacijos tirpiklio fazėje. Neutralaus **12** junginio stabiliausias konformeris garų fazėje atrodė kaip pavaizduota 3.19 pav. (b) dalyje, kai azoto atomas, lyginant su deguonimi, heterocikliniame pakaitale yra labiau nutolęs nuo benzeno žiedo plokštumos. Tirpiklio fazėje stabiliausias konformeris įgyja 3.19 pav. (a) struktūrą, šiek tiek pasisukant jonizacijos centro protonui

bei penkianariam heterocikliniam žiediniam pakaitalui per C–N jungtį. Pastaroji struktūra yra būdinga ir **13** junginio neutraliems žemiausios energijos konformerams tiek garų, tiek tirpiklio fazėse. Panašumų tarp stabiliausių **12** ir **13** junginių konformacijų galime rasti ir jonizuotose molekulėse: 3.19 pav. (f) konformacija būdinga abiem junginiams esant tirpiklio fazėje, taip pat **13** junginio garų fazėje. Deprotonuoto **12** junginio atveju stabiliausia konformacija garų fazėje įgyja 3.19 pav. (d) pavaizduotą struktūrą. Pastebėta, jog jonizuoto **12** junginio stabiliausių konformacijų atveju, deguonies atomas, esantis sulfonamidinės grupės heterocikliniame pakaite, yra toliau nuo benzeno žiedo plokštumos nei azotas, tuo tarpu **13** junginio atveju – arčiau. Verta paminėti, jog 3.19 pav. (g) pavaizduota struktūra rasta tik deprotonuotam **13** junginiui garų fazėje. Atlikti papildomi skaičiavimai su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ jau atrinktiems stabiliems energijos konformerams, surastiems, naudojant B3LYP/6-31G\* metodą, jokių esminių struktūrinių pokyčių nepateikė.

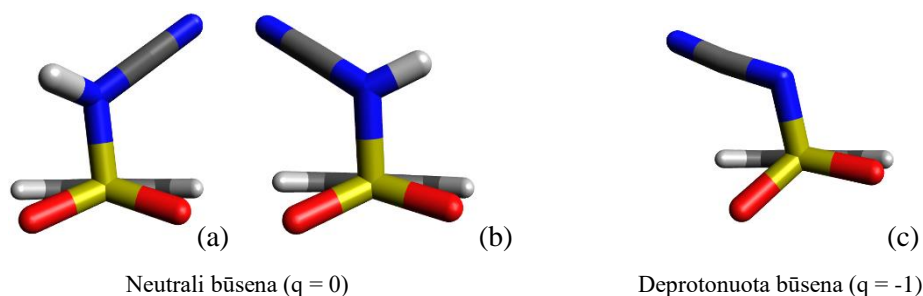


3.19 pav. Tipinės neutralios ir deprotonuotos būsenos **12** ir **13** junginių konformacijų struktūros garų ir tirpiklio fazėse.

Lentelė 3.4. Darbo metu gautų dviejų žemiausios energijos konformerų elektroninės ir solvatacinių energijų skirtumai garų ir tirpiklio fazėse neutraliems ir deprotonuotiems junginiams (kJ/mol), naudojant B3LYP/6-31G\* elektroninės struktūros metodą.

Antrinių benzenosulfonamidų junginys	q = 0		q = -1	
	Garų fazėje	Tirpiklio fazė	Garų fazėje	Tirpiklio fazė
<b>12</b>	1,64	2,59	7,02	1,29
<b>13</b>	5,81	0,96	1,68	2,06
<b>14</b>	0,61	3,87	-	-
<b>15</b>	0,98	0,24	10,57	2,82
<b>16</b>	0,55	0,58	36,00	32,00
<b>17</b>	13,79	1,58	4,97	2,87

Kvantchemių skaičiavimų metu rastos sulfanilylcianamido (**14**) konformacijų struktūros pateiktos 3.20 pav. Tiek garų, tiek tirpiklio fazėse, kai molekulė buvo neutrali, buvo rasta po 2 konformacijas, pažymėtas 3.20 pav. (a) ir (b) inicialiais. Skirtingose fazėse skyrėsi tik žemiausios energijos konformero struktūros: (a) struktūra atitinka stabiliausią konformaciją garų fazėje, tuo tarpu, (b) – tirpiklio fazėje. Tokiu būdu **14** junginio konformacijos labai panašios į sulfonamidinės grupės konformacijas pirminiuose sulfonamiduose [6]. Taip pat pastebėta, jog solvatacinės energijos skirtumas tarp rastų abiejų konformacijų tirpiklio fazėje (3,87 kJ/mol) yra didesnis, nei elektroninės energijos skirtumas (0,61 kJ/mol) tarp konformacijų garų fazėje (žr. 3.4 lentelę), kas sąlygoja, jog tirpiklio fazėje rasta žemiausios energijos konformacija yra stabilesnė. Vienintelė konformacijos struktūra, pažymėta 3.20 pav. (c) indeksu, buvo rasta jonizuotam **14** junginiui abiejose fazėse. Atlikti skaičiavimai su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ parodė, jog neutralaus **14** junginio stabiliausias konformeras garų fazėje įgijo 3.20 pav. (b) struktūrą.

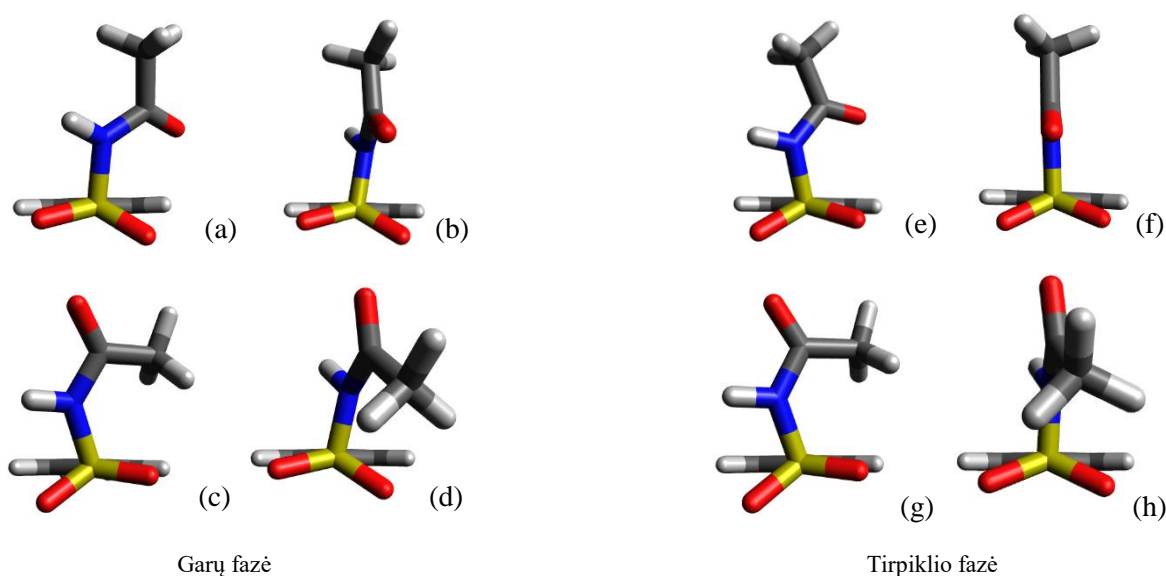


3.20 pav. Neutralaus ir jonizuoto **14** junginio konformacijų struktūros rastos garų ir tirpiklio fazėse.

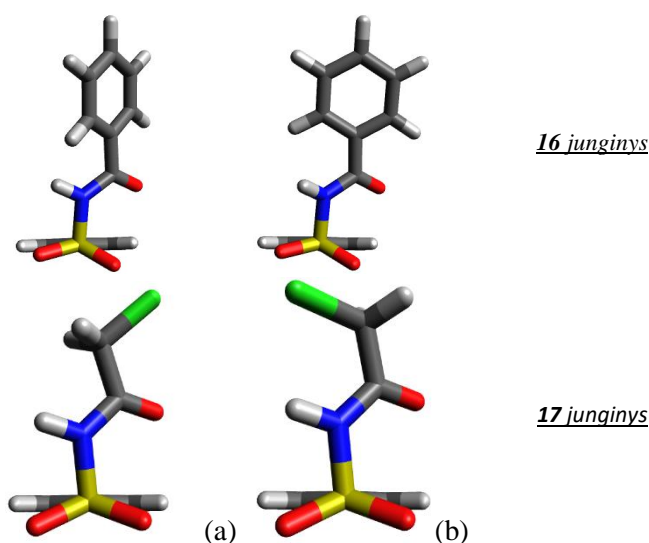
Antriniai benzenosulfonamidai – acetilsulfanilamidas (**15**), N<sup>1</sup>-benzoilsulfanilamidas (**16**) ir N<sup>1</sup>-chloroacetilsulfanilamidas (**17**), tarpusavyje skiriasi prie sulfonamidinės grupės prijungtu acetilo grupės pakaitalu (žr. 3.3 pav.). Šių neutralių junginių stabilios konformacijų struktūros, rastos garų ir tirpiklio fazėse, pavaizduotos 3.21 pav. Iš viso buvo rastos keturios neutralaus **15** junginio konformacijos garų fazėje ir penkios – tirpiklio, po keturias konformacijas **16** junginio ir po aštuonias konformacijas **17** junginio abiejose fazėse. Visų trijų junginių stabiliausias konformacijos pasižymėjo 3.21 pav. (a) arba (e) struktūra, atitinkamai garų ir tirpiklio fazėse. Neutralių **15** ir **17** junginių garų fazėje aukštesnės energijos konformacijoms būdingas pasisukimas aplink N–C jungtį (žr. 3.21 pav. (c)). Šių junginių tirpiklio fazėje bei neutralaus **16** junginio abiejų fazių atvejais aukštesnės energijos konformacijoms būdingas nežymus pasisukimas aplink sulfonamido grupėje esančią C–C jungtį (3.22 pav. (a) pateikta struktūra tampa didesnės energijos 3.22 pav. (b) struktūra). Atlikti skaičiavimai su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ naujų



konformacijų nesuteikė. Vieninteliu atveju, kai **15** junginio kvantcheminiams skaičiavimams garų fazėje buvo naudotas M05-2X/cc-pVTZ metodas, žemiausios energijos konformerai, rasti B3LYP/6-31G\* atveju, susikeitė vietomis, išlaikydami 0,82 kJ/mol elektroninės energijos skirtumą. Verta pažymėti, jog visų trijų junginių atvejais (išskyrus neutralaus **17** jung. garų fazėje) dvi žemiausios energijos konformacijos energetine prasme skiriasi nežymiai (0,24 – 1,58 kJ/mol ribose) palyginus su kitomis konformacijomis, kurių elektroninės ar solvacinės energijų skirtumas didesnis stabiliausios konformacijos atžvilgiu per 6,15 – 24,82 kJ/mol. ribose. Vadinasi, neutralūs **15**, **16** ir **17** junginiai iš esmės gali turėti tik 2 itin stabilias konformacijas.

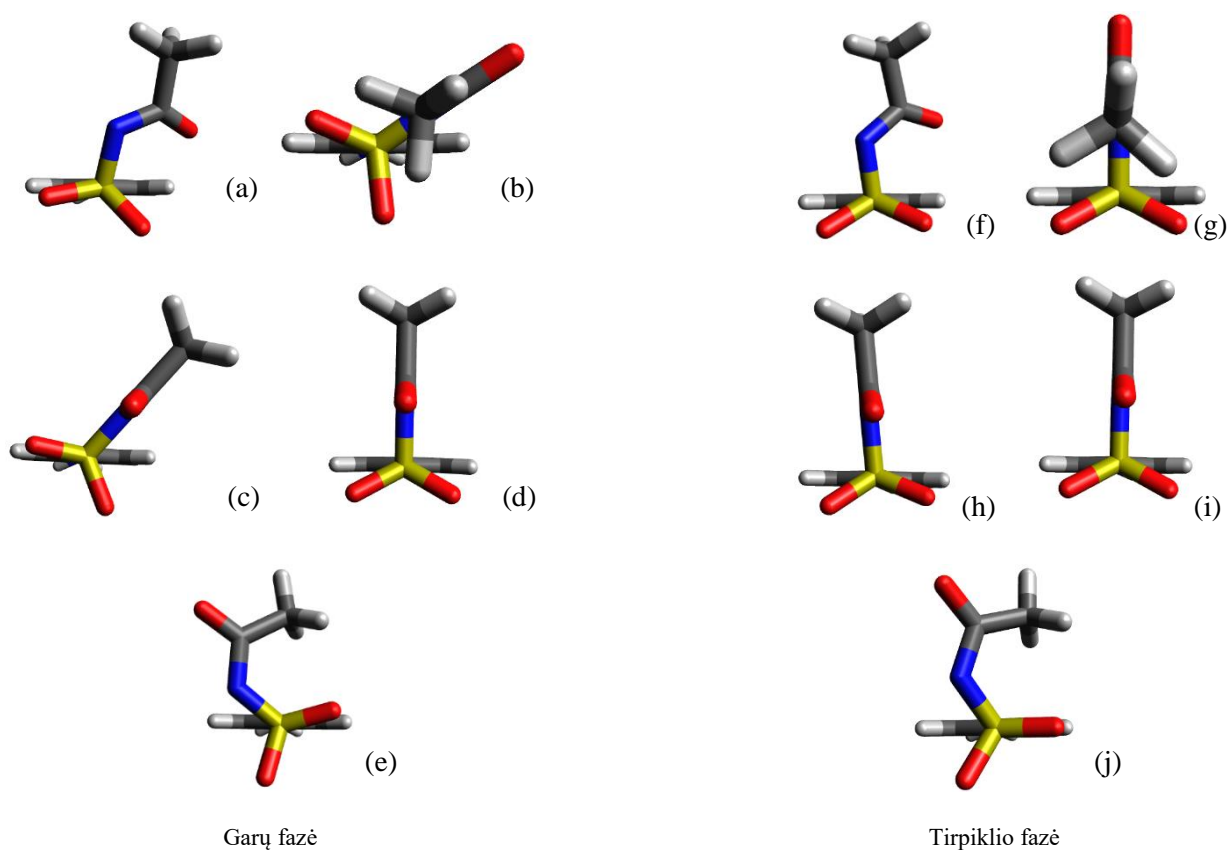


3.21 pav. Tipinės neutralios būsenos **15**, **16** ir **17** junginių konformacijų struktūros garų ir tirpiklio fazėse.



3.22 pav. Neutralaus **16** junginio dvi žemiausios energijos konformacijos garų ir tirpiklio fazėse ir neutralaus **17** junginio dvi žemiausios energijos konformacijos tirpiklio fazėje.

Pažvelgus į rastas jonizuotų **15**, **16**, ir **17** junginių žemiausios energijos konformacijas garų ir tirpiklio fazėse (žr. 3.23 pav.), matosi, jog skirtingos fazės esminių pokyčių galimoms konformacijoms nesuteikė, pagrindinis besiskiriantis dalykas tas, jog tirpiklio fazėje molekulės cheminės jungtys viena kitos atžvilgiu galėjo pasisukti didesniu kampu (palyginimui 3.23 pav. (b) ir (g)). Iš viso buvo rastos penkios jonizuoto **15** junginio konformacijos garų fazėje ir septynios – tirpiklio, keturios **16** junginio konformacijos garų fazėje ir penkios – tirpiklio, ir po penkias konformacijas **17** junginio abiejose fazėje. Visų trijų antrinių benzenosulfonamidų žemiausios energijos konformacijos skirtingose fazėse turėjo 3.23 pav. (a) ir (g) indeksais pavaizduotas struktūras. **15** ir **17** junginių, atitinkamai, aukštesnės energijos konformerai tirpiklio fazėje atrodė kaip pavaizduota 3.23 pav. (b), tirpiklio fazėje – (i). Pažiūrėjus į darbo metu gautų žemiausios energijos konformerų elektroninės ir solvatacinių energijų skirtumus garų ir tirpiklio fazėse deprotonuotiems junginiams, naudojant B3LYP/6-31G\* elektroninės struktūros metodą (žr.3.4 lentelę), pastebėta, jog labiausiai išsiskiria jonizuotas **16** junginys. Vadinasi, šiam junginiui 3.23 pav. (g) konformacija yra labiausiai tikėtina. Skaičiavimai su didesnės bazės elektroninės struktūros metodais B3LYP/cc-pVTZ bei M05-2X/cc-pVTZ naujų konformacijų nepateikė.



3.23 pav. Tipinės deprotonuotos būsenos **15**, **16** ir **17** junginių konformacijų struktūros garų ir tirpiklio fazėse.

Kvantcheminiai skaičiavimai antrajai grupei priskirtiems antriniams benzenosulfonamidų junginiams (žr. 3.3 pav.) leido atlikti konformacinę analizę. Analizės metu buvo pastebėta, jog **12** – **17** junginių, konformacijos garų ir tirpiklio fazėse tarpusavyje skyrėsi kur kas mažiau, nei pirmajai grupei priskirtų benzenosulfonamidų (**1-11** junginių) atveju, aprašytu šio darbo 3.1 skyrelyje. Taip pat pastebėta, jog jei **1-11** junginių konformacijų tirpiklio fazėje buvo rasta daugiau nei garų fazėje, tai antrosios grupės benzenosulfonamidų konformacijų skaičius buvo panašus. Tačiau **12** – **17** junginių atveju dominavo tik 2 žemiausios energijos konformacijos su ne itin dideliu elektroninės ar solvacinės energijos skirtumu. Kitos konformacijos pasižymėjo itin dideliu elektroninės ar solvacinės energijos augimu (paprastai 13,00 – 50,37 kJ/mol), kas parodo, jog aukštos energijos konformacijos yra galimos, bet itin mažai tikėtinos.

Papildomi skaičiavimai su didesnės bazės B3LYP/cc-pVTZ ir M05-2X/cc-pVTZ metodais leido įvertinti B3LYP/6-31G\* metodo patikimumą. Analizė parodė, jog mažesnės bazės metodas pakankamai tiksliai nustatydavo **12–17** junginių žemiausios energijos konformerus, taigi, mažesnės bazės B3LYP/6-31G\* elektroninės struktūros metodo pakanka, norint atlikti pirminę junginių analizę ir rasti galimas junginių konformacijas.

### 3.2.2. $pK_a$ vertės

Išanalizavus antrosios grupės antrinių benzenosulfonamidų konformacijas garų ir tirpiklio fazėse, buvo atrinktos **12** – **17** junginių žemiausios energijos konformacijos. Įvertintos laisvosios Gibso energijos garų fazėje bei solvatacijos energijos tirpiklio fazėje buvo panaudotos apskaičiuojant rūgšties disociacijos konstantos  $pK_a$  vertes, naudojant tiesioginį (žr. 3.5 lentelę) ir protonų apykaitos (žr. 3.7 lentelę) termodinaminius ciklus, aprašytus šio darbo 1.1 skyrelyje. Siekiant suskaičiuoti rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertes, buvo atliekami kvantcheminiai skaičiavimai su dešimtimi skirtingais elektroninės struktūros metodais.

Lentelė 3.5. Eksperimentinės [33] ir šio darbo metu įvertintos antrinių benzenosulfonamidų **12** – **17**  $pK_a$  vertės, taikant tiesioginį termodinaminį ciklą.

	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>MAD</b>
<b>Eksper [33]:</b>	<b>6,50</b>	<b>4,20</b>	<b>2,92</b>	<b>5,38</b>	<b>4,57</b>	<b>3,79</b>	
B3LYP/6-31G*	10,57	9,52	2,85	12,27	10,47	9,60	<b>4,68</b>
B3LYP/cc-pVTZ	8,87	7,98	1,18	11,00	9,40	8,54	<b>3,85</b>
M05-2X/cc-pVDZ	9,65	7,93	1,76	10,69	8,38	7,94	<b>3,55</b>
M05-2X/aug-cc-pVDZ	4,89	3,95	-3,52	5,70	4,36	4,07	<b>1,52</b>
M05-2X/cc-pVTZ	5,37	4,24	-2,69	6,86	5,00	4,06	<b>1,49</b>
M06-2X/6-31G*	7,37	6,13	-0,15	8,90	7,10	6,27	<b>2,40</b>
M06-2X/6-31+G*	3,38	2,10	-4,48	3,86	2,84	1,57	<b>3,02</b>
M06-2X/cc-pVTZ	6,02	4,84	-2,00	7,23	5,85	5,13	<b>1,75</b>
PBE1PBE/6-31G* <sup>(1)</sup>	10,12	9,68	3,10	12,92	11,22	10,79	<b>5,08</b>
PBE1PBE/6-31+G* <sup>(1)</sup>	5,90	5,20	-1,18	8,26	6,93	6,09	<b>2,21</b>

<sup>(1)</sup> Naudotas tirpiklio metodas – C-PCM [34]

3.5 lentelėje matyti, jog dauguma rūgštingumo konstantų  $pK_a$  verčių, įvertintų naudojant tiesioginį termodinaminį ciklą, skiriasi nuo literatūroje pateikiamų eksperimentinių [33]. Taikant šį metodą, apskaičiuotos  $pK_a$  vertės nuo eksperimentinių skyrėsi per 0,04 – 7,54  $pK_a$  vnt. Palyginus rezultatus su duomenimis, gautais vertinant pirmosios grupės antrinių benzenosulfonamidų (**1-11** junginių)  $pK_a$  vertes (žr. 3.2.1. skyrelį), galime matyti, jog antrosios grupės rūgštingumo konstantų vertės kur kas labiau atitinka pateiktas eksperimentines [33] vertes (nepriklausomai nuo naudoto elektroninės struktūros metodo, **1-11** junginių vertės skyrėsi per 1,51 – 13,97  $pK_a$  vnt.). Analizuojant rezultatus, gautus, naudojant skirtingas bazines, pastebėta, jog difuzinių funkcijų įtraukimas (žymi „+“ arba „aug“), atliekant kvantcheminius skaičiavimus, davė geresnius rezultatus. Palyginus skirtingais elektroninės struktūros metodais įvertintų  $pK_a$  verčių vidutinius absoliutinius nuokrypius nuo eksperimentinių [33] verčių (žr. 3.5 lentelę, MAD – *angl. mean absolute deviation*), matyti, jog ir šių junginių atveju, geresni rezultatai buvo gauti naudojant sąlyginai didžiausią (cc-pVTZ) bazę. Nors sąlyginai geresni rezultatai buvo užfiksuoti, taikant elektroninės struktūros metodą M05-2X/cc-pVTZ (MAD = 1,49  $pK_a$  vnt.), tačiau nepavyko rasti elektroninės struktūros metodo, tinkamai įvertinančio visų **12 – 17** junginių rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertes. Be SMD [31] šio darbo metu buvo taikytas vadinamasis poliarizuojamo kontinuumo modelis, terpę laikant idealiu laidininku, SMD metodo patikimumą. Skaičiavimų rezultatai jokių esminių skirtumų ir rezultatų pagerėjimų neparodė. Analizės rezultatai rodo, jog junginiams, pasižymintiems didesniais struktūriniais skirtumais ir stipresnėmis rūgštinėmis savybėmis, taikyti tuos pačius elektroninės struktūros metodus yra netikslinga.

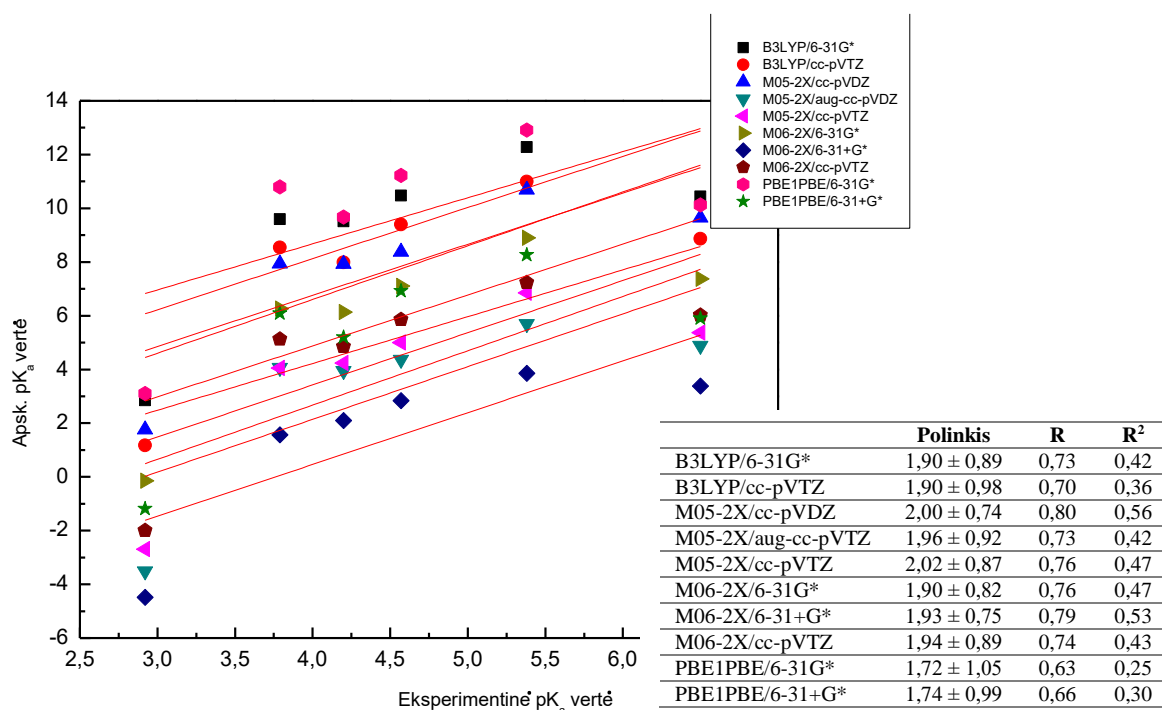
Lentelė 3.6. Žemiausios energijos **12**, **14**, **15** junginių konformerų įvertintų rūgšties disociacijos reakcijos laisvosios Gibso energijos garų fazėje ( $\Delta G_{gas}^0$ ) ir protono, konjuguotos bazės bei pirminės rūgšties solvatacijos energijos pokyčiai ( $\Delta \Delta G_s^*$ ), įvertinti taikant tiesioginį termodinaminį ciklą. Vertės pateiktos kJ/mol.

El. str. metodas	<b>12</b>		<b>14</b>		<b>15</b>	
	$\Delta G_{gas}^0$	$\Delta \Delta G_s^*$	$\Delta G_{gas}^0$	$\Delta \Delta G_s^*$	$\Delta G_{gas}^0$	$\Delta \Delta G_s^*$
B3LYP/6-31G*	1375,66	-1323,96	1323,96	-1315,59	1387,65	-1325,50
B3LYP/cc-pVTZ	1361,29	-1318,58	1309,06	-1310,25	1375,49	-1320,62
M05-2X/cc-pVDZ	1370,18	-1323,02	1318,78	-1316,61	1379,10	-1325,97
M05-2X/aug-cc-pVDZ	1338,17	-1318,17	1282,27	-1310,25	1348,84	-1324,23
M05-2X/cc-pVTZ	1344,62	-1321,85	1289,07	-1312,35	1356,34	-1325,10
M06-2X/6-31G*	1358,72	-1324,53	1307,63	-1316,36	1370,98	-1328,11
M06-2X/6-31+G*	1329,90	-1318,53	1277,05	-1310,54	1337,82	-1323,70
M06-2X/cc-pVTZ	1345,52	-1319,08	1292,28	-1311,59	1358,08	-1324,68
PBE1PBE/6-31G* <sup>(1)</sup>	1370,25	-1320,39	1316,98	-1307,20	1382,70	-1316,87
PBE1PBE/6-31+G* <sup>(1)</sup>	1339,75	-1313,96	1285,36	-1300,02	1351,12	-1311,85
<b>MAD</b>	<b>13,81</b>	<b>2,54</b>	<b>15,04</b>	<b>3,42</b>	<b>14,37</b>	<b>3,73</b>

3.5 lentelėje galime pastebėti, jog dauguma atveju, skirtingi elektroninės struktūros metodai yra linkę pervertinti rūgštingumo konstantos vertes, lyginant su eksperimentinėmis [33]. Pažvelgus į tiesioginio termodinaminio ciklo išraišką (žr. 1.7 lygtis), matyti, jog pagrindinės skaičiavimų paklaidos galėjo atsirasti vertinant junginių rūgšties disociacijos reakcijos laisvasias Gibso energijas garų fazėje ( $\Delta G_{gas}^0$ ) ir protono, konjuguotos bazės bei pirminės rūgšties solvatacijos energijų pokyčius

( $\Delta\Delta G_s^*$ ). Pažvelgus į **12**, **14** ir **15** junginių žemiausios energijos konformacijų rezultatus (žr. 3.6 lentelę), galime pastebėti, jog taikyti skirtingi elektroninės struktūros metodai solvacinės energijos pokyčiui lėmė nedidelį svyravimą (2,54 – 3,73 kJ/mol), lyginant su laisvosios Gibso energijos įvertinimu garų fazėje (13,81 – 15,04 kJ/mol). Remiantis šio darbo metu gautais rezultatais bei rezultatais, gautais vertinant paprastesnius sulfonamidinius junginius [6], galime teigti, jog didžiausią įtaką rūgštingumo konstantos pervertinimui turi laisvosios Gibso energijos garų fazėje netikslus įvertinimas.

Pavaizdavus apskaičiuotų **12-17** junginių rūgštingumo konstantų verčių, taikant tiesioginį termodinaminį ciklą, koreliaciją su eksperimentiniais duomenimis [33], matosi, jog didėjant eksperimentinei  $pK_a$  vertei, didėja ir darbo metu apskaičiuota vertė, tačiau koreliacija yra silpna (žr. 3.24 pav.). Pastebėta, jog polinkio koeficientai kinta 1,72 – 2,02 ribose, priklausomai nuo naudoto elektroninės struktūros metodo (idealiu atveju turėtų būti lygus 1,00), o taškų atitikimas į koreliacijos tiesę nėra pavyzdinis, palyginus su analizuotų **1-11** junginių atveju (antrosios grupės antrinių benzenosulfonamidų  $R^2$  yra beveik du kartus mažesnis).



3.24 pav. Įvertintų antrinių benzenosulfonamidų **12 – 17** rūgštingumo konstantų  $pK_a$ , taikant tiesioginį termodinaminį ciklą, koreliacija su eksperimentinėmis vertėmis [33].

Darbo metu, taip pat buvo įvertintos antrinių benzenosulfonamidų **12-17** junginių rūgštingumo konstantos, naudojant protonų apykaitos termodinaminį ciklą (detalesniam aprašytas darbo 1.1 skyrelyje). Kaip jau buvo minėta, taikant šį ciklą, reikalingas yra kiek įmanoma labiau struktūriškai į tiriamąjį junginį panašus atraminis junginys su žinoma  $pK_a$  verte, jog vertinimo metu būtų galima išprastinti atsiradusias paklaidas. Jei bandiniai yra panašūs, tikėtina, ir kvantcheminių skaičiavimų metu gautos

paklaidos bus artimos. Šio darbo metu atraminiais junginiais buvo pasirinkta laikyti paprasčiausios struktūros benzeno sulfonamidas (žr. 3.15 pav.), sulfanilamidas (žr. 3.16 pav.), **1** bei **2** junginiai (žr. 3.2 pav.) ir **12** bei **13** junginiai (žr. 3.3 pav.). Susisteminti rezultatai pateikti 3.7 lentelėje.

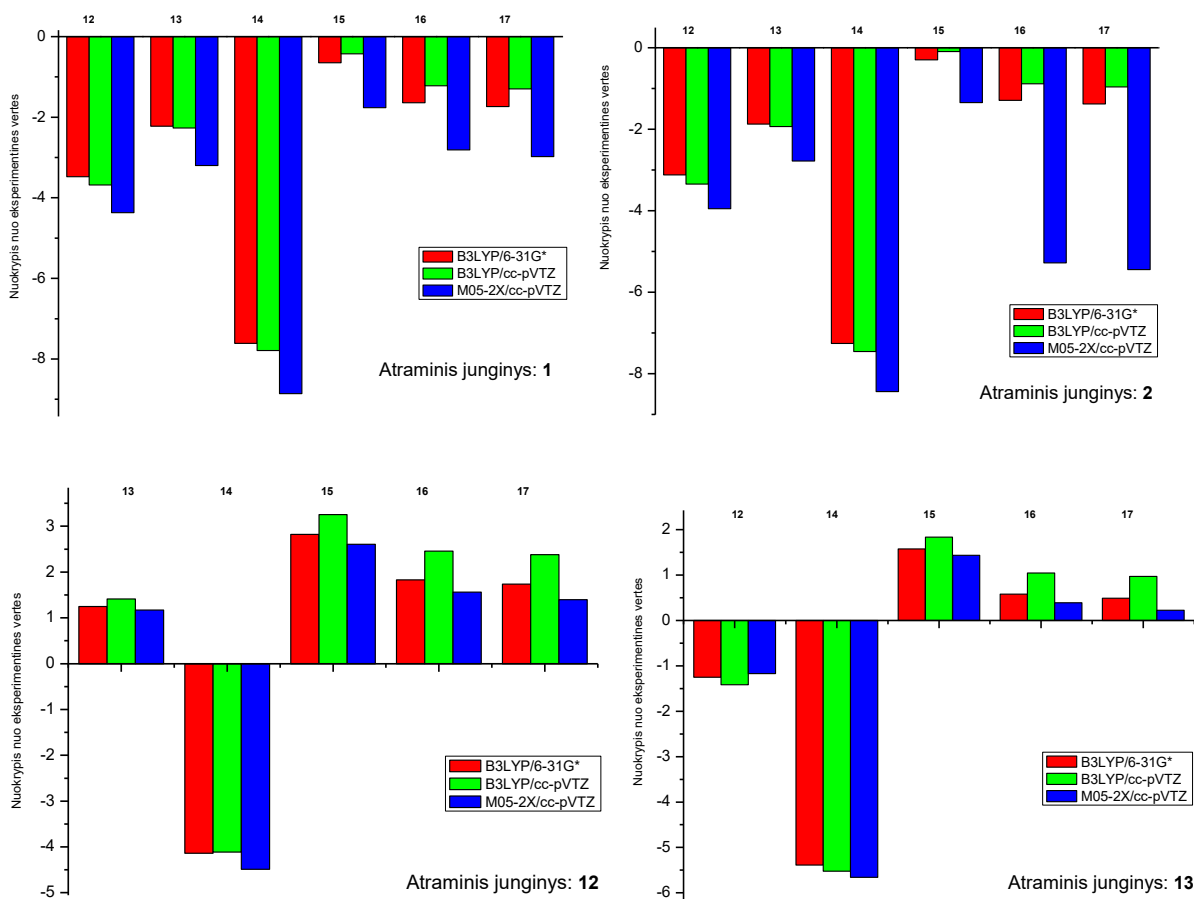
Lentelė 3.7. Eksperimentinės [33] ir šio darbo metu įvertintos antrinių benzenosulfonamidų **12** – **17**  $pK_a$  vertės, taikant protonų apykaitos termodinaminį ciklą.

		<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	
<b>Atraminis junginys</b>	<b>Eksper. [33]</b>	<b>6,5</b>	<b>4,2</b>	<b>2,92</b>	<b>5,38</b>	<b>4,57</b>	<b>3,79</b>	<b>MAD</b>
<b>Benzeno sulf..</b>	B3LYP/6-31G*	-0,19	-1,24	-7,91	1,52	-0,29	-1,16	6,10
	B3LYP/cc-pVTZ	0,79	-0,10	-6,90	2,92	1,32	0,46	4,81
	M05-2X/cc-pVTZ	-2,70	-3,83	-10,77	-1,22	-3,07	-4,02	8,83
<b>Sulfanil-amidas</b>	B3LYP/6-31G*	-0,95	-2,00	-8,67	0,75	-0,85	-1,92	6,83
	B3LYP/cc-pVTZ	-1,05	-1,94	-8,74	1,08	-0,52	-1,38	6,65
	M05-2X/cc-pVTZ	-0,71	-1,84	-8,78	0,77	-1,08	-2,02	6,84
<b>1</b>	B3LYP/6-31G*	3,03	1,97	-4,69	4,73	2,93	2,05	2,89
	B3LYP/cc-pVTZ	2,82	1,93	-4,87	4,95	3,35	2,49	2,78
	M05-2X/cc-pVTZ	2,13	1,00	-5,94	3,61	1,76	0,81	4,00
<b>2</b>	B3LYP/6-31G*	3,38	2,33	-4,34	5,08	3,28	2,41	2,54
	B3LYP/cc-pVTZ	3,15	2,26	-4,54	5,28	3,68	2,82	2,45
	M05-2X/cc-pVTZ	2,55	1,42	-5,52	4,03	-0,71	-1,66	4,54
<b>12</b>	B3LYP/6-31G*	-	5,45	-1,22	8,20	6,40	5,53	2,36
	B3LYP/cc-pVTZ	-	5,61	-1,19	8,63	7,03	6,17	2,72
	M05-2X/cc-pVTZ	-	5,37	-1,57	7,98	6,13	5,19	2,24
<b>13</b>	B3LYP/6-31G*	5,25	-	-2,47	6,96	5,15	4,28	1,86
	B3LYP/cc-pVTZ	5,09	-	-2,60	7,22	5,62	4,76	2,16
	M05-2X/cc-pVTZ	5,33	-	-2,74	6,81	4,96	4,02	1,78

Analizuojant rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertes, gautas naudojant protonų apykaitos ciklą, buvo pastebėta, jog prasčiausias  $pK_a$  verčių atitikimas eksperimentinėms yra atraminio junginio laikant benzeno sulfonamidą ir sulfanilamidą (vidutiniai absoliutūs nuokrypiai (MAD) 5,82 – 8,83  $pK_a$  vnt.). Šių junginių laikymas atraminiais junginiais pirmosios grupės antriniam benzeno sulfonamidams, pasižymintiems mažiau rūgštinėmis savybėmis (**1-11** junginiai), taip pat davė prastus rezultatus, tačiau su kur kas mažesne paklaida (žr. 3.3 lentelė). Pastebėta, jog **12-17** junginių MAD yra 4-11 kartų didesnis nei **1-11** atveju, atraminiais junginiais laikant **1** ir **2**, nepriklausomai nuo skaičiavimų metu naudoto elektroninės struktūros metodo. Sąlyginai geriausi eksperimentinių [33] ir darbo metu įvertintų  $pK_a$  verčių atitikimai buvo užfiksuoti taikant B3LYP/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodą.

Taigi, parinkti atraminiai junginiai, kurie leido įvertinti rūgštingumo konstantas **1-11** junginiams su nedidele paklaida, šiuo atveju gerų rezultatų nepateikė. Tikėtina, jog tokie rezultatai buvo gauti dėl skirtingos sulfonamidinės grupės struktūros (sulfonamidinės grupės pakaitalo), t.y. dėl nesėkmingai skaičiavimų metu išprastinamų paklaidų. Pastebėjus prastus rezultatus, buvo ieškoma

kitų tinkamų atraminių junginių. Papildomi rūgštingumo konstantų skaičiavimai buvo atlikti, atraminiais junginiais laikant **12** ir **13** junginius. Sąlyginai geresni rezultatai, lyginant su eksperimentinėmis [33] vertėmis, buvo gauti taikant M05-2X/cc-pVTZ elektroninės struktūros metodą, tačiau B3LYP funkcionalas su sąlyginai nedidele 6-31G\* baze paklaidų atžvilgiu pateikė panašius rezultatus.



3.25 pav. Įvertintų antrinių benzenosulfonamidų **12** – **17** rūgštingumo konstantų nuokrypis nuo eksperimentinių  $pK_a$  verčių [33], kai atraminis laikomas **1** junginys (a), **2** junginys (b), **12** junginys (c) ir **13** junginys (d).

Panagrinėjus įvertintų rūgštingumo konstantų verčių nuokrypius nuo eksperimentinių (žr. 3.25 pav.), pastebime, jog nesimato vieno ar kelių konkrečių junginių, išsiskiriančių apskaičiuotų  $pK_a$  verčių tikslumu arba paklaidomis, priešingai nei **1-11** junginių atveju. Sąlyginai geresni rezultatai buvo užfiksuoti **15** (paklaida 0,1 – 3,25  $pK_a$  vnt.) ir **13** (paklaida 1,17 – 3,20  $pK_a$  vnt.) junginiams. Taikant protonų apykaitos ciklą, apskaičiuotos  $pK_a$  vertės nuo eksperimentinių skyrėsi per 0,10 – 8,86  $pK_a$  vnt. Tai yra žymiai didesnis nuokrypis nei tiems patiems junginiams taikyto tiesioginio ciklo metu gautiems nuokrypiams, ar **1-11** junginiams taikyto protonų apykaitos ciklo metu. Vadinasi, paprastas benzeno sulfonamidas, sulfanilamidas, **1**, **2**, **12** ir **13** nėra pakankamai struktūriškai panašūs į tiriamus **12-17** junginius, todėl skaičiavimų metu atsiradusios paklaidos nėra tinkamai pašalinamos.

Suskaičiavus antrajai grupei priskirtų antrinių benzenosulfonamidų (**12-17**) junginių, pasižyminčių didesniais sulfonamidinės grupės pakaitalo skirtumais,  $pK_a$  vertes, buvo palyginti rezultatai su eksperimentinėmis vertėmis [33]. Pastebėta, jog darbo metu įvertintos  $pK_a$  vertės labiau atitiko eksperimentines, taikant tiesioginį termodinaminį ciklą (skyrėsi per 0,04 – 6,89  $pK_a$  vnt.), tuo tarpu protonų apykaitos ciklas davė 0,10 – 8,86  $pK_a$  vnt. paklaidą. Tikėtina, žymiai prastesni pastarojo ciklo rezultatai atsirado dėl pernelyg struktūriškai skirtingų parinktų junginių (t.y. nebuvo tinkamai išprastintos paklaidos). Vadinasi, metodai, taikyti, siekiant įvertinti rūgštingumo konstantų  $pK_a$  vertes **1-11** junginiams ir parodę rezultatus su sąlyginai mažomis paklaidomis, yra netinkami, siekiant tiksliai įvertinti **12-17** junginių  $pK_a$  vertes. Taip pat pastebėta, jog didesnės bazės cc-pVTZ naudojimas leido tiksliau įvertinti **1-11** junginių rūgštingumo konstantų vertes, tuo tarpu **12-17** junginių atveju, sunku pasakyti dėl pakankamai stipriai varijuojančių rezultatų. Šio skyrelio rezultatai puikiai iliustruoja su kokiais sunkumais susiduriama ieškant tinkamo atraminio junginio struktūriškai besiskiriančių tiriamųjų junginių imties,  $pK_a$  vertes skaičiuojant protonų apykaitos metodu [8]. Gauti darbo rezultatai patvirtina, jog yra be galo sunku rasti vieną metodą, leidžiantį pakankamai tiksliai įvertinti  $pK_a$  vertes junginiams, pasižymintiems didesniais struktūriniais skirtumais bei stipresnėmis rūgštinėmis savybėmis.



## PAGRINDINIAI REZULTATAI IR IŠVADOS

Išanalizavus antrinių benzenosulfonamidų 3-sulfanilamidopiridino, sulfapiridino, 2-sulfanilamidopirazino, 3-sulfanilamidopiridazino, sulfadiazino, 5-sulfanilamido-pirimidino, 4-sulfanilamido-pirimidino, 2-sulfanilamido-4-metilpirimidino, 2-sulfanilamido-4-aminopirimido, 2-sulfanilamido-4,6-dimetilpirimidino, 5-sulfanilamido-2-chloropirimidino, 2-sulfanilamidooksazolo, 5-sulfanilamido-3-metilzooksazolo, sulfanilylcianamido, N<sup>1</sup>-acetilsulfanilamido, N<sup>1</sup>-benzoilsulfanilamido, N<sup>1</sup>-chloroacetilsulfanilamido, rastas konformacijas, ir įvertinus jų rūgšties disociacijos konstantos pK<sub>a</sub> vertes, taikant tiesioginį ir protonų apykaitos termodinaminį ciklus bei įvairius tankio funkcionalo metodus, buvo suformuluotos tokios išvados:

1. To paties antrinio benzenosulfonamido junginio žemiausios energijos konformacija garų fazėje ir tirpiklio fazėse skyrėsi tiek neutralioje, tiek deprotonuotoje būsenose. Tai reiškia, jog vertindami disociacijos konstantos pK<sub>a</sub> vertes kvantinės chemijos metodais, turime atsižvelgti ir į solvacinės aplinkos įtaką junginių pusiausvyrosioms geometrijoms tirpiklio fazėje.
2. Dažnu atveju B3LYP funkcionalas su sąlyginai maža 6-31G\* baze buvo pakankamai tikslus konformacinei analizei vykdyti ir leidžiantis nustatyti stabiliausias konformacijas, tačiau pasitaikydavo atveju, kai B3LYP ir M05-2X funkcionalai su palyginus didesne baze cc-pVTZ pateikdavo kiek pasikeitusias žemiausios energijos arba visai naujas konformacijas.
3. Tiesioginis termodinaminis ciklas nėra tinkamas šių antrinių benzenosulfonamidinių junginių šeimos rūgštingumo konstantos pK<sub>a</sub> vertės skaičiavimui dėl gaunamų didelių paklaidų (MAD 1,49 – 11,92 pK<sub>a</sub> vnt.).
4. Protonų apykaitos termodinaminis ciklas yra metodas, leidžiantis pakankamai tiksliai (MAD ~ 0,4 pK<sub>a</sub> vnt.) įvertinti junginių rūgštingumo konstantų pK<sub>a</sub> vertes esant sąlyginai vienodos struktūros junginiams, tačiau kai junginių pakaitalai yra ganėtinai skirtingi, pastebėta tinkamo atraminio junginio parinkimo problema (MAD 1,78 – 8,83 pK<sub>a</sub> vnt.).
5. Priklausomai nuo naudojamo elektroninės struktūros metodo, apskaičiuojant rūgštingumo konstantą, disociacijos reakcijos laisvoji Gibso energija garų fazėje ( $\Delta G_{gas}^0$ ) varijuoja kur kas labiau nei solvacijos energijų skirtumas ( $\Delta \Delta G_s^*$ ). Tai nurodo, jog pK<sub>a</sub> skaičiavimo paklaidos labiausiai yra nulemiamos netikslumų vertinant garų fazės laisvosios energijos pokytį  $\Delta G_{gas}^0$ .

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] D. Kolb, Chemical Principles Revisited, J. Chem. Educ., **1978**, 55, 459-464
- [2] R. G. Pearson, Hard and Soft Acids and Bases, HSAB, Part I, J. Chem. Educ., **1968**, 45, 581-587
- [3] K. Tanabe, *Solid Acids and Bases: their catalytic properties*, **1970**, New York.
- Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-17):  
[https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=tFfBYuHg4vAC&oi=fnd&pg=PP1&dq=acids+and+bases+&ots=qc8REO-OH &sig=-peQVJbdnd\\_lhzGCvY2qL-Y4Spc&redir\\_esc=y#v=onepage&q=acids%20and%20bases&f=false](https://books.google.lt/books?hl=lt&lr=&id=tFfBYuHg4vAC&oi=fnd&pg=PP1&dq=acids+and+bases+&ots=qc8REO-OH &sig=-peQVJbdnd_lhzGCvY2qL-Y4Spc&redir_esc=y#v=onepage&q=acids%20and%20bases&f=false)
- [4] D. D. Perrin, B. Dempsey, E.P.Serjeant, *pK<sub>a</sub> Prediction for Organic Acids and Bases*, **2012**, Netherlands. Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-17):  
<https://books.google.lt/books?id=IjTrCAAAQBAJ&hl=lt>
- [5] G. Valiulytė, Azodažiklių sintezė iš aromatinių amonų diazonio druskų, LSMU, Magistro baigiamasis darbas, **2014**, Kaunas
- [6] K. Aidas, K. Lanevskij, R. Kubilius, L. Juška, D. Petkevičius, P. Japertas, Aqueous Acidities of Primary Benzenesulfonamides: Quantum Chemical Predictions Based on Density Functional Theory and SMD, J. Comput. Chem., **2015**, 36, 2158-2167
- [7] J. Manchester, G. Walkup, O. Rivin, Z. You, Evaluation of pK<sub>a</sub> Estimation Methods on 211 Druglike Compounds, J. Chem. Inf. Model, **2010**, 50, 565-571
- [8] J. Ho, M. L. Coote, First-principles prediction of acidities in the gas and solution phase, WIREs Comput. Mol. Sci., **2011**, 1, 649-660
- [9] K. S. Alongi, G. C. Shields, In Annual Reports in Computational Chemistry, **2010**, 6, 113-138
- [10] M. Remko, Theoretical Study of Molecular Structure and Gas-Phase Acidity of Some Biologically Active Sulfonamides, J.Phys. Chem. A., **2003**, 107, 720-725
- [11] S. Babic, A. J. M. Horvat, D. M. Pavlovic, M. Kaštelan-Macan, Determination of pK<sub>a</sub> values of active pharmaceutical ingredients, Trends in Analytical Chemistry, **2007**, 26, 11, 1043-1061
- [12] R. Casanovas, J. Ortega-Castro, J. Frau, J. Donoso, F. Munoz, Theoretical pK<sub>a</sub> Solvents, Alternative Protocols to Thermodynamic Cycles, Int. J. Quantum Chem., **2014**, 114, 1350-1363
- [13] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Second edition, **2007**, Wiley, 101-107
- [14] N. M. Harrison, An Introduction to Density Functional Theory, Department of chemistry, Imperial College of Science Technology and Medicine, London  
Nuoroda internete (žiūrėta 2017-03-20): [http://www.ch.ic.ac.uk/harrison/Teaching/DFT\\_NATO.pdf](http://www.ch.ic.ac.uk/harrison/Teaching/DFT_NATO.pdf)
- [15] M. Orio, D. A. Panzis, F. Neese, Density functional theory, Photosynth Res, **2009**, 102, 443-453
- [16] W. Kohn, L. J. Sham, Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, Phys. Rev., **1965**, 140, 4A, A1133-A1138

- [17] P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields, *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 45, 11623-11627
- [18] C. D. Sherrill, Introduction to Density Functional Theory, George Institute of Technology, Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-19): <http://vergil.chemistry.gatech.edu/notes/DFT-intro.pdf>
- [19] Density Functional (DFT) Methods. Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-19): [http://chem.uaf.edu/facilities/WebMO/g09ur/k\\_dft.htm](http://chem.uaf.edu/facilities/WebMO/g09ur/k_dft.htm)
- [20] C. Adamo, V. Barone, Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model, *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 13, 6158-6170
- [21] M. Ramzan, S. Lebegue, T. W. Kang, R. Ahuja, Hybrid Density Functional Calculations and Molecular Dynamics Study of Lithium Fluorosulphate, A Cathode Material for Lithium-Ion Batteries, *J. Phys. Chem. C*, **2011**, 115, 2600-2603
- [22] Y. Zhao, D. G. Truhlar, 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. Account*, **2008**, 120, 215-241
- [23] Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, Design of Density Functionals by combining the Method of Constraint Satisfaction with Parametrization for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions, *J. Chem. Theory. Comput.*, **2006**, 2, 364-382
- [24] F. Jensen, Atomic orbital basis sets, *WIREs Compute Mol Sci*, **2013**, 3, 273-295
- [25] J. M. Standard, Basis set Notation, Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-19): <http://chemistry.illinoisstate.edu/standard/che460/handouts/460basissets.pdf>
- [26] Selection of basis set. Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-22): [http://www.tau.ac.il/~ephraim/Appendix\\_1.pdf](http://www.tau.ac.il/~ephraim/Appendix_1.pdf)
- [27] Basis set Exchange v1.2.2. Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-22): <https://bse.pnl.gov/bse/portal>
- [28] Questions About Basis Sets. Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-22): [https://www.wavefun.com/support/sp\\_compfaq/BasisSetFAQ.html](https://www.wavefun.com/support/sp_compfaq/BasisSetFAQ.html)
- [29] Basis sets, University of Victoria. Nuoroda internete (žiūrėta 2017-05-22): <http://web.uvic.ca/~simmater/Groupweb/Qmodule/basissets.pdf>
- [30] A. K. Wilson, T. van Mourik, T. H. Dunning Jr., Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. VI. Sextuple zeta correlation consistent basis sets for boron through neon, *J. Molec. Struct THEOSHEM*, **1996**, 388, 339-349

- [31] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, 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
- [32] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. 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, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. 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. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09*, Revision D.01 (Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**).
- [33] P. H. Bell, R. O. Roblin Gr., *Studies in Chemotherapy. VII. A Theory of the Relation of Structure to Activity of Sulfanilamide Type Compounds, Structure and Activity of Sulfanilamide Type Compounds*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, 64, 2905-2917
- [34] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model*, *J. Comput. Chem*, **2002**, 24, 6, 669-681
- [35] E. K. Pokon, M. D. Liptak, S. Feldgus, G. C. Shields, *Comparison of CBS-QB3, CBS-APNO, and G3 Predictions of Gas Phase Deprotonation Data*, *J. Phys. Chem. A*, **2001**, 105, 10483-10487

## ANTRINIŲ BENZENOSULFONAMIDŲ RŪGŠTINGUMO KONSTANTŲ MODELIAVIMAS KVANTINĖS CHEMIJOS METODAIS

### SANTRAUKA

Įvairūs sulfonamidai yra sutinkami medicinoje kaip vaistų sudedamoji dalis. Priklausomai nuo junginių savybių, šios medžiagos gali būti naudojamos kaip antibakteriniai preparatai, kitų vaistų nešėjai ar kt. Žinodami junginių rūgšties disociacijos konstantų  $pK_a$  vertes, mokslininkai gali nusakyti, kiek stipri rūgštis yra tiriamasis bandinys ir kokiomis charakteristikomis pasižymi – tirpumas, adsorbcija ir kiti svarbūs parametrai. Kadangi sulfonamidų sintetinimas ir jų tyrimų atlikimas gali būti sunkus ir laikui imlus procesas, ieškoma yra alternatyvių metodų, leidžiančių efektyviau ir tiksliau įvertinti  $pK_a$  vertes. Vienas tokių – atlikti teorinius kvantcheminius skaičiavimus ir, pasinaudojus termodinaminiais ciklais, įvertinti rūgšties disociacijos konstantas. ŠIO DARBO TIKSLAS yra apskaičiuoti antrinių benzenosulfonamidų: 3-sulfanilamido-pirimidino, sulfapiridino, 2-sulfanilamidopirazino, 3-sulfanilamidopiridazino, sulfadiazino, 5-sulfaniamido-pirimidino, 4-sulfaniamido-pirimidino, 2-sulfaniamido-4-metilpirimidino, 2-sulfaniamido-4-aminopirimido, 2-sulfaniamido-4,6-dimetilpirimidino, 5-sulfanilamido-2-chloropirimidino, 2-sulfanilamidooksazolo, 5-sulfanilamido-3-metilzooksazolo, sulfonilylcianamido,  $N^1$ -acetilsulfanilamido,  $N^1$ -benzoilsulfanilamido,  $N^1$ -chloroacetilsulfanilamido rūgštingumo konstantas, taikant tiesioginį ir protonų apykaitos termodinaminis ciklus bei įvairius tankio funkcionalo teorijos metodus ir lyginant su eksperimentinėmis vertėmis įvertinti taikytų teorinių metodų patikimumą.

Atlikus konformerų analizę, pastebėta, jog to paties antrinio benzenosulfonamido junginiui žemiausios energijos konformacija garų ir tirpiklio fazėse skyrėsi. Dažnu atveju maža elektroninės struktūros metodo 6-31G\* bazė buvo pakankama konformacinei analizei vykdyti ir leido nustatyti stabiliausias konformacijas, tačiau pasitaikydavo atveju, kai didesnė bazė cc-pVTZ pateikdavo kiek pasikeitusias žemiausios energijos arba visai naujas konformacijas. Nustatyta, jog tiesioginis termodinaminis ciklas nėra tinkamas metodas šių antrinių benzenosulfonamidinių junginių šeimos rūgštingumo konstantos  $pK_a$  vertės skaičiavimui dėl gaunamų didelių paklaidų (MAD 1,49 – 11,92  $pK_a$  vnt.), o protonų apykaitos termodinaminio ciklo patikimumas varijuoja priklausomai nuo tinkamo atraminio junginio parinkimo (MAD 0,37 – 8,83  $pK_a$  vnt.). Taip pat buvo nustatyta, jog skirtingi elektroninės struktūros metodai nulemia  $pK_a$  verčių paklaidas dėl atsiradusių netikslumų vertinant disociacijos reakcijos laisvąsias Gibso energijas garų fazėje ( $\Delta G_{gas}^0$ ).

QUANTUM CHEMICAL MODELING OF ACIDITY CONSTANTS OF SECONDARY  
BENZENOSULFONAMIDES

## SUMMARY

Various sulfonamides are used in medicine as drug components. Depending on the properties of these compounds, they can be used as antibacterial agents, drug carriers, etc. Acidity constant  $pK_a$  provides information concerning the strength of an acid, which in times often dictates its other properties related to, for example, solubility, adsorption, distribution and other important parameters. Synthesis of sulfonamides and their research can be a hard and time-consuming process so scientists are looking for alternative ways for more efficient and more accurate assessment of  $pK_a$  values. One of them is based on quantum chemical calculations using the thermodynamic cycles to evaluate the acid dissociation constants. The MAIN AIM of this work is to calculate  $pK_a$  values of 3-sulfanilamidopyrimidine, sulfapyridine, 2-sulfanilamidopyrazine, 3-sulfanilamidopyridazine, sulfadiazine, 5-sulfaniamido-pyrimidine, 4-sulfaniamido-pyrimidine, 2-sulfaniamido-4-methylpyrimidine, 2-sulfaniamido-4-aminopyrimidine, 2-sulfaniamido-4,6-dimethylpyrimidine, 5-sulfanilamido-2-chloropyrimidine, 2-sulfanilamidoöxazole, 5-sulfanilamido-3-metilisoöxazole, sulfanilylcyanamide, N<sup>1</sup>-acetylsulfanilamide, N<sup>1</sup>-benzoylsulfanilamide, N<sup>1</sup>-chloroacetylsulfanilamide by using direct and proton exchange thermodynamic cycles and various density functional theoretical methods, and compare results with the experimental values to evaluate reliability of used theoretical methods.

Conformational analysis has revealed that secondary benzenesulfonamides had different lowest-energy conformations in vapor phase and in solution phase. In most cases small basis set 6-31G\* was sufficient for conformational analysis and allowed to find the most stable conformations in a reliable manner. However, there were cases when large basis set cc-pVTZ gave more accurately results by providing some changes in the lowest energy conformations or even by finding new conformations. It was found that direct thermodynamic cycle is not suitable for calculation of acid dissociation constants  $pK_a$  of these secondary benzenesulfonamides because of the considerable deviations from the experimental values (MAD 1,49 – 11,92  $pK_a$  units). On the other hand, reliability of proton exchange cycle depends on finding right reference species (MAD 0,37 – 8,83  $pK_a$  vnt.). We have also observed that computed gas-phase free energy changes,  $\Delta G_{gas}^0$ , were much more sensitive to the used electronic structure method as compared to the differences in solution energies.