

***Ab initio* computation of pK_a
values and redox potentials**

Dissertation zur Erlangung des akademischen

Grades des Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich

Biologie, Chemie, Pharmazie

der freien Universität Berlin

vorgelegt von

Marcel Schmidt am Busch

aus (Essen)

Berlin, Dezember, 2005

1. Gutachter: Prof.Dr. E.W. Knapp, Freie Universität Berlin

2. Gutachter: PD Dr. Leticia González, Freie Universität Berlin

Tag der Disputation: 13/02/2006

Zusammenfassung	5
Abstract	7
CHAPTER 1 Introduction	9
1.1 Determination of pK_a and E°_{redox} shifts by electrostatic energy computation.....	10
1.2 Ab initio computation of pK_a values and E°_{redox} values	12
Chapter 2 Method.....	14
2.1 Reaction free energies	16
2.1.1 Computation of acid-base equilibria	16
2.1.2 Computation of redox equilibria	18
2.2 Quantum chemical methods	21
2.2.1 The basics to understand quantum chemical methods:	22
2.2.2 Hartree-Fock theory:	25
2.2.3 Density functional theory	29
2.2.4 Hybrid functionals.....	34
2.3.5 Gaussian-3(MP2)	39
2.3 Atomic partial charges	41
2.3.1 Potential based methods	42
2.3.2 The RESP method	43
2.4 The Poisson and Poisson Boltzmann equation.....	46
2.4.1 Derivation.....	46
2.4.2 Numerical solution of the linearized PBE and finite difference method	47
2.4.3 Grid artefact and electrostatic self energy	49
2.4.4 Generalized Born approximation	52
2.5 Proton solvation free energy	54
2.5.1 General overview on the usage of $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+)$	54
2.5.2 Thermodynamic measurements of ion hydration.....	55
2.5.3 The cluster-pair-based approximation.....	58
2.5.4 A computational method to derive the proton solvation free energy	60
2.6 Standard hydrogen electrode.....	62
2.7 Computational procedure to compute pK_a values and one-electron reduction potentials for organic molecules:.....	64

2.7.1 Computation of pK _a values for closed-shell organic molecules:	64
2.7.2 Computation of one-electron reduction potentials in protic and aprotic solvents:	66
2.7.3 Computation of pK _a values for open-shell organic molecules:.....	68
Chapter 3 Results	69
3.1 Accurate pK _a computation	69
3.1.1 pK _a values for a heterogeneous group of organic molecules	69
3.1.2. Gas phase energetics	76
3.1.3. Estimation of solvation free energies	80
3.1.4. Systematic analysis of appropriate conditions of the QC ESP.....	82
3.1.5 Influence of the dielectric constant	85
3.1.6 Computed pK _a values for methylated phenols	88
3.2 Computation of one-electron reduction potentials for oxygen and sulfur centered organic radicals	93
3.2.1 E ^o _{redox} in protic and aprotic solvents	93
3.2.2 Estimation of EA values.....	103
3.2.3 Solvation free energies	107
3.3 Coupled proton and electron transfer reactions.....	111
3.3.1 Estimation of PA and pK _a values with G3MP2	111
3.3.2 Modeling the reduction cascade of p-benzoquinone.....	114
CHAPTER 4 Discussion and Conclusion	116
Discussion	116
Conclusion.....	121
Appendix	123
Appendix A	123
Appendix B	129
List of Figures	131
Publications	133
Acknowledgements	134
Curriculum vitae.....	135
Bibliography.....	137

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der *ab initio* Berechnung von pK_a Werten und Redox-Potentialen organischer Moleküle mittlerer Größe in verschiedenen Lösungsmitteln. Im Einklang mit anderen theoretischen Studien zur Bestimmung der genannten Größen wurden in dieser Arbeit die zugehörigen freien Reaktionsenergien mit Hilfe thermodynamischer Zyklen aus den Beiträgen der freien Energien im Vakuum und der Solvatisierungsenergien der Reaktionsprodukte und -edukte berechnet. Die akzeptierte Vorgehensweise theoretischer Studien zur pK_a Wert und Redox-Potential Berechnung ist es, die Gasphasenreaktion durch adäquate quantenchemische Rechenmethoden zu beschreiben und die freien Solvatisierungsenergien innerhalb eines Kontinuumsmodell zu bestimmen.

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit wurden unter einer Vielzahl existierender quantenchemischer Methoden, die zur quantitativen Berechnung des Protonen und Elektronentransfer im Vakuum adäquaten Methoden selektiert. So wird in Kapitel 3 die Leistungsfähigkeit der DFT Funktionale Becke($^{1/2}$) und B3LYP aufgezeigt, die Energetik der Deprotonierung quantitativ zu erfassen. Die Übereinstimmung mit experimentellen Gasphasen Werten für Protonen und Elektronentransfer im Vakuum belegt die Eignung der quantenchemischen Methode G3MP2 für beide Reaktionstypen, während die Diskrepanz berechneter Elektronentransfer Energien basierend auf quantenchemischen DFT Berechnungen die Limitierung der letztgenannten Methode für diesen Reaktionstyp aufzeigt.

In *ab initio* Studien zu pK_a Werten und Redox-Potentialen werden die Lösungsmittel durch ihre dielektrischen Eigenschaften beschrieben. In diesen Arbeiten wurden bisher als Kontinuumsmodelle Reaktionsfelder eingesetzt, welche Solvatisierungsenergien aus zur Selbstkonsistenz gebrachten quantenchemischen und klassisch physikalischen Rechnungen bestimmen. Hierbei wird mit der Quantenchemie die Ladungsverteilung im Molekül und mit den klassisch physikalischen Methoden die Wechselwirkung zwischen dem Dielektrikum und dem Molekül berechnet.

In der hier vorgelegten Studie wird die Eignung einer Methode demonstriert Solvatisierungsenergien durch den konsekutiven Einsatz von Quantenmechanik und klassisch physikalischen Rechnungen zu quantifizieren. Zuerst wird mit einer quantenchemischen Rechnung die Ladungsverteilung der betrachteten Moleküle im Vakuum bestimmt. In einem zweiten Schritt wird die elektrostatische Wechselwirkung zwischen Molekül und dem umgebenem Dielektrikum mittels der linearisierten Poisson-Boltzmann Gleichung ermittelt. In dieser Arbeit wird die erst genannte Methode Solvatisierungsenergien zu berechnen die Ein-Schritt Methode und die letztgenannte die Zwei-Schritt Methode genannt.

Die Zwei-Schritt Methode wird seit längerem mit großem Erfolg eingesetzt, um elektrostatische Wechselwirkungen in Proteinen von titrierbaren und redox-aktiven Gruppen zu untersuchen. Die wissenschaftliche Literatur der letzten Jahren zeigt die konsistente Behandlung eines breiten Substanzspektrums mittels der Zwei-Schritt Methode, während die bisherigen *ab initio* Studien zu pK_a Werten und Redox-Potentialen trotz aufwendiger Parametrisierung der Reaktionsfelder eine hohe Genauigkeit nur für engumgrenzte Substanzklassen zeigen konnten. Aus diesem Grunde wurde in dieser Arbeit der Transfer der Zwei-Schritt Methode auf das Gebiet der *ab initio* Berechnung von chemisch-physikalischen Größen studiert.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit werden konsistente Protokolle zur genauen Berechnung von pK_a Werten und Redox-Potentialen vorgestellt. Übereinstimmung berechneter pK_a Werte mit experimentellen Daten konnte für organische Moleküle aus sechs verschiedenen funktionellen Gruppen erzielt werden. Der zugrunde gelegte Datensatz umfasst Moleküle mit titrierbaren O- und N-Atomen, der einen Bereich von ca. 10 pK_a Einheiten abdeckt. Es wird ferner der Transfer des erarbeiteten Protokolls zur Berechnung von pK_a Werten auf Ein-Elektronen Reaktionen gezeigt. Ein-Elektronen Potentiale wurden für insgesamt acht funktionelle Gruppen in hoher Übereinstimmung mit experimentellen Werten berechnet. Die Redox-Potentiale wurden in wässriger (protischer) und in organischen (nicht protischen) Lösungen bestimmt. In dieser Arbeit wird gezeigt, dass die Beschreibung der unterschiedlichen dielektrische Eigenschaften dieser Arten von Lösungsmittel nicht ausreicht um quantitativ freie Solvatisierungsenergien zu berechnen. Vielmehr mussten die benutzen Solvatisierungsradien für beide Arten von Lösungsmitteln angepasst werden.

Obwohl Reaktionsfeld Modelle bereits seit mehr als zwanzig Jahren eingesetzt werden, konnte mit der vorgestellten Doktorarbeit eine vergleichbare Genauigkeit erreicht werden jedoch für ein wesentlich breiteres Spektrum chemischer Substanzen. Der Erfolg der vorgestellten Protokolle für ein breites Substanzspektrum pK_a und Redox-Potentiale in Lösungsmitteln akkurat zu berechnen zeigt die Eignung der Zwei-Schritt Methode zur *ab initio* Berechnung.

Abstract

This work investigates the *ab initio* computation of pK_a values and redox potentials of medium size organic molecules in different solvents. In accordance with the scientific literature reaction free energies were studied with the help of suitable thermodynamic cycles considering contributions of gas phase and solvation free energies. It is commonly accepted in theoretical approaches to determine gas phase free energies by means of suitable quantum chemical methods and solvation free energies within an electrostatic continuum model of the solvent.

From a huge number of possible quantum chemical methods the appropriate methods to describe deprotonation reactions and electron transfer processes quantitatively were selected. Chapter 3 conveys the accurateness of the density functional theory approaches with Becke-half&half and B3LYP functionals to estimate accurately the energetics of proton transfer in the vacuum. Regarding both reaction types computed gas phase free energies based on the quantum chemical method Gaussian-3(MP2) converged well with experimental data, whereas results obtained from density functional theory showed the limitation of this method to describe the energetics of redox-reactions.

Quantum chemical *ab initio* studies describe the solute surrounding solvent implicitly by a continuum medium. The literature gives many examples, where the electrostatic continuum was described through reaction field models that determine solvation free energies within one single calculation by means of quantum mechanical and molecular mechanical methods. Within such calculations the wave function is determined self-consistently in the present of the dielectric medium. Quantum chemical calculations are employed to determine the molecular charge patterns, whereas the interaction energy between the solvent and the considered solute molecules is determined by means of molecular mechanical methods.

The present study demonstrates the possibility to determine solvation free energies through the consecutive application of quantum chemical and molecular mechanical computations. In a first computation the molecular charge pattern is calculated in the vacuum and then the solvation free energies are determined by solving the linearized Poisson-Boltzmann equation using this charge pattern. Consequently I will refer to the first method as the *one-step* method and to the second as the *two-step* method.

The *two-step* method is the method of choice to determine quantitatively electrostatic interactions of titratable and redox-active residues in proteins. The usage of this method enabled to calculate accurately pK_a and redox potentials for a broad spectrum of compounds, whereas *ab initio* studies using the *one-step* method could only be applied consistently to a distinct class of substances. The success of the *two-step* method motivated to make it part of a first principle computation.

In the current Ph.D thesis consistent protocols to estimate accurately pK_a values and redox potentials for a spectrum of compounds are introduced. Computed pK_a values converged with experimental data for organic compounds from six different functional groups. The considered data set contained titratable O- and N-atoms and covered a scale of nearly ten pK_a units. Additionally the protocol to compute pK_a values is transferred to estimate one-electron reduction potentials. Computed one-electron reduction potentials converged with experimental results for eight different functional groups. In the scope of this thesis, redox potentials were calculated in aqueous (protic) solution and in organic (aprotic) solvents. It is demonstrated that it is not sufficient to adjust the dielectric parameters to derive solvation free energies quantitatively in both types of solvent. To reach convergence with experimental data two sets of solvation radii are needed.

Although the *one-step* procedure is in use now for more than twenty years the results obtained here using the *two-step* method are competitive. The accurateness of the documented results shows the suitability of the *two-step* method in the field of *ab initio* computation of pK_a values and redox potentials.