



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Química

Memòria del Treball de Fi de Grau

Química Teòrica i Computacional. Càlcul teòric de pK_a s de derivats de l'àcid benzoic.

Antònia Cerrillo Moranta

Grau de Química

Any acadèmic 2014-15

DNI de l'alumne: 78220671V

Treball tutelat per Francisco Muñoz Izquierdo
Departament de Química Física



S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

Química Teòrica i Computacional, Teoria del Funcional de la Densitat, càlculs de pK_a , reacció isodésmica.

ÍNDICE

1. Objetivos	1
2. Introducción	2
2.1. Ciclo termodinámico 1	4
2.2. Ciclo termodinámico 2	5
2.3. Ciclo termodinámico 3	6
3. Metodología	9
3.1. Cálculos teóricos	9
3.2. Variación de la temperatura en la constante de acidez	9
3.2.1. Ecuación de Harned y Robinson	9
3.2.2. Modelo de la densidad	10
4. Resultados	12
4.1. Cálculos teóricos de derivados del ácido benzoico	12
4.2. Influencia de la temperatura en la constante de acidez	15
5. Conclusiones	21
6. Bibliografía	22

1. Objetivos

Las aproximaciones teóricas tradicionales para el cálculo de pK_a se basan en el uso de ciclos termodinámicos que combinan la reacción de desprotonación en fase gas y la posterior solvatación de todas las especies consideradas. Generalmente se realiza la optimización de la geometría en fase gas mediante cálculos de alto nivel, que suelen requerir mucho tiempo de cálculo, y una posterior solvatación de las especies sin modificación de la geometría molecular. Recientemente se ha propuesto el empleo de un ciclo termodinámico que en fase gas contiene una reacción isodésmica, en la que el ácido considerado cede un protón a la base conjugada de un ácido que se emplea como especie de referencia, especie de la que se conoce el valor experimental del pK_a . Al igual que en los ciclos anteriores se realiza la optimización de la geometría en fase gas de todas las especies implicadas en la reacción isodésmica y una posterior solvatación de las mismas sin modificación de la geometría molecular.

Actualmente la mejora de los métodos teóricos de solvatación permiten la optimización geométrica prácticamente sin problemas de convergencia. Esto ha hecho posible considerar la reacción isodésmica directamente solvatada y calcular la energía libre de esa reacción con optimización de la geometría de todas las especies implicadas.

Por otra parte, los cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) han demostrado su gran utilidad en el cálculo de geometrías y propiedades moleculares. Tienen la ventaja de generar resultados muy buenos con tiempos de cálculo relativamente moderados. El objetivo de este trabajo es el cálculo de pK_a de diferentes ácidos derivados del ácido benzoico mediante una reacción isodésmica solvatada empleando un método DFT para la optimización geométrica y el cálculo de las propiedades termodinámicas.

2. Introducción

Las reacciones de transferencia de protones son una de las reacciones fundamentales en química. Según la definición que introdujo Lewis, un ácido de Lewis es una sustancia capaz de aceptar un par de electrones. Por otro lado, una base de Lewis es una sustancia con capacidad para dar pares de electrones. Otra definición de ácido base la introdujo Bronsted-Lorry, según esta teoría un ácido es una sustancia capaz de donar protones (H^+) y una base es una sustancia capaz de aceptar protones (H^+).

La magnitud que mide la acidez de las especies químicas (AH) es la constante de acidez K_a y se asocia a la constante de equilibrio de la siguiente reacción:



donde AH^q es un ácido que se disocia en su base conjugada A^{q-1} y un protón H^+ . La q y $q-1$ hacen referencia a las cargas formales de HA y A respectivamente. En el caso de que la disolución sea acuosa, el protón existe como un ion hidronio (H_3O^+). La constante de disociación es:

$$K_a = \frac{[A^{q-1}][H^+]}{[AH^q]} \quad (2)$$

Debido a los grandes órdenes de magnitud que pueden abarcar los valores de K_a , en la práctica se suele emplear el logaritmo de esta constante como escala de acidez.

$$pK_a = -\log K_a \quad (3)$$

La constante de disociación ácida es una consecuencia directa de la termodinámica subyacente a la reacción de disociación, el valor de pK_a es directamente proporcional al cambio de energía libre de Gibbs estándar para la reacción.

$$K_a = \exp\left(-\frac{\Delta G_a}{RT}\right) \quad (4)$$

$$pK_a = \frac{\Delta G_a}{RT \ln 10} \quad (5)$$

El pK_a puede obtenerse por diferentes métodos experimentales tales como: titulación potenciométrica, espectroscopia infrarroja y Raman, conductimetría, electroforesis capilar, etc. Estos valores de pK_a experimentales pueden determinarse con una precisión entre 0,01-0,1 unidades para la mayoría de las especies ácidas comunes.

Sin embargo, los valores experimentales de pK_a muchas veces incluyen incertezas para ácidos muy fuertes o muy débiles o cuando las concentraciones de las especies en solución se acercan a los límites de cuantificación. Para estos casos, el uso de técnicas computacionales es de gran interés.

La concentración del ácido disociado depende de la capacidad del disolvente para estabilizar las especies AH^q , A^{q-1} y el protón H^+ . Por lo tanto, es importante tener en cuenta los efectos del disolvente en los cálculos, complicando las predicciones de los valores de pK_a . Se pueden restringir los efectos del disolvente producidos por las interacciones soluto-disolvente introduciendo un número reducido de moléculas de disolvente correctamente situadas alrededor del soluto. La modelización de las condiciones del soluto requiere la introducción de suficientes moléculas de disolvente para describir al menos la primera capa de solvatación. Una alternativa es utilizar el modelo continuo de disolvente (CSM), que presenta diversas variantes. Dentro la aproximación CSM los más utilizados son el modelo PCM [1], el modelo COSMO y el COSMO-RS [2,3], el CPCM [4,5] y el SM-x [6-8]. En la aproximación del modelo PCM, los grados de libertad del disolvente se eliminan mediante la sustitución de la estructura del disolvente con un continuo dieléctrico polarizable. El soluto en la disolución se modela colocándolo en la cavidad creada dentro del dieléctrico, produciendo una polarización mutua entre soluto y dieléctrico. Las interacciones soluto-disolvente se suelen dividir en contribuciones electroestáticas y no electroestáticas. Las primeras se deben fundamentalmente a la interacción electrostática entre las densidades de carga que presenta el soluto y las cargas superficiales generadas en la superficie del disolvente. Las segundas engloban las interacciones de corto rango de dispersión-repulsión y la energía de cavitación, la energía necesaria para crear en el disolvente la cavidad que ocupa el soluto.

Estudios comparativos mostraron que en los mejores casos, el método CSM proporciona energías libres de solvatación con unos rangos de errores aproximadamente de 0,5-1 kcal/mol para solutos neutros y 3-4 kcal/mol para solutos iónicos [7-10].

La utilización de ciclos termodinámicos combinando el modelo CSM para el cálculo de las energías libres de solvatación y los métodos ab initio para el cálculo de las energías libres de desprotonación en fase gas proporcionan buenos resultados para diferentes ácidos-bases. Entre las numerosas investigaciones que utilizan estos modelos, cabe destacar a Shields y colaboradores [11-14] que obtuvieron valores de pK_a con unas precisiones de aproximadamente 0,5 unidades de pK_a para los ácidos carboxílicos y para los fenoles. En estos estudios combinaron cálculos muy precisos CBS (Complete Basis Set) para obtener las energías de desprotonación en fase gas y las energías libres de solvatación fueron calculadas con el modelo CPCM. Otro ejemplo es Caballero [15] y colaboradores que utilizaron métodos Gn (Gaussian-1, Gaussian-2, etc) para cálculos en fase gas y el disolvente CPCM obteniendo errores de aproximadamente 0,5 unidades de pK_a en el caso de las aminopiridinas. Gao y colaboradores [16] calcularon la acidez del acetato en agua con errores de aproximadamente 0,5 unidades de pK_a utilizando cálculos Gn y métodos CBS en fase gas y los métodos CPCM y SM5.43 para simular la solvatación.

Ho y Coote [17,18] han realizado una recopilación de los diferentes ciclos propuestos.

2.1. Ciclo termodinámico 1 para el cálculo de pK_a

Las aproximaciones teóricas tradicionales de los cálculos de pK_a se basan en el uso de ciclos termodinámicos que combinan las energías libres de desprotonación de la fase gas (ΔG_{gas}) y las energías de solvatación (ΔG_{solv}). Generalmente estas energías de solvatación se suelen calcular manteniendo fija la geometría obtenida en fase gas.

Un esquema básico de ciclo termodinámico conocido también como ciclo directo es el siguiente:

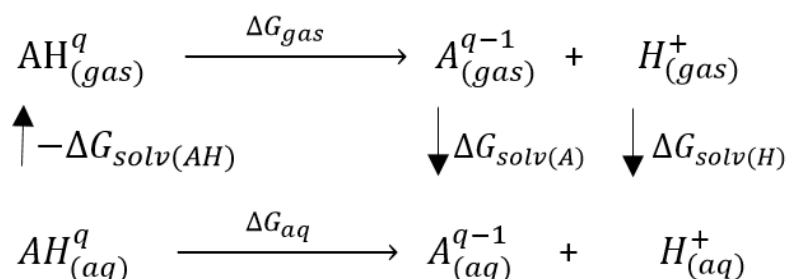


Figura 1. Ciclo termodinámico 1, considerando la disociación del ácido para dar su base conjugada y un protón. Las cargas formales del ácido y su base conjugada se representan con q y q-1 respectivamente.

El ciclo empieza con la especie AH^q en disolución. El primer paso consiste en la desolvatación para pasar a fase gas. A continuación, AH^q es desprotonado en fase gas obteniendo su base conjugada y el protón. Finalmente, los productos resultantes son solvatados para completar el ciclo. La energía libre de desprotonación en disolución se obtiene como:

$$\Delta G_{aq} = G_{gas}(H^+) + G_{gas}(A^{q-1}) - G_{gas}(AH^q) + \Delta G_{solv}(H^+) + \Delta G_{solv}(A^{q-1}) - \Delta G_{solv}(AH^q) + RT \ln 24,46 \quad (6)$$

El factor $RT \ln 24,46$ corresponde a la variación de la energía libre asociada al cambio del estado estándar con concentraciones de 1 atm/l para la fase gas y 1 mol/l para la fase líquida a un estado estándar con concentraciones de 1 mol/l en ambas fases. Este factor tiene un valor de 1,89 kcal/mol a 298K. El valor de pK_a se calcula como:

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}}{RT \ln 10} \quad (7)$$

En la ecuación (6), todos los términos menos $G_{gas}(H^+)$ y $\Delta G_{solv}(H^+)$ se pueden calcular con programas para el cálculo de la estructura electrónica y molecular. La energía libre del protón en fase gas viene dada por:

$$G_{gas}(H^+) = H_{gas}(H^+) - TS_{gas}(H^+) \quad (8)$$

La entalpia del protón en fase gas es igual a:

$$H_{gas}(H^+) = 2/3 RT = 1,48 \text{ kcal/mol (a 298K)} \quad (9)$$

El término entrópico de la ecuación (8) se puede calcular por el método de Sackur-Tetrode [19] y es igual a:

$$TS_{\text{gas}}(\text{H}^+) = -7,76 \text{ kcal/mol} \quad (\text{a } 298\text{K})$$

Con los valores anteriores se puede calcular la energía libre del protón en fase gas.

$$G_{\text{gas}}(\text{H}^+) = -6,28 \text{ kcal/mol} \quad (\text{a } 298\text{K})$$

El valor de $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ se ha calculado experimentalmente, aunque en la bibliografía [20-22] su valor puede diferir en algunos Kcal/mol, lo que puede introducir serios errores en el cálculo de pK_a .

Este ciclo produce errores entre 0,5 y 1 unidad de pK_a para ácidos carboxílicos, [11, 12,14], fenoles [13], piridinas [23] y aminas alifáticas [24].

Los inconvenientes del ciclo directo son más evidentes cuando se considera la precisión de las energías libres en fase gas utilizando los mejores métodos cuánticos químicos (aproximadamente 1 kcal/mol) y la solvatación de las energías libres que proporciona el método CSM (0,5-1 kcal/mol para especies neutras y 4 kcal/mol para los iones). Esto implica que el error acumulado en los mejores casos es aproximadamente 6 kcal/mol lo que puede generar un error de aproximadamente 4 unidades de pK_a [17]. Se puede deducir que para predecir valores de pK_a con errores inferiores a 3, las energías libres calculadas no deben tener casi ningún error o los errores en tales energías libres se deben compensar [17,25].

2.2. Ciclo termodinámico 2

Una primera alternativa de este ciclo directo es la sustitución del protón del producto por el ion hidronio, H_3O^+ y añadir una molécula de agua a los reactivos.

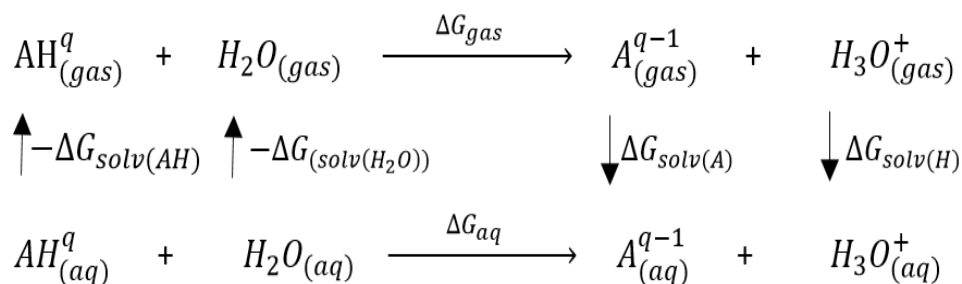


Figura 2. Ciclo termodinámico 2, considerando una reacción ácido-base en medio acuoso del ácido para dar su base conjugada y el ion hidronio.

La energía libre de la transferencia del protón desde AH hasta la molécula de agua se calcula como:

$$\Delta G_{aq} = G_{\text{gas}}(\text{H}_3\text{O}^+) + G_{\text{gas}}(\text{A}^{q-1}) - G_{\text{gas}}(\text{AH}^q) - G_{\text{gas}}(\text{H}_2\text{O}) + \Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_3\text{O}^+) + \Delta G_{\text{solv}}(\text{A}^{q-1}) - \Delta G_{\text{solv}}(\text{AH}^q) - \Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_2\text{O}) \quad (10)$$

En este caso, el factor $RT \ln 24,46$ se anula ya que hace referencia a la energía libre del cambio de estado y el número de moléculas en los reactivos y productos es el mismo.

El valor de pK_a es:

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}}{RT \ln 10} - \log [H_2O] \quad (11)$$

Una ventaja de esta alternativa es que ya no se tiene que utilizar la energía libre de solvatación del protón, conduciendo muchas veces a errores. En lugar de esta energía libre se introducen las energías libres de solvatación del agua y del ion hidronio que presentan menores incertezas experimentales [26,27]. Así, por ejemplo Liptak y Shields [11,12] han empleado un valor de -104 kcal/mol mientras que Pliego y Riberos [25,28] proponen un valor de -110,2 kcal/mol para el mismo parámetro. Sin embargo, estas especies son adecuadas para los cálculos de química cuántica y por tanto no es necesario emplear ningún valor experimental.

Galano y colaboradores [29,30] y Shields y colaboradores [12] han hecho estudios de las diferentes variaciones del segundo ciclo obteniendo precisiones de pK_a entre 0,7 y 1.

2.3. Ciclo termodinámico 3

Otra modificación del ciclo termodinámico básico se basa en una reacción isodésmica, donde el ácido AH^q , da su protón a una especie de referencia como puede verse en el siguiente esquema:

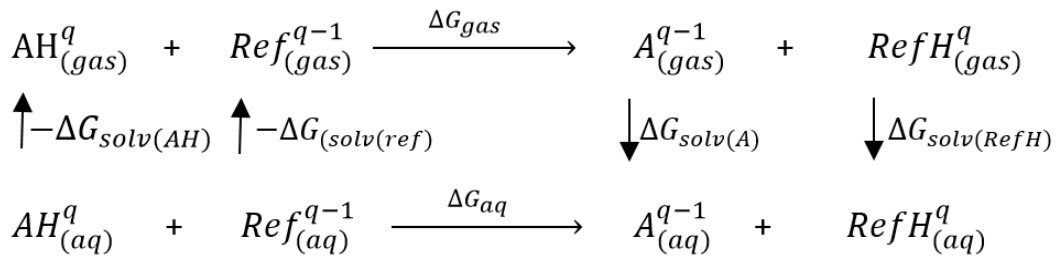


Figura 3. Ciclo termodinámico 3, considerando una reacción ácido base de la especie AH y una especie de referencia.

$$\Delta G_{aq} = G_{gas}(RefH^q) + G_{gas}(A^{q-1}) - G_{gas}(AH^q) - G_{gas}(Ref^{q-1}) + \Delta G_{solv}(RefH^q) + \Delta G_{solv}(A^{q-1}) - \Delta G_{solv}(AH^q) - \Delta G_{solv}(Ref^{q-1}) \quad (12)$$

El valor de pK_a se calcula:

$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}}{RT \ln 10} + pK_{a(Ref)} \quad (13)$$

Igual que en el segundo ciclo, $\Delta G_{gas}(1atm)$ es igual a $\Delta G_{gas}(1M)$ ya que en la reacción, el número de moléculas en los reactivos y productos es el mismo.

La principal ventaja de este tercer ciclo para los cálculos de pK_a es que los errores producidos en el cálculo de energía libre de solvatación para las especies con carga en los reactivos y productos se cancelan, siempre y cuando la especie AH^q y la de referencia presenten estructuras similares. Para que se cancelen las energías de solvatación entre dichas especies, la especie de referencia elegida debe tener una geometría, distribución electrostática y acidez similar a la especie AH^q .

Este tercer ciclo ha sido satisfactoriamente utilizado para el caso de fenoles [29,31], aminas [30], piridinas [15,18], ácidos carboxílicos [14,32], alcoholes alifáticos [17] y amidas [33]. Una particular aplicación de este ciclo es en los ácidos carbónicos ya que no son muy comunes y no suelen estar incluidos en los parámetros de CSM, pero forman parte de uno de los casos en donde la predicción teórica de pK_a es valiosa para complementar los estudios experimentales.

En algunos casos puede ocurrir que el ácido AH^q o su base conjugada A^{q-1} sean inestables en fase gas, lo que dificulta enormemente el empleo de los ciclos descritos anteriormente. En estos casos se puede emplear directamente la siguiente ecuación isodésmica:



En este caso se realiza una optimización de la geometría en disolución de todas las moléculas implicadas. Los efectos del disolvente se calculan mediante un método CSM.

Mediante la reacción isodésmica el pK_a se calcula con la ecuación (13) e ΔG_{aq} es igual a:

$$\Delta G_{aq} = G_{aq}(A^{q-1}) + G_{aq}(BH^m) - G_{aq}(AH^q) - G_{aq}(B^{m-1}) \quad (15)$$

La aplicación de esta reacción isodésmica en el cálculo de pK_a de las especies comunes orgánicas y ácidos carbónicos mostraron una precisión equivalente a las mejores precisiones obtenidas con los ciclos termodinámicos [34,35].

Además, los valores de pK_a calculados mediante la reacción isodésmica utilizando la teoría funcional de densidad (DFT) han mostrado una precisión equivalente al mejor método computacional CBS [34-36]. Esto es una ventaja respecto a los ciclos termodinámicos, los cuales requieran cálculos superiores ab initio para reducir los errores de las energías libres de desprotonación en fase gas.

En la reacción isodésmica se cancelan los errores originados mayoritariamente en las interacciones entre solutos y CSM. Teniendo en cuenta que la interacción total continuo-soluto se reparte sobre las esferas de solvatación de los átomos pesados, se distinguen dos tipos de cancelación de errores.

Primero, los errores producidos en las interacciones de la especie que da el protón, AH^q se cancelan con el grupo de la especie de referencia que lo acepta, RefH e igualmente para el grupo desprotonado de la base conjugada A^{q-1} y Ref.

En segundo lugar, los errores debido a las interacciones de continuo-soluto de los átomos pesados en la reacción se cancelan entre el par conjugado ácido base, AH^q/A^{q-1} y RefH/Ref. Esto implica que la estructura química del ácido que se estudia, AH^q y la especie de referencia RefH deben ser similares en la parte de la molécula que sufre el intercambio protónico, pero también hay posibilidad de diferencias en la parte restante de la molécula.

Por tanto, la especie de referencia debe tener un pK_a próximo al pK_a de la especie estudiada AH^q para que no haya un gran error en la predicción de pK_a . Utilizando la reacción isodésmica y con el mejor método cuántico químico se obtienen unos errores aproximadamente de 0,7 unidades de pK_a o inferiores.

En la siguiente imagen se comparan los errores presentes cuando se utilizan los ciclos termodinámicos y cuando se utiliza la reacción isodésmica.

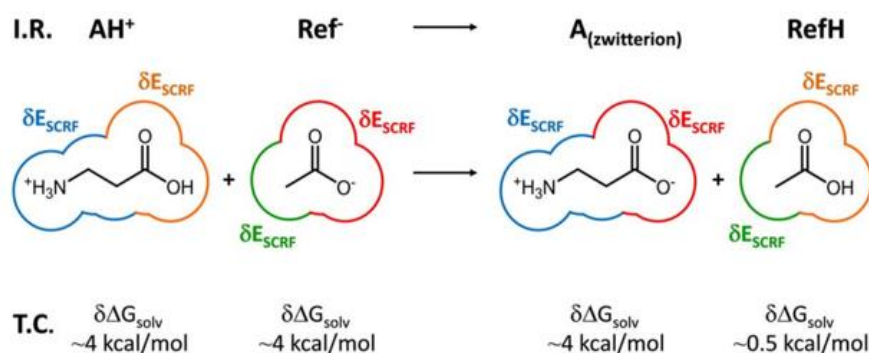


Figura 4. Ilustración de los errores cuando se utilizan los ciclos termodinámicos (T.C.) y cuando se utiliza la reacción isodésmica (I.R.) [36]

En los ciclos termodinámicos, los errores de las energías de solvatación de las especies involucradas dependen de sus cargas globales y determinan la precisión en las predicciones de los valores de pK_a . Por otra parte, en la reacción isodésmica, al cancelarse los errores en la interacción continua del soluto (E_{SCRf}), se obtienen pequeños errores en la predicción del pK_a . Los colores de la imagen indican las dos fuentes de cancelación de los errores. Así, como resultado, las cargas globales de las especies involucradas no determinan la precisión.

En el presente estudio se ha aplicado esta última reacción isodésmica para el cálculo del pK_a de diversos derivados del ácido benzoico, empleando este último como especie de referencia. Para el cálculo de la geometría y de las funciones termodinámicas se ha empleado el método Funcional de la Densidad (DFT), con el funcional M06-2X y un conjunto de bases 6-311++G(d,p). Todo ello ha permitido la realización de cálculos precisos con tiempo de cálculo relativamente bajos lo que ha posibilitado la realización de estos cálculos en un ordenador personal.

3. Metodología

3.1. Cálculos teóricos

Los valores de pK_a de los ácidos benzoicos sustituidos se han calculado mediante la reacción isodésmica (14), empleando el ácido benzoico como referencia. Para la obtención de dichos valores se ha utilizado las ecuaciones (13) y (15).

Los cálculos se han realizado mediante la teoría del funcional de la densidad (DFT) empleando el funcional M06-2X [37] y un conjunto de bases de 6-311++G (d, p). Todas las estructuras se han caracterizado como mínimos energéticos mediante cálculos vibracionales. Para que una estructura sea un mínimo energético no debe presentar ninguna frecuencia imaginaria en esos cálculos vibracionales. En nuestro caso todas las estructuras excepto el ácido *o*-metoxibenzoico y el anión hidrogeno ftalato no han presentado frecuencias imaginarias. En las estructuras que han presentado frecuencias imaginarias, estas frecuencias han tenido valores inferiores a 30 cm^{-1} , por lo cual se pueden despreciar.

Los efectos del disolvente se han tenido en cuenta en todas las optimizaciones de la geometría y en los cálculos de energía utilizando el modelo CPCM [38].

Todos los cálculos se han realizado mediante el programa Gaussian 09 [39] en un ordenador personal *acer* con un procesador Intel Core(TM) i7-3517U CPU a 2,40 GHz.

3.2. Variación de la temperatura en la constante de acidez

Una vez obtenidas las energías electrónicas, mediante la opción Freqchk del programa Gaussian 09 se han calculado las energías libres de las moléculas que intervienen en la reacción isodésmica a diferentes presiones, temperaturas y sustituciones isotópicas, lo que ha permitido calcular los valores de pK_a en esas condiciones. Para dichos cálculos se ha empleado el ácido acético como referencia, ya que en la bibliografía existen valores de pK_a de dicho ácido a diferentes presiones, temperaturas y sustituciones isotópicas [40-43].

En la bibliografía existen diferentes ecuaciones para explicar la variación del pK_a con la temperatura.

3.2.1. Ecuación de Harned y Robinson

La ecuación de Harned y Robinson [44] establece que la constante de acidez de los compuestos está relacionada con la temperatura de la siguiente manera:

$$pK_a = \frac{A}{T} + B + C T \quad (16)$$

Donde la T hace referencia a la temperatura termodinámica y A, B y C son parámetros ajustables. La ecuación anterior se puede modificar multiplicando ambos miembros por T.

$$pK_a T = A + BT + CT^2 \quad (17)$$

La representación de $pK T$ frente a la T es una curva que se ajusta a una ecuación de segundo grado y que permite conocer el valor de los parámetros A , B y C .

Por otra parte:

$$pK_a = -\log K_a = \frac{\ln K_a}{\ln 10} \quad \ln K_a = -\ln 10 \ pK_a \quad (18)$$

La energía libre de Gibbs viene dada por:

$$\Delta G = -RT \ln K_a = -RT (-\ln 10 \ pK_a) = \ln 10 \ R (A + BT + CT^2) \quad (19)$$

La variación de la entropía es igual a:

$$\Delta S = -\left(\frac{\partial \Delta G}{\partial T}\right)_p = -\ln 10 \ R (B + 2CT) \quad (20)$$

La variación de la entalpía es:

$$\Delta H = \Delta G + T \Delta S = \ln 10 \ R (A - CT^2) \quad (21)$$

Variación de la capacidad calorífica es:

$$\Delta C_p = -\left(\frac{\partial \Delta H}{\partial T}\right)_p = \ln 10 \ R (-2CT) \quad (22)$$

Si se conocen los valores de los parámetros A , B y C de la ecuación de Harned y Robinson se pueden calcular valores termodinámicos descritos anteriormente.

3.2.2. Modelo de la densidad

Otra manera para relacionar la constante de acidez con la temperatura es el modelo de la densidad [45].

$$pK_a = a + \frac{b}{T} + \frac{c}{T^2} + \frac{d}{T^3} + \left(e + \frac{f}{T} + \frac{g}{T^2}\right) \log \rho \quad (23)$$

Donde a - g son parámetros y ρ es la densidad del agua. La ecuación anterior se puede simplificar quedando de la siguiente manera:

$$pK_a = a + \frac{b}{T} + \frac{c}{T^2} = -\log K_a = -\frac{\ln K_a}{\ln 10} \quad (24)$$

$$\ln K_a = -\ln 10 \left(a + \frac{b}{T} + \frac{c}{T^2} \right) \quad (25)$$

Representando el pK frente a 1/T se obtiene una curva que se ajusta a una ecuación de segundo grado, permitiendo calcular los parámetros a, b y c.

La energía libre de Gibbs viene dada por:

$$\Delta G = RT \ln K_a = \ln 10 R \left(aT + b + \frac{c}{T} \right) \quad (26)$$

Variación de la entropía es igual a:

$$\Delta S = - \left(\frac{\partial \Delta G}{\partial T} \right)_p = -\ln 10 R \left(a - \frac{c}{T^2} \right) \quad (27)$$

Variación de la entalpía es:

$$\Delta H = \Delta G + T \Delta S = \ln 10 R \left(b + \frac{2c}{T} \right) \quad (28)$$

Variación de la capacidad calorífica es igual a:

$$\Delta S = - \left(\frac{\partial \Delta H}{\partial T} \right)_p = -\ln 10 R \left(-\frac{2c}{T^2} \right) \quad (29)$$

Si se conocen el valor de los parámetros a, b y c se pueden calcular los valores termodinámicos descritos anteriormente.

4. Resultados

4.1. Cálculos teóricos de derivados del ácido benzoico

En este trabajo se han calculado los valores de pK_a de algunos derivados del ácido benzoico empleando el método de la reacción isodésmica con el ácido benzoico como compuesto de referencia. Los valores obtenidos se han listado en la tabla 1. La segunda y tercera columna de dicha tabla contiene los valores de la energía libre del ácido considerado y de su base asociada. En la siguiente columna aparecen los valores del incremento de la energía libre de la reacción isodésmica calculados según la ecuación (15). Con estos valores y el pK_a de la especie de referencia se pueden calcular los valores de pK_a empleando la ecuación 13.

Tabla 1. pK_a y parámetros termodinámicos de derivados del ácido benzoico.

Molécula	ΔG_{AH} (kcal/mol)	ΔG_{A^-} (kcal/mol)	ΔG (kcal/mol) ¹	pK_a calc ²	pK_a exp ³	DA	pK_a mod ⁴
Ácido benzoico	-2,64E+05	-2,64E+05	0	4,20	4,20		-
Ácido <i>o</i> -metilbenzoico	-2,89E+05	-2,88E+05	-7,07E-01	3,69*	3,91	0,22	4,12
Ácido <i>m</i> -metilbenzoico	-2,89E+05	-2,88E+05	-2,45E-01	4,02*	4,24	0,22	4,28
Ácido <i>p</i> -metilbenzoico	-2,89E+05	-2,88E+05	1,40E-01	4,30*	4,34	0,04	4,42
Ácido <i>o</i> -metoxibenzoico	-3,36E+02	-3,36E+05	-1,94E+00	2,79	4,09	1,30	-
Ácido <i>m</i> -metoxibenzoico	-3,36E+02	-3,36E+05	-1,01E+00	3,46*	4,09	0,63	4,01
Ácido <i>p</i> -metoxibenzoico	-3,36E+02	-3,36E+05	1,83E+00	5,53*	4,47	1,06	5,02
Ácido <i>o</i> -hidroxibenzoico	-3,11E+05	-3,11E+05	-1,26E-02	4,19	2,98	1,21	-
Ácido <i>m</i> -hidroxibenzoico	-3,11E+05	-3,11E+05	-1,26E+00	3,28*	4,08	0,80	3,92
Ácido <i>p</i> -hidroxibenzoico	-3,11E+05	-3,11E+05	-2,68E-01	4,00*	4,58	0,58	4,28
Ácido <i>o</i> -terbutilbenzoico	-3,63E+05	-3,62E+05	-1,67E+00	2,98*	3,46	0,48	3,77
Ácido <i>m</i> -terbutilbenzoico	-3,63E+05	-3,62E+05	-6,16E-01	3,75*	4,28	0,53	4,15
Ácido <i>p</i> -terbutilbenzoico	-3,63E+05	-3,62E+05	-5,85E-01	3,77*	4,40	0,63	4,16
Ácido <i>o</i> -etilbenzoico	-3,13E+05	-3,13E+05	1,17E+00	5,05	3,77	1,28	-
Ácido <i>p</i> -etilbenzoico	-3,13E+05	-3,13E+05	-1,15E-01	4,12*	4,35	0,23	4,33
Ácido <i>o</i> -ftálico (1 disoc) ⁵	-3,82E+05	-3,82E+05	-3,25E+00	1,83	2,95	1,12	-
Ácido <i>o</i> -ftálico (2 disoc) ⁵	-3,82E+05	-3,82E+05	5,01E+00	7,85	5,41	2,44	-
Ácido <i>m</i> -isofáltico (1 disoc) ⁶	-3,82E+05	-3,82E+05	-2,55E+00	2,34*	3,54	1,20	3,46
Ácido <i>m</i> -isofáltico (2 disoc) ⁶	-3,82E+05	-3,82E+05	3,70E-02	4,23*	4,60	0,37	4,38
Ácido <i>p</i> -tereftálico (1 disoc) ⁷	-3,82E+05	-3,82E+05	-2,07E+00	2,69*	3,51	0,82	3,63
Ácido <i>p</i> -tereftálico (2 disoc) ⁷	-3,82E+05	-3,82E+05	-3,81E-01	3,92*	4,82	0,90	4,23
Ácido <i>o</i> -clorobenzoico	-5,52E+05	-5,52E+05	-3,47E+00	1,67	2,94	1,27	-
Ácido <i>m</i> -clorobenzoico	-5,52E+05	-5,52E+05	-3,22E+00	1,85	3,83	1,98	-
Ácido <i>p</i> -clorobenzoico	-5,52E+05	-5,52E+05	-2,55E+00	2,34	3,99	1,65	-

1) Incremento de la energía libre de la reacción isodésmica.

2) pK_a calculado empleando la ecuación (13).

3) pK_a Data Compiled by R. Williams, http://research.chem.psu.edu/brpgroup/pKa_compilation.pdf

4) pK_a modificado según la ecuación 30

5) Ácido benceno-1,2-dicarboxílico.

6) Ácido benceno-1,3-dicarboxílico.

7) Ácido benceno-1,4-dicarboxílico.

En la séptima columna se han listado los valores de la desviación absoluta (DA), calculada como el valor absoluto de la diferencia entre el pK_a calculado y el experimental. Considerando todos los pK_a calculados, la desviación absoluta promedio tiene un valor de 0,91 unidades de pK_a, valor comparable con los descritos en la bibliografía (35,36,46,47). Comparando los resultados se aprecia que, por regla general, los orto derivados presentan mayores valores de DA, esto se debe a que en estos isómeros se producen interacciones entre el grupo ácido y el sustituyente en la posición dos, interacciones que no se modelan correctamente con un modelo de solvatación del tipo CSM. En estos casos sería conveniente introducir en el sistema algunas moléculas discretas de disolvente.

Los cloro derivados también presentan valores elevados de DA, hecho que coincide con otros resultados descritos en la bibliografía (35,36,46,47).

Si sólo se consideran los pK_a calculados que, en la tabla 1, aparecen marcados con un asterisco se obtiene una desviación absoluta de solo 0,38, que se puede considerar un valor excelente. Este valor es muy inferior al generalmente obtenido con el empleo de ciclos termodinámicos y cálculos muchos más lentos que los realizados en este trabajo.

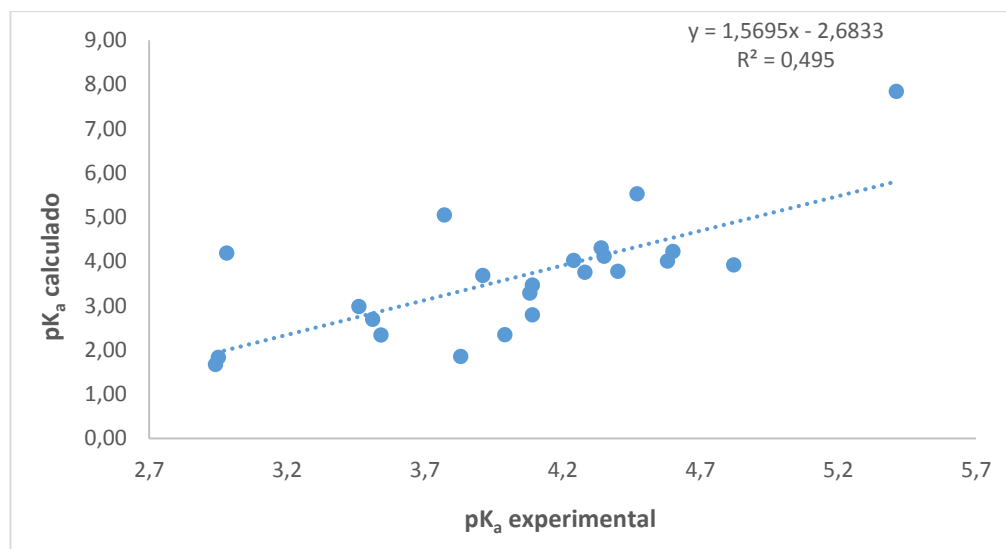


Figura. 5. Representación del pK_a calculado frente al pK_a experimental de todos los ácidos que aparecen en la tabla 1.

Como puede apreciarse en la figura 5, la representación de los valores calculados de pK_a frente a los experimentales muestra una tendencia lineal, aunque con una dispersión muy grande, hecho lógico ya que como se ha comentado anteriormente algunos valores calculados presentan errores sistemáticos. En la figura 6 se muestra una representación similar a la realizada en la figura 5 pero incluyendo únicamente los valores de la tabla 1 marcados con un asterisco. Como puede apreciarse el ajuste es mucho mejor.

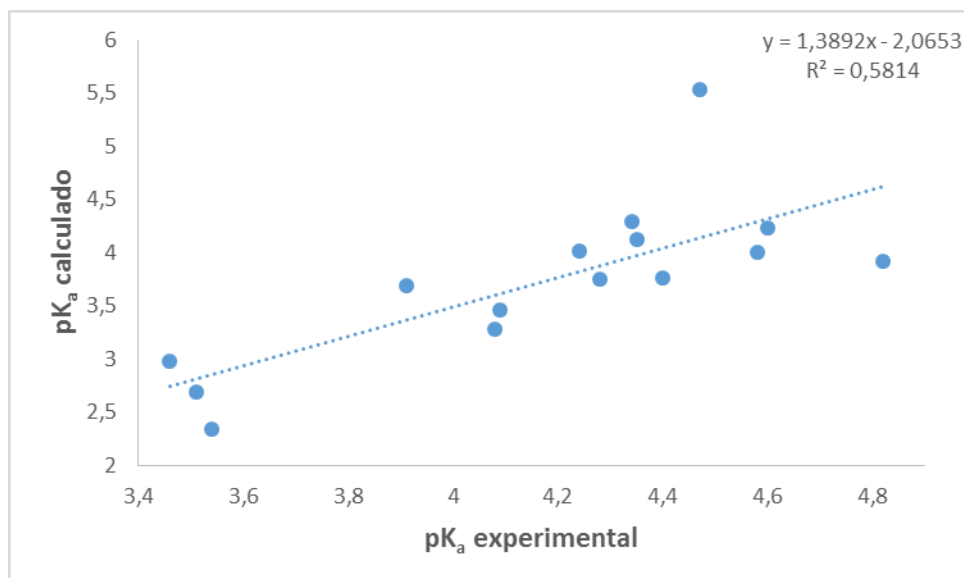


Figura. 6. Representación del pKa calculado frente al pKa experimental de todos los ácidos que aparecen en la tabla 1 marcados con un asterisco.

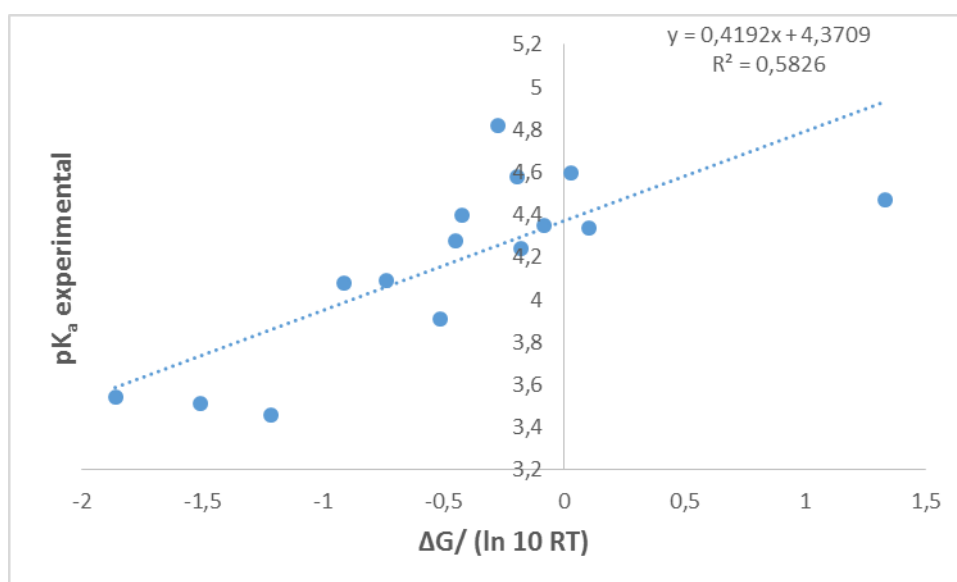


Figura. 7. Representación del pKa experimental frente al valor de $\Delta G_{aq}/RT \ln 10$ para todos los ácidos que aparecen en la tabla 1 marcados con un asterisco.

Si los pKa calculados coincidieran exactamente con los experimentales, según la ecuación (13), una representación de los pKa experimentales frente a los valores de $\Delta G_{aq}/RT \ln 10$ debería ser una línea recta con la pendiente igual a uno y con la coordenada en el origen igual a 4,20, el pKa del ácido benzoico empleado como referencia. En la figura 7 se ha realizado esa representación para los valores de la tabla 1 marcados con un asterisco. Ya que los valores experimentales y calculados de pKa no coinciden exactamente, la pendiente y la ordenada en el origen difieren de los valores comentados anteriormente. En este caso, presentan unos valores de 0,4192 y 4,3709 respectivamente. Valores que permiten mejorar sensiblemente los pKa calculados mediante una modificación de la ecuación (13).

$$pK_{aAH} = 0,4192 \frac{\Delta G_{aq}}{RT \ln 10} + 4,3709 \quad (30)$$

En la última columna de la tabla 1 aparecen los valores de pK_a modificados con la expresión (30). Puede apreciarse una mejoría significativa con respecto a los valores de pK_a sin modificar. En este caso se ha obtenido una desviación absoluta promedio de sólo 0,13, que mejora el valor obtenido anteriormente.

En la bibliografía existen muchos estudios dedicados al cálculo de pK_a mediante cálculos mecano-cuánticos empleando diferentes ciclos, diferentes conjuntos de bases, y diferentes funcionales y métodos post-Hartree-Fock, sirvan como ejemplo los estudios de Shields y colaboradores [11-14] empleando ciclos termodinámicos, Ho y Coote [17,18,48], Klamt et al. [49] que determinaron el pK_a de 64 ácidos en disoluciones acuosas empleando la reacción inferior que aparece en el ciclo termodinámico 2, Govender y Cukrowski que emplearon diferentes ciclos para el cálculo de pK_a de aminoácidos [50,51], Schmidts am Bush y Knapp [46] aplicaron el ciclo termodinámico 1 a diferentes ácidos orgánicos, Namazian y Halvani [47] que emplearon los ciclos termodinámicos 2 y 3 para determinar el pK_a ácidos carboxílicos. Asimismo, se ha empleado ampliamente el ciclo termodinámico 3, que incluye la reacción isodésmica, en el cálculo de pK_a de fenoles [29, 31], aminas [30], piridinas [15, 23], ácidos carboxílicos [14, 47], alcoholes [17] y amidas [53], entre otros. Recientemente se ha publicado una revisión de las diferentes formulaciones de ciclos termodinámicos usados en la predicción de pK_a así como sus ventajas y sus inconvenientes [37].

Si se comparan las Desviaciones Medias o las Desviaciones Estándar de los valores obtenidos en este trabajo con los obtenidos por los investigadores citados anteriormente se puede observar que los valores de este trabajo están entre los que presentan menores desviaciones media y estándar.

4.2. Influencia de la temperatura en la constante de acidez

Como segunda parte de este trabajo, se ha empleado la ecuación isodésmica para el cálculo de pK_a del ácido benzoico a diferentes temperaturas y sustituciones isotópicas. Para dichos cálculos se ha empleado el ácido acético como referencia.

La tabla 2 contiene los valores de pK_a obtenidos para el ácido benzoico a diferentes temperaturas y a una presión de 200 atmósferas.

Tabla 2. pK_a del ácido benzoico a 200 atmosferas y diferentes temperaturas.

T(K)	ΔG (Kcal/mol) ¹	pK _a ácido benzoico (HB) ²	pK _a ácido acético (HAc) ³
298,00	-1,32E+00	3,78	4,75
368,60	-8,11E-01	4,38	4,86
422,40	-4,02E-01	4,93	5,14
473,35	-2,44E-03	5,53	5,53
498,17	1,98E-01	5,75	5,66
525,32	4,17E-01	6,18	6,01
548,44	6,06E-01	6,34	6,09

- 1) Incremento de la energía libre de la reacción isodésmica.
- 2) pK_a calculado aplicando la ecuación (13).
- 3) Valores experimentales [41].

Como puede apreciarse, en ambos casos se produce un aumento significativo del pK_a con la temperatura.

En la tabla 3 aparecen los valores de pK_a calculados aplicando la reacción isodésmica al ácido benzoico deuterado.

Tabla 3. pK_a del ácido benzoico deuterado a 200 atmosferas y diferentes temperaturas.

T(K)	ΔG (Kcal/mol) ¹	pK _a ácido benzoico (DB) ²	pK _a ácido acético (DAc) ³
298,00	-1,21E+00	4,43	5,32
368,60	-6,70E-01	4,88	5,28
422,40	-2,34E-01	5,45	5,57
473,35	1,90E-01	6,05	5,96
498,17	4,03E-01	6,27	6,09
525,32	6,34E-01	6,70	6,44
548,44	6,34E-01	6,87	6,54

- 1) Incremento de la energía libre de la reacción isodésmica.
- 2) pK_a calculado aplicando la ecuación (13).
- 3) Valores experimentales [41].

Como puede apreciarse la sustitución de hidrógeno por deuterio provoca un aumento de aproximadamente 0,5 unidades en los pK_a calculados, incremento similar al obtenido experimentalmente [41,53-55]. En la figura 8 se han representado los valores de pK_a del ácido acético y del ácido acético deuterado y en la figura 9 se han representado los del ácido benzoico y del ácido benzoico deuterado.

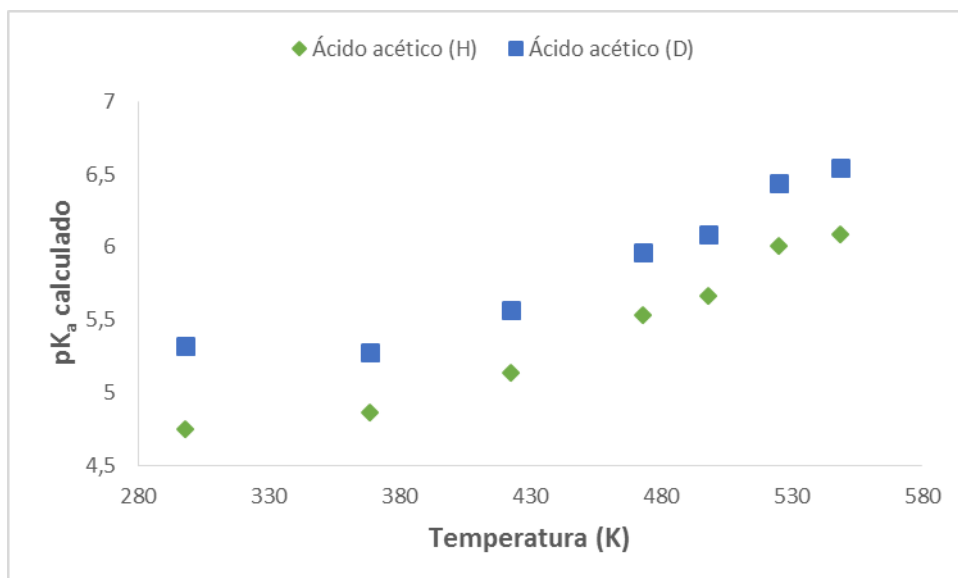


Figura. 8. Representación del pK_a del ácido acético (rombos) y del ácido acético deuterado (cuadros) frente a la temperatura.

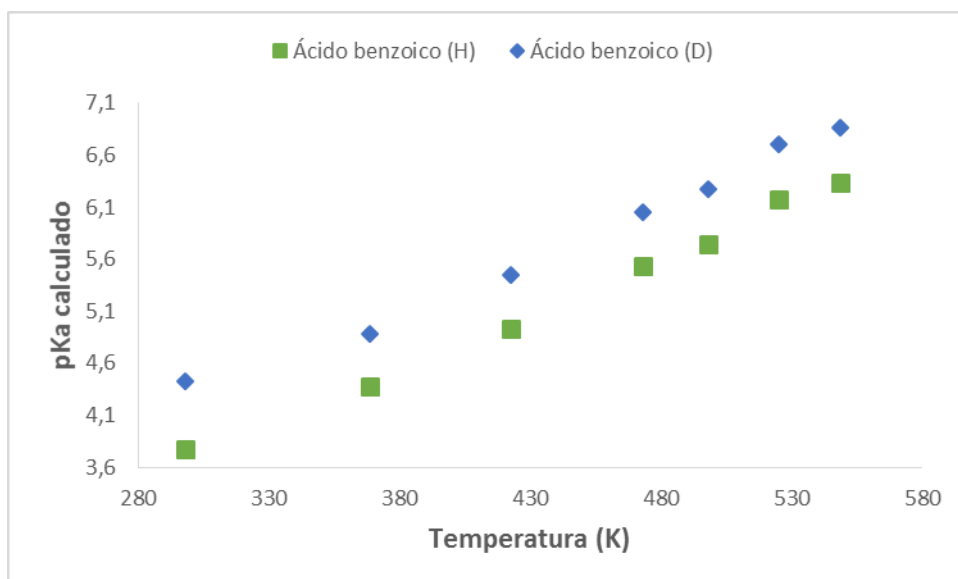


Fig. 9. Representación del pK_a calculado del ácido benzoico (cuadros) y ácido benzoico deuterado (rombos) frente a la temperatura.

En las figuras 10 y 11 se han ajustado los valores de pK_a que aparecen en las tablas 2 y 3 a la ecuación (25) (modelo de la densidad simplificado) [45].

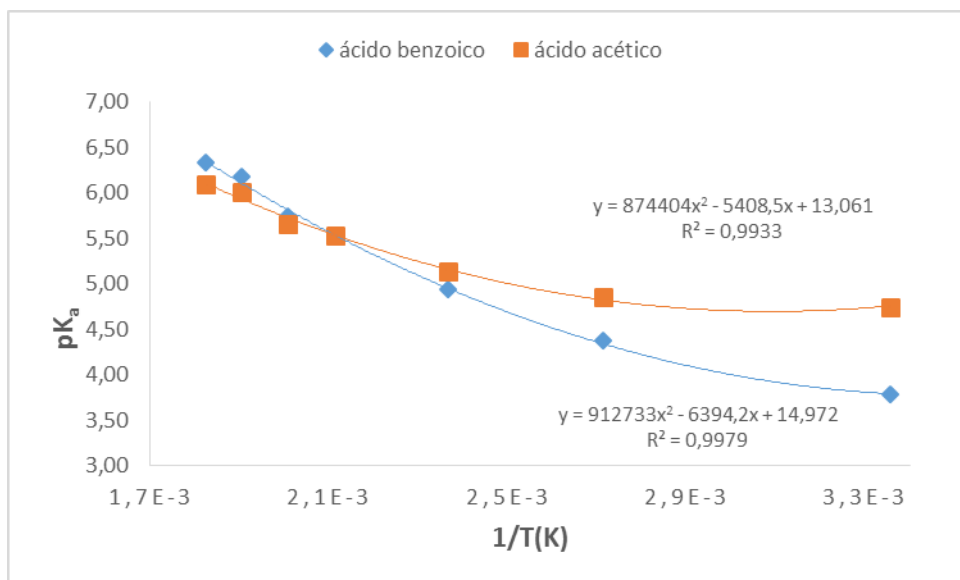


Figura 10. Representación del pK_a a 200 atmósferas frente al inverso de la temperatura para el ácido acético (cuadrado, valores experimentales empleados como referencia) y ácido benzoico (rombos, valores calculados según la ecuación (13)).

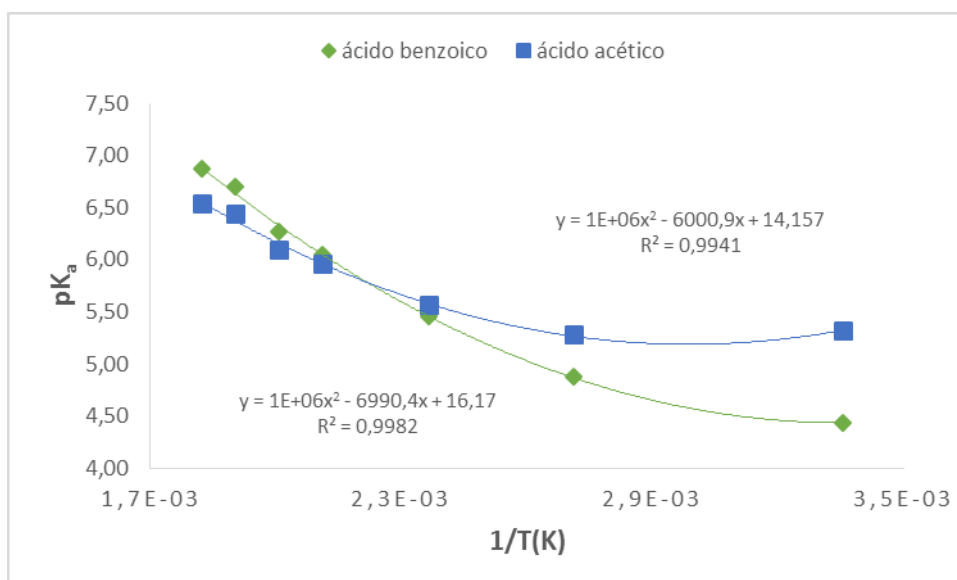


Figura 11. Representación del pK_a a 200 atmósferas frente al inverso de la temperatura para el ácido acético deuterado (cuadrado, valores experimentales empleados como referencia) y ácido benzoico deuterado (rombos, valores calculados según la ecuación (13)).

En ambas figuras puede apreciarse que las curvas del ácido acético y del ácido benzoico se cruzan, lo que indican que a altas temperaturas el ácido benzoico presenta mayor valor de pK_a que el ácido acético. Cuando se produce la disociación del ácido para generar la base conjugada el anillo aromático presente en el ácido benzoico produce una mayor estabilización de esa base conjugada que el metilo presente en el ácido acético, lo que indica que el pK_a del ácido benzoico debe ser menor que el del ácido acético. El hecho de que a altas temperaturas no ocurra, hay que atribuirlo a problemas en la extrapolación para calcular la energía libre a altas temperaturas.

En las tablas 4 y 5 se han recopilado los valores de pK_a obtenidos a 1 atmósfera y temperaturas comprendidas entre 298 y 350 K (un rango de temperaturas mucho menor).

Tabla 4. pK_a del ácido benzoico a 1 atmósfera y diferentes temperaturas.

T (K)	$\Delta G(\text{kcal/mol})^1$	pK _a (HB) calc ²	pK _a (HAc)exp ³
298	-1,32E+00	3,78	4,75
310	-1,23E+00	3,88	4,75
320	-1,16E+00	3,97	4,76
330	-1,09E+00	4,07	4,79
340	-1,02E+00	4,17	4,82
350	-9,44E-01	4,26	4,85

1) Incremento de la energía libre de la reacción isodérmica.

2) pK_a calculado aplicando la ecuación (13).

3) Valores experimentales [54]

Tabla 5. pK_a del ácido benzoico a 1 atmósfera y diferentes temperaturas.

T (K)	$\Delta G(\text{kcal/mol})^1$	pK _a (DB) calc ²	pK _a (DAc)exp ³
298	-1,21E+00	4,42	5,31
310	-1,12E+00	4,52	5,31
320	-1,04E+00	4,61	5,32
330	-9,68E-01	4,70	5,34
340	-8,90E-01	4,79	5,36
350	-8,12E-01	4,88	5,39

1) Incremento de la energía libre de la reacción isodérmica.

2) pK_a calculado aplicando la ecuación (13).

3) Valores experimentales [54]

Con estos valores obtenidos, se puede aplicar el modelo de Harned y Robinson [44] y representar la ecuación (17) ajustándola a una ecuación de segundo grado y obteniendo los valores de los parámetros A, B y C.

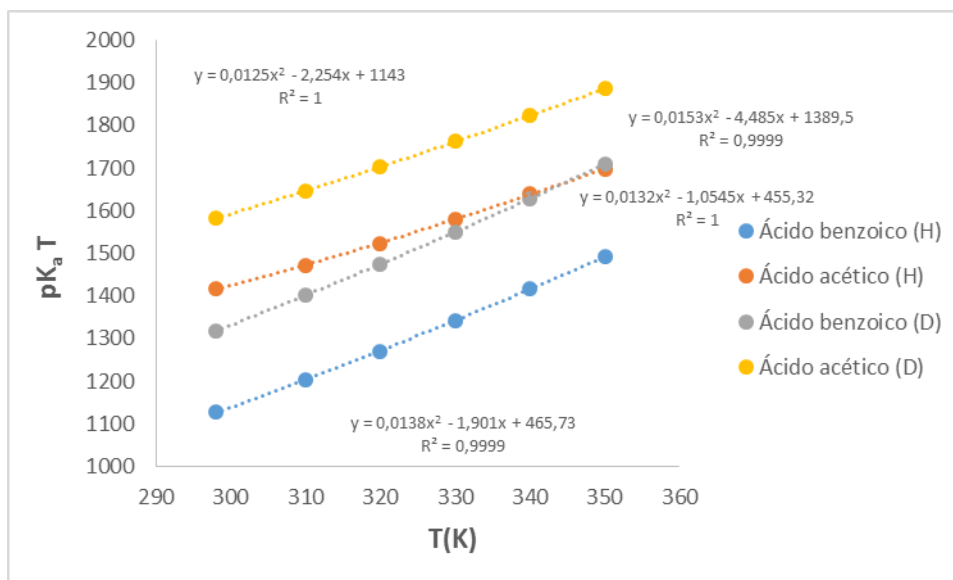


Figura 12. Representación del pK_a T frente a la T para la obtención de los parámetros de la ecuación de Harned y Robinson.

Los valores obtenidos de los parámetros A, B y C están en la tabla 6.

Tabla 6. Parámetros de la ecuación de Harned y Robinson.

Molécula	A	B	C
Ácido benzoico (H)	456,73	-1,901	0,0138
Ácido acético (H)	1389,50	-4,485	0,0153
Ácido benzoico (D)	455,32	-1,055	0,0132
Ácido acético (D)	1143,00	-2,254	0,0125

Conociendo los parámetros de la ecuación se pueden obtener los valores de los parámetros termodinámicos.

Tabla 7. Parámetros termodinámicos del ácido benzoico.

T(K)	ΔG_{HB} (kcal/mol)	ΔG_{DB} (Kcal/mol)	ΔH_{HB} (kcal/mol)	ΔH_{DB} (kcal/mol)	ΔS_{HB} (Kcal/mol K)	ΔS_{DB} (Kcal/mol K)	ΔC_p_{HB} (Kcal/K)	ΔC_p_{DB} (Kcal/K)
298	5,10E+00	6,01E+00	-3,52E+00	-3,28E+00	-2,89E-02	-3,12E-02	-3,76E-02	-3,60E-02
323	5,87E+00	6,83E+00	-4,50E+00	-4,22E+00	-3,21E-02	-3,42E-02	-4,08E-02	-3,90E-02
348	6,71E+00	7,72E+00	-5,56E+00	-5,23E+00	-3,52E-02	-3,72E-02	-4,39E-02	-4,20E-02

Tabla 8. Parámetros termodinámicos del ácido acético.

T(K)	ΔG_{HAc} (kcal/mol)	ΔG_{DAc} (kcal/mol)	ΔH_{HAc} (kcal/mol)	ΔH_{DAc} (kcal/mol)	ΔS_{HAc} (kcal/mol K)	ΔS_{DAc} (kcal/mol K)	ΔC_p_{HAc} (Kcal/K)	ΔC_p_{DAc} (Kcal/K)
298	6,46E+00	7,24E+00	1,41E-01	1,51E-01	-2,12E-02	-2,38E-02	-4,17E-02	-3,41E-02
323	7,03E+00	7,87E+00	-9,46E-01	-7,37E-01	-2,47E-02	-2,66E-02	-4,52E-02	-3,69E-02
348	7,69E+00	8,57E+00	-2,12E+00	-1,70E+00	-2,82E-02	-2,95E-02	-4,87E-02	-3,98E-02

Los valores que aparecen en la tabla 7 se han obtenido a partir de los pK_a calculados teóricamente y los de la tabla 8 partir de los experimentales. Como puede apreciarse las funciones termodinámicas de ambas tablas son comparables, lo que indica la fiabilidad del método de extrapolación a temperaturas moderadas y de la consideración de los efectos de la sustitución isotópica.

5. Conclusiones

Las conclusiones más importantes de este trabajo son:

- El empleo de la reacción isodésmica con optimización de las geometrías en fase acuosa mediante cálculos DFT permite el cálculo teórico de pK_a con valores muy próximos a los experimentales.
- El empleo de métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad permite reducir mucho los tiempos de cálculo, lo que posibilita la realización de esos cálculos en ordenadores personales.
- Las predicciones teóricas de los efectos de la temperatura y de la sustitución isotópica sobre los parámetros termodinámicos son suficientemente precisas como para su aplicación en la determinación de valores de pK_a a diferentes temperaturas y sustituciones isotópicas.

6. Bibliografía

- 1) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.
- 2) A. Klamt, G. Schuurman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 2, 799.
- 3) A. Klamt, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 2224.
- 4) V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 1995.
- 5) M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, *J. Comput. Chem.* **2003**, 24, 699.
- 6) C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2161.
- 7) A. V. Marenich, R. M. Olson, C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, 3, 2011.
- 8) A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378.
- 9) Y. Takano, K. N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, 1, 70.
- 10) A. Klamt, B. Mennucci, J. Tomasi, V. Barone, C. Curutchet, M. Orozco, F. J. Luque, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 489.
- 11) M. D. Liptak, G. C. Shields, *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, 85, 727.
- 12) M. D. Liptak, G. C. Shields, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7431.
- 13) M. D. Liptak, K. C. Gross, P. G. Seybold, S. Feldgus, G. C. Shields, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 124, 6421.
- 14) A. M. Toth, M. D. Liptak, D. L. Phillips, G. C. Shields, *J. Chem. Phys.* **2001**, 114, 4595.
- 15) N.A. Caballero, F.J. Melendez, C. Muñoz-Caro, A. Nuño, *Biophys. Chem.* **2006**, 124, 155
- 16) D. Gao, P. Svoronos, P. K. Wong, D. Maddalena, J. Hwang, H. Walker, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 10776.
- 17) J. Ho, M. L. Coote, *Theor. Chem. Acc.* **2010**, 125, 3.
- 18) J. Ho, M. L. Coote, *Wires Comput. Mol. Sci.* **2011**, 1, 649.
- 19) D. M. McQuarrie. Ed. *Statistical Mechanics*; Harper and Row, New York 1970.
- 20) R.W. Taft, R.D. Topsom, *Prog. Phys. Org. Chem.* **1987**, 16, 1.
- 21) J.B. Cumming, P. Kebarle, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 1.
- 22) M. Fujio, R.T. McIver, R.W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4017.
- 23) R. Casanovas, J. Frau, J. Ortega-Castro, A. Salvà, J. Donoso, F. Muñoz, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, 912, 5.
- 24) E. Tilvez, N. Díaz, M. I. Menéndez, D. Suárez, R. López, *Theor. Chem. Acc.* **2011**, 128, 465.
- 25) J. R. Pliego, J. M. Riveros, *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 7434.
- 26) M. W. Palascak, G. C. Shields, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 3692.
- 27) J. R. Pliego, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 367, 145.
- 28) J. R. Pliego, J. M. Riveros, *J. Phys. Chem. A.* **2001**, 105, 7241.
- 29) A. M. Rebollar-Zepeda, T. Campos-Hernández, M. T. Ramírez-Silva, A. Rojas-Hernández, A. Galano, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 2528.
- 30) A. M. Rebollar-Zepeda, A. Galano, *Int. J. Quantum Chem.* **2012**, 112, 3449.
- 31) A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy, M. Francisco-Márquez, *J. Phys. Chem. B.* **2011**, 115, 13101.
- 32) D.M. McQuarrie, Ed. *Statistical Mechanics*; Harper and Row: New York, **1970**.
- 33) J. I. Mujika, J. M. Mercero, X. Lopez, *J. Phys. Chem. A* **2003**, 107, 6099.
- 34) R. Casanovas, D. Fernández, J. Ortega-Castro, J. Frau, J. Donoso, F. Muñoz, *Theor.*

- Chem. Acc.* **2011**, 130,1.
- 35) S. Sastre, R. Casasnovas, F. Muñoz, J. Frau, *Theor. Chem. Acc.* **2013**, 132, 1310.
- 36) R. Casasnovas, J. Ortega-Castro, J. Frau, J. Donoso, F. Muñoz. *Int. J. Quantum Chem.* **2014**, 114, 1350.
- 37) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2006**, 120, 215.
- 38) V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 1995.
- 39) Gaussian 09, Revision B.01, 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, Li X, 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. Milliam, M. Klenke, 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, Inc., Wallingford CT. **2009**.
- 40) M. Paabo, R. G. Bates, R. A. Robinson, *J. Phys. Chem.* **1966**, 70, 2073.
- 41) K. M. Erickson, H. Arcis, D. Raffa, G.H. Zimmerman, P. R. Tremaine, *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 3038.
- 42) G. H. Zimmerman, R. H. Wood, *J. Solution Chem.* **2002**, 31, 995.
- 43) R. E. Mesmer, C. S. Patterson, R. H. Busey, H. F. Holmes, *J. Phys.* **1989**, 93, 7483.
- 44) H.S. Harned, R.A. Robinson, *Trans. Faraday Soc.* **1940**, 36, 973.
- 45) R.E. Mesmer, W. Marshall, D.A. Palmer, J.M. Simoson, H.F. Holmes, *J. Solution Chem.* **1988**, 17,699.
- 46) M. Schmidt am Busch, E.W. Knapp, *ChemPhysChem.* **2004**, 5, 1513.
- 47) M. Namazian, S. Halvani, *J. Chem. Thermodynamics.* **2006**, 38, 1495.
- 48) J. Ho, M. L. Coote, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 5, 295.
- 49) A. Klamt, F. Eckert, M. Diedenhofen, M. Beck, *J. Phys. Chem. A.* **2003**, 107, 9380.
- 50) K.K. Govender, I. Cukrowski, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 6533.
- 51) K.K. Govender, I. Cukrowski, *J. Phys. Chem. B.* **2010**, 114, 1868.
- 52) J.I. Mujika, J.M. Mercero, X. Lopez, *J. Phys. Chem. A.* **2003**, 107, 6099.
- 53) R. Gary, R.G. Bates, R.A. Robinson, *J. Phys. Chem.* **1965**, 69, 2750.
- 54) R.P. Bell, A.T. Kuhn, *Trans. Faraday Soc.* **1963**, 59, 1789.
- 55) R.A. Robinson, M. Paabo, R.G. Bates, *J. Res. NBS.* **1969**, 73A, 299.

