

Оптимальность и точность компьютерных вычислений свободной энергии Гиббса гидратации молекул в континуальных моделях сольватации

К.М. Шеповалов¹, О.А. Маслова¹, С.А. Безносюк¹, М.С. Жуковский²,
Т.М. Жуковская²

¹Алтайский государственный университет (Барнаул, Россия)

²Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова (Барнаул, Россия)

The Optimality and Accuracy of Computer Calculations of the Gibbs Free Energy of Hydration of Molecules in the Continuum Models of Solvation

K.M. Shepovalov¹, O.A. Maslova¹, S.A. Beznosyuk¹, M.S. Zhukovsky²,
T.M. Zhukovskaya²

¹Altai State University (Barnaul, Russia)

²Polzunov Altai State Technical University (Barnaul, Russia)

Проведено компьютерное моделирование и выполнены расчеты при стандартных условиях свободной энергии Гиббса растворения в воде шести пробных органических молекул: метанола (CH_3OH), этанола (CH_5OH), ацетамида ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$), метантиола (CH_3SH), метиламина (CH_3NH_2), хлорметана (CH_3Cl). Расчеты свободных энергий гидратации выполнены в рамках двух известных континуальных моделей сольватации: Solvation Model of Density (SMD) и Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM). Квантово-механическая часть вычислений была выполнена методами гибридного функционала плотности b3lyp и ограниченного Хартри – Фока. Проведена сравнительная оценка точности и времени расчетов разными методами. Показаны универсальность, высокая точность и малая затратность времени в расчетах по SMD с использованием метода функционала плотности b3lyp. По сравнению с экспериментальными данными ошибки вычисленных с помощью SMD значений свободных энергий Гиббса растворения в воде молекул не превысили 20%. Две использованные модификации модели CPCM показали худшие по точности и затратам времени результаты расчетов по сравнению с подходом SMD. При этом предпочтительным оказался метод ограниченного Хартри – Фока по сравнению с методом функционала плотности b3lyp.

Ключевые слова: физика конденсированного состояния, континуальные модели сольватации, метод функционала плотности, метод Хартри – Фока, компьютерное моделирование, свободная энергия растворения, гидратация органических молекул.

DOI 10.14258/izvasu(2019)1-08

In this paper, computer simulations of dissolving some small organic molecules: methanol (CH_3OH), ethanol (CH_5OH), acetamide ($\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$), methanethiol (CH_3SH), methylamine (CH_3NH_2), chloromethane (CH_3Cl) in water and calculations of the Gibbs free energy of hydration are performed. Calculations of the free energy of hydration are carried out within the framework of two well-known continuum solvation models: Solvation Model of Density (SMD) and Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM). The quantum-mechanical part of the calculations is performed by the method of the hybrid density functional b3lyp and the restricted Hartree-Fock method. A comparative assessment of the accuracy and timing of calculations using different methods has been carried out. The versatility, high accuracy, and low consumption of calculation time using the SMD in a frame of the density functional method b3lyp are shown. In comparison with experimental data, errors of the values of the free Gibbs energy of dissolution of molecules in water are not exceeded 20 percent. The two modified CPCM models demonstrate worse results regarding accuracy and time consumption than the SMD approach. In this case, the restricted Hartree-Fock method turns out to be preferable compared to the density functional method b3lyp.

Key words: condensed matter physics, continual solvation models, density functional method, Hartree-Fock method, computer simulation, free energy of dissolution, hydration of organic molecules.

Введение

Моделирование процессов растворения квантовых молекулярных наночастиц («молекул») физической средой «растворителя» является актуальной задачей в различных областях физики [1, 2]. Основная ее сложность заключается в необходимости учета очень большого числа степеней свободы. Преодолеть ее удается с помощью континуально-полевых физико-химических моделей растворителя. В неявных моделях расчеты опираются на распределение электронной плотности объединенной системы «молекула + растворитель». В таких моделях растворенная молекула помещается в кавитационную полость, топологически формируемую под структуру молекулы. Поэтому одним из основных вкладов в энергию Гиббса растворения является энергия кавитации. Прочие вклады задают электростатические и дисперсионные взаимодействия молекулы с континуальной поляризуемой физической средой растворителя, а также их обменно-дисперсионные взаимодействия на границе кавитационной полости.

Существует неопределенность в решении вопроса об адекватности неявных моделей, которые значительно различаются по способам описания процессов растворения и уровнем точности полуэмпирических приближений при учете межмолекулярных взаимодействий. До сих пор нет систематического сопоставления совокупности известных компьютерных моделей растворения как между собой, так и с результатами физико-химических экспериментов. Поэтому выбор физических моделей и компьютерных программных пакетов по соотношению «точность расчета/расход времени» является важной составляющей планирования проведения компьютерного эксперимента.

Цель данной работы — показать эффективность различных неявных моделей растворения, обладающих разным уровнем теоретического обоснования и эмпирической параметризации, в плане точности предсказания свободных энергий растворения и трудоемкости расчета методами компьютерного моделирования. Также необходимо установить пределы применимости современных компьютерных пакетов, используемых для расчета растворения молекул в различных физических средах.

В настоящее время используются два подхода к неявному моделированию процессов растворения. Первый подход — это так называемая Solvation Model of Density (SMD) — сольватационная модель с учетом электронной плотности [3]. Второй подход основан на модели «подобной проводнику поляризуемой континуальной среды» — Conductor-like Polarizable Continuum Model (CPCM) [4]. В статье проанализированы точность и затраты машинного времени при расчете свободных энергий растворения в модельных подходах SMD и двух модификаций подхода

CPCM для водных растворов органических молекул. В этих моделях для описания гидратации применены расчеты распределения плотности ядерно-электронных систем растворенных молекул с помощью двух известных квантово-химических методов: ограниченного Хартри – Фока (RHF) и метода гибридного функционала плотности (b3lyp).

Теоретические схемы моделей растворения SMD и CPCM

В схеме SMD энергия Гиббса растворения [3] представлена уравнением

$$\Delta G_s^0 = \Delta G_{ENP} + G_{CDS} + G_{conc}^0 \quad (1)$$

В правой части уравнения (1) первое слагаемое обозначает электронную (E) и ядерную (N) компоненты электростатической энергии, энергию поляризации (P) растворенной молекулы. Второе слагаемое в правой части (1) включает в себя вклады энергии кавитации (C), дисперсии (D) и искажения локальной структуры (S) растворителя. Последнее слагаемое в (1) учитывает изменение концентрации между стандартным состоянием газовой фазы и стандартным состоянием жидкой фазы.

Электростатический вклад в свободную энергию сольватации рассчитывается методом самосогласованного реакционного поля. Вычисление данного вклада возможно с помощью варьируемой электронной и ядерной плотности. Обычно для расчета используется алгоритм COSMO (Conducting Solvation Model) [5].

В схеме CPCM [4] имеются отличия от схемы SMD в методах вычисления кавитационного и дисперсионно-обменного вклада в энергию растворения. Выражение для кавитационной энергии было получено в [6] с использованием теории масштабируемых частиц для одноичной сферы и никак не связано с квантово-механическим описанием растворенной молекулы [7]. Вычисление функционала дисперсионно-обменного вклада в энергию сольватации [8] исходит из того, что ван-дер-ваальсовую энергию связи между молекулой и растворителем можно представить в виде суммы энергий взаимодействия между всеми парами атомов: один атом принадлежит растворенной молекуле, а другой — молекуле растворителя [9].

Результаты вычислений свободной энергии растворения и их анализ

В ходе исследования нами проведены расчеты энергий Гиббса растворения при помощи континуальных моделей SMD и CPCM. Для последней модели были рассмотрены два различных варианта учета обменно-дисперсионного вклада в свободную энергию Гиббса методами Амовилли – Меннукки [7] и Флориса – Томази [8]. Расчеты континуальных моделей растворения в воде были проведены в программном пакете GAMESS [10, 11] для шести органических

молекул: метанола, этанола, ацетамида, метантиола, метиламина, хлорметана.

При вычислении плотности зарядов и дисперсионных взаимодействий были использованы два разных квантово-химических подхода: метод функционала плотности (b3lyp) и ограниченный метод Хартри – Фока (RHF).

Все расчеты были проведены в базисном наборе 6-311++G(2d, p). Результаты вычислений энергии Гиббса растворения и данные по затратам машинного времени на PC стандартной конфигурации (Windows 8.1 64-bit, Intel(R) Pentium(R) CPU N3540@ 2.16GHz, RAM 8.00GB) представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Рассчитанные энергии Гиббса растворения (методы b3lyp/RHF)

Растворенные молекулы	ΔG , ккал/моль			
	SMD [3]	CPCM [7]	CPCM [8]	Эксперимент [12]
CH ₃ OH	-5,7/-6,2	-6,7/-5,9	-3,9/-4,1	-5,1
CH ₅ OH	-5,5/-5,8	-6,1/-4,6	-3,4/-3,7	-5,0
H ₃ CC(O)NH ₂	-12,9/-14,3	-7,1/-	-10,1/-11,1	-9,7
CH ₃ SH	-1,4/-1,5	-2,3/-0,1	-0,7/-1,0	-1,2
CH ₃ NH ₂	-4,6/-4,6	-4,3/-3,1	-2,6/-2,5	-4,6
CH ₃ Cl	-1,0/-1,0	-2,0/-2,0	-2,1/-2,3	-0,6

Таблица 2

Время расчета энергии Гиббса растворения (методы b3lyp/RHF)

Растворенные молекулы	Время, час:мин		
	SMD [3]	CPCM [7]	CPCM [8]
CH ₃ OH	0:04/0:04	0:02/0:08	0:04/0:14
CH ₅ OH	0:07/0:07	4:26/11:11	0:10/0:07
H ₃ CC(O)NH ₂	0:45/0:45	2:33/7:27	0:46/0:24
CH ₃ SH	0:05/0:05	2:06/3:11	0:05/0:04
CH ₃ NH ₂	0:07/0:07	2:05/2:52	0:11/0:26
CH ₃ Cl	0:03/0:02	3:52/5:34	0:01/0:01

Из полученных результатов можно сделать ряд выводов. Согласно таблице 1 наиболее точно совпадают с экспериментом результаты расчетов модели SMD методом функционала плотности b3lyp. Из таблицы 2 видно, что именно это сочетание компьютерных моделей является также оптимальным по временным затратам на вычисления для всех исследованных молекул. Обе модификации модели растворения типа CPCM с вычислением дисперсионно-обменных вкладов методами Амвилли – Меннукки [7] и Флориса – Томази [8] показали лишь удовлетворительные по точности результаты. Модели CPCM дали несколько более точные результаты при использовании метода ОХФ по сравнению с методом функционалом плотности b3lyp.

Заключение

Первые неявные модели растворения появились еще в первой половине XX в., но интерес к ним не угасает, наоборот, в связи с развитием ЭВМ число работ, посвященных только им либо им в том числе, увеличивается. Эти работы касаются как практических приложений данных моделей, так и развития их теории. Изыскания, в частности, ведутся по поиску оптимальных моделей в плане вычислительных затрат и точности результатов. Следствием проведения этих исследований является установление границ применимости различных континуальных моделей растворения, увеличение спроса на них ввиду роста надежности теоретических результатов. Данная статья дает вклад в эти исследования.

В этой работе были выполнены расчеты свободных энергий гидратации с помощью двух континуальных моделей сольватации. Для сравнения выбраны модели SMD и CPCM. Модель SMD является самой популярной на данный момент, модели CPCM менее известны из-за их меньшей универсальности. Расчет квантово-механической части был выполнен нами на основе двух различных теорий: ограниченного Хартри – Фока и функционала плотности b3lyp. Нами

была показана универсальность и высокая точность модели SMD. На взятой выборке молекул наиболее точными оказались результаты расчета свободной энергии Гиббса при использовании метода функционала плотности b3lyp. Обе модели реализации CPCM показали менее точные результаты, причем оказались наиболее точными результаты расчета свободной энергии Гиббса при использовании метода ОХФ.

Библиографический список

1. Spaeth Justin R., Kevrekidis Ioannis G. Panagiotopoulos Athanassios Z. A comparison of implicit and explicit-solvent simulations of self-assembly in block copolymer and solute systems // *Chem. Phys.* 2011. Vol. 134.
2. Mathew Kiran, Sundararaman Ravishankar, Letchworth-Weaver Kendra, Arias T.A., Hennig Richard G. Implicit solvation model for density-functional study of nanocrystal surfaces and reaction pathways // *Chem. Phys.* 2013. Vol. 140, №8.
3. Marenich A.V., Cramer Ch.J., Truhlar D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions // *Chem. Phys. B.* 2009. Vol. 113, № 18.
4. Cossi M., Rega N., Scalmani G., Barone V., Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model // *Chem. Phys.* 2003. Vol. 24, № 6.
5. Mennucci B., Tomasi J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics // *Chem. Phys.* 1998. Vol. 107, № 8.
6. Langlet J., Claverie P., Caillet J., Pullman A., Improvements of the continuum model. 1. Application to the calculation of the vaporization thermodynamic quantities of nonassociated liquids // *Chem. Phys.* Vol. 92, № 6.
7. Amovilli C., Mennucci B. Self-Consistent-Field Calculation of Pauli Repulsion and Dispersion Contributions to the Solvation Free Energy in the Polarizable Continuum Model // *Chem. Phys. B.* 1998. Vol. 101, № 6.
8. Floris F., Tomasi J. Evaluation of the Dispersion Contribution to the Solvation Energy. A Simple Computational Model in the Continuum Approximation // *J. Comput. Chem.* 1989. Vol. 10, № 5.
9. Pertsin A., Kitaigorodsky A.I. *The Atom-Atom Potential Method.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987.
10. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. General Atomic and Molecular Electronic Structure System // *J. Comput. Chem.* 1993. Vol. 14.
11. Gordon M.S., Schmidt M.W., Dykstra C.E., Frenking G., Kim K.S., Scuseria G.E. (editors). *Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years.* Elsevier ; Amsterdam, 2005.
12. Gonçalves P.F., Stassen H. Free energy of solvation from molecular dynamics simulations for low dielectric solvents / *Pure and Appl. Chem.* 2004. Vol. 76, № 1.