



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Εφαρμογή και Αξιολόγηση του Μοντέλου COSMO-RS στη μελέτη Ενζυμικών Αντιδράσεων σε μη Υδατικά Συστήματα.

Διπλωματική Εργασία: Στέλιος Βούλγαρης

Επιβλέπων: Επαμεινώνδας Βουτσάς, Επίκ. Καθηγητής

Φεβρουάριος 2014

Περιεχόμενα

1.	ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
2.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
3.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
4.	ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
4.1.	Φαινόμενο Διαλυτότητας... με μια ματιά.....	9
4.2.	Μοντέλα Τύπου CSMs και COSMO.....	11
4.3.	Ενεργειακές αλληλεπιδράσεις. Προέκταση στο RS.....	13
4.4.	Στατιστική Θερμοδυναμική	15
4.5.	Υπολογισμοί Διαλυτότητας με το COSMOtherm	16
4.6.	Ενζυμικές Αντιδράσεις	16
4.7.	Εναντιοεκλεκτικότητα (enantioselectivity).....	17
5.	ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	19
6.	1 ^ο ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Εφαρμογή και Αξιολόγηση του COSMO-RS στην Πρόρρηση της Ισορροπίας Ενζυμικών Αντιδράσεων και Συσχετισμός με την επιλογή Διαλύτη.	21
6.1.	Υπολογισμός της σταθεράς K από δεδομένα ισορροπίας.	21
6.2.	Εφαρμογή και Αξιολόγηση του μοντέλου σε αντιδράσεις της βιβλιογραφίας.	22
6.2.1.	Αποτελέσματα	22
6.2.2.	Συμπεράσματα	28
6.3.	Μοντελοποίηση Αντίδρασης Τυροσόλης	29
6.3.1.	Ανάλυση Διαμορφώσεων (Conformational Analysis)	29
6.3.1.1.	Τυροσόλη.....	29
6.3.1.2.	Λιποϊκό οξύ.....	30
6.3.1.3.	Εστέρας της Τυροσόλης (tyrosol-8-O-lipoate).....	32
6.3.2.	Περιγραφή Καθαρών Συστατικών (pure compounds) με το COSMO-RS.....	35
6.3.2.1.	Συστατικά Αντίδρασης Τυροσόλης.....	35
6.3.2.2.	Ιοντικά Υγρά.....	36
6.3.2.3.	Οργανικοί Διαλύτες.....	37
6.3.3.	Διαλυτότητα Τυροσόλης.....	38
6.3.4.	Επίδραση των Διαμορφώσεων στη Διαλυτότητα.	39
6.3.5.	Αντίδραση Τυροσόλης σε Οργανικούς Διαλύτες	41
6.3.5.1.	Αποτελέσματα.	41
6.3.5.2.	Συμπεράσματα	42
6.3.6.	Αντίδραση Τυροσόλης σε Ιοντικά Υγρά.....	43

6.3.6.1.	Αποτελέσματα	43
6.3.6.2.	Συμπεράσματα	44
7.	2 ^ο ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Εφαρμογή και Αξιολόγηση του COSMO-RS στη Μελέτη Επίδρασης του Διαλύτη στην Εναντιοεκλεκτικότητα των Ενζύμων.	45
7.1.	Υπολογισμοί Εναντιοεκλεκτικότητας.....	45
7.2.	Ανάλυση διαμορφώσεων (Conformational analysis).....	45
7.2.1.	2 phenyl propionic acid (2PPA).	45
7.2.2.	Sulcatol.	46
7.2.3.	2-methyl 3-butanol	47
7.2.4.	Sec-phenyl-alcohol.....	48
7.3.	Περιγραφή Καθαρών Συστατικών (pure compounds) με το COSMO-RS.	49
7.3.1.	2-phenyl propionic acid.	49
7.3.2.	Sulcatol.	50
7.3.3.	3-methyl-2 butanol.	50
7.3.4.	Sec-phenyl alcohol.	50
7.4.	Αποτελέσματα.	51
7.5.	Συμπεράσματα.	55
8.	ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	57
9.	ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ.....	59
10.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60
11.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	63
11.1.	Μερικά επιπλέον στοιχεία για τις αντιδράσεις τις βιβλιογραφίας.	63
11.2.	Διαγράμματα σ -Profiles και σ -Potentials	67
11.3.	Διαλυτότητες Διαμορφώσεων Τυροσόλης.....	72
11.4.	Επιπλέον Στοιχεία για την Αντίδραση Τυροσόλης.	77
11.5.	Εναντιοεκλεκτικότητα	79
11.6.	Ενεργειακά ελάχιστες διαμορφώσεις.	81
11.7.	Το πρόβλημα του ακετονιτριλίου	84

*Αφιερωμένη στον παππού μου ` το
στήριγμά μου σε κάθε μου βήμα,
Νίκο Ρέμπελο.*

1. ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Θερμοδυναμικής και Φαινομένων Μεταφοράς της Σχολής Χημικών Μηχανικών του Ε.Μ.Π. κατά το διάστημα Οκτώβριος 2012 – Ιανουάριος 2014.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επ. Καθηγητή κο Επ. Βουτσά για την ανάθεση του θέματος, την καθοδήγηση και την προθυμία του σε ζητήματα βοήθειας και συνεργασίας. Η διακριτική παρουσία και η σωστή πίεση είναι στοιχεία του χαρακτήρα του που συνέβαλαν καθοριστικά στην εκπόνηση της εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά το προσωπικό του εργαστηρίου διότι πάντα ήταν φιλικό και εγκάρδιο, παρόλο που το μεγαλύτερο μέρος της εργασίας δεν απαιτούσε τη φυσική παρουσία μου εκεί. Ιδιαίτερος θερμά θέλω να ευχαριστήσω την Έφη Αλεβίζου για την ώβεια υπομονή της στις αμέτρητες ερωτήσεις και στα προβλήματά μου. Χωρίς τις συμβουλές και τη καθοδήγησή της η διπλωματική αυτή εργασία δε θα είχε πραγματοποιηθεί και θα αποφοιτούσα σε ηλικία σύνταξης.

Επιπλέον οφείλω να ευχαριστήσω το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων και συγκεκριμένα τον κο Χάρη Σταμάτη και την Αθηνά Παπαδοπούλου για τη συνεισφορά τους στο κομμάτι της διάθεσης όλων των απαραίτητων πειραματικών δεδομένων για τους υπολογισμούς που πραγματοποιήθηκαν.

Ευχαριστώ τέλος τους απανταχού φίλους για τη συμπαράστασή τους και την παρουσία τους στη ζωή μου. Ιδιαίτερα εκείνους που πρέπει.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου... για όλα !

Αθήνα, Φεβρουάριος 2014

2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη μιας μεθοδολογίας πρόβλεψης των σταθερών ισορροπίας καθώς και της εναντιοεκλεκτικότητας ενζυμικά καταλυόμενων αντιδράσεων στην υγρή φάση. Στην κατεύθυνση του στόχου αυτού εφαρμόστηκε το νέο, κβαντομηχανικό μοντέλο COSMO-RS για την πρόβλεψη των συντελεστών ενεργότητας των εν λόγω συστημάτων. Πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί για αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα τόσο σε οργανικούς διαλύτες όσο και σε ιοντικά υγρά. Ελέγχεται επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, η αξιοπιστία του μοντέλου στην πρόβλεψη διαλυτοτήτων υποστρωμάτων μέσω σύγκρισης με πειραματικά δεδομένα.

Στο κομμάτι της πρόβλεψης σταθερών ισορροπίας αντιδράσεων, το COSMO-RS δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τα συστήματα εξανόλης-οξικού οξέος, δωδεκανόλης-δεκανοϊκού οξέος και εξανόλης-οξικού αιθυλεστέρα. Οι αντιδράσεις αυτές έχουν ήδη μελετηθεί στη βιβλιογραφία μέσω του μοντέλου UNIFAC οπότε είναι ευχερής η άμεση αξιολόγηση του COSMO-RS. Η επόμενη αντίδραση που μελετήθηκε είναι η εστεροποίηση μεταξύ τυροσόλης-λιποϊκού οξέος σε οργανικούς διαλύτες και ιοντικά υγρά, η οποία αποτελεί και το κύριο σώμα της εργασίας. Στην περίπτωση αυτή το COSMO-RS δεν προβλέπει με επιτυχία τους συντελεστές ενεργότητας του συστήματος με αποτέλεσμα να μην είναι ξεκάθαρη η δυνατότητα χρήσης του μοντέλου ως εργαλείο πρόβλεψης των σταθερών ισορροπίας της εν λόγω αντίδρασης.

Όσον αφορά στους υπολογισμούς διαλυτότητας της τυροσόλης σε οργανικούς διαλύτες και ιοντικά υγρά, το COSMO-RS προβλέπει με σχετική επιτυχία τις διαλυτότητες, σε σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα. Υπάρχουν μικρές αποκλίσεις αλλά το μοντέλο αποτυπώνει καλά τη γενική τάση.

Στη κομμάτι της εναντιοεκλεκτικότητας, μελετήθηκαν τέσσερις αντιδράσεις της βιβλιογραφίας με το COSMO-RS να χρησιμοποιείται και εδώ στον υπολογισμό των συντελεστών ενεργότητας. Για το μόριο 2-phenyl propionic acid το μοντέλο προβλέπει με επιτυχία τους συντελεστές ενεργότητας των αντιπόδων και την εξάρτησή τους από τον διαλύτη. Όσον αφορά στα μόρια sulcatol και 3-methyl-2 butanol, το COSMO-RS φαίνεται να αποκλίνει στις προβλέψεις που αφορούν υδρογονανθρακικούς διαλύτες. Με εξαίρεση αυτών των διαλυτών, οι υπολογισμοί καθίστανται περισσότερο αξιόπιστοι. Τέλος, για το μόριο *sec*-phenyl alcohol, το COSMO-RS δεν δίνει ξεκάθαρα άρα και αξιόπιστα αποτελέσματα καθώς δεν προβλέπει καμία τάση εξάρτησης της εναντιοεκλεκτικότητας από την επιλογή διαλύτη.

Περαιτέρω εφαρμογές και αξιολογήσεις του μοντέλου κρίνονται απαραίτητες.

Abstract

The purpose of the present thesis is the development of a methodology as for the prediction of the equilibrium constants and the enantioselectivity of enzymatically catalyzed reactions in the liquid phase. Towards that goal, the new, quantum-chemical COSMO-RS model was applied for the prediction of the activity coefficients of such systems. The model is applied not only for reactions in organic media but also in ionic liquids. Moreover, the reliability of the model is in certain cases checked, through comparisons with experimental data.

As far as the prediction of equilibrium constants is concerned, COSMO-RS model presents very satisfactory and cheering results for the systems hexanol-acetic acid, dodecanol-decanoic acid and hexanol-ethyl acetate. These reactions have already been studied by previous researchers via UNIFAC so a direct evaluation of COSMO-RS is possible. The next reaction studied is the esterification between tyrosol and lipoic acid, in organic solvents and ionic liquids. This has been the main body of the present study. In this case, COSMO-RS does not successfully predict the activity coefficients of the system. As a result, it is not clear whether the model can be a predictive tool for this reaction.

Furthermore, COSMO-RS calculations for the solubility of tyrosol in organic solvents and ionic liquids were performed, with the results appearing to be in very good agreement with the experimental data provided. Although, some small deviations are noticed, the model does indeed predict solubility values successfully.

As for the prediction of the enzyme enantioselectivity, COSMO-RS was applied in four cases, previously studied in the literature. However the results are not compensatory enough. Starting with 2-phenyl propionic acid, COSMO-RS successfully predicts the activity coefficients of the enantiomers and their dependence on the solvent. In the case of sulcatol and 3-methyl-2 butanol the model appears to deviate as far as the hydrocarbonic solvents are concerned. By excluding these solvents the results become more credible. Lastly, for the case of *sec*-phenyl alcohol COSMO-RS does not give clear and trustworthy results as it does not imply any correlation between enantioselectivity and the organic solvent at all.

Further applications and evaluations of COSMO-RS are suggested.

3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται και αξιολογείται το θερμοδυναμικό μοντέλο COSMO-RS. Πρόκειται για ένα κβαντομηχανικό μοντέλο υπολογισμού συντελεστών ενεργότητας το οποίο θα χρησιμοποιηθεί στη μελέτη ενζυμικών αντιδράσεων σε μη υδατικά μέσα. Η σύγχρονη πρακτική θέλει τη διεξαγωγή αντιδράσεων σύνθεσης σε μη συμβατικά μέσα να είναι εξαιρετικής σημασίας για την ποιότητα και ποσότητα των τελικών προϊόντων. Συνεπώς, η γνώση της εξάρτησης συγκεκριμένων ιδιοτήτων από την επιλογή διαλύτη και η χειραγώγηση των συστημάτων προς επιθυμητούς στόχους, είναι επιτακτικές. Στην κατεύθυνση αυτή, το COSMO-RS ελέγχεται για το κατά πόσον είναι σε θέση να αποτελέσει ένα σύγχρονο, πρακτικό, γρήγορο και αξιόπιστο εργαλείο πρόρρησης ιδιοτήτων ενζυμικά καταλυόμενων αντιδράσεων βιοτεχνολογικού ενδιαφέροντος.

Στο Θεωρητικό Μέρος επιχειρείται μία συνοπτική παρουσίαση της θεωρητικής βάσης του μοντέλου καθώς και των σχετικών πλεονεκτημάτων του σε σχέση με παρόμοια και μη, μοντέλα υπολογισμού θερμοδυναμικών ιδιοτήτων.

Στο 1^ο Μέρος των Υπολογισμών εφαρμόζεται το COSMO-RS στην πρόρρηση της ισορροπίας ενζυμικών αντιδράσεων και στη συσχέτιση αυτής με την επιλογή μη υδατικού μέσου. Αρχικά, εφαρμόζεται το μοντέλο σε τρεις ήδη μελετημένες αντιδράσεις εστεροποίησης της βιβλιογραφίας, και αξιολογείται μέσω σύγκρισης των υπολογισμών του με αντίστοιχους από το μοντέλο UNIFAC.

Στη συνέχεια ακολουθεί το κύριο αντικείμενο μελέτης της εργασίας, το οποίο αφορά στην αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης με το λιποϊκό οξύ. Για το σκοπό αυτό, σε πρώτη φάση μοντελοποιούνται τα συστατικά της αντίδρασης μέσω των λογισμικών HYPERCHEM και TURBOMOLE και εκτελείται Αναζήτηση και Ανάλυση Διαμορφώσεων (*Conformational Search and Analysis*) προκειμένου να διαπιστωθεί ποιες διαμορφώσεις είναι αυτές που συνιστούν το ενεργειακό προφίλ τους. Έπειτα, επιχειρείται μία πρώτη αξιολόγηση των δυνατοτήτων του μοντέλου μέσω προβλέψεων διαλυτότητας της τυροσόλης και σύγκρισης με πειραματικά δεδομένα. Μία ενότητα αφιερώνεται επιπλέον στην επίδραση της κάθε διαμόρφωσης στον καθορισμό της τελικής τιμής διαλυτότητας. Σε δεύτερη φάση, εκτελούνται υπολογισμοί για την πρόβλεψη της ισορροπίας της αντίδρασης εστεροποίησης της τυροσόλης και πώς αυτή επηρεάζεται από οργανικούς διαλύτες και ιοντικά υγρά.

Στο 2^ο Υπολογιστικό Μέρος της εργασίας εξετάζεται η εφαρμογή του COSMO-RS στην πρόβλεψη της εναντιοεκλεκτικότητας των ενζύμων σε ενζυμικά καταλυόμενες αντιδράσεις και στον συσχετισμό με την επιλογή οργανικού διαλύτη. Μελετώνται τέσσερις περιπτώσεις της βιβλιογραφίας και αποτιμάται η αξιοπιστία των υπολογισμών του μοντέλου.

4. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1. Φαινόμενο Διαλυτότητας... με μια ματιά

Η υπολογιστική περιγραφή των μορίων στο κενό ή στην αέρια φάση έφτασε σε ένα πολύ αξιοσημείο επίπεδο τις περασμένες δεκαετίες. Με βάση την ήδη κατεχόμενη τεχνογνωσία θεωρητικοί επιστήμονες και μηχανικοί ήταν και είναι σε θέση να κάνουν υπολογισμούς και προβλέψεις πληθώρας ιδιοτήτων σε απομονωμένα (*isolated*) συστήματα ή σε επιμέρους κομμάτια αυτών, με τη χρήση περισσότερο ή λιγότερο πολύπλοκων μεθόδων υπολογισμού Μοριακών Τροχιακών (*MO calculations*).

Δεδομένου ωστόσο του γεγονότος ότι οι περισσότερες τεχνικές εφαρμογές, χημικής μηχανικής και βιοτεχνολογίας, λαμβάνουν χώρα στην υγρή φάση, η κατάλληλη θεωρητική και υπολογιστική περιγραφή των μορίων σε ένα διάλυμα και ο ορθότερος τρόπος υπολογισμού και πρόβλεψης ιδιοτήτων συστημάτων διαλύτη-διαλυμένης ουσίας είναι μία σημαντική πρόκληση. Η κατάλληλη περιγραφή ενός διαλυμένου μορίου σε ένα διαλύτη, σε μοριακό επίπεδο αποτελεί δύσκολη διαδικασία, δεδομένων του μεγάλου αριθμού επαφών μεταξύ μορίων διαλύτη και διαλυμένης ουσίας. Συνεπώς είναι αναγκαία η έμμεση θεώρηση και περιγραφή όλων των μορίων που περιβάλλουν τη διαλυμένη ουσία.

Οι κβαντομηχανικοί υπολογισμοί ακόμα και με τη χρήση των πλέον σύγχρονων υπολογιστικών συστημάτων, μόνο προσεγγιστικά μπορούν να δώσουν απάντηση στο πρόβλημα της διάλυσης, με αναλυτικές προβλέψεις να αναφέρονται μόνο σε μικρά μόρια και το υπολογιστικό κόστος να αυξάνεται γεωμετρικά με το μέγεθος του συστήματος. Η εφαρμογή της θεωρίας DFT (*Density Functional Theory*) έδωσε ένα προβάδισμα στα κβαντομηχανικά μοντέλα αλλά και πάλι με πολλούς περιορισμούς όσον αφορά στα συστήματα συμπυκνωμένης φάσης (*condensed phase systems*).

Λόγω λοιπόν της μεγάλης τεχνολογικής σημασίας της γνώσης της θερμοδυναμικής συμπεριφοράς των υγρών συστημάτων και εξαιτίας της έλλειψης επαρκών μεθόδων, αναπτύχθηκαν πολλές φαινομενολογικές προσεγγίσεις για τον υπολογισμό φυσικοχημικών ιδιοτήτων. Οι προσεγγίσεις αυτές εκμεταλλεύονται τη μοριακή δομή του εξεταζόμενου συστήματος, με την έννοια του ότι λαμβάνουν υπόψη τις δομικές μονάδες (*groups*) από τις οποίες αυτό αποτελείται. Αυτές οι μέθοδοι στηρίζονται στο ότι η ελεύθερη ενέργεια ενός μορίου σε διάλυση είναι σε μεγάλο βαθμό αθροιστική, δηλαδή μπορεί να προσεγγιστεί από τις επιμέρους ενέργειες αυτών των δομικών μονάδων του μορίου. Οι τυπικοί εκπρόσωποι αυτών των προσεγγιστικών μεθόδων είναι οι μέθοδοι Lyderson και Benson, η CLOGP και φυσικά η UNIFAC. Αυτές οι μέθοδοι συνοπτικά αναφέρονται ως Μέθοδοι Συνεισφοράς Ομάδων (GCMs, *Group Contribution Methods*) λόγω του τρόπου προσέγγισης του φαινομένου της διάλυσης. Με τον επιτυχή καθορισμό των διαφόρων groups και έπειτα από προσαρμογή τους σε μεγάλα sets από πειραματικά δεδομένα, οι μέθοδοι GC μπορούν να περιγράψουν με ικανοποιητική ακρίβεια τα πιο διαδεδομένα συστήματα χημικής μηχανικής και χρησιμοποιούνται για την πρόρρηση ιδιοτήτων νέων συστατικών. Η CLOGP για παράδειγμα, με βάση τον τεράστιο αριθμό πειραματικών δεδομένων για τον συντελεστή κατανομής οκτανόλης-νερού στον οποίο στηρίζεται η εφαρμογή της, χρησιμοποιείται στο σχεδιασμό φαρμάκων και σε περιβαλλοντικές μελέτες υδροφοβικότητας νέων συστατικών. Η

UNIFAC, είναι ίσως το πιο διαδεδομένο μοντέλο GC, με ευρύτατη παραμετροποίηση και πολλές μορφές-τροποποιήσεις ανάλογα με το εξεταζόμενο σύστημα.

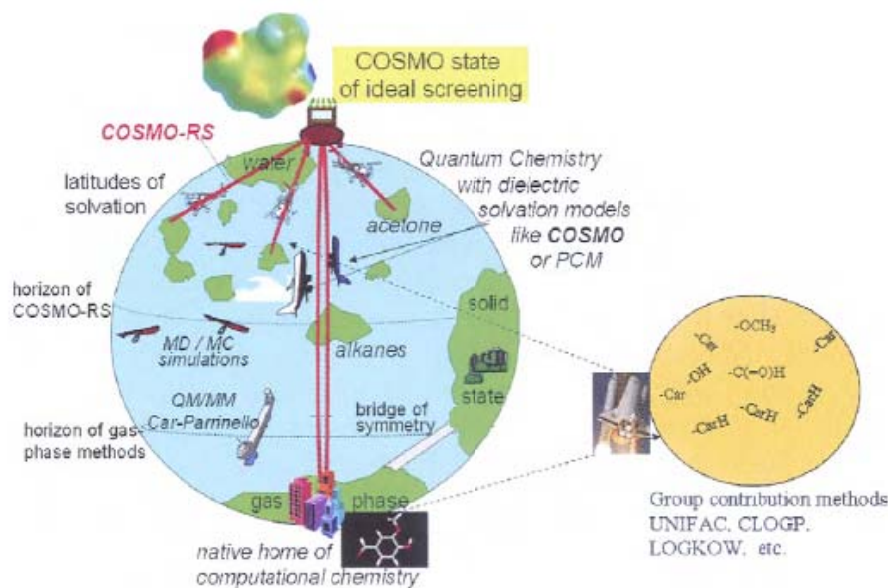
Παρόλα όμως τα αναμφίβολα πλεονεκτήματα των Μεθόδων Συνεισφοράς Ομάδων και ειδικά της UNIFAC στη μελέτη των συστημάτων εν διαλύσει και γενικά στα πλέον κοινά συστήματα χημικής μηχανικής, αυτά παρουσιάζουν εν γένει ορισμένα αζεπέραστα μειονεκτήματα:

- Το βασικότερο από αυτά είναι ότι από τη φύση τους οι GCMs βασίζονται σε πειραματικά δεδομένα για τη διάκριση των ομάδων και για τις μεταξύ τους ενεργειακές αλληλεπιδράσεις. Συνεπώς, η χρήση τους περιορίζεται σε συστήματα για τα οποία οι παράμετροι αυτές είναι γνωστές και καθορισμένες. Ειδικά αν οι ενεργειακές παράμετροι θεωρηθούν επιπλέον συναρτήσεις της θερμοκρασίας, το επίπεδο παραμετροποίησης γίνεται δυσθεώρητο.
- Αδυνατούν να περιγράψουν μη-αθροιστικές μοριακές αλληλεπιδράσεις όπως διαμοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τμημάτων μορίων (ενδομοριακά δυναμικά και δυνάμεις διασποράς) όπως και φαινόμενα επαγωγικής φύσης σε αρωματικά μόρια ή δεσμούς υδρογόνου. Αυτό φυσικά οφείλεται στο ότι οι GCMs θεωρούν ότι η ενέργεια ενός group είναι ανεξάρτητη από το χημικό του περιβάλλον. Παρόλο που έχουν γίνει προσπάθειες επιπλέον παραμετροποίησης για την αντιμετώπιση των παραπάνω αδυναμιών δεν μπορεί να θεωρηθεί δυνατή η συστηματική επίλυση του θέματος.
- Τέλος, δίνουν μόνο μία πρώτη προσέγγιση και όχι την πραγματική εικόνα των συστημάτων διαλύτη-διαλυμένης ουσίας, κάτι που σε πολλές περιπτώσεις είναι ουσιαστικό αλλά και επιθυμητό για την προσέγγιση (βιο-)τεχνολογικών προβλημάτων.

Αυτά τα προβλήματα των υπαρχουσών μεθόδων καθιστούν επιτακτική την ανάγκη μίας πιο θεμελιώδους προσέγγισης των φαινομένων διάλυσης σε μοριακό επίπεδο και η εκπληκτική πλέον υπολογιστική ισχύς επιτρέπει σε αυτόν τον στόχο να είναι τελείως ρεαλιστικός. Σε αυτή την εργασία παρουσιάζεται και αξιολογείται το μοντέλο COSMO και η προέκτασή του COSMO-RS (*Conductor-like Screening Model for Real Solvents*). Το μοντέλο αυτό δημιουργήθηκε από τον Andreas Klamt και δημοσιεύτηκε πρώτη φορά το 1995 ^[1]. Εν γένει ανήκει στην κατηγορία των CSMs ή *Continuum Solvation Models* αν και, όπως θα συζητηθεί παρακάτω, παρουσιάζει μία θεμελιώδη διαφορά. Το COSMO-RS εμφανίζεται σαν εναλλακτικό των GCMs με ικανότητα πρόβλεψης φυσικοχημικών ιδιοτήτων υγρών συστημάτων χωρίς τη χρήση εκτεταμένων πειραματικών δεδομένων. Παίρνει τις απαραίτητες πληροφορίες για τις διαμοριακές αλληλεπιδράσεις μέσω κβαντομηχανικών υπολογισμών από τις οποίες γρήγορα και αξιόπιστα είναι σε θέση να περιγράψει τη συμπεριφορά ενός υγρού συστήματος. Είναι ένα σχετικά νέο μοντέλο, που τώρα εκτιμάται η αποτελεσματικότητά του προκειμένου να διαπιστωθεί κατά πόσον είναι να θέση να ανταποκριθεί στις προσδοκίες του δημιουργού του.

Πριν κλείσει η ενότητα αυτή, παρατίθεται ένα εικονιστικό ανάλογο (Εικ. 1) από το βιβλίο του Andreas Klamt ^[2] με τις προσπάθειες που έχουν γίνει μέχρι τώρα για την περιγραφή του φαινομένου διάλυσης και το ρόλο του κάθε μοντέλου στην μέχρι τώρα πορεία. Εδώ τα φαινόμενα διαλυτοποίησης (*solvation phenomena*) παρουσιάζονται σαν την υδρόγειο σφαίρα. Στο Νότιο Πόλο βρίσκονται οι κβαντομηχανικές μέθοδοι MO για τον υπολογισμό ιδιοτήτων στο κενό ή στην αέρια φάση. Οι μέθοδοι αυτές τα καταφέρνουν πολύ καλά μόνο στα

μεμονωμένα συστήματα και γι αυτό το λόγο είναι απομακρυσμένες από βόρειο ημισφαίριο όπου βρίσκονται οι «ήπειροι» των συστημάτων με πρακτική σημασία. Οι προσπάθειες εφαρμογής προσεγγιστικών μεθόδων Μοριακής Μηχανικής (*Molecular Mechanics*, MM) γνωστές και ως Force Field, καθώς και οι μέθοδοι Μοριακής Δυναμικής (*Molecular Dynamics*, MD) όπως η μέθοδος Monte Carlo, MC, μόνο προσεγγιστικά μπορούν να δώσουν υπολογισμούς σε υγρά συστήματα. Αυτό οφείλεται κυρίως στις παραδοχές που απαιτούνται για την εφαρμογή τους καθώς και στο υψηλό υπολογιστικό κόστος. Οι μέθοδοι αυτές παριστάνονται με βάρκες, οι οποίες έκαναν κάποια σημαντικά βήματα στην κατεύθυνση της διαλυτοποίησης αλλά μέχρις ενός σημείου. Η εισαγωγή της DFT έδωσε μία ισχυρή ώθηση αλλά εν γένει έχει πρακτικότερη εφαρμογή στα solid-state systems. Επιπλέον, τα μοντέλα GC όπως η UNIFAC αποτέλεσαν μία αποτελεσματική λύση για την πορεία προς το Βόρειο Πόλο, η οποία παραλληλίζεται με έναν πύραυλο. Ναι μεν τα αποτελέσματα είναι ικανοποιητικά και πολύ γρήγορα αλλά η πορεία υπολογισμών μέσω διαμέρισης του μορίου σε groups είναι τέτοια που τα μόρια αδυνατούν να παρέχουν τις πλήρεις πληροφορίες που θα μπορούσαν. Τέλος, τα CSMs όπως το COSMO αναπαρίστανται με αεροπλάνα τα οποία ομαλά και με ασφάλεια μας μεταφέρουν στο επίπεδο της διάλυσης. Από τη στιγμή που είναι διαθέσιμοι οι COSMO υπολογισμοί στον ιδανικό περιβάλλον του υπεραγωγού (βλ. Ενότητα 4.2), είναι δυνατή η πτήση σε οποιοδήποτε πραγματικό, υγρό σύστημα με μικρό υπολογιστικό κόστος και με ασφαλή αποτελέσματα.



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών υπολογιστικών προσεγγίσεων για πρόβλεψη ιδιοτήτων συστημάτων στην υγρή φάση.

4.2. Μοντέλα Τύπου CSMs και COSMO

Τα μοντέλα Continuum Solvation προτείνουν ότι η ενεργειακή περιγραφή των συμπυκνωμένων συστημάτων μπορεί υπολογιστικά να επιτευχθεί με μία συνεχή αναπαράσταση στην οποία τα μόρια του διαλύτη θα θεωρούνται ως συνεχές μέσο (*continuum*) όπου εκεί θα προσμετρώνται οι αλληλεπιδράσεις της διαλυμένης ουσίας με το περιβάλλον αυτό. Η μεταβολή της ενέργειας ενός μορίου με το πέρασμα από την αέρια στην

υγρή φάση, εκφράζεται με την ελεύθερη ενέργεια διάλυσης κατά Gibbs, ΔG^{solv} . Η ενέργεια αυτή αναλύεται ως εξής:

$$\Delta G^{solv} = \Delta G^{cav} + \Delta G^{rep} + \Delta G^{disp} + \Delta G^{elec} \quad (1)$$

Οι παραπάνω τέσσερις όροι της εξ. 1 έχουν το ακόλουθο περιεχόμενο: ο όρος ΔG^{cav} είναι το κλάσμα της ελεύθερης ενέργειας που απαιτείται για το σχηματισμό μίας κοιλότητας (*cavity*) μέσα στο διάλυμα, στην οποία θα περιέχεται το διαλυμένο μόριο. Περιέχει επιπλέον έναν εντροπικό παράγοντα που προκύπτει από τα μόρια διαλύτη που περιβάλλουν την κοιλότητα. Οι όροι ΔG^{rep} και ΔG^{disp} παριστάνουν την ενέργεια από απώστικες (*repulsive*) και δυνάμεις διασποράς (*dispersive*) αντίστοιχα. Ο τελευταίος όρος ΔG^{elec} αναφέρεται στην ενέργεια από ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις (*electrostatics*). Από τα παραπάνω, μόνο ο όρος ΔG^{elec} είναι απαραίτητος στην μοντελοποίηση του φαινομένου διάλυσης. Οι υπόλοιποι όροι είναι λίγο-πολύ συναρτήσεις της επιφάνειας του μορίου και δεν αποτελούν υπολογιστικό εμπόδιο. Στην παραπάνω έκφραση μπορεί να προστεθεί και ο όρος ΔG^{HB} ο οποίος περιγράφει τη συνεισφορά στην ενέργεια διάλυσης από τη δημιουργία δεσμών υδρογόνου (*Hydrogen Bonding*).

Βασιζόμενοι στις αρχικές ιδέες των Born, Kirkwood και Onsager τα CSMs χρησιμοποιούνται ευρύτατα από το 1990 και έπειτα, για την περιγραφή του ζητούμενου ηλεκτροστατικού όρου ΔG^{elec} , με τη διηλεκτρική σταθερά, ϵ , να είναι χαρακτηριστικό μέγεθος για το συνεχές μέσο. Αρχικά κατασκευάζεται μία επιφάνεια (*cavity*) διαστάσεων vdW γύρω από το διαλυμένο μόριο. Αυτή η επιφάνεια είναι το σύνορο του μορίου με το συνεχές μέσο. Σημειώνεται πως η κατασκευή της εν λόγω επιφάνειας εγείρει πολλές συζητήσεις (η θεώρηση μίας επιφάνειας τύπου vdW θεωρείται ωστόσο ικανοποιητική λύση και υιοθετείται από το μοντέλο COSMO). Έπειτα από την κατασκευή της επιφάνειας, υπολογίζεται το ηλεκτροστατικό πεδίο του μορίου εν διαλύσει στο κενό με εφαρμογή κάποιας κβαντομηχανικής μεθόδου MO. Το πεδίο αυτό στη συνέχεια προβάλλεται στην περικλείουσα επιφάνεια, οδηγώντας σε μία απεικόνιση πυκνότητας φορτίου (*screening charge density*) για το μόριο. Η προκύπτουσα πυκνότητα φορτίου με τη σειρά της οδηγεί στη δημιουργία ενός «δρώντος» πεδίου, γνωστό ως reaction field. Το πεδίο αυτό, μέσα στα πλαίσια της DFT, διαμορφώνει ξανά τη γεωμετρία και την κατανομή φορτίου του μορίου. Οι αλλαγές στη γεωμετρία και την κατανομή φορτίου οδηγούν σε μια επαναληπτική διαδικασία η οποία επαναλαμβάνεται μέχρι την επίτευξη σύγκλισης. Στο τελικό σημείο αυτό, το ζητούμενο ηλεκτροστατικό πεδίο και οι επιφανειακές απεικονίσεις ηλεκτρονικής πυκνότητας θα συμπέσουν. Οι πυκνότητες φορτίου στην επιφάνεια υπολογίζονται μέσω της παρακάτω εξίσωσης 2 [3]:

$$4\pi\sigma(r) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 0.5} n(r)E(r) \quad (2)$$

Η επιφανειακή πυκνότητα $\sigma(r)$ εξαρτάται από τη διηλεκτρική σταθερά του μέσου. Με $n(r)$ δηλώνεται το διάνυσμα επιφάνειας και με $E(r)$ η ισχύς του ηλεκτρικού πεδίου.

Θεωρώντας ότι το συνεχές μέσο συμπεριφέρεται σαν τέλειος αγωγός (*conductor*) και θέτοντας κατά συνέπεια τη διηλεκτρική σταθερά $\epsilon = \infty$, το μοντέλο COSMO θεωρείται ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό, εναλλακτικό μοντέλο CS. Η βασική ιδέα του COSMO σε σχέση με τα υπόλοιπα CSMs είναι η χρήση της συνοριακής συνθήκης 3:

$$0 = \Phi_{tot} = \Phi^X + \Phi(q^*) \quad (3)$$

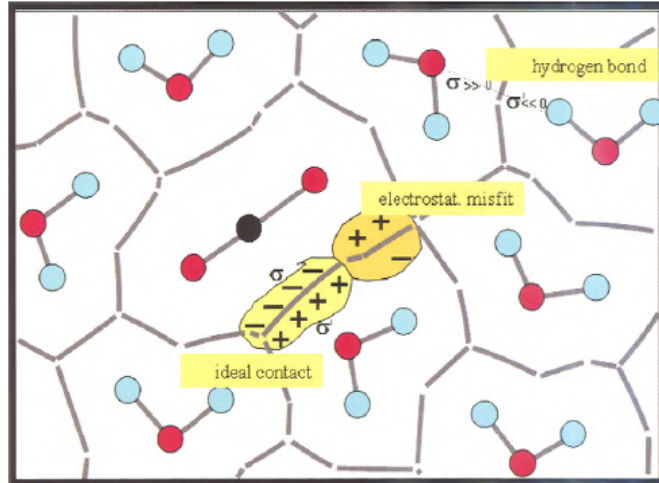
για τον υπολογισμό των απεικονίσεων φορτίου q^* που προβάλλονται στην επιφάνεια του διαλυμένου μορίου X , όταν βρίσκεται στο περιβάλλον του αγωγού. Η μαθηματική απλοποίηση του μοντέλου έχει επιτευχθεί με τη διακριτοποίηση της διαθέσιμης επιφάνειας του διαλύτη σε πεπερασμένο αριθμό διαμερισμάτων (*segments*) σταθερής ηλεκτρονικής πυκνότητας, σ . Οι τιμές φορτίου πολλαπλασιάζονται, όπως και παραπάνω με τον παράγοντα:

$$f(\epsilon) = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon + 0.5} \quad (4)$$

έτσι ώστε να προσεγγιστούν οι τιμές φορτίου q στο περιβάλλον πεπερασμένης διηλεκτρικής σταθεράς, ϵ . Στις παραπάνω εξισώσεις τα q^* και q δηλώνουν τα φορτία που εμφανίζονται στη διακριτοποιημένη επιφάνεια του μορίου. Το COSMO, με το πλεονέκτημα της απλότητας και σταθερότητας, προσεγγίζει σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό (με σφάλμα όχι μεγαλύτερο του 10%) τα αποτελέσματα της εξίσωσης 2 στο χαμηλότερο όριο των τιμών διηλεκτρικής σταθεράς διαλυτών ($\epsilon \approx 2$), ενώ ασυμπτωτικά συμπίπτει με τα αποτελέσματά της, με σφάλμα 0.5% όσον αφορά στο νερό ($\epsilon=80$). Σε αυτά τα επίπεδα είναι $f(\epsilon)=1$, δηλαδή τα μόρια βρίσκονται σε περιβάλλον ιδανικής απεικόνισης, μία προσέγγιση που όπως προαναφέρθηκε ευσταθεί σε πολύ μεγάλο βαθμό και απλοποιεί τους υπολογισμούς και κατά συνέπεια το υπολογιστικό κόστος. Το μοντέλο COSMO, στην εμπορική εφαρμογή του ως TURBOMOLE αποτελεί σαφώς ένα δυνατό εργαλείο για καλής ποιότητας CS-DFT υπολογισμούς φαινομένων διάλυσης (γενικά *condensed phase phenomena*) με υπολογιστικό κόστος άμεσα συγκρίσιμο με υπολογισμούς αέριας φάσης.

4.3. Ενεργειακές αλληλεπιδράσεις. Προέκταση στο RS.

Ένα υγρό, μετά τον υπολογισμό COSMO, θεωρείται ως ένα σύνολο ιδανικώς απεικονισμένων μορίων σε πολύ κοντινές αποστάσεις μεταξύ τους, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2. Τα μόρια αυτά φέρουν επιφανειακή κατανομή πυκνότητας όπως αυτή προκύπτει από την προσέγγιση υπεραγωγού από τον υπολογισμό COSMO. Κάθε επιφάνεια μορίου έχει μία άμεσα γειτονική επιφάνεια σε επαφή με την πρώτη^[4]. Σημειώνεται, πως τα μόρια έχουν διακριτοποιηθεί σε διαμερίσματα (*segments*) που το καθένα φέρει τη χαρακτηριστική ηλεκτρονική κατανομή. Στην πραγματικότητα όμως, δεν υπάρχει συνεχές μέσο ανάμεσα στις δύο επιφάνειες, όπως υπήρχε στην κατάσταση αναφοράς.



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση ενός συνόλου μορίων με COSMO επιφάνειες μετά την αφαίρεση του bulk conductor. Οι γκριζες γραμμές αναπαριστούν το υπολειπόμενο film του conductor που διαχωρίζει τις επιφάνειες.

Συνεπώς, η ενεργειακή διαφορά ανάμεσα στην πραγματική κατάσταση και στην κατάσταση αναφοράς πρέπει να εκφραστεί με όρους τοπικής ηλεκτροστατικής ενέργειας αλληλεπίδρασης, που προκύπτει από την επαφή των δύο μορίων. Θεωρώντας επαφή σε μία μοριακή επιφάνεια a_{eff} και ότι τα δύο μόρια σε επαφή είχαν πυκνότητες φορτίων σ και σ' αντίστοιχα στο περιβάλλον του υπεραγωγού, είναι ευχερής ο υπολογισμός της ενέργειας αλληλεπίδρασης. Αν το άθροισμα $\sigma + \sigma'$ ισούται με μηδέν τότε έχουμε μια ηλεκτροστατικά ιδανική επαφή. Ο εικονικός αγωγός πλέον δε συνεισφέρει στην απεικόνιση των μορίων διότι αυτά απεικονίζονται ιδανικά μεταξύ τους. Συνεπώς το μέσο μπορεί να απομακρυνθεί από τη συγκεκριμένη περιοχή χωρίς ενεργειακό αντίκτυπο. Επομένως συμπεραίνουμε πως αν ο διαλύτης μπορεί να προσφέρει την αντίθετη επιφανειακή απεικόνιση ηλεκτρονικής πυκνότητας σε όλες τις εκτιθέμενες επιφάνειες της διαλυμένης ουσίας, τότε ο διαλύτης μπορεί να απεικονίσει τη διαλυμένη ουσία το ίδιο καλά όπως ο αγωγός. Στην πραγματικότητα όμως κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί πλήρως σε ένα διάλυμα. Υπάρχουν παράγοντες που εμποδίζουν την ιδανική απεικόνιση (*ideal screening*) μεταξύ των μορίων, συνεπώς προκύπτει ηλεκτροστατικό πλεόνασμα (*misfit*). Το πλεόνασμα αυτό υπολογίζεται ως:

$$E_{misfit}(\sigma, \sigma') = a_{eff} e_{misfit}(\sigma, \sigma') = \frac{a_{eff} a'}{2} (\sigma + \sigma')^2 \quad (5)$$

όπου $e_{misfit}(\sigma, \sigma')$ είναι η πλεονάζουσα πυκνότητα ενέργειας και a' μία σταθερά. Το σημαντικό συμπέρασμα είναι η νέα θεώρηση των υγρών και των διαλυμάτων. Αντί να θεωρούνται ως σύνολα μορίων τα οποία αλληλεπιδρούν μέσω ηλεκτρικών πεδίων, μπορούν να θεωρηθούν ως σύνολα ιδανικώς απεικονισθέντων μορίων που αλληλεπιδρούν μέσω επιφανειών vdW ως ζεύγη αλληλεπιδράσεων γειτονικών επιφανειών πυκνότητας φορτίου.

Μία ακόμη παράμετρος ενεργειακής αλληλεπίδρασης τύπου *electrostatics* είναι ο δεσμοί υδρογόνου (HB). Εδώ, οι HB ερμηνεύονται ως ενεργειακή αλληλεπίδραση μεταξύ μορίων με επιφάνειες αντίθετης κατανομής ηλεκτρονικής πυκνότητας. Ο ενεργειακός όρος που περιγράφει τους HB είναι:

$$E_{hb} = a_{eff} e_{hb} = a_{eff} c_{hb} \min\{0, \min(0, \sigma_{don} + \sigma_{hb}), \max(0, \sigma_{acc} - \sigma_{hb})\} \quad (6)$$

με σ_{hb} και c_{hb} να είναι ρυθμίσιμες παράμετροι και σ_{don} , σ_{acc} να αναφέρονται στις επιφάνειες διαφορετικής πολικότητας.

Τέλος οι αλληλεπιδράσεις vdW εκφράζονται από τον όρο:

$$E_{vdW} = a_{eff}e_{vdW} = a_{eff}(\tau_{vdW} + \tau'_{vdW}) \quad (7)$$

όπου και πάλι οι παράμετροι τ_{vdW} και τ'_{vdW} είναι ρυθμίσιμες παράμετροι που πρέπει να συσχετιστούν με πειραματικά δεδομένα.

Συνοψίζοντας, είναι σαφές πως στην (γενικότερη) περίπτωση που δεν έχουμε ιδανική απεικόνιση οι ενεργειακές παράμετροι που χρειάζονται να είναι γνωστές προκειμένου να υπολογιστούν τα ενεργειακά πλεονάσματα είναι ελάχιστες (βλ. εξ. 5, 6, 7). Συγκρίνοντας τον αριθμό αυτόν με τα τεράστια sets δεδομένων που απαιτεί η UNIFAC για την περιγραφή των μορίων, η υπεροχή του COSMO-RS είναι ξεκάθαρη.

4.4. Στατιστική Θερμοδυναμική

Έχοντας τη γενική ιδέα σχετικά με το πώς το COSMO-RS διαχειρίζεται τις ενεργειακές αλληλεπιδράσεις, το επόμενο βήμα είναι η στατιστική θερμοδυναμική η οποία απαιτείται προκειμένου το μοντέλο να είναι επαρκές στην περιγραφή των μορίων σε ένα διάλυμα. Η ακριβής λύση ενός θερμοδυναμικού προβλήματος θα απαιτούσε δειγματοληψία μεταξύ όλων των διαφορετικών διαμορφώσεων των μορίων στο διάλυμα και στάθμισή τους σύμφωνα με την κατανομή Boltzmann. Αυτό φυσικά είναι αδύνατο οπότε η τακτική που χρησιμοποιείται είναι η εξής: θεωρείται πως η πυκνότητα φορτίου σ είναι χαρακτηριστική για τις ενεργειακές αλληλεπιδράσεις, ισχυρισμός που αποδείχτηκε παραπάνω. Συνεπώς, το σύνολο επιφανειών που απαρτίζουν ένα υγρό σύστημα S περιγράφεται από τη συνάρτηση κατανομής $p_s(\sigma)$, η οποία δίνει πληροφορίες σχετικά με το πλήθος των επιφανειών στο σύνολο, που έχουν τιμή πυκνότητας φορτίου ανάμεσα σε σ και $\sigma+d\sigma$. Η κατανομή αυτή ονομάζεται σ -profile και είναι από τα πιο κύρια χαρακτηριστικά ενός συστήματος. Στη γενική περίπτωση είναι :

$$p_s(\sigma) = \sum x^i p^{X_i}(\sigma) \quad (8)$$

Βασίζόμενοι στα σ -profile του διαλύτη, το χημικό δυναμικό (σ -potential) $\mu_s(\sigma)$, το οποίο ερμηνεύεται ως η τάση του συστήματος S να αλληλεπιδράσει με μία επιφάνεια πολικότητας σ , δίνεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$\mu_s(\sigma) = -RT \ln \left\{ \int p_s(\sigma') \exp \left(\frac{\mu_s(\sigma') - a_{eff}e(\sigma, \sigma')}{RT} \right) d\sigma' \right\} \quad (9)$$

Για οποιοδήποτε συστατικό X το χημικό δυναμικό του σε ένα διαλύτη S , υπολογίζεται με ολοκλήρωση του σ -potential του διαλύτη σταθμισμένο από το σ -profile της διαλυμένης ουσίας:

$$\mu_s^{X_i} = \mu_c^{X_i} + \int p^{X_i}(\sigma) \mu_s(\sigma) d\sigma \quad (10)$$

όπου η παράμετρος μ_c είναι μία επιπλέον παράμετρος εξαρτώμενη από τις διαφορές όγκου και σχήματος μεταξύ των μορίων του συστήματος.

Ο συντελεστής ενεργότητας του συστατικού X_i στον διαλύτη S, γ_s υπολογίζεται ως εξής:

$$\gamma_s = \exp\left(\frac{\mu_s - \mu_{X_i}}{RT}\right) \quad (11)$$

όπου μ_{X_i} είναι το χημικό δυναμικό του καθαρού συστατικού.

4.5. Υπολογισμοί Διαλυτότητας με το COSMOtherm

Από τη στιγμή που είναι διαθέσιμο το χημικό δυναμικό και κατά συνέπεια ο συντελεστής ενεργότητας του συστατικού, οι διαθέσιμες θερμοδυναμικές πληροφορίες είναι στην ευχέρεια του χρήστη. Η προέκταση του COSMO στο RS τελειώνει με τον υπολογισμό του γ , μέσω της Εξ. 11. Στη συνέχεια, οποιοδήποτε λογισμικό υπολογισμού θερμοδυναμικών ιδιοτήτων είναι ικανό να παράγει τους επιθυμητούς θερμοδυναμικούς υπολογισμούς. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα εργασία είναι το COSMOtherm, το εμπορικό πακέτο του COSMO-RS (βλ. Ενότητα 5).

Για την εφαρμογή του λογισμικού στην πρόβλεψη διαλυτότητας στερεών συστατικών, το στερεό αντιμετωπίζεται ως υπόψυκτο υγρό και η πραγματική διαλυτότητα σχετίζεται με την υγρή φάση μέσω της ενέργειας κρυστάλλωσης (ελεύθερη ενέργεια τήξης) κατά Gibbs, ΔG_{fus} :

$$\ln x_s = \frac{\Delta G_{fus}}{RT} - \ln \gamma_s \quad (12)$$

με x_s να είναι η διαλυτότητα του στερεού X, σε όρους γραμμομοριακού κλάσματος.

Η ενέργεια κρυστάλλωσης κατά Gibbs σχετίζεται άμεσα με την ενθαλπία και τη θερμοκρασία τήξης του στερεού. Η σχέση είναι:

$$\frac{\Delta G_{fus}}{T} = \frac{\Delta H_{fus}}{T_m} \left(1 - \frac{T}{T_m}\right) \quad (13)$$

Η παραπάνω σχέση είναι πολύ σημαντική διότι είναι αυτή που θα χρησιμοποιηθεί παρακάτω στους υπολογισμούς διαλυτότητας.

4.6. Ενζυμικές Αντιδράσεις

Υπάρχει τεράστιο ενδιαφέρον στη χρήση ενζύμων ως βιομηχανικούς καταλύτες σε αντιδράσεις σύνθεσης σε οργανικούς διαλύτες (με σύγχρονη κατεύθυνση προς και τα ιοντικά υγρά), εξαιτίας των πλεονεκτημάτων που οι διαλύτες αυτοί εμφανίζουν σε σχέση με τα υδατικά μέσα από βιοτεχνολογικής σκοπιάς. Ωστόσο, η ευρεία εφαρμογή της βιοκατάλυσης σε αυτά τα μέσα έχει παρεμποδιστεί από την επικρατούσα άποψη πως τα ένζυμα λειτουργούν καλύτερα σε πλούσια υδατικά συστήματα. Πλέον όμως, οι έρευνες έχουν αποδείξει την αξία χρήσης οργανικών διαλυτών σε αντιδράσεις σύνθεσης. Υπάρχει πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών οι οποίες συνηγορούν στα πλεονεκτήματα των οργανικών διαλυτών στη βιοκατάλυση, με τη σταθερότητα ^[5] και την εκλεκτικότητα ^[6] των ενζύμων να είναι μέσα σε αυτά. Μια πολύ ενδιαφέρουσα και διαφωτιστική ανάλυση δίνεται από τους Khmel'nitsky et al. ^[7]. Η βιοκατάλυση σε οργανικούς διαλύτες:

- Επιλύει αποτελεσματικά το πρόβλημα της διάλυσης υδρόφοβων συστατικών, πρόβλημα το οποίο είναι πολύ συχνό σε αντιδράσεις σε υδατικά μέσα.
- Προλαμβάνει τον κίνδυνο βακτηριακής μόλυνσης του εξοπλισμού, πρόβλημα εξίσου συχνό στις αντιδράσεις σε υδατικά μέσα.
- Τέλος, καθιστά ευχερή τη μετατόπιση της ισορροπίας στην κατεύθυνση της παραγωγής επιθυμητών προϊόντων. Αυτό αφορά κυρίως αντιδράσεις στις οποίες το νερό είναι προϊόν, όπως συνθέσεις εστέρων, πεπτιδίων και αμιδίων.

Η τελευταία παρατήρηση είναι εκείνη η οποία εξετάζεται στην παρούσα εργασία. Η μετατροπή στην ισορροπία με τη δυνατότητα μεταβολής της μέσω κατάλληλης επιλογής οργανικού διαλύτη είναι το αντικείμενο μελέτης. Η μετατροπή στην ισορροπία δεν επηρεάζεται από τη φύση του ενζύμου αλλά εξαρτάται μόνο από την αλληλεπίδραση αντιδρώντων, προϊόντων και διαλύτη. Για την επιλογή όμως του καλύτερου οργανικού μέσου για την επίτευξη μέγιστης μετατροπής, απαιτούνται δύσκολες και χρονοβόρες πειραματικές μετρήσεις οπότε είναι αναγκαία η ύπαρξη γρήγορων και αξιόπιστων *a priori* μεθόδων επιλογής διαλυτών.

Έχουν γίνει προσπάθειες στο (πρόσφατο ακόμα) παρελθόν συσχέτισης των μετατροπών ισορροπίας ενζυμικών αντιδράσεων. Ο Halling ^[8] μελέτησε την επίδραση του διαλύτη στη μετατροπή ισορροπίας ενζυμικά καταλυόμενης αντίδρασης χρησιμοποιώντας δεδομένα ισορροπίας φάσεων υγρού-υγρού (LLE). Οι Eggers, Blanch και Prausnitz ^[9] μελέτησαν τη μετατροπή ισορροπίας σε διάφορα διφασικά συστήματα, σε σχέση με τους συντελεστές κατανομής καθώς και τις ενεργότητες. Οι Janssen et al. ^[10] μελέτησαν την εστεροποίηση της γλυκερόλης με διάφορα λιπαρά οξέα και έδειξαν τη συσχέτιση διαλύτη και μήκους λιπαρής αλυσίδας. Οι Valivety et al. ^[11] ερευνήσαν τη συσχέτιση των μετατροπών ισορροπίας με ιδιότητες όπως ο συντελεστής κατανομής του διαλύτη στο διφασικό μείγμα οκτανόλης-νερού και τη διαλυτότητα του διαλύτη.

Από όλες τις προαναφερθείσες εργασίες και από πληθώρα ακόμα άλλων δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ξεκάθαρων συμπερασμάτων για μία καλή εμπειρική συσχέτιση. Η διαλυτότητα του οργανικού διαλύτη στο νερό εκφρασμένη σε όρους υδροφιλικότητας, /-φοβικότητας είναι η ισχύουσα μέθοδος επιλογής διαλύτη για optimum μετατροπές. Ωστόσο και αυτή η μέθοδος αποτυγχάνει λόγω της έλλειψης επαρκούς βάσης πειραματικών δεδομένων για διαλυτότητες οργανικών ουσιών. Στην παρούσα εργασία αναπτύσσεται μία μέθοδος συσχέτισης των μετατροπών ισορροπίας, με καθαρά θεωρητική βάση, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επιλογή κατάλληλων διαλυτών για ενζυμικά καταλυόμενες αντιδράσεις εστεροποίησης με στόχο τη μέγιστη μετατροπή ισορροπίας.

4.7. **Εναντιοεκλεκτικότητα (enantioselectivity)**

Η χρήση ενζύμων ως καταλύτες σε αντιδράσεις σύνθεσης είναι πλέον μία καλά θεμελιωμένη και αποδεκτή μέθοδος. Πολλά ένζυμα όπως οι λιπάσες, παρουσιάζουν καλή σταθερότητα και ενεργότητα σε οργανικούς διαλύτες και αποτελούν μία αξιόπιστη εναλλακτική στην κλασσική εργαστηριακή προσέγγιση. Η εναντιοεκλεκτικότητα είναι μία πολύ χρήσιμη ιδιότητα της ενζυμικής δράσης, η οποία προβλέπει τη δημιουργία καθαρών εναντιομερών προϊόντων. Η ανάγκη για τέτοιου είδους προϊόντα αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια,

ειδικά στον τομέα της φαρμακευτικής βιομηχανίας, καθώς η νομοθεσία απαιτεί πλέον την ανάλυση της επίδρασης του κάθε εναντιομερούς στις τελικές ιδιότητες ενός προϊόντος.

Έχει αποδειχτεί πολλές φορές ότι η επιλογή διαλύτη επηρεάζει την εναντιοεκλεκτικότητα ενός ενζύμου. Είναι γεγονός πως έχει παρατηρηθεί αναστροφή της εκλεκτικότητας ή ακόμα και ξεκάθαρη προτίμηση (*enantioselectivity*) με την επιλογή συγκεκριμένων διαλυτών. Ο Klíbanov και οι συνεργάτες του, πρώτοι προσπάθησαν να αξιολογήσουν και να θεμελιώσουν το λεγόμενο ‘medium engineering’ γύρω από τη εκλεκτικότητα των ενζύμων ^[12]. Αρκετά χαρακτηριστικά του διαλύτη έχουν κατά καιρούς εξεταστεί για το κατά πόσον επηρεάζουν την εκλεκτικότητα στις ενζυμικές αντιδράσεις και έχουν προταθεί επίσης ανάλογες συσχετίσεις. Οι προσεγγίσεις αυτές αφορούν στη συσχέτιση του διαλύτη με το enantiomeric ratio, E. Η τιμή E προκύπτει από κινητικές μελέτες για την εκάστοτε αντίδραση και συνδέει ενεργειακά το διαλύτη και το ένζυμο. Η περισσότερο μελετημένη και διαδεδομένη συσχέτιση είναι εκείνη ανάμεσα στο E και την υδροφοβικότητα του διαλύτη, εκφρασμένη μέσω του συντελεστή κατανομής οκτανόλης-νερού, logP. Αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει μείωση του E με αύξηση του logP ^{[13], [14]}, δεν υπάρχει σε καμία περίπτωση λειτουργική γενίκευση. Και αυτό διότι υπάρχουν επίσης αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές που προβλέπουν διαφορετικού τύπου συσχέτιση πχ. αύξηση του E με αύξηση του logP ^[15] ή ακόμα και καμία συσχέτιση μεταξύ τους ^[16]. Σε συνέχεια αυτού, υπάρχουν επίσης μελέτες που δείχνουν συσχετίσεις με τη διπολική ροπή και τη διηλεκτρική σταθερά του διαλύτη ^[17]. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές για συσχέτιση του E με τον όγκο vdW του διαλύτη ^[18].

Οι πιο πρόσφατες προσεγγίσεις αφορούν στη θερμοδυναμική συμπεριφορά του συστήματος στον εκάστοτε διαλύτη. Μέσω μοριακών προσομοιώσεων εκτιμάται το κλάσμα του υποστρώματος που συνδέεται με το ένζυμο και υπολογίζεται ο συντελεστής ενεργότητάς του. Ο υπολογισμός αυτός γίνεται με κάποιο θερμοδυναμικό μοντέλο, με κύριο εκπρόσωπο τη UNIFAC. Στη συνέχεια, εκτιμάται αν ισχύει ο συσχετισμός που προβλέπεται μέσω κινητικών μελετών και αποτυπώνεται στην εξίσωση 14:

$$\log E = \log \frac{\gamma_S}{\gamma_R} + \text{const.} \quad (14)$$

Η θεωρητική βάση της εξίσωσης αυτής στηρίζεται σε ανάλυση της κινητικής της ενζυμικής αντίδρασης και περαιτέρω συζήτηση επ’ αυτής κρίνεται άσκοπη στα πλαίσια της εργασίας. Υπάρχουν πολλές βιβλιογραφικές αναφορές στις οποίες μπορεί να απευθυνθεί ο αναγνώστης ^{[19], [20]}. Σημειώνεται τέλος, πως η εφαρμογή της UNIFAC αναφέρεται μόνο στο διαλυμένο κλάσμα του υποστρώματος στο ένζυμο και όχι σε ολόκληρο το μόριο. Στο δεύτερο μέρος της εργασίας αξιολογείται το μοντέλο COSMO-RS στην αποτύπωση της παραπάνω θεωρητικής σχέσης σε τέσσερις ενζυμικές αντιδράσεις της βιβλιογραφίας.

5. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Η Υπολογιστική Διαδικασία μπορεί να ακολουθήσει δύο δρόμους. Ο ένας αφορά στην απευθείας χρήση του λογισμικού υπολογισμού θερμοδυναμικών ιδιοτήτων COSMOtherm και αναφέρεται σε μόρια τα οποία είναι ήδη ενεργειακά αριστοποιημένα. Ο δεύτερος δρόμος αφορά στη διαδικασία μοντελοποίησης μορίων, τα οποία δεν βρίσκονται στη βάση δεδομένων του λογισμικού.

Για την πρώτη περίπτωση χρησιμοποιείται απευθείας το λογισμικό COSMOtherm. Το συγκεκριμένο λογισμικό περιέχει ευρεία βάση δεδομένων με πληθώρα αριστοποιημένων μορίων, για τα οποία δηλαδή είναι διαθέσιμα τα σ-profiles και τα χημικά δυναμικά.

Για τη δεύτερη περίπτωση, προκειμένου να πραγματοποιηθούν υπολογισμοί με το COSMOtherm απαιτείται πρωτίστως η μοντελοποίηση των μορίων που εμπλέκονται στην αντίδραση. Αυτό είναι απαραίτητο για δύο λόγους. Πρώτον, η βάση δεδομένων του COSMOtherm δεν περιέχει όπως είπαμε όλα τα συστατικά που μπορεί να εμπλέκονται σε μία αντίδραση. Δεύτερον, η μοντελοποίηση είναι απαραίτητη προκειμένου να αναζητηθούν οι διαμορφώσεις των μορίων οι οποίες, σταθμισμένες κατά Boltzmann, συγκροτούν την ενιαία φυσικοχημική συμπεριφορά του εκάστοτε μορίου.

Τα λογισμικά που χρησιμοποιήθηκαν για τη μοντελοποίηση είναι (με σειρά χρήσης) τα HYPERCHEM και TURBOMOLE.

Το λογισμικό HYPERCHEM εκτελεί την Αναζήτηση Διαμορφώσεων (*Conformational Search, CA*). Αρχικά, σχεδιάζεται μία δομή, όσο πιο κοντά στην πραγματικότητα θεωρεί ο χρήστης. Ορίζονται στη συνέχεια οι διέδρες γωνίες του αρχικού μορίου, δηλαδή οι βαθμοί ελευθερίας μέσω των οποίων διαφοροποιούνται οι προκύπτουσες διαμορφώσεις. Το λογισμικό αναλαμβάνει την εύρεση των πιθανών διαμορφώσεων της ένωσης εκτελώντας παράλληλα ενεργειακή αριστοποίηση με βάση τους περιορισμούς που τίθενται από το χρήστη.

Με το πέρας της αναζήτησης διαμορφώσεων ο χρήστης είναι σε θέση να κάνει μια πρωτογενή διαλογή ανάμεσα στο πλήθος των πιθανών conformers με βάση δύο βασικούς, γενικούς κανόνες:

- Ομαδοποιούνται οι διαμορφώσεις σε groups ανάλογα με την τιμή ενέργειας που τους έχει αποδοθεί μετά την αριστοποίηση.
- Σε κάθε group ελέγχονται οι διέδρες γωνίες για πιθανές ομοιότητες. Πολλές διαμορφώσεις προκύπτουν ταυτόσημες, παραπλήσιες ή είδωλα άλλων οπότε εξαιρούνται αμέσως.

Αυτοί οι κανόνες αποτελούν απλά κατευθύνσεις και πολλές φορές η εφαρμογή τους προσαρμόζεται στα δεδομένα του προβλήματος. Μετά το τέλος της πρωτογενούς διαλογής πιθανών διαμορφώσεων, σειρά έχει το λογισμικό TURBOMOLE.

Το TURBOMOLE είναι το λογισμικό εκείνο που εκτελεί τους υπολογισμούς COSMO, δηλαδή τους κβαντομηχανικούς υπολογισμούς εκείνους που αποδίδουν στο μόριο την ενέργεια και κυρίως την επιφανειακή κατανομή ηλεκτρονικής πυκνότητας που απαιτείται για την προσομοίωσή του στην υγρή φάση. Το λογισμικό παίρνει ως είσοδο (*input*) τα αρχεία

(ML2 files) από το HYPERCHEM και εκτελεί τους τελικούς υπολογισμούς για την εκάστοτε πιθανή διαμόρφωση.

Με το τέλος των υπολογισμών TURBOMOLE ο χρήστης έχει στη διάθεση του τις ενεργειακά και γεωμετρικά optimum δομές. Σε αυτές πραγματοποιείται το δεύτερο επίπεδο διαλογής, το οποίο προφανώς είναι πιο περίπλοκο:

- Αρχικά, ελέγχονται οι δομές για τυχόν ταύτιση μετά και την αριστοποίηση μέσω του TURBOMOLE. Υπάρχει περίπτωση κάποιες δομές να έχουν μερική ή και ολική ταύτιση οπότε εξαιρούνται από την αναζήτηση.
- Έπειτα διαμορφώνονται τα ενεργειακά groups με βάση τη σχετική ενέργεια ως προς τη δομή ελαχίστης ενέργειας. Έτσι προκύπτουν τα ενεργειακά επίπεδα των διαμορφώσεων.
- Για την τελική επιλογή των διαμορφώσεων εξετάζονται προσεκτικά οι δομές ώστε να παρατηρηθούν δομικά χαρακτηριστικά που τις διαφοροποιούν και που τελικά ευθύνονται για τη συγκεκριμένη τιμή ενέργειας της διαμόρφωσης.

Οδηγός σε αυτό το στάδιο είναι τυχόν αναφορές ή προηγούμενες μελέτες Conformational Analysis για την εξεταζόμενη ένωση, που μπορεί να δώσουν κατευθύνσεις, πληροφορίες και επιβεβαίωση για την πορεία της ανάλυσης.

Το τελικό στάδιο υπολογισμών είναι το COSMOtherm. Το λογισμικό αυτό είναι η εμπορική έκδοση του COSMO-RS. Είναι υπεύθυνο για τη στατιστική διαχείριση των διαμορφώσεων και για όλους τους φυσικοχημικούς υπολογισμούς που πραγματοποιούνται. Σημαντικές παράμετροι για τη θερμοδυναμική διαχείριση των συστατικών είναι η θερμοκρασία τήξης ΔH_{fus} και η θερμοκρασία τήξης T_m οι οποίες παράμετροι είναι εκείνες μέσω των οποίων γίνονται οι υπολογισμοί διαλυτότητας (βλ. εξ. 13). Συνήθως αναζητούνται στη βιβλιογραφία. Αν δεν είναι δυνατή η εύρεσή τους χρησιμοποιούνται οι προσεγγίσεις:

$$T_m > 120^\circ C$$
$$\Delta S_{fus} = 56.5 \frac{kJ}{mol * K}$$
$$\Delta H_{fus} = T_m * \Delta S_{fus}$$

Η παραπάνω διαδικασία εφαρμόζεται όπου είναι απαραίτητο. Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας εφαρμόστηκε για τα μόρια: τυροσόλη, λιποϊκό οξύ, εστέρα τυροσόλης, 2-φαίνυλ-προπιονικό οξύ, σουλκατόλη, 3-μέθυλ-2 βουτανόλη και sec-φαίνυλ-αλκοόλη. Περαιτέρω στοιχεία στις αντίστοιχες παραγράφους Ανάλυσης Διαμορφώσεων.

6. 1^ο ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Εφαρμογή και Αξιολόγηση του COSMO-RS στην Πρόρρηση της Ισορροπίας Ενζυμικών Αντιδράσεων και Συσχετισμός με την επιλογή Διαλύτη.

6.1. Υπολογισμός της σταθεράς K από δεδομένα ισορροπίας.

Η θερμοδυναμική σταθερά ισορροπίας, K ορίζεται από τη σχέση:

$$K = \exp\left(-\frac{\Delta G^0}{RT}\right) = \exp\left(-\frac{\sum \nu_i G_i}{RT}\right) = \prod_i a_i^{\nu_i} \quad (15)$$

Όπου:

- ΔG^0 : η ελεύθερη ενέργεια Gibbs για την αντίδραση
- G_i : η ελεύθερη ενέργεια Gibbs σχηματισμού του συστατικού i
- a_i : η ενεργότητα του συστατικού i
- ν_i : ο στοιχειομετρικός συντελεστής του i

Η σταθερά K για δεδομένη αντίδραση εξαρτάται μόνο από τη θερμοκρασία, όπως μαρτυρά η παραπάνω εξίσωση. Η ενεργότητα ενός συστατικού ισούται με το γινόμενο του γραμμομοριακού κλάσματος του συστατικού x, επί το συντελεστή ενεργότητας, γ. Συνεπώς, η εξίσωση 15 μετασχηματίζεται ως εξής:

$$K = \prod_i (x_i \gamma_i)^{\nu_i} = K_x K_\gamma \quad (16)$$

Τα δεδομένα ισορροπίας εκφράζονται μέσω της σταθεράς K_x ενώ η σταθερά K_γ υπολογίζεται μέσω του μοντέλου COSMO-RS. Ισοδύναμη έκφραση της 16, περισσότερο εφαρμοσμένη στις αντιδράσεις σύνθεσης σαν και αυτές που θα μελετηθούν είναι :

$$K = \frac{a_{ester} a_w}{a_{alc} a_{acid}} = \frac{x_{ester}}{x_{alc} x_{acid}} \frac{\gamma_{ester}}{\gamma_{alc} \gamma_{acid}} a_w \quad (17)$$

Στην παραπάνω σχέση, η πρώτη ισότητα, των λόγων των ενεργοτήτων των συστατικών είναι ελάχιστης πρακτικής σημασίας λόγω της εν γένει δυσκολίας μέτρησης τέτοιων ποσοτήτων (εξαιρουμένου του νερού). Συνεπώς προτιμάται γενικότερα η έκφραση της δεύτερης ισότητας, όπου οι ενεργότητες έχουν αναλυθεί στα επιμέρους συστατικά μέρη τους, δηλαδή σε μέρη γραμμομοριακών κλασμάτων και συντελεστών ενεργότητας, σε συμφωνία με την εξ. 16.

Παρατηρείται η προτίμηση διατήρησης του όρου a_w , δηλαδή της ενεργότητας του νερού. Αυτό οφείλεται στο ότι στις αντιδράσεις εστεροποίησης ο χρησιμοποιούμενος διαλύτης είναι κορεσμένος σε νερό, με συνέπεια η τιμή ενεργότητας του νερού στο σύστημα να ισούται με τη μονάδα ($a_w=1$) και ουσιαστικά να παραλείπεται από τους υπολογισμούς. Στα εξεταζόμενα συστήματα, το νερό που παράγεται σχηματίζει μια υδατική φάση στην οποία θεωρείται πως δε διαλύονται ποσότητες οξέος, αλκοόλης και σχηματιζόμενου εστέρα. Η αντίδραση δηλαδή λαμβάνει χώρα μόνο στην οργανική φάση. Συνεπώς προκύπτει η τελική σχέση:

$$K = K_x^0 K_\gamma^0 \quad (18)$$

Στην οποία οι σταθερές K_x και K_γ έχουν αντικατασταθεί από τις ισοδύναμες K_x^0 και K_γ^0 για τις οποίες είναι $a_w=1$. Τονίζεται άλλη μία φορά πως η σταθερά K είναι ανεξάρτητη του χρησιμοποιούμενου διαλύτη. Ο διαλύτης επηρεάζει τις τιμές των K_x και K_γ (ή K_x^0 και K_γ^0) αλλά το γινόμενο τους παραμένει σταθερό.

Αυτή είναι η ιδιότητα που χρησιμοποιείται προκειμένου περί συσχέτισης της θέσης της ισορροπίας και της κατάλληλης επιλογής διαλύτη για την επίτευξή της. Μετασχηματίζοντας την εξ. 18 στην ακόλουθη ισοδύναμη λογαριθμική μορφή:

$$\log K_x^0 = -\log K_\gamma^0 + \log K \quad (19)$$

επιτυγχάνεται μία απευθείας γραμμική συσχέτιση της μετατροπής στην ισορροπία με την επιλογή διαλύτη. Οι πειραματικά μετρούμενες συστάσεις ισορροπίας, εκφρασμένες μέσω της σταθεράς K_x και το οργανικό μέσο, δηλωμένο μέσω της σταθεράς K_γ , είναι πλέον ξεκάθαρα συσχετιζόμενες ποσότητες. Είναι φανερό και εξάλλου αποδείχτηκε πως η προσέγγιση αυτή έχει καθαρά θεωρητική βάση καθώς προέρχεται από θεμελιώδεις σχέσεις ισορροπίας.

Στα ακόλουθα τμήματα εξετάζεται η ισχύς της προσέγγισης αυτής. Στο τμήμα 6.2, μελετώνται τρεις δοθείσες από τη βιβλιογραφία αντιδράσεις. Στις αντιδράσεις αυτές ελέγχεται αν το μοντέλο COSMO-RS αποτυπώνει τις προβλέψεις της εξ. 19 και γίνεται σύγκριση με αντίστοιχους υπολογισμούς από το μοντέλο UNIFAC. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αντίδραση μετ-εστεροποίησης μεταξύ εξανόλης και οξικού αιθύλ-εστέρα λόγω του είδους της συγκεκριμένης εστεροποίησης. Δίνονται επίσης τα αντίστοιχα γραφήματα και οι προβλέψεις των θερμοδυναμικών σταθερών του μοντέλου.

Στο τμήμα 6.3 εξετάζεται η (ευθεία) αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης με το λιποϊκό οξύ. Η συγκεκριμένη αντίδραση αποτελεί το κύριο σώμα της εργασίας καθότι μοντελοποιήθηκε εξ αρχής μέσω υπολογιστικών λογισμικών. Και εδώ υπολογίζονται οι συντελεστές ενεργότητας και οι θερμοδυναμικές σταθερές ισορροπίας. Το ενδιαφέρον στοιχείο εδώ είναι πως η συγκεκριμένη αντίδραση αποτελεί οδηγό στην αξιολόγηση του COSMO-RS διότι γίνεται απευθείας σύγκριση με πειραματικά δεδομένα ενώ δεν υπάρχουν διαθέσιμοι υπολογισμοί UNIFAC.

6.2. Εφαρμογή και Αξιολόγηση του μοντέλου σε αντιδράσεις της βιβλιογραφίας.

6.2.1. Αποτελέσματα

- Αντίδραση εστεροποίησης εξανόλης-οξικού οξέος.**

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει, στην πρώτη στήλη, πειραματικά μετρούμενες μετατροπές για την αντίδραση εστεροποίησης μεταξύ εξανόλης και οξικού οξέος, με καταλύτη το ένζυμο *Candida Antarctica*, σε διάφορους οργανικούς διαλύτες [21]. Με βάση τα στοιχεία του Πίν. 1, υπολογίστηκαν μέσω του μοντέλου COSMO-RS οι συντελεστές ενεργότητας και οι

θερμοδυναμικές σταθερές ισορροπίας για τη συγκεκριμένη αντίδραση. Δίνονται προς σύγκριση τα αντίστοιχα μεγέθη υπολογισμένα μέσω UNIFAC.

Solvents	%conversion	COSMO-RS				UNIFAC		
		K_x^0	K_y^0	K	AD %	K_y^0	K	AD %
n-Hexane	89.8	6603.93	0.0012	7.69	87.52	0.0086	56.46	29.08
n-Heptane	90.2	6496.13	0.0012	7.83	87.27	0.0096	62.10	41.98
IsoOctane	90.6	6458.23	0.0014	9.19	85.07	0.0105	67.81	55.03
Toluene	84.8	4209.52	0.0046	19.30	68.66	0.0181	76.19	74.19
Chloroform	76.0	1571.72	0.0179	28.16	54.26	0.0194	30.49	30.29
Isopropyl Ether	53.9	173.47	2.1440	371.93	504.11	0.0813	14.10	67.76
Diethyl Ketone	24.2	31.23	2.4319	75.96	23.27	0.4840	15.12	65.44
CH ₃ Cl	56.0	449.03	0.0191	8.59	86.05	0.0087	3.91	91.06
C ₄ H ₉ Cl	85.9	4271.17	0.0060	25.46	58.65	0.0158	67.48	54.28
average				61.57	117.22		43.74	56.57
st. dev				118.36			27.74	
% error				192.25			63.41	

Πίνακας 1. Εστεροποίηση hexanol-acetic acid. Θερμοκρασία 25°C. Σύγκριση COSMO-RS και UNIFAC.

Υπολογίζεται πως η μέση τιμή των K_{COSMO} είναι 61.57 με τυπική απόκλιση 118.36. Αυτό συνιστά ένα % σφάλμα της τάξης του 192.25% Όσον αφορά στις τιμές UNIFAC, είναι $K_{\text{UNIFAC}}=43.74\pm 27.74$ με σφάλμα 63.41%. Σημειώνεται πως το % σφάλμα ορίζεται ως:

$$\text{error} = \frac{\text{std. deviation}}{\text{average value}} 100\% \quad (20)$$

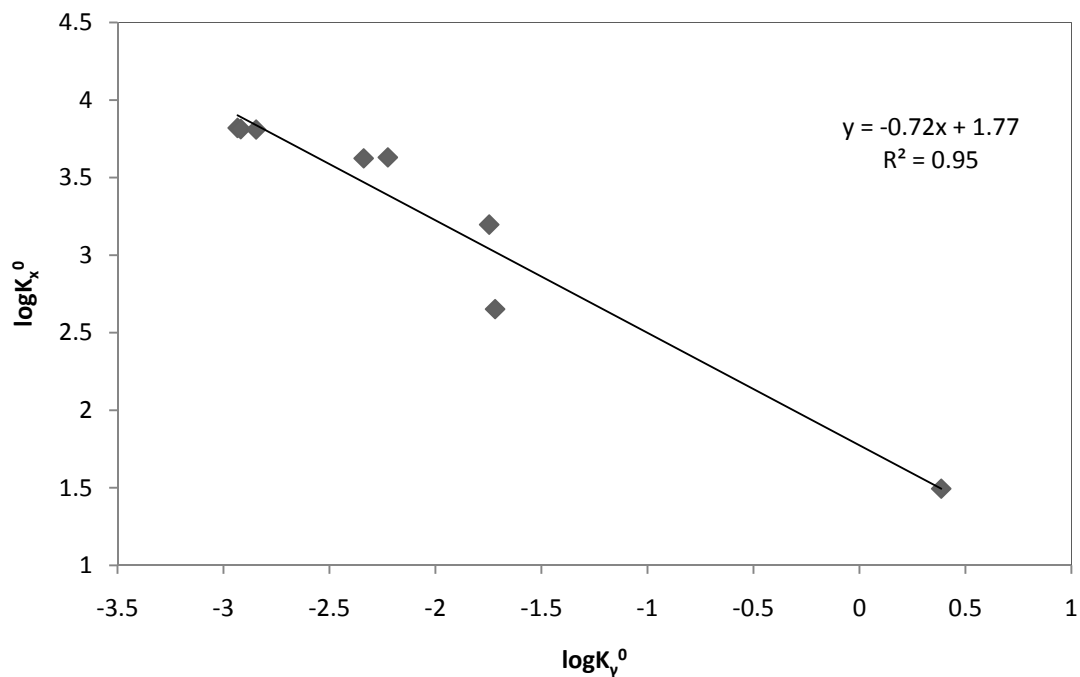
και δηλώνει την μεταβλητότητα του δείγματος ή διαφορετικά το πόσο διασκορπισμένα είναι τα δεδομένα από τη μέση τιμή τους. Επιπλέον για κάθε διαλύτη ορίζεται το σφάλμα %AD, δηλαδή η απόκλιση του K για τον εκάστοτε διαλύτη από τη μέση τιμή K_{avg} για τη σειρά:

$$\text{AAD} = \frac{|K - K_{\text{avg}}|}{K_{\text{avg}}} 100\% \quad (21)$$

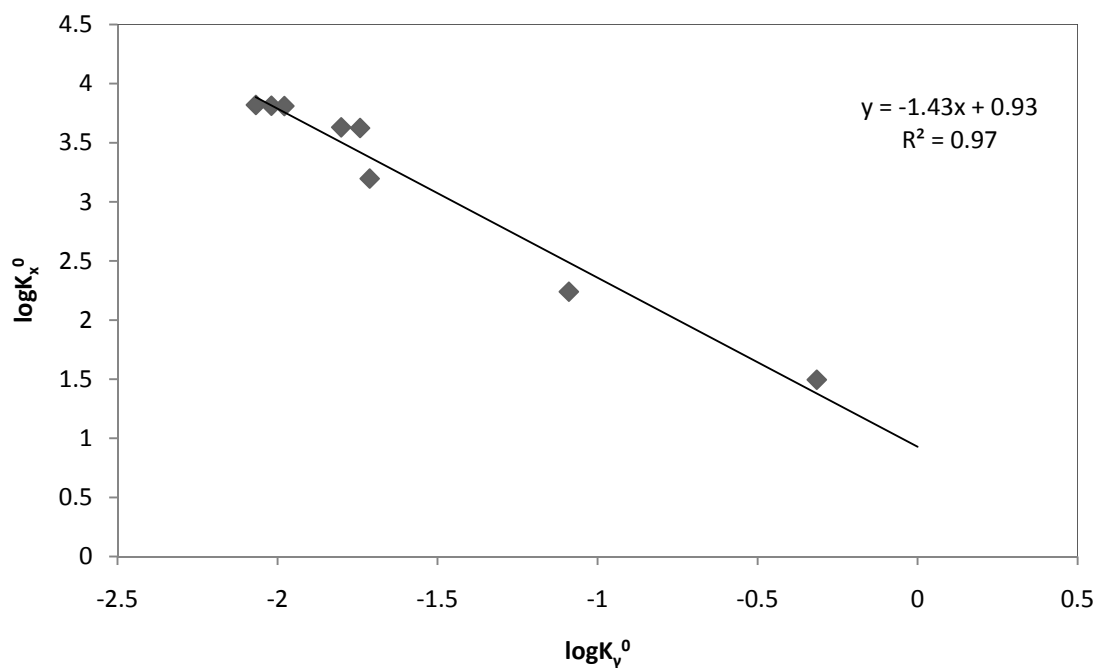
Η μέση τιμή %AD για το COSMO-RS είναι 117.22 ενώ για τη UNIFAC 58.65.

Υπάρχουν ωστόσο κάποια προβληματικά σημεία όσον αφορά τα K και στα δύο εξεταζόμενα μοντέλα. Για το COSMO-RS είναι ο ισοπροπύλ-αιθέρας ενώ για την UNIFAC το χλωρομεθάνιο. Οι συγκεκριμένοι διαλύτες παρουσιάζουν τιμές K έκκεντρες ως προς τη γενική τάση των υπόλοιπων διαλυτών. Προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπάρχει εξομάλυνση αποτελεσμάτων, επαναλαμβάνονται οι υπολογισμοί των στατιστικών μεγεθών χωρίς να ληφθούν υπόψη οι διαλύτες αυτοί. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 20 του Παραρτήματος 10.1. Με την εξαίρεση των έκκεντρων σημείων, η σειρά των διαλυτών βελτιώθηκε και για τα δύο μοντέλα, γεγονός που αντανακλάται στις στήλες %AD. Συγκεκριμένα για το COSMO-RS είναι $K_{\text{COSMO}}=22.77\pm 23.03$ με το % σφάλμα σχεδόν να υποδιπλασιάζεται ενώ για τη UNIFAC έχουμε $K_{\text{UNIFAC}}=48.72\pm 24.99$ με μία μείωση του σφάλματος της τάξης του 10%.

Στα γραφήματα που ακολουθούν σημειώνονται οι συσχετίσεις μεταξύ K_x και K_y για τη συγκεκριμένη αντίδραση, από την εφαρμογή και των δύο μοντέλων. Τα γραφήματα αυτά είναι χρησιμεύουν στην επιλογή διαλύτη για την επίτευξη επιθυμητής μετατροπής. Σημειώνεται ότι δεν έχουν ληφθεί υπόψη οι προβληματικοί διαλύτες.



Διάγραμμα 1. Συσχέτιση επιλογής διαλύτη και ισορροπίας για το σύστημα hexanol-acetic acid. Προβλέψεις από COSMO-RS.



Διάγραμμα 2. Συσχέτιση επιλογής διαλύτη και ισορροπίας για το σύστημα hexanol-acetic acid. Προβλέψεις από UNIFAC.

- **Αντίδραση εστεροποίησης δωδεκανόλης-δεκανοϊκού οξέος.**

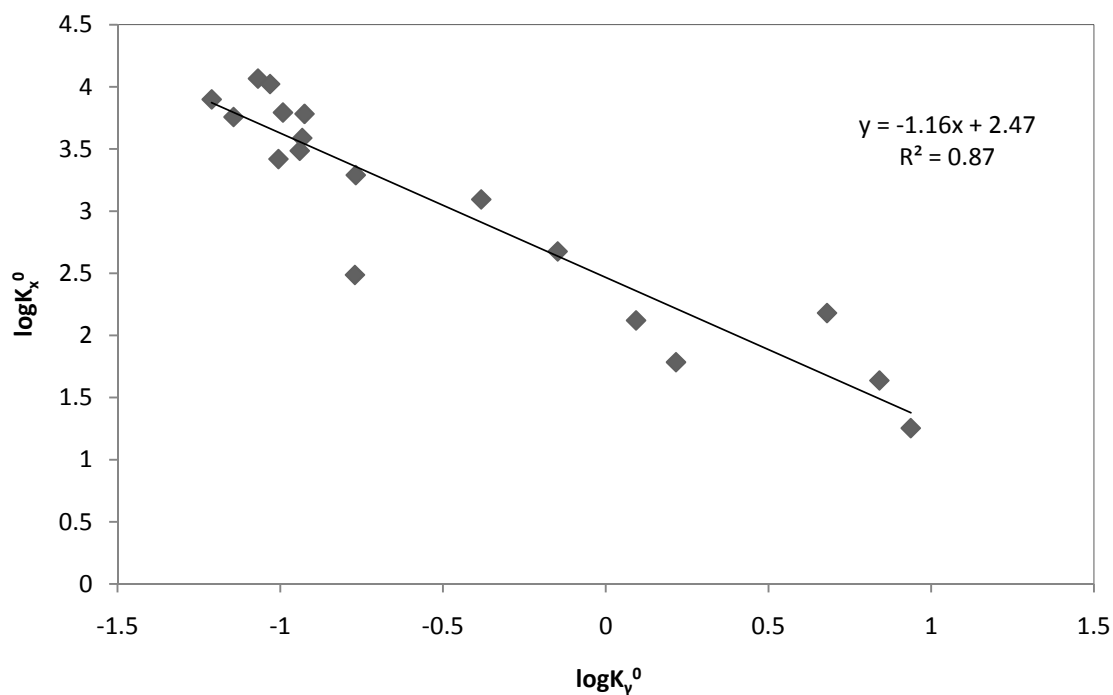
Η επόμενη αντίδραση η οποία μελετήθηκε είναι η εστεροποίηση της δωδεκανόλης με το δεκανοϊκό οξύ^[8] καταλυόμενη από το ένζυμο celite lipase σε διάφορους οργανικούς διαλύτες. Ο Πίνακας 2 που ακολουθεί δίνει τις %μετατροπές όπως αυτά προκύπτουν από τις σταθερές K_C που δίνονται στη βιβλιογραφική πηγή. Επιπλέον ο Πίνακας 2 δίνει τα αποτελέσματα της εφαρμογής του COSMO-RS στον υπολογισμό των συντελεστών ενεργότητας και κατά συνέπεια των θερμοδυναμικών σταθερών ισορροπίας, K . Δίνονται επίσης τα αντίστοιχα μεγέθη από την εφαρμογή του μοντέλου UNIFAC.

Solvents	%conv.	COSMO-RS				UNIFAC		
		K_x^0	K_y^0	K	AD %	K_y^0	K	AD %
Nitromethane	78.1	1241.31	0.4144	514.41	16.20	-	-	-
Diethylketone	25.2	17.92	8.6584	155.14	64.95	1.5083	27.03	74.90
Ethyl ether	62.7	182.34	18.7160	3412.68	-	0.3585	65.37	39.29
Methyl isobutyl ketone	42.4	43.33	6.9357	300.55	32.11	1.5129	65.56	39.12
Methylene chloride	63.5	306.53	0.1696	51.98	88.26	0.0885	27.13	74.81
Trichloroethylene	93.9	11656.00	0.0854	995.36	124.85	-	-	-
Bromoethane	87.4	3058.44	0.1147	350.92	20.73	-	-	-
Isopropyl ether	61.9	129.26	34.8730	4507.73	-	0.1644	21.25	80.27
Benzene	89.6	3873.87	0.1168	452.55	2.23	0.0448	173.55	61.17
Chloroform	84.9	1949.85	0.1706	332.67	24.85	0.0810	157.94	46.67
Toluene	92.2	6059.19	0.1187	719.21	62.47	0.0448	271.45	152.09
1,1,1-Trichloroethane	92.1	6214.47	0.1019	633.39	43.08	-	-	-
Di-n-butyl ketone	66.7	151.37	4.7865	724.54	63.67	0.6448	97.60	9.36
Carbon tetrachloride	92.9	7923.42	0.0615	487.62	10.15	0.0190	150.54	39.81
Diethyl phthalate	55.2	60.83	1.6444	100.03	77.40	0.7118	43.30	59.79
n-Hexane	92.7	5717.67	0.0718	410.79	7.20	0.0195	111.49	3.54
Benzyl benzoate	80.2	473.53	0.7119	337.09	23.85	-	-	-
isooctane	95.1	10528.16	0.0930	979.38	121.24	0.0222	233.73	117.05
Dibutyl phthalate	70.0	131.95	1.2395	163.56	63.05	0.5929	78.23	27.35
n-Hexadecane	92.6	2623.45	0.0987	258.92	41.51	0.0347	91.03	15.46
average				442.67	49.32		107.68	56.05
st. dev				277.63			75.99	
% error				62.72			70.57	

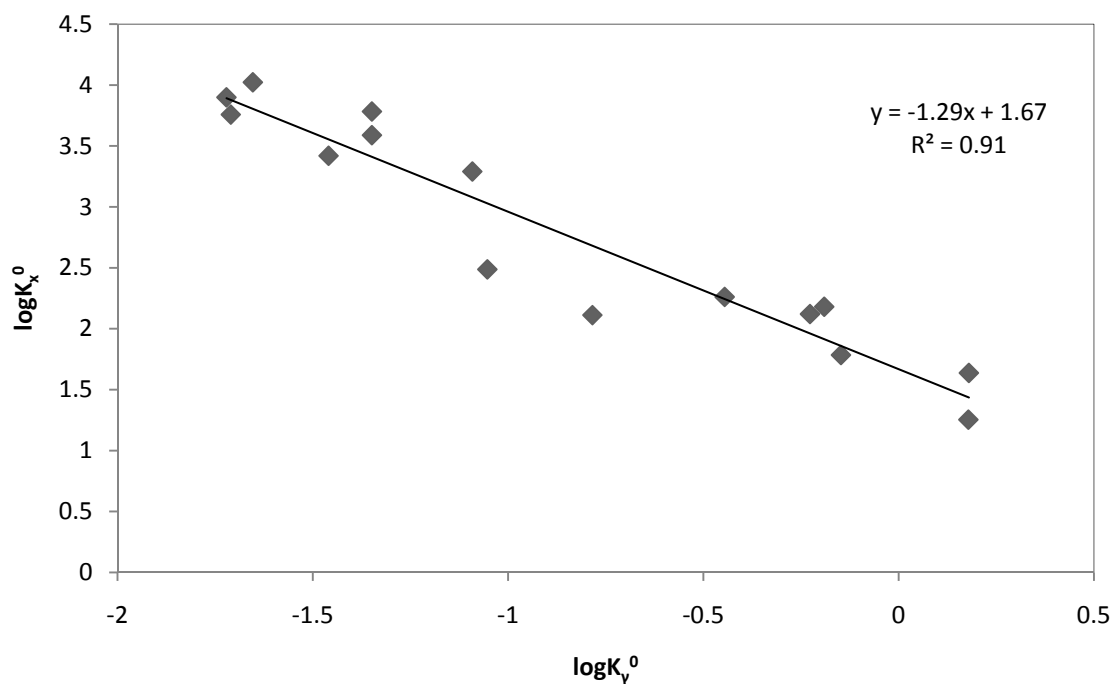
Πίνακας 2. Εστεροποίηση dodecanol-decanoic acid. Θερμοκρασία 20°C. Σύγκριση COSMO-RS και UNIFAC.

Η πρώτη σημαντική παρατήρηση που σημειώνεται είναι η υψηλή τιμή που δίνει το μοντέλο COSMO-RS για τους αιθερικούς διαλύτες και συγκεκριμένα τους ισοπροπύλ-αιθέρα και αιθύλ-αιθέρα, κάτι που σημειώθηκε και στην προηγούμενη αντίδραση που μελετήθηκε. Αυτό συνεπάγεται πως το μοντέλο πιθανόν αντιμετωπίζει πρόβλημα όσον αφορά στον υπολογισμό συντελεστών ενεργότητας για τους αιθέρες. Ως αποτέλεσμα, οι διαλύτες αυτοί εξαιρούνται εξ αρχής από τους υπολογισμούς των στατιστικών μεγεθών. Σύμφωνα με αυτά είναι: $K_{\text{COSMO}}=442.67\pm 277.63$ με σφάλμα 62.72% και $K_{\text{UNIFAC}}=107.68\pm 75.99$ με σφάλμα 56.05%. Σημειώτεον ότι για το μοντέλο UNIFAC δεν έχουν γίνει υπολογισμοί συντελεστών ενεργότητας για όλους τους διαλύτες.

Στα ακόλουθα γραφήματα δίνονται οι συσχετίσεις μεταξύ θέσης ισορροπίας (δηλούμενη από τη σταθερά K_x) και της επιλογής κατάλληλου διαλύτη (σταθερά K_γ) για το εξεταζόμενο σύστημα. Τα διαγράμματα αναφέρονται σε υπολογισμούς COSMO-RS και UNIFAC.



Διάγραμμα 3. Συσχέτιση επιλογής διαλύτη και ισορροπίας για το σύστημα dodecanol-decanoic acid. Προβλέψεις από COSMO-RS.



Διάγραμμα 4. Συσχέτιση επιλογής διαλύτη και ισορροπίας για το σύστημα dodecanol-decanoic acid. Προβλέψεις από UNIFAC.

- **Αντίδραση (μετ-) εστεροποίησης εξανόλης-οξικού αιθυλεστέρα.**

Η τελευταία αντίδραση της σειράς αντιδράσεων της βιβλιογραφίας είναι η μετ-εστεροποίηση (*trans-esterification*) μεταξύ εξανόλης και οξικού αιθύλ-εστέρα [22]. Στον Πίνακα 3 που ακολουθεί δίνονται οι % μετατροπές στην ισορροπία και τα αποτελέσματα των υπολογισμών COSMO-RS. Σημειώνονται επίσης οι υπάρχοντες υπολογισμοί UNIFAC.

Solvents	%conv.	K_x	K_y	COSMO-RS		UNIFAC	
				K	AD %	K	AD %
acetone	51.5	1.13	1.61	1.81	52.20	1.52	38.76
acetonitrile	41.6	0.51	1.63	0.83	30.61	0.68	37.93
t-butanol	40.1	0.45	1.35	0.61	48.95	0.60	45.23
chloroform	50.5	1.04	1.29	1.34	12.63	1.40	27.80
n-heptane	50.7	1.06	1.44	1.52	27.71	1.42	29.63
n-hexane	55.7	1.58	1.44	2.27	90.94	2.13	94.44
isopropyl-ether	48.1	0.86	1.56	1.34	12.39	1.15	4.98
dibutyl-ether	40.0	0.44	1.54	0.69	42.31	0.59	46.14
isooctane	45.5	0.70	1.43	1.00	15.92	0.93	15.10
n-octane	45.5	0.70	1.44	1.00	15.87	0.94	14.19
t-pentanol	41.8	0.52	1.33	0.69	42.22	0.69	37.01
average				1.19	35.61	1.10	35.56
st. dev				0.53		0.48	
% error				44.14		44.17	

Πίνακας 3. Εστεροποίηση hexanol-ethyl acetate. Θερμοκρασία 30°C. Σύγκριση COSMO-RS και UNIFAC.

Για το μοντέλο COSMO-RS είναι $K_{\text{COSMO}}=1.19\pm 0.53$ με μέσο %AD σφάλμα 35.61%. Αντίστοιχα για τη UNIFAC είναι $K_{\text{UNIFAC}}=1.10\pm 0.48$ με $\%AD_{\text{avg}}=35.56\%$.

Στη συγκεκριμένη αντίδραση δοκιμάστηκε για πρώτη φορά στην πράξη το κατά πόσον το COSMO-RS μπορεί να γίνει ένα υπολογιστικό μοντέλο πρόρρησης. Σημειώνεται καταρχήν πως το μοντέλο αποτυπώνει πολύ καλά τους συντελεστές ενεργότητας και προβλέπει με επιτυχία τις θερμοδυναμικές σταθερές. Ωστόσο, προκειμένου να παράγει υπολογισμούς πρακτικής σημασίας, δεν αρκεί μόνο ο υπολογισμός των σταθερών διότι αυτό που τελικά ενδιαφέρει είναι οι αποδόσεις αντιδράσεων σε σχέση με την αργιό επιλογή διαλύτη. Συνεπώς πρέπει να αναπτυχθεί μια άλλη μέθοδος, που θα αποσκοπεί στον υπολογισμό αποδόσεων αντίδρασης για δεδομένο K (σε δεδομένη θερμοκρασία). Αυτό απαιτεί μια διαδικασία δοκιμής και σφάλματος μεταξύ των σταθερών K_x και K_y , οι οποίες είναι αμφοτέρως συνάρτηση της μετατροπής στην ισορροπία. Κάτι τέτοιο όμως δεν είναι στις δυνατότητες του COSMO-RS επομένως ακολουθείται διαφορετική τακτική. Επειδή ο διαλύτης είναι σε πολύ μεγάλη περίσσεια σε σχέση με τα υπόλοιπα συστατικά, θεωρούμε άπειρη αραίωση, απλοποιώντας με αυτό τον τρόπο τους υπολογισμούς. Με αυτή τη θεώρηση, το K_y είναι πλέον ανεξάρτητο της μετατροπής στην ισορροπία (K_y^∞) και πλέον η διαδικασία είναι απλά αλγεβρική. Με βάση τους υπολογισμούς άπειρης αραίωσης (Παράρτημα 10.1) εξάγεται το συμπέρασμα πως η θεώρηση άπειρης αραίωσης ευσταθεί, άρα το μοντέλο μπορεί να γίνει εργαλείο πρόρρησης όσον αφορά στην επιλογή διαλύτη για επιθυμητή μετατροπή (ή απόδοση). Περισσότερα αναλύονται στο εν λόγω Παράρτημα.

6.2.2. Συμπεράσματα

- **Εξανόλη-οξικό οξύ.**

Για την ευθεία (*direct*) αντίδραση εστεροποίησης μεταξύ εξανόλης και οξικού οξέος προκύπτουν χρήσιμα συμπεράσματα. Καταρχήν, η αντίδραση αυτή, ως αντίδραση ευθείας εστεροποίησης, ενοείται στους μη πολικούς διαλύτες, κάτι που μαρτυρούν οι τιμές % μετατροπής του Πίνακα 1. Οι διαλύτες αυτοί είναι κατά βάση υδρόφοβοι με συνέπεια να μην απομακρύνουν το δεσμευμένο από το ένζυμο νερό και έτσι να μην αναστέλλουν τη δράση του. Η αντίδραση συνεπώς ενοείται στους υδρογονάνθρακες, με τη μέγιστη μετατροπή να εμφανίζει το ισο-οκτάνιο. Οι πολικοί διαλύτες (αιθέρες, κετόνες κτλ.) εμφανίζουν τις χαμηλότερες μετατροπές.

Η UNIFAC στη συγκεκριμένη περίπτωση δίνει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με το COSMO-RS, όσον αφορά στα στατιστικά μεγέθη. Αυτό αποτυπώνεται τόσο στην τυπική απόκλιση από τη μέση τιμή της σειράς, όσο και στο μέσο % AD σφάλμα που για τη UNIFAC είναι αρκετά μικρότερο. Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και από τα γραφήματα συσχέτισης για τα δύο μοντέλα. Αν και τα δύο αποτυπώνουν πολύ ικανοποιητικά τη θεωρητική συσχέτιση, η UNIFAC φαίνεται να υπερτερεί ελαφρώς με το δείκτη R^2 να είναι λίγο μεγαλύτερος σε σύγκριση με αυτόν του COSMO-RS ($R^2_{UNIFAC}=0.967$ ενώ $R^2_{COSMO}=0.945$). Το COSMO-RS τέλος, προβλέπει κλίση περίπου κατά 38% μεγαλύτερη της θεωρητικής ενώ αντίστοιχα η UNIFAC 43% μεγαλύτερη. Τα μοντέλα συναγωνίζονται ευθέως σε αυτή την αντίδραση.

- **Δωδεκανόλη-δεκανοϊκό οξύ.**

Και σε αυτή την περίπτωση καθίσταται σαφές πως η αντίδραση ενοείται στους μη πολικούς διαλύτες, όπως και παραπάνω. Τη μέγιστη μετατροπή εμφανίζει ξανά το ισο-οκτάνιο με τιμή 95.1% ενώ η ελάχιστη μετρούμενη μετατροπή ανήκει στη διαιθύλ-κετόνη με 25.2%. Τα δύο εξεταζόμενα μοντέλα είναι σε πολύ καλή συμφωνία μεταξύ τους, με κανένα να μη ξεχωρίζει. Τόσο το COSMO-RS όσο και η UNIFAC δίνουν τιμές % error και % AD στα επίπεδα του 60 και 50% αντίστοιχα. Όσον αφορά στα γραφήματα συσχέτισης, η UNIFAC συσχετίζει καλύτερα τα ζεύγη (K_x , K_γ) με το COSMO-RS να έπεται χωρίς ωστόσο αξιοσημείωτη διαφορά.

- **Εξανόλη-οξικός αιθύλεστερας.**

Η συγκεκριμένη αντίδραση είναι μια μετ-εστεροποίηση (*trans-esterification*). Σε αυτού του είδους τις αντιδράσεις οι λειτουργικές ομάδες αλκοόλης και εστέρα εναλλάσσονται προς σχηματισμό μίας νέας αλκοόλης και ενός νέου εστέρα (εδώ: *hexyl-acetate* και *ethanol*). Το πρώτο σημαντικό συμπέρασμα είναι πως το μοντέλο UNIFAC ως μοντέλο συνεισφοράς ομάδων (GCM) δε βλέπει διαφοροποιήσεις στις ενεργότητες, διότι τα groups που συμμετέχουν στην αντίδραση είναι συγκεκριμένα και δε μεταβάλλονται παρά μόνο εναλλάσσονται. Επιβεβαιώνεται στην πράξη μία από τις αδυναμίες των μοντέλων GC που είχαν συζητηθεί στο Θεωρητικό Μέρος. Οπότε αναμένουμε η UNIFAC να δίνει σταθερό K_γ , πράγμα το οποίο και συμβαίνει. Η (κλασσική) UNIFAC δίνει $K_\gamma=1.34$ και απόδοση 44.2% για δεδομένο $\Delta G^0=0.84$.

Όσον αφορά στο COSMO-RS, θεωρώντας άπειρη αραιώση, παίρνουμε σταθερή μετατροπή στην ισορροπία ($\epsilon=0.0002$) για $\Delta G^0=0.84$ και περίπου σταθερή απόδοση, $\text{conversion} = (42.9\pm 0.97)\%$. Η τιμή αυτή είναι πολύ κοντά στην πειραματική για την οποία ισχύει $\text{conversion}=46.5\%$. Συγκριτικά τέλος, το COSMO δίνει $K_\gamma^{\text{avg}}=1.46\pm 0.11$ το οποίο είναι σε πολύ καλή συμφωνία με το (σταθερό) $K_\gamma=1.34$ της UNIFAC.

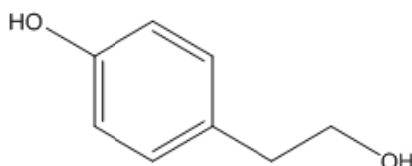
6.3. Μοντελοποίηση Αντίδρασης Τυροσόλης

6.3.1. Ανάλυση Διαμορφώσεων (Conformational Analysis)

Πραγματοποιήθηκε Ανάλυση Διαμορφώσεων (Conformational Analysis, CA) για τα μόρια της τυροσόλης (*p-tyrosol*), του λιποϊκού οξέος (*lipoic acid*) και του εστέρα της τυροσόλης (*tyrosol-8-O-lipoate*). Η διαδικασία εύρεσης των διαμορφώσεων έχει ήδη αναλυθεί στο τμήμα Υπολογιστική Διαδικασία. Οι δομές αυτές διαφοροποιούνται δομικά άρα και ενεργειακά μεταξύ τους ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος.

6.3.1.1. Τυροσόλη.

Το μόριο της τυροσόλης (Εικ. 3) έχει συνολικά 4 διέδρες γωνίες άρα και πιθανά σημεία παραγωγής διαμορφώσεων. Η αρχική εκτίμηση για τις διαμορφώσεις της τυροσόλης ανέρχεται σε 102 conformers.



Εικόνα 3. Μόριο Τυροσόλης (*p-tyrosol*)

Εν συνεχεία διαμορφώνονται τα ενεργειακά groups των διαμορφώσεων, όπως αυτά προέκυψαν από το HYPERCHEM και ακολουθεί διαλογή μεταξύ τους προκειμένου να επιλεγούν οι πιο αντιπροσωπευτικές δομές. Έπειτα από τη διαδικασία αυτή, ο αριθμός των διαμορφώσεων της τυροσόλης έπεσε στις 41. Οι τελικές αυτές δομές αποτελούν είσοδο στο λογισμικό TURBOMOLE, το οποίο μέσω της DFT πραγματοποιεί γεωμετρική αριστοποίηση των διαμορφώσεων και αποδίδει τιμές ενέργειας.

Ύστερα από προσεκτική παρατήρηση των διαμορφώσεων κάθε group βρέθηκαν τα γεωμετρικά χαρακτηριστικών που διαφοροποιούν τις δομές. Για τις δομές του 1^{ου} ενεργειακού group (των ελάχιστων ενεργειών $\Delta E=0.00$) δύο είναι τα κύρια χαρακτηριστικά: τα άτομα υδρογόνου (H_{12} και H_{20} , βλ. Παράρτημα 10.6) των δύο υδροξυλομάδων είναι σε θέση *trans* μεταξύ τους και η υδροξυλομάδα της ανθρακικής αλυσίδας δεν είναι στο ίδιο

επίπεδο με το φαινολικό δακτύλιο (συμβατικά: *trans orientation*). Τα επόμενα ενεργειακά επίπεδα προκύπτουν από συνδυασμούς αυτών των κύριων χαρακτηριστικών. Συγκεκριμένα:

- Για τις δομές του 2^{ου} ενεργειακού group, η αλυσίδα της αιθανόλης βρίσκεται σε κυρτή θέση ως προς τον δακτύλιο (θέση *cis*, κατά σύμβαση). Τα άτομα υδρογόνου των δύο υδροξυλομάδων είναι σε ουδέτερη (*planar*) θέση μεταξύ τους.
- Για τις δομές τις 3^{ης} ομάδας, η αλκοολική αλυσίδα είναι σε θέση *trans*, και τα υδρογόνα σε θέση *planar*.
- Για τις δομές του 4^{ου} group, η αλκοολική αλυσίδα και τα υδροξύλ-υδρογόνα είναι σε θέση *cis*.
- Τέλος, για τις δομές υψηλότερης ενέργειας του τελευταίου group, η αλυσίδα της αιθανόλης είναι *cis*, και παρατηρείται επίσης διαφορά ως προς τον σχετικό προσανατολισμό των -H των δύο -OH, κάτι που ίσως εξηγεί τις υψηλές τιμές ενέργειας του group αυτού.

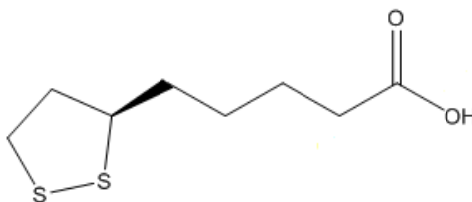
Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, τα οποία προκύπτουν από ομαδοποίηση και προσεκτική παρατήρηση των δομών, ο αριθμός των διαμορφώσεων γίνεται ο ελάχιστος δυνατός και είναι 5, ουσιαστικά μία διαμόρφωση από κάθε ενεργειακό επίπεδο. Σημειώνεται πως στη βιβλιογραφία ^[23] υπάρχει ανάλογη μελέτη *ab initio* η οποία αποτελεί οδηγό για τη συγκεκριμένη διαδικασία. Η πηγή αναφέρει 6 τελικές δομές για την τυροσόλη. Ωστόσο δύο από τις προτεινόμενες δομές είναι τόσο δομικά συγγενείς μεταξύ τους ώστε να μπορούν να θεωρηθούν ταυτόσημες, χωρίς απώλεια ακρίβειας. Εδώ έγινε αυτό ακριβώς οπότε τα τελικά conformers της τυροσόλης ανέρχονται σε 5 (Πίνακας 4), επιβεβαιωμένα από τη βιβλιογραφία.

a/a	ΔΕ	dih1	dih2	dih3	dih4
48	0.0	180	87	178	65
15	0.6	0	97	63	58
96	1.4	0	91	180	180
76	2.0	180	81	63	63
100	4.5	180	73	65	179

Πίνακας 4. Διέδρες γωνίες και ενέργειες για p-tyrosol.

6.3.1.2. Λιποϊκό οξύ.

Η διαδικασία αναζήτησης πιθανών διαμορφώσεων επαναλήφθηκε και για το μόριο του λιποϊκού οξέος (lipoic acid, LA). Το λιποϊκό οξύ (Εικ. 4) αποτελείται από έναν 5-μελή σουλφονικό δακτύλιο στον οποίο είναι συνδεδεμένο ένα μόριο καρβοξέος.



Εικόνα 4. Μόριο Λιποϊκού οξέος (lipoic acid)

Σημειώνεται εδώ πως το λογισμικό HYPERCHEM εμφάνιζε σφάλμα κατά τη διαδικασία της Αναζήτησης Διαμορφώσεων όσον αφορά σε δύο διεδρες γωνίες του μορίου: στην κεντρική του δακτυλίου και σε αυτή που περιστρέφει του υδρογόνου του υδροξυλίου. Προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα αυτό θεωρήθηκε πως οι συγκεκριμένες διεδρες γωνίες δεν επηρεάζουν σημαντικά την ενεργειακή κατάσταση του μορίου και εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Με την ολοκλήρωση της αναζήτησης διαμορφώσεων το λογισμικό έδωσε 378 πιθανές διαμορφώσεις. Δεδομένου του όγκου των δεδομένων η αρχική διαλογή ήταν πιο επίπονη σε σχέση με εκείνη της τυροσόλης. Επιπλέον η ενεργειακή ομαδοποίηση εδώ δεν ήταν δυνατή να πραγματοποιηθεί διότι τα πιθανά conformers ακολουθούσαν συνεχή και όχι κλιμακωτή ενεργειακή διαβάθμιση. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τους γενικούς κανόνες και με προσεκτική παρατήρηση αποκλείστηκε πάνω από το 90% των διαμορφώσεων και μόνο 29 δομές επελέγησαν για γεωμετρική αριστοποίηση μέσω TURBOMOLE. Οι δομές που αναγράφονται στον Πίνακα 5 είναι οι τελικές δομές του LA με τις διεδρες γωνίες και τις (σχετικές) ενέργειες που προέκυψαν από την αριστοποίηση. Στο Παράρτημα 10.6 δίνεται η διαμόρφωση ελαχίστης ενέργειας για το μόριο του λιποϊκού οξέος, μέσω της γεωμετρικής απεικόνισης από το COSMO-RS.

a/a	ΔE	dih2	dih3	dih4	dih5	dih6
61	0.00	171	180	180	179	178
113	1.70	170	179	176	71	157
47	3.41	174	68	178	180	174
268	3.93	171	178	67	177	176
70	5.49	172	177	65	177	98
2	5.73	75	178	66	176	180
323	6.26	172	175	65	68	158
331	8.01	75	175	67	177	99
266	11.02	53	180	179	64	58
145	13.22	65	97	177	180	170
376	15.53	54	176	67	84	148
150	17.02	65	104	71	178	169
291	21.91	156	70	91	176	171
377	23.63	49	85	174	65	48
300	26.12	48	80	63	61	63

Πίνακας 5. Διεδρες γωνίες και ενέργειες για lipoic acid.

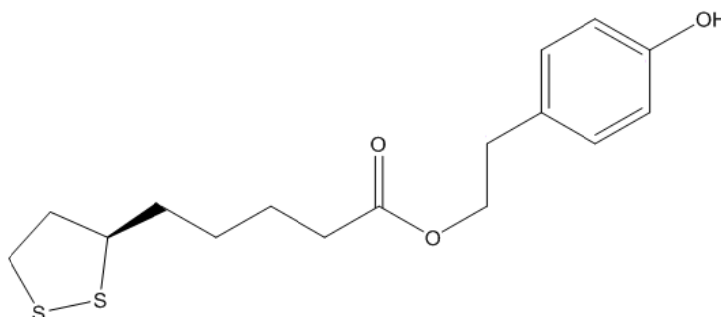
Στα εν λόγω 15 conformers υπάρχουν κάποια κύρια χαρακτηριστικά τα οποία ξεχωρίζουν τις διαμορφώσεις μεταξύ τους και αποδίδουν τη σχετική τιμή ενέργειας. Για το LA η εύρεση αυτών των χαρακτηριστικών είναι πιο δυσχερής λόγω της πολυπλοκότητας και της πολλαπλότητας των διαμορφώσεων. Παρακάτω αναφέρονται τα χαρακτηριστικά της διαμόρφωσης ελαχίστης ενέργειας για το LA:

- Η υδροξυλομάδα και το γειτονικό υδρογόνο (H₂₅) βρίσκονται στο ίδιο επίπεδο (*cis* conformation).
- Το οξυγόνο (O₁₂) του καρβονυλίου και το γειτονικό υδρογόνο (H₂₅) είναι *trans* οριοθετημένα.
- Όλα τα μεθύλια -CH₃ είναι σε optimum απόσταση μεταξύ τους, δηλ. 180° απόσταση, με άλλα λόγια σε διαφορετικά επίπεδα με συνέπεια απώλεια διαμοριακών αλληλεπιδράσεων.
- Η ομάδα του καρβονυλίου και ο σουλφονικός δακτύλιος είναι σε σχετική θέση planar.

Τα παραπάνω χαρακτηριστικά όπως προαναφέρθηκε αποτελούν γνωρίσματα της διαμόρφωσης ελαχίστης ενέργειας ($\Delta E=0.00$) για το λιποϊκό οξύ. Όλες οι άλλες διαμορφώσεις που συνιστούν τα επόμενα ενεργειακά επίπεδα διαφέρουν σε κάποιο από αυτά τα χαρακτηριστικά ή σε συνδυασμούς τους. Σημειώνεται πως στη βιβλιογραφία ^{[24], [25]} υπάρχουν αναφορές για την optimum διαμόρφωση του LA που συνηγορούν στα προηγούμενα συμπεράσματα. Οι αναφορές αυτές δίνουν τιμές για μήκη δεσμών και γωνίες (απλές και δίεδρες) για την διαμόρφωση ελαχίστης ενέργειας, οι οποίες είναι σε άριστη συμφωνία με τα ευρήματα που σημειώνονται εδώ. Δε βρέθηκαν περαιτέρω μελέτες ή αναλύσεις διαμορφώσεων για το λιποϊκό οξύ έτσι ώστε να υπάρχει καλύτερη εικόνα.

6.3.1.3. Εστέρας της Τυροσόλης (tyrosol-8-O-lipoate).

Ο εστέρας της τυροσόλης (Εικ. 5) αποτελεί το τελευταίο μόριο της σειράς που αφορά στην αντίδραση εστεροποίησης μεταξύ τυροσόλης και λιποϊκού οξέος, ως προϊόν της υποκατάστασης των τελευταίων. Και πάλι εδώ ακολουθήθηκε η γνωστή διαδικασία αναζήτησης διαμορφώσεων μέσω των λογισμικών HYPERCHEM και TURBOMOLE.



Εικόνα 5. Μόριο Εστέρα Τυροσόλης (tyrosol lipoate)

Για το μόριο του εστέρα το HYPERCHEM έδωσε 525 πιθανές διαμορφώσεις από τις οποίες και θα προκύψουν τα τελικά conformers. Οι διέδρες γωνίες του μορίου, βάσει των οποίων διαφοροποιούνται οι διαμορφώσεις, ήταν 10 στον αριθμό.

Η πρωτογενής διαλογή μεταξύ των διαμορφώσεων ήταν αρκετά εύκολη, παρά τον μεγάλο όγκο δεδομένων και πραγματοποιήθηκε με απλή σύγκριση μεταξύ διέδρων γωνιών. Πολλές από τις διαμορφώσεις είχαν ταύτιση ολικά ή σε πολύ μεγάλο βαθμό, συνεπώς απορρίφθηκαν αμέσως. Σε δεύτερο επίπεδο διαλογής, παρατηρήθηκε το γεγονός ότι κάποιες από τις διέδρες του μορίου δεν έπαιζαν σημαντικό ρόλο στην ενεργειακή του κατάσταση και έτσι απορρίφθηκαν και άλλες δομές, που αρχικά φαίνονταν διαφορετικές. Στο τελικό επίπεδο διαλογής, έπαιζαν ρόλο οι ενέργειες των διαμορφώσεων, όπως αυτές έχουν προκύψει από το HYPERCHEM. Συγκεκριμένα, συγκρίθηκαν δομές ενεργειακά κοντινές προκειμένου να εξακριβωθούν οι μεταξύ τους διαφορές. Σε αρκετές περιπτώσεις υπήρξαν διαμορφώσεις που γεωμετρικά ήταν σχεδόν ίδιες ή που οι διαφορές ήταν αμελητέες, συνεπώς απορρίφθηκαν και αυτές. Ο αριθμός των πιθανών conformers έπεσε στα 55, με άλλα λόγια απορρίφθηκε σχεδόν το 90% των αρχικών πιθανών διαμορφώσεων.

Για τη γεωμετρική αριστοποίηση των 55 αυτών δομών μέσω TURBOMOLE υπήρξαν προβλήματα. Η διαδικασία ήταν εξαιρετικά χρονοβόρος (με MO τρεξίματος 3.5 ώρες ανά διαμόρφωση) και υπολογιστικά απαιτητική, με αποτέλεσμα να μην επιτευχθεί σύγκλιση για όλες τις δομές. Από τις 55 διαμορφώσεις που έπρεπε να αριστοποιηθούν, συνέκλιναν μόνο οι 30. Δεδομένου ωστόσο του ότι οι 30 αυτές δομές ήταν αντιπροσωπευτικές του ενεργειακού προφίλ του μορίου (με εύρος σχετικών ενεργειών 0.00-30.00), θεωρήθηκε επαρκής ο αριθμός τους. Η τελική επιλογή διαμορφώσεων ήταν επίσης προσεγγιστική. Από τις 30 πιθανές τελικές δομές, επιλέχτηκε μία από κάθε ενεργειακό επίπεδο, έτσι ώστε να έχουμε το καλύτερο δυνατό εύρος ενεργειών. Ο αριθμός των τελικών διαμορφώσεων είναι 16 με ενέργειες και διέδρες που σημειώνονται στον Πίνακα 6 και με αντίστοιχη ενεργειακή κλιμάκωση. Η απόφαση αυτή, αν και προσεγγιστικού χαρακτήρα, δεν θεωρείται καθόλου ελλιπής διότι οι τελικές διαμορφώσεις είναι ενεργειακά και γεωμετρικά ευρείς.

a/a	ΔΕ	dih1	dih2	dih3	dih4	dih5	dih6	dih7	dih8	dih9	dih10
307	0.00	0	91	180	179	175	179	69	177	165	178
9	1.74	180	78	67	175	157	66	177	180	71	176
100	2.64	0	98	70	137	64	175	179	177	170	178
32	4.91	180	102	64	174	174	67	177	71	161	177
88	7.86	0	70	61	87	67	173	68	179	90	178
360	10.56	180	90	175	88	173	62	62	176	76	177
454	11.86	180	89	176	88	178	63	68	83	144	176
77	12.99	180	73	69	121	68	70	178	176	97	178
313	16.47	180	74	63	88	168	94	66	173	168	178
229	18.58	0	88	180	174	65	177	180	177	92	3
176	20.38	180	102	64	173	65	178	180	176	92	5
41	21.46	180	78	66	179	65	174	67	72	174	2
513	22.15	0	91	175	90	79	67	167	63	69	180
21	23.87	1	85	64	164	172	63	63	81	56	179
164	24.06	180	100	66	176	65	177	177	63	85	7
443	28.82	0	106	61	91	174	176	63	93	173	6

Πίνακας 6. Διέδρες γωνίες και ενέργειες για tyrosol lipolate.

Όσον αφορά στο μόριο του εστέρα, οι διαφορές μεταξύ των διαμορφώσεων είναι στην ουσία το σύνολο των επιμέρους διαφορών των διαμορφώσεων τυροσόλης και λιποϊκού οξέος. Εκείνο που έχει ουσιαστικό ενδιαφέρον είναι η παρατήρηση πως αν συνδυαστούν οι ενεργειακά optimum δομές τυροσόλης και λιποϊκού δεν προκύπτει ακριβώς η ενεργειακά optimum δομή του εστέρα. Με άλλα λόγια, η δομή ελαχίστης ενέργειας του lipolate είναι ελαφρώς διαφορετική από τις αντίστοιχες των επιμέρους μορίων που την συνιστούν. Οι διαφορές αυτές είναι:

- Η δομή ελαχίστης ενέργειας της τυροσόλης έχει τα δύο υδρογόνα των υδροξυλομάδων (H_{12} και H_{20}) σε θέση *trans*. Ωστόσο στον εστέρα, το κομμάτι του λιποϊκού οξέος το οποίο συνδέεται με την τυροσόλη στο O_{11} είναι σε θέση *planar*.
- Οι μεθυλομάδες 6 και 9 δεν είναι σε optimum απόσταση μεταξύ τους (180°) όπως θα έπρεπε να είναι αν λάβουμε υπόψη μας τη διαμόρφωση του LA.
- Η υδροξυλομάδα του εστέρα και η αντίστοιχη του λιποϊκού διαφέρουν κατά 90° περίπου.

Παρότι σημειώθηκαν αυτές οι διαφορές πρέπει να αναφερθεί πως ο εστέρας έχει τη χαρακτηριστική *planar* δομή που ελαχιστοποιεί την ενέργεια της διαμόρφωσης και ότι ίσως τελικά οι διαφορές αυτές είναι αμφισβητούμενης σημασίας. Στη βιβλιογραφία δε βρέθηκε ανάλυση διαμορφώσεων ούτε γενικότερα στοιχεία για τη συγκεκριμένη ένωση, παρόλο που σε αυτή τη περίπτωση θα ήταν άκρως καθοριστικής συνεισφοράς.

6.3.2. Περιγραφή Καθαρών Συστατικών (pure compounds) με το COSMO-RS.

Σε αυτό το τμήμα θα περιγραφούν τα σ -profiles και σ -potentials των συστατικών της τυροσόλης, του λιποϊκού οξέος και του εστέρα της μεταξύ τους αντίδρασης. Όμοια, θα περιγραφούν και τα αντίστοιχα για τους οργανικούς διαλύτες και τα ιοντικά υγρά τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στη διεξαγωγή της αντίδρασης.

6.3.2.1. Συστατικά Αντίδρασης Τυροσόλης.

Στο Γράφημα 1 του Παραρτήματος 10.2 δίνεται το σ -profile των ενεργειακά ελαχίστων διαμορφώσεων για την τυροσόλη, το λιποϊκό οξύ και τον εστέρα καθώς και οι αντίστοιχες απεικονίσεις επιφανειακής κατανομής φορτίου (σ -surfaces). Τα χρώματα στις δομές καθορίζουν την ισχύ της πολικότητας.

Όσον αφορά στην τυροσόλη παρατηρείται ότι η μεγαλύτερη επιφάνεια του μορίου είναι ελαφρώς μόνο πολική (πράσινη περιοχή στην απεικόνιση φορτίου), εξαιτίας των ατόμων άνθρακα C, δίνοντας κορυφή στα $+0.006 \text{ e}/\text{\AA}$. Στην ένταση της κορυφής συνεισφέρουν και τα π ηλεκτρόνια του δακτυλίου. Επιπλέον, η υψηλότερη κορυφή στο σ -profile ($-0.004 \text{ e}/\text{\AA}$) αναφέρεται σε μία επίσης ελαφρά πολική περιοχή (ανοιχτό μπλε) που περιγράφει τα άτομα υδρογόνου του μορίου, εκτός από αυτά των δύο υδροξυλομάδων. Τα τελευταία δίνουν κορυφή στα $-0.016 \text{ e}/\text{\AA}$ και απεικονίζονται στις σκούρες μπλε περιοχές. Τα υδρογόνα αυτά είναι ισχυρά πολωμένα λόγω των ατόμων οξυγόνου με τα οποία συνδέονται. Τέλος, τα άτομα οξυγόνου των υδροξυλομάδων της τυροσόλης δίνουν κορυφή στα θετικά του οριζόντιου άξονα με τιμή $+0.014 \text{ e}/\text{\AA}$, και απεικονίζονται με σκούρο κόκκινο χρώμα στο σ -surface. Μια χρήσιμη παρατήρηση, η οποία επιβεβαιώνεται στη μελέτη των σ -potentials, είναι πως οι δύο αυτές ισχυρά πολωμένες περιοχές της τυροσόλης είναι θέσεις δημιουργίας δεσμών υδρογόνου, HB.

Για το λιποϊκό οξύ τα συμπεράσματα είναι σχεδόν τα ίδια. Η μεγαλύτερη επιφάνεια του μορίου είναι χαμηλής πολικότητας και αντιστοιχεί σε τιμή $\sigma = -0.003 \text{ e}/\text{\AA}$. Η επιφάνεια αυτή είναι ενεργειακά σταθερή, χωρίς τάση για αλληλεπίδραση. Το μόριο έχει επίσης μια ισχυρά πολωμένη περιοχή στα αρνητικά του οριζόντιου άξονα, η οποία αναφέρεται στο υδρογόνο του υδροξυλίου και δίνει κορυφή στα $-0.018 \text{ e}/\text{\AA}$. Τέλος, το μόριο έχει και πολωμένες περιοχές που δηλώνονται στην περιοχή των ληπτών (acceptors) ηλεκτρονίων, δηλαδή στα θετικά του οριζόντιου άξονα. Στην περιοχή αυτή ανήκουν τα άτομα θείου του σουλφονικού δακτυλίου και τα άτομα οξυγόνου του καρβοξυλίου, δίνοντας μία flat μορφή στο σ -profile του λιποϊκού οξέος από τα $+0.005$ έως τα $+0.012 \text{ e}/\text{\AA}$. Εδώ, ξεχωριστές κορυφές δεν είναι εύκολο να διαπιστωθούν διότι υπάρχει σχετική αλληλεπικάλυψη, στην οποία συνεισφέρουν οι άνθρακες του μορίου.

Όσον αφορά στο σ -profile του εστέρα, το μόριο, ως προϊόν της αντίδρασης εστεροποίησης της τυροσόλης με το λιποϊκό οξύ, δεν επιδέχεται περαιτέρω ανάλυση και περιγραφής από τα όσα έχουν ήδη αναφερθεί παραπάνω για τα αντιδρώντα μόρια. Τα συμπεράσματα είναι στην ουσία το σύνολο των προηγούμενων συμπερασμάτων.

Στο διάγραμμα σ -potential για τα τρία υπό εξέταση μόρια (Γράφ. 2) παρατηρούμε ότι το καθένα από αυτά αλληλεπιδρά πολύ καλά με άπολα μόρια. Αυτός ο ισχυρισμός

δικαιολογείται από την ελαφριά κάμψη των γραφημάτων στην περιοχή από -0.008 έως $+0.008$ e/Å. Το συμπέρασμα αυτό είναι κοινό και για τα τρία μόρια και οφείλεται στις μεγάλες μη πολικές επιφάνειες των συστατικών αυτών. Η τυροσόλη, στην περιοχή των αρνητικών τιμών σ , ξεκάθαρα δείχνει (χαμηλότερο σ -potential για $\sigma < -0.012$ e/Å) τάση για αλληλεπίδραση με ομάδες-δότες φορτίου λόγω της παρουσίας των δύο ισχυρά πολωμένων ατόμων οξυγόνου. Το λιποϊκό οξύ και ο εστέρας εκδηλώνουν ομοίως τάση για τέτοιου είδους αλληλεπίδραση ωστόσο σε μικρότερο βαθμό. Μάλιστα, τη χαμηλότερη έλξη επιδεικνύει το λιποϊκό οξύ, κάτι που συνηγορεί με την παρατήρηση για την flat περιοχή στα θετικά του οριζόντιου άξονα του σ -profile του μορίου. Επιπλέον, διαλύτες με $\sigma > 0.012$ e/Å, αλληλεπιδρούν ευνοϊκά και με τα τρία μόρια, προσφερόμενοι ως δέκτες φορτίου. Ο εστέρας της τυροσόλης εμφανίζει τη μεγαλύτερη τάση για αλληλεπίδραση εξαιτίας της παρουσίας του ισχυρά πολωμένου ατόμου υδρογόνου. Τα δύο άλλα μόρια που εξετάζονται, επιδεικνύουν κοινή συμπεριφορά όσον αφορά στην αλληλεπίδραση με λήπτες φορτίου, όχι πολύ μικρότερη από τη μέγιστη του εστέρα. Το κυριότερο συμπέρασμα είναι πως και τα τρία συστατικά της αντίδρασης εμφανίζουν τάση για δημιουργία δεσμών υδρογόνου, καθότι διαθέτουν πολωμένες περιοχές που δρουν τόσο ως δότες όσο και ως λήπτες φορτίου.

6.3.2.2. Ιοντικά Υγρά.

Το Γράφημα 5 (βλ. Παράρτημα 10.2) παρουσιάζει τα σ -profiles όλων των ανιόντων των ιοντικών υγρών που χρησιμοποιήθηκαν ως διαλύτες στην αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης. Τα ανιόντα αυτά είναι τα PF_6^- , BF_4^- και TF_2N^- . Καθένα από αυτά παρουσιάζει κορυφή στα θετικά του οριζόντιου άξονα εξαιτίας της ήδη υπάρχουσας πολικότητάς τους. Το πιο σημαντικό συμπέρασμα από τη μελέτη του σ -profile είναι η ταξινόμηση (*ranking*) των ανιόντων όσον αφορά την πολικότητα. Η πολικότητα στο διάγραμμα σ είναι ανάλογη του εύρους της καμπύλης για κάθε συστατικό. Με βάση την παρατήρηση αυτή, το ανιόν PF_6^- είναι το λιγότερο και το BF_4^- το περισσότερο πολικό ανιόν. Όσον αφορά το TF_2N^- αυτό παρουσιάζει δύο κορυφές στο διάγραμμα σ -profile του, μία στα $+0.002$ e/Å και μία στα $+0.013$ e/Å, κοινή με το BF_4^- . Η ύπαρξη της πρώτης κορυφής δηλώνει πως μεγάλο μέρος του ανιόντος είναι χαμηλού δυναμικού, συνεπώς η ολική πολικότητα του TF_2N^- μετριάζεται. Αυτά τα συμπεράσματα ενισχύονται από τη μελέτη των διαγραμμάτων σ -potential (Γράφημα 6). Στα αριστερά του γραφήματος το ανιόν BF_4^- παρουσιάζει τη μεγαλύτερη τάση αλληλεπίδρασης με HB-δότες, ακολουθούμενο από το TF_2N^- , γεγονός που συνηγορεί στα παραπάνω συμπεράσματα περί πολικότητας. Το PF_6^- , ως το λιγότερο πολικό, εμφανίζει μικρή αναστροφή καμπυλότητας στην περιοχή $\sigma < 0$, χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει πως δεν αρέσκεται σε δότες, παραμένει δηλαδή $\mu < 0$. Στα θετικά του οριζόντιου άξονα έχουμε ξεκάθαρη συμπεριφορά και για τα τρία ανιόντα, η οποία είναι η μη εκδήλωση τάσης αλληλεπίδρασης με ομάδες-δέκτες ηλεκτρονίων, κάτι το οποίο είναι απόλυτα λογικό. Τέλος, στην περιοχή σ από -0.008 έως $+0.008$ e/Å (*HB cutoff*) παρατηρούμε πως τα ανιόντα παρουσιάζουν ευνοϊκή συμπεριφορά με non-polar συστατικά.

Επόμενο βήμα είναι η μελέτη των κατιόντων (Γραφ. 7 και 8, Παρ. 10.2) των εξεταζόμενων ιοντικών υγρών, δηλαδή των mtoa^+ , bmim^+ , omim^+ και bdmim^+ . Όλα τα κατιόντα με εξαίρεση το mtoa^+ , παρουσιάζουν πανομοιότυπο σ -profile λόγω της συγγενικής δομής τους. Η μεγαλύτερη περιοχή των κατιόντων αυτών είναι μέτρια πολωμένη ενώ υπάρχουν και ισχυρά πολωμένα υδρογόνα στον δακτύλιο του ιμιδαζόλιου που δικαιολογούν τις παρατηρούμενες κορυφές στα -0.008 e/Å. Όσον αφορά στο mtoa^+ , η παρουσία τριών όκτυλ-

υποκαταστατών ερμηνεύει την ένταση κορυφής για $\sigma = -0.002$ e/Å. Ο μεγάλος βαθμός υποκατάστασης του συγκεκριμένου κατιόντος δικαιολογεί την παρατηρούμενη παραβολική καμπύλη στο διάγραμμα των σ -potentials. Εκεί φαίνεται πως για $\sigma > 0.014$ e/Å το $mtoa^+$ επιδεικνύει αρνητική τάση αλληλεπίδρασης με ομάδες-δέκτες φορτίου. Παρόμοια συμπεριφορά παρατηρείται και για το κατιόν $bdmim^+$ αλλά όχι σε ίδια ένταση. Τα κατιόντα $mtoa^+$ και $bdmim^+$ μαρτυρούν πως όσο μεγαλύτερη είναι η άκυκλο-υποκατάσταση, τόσο μικραίνει η τάση δημιουργίας δεσμών υδρογόνου. Για τα εναπομείναντα ιόντα $omim^+$ και $bmim^+$ τα συμπεράσματα ως προς την αλληλεπίδραση με HB-acceptors είναι τα αναμενόμενα. Σημειώνεται τέλος πως κοινή για όλα τα κατιόντα είναι η μη εκδήλωση τάσης αλληλεπίδρασης με HB-donors (για $\sigma < 0$) και η ευνοϊκή αλληλεπίδραση με άπολα συστατικά (περιοχή σ από -0.008 έως $+0.008$ e/Å).

6.3.2.3. Οργανικοί Διαλύτες.

Στα Γραφήματα 9 και 10 του Παραρτήματος 10.2 παρουσιάζονται τα σ -profiles και σ -potentials των οργανικών διαλυτών που χρησιμοποιήθηκαν στην αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης. Οι διαλύτες αυτοί είναι οι εξάνιο, ακετονιτρίλιο, tert-βουτανόλη και 2-μέθυλ-2 βουτανόλη. Οι δύο αλκοόλες παρουσιάζουν πανομοιότυπο σ -profile εξαιτίας της παραπλήσιας δομής τους. Λόγω της απουσίας μίας μεθυλομάδας $-CH_3$ η t-butanol έχει τις δύο κεντρικές κορυφές της (άπολες περιοχές) ελαφρώς πιο κοντές σε σχέση με την 2-methyl-2-butanol. Κατά τα άλλα και οι δύο αλκοόλες έχουν ισχυρά πολικές περιοχές λόγω των ατόμων οξυγόνου και υδρογόνου των υδροξυλομάδων τους, με κορυφές στα $+0.016$ και -0.014 e/Å αντίστοιχα. Όσον αφορά στα σ -potentials τα συμπεράσματα είναι τα αναμενόμενα. Οι αλκοόλες διαθέτουν τόσο θέσεις με προτίμηση σε ομάδες-δότες ηλεκτρονίων όσο και σε ομάδες-δέκτες.

Το ακετονιτρίλιο λόγω της παρουσίας το ατόμου αζώτου εμφανίζει κορυφή στα θετικά του οριζόντιου άξονα με ένταση $+0.010$ e/Å. Το μεγαλύτερο κομμάτι του μορίου είναι σχετικά άπολο με την μεθυλομάδα $-CH_3$ να περιγράφεται από τις κορυφές για $\sigma < 0$ και τη μεσαία, μικρότερη κορυφή ($+0.002$ e/Å) να αναφέρεται στον κεντρικό άνθρακα που συνδέεται με το άζωτο και το μεθύλιο. Το πολικό άτομο αζώτου του ακετονιτρίλιου είναι θέση για δημιουργία HB κάτι που φαίνεται στο σ -potential του μορίου, στην περιοχή για $\sigma < 0$. Επίσης προκύπτει το συμπέρασμα πως ο συγκεκριμένος διαλύτης δεν αλληλεπιδρά ευνοϊκά με ομάδες δέκτες φορτίου λόγω της αλλαγής καμπυλότητας μετά το $\sigma = 0$ στο σ -potential.

Το εξάνιο ως υδρογονάνθρακας είναι non-polar και δε διαθέτει θέσεις για δεσμούς υδρογόνου. Το σ -profile του είναι στενό και οι δύο (κοντινές) κορυφές του αναφέρονται στα υδρογόνα (-0.001 e/Å) και στους άνθρακες ($+0.001$ e/Å) των μεθυλίων του μορίου. Το γράφημα σ -potential είναι μια σχεδόν τέλεια παραβολική καμπύλη Gauss, κεντραρισμένη στο $\sigma = 0$. Αυτό σημαίνει πως το εξάνιο δεν εκδηλώνει τάσεις δημιουργίας HB με καμία από τις ομάδες δέκτες ή δότες, κάτι το οποίο είναι γνωστό και αναμενόμενο. Η παραβολική μορφή της καμπύλης για το εξάνιο δηλώνει, με άλλη ανάγνωση, την υδροφοβικότητα του μορίου.

6.3.3. Διαλυτότητα Τυροσόλης.

Η αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης λαμβάνει χώρα τόσο σε οργανικούς διαλύτες όσο και σε ιοντικά υγρά. Συνεπώς, η διαλυτότητα της τυροσόλης σε τέτοιου είδους συστήματα είναι σημαντική πληροφορία. Επιπλέον, η διαλυτότητα της τυροσόλης είναι μια πρώτη ευκαιρία αξιολόγησης των υπολογισμών του μοντέλου COSMO-RS δεδομένου ότι υπάρχουν πειραματικά δεδομένα προς άμεση σύγκριση.

- **Οργανικοί Διαλύτες**

Ο Πίνακας 7 που ακολουθεί αναγράφει τη διαλυτότητα, σε όρους γραμμομοριακών κλασμάτων, της τυροσόλης στους 25 και τους 45°C καθώς και τις αντίστοιχες πειραματικές τιμές. Στον Πίνακα 8 σημειώνεται ο λόγος αύξησης της διαλυτότητας από τους 25 στους 45°C και πάλι συγκρινόμενος με τα πειραματικά δεδομένα.

Solvent	Experimental		COSMO-RS			
	25°C	45°C	25°C	%AD	45°C	%AD
tert_butanol	0.29(±0.03)	0.33(±0.02)	0.28	2.3	0.37	10.1
2methyl_2butanol	0.27(±0.01)	0.27(±0.03)	0.22	16.2	0.31	16.3
hexane	-	-	0.05e-03	-	0.33e-03	-
acetonitrile	0.09(±0.02)	0.18(±0.01)	0.15	72.0	0.27	51.3

Πίνακας 7. Διαλυτότητα τυροσόλης σε οργανικούς διαλύτες. Σύγκριση με πειραματικά δεδομένα.

Το μοντέλο προβλέπει πως η τυροσόλη είναι πρακτικά αδιάλυτη στο εξάνιο. Σημειωτέον πως στη γραμμή του συγκεκριμένου διαλύτη υπάρχει (-) στις πειραματικές τιμές διαλυτότητας πιθανότατα λόγω του χαμηλού ορίου ανίχνευσης της πειραματικής μεθόδου. Σε σύγκριση με τους υπόλοιπους διαλύτες το μόριο είναι αρκετά διαλυτό και στις δύο θερμοκρασίες. Η μεγαλύτερη διαλυτότητα εμφανίζεται στην t-βουτανόλη. Σε σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα το COSMO-RS καταφέρνει πολύ ικανοποιητικά να προβλέψει τις διαλυτότητες. Υπάρχουν κάποιες αποκλίσεις, πχ. για την 2-μέθυλ-2 βουτανόλη στους 25°C ενώ για το ακετονιτρίλιο οι αποκλίσεις είναι μεγαλύτερες και αφορούν και στις δύο θερμοκρασίες. Σε γενικές γραμμές ωστόσο, το μοντέλο αποτυπώνει καλά την διαλυτότητα με τα σφάλματα να κυμαίνονται σε λογικές τιμές.

Solvent	(45/25) ^{exp}	(45/25) ^{COSMO-RS}
tert_butanol	1.17	1.31
2methyl_2butanol	1.01	1.40
hexane	-	6.41
acetonitrile	1.99	1.75

Πίνακας 8. Σχετική διαλυτότητα τυροσόλης σε οργανικούς διαλύτες.

Τα παραπάνω συμπεράσματα συνηγορούν στα αποτελέσματα του Πίνακα 8, όπου αποτυπώνεται στην ουσία η ταξινόμηση διαλυτότητας των οργανικών διαλυτών. Από τους 25 στους 45°C η διαλυτότητα της τυροσόλης στο ακετονιτρίλιο σχεδόν διπλασιάζεται, γεγονός που το μοντέλο προβλέπει με επιτυχία (πρόβλεψη για 75% αύξηση). Στις αλκοόλες, τα πειραματικά δεδομένα θέλουν σχεδόν σταθερή τιμή διαλυτότητας για τις δύο θερμοκρασίες,

με το COSMO-RS να προβλέπει αύξηση 30 και 40% για την t-βουτανόλη και τη 2-μέθυλ-2 βουτανόλη, αντίστοιχα. Η τιμή, τέλος, για το εξάνιο είναι επισφαλής.

- **Ιοντικά Υγρά**

Οι υπολογισμοί επαναλήφθηκαν για τα ιοντικά υγρά που χρησιμοποιήθηκαν στην αντίδραση. Και εδώ γίνεται άμεση σύγκριση με πειραματικά δεδομένα, μόνο όμως στη θερμοκρασία των 60°C, στην οποία είναι διαθέσιμα τα πειραματικά δεδομένα (βλ. Πιν. 9).

IL	Experimental	COSMO-RS	%AD
bmimPF ₆	0.22±0.02	0.33	50.9
omimPF ₆	0.29±0.02	0.42	45.1
bmimBF ₄	0.63±0.03	0.65	3.4
omimBF ₄	0.81±0.13	0.69	14.3
mtoaNTf ₂	0.10±0.02	0.17	67.3
bdmimBF ₄	0.71±0.06	0.70	1.2

Πίνακας 9. Διαλυτότητα τυροσόλης σε ιοντικά υγρά. Σύγκριση με πειραματικά δεδομένα.

Υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ των υπολογισμών COSMO-RS και των πειραματικών τιμών αν και υπάρχουν κάποιες αποκλίσεις, με κύριες αυτές των ILs με ανιόν PF₆. Η τυροσόλη είναι γενικά αρκετά διαλυτή στα ιοντικά υγρά με εξαίρεση το mtoaTF₂N για το οποίο η διαλυτότητα είναι <0.20. Επιπλέον, τη μεγαλύτερη διαλυτότητα σημειώνουν τα ιοντικά υγρά bmimBF₄, omimBF₄ και bdmimBF₄ κάτι που οφείλεται στην πολικότητα του ανιόντος BF₄.

6.3.4. Επίδραση των Διαμορφώσεων στη Διαλυτότητα.

Προκειμένου να αποδειχτεί ότι οι διαμορφώσεις της τυροσόλης πράγματι έχουν επίδραση στη διαλυτότητα και γενικά στις φυσικοχημικές ιδιότητες του μορίου, στο κεφάλαιο αυτό εξετάζεται η επίδραση κάθε διαμόρφωσης ξεχωριστά στη διαμόρφωση της τιμής της διαλυτότητας. Με αυτό τον τρόπο καθίσταται πλέον φανερή η ανάγκη για την αναζήτηση και ανάλυση διαμορφώσεων που προηγήθηκε.

- **Οργανικοί διαλύτες**

Τα Διαγράμματα 12-15 του Παραρτήματος 10.3 δίνουν την επίδραση της κάθε διαμόρφωσης της τυροσόλης στην τελική τιμή διαλυτότητας (εκφρασμένη σε όρους γραμμομοριακού κλάσματος), σε συνάρτηση με την ενέργεια της κάθε διαμόρφωσης. Με κόκκινη γραμμή σημειώνονται η σταθμισμένη κατά Boltzmann τιμή όλων των conformers και με πράσινη διακεκομμένη, η πειραματική τιμή. Όσον αφορά στους οργανικούς διαλύτες η μελέτη της επίδρασης των διαμορφώσεων δίνει ενδιαφέροντα συμπεράσματα:

- Η tert-βουτανόλη αν και παρουσιάζει μεγάλο διασκορπισμό τιμών παρατηρείται πως το εύρος διαλυτοτήτων είναι σχετικά μικρό, με μέγιστη και ελάχιστη τιμή στα 0.34 και 0.38 αντίστοιχα. Η σταθμισμένη μέση τιμή για όλα τα conformers βρίσκεται κοντά στη τιμή διαλυτότητας της διαμόρφωσης με την ελάχιστη ενέργεια. Αυτή παρατήρηση είναι λογική και δηλώνει τη στάθμιση ως προς τις σταθερότερες δομές.

Τέλος, η πειραματική τιμή αν και στο Διάγραμμα 12 φαίνεται να είναι τελείως αποκλίνουσα, στην πραγματικότητα διαφέρει περίπου 10% από τον υπολογισμό του COSMO-RS.

- Για δεύτερη αλκοόλη της σειράς, την 2-μέθυλ-2 βουτανόλη, τα συμπεράσματα είναι περίπου ίδια με τα προηγούμενα. Υπάρχει διασκορπισμός τιμών, πάλι με μικρό σχετικό εύρος, και η μέση τιμή για όλες τις διαμορφώσεις είναι πολύ κοντά σε εκείνη της optimum διαμόρφωσης. Η πειραματική τιμή και ο υπολογισμός COSMO-RS διαφέρουν περίπου 15%, με την πειραματική να είναι μικρότερη από την υπολογισθείσα.
- Για το ακετονιτρίλιο παρατηρείται συσσώρευση τιμών γύρω από την τιμή $x=0.29$ ενώ μία μόνο επιμέρους διαλυτότητα είναι έκκεντρη στην τιμή 0.18. Η μόνη αυτή τιμή δεν επηρεάζει σημαντικά τη μέση διαλυτότητα όλων των conformers, η οποία είναι και αυτή στην περιοχή του 0.29. Η πειραματική διαλυτότητα είναι κατά 35% μικρότερη της τιμής COSMO-RS.
- Τέλος, για το εξάνιο, όπως και στο ακετονιτρίλιο, υπάρχει συσσώρευση τιμών στην περιοχή του $0.15e-03$ και μία μοναδική τιμή περίπου στα $0.75e-03$. Η έκκεντρη αυτή διαλυτότητα επηρεάζει αρκετά τη σταθμισμένη διαλυτότητα όλων των conformers η οποία κυμαίνεται στα $0.30e-03$. Για το εξάνιο δεν υπάρχει διαθέσιμη πειραματική τιμή διαλυτότητας προς σύγκριση.

Το βασικό συμπέρασμα που εξάγεται από τη μελέτη των επιμέρους διαλυτοτήτων της τυροσόλης στους οργανικούς διαλύτες είναι πως το μοντέλο κάνει υπερεκτίμηση (over-prediction) της διαλυτότητας, πάντα σε σύγκριση με τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα. Και στις τρεις περιπτώσεις (εκτός δηλαδή από το εξάνιο) υπήρχε απόκλιση από τις πειραματικές τιμές, με μέση τιμή το 20%.

- **Ιοντικά υγρά**

Στα Διαγράμματα 16 - 21 του Παραρτήματος 10.3 δίνονται τα γραφήματα των επιμέρους διαλυτοτήτων των διαμορφώσεων της τυροσόλης στα ιοντικά υγρά που χρησιμοποιήθηκαν. Όσον αφορά στα επιμέρους σημεία υπάρχουν αρκετές ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις:

- Για το ιοντικό υγρό bmimPF_6 (διάγρ. 16) υπάρχει συσσώρευση τιμών στην περιοχή $x=0.35$. Ένα μόνο conformer δίνει διαλυτότητα στο 0.15, η οποία ωστόσο δεν επηρεάζει τη μέση διαλυτότητα όλων των διαμορφώσεων. Πειραματική και υπολογισμένη τιμή διαφέρουν περίπου 50%, με μεγαλύτερη τιμή αυτή του μοντέλου.
- Παρόμοια συμπεράσματα και για το bmimBF_4 (Διάγρ. 17) ως προς τον διασκορπισμό των επιμέρους τιμών και τη θέση της μέσης διαλυτότητας. Εδώ, η πειραματική τιμή και η πρόβλεψη του μοντέλου σχεδόν ταυτίζονται με τη διαφορά τους να είναι μικρότερη του 10%.
- Για το omimBF_4 (διάγρ. 18) υπάρχει σχετικός διασκορπισμός αν και το εύρος x δεν ξεπερνά τη τιμή 0.08. Εδώ, η μέση σταθμισμένη διαλυτότητα δεν προσεγγίζει εκείνη της ενεργειακά ελάχιστης διαμόρφωσης. Η πειραματική τιμή είναι κατά 10% μικρότερη της υπολογισθείσας.
- Το ιοντικό υγρό omimPF_6 (διάγρ. 19) επιδεικνύει την πιο ομαλή συμπεριφορά της σειράς, με συγκέντρωση τιμών στην περιοχή του 0.43, εκεί δηλαδή που βρίσκεται η μέση διαλυτότητα. Η πειραματική τιμή εμφανίζει απόκλιση 40%.

- Για το mtoaTF₂N (διάγρ. 20) οι τιμές διαλυτότητας εμφανίζουν έντονη διακύμανση. Οι διαλυτότητες του δεύτερου και τέταρτου ενεργειακού group διαφέρουν κατά $\Delta x=0.10$. Η μέση σταθμισμένη τιμή είναι στην περιοχή του 0.17, πολύ κοντά στην τιμή της διαμόρφωσης ελάχιστης ενέργειας. Η πειραματική διαλυτότητα και ο υπολογισμός του μοντέλου διαφέρουν κατά $\Delta x=0.02$, είναι δηλαδή σε πολύ καλή συμφωνία.
- Τέλος, για το bdmimBF₄ (διάγρ. 21) παρατηρείται ένα έκκεντρο σημείο το οποίο επηρεάζει τη συνολική διαλυτότητα των συνδυασμένων conformers, η οποία είναι απομακρυσμένη από την τιμή της optimum διαμόρφωσης. Η πειραματική τιμή είναι περίπου 5% μικρότερη από τη προβλεπόμενη.

Το COSMO-RS καταφέρνει να προβλέψει τις επιμέρους διαλυτότητες των διαμορφώσεων της τυροσόλης στα ιοντικά υγρά με ικανοποιητική ακρίβεια, σε σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι αποκλίσεις κυμαίνονταν στο 5-10% ενώ παρατηρήθηκαν και δύο περιπτώσεις με αποκλίσεις 40% και 50%.

6.3.5. Αντίδραση Τυροσόλης σε Οργανικούς Διαλύτες

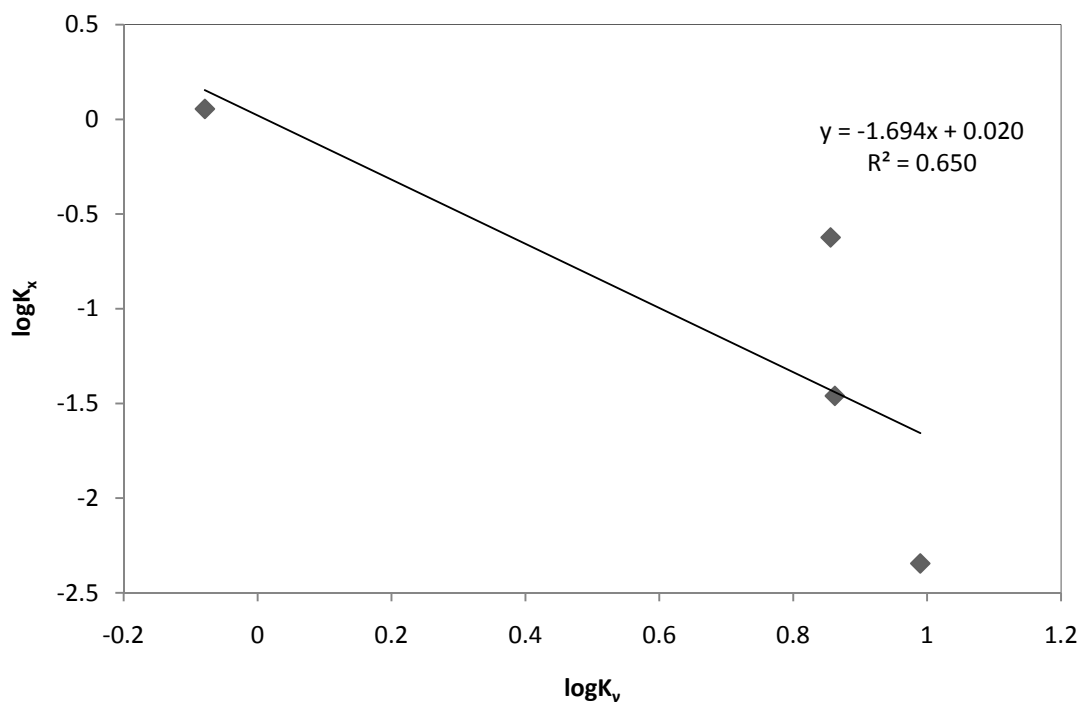
6.3.5.1. Αποτελέσματα.

Το COSMO-RS χρησιμοποιήθηκε στην πρόρρηση των συντελεστών ενεργότητας του συστήματος αντίδρασης εστεροποίησης της p-tyrosol με το lipoic acid. Ο Πίνακας 10 που ακολουθεί περιέχει τα αποτελέσματα των υπολογισμών στους οργανικούς διαλύτες καθώς και τα πειραματικά %conversions για την αντίδραση. Επιπλέον το Διάγραμμα 5 αποτυπώνει τη συσχέτιση μεταξύ K_x , K_y για το συγκεκριμένο σύστημα.

Solvent	% conv	K_x	K_y	K	% AD
Tert_but	6.3	0.005	9.77	0.04	94.02
2methyl2but	15.7	0.03	7.28	0.25	65.80
Acetonitrile	32.8	0.24	7.17	1.71	131.44
hexane	51.6	1.14	0.83	0.95	28.38
				average	0.74
				st. dev	0.75
				% error	102.07

Πίνακας 10. Εστεροποίηση tyrosol-lipoic acid σε οργανικούς διαλύτες. Θερμοκρασία αντίδρασης 45°C.

Είναι $K=0.74\pm 0.75$ με σχετική διασπορά 102.07%. Το μέσο %AD σφάλμα είναι στα όρια του 80%. Μία πρώτη παρατήρηση σχετικά με τα στατιστικά αυτά είναι πως η τιμή της σταθεράς K για το ακετονιτρίλιο είναι ελαφρά έκκεντρη σε σχέση με τις υπόλοιπες τιμές, κάτι που φαίνεται και στο αντίστοιχο γράφημα όπου το σημείο που αναφέρεται στο ακετονιτρίλιο είναι σημαντικά αποκλίνον σε σύγκριση με τα υπόλοιπα.



Διάγραμμα 5. Συσχέτιση επιλογής οργ. διαλύτη και ισορροπίας για το σύστημα tyrosol-lipoic acid. Προβλέψεις από COSMO-RS.

6.3.5.2. Συμπεράσματα

Με βάση τις %μετατροπές του Πίνακα 10 παρατηρείται πως η αντίδραση δεν ευνοείται στις αλκοόλες. Το εξάνιο, ακολουθούμενο από το ακετονιτρίλιο παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη μετατροπή στην ισορροπία.

Το επόμενο συμπέρασμα έχει να κάνει με τον διαλύτη ακετονιτρίλιο και στο πώς το COSMO-RS αποτυπώνει τη συμπεριφορά του συστήματος ακετονιτρίλιο-νερό. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 23 των συντελεστών ενεργότητας του συστήματος (βλ. Παρ/μα. 10.4), η τιμή γ_{H_2O} για το νερό είναι σημαντικά υψηλότερη από τις υπόλοιπες. Αυτό οδηγεί στην υπόθεση πως το COSMO-RS ίσως αποτυγχάνει να προβλέψει με ακρίβεια ισχυρά μη ιδανικά συστήματα όπως το ακετονιτρίλιο-νερό. Αυτός ο ισχυρισμός, ο οποίος ελέγχεται στο Παράρτημα 10.7, ευσταθεί. Πράγματι το COSMO-RS κάνει υπέρ-εκτίμηση όσον αφορά στους συντελεστές ενεργότητας του συγκεκριμένου συστήματος. Συνεπώς η τιμή K για το ακετονιτρίλιο ενέχει σημαντικό σφάλμα.

Τελικά, δεν μπορούμε να πούμε με βεβαιότητα ότι το COSMO-RS επιτυγχάνει ή αποτυγχάνει να κάνει πρόρρηση του συστήματος στους οργανικούς διαλύτες. Η μελέτη της αντίδρασης σε περισσότερους διαλύτες, ώστε να υπάρχει λιγότερη στατιστική ανασφάλεια είναι μία πρόταση για μελλοντική μελέτη.

6.3.6. Αντίδραση Τυροσόλης σε Ιοντικά Υγρά.

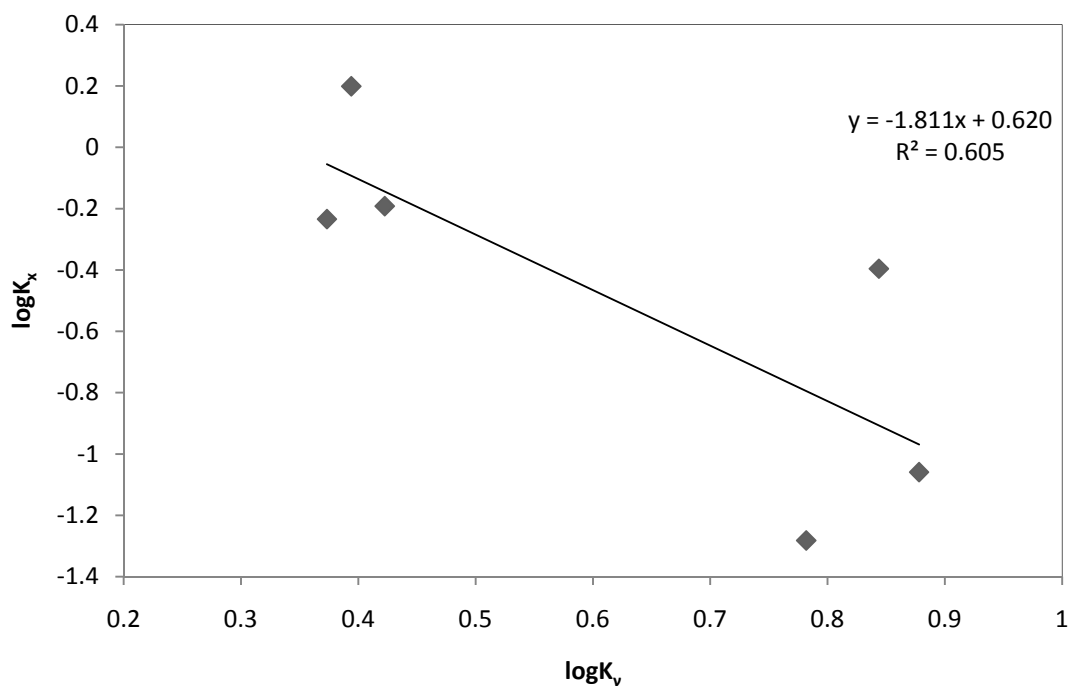
6.3.6.1. Αποτελέσματα

Η αντίδραση μελετήθηκε επιπλέον σε ιοντικά υγρά. Ο Πίνακας 11 που ακολουθεί παρουσιάζει τα αποτελέσματα της εφαρμογής του COSMO-RS στο συγκεκριμένο σύστημα, καθώς και τις πειραματικές %μετατροπές για τα ιοντικά υγρά που χρησιμοποιήθηκαν.

Ionic Liquid	%conv	K_x	K_y	K	%AD
bmimPF ₆	44.5	0.64	2.65	1.70	5.29
bmimBF ₄	38.8	0.40	6.98	2.80	56.20
mtoaNTf ₂	43.3	0.58	2.36	1.38	23.30
omimBF ₄	18.6	0.05	6.05	0.32	82.41
omimPF ₆	55.7	1.58	2.48	3.92	118.12
bdmimBF ₄	22.8	0.09	7.55	0.66	63.32
			average	1.80	58.11
			st. dev.	1.36	
			%error	75.47	

Πίνακας 11. Εστεροποίηση tyrosol-lipoic acid σε ιοντικά υγρά. Θερμοκρασία αντίδρασης 60°C.

Το Διάγραμμα 6 ωστόσο δεν είναι ικανοποιητικό ως προς την ταξινόμηση διαλυτών. Εκεί σχηματίζονται δύο ομάδες σημείων. Στην πάνω αριστερά ομάδα συγκεντρώνονται τα ιοντικά υγρά με ανιόν PF₆⁻ ενώ στην κάτω ομάδα όλα τα υπόλοιπα. Αυτό συνηγορεί στα συμπεράσματα πως τα ιοντικά υγρά με το πολικό ανιόν PF₆⁻ πρέπει να προτιμηθούν στην αντίδραση σύνθεσης της του εστέρα της τυροσόλης. Τελικά κρίνεται απαραίτητη η μελέτη της αντίδρασης με περισσότερα ιοντικά υγρά για τη διατύπωση πιο ξεκάθαρων συμπερασμάτων.



Διάγραμμα 6. Συσχέτιση επιλογής ιοντικού υγρού και ισορροπίας για το σύστημα tyrosol-lipoic acid. Προβλέψεις από COSMO-RS.

6.3.6.2. Συμπεράσματα

Το πρώτο σημαντικό συμπέρασμα είναι οι τιμές των μετατροπών στην ισορροπία ανάλογα με το είδος του ιοντικού υγρού. Παρατηρείται ότι τα κατιόντα δεν παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση της τιμής αυτής. Για παράδειγμα, για τα ιοντικά υγρά bmimPF₆ και omimPF₆ οι μετατροπές είναι 18.6% και 55.7% αντίστοιχα. Συνεπώς, τα ανιόντα θα πρέπει να έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα στη τιμή της μετατροπής. Πράγματι, τα ιοντικά με ανιόν PF₆ παρουσιάζουν μεγαλύτερες μετατροπές από εκείνα με BF₄, με το TF₂N να προσεγγίζει τα PF₆. Αυτή η παρατήρηση είναι ευθέως συνδεδεμένη με τη σειρά πολικότητας των ανιόντων που έχει αναλυθεί σε προηγούμενο τμήμα (5.3.3.2.). Το ανιόν PF₆ είναι το λιγότερο πολικό ενώ το BF₄ το περισσότερο. Επιβεβαιώνεται ο θεωρητικός ισχυρισμός πως οι αντιδράσεις εστεροποίησης ευνοούνται σε μη πολικά περιβάλλοντα. Όσο περισσότερο πολικό είναι το περιβάλλον τόσο περισσότερο αφυδατώνεται το ένζυμο άρα η μετατροπή μειώνεται δραστικά.

Όσον αφορά στις τιμές K, υπάρχει γενικά καλή συμφωνία τιμών με κανέναν υπολογισμό να μη ξεφεύγει από τη γενική τάση, κάτι το οποίο αποτυπώνεται και στα σφάλματα. Ανάλογα συμπεράσματα ισχύουν και για τις τιμές άπειρης αραιώσης (Παράρτημα 10.4), γεγονός που οφείλεται στη μεγάλη περίσσεια διαλύτη.

7. 2^ο ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Εφαρμογή και Αξιολόγηση του COSMO-RS στη Μελέτη Επίδρασης του Διαλύτη στην Εναντιοεκλεκτικότητα των Ενζύμων.

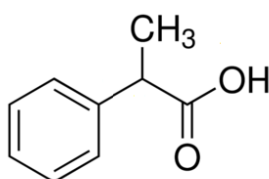
7.1. Υπολογισμοί Εναντιοεκλεκτικότητας.

Όπως ειπώθηκε στο Θεωρητικό Μέρος έχουν κατά καιρούς προταθεί διάφορες συσχετίσεις της εναντιοεκλεκτικότητας του ενζύμου σε σχέση με την επιλογή διαλύτη. Από αυτές κυρίαρχη πλέον είναι η συσχέτιση που προβλέπει η εξίσωση 14 δηλαδή αυτή του enantiomeric ratio, E με τους συντελεστές ενεργότητας γ_S και γ_R των αντιπόδων. Στην παρούσα ενότητα χρησιμοποιείται το μοντέλο COSMO-RS στην πρόρρηση των συντελεστών ενεργότητας των οπτικών αντιπόδων για τέσσερις αντιδράσεις της βιβλιογραφίας και ελέγχεται σε τι βαθμό αποτυπώνεται η θεωρητική συσχέτιση της εξίσωσης 14. Οι υπολογισμοί γίνονται θεωρώντας σε κάθε περίπτωση άπειρη αραίωση διαλύτη στο μείγμα αντίδρασης.

7.2. Ανάλυση διαμορφώσεων (Conformational analysis)

7.2.1. 2 phenyl propionic acid (2PPA).

Οι πρώτοι οπτικοί αντίποδες που αριστοποιήθηκαν μέσω των λογισμικών HYPERCHEM και TURBOMOLE είναι αυτοί του 2PPA (Εικ. 6). Το μόριο έχει μόνο 3 διέδρες γωνίες συνεπώς η διαδικασία επιλογής ήταν αρκετά εύκολη. Αρχικά από το Conformational Analysis βρέθηκαν 14 και 10 δομές για τους αντίποδες S και R αντίστοιχα από τις οποίες επελέγησαν 4 και 3 δομές ως τα τελικά conformers των οπτικών ισομερών. Στον Πίνακα που ακολουθεί σημειώνονται διέδρες γωνίες και ενέργειες για τα δύο μόρια.



Εικόνα 6. Μόριο 2-phenyl propionic acid (2PPA)

S					R				
a/a	ΔE	dih1	dih2	dih3	a/a	ΔE	dih1	dih2	dih3
10	0.00	177	83	66	1	0.00	177	80	117
1	3.17	177	92	67	7	3.41	177	144	71
7	7.98	5	44	115	9	8.00	5	43	115
5	13.75	4	106	68					

Πίνακας 12. Διέδρες γωνίες και ενέργειες για 2PPA.

Αρχικά παρατηρούμε ότι για τον αντίποδα R έχει βρεθεί μία διαμόρφωση λιγότερη σε σχέση με τον S. Ωστόσο, η επιπλέον διαμόρφωση αυτή είναι πολύ υψηλής ενέργειας ($\Delta E=13.75$ kJ/mol) οπότε η συνεισφορά της στο ενεργειακό προφίλ του μορίου θα είναι χαμηλή, δηλαδή θα σταθμιστεί με μικρό συντελεστή.

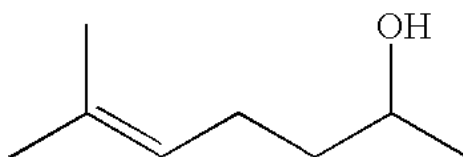
Για την ανάλυση των χαρακτηριστικών των ενεργειακά ελαχίστων δομών μεταξύ των εναντιομερών, επιλέγεται η optimum δομή του ισομερούς S. Αυτό γίνεται για λόγους οικονομίας με τα συμπεράσματα είναι ευθέως ανάλογα για τον αντίποδα R.

Το χαρακτηριστικό της ενεργειακά ελάχιστης δομής είναι η σχετική θέση του ισχυρά πολωμένου ατόμου υδρογόνου της καρβοξυλομάδας σε σχέση με το επίπεδο του δακτυλίου και το γειτονικό μεθύλιο. Στη δομή αυτή, το υδρογόνο είναι σε εντελώς ουδέτερη θέση δηλαδή ούτε στραμμένο προς τον δακτύλιο αλλά και ούτε στραμμένο προς το μεθύλιο. Με αυτή τη στερεο-διαμόρφωση ελαχιστοποιούνται οι ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις όπως πχ. επαγωγική έλξη ηλεκτρονίων. Οι υπόλοιπες δομές του 2PPA διαφοροποιούνται ως προς αυτό το χαρακτηριστικό. Η δομή μέγιστης ενέργειας για παράδειγμα έχει το $-H$ προς το επίπεδο του $-CH_3$. Φυσικά η σχετική θέση του υδρογόνου επηρεάζει τις θέσεις των οξυγόνων της καρβοξυλομάδας με επακόλουθες ενεργειακές επιπτώσεις.

Σημειώνεται πως σημαντικό ρόλο στην Ανάλυση Διαμορφώσεων του 2PPA έπαιξε μία ανάλογη μελέτη *ab initio* στη βιβλιογραφία ^[26] η οποία απετέλεσε οδηγό στη δική μας ανάλυση. Υπάρχει ευθεία ταύτιση δομών ανάμεσα στις δύο προσεγγίσεις συνεπώς κρίνεται σωστή η διαδικασία και η τελική επιλογή conformers. Στο Παράρτημα 10.6 δίνεται η δομή ελάχιστης ενέργειας του αντίποδα S.

7.2.2. Sulcatol.

Το μόριο της σουλκατόλης ή της 6-μέθυλ-5-επέν-2-όλης (Εικ. 7) μοντελοποιήθηκε με την διαδικασία που έχει ήδη περιγραφεί παραπάνω. Η διαδικασία επαναλήφθηκε για τους οπτικούς αντίποδες R, S του μορίου, οπότε και προέκυψαν τα τελικά conformers για κάθε εναντιομερές.



Εικόνα 7. Μόριο sulcatol

Η διαδικασία επιλογής διαμορφώσεων και σε αυτή την περίπτωση σχετικά ήταν απλή δεδομένου του μικρού αριθμού δίδρων γωνιών που εδώ είναι 4. Και στους δύο αντίποδες οι αρχικά υπολογιζόμενες διαμορφώσεις άγγιζαν τις 300. Από αυτές απορρίφθηκε σχεδόν το 90% με 25-30 να επιλέγονται για αριστοποίηση μέσω TURBOMOLE. Τελικά, τα conformers για τους αντίποδες S και R είναι 8 και 7 αντίστοιχα. Ο Πίνακας 13 που ακολουθεί αναγράφει τις τιμές ενέργειας και δίδρων γωνιών των τελικών διαμορφώσεων.

S						R					
a/a	ΔE	dih1	dih2	dih3	dih4	a/a	ΔE	dih1	dih2	dih3	dih4
151	0.00	169	173	68	124	220	0.00	46	173	67	123
12	2.00	178	175	177	115	98	1.97	63	178	179	118
187	3.02	65	65	172	121	145	3.22	65	67	180	114
192	5.19	69	69	66	130	76	4.27	172	173	68	122
168	6.17	40	167	54	86	190	6.31	40	168	55	85
78	9.89	55	67	175	180	248	12.98	175	82	69	97
283	13.23	50	88	63	102	237	14.20	179	62	82	139
267	17.38	179	48	67	141						

Πίνακας 13. Διέδρες γωνίες και ενέργειες για sulcatol.

Και εδώ, στη μελέτη των δομικών χαρακτηριστικών, θα χρησιμοποιηθεί μόνο η ενεργειακά ελάχιστη διαμόρφωση του αντίποδα S. Οι δύο αντίποδες διαφοροποιούνται μόνο ως προς το επίπεδο στροφής ενός ατόμου υδρογόνου, του συνδεδεμένου με τον ενεργό άνθρακα. Συνεπώς τα συμπεράσματα ως προς τα στερεοχημικά χαρακτηριστικά είναι όμοια για τους αντίποδες.

Η διαμόρφωση στο χώρο της optimum S διαμόρφωσης έχει τα εξής γνωρίσματα:

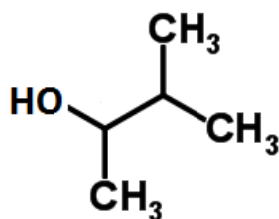
- Το υδρογόνο του υδροξυλίου είναι στερεοχημικά παρεμποδισμένο και βρίσκεται στραμμένο προς το εσωτερικό του μορίου.
- Όλες οι μεθυλομάδες είναι στη μέγιστη απόσταση (180°) με συνέπεια την απουσία διαμοριακών αλληλεπιδράσεων.

Τα παραπάνω γνωρίσματα δεν είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους. Η στροφή της υδροξυλομάδας προς το εξωτερικό του δακτυλίου έχει ως συνέπεια τη στροφή και της μεθυλομάδας που συνδέεται με τον κοινό (ενεργό) άνθρακα. Συνεπώς, αν θεωρηθεί ως παράδειγμα η δομή μέγιστης ενέργειας, φαίνεται πως το υδρογόνο είναι στραμμένο προς το εξωτερικό του μορίου αλλά αυτό επέφερε την αλλαγή στη σχετική θέση των μεθυλομάδων 3 και 8, που τώρα είναι σε θέση *gauche* μεταξύ τους.

Τέλος, για το μόριο sulcatol δε βρέθηκε μελέτη Ανάλυσης Διαμορφώσεων στη βιβλιογραφία έτσι ώστε να υπάρχει ευθεία σύγκριση με τα αποτελέσματα της διαδικασίας.

7.2.3. 2-methyl 3-butanol

Για το μόριο της 2-μέθυλ-3 βουτανόλης (Εικ. 8) η διαδικασία εύρεσης διαμορφώσεων ήταν εξαιρετικά απλή δεδομένου ότι το μόριο έχει μόνο δύο διέδρες γωνίες. Μετά την εφαρμογή των λογισμικών HYPERCHEM και TURBOMOLE επελέγησαν 4 διαμορφώσεις για κάθε αντίποδα. Στον πίνακα που ακολουθεί σημειώνονται τα τελικά conformers των αντιπόδων με τις ενέργειες και τις διέδρες γωνίες όπως προέκυψαν με το τέλος της αριστοποίησης.



Εικόνα 8. Μόριο 3-methyl-2 butanol

S				R			
a/a	ΔE	dih1	dih2	a/a	ΔE	dih1	dih2
8	0.00	60	61	6	0.00	61	176
10	0.55	179	57	5	0.64	179	179
7	1.17	70	171	2	1.23	69	63
1	2.83	178	172	1	2.88	178	62

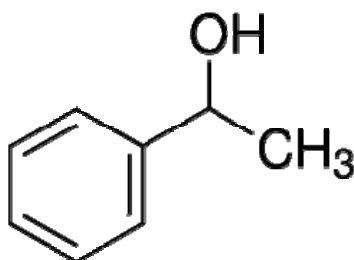
Πίνακας 14. Διέδρες γωνίες και ενέργειες για 3-methyl-2 butanol.

Εδώ λόγω της δομικής απλότητας του μορίου, τα χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν τις δομές συνοψίζονται μόνο σε μία παρατήρηση. Αυτή δεν είναι άλλη από τη σχετική θέση του υδρογόνου ως προς το υπόλοιπο σώμα του μορίου. Στην διαμόρφωση ελαχίστης ενέργειας (και εδώ του αντίποδα S) το $-H$ στρέφεται στο εσωτερικό του μορίου με αποτέλεσμα να είναι σχετικά παρεμποδισμένο. Η διαμόρφωση αυτή επηρεάζει και τα μεθύλια, τα οποία είναι όλα στη μέγιστη απόσταση μεταξύ τους. Οι ενεργειακές διαβαθμίσεις μεταξύ των conformers στηρίζονται σε αυτά τα χαρακτηριστικά

Σημειώνεται τέλος πως και σε αυτή την περίπτωση δεν υπήρξε μελέτη ή κάποια βιβλιογραφική αναφορά για ανάλογο CA.

7.2.4. *Sec-phenyl-alcohol*

Το τελευταίο μόριο της σειράς enantioselectivity είναι αυτό της *sec phenyl-alcohol* (Εικ. 9). Το μόριο έχει 3 διέδρες γωνίες συνεπώς και σε αυτή την περίπτωση η επιλογή διαμορφώσεων και για τους δύο οπτικούς αντίποδες δεν είναι επίπονη. Για το εναντιομερές S το HYPERCHEM δίνει 20 πιθανά conformers από τα οποία επιλέγονται 10 για αριστοποίηση με TURBOMOLE και 3 ως τα τελικά conformers του μορίου. Για το εναντιομερές R επιλέγονται ξανά 3 διαμορφώσεις από τις 21 του HYPERCHEM και τις 11 TURBOMOLE. Τα αποτελέσματα της Αναζήτησης Διαμορφώσεων για τους αντίποδες του μορίου δίνονται στον Πίνακα 15.



Εικόνα 9. Μόριο sec-phenyl alcohol

S					R				
a/a	ΔE	dih1	dih2	dih3	a/a	ΔE	dih1	dih2	dih3
20	0	135	59	57	21	0	45	59	57
16	3.10	132	180	173	17	3.30	133	180	173
7	3.64	117	62	72	20	3.77	117	62	72

Πίνακας 15. Διέδρες γωνίες και ενέργειες για sec-phenyl alcohol.

Οι παρατηρήσεις για τα δομικά χαρακτηριστικά του μορίου είναι σε μεγάλο βαθμό ίδιες με εκείνες που έγιναν για το μόριο του 2PPA. Η θέση του έντονα πολωμένου υδρογόνου σε σχέση με το επίπεδο του φαινολικού δακτυλίου και του μεθυλίου καθορίζει την ενεργειακή συμπεριφορά του μορίου. Στη διαμόρφωση ελαχίστης ενέργειας το -H αυτό είναι σε ουδέτερη θέση ως προς τις ως άνω γειτονικές δομικές μονάδες. Τα επόμενα ενεργειακά επίπεδα προκύπτουν με βάση τη διαφοροποίηση της θέσης του υδρογόνου.

Για το μόριο δε βρέθηκε βιβλιογραφική αναφορά περί ανάλυσης διαμορφώσεων.

7.3. Περιγραφή Καθαρών Συστατικών (pure compounds) με το COSMO-RS.

Σε αυτό το τμήμα εξετάζονται τα σ -profiles και σ -potentials των μορίων που μελετώνται ως προς το enantioselectivity. Στο Παράρτημα 10.2 δίνονται τα διαγράμματα σ -profile και σ -potential για τις ενεργειακά ελάχιστες δομές μόνο (για λόγους απλότητας) των αντιπόδων S. Δίνονται επίσης οι απεικονίσεις κατανομής φορτίου, σ -surfaces. Υπενθυμίζεται ότι τα χρώματα στις επιφάνειες φορτίου υποδεικνύουν την ισχύ της πολικότητας.

7.3.1. 2-phenyl propionic acid.

Για το μόριο του 2PPA παρατηρούμε πως η μεγαλύτερη επιφάνεια του μορίου είναι κυρίως μη πολική. Διακρίνουμε δύο κορυφές στο σ -profile που συνηγορούν σε αυτό. Η κορυφή στα $+0.005$ e/Å αναφέρεται στα άτομα άνθρακα του μορίου, δηλαδή στην πόλωση των δεσμών $C^{\delta+}-H^{\delta-}$. Αντίστοιχα, η κορυφή στα -0.005 e/Å δηλώνει τα άτομα υδρογόνου του μορίου καθώς και τα π ηλεκτρόνια του δακτυλίου, περιοχές με χαμηλό δυναμικό. Τέλος, οι κορυφές στα -0.017 και $+0.013$ e/Å αναφέρονται στα πολωμένα άτομα υδρογόνου και οξυγόνου του καρβοξυλίου. Από το διάγραμμα σ -potential παρατηρούμε την τάση του μορίου για αλληλεπίδραση με μη πολικά συστατικά, στην περιοχή τιμών σ από -0.0085 έως $+0.0085$ e/Å, δηλαδή στο HB-cutoff. Τέλος, παρατηρούμε την ισχυρή τάση του μορίου για

αλληλεπίδραση με ομάδες-δέκτες φορτίου, λόγω της ύπαρξης του ισχυρά πολωμένου ατόμου υδρογόνου. Η τάση αλληλεπίδρασης με ομάδες δότες είναι σαφώς μικρότερη.

7.3.2. *Sulcatol.*

Για το μόριο της σουλκατόλης διακρίνονται δύο κεντρικές κορυφές με ισχυρή ένταση. Οι κορυφές αυτές αναφέρονται στις μεθυλομάδες του μορίου με την κορυφή στα θετικά του οριζόντιου άξονα να περιγράφει τα άτομα άνθρακα και αυτή στα αριστερά, τα άτομα υδρογόνου. Η κορυφή στα $+0.016 \text{ e}/\text{\AA}$ δηλώνει την ύπαρξη ενός ισχυρά πολωμένου ατόμου οξυγόνου, αυτό δηλαδή της υδροξυλομάδας. Αυτό ωστόσο που παρουσιάζει ενδιαφέρον είναι η μη ύπαρξη κορυφής στα αριστερά του άξονα, παρόλο που υπάρχει άτομο υδρογόνου σε δεσμό με το ισχυρά ηλεκτραρνητικό άτομο οξυγόνου. Η στερεοδομή του μορίου δίνει απάντηση στην παρατήρηση αυτή. Το $-H$ της υδροξυλομάδας είναι στραμμένο στο εσωτερικό του μορίου, είναι με άλλα λόγια στερεοχημικά παρεμποδισμένο, όπως έχει τονιστεί σε προηγούμενη παράγραφο. Συνεπώς, δεν εκδηλώνει κάποιο δυναμικό λόγω δομικών περιορισμών. Αυτό φαίνεται πιο καθαρά στο διάγραμμα σ -potential της sulcatol όπου καταδεικνύεται η μη τάση αλληλεπίδρασης με ομάδες-δέκτες φορτίου, από την κλίση της καμπύλης για $\sigma > 0$. Κατά τ' άλλα, τα αποτελέσματα είναι αναμενόμενα. Και εδώ υπάρχουν ευνοϊκές αλληλεπιδράσεις με μη-πολικά μόρια ή μη-πολικές περιοχές μορίων και ξεκάθαρο τάση του μορίου για ομάδες δότες φορτίου, εξαιτίας του ισχυρά πολωμένου ατόμου οξυγόνου.

7.3.3. *3-methyl-2 butanol.*

Όσον αφορά στο μόριο της 3-μέθυλ-2 βουτανόλης διακρίνονται και εδώ δύο κεντρικές κορυφές με υψηλή ένταση που αναφέρονται σε άτομα άνθρακα και υδρογόνου, αυτά τα οποία συνιστούν τις μεθυλομάδες του μορίου. Αυτές οι περιοχές είναι πολύ χαμηλού δυναμικού σε αντίθεση με εκείνες των ισχυρά πολωμένων ατόμων υδρογόνου και οξυγόνου της υδροξυλομάδας. Αυτά τα άτομα δίνουν κορυφές για $\sigma = -0.0014 \text{ e}/\text{\AA}$ και $\sigma = 0.0016 \text{ e}/\text{\AA}$. Στο διάγραμμα σ -potential διακρίνουμε την πολύ καλή ικανότητα της συγκεκριμένης αλκοόλης να δέχεται και να προσφέρει φορτίο και κατά συνέπεια μα σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου. Αυτό είναι κάτι το οποίο προκύπτει εν γένει από τη σχετική συμμετρία του γραφήματος σ -profile του μορίου.

7.3.4. *Sec-phenyl alcohol.*

Τέλος, για το μόριο της sec phenyl-alcohol, το μεγαλύτερο μέρος του μορίου είναι χαμηλού δυναμικού. Υπάρχει μια μικρή μετατόπιση της αριστερά κεντρικής κορυφής ($-0.005 \text{ e}/\text{\AA}$) λόγω της ύπαρξης των π ηλεκτρονίων του φαινολικού δακτυλίου. Όπως και προηγουμένως η αλκοόλη έχει δύο ισχυρά πολωμένες περιοχές που αναφέρονται στα άτομα οξυγόνου και υδρογόνου της υδροξυλομάδας. Αυτές οι περιοχές είναι ιδανικές θέσεις για HB κάτι που μαρτυρά το γράφημα σ -potential, με την ικανότητα αποδοχής και προσφοράς φορτίου να είναι σχεδόν ίδια.

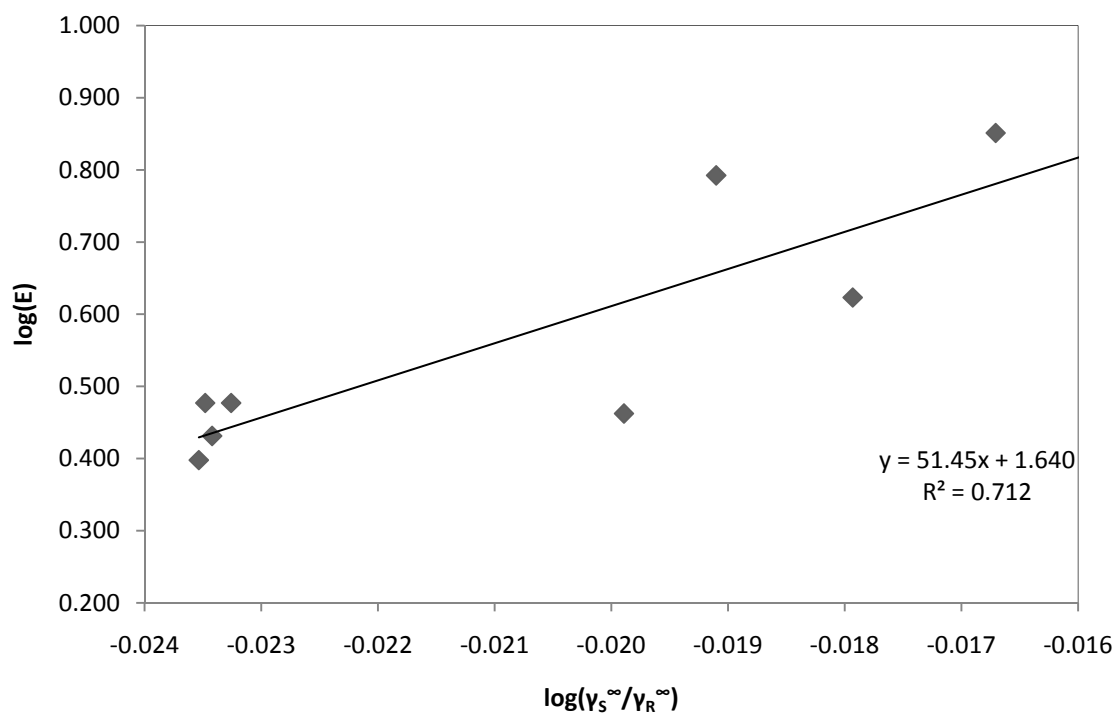
7.4. Αποτελέσματα.

- **2-phenyl propionic acid.**

Το πρώτο από τη σειρά των μορίων που μελετήθηκαν είναι το 2PPA. Για το μόριο αυτό έχουν μετρηθεί πειραματικά τα E (enantiomeric ratios) μέσω της κινητικής της αντίδρασης. Επιπλέον μέσω COSMO υπολογίστηκαν οι συντελεστές ενεργότητας γ_S^∞ , γ_R^∞ των οπτικών αντιπόδων σε άπειρη αραιώση και ελέγχθηκε αν αποτυπώνεται ο θεωρητικός συσχετισμός. Τα αποτελέσματα δίνονται στον Πίνακα 16 και στο Διάγραμμα 7 που ακολουθούν:

Solvents	γ_S^∞	γ_R^∞	$\gamma_S^\infty/\gamma_R^\infty$	E_{exp}
Dioxane	0.096	0.100	0.957	6.2
Acetonitrile	0.662	0.688	0.962	7.1
Isopropylether	0.123	0.128	0.955	2.9
Toluene	6.174	6.434	0.960	4.2
Hexane	34.319	36.207	0.948	3.0
Octane	35.792	37.776	0.947	2.7
Decane	36.233	38.250	0.947	2.5
Cyclohexane	36.335	38.354	0.947	3.0

Πίνακας 16. Enantioselectivity για 2PPA. Θερμοκρασία 55°C.



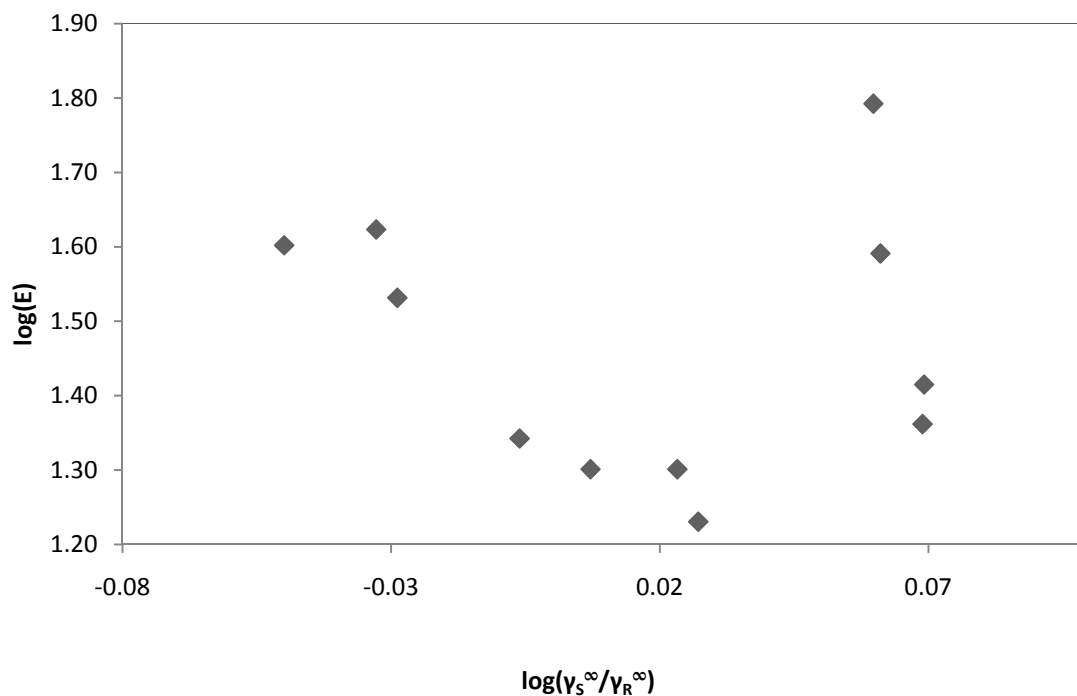
Διάγραμμα 7. Συσχέτιση enantioselectivity και επιλογής διαλύτη για 2PPA.

- **Sulcatol**

Σε συνέχεια της ανάλυσης, μελετήθηκε η εναντιοεκλεκτικότητα μεταξύ των αντιπόδων της σουλκατόλης. Οι τιμές E προέρχονται από βιβλιογραφική πηγή [27]. Με το μοντέλο COSMO-RS υπολογίστηκαν οι συντελεστές ενεργότητας σε άπειρη αραίωση και εξετάστηκε αν υπάρχει συσχετισμός διαλύτη και εναντιοεκλεκτικότητας.

Solvents	γ_S^∞	γ_R^∞	$\gamma_S^\infty / \gamma_R^\infty$	E
dioxane	1.09	1.18	0.93	42
acetone	1.16	1.24	0.94	34
thf	0.48	0.53	0.89	40
3pentanone	1.08	1.09	0.99	22
t-amylOH	1.02	0.97	1.06	20
3methyl3pentanol	0.99	0.93	1.06	17
benzene	2.70	2.36	1.15	62
toluene	2.63	2.28	1.15	39
dibutylether	1.19	1.17	1.02	20
cyclohexane	4.39	3.74	1.17	26
dodecane	4.41	3.77	1.17	23

Πίνακας 17. Enantioselectivity για sulcatol. Θερμοκρασία 45°C.



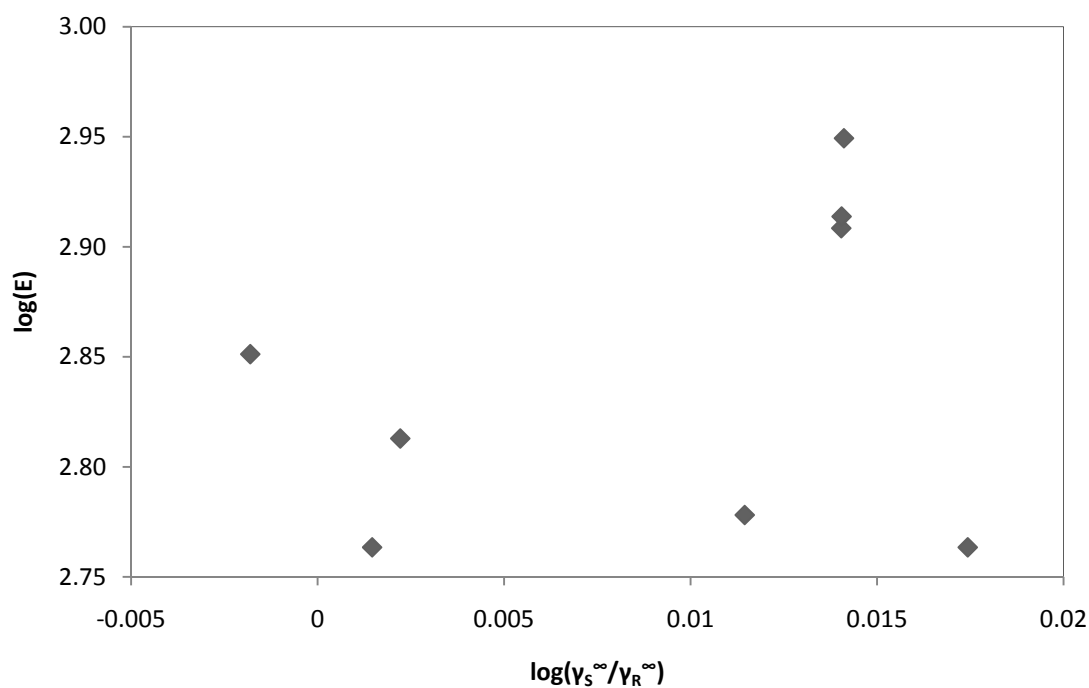
Διάγραμμα 8. Συσχέτιση enantioselectivity και επιλογής διαλύτη για sulcatol.

- **3-methyl-2 butanol.**

Ακολουθεί το μόριο της 3-μέθυλ-2 βουτανόλης. Οι τιμές για το enantiomeric ratio δίνονται σε βιβλιογραφική πηγή [18]. Τα αποτελέσματα και το αντίστοιχο γράφημα συσχέτισης διαλύτη και εναντιοεκλεκτικότητας έχουν ως εξής:

Solvents	γ_S^∞	γ_R^∞	$\gamma_S^\infty/\gamma_R^\infty$	E
cis-decalin	13.70	13.26	1.033	890
hexane	13.49	13.06	1.033	810
cyclopentane	13.29	12.87	1.033	820
dioxane	1.00	0.99	1.003	580
thf	0.43	0.43	0.996	710
acetone	1.16	1.16	1.005	650
dichloromethane	2.42	2.32	1.041	580
CS ₂	27.34	26.63	1.027	600

Πίνακας 18. Enantioselectivity για 3-methyl-2 butanol. Θερμοκρασία 25°C.



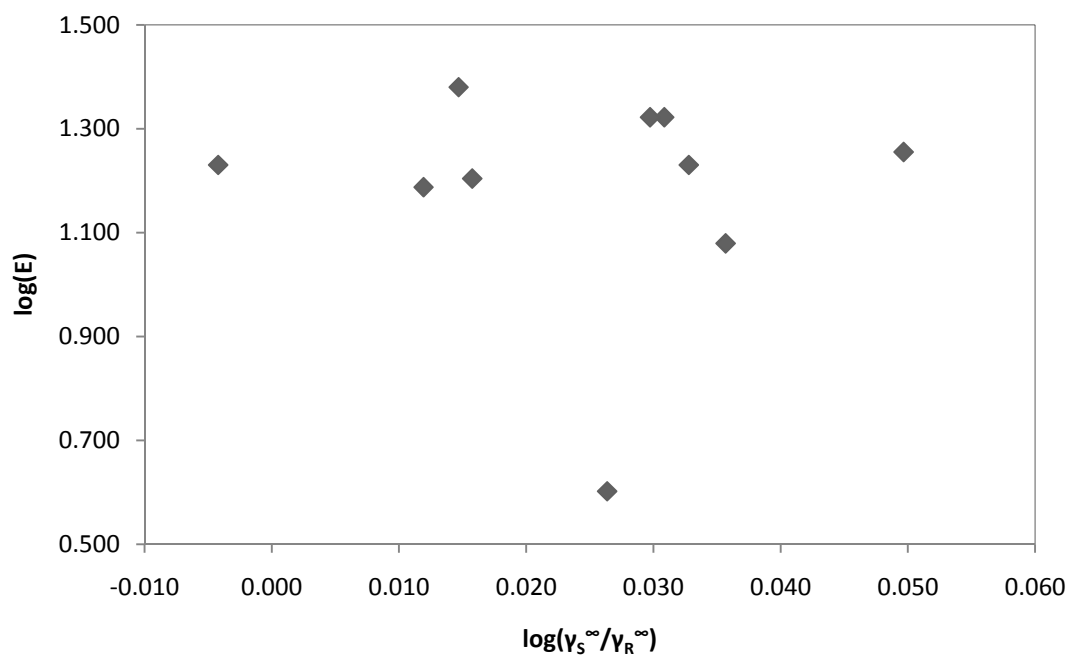
Διάγραμμα 9. Συσχέτιση enantioselectivity και επιλογής διαλύτη για 3-methyl-2 butanol.

- **Sec-phenyl alcohol.**

Τελευταίο μέλος της σειράς είναι αυτό της sec-phenyl alcohol. Οι τιμές enantiomeric ratios δίνονται σε βιβλιογραφική πηγή [28]:

Solvents	γ_S^∞	γ_R^∞	$\gamma_S^\infty/\gamma_R^\infty$	E
triethylamine	0.04	0.03	1.121	18
benzene	4.48	4.32	1.037	16
ccl ₄	16.09	15.56	1.034	24
acetonitrile	3.21	3.02	1.063	4
dioxane	0.52	0.49	1.074	21
dmf	0.21	0.20	1.086	12
mtbe	0.53	0.49	1.071	21
ch ₂ cl ₂	1.67	1.63	1.028	15.4
thf	0.28	0.26	1.078	17
chcl ₃	1.39	1.41	0.990	17

Πίνακας 19. Enantioselectivity για sec-phenyl alcohol. Θερμοκρασία 45°C.



Διάγραμμα 10. Συσχέτιση enantioselectivity και επιλογής διαλύτη για sec-phenyl alcohol.

7.5. Συμπεράσματα.

- **2-phenyl propionic acid.**

Στο Διάγραμμα 7 εναντιοεκλεκτικότητας για το 2PPA εμφανίζονται δύο ευδιάκριτες ομάδες σημείων. Στα αριστερά του οριζόντιου άξονα συσσωρεύονται τα σημεία που αναφέρονται στους άπολους διαλύτες, δηλαδή στους εξάνιο, οκτάνιο, δεκάνιο και κυκλοεξάνιο. Για τους διαλύτες αυτούς, που ανήκουν στην οικογένεια των υδρογονανθράκων, οι συντελεστές ενεργότητας είναι αρκετά υψηλοί και μάλιστα δε διαφέρουν πολύ μεταξύ τους. Αυτό, σε συνδυασμό με τις παρόμοιες τιμές E, οδηγεί στη συσσώρευση σημείων στο διάγραμμα. Η δεύτερη ομάδα διαλυτών δεν εμφανίζει συγκεκριμένη συμπεριφορά, οπότε και δεν υπάρχουν αξιοσημείωτα συμπεράσματα.

Οι λόγοι $\gamma_S^\infty / \gamma_R^\infty$ είναι της τάξης του 0.95 για τη σειρά των διαλυτών. Αυτό συνεπάγεται πως η ενεργότητα των αντιπόδων στο μείγμα αντίδρασης είναι σχεδόν η ίδια, με μόνο 5% απόκλιση. Οι διαφοροποιήσεις οφείλονται αποκλειστικά στα E, με το ακετονιτρίλιο να είναι ο διαλύτης που δίνει το μεγαλύτερο ratio. Γενικά, τα δεδομένα συσχετίζονται ικανοποιητικά ($R^2=0.71$).

- **Sulcatol.**

Και σε αυτή την περίπτωση υπάρχουν δύο ευδιάκριτες ομάδες σημείων. Οι τέσσερις διαλύτες που βρίσκονται στα δεξιά του Διαγράμματος 8, ξεχωρίζουν ως προς τους υπόλοιπους οι οποίοι τουλάχιστον εκ πρώτης όψεως φαίνεται να έχουν κάποια τάση. Οι διαλύτες αυτοί είναι οι βενζόλιο, τολουόλιο, κυκλοεξάνιο και δωδεκάνιο. Πρόκειται δηλαδή για υδρογονάνθρακες, χωρίς αξιοσημείωτη πολικότητα. Το φαινόμενο αυτό υπενθυμίζεται πως παρατηρήθηκε και στο 2PPA. Αυτό που αξίζει να σημειωθεί εδώ είναι πως για τους εν λόγω διαλύτες ο λόγος $\gamma_S^\infty / \gamma_R^\infty$ είναι της τάξης του 1.16. Αυτό σημαίνει πως οι αντίποδες της sulcatol συμπεριφέρονται ο καθένας αρκετά διαφορετικά σε αυτούς τους διαλύτες (84% απόκλιση), με αποτέλεσμα οι συντελεστές ενεργότητας των εναντιομερών να διαφέρουν πολύ μεταξύ τους. Έτσι δικαιολογείται το γεγονός ότι τα έγκεντρα σημεία αυτά είναι μετατοπισμένα αρκετά δεξιά στον οριζόντιο άξονα. Το ύψος δε, των σημείων αυτών (τιμές στον κατακόρυφο άξονα) έχει προκύψει από τα enantiomeric ratios που δίνονται στη βιβλιογραφία ^[27]. Το COSMO-RS δε συμμετέχει στις τιμές αυτές οπότε δεν αξιολογούνται παρά λαμβάνονται ως έχουν.

Φαίνεται ξεκάθαρα από το Διάγραμμα 8 ότι δεν υπάρχει συσχέτιση διαλυτών και εναντιοεκλεκτικότητας. Στο Παράρτημα 10.5, εξετάζεται αν προκύπτει (έστω και μερικώς) επιτυχής συσχέτιση αν εξαιρεθούν οι υδρογονανθρακικοί διαλύτες. Το αποτέλεσμα που προκύπτει (βλ. διάγρ. 22) είναι πως όντως προκύπτει συσχέτιση και μάλιστα εξαιρετικά ικανοποιητική ($R^2=0.91$). Το διοξάνιο και το τετραϋδροφουράνιο (thf) δίνουν τα υψηλότερα ratios με τις αλκοόλες tert-amyl-alcohol και 3-methyl-3 pentanol τελευταίες στη λίστα.

- **3-methyl-2 butanol.**

Το διάγραμμα συσχέτισης στην περίπτωση αυτή δεν αποτυπώνει καμία τάση. Υπάρχουν τρία έκκεντρα σημεία στο πάνω μέρος του διαγράμματος. Τα σημεία αυτά αναφέρονται στους διαλύτες cis-decalin, hexane και cyclopentane. Οι διαλύτες αυτοί είναι άπολοι. Το πρόβλημα με τους άπολους διαλύτες εμφανίζεται συνεπώς και εδώ. Οι λόγοι $\gamma_S^\infty / \gamma_R^\infty$ για τους αντίποδες είναι της τάξης του 1.02 κατά μέσο όρο. Συνεπώς δεν σημειώνεται σημαντική διαφορά στη συμπεριφορά του κάθε αντίποδα στον εκάστοτε διαλύτη. Η συμπεριφορά των σημείων αυτών έχει να κάνει σε μεγάλο βαθμό με τα enantiomeric ratios που προβλέπει η βιβλιογραφία και είναι της τάξης του 800, αρκετά μεγαλύτερων από τα υπόλοιπα E.

Στο Παράρτημα 10.5, Διάγραμμα 23, εξετάζεται αν προκύπτει καλύτερη συσχέτιση αν δεν ληφθούν υπόψη οι non-polar διαλύτες της σειράς. Τα αποτελέσματα της παραπάνω ενέργειας δεν είναι τα αναμενόμενα καθότι δεν οδηγούν τελικά σε επιτυχή συσχέτιση ($R^2=0.45$). Στο Διάγραμμα 23 είναι το διοξάνιο που αποκλίνει από τη γενική τάση, χωρίς ωστόσο προφανή λόγο παρά μόνο ίσως λόγω του χαμηλού E που δίνει ο Πίνακας 18 ($E=580$) σε σχέση με τους εναπομείναντες διαλύτες. Αν δε ληφθεί υπόψη ούτε το διοξάνιο η συσχέτιση γίνεται πλέον πάρα πολύ καλή ($R^2=0.94$), κάτι και που οπτικά και μόνο φαίνεται εύκολα από το Διάγραμμα 23. Ωστόσο η διαγραφή του διοξανίου δεν έχει βάση, οπότε δεν πραγματοποιείται.

- **Sec-phenyl alcohol.**

Στο διάγραμμα συσχέτισης της sec-phenyl alcohol με μία πρώτη ματιά φαίνεται ένα εντελώς έκκεντρο σημείο. Το σημείο αυτό αναφέρεται στο ακετονιτρίλιο. Στο Διάγραμμα 24, του Παραρτήματος 10.5, δίνεται το διάγραμμα συσχέτισης χωρίς να ληφθεί υπόψη ο διαλύτης αυτός. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτής της ενέργειας δεν είναι τα αναμενόμενα διότι και πάλι δεν παρατηρείται καμία συσχέτιση. Τα σημεία είναι πλήρως διασκορπισμένα χωρίς εμφανή τάση.

8. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία επιχειρήθηκε η εφαρμογή του κβαντομηχανικού μοντέλου COSMO-RS στην πρόβλεψη των θερμοδυναμικών σταθερών ισορροπίας και της εναντιοεκλεκτικότητας ενζυμικών αντιδράσεων στην υγρή φάση.

Από τις ενζυμικές αντιδράσεις της βιβλιογραφίας που αφορούσαν στις προβλέψεις του μοντέλου για την πρόρρηση της θέσης της ισορροπίας σε συνάρτηση με την επιλογή διαλύτη, το COSMO-RS έδωσε πολύ καλά αποτελέσματα, συγκριτικά με το μοντέλο UNIFAC. Σε κάθε περίπτωση κατέστη σαφής ο ρόλος του μοντέλου ως ένα αξιόπιστο εργαλείο πρόβλεψης, άλλοτε σε μικρότερο και άλλοτε σε μεγαλύτερο βαθμό. Παρουσιάστηκε ωστόσο ένα θέμα με τους αιθέρες (αποκλίνουσες τιμές K), κάτι το οποίο χρήζει περισσότερης μελέτης.

Για την αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης, τα αποτελέσματα της εφαρμογής του μοντέλου είναι λιγότερο ικανοποιητικά. Ενώ στις αντιδράσεις της βιβλιογραφίας το μοντέλο προβλέπει την ταξινόμηση των διαλυτών προς την επίτευξη των επιθυμητών στόχων ισορροπίας, σε αυτή την περίπτωση προβλέπονται τιμές K οι οποίες δε συσχετίζονται με την επιλογή διαλύτη, τόσο στην περίπτωση των οργανικών διαλυτών όσο και σε αυτή των ιοντικών υγρών. Επομένως, για την αντίδραση της τυροσόλης, δεν είναι ξεκάθαρη η δυνατότητα του μοντέλου να αποτελέσει εργαλείο πρόρρησης. Στη μελέτη της αντίδρασης σε οργανικούς διαλύτες προέκυψε επιπλέον μία σημαντική παρατήρηση που έχει να κάνει με την υψηλή τιμή συντελεστή ενεργότητας του συστήματος ακετονιτριλίου-νερού. Όπως αποδεικνύεται στο Παράρτημα 10.7 όντως οι προβλέψεις του μοντέλου είναι υπερεκτιμημένες σε σχέση με τα πειραματικά δεδομένα του συστήματος. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα πως ίσως το μοντέλο αστοχεί στις προβλέψεις του για ισχυρά μη ιδανικά συστήματα και δίνει υψηλότερες τιμές από τις πραγματικές.

Οι υπερεκτιμήσεις των υπολογισμών του COSMO-RS διαπιστώθηκαν και στη μελέτη διαλυτότητας και επιμέρους διαλυτοτήτων των διαμορφώσεων της τυροσόλης, όπου γενικά το COSMO-RS στις πλείστες των περιπτώσεων προβλέπει τιμές μεγαλύτερες από τις πειραματικές. Σε γενικές γραμμές πάντως είναι σε θέση να προβλέψει με επιτυχία τις διαλυτότητες της τυροσόλης τόσο σε οργανικούς διαλύτες όσο και σε ιοντικά υγρά, καθώς και την ταξινόμηση των διαλυτών. Η τυροσόλη είναι διαλυτή στους πολικούς διαλύτες και ιδιαίτερα διαλυτή στα ιοντικά υγρά με πολικό ανιόν.

Η επιτυχία του COSMO-RS στη συσχέτιση της θέσης της ισορροπίας μίας ενζυμικής αντίδρασης με την επιλογή διαλύτη (οργανικού ή ιοντικού) δεν έχει μονοσήμαντη απάντηση. Περισσότερο ευθεία είναι η αποτίμηση της εφαρμογής του μοντέλου στη μελέτη της εναντιοεκλεκτικότητας των ενζύμων και στη συσχέτιση αυτής της ιδιότητας με την επιλογή μη υδατικού μέσου. Σε αυτή την περίπτωση το μοντέλο δεν προβλέπει σε κάθε περίπτωση με αποδεκτά σφάλματα τους συντελεστές ενεργότητας των αντιπόδων. Υπάρχει μάλιστα μεγάλη διακύμανση προβλέψεων σε ορισμένες περιπτώσεις, ειδικά σε συστήματα που περιέχουν υδρογονθρακικούς διαλύτες. Δεν είναι ξεκάθαρη η δυνατότητα του μοντέλου να αποτελέσει ένα αξιόπιστο εργαλείο πρόβλεψης της εναντιοεκλεκτικότητας.

Στα πλαίσια των υπολογισμών του COSMO-RS προέκυψε το πολύ σημαντικό συμπέρασμα για τη δυνατότητα του μοντέλου να γίνει εργαλείο *a priori* προβλέψεων. Πράγματι,

δεδομένης της φύσης των υπό εξέταση συστημάτων υπάρχει η δυνατότητα να παραχθούν τέτοιου είδους υπολογισμοί με μεγάλη αξιοπιστία. Με αυτό τον τρόπο το COSMO-RS είναι σε θέση να δώσει γρήγορες απαντήσεις για την επιλογή διαλύτη προς επίτευξη συγκεκριμένου, επιθυμητού αποτελέσματος. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα του COSMO-RS είναι το γεγονός πως είναι ανεξάρτητο από πειραματικά δεδομένα, συνεπώς ακόμα και σε πρωτογενή βαθμό, μπορεί να παράγει εύκολα και γρήγορα υπολογισμούς εξαιρετικά πρακτικής σημασίας σε πληθώρα εφαρμογών.

Από την εφαρμογή του COSMO-RS προκύπτει το τελικό συμπέρασμα πως αν και δεν είναι η τέλεια λύση στα φαινόμενα διαλυτοποίησης, οπωσδήποτε αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο μοντέλο, με ισχυρή θεωρητική βάση και ευρείες πιθανές εφαρμογές. Πιθανοί περιορισμοί του έχουν πιθανότατα να κάνουν με το είδος των υπό εξέταση συστημάτων και την μοντελοποίηση που έχει προηγηθεί. Πρέπει να γίνει κατανοητό πως τα συστήματα βιομηχανικού ενδιαφέροντος είναι δομικά πολύπλοκα συνεπώς η μοντελοποίησή τους και οι μετέπειτα υπολογισμοί ενέχουν σφάλματα. Στη βάση αυτού, το COSMO-RS σαφώς και αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο, με ευρύτατες προεκτάσεις και εφαρμογές, το οποίο μπορεί δυνητικά να αποτελέσει το μέλλον στα θερμοδυναμικά μοντέλα βιομηχανικής και βιοτεχνολογικής χρήσης.

9. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Είναι επιτακτική η ανάγκη περαιτέρω εφαρμογών και αξιολογήσεων του μοντέλου. Στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας αυτής, δεν προέκυψαν ξεκάθαρα συμπεράσματα για την δυνατότητα του COSMO-RS να αποτελέσει ένα αξιόπιστο εργαλείο υπολογισμών. Συνεπώς το COSMO-RS πρέπει μελλοντικά να εφαρμοστεί σε πληθώρα συστημάτων και να αξιολογηθεί με βάση ήδη υπάρχοντες υπολογισμούς από άλλα μοντέλα ή με βάση πειραματικά δεδομένα. Στην κατεύθυνση αυτή, πρέπει να δοθεί απάντηση στα ερωτήματα για τις υψηλές τιμές K των αιθέρων και να διερευνηθεί η πρόρρηση ιδιοτήτων σε non-ideal συστήματα. Υπενθυμίζεται πως τα ερωτήματα αυτά προέκυψαν κατά τη διάρκεια των υπολογισμών της εργασίας.

Πιο συγκεκριμένα, για περαιτέρω μελέτη της αντίδρασης της τυροσόλης, προτείνεται η διεξαγωγή της εστεροποίησης σε περισσότερους οργανικούς διαλύτες και ιοντικά υγρά. Με αυτό τον τρόπο θα προκύψει επαρκής αριθμός πειραματικών δεδομένων και θα είναι πιο ευχερής η αποτίμηση των COSMO-RS υπολογισμών περί συσχέτισης.

Τέλος, για το κομμάτι της εναντιοεκλεκτικότητας, είναι επίσης κρίσιμη η εφαρμογή του μοντέλου σε περισσότερα συστήματα για την εξαγωγή περισσότερων και ασφαλέστερων συμπερασμάτων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη συσχέτισης άπολων διαλυτών (υδρογονανθράκων) με την εναντιοεκλεκτικότητα.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Andreas Klamt (1995), "Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena", *J. Phys. Chem.* 99, 2224-2235.
2. Andreas Klamt (2005), "COSMO-RS: From Quantum Chemistry to Fluid Phase Thermodynamics and Drug Design"
3. Andreas Klamt, Volker Jonas, Thorster Buerger, John C. W. Lohrenz (1998), "Refinement and Parametrization of COSMO-RS", *J. Phys. Chem.* 102, 5074-5085.
4. Andreas Klamt, Frank Eckert (2000), "COSMO-RS: a novel and efficient method for the a priori prediction of thermophysical data of liquids", *Fluid Phase Equilibria*, 172, 43-72.
5. Laane. C, Boeren S., Vos K., Veeger C. (1987), "Rules for Optimization of Biocatalysis in Organic Solvents", *Biotech. And Bioeng.* 30, 81-87.
6. Kitaguchi H., Fitzpatrick P. A., Huber J. E., Klivanov A. M. (1989), "Enzymic resolution of racemic amines: crucial role of the solvent", *J. Am. Chem. Soc.* 111, 3094-3095.
7. Yu. L. Khmel'nitsky, A. V. Levashov, N. L. Klyachko, Karel Martinek (1988), "Engineering biocatalytic systems in organic media with low water content", *Enzyme Microb. Technol.* 10, 710-724
8. Peter Halling (1989), "Solvent Selection for Biocatalysis in Mainly Organic Systems: Predictions of Effects on Equilibrium Position", *Biotechn. And Bioeng.* 35, 691-701.
9. Eggers D. K., Blanch H. W., Prausnitz J. M. (1989), "Extractive Catalysis: Solvent effects on equilibria of enzymatic reactions in two-phase systems", *Enzyme Microb. Technol.* 11, 84-89.
10. Anja E. M. Janssen, Albert Van der Padt, Klaas Van't Riet (1993), "Solvent Effects on Lipase-Catalyzed Esterification of Glycerol and Fatty Acids", *Biotechn. And Bioeng.* 42, 953-962.
11. Rao H. Valivety, Grant A. Johnston, Colin J. Suckling, Peter J. Halling (1991) "Solvent Effects on Biocatalysis in Organic Systems: Equilibrium Position and Rates of Lipase Catalyzed Esterification", *Biotechnol. Bioeng.*, 38, 1137-1143.
12. Charles R. Wescott, Alexander M. Klivanov (1993), "The solvent dependence of enzyme specificity", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1206, 1-9.
13. L. Gubicza, I. Kelemen-Horvath (1993), "Effect of water-mimicking additives on the synthetic activity and enantioselectivity in organic solvents of a *Candida cylindracea* lipase", *Journal of Molecular Catalysis*, 84, 27-32.
14. Charles R. Wescott, Alexander M. Klivanov (1993), "Solvent Variation Inverts Substrate Specificity of an Enzyme", *J. Am. Chem. Soc.* 115, 1629-1631.
15. P. A. Fitzpatrick, A. M. Klivanov (1991), "How can the solvent affect enzyme enantioselectivity", *J. Am. Chem. Soc.* 113, 3166-3171.
16. E. Forro, L. T. Kanerva, F. Fulop (1998), "Lipase-catalyzed resolution of 2-dialkyl-aminomethyl-cyclohexanols", *Enzyme Microb. Technol.* 22, 212-216.
17. Giacomo Carrea, Gianluca Ottolina, Sergio Riva (1995), "Role of solvents in the control of enzyme selectivity in organic media", *TibTech.* 13, 63-70.
18. Jenny Ottonson, Linda Fransson, Jerry W. King, Karl Hult (2002), "Size as a parameter for solvent effects on *Candida Antarctica* lipase B enantioselectivity", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1594, 325-334.

19. Tao Ke, Charles R. Wescott, Alexander. M. Klibanov (1996), "Prediction of the Solvent Dependence of Enzymatic Prochiral Selectivity by Means of Structure-Based Thermodynamic Calculations", *J. Am. Chem. Soc.* 118, 3366-3374.
20. Charles R. Wescott, Hidetaka Noritomi, Alexander. M. Klibanov (1996), "Rational Control of Enzymatic Enantioselectivity through Solvation Thermodynamics", *J. Am. Chem. Soc.* 118, 10365-10370.
21. E.C. Voutsas, H. Stamatis, F.N. Kolisis, D. Tassios (2002) "Solvent Effects on Equilibrium Position and Initial Rate of Lipase-catalyzed Esterification Reactions in Organic Solvents: Experimental Results and Prediction Capabilities", *Biocatalysis and Biotransformation* 20 (2), 101-109.
22. H. Stamatis, E.C. Voutsas, C. Delimitsou, F.N. Kolisis, D. Tassios (2000) "Enzymatic Production of Alkyl Esters Through Lipase-Catalyzed Transesterification Reactions in Organic Solvents: Solvent Effects and Prediction Capabilities of Equilibrium Conversions" *Biocatalysis and Biotransformation*, 18, 259-269.
23. M. R. Hockridge, S. M. Knight, E. G. Robertson, J. P. Simons, J. McCombie and M. Walker (1998), "Conformational landscapes in flexible organic molecules: 4-Hydroxy phenyl ethanol (*p*-tyrosol) and its singly hydrated clusters", *Phys. Chem. Chem. Phys.* 1, 407-413.
24. Malgorzata Szelag, Damian Mikulski, Marcin Molski (2011), "Quantum-chemical investigation of the structure and the antioxidant properties of α -lipoic acid and its metabolites", *J. Mol Model*, 18, 2907-2916.
25. Stroud R. M., Carlisle C. H. (1972), "A Single-crystal Structure Determination of DL-6-thioctic acid, $C_8H_{14}O_2S_2$ ", *Acta Cryst.* B28, 304-307.
26. E. G. Robertson, R. J. S. Morrison (2005), "Gas phase conformation in the ibuprofen analogues isobutylbenzene and 2-phenylpropionic acid", *Molecular Physics* Vol. 103, No 11-12, 1625-1632.
27. Francesco Secundo, Sergio Riva, Giacomo Carrea (1992), "Effectes of Medium and of Reaction Conditions on the Enantioselectivity of Lipases in Organic Solvents and Possible Rationales", *Tetrahedron Asymmetry*, Vol. 3, No. 2, 267-280.
28. Giorgio Colombo, Gianluca Ottolina, Giacomo Carrea, Anna Bernandi, Carlo Scolastico (1998), "Application of structure-based thermodynamics calculations to the rationalization of the enantioselectivity of subtilisin in organic solvents", *Tetrahedron Asymmetry* 9, 1205-1214.
29. Rodica Vilcu, Zoica Cenuse, "Isothermal Liquid-Vapor Equilibrium in Acetonitrile-Water System", University of Bucharest, 2005

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

11. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

11.1. Μερικά επιπλέον στοιχεία για τις αντιδράσεις τις βιβλιογραφίας.

- Hexanol-acetic acid

Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν για την αντίδραση μεταξύ εξανόλης και οξικού οξέος αν δεν ληφθούν υπόψη οι προβληματικοί διαλύτες του εκάστοτε μοντέλου.

Solvents	%conversion	COSMO-RS				UNIFAC		
		K_x^0	K_y^0	K	AD %	K_y^0	K	AD %
n-Hexane	89.8	6603.93	0.0012	7.69	66.25	0.0086	56.46	15.89
n-Heptane	90.2	6496.13	0.0012	7.83	65.59	0.0096	62.10	27.47
IsoOctane	90.6	6458.23	0.0014	9.19	59.63	0.0105	67.81	39.18
Toluene	84.8	4209.52	0.0046	19.30	15.25	0.0181	76.19	56.39
Chloroform	76.0	1571.72	0.0179	28.16	23.66	0.0194	30.49	37.42
Isopropyl Ether	53.9	173.47	2.1440	-	-	0.0813	14.10	71.05
Diethyl Ketone	24.2	31.23	2.4319	75.96	233.57	0.4840	15.12	68.97
CH ₃ Cl	56.0	449.03	0.0191	8.59	62.29	0.0087	-	-
C ₄ H ₉ Cl	85.9	4271.17	0.0060	25.46	11.79	0.0158	67.48	38.51
average				22.77	67.25		48.72	44.36
st. dev				23.03			24.99	
% error				101.15			51.28	

Πίνακας 20. Εστεροποίηση hexanol-acetic acid (revised)

Το συμπέρασμα που προκύπτει από την εξαίρεση των έκκεντρων σημείων είναι πως τα στατιστικά μεγέθη πράγματι εξομαλύνονται και ειδικά για το μοντέλο COSMO-RS. Αν και στη στήλη %AD για το συγκεκριμένο μοντέλο φαίνεται τώρα η διαιθύλ-κετόνη να ξεφεύγει από τη γενική τάση, δεν επαναλαμβάνεται η διαδικασία της εξαίρεσης. Και σε αυτή την περίπτωση η UNIFAC δίνει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στα στατιστικά μεγέθη. Προβλέπει με μικρότερη τυπική απόκλιση το μέσο K_{avg} καθώς και τη μέση απόκλιση των K των διαλυτών από τη μέση τιμή.

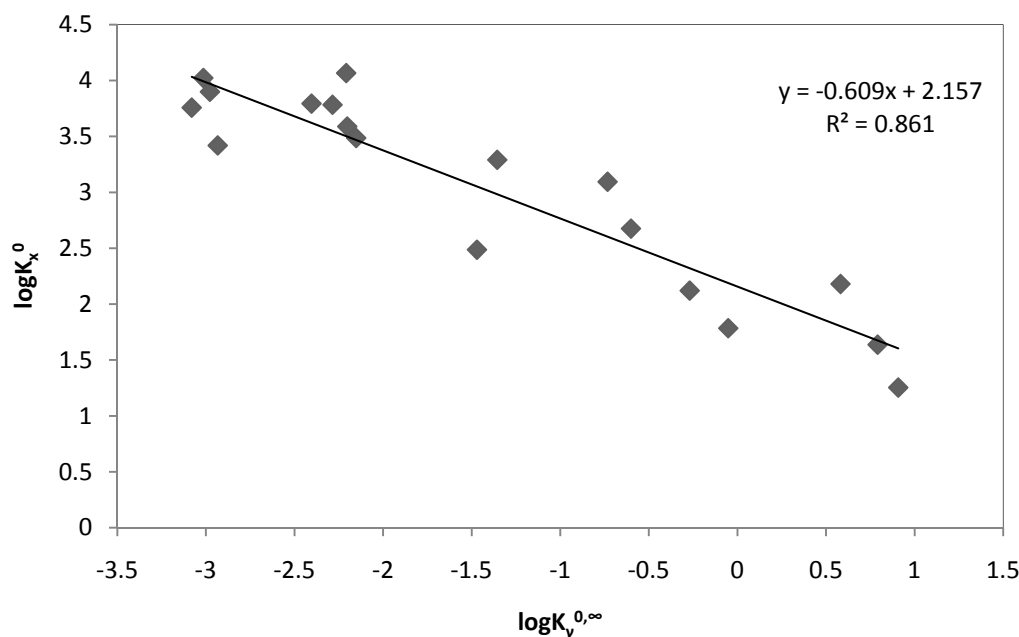
- Dodecanol-decanoic acid

Στη συγκεκριμένη αντίδραση ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεώρηση άπειρης αραίωσης των συστατικών στο διαλύτη. Στον Πίνακα 21 συγκρίνονται τα K άπειρης αραίωσης και μη, ενώ το Διάγραμμα 11 αποτυπώνει τη συσχέτιση διαλύτη και θέσης ισορροπίας.

K	K [∞]	x _{solvent}	% dev.
514.41	229.63	0.974	55.36
155.14	145.08	0.950	6.49
3412.68	3564.47	0.951	4.45
300.55	268.07	0.941	10.80
51.98	10.39	0.969	80.02
995.36	72.18	0.957	92.75
350.92	21.56	0.964	93.86
4507.73	5718.88	0.934	26.87
452.55	24.31	0.957	94.63
332.67	85.95	0.962	74.16
719.21	31.40	0.950	95.63
633.39	24.51	0.953	96.13
724.54	578.54	0.921	20.15
487.62	8.34	0.954	98.29
100.03	54.00	0.910	46.01
410.79	4.75	0.939	98.84
337.09	118.78	0.913	64.76
979.38	10.18	0.924	98.96
163.56	71.01	0.883	56.58
258.92	3.06	0.872	98.82

Πίνακας 21. Εστεροποίηση dodecanol-decanoic acid (infinite dil.)

Παρατηρούμε ότι σε πολλούς από τους διαλύτες δεν υπάρχει συμφωνία τιμών K, με τις αποκλίσεις σε πολλές περιπτώσεις να προσεγγίζουν τιμές της τάξης του 100%. Η παρατηρούμενη συμπεριφορά οφείλεται στο γεγονός ότι ο διαλύτης στη συγκεκριμένη αντίδραση δεν είναι σε μεγάλη περίσσεια στο μείγμα αντίδρασης. Σε κάποιες περιπτώσεις του Πιν. 21 παρατηρούνται τιμές μικρότερες του 0.90 για το γραμμομοριακό κλάσμα του διαλύτη. Συμπερασματικά, μπορούμε να ισχυριστούμε πως για ασφαλέστερα αποτελέσματα όσον αφορά σε υπολογισμούς άπειρης αραίωσης, θα πρέπει ο διαλύτης να είναι τουλάχιστον 98% σε περίσσεια (σε όρους γραμμομοριακού κλάσματος).



Διάγραμμα 11. Συσχέτιση διαλύτη και θέσης ισορροπίας για το σύστημα dodecanol-decanoic acid σε άπειρη περίσσεια διαλύτη.

Οι υπολογισμοί άπειρης αραιώσης αποτυπώνουν τη θεωρητική συσχέτιση σχετικά καλά ($R^2=0.861$). Ωστόσο η προβλεπόμενη ταξινόμηση των διαλυτών εδώ είναι επισφαλής σε σύγκριση με εκείνη της μη άπειρης αραιώσης και θα πρέπει να χρησιμοποιείται προσεκτικά. Με άλλα λόγια, ενδέχεται ένας διαλύτης με την προσέγγιση άπειρης αραιώσης να δίνει εσφαλμένο πραγματικό conversion.

- Hexanol-ethyl acetate

Όπως αναφέρθηκε στο κύριο σώμα του κειμένου, για τη συγκεκριμένη αντίδραση εξετάστηκε στην πράξη η δυνατότητα του COSMO-RS να γίνει ένα μοντέλο πλήρους πρόβλεψης μέσω υπολογισμών άπειρης αραιώσης. Σημειώνεται πως ο διαλύτης είναι πάνω από 97% σε περίσσεια στο μείγμα αντίδρασης οπότε εν γένει η προσέγγιση ευσταθεί.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε είναι η εξής:

- Υπολογίζονται οι συντελεστές ενεργότητας σε άπειρη αραιώση μέσω του COSMO-RS και συνεπώς οι σταθερές K_{γ}^{∞} για τη σειρά των διαλυτών. Υπενθυμίζεται πως οι συντελεστές αυτοί είναι ανεξάρτητοι της γραμμομοριακής σύστασης του μείγματος αντίδρασης.
- Για σειρά πειραματικών δεδομένων K , υπολογίζονται τα K_x^{pred} δηλαδή τα K_x που προκύπτουν από τη σχέση $K=K_x K_{\gamma} \rightarrow K_x=K/K_{\gamma}$
- Για τα K_x που προέκυψαν υπολογίζεται η μετατροπή στην ισορροπία, e και οι % μετατροπές με βάση τις αλγεβρικές εξισώσεις

$$e^2 + \frac{2n_0 K_x}{1 - K_x} e - \frac{n_0^2 K_x}{1 - K_x} = 0 \quad (22)$$

όπου n_0 τα αρχικά mol της εξανόλης. Από τις ρίζες της παραπάνω εξίσωσης 22 απορρίπτεται εκείνη για την οποία ισχύει $\text{root} > n_0$ διότι δεν έχει φυσικό νόημα. Δε

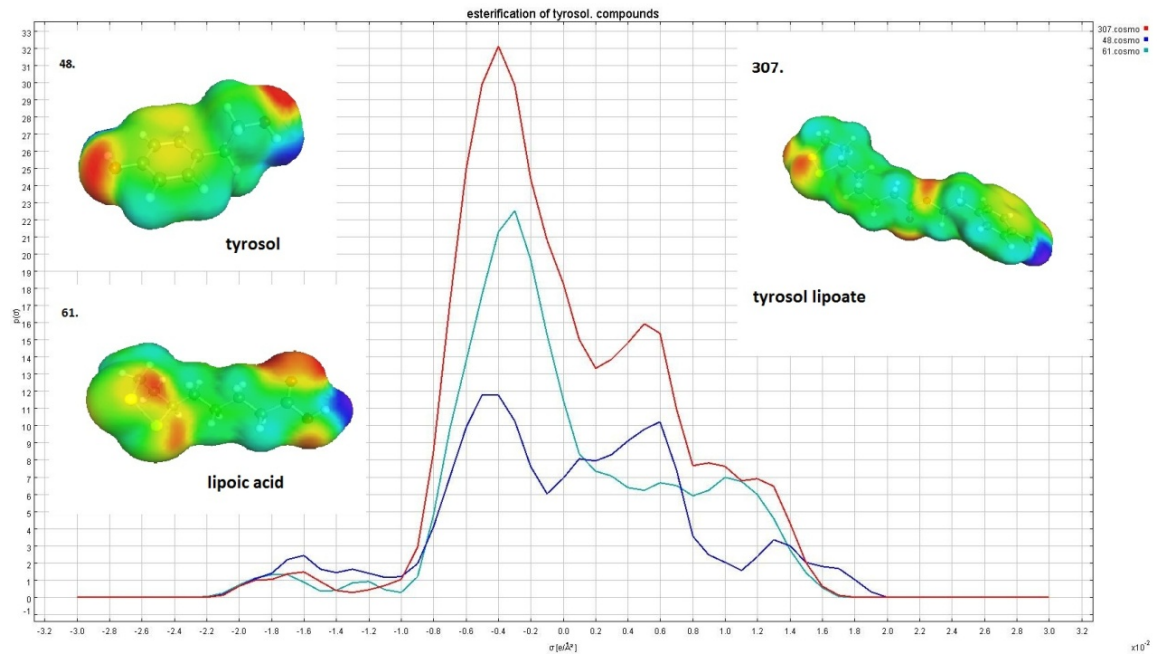
γίνεται δηλαδή τα mol στην ισορροπία να είναι περισσότερα από τα αρχικά mol για τον αντιδρόν συστατικό. Συνεπώς, μέσω της απλής αλγεβρικής διαδικασίας που περιγράφηκε προκύπτουν οι μετατροπές στην ισορροπία και τα % conversions ως $\%a=(e/n_0)*100\%$.

Οι υπολογισμοί δίνονται στον ακόλουθο πίνακα:

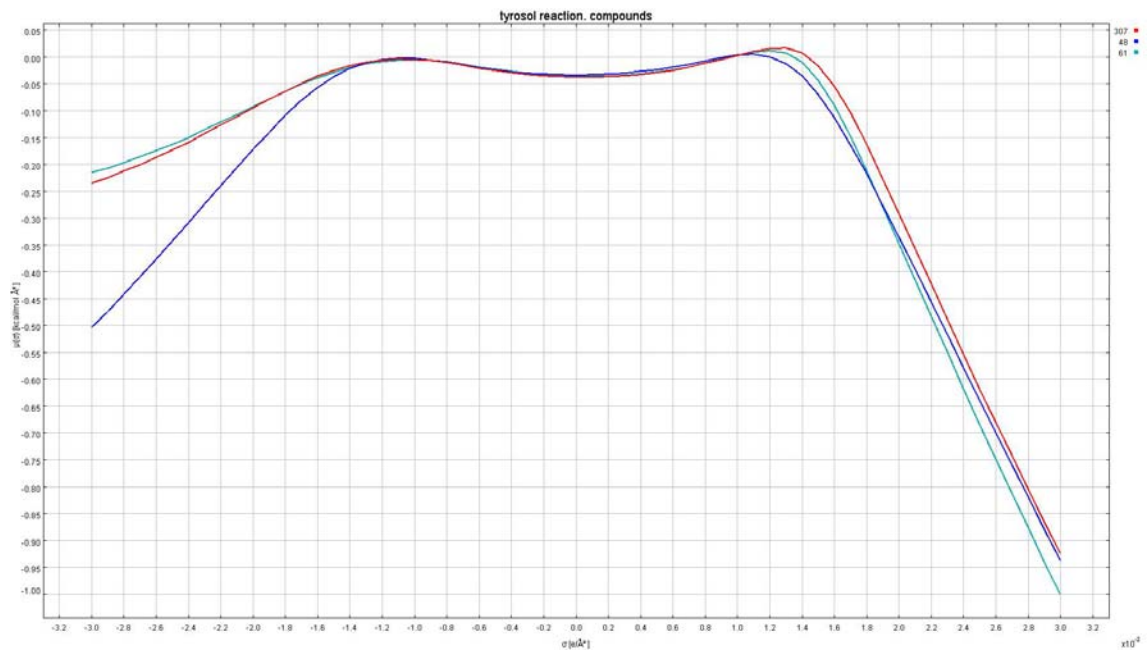
Solvent	x_{sol}	K_γ^∞	K^{exp}	K_x^{pred}	e	a%
acetone	0.99	1.61	1.61	0.52	0.0002	41.9
acetonitrile	0.99	1.63	1.63	0.51	0.0002	41.8
t-butanol	0.98	1.35	1.35	0.62	0.0002	44.1
chloroform	0.98	1.29	1.29	0.65	0.0002	44.6
n-heptane	0.97	1.53	1.44	0.55	0.0002	42.6
n-hexane	0.97	1.53	1.44	0.55	0.0002	42.6
isopropyl-ether	0.97	1.56	1.56	0.54	0.0002	42.3
dibutyl-ether	0.97	1.56	1.54	0.54	0.0002	42.4
isooctane	0.97	1.53	1.43	0.55	0.0002	42.6
n-octane	0.97	1.53	1.44	0.55	0.0002	42.6
t-pentanol	0.98	1.33	1.33	0.63	0.0002	44.3

Πίνακας 22. Εστεροποίηση hexanol-ethyl acetate. Υπολογισμοί a priori.

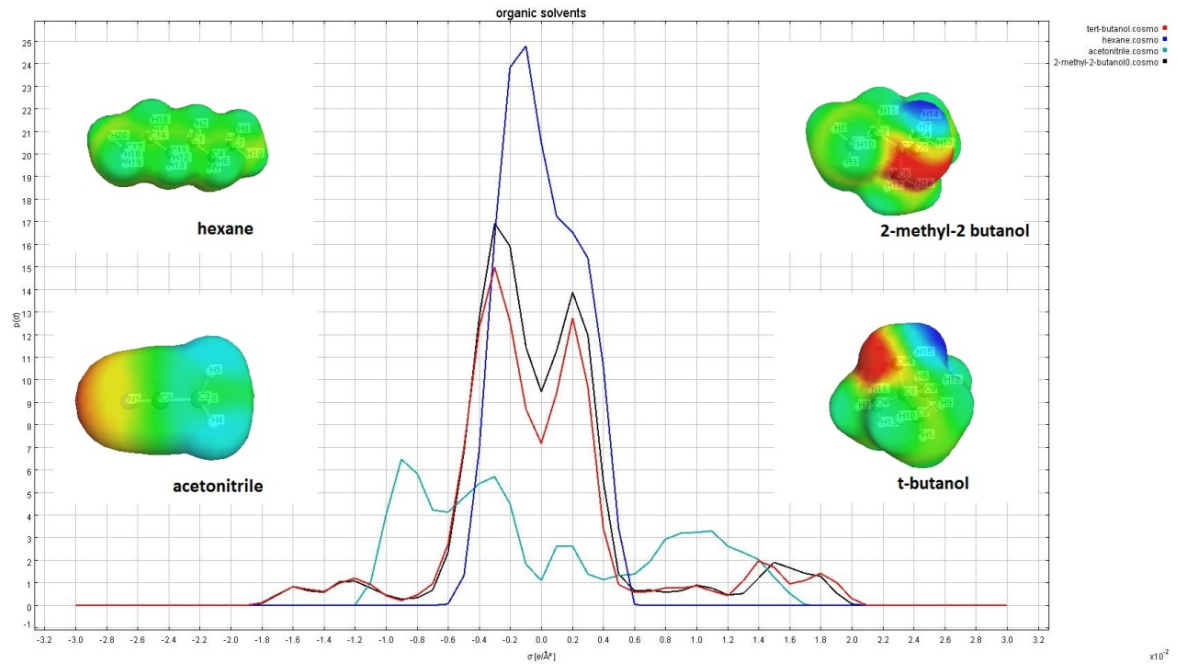
11.2. Διαγράμματα σ -Profiles και σ -Potentials



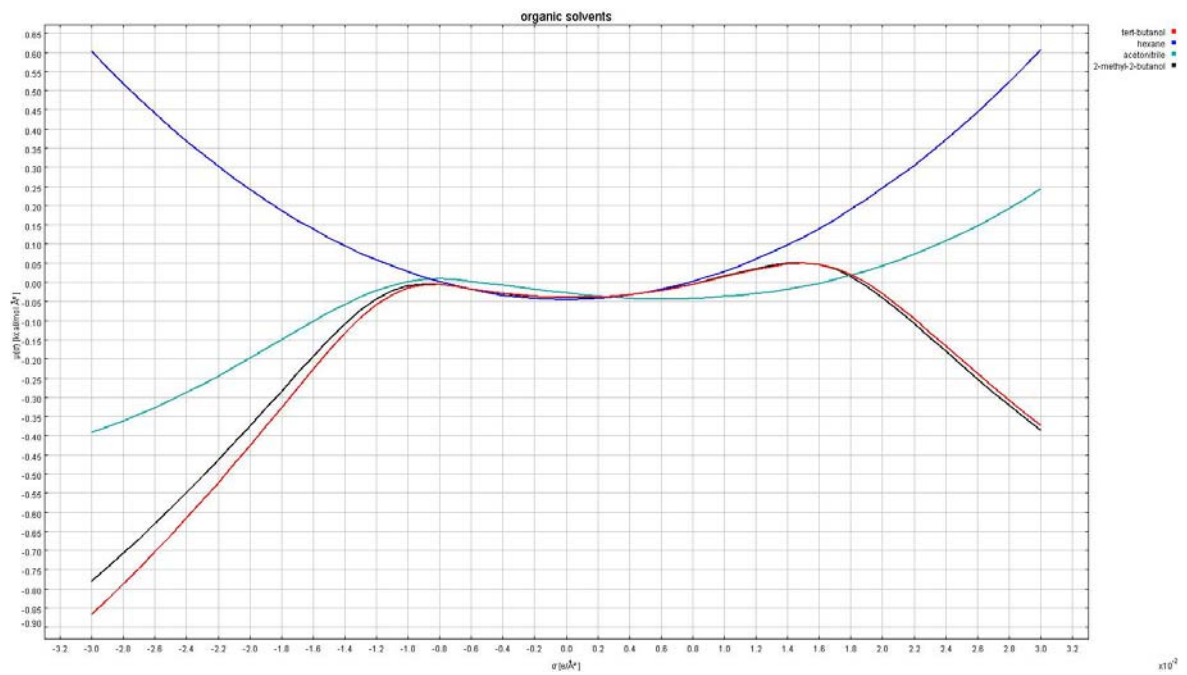
Γράφημα 1. σ -profile συστατικών αντίδρασης τυροσόλης.



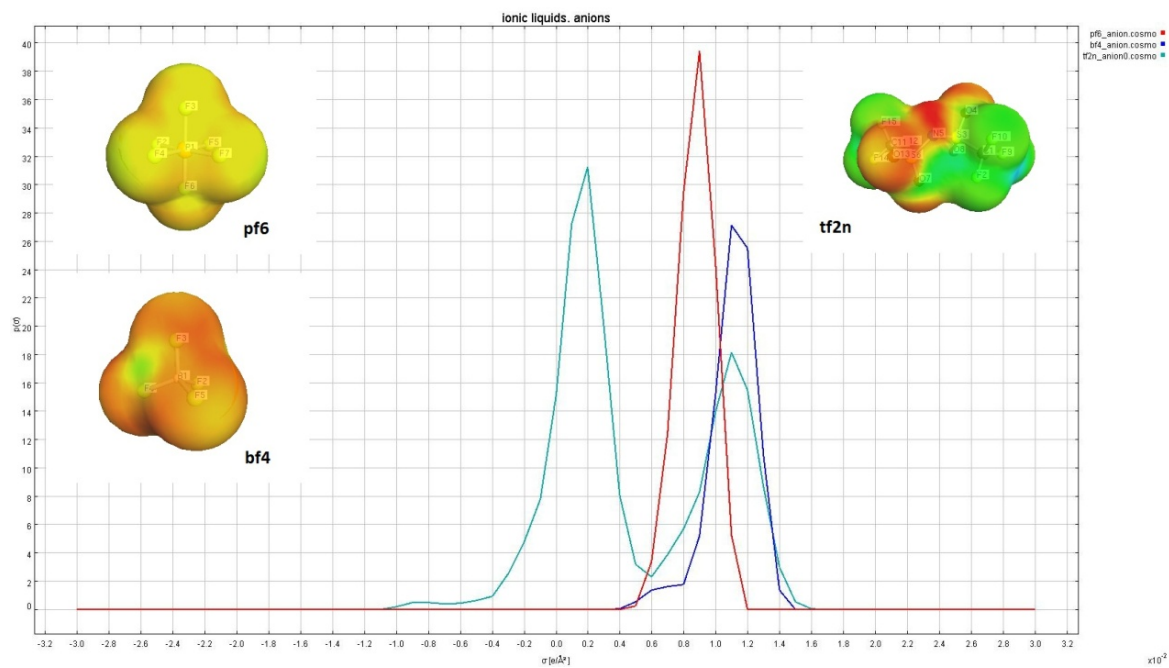
Γράφημα 2. σ -potential συστατικών αντίδρασης τυροσόλης.



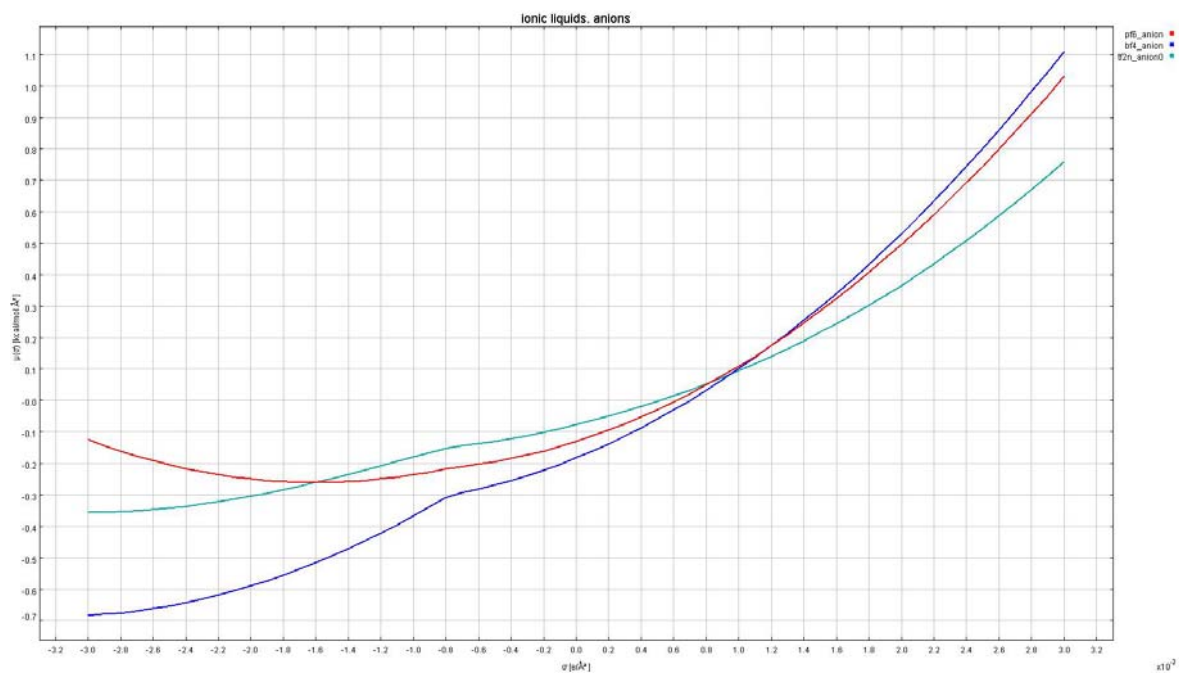
Γράφημα 3. σ -profile οργανικών διαλυτών.



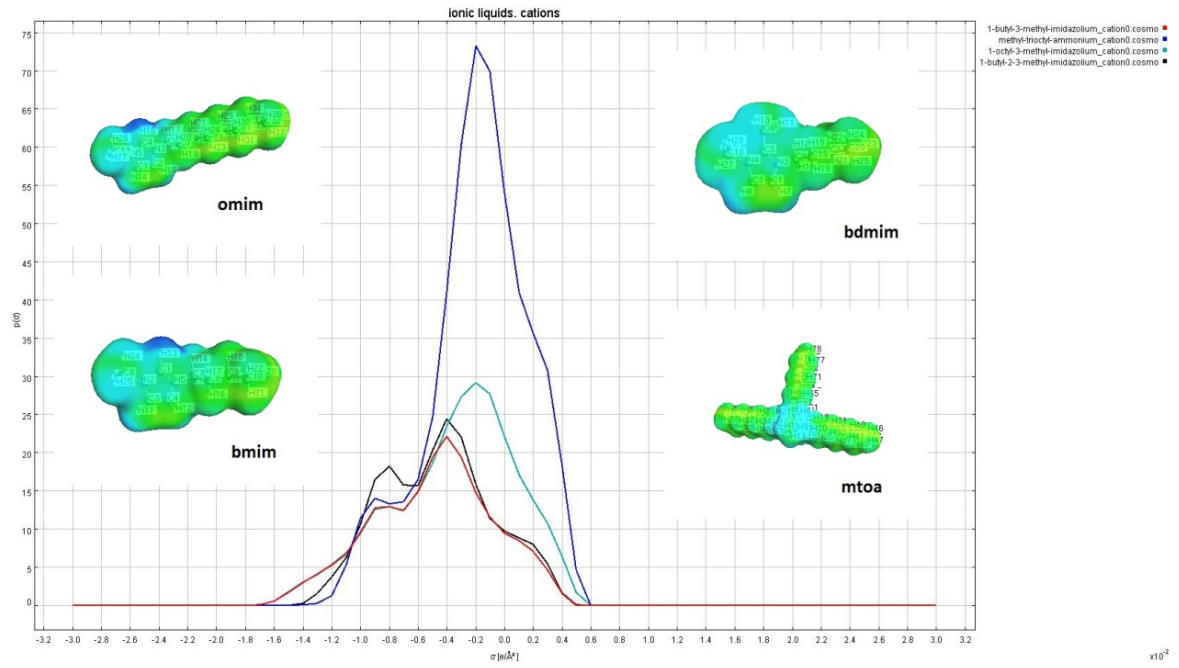
Γράφημα 4. σ -potential οργανικών διαλυτών.



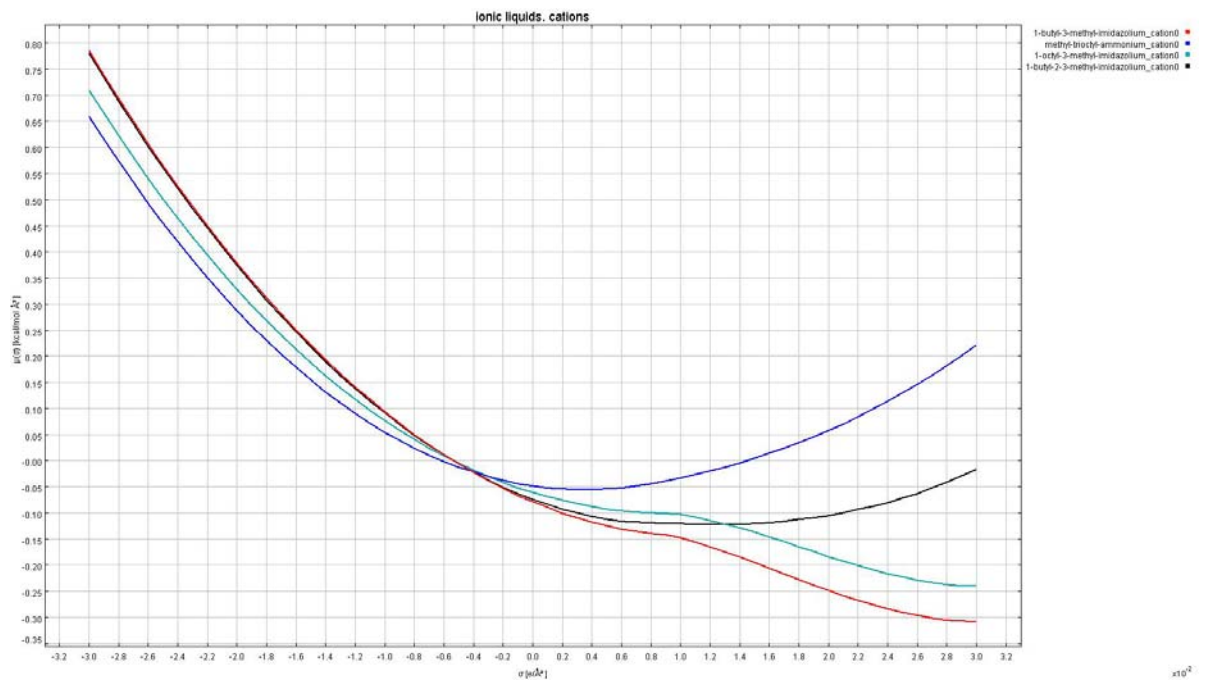
Γράφημα 5. σ -profile ανιόντων ιοντικών υγρών.



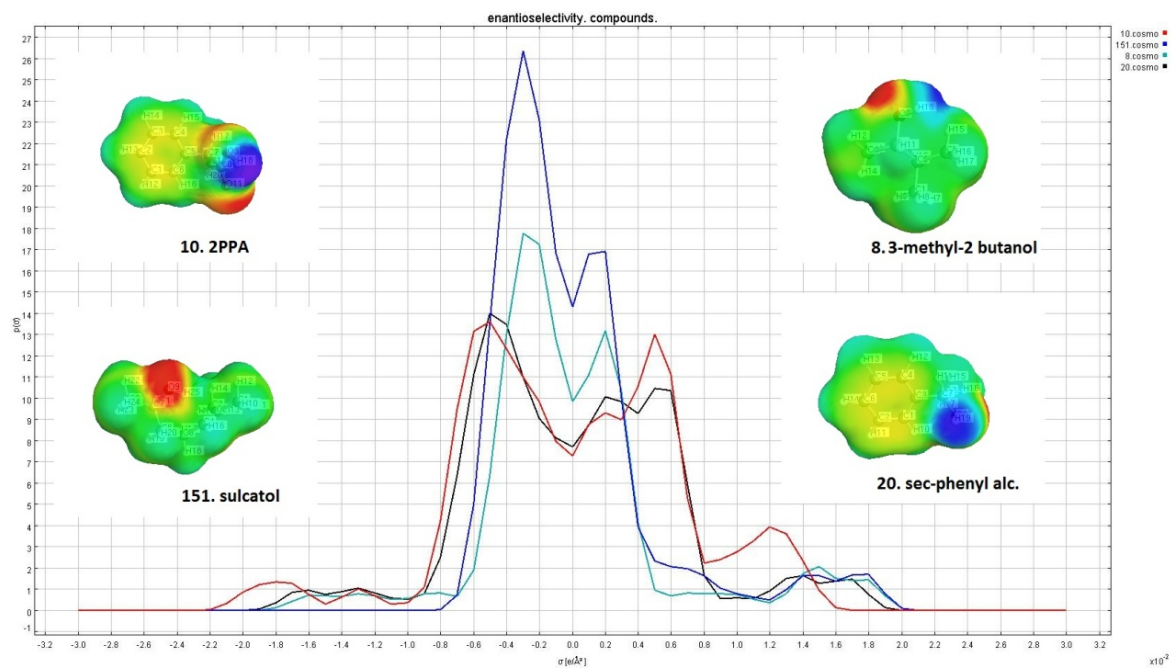
Γράφημα 6. σ -potential ανιόντων ιοντικών υγρών.



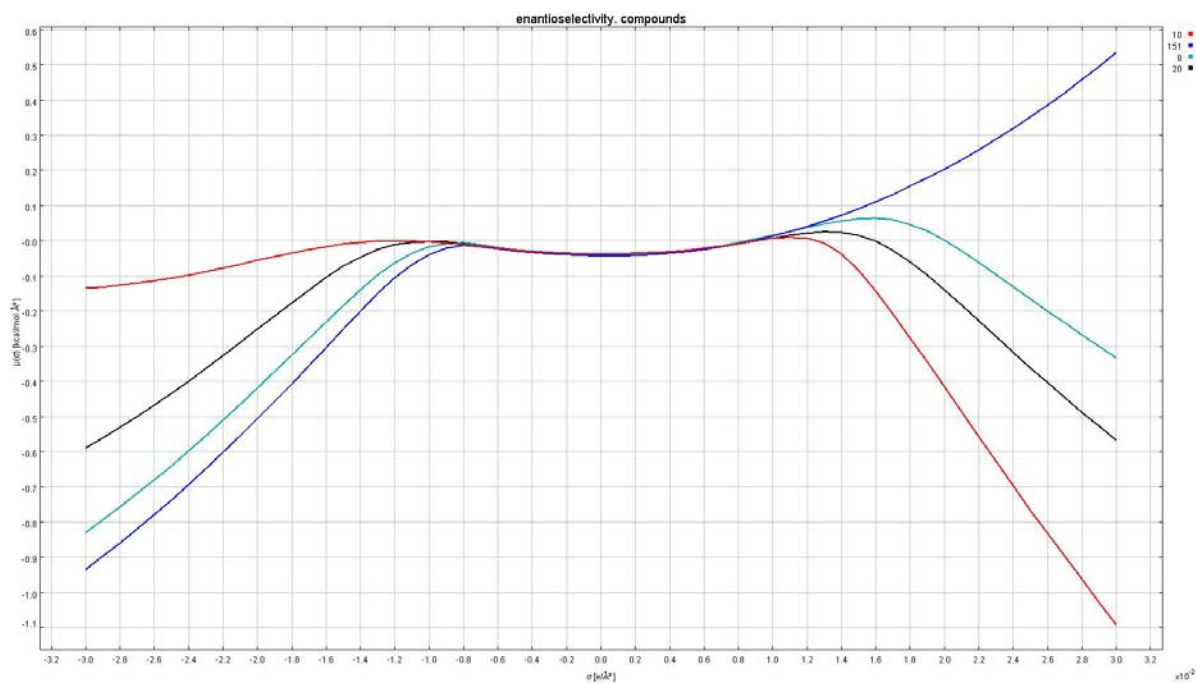
Γράφημα 7. σ -profile κατιόντων ιοντικών υγρών.



Γράφημα 8. σ -potential κατιόντων ιοντικών υγρών.

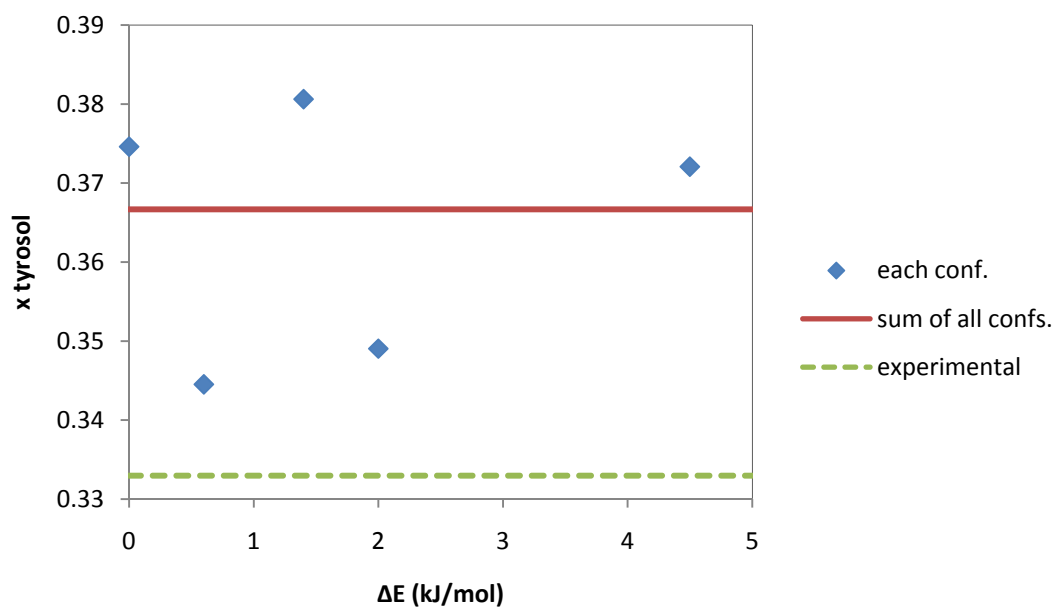


Γράφημα 9. σ -profile μορίων μελέτης enantioselectivity.

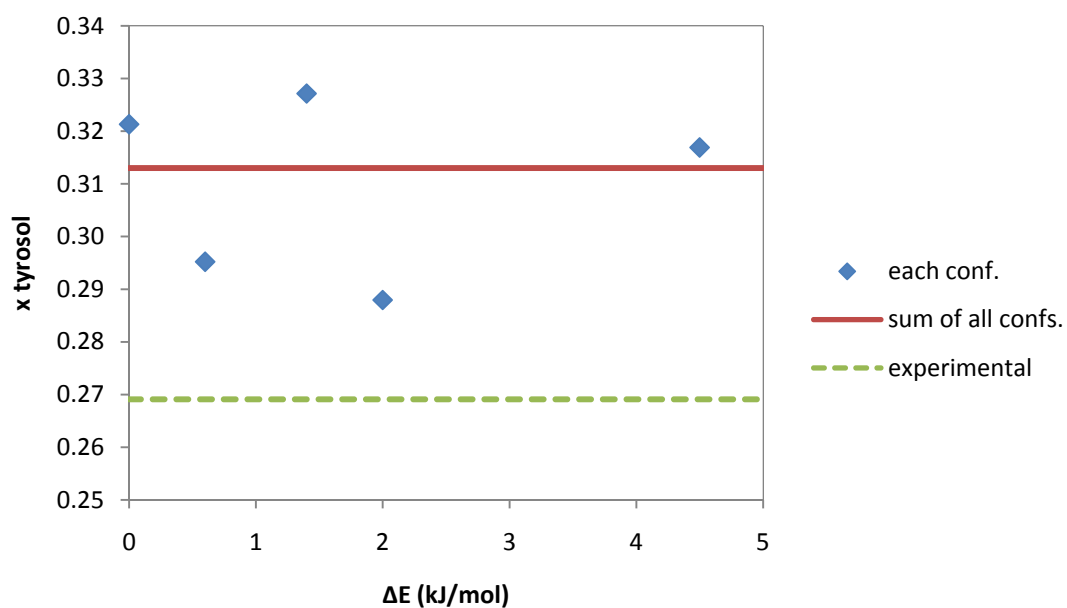


Γράφημα 10. σ -potential μορίων μελέτης enantioselectivity.

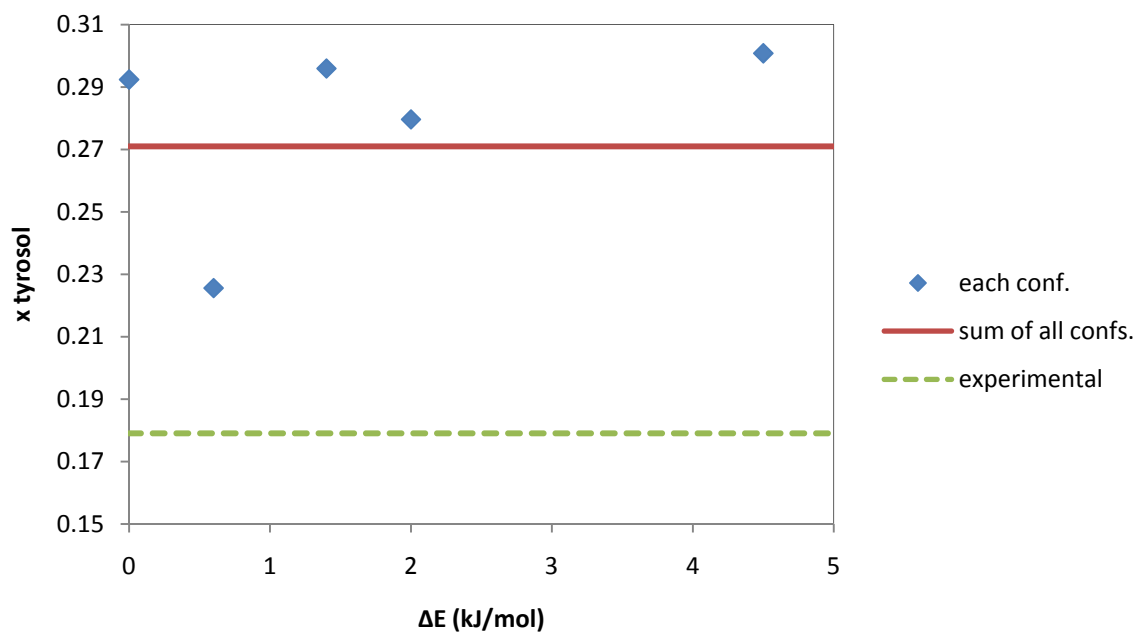
11.3. Διαλυτότητες Διαμορφώσεων Τυροσόλης



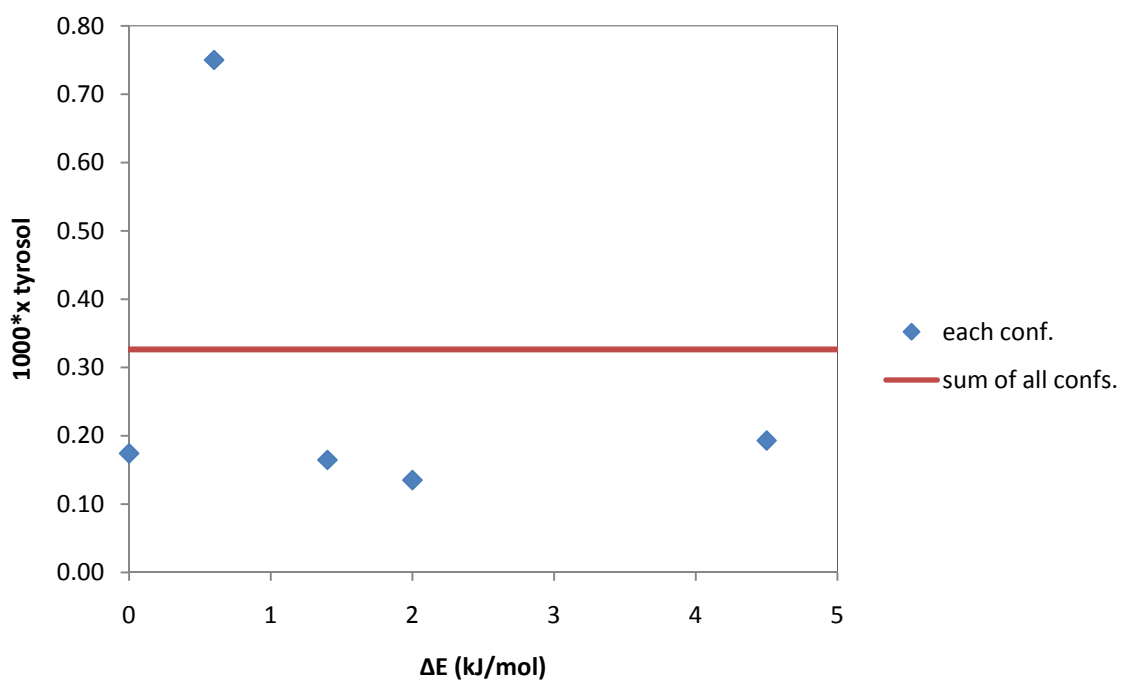
Διάγραμμα 12. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε t-butanol.



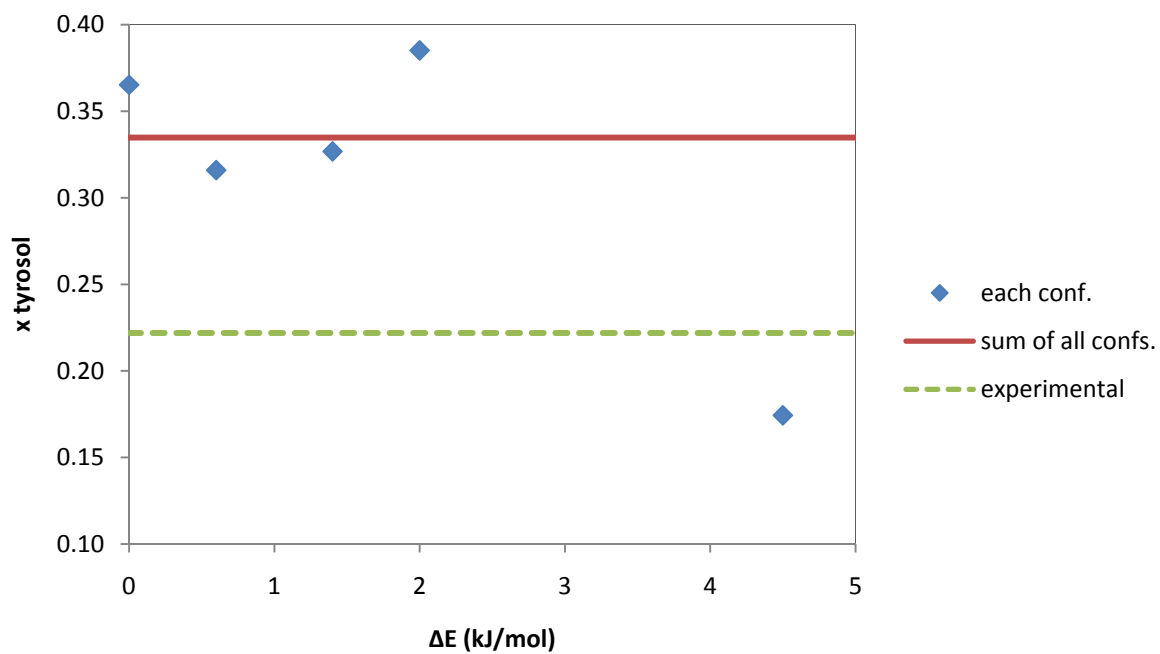
Διάγραμμα 13. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε 2-methyl-2 butanol.



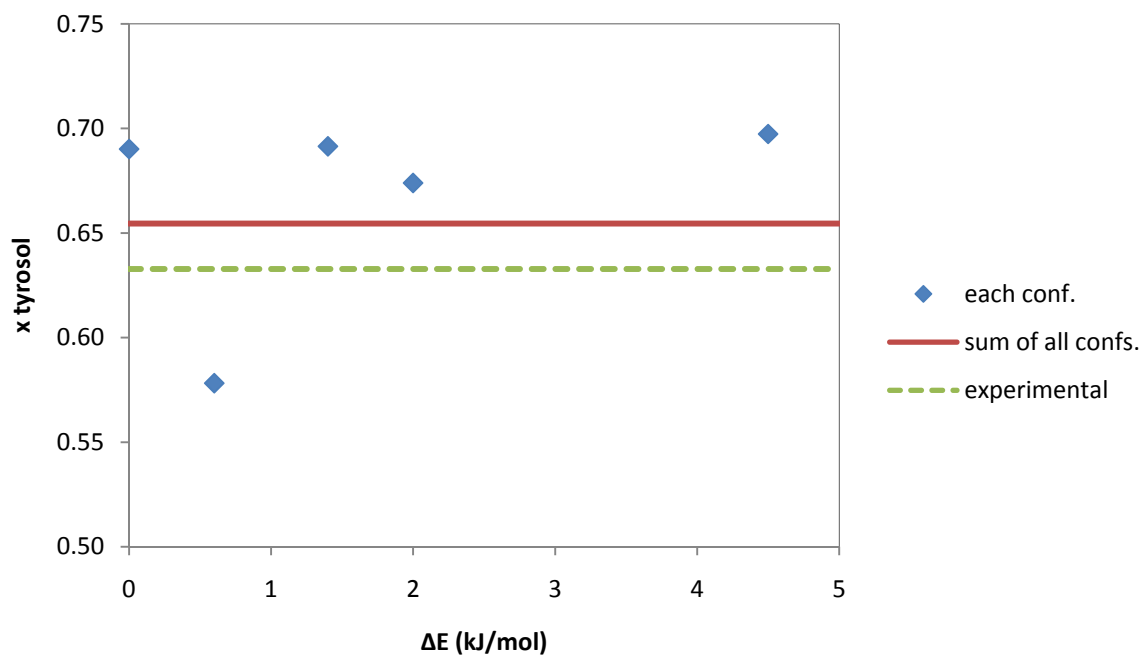
Διάγραμμα 14. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε acetonitrile.



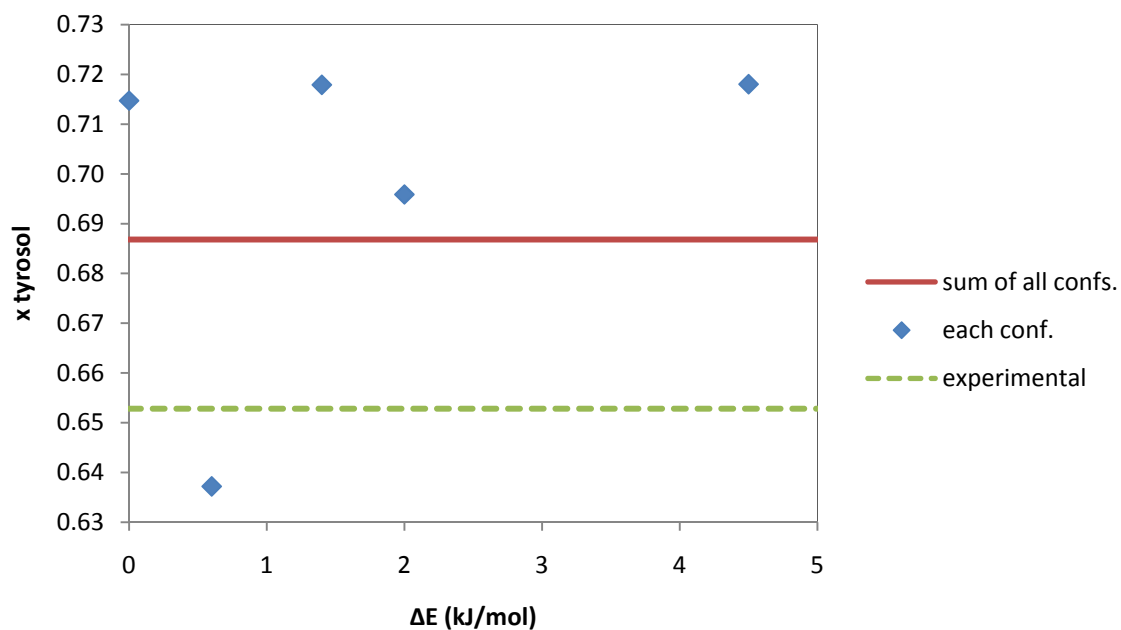
Διάγραμμα 15. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε hexane.



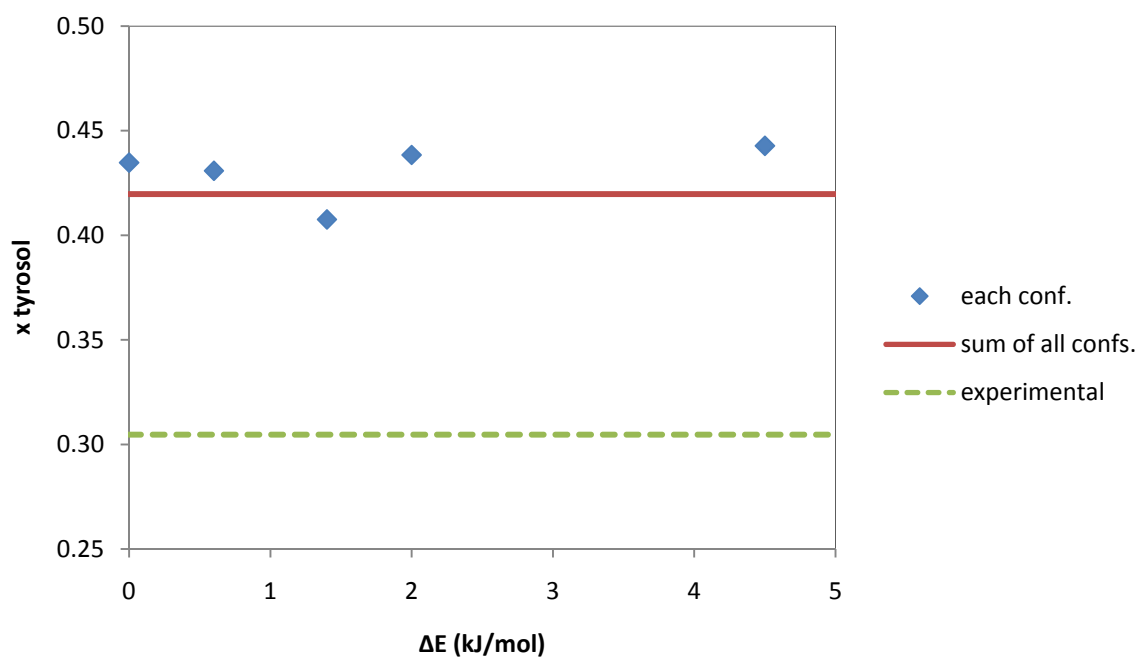
Διάγραμμα 16. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε bmimPF₆.



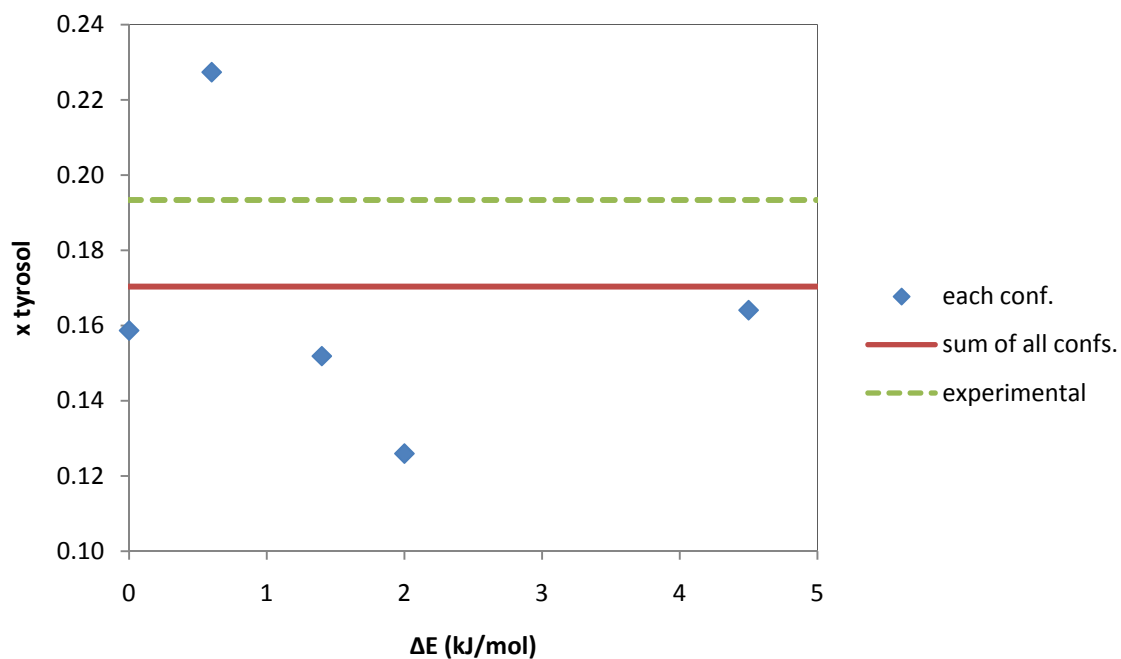
Διάγραμμα 17. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε bmimBF₄.



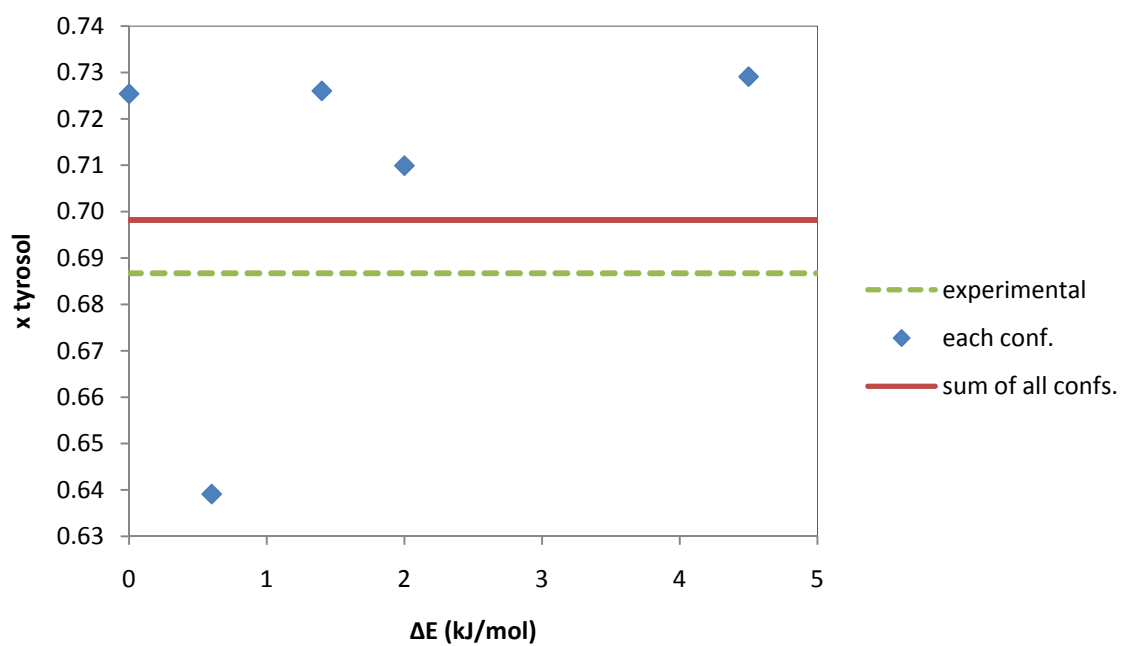
Διάγραμμα 18. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε omimBF₄.



Διάγραμμα 19. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε omimPF₆.



Διάγραμμα 20. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε mtoaTF₂N.



Διάγραμμα 21. Διαλυτότητα conformers τυροσόλης σε bdmimBF₄.

11.4. Επιπλέον Στοιχεία για την Αντίδραση Τυροσόλης.

Στον Πίνακα 23 αναγράφονται οι συντελεστές ενεργότητας του μείγματος αντίδρασης της τυροσόλης με το λιποϊκό οξύ, όπως αυτοί προέκυψαν από το μοντέλο COSMO-RS.

Solvents	tyrosol	LA	lipoate	water	solvent
tert-butanol	0.37	0.38	0.53	2.57	1.00
2-methyl 2-butanol	0.68	0.54	0.76	3.52	1.00
acetonitrile	1.63	0.79	1.18	7.83	1.00
hexane	425.15	49.17	86.98	200.43	1.00

Πίνακας 23. Συντελεστές ενεργότητας συστατικών αντίδρασης τυροσόλης σε οργανικούς διαλύτες.

Οι τιμές για το εξάνιο είναι κατά πολύ μεγαλύτερες σε σύγκριση με αυτές για τους υπόλοιπους διαλύτες. Ωστόσο, στο λόγο K_γ οι τιμές αυτές απλοποιούνται δίνοντας την τελική, λογική τιμή. Μια ακόμα παρατήρηση είναι πως για τους διαλύτες το μοντέλο προβλέπει τιμή συντελεστή ενεργότητας ίση με τη μονάδα, κάτι που επιβεβαιώνει πως η προσέγγιση άπειρης αραιώσης είναι ευσταθής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προβλέψεις ισορροπίας. Ο Πίνακας 24 συνοψίζει τα αποτελέσματα άπειρης αραιώσης.

Solvent	% conv	K_x	K_γ^∞	K^∞	% AD
Tert_but	6.3	0.005	9.83	0.04	94.15
2methyl2but	15.7	0.03	7.33	0.25	66.52
Acetonitrile	32.8	0.24	7.25	1.73	127.47
hexane	51.6	1.14	0.89	1.01	33.20
average				0.76	80.34
st. dev				0.77	
% error				101.06	

Πίνακας 24. Εστεροποίηση tyrosol σε οργανικούς διαλύτες (inf. dil.)

Όσον αφορά στους υπολογισμούς στα ιοντικά υγρά, οι συντελεστές ενεργότητας που προβλέπει το COSMO-RS είναι:

Ionic Liquid	tyrosol	lipoic	ester	water	solvent
bmimPF ₆	2.53	1.01	2.20	3.07	1.00
bmimBF ₄	0.43	0.53	1.54	1.05	1.00
mtoaNTf ₂	3.71	0.76	0.92	7.18	1.00
omimBF ₄	0.41	0.32	0.61	1.30	1.00
omimPF ₆	2.05	0.60	0.82	3.68	1.00
bdmimBF ₄	0.32	0.31	0.62	1.22	1.00

Πίνακας 25. Συντελεστές ενεργότητας συστατικών αντίδρασης τυροσόλης σε ιοντικά υγρά.

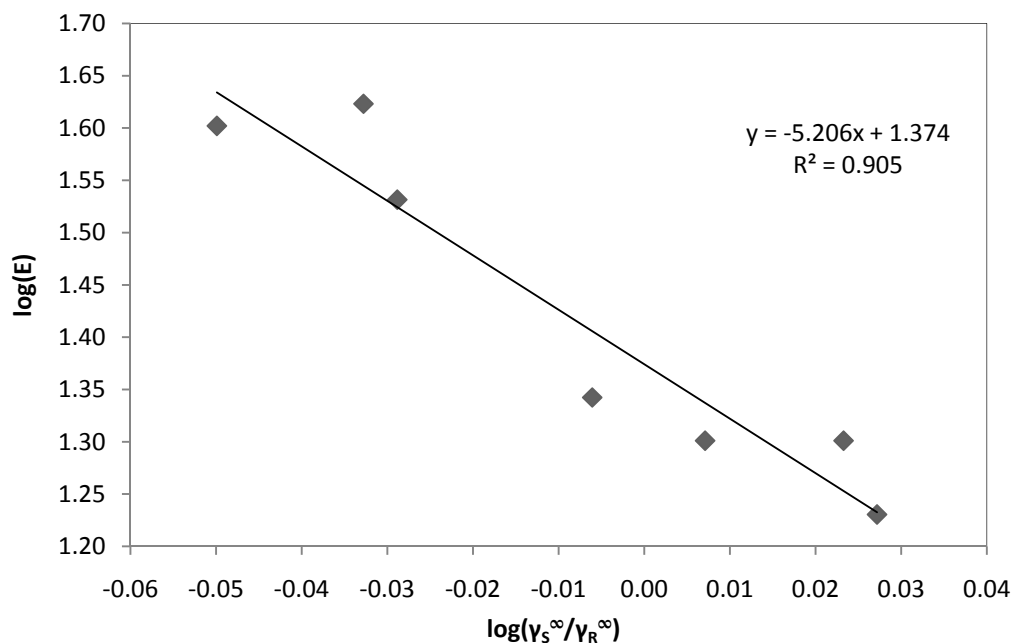
Τέλος, οι υπολογισμοί άπειρης αραιώσης συνοψίζονται στον Πίνακα 26. Εκεί φαίνεται πως τα αποτελέσματα αυτής της προσέγγισης είναι σχεδόν εξ' ολοκλήρου ταυτόσημα με εκείνα της κανονικής συγκέντρωσης διαλύτη. Το μοντέλο μπορεί να γίνει μοντέλο a priori πρόβλεψης και σε αυτή την περίπτωση.

Ionic Liquid	K_x	K_y[∞]	K[∞]	%AD
bmimPF ₆	0.64	2.65	1.70	5.79
bmimBF ₄	0.40	7.03	2.83	56.23
mtoaNTf ₂	0.58	2.43	1.42	21.61
omimBF ₄	0.05	6.12	0.32	82.33
omimPF ₆	1.58	2.48	3.92	116.54
bdmimBF ₄	0.09	7.67	0.67	63.03
average			1.81	57.59
st. dev.			1.35	
%error			74.83	

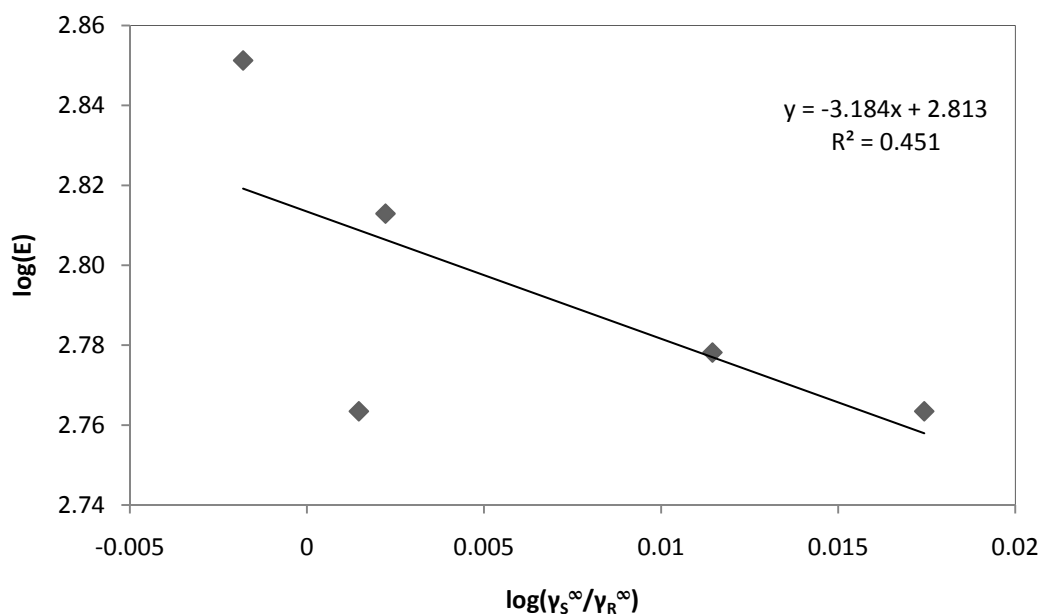
Πίνακας 26. Εστεροποίηση tyrosol σε ιοντικά υγρά (inf. dil.)

11.5. Εναντιοεκλεκτικότητα

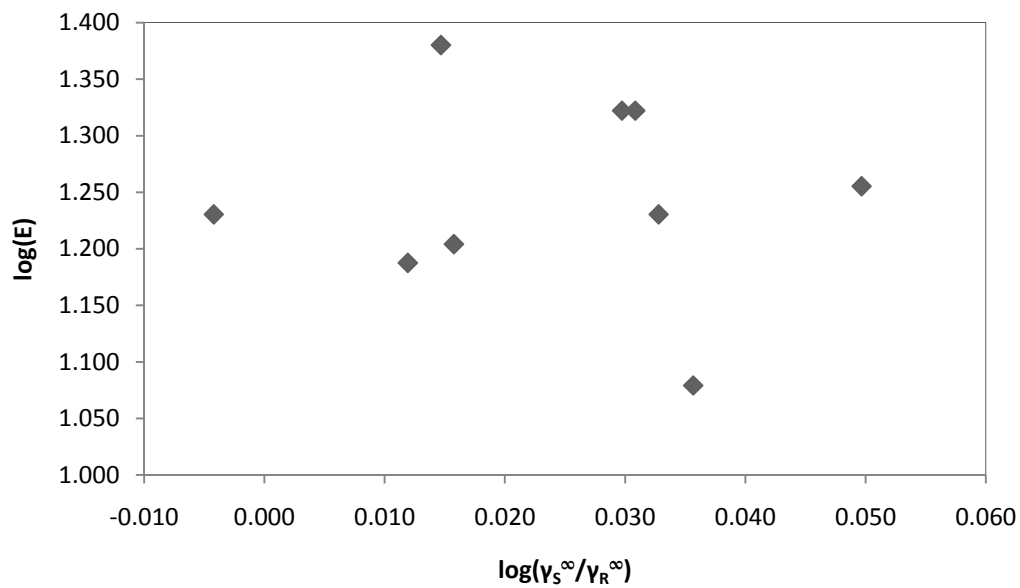
Στο Παράρτημα αυτό συγκεντρώνονται οι πίνακες της μελέτης εναντιοεκλεκτικότητας στην περίπτωση που εξαιρεθούν από την εκάστοτε περίπτωση οι έκκεντροι διαλύτες.



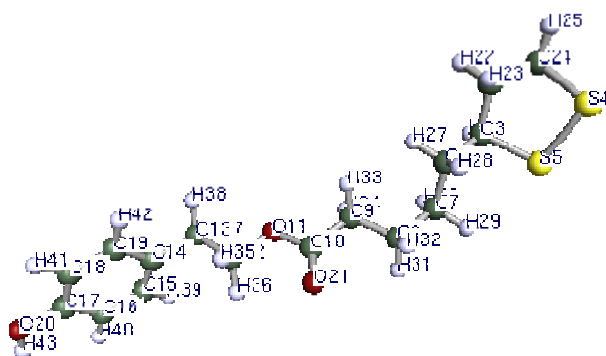
Διάγραμμα 22. Συσχέτιση enantioselectivity υπό όρους για την sulcatol. Εξαιρούνται οι διαλύτες benzene, toluene, cyclo-hexane και dodecane.



Διάγραμμα 23. Συσχέτιση enantioselectivity υπό όρους για τη 3-methyl-2 butanol. Εξαιρούνται οι διαλύτες cis-decalin και cyclo-pentane.



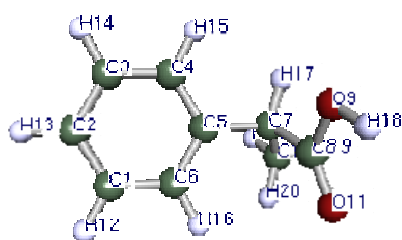
Διάγραμμα 24. Συσχέτιση enantioselectivity υπό όρους για τη sec-phenyl alcohol. Εξαιρείται ο διαλύτης ακετονιτρίλιο.



Index:

- dih1: 43-20-17-16
- dih2: 15-14-13-12
- dih3: 14-13-12-11
- dih4: 13-12-11-10
- dih5: 5-3-6-7
- dih6: 3-6-7-8
- dih7: 6-7-8-9
- dih8: 7-8-9-10
- dih9: 8-9-10-11
- dih10: 9-10-11-12

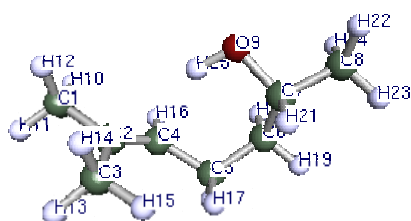
Εικόνα 12. Optimum Διαμόρφωση tyrosol lipote



Index:

- dih1: 18-9-8-7
- dih2: 9-8-7-5
- dih3: 8-7-5-6

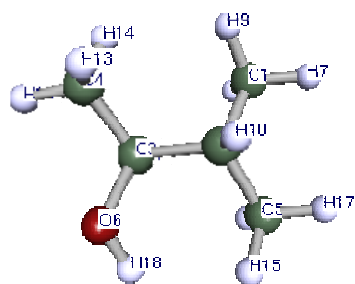
Εικόνα 13. Optimum Διαμόρφωση 2PPA



Index:

- dih1: 25-9-8-7
- dih2: 8-7-6-5
- dih3: 7-6-5-4
- dih4: 6-5-4-2

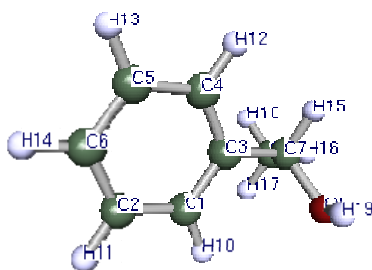
Εικόνα 14. Optimum Διαμόρφωση sulcatol



Index:

- dih1: 18-6-3-2
- dih2: 1-3-2-4

Εικόνα 15. Optimum Διαμόρφωση 3-methyl-2 butanol



Index:

- dih1: 4-3-7-8
- dih2: 4-3-7-9
- dih3: 3-7-9-19

Εικόνα 16. Optimum Διαμόρφωση sec-phenyl alcohol

11.7. Το πρόβλημα του ακετονιτρίλιου

Πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ πειραματικών δεδομένων και υπολογισμών COSMO-RS για το σύστημα ακετονιτρίλιο-νερό. Η ανάγκη για τη μελέτη αυτή προήλθε από την υψηλή τιμή K που εμφανίζεται στην αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης, με διαλύτη το ακετονιτρίλιο, σε σύγκριση με άλλους οργανικούς διαλύτες. Εξετάζεται κατά πόσο το K αυτό οφείλεται στον υψηλό συντελεστή ενεργότητας, $\gamma_{\text{H}_2\text{O}}$, που παρατηρήθηκε μεταξύ διαλύτη και νερού, το οποίο αποτελεί προϊόν της αντίδρασης.

Τα πειραματικά δεδομένα που βρέθηκαν στην βιβλιογραφία ^[29] περιγράφουν την συμπεριφορά της ολικής τάσης ατμών του συστήματος για σταθερή θερμοκρασία 40°C, συναρτήσει του γραμμομοριακού κλάσματος του ακετονιτρίλιου.

x_{acet}	y_{acet}	P_{tot} (mm Hg)
0.00	0.000	55.22
0.06	0.600	184.00
0.09	0.635	190.20
0.15	0.654	195.00
0.28	0.670	197.30
0.41	0.685	198.50
0.52	0.755	199.50
0.55	0.786	200.00
0.60	0.835	207.00
0.68	0.850	208.00
0.80	0.893	200.00
0.85	0.880	196.00
0.92	0.942	185.00
0.95	0.985	178.00
1.00	1.000	170.97

Πίνακας 27. Ακετονιτρίλιο-Νερό. Πειραματικά δεδομένα στους 40°C.

Μέσω των παραπάνω διαθέσιμων δεδομένων και με χρήση της εξίσωσης ισορροπίας:

$$y_i P = \gamma_i x_i P_i^{\text{sat}}$$

προκύπτουν οι συντελεστές ενεργότητας γ_i^{exp} , που αναγράφονται στον Πίνακα 27. Σημειώνεται ότι η χρήση της εξίσωσης ισορροπίας είναι δικαιολογημένη δεδομένου του ότι οι τιμές πιέσεων του Πίνακα 27 είναι χαμηλές και δεν ξεπερνούν το 1/3 της ατμοσφαιρικής. Επιπλέον, οι τάσεις ατμών που χρειάζονται στους υπολογισμούς, υπολογίζονται μέσω της κλασικής εξίσωσης Antoine.

γ_{acet}	γ_{water}
γ^{∞}	1.00
10.60	1.41
7.73	1.38
4.90	1.43
2.72	1.63
1.91	1.91
1.67	1.84
1.65	1.72
1.66	1.54
1.50	1.76
1.29	1.93
1.17	2.83
1.09	2.42
1.06	0.96
0.98	γ^{∞}

Πίνακας 28. Θεωρητικοί συντελεστές ενεργότητας .

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί σύγκριση με τα πειραματικά δεδομένα, υπολογίζονται οι αντίστοιχοι συντελεστές ενεργότητας και μέσω COSMO-RS. Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται με την επιλογή VLE/LLE στο interface του COSMOtherm για συστατικά το ακετονιτρίλιο και το νερό για τους 40°C. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα είναι:

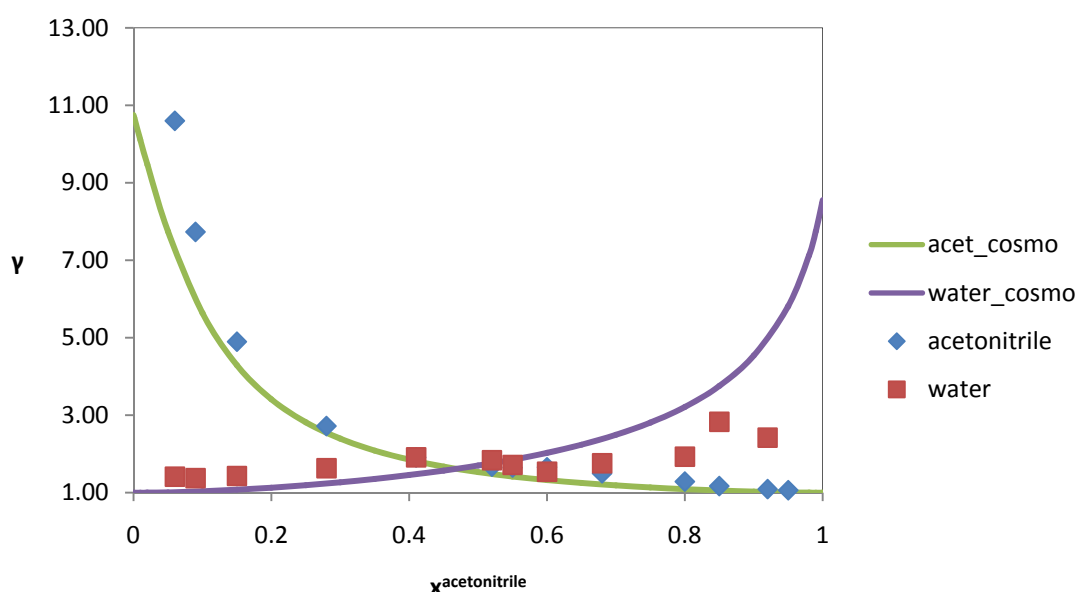
x_{acet}	γ_{acet}	γ_{water}	P_{tot} (mm Hg)
1e-08	10.75	1.00	55.48
0.05	7.74	1.01	119.00
0.10	5.64	1.03	147.56
0.15	4.29	1.08	160.21
0.30	2.39	1.27	171.45
0.40	1.85	1.46	174.54
0.50	1.53	1.70	177.46
0.55	1.42	1.85	178.91
0.60	1.33	2.03	180.33
0.70	1.19	2.49	182.82
0.80	1.09	3.21	184.19
0.85	1.06	3.76	183.98
0.90	1.03	4.54	182.63
0.95	1.01	5.81	179.12
1.00	1.00	8.55	170.09

Πίνακας 29. Υπολογισμοί VLE/LLE από COSMO-RS για το σύστημα Ακετονιτρίλιο-Νερό στους 45°C.

Παρατηρήσεις-Συμπεράσματα:

- Οι απαιτούμενοι υπολογισμοί έπρεπε να πραγματοποιηθούν στους 45°C και όχι στους 40°C διότι η αντίδραση εστεροποίησης της τυροσόλης σε οργανικούς διαλύτες πραγματοποιείται στους 45 °C. Ωστόσο τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα ήταν μόνο στους 40 °C. Συνεπώς γίνεται η παραδοχή ότι η διαφορά των 5 °C δεν είναι πολύ σημαντική.

- Το COSMO μέσω της επιλογής VLE/LLE εκτελεί υπολογισμούς ισορροπίας φάσεων ατμών-υγρού για το δεδομένο σύστημα είτε με σταθερή θερμοκρασία είτε υπό σταθερή πίεση. Στο συγκεκριμένο σύστημα οι υπολογισμοί πραγματοποιούνται ισοθερμοκρασιακά, στους 40°C.
- Το COSMO, by default, υπολογίζει VLE/LLE για πολλά διαδοχικά x_i , έτσι ώστε να υπάρχει πληθώρα σημείων. Στον Πίνακα 28, επιλέχθηκαν εκείνα τα x_{acet} τα οποία είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στα πειραματικά x_{acet} του Πίνακα 27, προκειμένου να είναι δυνατή η ευθεία σύγκριση συντελεστών ενεργότητας. Η γραφική αναπαράσταση των συντελεστών ενεργότητας, επιτρέπει την άμεση εκτίμηση των διαφορών μεταξύ πειραματικών δεδομένων και COSMO και δίνεται στο ακόλουθο γράφημα:



Διάγραμμα 25. Διάγραμμα ισορροπίας VLE/LLE. Σύγκριση πειραματικών δεδομένων και υπολογισμών COSMO-RS.

Από το Διάγραμμα 25, παρατηρούμε ότι το COSMO-RS περιγράφει πολύ καλά τους συντελεστές ενεργότητας του ακετονιτριλίου. Αντίθετα, φαίνεται να υστερεί σε ότι αφορά τους συντελεστές ενεργότητας του νερού. Ειδικότερα, η απόκλιση για το νερό είναι πολύ μεγαλύτερη για $x_{acet} > 0.8$, όσο δηλαδή το σύστημα απογυμνώνεται από νερό και εμπλουτίζεται σε ακετονιτρίλιο. Για τα δεδομένα των πινάκων 28, 29 είναι:

$\gamma_{\text{acet}}^{\text{COSMO}}$	$\gamma_{\text{acet}}^{\text{exp}}$	%error	$\gamma_{\text{water}}^{\text{COSMO}}$	$\gamma_{\text{water}}^{\text{exp}}$	%error
10.75	γ^{∞}	-	1	1	0.00
7.74	10.6	26.98	1.01	1.41	28.37
5.64	7.73	27.04	1.03	1.38	25.36
4.29	4.9	12.45	1.08	1.43	24.48
2.39	2.72	12.13	1.27	1.63	22.09
1.85	1.91	3.14	1.46	1.91	23.56
1.53	1.67	8.38	1.7	1.84	7.61
1.42	1.65	13.94	1.85	1.72	7.56
1.33	1.66	19.88	2.03	1.54	31.82
1.19	1.5	20.67	2.49	1.76	41.48
1.09	1.29	15.50	3.21	1.93	66.32
1.06	1.17	9.40	3.76	2.83	32.86
1.03	1.09	5.50	4.54	2.42	87.60
1.01	1.06	4.72	5.81	0.96	505.21
1	0.98	2.04	8.55	γ^{∞}	-

Πίνακας 30. Συγκριτικός πίνακας συντελεστών ενεργότητας.

Όπως καταδεικνύει ο Πίνακας 30, το COSMO πράγματι περιγράφει αρκετά ικανοποιητικά το ακετονιτρίλιο (με μέγιστο σφάλμα της περίπου 27%) ενώ για το νερό, το σφάλμα εκτοξεύεται για $x_{\text{acet}} > 0.8$ και φτάνει τη μέγιστη τιμή του 500% ! (Σημειώνεται ότι οι στήλες %error υπολογίζονται ως προς τα πειραματικά δεδομένα).

Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι το COSMO-RS εμφανίζει αδυναμία στην περιγραφή ισχυρά non-ideal μιγμάτων. Εδώ, κάνει υπερεκτίμηση του συντελεστή ενεργότητας του νερού στο ακετονιτρίλιο, στις υψηλές συγκεντρώσεις ακετονιτρίλιου. Δεδομένου του ότι στις αντιδράσεις ο διαλύτης (εδώ, ακετονιτρίλιο) είναι σε ποσοστό της τάξης του 98- 99% στο διάλυμα (πρακτικά άπειρη αραιώση), περιμένουμε μία τιμή γ_{water} μεγαλύτερη από την πραγματική, ίσως 100% και πλέον.