Modeliranje strukture i reaktivnosti organskih molekula novom klaster-kontinuum metodom solvatacije

Rončević, Igor

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:272091

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Igor Rončević

Modeling the structure and reactivity of organic compounds using a new cluster-continuum solvation method

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Dr. Zlatko Mihalić, Professor

Zagreb, 2015



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Igor Rončević

Modeliranje strukture i reaktivnosti organskih molekula novom klaster-kontinuum metodom solvatacije

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić

Zagreb, 2015.

Ovaj doktorski rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Zlatka Mihalića, u sklopu Doktorskog studija kemije Sveučilišta u Zagrebu.

Iskreno zahvaljujem prof. Zlatku Mihaliću na pruženoj prilici i vodstvu tijekom izrade doktorata, mnogim raspravama, kritičkim primjedbama i savjetima.

Posebno hvala dr. sc. Ivanu Kodrinu na strpljenju i pomoći.

Katarini, Petru, Kreši i svim ostalim kolegama sa Zavoda za organsku kemiju zahvaljujem na pomoći i podršci.

Tihani, roditeljima i prijateljima zahvaljujem na ljubavi i razumijevanju.

Sadržaj

SAŽETAK XIII

ABSTRACT XV

§ 1. UVOD 1

§ 2. LITERATURNI PREGLED 3

2.1. Zašto proučavati solvataciju? 3

2.1.1. Utjecaj otapala na jednostavne kemijske ravnoteže 3

2.1.2. Utjecaj otapala na apsorpcijske spektre 4

2.1.3. Utjecaj otapala na brzinu kemijskih reakcija 6

2.2. Računalno modeliranje otapala 8

2.2.1. Implicitni modeli 8

2.2.1.1. Termodinamički ciklusi za računanje pK_a vrijednosti 8

2.2.1.2. Primjena SMx modela implicitnog otapala 11

2.2.2. Eksplicitni modeli 13

2.2.2.1. Korištenje EFP metode u okviru klaster-kontinumm modela 14

2.2.2.2. Utjecaj povećanja konfiguracijskog prostora na Gibbsovu energiju 15

2.2.2.3. Modeliranje structure i reaktivnosti klaster-kontinuum metodama solvatacije . 15

§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA 20

3.1. Teorija funkcionala gustoće 20

3.2. Modeli implicitne solvatacije 22

3.2.1. Modeliranje elektrostatskih interakcija 22

3.2.2. Modeliranje kavitacije i disperznih interakcija 24

3.2.3. Modeli polarizabilnog kontinuuma (PCM) 24

3.2.4. COSMO (*COnductor like Screening MOdel*) 25

3.2.5. GB (Generalized Born) modeli 26

3.3. EFP metoda 28

§ 4. RAČUNALNI DETALJI 30

4.1. Generiranje početnih klastera 30

4.2. Optimizacije i računi frekvencija 31

§ 5. REZULTATI I RASPRAVA 32

5.1. Idealne karakteristike klaster-kontinuum metode 32

5.2. Solvatacijske sfere funkcionalnih skupina 38

5.3. Pregled koraka metode 41

5.4. Modelni sustavi – etanska kiselina i etanal 42

5.4.1. Generiranje početnih klastera 43

5.4.2. Odabir SSFS-ova 48

5.4.2.1. Solvatacijske sfere AcOH 48
5.4.2.2. Solvatacijske sfere AcO^- 50
5.4.2.3. Solvatacijske sfere $AcOH_2^+$ 51
5.4.2.4. Solvatacijske sfere $CH_2{=}CH{-}OH$ 54
5.4.2.5. Solvatacijske sfere CH_3CHO 55
5.4.2.6. Solvatacijske sfere $CH_2{=}CH{-}O^-$ 56

5.4.3. Reduciranje broja molekula otapala 57

5.4.4. Dobivanje geometrija sa određenim brojem molekula otapala 58

5.4.5. Preliminarna analiza geometrija s određenim brojem molekula vode 60

5.4.6. Optimizacija i analiza geometrija s određenim brojem molekula vode 63

5.4.6.1. Geometrije AcOH 64
5.4.6.2. Geometrije $AcOH_2^+$ 70
5.4.6.3. Geometrije AcO^- 76
5.4.6.4. Geometrije $CH_3CH{=}O$ 81
5.4.6.5. Geometrije $CH_2{=}CH{-}OH$ 86
5.4.6.6. Geometrije $CH_2{=}CH{-}O^-$ 91

5.4.7. Općenite značajke dobivenih geometrija 96

5.4.8. Analiza dobivenih Gibbsovih energija 99

5.4.8.1. Određivanje optimalne razine teorije 99
5.4.8.2. Konvergencija metode i određivanje termodinamičkih veličina 102

5.5. Hidroliza acetil-klorida 107

5.5.1. Određivanje SSFS-ova 109

5.5.2. Optimizacija i analiza geometrija 110

5.5.2.1. Geometrije AcCl *111*
5.5.2.2. Geometrije Ac^+ *113*
5.5.2.3. Geometrije Cl^- *115*
5.5.2.4. Geometrije $AcOH_2Cl$ *118*
5.5.2.5. Geometrije $AcOHCl^-$ *119*
5.5.2.6. Geometrije $AcHCl^+$ *122*
5.5.2.7. Geometrije $AcHOH_2Cl^+$ *123*
5.5.2.8. Geometrije AcHOHCl *125*

5.5.3. Analiza dobivenih Gibbsovih energija i mehanizma reakcije 129

§ 6. ZAKLJUČAK 132

§ 7. LITERATURNI IZVORI 134

§ 8. DODATAK XVII

Korišteni molekularni indeksi: xvii

§ 9. ŽIVOTOPIS XVIII

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

MODELIRANJE STRUKTURE I REAKTIVNOSTI ORGANSKIH MOLEKULA NOVOM KLASTER-KONTINUUM METODOM SOLVATACIJE

Igor Rončević
Horvatovac 102a, 10 000 Zagreb, Hrvatska

U ovoj disertaciji predstavljena je i primijenjena nova klaster-kontinuum metoda za opis solvatacije. U odnosu na postojeće, ova metoda uvodi novi pristup generiranju klastera na način da se solutu dodaju najvažnije molekule otapala. Pristup se temelji na konceptu solvatacijskih sfera funkcionalnih skupina. Radijusi solvatacijskih sfera dobivaju se analizom radijalnih funkcija raspodjele molekula otapala oko funkcionalnih skupina soluta, što omogućuje eliminaciju molekula otapala koje nisu potrebne za točan opis solvatacije. Nakon toga, daljnja analiza vrši se usporedbom interakcijskih energija preostalih molekula otapala. Predstavljena metoda omogućuje jednostavno, efikasno i nepristrano dobivanje geometrija s određenim brojem molekula otapala.

Testiranje metode provedeno je na dva modelna sustava u vodi. Analizom dobivenih geometrija identificirani su obrasci vezanja nabijenih i neutralnih vrsta s molekulama vode, dok su dobivene energije, uteženе Boltzmannovom raspodjelom, dale vrijednosti termodinamičkih veličina u odstupanju od 1 kcal/mol od eksperimentalnih. Nakon toga, metoda je iskorištena za istraživanje mogućih reakcijskih mehanizama hidrolize acetil-klorida.

(140 stranica, 66 slika, 60 tablica, 166 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102A, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: fragmentacijske metode (EFP), klaster-kontinuum metoda, ravnoteža u otapalu, reakcijski mehanizam, solvatacija, solvatacijske sfere, teorija funkcionala gustoće

Mentor: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić
Ocjenitelji: doc. dr. sc. Branimir Bertoša
prof. dr. sc. Zlatko Mihalić
dr. sc. Zoran Glasovac, v. zn. sur

Rad prihvaćen: 27. 5. 2015.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

MODELING THE STRUCTURE AND REACTIVITY OF ORGANIC COMPOUNDS USING A NEW CLUSTER-CONTINUUM SOLVATION METHOD

Igor Rončević
Horvatovac 102, 10 000 Zagreb, Croatia

In this dissertation, a new cluster-continuum solvation modeling method is presented and applied. The most important feature of this method is a novel approach for the generation of clusters, in which only important solvent molecules are added to the solute. This approach is based on the concept of functional group solvation spheres. Solvation sphere radii are defined by analyzing radial distribution functions of solvent molecules around solute functional groups, which enables the elimination of molecules unperturbed by the solute. Also, the presented method implements a procedure for simple, effective and unbiased generation of geometries with a selected number of solvent molecules. This is achieved by sorting the solvent molecules according to their interaction energy.

The method was tested on two model systems, using water as the solvent. The patterns of solvent-solute bonding for neutral and charged molecules were identified by analysis of obtained geometries, while the calculated Boltzmann weighted Gibbs energies gave values of thermodynamic quantities with an average deviation of 1 kcal/mol when compared to experimental data. After that, the method was used for the investigation of acetyl-chloride hydrolysis reaction mechanisms.

(140 pages,66 figures, 60 tables, 166 references, original in croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: cluster-continuum, density functional theory (DFT), equilibrium in solution, fragmentation methods (EFP), reaction mechanism, solvation, solvation spheres

Supervisor: Dr. Zlatko Mihalić, Professor
Reviewers: Dr. Branimir Bertoša, Assistant. Professor
Dr. Zlatko Mihalić, Professor
Dr. Zoran Glasovac, Senior Research Associate

Thesis accepted: 27. 5. 2015.

§ 1. UVOD

Stalna na tom svijetu samo mijena jest!

Dugo vremena, osnovni način na koji je čovjek učio o promjenama koje se zbivaju u tvarima bio je kroz proučavanje otopina. Stoga ne čudi opažanje kako je povijesni razvoj kemije snažno vezan upravo uz proučavanje otopina.[1] Aristotel je pisao kako se pretvorbe odvijaju samo u tekućinama, dok je Paracelsus držao pronalazak *alkahesta*, univerzalnog otapala, jednim od glavnih ciljeva alkemije. Početkom 17. stoljeća, pionir otopinske kemije Jan Baptist van Helmont piše o otapanju „sličnog u sličnome“ i prepoznaje kako taj proces nije ireverzibilan, što otvara put otkriću zakona očuvanja mase u 18. stoljeću. Još stotinu godina kasnije, 1862. Berthelot objavljuje prvi znanstveni rad o utjecaju otapala na brzinu kemijske reakcije.[2] Krajem 19. i u prvoj polovici 20. stoljeća otopinska kemija doživljava renesansu vođenu fizikalnim kemičarima van't Hoffom, Arrheniusom, Nerstom, Hückelom i drugima. Razvoj spektroskopije u drugoj polovici 20. stoljeća donosi novu revoluciju u području istraživanja utjecaja otapala na strukturu i reaktivnost otopljenih vrsta.[3]

Danas, računalna kemija omogućuje potpuno novi pristup proučavanju utjecaja otapala. Za razliku od eksperimentalnih metoda koje se gotovo beziznimno temelje na proučavanju ponašanja velikog mnoštva čestica, računalna kemija može dati informacije o ponašanju samo jedne, odnosno malog broja molekula u nekom sustavu. Takav pristup omogućuje istraživanje ponašanja različitih stabilnih i nestabilnih molekula u raznim otapalima, što ima primjenu u fizikalno-organskoj kemiji, organskoj sintezi i biokemiji.[4,5]

Otapalo se u računalnoj kemiji modelira na dva načina: implicitno i eksplicitno. Moderni implicitni modeli otapala, koji se temelje na parametrizaciji, vrlo su brzi i točni u slučaju stabilnih nenabijenih soluta, no ne mogu opisati usmjerene interakcije poput vodikovih veza.[6] S druge strane, eksplicitni modeli izravno uključuju molekule otapala u sustav, koristeći istu ili nižu razini teorije od one upotrjebljene za solut. To im omogućava točniji opis nestabilnih sustava, ali i mogućnost opisa utjecaja otapala s mehanističkog aspekta. U tom smislu, eksplicitni modeli otapala daleko su korisniji alat od implicitnih, čija je upotreba uvelike

ograničena na replikaciju poznatih, eksperimentalnih rezultata i na reakcije u kojima otapalo ne igra važnu ulogu.

U posljednje vrijeme vrlo su popularne i uspješne klaster-kontinuum metode koje kombiniraju implicitni i eksplicitni model otapala.[7-11] Kao i u slučaju eksplicitnih modela, najveći izazov klaster-kontinuum metoda je njihova efikasnost. Budući da povećanje broja čestica u sustavu uvijek rezultira povećanjem potrebnih računalnih resursa, implementacija klaster-kontinuum modela mora biti provedena oprezno. Trenutno ne postoji konsenzus oko većine varijabli uključenih u takve račune, od načina postavljanja eksplicitnih molekula i njihovog optimalnog broja do adekvatne razine teorije i odabira implicitnog modela otapala. Zbog toga, većina današnjih klaster-kontinuum metoda skrojena je po mjeri partikularnih sustava, što ih čini tek deskriptivnima, odnosno usko primjenjivima.

Svrha ove disertacije jest predstaviti novu, nepristranu, široko primjenjivu i djelotvornu klaster-kontinuum metodu. Metoda je nova i nepristrana prije svega u smislu generiranja klastera koji sadržavaju solut okružen molekulama otapala. Za razliku od postojećih metoda, kriteriji procjene kvalitete pojedinih klastera vrlo su jasno definirani, što osigurava nepristranost i mogućnost automatizacije. Efikasnost metode je osigurana održavanjem odnosa veličine sustava i korištene razine teorije obrnuto proporcionalnima.

Metoda je testirana na dva modelna sustava koji sadrže različite neutralne i nabijene vrste te zatim na reakcijskim mehanizmima hidrolize acetil-klorida, čime je pokazana njena široka primjenjivost za račun termodinamičkih veličina, ali i istraživanje utjecaja otapala na reakcijski mehanizam.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

Kroz povijest, otopine i procesi koji se u njima zbivaju prošli su kroz domene filozofije, alkemije i iatrokemije da bi došli do svog mjesta u modernoj kemiji. Danas, organska kemija i biokemija imaju vrlo intiman, no fundamentalno različit odnos sa otapalom – prva koristi izbor otapala kao oruđe, dok je druga definirana isključivo u okviru vodenih otopina.

2.1. Zašto proučavati solvataciju?

Najopćenitije rečeno, otapalo mijenja elektronsku strukturu otopljene tvari ili soluta.[12] Međutim, solut na isti način djeluje na bliske molekule otapala, pri čemu nastaju više ili manje uređene „supermolekule“ koje sadrže solut okružen s nekoliko molekula otapala. Važnost takvih „supermolekula“ prvi je uočio Fruwert, upozoravajući kako se procesi u otopinama ne mogu u potpunosti objasniti proučavanjem makroskopskih fenomena.[13] Potpunije informacije o ponašanju soluta dati će proučavanje mikrosolvatacije – uređenja molekula otapala u neposrednoj blizini soluta. Dakle, predviđanje strukture i reaktivnosti neke molekule u otapalu nemoguće je bez detaljnog razmatranja njene solvatacije.

2.1.1. Utjecaj otapala na jednostavne kemijske ravnoteže

Praćenjem esterifikacije u različitim otopinama, Marcellin Berthelot prvi je izmjerio utjecaj otapala na konstantu ravnoteže neke reakcije.[2] Osim na ravnotežu kompleksnih reakcija, otapalo utječe i na kiselost soluta,[14] položaj keto-enolne ravnoteže (tablica 1),[15] te omjer konformacijskih izomera u ravnoteži (tablica 2).[16] S termodinamičkog aspekta, takva opažanja mogu se objasniti uvođenjem pojma molarne Gibbsove energije solvatacije, definirane za solut **M** u otopini S razlikom molarne Gibbsove energije **M** u S i u plinskoj fazi:

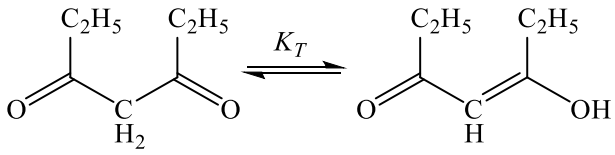
$$\Delta_{solv}G^{\circ}(\mathbf{M},\mathrm{S}) = G^{\circ}(\mathbf{M},\mathrm{S}) - G^{\circ}(\mathbf{M},\mathrm{g}) \qquad (2.1)$$

Prema (2.1), za predviđanje utjecaja otapala na položaj različitih ravnoteža dovoljno je usporediti energije solvatacije reaktanata i produkata. Dodatne informacije o sustavu – entalpije

i entropije solvatacije reaktanata i produkata mogu biti procijenjene mjerenjem temperaturne ovisnosti konstante ravnoteže u različitim otapalima. Međutim, takva mjerenja ne daju detaljnije informacije o mikrosolvataciji.

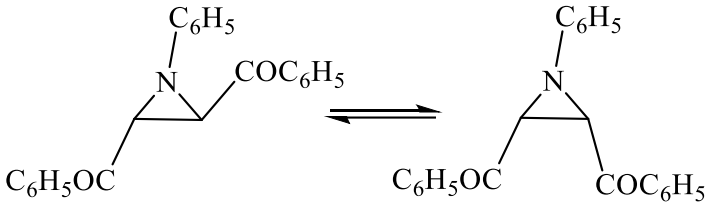
Tablica 1. Utjecaj otapala na konstantu tautomerizacije.[15] Prikazani su podaci pri 30 °C.

otapalo	K_T
cikloheksan	1,65
plinska faza	0,74
etanol	0,14
voda	0,07
DMSO	0,05



Tablica 2. Utjecaj otapala na cis-trans izomerizaciju.[17] Prikazani su podaci pri 33 °C.

otapalo	*t*-BuOH	C_2H_5OH	CH_3OH	DMSO
x(cis)	24	45	62	84

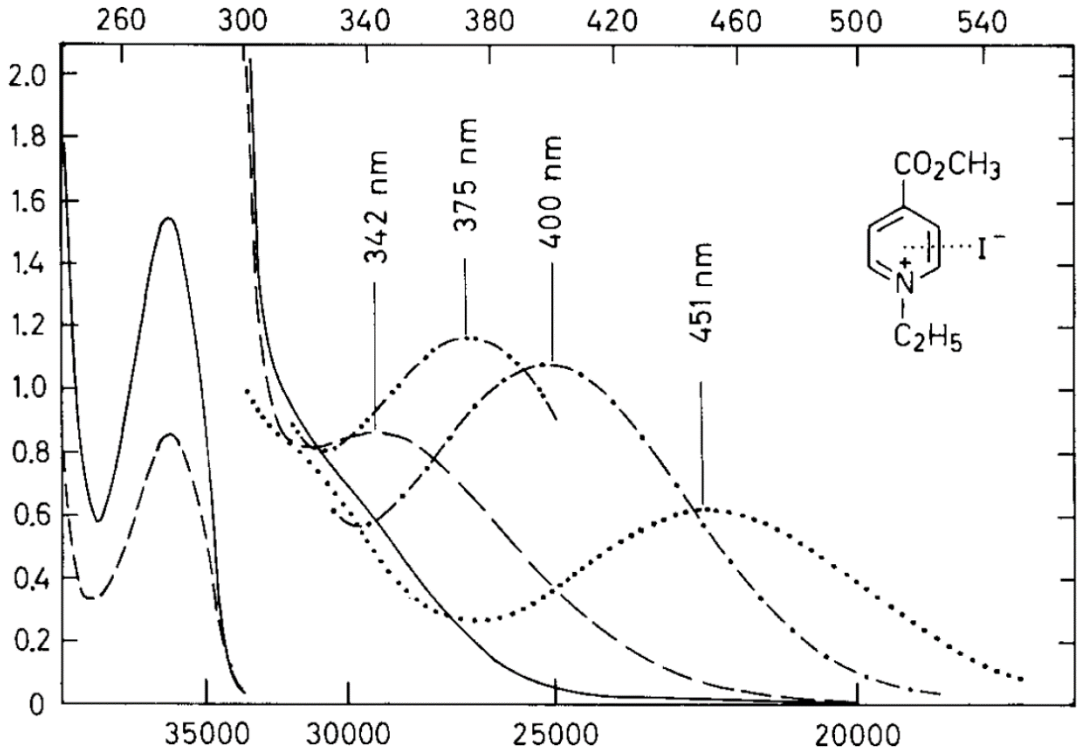


2.1.2. Utjecaj otapala na apsorpcijske spektre

Interakcije soluta s otapalom mogu biti vidljive u apsorpcijskim spektrima. U slučaju UV/Vis spektara, povećanje polarnosti protičnih otapala u pravilu je popraćena smanjenjem vrijednosti λ_{max}.[5] U slučaju prikazanom na slici 1 prikazan je primjer takvog plavog solvatokromnog pomaka, koji se javlja uslijed ekscitacije kompleksa 1-etil-4-(metoksikarbonil)piridinijevog kationa i jodidnog aniona te je popraćen prijenosom naboja.[22] Sustavi koji pokazuju veliku osjetljivost na promjene u otapalu posebno su zanimljivi zbog mogućnosti da se primijene kao senzori u istraživanju micela,[18] mikroemulzija[19] i membrana.[20] Općenito, solvatokromni pomaci mogu se objasniti promjenom dipolnog momenta soluta do koje dolazi prilikom prelaska iz osnovnog u Franck-Condonovo pobuđeno stanje. Budući da je reorijentacija

molekula soluta relativno spora, energija solvatacije soluta u pobuđenom stanju različita je od one za osnovno.

U slučaju sporog povratka soluta u osnovno stanje dolazi do reorijentacije molekula otapala oko pobuđenog soluta, što uzrokuje fluorosolvatokromizam, primijećen kod polimetinskih boja.[21]



Slika 1. Solvatokromni efekt za prijenos elektrona s jodida na 1-etil-4-(metoksikarbonil)piridinijev kation.[22] Otapala i λ_{max} vrijednosti su, s lijeva na desno: voda (277 nm), metanol (342 nm), 2-propanol (375 nm), acetonitril (400 nm) i dikloretan (451 nm). Donja strana x osi prikazuje $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}, gornja λ / nm, a y os optičku gustoću.

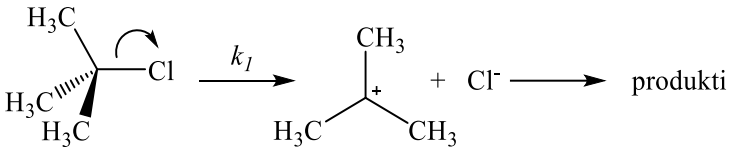
Solvatokromni pomak u IR spektrima izražen je kod signala čije funkcionalne skupine sudjeluju u vodikovim vezama. Najveći je u slučaju vibracija istezanja, kad doseže 50 cm^{-1} za teške atome i čak do 300 cm^{-1} za vodik.[23] Takav rezultat vrlo je važan za računalnu kemiju, gdje je za računanje standardne Gibbsove energije potrebno odrediti i frekvencije normalnih vibracija.

2.1.3. Utjecaj otapala na brzinu kemijskih reakcija

Pregled utjecaja solvatacije nemoguć je bez spominjanja Grunwald-Winsteinove skale koja opisuje ionizirajuću moć otapala.[24] Mjerenjem brzine reakcija solvolize određen je utjecaj otapala na solvatacijsku energiju prijelaznog stanja, koja se izravno eksperimentalno ne može mjeriti. Rezultati, prikazani u tablici 3 prikazuju kako je utjecaj otapala na energiju prijelaznog stanja daleko dramatičniji nego na energiju stabilnih vrsta (tablica 1 i tablica 2). Kao i kod solvatokromnog pomaka, utjecaj otapala je najveći u slučajevima kada se tijekom reakcije događa velika preraspodjela naboja. Kitaura i Morokuma objasnili su taj efekt u svojim radovima o dekompoziciji interakcijske energije, u kojima su utvrdili kako je daleko najveća komponenta interakcija molekula otapala i soluta elektrostatska.[25-28] Točan opis elektrostatskih i polarizacijskih interakcija zbog toga je prioritet i u dizajnu implicitnih modela otapala.[29]

Tablica 3. Ovisnost brzine reakcije o otapalu.[24] Prikazani su podaci pri 25 °C.

otapalo	**C_2H_5OH**	**CH_3OH**	**$HCONH_2$**	**HCO_2H**	**H_2O**
$k_{1,rel}$	1	9	430	12200	335000



Značaj mikrosolvatacije eksperimentalno su proučavali Bohme i sur.[30] Koristeći tehniku FA-MS, odredili su brzine reakcija različito solvatiranih nukleofila. Njihovi rezultati, prikazani u tablici 4, sugeriraju kako dodatak već tri molekule otapala ima vrlo značajan utjecaj na brzinu reakcije, smanjujući je za oko 4 reda veličine u odnosu „goli“ nukleofil. S druge strane, brzina iste reakcije u otopini gotovo je 12 redova veličine manja, što upućuje na zaključak kako osim mikrosolvatacije treba u obzir uzeti i utjecaj ostatka otapala (*bulk solvent*).

Tablica 4. Utjecaj mikrosolvatacije na brzinu reakcije hidroksidnog iona i metil-bromida pri 23 °C.[30]

nukleofil	k_{rel}
$OH^-(g)$	$4{,}8 \cdot 10^{15}$
$OH^-(H_2O)(g)$	$3{,}0 \cdot 10^{15}$
$OH^-(H_2O)_2(g)$	$9{,}5 \cdot 10^{12}$
$OH^-(H_2O)_3(g)$	$9{,}5 \cdot 10^{11}$
$OH^-(aq)$	1,0

2.2. Računalno modeliranje otapala

U posljednjem desetljeću solvatacija je intenzivno istraživana metodama računalne kemije, što je rezultiralo u nekoliko revijalnih radova i knjiga.[6,31-36] Ovo poglavlje bavit će se analizom rezultata recentnih radova iz područja primjene solvatacijskih metoda, dok se opis samih metoda nalazi u teorijskoj osnovici.

2.2.1. Implicitni modeli

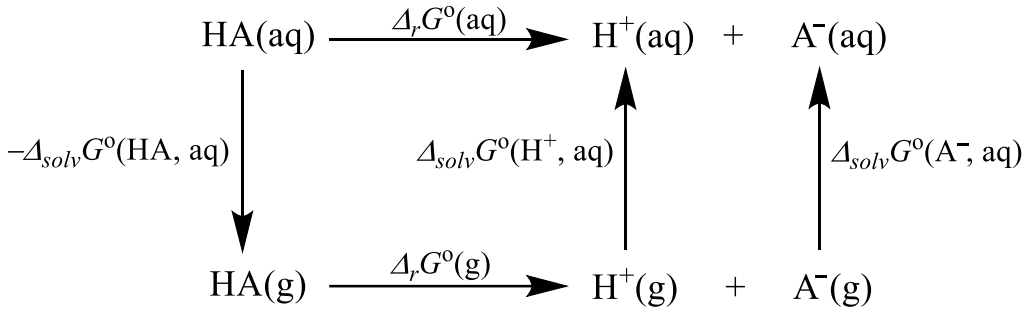
Osnovne prednosti implicitnih modela u odnosu na eksplicitne su mali utjecaj na zahtjevnost računa i mogućnost oslanjanja na parametrizaciju.[37] Također, rezultate dobivene različitim implicitnim modelima lako je uspoređivati. Ta tri faktora omogućila su vrlo brz porast u kvaliteti i broju dostupnih implicitnih modela.[32]

Implicitni modeli u pravilu kao rezultat daje standardnu Gibbsovu energiju solvatacije.[31] Ta se energija zatim pribraja (Gibbsovoj) energiji soluta u plinskoj fazi, iz čega se dobiva (Gibbsova) energija u otopini. Računi energije solvatacije ne moraju biti provedeni na istoj razini teorije kao i računi u plinskoj fazi. Rad Coote i sur. iz 2009. daje dobru analizu prikladnosti različitih računskih modela za izračun kiselosti neutralnih i pozitivno nabijenih organskih molekula u plinskoj fazi.[38] U tom radu, G3MP2+, CBS-QB3 i M05-2X/6-31G(d,p) računski modeli pokazali su se najtočnijima, dajući prosječnu pogrešku od oko 0,8, 1,2 i 1,7 kcal/mol. S obzirom na te rezultate, prihvatljiva pogreška računa solvatacijske energije može grubo postaviti na oko 1 kcal/mol, što je i blisko točnosti eksperimentalnih metoda.

2.2.1.1. Termodinamički ciklusi za računanje pK_a vrijednosti

Uz neke iznimke,[39-41] računanje kiselosti, odnosno pK_a vrijednosti najpopularnije je područje primjene implicitnih modela solvatacije.[42-46] U tu svrhu koriste se različiti termodinamički ciklusi.[35,47,48] Najjednostavniji ciklus za slučaj vodene otopine prikazan je na slici 2. Koristeći literaturnu vrijednost[32] za $\Delta_{solv}G^{o}$ (H^{+}, aq), pK_a vrijednost kiseline HA moguće je izračunati prema jednadžbi (2.2):

$$\mathrm{p}K_a = \frac{1}{RT\ln(10)}\left(\Delta_r G^{o}(\mathrm{g}) + \Delta_{solv}G^{o}(\mathrm{H^{+}},\mathrm{aq}) + \Delta_{solv}G^{o}(\mathrm{A^{-}},aq) - \Delta_{solv}G^{o}(\mathrm{HA},\mathrm{aq})\right) \qquad (2.2)$$

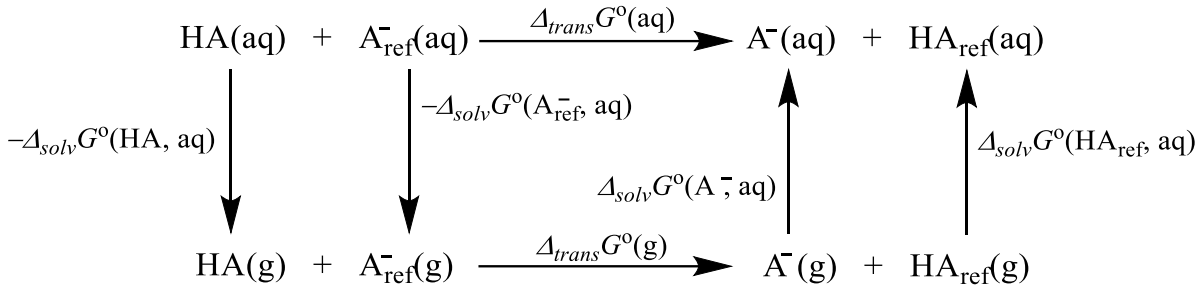


Slika 2. Direktni termodinamički ciklus za računanje kiselosti.

Korištenjem jednadžbe (2) izračunate su pK_a vrijednosti u vodenoj otopini za različite karboksilne[47,45,49] i anorganske kiseline,[50] aminokiseline[51] derivate benzimidazola,[52] kinuklidina[53] i druge prirodne[54] i biokemijski značajne spojeve, uključujući i dušične baze koje čine DNA.[55] Osobito uspješni bili su Bryantsev i Goddard prilikom određivanja bazičnosti različitih amina korištenjem velikog aug-cc-pVTZ osnovnog skupa uz B3LYP funkcional.[56] U navedenim radovima, odstupanja izračunatih pK_a vrijednosti od eksperimentalnih kreću se između 0,5 i 3 kcal/mol. Međutim, valja napomenuti kako u istim slučajevima vrijednosti $\Delta_{solv}G^o(H^+,aq)$ variraju između -254 i -269 kcal/mol. Danas, preporučena vrijednost Gibbsove energije solvatacije protona u vodi uključuje korekciju promjene standardnog stanja za prijelaz iz plinske faze u otapalo (RT ln(25,4) = 1,89 kcal/mol) i iznosi –264,0 kcal/mol.[32,33] Od ostalih otapala najviše su proučavani DMSO i acetonitril uz pogreške od oko 1 kcal/mol u slučaju karboksilnih kiselina.[57,58] Maksić i sur. izračunali su bazičnosti različitih baza i superbaza u acetonitrilu uz prosječno odstupanje od 1,2 kcal/mol.[59] Također, dobivena je dobra korelacija s eksperimentalnim vrijednostima afiniteta prema protonu.

pK_a vrijednosti mogu se određivati i neizravno, računanjem energije prijenosa (transfera) protona s neke kiseline na referentnu (slika 3). U tom slučaju, za izračun pK_a vrijednosti više nije potrebna vrijednost $\Delta_{solv}G^o(H^+,aq)$ već samo pK_a(HA$_{ref}$):

$$\mathrm{p}K_a(\mathrm{HA,aq}) = \frac{\Delta_{trans}G^\mathrm{o}(\mathrm{aq})}{RT\ln(10)} - \mathrm{p}K_a(\mathrm{HA_{ref}, aq}) \qquad (2.3)$$



Slika 3. Termodinamički ciklus temeljen na prijenosu protona.

Pristup temeljen na prijenosu protona najtočniji je u slučajevima kada su proučavana i referentna kiselina slične, budući da dolazi do kraćenja grešaka. Namazian i sur. koristili su ovaj pristup za račun pK_a vrijednosti niza karboksilnih kiselina, koristeći etansku kiselinu kao referentnu, uz greške od 0,7 do 1,5 kcal/mol.[60-62] Posebno valja istaknuti račun kiselosti trifluoretanske kiseline s točnošću od 0,4 pK_a jedinice (0,68 kcal/mol), no tek nakon testiranja preko dvadeset računskih modela.[63] U drugim slučajevima greške se kreću između 0,5 i 2 kcal/mol, ovisno o izboru referentne kiseline.[64-67] Treba spomenuti i opsežan rad Gómez-Bombarelli i sur. u kojem su određene pK_a vrijednosti niza računalno zahtjevnih estera i laktona uz točnost između 1,5-2,5 kcal/mol.[68] Alternativnu relativnu metodu računanja pK_a vrijednosti, koja se temelji na usporedbi s vrijednostima Hammettove korelacije predložio je Delgado, no bez mnogo odjeka.[69]

Jedan od najozbiljnijih prigovora upotrebi implicitnih modela jest mogućnost manipulacije korištenim razinama teorije. U tablici 5 prikazan je primjer primjene čak četiri različite razine teorije za izračun pK_a vrijednosti.[47] Očito, korišteni računski model daje zadovoljavajuće rezultate za proučavani sustav, no njegova transferabilnost je upitna.

Tablica 5. Korištene razine teorije u ref. 54.

vrsta računa	**razina teorije**
optimizacija	B3LYP/6-31+G(d)
single-point energija	MP2/6-311++G(d,p)
energija solvatacije	PCM/HF/6-31+G(d)
račun frekvencija	B3LYP/6-31G(d)

2.2.1.2. Primjena SMx modela implicitnog otapala

Do značajnog koraka unaprijed u evoluciji implicitnog modeliranja otapala dolazi pojavom SMx (x = 1-8) modela koje razvijaju C. Cramer i D. G. Truhlar.[70,71] Osobito je značajna inačica SM8, koja se pojavljuje 2008. godine.[72,73] Zajedničke karakteristike SM8 i kasnijih modela (SMD, SM12[74]) obuhvaćaju:

a. Mogućnost primjene na bilo koje otapalo, definiranjem sedam parametara koje je moguće odrediti empirijski (makroskopski).
b. Prilagođenost DFT metodama. Razvojem novih funkcionala točnost DFT metoda se povećava, dok im efikasnost veća ili jednaka kao u slučaju MP2 računa.[75]
c. Implementaciju analitičkih gradijenata, koji omogućuju optimizaciju soluta u otapalu. Mnogi soluti značajno mijenjaju geometriju prelaskom u otapalo (na primjer aminokiseline, na što su 2006. upozorili Aikens i Gordon[76]), što uvodi grešku u račun energije solvatacije u slučaju da se on provodi na geometrijama dobivenima u plinskoj fazi.

SM8 model treniran je korištenjem preko 2000 različitih molekula u nekoliko otapala.[72] Parametrizacija je provedena s ciljem minimizacije pogreške u računu standardne energije solvatacije na MPW1PW/6-31G(d) razini teorije. Kao što je prikazano u tablici 6, treniranje SM8 metode bilo je vrlo uspješno za neutralne molekule, dok je u slučaju iona greška bila značajno veća. Izvan skupa molekula korištenog za trening, SM8 metoda daje prosječne greške do 1 kcal/mol za set od 17 malih neutralnih molekula,[73] do 2,1 kcal/mol za SAMPL1[77] i 2,7 za SAMPL2 set,[78] koji su sastavljeni kao svojevrsni test metoda solvatacije, a sadržavaju i nabijene i neutralne molekule.

Tablica 6. Prosječne pogreške SM8 modela u okviru skupa molekula korištenog za treniranje metode.[72]

vrsta soluta	**greška / kcal/mol**
neutralni (vodena otopina)	0,55
neutralni (sva otapala)	0,61
ioni (vodena otopina)	3,20
ioni (sva otapala)	4,88

Klamt i sur. 2009. godine komentiraju kako točnost SM8 modela uvelike ovisi o korištenoj razini teorije te preispituju njegov značaj s obzirom na količinu uključene parametrizacije.[79] Konkretno, oni pokazuju kako ovisno o korištenoj razini teorije SM8 može dati ekvivalentne ili čak lošije rezultate od ranijih PCM i COSMO modela. Takva je kritika

očito motivirala C. Cramera i D. G. Truhlara, koji odgovaraju predstavljanjem univerzalnog SMD modela, parametriziranog korištenjem više različitih funkcionala (M05-2X, M06-2X, B3LYP i MPW1PW1).[80,81] Zbog poboljšanog tretmana elektrostatskih efekata, SMD je u principu valjano primijeniti u kombinaciji s bilo kojom *ab initio* i DFT metodom. Korišten u kombinaciji s M06-2X/6-31G(d,p) razinom teorije on unutar skupa korištenog za treniranje pokazuje praktički istu točnost kao i model SM8, no daje bolje rezultate za SAMPL1 (1,9 prema 2,1 kcal/mol) i SAMPL2 setove (2,4 prema 2,7 kcal/mol), što je prikazano i u tablici 7.[77,78] Ako se gore navedeni radovi uzmu u obzir, može se izračunati kako prosječna pogreška SMD modela u računanju standardnih solvatacijskih energija neutralnih molekula iznosi oko 0,8 kcal/mol. Takav rezultat pokazuje kako je SMD dovoljno dobra metoda za primjenu na neutralne stabilne molekule, u smislu da konzistentno daje pogreške manje od 1 kcal/mol.

Tablica 7. Prosječne pogreške SMD modela.[77,78]

vrsta soluta	**greška / kcal/mol**
neutralni	0,8
ionski	3,9
SAMPL1	1,9
SAMPL2	2,4
dio SAMPL2 (dodatak 1 H_2O)	2,2 (1,6)

Preostale probleme vezane uz implicitnu solvataciju identificirala je M. Coote:[32,82]

1. Kako provesti frekvencijski račun za solvatirane vrste?
2. Kako modelirati solute čija se geometrija značajno mijenja prilikom prelaska iz plinske faze u otapalo (reakcijski međuprodukti, prijelazne strukture)?
3. Kako tretirati usmjerene interakcije?

Na prvo pitanje C. Cramer i D. G. Truhlar odgovaraju prijedlogom korištenja kvaziharmonijske aproksimacije.[31] Konkretno, oni predlažu provođenje frekvencijskog računa u otapalu uz zaokruživanje vibracijskih frekvencija manjih od 100 cm^{-1} na 100 cm^{-1}. Takva aproksimacija riješava problem nerealno velikog entropijskog doprinosa vibracija koje imaju vrlo male frekvencije. Kasniji radovi pokazuju kako je ta aproksimacija valjana za male organske molekule, no postaje veći uzrok pogrešaka u slučaju proučavanja molekula većim brojem atoma, kao na primjer peptida.[83] Na drugo i treće pitanje nije moguće odgovoriti u okviru implicitne solvatacije, već je u sustav potrebno dodati eksplicitne molekule otapala i vršiti optimizaciju u otapalu (primjer u tablici 7).

Usprkos tim ograničenjima, implicitna solvatacija predvođena SMD modelom i danas pronalazi široku primjenu. Osim za račun solvatacijskih energija, SMD se u kombinaciji s M06-2X funkcionalom pokazao korisnim i za račun NMR spektara.[84] Uspješno je korišten i u kombinaciji sa složenim *coupled cluster* metodom.[85] Popularan je i u koordinacijskoj kemiji – u nedavnom revijalnom radu (2014.) predstavljen je (uz COSMO) kao preporučeni model za implicitnu solvataciju.[86] U posljednje vrijeme, u organskoj kemiji i biokemiji SMD se vrlo često primjenjuje u kombinaciji s velikim osnovnim skupovima, osobito 6-311+G(2df,2p), koji je poznat i kao i MG3S.[87-91] Taj osnovni skup, u kombinaciji s M06-2X funkcionalom, primijenjen je za istraživanje mehanizma popravka DNA hOgg1 proteinom, prilikom kojeg dolazi do nastanka nove kovalentne veze uz značajne konformacijske promjene.[87,88] Ista razina teorije pokazala se najboljom prilikom određivanja pK_a vrijednosti različitih tiola u DMSO-u[89] i kompleksa prolina u n-heksanu i toluenu.[90] Konačno, Hoveyda i sur. koristili su SMD/ωB97X-D/6-311+G(2df,2p) razinu teorije za modeliranje kompleksa koji nastaju prilikom reakcija olefinske metateze, što je objavljeno u časopisu *Nature*.[91]

2.2.2. Eksplicitni modeli

Iako je eksplicitno modeliranje otapala značajno zahtjevnije od implicitnog, obje su se metode počele koristiti gotovo istovremeno, u osamdesetim godinama prošlog stoljeća. Miertuš i Tomasi su tako 1982. finalizirali implementaciju prve generacije implicitnih PCM modela,[92] dok je Kochanski već 1985. objavio rezultate proučavanja oksonijevog iona okruženog eksplicitnim molekulama vode.[93] Osim daljnjeg modeliranja jednostavnih iona nemetala[94] i S_N2 reakcija,[95] eksplicitno modeliranje otapala do kraja 21. stoljeća relativno je ograničeno u opsegu zbog velike zahtjevnosti potrebnih računa u odnos na dostupne računalne resurse.

Jedan od načina rješavanja problema zahtjevnosti predlažu Pliego i Riveros 2002. godine, predstavljanjem klaster-kontinuum ili eksplicitno-implicitnog modela solvatacije. Temeljna ideja takvog modela je implicitnom solvatacijom umjesto soluta opisati „supermolekulu“, ili klaster, koji sadržava solut i relativno mali broj (2-3) molekula otapala. Proučavanjem takvog mikrosolvatiranog soluta na korektan način se opisuju najvažnije usmjerene interakcije s otapalom, što je najveći izvor pogreške kod implicitnih modela solvatacije. U radu iz 2003. godine važnost mikrosolvatacije pokazuje se pronalaskom kako do nastanka prijelazne strukture implicitno solvatiranog *t*-Bu^+ dolazi tek nakon dodatka 4 eksplicitne molekule vode.[96] U odnosu na „čiste“ eksplicitne modele, klaster-kontinuum

metode postižu veću efikasnost zbog minimiziranja broja molekula otapala ekplicitno uključenih u proučavani sustav. To im omogućuje povećanje razine teorije, što u konačnici može rezultirati u većoj točnosti od „čistih" eksplicitnih modela.

Paralelno s klaster-kontinuum metodama pojavljuju se hibridne metode u kojima su i solut i otapalo opisani eksplicitno, no na različitim razinama teorije. 2001. godine, Gordon i sur. predlažu korištenje semiempirijske EFP metode (metode efektivnog potencijala fragmenata) za modeliranje molekula otapala uz *ab initio* modeliranje soluta,[97] a veliku popularnost dobiva i ONIOM[98] model koji kombinira kvantno-mehaničke i molekularno mehaničke računske modele, te pronalazi primjenu u biokemiji[99] i koordinacijskoj kemiji.[100] I ONIOM i EFP metode mogu se implementirati unutar različitih klaster-kontinuum metoda.

2.2.2.1. Korištenje EFP metode u okviru klaster-kontinumm modela

Točnost EFP metode usporediva je s točnosti *ab initio* i DFT metoda u slučajevima kada ne dolazi do značajne promjene u elektronskoj strukturi soluta. Merril i Webb su usporedbom entalpija solvatacije različitih jednostavnih aniona u vodi izračunali kako EFP+HF metoda daje pogreške usporedive s HF i MP2 metodama uz 6-31++G(d,p) osnovni skup.[101] U slučaju proučavanja miješanja vode i metanola klasteri dobiveni na MP2 razini kvalitativno su odgovarali onima dobivenim EFP metodom, uz prosječne razlike u relativnim energijama manje od 1 kcal/mol, uz korištenje osnovnog skupa 6-311+G(2d,2p).[102] Proučavanje S_N2 mehanizma u vodi na EFP+MP2/aug-cc-pVDZ razini teorije, pri čemu su molekule vode opisane EFP metodom, daje klastere ekvivalentne onima dobivenim na MP2/aug-cc-pVDZ razini teorije, no uz razlike u relativnim energijama od oko 2 kcal/mol. [103] Takve male razlike u energijama pokazuju kako je EFP odlična metoda za kvalitativno dobivanje geometrija klastera čija se energija zatim može izračunati na većoj razini teorije. U tom smislu ona je korištena za generiranje geometrija klastera timina i vode koji su zatim reoptimizirani na EOM-IP-CCSD razini teorije u svrhu računanja ionizacijskih energija.[104]

Popularnost EFP metode raste nakon njene prilagodbe za korištenje s DFT metodama, za što je zaslužna I. Adamovic.[105] Točnost EFP+DFT računskog modela demonstrirana je u računima dimera benzena, [106] klastera vode i ionskih tekućina te energija solvatacije malih organskih molekula i α-zavojnica.[107] U sklopu *Monte Carlo* računa EFP+DFT metoda primijenjena je u atmosferskoj kemiji za proučavanje mehanizma nastanka nitrata[108] i za temeljito istraživanje klastera alanina.[109,110]

Porastom dostupnih računalnih resursa, EFP metoda pronašla je primjenu i u kombinaciji s multikonfiguracijskim metodama, pri čemu je korišten za proučavanje utjecaja otapala na elektronske spektre uracila[111] i nitroanilina.[112] Uspješno je primijenjena i u višerazinskom pristupu modeliranja reakcije izmjene liganda Ru centru s otapalom (vodom).[113] U tom radu, metalni centar, ligandi i jedna molekula vode modelirani su na B3LYP/cc-pVDZ razini teorije i okruženi s 30 molekula vode, a izračunata energija prijelazne strukture bila je odličnom slaganju s eksperimentalnom.

2.2.2.2. Utjecaj povećanja konfiguracijskog prostora na Gibbsovu energiju

Razvojem eksplicitnih modela solvatacije pojavio se problem analize konfiguracijskog prostora proučavanog sustava. Dobiveni klasteri su statični minimumi na plohi potencijalne energije, dok je realni sustav dinamičan te je njegovo ponašanje ovisno o temperaturi. Mobley i sur. su pokazali kako čak i u slučaju samo implicitno solvatiranih malih soluta (10-20 atoma) greške u Gibbsovoj energiji zbog zanemarivanja konformacijske ravnoteže soluta mogu biti veće od 2 kcal/mol.[114] Car-Parrinello računi molekularne dinamike, koji ne uključuju optimizaciju, rješavaju taj problem i mogu se koristiti za određivanje solvatacijskih energija stabilnih vrsta,[115-117] no nisu prikladni za modeliranje reakcijskih mehanizama zbog slabe efikasnosti. Ipak, nedavno je na ovaj način proučavan vibracijski spektar metandiola u vodenoj otopini.[118] Kompromisno rješenje je korištenje Boltzmannove raspodjele za račun Gibbsove energije, što podrazumijeva računanje većeg broja klastera bliskih globalnom minimumu.

2.2.2.3. Modeliranje structure i reaktivnosti klaster-kontinuum metodama solvatacije

Najčešća primjena klaster-kontinuum modela odnosi se na računanje pK_a vrijednosti. U svom radu iz 2002., Pliego i Riveros računaju pK_a vrijednosti malih organskih kiselina i baza u vodi. Kao kriterij određivanja potrebnog broja molekula otapala predlažu minimalnu vrijednost energije solvatacije, iz čega dobivaju kako su njihovim solutima dovoljne 2-3 molekule vode.[144] Prosječna pogreška u slučaju takvog klaster-kontinuum pristupa iznosi 2,2 pK_a jedinice, dok implicitni PCM pristup na istoj MP2/6-311+G(2df,2p) razini teorije daje grešku od 7,0 pK_a jedinica. Y. Fu i sur. 2004. prilagođavaju taj model tako da konstantu disocijacije određuju relativno prema konstanti za DMSO (takva relativna metoda opisana je na slici 3 u poglavlju 2.2.1.1.) i koriste samo 1 eksplicitnu molekulu vode, što smanjuje prosječnu pogrešku na 1,8 pK_a.[119] Sličnu pogrešku dobivaju i Chuchev i sur. modeliranjem jednostavnih karboksilnih kiselina s do 7 molekula vode, no uz razmatranje samo jednog minimuma za svaki broj

molekula vode.[120] Kelly i sur. 2006. godine proučavaju 57 monoprotonskih kiselina i pokazuju kako dodatak do tri eksplicitne molekule vode sustavno poboljšava rezultate dobivene korištenjem B97-1/6-311+G(2df,2p) razine teorije, uz SM6 kao implicitno otapalo (tablica 8).[121] U istom radu, autori sugeriraju kako je svim anionima potrebna barem jedna eksplicitna molekula vode, dok je nekima potrebno i više njih. Neutralnim molekulama autori ne preporučuju dodavanje eksplicitnih molekula vode, osim u svrhu izjednačavanja jednadžbe reakcije. Kao što je opisano u poglavlju 2.2.1.2., kasniji SM8 i SMD modeli također profitiraju od dodatka barem jedne eksplicitne molekule otapala. Dodatak jedne molekule vode solutu pokazao se korisnim i u slučaju C-PCM modela implicitne solvatacije. Prilikom proučavanja različitih piridina prosječna pogreška u izračunatim pK_a vrijednostima smanjila se za 1,5 pK_a jedinica (s 2,3 na 0,8) nakon što je nabijenim vrstama dodana jedna molekula vode.[122]

Tablica 8. Pogreška klaster-kontinuum modela iz ref. 121.

***n*(H$_2$O)**	**greška / kcal/mol**
0	16
1	10
2	7
3	3

U slučaju računanja energije solvatacije nekog soluta klaster-kontinuum metodom, jednadžba reakcije može izjednačiti se dodatkom klastera otapala:

$$\mathbf{A} + (H_2O)_n \longrightarrow \mathbf{A}(H_2O)_n \qquad (2.4)$$

Ovakav pristup predložili su Bryantsev i sur.[123] U slučaju n = 6, dobiveno odstupanje iznosilo je 5 kcal/mol, dok je za n = 10 bilo 1 kcal/mol u slučaju H^+. Izvrstan rezultat autori su pripisali kraćenju pogrešaka i efektima druge solvatacijske ljuske.

Proučavanje solvatacije glicina izvrstan je primjer za ilustraciju utjecaja dodatka eksplicitnih molekula otapala na strukturu soluta. Aikens i Gordon 2006. zaključuju kako 8 molekula vode na PCM/MP2/6-31++G(d,p) razini teorije nisu dovoljne za opis solvatacije glicina, i naglašavaju kako je pronalazak velikog broja minimuma male energije (uključujući i globalni) za n > 2 netrivijalan problem koji bi trebalo riješiti nekom stohastičkom procedurom, a ne ručnim postavljanjem molekula. Također, njihovi rezultati sugeriraju kako dodatkom 3 molekule vode zwitterionski glicin postaje stabilniji od nenabijenog.[76] Bachrach na PBE1PBE/6-311+G(d,p) razini teorije (bez korištenja implicitnog otapala) dobiva rezultate koji

sugeriraju kako su nenabijeni i zwitterionski oblik glicina izoelektronski tek nakon dodatka 7 molekula vode.[124] Analogan rezultat, koji sugerira potrebu za barem 5 eksplicitnih molekula vode, dobivaju Vianello i Mavri proučavanjem kationa histamina s 1-8 ručno postavljenih molekula otapala.[125] S druge strane, Sahu i sur. proučavanjem zwitterionskog oblika glicina s 3 molekule vode ističu važnost računanja frekvencija i greške zbog superpozicije osnovnih skupova na vrlo visokoj CCSD(T) razini teorije.[126]

Zanimljivu studiju utjecaja mikrosolvatacije na strukturu 1,4-butandiola provodi Bachrach 2014. godine, korištenjem C-PCM/ωB97X-D/6-311+G(d,p) razine teorije.[11] Njegovi rezultati sugeriraju kako dodatkom 1-3 molekule vode nastaju otvoreni klasteri, dok su s 4 eksplicitne molekule vode najpovoljniji zatvoreni klasteri, u kojima molekule vode premošćuju hidroksilne skupine butandiola, što mijenja njegovu konformaciju. Taj rad pokazuje kako dodatak eksplicitne solvatacije čak i relativno stabilnim neutralnim molekulama može imati značajan utjecaj na njihovu strukturu.

Reakcije tautomerizacije, posebne po tome što uključuju samo jedan vrlo sličan reaktant i produkt (nema H^+ ili OH^-) u nekoliko su navrata proučavane klaster-kontinuum metodama. Cucinotta i sur. proučavali su keto-enolnu tautomeriju acetona u vodi i pokazali kako je dodatak (barem) jedne eksplicitne molekule otapala nužan, jer smanjuje energiju prijelazne strukture za preko 20 kcal/mol u odnosu na samo implicitno otapalo.[127] Gonzalez-Rivaz i sur. dobivaju slične rezultate za acetaldehid (tablica 9) na COSMO/B3LYP/6-311++G(3df,3pd) razini teorije s 1-2 eksplicitne molekule vode.[128]

Tablica 9. Energije vezane uz reakciju keto-enolne tautomerizacije acetaldehida iz ref 128.

***n*(H_2O)**	**Energija aktivacije / kcal/mol**	**Reakcijska energija / kcal/mol**
0	68,8	9,6
1	40,5	9,3
2	33,8	8,0
eksperimentalna	**20**	**8.4**

Kao što je spomenuto u poglavlju 2.2.1.2., točnost SMD modela također se može povećati dodatkom eksplicitnih molekula otapala. Ozminski je 2013. proučavanjem tautomerizacije triazola s 1-5 ručno postavljenih eksplicitnih molekula vode korištenjem MP2, B3LYP i ωB97X-D funkcionala u kombinaciji s PCM, COSMO i SMD modelima implicitne solvatacije zaključio kako je za adekvatan opis svih važnih vodikovih veza potrebno minimalno 5 molekula

vode, i to na točno određenim „optimalnim“ mjestima.[129] U slučajevima kada se molekule vode nisu nalazile na „optimalnim“ mjestima, dobivene su se energije značajno lošije slagale s eksperimentom.

Bilo je više pokušaja pronalaska univerzalne, odnosno široko primjenjive klaster-kontinuum metode. Da Silva i sur. su 2009. predložili stohastički ESS (*explicit solvation shell*) model, unutar kojeg se za svaki solut metodama molekularne dinamike generira 1000 klastera s 5 molekula vode u prvoj solvatacijskoj ljusci.[130] Najstabilnijim klasterima se zatim mogu izračunati vibracijske frekvencije i Gibbsove energije. Korištenjem takvog pristupa, Gupta i sur. su 2013. izračunali pK_a vrijednosti nekih aminokiselina s 3 molekule vode na SM8/B3LYP/6-311+G(d,p) uz prosječnu pogrešku od 1,65 pK_a.[10]

Drugačiji pristup pronalasku univerzalne metode, vezan uz proučavanje funkcionalnih skupina, predložili su Abramson i Baldridge. Njihova *Defined-Sector* metoda[8,9] bavi se temeljitim proučavanjem funkcionalnih skupina te identifikacijom karakterističnih obrazaca vezanja za svaku od njih. Na taj način, različiti soluti bi se mogli opisati dodatkom eksplicitnih molekula otapala direktno funkcionalnim skupinama. Uz takav pristup rješava pretraživanje konfiguracijskog prostora potrebno je napraviti samo jedanput za svaku funkcionalnu skupinu, a ne za svaki solut. Mogući problem takvog pristupa je opis soluta u kojima dolazi do indirektne interakcije između bliskih funkcionalnih skupina udaljenih nekoliko molekula otapala. Abramson i Baldridge primijenili su svoju metodu na karboksilnu skupinu i zaključili kako su tri molekule vode neophodne za njen točan opisu. Točnost njihove metode u računu pK_a vrijednosti iznosila je 0,7 kcal/mol za niz karboksilnih kiselina, uz korištenje vrijednosti za energiju solvatacije protona od –265.9 kcal/mol.

Proučavanje kompliciranijih reakcijskih mehanizama klaster-kontinuum metodama daleko je zahtjevnije od računanja pK_a vrijednosti ili konstanti tautomerizacije. Yamabe i sur. su 2005. godine proučavanjem neutralne hidrolize etil-acetata otvorili područje istraživanja mehanizama hidrolize klaster-kontinuum metodama.[131] Oni pokazuju kako broj molekula vode ima vrlo značajnu ulogu u određivanju energetike pojedinih koraka. Konkretno, njihovi rezultati pokazuju kako na PCM/B3LYP/6-31G* razini teorije eksperimentalno potvrđeni adicijsko-eliminacijski mehanizam postaje energetski povoljniji od usklađenog tek nakon dodatka 4 ili više molekula vode tetraedarskom međuproduktu. Grigorenko i sur. dobivaju slične mehanističke rezultate proučavanjem hidrolize metil-trifosfata korištenjem MP2 i DFT metoda za modeliranje estera i EFP metode za molekule vode, što im omogućuje razmatranje

mnoštva konfiguracija.[132] Sličan *Monte Carlo* QM/MM pristup korišten je i za modeliranje Claisenove pregradnje alil-fenil-etera u različitim otapalima.[133] U tom radu, za eksplicitno modeliranje otapala korištena je PM3 metoda, budući da je EFP metoda kalibrirana (samo) za vodu kao otapalo.

Proučavanje mehanizma kiselinom katalizirane hidrolize estera klaster-kontinuum metodama bilo je temom nekoliko radova u posljednjem desetljeću. Hori i sur. 2007. uspješno na MP2/6-311+G(d,p) razini teorije modeliraju kationski tetraedarski međuprodukt hidrolize metil-acetata i zaključuju kako se reakcija odvija $A_{AC}2$ mehanizmom.[134] Fileti i sur. 2011. proučavanjem iste reakcije dobivaju rezultate koji sugeriraju kako ne dolazi do nastanka stabilnog kationskog tetraedarskog međuprodukta, nego do pojave brze izmjene kiselog protona između molekula vode i supstrata.[135] Gomez-Bombardelli i sur. 2013. u vrlo opsežnom radu proučavaju mehanizme hidrolize različitih estera i laktona s 1-6 eksplicitnih molekula vode na također zaključuju kako se reakcija odvija $A_{AC}2$ mehanizmom osim u slučaju mogućnosti nastanka tercijarnog karbokationa, kada $A_{AL}2$ mehanizam postaje povoljniji.[136] Konačno, u radu iz 2015. godine Silva i sur. proučavaju solvolizu etil-acetata u metanolu uz 6 eksplicitnih molekula vode na MP4/aug-cc-pVTZ (energije solvatacije na SMD/X3LYP/6-31+G(d)) razini teorije, te dobivaju energije aktivacije unutar 3 kcal/mol od eksperimentalnih.[137] Zanimljivo je spomenuti i nedavno (2015.) istraživanje hidrolize ketena katalizirano mravljom kiselinom, u kojem su energetske barijere određene korištenjem CCSD(T)/6-311++G(3df,3pd) razini teorije.[138]

§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA

3.1. Teorija funkcionala gustoće

Prema prvom Hohenberg-Kohnovom teoremu, poznavanje elektronske gustoće nekog sustava ekvivalentno je poznavanju njegove valne funkcije. Budući da su funkcionali gustoće podložni istom varijacijskom principu kao i valne funkcije (drugi Hohenberg-Kohnov teorem), mogu se, pomoću samousklađenih procedura, koristiti za minimizaciju energije i optimizaciju geometrije. Teorija funkcionala gustoće (*density functional theory, DFT*) izgrađena na ova dva teorema daje, za razliku od HF i MPx metoda, točnu nerelativističku energiju sustava unutar Born-Oppenheimerove aproksimacije:

$$\boldsymbol{E_e}(\boldsymbol{\rho}(\boldsymbol{r})) = T_e(\boldsymbol{\rho}(\boldsymbol{r})) + V_{ne}(\boldsymbol{\rho}(\boldsymbol{r})) + V_{ee}(\boldsymbol{\rho}(\boldsymbol{r})) + \Delta E_{iz-kor}(\boldsymbol{\rho}(\boldsymbol{r})) \qquad (3.1)$$

Jednadžba (3.1) opisuje elektronsku energiju sustava. Prva tri člana s desne strane odnose se na kinetičku energiju elektrona (T_e), privlačenje elektrona i jezgara (V_{ne}) te odbijanje elektrona i ukupne elektronske gustoće(V_{ee}). Četvrti član ($\Delta E_{iz-kor}(\boldsymbol{\rho}(\boldsymbol{r}))$) predstavlja neklasične pojave energije izmjene i korelacije. Za razliku od prva tri, taj izmjensko-korelacijski član nije moguće rastaviti na jednoelektronske doprinose, što znači da ga je potrebno aproksimirati za sve sustave koji imaju više od jednog elektrona. Funkcionali gustoće međusobno se razlikuju u načinu računanja tog člana.

Većina funkcionala gustoće korištenih u kemiji pripada GGA (generalized gradient approximation) obitelji metoda, unutar koje se za aproksimaciju izmjensko-korelacijskog člana koriste i iznos i gradijent elektronske gustoće. U slučaju kada neki funkcional koristi druge ab initio metode kao dio računa izmjensko-korelacijskog člana, on se naziva hibridnim. Na primjer, M06-2X funkcional koristi 54 % HF energije izmjene, dok B2PLYP uvodi i perturbacijsku (MP2) korekciju. 18 od 20 funkcionala na vrhu ljestvice popularnosti 2014. godine bili su hibridni GGA funkcionali.[139]

Značajan korak naprijed u razvoju GGA metoda događa se razvojem korekcija za disperzne interakcije srednjeg i dugog dosega, za što je zaslužan Grimme.[140-143] Grimmeove korekcije temelje se na dodatku difuznih virtualnih orbitala, odnosno empirijski određenih potencijala dugog dometa. Neki funkcionali (ωB97 obitelj, M06 i kasniji funkcionali iz M0x obitelji) smišljeni su i parametrizirani uz korištenje takvih korekcija, dok se ostalim funkcionalima one mogu dodati. U tom slučaju nazivu funkcionala se dodaje sufiks -D (prema DFT-D iz ref 143).

Usprkos velikoj popularnosti,[139] DFT metode pokazuju nekoliko nedostataka. Prvo, praktički svi moderni funkcionali mogu se okarakterizirati kao semiempirijske metode zbog velike količine parametrizacije. U praktički svim slučajevima, parametrizacija je provedena određenu skupinu spojeva u vidu (npr. M06-2X je optimiziran za termodinamičke podatke spojeva nemetala[144]), što ograničava njihovu transferabilnost. Drugo, DFT metode koriste samo jednu determinantu, što znači da nužno griješe u slučajevima kada su energije dva stanja vrlo bliske.

3.2. Modeli implicitne solvatacije

Osnovna zadaća implicitnih modela solvatacije je točno odrediti vrijednost standardne Gibbsove energije solvatacije ($\Delta_{solv}G^{o}$). To se u pravilu postiže njenim rastavljanjem na nekoliko različitih doprinosa:

$$\Delta_{solv}G^{o} = \Delta_{el+pol}G^{o} + \Delta_{kav}G^{o} + \Delta_{disp}G^{o} \tag{3.2}$$

Prvi član s desne strane jednadžbe (3.2) opisuje elektrostatski i polarizacijski doprinos ukupnoj energiji solvatacije. Za gotovo sve solute (osim lakših plemenitih plinova), taj je član ujedno i najveći po iznosu,[28] a opisuje reorijentaciju molekula otapala do koje dolazi prilikom Coulombske interakcije sa solutom. Električno polje koje nastaje prilikom takve reorijentacije naziva se reakcijsko polje (*reaction field*). Ono izaziva promjenu Hamiltonijana, odnosno geometrije soluta, a time i njegovog Coulombskog potencijala. Drugačije rečeno, solut se polarizira, odnosno povećava svoj dipolni (multipolni) moment, što opet mijenja reakcijsko polje. Zbog toga, metode implicitnog otapala moraju biti samousklađene, pa se nazivaju i SCRF (*self-consistent reaction field*) metodama.

Nastajanje šupljine unutar otapala uvijek je energetski nepovoljan proces, što znači da je kavitacijska energija pozitivnog predznaka. Međutim, smještanjem soluta u šupljinu (*cavity*) dolazi do nastanka disperznih interakcija s obližnjim molekulama otapala. Takve interakcije su u pravilu energetski povoljne i često iznosom slične kavitacijskoj energiji.[35]

3.2.1. Modeliranje elektrostatskih interakcija

Ukoliko zamijenimo pojedinačne molekule otapala dielektričnim kontinuumom – električnim poljem koje predstavlja statistički prosjek svih orijentacija otapala, problem modeliranja elektrostatskih interakcija za najjednostavnije slučajeve postaje analitički rješiv. Gustoća naboja soluta $\boldsymbol{\rho_M}$ koji se nalazi unutar šupljine polarizira dielektrični kontinuum, koji mijenja $\boldsymbol{\rho_M}$, a time i geometriju soluta. Zbog toga, interakciju između soluta i dielektričnog kontinuuma treba uključiti u ukupni Hamiltonijan:

$$\boldsymbol{H_{uk} = H_{QM} + V_{SCRF}} \tag{3.3}$$

Elektrostatski dio potencijala $\boldsymbol{V_{SCRF}}$ može se odrediti Poissonovom jednadžbom, koja povezuje elektrostatski potencijal $\boldsymbol{V(r)}$, gustoću naboja $\rho_M(\boldsymbol{r})$i dielektričnu konstantu ε:

$$\nabla^2 \boldsymbol{V}(\boldsymbol{r}) = -\frac{4\pi\rho_M(\boldsymbol{r})}{\varepsilon} \tag{3.4}$$

Za sferne šupljine jednadžba (3.4) je analitički rješiva, dok se za realne šupljine može riješiti numerički. Njenom primjenom na najjednostavniji model soluta – atom, dobivamo:

$$\boldsymbol{V}(\boldsymbol{r}) = -\frac{q_M}{\varepsilon} \tag{3.5}$$

Gibbsova energija polarizacije ($\Delta_{el+pol}G$) u tom slučaju za šupljinu radijusa *a* iznosi:

$$\Delta_{el+pol}G = -\frac{{q_M}^2}{2a}\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right) \tag{3.6}$$

Jednadžbe (3.5) i (3.6) poznate su kao Bornove jednadžbe.

Pretpostavimo li da je solut neutralna molekula s dipolnim momentom μ_M, dobivamo općenitiju Born-Kirkwood-Onsagerovu jednadžbu:

$$\Delta_{el+pol}G = -\frac{{\mu_M}^2}{a^3}\left[\frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon - 1}\right] \tag{3.7}$$

Ukoliko je solut nabijen ($q_M \neq 0$), desnoj strani jednadžbe (3.6) treba dodati desnu stranu jednadžbe (3.6). Ubacivanjem Born-Kirkwood-Onsagerovog operatora iz jednadžbe (3.7) u jednadžbu (3.3), dobivamo:

$$\boldsymbol{H_{uk}} = \boldsymbol{H_{QM}} - \left\{\left[\frac{\varepsilon - 1}{2\varepsilon - 1}\right]\frac{\langle\Psi|\mu_M|\Psi\rangle}{a^3}\mu_M\right\} \tag{3.8}$$

Većina postojećih modela implicitnog otapala temelji se na modifikacijama jednadžbe (3.8). Prema tome, elektrostatske i polarizacijske interakcije uvijek imaju utjecaj na geometriju soluta, dok kavitacija i disperzne interakcije imaju utjecaj (samo) na njegovu energiju.

3.2.2. Modeliranje kavitacije i disperznih interakcija

Gibbsova energija kavitacije može se relativno točno mjeriti određivanjem energije solvatacije plemenitih plinova.[Error! Bookmark not defined.] Na takav su način dobiveni parametri pomoću kojih se može odrediti energija potrebna za nastanak sferične šupljine bilo kojeg radijusa u nekom otapalu. Za realnu šupljinu sastavljenu od *i* sferičnih radijusa R_i za čije je nastajanje potrebna energija G_i, Gibbsova energija kavitacije može se izračunati preko jednadžbe (3.9):

$$\Delta_{kav}G = \sum_i \frac{A_i}{4\pi R_i} G_i \tag{3.9}$$

Veličina A_i opisuje površinu sfere *i* dostupnu otapalu, odnosno korigira za preklapanje sfera *i*. Suma svih A_i za neku molekulu naziva se površina molekule dostupna otapalu, ili SASA (*solvent accessible surface area*). Općenito, svaki model implicitnog otapala ima vlastitu metodu određivanje površine molekule dostupne otapalu.

Budući da su disperzne interakcije između soluta i otapala posljedica korelacije, nemoguće ih je točno modelirati u okviru modela koji molekule otapala zamjenjuje kontinuumom. Umjesto toga, one se za neko otapalo uvode kao parametrizirana funkcija površine molekule dostupne otapalu i funkcionalnosti soluta.

3.2.3. Modeli polarizabilnog kontinuuma (PCM)

Originalna verzija prve generacije PCM-a (*polarizable continuum model*) objavljena je još 1982. godine.[92] Od tada, PCM je postao termin koji opisuje niz metoda povezanih (samo) zajedničkim ishodištem. Prvu verziju ćemo zbog toga zvati (dielektrični) D-PCM. U okviru D-PCM-a, šupljine se formiraju preklapanjem sfera centriranim na atomima soluta. Radijusi sfera odgovaraju van der Vaalsovim radijusima korigiranim za empirijski faktor. Površina dobivene šupljine se zatim segmentira u niz fragmenata kojima se pridružuje točkasti naboj, što pojednostavljuje račun. Vrijednosti točkastih naboja se zatim variraju samousklađenom procedurom do konvergencije.

Izokonturni I-PCM zanimljiva je varijanta D-PCM-a unutar koje veličina šupljine nije fiksna.[145] Samousklađeni izokonturni SCI-PCM ide korak dalje, uključujući promjenu veličine šupljine izravno u Hamiltonijan.[146]

IEF-PCM vrlo je popularna metoda koja zaobilazi rješavanje jednadžbe (3.4) redefiniranjem elektrostatskog potencijala preko Greenovih funkcija.[147] Zbog toga, ona je efikasnija od D-PCM-a i srodnih metoda, te se može koristiti za i račun međupovršina. Danas, pojam „PCM“ bez drugih informacija podrazumijeva korištenje IEF-PCM-a. SMD, jedan od najpopularnijih modela implicitne solvatacije, temelji se na IEF-PCM formalizmu, no uz uvođenje velikog broja empirijskih parametara.[80]

3.2.4. COSMO (*COnductor like Screening MOdel*)

Unutar ovog modela, kojeg je razvio Klamt 1993., solut se promatra kao da je uronjen u vodljivi medij ($\varepsilon = \infty$) umjesto u dielektrik.[148] U tom slučaju, elektrostatski potencijal izvan šupljine jednak je nuli, a sav naboj otapala raspodijeljen je po površini šupljine kao zrcalna slika naboja soluta. Kako bi se dobila točna gustoća σ, dobivenu gustoću naboja σ^* potrebno je skalirati funkcijom $f(\varepsilon)$:

$$\sigma = f(\varepsilon)\,\sigma^* \tag{3.10}$$

$$f(\varepsilon) = \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + k} \tag{3.11}$$

Originalna COSMO implementacija koristi k = 0,5. C-PCM implementacija, koja na nešto drugačiji način definira šupljine, koristi k = 0. Ta razlika nije velika u slučaju otapala s relativno velikim vrijednostima ε, no postaje značajna kod manje polarnih organskih otapala.

COSMO-RS (COnductor like Screening MOdel for Real Solvents) razvijen je kao nadogradnja na COSMO.[149] Unutar te metode, i molekule otapala smještaju se unutar vodiča tako da se njihova gustoća naboja može odrediti analogno gustoći naboja soluta. Tada se interakcije između soluta i otapala mogu svesti na interakcije naboja na površini susjednih šupljina, odnosno molekularnih površina. Zbog toga, COSMO-RS je prikladna metoda za računanje termodinamičkih svojstava miješanih tekućina.

3.2.5. GB (Generalized Born) modeli

Oba prethodno opisana modela (PCM i COSMO) uključuju funkcije skaliranja dobivene gustoće naboja. Korištenje takvih funkcija je nužno jer gustoća naboja nije potpuno sadržana u šupljini u kojoj se nalazi solut. Jednostavna alternativa tim metodama temelji se na Bornovim jednadžbama (3.5 i 3.6). Unutar GB modela, raspodjela naboja temelji se na isključivo na monopolima koji se nalaze na položajima jezgara soluta.[72] Naboj pojedinog monopola q_k određen je parcijalnim nabojem na pripadajućem atomu *k*. Prema tome, potencijal $\boldsymbol{V_k}$ na položaju nekog atoma k biti će:

$$\boldsymbol{V_k} = \left(1 - \frac{1}{\varepsilon(T)}\right) \sum_{k'} q_{k'} y_{kk'} \tag{3.12}$$

Parametar $y_{kk'}$ je efektivni Coulombski integral, koji se može izračunati preko udaljenosti atoma *k* i *k'* i njihovih efektivnih Bornovih radijusa. Potrebni parcijalni naboji atoma mogu se vrlo efikasno izračunati populacijskom analizom. Osnovna razlika između GB modela je u njihovom računanju efektivnih Bornovih radijusa.

SMx (x = 1-8) modeli, koje su razvili Cramer i Truhlar, najpopularniji su pripadnici GB obitelji modela zbog vrlo oprezne parametrizacije svih njihovih dijelova. SMx modeli koriste niz parametriziranih i izračunatih podataka za određivanje efektivnog Bornovog radijusa.[72] Parcijalni naboji dobivaju se CM4 procedurom, koja kombinira populacijsku analizu s eksperimentalnim parametrima te predviđa dipolne momente s pogreškom manjom od 0,3 D u kombinaciji s određenim razinama teorije.[150] Posebna pažnja pridana je CDS (*cavitation, dispersion, solvent structural*) članu koji opisuje interakcije koje nisu uključene u osnovni GB formalizam:

$$\Delta_{kav}G + \Delta_{disp}G = \Delta_{CDS}G = \sum_{k} (\sigma^k + \sigma^s) A_k \tag{3.13}$$

σ^k i σ^s su vrijednosti napetosti površine vezane uz atom *k*, odnosno otapalo *s*, dok je A_k površina molekule dostupna otapalu (SASA) vezana uz atom *k*. Vrijednosti σ^k računaju se iz niza jednoatomnih i dvoatomnih deskriptora koje uključuju atomski broj *k*, njegovu okolinu i nekoliko različitih parametara i makroskopskih konstanti vezanih uz otapalo. Napetost površine

vezana uz otapalo σ^s također se računa pomoću parametara i makroskopskih konstanti vezanih uz otapalo.

SMD model, koji je nastao iz SMx obitelji modela, kombinira (uz manje izmjene) proceduru definiranja šupljine i CDS član SM8 modela s prethodno opisanim IEF-PCM formalizmom, te tako ne pripada GB modelima.[80] Time se rješava problem korištenja CM4 procedure, koja nije bila točna na širokom rasponu razina teorije.

3.3. EFP metoda

EFP metoda, ili metoda efektivnog potencijala fragmenata, originalno je zamišljena za korištenje uz HF račune (EFP+HF).[97] Međutim, nakon njenog uspjeha u modeliranju različitih sustava, proširena je tako da uključuje korelaciju (EFP+DFT).[101,105] Osnovna arhitektura EFP metode jednaka je za sve *ab initio* metode, a uključuje uvođenje fragmenata zamrznute geometrije u proučavani sustav. Parametri koji opisuju fragmente izračunati su samo za vodu te čine EFP1 implementaciju metode. EFP2 implementacija donosi mogućnost prilagodbe bilo kojem solutu, odnosno stvaranja fragmenata koji su nalik EFP1 vodama za bilo koju molekulu, no ona u trenutku pisanja ovog rada nije u potpunosti završena.

Efektivni potencijal $\boldsymbol{V_{efp}}$ dodaje se ukupnom elektronskom Hamiltonijanu:

$$\boldsymbol{H_{uk} = H_{QM} + V_{EFP}} \tag{3.14}$$

U principu, *ab intio* Hamiltonijan $\boldsymbol{H_{QM}}$ može koristiti bilo koju razinu teorije, no $\boldsymbol{V_{EFP}}$ je kalibriran samo obzirom na HF, odnosno B3LYP. Potencijal $\boldsymbol{V_{efp}}$ sastoji se od elektrostatskog, polarizacijskog i disperznog člana za svaku EFP molekulu otapala *s*:

$$\boldsymbol{V_{EFP}}(s,\boldsymbol{r}) = \sum_{k=1}^{K} \boldsymbol{V_k^{el}}(s,\boldsymbol{r}) + \sum_{l=1}^{L} \boldsymbol{V_l^{pol}}(s,\boldsymbol{r}) + \sum_{m=1}^{M} \boldsymbol{V_m^{disp}}(s,\boldsymbol{r}) \tag{3.15}$$

Ukupni $\boldsymbol{V_{EFP}}$ potencijal dobije se zbrajanjem $\boldsymbol{V_{EFP}}(s,\boldsymbol{r})$ potencijala za sve molekule otapala *s*, pri čemu $\boldsymbol{r}$ opisuje položaj molekule *s* u sustavu. *K*, *L* i *M* opisuju ekspanziju članova pojedinih potencijala, te su različito definirani za QM-EFP i EFP-EFP interakcije.

Elektrostatski član $\boldsymbol{V_{efp}}$ potencijala je višecentrična oktapolna ekspanzija Coulombskog potencijala. Odabrani centri (K = 5).za molekulu vode su koordinate jezgara atoma i polovišta veza. Za svaki *k*, elektrostatski potencijal definiran je kao:

$$\begin{aligned}\boldsymbol{V_k^{el}}(s,\boldsymbol{r}) = \frac{q_k(s)q_r}{d_{kr}} &- \sum_{\alpha}^{x,y,z} \mu_\alpha^k(s) F_\alpha(d_{kr}) \\ &- \frac{1}{3}\sum_{\alpha,\beta}^{x,y,z} \theta_{\alpha\beta}^k(s) F_{\alpha\beta}(d_{kr}) - \frac{1}{15}\sum_{\alpha,\beta,\gamma}^{x,y,z} \omega_{\alpha\beta\gamma}^k(s) F_{\alpha\beta\gamma}(d_{kr})\end{aligned} \tag{3.16}$$

Prvi član desne strane jednadžbe (3.16) opisuje interakciju naboja *q*, drugi dipolnih momenata μ, treći kvadrupolnih momenata θ i četvrti oktapolnih momenata ω s *ab initio* električnim

poljem F_α, gradijentom $F_{\alpha\beta}$ i Hessianom $F_{\alpha\beta\gamma}$. Takav potencijal griješi pri vrlo malim vrijednostima udaljenosti d_{kr}, pa ga tada treba korigirati:

$$\boldsymbol{V}_k^{\boldsymbol{el}}(s,\boldsymbol{r}) \rightarrow \left(1 - c_k(s)e^{-\propto_k(s){d_{kr}}^2}\right)\boldsymbol{V}_k^{\boldsymbol{el}}(s,\boldsymbol{r}) \tag{3.17}$$

U jednadžbi (3.17), vidljivo je da član u zagradi teži prema 1 s povećanjem udaljenosti d_{kr} od svakog centra *k*.

Polarizacija se u okviru EFP metode opisuje samousklađenim perturbacijskim modelom unutar kojeg se koriste lokalizirane (LMO) polarizabilnosti molekularnih orbitala. Za vodu je definirano pet tenzora LMO polarizabilnosti (L = 5): tri na kisiku (jedan za unutarnje i dva za vanjske elektrone) i po jedan za svaku O-H vezu. Polarizacijska energija određuje se zbrajanjem doprinosa pojedinih *l*:

$$\boldsymbol{V}_l^{\boldsymbol{pol}}(s,\boldsymbol{r}) = -\sum_{\alpha,\beta}^{x,y,z} F_\alpha(d_{lr})\alpha_{\alpha\beta}^l \left\langle F_\beta(d_{lr})\right\rangle \tag{3.18}$$

Član $\alpha_{\alpha\beta}^l$ opisuje $\alpha\beta$ komponentu tenzora polarizabilnosti molekule fragmenta za *l*-tu lokaliziranu orbitalu, dok su F_α i F_β električna polja fragmenta i *ab initio* dijela.

Disperzni član EFP potencijala, koji opisuje korelaciju, razlikuje se u EFP+HF i EFP+DFT implementacijama. Dok EFP1+HF uzima u obzir samo energiju izmjene (*exchange repulsion)* i prijenosa naboja (*charge transfer*), EFP+DFT član uključuje i nešto disperznih interakcija kratkog dosega. Za QM-EFP interakcije, $\boldsymbol{V}_m^{\boldsymbol{disp}}$ opisuje se parametriziranom linearnom kombinacijom dvaju Gaussovih funkcija (J = 2) centriranih na atomima vode (M = 3):

$$\boldsymbol{V}_m^{\boldsymbol{rep}}(s,\boldsymbol{r}) = -\sum_{j}^{J} c_{m,j}(s)e^{-\propto_{m,j}(s){d_{mr}}^2} \tag{3.19}$$

EFP metoda definirana jednadžbama (3.14) – (3.19) parametrizirana je korištenjem dimera i heksamera vode te sustava koji sadrži glicin i 3 molekule vode. U svim slučajevima, cilj parametrizacije bio je dobiti rezultate usporedive s onima dobivenim na B3LYP i MP2 razinama teorije. Nakon parametrizacije, prosječna pogreška EFP1 metode u odnosu na B3LYP bila je < 2 kcal/mol.

§ 4. RAČUNALNI DETALJI

4.1. Generiranje početnih klastera

Generiranje klastera s 50 molekula vode provedeno je korištenjem programa GAMESS[151] uz modificirani generator slučajnih brojeva koji se nalazi u Intelovom Fortran kompajleru. Početni klasteri dobiveni su postavljanjem kisikovih atoma svih molekula vode na položaj karbonilnog ugljika soluta (koji se za odabrane solute dobro poklapa s težištem naboja) te provođenjem računa uz ključnu riječ *rndini=.true*. Na taj način dobiveni su klasteri kojima su molekule vode ugrubo sferično raspodjeljene oko soluta. Takvi klasteri služili su kao početne geometrije za *basin hopping Monte Carlo* račune. Ti računi su provedeni korištenjem EFP1/DFT računskog modela uz C-PCM model implicitnog otapala. Molekule vode modelirane su na EFP razini teorije korištenjem H2ODFT potencijala, dok je za solut korištena M06-2X/6-31G(d,p) razina teorije. U svakom računu razmatrano je 200 geometrija, a svaka je dobivena iz prethodne nakon 20 translacija i rotacija 5 nasumično određenih molekula vode. Svakih 10 geometrija provedene su kratke optimizacije, ograničene na 20 koraka. Korištena je temperatura od 20 000 K, a sustav je ograničen u kocku brida duljine 20 Å.

Identifikacija jednakih klastera provedena je preklapanjem molekula soluta dvaju geometrija te računanjem međusobnih udaljenosti između svih atoma. Kako bi se izbjegla pogreška zbog zamjene mjesta, testirane su sve permutacije molekula vode. Iznos granične vrijednosti ukupne sume udaljenosti, utežene nabojima jezgara, određen je na 0,2 Å u slučajevima gdje nije naznačeno drugačije.

4.2. Optimizacije i računi frekvencija

Svi ostali računi provedeni su upotrebom programskog paketa Gaussian 09.[152] Za analizu rezultata korišteni su programi Statistica i programski jezik Visual Basic. Rukovanje geometrijama izvedeno pisanjem skripti u programskom jeziku Fortran.

Optimizacije konačnih geometrija provedene su uz ključne riječi *opt=cartesian* i *int=ultrafine* korištenjem SMD/M06-2X/6-311+G(2df,2p) i SMD/ωB97X-D/6-311+G(2df,2p) razina teorije. U slučaju oscilacije energije < 0,5 kcal/mol unutar 10 koraka optimizacije neke geometrije, proveden je račun Hesseove matrice na geometriji najmanje energije, nakon kojeg je optimizacija nastavljena (ključna riječ *opt=calcfc*). Ukoliko minimum ponovo nije dosegnut, procedura je ponovljena te je na geometriji najmanje energije proveden frekvencijski račun. U slučaju izostanka vibracija imaginarnih frekvencija < 100i cm^{-1} geometrija je prihvaćena, a u suprotnom je odbačena. Imaginarne vibracijske frekvencije, kao i one manje od 100 cm^{-1} zaokružene su na 100 cm^{-1} prema kvaziharmonijskoj aproksimaciji.[31]

Za određivanje energije ansambla i udjela pojedine geometrije korištena je Bolzmannova raspodjela. Greška zbog superpozicije osnovnih skupova procijenjena je korištenjem ključne riječi *counterpoise*.

§ 5. REZULTATI I RASPRAVA

Kao i drugdje, ni u računalnoj kemiji nije moguće napraviti metodu koja će savršeno opisivati neki realni sustav. Konkretno, temeljno ograničenje klaster-kontinuum metoda jest što one pokušavaju zamijeniti dinamičku situaciju (što se događa u otopini) sa statičnom (analiza pojedinih klastera). No, to nas ne smije obeshrabriti u potrazi za boljim metodama. U tom duhu, prije predstavljanja nove klaster-kontinuum metode i rezultata njenog testiranja biti će opisane idealne karakteristike takve metode, koje su tijekom izrade ove disertacije služile kao putokazi, a kasnije kao kriteriji za procjenu kvalitete. Nakon toga, slijedi detaljan opis metode i njenog testiranja provedenog na dva modelna sustava. Konačno, predstavljeni su rezultati istraživanja mehanizma hidrolize acil-klorida opisanom metodom.

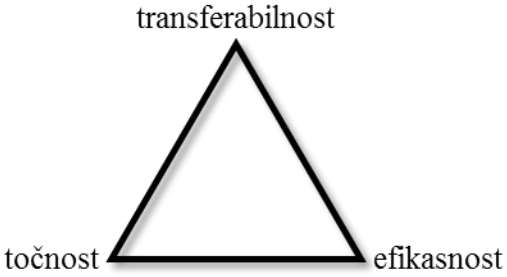
5.1. Idealne karakteristike klaster-kontinuum metode

Idealna metoda trebala bi biti točna, odnosno davati rezultate usporedive s onima dobivenim u eksperimentima. U okvirima moderne računalne kemije to podrazumijeva odstupanje od eksperimentalnih rezultata oko 1 kcal/mol za račune vezane uz stabilne ravnoteže.[153] U slučaju reakcijskih međuprodukata i prijelaznih stanja, odnosno računa brzina reakcija, odstupanja mogu biti nešto veća zbog povećane zahtjevnosti računa, ali i slabije pouzdanosti eksperimentalnih podataka.

Drugo, idealna metoda mora biti široko primjenjiva, odnosno transferabilna. Transferabilnost u ovom slučaju možemo definirati kao zadržavanje točnosti prilikom primjene metode na različite sustave. Prema tome, transferabilnost metodi daje moć predikcije. Literatura obiluje metodama računanja solvatacijskih energija i kiselosti malih, najčešće neutralnih molekula (vidi poglavlje 2.2.). Iako je točnost takvih metoda izvrsna, one u pravilu nisu primjenjive na nestabilne molekule i velike sustave te se koriste u uskim okvirima – za određivanje samo onih veličina za koje su predviđene. Još manju transferabilnost imaju *ad hoc* pristupi opisu solvatacije, čija se upotreba racionalizira slaganjem sa eksperimentalnim podacima (samo) za taj partikularan slučaj.

Treća željena karakteristika idealne metode jest da ona bude efikasna, odnosno da daje rezultate uz razuman utrošak računalnih resursa, odnosno vremena. Na efikasnost klaster-kontinuum metoda najviše utječu dva faktora: izbor razine teorije te procedura pretraživanja konfiguracijskog prostora. Što je proučavani sustav veći, efikasnost postaje važnija jer potrebna količina računalnih resursa raste polinomno s brojem elektrona u sustavu, a broj relevantnih minimuma se povećava daleko brže. Zbog toga se danas efikasnost često izjednačuje sa skalabilnošću. Skalabilnost je može opisati kao nagib funkcije koja opisuje kako se količina potrebnih resursa o povećava s veličinom sustava.

Očito je da su gore opisane karakteristike barem djelomično komplementarne. Zbog toga, svaka realna metoda sadržavat će nekakav kompromis. U tom smislu, klaster-kontinuum metoda predložena u ovom radu smišljena je tako da bude prije svega široko primjenjiva i efikasna, a zatim točna. Motivacija za takvu odluku dolazi iz literature – trenutno ne postoji općenita metoda solvatacije prikladna za proučavanje nestabilnih i/ili nabijenih molekula kao što su reakcijski međuprodukti te prijelazna stanja. Zbog toga je proučavanje reakcijskih mehanizama računalnim metodama daleko više usmjereno ka reakcijama u kojima otapalo ne igra značajnu ulogu (vidi poglavlje 2.2.).

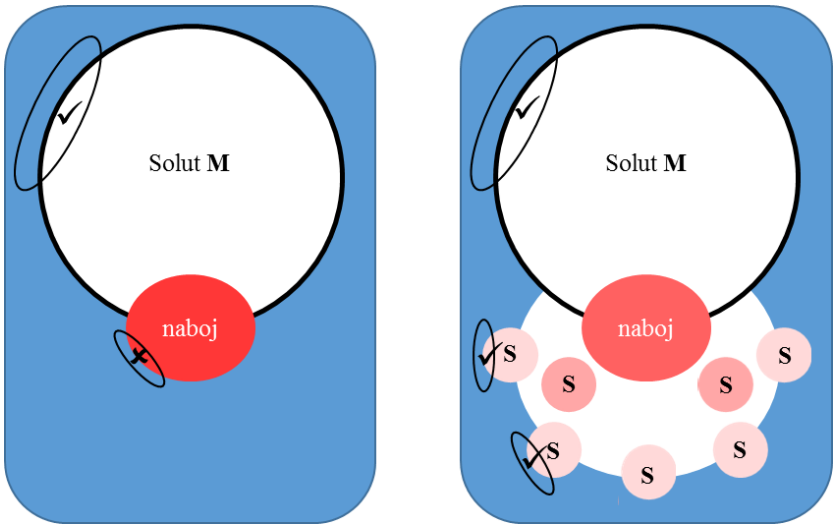


Slika 4. Tri komplementarne karakteristike bilo koje metode solvatacije. Svaka realna metoda mogla bi se prikazati manjim trokutom koji bi se nalazio unutar gore prikazanog.

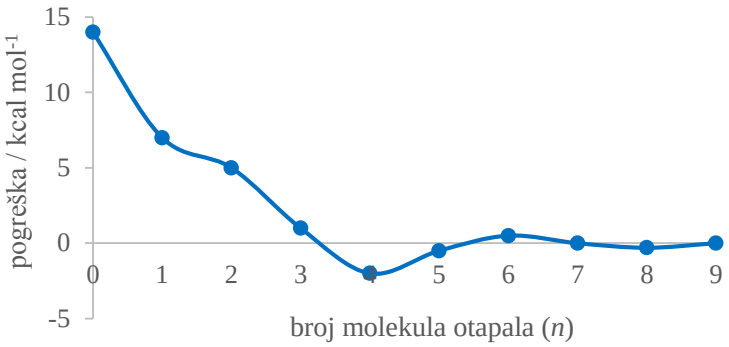
Općenito, model koji vrlo dobro opisuje stvarni sustav biti će široko primjenjiv i točan, ali izuzetno neefikasan. Uvođenjem aproksimacija, često u obliku parametrizacije, primjenjivost i u manjoj mjeri točnost žrtvuju se u korist efikasnosti. Cilj dobro osmišljene klaster-kontinuum metode jest minimizirati grešku koja nastaje uvođenjem parametriziranog implicitnog modela otapala, uz održavanje dobre efikasnosti. Kako to učiniti? Iz literaturnog pregleda vidljivo je kako implicitne metode otapala daju najbolje rezultate prilikom opisa stabilnih neutralnih molekula. Dakle, klaster-kontinuum metode biti će najuspješnije u

slučajevima u kojima će se dijelovi klastera koji stupaju u interakciju s implicitnim otapalom ponašati slično neutralnim, stabilnim molekulama.[77,78] Drugim riječima, dodavanje diskretnih molekula otapala korigira manjkavost opisa usmjerenih interakcija implicitnih metoda. U slučaju kad je solut **M** nabijena molekula ili ima vrlo nejednoliku raspodjelu naboja, molekule otapala u blizini naboja biti će značajno elektrostatski, polarizacijski i disperzno perturbirane u odnosu na ostatak otapala (*bulk solvent*).[80] Udaljavanjem od **M,** odnosno dijela **M** gdje se nalazi naboj, perturbacije se smanjuju što u praktičnom smislu znači da na nekoj udaljenosti eksplicitne molekule otapala mogu biti zamijenjene implicitnim modelom bez velikog gubitka točnosti (slika 5). Prema tome, za uspjeh neke klaster-kontinuum metode vrlo je važan odabir položaja i broja eksplicitnih molekula otapala oko **M**.

Odabir broja eksplicitnih molekula otapala *n* ima značajan utjecaj na zahtjevnost, ali i potencijalnu točnost metode. U općenitom slučaju, dodavanje malog broja eksplicitnih molekula otapala (1-3) rezultirat će u većoj točnosti određivanja neke termodinamičke veličine.[154] Idealno, povećanje broja molekula otapala *n* trebalo bi rezultirati u konvergenciji rezultata ka eksperimentalnoj vrijednosti, nakon čega bi daljnje povećanje *n* rezultiralo tek u manjim fluktuacijama (slika 6). Broj eksplicitnih molekula otapala za koji metoda za određeni solut konvergira u tom slučaju možemo nazvati *m*, minimalni broj potrebnih molekula otapala. Kriterij konvergencije, odnosno veličinske konzistencije klaster-kontinuum metode vrlo je važan jer eliminira pristranost u odabiru *n*, što osigurava jednakovrijedan tretman svih soluta u smislu interakcije s otapalom.



*Slika 5. Lijevo – implicitni modeli griješe prilikom opisa interakcija otapala i dijela molekule u kojem se nalazi naboj. Desno – dodatkom eksplicitnih molekula otapala **M** naboj se raspršuje što u idealnom slučaju rezultira u manjoj ukupnoj pogreški.*



Slika 6. Ovisnost rezultata vrlo točne klaster-kontinuum metode o broju molekula otapala. Pogreška metode, odnosno odstupanje od eksperimentalnih rezultata, smanjuje se do n = m = 5, kada počinje fluktuirati.

Prema slici 5, očito je kako minimalan broj potrebnih molekula otapala *m* osim o metodi, ovisi i o prirodi soluta. Nabijeni soluti će tako zahtijevati više molekula otapala, odnosno imati veći m, od nenabijenih. Idealna metoda bi, prema tome, trebala sadržavati jednostavnu proceduru za određivanje *m* za bilo koji solut **M**.

Usporedba energija različitih soluta koji nemaju istu vrijednost *m* nije trivijalna. Najjednostavniji opis solvatacije za reakciju:

$$\mathbf{A} \longrightarrow \mathbf{B} \tag{5.1}$$

bio bi onaj koji dodaje jednak broj molekula otapala objema vrstama, čime dobivamo (5.2a):

$$\mathbf{A}(\mathrm{S})_n \longrightarrow \mathbf{B}(\mathrm{S})_n \tag{5.2a}$$

U slučaju (5.2a) vrijednost *n* određena je većom od dvije vrijednosti *m*. Ovakav pristup, iako vrlo popularan i uspješan, nije osobito efikasan. U slučaju kada se *m* vrijednosti za **A** i **B** značajno razlikuju, vrsti s manjom *m* vrijednosti dodaju se molekule otapala koje služe samo za izjednačavanje jednadžbe. To osobito postaje problem kod reakcija s kompliciranijom stehiometrijom:

$$\mathbf{A} \longrightarrow \mathbf{B} + \mathbf{C} \tag{5.3}$$

Reakcija (5.3) bi se u okviru pristupa analognog (5.2a) mogla napisati ovako:

$$\mathbf{A}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{A})\,+\,l(\boldsymbol{A})} \longrightarrow \mathbf{B}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{B})+l(\boldsymbol{B})} + \mathbf{C}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{C})+l(\boldsymbol{C})} \tag{5.4a}$$

uz uvjet:

$$m(\boldsymbol{A}) + l(\boldsymbol{A}) = m(\boldsymbol{B}) + l(\boldsymbol{B}) + m(\boldsymbol{C}) + l(\boldsymbol{C}) \tag{5.4b}$$

U jednadžbi (5.4b) nije jednoznačno definirano koliko je molekula otapala potrebno kojem solutu. Na primjer, u slučaju $m(\boldsymbol{A}) = 4$, $m(\boldsymbol{B}) = m(\boldsymbol{C}) = 1$ postoje četiri rješenja jednadžbe (5.4b)

uz pretpostavku $l(\boldsymbol{A}) = 0$. Uvjet jednakog broja molekula otapala s obje strane jednadžbe u pravilu zahtijeva neracionalan utrošak računalnih resursa. Alternativan, efikasniji pristup za opis svakog soluta koristio bi njegovu *m* vrijednost, a konačnu jednadžbu izjednačavao na neki drugi način. U tom smislu, jednadžba reakcije (5.2a) poprimila bi oblik:

$$\mathbf{A}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{A})} + l(\boldsymbol{A})\ \mathrm{S} \longrightarrow \mathbf{B}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{B})} + l(\boldsymbol{B})\ \mathrm{S} \tag{5.2b}$$

$$m(\boldsymbol{A}) + l(\boldsymbol{A}) = m(\boldsymbol{B}) + l(\boldsymbol{B}) \tag{5.2c}$$

i (5.4a) i (5.4b), analogno:

$$\mathbf{A}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{A})} + l(\boldsymbol{A})\ \mathrm{S} \longrightarrow \mathbf{B}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{B})} + \mathbf{C}(\mathrm{S})_{m(\boldsymbol{C})} + l(\boldsymbol{B}+\boldsymbol{C})\ \mathrm{S} \tag{5.4c}$$

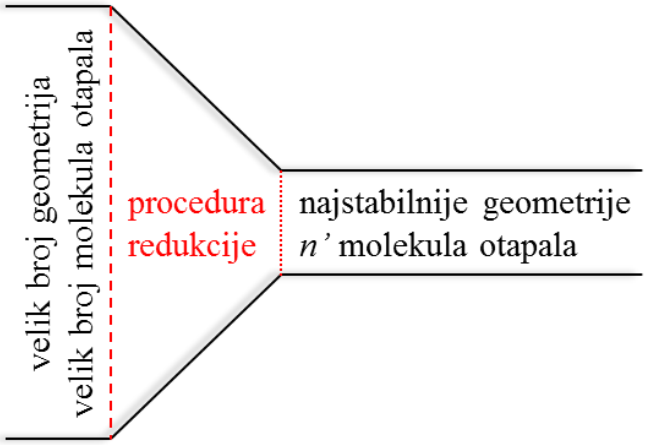
$$m(\boldsymbol{A}) + l(\boldsymbol{A}) = m(\boldsymbol{B}) + m(\boldsymbol{C}) + l(\boldsymbol{B}+\boldsymbol{C}) \tag{5.4d}$$

Jednadžbe (5.2c) i (5.4d) imaju samo jedno rješenje ako zadamo da barem jedna od dvije *l* vrijednosti mora biti jednaka nuli. Također, u ovom pristupu nije potrebno računati klastere s većim brojem *n* od *m* za neki solut. U okviru ove disertacije usporedit će se rezultati dobiveni korištenjem oba pristupa.

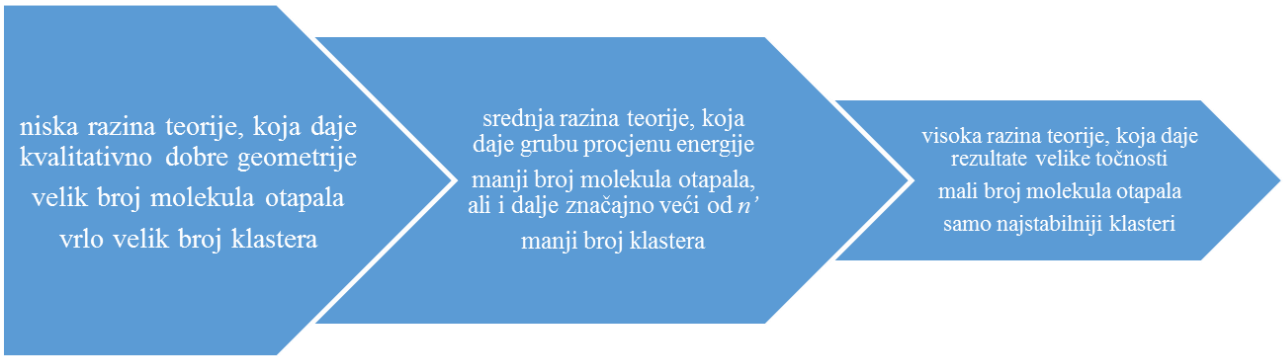
Uvođenju eksplicitnih molekula otapala u sustav moguće je pristupiti na dva načina. Klasteri $\mathbf{M}(\mathrm{S})_n$, koji sadrže solut **M** i *n* molekula otapala S mogu biti dobiveni dodavanjem *n* molekula otapala molekuli **M**, ili oduzimanjem *p* molekula S klasteru koji sadržava veći broj $k = n + p$ molekula otapala. Prvi pristup zahtijeva pretraživanje konfiguracijskog prostora, sustavno ili stohastičko, za svaku vrijednost *n* i efikasan dok su te vrijednosti male. Prednost drugog pristupa, temeljenog na oduzimanju, jest što za sve klastere molekule **M** (s bilo kojom vrijednosti $n < k$) pretraživanje konfiguracijskog prostora treba provesti samo jednom, prilikom generiranja početnog klastera $\mathbf{M}(\mathrm{S})_k$. Također, velik broj molekula otapala prisutan u početnom klasteru čini ga sličnim stvarnom sustavu, što znači da je dobar kandidat za generiranje geometrija konačnih klastera. Osnovni nedostatak ovog pristupa je njegova slaba efikasnost u slučaju kada je potreban broj molekula otapala (*m*) mali. U literaturnom pregledu predstavljeno je nekoliko radova koji ručno ili stohastički koriste prvi pristup, dok je drugi dosad neistražen. Iz tih razloga, pristup temeljen na oduzimanju molekula otapala od velikog početnog klastera upotrijebljen je u metodi koja je tema ove disertacije.

Kao što je prikazano na slici 7, ključni dio tog pristupa su algoritmi za redukciju broja molekula otapala i broja klastera. Oni moraju biti efikasni, ali i točnu u smislu da ne smiju odbaciti važnu molekulu otapala ili geometriju energetski blisku globalnom minimumu. Te uvjete najlakše je zadovoljiti višerazinskim pristupom, unutar kojeg su razina teorije i veličina

sustava (definirana brojem molekula otapala i brojem geometrija) obrnuto proporcionalne, kao što je prikazano na slici 8.



Slika 7. Klaster-kontinuum metoda temeljena na oduzimanju podsjeća na Bűchnerov lijevak – najvažnije je imati dobar „filter“.



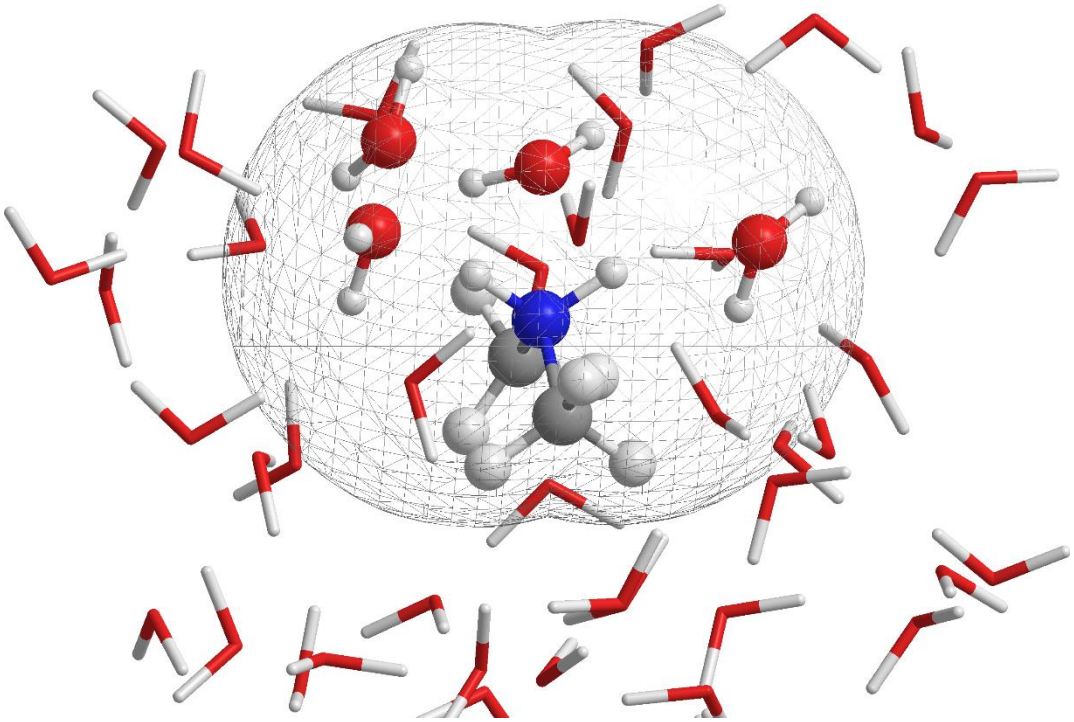
Slika 8. Kako bi metoda temeljena na oduzimanju bila efikasna, potrebno je održavati ravnotežu između broja i zahtjevnosti pojedinačnih računa.

Iduće poglavlje predstavit će koncept solvatacijskih sfera funkcionalnih skupina, koji čini prvi dio procedure redukcije prikazane na slici 7.

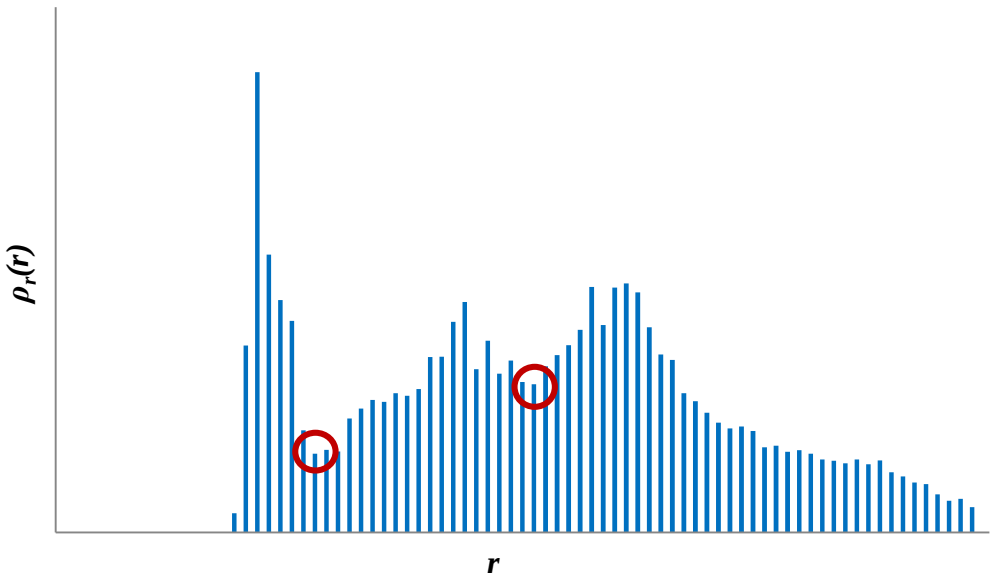
5.2. Solvatacijske sfere funkcionalnih skupina

Teorija funkcionalnih skupina je jedan od najčvršćih temelja moderne organske kemije. Praktički sve polarne reakcije mogu se objasniti proučavanjem položaja i vrsta funkcionalnih skupina na reaktantima. Budući da je jedna od definirajućih karakteristika funkcionalnih skupina nejednolika raspodjela naboja, one u pravilu čine dio molekule koji tvori najznačajnije interakcije s otapalom. Klaster-kontinuum metode, budući da koriste ograničen broj eksplicitnih molekula otapala, prema tome trebaju postaviti eksplicitne molekule otapala u blizinu funkcionalnih skupina kako bi bile efikasne. Zbog toga uvodimo koncept solvatacijske sfere funkcionalne skupine**,** SSFS (*functional group solvation sphere, FGSS*). Pojam funkcionalne skupine ovdje treba shvatiti u širokom smislu, kao dio molekule koji najčešće sadrži heteroatome i unutar kojeg se pojavljuje nejednolika raspodjela naboja. Klaster-kontinuum metoda predstavljena u ovoj disertaciji koristi pristup SSFS kako bi reducirala broj molekula otapala, a tako i proučavani konfiguracijski prostor. To se postiže eliminacijom svih molekula otapala koje se ne nalaze unutar barem jedne solvatacijske sfere (slika 9). SSFS pristup nema fizikalno značenje, već služi samo kao jedna procedura dobivanja manjih (ali ne i konačnih) klastera.

Kako bi odrediti nalazi li se neka molekula otapala unutar solvatacijske sfere neke funkcionalne skupine, potrebno je odrediti njen radijus. To činimo proučavanjem radijalne funkcije raspodjele koja opisuje na koji su način raspodijeljene molekule otapala oko funkcionalne skupine koja je centar solvatacijske sfere. Ona opisuje kako vjerojatnost nalaženja molekula otapala varira s udaljenošću $\boldsymbol{r}$. Za svaku vrijednost $\boldsymbol{r}$ definirana je kao broj molekula otapala koje se nalaze između udaljenosti $\boldsymbol{r}$ i $\boldsymbol{r} + \boldsymbol{\Delta r}$ od centra solvatacijske sfere, pri čemu je kao Δr odabran 0,1 Å. Za sve molekule otapala koje se nalaze prije drugog minimuma te funkcije (prvi je uvijek na nuli) može se reći da pripadaju u prvu solvatacijsku sferu. Analogno, druga solvatacijska sfera nalazi se između drugog i trećeg minimuma, nakon koje radijalna distribucijska funkcija u pravilu postaje monotona, što znači da udaljenije molekule otapala nisu značajnije perturbirane solutom (slika 10). Za radijus SSFS-a moguće je odabrati drugi ili treći minimum radijalne distribucijske funkcije. Detaljnija rasprava odabira SSFS-ova u okviru modelnih sustava nalazi se u poglavlju 5.4.



Slika 9. Primjer primjene solvatacijskih sfera funkcionalnih skupina za odabir molekula vode važnih za točan opis aminskih vodika u protoniranoj formi dimetilamina. U ovom slučaju, unutar solvatacijskih sfera radijusa 3,4 A nalaze se 4 istaknute molekule vode koje će ući u daljnju optimizaciju, dok će ostale (njih 46) biti odbačene.



Slika 10. Radijalna funkcija raspodjele molekula otapala za sustav prikazan na slici 9. Minimumi su istaknuti crveno.

Na prvi pogled mogu se pronaći dva prigovora gore opisanom pristupu. Prvo, nije moguće dokazati da se sve molekule otapala potrebne za točan opis soluta moraju nalaziti u blizini funkcionalnih skupina. Drugo, radijusi sfera određuju se *a priori,* prije poznavanja geometrija klastera najmanje energije. Prvi prigovor može se odbaciti kao neopravdan na temelju radova o dekompoziciji energije koji zaključuju kako je između otapala i soluta najsnažnija elektrostatska interakcija, nakon čega slijedi polarizacijska.[25-28] Obje te interakcije vezane su uz funkcionalne skupine. Drugi prigovor je opravdan – nije moguće unaprijed znati koliko je eksplicitnih molekula otapala potrebno nekom solutu i gdje se one točno nalaze. Međutim, bilo kakva „čista" stohastička metoda, koja ne uključuje nikakvo ograničenje molekula otapala bila bi daleko manje efikasna zbog ogromne veličine konfiguracijskog prostora, što znači da ne bi bila primjenjiva na veće solute. Također, pristranost se može svesti na minimalnu razinu rigoroznom analizom modelnih sustava.

Usprkos imenu, solvatacijske sfere funkcionalnih skupina (SSFS) nisu neovisne o ostatku soluta. Kemijska okolina neke funkcionalne skupine (na primjer CF_3COO^- vs. CH_3COO^-) može utjecati na radijus SSFS kao i minimalan broj potrebnih molekula otapala *m*. Također, pristup SSFS je unutar ove disertacije temeljen na proučavanju vode kao otapala. Voda je odabrana zbog relativno jednostavne elektronske strukture i tendencije stvaranja vrlo snažnih usmjerenih interakcija (vodikovih veza). Osim toga, ona je izuzetno važno otapalo koje igra značajnu ulogu u velikom broju reakcija.

5.3. Pregled koraka metode

Prije detaljne analize pojedinih koraka metode, provedene kroz dva modelna sustava, slijedi kratak opis svakog koraka:

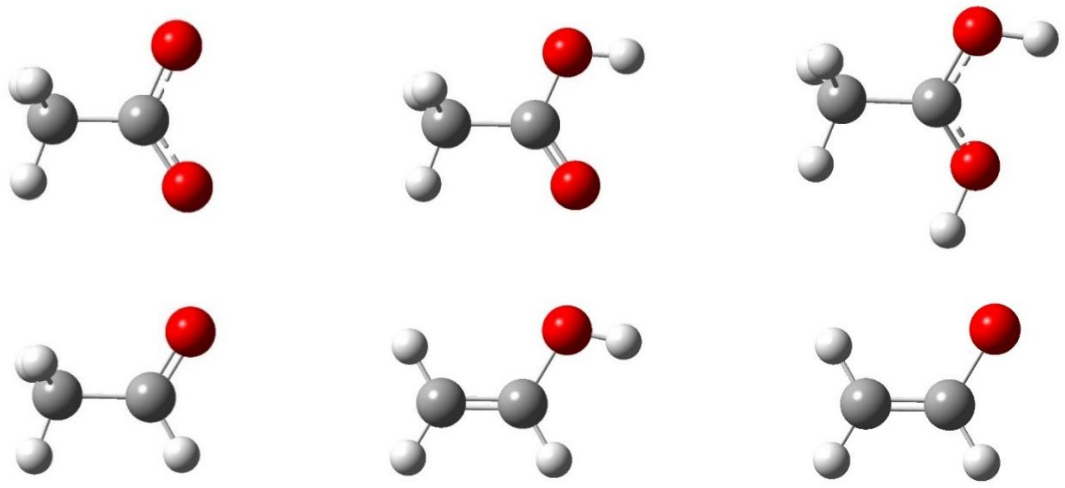
1. Generiranje velikog broja sferičnih klastera $\mathbf{M}(S)_k$, u kojima je k dovoljno velik da su minimalno prva i druga solvatacijska sfera soluta **M** popunjene molekulama otapala S. U ovom se koraku određuje optimalni k i provode *basin hopping Monte Carlo* računi.
   - Razina teorije: C-PCM/EFP1(za molekule vode) + M06-2X/6-31G(d,p)(za solut)
2. Prva redukcija broja molekula otapala. Odabir centara solvatacijskih sfera funkcionalnih skupina (SSFS) soluta **M**, određivanje njihovog radijusa i eliminacija molekula otapala koje se nalaze izvan njih. Kao pomoć za određivanje centara solvatacijskih sfera mogu se odrediti NBO naboji na pojedinim atomima.
   - Razina teorije: SMD/M06-2X/6-31+G(d,p) (za određivanje NBO naboja)
3. Dobivanje geometrija sa određenim brojem molekula otapala. Sortiranje molekula otapala prema „važnosti“, odnosno energiji interakcije sa solutom. Dobivanje geometrija sa 1, 2, 3… n_{max} najvažnijih molekula otapala, odabranih prema „važnosti“. Eliminacija istih geometrija.
   - Razina teorije: SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) (određivanje interakcijske energije)
4. Optimizacija dobivenih geometrija s 1, 2, 3… n_{max} molekula otapala i računi frekvencija. Određivanje vrijednosti minimalnog broja potrebnih molekula otapala m, Gibbsovih energija pojedinih vrsta i odgovarajućih termodinamičkih veličina.
   - Razina teorije: SMD/M06-2X/6-311+G(2df,2p) i SMD/ω97X-D/6-311+G(2df,2p)

5.4. Modelni sustavi – etanska kiselina i etanal

Prvi modelni sustav obuhvaća etansku kiselinu i nabijene vrste koje nastaju njenim protoniranjem i deprotoniranjem. Odabran je zbog relativno malog broja atoma i mogućnosti proučavanja srodnih različito nabijenih vrsta – neutralne molekule (AcOH), kationa ($AcOH_2^+$) i aniona (AcO^-). Osim toga, postoje vrlo pouzdani literaturni podaci za konstantu kiselosti AcOH i manje pouzdani podaci za konstantu kiselosti $AcOH^{2+}$, koji omogućuju procjenu točnosti dobivenih rezultata.

Drugi modelni sustav uključuje tautomere etanal (CH_3CHO) i etenol (CH_2=CH−OH) te etenolatni ion (CH_2=CH−O^-) kao njihovu konjugiranu bazu. On pruža priliku za određivanje vrijednosti konstante keto-enolne tautomerije, koja za razliku od konstante kiselosti uključuje samo vrijednosti Gibbsovih energija pojedinih nenabijenih tautomera. Osim konstante tautomerizacije, s eksperimentalnim podacima uspoređena su i konstante kiselosti pojedinih tautomera. Karbonilna skupina odabrana je kao zajednički motiv oba modelna sustava zbog toga što pruža raspon različito nabijenih molekula, a i dobar izazov konceptu SSFS zbog svoje geometrije.

Ovi modelni sustavi, prikazani na slici 11, korišteni su za optimiziranje međukoraka metode te pronalaženje optimalne razine teorije za izračun termodinamičkih vrijednosti. Kao otapalo korištena je voda, za koju su eksperimentalni podaci daleko najpouzdaniji.



Slika 11. Molekule proučavane u okviru modelnih sustava. S lijeva na desno, gornji red: AcO^-, AcOH i $AcOH_2^+$; donji red: CH_3CHO, CH_2=CH−OH, CH_2=CH−O^-.

5.4.1. Generiranje početnih klastera

U prvom koraku cilj je generiranje velikog broja različitih klastera zadovoljavajuće geometrije. Što čini geometriju, a time i metodu, zadovoljavajućom? Budući da u ovom koraku, osim u okviru procedure stohastičkog pretraživanja, ne dolazi od evaluacije energije pojedinog klastera, jedini uvjet koji geometrije trebaju ispunjavati jest da kvalitativno korektno prikazuju solut i njegove interakcije s otapalom. To podrazumijeva nekoliko uvjeta. Prvo, geometrija soluta treba biti (globalni) minimum na plohi potencijalne energije. U slučaju stabilnih neutralnih molekula, čija se geometrija ne mijenja značajno prelaskom u otapalo, taj se uvjet svodi na pronalaženje značajno zastupljenih konformera. U slučaju nestabilnih soluta, odnosno onih čija se geometrija značajno mijenja prelaskom u otapalo, valja biti oprezniji. Konformacijska analiza se tada može provesti u implicitnom otapalu i/ili uz dodatak jedne molekule otapala na „strateškom“ položaju, koji se može odrediti analizom NBO naboja.[31] Drugo, raspodjela naboja unutar soluta, koja u velikoj mjeri diktira interakcije s otapalom, također mora biti korektno opisana. Molekule otapala, vode u ovom slučaju, moraju moći postizati poznate obrasce vodikovih veza, odnosno usmjerenih interakcija. Osim toga, da bi dobili ispravnu sliku druge solvatacijske sfere, metoda mora perturbirati (ili opisati perturbaciju) molekula otapala u direktnoj interakciji s otapalom, u prvoj solvatacijskoj sferi.

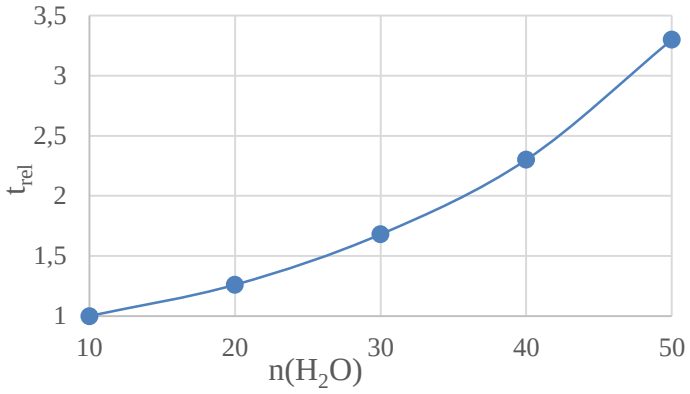
Dakle, potrebno je pronaći računalno nezahtjevnu metodu koja ispunjava gore nabrojane uvjete. Iako vrlo brza, molekularna mehanika ih ne zadovoljava. Moderne semiempirijske metode zadovoljavaju većinu zadanih uvjeta, no nisu adekvatne za opis nestabilnih vrsta. Tako PM6, jedna od najpopularnijih semiempirijskih metoda, ne može na zadovoljavajući način opisati $AcOH_2^+$ okružen molekulama vode zbog toga što dolazi do deprotoniranja i migracije protona po okolnim molekulama vode. Isti se efekt, ali u nešto manjoj mjeri događa prilikom optimizacije AcOH i sličan kod $CH2{=}CH{-}O^-$, što efektivno smanjuje efikasnost metode. S druge strane, ab initio i DFT računi mogu kvalitetno opisati sustav, no nisu prihvatljivi zbog relativno velike zahtjevnosti.

Zbog toga, kao najbolje rješenje nameću se hibridne metode tipa ONIOM ili FMO. Od FMO metoda, EFP/DFT zadovoljava sve zadane uvjete. U okviru te metode solut je opisan nekim DFT funkcionalnom, dok su molekule otapala izvori potencijala fiksne geometrije. Osnovna prednost EFP1/DFT metode jest odlično skaliranje zahtjevnosti računa s povećanjem broja molekula otapala, koje se javlja zbog semiempirijske prirode EFP-a i smanjenog broja stupnjeva slobode (tablica 10). U okviru EFP metode geometrije otapala su po definiciji

zamrznute. Ostale metode imaju mogućnost napraviti isto, no uvode grešku koja se kod EFP metode parametarski korigira. Za opis soluta korištena je C-PCM/M06-2X/6-31G(d,p)/ razina teorije. M06-2X odabran je kao relativno brz funkcional koji uključuje disperzne interakcije.[144] Korištena je implementacija EFP1 metode H2ODFT dostupna u programu GAMESS.

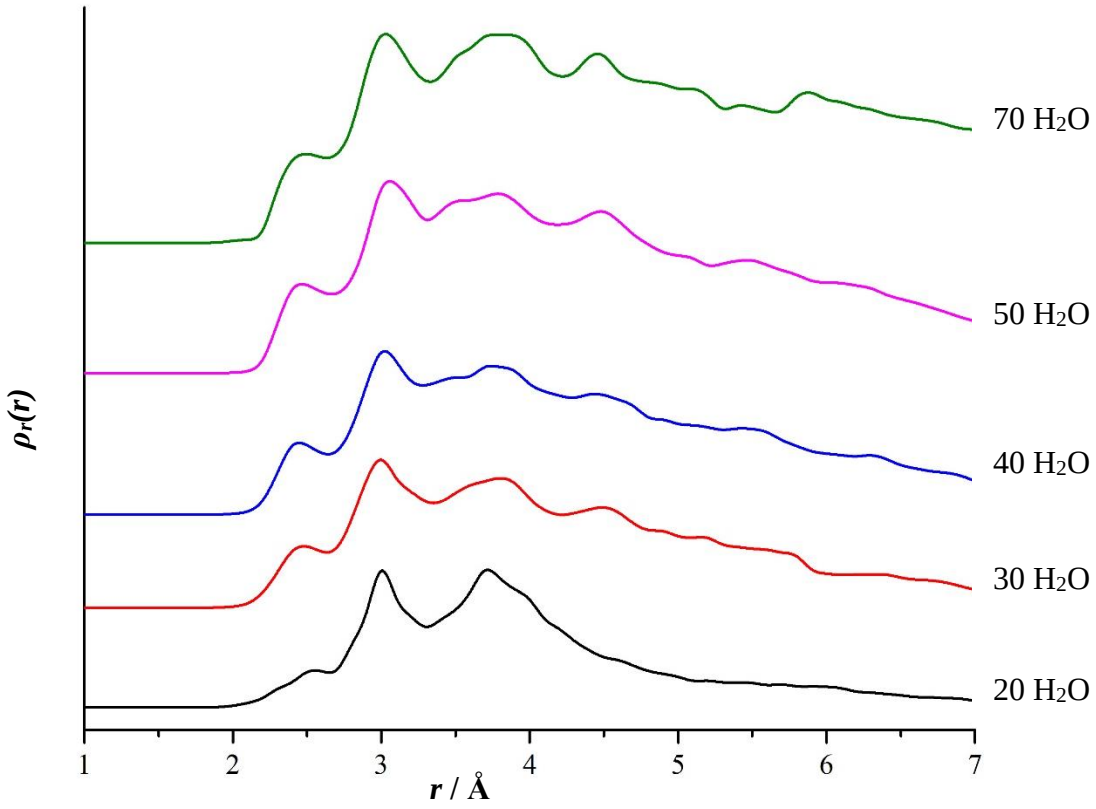
Tablica 10. EFP metoda pokazuje gotovo linearno skaliranje vremena potrebnog za dobivanje jedne geometrije (t_{rel}) s brojem EFP molekula vode u sustavu. Prikazani su rezultati za $AcOH_2^+$ na M06-2X/6-31G(d,p)/PCM razini teorije.

***n*(H2O)**	***t*rel**
10	1
20	1.26
30	1.68
40	2.3
50	3.3



Osim metode, u ovom koraku potrebno je odabrati i broj molekula otapala u početnom klasteru. Premali klasteri ograničavaju broj i kvalitetu geometrija koje je moguće dobiti, dok je korištenje prevelikih klastera neefikasno. Također, povećanjem broja molekula otapala interakcije solut-otapalo postaju manje važne u odnosu na interakcije otapalo-otapalo, što je nepoželjno. Kako odrediti optimalan broj molekula otapala? Budući da i prva i druga solvatacijska sfera soluta moraju biti popunjene molekulama otapala, radijalna funkcija raspodjele molekula otapala može se koristiti za procjenu potrebne veličine klastera. Na slici 12 vidljivo je kako u slučaju najvećeg soluta $AcOH_2^+$ do jasne pojave trećeg minimuma te funkcije, koji upućuje na popunjenu prvu i drugu solvatacijsku sferu dolazi tek nakon uključivanja 50 molekula vode u klaster. Dodatkom još 20 molekula vode taj minimum postaje nešto izraženiji, no osim toga ne dolazi do značajnih promjena u izgledu radijalne funkcije raspodjele. S druge strane, u sustavima s manje od 50 molekula vode dolazi naglog opadanja funkcije nakon drugog maksimuma. Zbog toga, 50 se nameće kao optimalan broj molekula vode za analizu modelnih sustava. Kako bi se eliminirali efekti disocijacije manjih klastera vode od onog koji sadrži solut, sustav je ograničen u kocku brida duljine 20 Å.

Za pretraživanje konfiguracijskog prostora korištena je *basin hopping* Monte Carlo metoda na temperaturi od 20 000 K. Tako velika temperatura značajno povećava postotak prihvaćenih geometrija, a time i efikasnost ovog koraka. Budući da ukupna energija klastera na toj temperaturi nema velik utjecaj na vjerojatnost njegovog prihvaćanja, kratke optimizacije (20 koraka) služile su kako bi osigurale da klasteri ostanu smislenih geometrija. Svaka nova geometrija dobivena je nakon 20 translacija i 20 rotacija 5 nasumično određenih molekula vode. Početna geometrija dobivena je stavljanjem svih molekula vode unutar molekule soluta te izbacivanjem svake molekule vode u slučajnom smjeru uz ograničenje minimalne udaljenosti atoma te molekule vode i ostalih atoma u sustavu. Na taj način dobiveni su klasteri sa solutom ravnomjerno okruženim molekulama vode.



Slika 12. Normirane radijalne funkcije raspodjele dobiven iz udaljenosti između atoma kisika molekula vode i karboksilnog ugljika molekule $AcOH_2^+$. Podaci su dobiveni analizom 1000 geometrija za svaku veličinu klastera.

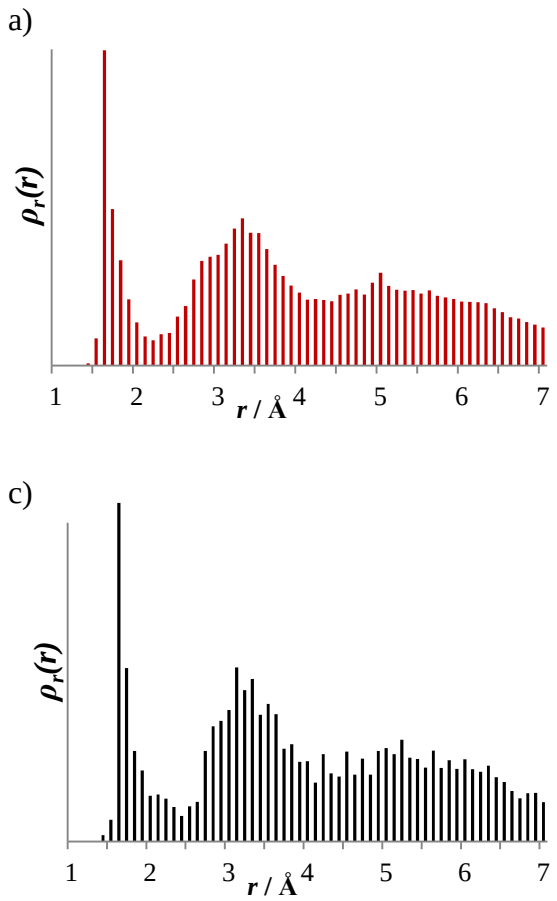
Posljednji izazov ovog koraka jest procjenjivanje potrebnog broja klastera. Rješavanje tog problema otežano je činjenicom da *a priori* nije moguće znati kada je dobiven neki klaster koji će optimizacijom postati globalni minimum, odnosno minimum vrlo blizak globalnom.

Međutim, moguće je analizirati kako s ukupnim brojem geometrija raste broj jedinstvenih geometrija. Rezultati takve analize, provedene na geometrijama dobivenima u sljedećem, 2. koraku metode predstavljeni su u idućem poglavlju.

Budući da *basin hopping* MC procedura češće generira klastere manje energije, porastom broja klastera vjerojatnost pronalaska klastera sličnog globalnog ili njemu energetski bliskih minimuma brzo raste. Proučavanjem izgleda radijalnih funkcija raspodjele prikazanih na slici 13 vidljivo je kako povećanjem broja klastera ne dolazi do promjene u položaju minimuma i maksimuma već dolazi do zaglađivanja funkcije, što znači da se samo povećava broj već postojećih, odnosno sličnih klastera. S tim u vidu, potreban broj klastera procijenjen je na > 4000. Točan broj jedinstvenih klastera za molekule istraživane u okviru modelnih sustava prikazan je u tablici 11.

Tablica 11. Broj jedinstvenih klastera s 50 molekula vode dobivenih u prvom koraku metode.

molekula	**broj klastera**
AcO^-	5344
AcOH	4652
$AcOH_2^+$	5238
CH_3CHO	4205
$CH_2{=}CH{-}OH$	5104
$CH_2{=}CH{-}O^-$	5751



Slika 13. Normirane radijalne funkcije raspodjele dobivene iz udaljenosti između atoma kisika molekula vode i kiselog protona molekule AcOH analizom a) 4000, b) 1000 i c) 200 različitih klastera s 50 molekula H_2O.

5.4.2. Odabir SSFS-ova

U drugom koraku potrebno je pažljivo odabrati centre i radijuse solvatacijskih sfera funkcionalnih skupina (SSFS-ove). Budući da se iz geometrija dobivenih u ovom koraku generiraju konačne geometrije sa određenim brojem molekula otapala, prvi je prioritet zadržati sve potencijalno važne molekule otapala. Ako pretpostavimo da su takve važne molekule otapala dovoljno perturbirane solutom da je njihov položaj u odnosu na funkcionalnu skupinu soluta relativno fiksan, možemo koristi radijalne funkcije raspodjele molekula otapala oko funkcionalnih skupina za određivanje položaja potencijalno važnih molekula otapala, odnosno vrijednosti radijusa solvatacijskih sfera. Uzak maksimum radijalne funkcije raspodjele na nekoj udaljenosti upućuje na vrlo povoljan položaj jedne ili više molekula otapala uzrokovan snažnim interakcijama, dok izostanak zakrivljenosti znači da ne postoji preferirana struktura molekula otapala. Prema tome, odabir centra SSFS potrebno je provesti tako da maksimizira zakrivljenost radijalne funkcije raspodjele. Budući da molekule vode u promatranom sustavu uvijek tvore interakcije s atomima, a ne s vezama ili npr. centroidom benzena, logično je upravo atome soluta odabrati kao centre solvatacijskih sfera. Udaljenost centra od molekule vode bolje je računati koristeći atom kisika jer postoji značajna varijacija u položaju atoma vodika molekula vode, pogotovo u slučaju kada je centar sfere atom vodika, kao što je ilustrirano na slici 14 a) i b). U slučajevima c) i d), gdje je centar sfere atom kisika taj efekt je manje izražen zbog izostanka jasno definirane druge solvatacijske sfere.

Analiza radijalnih funkcija u koja slijedi napravljena je kvalitativno, no nije valjana za usporedbu s realnim sustavima, budući da su sve udaljenosti dobivene samo na razini teorije na kojoj su provedeni računi u prvom koraku, a koja je daleko preniska da bi bila usporediva s eksperimentalnim rezultatima. Međutim, obrasci interakcija molekula vode i istraživanih funkcionalnih skupina su transferabilne informacije.

5.4.2.1. Solvatacijske sfere AcOH

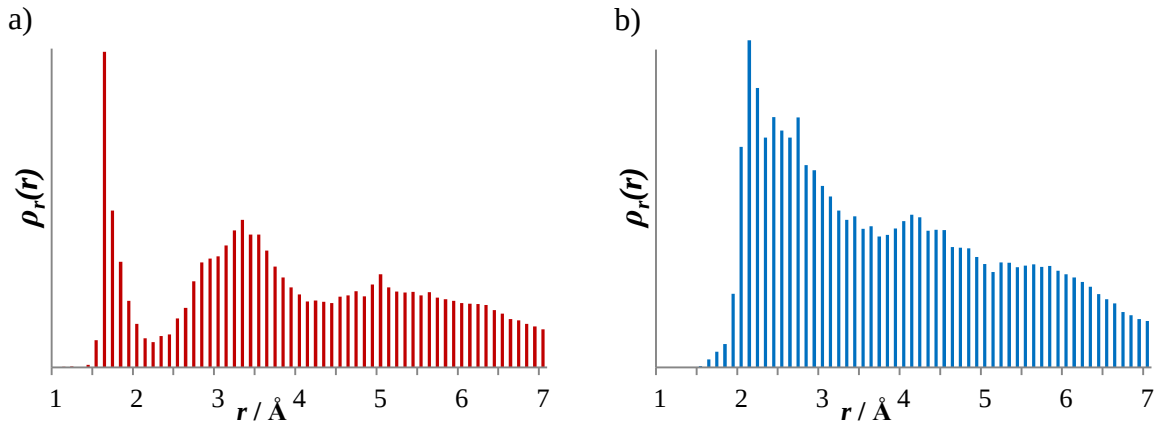
U slučaju AcOH mogu se odabrati tri centra solvatacijskih sfera: kiseli proton te dva atoma kisika, protonirani i neprotonirani. Radijalna funkcija distribucije za kiseli proton, odnosno karboksilni vodik, prikazana na slici 14 a) ima lokalni minimum na 2,2 i 4,2 Å. U tom rasponu, radijalne funkcije za protonirani i neprotonirani atom kisika pokazuju samo jedan minimum na 3,4 odnosno 3,6 Å. Izostanak minimuma koji opisuje granicu druge solvatacijske sfere atoma kisika može se objasniti opaženim uzorcima vodikovih veza koje se javljaju kod solvatacije

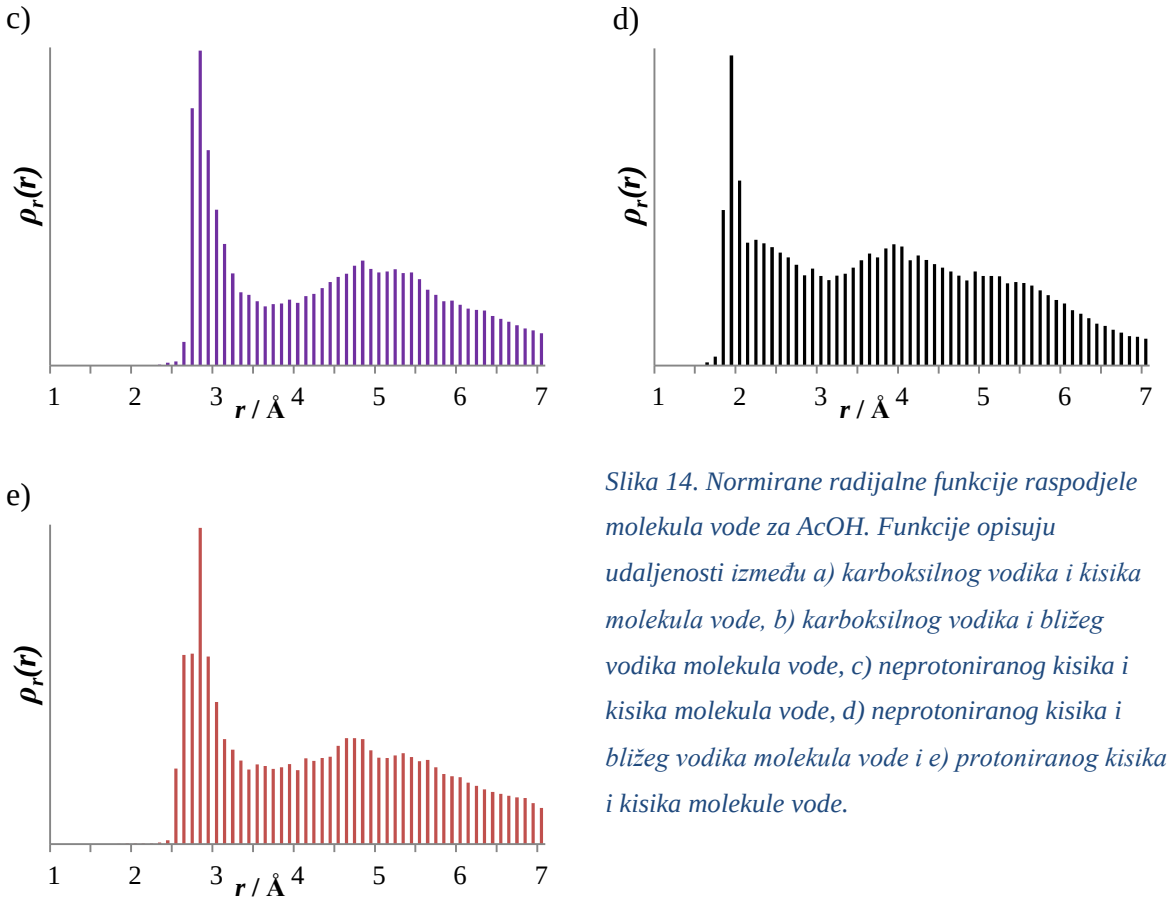
elektronegativnih atoma. One su karakterizirane vrlo jasno definiranom prvom solvatacijskom sferom s nekoliko molekula vode jednako udaljenih od elektronegativnog centra. Budući da u raspršenju negativnog naboja soluta izravno sudjeluje više molekula vode, te molekule su individualno manje perturbirane pa ne pokazuju značajne preferencije u vezanju drugim molekulama otapala, zbog čega izostaje definirana struktura druge solvatacijske sfere. S druge strane, literatura o solvataciji protona upućuje na postojanje druge solvatacijske sfere.[155]

U tablici 12 prikazani su radijusi solvatacijskih sfera i prosječan broj molekula vode u svakoj sferi dobiven integriranjem funkcije raspodjele u rasponu od 0 do *r*. Budući da iste molekule vode mogu biti u više solvatacijskih sfera, taj broj koristan je tek kao procjena interakcija vezanih uz tu solvatacijsku sferu. Zanimljivost koju ovdje možemo uočiti jest kako solvatacijska sfera kiselog protona sadrži gotovo cijelu solvatacijsku sferu protoniranog kisika, budući da je duljina veze između ta dva atoma 0,97 Å na toj razini teorije.

Tablica 12. Radijusi solvatacijskih sfera AcOH.

centar solvatacijske sfere	***r* / Å**	**$\bar{n}(H_2O)$**
karboksilni vodik	4,2	10,1
protonirani kisik	3,4	5,1
neprotonirani kisik	3,6	6,7





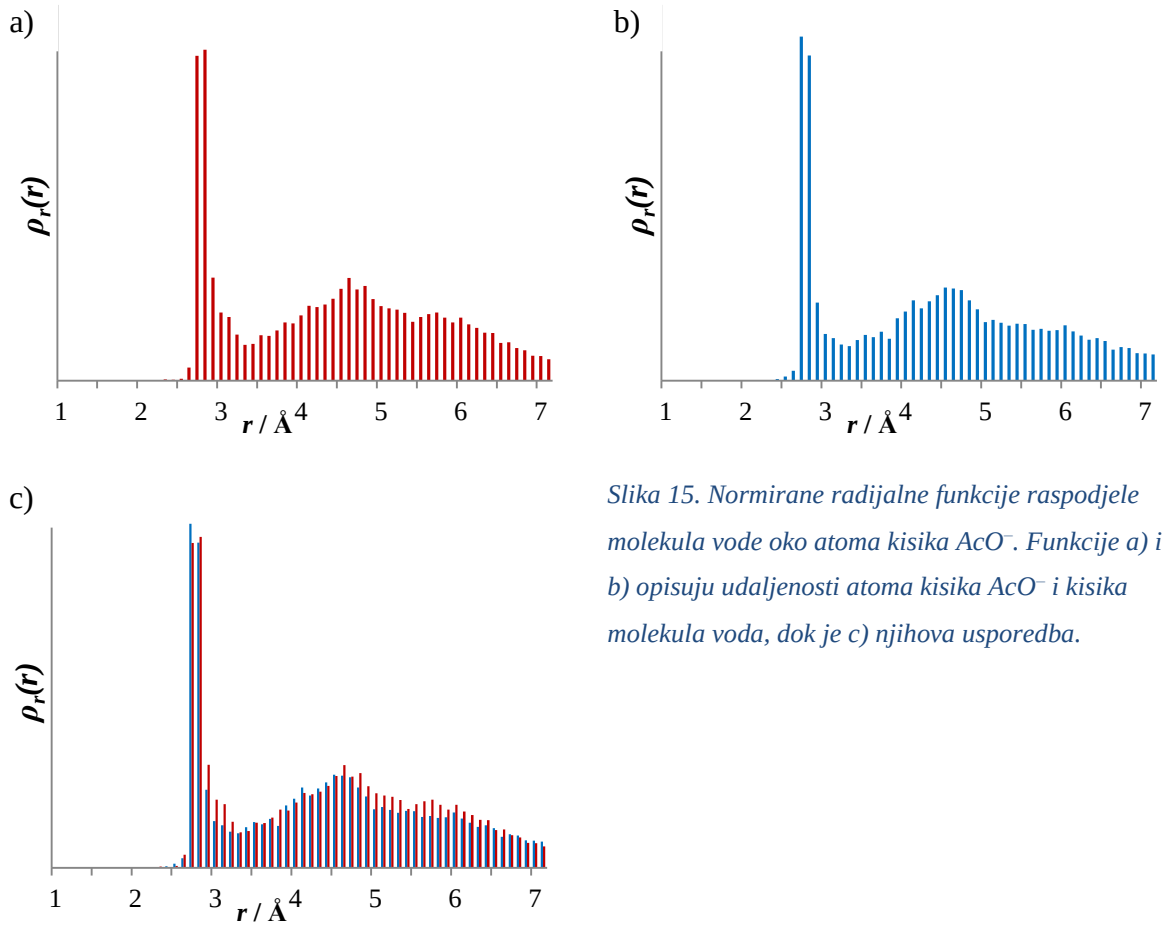
Slika 14. Normirane radijalne funkcije raspodjele molekula vode za AcOH. Funkcije opisuju udaljenosti između a) karboksilnog vodika i kisika molekula vode, b) karboksilnog vodika i bližeg vodika molekula vode, c) neprotoniranog kisika i kisika molekula vode, d) neprotoniranog kisika i bližeg vodika molekula vode i e) protoniranog kisika i kisika molekule vode.

5.4.2.2. Solvatacijske sfere AcO^-

Očekivano, radijalne funkcije za dva atoma kisika aniona etanske kiseline AcO^- praktički su identične, s maksimumima između 2,7 i 2,8 Å nakon kojih slijedi vrlo strm spust prema minimumu na 3,3 Å (slika 15). Do r = 4,5 Å razlike su neznatne, a nakon te udaljenosti posljedica su različitih položaja metilnih atoma vodika. Usporedbom radijalne funkcije za neprotonirani kisik na slika 14 e) s funkcijama na slika 15 vidljivo je kako negativan naboj značajno povećava vjerojatnost nalaženja molekula vode u maksimumu, dok ukupan broj molekula vode unutar solvatacijskih sfera ostaje približno isti (tablica 13). Pomak minimuma na 3,3 Å u odnosu na 3,6 Å kod AcOH vjerojatno je posljedica užeg maksimuma te izostanka kiselog protona, čiji se utjecaj pojavljuje kao šum u radijalnim funkcijama za atome kisika.

Tablica 13. Radijusi solvatacijskih sfera AcO^-.

centar solvatacijske sfere	r / Å	$\bar{n}(H_2O)$
kisik (slika 15 a))	3,3	4,92
kisik (slika 15 b))	3,3	4,82

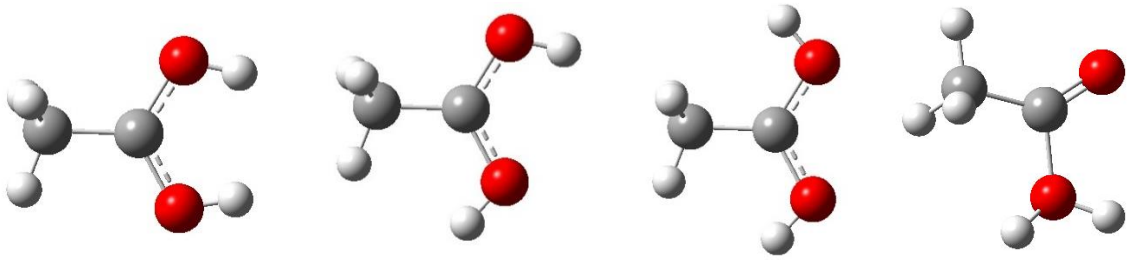


Slika 15. Normirane radijalne funkcije raspodjele molekula vode oko atoma kisika AcO^-. Funkcije a) i b) opisuju udaljenosti atoma kisika AcO^- i kisika molekula voda, dok je c) njihova usporedba.

5.4.2.3. Solvatacijske sfere $AcOH_2^+$

$AcOH_2^+$ je u vodi vrlo nestabilna molekula može nastati kao reakcijski međuprodukt ili protoniranjem AcOH u prisutnosti vrlo jakih kiselina. Ovisno o položaju vodikovih atoma, razlikujemo četiri konfiguracije koje su prikazane na slici 16. Na temelju spektroskopskih eksperimenata, Sorenden je zaključio da je u vodenoj otopini najstabilnija *s-a* konfiguracija, koji je i optimizacijom dobiven kao globalni minimum na SMD/M06-2X/6-31+G(d,p) razini teorije. Zbog toga, proučavanje solvatacijskih sfera $AcOH_2^+$ ograničeno je samo na *s-a* klaster. Međutim, taj odabir ne isključuje prijelaz u ostale konformere prijenosom protona s otapala.

Radijalne funkcije raspodjele $AcOH_2^+$ slične su onima za AcOH, uz razliku da su zakrivljenosti funkcija vezanih uz atome kisika manje, što rezultira u širim minimumima na nešto većim vrijednostima *r*, između 3,5 i 3,6 Å. To je posljedica snažnih interakcija molekula vode i kiselih protona, koje uzrokuju veće nakupljanje molekula vode. Minimumi radijalnih funkcija za kisele protone nalaze između 4,3 i 4,1 Å, što je slično rezultatima za AcOH.

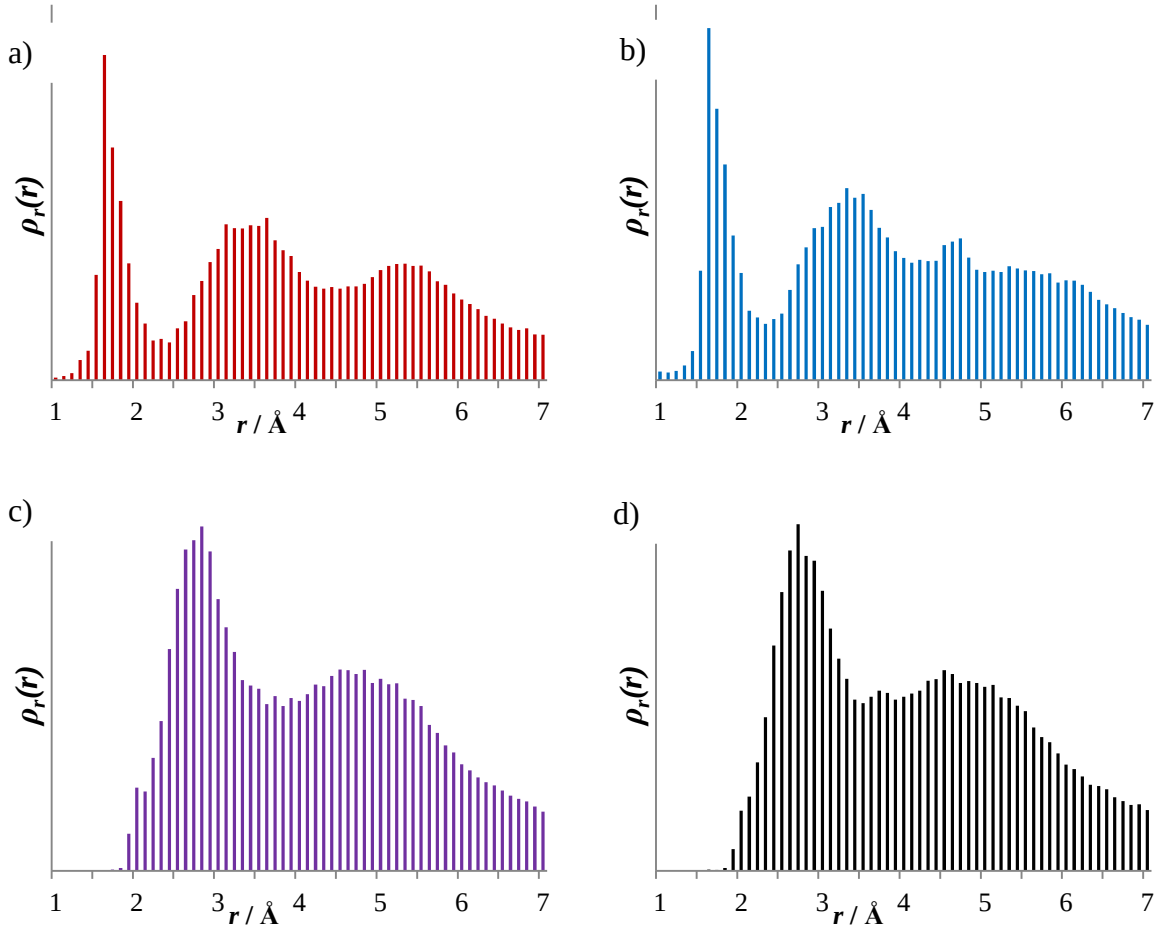


Slika 16. S lijeva na desno: s-s (syn-syn), s-a (syn-anti), a-a (anti-anti) i 2p (dvostruko protonirana) konfiguracija $AcOH_2^+$.

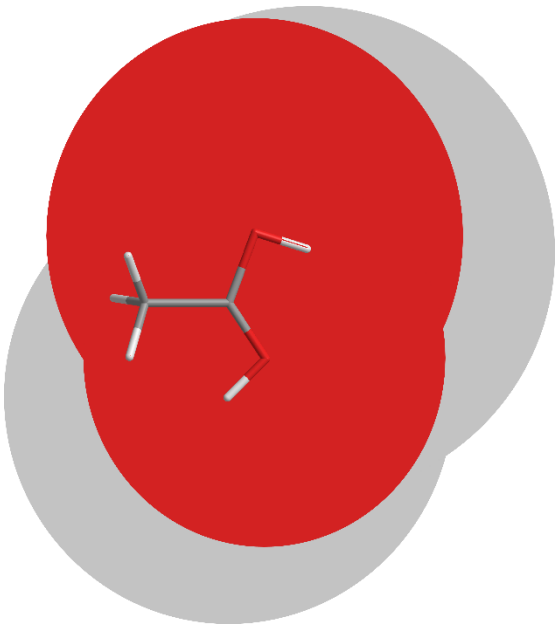
Tablica 14. Radijusi solvatacijskih sfera $AcOH_2^+$.

centar solvatacijske sfere	***r* / Å**	**$\bar{n}(H_2O)$**
syn vodik	4,3	11,14
anti vodik	4,1	10,00
syn kisik	3,6	7,83
anti kisik	3,5	7,10

Na slici 18 prikazana je usporedba solvatacijskih sfera atoma a) vodika i b) kisika $AcOH_2^+$. Prosječan broj molekula vode koje se nalaze u sferama kisika, a da pritom nisu unutar sfera vodika je tek 1,05. Zbog toga, slično kao i u slučaju AcOH možemo pretpostaviti kako je unutar O-H veze u slučaju karboksilne skupine daleko važnija solvatacijska sfera centrirana na vodiku od one na kisiku.



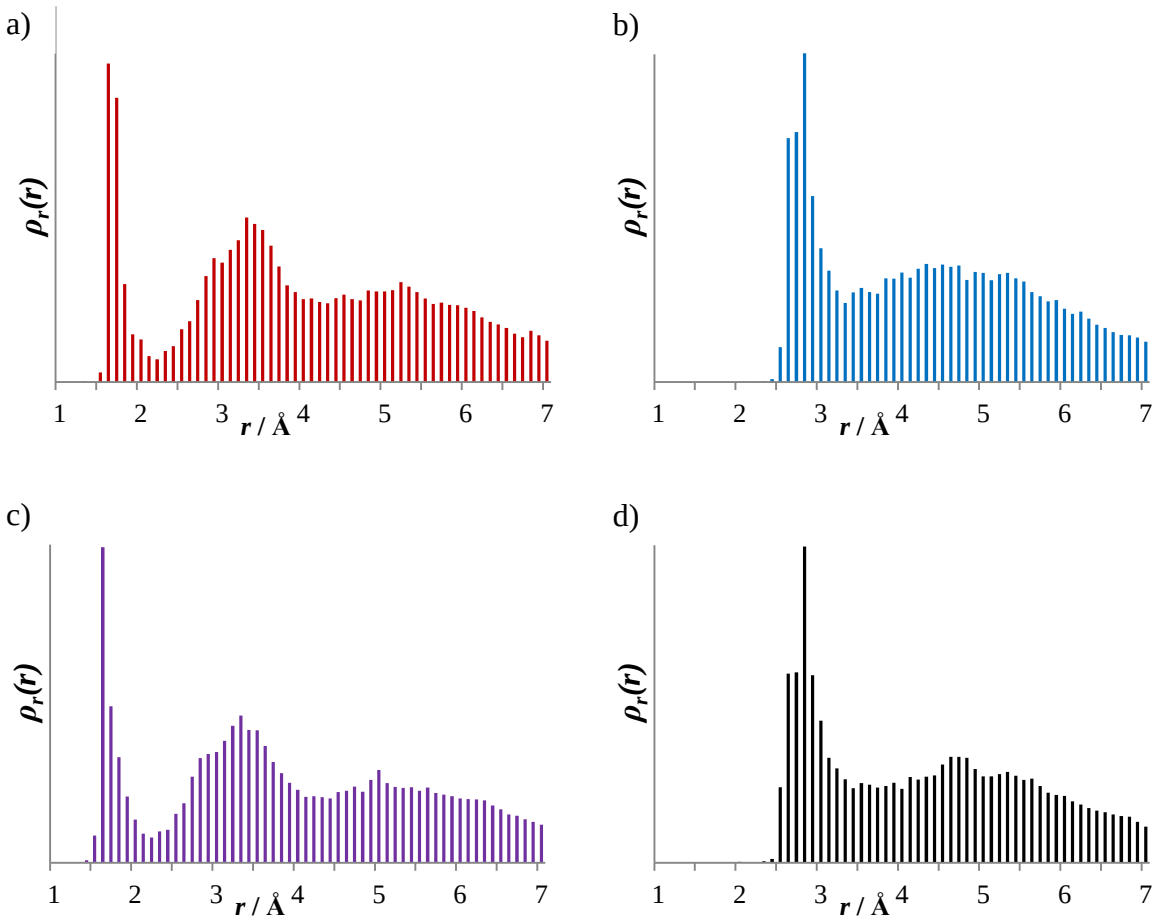
Slika 17. Normirane radijalne funkcije raspodjele molekula vode za $AcOH_2^+$. Opisane su udaljenosti između atoma kisika molekula vode i a)syn vodika, čija je O-H veza ugrubo paralelna s C-C vezom, b) anti vodika, c) kisika vezanog na syn vodik i d) kisika vezanog na anti vodik.



Slika 18. Solvatacijske sfere $AcOH_2^+$ centrirane na atomima vodika (sivo) i atomima kisika (crveno).

5.4.2.4. Solvatacijske sfere CH_2=CH−OH

Kao što su pokazali računi na SAMPL skupovima,[77,78] implicitni modeli otapala nemaju problema s modeliranjem višestrukih veza između atoma ugljika, pa molekulu CH_2=CH−OH možemo u smislu solvatacije promatrati kao obični alkohol. U tom smislu, zanimljivo je usporediti radijalne funkcije odgovarajućeg vodika i kisika hidroksilne i karboksilne skupine:



Slika 19. Gore: normirane radijalne funkcije raspodjele molekula vode za a) hidroksilni vodik i b) kisik CH_2=CH−OH. Dolje: normirane radijalne funkcije raspodjele molekula vode za c) karboksilni vodik i b) protonirani atom kisika AcOH.

Tablica 15. Radijusi solvatacijskih sfera $AcOH_2^+$.

centar solvatacijske sfere	r / Å	$\bar{n}(H_2O)$
hidroksilni vodik	4,3	11,31
hidroksilni kisik	3,3	4,97

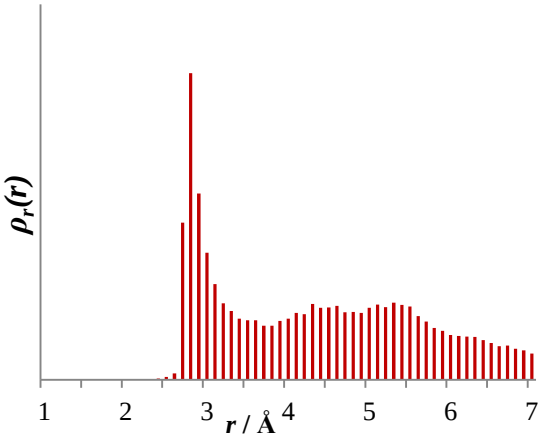
Iz slike 19 vidljivo je kako ne postoji značajna razlika u radijalnim funkcijama raspodjele za odgovarajuće atome CH_2=CH−OH i AcOH, što demonstrira robusnost korištenog pristupa. Najveća razlika jest postojanje širokog maksimuma između 4,5 i 4,9 Å na slici 19 d) koji izostaje u slučaju b), a može se pripisati molekulama vode koje se nalaze u prvoj solvatacijskoj sferi drugog atoma kisika AcOH. Vrijednosti radijusa solvatacijskih sfera također su vrlo slični AcOH, uz razliku da je solvatacijska sfera hidroksilnog kisika potpuno sadržana unutar one hidroksilnog vodika.

5.4.2.5. Solvatacijske sfere CH_3CHO

Etanal, CH_3CHO razlikuje se od dosad analiziranih molekula zbog toga što je kod njega dovoljno razmatrati samo jednu solvatacijsku sferu – ona na kisiku. To za posljedicu ima malen pomak minimuma radijalne funkcije raspodjele prema većim vrijednostima *r* (tablica 16). Slika 20 još jednom pokazuje izostanak uređenosti molekula otapala koje se nalaze nakon drugog minimuma, odnosno izvan prve solvatacijske sfere kod elektronegativnih atoma, koji služe kao akceptori vodikove veze.

Tablica 16. Radijus solvatacijske sfere karbonilnog kisika CH_3CHO.

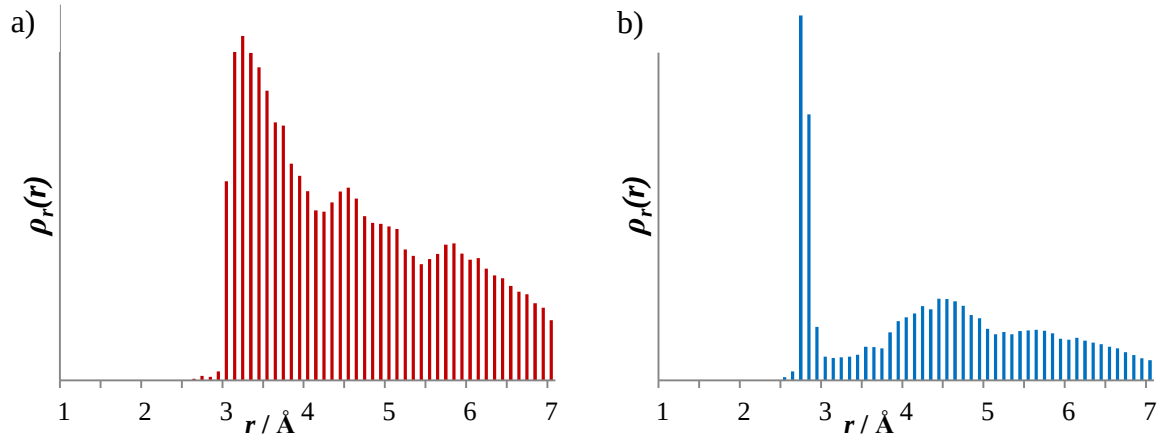
centar solvatacijske sfere	***r* / Å**	$\bar{n}$**(H_2O)**
karbonilni kisik	3,7	7,37



Slika 20. Normirana radijalna funkcija raspodjele molekula vode za atom kisika u CH_3CHO.

5.4.2.6. Solvatacijske sfere CH_2=CH−O^-

Etenolatni anion CH_2=CH−O^- može nastati deprotoniranjem atoma enola ili atoma C2 ketona. Razmatrajući rezonantne strukture {CH_2=CH−O^- ↔ CH2−CH=O^-} logično je upravo te atome odabrati kao centre solvatacijskih sfera. NBO analiza provedena na SMD/M06-2X/6-31+G(d,p) razini teorije daje dodatnu težinu takvom odabiru, pripisujući naboj od –0,98 atomu kisika i -0,73 atomu ugljika. Radijalna funkcija za atom kisika relativno je slična funkcijama dobivenim analizom atoma kisika AcO^- s relativno velikim maksimumom na 2,7 Å nakon kojeg oštro slijedi minimum već na 3,1 Å. Za atom C2, radijalna funkcija daje maksimume na 3,2 te 4,5 Å, što su relativno velike vrijednosti *r*. Zanimljiva je i jasna pojava drugog minimuma na 5,4 Å, koja također upućuje na različit obrazac vezanja atoma C2 i molekula vode u odnosu na onaj koji pokazuju atomi kisika. Te razlike mogu se djelomično objasniti atomima vodika vezanim za C2. Zbog njih, pristup molekula vode tom atomu iz svih smjerova nije izoenergetski, što rezultira u njihovom nakupljanju ispod i iznad ravnine molekule. To je vidljivo i u prosječnom broju molekula vode koje se nalaze unutar SSFS koji iznosi 10,34, što je značajno više nego kod atoma kisika.



Slika 21. Normirane radijalne funkcije raspodjele molekula vode za CH_2=CH−O^-. Opisane su udaljenosti između atoma kisika molekula vode i atoma a) C2, b) kisika.

Tablica 17. Radijus solvatacijske sfere karbonilnog kisika CH_3CHO.

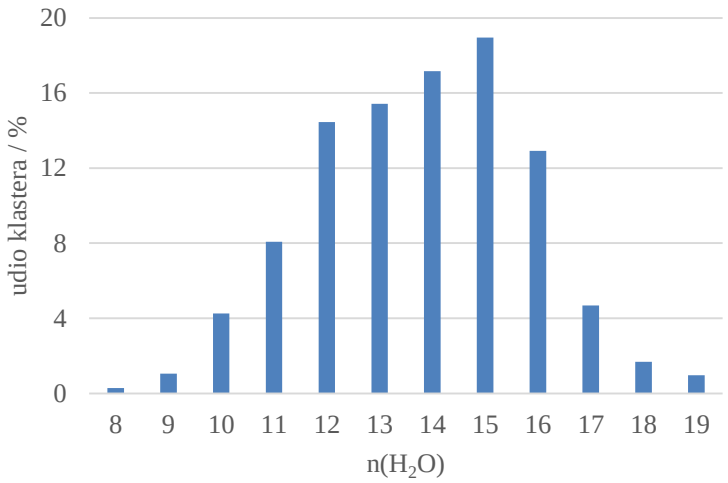
centar solvatacijske sfere	*r* / Å	$\bar{n}(H_2O)$
C2	4,1	10,34
kisik	3,1	4,31

5.4.3. Reduciranje broja molekula otapala

Nakon određivanja centara i radijusa solvatacijskih sfera, iz početnih se klastera eliminiraju one molekule otapala koje se ne nalaze niti u jednoj solvatacijskoj sferi. Takva eliminacija daje skupine manjih klastera s različitim brojem molekula otapala (tablica 18). U slučaju AcOH, većina (79 %) klastera sadrži između 12 i 16 molekula vode, nakon čega se daljnjim povećanjem molekula vode broj klastera naglo smanjuje jer SSFS postaju potpuno ispunjene. Oblik dobivene raspodjele ovisi o parametrima MC procedure. Smanjenjem temperature sa 20 000 na 5000 K udio dobivenih klastera s između 12 i 16 molekula vode se s 79 % povećava na 85, no uz značajno produljenje trajanja računa.

Tablica 18. Skupine dobivenih klastera AcOH nakon eliminacije na temelju pripadnosti solvatacijskim sferama. Ukupan broj klastera je 4252. Skupine odabrane za daljnju analizu su označene podebljano, dok one s doprinosom manjim od 0,1 % nisu prikazane.

***n*(H₂O)**	**udio klastera / %**
8	0,28
9	1,06
10	4,26
11	8,07
12	14,46
13	15,43
14	**17,17**
15	**18,96**
16	12,91
17	4,68
18	1,69
19	0,96



Cilj ovog koraka je, osim redukcije broja molekula otapala, smanjiti i ukupan broj klastera kako bi se daljnja analiza mogla vršiti na višoj razini teorije. Treba imati na umu kako su klasteri dobiveni *basin hopping* MC procedurom, što znači kako ih je većina relativno blizu nekom minimumu. Zbog toga je logično odbaciti klastere koji se ne pojavljuju često, odsnosno koji sadrže vrlo mali ili vrlo velik broj molekula vode. Tako se klasteri s ispodprosječnim brojem molekula otapala ($n(H_2O)$ = 8-12 u tablici 18), u kojima solut nije adekvatno solvatiran, pojavljuju relativno rijetko. S druge strane, klastera s iznadprosječnim brojem molekula otapala ($n(H_2O)$ > 16, tablica 18) ima vrlo malo. Analizom takvih klastera može se primijetiti kako

neke molekule otapala ne sudjeluju u obrascima vezanja s relativno definiranom geometrijom već su samo „slučajno“ (bez značajnih interakcija s ostatkom sustava) prisutne u klasteru. Kao najsmisleniji izbor za daljnju analizu se stoga nameće odabir skupina klastera koje se pojavljuju najčešće, odnosno koje imaju prosječan broj molekula otapala.

Za sve molekule proučavane u okviru modelnih sustava, analizirane su dvije najveće skupine klastera. Budući da dobiveni klasteri imaju smanjen broj molekula otapala, može doći do pojave (gotovo) jednakih klastera, koji su se prethodno razlikovali samo u položajima eliminiranih molekula otapala. Zbog toga, udio duplikata ovisan je o broju eliminiranih molekula otapala, što je prikazano u tablici 19. Faktor redundancije ***p*** definiran je kao omjer ukupnog broja klastera i broja različitih klastera.

Ovaj korak ne uključuje dodatne račune, ali izravno utječe na opseg svih sljedećih računa, što ga čini važnom točkom unutar ove metode. U slučaju kada geometrije klastera (u smislu dobivenih obrazaca vezanja, konformacija soluta…), dobiveni broj klastera nakon ovog koraka ne bi bio zadovoljavajući, bilo bi lako prilagoditi određene parametre – skupinu odabranih geometrija ili broj i radijus pojedinih solvatacijskih sfera – i doći do novih klastera bez velikog gubitka u efikasnosti, to jest bez novih računa.

Tablica 19. Odabrane skupine klastera.

molekula	$n(H_2O)$	p_1	molekula	$n(H_2O)$	p_1
AcO^-	7 i 8	1,83	CH_3CHO	6 i 7	1,99
AcOH	14 i 15	1,60	$CH_2{=}CH{-}OH$	10 i 11	1,66
$AcOH_2^+$	17 i 18	1,28	$CH_2{=}CH{-}O^-$	13 i 14	1,67

5.4.4. Dobivanje geometrija sa određenim brojem molekula otapala

Klasteri ili geometrije dobivene u prethodnom koraku ne mogu se na efikasan način direktno uspoređivati zbog prevelikog broja molekula otapala. Umjesto toga, potrebno je odrediti „važne“ molekule otapala i uspoređivati geometrije koje sadrže solut eksplicitno solvatiran samo tim molekulama. Kako bi to uradili, potrebno je kvantificirati „važnost“ pojedinih molekula otapala. Na prvi pogled, ona bi se mogla izjednačiti s interakcijskom energijom neke molekule otapala sa solutom. No, takav pristup diskvalificira sve molekule koje nisu u direktnoj interakciji sa solutom.

U okviru ovog doktorata predložena su dva načina za rješavanje gore opisanog problema. Prvi način računa energiju uklanjanja pojedine molekule otapala iz sustava pa ih prema tome

sortira. Za svaku geometriju s *n* molekula vode, to uključuje *n single-point* računa na svim mogućim geometrijama s *n* – 1 molekulom otapala. Takvi računi bili su provedeni na SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) i CPCM/EFP1+M06-2X/6-311+G(d,p) razinama teorije. Drugi način temelji se na *Natural Cluster Unit* (NCU) analizi implementiranoj u programski paket NBO6.[156] NCU analiza grupira atome, a zatim molekule prema padajućoj interakcijskoj energiji. To znači da je moguće pratiti pridruživanje jedne po jedne molekule otapala molekuli soluta. Račun NCU analize za svaku geometriju zahtjeva dva *single-point* računa, koji su u ovo radu bili provedeni na SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) razini teorije.

Oba načina iskorištena su za odabir geometrija s 1 do 5 molekula vode za oba modelna sustava. Rezultati su pokazali velik stupanj podudarnosti između dobivenih geometrija: NCU analiza dala je 94 % geometrija dobivenih *n* – 1 računima na provedenim na nižoj C-PCM/EFP1+M06-2X/6-311+G(d,p) razini teorije, dok je DFT tretman cijelog sustava na SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) razini teorije dao 97 % istih geometrija kao i NCU analiza. Sa stajališta efikasnosti, NCU analiza u prosjeku je za red veličine brža od alterativne metode, pa je prihvaćena kao bolja metoda. Zbog toga su razmatrane samo geometrije dobivene NCU analizom.

Budući da se u ovom koraku dobivaju konačne geometrije s točno određenim brojem molekula otapala, on može služiti za grubu procjenu prihvatljivosti broja početnih klastera, odnosno veličine konformacijskog prostora. U tablici 20 vidljivo je kako se ukupni faktor redundancije (prosječni broj ponavljanja iste geometrije) za geometrije s 5 molekula vode kreće između 2,5 i 3, dok je za geometrije s manje molekula vode još veći. Takav rezultat sugerira kako je početni broj od 4500-5500 klastera sasvim dovoljan za obuhvaćanje konformacijskog prostora manjih soluta s 5 ili manje molekula otapala.

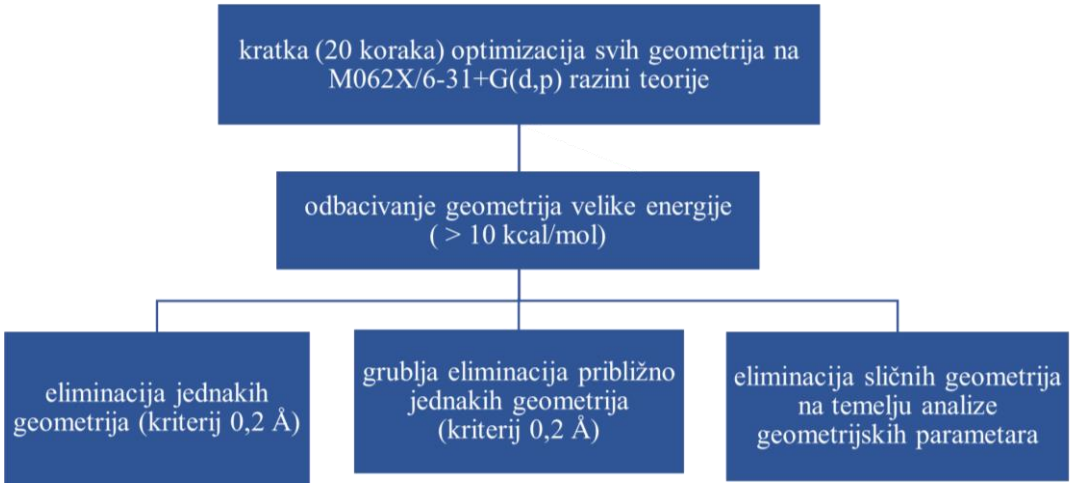
Tablica 20. Faktori redundacije za dobivanje geometrija s 5 molekula vode iz skupina klastera dobivenih u prethodnom koraku (p_2) te ukupni faktori redundacije (p_u).za proceduru smanjenja broja molekula otapala s 50 na 5

molekula	p_2	p_u
AcO^-	1,46	2,67
AcOH	1,71	2,74
$AcOH_2^+$	2,21	2,82
$CH_3CH{=}O$	1,42	2,60
$CH_2{=}CH{-}OH$	1,51	2,51
$CH_2{=}CH{-}O^-$	1,85	3,09

Konkretan broj dobivenih različitih geometrija kreće se od oko 1000 za one s 5 molekula vode do oko 300 za geometrije s 1 molekulom vode i ne pokazuje veliku ovisnost o solutu. Daljnjom optimizacijom, provedenom u sljedećem koraku, broj različitih geometrija se dodatno smanjuje, pogotovo u geometrijama s manjim brojem molekula otapala.

5.4.5. Preliminarna analiza geometrija s određenim brojem molekula vode

Budući da je dobiven relativno velik broj različitih geometrija s 1 do 5 molekula vode, logično je zapitati se je li potrebno obraditi sve geometrije. Na slici 22 u kratkim su crtama opisana tri različita načina daljnje obrade geometrija proučena u ovoj disertaciji. Oni se primjenjuju nakon kratke optimizacije i odbacivanja očito nepovoljnih geometrija koje imaju > 10 kcal/mol veću energiju od energije dobivenog minimuma. S lijeva na desno, prvi pristup održava strogi kriterij za identifikaciju jednakih geometrija od 0,2 Å primijenjen u prethodnim koracima. Drugi, nešto efikasniji pristup opušta taj kriterij na 0,4 do 0,8 Å. Posljednji, najbrži pristup temelji se grupiranju geometrija i odabiru jedne reprezentativne geometrije iz svake grupe.



Slika 22. Tri predložena načina redukcije broja geometrija.

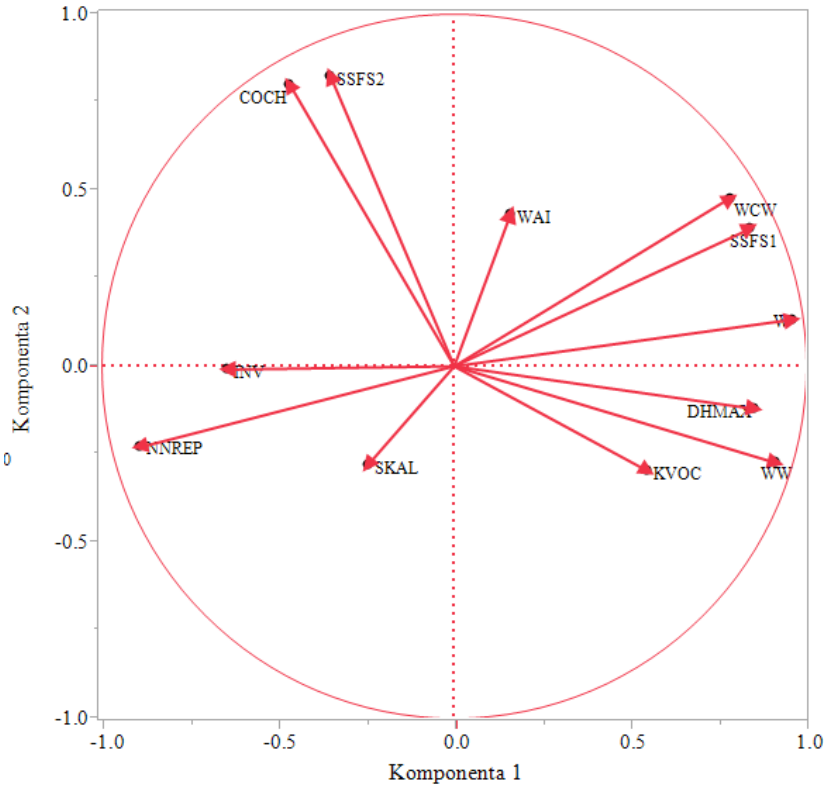
Usporedba broja različitih geometrija kojeg daje pojedini pristup nalazi se u tablici 21. U usporedbi s prvim pristupom, grublja eliminacija približno jednakih geometrija smanjuje broj geometrija za 20 do 25 %. Osnovna posljedica relaksacije kriterija za identifikaciju približno jednakih geometrija (ili konfiguracija) jest eliminacija onih koji se razlikuju samo u orijentaciji vodikovih veza, odnosno položaju nekih vodikovih atoma. Naime, kriterij od 0,8 Da Å i dalje ne dopušta značajan pomak teških atoma. Budući da je izmjena protona unutar vodikove veze vrlo brza reakcija koja uključuje faktore koje je teško modelirati,[157] procijenjeno je kako je geometrije u kojima dolazi do takve izmjene dovoljno reprezentirati samo jednom geometrijom. Zbog toga, drugi pristup je prihvaćen kao optimalan i korišten je prilikom optimizacije dobivenih geometrija.

Tablica 21. Usporedba načina redukcije broja geometrija.

	broj geometrija AcOH	
korištena metoda	***n*(H₂O) = 5**	***n*(H₂O) = 3**
eliminacija jednakih geometrija (stroži kriterij)	277	209
eliminacija približno jednakih geometrija (blaži kriterij)	228	169
grupiranje sličnih geometrija	50 (100)	30 (60)

U trećem pristupu svaka je geometrija opisana svojom energijom na SMD/M06-2X/6-31G(d,p) razini teorije, sumama udaljenosti kisika molekula vode od centara solvatacijskih sfera (SSFS1 i SSFS2) te nekim molekularnim indeksima temeljenim na geometriji. U slučaju CH_3CHO, koji je imao samo jednu solvatacijsku sferu, korišten je i atom C1 za račun SSFS2. Korišteni molekularni indeksi COCH, DHMAX, INV, SKAL, WAI, WW,

W, WCW i KVOC opisani su u dodatku 8.1. Nakon što su za neku molekulu s određenim brojem molekula vode izračunati svi indeksi, na tom skupu podataka napravljena je analiza glavnih komponenata (slika 23). Prvih 6 glavnih komponenata obuhvaćalo je između 90 i > 99 % varijancije, ovisno o broju molekula vode u sustavu.



Slika 23. Analiza glavnih komponenata za geometrije AcOH(H₂O)₅.

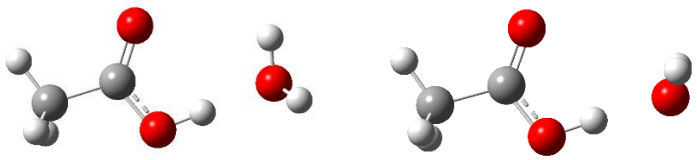
Grupiranje geometrija zatim je provedeno Wardovom metodom klaster analize. Svaka geometrija bila je opisana sa 6 glavnih komponenti iz prethodnog koraka, koje su uteženе svojim vlastitim vrijednostima. K-klasteriranje je zatim napravljeno dva puta. Broj odabranih skupina (klastera) u koje su geometrije grupirane prvi je put bio definiran kao 10 $n(H_2O)$, a drugi put 20 $n(H_2O)$. Konačno, iz svakog je klastera za daljnju analizu odabrana samo geometrija najniže energije. Ovaj pristup, iako vrlo efikasan, za geometrije s 4 i 5 molekula vode nije u svim slučajevima dao konfiguracije koje su imale najnižu Gibbsovu energiju na višim razinama teorije. Uzrok tome jest što povećanjem razine teorije dolazi do male, ali značajne (unutar modelnih sustava do 3 kcal/mol) promjene u relativnim stabilnostima konformera unutar iste grupe. Zbog toga, možemo zaključiti klaster analiza korisna tek kao gruba metoda traženja konfiguracija između kojih postoji značajna razlika.

5.4.6. Optimizacija i analiza geometrija s određenim brojem molekula vode

Daljnja optimizacija geometrija dobivenih u prethodnom koraku provedena je na SMD/M06-2X/6-31+G(d,p) razini teorije, nakon čega je na istoj razini teorije izračunata Gibbsova energija. Geometrije s Gibbsovom energijom > 5 kcal/mol većom od minimuma su zatim odbačene. Na preostalim geometrijama provedene su optimizacije koristeći nekoliko različitih razina teorije kako bi se odredila najprimjerenija. Promjenom razine teorije nije dolazilo do velikih promjena u geometrijama niti njihovim relativnim energijama, što opravdava ranije odbacivanje geometrija velike energije. Međutim, različite razine teorije dale su različite vrijednosti računatih termodinamičkih veličina. U narednim poglavljima slijedi opis geometrija najniže Gibbsove energije na SMD/M06-2X/6-311+G(2df,2p) razini teorije. Opisane su samo konfiguracije sa značajnim (u pravilu > 5 %) udjelom u Boltzmannovoj raspodjeli.

5.4.6.1. Geometrije AcOH

Prva molekula vode stabilizira pozitivan naboj na kiselom protonu AcOH, čineći strukturu sličnu Zundel kationu. Dvije prikazane geometrije, čiji je zajednički udio u Boltzmannovoj raspodjeli iznad 99 %, razlikuju se tek u orijentaciji atoma vodika molekule vode.



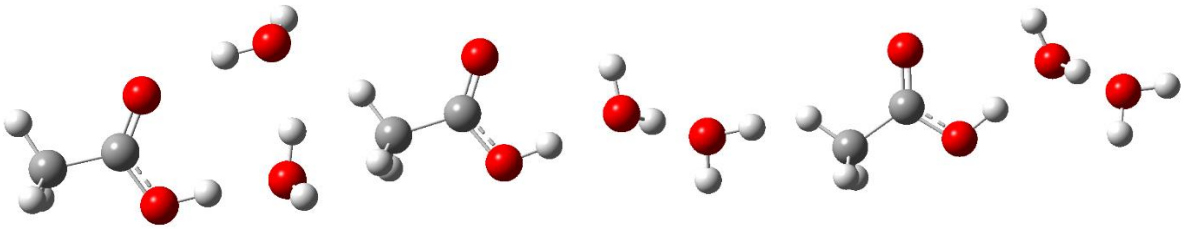
AcOH-1-1 (0) **AcOH-1-2 (0,26)**

Slika 24. Geometrije AcOH s jednom molekulom vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

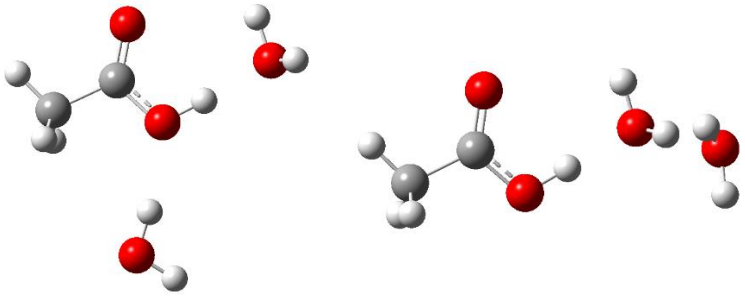
Geometrije s dvije molekule vode pokazuju tri moguća obrasca vezanja. U geometriji najniže energije molekule vode tvore cikličku strukturu male entropije. Geometrije **AcOH-2-2, AcOH-2-3** i **AcOH-2-5** pokazuju kako molekula vode u drugoj solvatacijskoj sferi može dati vrlo stabilan klaster. Iz geometrije **AcOH-2-4** vidljivo je kako je eksplicitna solvatacija karboksilnog kisika soluta podjednako važna kao i solvatacija kiselog protonua. Važno je primijetiti kako je prva molekula vode u svim prikazanim klasterima u istom položaju kao i u **AcOH-1-1**.

Tablica 22. Relativne Gibbsove energije AcOH s dvije molekule vode.

konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcOH-2-1	0
AcOH-2-2	0,8
AcOH-2-3	0,89
AcOH-2-4	1,22
AcOH-2-5	1,24



AcOH-2-1 (0) **AcOH-2-2 (0,80)** **AcOH-2-3 (0,89)**



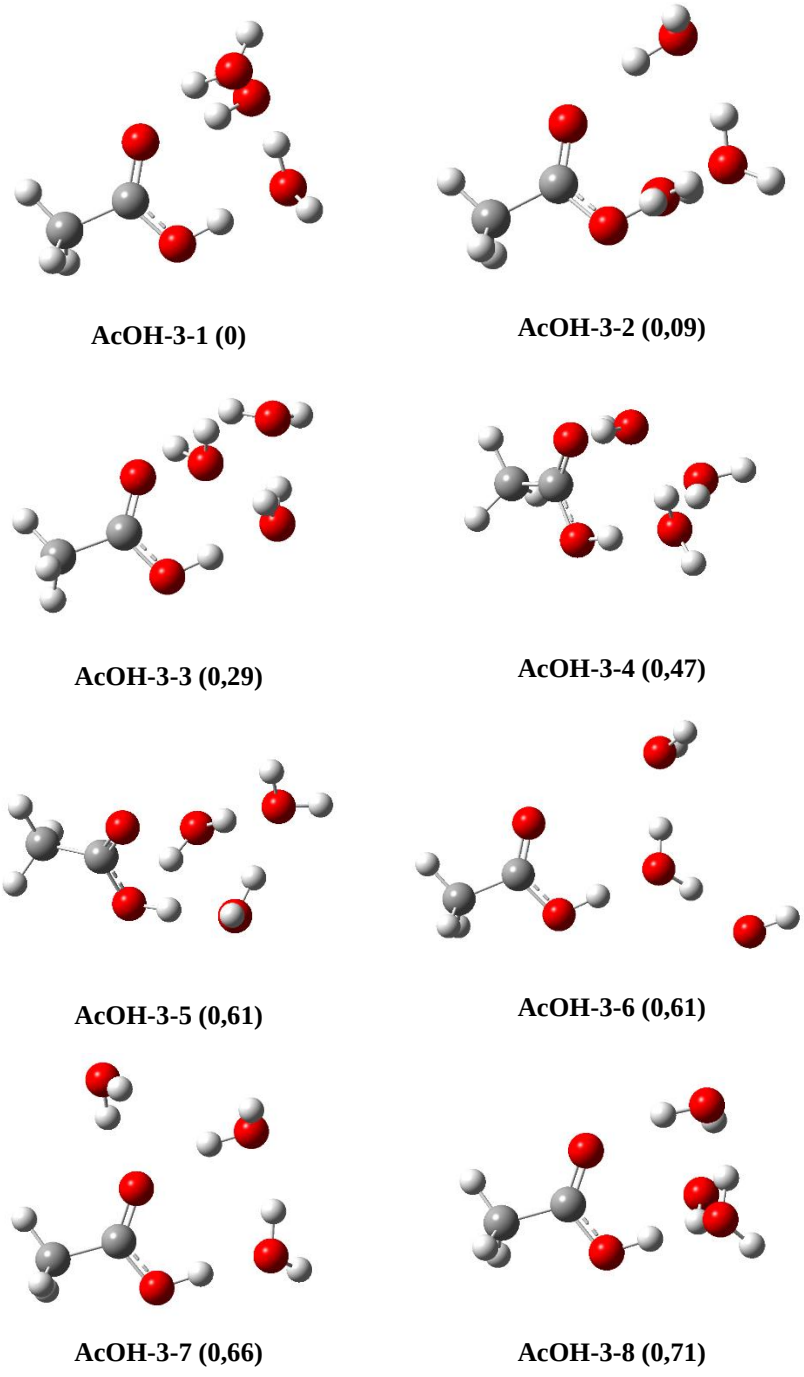
AcOH-2-4 (1,22) **AcOH-2-5 (1,24)**

Slika 25. Geometrije AcOH s dvije molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

Gotovo sve prikazane geometrije s tri molekule vode (osim **AcOH-3-5** i **AcOH-3-6)** mogu se dobiti iz globalnog minimuma sa dvije molekule vode **AcOH-2-1**. Energetski je napovoljnija konfiguracija u kojoj treća molekula vode stabilizira karbonilni kisik (AcOH-3-1), no geometrije u kojima se ista treća molekula voda nalazi u drugoj solvatacijskoj sferi vrlo su bliske energije (AcOH-3-2, AcOH-3-3, AcOH-3-4). Geometrija AcOH-3-5 uključuje solvataciju karboksilnog umjesto karbonilnog kisika, a AcOH-3-5 daje strukturu sličnu Eigen kationu bez eksplicitne solvatacije atoma kisika. Vrlo mala razlika u energijama geometrijama AcOH-3-1 i AcOH-3-2 sugerira kako položaj treće molekule vode nije strogo fiksiran. Također, treba primjetiti kako je raspodjela energija dobivenih geometrija relativno glatka, bez velikih skokova u relativnim energijama.

Tablica 23. Relativne Gibbsove energije AcOH s tri molekule vode.

konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcOH-3-1	0
AcOH-3-2	0,09
AcOH-3-3	0,29
AcOH-3-4	0,47
AcOH-3-5	0,61
AcOH-3-6	0,61
AcOH-3-7	0,66
AcOH-3-8	0,71

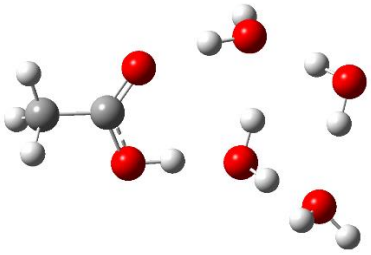


Slika 26. Geometrije AcOH s tri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

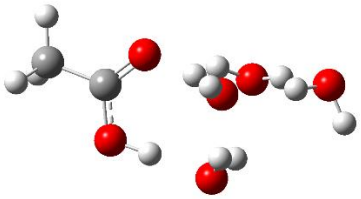
Gotovo sve geometrije s četiri molekule vode uključuju neku varijaciju strukture Eigen kationa, koja uključuje tri molekule vode i **AcOH**, uz uvjet da jedna od molekula vode solvatira karbonilni kisik. Četvrta molekula vode javlja se na različitim mjestima: u drugoj solvatacijskoj sferi (**AcOH-4-1**, **AcOH-4-2**, **AcOH-4-5**) ili u interakciji s atomima kisika (**AcOH-4-3 i AcOH-4-4**). Struktura Eigen kationa izostaje tek u geometriji **AcOH-4-7**.

Tablica 24. Relativne Gibbsove energije AcOH s četiri molekule vode.

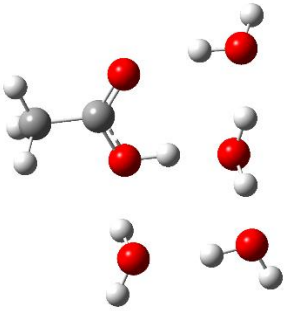
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcOH-4-1	0
AcOH-4-2	0,12
AcOH-4-3	0,49
AcOH-4-4	0,51
AcOH-4-5	0,72
AcOH-4-6	0,75
AcOH-4-7	0,81
AcOH-4-8	0,87



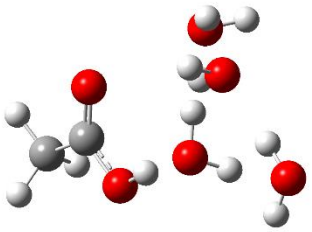
AcOH-4-1 (0)



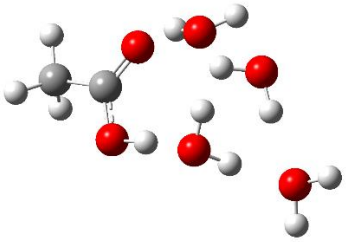
AcOH-4-2 (0,12)



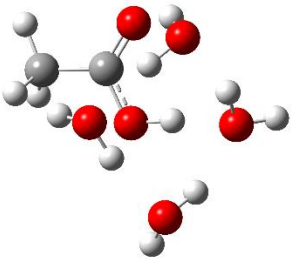
AcOH-4-3 (0,49)



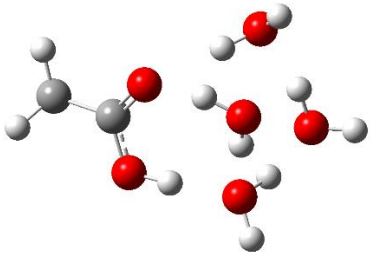
AcOH-4-4 (0,51)



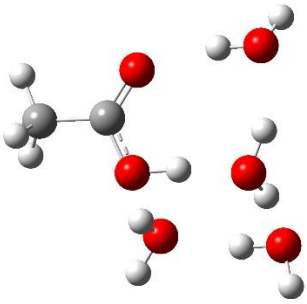
AcOH-4-5 (0,72)



AcOH-4-6 (0,75)



AcOH-4-7 (0,81)



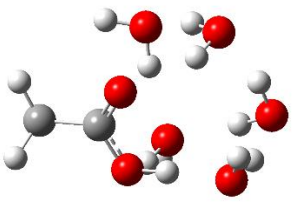
AcOH-4-8 (0,87)

Slika 27. Geometrije AcOH s četiri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

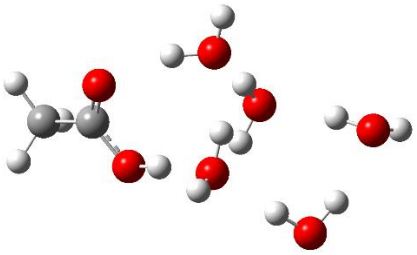
Pomalo iznenađujuće, u geometrijama najniže energije s 5 molekula vode struktura Eigen kationa izostaje, pojavljujući se tek u **AcOH-5-3**, nakon čega postaje učestala. Molekule vode u geometrijama **AcOH-5-1** i **AcOH-5-2** čine mrežu vodikovih veza u kojoj dominiraju ciklički obrasci. Interakcija molekula vode s kiselim protonom i karbonilnim kisikom javlja se u svim prikazanim geometrijama, a sa karboksilnim tek u dvije: **AcOH-5-1** i **AcOH-5-3.**

Tablica 25. Relativne Gibbsove energije AcOH s pet molekula vode.

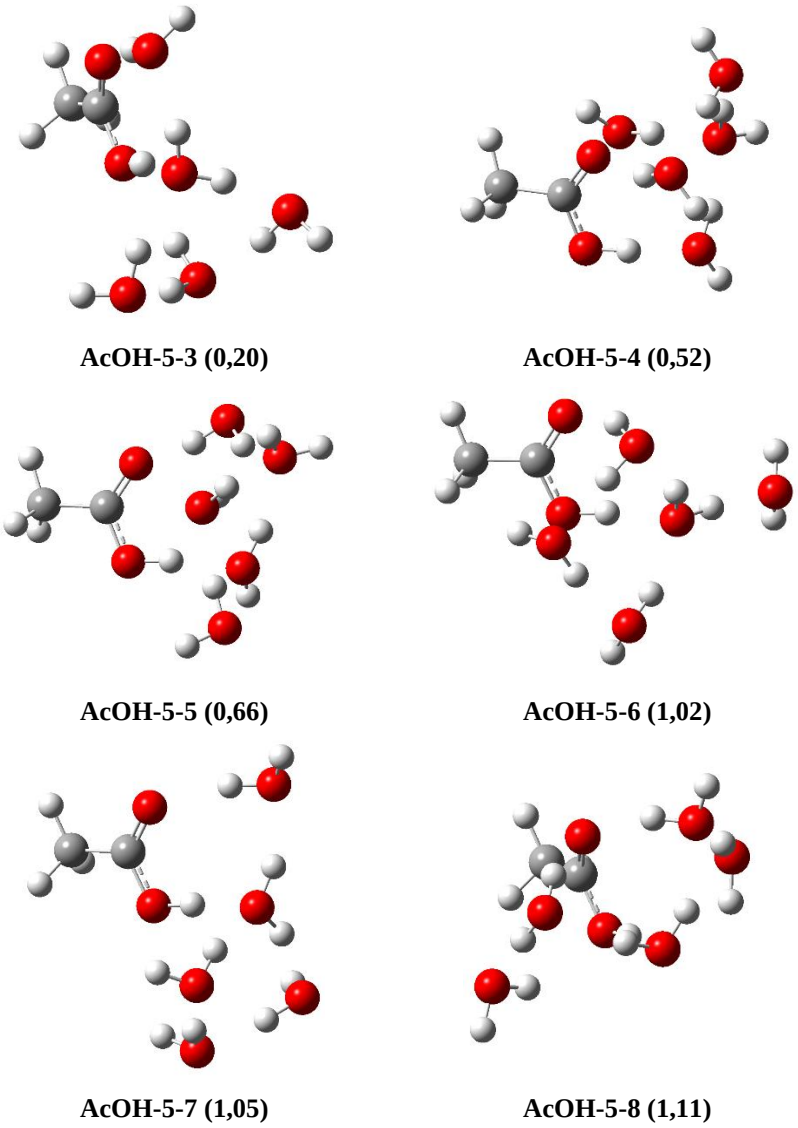
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcOH-5-1	0
AcOH-5-2	0,03
AcOH-5-3	0,20
AcOH-5-4	0,52
AcOH-5-5	0,66
AcOH-5-6	1,02
AcOH-5-7	1,05
AcOH-5-8	1,11



AcOH-5-1 (0)



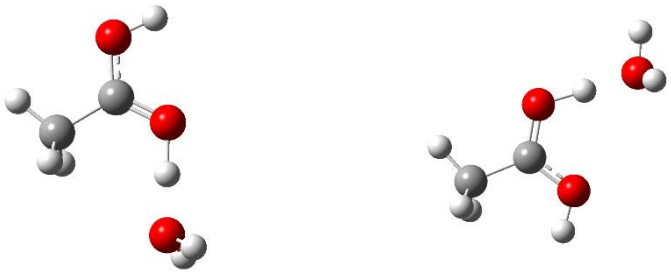
AcOH-5-1 (0,03)



Slika 28. Geometrije AcOH s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.4.6.2. Geometrije $AcOH_2^+$

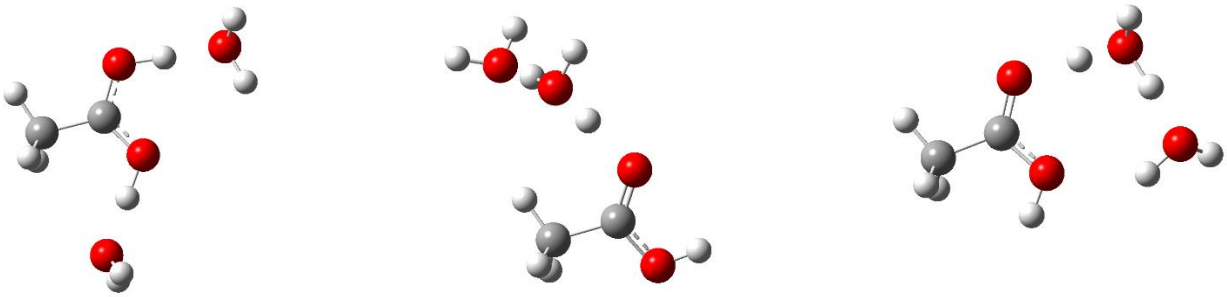
Analogno **AcOH**, i kod pozitivno nabijenog **$AcOH_2^+$** prva molekula vode asocirana je s jednim od kiselih protona, čineći strukturu sličnu Zundel kationu. Globalni minimum tako nastaje eksplicitnom solvatacijom kiselijeg *a* protona u **$AcOH_2^+$-1-1**.



$AcOH_2^+$-1-1 (0) **$AcOH_2^+$-1-1 (0,99)**

Slika 29. Geometrije $AcOH_2^+$ s jednom molekulom vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

Globalni minimum **$AcOH_2^+$** s dvije molekule vode strukturno je sličan kombinaciji geometrija **$AcOH_2^+$-1-1** i **$AcOH_2^+$-1-2**. U geometrijama **$AcOH_2^+$-2-2** i **$AcOH_2^+$-2-3** solvatiran je samo jedan od kiselih protona, što je energetski manje povoljno.



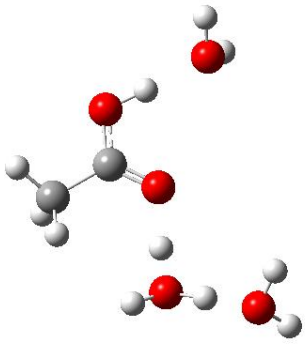
$AcOH_2^+$-2-1 (0) **$AcOH_2^+$-2-2 (1,15)** **$AcOH_2^+$-2-3 (1,65)**

Slika 30. Geometrije $AcOH_2^+$ s dvije molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

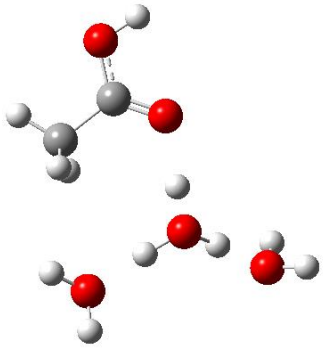
Osim **$AcOH_2^+$-3-2**, sve geometrije **$AcOH_2^+$** s tri molekule vode mogu se dobiti dodavanjem jedne molekule vode globalnom minimumu s dvije molekule vode **$AcOH_2^+$-2-1**. Geometrija **$AcOH_2^+$-3-2** ima strukturu Eigen kationa i gotovo je izoenergetska s geometrijom **$AcOH_2^+$-3-1**. To implicira da je za potpun opis solvatacije **$AcOH_2^+$** potrebno uključiti i strukturu Eigen kationa i eksplicitno solvatirati manje kiseli *s* proton. Ostale prikazane strukture imaju dvije molekule vode u interakciji s manje kiselim protonom (**$AcOH_2^+$-3-3**, **$AcOH_2^+$-3-4**, **$AcOH_2^+$-3-6**) zbog čega su nešto veće energije.

Tablica 26. Relativne Gibbsove energije $AcOH_2^+$ s tri molekule vode.

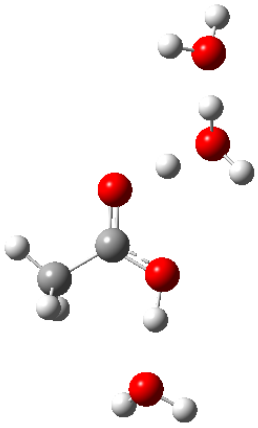
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$AcOH_2^+$-3-1	0
$AcOH_2^+$-3-2	0,03
$AcOH_2^+$-3-3	0,12
$AcOH_2^+$-3-4	0,39
$AcOH_2^+$-3-5	0,46
$AcOH_2^+$-3-6	1,49



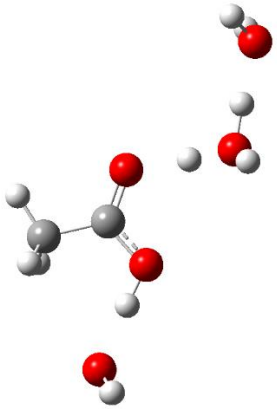
$AcOH_2^+$-3-1 (0)



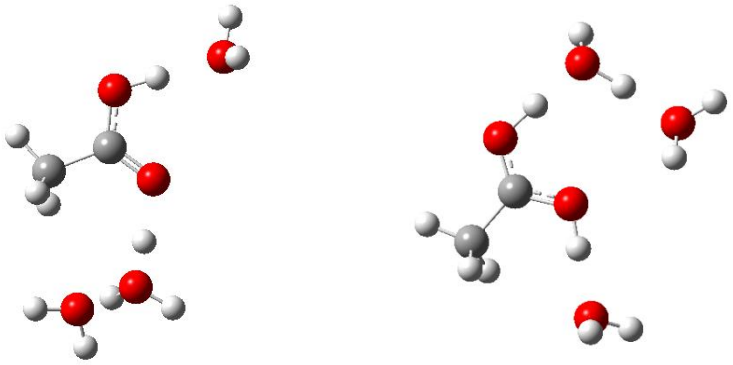
$AcOH_2^+$-3-2 (0,03)



$AcOH_2^+$-3-3 (0,12)



$AcOH_2^+$-3-4 (0,39)



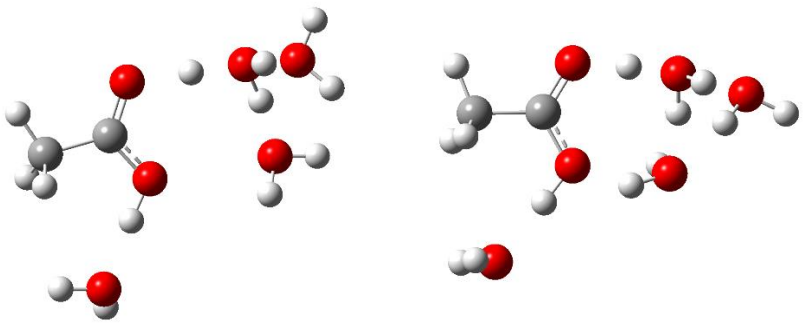
$AcOH_2^+$-3-5 (0,46) **$AcOH_2^+$-3-6 (0,49)**

Slika 31. Geometrije $AcOH_2^+$ s tri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

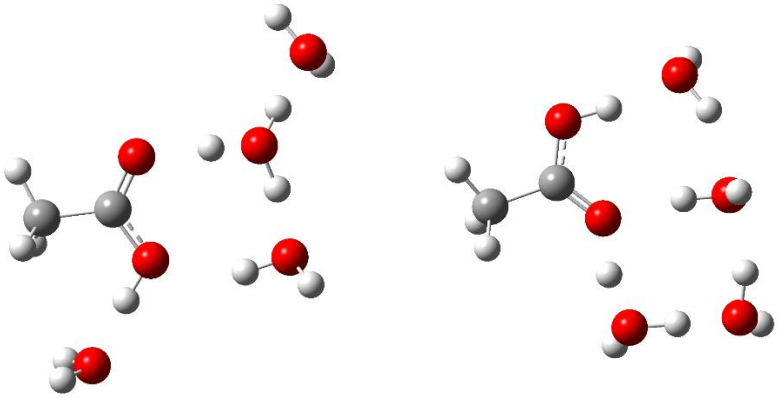
U geometrijama s četiri molekule vode dominiraju gotovo izoenergetske **$AcOH_2^+$-4-1**, **$AcOH_2^+$-4-2** i **$AcOH_2^+$-4-3** konfiguracije, u kojima tri molekule vode i molekula **$AcOH_2^+$** čine strukturu Eigen kationa, dok četvrta molekula vode solvatira drugi kiseli proton **$AcOH_2^+$**. Sve tri strukture uključuju Eigen kation na manje kiselom protonu, što je suprotno trendovima primjećenim s tri molekule vode. Geometrije **$AcOH_2^+$-4-4**, **$AcOH_2^+$-4-5** i **$AcOH_2^+$-4-6** ne uključuju strukturu Eigen kationa, što za posljedicu ima značajan porast energije. U geometriji **$AcOH_2^+$-4-6** izostaju ciklički obrasci vodikovih veza što dodatno povećava energiju.

Tablica 27. Relativne Gibbsove energije $AcOH_2^+$ s četiri molekule vode.

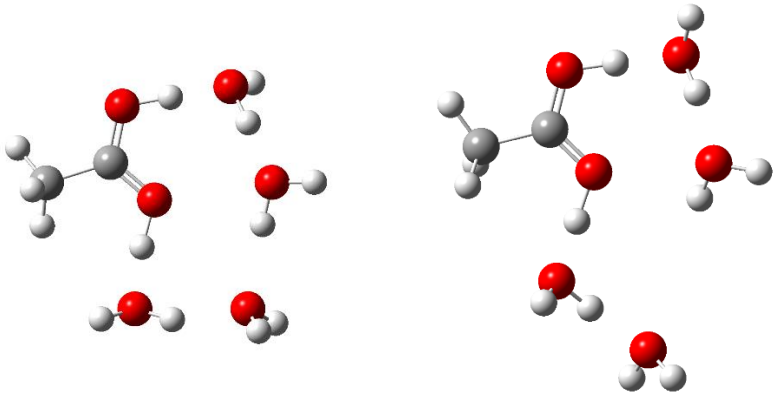
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$AcOH_2^+$-4-1	0
$AcOH_2^+$-4-2	0,19
$AcOH_2^+$-4-3	0,20
$AcOH_2^+$-4-4	1,00
$AcOH_2^+$-4-5	1,26
$AcOH_2^+$-4-6	1,71



$AcOH_2^+$-4-1 (0) **$AcOH_2^+$-4-2 (0,19)**



$AcOH_2^+$-4-3 (0,20) **$AcOH_2^+$-4-4 (1,00)**



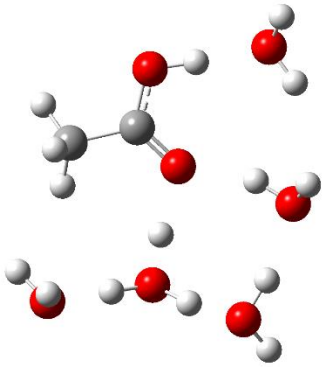
$AcOH_2^+$-4-5 (1,26) **$AcOH_2^+$-4-6 (1,71)**

Slika 32. Geometrije $AcOH_2^+$ s četiri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

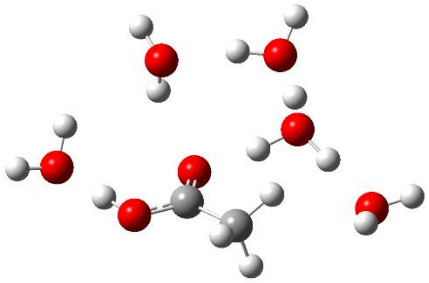
Obrasci uočeni u geometrijama s četiri molekule vode ne mijenjaju se dodatkom pete. Uz **$AcOH_2^+$-5-8** kao iznimku, sve prikazane geometrije strukturno sadržavaju Eigen kation na poziciji jednog kiselog protona i jednu molekulu vode u interakciji s drugim. Položaj preostale, pete molekule vode nije fiksan, pa ona može vršiti interakciju s jednim od atoma kisika (**$AcOH_2^+$-5-1**, **$AcOH_2^+$-5-3**) ili se nalaziti negdje u drugoj solvatacijskoj sferi (ostale geometrije). Kao i u prethodnim slučajevima, cikličke strukture su energetski nešto povoljnije od sličnih acikličih zbog većeg broja vodikovih veza.

Tablica 28. Relativne Gibbsove energije $AcOH_2^+$ s pet molekula vode.

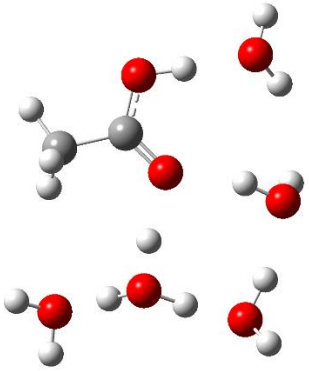
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$AcOH_2^+$-5-1	0
$AcOH_2^+$-5-2	0,44
$AcOH_2^+$-5-3	0,52
$AcOH_2^+$-5-4	0,96
$AcOH_2^+$-5-5	1,19
$AcOH_2^+$-5-6	1,48
$AcOH_2^+$-5-7	1,77
$AcOH_2^+$-5-8	1,85
$AcOH_2^+$-5-9	1,91



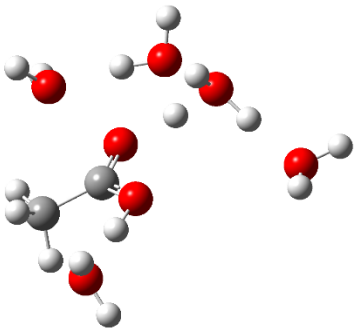
$AcOH_2^+$-5-1 (0)



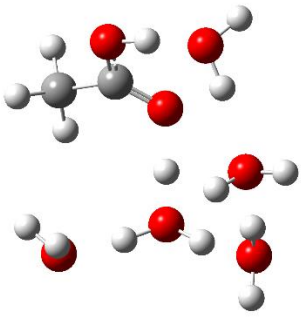
$AcOH_2^+$-5-2 (0,44)



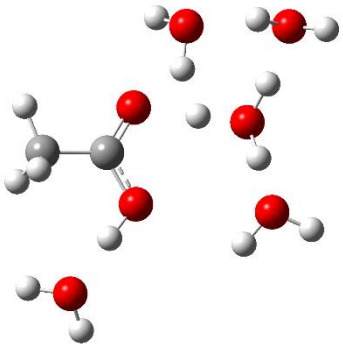
$AcOH_2^+$-5-3 (0,52)



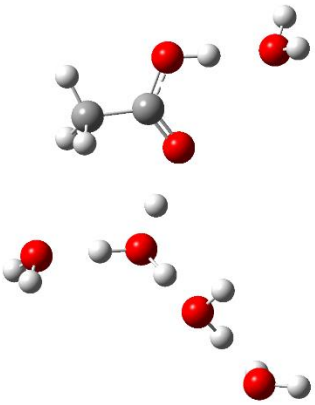
$AcOH_2^+$-5-4 (0,96)



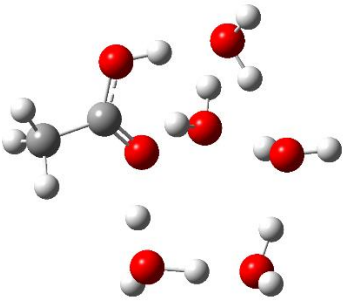
$AcOH_2^+$-5-5 (1,19)



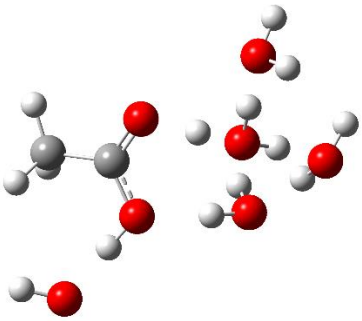
$AcOH_2^+$-5-6 (1,48)



$AcOH_2^+$-5-7 (1,77)



$AcOH_2^+$-5-8 (1,85)

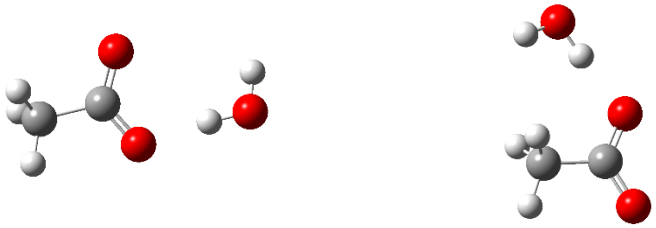


$AcOH_2^+$-5-9 (1,91)

Slika 33. Geometrije $AcOH_2^+$ s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.4.6.3. Geometrije AcO^-

U geometrijama AcO^- s jednom molekulom vode ona se javlja u dva moguća položaja: **AcO^--1-1** i **AcO^--1-2**, između kojih nema velike razlike u energiji.



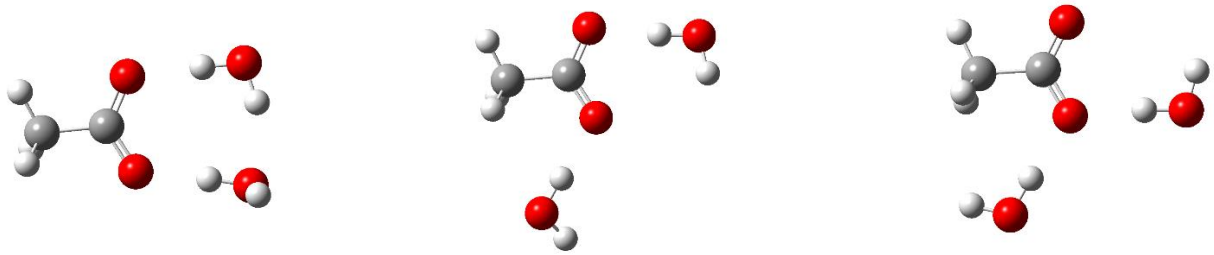
AcO^--1-1 (0) **AcO^--1-2 (0,10)**

Slika 34. Geometrije AcO^- s jednom molekulom vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

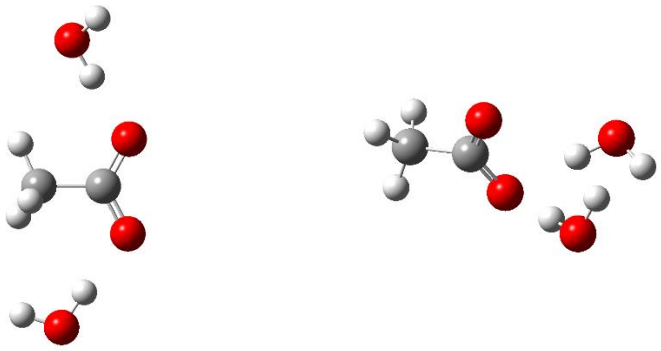
Druga molekula vode uvodi niz novih kombinacija. Geometrija **AcO^--2-1** strukturno je analogna neutralnoj **AcOH-2-1**. Gubitak jedne vodikove veze malo destabilizira **AcO^--2-2** i **AcO^--2-4** u odnosu na globalni minimum. Geometrije u kojima su obje molekule vode u interakciji s istim atomom kisika (**AcO^--2-3** i **AcO^--2-5**) također su nešto manje stabilne.

Tablica 29. Relativne Gibbsove energije AcO^- s dvije molekule vode.

konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcO^--2-1	0
AcO^--2-2	0,24
AcO^--2-3	0,52
AcO^--2-4	0,58
AcO^--2-5	1,19



AcO^--2-1 (0) **AcO^--2-2 (0,24)** **AcO^--2-3 (0,52)**



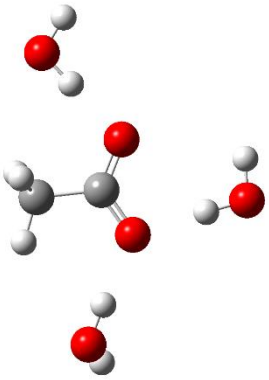
AcO⁻-2-4 (0,58) **AcO⁻-2-5 (1,19)**

Slika 35. Geometrije AcO⁻ s dvije molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

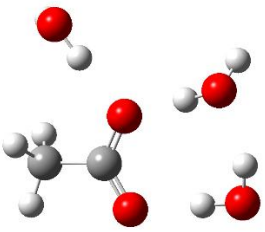
S tri molekule vode, globalni minimum **AcO⁻-3-1** sadržava molekule vode u interakciji samo s atomima kisika soluta. Geometrije **AcO⁻-3-2**, **AcO⁻-3-3**, **AcO⁻-3-4** i **AcO⁻-3-5**, sadržavaju cikličke obrasce vodikovih veza, no manje su stabilne, vjerojatno zbog entropijskih i steričkih efekata. Tek relativno nestabilna geometrija **AcO⁻-3-2** ostavlja jedan od kisikovih atoma **AcO⁻** nesolvatiranim, što sugerira kako je eksplicitna solvatacija oba kisika potrebna.

Tablica 30. Relativne Gibbsove energije AcO⁻ s tri molekule vode.

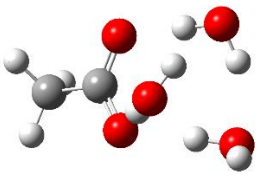
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcO⁻-3-1	0
AcO⁻-3-2	0,21
AcO⁻-3-3	0,26
AcO⁻-3-4	0,64
AcO⁻-3-5	0,67
AcO⁻-3-6	1,19
AcO⁻-3-7	1,97



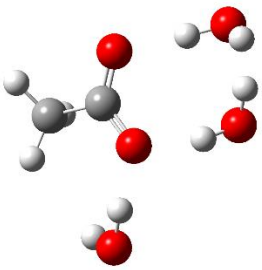
AcO⁻-3-1 (0)



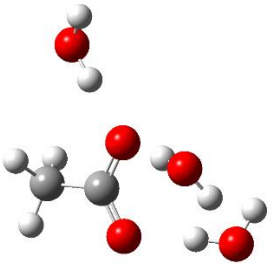
AcO⁻-3-2 (0,21)



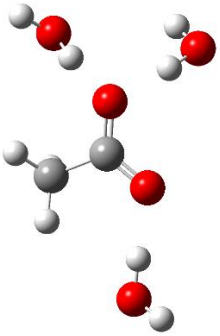
AcO⁻-3-3 (0,26)



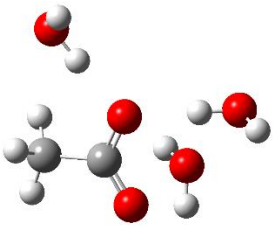
AcO⁻-3-4 (0,64)



AcO⁻-3-5 (0,67)



AcO⁻-3-6 (1,19)



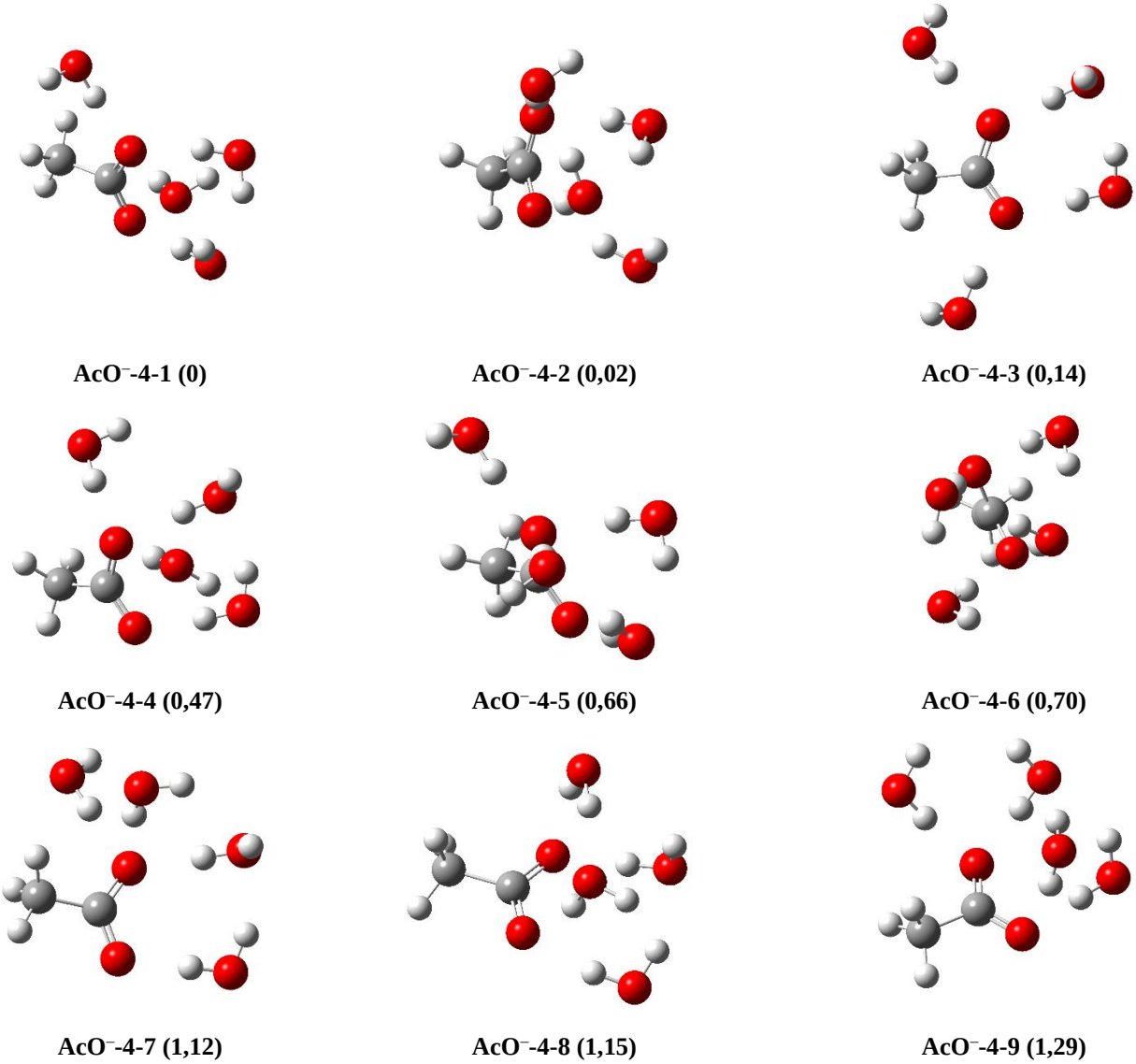
AcO⁻-3-7 (1,97)

Slika 36. Geometrije AcO⁻ s tri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

S četiri molekule vode nekoliko je geometrija energetski vrlo blizu globalnom minimumu. Geometrije **AcO⁻-4-1** i **AcO⁻-4-2** imaju zajednički ciklički motiv s tri molekule vode i razlikuju se tek u položaju četvrte. Njima energetski bliska geometrija **AcO⁻-4-3** može biti dobivena kombinacijom geometrija **AcO⁻-3-1** i **AcO⁻-3-2**. Geometrije **AcO⁻-4-4**, **AcO⁻-4-5**, **AcO⁻-4-6** i **AcO⁻-4-9** imaju strukturu sličnu **AcO⁻-4-1** globalnom minimumu uz manje varijacije u položajima molekula vode. Konfiguracije **AcO⁻-4-7** i **AcO⁻-4-8** relativno su nestabilne iz različitih razloga – u prvoj ciklička struktura izostaje što umanjuje ukupan broj vodikovih veza, a u drugoj je nastala ciklička struktura sterički i entropijski nepovoljna.

Tablica 31. Relativne Gibbsove energije AcO^- s četiri molekule vode.

konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcO^--4-1	0
AcO^--4-2	0,02
AcO^--4-3	0,14
AcO^--4-4	0,47
AcO^--4-5	0,66
AcO^--4-6	0,70
AcO^--4-7	1,12
AcO^--4-8	1,15
AcO^--4-9	1,29



AcO^--4-1 (0) **AcO^--4-2 (0,02)** **AcO^--4-3 (0,14)**

AcO^--4-4 (0,47) **AcO^--4-5 (0,66)** **AcO^--4-6 (0,70)**

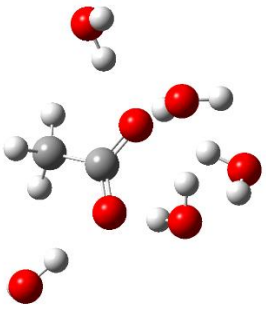
AcO^--4-7 (1,12) **AcO^--4-8 (1,15)** **AcO^--4-9 (1,29)**

Slika 37. Geometrije AcO^- s četiri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

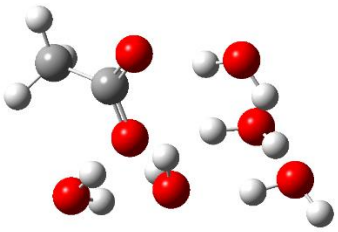
U geometrijama s pet molekula vode ne pojavljuju se novi obrasci u odnosu na prethodne. Geometrije **AcO⁻-5-1**, **AcO⁻-5-3** i **AcO⁻-5-6** tako pokazuju isti ciklički obrazac s tri molekule vode kao i **AcO⁻-4-1** pri čemu su četvrta i peta voda samo u interakciji sa solutom. Geometrija **AcO⁻-5-2** jedinstvena je po cikličkom uzorku vodikovih veza u kojem sudjeluje svih pet molekula vode, dok u slučajevima **AcO⁻-5-4**, **AcO⁻-5-5** i **AcO⁻-5-9** sličan uzorak grade četiri molekule vode uz petu samo u interakciji sa solutom.

Tablica 32. Relativne Gibbsove energije AcO^- s pet molekula vode.

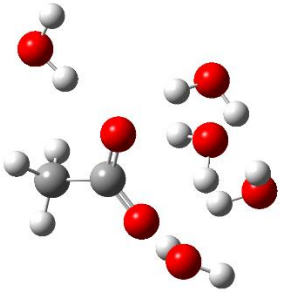
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcO⁻-5-1	0
AcO⁻-5-2	0,21
AcO⁻-5-3	0,40
AcO⁻-5-4	0,46
AcO⁻-5-5	0,58
AcO⁻-5-6	1,18
AcO⁻-5-7	1,22
AcO⁻-5-8	1,73
AcO⁻-5-9	2,00



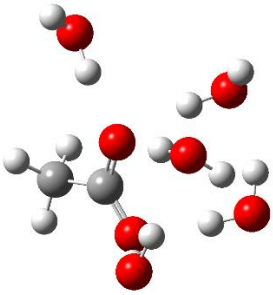
AcO⁻-5-1 (0)



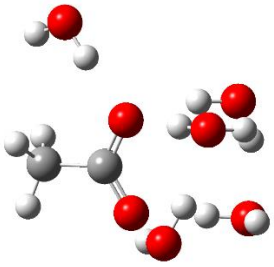
AcO⁻-5-2 (0,21)



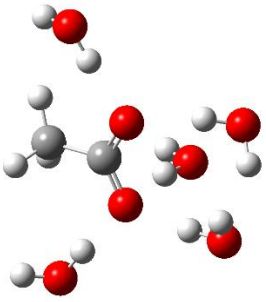
AcO⁻-5-3 (0,40)



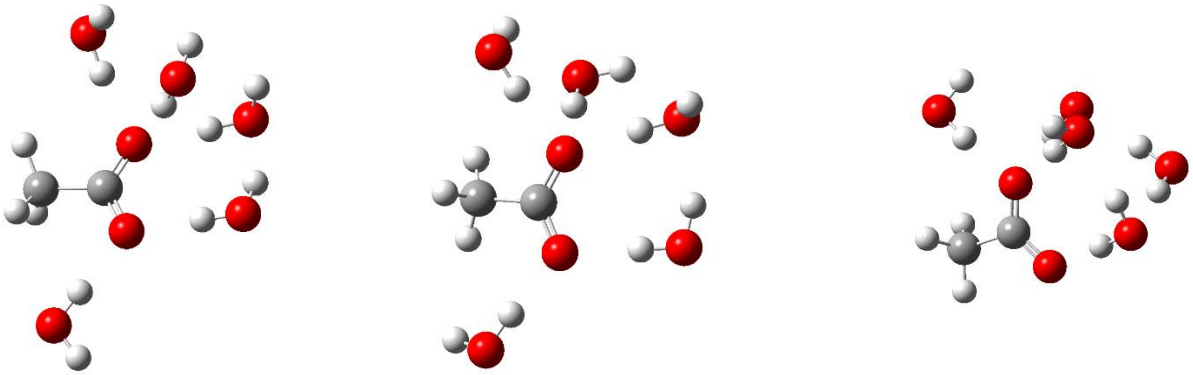
AcO⁻-5-4 (0,46)



AcO⁻-5-5 (0,58)



AcO⁻-5-6 (1,18)

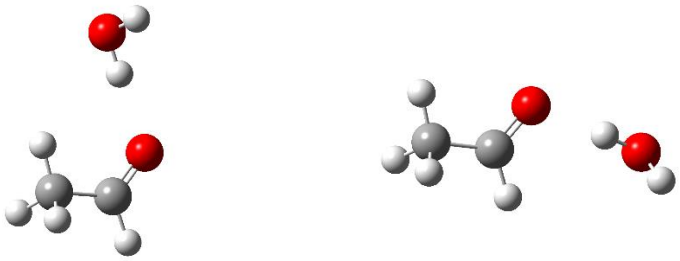


AcO^--5-7 (1,22) **AcO^--5-8 (1,73)** **AcO^--5-9 (2,00)**

Slika 38. Geometrije AcO^- s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.4.6.4. Geometrije $CH_3CH=O$

U slučaju **$CH_3CH=O$**, prva molekula vode je u direktnoj interakciji s atomom kisika. U odnosu na skelet soluta, molekula vode može se nalaziti u dva položaja: **$CH_3CH=O$-1-1** i **$CH_3CH=O$-1-2**.



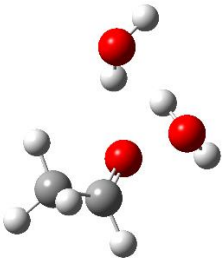
$CH_3CH=O$-1-1 (0) **$CH_3CH=O$ -1-2 (0,14)**

Slika 39. Geometrije $CH_3CH=O$ s jednom molekulom vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

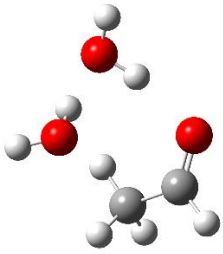
U prikazanim geometrijama **$CH_3CH=O$** s dvije molekule vode jedna će uvijek biti u direktnoj interakciji s atomom kisika soluta, dok će druga ili u različitim orijentacijama činiti vodikovu vezu s prvom (**$CH_3CH=O$-2-1**, **$CH_3CH=O$-2-2**, **$CH_3CH=O$-2-3**, **$CH_3CH=O$-2-5**) ili također stupati u direktnu interakciju s atomom kisika soluta (**$CH_3CH=O$-2-4**, **$CH_3CH=O$-2-6**). Između te dvije konfiguracije ne postoji velika razlika u energiji, što je vidljivo iz bliskih relativnih energija prikazanih geometrija.

Tablica 33. Relativne Gibbsove energije $CH_3CH=O$ s dvije molekule vode.

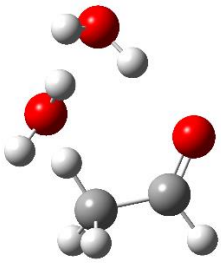
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$CH_3CH=O$-2-1	0
$CH_3CH=O$-2-2	0,04
$CH_3CH=O$-2-3	0,18
$CH_3CH=O$-2-4	0,18
$CH_3CH=O$-2-5	0,22
$CH_3CH=O$-2-6	0,28



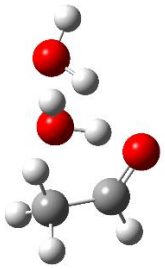
$CH_3CH=O$-2-1 (0)



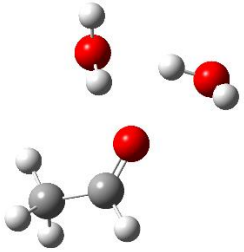
$CH_3CH=O$-2-2 (0,04)



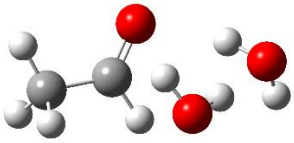
$CH_3CH=O$-2-3 (0,18)



$CH_3CH=O$-2-4 (0,18)



$CH_3CH=O$-2-5 (0,22)



$CH_3CH=O$-2-6 (0,28)

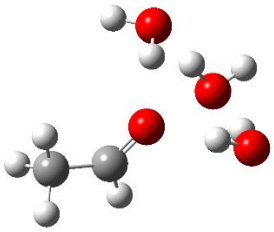
Slika 40. Geometrije $CH_3CH=O$ s dvije molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

Tri molekule vode postavljaju se tako da maksimiziraju broj vodikovih veza. Zbog toga geometrije najmanje energije pokazuju sličnu strukturu koja se može opisati kao kombinacija **$CH_3CH=O$-2-1** i **$CH_3CH=O$-2-4**. Tako dvije molekule vode stupaju u direktnu interakciju s kisikom soluta, dok ih treća povezuje u cikličku strukturu (**$CH_3CH=O$-3-1**, **$CH_3CH=O$-3-2**, **$CH_3CH=O$-3-8**). Ostale geometrije (**$CH_3CH=O$-3-3**, **$CH_3CH=O$-3-4**, **$CH_3CH=O$-3-5**, **$CH_3CH=O$-3-6** i **$CH_3CH=O$-3-7**) imaju samo jednu molekulu vode u interakciji s kisikom soluta te su zbog toga nešto veće energije. To sugerira kako su solutu potrebne dvije molekule vode u direktnoj interakciji s karbonilnim kisikom kako bi nastala stabilna ciklička struktura. Geometrije **$CH_3CH=O$-3-9**, **$CH_3CH=O$-3-10**, **$CH_3CH=O$-3-11** i **$CH_3CH=O$-3-12**) ne

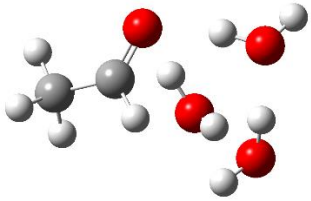
pokazuju nikakve nove obrasce vezanja, a veće su energije zbog neoptimalnog položaja molekula vode.

Tablica 34. Relativne Gibbsove energije $CH_3CH=O$ s tri molekule vode.

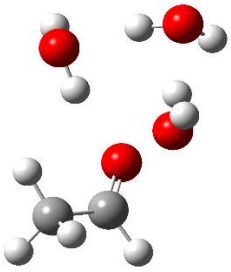
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$CH_3CH=O$-3-1	0
$CH_3CH=O$-3-2	0,35
$CH_3CH=O$-3-3	0,36
$CH_3CH=O$-3-4	0,63
$CH_3CH=O$-3-5	0,67
$CH_3CH=O$-3-6	0,72
$CH_3CH=O$-3-7	0,72
$CH_3CH=O$-3-8	0,76
$CH_3CH=O$-3-9	0,86
$CH_3CH=O$-3-10	1,15
$CH_3CH=O$-3-11	1,21
$CH_3CH=O$-3-12	1,26



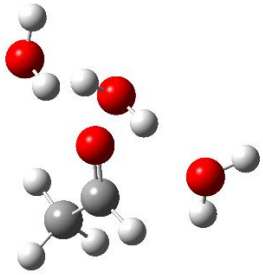
$CH_3CH=O$-3-1 (0)



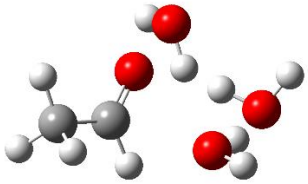
$CH_3CH=O$-3-2 (0,35)



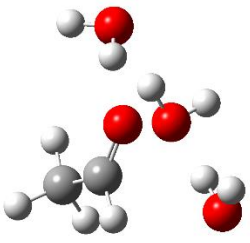
$CH_3CH=O$-3-3 (0,36)



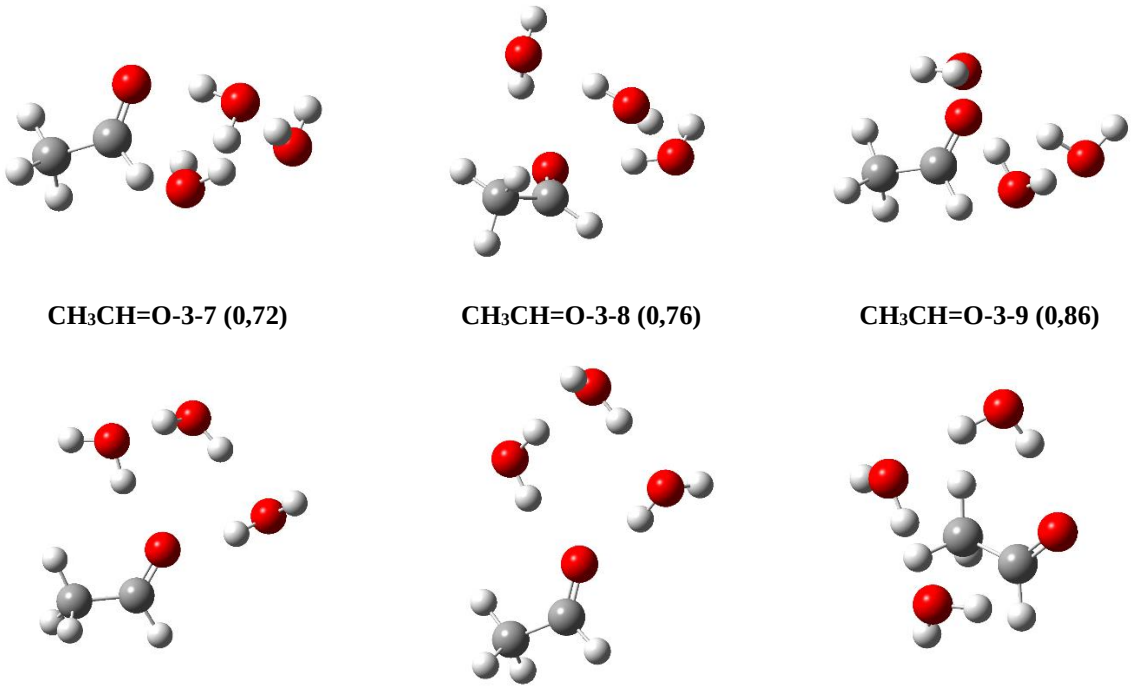
$CH_3CH=O$-3-4 (0,63)



$CH_3CH=O$-3-5 (0,67)



$CH_3CH=O$-3-6 (0,72)



$CH_3CH=O$-3-7 (0,72) **$CH_3CH=O$-3-8 (0,76)** **$CH_3CH=O$-3-9 (0,86)**

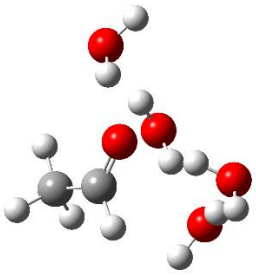
$CH_3CH=O$-3-10 (1,15) **$CH_3CH=O$-3-11 (1,21)** **$CH_3CH=O$-3-12 (1,26)**

Slika 41. Geometrije $CH_3CH=O$ s tri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

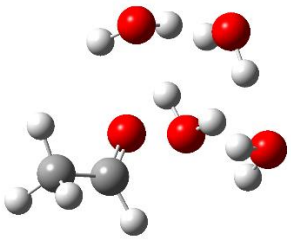
U geometrijama najmanje energije **$CH_3CH=O$** s četiri molekule vode može se primijetiti zanimljiva pojava. U geometrijama **$CH_3CH=O$-4-1** i **$CH_3CH=O$-4-3** samo je jedna molekula vode u direktnoj interakciji sa solutom, za razliku od dvije u prethodnim geometrijama s tri molekule vode. Međutim, geometrija **$CH_3CH=O$-4-2**, koja se nalazi vrlo blizu globalnom minimumu, nema niti jednu molekulu vode u direktnoj interakciji sa solutom! Molekule vode nalaze se u tek u blizini karbonilnog kisika (udaljenost od najbližeg vodika je 2,2 Å) soluta, no njihov obrazac vodikovih veza toliko je povoljan da je energetski usporediv s energijom interakcije sa solutom. Takav rezultat sugerira da se u sustavu nalazi dovoljno molekula vode, odnosno da solut ne potrebuje daljnju eksplicitnu solvataciju. Slični obrasci vodikovih veza nalaze se i u geometrijama **$CH_3CH=O$-4-6** i **$CH_3CH=O$-4-8**, dok geometrije **$CH_3CH=O$-4-5** i **$CH_3CH=O$-4-5** imaju dvije molekule vode u interakciji s atomom kisika soluta.

Tablica 35. Relativne Gibbsove energije $CH_3CH=O$ s četiri molekule vode.

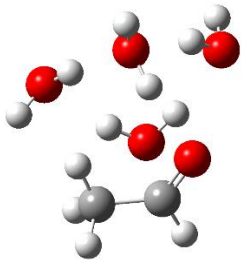
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$CH_3CH=O$-4-1	0
$CH_3CH=O$-4-2	0,18
$CH_3CH=O$-4-3	0,31
$CH_3CH=O$-4-4	0,38
$CH_3CH=O$-4-5	0,51
$CH_3CH=O$-4-6	0,80
$CH_3CH=O$-4-7	0,82
$CH_3CH=O$-4-8	0,90
$CH_3CH=O$-4-9	0,93
$CH_3CH=O$-4-10	0,98
$CH_3CH=O$-4-11	1,00
$CH_3CH=O$-4-12	1,05



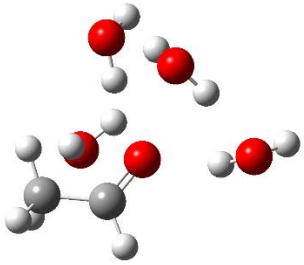
$CH_3CH=O$-4-1 (0)



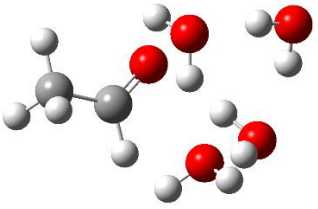
$CH_3CH=O$-4-2 (0,18)



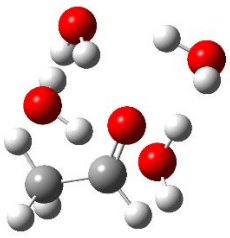
$CH_3CH=O$-4-3 (0,31)



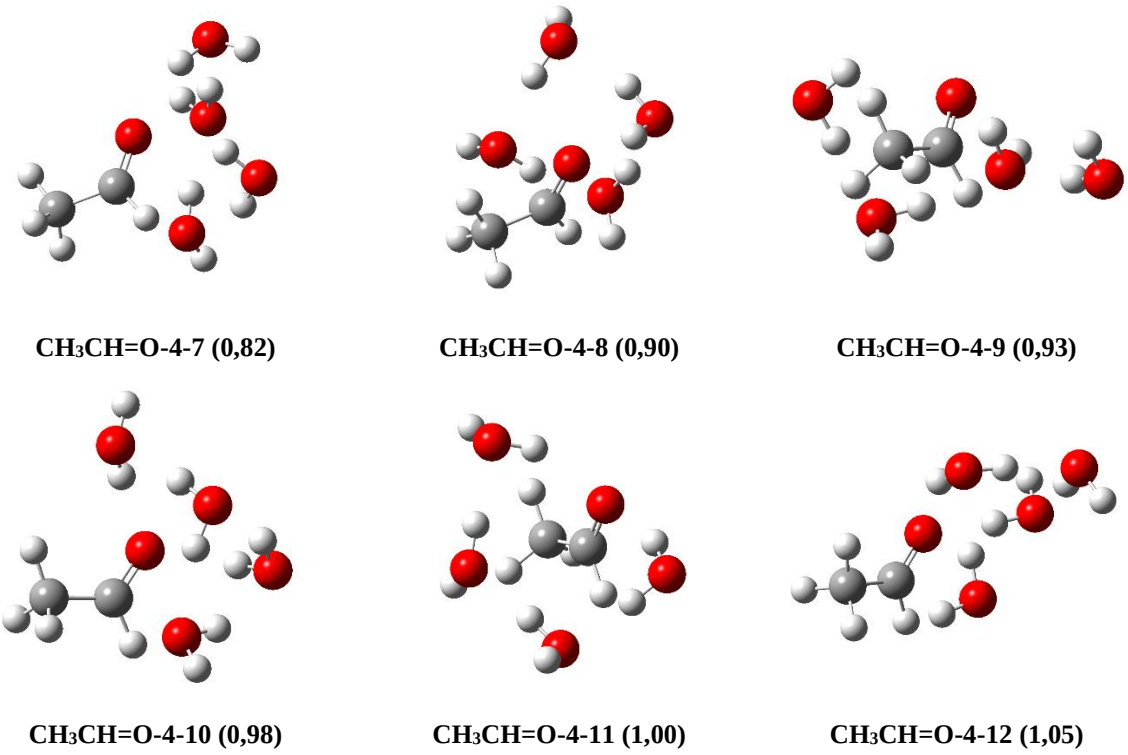
$CH_3CH=O$-4-4 (0,38)



$CH_3CH=O$-4-5 (0,51)



$CH_3CH=O$-4-6 (0,80)



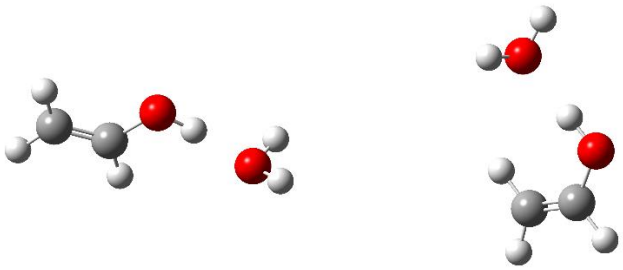
CH_3CH=O-4-7 (0,82) **CH_3CH=O-4-8 (0,90)** **CH_3CH=O-4-9 (0,93)**

CH_3CH=O-4-10 (0,98) **CH_3CH=O-4-11 (1,00)** **CH_3CH=O-4-12 (1,05)**

Slika 42. Geometrije CH_3CH=O s četiri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.4.6.5. Geometrije CH_2=CH−OH

Kiseli hidroksilni vodik **CH_2=CH−OH** u skladu s očekivanjima pokazuje slične obrasce vezanja kao i karboksilni vodik **AcOH**. U tom smislu, geometrije s jednom molekulom vode imaju strukturu analognu **AcOH** i sličnu Zundel kationu. Zanimljivo je primijetiti kako u geometriji **CH_2=CH−OH-1-2** dolazi do rotacije hidroksilnog atoma vodika što pokazuje fleksibilnost primijenjene metode.



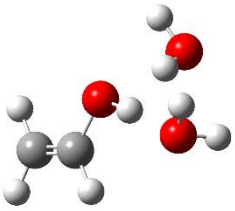
CH_2=CH−OH-1-1 (0) **CH_2=CH−OH-1-2 (0,07)**

Slika 43. Geometrije CH_2=CH−OH s jednom molekulom vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

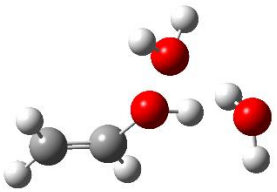
Uz dvije molekule vode, najpovoljnija je ciklička struktura **CH_2=CH−OH-2-1** u kojoj su hidroksilni vodik i kisik soluta povezani preko dvije molekule vode. Energetski tek nešto lošije su geometrije u kojima je samo jedna molekula vode u interakciji sa solutom, a druga se nalazi u drugoj solvatacijskoj sferi čineći vodikovu vezu s prvom molekulom vode(**CH_2=CH−OH-2-2**, **CH_2=CH−OH-2-3**, **CH_2=CH−OH-2-4**, **CH_2=CH−OH-2-5**). Slično kao i kod **CH_3CH=O**, takav rezultat sugerira kako solutu nije potrebno mnogo eksplicitne solvatacije.

Tablica 36. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−OH s dvije molekule vode.

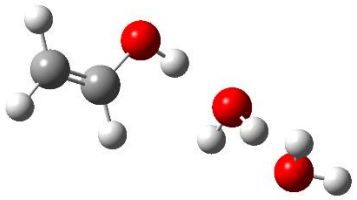
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−OH-2-1	0
CH_2=CH−OH-2-2	0,25
CH_2=CH−OH-2-3	0,36
CH_2=CH−OH-2-4	0,44
CH_2=CH−OH-2-5	0,47
CH_2=CH−OH-2-6	0,48



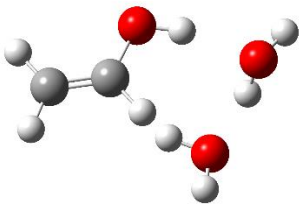
CH_2=CH−OH-2-1 (0)



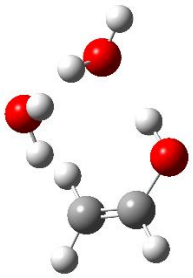
CH_2=CH−OH-2-2 (0,25)



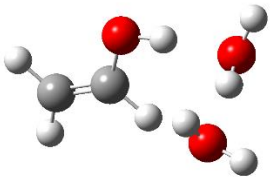
CH_2=CH−OH-2-3 (0,36)



CH_2=CH−OH-2-4 (0,44)



CH_2=CH−OH-2-5 (0,47)



CH_2=CH−OH-2-6 (0,48)

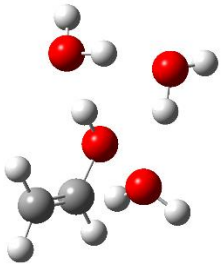
Slika 44. Geometrije CH_2=CH−OH s dvije molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

Globalni minimum s tri molekule vode **CH_2=CH−OH-3-1** uključuje ciklički obrazac vodikovih veza između hidroksilnog vodika, tri molekule vode i atoma C1. Obrazac vezanja

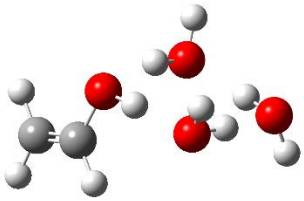
koji umjesto atoma C1 uključuje hidroksilni kisik (**CH_2=CH−OH-3-2**, **CH_2=CH−OH-3-3**, **CH_2=CH−OH-3-4**, **CH_2=CH−OH-3-5**) manje je zastupljen, ali uz minimalnu razliku u energiji.

Tablica 37. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−OH s tri molekule vode.

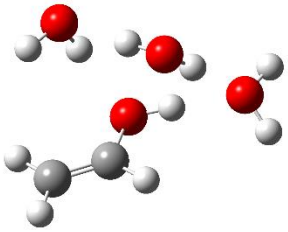
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−OH-3-1	0
CH_2=CH−OH-3-2	0,10
CH_2=CH−OH-3-3	0,37
CH_2=CH−OH-3-4	0,40
CH_2=CH−OH-3-5	0,46
CH_2=CH−OH-3-6	0,78
CH_2=CH−OH-3-7	0,82
CH_2=CH−OH-3-8	0,85
CH_2=CH−OH-3-9	1,25



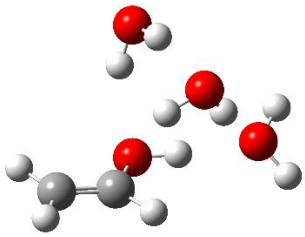
CH_2=CH−OH-3-1 (0)



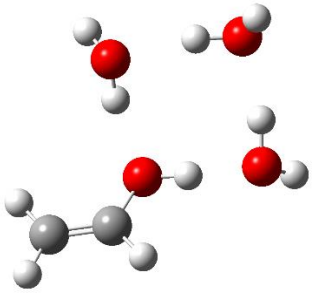
CH_2=CH−OH-3-2 (0,10)



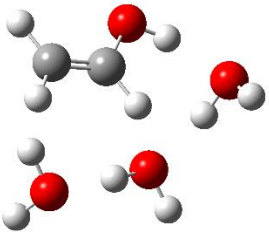
CH_2=CH−OH-3-3 (0,37)



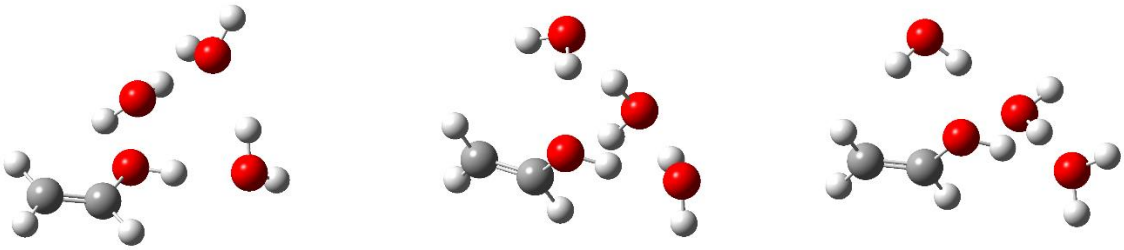
CH_2=CH−OH-3-4 (0,40)



CH_2=CH−OH-3-5 (0,46)



CH_2=CH−OH-3-6 (0,78)



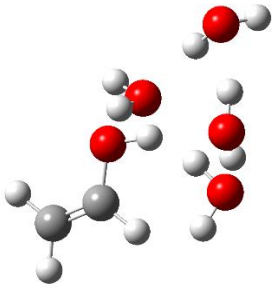
CH_2=CH−OH-3-7 (0,82) **CH_2=CH−OH-3-8 (0,85)** **CH_2=CH−OH-3-9 (1,25)**

Slika 45. Geometrije CH_2=CH−OH s tri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

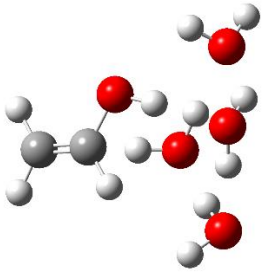
S četiri molekule vode, **CH_2=CH−OH** pokazuje strukture slične **CH_3CH=O** u smislu prioriteta vezanja molekula vode. U geometrijama **CH_2=CH−OH-4-1** i **CH_2=CH−OH-4-4** samo je jedna molekula vode u direktnoj interakciji sa solutom, dok su ostale molekule vode vezane međusobno. Kao i kod **CH_3CH=O**, takav obrazac vezanja implicira dovoljan broj eksplicitnih molekula vode u sustavu. U geometrijama **CH_2=CH−OH-4-2**, **CH_2=CH−OH-4-3**, **CH_2=CH−OH-4-5** i **CH_2=CH−OH-4-6** molekule vode tvore interakcije i s hidroksilnim kisikom, odnosno atomom C1 bez velikog utjecaja na energiju, što je dodatan argument za da je broj molekula vode dovoljan, odnosno da eksplicitna solvatacija ne pruža dodatnu stabilizaciju u odnosu na implicitnu. Tom argumentu težinu daje i velik broj konfiguracija (prikazano je 15) unutar 1 kcal/mol od dobivenog globalnog minimuma, što pokazuje da molekule vode nemaju fiksan položaj u sustavu već ga mogu mijenjati bez značajnog utjecaja na energiju.

Tablica 38. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−OH s četiri molekule vode.

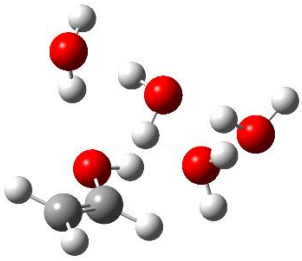
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−OH-4-1	0
CH_2=CH−OH-4-2	0,02
CH_2=CH−OH-4-3	0,27
CH_2=CH−OH-4-4	0,35
CH_2=CH−OH-4-5	0,56
CH_2=CH−OH-4-6	0,64
CH_2=CH−OH-4-7	0,65
CH_2=CH−OH-4-8	0,71
CH_2=CH−OH-4-9	0,72
CH_2=CH−OH-4-10	0,74
CH_2=CH−OH-4-11	0,79
CH_2=CH−OH-4-12	0,85
CH_2=CH−OH-4-13	0,88
CH_2=CH−OH-4-14	0,93
CH_2=CH−OH-4-15	0,94



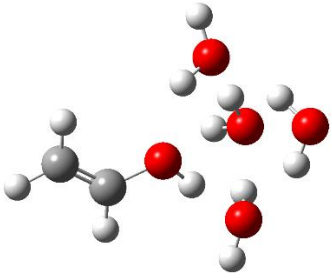
CH_2=CH−OH-4-1 (0)



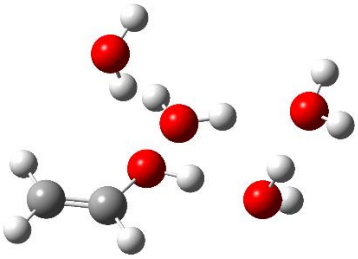
CH_2=CH−OH-4-2 (0,02)



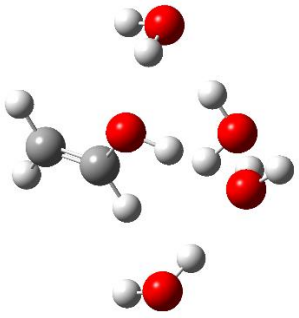
CH_2=CH−OH-4-3 (0,27)



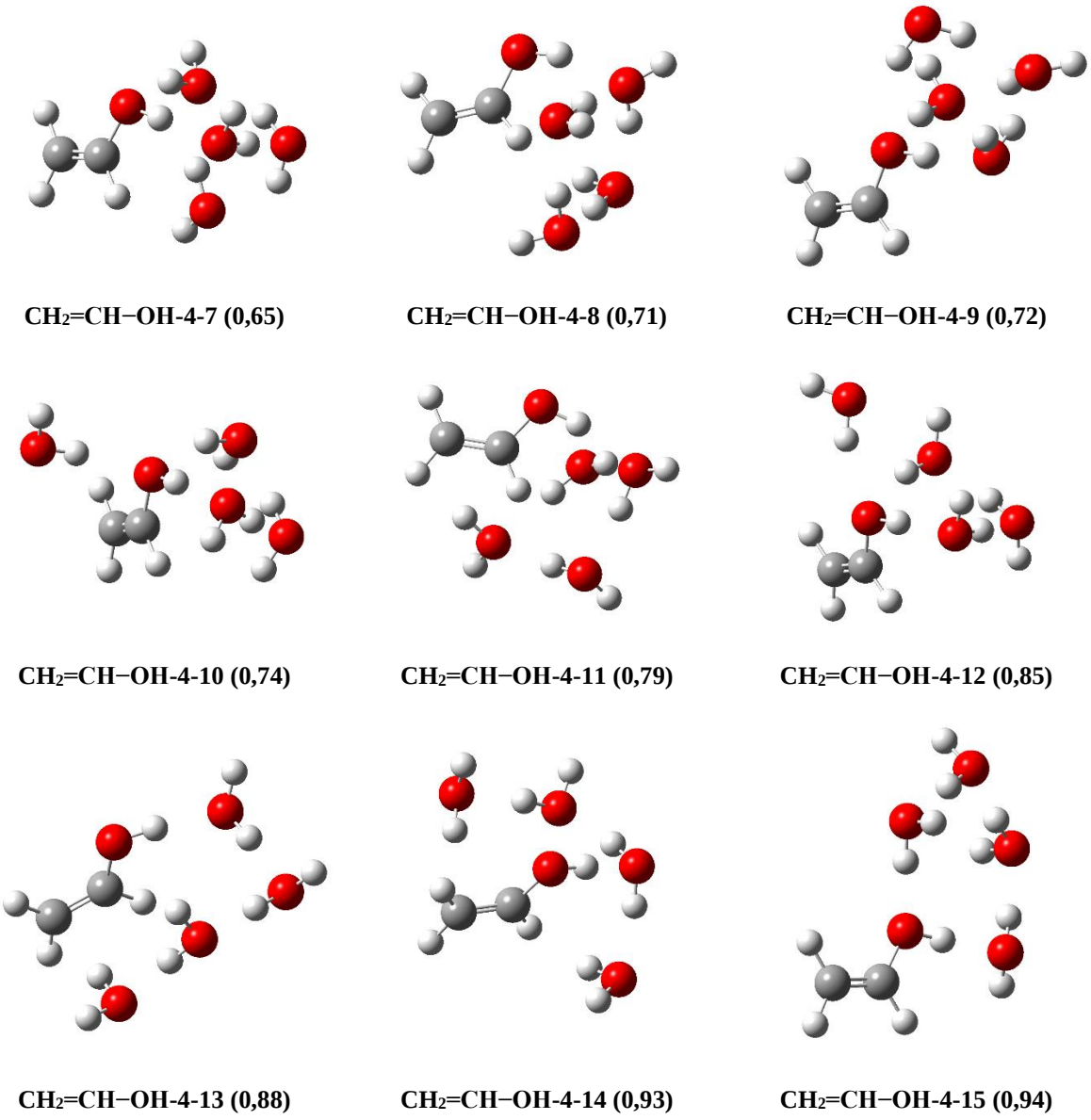
CH_2=CH−OH-4-4 (0,35)



CH_2=CH−OH-4-5 (0,56)



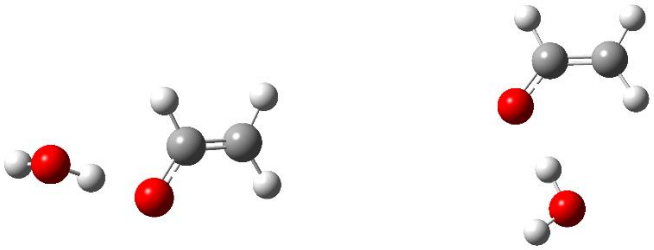
CH_2=CH−OH-4-6 (0,64)



Slika 46. Geometrije CH_2=CH−OH s četiri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.4.6.6. Geometrije CH_2=CH−O^-

Struktura solvatiranog aniona **CH_2=CH−O^-** na prvi je pogled slična onoj za **CH_3CH=O**, u smislu da su eksplicitne molekule vode u pretežito interakciji s atomom kisika soluta. Tako su geometrije **CH_2=CH−O^-** s jednom molekulom vode analogne onima za neutralni **CH_3CH=O**.



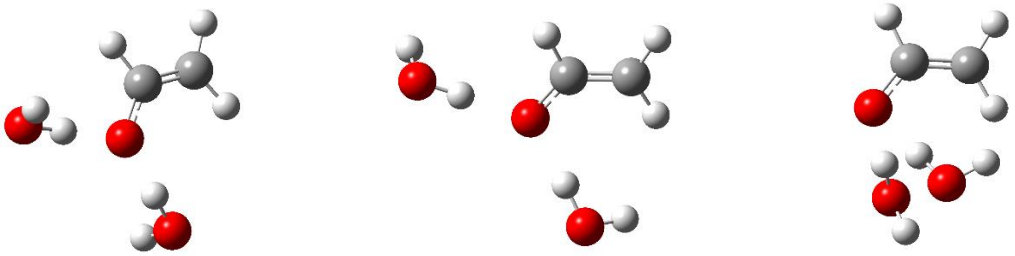
CH_2=CH−O^--1-1 (0) **CH_2=CH−O^--1-2 (0,11)**

Slika 47. Geometrije CH_2=CH−O^- s jednom molekulom vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

Razlike između solvatacije **CH_3CH=O** i **CH_2=CH−O^-** počinju se uočavati već u sustavima s dvije molekule vode. U slučaju aniona, sve tri prikazane geometrije uključuju obje molekule vode u direktnoj interakciji s atomom kisika, dok je kod neutralnog **CH_3CH=O** takva geometrija 0,18 kcal/mol veće energije od globalnog minimuma.

Tablica 39. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−O^- s dvije molekule vode.

konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−O^--2-1	0
CH_2=CH−O^--2-2	0,23
CH_2=CH−O^--2-1	0,65



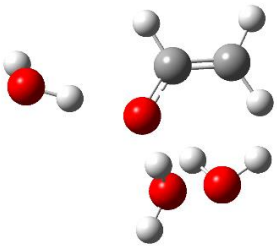
CH_2=CH−O^--2-1 (0) **CH_2=CH−O^--2-2 (0,23)** **CH_2=CH−O^--2-3 (0,65)**

Slika 48. Geometrije CH_2=CH−O^- s dvije molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

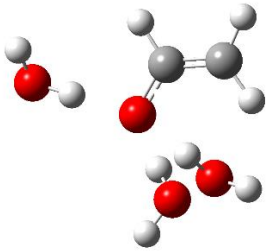
Isti trend nastavlja se i u slučaju s tri molekule vode. Osim geometrije **CH_2=CH−O^--3-5**, koja je energetski relativno nepovoljna, sve ostale konfiguracije uključuju direktnu interakciju svih molekula vode s atomom kisika soluta. Zanimljivo je primijetiti kako u geometrijama najniže energije ne dolazi do eksplicitne solvatacije atoma C2, što može biti uzrok njegove nukleofilnosti.

Tablica 40. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−O^- s tri molekule vode.

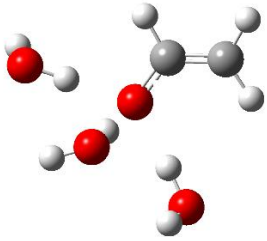
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−O^--3-1	0
CH_2=CH−O^--3-2	0,05
CH_2=CH−O^--3-3	0,30
CH_2=CH−O^--3-4	0,63
CH_2=CH−O^--3-5	1,63



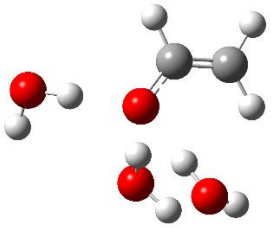
CH_2=CH−O^--3-1 (0)



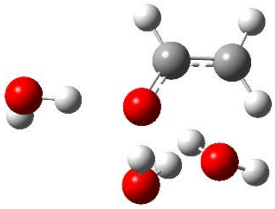
CH_2=CH−O^--3-2 (0,05)



CH_2=CH−O^--3-3 (0,30)



CH_2=CH$^-$O$^-$-3-4 (0,63)



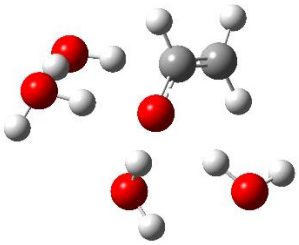
CH_2=CH−O^--3-5 (1,63)

Slika 49. Geometrije CH_2=CH−O^- s tri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

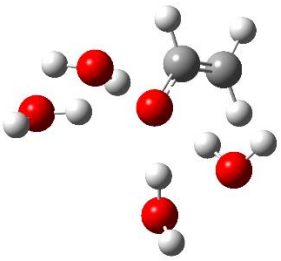
Interakcija eksplicitnog otapala s C2 atomom konačno se pojavljuje u pronađenom globalnom minimumu **CH_2=CH−O^--4-1** kao dio cikličkog obrasca vodikovih veza. U nešto nepovoljnijoj konfiguraciji (>1 kcal/mol) pojavljuje se i u geometrijama **CH_2=CH−O^--4-3**, **CH_2=CH−O^--4-6** i **CH_2=CH−O^--4-9**. U ostalim prikazanim geometrijama ta četvrta molekula vode premješta se s atoma C2 na atom kisika soluta ili se nalazi u drugoj solvatacijskoj sferi (**CH_2=CH−O^--4-8**).

Tablica 41. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−O^- s četiri molekule vode.

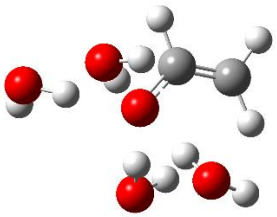
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−O^--4-1	0
CH_2=CH−O^--4-2	0,86
CH_2=CH−O^--4-3	0,88
CH_2=CH−O^--4-4	1,04
CH_2=CH−O^--4-5	2,02
CH_2=CH−O^--4-6	2,16
CH_2=CH−O^--4-7	2,42
CH_2=CH−O^--4-8	2,51
CH_2=CH−O^--4-9	2,51



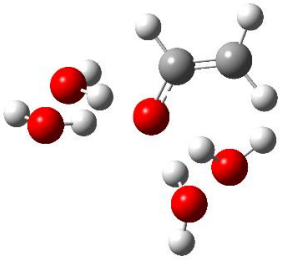
CH_2=CH−O^--4-1 (0)



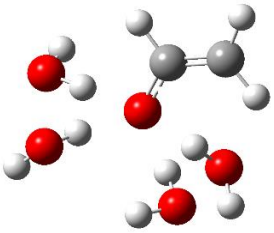
CH_2=CH−O^--4-2 (0,86)



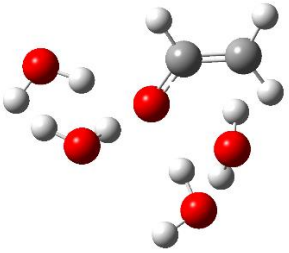
CH_2=CH−O^--4-3 (0,88)



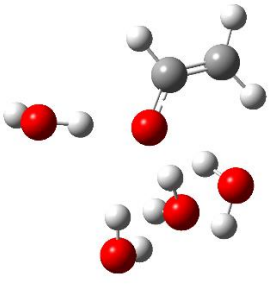
CH_2=CH−O^--4-4 (1,04)



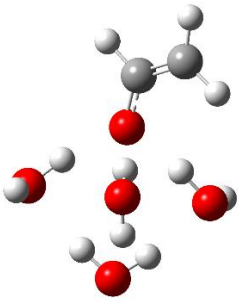
CH_2=CH−O^--4-5 (2,02)



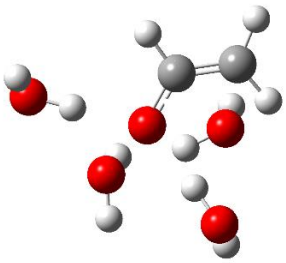
CH_2=CH−O^--4-6 (2,16)



CH_2=CH−O^--4-7 (2,42)



CH_2=CH−O^--4-8 (2,51)



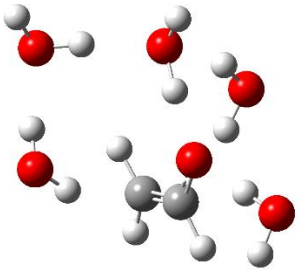
CH_2=CH−O^--4-9 (2,51)

Slika 50. Geometrije CH_2=CH−O^- s četiri molekule vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

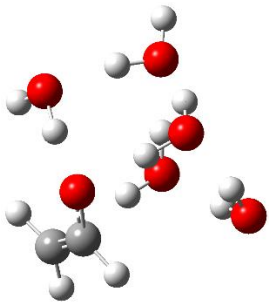
Dobivene geometrije **CH_2=CH−O^-** s pet molekula vode energetski su vrlo guste, što upućuje na postojanje različitih konfiguracija u blizini globalnog minimuma. U praktički izoenergetskim geometrijama **CH_2=CH−O^--5-1**, **CH_2=CH−O^--5-2** i **CH_2=CH−O^--5-3** beziznimno se javljaju ciklički obrasci vodikovih veza koji povezuju kisik i atom C2 soluta. U slučaju **CH_2=CH−O^--5-1** po dvije molekule vode su u interakciji s oba centra solvatacijskih sfera soluta, dok je u većini ostalih geometrija samo jedna molekula vode u direktnoj interakciji s atomom C2. Kao i u slučajevima s manje molekula vode, atom kisika u pravilu potrebuje više eksplicitne solvatacije.

Tablica 42. Relativne Gibbsove energije CH_2=CH−O^- s pet molekula vode.

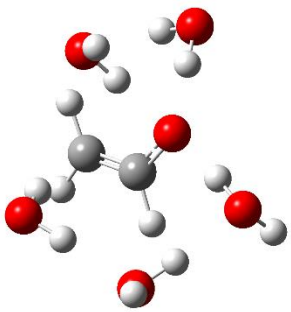
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
CH_2=CH−O^--5-1	0
CH_2=CH−O^--5-2	0,02
CH_2=CH−O^--5-3	0,05
CH_2=CH−O^--5-4	1,03
CH_2=CH−O^--5-5	1,04
CH_2=CH−O^--5-6	1,17
CH_2=CH−O^--5-7	1,27
CH_2=CH−O^--5-8	1,46
CH_2=CH−O^--5-9	1,69



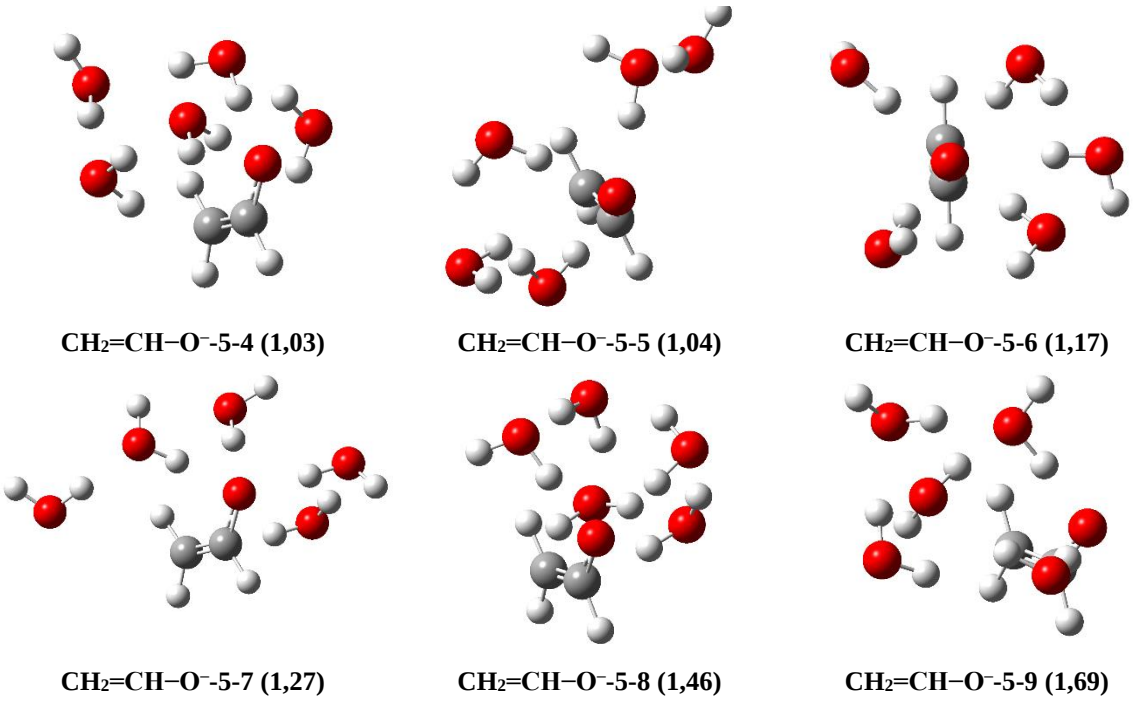
CH_2=CH−O^--5-1 (0)



CH_2=CH−O^--5-2 (0,02)



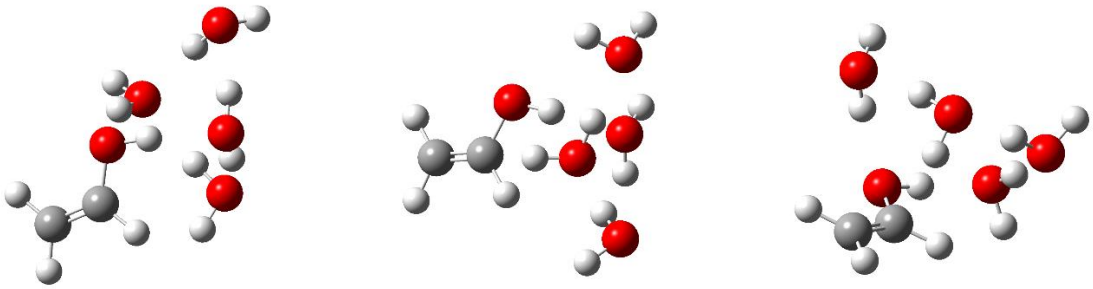
CH_2=CH−O^--5-3 (0,05)



Slika 51. Geometrije $CH_2=CH-O^-$ s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

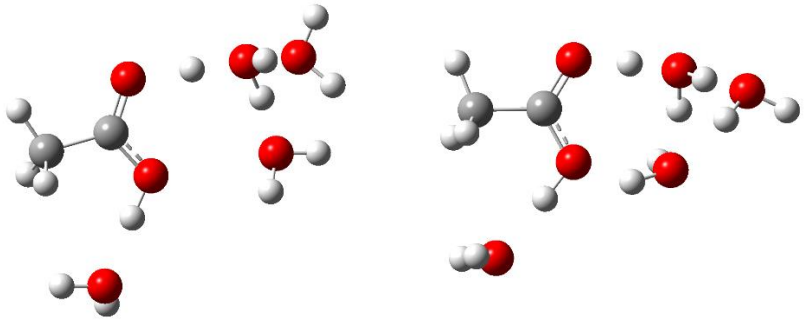
5.4.7. Općenite značajke dobivenih geometrija

Geometrije prikazane u prethodnom poglavlju pokazuju nekoliko obrazaca. Prvo, povećanjem broja molekula vode u sustavu povećava se broj konfiguracija koje su prisutne u značajnom udjelu (> 5 %). Drugim riječima, dolazi do smanjivanja razlika između energija dobivenih geometrija, što je posljedica povećanja mreže vodikovih veza. Naime, molekule vode koje nisu u direktnoj interakciji sa solutom mogu promjenom svog položaja (rotacijom ili translacijom na „drugi kraj“ mreže) promijeniti geometriju cijele konfiguracije bez značajnog utjecaja na njenu energiju i općeniti izgled mreže vodikovih veza (slika 52). Ova je pojava manje izražena kod nabijenih molekula, budući da je kod njih više molekula vode u relativno fiksnim položajima (slika 53).

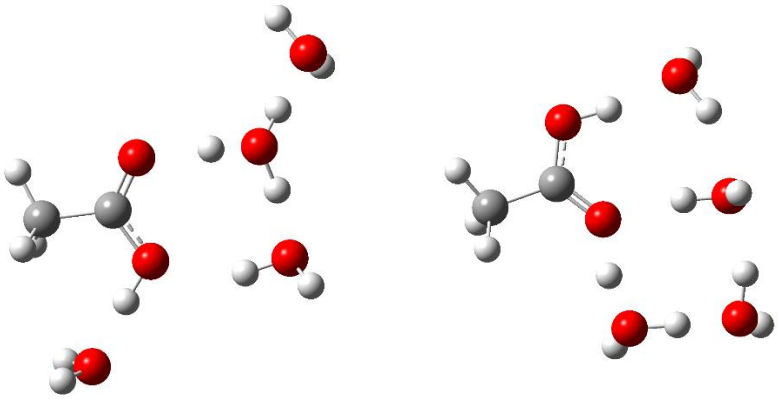


CH_2=CH−OH-4-1 (0) **CH_2=CH−OH-4-2 (0,02)** **CH_2=CH−OH-4-3 (0,27)**

Slika 52. U sve tri geometrije, jedna molekula vode čini vodikovu vezu s hidroksilnim vodikom enola. Preostale tri molekule vode nemaju zadani položaj u odnosu na solut, ali moraju biti uključene u mrežu vodikovih veza. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.



$AcOH_2^+$-4-1 (0) **$AcOH_2^+$-4-2 (0,19)**



$AcOH_2^+$-4-3 (0,20) **$AcOH_2^+$-4-4 (1,00)**

Slika 53. Geometrije 1-3 pokazuju vrlo slične obrasce vodikovih veza i mogu prijeći jedna u drugu rotacijom dvaju „bočnih“ molekula vode koje čine Eigen kation. Geometrija 4 ima različitu mrežu vodikovih veza, u kojoj su položaji svih molekula vode relativno određeni.

Konačno, treba primijetiti kako velika „gustoća“ geometrija u blizini dobivenog minimuma najmanje energije praktički garantira da će ukupna energija ansambla, izračunata prema Boltzmannovoj raspodjeli, biti korektna. Naime, čak i u slučaju da globalni minimum nije pronađen, vrlo je malo vjerojatno da on nije energetski vrlo blizak dobiveni minimumima. Budući da geometrije u blizini (unutar 1 kcal/mol) dobivenog minimuma najmanje energije imaju veliku zastupljenost (u pravilu > 80 %), točna energija globalnog minimuma nema toliko važan utjecaj na energiju.

Drugo značajno opažanje jest da je u svim slučajevima moguće iz geometrija s *n* molekula vode dobiti sve geometrije s *n – 1* molekula vode. To znači da se geometrije s različitim vrijednostima *n* ne moraju nezavisno optimizirati. Umjesto toga, optimizacije na konačnoj razini teorije mogu se prvo izvesti na geometrijama s najvećim *n*. Geometrije s manje molekula vode mogu se zatim dobiti oduzimanjem odgovarajućeg broja molekula, bilo NCU analizom ili nekom drugom procedurom, i nakon čega je potrebna relativno kratka reoptimizacija kako bi se uzeo u obzir nestanak određenih molekula.

Treće, dobivene geometrije ilustriraju kako je SSFS pristup opravdan. Geometrije u kojima su molekule vode zauzele položaje predviđene radijalnim funkcijama raspodjele u pravilu su odgovarale ili bile bliske minimumu najmanje energije. U neutralnim molekulama slaganje je nešto lošije jer je položaj molekula vode manje važan.

5.4.8. Analiza dobivenih Gibbsovih energija

U poglavlju 5.1 predložena su dva pristupa računu reakcijskih Gibbsovih energija u otapalu, koji su bili opisani jednadžbama (5.2a-d) i (5.4a-d). Prvi, izravni pristup koristi jednak broj molekula otapala s obje strane jednadžbe. Reakcija deprotoniranja neutralne kiseline u vodi mogla bi se u okviru izravnog pristupa napisati ovako:

$$\mathbf{AH}(H_2O)_n \longrightarrow \mathbf{A}(H_2O)_n^- + \mathbf{H}^+(aq) \qquad (5.5)$$

Vrijednost $G^o(H^+,aq)$ u jednadžbi (5.5) dobiva se zbrajanjem Gibbsove energije protona u plinskoj fazi (–6,28 kcal/mol na 298 K prema Sackur-Tetrodeovoj jednadžbi[158]) i Gibbsove energije solvatacije protona $\Delta_{solv}G^o(H^+,aq)$, korigirane za promjenu standardnog stanja. Vrijednosti Gibbsovih energija ostalih vrsta dobivaju se izravno računom.

U okviru drugog predloženog pristupa, uz pretpostavku da je minimalan broj potrebnih molekula vode *m* veći za anion $\mathbf{A}^-$ nego za kiselinu **AH**, ista reakcija može se napisati kao:

$$\mathbf{AH}(H_2O)_{m(\mathbf{AH})} + l\ H_2O \longrightarrow \mathbf{A}(H_2O)_{m(\mathbf{A^-})}^- + \mathbf{H}^+(aq) \qquad (5.6)$$

U jednadžbi (5.6) $G°(H^+,aq)$ računa se isto kao i u (5.5). Drugi parametar potreban za izjednačavanje reakcije, $\Delta G°'_{granična}$, opisuje promjenu Gibbsove energije do koje dolazi povećanjem broja molekula vode iznad minimalnog potrebnog ($l = m(A^-) – m(AH)$). Zbog tog parametra, drugi pristup možemo nazvati ekstrapolacijskim. U slučaju kada metoda savršeno konvergira, jednadžbe (5.5) i (5.6) dati će iste pK_a vrijednosti.

5.4.8.1. Određivanje optimalne razine teorije

Kako bi se odredila optimalna razina teorije, uspoređene su performanse nekoliko kandidata. Kao početne geometrije korištene su konfiguracije najniže Gibbsove energije (< 5 kcal/mol od dobivenog globalnog minimuma) na SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) razini teorije. U sklopu testiranja različitih razina teorije, te geometrije su reoptimizirane te su im određene Gibbsove energije uz korištenje kvaziharmonijske aproksimacije. U svim slučajevima korišten je SMD model otapala. Za procjenu kvalitete metode odabrani su sljedeći kriteriji:

1. Razlika između izračunatih konstanti kiselosti protonirane etanske kiseline $AcOH_2^+$ za $n = 5$ i $n = 4$. Na ovaj način procijenjena je veličinska konzistentnost, odnosno moć konvergencije metode. Molekula $AcOH_2^+$ odabrana je zbog toga što ju je najteže modelirati (ima najveći *m*). Izračunata vrijednost razlike pK_a vrijednosti ne ovisi o

odabranoj vrijednosti $\Delta_{solv}G^{o}(H^{+},aq)$, već samo o Gibbsovim energijama izračunatih vrsta.

2. Odstupanje izračunate vrijednosti konstante tautomerizacije acetaldehida od eksperimentalne. Korištena je vrijednost izračunata izravnom metodom uz najveći broj eksplicitnih molekula vode (n = 5).
3. Prosječno apsolutno odstupanje izračunatih pK_a vrijednosti etanske kiseline (AcOH) i acetaldehida (CH_3CHO) od eksperimentalnih. Korištene su vrijednosti izračunate uz najveći broj eksplicitnih molekula vode (n = 5) prema jednadžbi (5.5). Korištena je vrijednost $\Delta_{solv}G^{o}(H^{+},aq)$ od –264,0 kcal/mol, prema ref. 33.
4. Vrijeme potrebno za izračune, odnosno njihova zahtjevnost.

Kao potencijalni kandidati odabrani su popularni funkcionali koji uključuju disperzne interakcije i MP2 metoda, uz srednje velike osnovne skupove.[159] Kako bi se izbjegla mogućnost manipulacije, kombinacije razina teorije nisu uzimane u obzir.

Rezultati ispitivanja različitih razina teorije prikazani su u tablici 43. Na osnovnom skupu 6-311+G(d,p), M06-2X i ωB97X-D funkcionali daju značajno bolje rezultate od ostalih testiranih metoda. Povećanjem osnovnog skupa na 6-311+G(2df,2p) najbolji rezultat i dalje daje ωB97X-D, dok je B3LYP-D nešto lošiji. Daljnje povećanje osnovnog skupa ne dovodi do boljih rezultata, a značajno produljuje vrijeme računa, što je vjerojatno posljedica dodavanja disperznih funkcija na atome vodika, što otežava optimizaciju. Ukupno gledano, ωB97X-D funkcional postiže najbolju konvergenciju i ima drugu najmanju pogrešku u računu konstante tautomerije. U računima kiselosti pokazuje relativno veliku pogrešku, no ona je u svim slučajevima istog predznaka. Zanimljivo je i opažanje kako povećanje osnovnog skupa nema velik utjecaj na relativne energije konfiguracija – iste geometrije ostaju najnižih energija. Metoda ima veći utjecaj na redoslijed konfiguracija: M06-2X, ωB97X-D i B3LYP-D dodjeljuju jednim geometrijama najniže energiju, dok MP2, B2PLYP-D, mPW2PLYP-D preferiraju druge geometrije.

Uzimanje u obzir greške zbog superpozicije osnovnih skupova (*basis set superposition error, BSSE*) u pravilu rezultira u nešto lošijoj konvergenciji metode i manje točnoj konstanti tautomerizacije. Vjerojatni uzrok tome je precjenjivanje iznosa BSSE, do kojeg dolazi zbog toga što se gradijent BSSE ne uzima u obzir prilikom optimizacije već se BSSE dodaje kao *single-point* korekcija optimiziranim geometrijama. Budući da je u promatranim reakcijama broj modeliranih sustava s obje strane jednadžbe uvijek isti, treba imati na umu da dolazi do

kraćenja BSSE u značajnoj mjeri. Ipak, uvođenjem BSSE dolazi do značajnog povećanja točnosti u procjeni pK_a vrijednosti prilikom korištenja ωB97X-D/6-311+G(2df,2p) razine teorije. To se događa zato što je (pozitivna) BSSE korekcija uvijek veća za protonirane vrste kojima navedena razina teorije sustavno precjenjuje stabilnost. Budući da je neposredno okruženje kiselog protona uvijek isto (solut i jedna molekula vode), umjesto netočnog računa BSSE logičnije je dodati empirijsku korekciju koja maksimizira točnost izračunatih pK_a vrijednosti. U tablici 43, odstupanje pK_a vrijednosti izračunato uz dodanu korekciju od 2,4 kcal/mol prikazano je u zagradi.

Tablica 43. Rezultati testiranja različitih razina teorije. U svim slučajevima korišten je SMD model otapala.

razina teorije	**Δp$K_{a,konv}$**	**Δp$K_{a,prosj}$**	**ΔpK_{taut}**	**t_{rel}**
M06-2X/6-311+G(d,p)	1,08	0,42	0,57	-*
ωB97X-D/6-311+G(d,p)	0,54	1,39	1,4	1
MP2/6-311+G(d,p)	0,37	1,35	2,75	0,89
B2PLYP-D/6-311+G(d,p)	1,57	0,65	1,07	1,95
mPW2PLYP-D/6-311+G(d,p)	0,25	1,71	2,61	2,78
B3LYP-D/6-311+G(2df,2p)	0,73	0,58	1,51	1,20
M06-2X/6-311+G(2df,2p)	0,88	0,79	2,73	1,02**
ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)	**0,15**	**1,79 (0,17)†**	**0,70**	**1,59**
ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)+*BSSE*	0,99	1,14	0,93	1,75
M06-2X/aug-cc-pVTZ	0,60	0,78	1,46	3,36**
ωB97X-D/aug-cc-pVTZ	0,33	0,42	0,95	7,57

*početne geometrije (**t_{rel}** opisuje vrijeme potrebno za reoptimizaciju M06-2X/6-311+G(d,p) geometrija na drugoj razini teorije praćenu računom frekvencija)
†uz korekciju u iznosu od 2,4 kcal/mol
**rezultat nije usporediv s ostalima jer se mijenja samo osnovni skup

Tablica 44. Utjecaj kvaziharmonijske aproksimacije na Gibbsovu energiju. Stupci označavaju redom broj optimizacijskog koraka (i_{opt}), broj vibracija imaginarnih frekvencija ($n_{v,im}$), broj vibracija malih frekvencija ($n_{v,<100}$) i relativne Gibbsove energije bez (G) i sa (G_{kh}) kvaziharmonijskom aproksimacijom.

i_{opt}	$n_{v,im}$	$n_{v,<100}$	*G°/kcal/mol*	G_{kh}*°/kcal/mol*
40	1	9	0	–0,67
60	3	8	–1,12	–0,53
80	2	8	–0,96	–0,65

Uvođenje kvaziharmonijske aproksimacije,[31] provedeno zaokruživanjem imaginarnih i malih (> 100 cm^{-1}) vibracijskih frekvencija na 100 cm^{-1} nema velik utjecaj na entalpijsku

komponentu Gibbsove energije, ali značajno mijenja entropiju. Njen utjecaj na konačne iznose Gibbsovih energija ansambla nije velik (< 1 kcal/mol), ali uz njeno korištenje dobivene vrijednosti Gibbsovih energija značajno manje osciliraju, odnosno ranije postanu relativno konstante, što smanjuje broj potrebnih optimizacijskih koraka (tablica 44).

Svi rezultati prikazani u narednom poglavlju dobiveni su korištenjem SMD/ωB97X-D/6-311+G(2df,2p) razine teorije uz harmonijsku aproksimaciju, bez računa greške zbog superpozicije osnovnih skupova. Korištena je vrijednost $G^o(H^+,aq)$ od –270,3 kcal/mol, dobivena pribrajanjem Gibbsove energije protona u vakuumu (-6,28 kcal/mol) preporučenoj vrijednosti $\Delta_{solv}G^o(H^+,aq)$ od –264,0 kcal/mol, uz dodatnu empirijsku korekciju –2,4 kcal/mol.

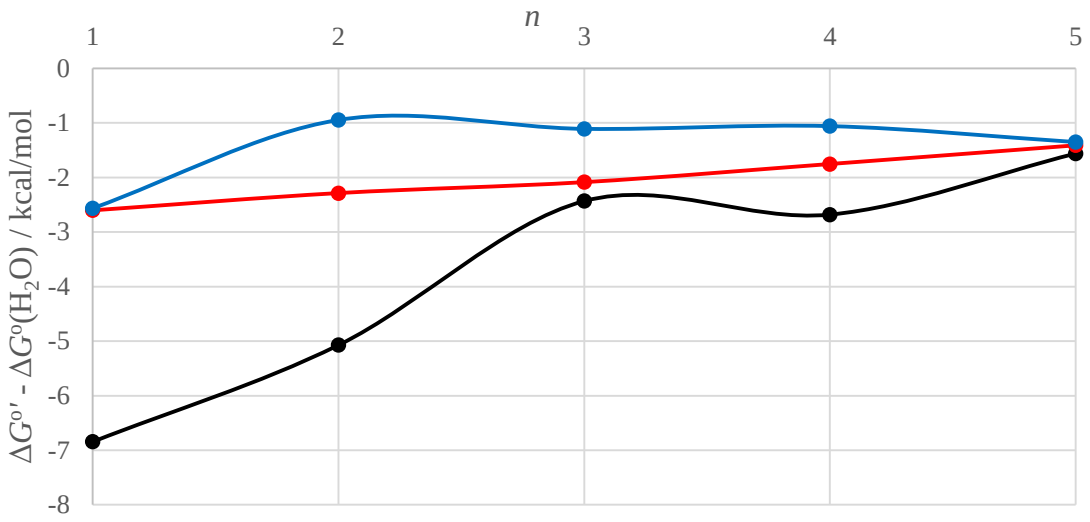
5.4.8.2. Konvergencija metode i određivanje termodinamičkih veličina

Kako bi se ilustrirala veličinska konzistentnost metode, odnosno odredio minimalni broj potrebnih molekula otapala *m* za opis solvatacije neke vrste **M**, izračunate su vrijednosti promjene Gibbsove energije s povećanjem broja eksplicitnih molekula vode:

$$\Delta G^{\circ\prime}_{\boldsymbol{M},n}(\mathrm{H_2O,aq}) = G^{\circ}(\mathbf{M}(\mathrm{H_2O})_n,\mathrm{aq}) - G^{\circ}(\mathbf{M}(\mathrm{H_2O})_{n-1},\mathrm{aq}) \qquad (5.7)$$

Na slici 54 prikazane su vrijednosti $\Delta G^{\circ\prime}$ za prvi modelni sustav, uspoređene s energijom molekule vode na istoj razini teorije. U tom smislu, slika 54 prikazuje stabilizaciju sustava do koje dolazi dodatkom neke molekule vode iz beskonačne udaljenosti u solvatacijsku sferu soluta. Za neutralnu molekulu AcOH vidljivo je kako prva molekula vode stabilizira sustav više od 1 kcal/mol više od bilo koje sljedeće. Pridruživanje druge molekule vode AcOH manje je povoljno u odnosu na pridruživanje prve jer nema ni potrebitih funkcionalnih skupina ni mreže vodikovih veza, i praktički je izoenergetsko s dodatkom treće, četvrte i pete molekule vode. U slučaju AcO^- funkcija $\Delta G^{\circ\prime}$ monotono je rastuća, što znači da svaka sljedeća molekula vode ima manji utjecaj na sustav od prethodne. To je posljedica raspoređivanja molekula vode oko negativno nabijenih atoma kisika AcO^-, pri čemu svaka sljedeća molekula ima sve manju ulogu u raspršenju naboja, a time i stabilizaciji sustava. Za relativno nestabilnu molekulu $AcOH_2^+$, funkcija $\Delta G^{\circ\prime}$ poprima neobičan oblik. Dodatak prve dvije molekule vode izuzetno je važan zbog direktne interakcije s dva kisela protona. Treća molekula vode veže se na jednu od prve dvije pa je nešto manje važna, a četvrta je vrlo važna zbog nastanka Eigen kationa na jednom kiselom protonu. Kao što je vidljivo iz odgovarajućih geometrija, položaj pete molekule vode nije fiksan te je promjena energije vezana uz njegov dodatak relativno malog iznosa.

Izuzetno je važno primijetiti kako peta molekula vode za sva tri sustava prikazana na slici 54 donosi istu stabilizaciju. Drugim riječima, nabijenim i nestabilnim vrstama $AcOH_2^+$ i AcO^- peta molekula vode jednako je važna kao i stabilnoj, nenabijenoj molekuli AcOH.



Slika 54. Promjena Gibbsove energije $AcOH_2^+$(crno), AcO^- (crveno)i AcOH (plavo) dodatkom sljedeće (n-te) molekule vode.

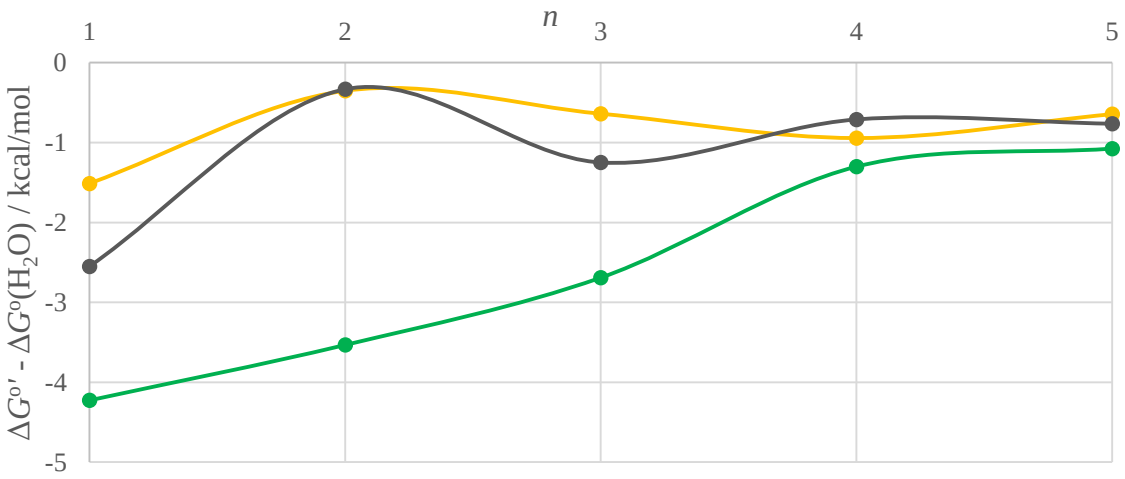
Ukoliko je neka metoda veličinski konzistentna, funkcija $\Delta G°'$ postati će konstanta kada se za solut **M** dosegne minimalni broj molekula *m*. Graničnu vrijednost te funkcije $\Delta G°'_{granična}$ najlogičnije je procijeniti iz prosječne vrijednosti $\Delta G°'$ za $n = 5$. U tom slučaju, *m* vrijednost za neku vrstu može se definirati kao broj molekula vode za koji dodatak svake sljedeće uzrokuje promjenu Gibbsove energije iznosa unutar intervala $\Delta G°'_{granična} \pm 0{,}5$ kcal/mol. Tako izračunate *m* vrijednosti za prvi modelni sustav prikazane su u tablici 45. Za prvi modelni sustav, vrijednost $\Delta G°'_{granična}$ (korigirana za vodu) iznosi –1,4 kcal/mol, s prosječnim apsolutnim odstupanjem od 0,11 kcal/mol. Granična vrijednost manja je od nule jer nastaju nove ekplicitno opisane vodikove veze.

Tablica 45. m vrijednosti za prvi modelni sustav.

molekula M	***m(M)***
$AcOH_2^+$	4
AcOH	1
AcO^-	3

Vrijednosti $\Delta G°'$ za drugi modelni sustav prikazane su na slici 55. Slično kao i u slučaju AcOH, neutralnim vrstama $CH_3CH{=}O$ i $CH_2{=}CH{-}OH$ prva molekula vode donosi značajnu stabilizaciju, dok je utjecaj druge manji. Dodatak treće, četvrte i pete molekule vode ima nešto veći utjecaj na sustav zbog nastanka povoljne mreže vodikovih veza. Anionu $CH_2{=}CH{-}O^-$ pak prve su tri molekule vode, značajne za stabilizaciju negativnog naboja, daleko važnije od četvrte i pete. U tablici 46 prikazane su *m* vrijednosti za drugi modelni sustav, izračunate analogno vrijednostima za prvi. Vrijednost $\Delta G°'_{granična}$ iznosi –0,90 kcal/mol uz prosječno apsolutno odstupanje od 0,18 kcal/mol.

Analizom *m* vrijednosti vidljivo je kako je neutralnim molekulama dovoljna jedna (AcOH) do dvije ($CH_3CH{=}O$ i $CH_2{=}CH{-}OH$) molekule vode. U slučaju AcOH to je vidljivo i iz dobivenih geometrija – prva molekula vode veže se na kiseli proton, dok ostale nemaju fiksan položaj. Kod $CH_3CH{=}O$ i $CH_2{=}CH{-}OH$ prva molekula vode relativno malo stabilizira sustav jer nema s čime stupiti u dovoljno snažnu interakciju. Dodatak druge molekule vode rješava taj problem njihovim međusobnim vezanjem. Za nabijene vrste, *m* vrijednosti su veće: $AcOH_2^+$ treba minimalno četiri molekule vode. Pogledamo li geometrije, jedan kiseli proton uvijek se koordinira se s tri molekule vode (Eigen kation) dok je drugi u interakciji s četvrtom. Peta molekula vode veže se bilo gdje na taj sustav. Anioni AcO^- i $CH_2{=}CH{-}O^-$ oba trebaju minimalno tri molekule vode, koje okružuju centre negativnog naboja.



Slika 55. Promjena Gibbsove energije $CH_3CH{=}O$ (narančasto), $CH_2{=}CH{-}OH$ (sivo) i $CH_2{=}CH{-}O^-$ (zeleno) dodatkom sljedeće (n-te) molekule vode.

Tablica 46. m vrijednosti za drugi modelni sustav.

molekula M	***m(M)***
$CH_3CH{=}O$	2
$CH_2{=}CH{-}OH$	2
$CH_2{=}CH{-}O^-$	3

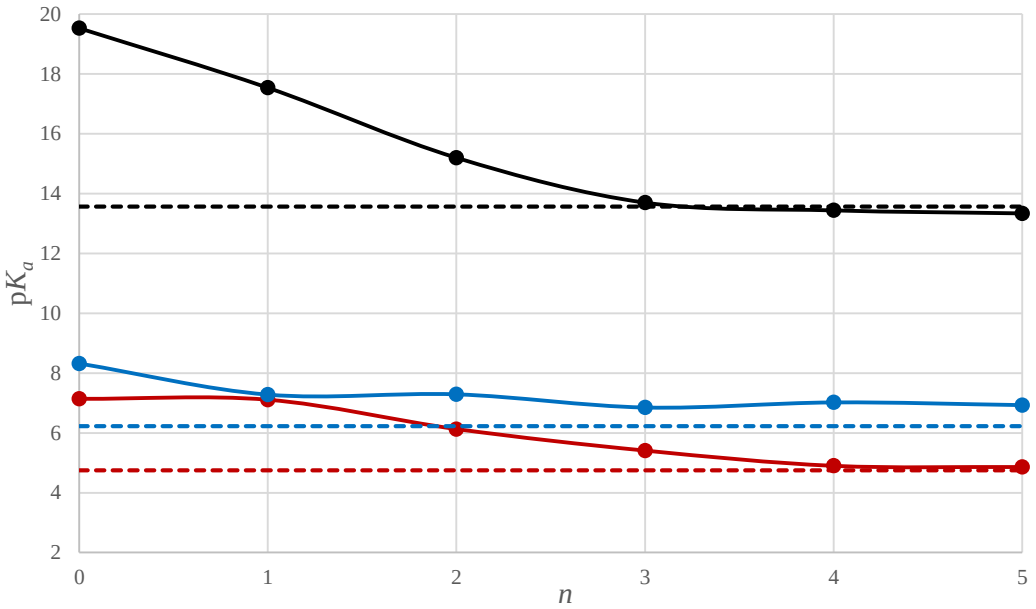
pK_a vrijednosti izračunate korištenjem izravnog i ekstrapolacijskog pristupa (jednadžbe 5.5 i 5.6) prikazane su u tablici 47 i 48 te na slici 56. Ekstrapolacijski pristup daje nešto lošije slaganje s eksperimentalnim podacima, ali rezultati mu ne odstupaju značajno (0,8 kcal/mol) od onih dobivenih izravnim pristupom, što znači da metoda pokazuje dobru konvergenciju u oba modelna sustava. Najbolji rezultati u svim su slučajevima dobiveni izravnom metodom uz maksimalni *n*.

Tablica 47. pKa vrijednosti vezane uz prvi modelni sustav.

n	p$K_{a,izr}$(AcOH)	p$K_{a,ekst}$(AcOH)	p$K_{a,izr}$($AcOH_2^+$)	p$K_{a,ekst}$($AcOH_2^+$)
0	7,14	5,51	–11,90	–3,73
1	7,11		–8,76	
2	6,13		–5,73	
3	5,41		–4,76	
4	4,90		–3,57	
5	4,86		–3,42	
eksp	4,75[160]			

Tablica 48. pKa vrijednosti vezane uz drugi modelni sustav.

n	p$K_{a,izr}$($CH_3CH{=}O$)	p$K_{a,ekst}$($CH_3CH{=}O$)	p$K_{taut,izr}$($CH_3CH{=}O$)	p$K_{taut,ekst}$($CH_3CH{=}O$)
0	19,53	13,55	8,32	7,28
1	17,54		7,28	
2	15,20		7,29	
3	13,70		6,85	
4	13,44		7,02	
5	13,34		6,93	
eksp	13,57[160]		6.23[161]	



Slika 56. Usporedba eksperimentalnih (isprekidana linija) i izračunatih (puna linija) pKa vrijednosti za AcOH (crveno) i $CH_3CH{=}O$ (crno) te pK vrijednosti tautomeritacije $CH_3CH{=}O$ (plavo).

Na temelju ovih rezultata, može se zaključiti kako je predstavljena klaster-kontinuum metoda uspješno primijenjena na modelne sustave. SSFS pristup u kombinaciji s procedurama redukcije nevažnih molekula pokazao se efikasnim, a obrasci uočeni u radijalnim funkcijama raspodjele odgovarali su onima u dobivenim geometrijama. Termodinamičke veličine izračunate iz dobivenih geometrija pokazuju odlično slaganje s eksperimentalnim rezultatima. EFP metoda i M06-2X funkcional relativno su efikasni alati za procjenu energije i grubu optimizaciju, dok je SMD/ωB97X-D/6-311+G(2df,2p) razina teorija uz harmonijsku aproksimaciju vrlo točna metoda za konačno određivanje termodinamičkih rezultata. Ista metoda pokazuje i dobru konvergenciju – linearnu promjenu energije povećanjem broja molekula vode iznad *m*.

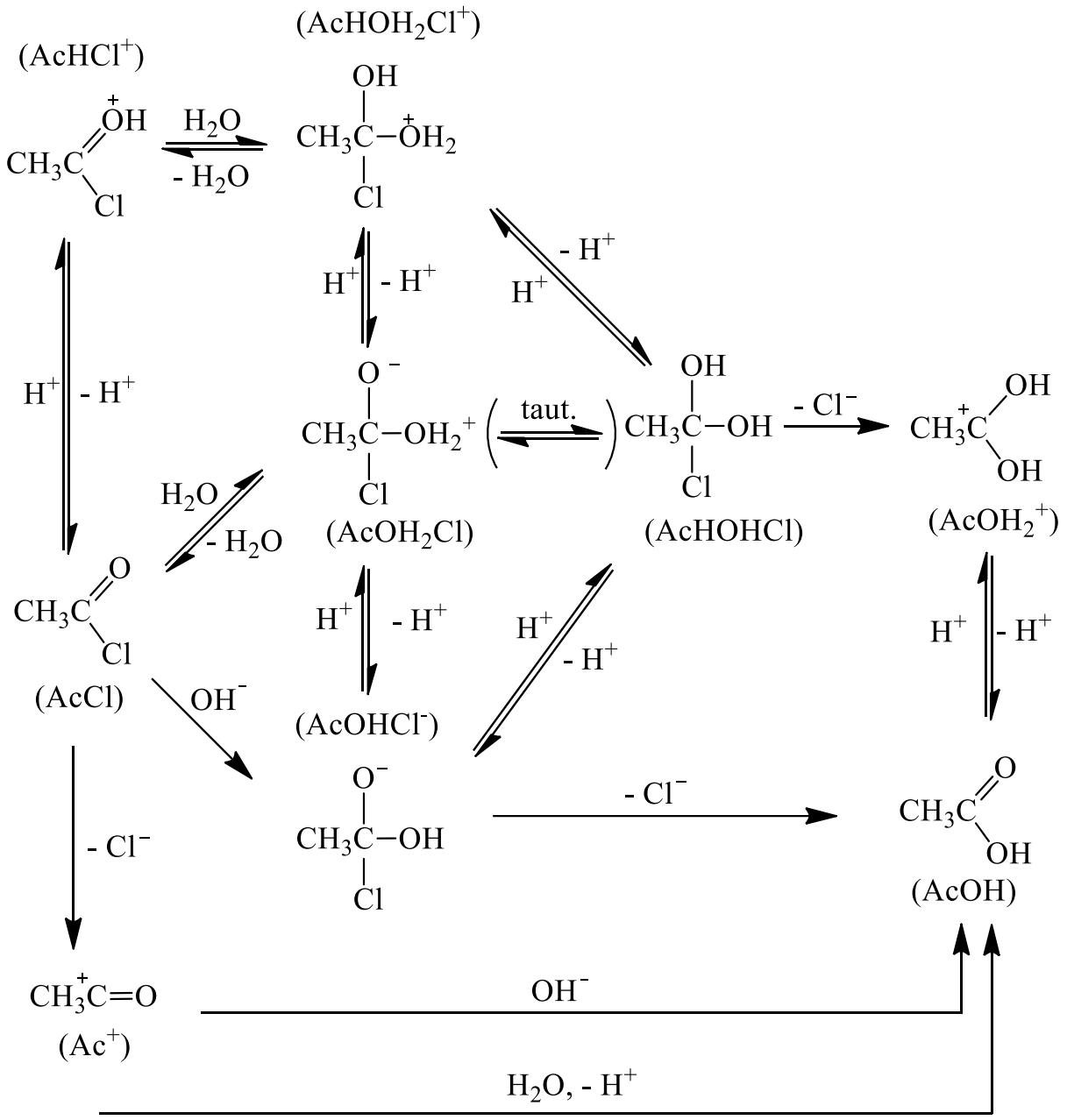
5.5. Hidroliza acetil-klorida

Mehanizmi hidrolize acil-klorida eksperimentalno su proučavani spektroskopskim metodama,[162] izolacijom međuprodukata[163] i korištenjem izotopnih efekata.[164] Osim u iznimnim slučajevima,[165] do hidrolize dolazi adicijsko-eliminacijskim (Ad-E) mehanizmom koji se odvija preko tetraedarskih međuprodukata. U slučaju kada je umjesto klora prisutna vrlo dobra izlazna skupina reakcija se odvija S_N2 mehanizmom,[166] a u slučaju mogućnosti nastanka vrlo stabilnog karbokationa moguć je i S_N1 mehanizam.[165]

Na slici 57 prikazani su mogući reakcijski putevi hidrolize acetil-klorida proučavani u okviru ovog doktorata. Molekule u prvom stupcu (AcCl, $AcHCl^+$, AcO^+) imaju planarnu, odnosno linearnu i podložne su napadu nukleofila. U slučaju AcO^+, napad OH^- rezultira u direktnom nastanku konačnog produkta AcOH. Alternativno, na AcO^+ može napasti i molekula vode, pri čemu će nastati nestabilna dvostruko protonirana konfiguracija $AcOH_2^+$ (slika 16), koja deprotoniranjem daje AcOH.

Kiselinom katalizirana hidroliza započinje nastankom $AcHCl^+$ koji je vrlo podložan nukleofilnom napadu vode, koji će rezultirati nastankom tetraedarskog međuprodukta $AcHOH_2Cl^+$. U neutralnoj sredini reakcija napreduje sporije s obzirom na slabu nukleofilnost vode, čijim napadom nastaje neutralni tetraedarski međuprodukt $AcOH_2Cl$. Mehanizam bazom katalizirane hidrolize vrlo je jednostavan – dolazi do napada OH^- pri čemu nastaje tetraedarski $AcOHCl^-$ iz kojeg se izlaskom klorida dobiva konačni produkt AcOH. U slučaju neutralne i kiselinom katalizirane reakcije dolazi do ravnoteže između nekoliko tetraedarskih međuprodukata. Izlaskom klorida konačno će nastati $AcOH_2^+$ koji deprotoniranjem daje AcOH.

U narednim poglavljima ranije predstavljena klaster-kontinuum metoda primijenjena je na molekule AcCl, Ac^+, Cl^-, $AcOH_2Cl$, $AcOHCl^-$, $AcHCl^+$, $AcHOH_2Cl^+$ i AcHOHCl. Molekule AcOH i $AcOH_2^+$ već su proučavane u sklopu modelnih sustava pa ovdje neće biti diskutirane.



Slika 57. Proučavani reakcijski putevi hidrolize acetil-klorida.

5.5.1. Određivanje SSFS-ova

Početni EFP+DFT klasteri za sve molekule dobiveni su korištenjem iste *basin hopping* MC kao i u slučaju modelnih sustava. Broj eksplicitnih molekula vode u početnim klasterima bio je 50, a generirano je najmanje 4000 klastera svih proučavanih molekula. U tablici 49 prikazani su odabrani centri i radijusi SSFS-ova.

Tablica 49. Odabrane solvatacijske sfere za modeliranje hidrolize acetil-klorida.

molekula	**centar solvatacijske sfere (*r* / Å)**		
AcCl	Cl (4,4)	O (3,8)	
Ac^+	C (5,2)		
Cl^-	Cl (4,7)		
$AcHCl^+$	(O)H (4,4)		
$AcOH_2Cl$	(C)O(H_2) (5,3)	O(karbonilni) (3,9)	
$AcHOH_2Cl^+$	(C)O(H_2) (5,4)	O(karbonilni) (3,2)	
$AcOHCl^-$	(O)H (4,4)	O(karbonilni) (3,2)	Cl (4,1)
AcHOHCl	O(H_a) (4,1)	O($H_{a'}$) (4,1)	

Za molekulu AcCl odabrane su dvije solvatacijske sfere, smještene na kloru i karbonilnom kisiku, dok je u molekuli Ac^+ pozitivno nabijeni ugljikov atom centar jedine SSFS. Za ion Cl^- za vrijednost radijusa odabran je treći minimum radijalne funkcije raspodjele, kako bi u SSFS stalo dovoljno molekula vode. Solvatacija protoniranog $AcHCl^+$ također je relativno jednostavna, s jednom sferom centriranom na kiselom protonu.

U slučaju $AcOH_2Cl$ atomi kisika odabrani su za centre solvatacijskih sfera. Dvostruko protonirani kisik odabran je zbog toga što se prilikom analize modelnih sustava pokazalo kako se solvatacijske sfere kisika i vodika u hidroksilnim skupinama gotovo u potpunosti preklapaju. Ista je logika primijenjena kod kationskog tetraedarskog međuprodukta $AcHOH_2Cl^+$. Kod anionskog međuprodukta $AcOHCl^-$ za centre SSFS-ova odabrani su atomi sa značajnom količinom negativnog naboja – karbonilni kisik i klor, uključen je i hidroksilni vodik zbog mogućnosti stvaranja vodikovih veza. Konačno, solvatacijske sfere diola AcHOHCl centrirane su na simetrijski ekvivalentnim vodikovim atomima.

5.5.2. Optimizacija i analiza geometrija

Nakon eliminacije molekula vode na temelju pripadnosti solvatacijskim sferama, klasteri s odabranim brojem molekula vode *n* dobiveni su *single-point* NCU analizom na SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) razini teorije. Te geometrije zatim su optimizirane na istoj razini teorije. U slučaju tetraedarskih međuprodukata, konfiguracije su zakočene u tetraedarskoj geometriji kako bi se spriječio slučajni nastanak neke druge vrste. To ograničenje je eliminirano prilikom konačnih optimizacija. Nakon određivanja Gibbsove energije, geometrije s energijom unutar 5 kcal/mol od dobivenog globalnog minimuma reoptimizirane su korištenjem SMD/ωB97X-D/6-311+G(2df,2p) razine teorije. Nakon toga, određena im je Gibbsova energija korištenjem kvaziharmonijske aproksimacije. Gibbsova energija ansambla određena je Boltzmannovom raspodjelom.

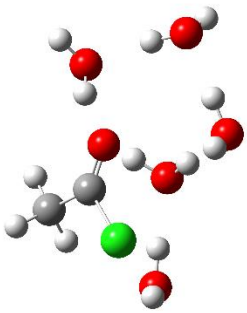
U narednim poglavljima opisane su geometrije s $n = 5$ koje su značajno (u pravilu > 5%) zastupljene pri 298 K.

5.5.2.1. Geometrije AcCl

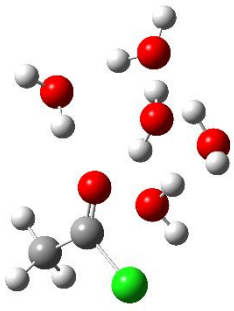
Molekula acetil-klorida (AcCl) relativno je stabilna i ne stupa u snažne interakcije s molekulama vode. U konfiguracijama najniže energije (**AcCl-1** i **AcCl-2)** dvije molekule vode čine vodikove veze s karbonilnim kisikom soluta, dok u većini ostalih značajno zastupljenih geometrija (**AcCl-3**, **AcCl-4**, **AcCl-5**) samo jedna molekula vode izravno koordinira kisikov atom. Ostale molekule vode nemaju zadan položaj, već mijenjaju mjesta bez velikog utjecaja na energiju. Eksplicitna solvatacija klora, prisutna u **AcCl-4**, **AcCl-6** i **AcCl-8** ne mijenja energiju značajno, vjerojatno zbog dobrog opisa implicitnim modelom solvatacije (klor je polarizabilniji od kisika, tako da vodikova veza između njega i molekula vode ima snažan elektrostatski karakter, što implicitna solvatacija lako opisuje). Dobivene geometrije su energetski vrlo gusto složene, što je posljedica velikog broja „nepotrebnih" molekula vode, koje nisu nužne za eksplicitnu solvataciju već se samo uključuju u mrežu vodikovih veza.

Tablica 50. Relativne Gibbsove energije AcCl s pet molekula vode.

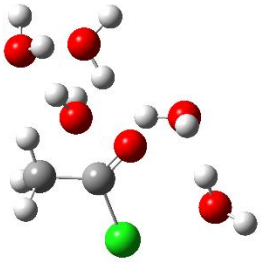
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcCl-1	0
AcCl-2	0,12
AcCl-3	0,35
AcCl-4	0,61
AcCl-5	0,70
AcCl-6	0,97
AcCl-7	1,03
AcCl-8	1,13
AcCl-9	1,27
AcCl-10	1,30
AcCl-11	1,78
AcCl-12	1,83



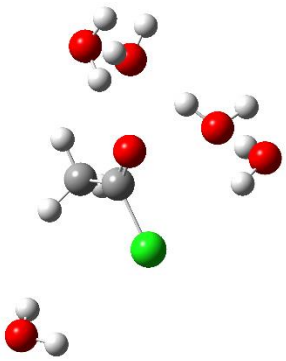
AcCl-1 (0)



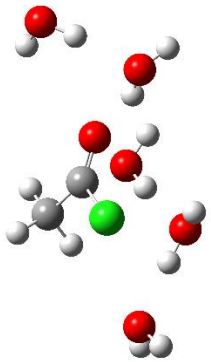
AcCl-2 (0,12)



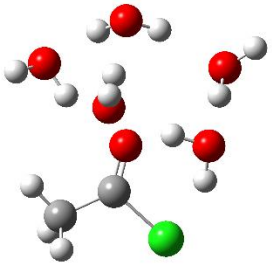
AcCl-3 (0,35)



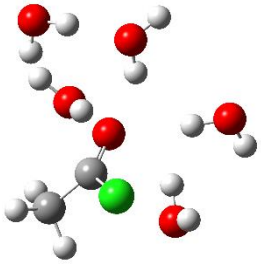
AcCl-4 (0,61)



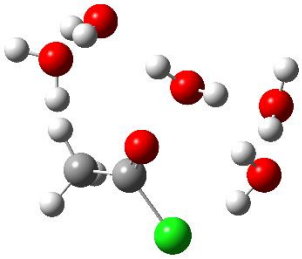
AcCl-5 (0,70)



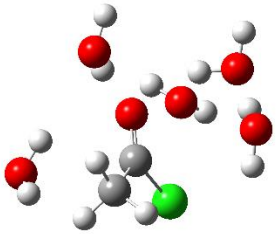
AcCl-6 (0,97)



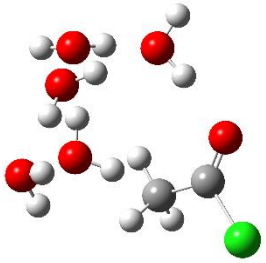
AcCl-7 (1,03)



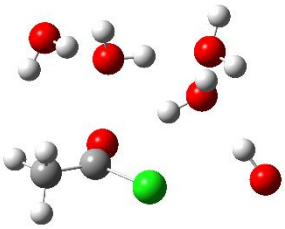
AcCl-8 (1,13)



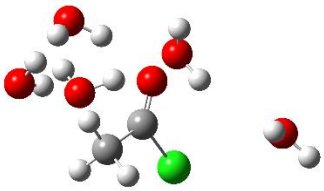
AcCl-9 (1,27)



AcCl-10 (1,30)



AcCl-11 (1,78)



AcCl-12 (1,83)

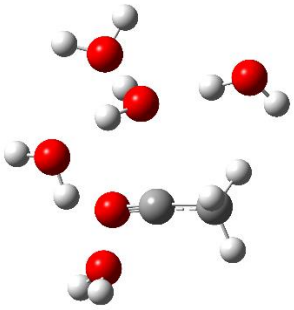
Slika 58. Geometrije AcOH s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.2. Geometrije Ac^+

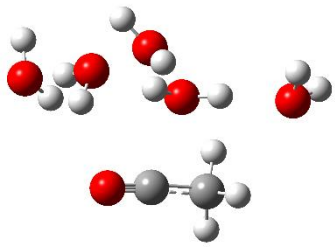
Nestabilni acilni kation Ac^+ nastaje izlaskom klorida iz AcCl. U svim dobivenim geometrijama, barem jedna („prva“) molekula vode postavlja se direktno iznad pozitivno nabijenog ugljika (C1), okomito na C-C-O skelet. Udaljenost te molekule vode i atoma C1 je između 2,5 i 2,6 Å, ovisno o njenoj koordinaciji. Povećanjem te udaljenosti dolazi do povećanja energije, dok njeno kraćenje dovodi do nastanka prijelazne strukture. Ostale molekule vode (dvije u npr. **Ac^+-3, Ac^+-4, Ac^+-5**, **Ac^+-6,** a tri u slučajevima **Ac^+-1**, **Ac^+-8** i **Ac^+-11**) prvo čine vodikove veze s prvom, a zatim međusobno. Zanimljiv je slučaj **Ac^+-2**, u kojem su dvije molekule vode (na 2,6 i 2,7 Å) u direktnoj interakciji s atomom C1.

Tablica 51. Relativne Gibbsove energije Ac^+ s pet molekula vode.

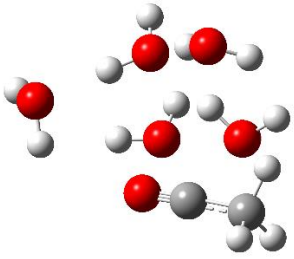
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
Ac^+-1	0
Ac^+-2	0,04
Ac^+-3	1,30
Ac^+-4	1,42
Ac^+-5	1,50
Ac^+-6	1,80
Ac^+-7	1,81
Ac^+-8	1,94
Ac^+-9	2,00
Ac^+-10	2,10
Ac^+-11	2,40
Ac^+-12	2,44
Ac^+-13	2,48
Ac^+-14	2,65
Ac^+-15	2,83



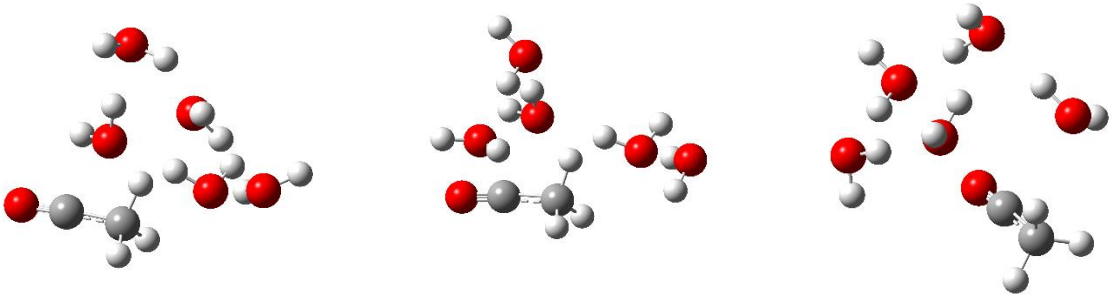
Ac^+-1 (0)



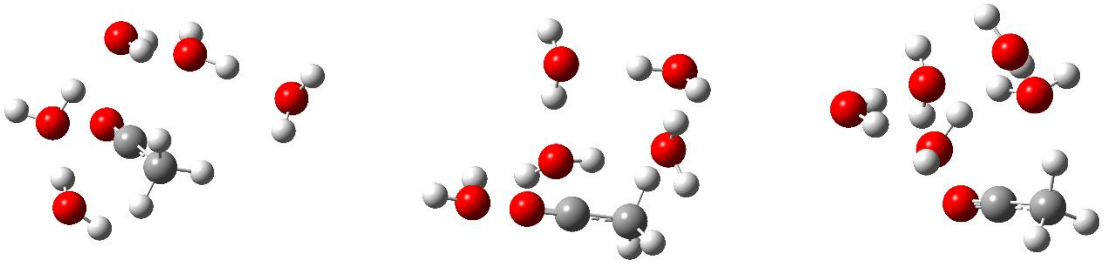
Ac^+-2 (0,04)



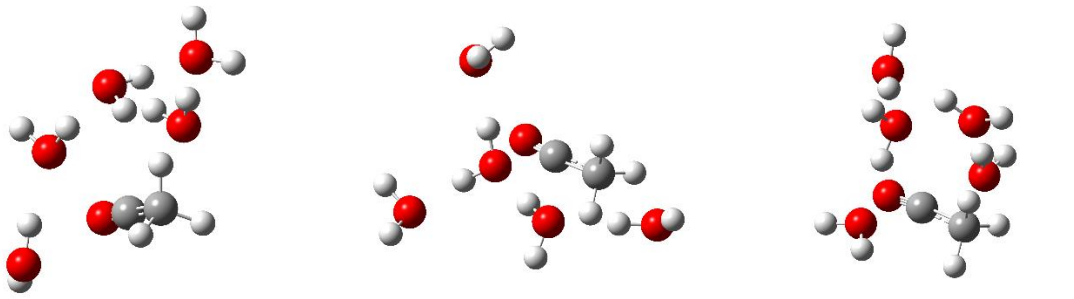
Ac^+-3 (1,30)



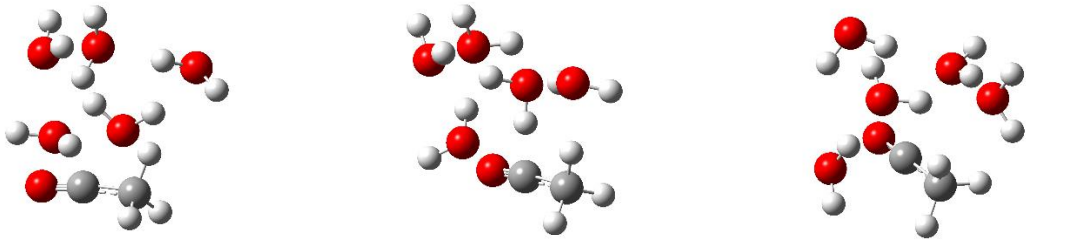
Ac⁺-4 (1,42) **Ac⁺-5** (1,50) **Ac⁺-6** (1,80)



Ac⁺-7 (1,81) **Ac⁺-8** (1,94) **Ac⁺-9** (2,00)



Ac⁺-10 (2,10) **Ac⁺-11** (2,40) **Ac⁺-12** (2,44)



Ac⁺-13 (2,48) **Ac⁺-14** (2,65) **Ac⁺-15** (2,83)

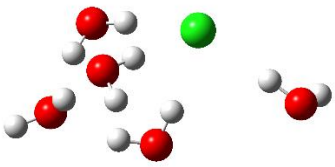
Slika 59. Geometrije Ac^+ s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.3. Geometrije Cl^-

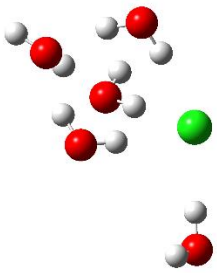
U slučaju kloridnog aniona može se pronaći velik broj (14!) različitih geometrija unutar 1 kcal/mol od globalnog minimuma. Cl^- je u gotovo svim slučajevima koordiniran s četiri molekule vode, dok peta premošćuje neke dvije molekule vode. Strukture u kojima nastaju trimeri vode (npr. **Cl^--2**, **Cl^--2** i **Cl^--4)** izmjenjuju se sa strukturama u kojima se pojavljuju tetrameri (npr. **Cl^--1**, **Cl^--3** i **Cl^--6**), dok su pentameri nešto manje povoljni (tek **Cl^--8**). Kao i u slučaju AcCl, energetski gusto složene geometrije upućuju na postojanje molekula vode koje nisu nužne za opis solvatacije soluta.

Tablica 52 Relativne Gibbsove energije Cl^- s pet molekula vode.

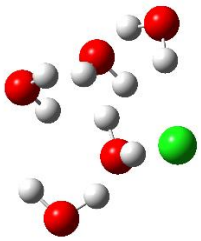
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
Cl^--1	0
Cl^--2	0,27
Cl^--3	0,30
Cl^--4	0,31
Cl^--5	0,33
Cl^--6	0,43
Cl^--7	0,60
Cl^--8	0,63
Cl^--9	0,66
Cl^--10	0,71
Cl^--11	0,80
Cl^--12	0,86
Cl^--13	0,93
Cl^--14	0,97
Cl^--15	1,05
Cl^--16	1,07
Cl^--17	1,12
Cl^--18	1,14
Cl^--19	1,24
Cl^--20	1,30



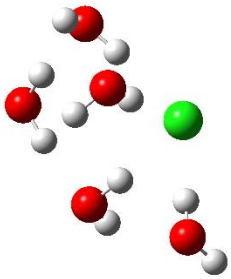
Cl⁻-1 (0)



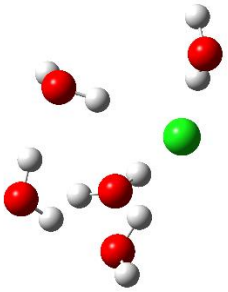
Cl⁻-2 (0,27)



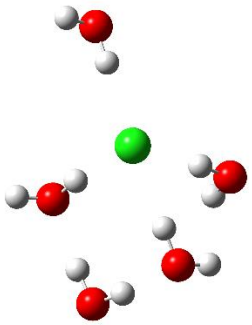
Cl⁻-3 (0,30)



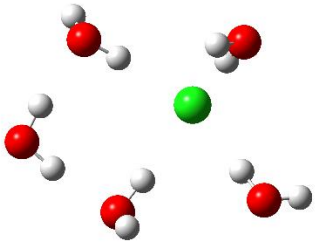
Cl⁻-4 (0,31)



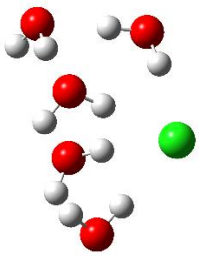
Cl⁻-5 (0,33)



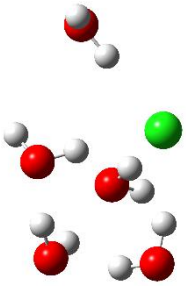
Cl⁻-6 (0,43)



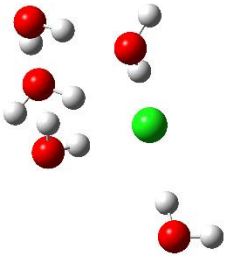
Cl⁻-7 (0,60)



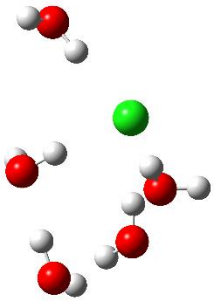
Cl⁻-8 (0,63)



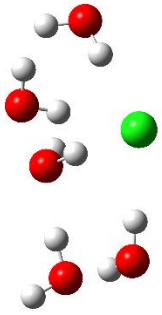
Cl⁻-9 (0,66)



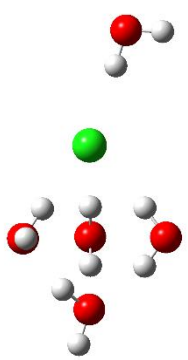
Cl⁻-10 (0,71)



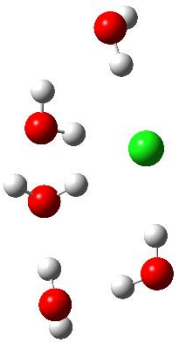
Cl⁻-11 (0,80)



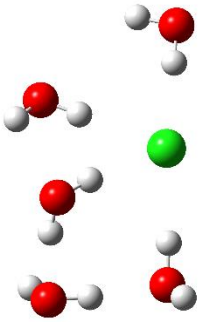
Cl⁻-12 (0,86)



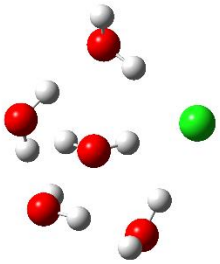
Cl⁻-13 (0,93)



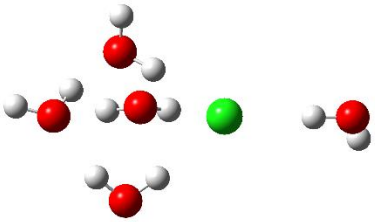
Cl⁻-14 (0,97)



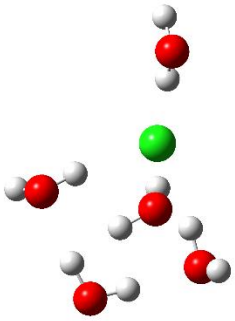
Cl⁻-15 (1,05)



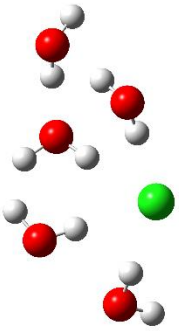
Cl⁻-16 (1,07)



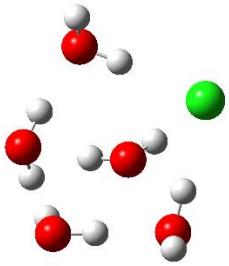
Cl⁻-17 (1,12)



Cl⁻-18 (1,14)



Cl⁻-19 (1,24)



Cl⁻-20 (1,30)

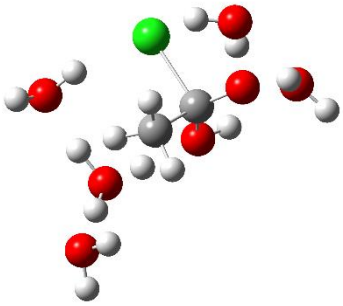
Slika 60. Geometrije Cl^- s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.4. Geometrije $AcOH_2Cl$

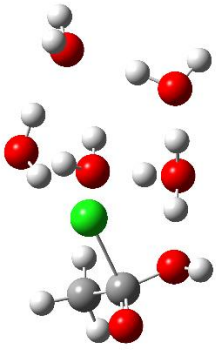
Nukleofilnim napadom vode na AcCl nastaje tetraedarski $AcOH_2Cl$, međuprodukt u adicijsko-eliminacijskom mehanizmu hidrolize acetil-klorida koji je zwitterionske prirode. U najstabilnijoj geometriji **$AcOH_2Cl$-1** četiri molekule vode su u interakciji s pozitivnim vodicima adirane OH_2 skupine – tri s jednim vodikom čine strukturu sličnu Eigen kationu, dok četvrta stupa u interakciju s drugim vodikom. Osim toga, dvije molekule vode koordiniraju negativni atom klora, a jedna karbonilni kisik. U geometrijama **$AcOH_2Cl$-2** i **$AcOH_2Cl$-4** interakcija s karbonilnim kisikom izostaje te nastaje ciklička, odnosno razgranata mreže vodikovih veza, što ukazuje na prisutnost značajnog negativnog naboja na atomu klora. U ostalim prikazanim geometrijama (**$AcOH_2Cl$-3**, **$AcOH_2Cl$-5**, **$AcOH_2Cl$-6**, **$AcOH_2Cl$-7**) molekule vode stupaju u interakcije i s klorom i karbonilnim kisikom. Struktura Eigen kationa ne izostaje niti u jednoj konfiguraciji.

Tablica 53. Relativne Gibbsove energije $AcOH_2Cl$ s pet molekula vode.

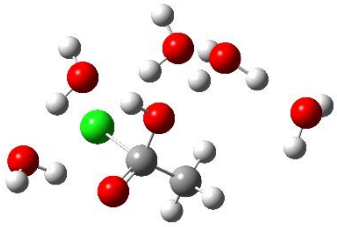
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$AcOH_2Cl$-1	0
$AcOH_2Cl$-2	0,38
$AcOH_2Cl$-3	1,43
$AcOH_2Cl$-4	1,87
$AcOH_2Cl$-5	2,70
$AcOH_2Cl$-6	2,90
$AcOH_2Cl$-7	3,80



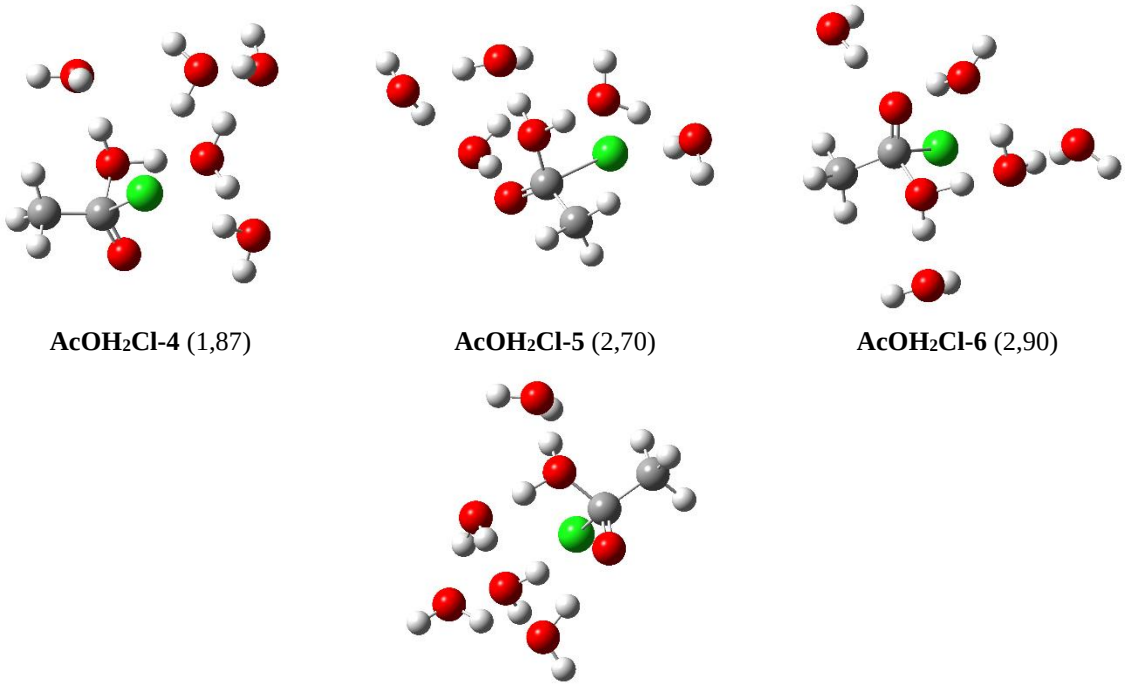
$AcOH_2Cl$-1 (0)



$AcOH_2Cl$-2 (0,38)



$AcOH_2Cl$-3 (1,43)



AcOH$_2$Cl-4 (1,87) **AcOH$_2$Cl-5** (2,70) **AcOH$_2$Cl-6** (2,90)

AcOH$_2$Cl-7 (3,80)

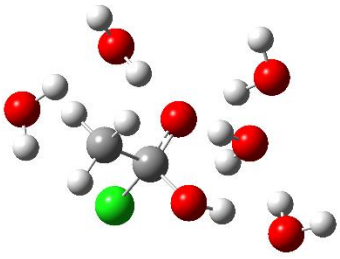
Slika 61. Geometrije AcOH$_2$Cl s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.5. Geometrije AcOHCl$^-$

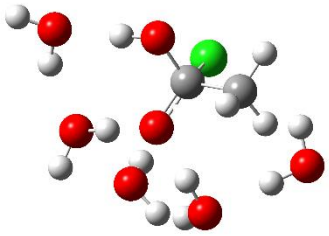
U bazičnim vodenim otopinama, na acetil-klorid napast će OH$^-$, čime nastaje anionski međuprodukt AcOHCl$^-$. Kao i u slučaju ostalih aniona, tri molekule vode bez iznimke se nalaze u prvoj solvatacijskoj sferi negativno nabijenog atoma kisika. Još jedna molekula vode u svim slučajevima stupa u interakciju s vodikom adirane OH skupine, dok položaj pete molekule vode nije energetski strogo definiran. Zbog toga, geometrije su energetski vrlo bliske (9 unutar 1 kcal od globalnog minimuma, slično kao kod Cl$^-$ gdje ih je bilo 14). Najstabilnije geometrije **AcOHCl$^-$-1, AcOHCl$^-$-2 i AcOHCl$^-$-3** specifične su po cikličkoj strukturi koja preko dvije molekule vode povezuje adiranu OH skupinu i negativno nabijeni atom kisika soluta. Zanimljivo je primijetiti kako eksplicitna solvatacija klora nije potrebna (slično kao kod AcCl), usprkos negativnom naboju molekule.

Tablica 54. Relativne Gibbsove energije AcOHCl⁻ s pet molekula vode.

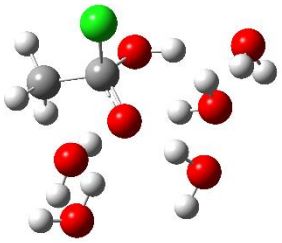
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcOHCl⁻-1	0
AcOHCl⁻-2	0,11
AcOHCl⁻-3	0,27
AcOHCl⁻-4	0,45
AcOHCl⁻-5	0,53
AcOHCl⁻-6	0,71
AcOHCl⁻-7	0,81
AcOHCl⁻-8	0,93
AcOHCl⁻-9	0,94
AcOHCl⁻-10	1,03
AcOHCl⁻-11	1,12
AcOHCl⁻-12	1,25
AcOHCl⁻-13	1,26
AcOHCl⁻-14	1,30
AcOHCl⁻-15	1,40
AcOHCl⁻-16	1,41



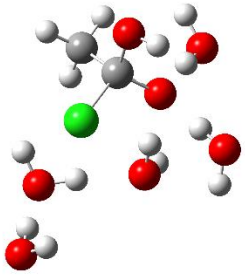
AcOHCl⁻-1 (0)



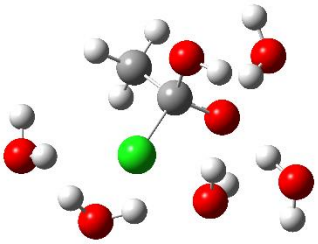
AcOHCl⁻-2 (0,11)



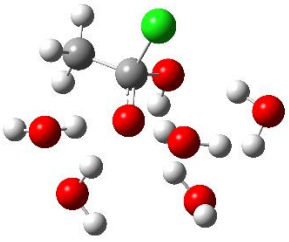
AcOHCl⁻ -3 (0,27)



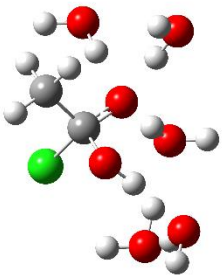
AcOHCl⁻-4 (0,45)



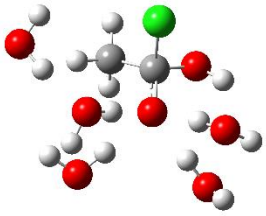
AcOHCl⁻-5 (0,53)



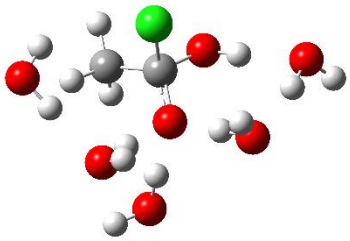
AcOHCl⁻-6 (0,71)



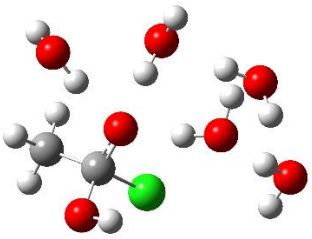
AcOHCl⁻-7 (0,81)



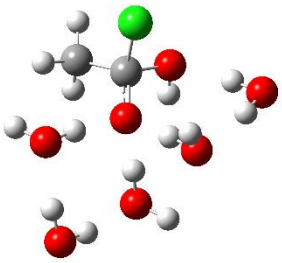
AcOHCl⁻-8 (0,93)



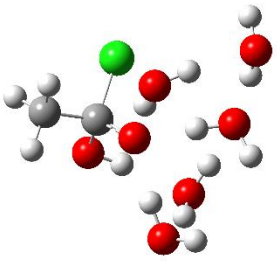
AcOHCl⁻-9 (0,94)



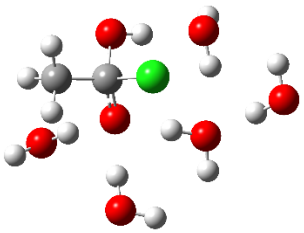
AcOHCl⁻-10 (1,03)



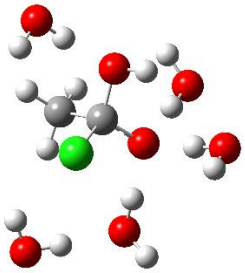
AcOHCl⁻-11 (1,12)



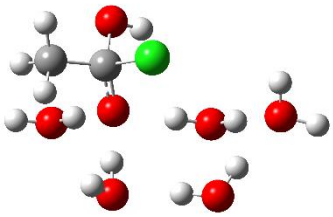
AcOHCl⁻-12 (1,25)



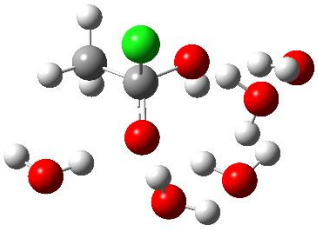
AcOHCl⁻-13 (1,26)



AcOHCl⁻-14 (1,30)



AcOHCl⁻-15 (1,40)



AcOHCl⁻-16 (1,41)

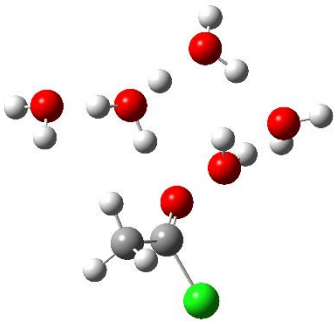
Slika 62. Geometrije AcOHCl⁻ s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.6. Geometrije $AcHCl^+$

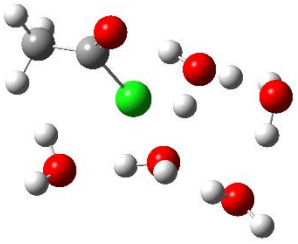
Protoniranjem acetil-klorida nastaje $AcHCl^+$, vrsta vrlo podložna nukleofilnom napadu. Kao i u prethodno proučavanim kationima, sve geometrije najmanje energije pokazuju strukturu Eigen kationa. Kiseli je proton solvatiran s tri molekule vode i molekulom soluta. Preostale dvije molekule vode čine vodikove veze s molekulama uključenim u Eigen kation. Strukture u kojima se pojavljuje ciklički obrazac vodikovih veza (**$AcHCl^+$-1**, **$AcHCl^+$-2**, **$AcHCl^+$-5**, **$AcHCl^+$-5**), nešto su energetski povoljnije od onih u kojima je mreža vodikovih veza razgranata (**$AcHCl^+$-3**, **$AcHCl^+$-4**, **$AcHCl^+$-7**, **$AcHCl^+$-8**, **$AcHCl^+$-9**). Interakcija eksplicitnih molekula vode s klorom pojavljuje se samo u **$AcHCl^+$-8** i, slično kao i u slučaju AcCl, nije energetski važna.

Tablica 55. Relativne Gibbsove energije $AcHCl^+$ s pet molekula vode.

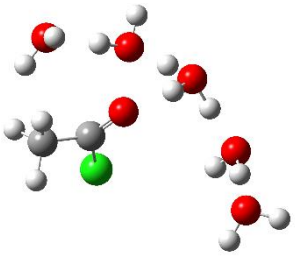
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$AcHCl^+$-1	0
$AcHCl^+$-2	0,38
$AcHCl^+$-3	0,43
$AcHCl^+$-4	1,60
$AcHCl^+$-5	1,90
$AcHCl^+$-6	1,93
$AcHCl^+$-7	2,50
$AcHCl^+$-8	2,70
$AcHCl^+$-9	3,04



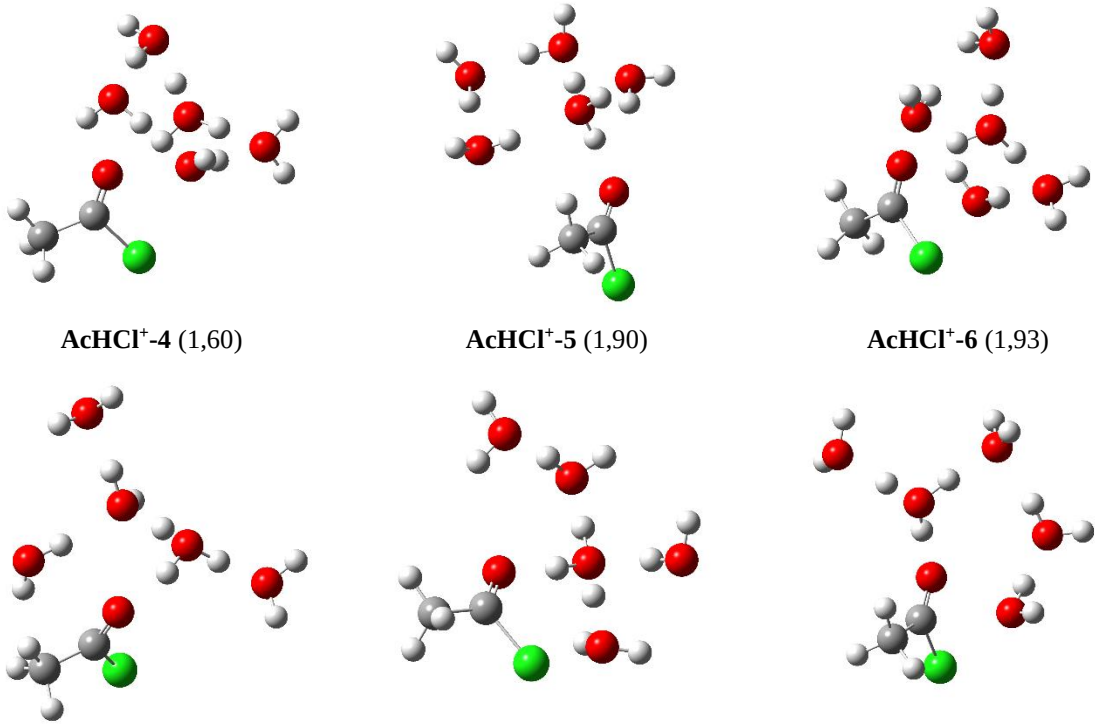
$AcHCl^+$-1 (0)



$AcHCl^+$-2 (0,38)



$AcHCl^+$-3 (0,43)



AcHCl$^+$-4 (1,60) **AcHCl$^+$-5** (1,90) **AcHCl$^+$-6** (1,93)

AcHCl$^+$-7 (2,50) **AcHCl$^+$-8** (2,70) **AcHCl$^+$-9** (3,04)

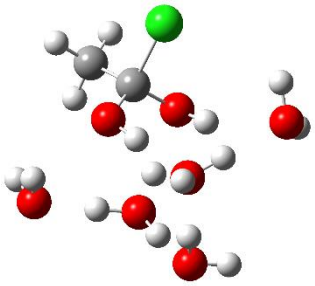
Slika 63. Geometrije AcHCl$^+$ s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.7. Geometrije AcHOH$_2$Cl$^+$

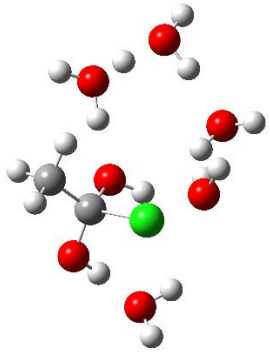
U kiseloj sredini, hidroliza acetil-klorida (AcCl) započinje njegovim protoniranjem pri čemu nastaje AcHCl$^+$, na koji zatim napada voda kako bi nastao tetraedarski kationski međuprodukt AcHOH$_2$Cl$^+$. Ovaj međuprodukt do sada nije opisan metodama molekularnog modeliranja. Za razliku od AcHCl$^+$ i AcOH$_2$Cl, ovdje kiseli proton nije nužno koordiniran s tri molekule vode. Dok u **AcHOH$_2$Cl$^+$-1** nastaje struktura nalik Eigen kationu, koja sadržava tri molekule vode, u ostalim geometrijama jedna molekula vode izostaje. Do toga vjerojatno dolazi zbog mogućnosti stvaranja vodikovih veza s ostalim hidroksilnim vodicima AcHOH$_2$Cl$^+$. To je vidljivo i u promjeni orijentacije tih vodikovih atoma uslijed stvaranja interakcija s molekulama vode (usporedi npr. **AcHOH$_2$Cl$^+$-1** i **AcHOH$_2$Cl$^+$-5**).

Tablica 56. Relativne Gibbsove energije $AcHOH_2Cl^+$ s pet molekula vode.

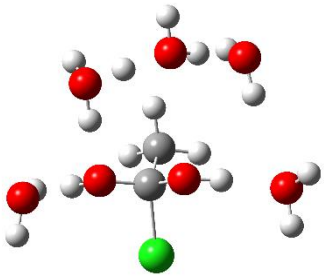
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
$AcHOH_2Cl^+$-1	0
$AcHOH_2Cl^+$-2	0,30
$AcHOH_2Cl^+$-3	0,60
$AcHOH_2Cl^+$-4	0,63
$AcHOH_2Cl^+$-5	1,16
$AcHOH_2Cl^+$-6	1,53
$AcHOH_2Cl^+$-7	2,07
$AcHOH_2Cl^+$-8	2,40
$AcHOH_2Cl^+$-9	2,65
$AcHOH_2Cl^+$-10	2,68
$AcHOH_2Cl^+$-11	2,70



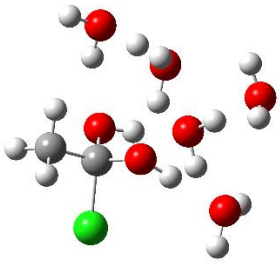
$AcHOH_2Cl^+$-1 (0)



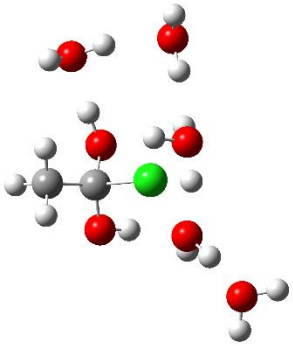
$AcHOH_2Cl^+$-2 (0,30)



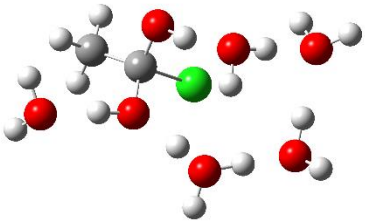
$AcHOH_2Cl^+$-3 (0,60)



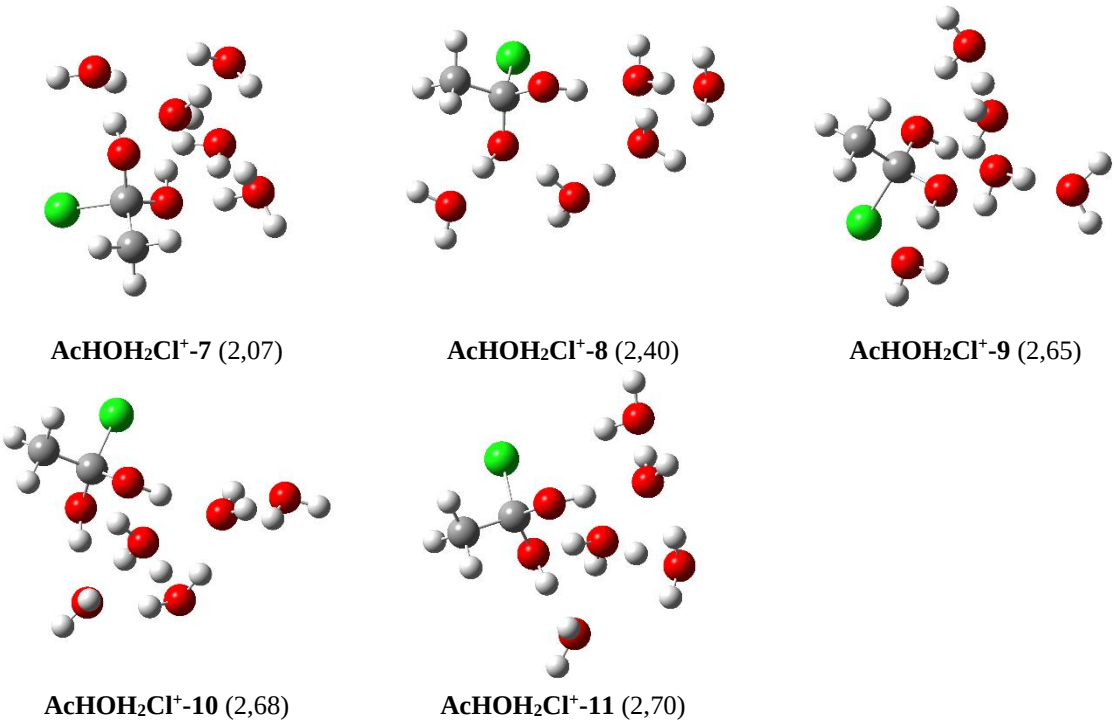
$AcHOH_2Cl^+$-4 (0,63)



$AcHOH_2Cl^+$-5 (1,16)



$AcHOH_2Cl^+$-6 (1,53)



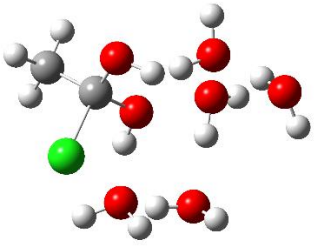
Slika 64. Geometrije AcOH s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.2.8. Geometrije AcHOHCl

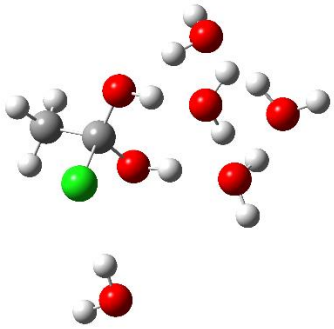
Geminalni diol AcHOHCl može nastati protoniranjem $AcOHCl^-$, deprotoniranjem $AcHOH_2Cl$ ili tautomerijom iz $AcOH_2Cl$. Slično kao i u slučaju $AcHOH_2Cl^+$, pojava hidroksilnih vodika na dva različita atoma kisika nudi mogućnosti nastanka mnogih različitih uzoraka vodikovih veza. U **AcHOHCl-1** tako nastaje struktura u kojoj su hidroksilni vodici povezani preko svih pet molekula vode kroz dvije cikličke strukture. U ostalim geometrijama također prevladavaju ciklički uzorci koji povezuju hidroksilne vodike – u **AcHOHCl-2** takav uzorak čine četiri molekule vode dok je peta u interakciji s atomom klora; **AcHOHCl-3** sadrži monocikličku strukturu s četiri molekule vode na rubu koje se nalazi peta molekula. Većina ostalih konfiguracija slijedi jedan od ta tri obrasca. Iznimno, u geometrijama **AcHOHCl-5** i **AcHOHCl-7** molekule vode podijeljene su u dvije skupine povezane (samo) solutom.

Tablica 57. Relativne Gibbsove energije AcCl s pet molekula vode.

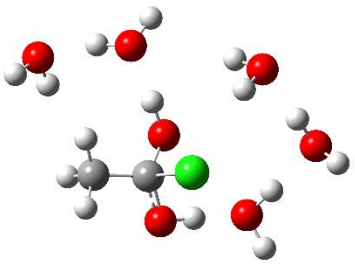
konfiguracija	$G°_{rel}$ / kcal/mol
AcHOHCl-1	0
AcHOHCl-2	0,05
AcHOHCl-3	0,70
AcHOHCl-4	0,73
AcHOHCl-5	0,73
AcHOHCl-6	0,90
AcHOHCl-7	1,17
AcHOHCl-8	1,26
AcHOHCl-9	1,30
AcHOHCl-10	1,40
AcHOHCl-11	1,43
AcHOHCl-12	1,44
AcHOHCl-13	1,47
AcHOHCl-14	1,50
AcHOHCl-15	1,51
AcHOHCl-16	1,70
AcHOHCl-17	1,84
AcHOHCl-18	1,87
AcHOHCl-19	1,30
AcHOHCl-20	1,94



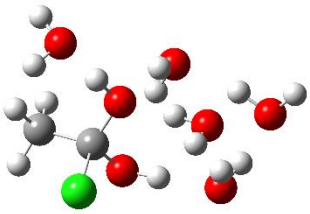
AcHOHCl-1 (0)



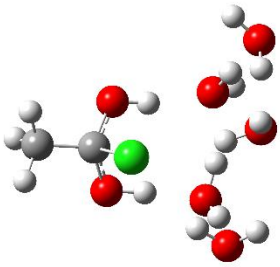
AcHOHCl-2 (0,05)



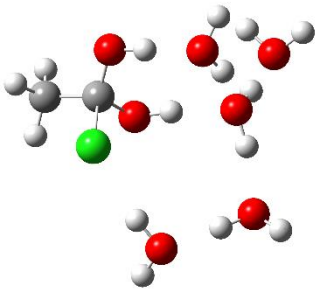
AcHOHCl-3 (0,70)



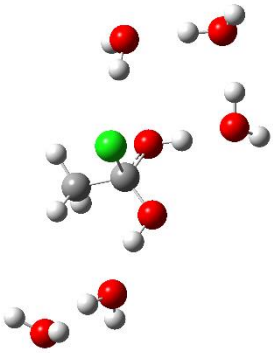
AcHOHCl-4 (0,73)



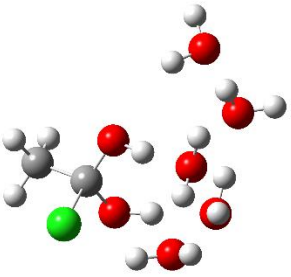
AcHOHCl-5 (0,73)



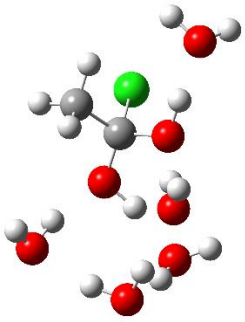
AcHOHCl-6 (0,90)



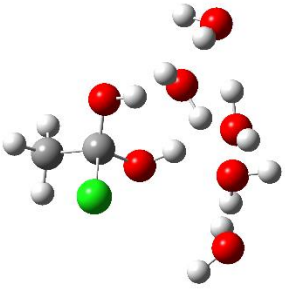
AcHOHCl-7 (1,17)



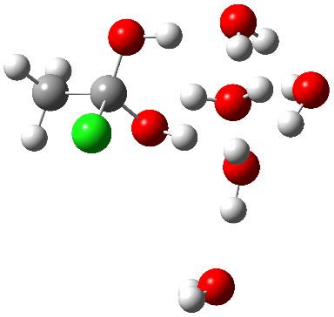
AcHOHCl-8 (1,26)



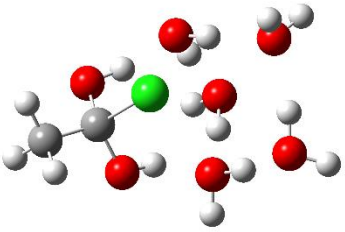
AcHOHCl-9 (1,30)



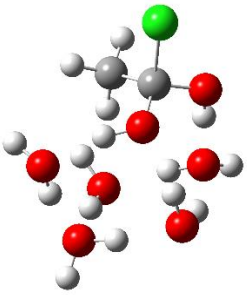
AcHOHCl-10 (1,40)



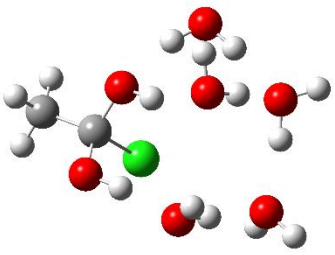
AcHOHCl-11 (1,43)



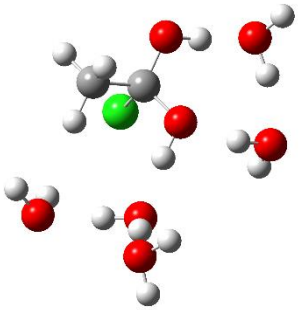
AcHOHCl-12 (1,44)



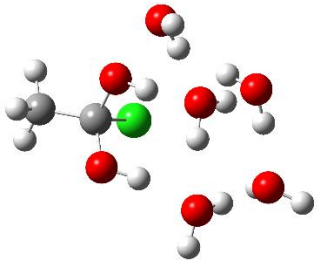
AcHOHCl-13 (1,47)



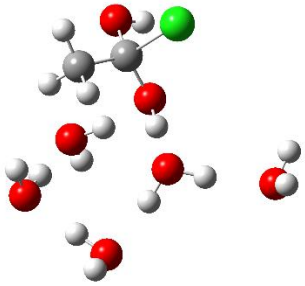
AcHOHCl-14 (1,50)



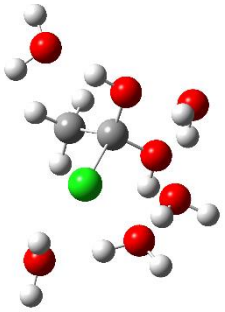
AcHOHCl-15 (1,51)



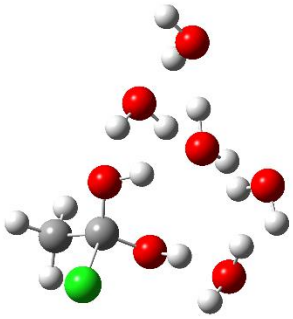
AcHOHCl-16 (1,70)



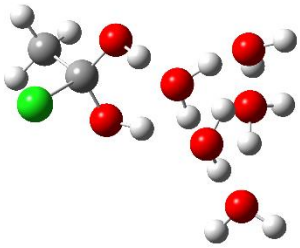
AcHOHCl-17 (1,84)



AcHOHCl-18 (1,87)



AcHOHCl-19 (1,90)



AcHOHCl-20 (1,94)

Slika 65. Geometrije AcHOHCl s pet molekula vode. Relativne energije, iskazane u kcal/mol, su naznačene u zagradama.

5.5.3. Analiza dobivenih Gibbsovih energija i mehanizma reakcije

Prije analize samog mehanizma, potrebno je odrediti vrijednost $\Delta G^{o\prime}_{granična}$, budući da tijekom reakcije dolazi do disocijacije klora i adicije vode. Potrebna vrijednost izračunata je kao prosjek $\Delta G^{o\prime}$ za n = 5 za molekule prikazane u tablici 59. Tako određena $\Delta G^{o\prime}_{granična}$, uspoređena s $\Delta G°(H_2O)$ na istoj razini teorije iznosi –0,63 kcal/mol, no uz prosječno apsolutno odstupanje od čak 0,83 kcal/mol. Uzrok takvog iznosa odstupanja može se pripisati velikom broju međusobno različitih sudionika reakcije. Usporedba vrijednosti $\Delta G°'_{granična}$ za modelne sustave i ovaj mehanizam nalazi se u tablici 58.

Tablica 58. Određene $\Delta G°'_{granična}$ vrijednosti.

proučavani sustav	$\Delta G°'_{granična} - \Delta G°(H_2O)$
prvi modelni sustav	–1,44 ± 0,11*
drugi modelni sustav	–0,90 ± 0,18
hidroliza acetil-klorida	–0,63 ± 0,83

*prosječno apsolutno odstupanje

Vrijednosti minimalnog broja potrebnih molekula vode m, određene kao n za koji dodatak sljedeće molekule vode n + 1 mijenja energiju sustava za $\Delta G°'_{granična}$ ± 0,5 kcal/mol, prikazan je u tablici 59. Neutralnoj molekuli AcCl potrebne su dvije molekule vode budući da prva molekula ne može stvoriti dovoljno snažne interakcije sa solutom da bi došlo do odgovarajuće stabilizacije sustava. Dodatkom druge molekule vode taj se problem rješava zbog nastanka stabilnog dimera vode. Kationi Ac^+ i AcH^+ trebaju minimalno tri molekule vode kako bi nastala struktura Eigen kationa, što je u skladu s ranije primijećenim obrascem. Anion Cl^- za razliku od $AcOHCl^-$ i etenolatnog aniona, proučavanog u okviru drugog modelnog sustava, treba minimalno četiri molekule vode, dok ostali trebaju tri. Razlog tome je jednostavan: Cl^- je goli ion, dok u je ostalim slučajevima negativni naboj raspršen kroz veći solut. Neutralnom tetraedarskom međuproduktu AcHOHCl također su potrebne su tri molekule vode, dok njegov zwitterionski tautomer $AcOH_2Cl$ potrebuje četiri, jednako kao i $AcHOH_2Cl^+$, koji čini slične vodikove veze kao i prije proučavani $AcOH_2^+$ (tri molekule vode za stabilizaciju kiselog protona, još jedna na susjednom kiselom protonu).

Tablica 59. Minimalni potreban broj molekula vode za proučavane molekule.

molekula M	***m(M)***
AcCl	2
Ac^+	3
Cl^-	4
$AcHCl^+$	3
$AcOH_2Cl$	4
$AcHOH_2Cl^+$	4
$AcOHCl^-$	3
AcHOHCl	3
$AcOH_2^+$	4
AcOH	1

Budući da se pokazala točnijom, izravna metoda računanja reakcijskih Gibbsovih energija korištena je kada je to bilo moguće, uz n = 5. Gdje je bilo potrebno, korištena je vrijednost G°(H^+,aq) od –270,3 kcal/mol kojoj je dodana empirijska korekcija od 2,4 kcal/mol, određena prilikom analize modelnih sustava. U reakcijama u kojima je došlo do disocijacije odnosno adicije korištena je ekstrapolacijska metoda uz gore navedenu vrijednost $\Delta G°'_{granična}$ i n = 5. Na primjer, Gibbsova energija za reakciju nastanka $AcOH_2^+$ može izračunata je ovako:

$$\mathrm{AcHOHCl(H_2O)_5 + 5H_2O \rightarrow AcOH_2{}^+(H_2O)_5 + Cl^-(H_2O)_5} \tag{5.8a}$$

$$\Delta_r G° = G°\left(\mathrm{AcOH_2{}^+(H_2O)_5}\right) + G°(\mathrm{Cl^-(H_2O)_5}) - G°(\mathrm{AcHOH(H_2O)_5} - 5\,\Delta G'_{granična} \tag{5.8b}$$

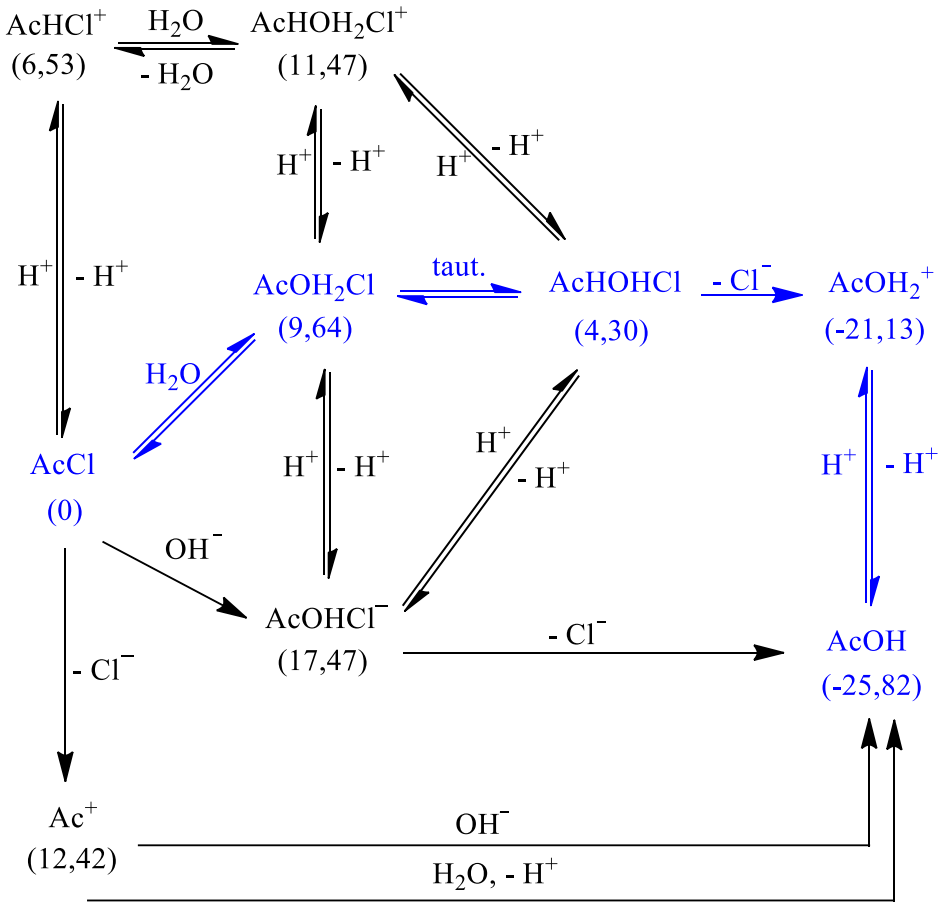
Analogno jednadžbi (5.8b) mogu se napisati izrazi za sve reakcije u mehanizmu. Općenito, određivanje vrijednosti $\Delta G°'_{granična}$ za neki sustav omogućuje račun reakcijske Gibbsove energije za reakciju bilo kakve stehiometrije unutar tog sustava. Najveći nedostatak takvog pristupa je što se on snažno oslanja na konvergencijsku moć metode – veliko prosječno apsolutno odstupanje u vrijednosti $\Delta G°'_{granična}$ glavni je izvor pogreške, s obzirom da se $\Delta G°'_{granična}$ množi s n (ili u općenitom slučaju s $n{\cdot}i$, gdje je i razlika u broju modeliranih produkata i reaktanata).

U tablici 60 i na slici 66 prikazane su relativne energije svih modeliranih sudionika u reakciji hidrolize acetil-klorida. Dobiveni put najniže energije vodi preko neutralnih tetraedarskih međuprodukata, što je u skladu s eksperimentalnim podacima. Nadalje, nastanak

nabijenih tetraedarskih međuprodukata moguć je samo u slučajevima velike koncentracije H^+ ili OH^- iona, što je također u skladu s očekivanjima. Nastajanje acilnog kationa također je relativno termodinamički nepovoljno.

Tablica 60. Relativne energije sudionika reakcije hidrolize acetil-klorida.

molekula	***G*°rel / kcal/mol**
AcCl	0
Ac^+	12,42
$AcHCl^+$	6,53
$AcOH_2Cl$	9,64
$AcHOH_2Cl^+$	11,47
$AcOHCl^-$	17,47
AcHOHCl	4,30
$AcOH_2^+$	-21,13
AcOH	-25,82



Slika 66. Reakcijski mehanizam hidrolize acetil-klorida. Termodinamički najpovoljniji reakcijski put prikazan je plavom bojom.

§ 6. ZAKLJUČAK

U ovoj disertaciji opisana je nova klaster-kontinuum metoda za opis solvatacije organskih molekula. U okviru predstavljene metode definirani su novi koncepti korisni za računalno proučavanje solvatacije. Također, metoda se pokazala efikasnom, široko primjenjivom i točnom za računanje konstanta kiselosti i tautomerizacije te uspješnom u proučavanju reakcijskih mehanizama.

Koristeći dva modelna sustava demonstriran je novi, efikasan pristup pretraživanju konfiguracijskog prostora u otapalu, temeljen na modeliranju klastera koji sadrže solut i veliki broj molekula otapala. Brzo generiranje mnoštva različitih geometrija takvog klastera omogućio je FMO (EFP) pristup za modeliranje molekula otapala.

Korištenje novog koncepta solvatacijskih sfera funkcionalnih skupina, temeljenom na proučavanju radijalnih funkcija raspodjele, omogućilo je efikasnu eliminaciju nevažnih molekula otapala. Praćenje računa interakcijskih energija pomoću *Natural Cluster Unit* analize rezultiralo je u brzoj i relativno jednostavnoj selekciji kemijski i energetski zanimljivih geometrija s odabranim brojem molekula otapala. Osim toga, uveden je nepristran kriterij za identifikaciju sličnih konfiguracija koji je omogućio procjenu potrebnog broja klastera za temeljito proučavanje konfiguracijskog prostora.

Analizom geometrija i energija konfiguracija molekula proučavanih u modelnim sustavima identificirani su karakteristični obrasci vezanja molekula vode s kationima, anionima i neutralnim molekulama. U slučaju pozitivno nabijenih soluta pronađeno je da dominiraju strukture slične Eigen kationima za čiji je adekvatan opis potrebno uključiti molekule vode u drugoj solvatacijskoj sferi. Opisani su i obrasci interakcije aniona sa eksplicitnim molekulama vode koji najčešće ne zahtijevaju razmatranje druge solvatacijske sfere. Za sve proučavane molekule soluta pronađen je minimalan broj molekula otapala potrebnih za točan opis u okviru klaster kontinuum metode. S energetskog aspekta, utvrđeno je kako promjena energije sustava linearno ovisi o broju molekula otapala iznad minimalnog potrebnog broja. S geometrijskog aspekta, uočeno je kako u geometrijama s dovoljnim brojem molekula otapala može doći do promjene položaja manje važnih molekula otapala bez značajnog utjecaja na energiju. Takvi rezultati omogućili su točan izračun energije soluta s bilo kojim brojem molekula otapala koji

je iznad minimalnog potrebnog, što rješava probleme primjene klaster-kontinuum metoda u reakcijama s kompliciranom stehiometrijom, a i smanjuje vrijeme potrebno za modeliranje stabilnih soluta.

Modelni sustavi testirani su na nizu različitih razina teorije. Rezultati sugeriraju kako je EFP metoda adekvatna i efikasna za dobivanje početnih klastera. U slučaju konačnih geometrija, rezultati bliski eksperimentalnima dobiveni su upotrebom modernih funkcionala M06-2X i ωB97X-D koji uključuju disperzne interakcije u kombinaciji sa srednje velikim osnovnim skupom 6-311+G(2df,2p) i korištenjem harmonijske aproksimacije. SMD se pokazao kao kvalitetan model implicitnog otapala, koji u slučaju stabilnih neutralnih molekula ne zahtijeva više od jedne do dvije molekule vode, dok su za adekvatan opis solvatacije nabijenih soluta bile potrebne tri do četiri. Istražen je utjecaj greške zbog superpozicije osnovnih skupova. Dobiveni konačni rezultati procjene pK_a vrijednosti i konstanti tautomerizacije u pravilu su bili unutar 1 pK jedinice od eksperimentalnih.

Predstavljenom klaster-kontinuum metodom modeliran je mehanizam hidrolize acetil-klorida. Za sve sudionike reakcije pronađen je minimalni broj potrebnih molekula vode. Posebno treba istaknuti pronalazak nabijenog tetraedarskog međuprodukta, koji do sad nije bio opisan metodama molekularnog modeliranja. Veličinska konzistentnost metode iskorištena je kako bi se odredile reakcijske Gibbsove energije elementarnih koraka u proučavanom mehanizmu u kojima sudjeluje različit broj reaktanata i produkata. Dobiveni rezultati slažu se s eksperimentalnim opažanjima.

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. P. Walden, *Die Lösungstheorien in ihrer geschichtlichen Aufeinanderfolge*, Enke, Stuttgart, 1910.
2. M. Berthelot, L. Pe´an de Saint-Gilles, *Ann. Chim. et Phys.* **65** (1862) 385-392.
3. G. Scheibe, E. Felger, G. Rößler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60** (1927) 1406-1438.
4. C. Stan Tsai, *An Introduction to Computational Biochemistry*, Wiley, New York, 2002.
5. C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Efects in Organic Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2011.
6. J. Ho, M. Coote, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **1** (2011) 649-660.
7. T. K. Schneider, *Int. J. Quantum Chem.* **106** (2006) 843-851.
8. R. A. Abramson, K. K. Balridge, *Mol. Phys.* **110** (2012) 2401-2412.
9. R. A. Abramson, K. K. Balridge, K. Kim, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 1027-1035.
10. M. Gupta, F. E. Silva, F. H. Svendsen, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 5021-5037.
11. M. S. Bachrach, *J. Phys. Chem. A* **118** (2014) 1123-1131.
12. C. Reichart, *Pure Appl. Chem.* **54** (1982) 1867-1884.
13. J. Fruwert, G. Geiseler, *Z. Chem.* **20** (1980) 157-167.
14. B. Gutbezahl, E. Grunwald, *J. Am. Chem. Soc.* **75** (1953) 559-565.
15. G. Briegleb, W. Strohmeier, *Angew. Chem.* **64** (1952) 409-417.
16. E. L. Eliel, *Pure Appl. Chem.* **25** (1971) 509-525.
17. R. E. Lutz, A. B. Turner, *J. Org. Chem.* **33** (1968) 516-524.
18. P. Plieninger H. Baumgärtel, Ber. Bunsenges. *Phys. Chem.* **86** (1982) 161-166.
19. K. A. Zachariasse, N. Phan Vuc, B. Kozankiewicz, *J. Phys. Chem.* **85** (1981) 2676
20. C. J. Drummond, F. Grieser, T. W. Healy, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **81** (1986) 95
21. N. Tyutyulkov, J. Fabian, A. Mehlhorn, F. Dietz, A. Tadjer, *Polymethine Dyes – Structure and Properties*, St. Kliment Ohridski University Press, Sofia/Bulgaria, 1991.
22. E. M. Kosower, *An Introduction to Physical Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1968.
23. A. G. Burden, G. Collier, J. Shorter, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* (1976) 1627-1632.
24. E. Grunwald, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **70** (1948) 846-854.
25. K. Morokuma, J. Chem. Phys. **55** (1971) 1236-1244. New York, 1981.
26. K. Kitaura, K. Morokuma, *Int. J. Quantum Chem.* **10** (1976) 325-340.
27. K. Kitaura, K. Morokuma, *Molecular Interactions, Vol. 1*, Wiley, Chichester, 1980.

28. K. Kitaura, K. Morokuma, *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, Plenum, New York, 1981.
29. V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **4**, (2008), 877-887.
30. D. K. Bohme, G. I. Mackay, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 978-979.
31. R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 14556-14562.
32. J. Ho, M. Coote, *Theor. Chem. Acc.* **125** (2010) 3-21.
33. S. K. Alongi, C. G. Shields, *Annu. Rep. Comput. Chem.* **6** (2010) 113-138.
34. B. Mennucci, *J. Phys. Chem. Lett.* **1** (2010) 1666-1674.
35. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2999-3093.
36. S. Canuto, *Solvation Effects on Molecules and Biomolecules*, Springer, Berlin, 2008.
37. J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2161-2200.
38. D. Brittain, C. Lin, A. T. Gilbert, E. Izgorodina, P. Gill, M. Coote. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11** (2009) 1138–1142.
39. R. J. Pliego, M. Riveros, M. *J. Chem. Phys. Lett.* **332** (2000) 597-602.
40. P. C. Kelly, J. C: Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006), 16066-16081.
41. Y. Takano, N. K. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **1** (2005) 70-77.
42. I. Sharma, A. G. Kaminski, *J. Comp. Chem.* **33** (2012) 2288-2399.
43. R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **24**, (2010) 317-333.
44. S. Rayne, K. Forest, *J. Mol. Str. THEOCHEM* **949** (2010) 60-69.
45. S. Busch, W. E. Knapp, *Chem. Phys. Chem.* **5** (2004) 1513-1522.
46. F. Ding, M. Smith, H. Wang, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 2679–2691.
47. D. M. Liptak, C. G. Shields, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 7314-7319.
48. R. J. Pliego, *Chem. Phys. Lett.* **367** (2003) 145-149.
49. D. Gao, P. Svoronos, K. P. Wong, D. Maddalena, J. Hwang, H. Walker, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 10776-10785
50. G. da Silva, M. E. Kennedy, Z. B. Dlugogorski, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 11371-11376.
51. M. Gupta, E. da Silva, H. Svendsen, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 5021-5037.
52. T. N. Brown, N. Mora-Diez, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 9270-9279.
53. A. Yu, Y. Liu, Y. Wang, *Chem. Phys. Lett.* **436** (2007) 276-279.
54. H. Lu, X. Chen, C. Zhan, *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 10599-10605.
55. V. Verdolino, R. Cammi, H. B. Munk, B. H. Schlegel, *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) 16860-16873.
56. S. V. Bryantsev, S. M. Diallo, A. W- Goddard, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 4422-4430.
57. A. Trummal, A. Rummel E. Lippma, P. Burk, A. Koppel, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 6206-6212.

58 F. Ding, J. M. Smith, H. Wang, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 2679-2691.

59. Z. Glasovac, M. Eckert-Maksić, Z. B. Maksić, *New J. Chem.* **33** (2009) 588-597.

60. M. Namazian, H. Heidary, *J. Mol. Str.: THEOCHEM* **620** (2003) 257-263.

61. M. Namazian, H. Heidary, R. M. Noorbala, *J. Mol. Str.: THEOCHEM* **711** (2004) 13-18.

62. M. Namazian, F. Kalantary-Fotooh, R. M. Noorbala, J. D. Searles, L. M. Coote, *J. Mol. Str. THEOCHEM* **758** (2006) 275-278.

63. M. Namazian, M. Zakery, R. M. Noorbala., L. M. Coote, *Chem. Phys. Lett.* **451** (2008) 163-168.

64. Y. Takano K. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **1** (2005) 70-77.

65. A. M. Magill K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 8717-8724.

66. H. Dong, H. Du, X. Qian. *J. Phys. Chem. A* **112** (2008) 12687-12694.

67. N. A. Caballero, F. Melendez, C. Munoz-Caro, A. Nino, *Biophys. Chem.* **124** (2006) 155-160.

68 R. Gomez-Bombarelli, M. Gonzalez-Perez, T. M. Perez-Prior, E. Calle, J. Casado, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 4943–4948.

69 J. E. Delgado, *Chem. Phys. Lett.* **471** (2009) 133-135.

70. J. D. Thompson, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 6532–6542.

71. J. D. Thompson, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **113** (2005) 107–131.

72. J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008), 760-768.

73. C. A. Chamberlin, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) 8651-8655.

74. V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 609-620.

75. J. Hermet, C. Adamo, P. Cortona, *Quantum Simulations of Materials and Biological Systems*, Springer, Berlin, 2012.

76. M. C. Aikens, S. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 12835-12850.

77. V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 4538–4543.

78. R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **24** (2010) 317-333.

79. A. Klamt, B. Mennucci, J. Tomasi, V. Barone, C. Curutchet, M. Orozco, F. J. Luque, *Acc. Chem. Res.* **42** (2009) 489-492.

80. V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6378-6396.

81. J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **42** (2009) 493-497.

82. J. Ho, A. Klamt, L. M. Coote, *J. Phys. Chem. A* **114** (2010) 13442-13444.

83. P. H. Nguyen, P. Derreumaux, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **14** (2012) 877-886.

84. R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **5** (2009) 2284-2300.

85. M. Caricato, G. Scalmani, G. W. Trucks, J. M. Frisch, *J. Phys. Chem. Lett.* **1** (2010) 2369-2373.

86. A. C. Tsipis, *Coord. Chem. Rev.* **272** (2014) 1-29.

87. J. L. Kellie, S. D. Wetmore, *J. Phys. Chem. B.* **116** (2012) 10786-10797.

88. S. Sowlati-Hashjin S. D. Wetmore, *J. Phys. Chem. B.* **118** (2014) 14566-14577.

89. H. Yu, Y. Yang, L. Zhang, Z. Dang, G. Hu, *J. Phys. Chem. A.* **118** (2014) 606-622.

90. X. Xue , C. Yang , X. Li, J. Cheng, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 1166-1173.

91. M. J. Koh, R. K. M. Khan, S. Torker, M. Yu, M. S. Mikus, A. H. Hoveyda, *Nature* **517** (2015) 181-186.

92. S. Miertuš, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* **65** (1982) 239-245.

93. E. Kochanski, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 7869-7873.

94. E. A. Rahmouni, E. Kochanski, R. Wiest, P. E. S. Wormer, J. Langlet, *J. Chem. Phys.* **93** (1990) 6648-6653.

95 A. A. Mohamed, F. Jensen, J. *Phys. Chem. A* **105** (2001) 3259-3268.

96. S. Yamabe, N. Tsuchida, *J. of Comp. Chem.* **25** (2003) 599-608.

97. M. S. Gordon, A. M. Freitag, P. Bandyopadhyay H. J. Jensen, V. Kairys, J. V. Stevens, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 293-307.

98. T. Vreven and K. Morokuma, *Annual Reports in Comp. Chem.* **2** (2006) 35-51.

99. L. W. Chung, H. Hirao, X. Li, K. Morokuma, *WIREs Comput Mol Sci* **2** (2012) 327–350.

100. L. W. Chung, W. M. C. Sameera, R. Ramozzi, A. J. Page, M. Hatanaka, G. P. Petrova, T. V. Harris, X. Li, Z. Ke, F. Liu, H. Li, L. Ding, and K. Morokuma, "The ONIOM Method and Its Applications", *Chem. Rev.*, 10.1021/cr5004419 (u tisku).

101. N. G. Merrill, P. S. Webb, *J. Phys. Chem. A* **107** (2003) 7852-7860.

102. I. Adamovic, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 10267-10273.

103. I. Adamovic, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 1629-1636

104. D. Ghosh, O. Isayev, V. L. Slichenko, I. A. Krylov, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 6028-6038.

105. I. Adamovic, *Solvation!*, doktorska disertacija, 2009.

106. V. L. Slipchenko, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 2092-2102.

107. M. S. Gordon, M. J. Mullin, R. S. Pruitt, B. L. Roskop, V. L. Slipchenko, A. J. Boatz, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 9646-9663.

108. Y. Miller, L. J. Thomas, D. D: Kemp, J. B. Pitts, M. S. Gordon, J. D. Tobias, B. R. Gerber, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 12805-12814.

109. M. J. Mullin, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 14413-14420.

110. M. J. Mullin, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 8657-8669.

111. A. DeFusco, J. Ivanic, W. M: Schmidt, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 4574-4582.

112. D. Konenkov, V. L. Slipchenko, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 392-401.

113. M. C. Aguilar, R. W. Rocha, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 2030-2037.

114. L. D. Mobley, A. K. Dill, D. J. Chodera, *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) 938-946.

115. B. F. P. Goncavles, H. Stassen, *Pure Appl. Chem.* **76** 231-240.

116. M. Pagliai, G. Cardini, V. Schettino, *J. Phys. Chem. B* **109** (2005) 7475-7481.

117. L. A. Ferguson, G. P. Debenedetti, Z. A. Panaguitopulos, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6405-6414.

118. P. Delcroix, M. Pagliai, G. Cardini,D. Bégué, B. Hanoune *J. Phys. Chem. A* **119** (2015) 290−298.

119. Y. Fu, L. Liu, R. Li, R. Liu, Q. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 814-822.

120. K.Chuchev, J. BelBruno, *J. Mol. Str. THEOCHEM* **763** (2006) 199-204.

121. C. P. Kelly, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 2493-2499.

122. R. Casasnovas, J. Frau, J. Ortega-Castro, A. Salva, J. Donoso, F. Munoz, *J. Mol. Str. THEOCHEM* **912** (2009) 5-12.

123. S. V. Bryantsev, S. M. Diallo, A. W. Goddard, *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) 9709-9719.

124. M. S. Bachrach, *J. Phys. Chem. A* **122** (2008) 3722-3730.

125. R. Vianello, J. Mavri, *New J. Chem.* **36** (2012) 954–962.

126. K. P. Sahu, S. Lee, *J. Mol. Model.* **14** (2008) 385-392.

127. S. C. Cucinotta, A. Ruini, A. Catellani, A. Stirling, *Chem. Phys. Chem.* **7** (2006) 1229-1234.

128. N. Gonzalez-Rivas, A. Cedillo, *Comp. Theor. Chem.* **994** (2012) 47-53.

129. P. W. Ozminiski, *Tetrahedron* **69** (2013) 3197-3205.

130. E. F. da Silva, H. F. Svendsen. K. M. Merz, *J. Phys. Chem. A* **113** (2009) 6404-6409.

131. S. Yamabe, N. Tsuchida, Y. Hayashida, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 7216-7224.

132. L. B. Grigorenko, V. A. Rogov, V. A. Nemukhin,, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 4407-4412.

133. O. Acevedo, K. Armacost, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 1966-1975.

134. K. Hori, Y. Ikenaga K. Arata, T. Takahashi, K. Kasai, Y. Noguchi M. Sumimoto, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **63** (2007) 1264-1269.

135. E. E: Fileti, A. E. de Oliveira, N. H. Morgon, J. M. Riveros, *Int. J. Quantum Chem.* **111** (2011) 1596-1606.

136. R. Gómez-Bombarelli, E. Calle, J. Casado, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 6880-6889.

137 P. L. Silva, C. M. Silva, L. Guimaraes, J. R. Pliego Jr., *Theor. Chem. Acc.* **134** (2015) 1591-1604.

138. M. K. Louie, J. S. Francisco, M. Verdicchio, S. J. Klippenstein, A. Sinha, *J. Phys. Chem. A* doi: 10.1021/jp5076725 (u tisku).

139. Preuzeto s weba: http://www.marcelswart.eu/

140. S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **27** (2006) 1787-99.

141. S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **124** (2006) 034108.

142. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 154104.

143. S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerig, *J. Comp. Chem.* **32** (2011) 1456-65.

144. Y. Zhao, G. D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **120** (2008) 215-241.

145. J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frisch, J. Phys. Chem. **100** (1996), 6098-16104.

146. K. B. Wiberg, T. A. Keith, M. J. Frisch, M. Murcko, *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 9072–9079.

147. E. Cances, B. J. Mennucci, *Math. Chem.* **23** (1998) 309-326.

148. A. Klamt, G. Schüürmann. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **5** (1993) 799-805.

149. A. Klamt, J. Phys. Chem. **99** (1995) 2224-2235.

150.C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **1** (2005)1133-1152.

151. M. S. Gordon, M. W. Schmidt, Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later, u knjizi C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years, Elsevier, Amsterdam, 2005.

152. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

153. G. C. Shields, P. G. Seybold, *Computational Approaches for the Prediction of pKa Values*, CRC Press, Boca Raton, 2013.

154. R. J. Pliego, M. J. Riveros, *J. Phys. Chem. A* **106** (2002), 7434-7439.

155 J. M. J. Swanson, C. M. Maupin, H. Chen, M. K. Petersen, J. Xu, Y. Wu, G. A. Voth, *J.Phys. Chem* B **111** (2007) 4300-4314.

156. NBO 6.0. E. D. Glendening, J, K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2013).

157. O. Markovitch, H. Chen, S. Izvekov, F. Paesani, G. A. Voth, N. Agmon, *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) 9456-9466.

158. J. J. Klicić, R. A. Friesner. S. Liu, W. C. Guida, *J. Phys. Chem. A* **106** (2002) 1327-1335.

159. Y. K. Kang, B. J. Byun, *J. Comp. Chem.* **31** (2010) 2915-2923.

160 E. P. Serjeant, B. Dempsey, *Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution,* International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), New York 1979.

161. J. R. Keeffe, A. J. Kresge, N. P. Schepp, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4862-4868.

162. J. P. Guthrie, *Review of Reactive Intermediate Chemistry*, Wiley, New York, 2007.

163. F. F. Khouri, M. K. Kalaustian, *J. Am. Chem. Soc*. **108** (1987) 6683–6695.

164. M. L. Bender, H. d'A. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 1211–1224.

165. D. P. N. Satchel, R. S. Satchel, *The Chemistry of Acid Derivatives*, Wiley, New York, 1992.

166. A. Williams, *Acc. Chem. Res.* **22** (1989) 387–392.

§ 8. DODATAK

Korišteni molekularni indeksi:

COCH	udaljenost centra naboja otopljene molekule i centra naboja klastera molekula vode (položaji atoma vagani su atomskim brojevima pojedinih atoma)
DHMAX	najveća udaljenost atoma vodika unutar klastera molekula vode
INV	suma recipročnih udaljenosti atoma klastera od centra naboja klastera
COS (SKAL)	modul kosinusa kuta kojeg zatvaraju pravac kroz dva najdalja atoma u molekuli i pravac kroz dva najdalja atoma klastera molekula vode
KVOC	kvocijent maksimalne udaljenosti atoma klastera i maksimalne udaljenost ostalih atoma od pravca koji prolazi kroz najudaljenije atome
W	3D Wienerov indeks za sve atome klastera
WAI	3D Wienerov indeks za otopljenu molekulu
WW	3D Wienerov indeks za atome molekula vode klastera

§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime:	Igor Rončević
Datum i mjesto rođenja:	28. listopada 1986., Zagreb, Hrvatska
e-mail:	ironcevic@chem.pmf.hr

Obrazovanje

2011. – danas	Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Sveučilišni poslijediplomski doktorski studij kemije, Područje Prirodnih znanosti, polje Kemija (Organska kemija)
2010. – 2011.	izrada diplomskog rada pod naslovom „*Računalno modeliranje mehanizma kiselinom katalizirane hidrolize estera*“ (mentor: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić) na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
2008. – 2011.	Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Diplomski studij kemije, istraživački smjer
2005. – 2008.	Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Preddiplomski studij kemije
2001. – 2005.	I. Gimnazija, Zagreb
1993. – 2001.	Osnovna škola „Zapruđe“, Zagreb

Radno iskustvo

2011. – danas	asistent (znanstveni novak), Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Zavod za organsku kemiju

Znanstveni radovi

1. P. Bibulić, I. Rončević, K. Varga, M. Zlatko, H. Vančik, „Linear topochemical effect in azodioxide polymers“, *J. Mol. Struc.* (u postupku objave)
2. M. Tomin, I. Rončević, Z. Mihalić, „Comparison of DFT methods for the investigation of the reduction mechanism of aromatic nitro and nitroso compounds in an aqueous medium“, *Croat. Chem. Acta* (u postupku objave)

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima, školama i radionicama

1. P. Bibulić, I. Rončević, K. Varga, Z. Mihalić, *Kinetics of formation of polybenzene azodioxide*, MathChemComp, 2015. Zagreb.
2. P. Bibulić, I. Rončević, K. Varga, Z. Mihalić, H. Vančik, *Polymerization and depolymerization of 1,4-dinitrosobenzene reinvestigated*, XXIV. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, 2015. Zagreb.
3. M. Tomin, I. Rončević, Z. Mihalić, *A computational study of the nitrobenzene reduction mechanism,* XXIV. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, 2015. Zagreb.
4. *Macrocycles-Synthesis, medicinal chemistry and biological activity*, 28.–29. travnja, 2014., Zagreb.
5. I. Rončević, Z. Mihalić, *A quantum mechanical method for solvatation of unstable species,* XXIII. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, 2013. Osijek.

Vođenje diplomskih radova

1. P. Bibulić, *Polimerizacija 1,4 dinitrozobenzena*, 2014.
2. M. Tomin, *Računalno ispitivanje mehanizma redukcije nitrobenzena*, 2014.

Članstva

2012. – danas član Hrvatskog kemijskog društva

Nagrade i priznanja

2015.	dobitnik Potpore doktorandima Sveučilišta u Zagrebu
2010.	dobitnik medalje Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta za izvrstan uspjeh u studiju kemije
2008. – 2009.	dobitnik stipendije za izvrsnost Grada Zagreba
2005. – 2008.	dobitnik stipendije za izvrsnost Sveučilišta u Zagrebu