

Teorijska konformacijska analiza cikličkih i acikličkih molekula

Sović, Karlo

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:217542>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Karlo Sović

**TEORIJSKA KONFORMACIJSKA ANALIZA
CIKLIČKIH I ACIKLIČKIH MOLEKULA**

DOKTORSKI RAD

Mentor: prof. dr. sc. Tomica Hrenar

Zagreb, 2022.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Karlo Sović

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF CYCLIC AND ACYCLIC MOLECULES

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor: Prof. Dr. Tomica Hrenar

Zagreb, 2022.

Ova je disertacija izrađena u Zavodu za fizikalnu kemiju, pod vodstvom prof. dr. sc. Tomice Hrenara, u sklopu sveučilišnoga poslijediplomskog studija Kemije pri Kemijskom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu te u sklopu projekta IP-2016-06-3775 Aktivnošću i in silico usmjeren dizajn malih bioaktivnih molekula Hrvatske zaklade za znanost (voditelj T. Hrenar).

Zahvale

Srdačno se zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Tomici Hrenaru, na stručnom vodstvu, savjetima, velikoj podršci i strpljenju tijekom izrade ovog doktorskog rada. Izuzetno sam zahvalan na ukazanom povjerenju i nadasve veoma ljubaznom te korektnom odnosu za vrijeme cijelog Doktorskog studija.

Zahvaljujem se svim članovima povjerenstva, doc. dr. sc. Ivanu Kodrinu, izv. prof. dr. sc. Gordanu Horvatu, dr. sc. Ivanu Ljubiću i dr. sc. Bonu Lučiću, na konstruktivnim savjetima i pomoći što je omogućilo da se ovaj rad učini još kvalitetnijim.

Veliko hvala na ugodnoj, radnoj atmosferi, pristupačnim razgovorima i podizanju raspoloženja svim djelatnicima Zavoda za fizikalnu kemiju. Uz to, volio bih istaknuti i sve ostale prijatelje koje sam stekao radeći na Kemijskom odsjeku jer su mi dane ispunili svojim šalama, zanimljivim razgovorima te događajima općenito. Stoga, posebno hvala curama iz ureda, Ani i Katarini, koje me podupiru i oraspolože svaki radni dan, veliko hvala Antunu na također svakodnevnom druženju, istinskom razumijevanju i potpori, posebno hvala Zlatanu na zanimljivim i vedrim razgovorima te prijateljskoj podršci. Od srca hvala Mirni, Danijeli, Zoe, Sanji, Nei, Katarini R., Marku, Davidu, Dini, Ediju i Juraju na mnogobrojnim zabavama, ugodnom prijateljskom odnosu i pomoći koju su bili spremni odvojiti za mene.

Želio bih se nadalje zahvaliti društvu s IRB-a, što uključuje ekipu s badmintona, Ninu Č., Ninu P., Gloriju, Tomislava i Jovana, na prekrasnim druženjima i odličnoj sportskoj atmosferi te Valentini, Lidiji, Nataliji i Saši, na također lijepo provedenim zajedničkim trenucima.

Posebno hvala Kristijanu i Luciji na dugogodišnjem, iskrenom prijateljstvu i potpori te hvala Tomislavu F. i Mateju B. na zabavnim druženjima i izvrsnim šahovskim partijama.

Također, jedno veliko hvala mojim prijateljima iz Koprivnice, Borni, Tomislavu, Zvonimiru, Sandru i Marku, na nezaboravnim trenucima naših druženja, velikoj potpori i pomoći u svakom pogledu.

I na kraju, želio bih se zahvaliti svojoj obitelji na ugodnim trenucima i veselju. Posebno i neizrecivo veliko hvala mojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i razumijevanju te neizmjernoj podršci koju su mi pružali u mom životu. Svojim vrijednostima i savjetima usmjerili su me ka ostvarenju zadanog cilja na čemu ću im vječno biti zahvalan.

Sadržaj

SAŽETAK.....	XIII
ABSTRACT	XV
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	5
2.1. Konformacijska analiza	5
2.1.1. <i>Uvod</i>	<i>5</i>
2.1.2. <i>Metode sustavne pretrage.....</i>	<i>9</i>
2.1.3. <i>Metode izgradnje modela</i>	<i>12</i>
2.1.4. <i>Stohastičke metode</i>	<i>15</i>
2.1.5. <i>Metode bazirane na algoritmu Metropolis Monte Carlo</i>	<i>17</i>
2.1.6. <i>Metode bazirane na simulacijama molekularne dinamike sustava</i>	<i>19</i>
2.1.7. <i>Metode bazirane na metadinamici</i>	<i>23</i>
§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA.....	27
3.1. Semiempirijske metode.....	27
3.1.1. <i>Postavke teorije</i>	<i>27</i>
3.1.2. <i>Razvoj semiempirijskih metoda</i>	<i>29</i>
3.1.3. <i>MNDO formalizam.....</i>	<i>34</i>
3.1.4. <i>Dvocentrični integrali</i>	<i>37</i>
3.1.5. <i>PM7 hamiltonijan.....</i>	<i>43</i>
3.2. Molekularna dinamika.....	46
3.2.1. <i>Newtonova mehanika</i>	<i>46</i>
3.2.2. <i>Ab initio molekularna dinamika.....</i>	<i>49</i>
3.2.3. <i>Velocity Verlet algoritam integracije</i>	<i>54</i>
3.3. Dekompozicija tenzora.....	58
3.3.1. <i>Tenzori.....</i>	<i>58</i>
3.3.2. <i>Analiza glavnih komponenata</i>	<i>63</i>
3.3.3. <i>Tuckerova dekompozicija</i>	<i>67</i>
§ 4. EKSPERIMENTALNI DIO	71
4.1. Popis ispitanih sustava	71
4.2. Provedba metoda holističkog pretraživanja	76
4.3. Provedba simulacija molekularne dinamike sustava	77
4.4. Optimizacijski i frekvencijski proračuni.....	78

4.5. Statistička obrada podataka.....	79
§ 5. REZULTATI I RASPRAVA	83
5.1. Razvoj programa <i>Molecular Structure Analysis</i> (MSA).....	83
5.1.1. Algoritam za rigidno pretraživanje.....	83
5.1.2. Algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje.....	87
5.1.3. Ostale podrutine implementirane u kod programa MSA.....	92
5.2. Rezultati konformacijske analize derivata oksazolidin-2-ona.....	98
5.2.1. BrOks i MeBrOks.....	98
5.2.2. ClOks i MeClOks.....	106
5.2.3. EtOks i MeEtOks.....	114
5.3. Rezultati konformacijske analize kinuklidinskih derivata.....	123
5.4. Rezultati konformacijske analize derivata kinuklidinskih karbamata	140
5.4.1. R- i S-DMK.....	140
5.4.2. R- i S-MeDMK.....	148
5.4.3. R- i S-RSK.....	156
5.4.4. R- i S-DEK.....	162
5.4.5. R- i S-MeDEK.....	168
5.5. Rezultati konformacijske analize alkana	175
5.5.1. Butan.....	175
5.5.2. Pentan.....	178
5.5.3. Heksan.....	182
5.6. Rezultati konformacijske analize alkaloida kininovca.....	187
5.6.1. Cinhonin.....	187
5.6.2. Cinhonidin.....	192
5.7. Rezultati konformacijske analize zasićenih bicikličkih ugljikovodika	197
5.7.1. Trans- i cis-bicikloheksan.....	197
5.7.2. Trans- i cis-biciklooktan.....	199
5.7.3. Trans- i cis-dekalin.....	202
§ 6. ZAKLJUČAK	213
§ 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA.....	217
§ 8. LITERATURNI IZVORI.....	219
§ 9. DODATAK.....	XVII
9.1. Implementacija koda za algoritam rigidnog pretraživanja.....	xvii
9.2. Implementacija koda za algoritam prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.....	xxiii
9.3. Implementacija koda za podrutinu <i>Conf_extract</i>	xxxvi
9.4. Implementacija koda za podrutinu <i>Tether_symm</i>	xlii

9.5. Implementacija koda za podrutinu <i>Conf_share</i>	lv
§ 10. ŽIVOTOPIS	LXI



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

TEORIJSKA KONFORMACIJSKA ANALIZA CIKLIČKIH I ACIKLIČKIH MOLEKULA

Karlo Sović

Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski Odsjek, Horvatovac 102a,
Zagreb, Hrvatska

Konformacijska analiza obuhvaća široko područje istraživanja molekularnih struktura, a uz izračun odgovarajućih termodinamičkih veličina može se dobiti opis stabilnosti sustava i objašnjenje njegovih kemijskih svojstava te reaktivnosti. U okviru ovog istraživanja određeni su potpuni konformacijski prostori odabranih skupova cikličkih i acikličkih molekula metodom sustavnog pretraživanja koristeći postojeći algoritam za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*) i novorazvijeni algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*) te metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija molekularnih dinamika određenog komponentama dekompozicije tenzora drugoga i trećeg reda. Trajektorije molekularne dinamike sadrže sve steričke informacije o kemijskim strukturama molekula u istraživanom sustavu no teškoću predstavlja ogroman broj struktura koje je potrebno uzorkovati za potpunu konformacijsku analizu. Algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje omogućuje dobivanje potpunih konformacijskih prostora molekula u manje koraka čime su omogućene pretrage na znatno višim razinama teorije.

(223+lxiv stranica, 127 slika, 29 tablica, 169 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: analiza glavnih komponenata / konformacijska analiza / molekularna dinamika / sustavno pretraživanje.

Mentor: prof. dr. sc. Tomica Hrenar

Rad prihvaćen: 6. travnja 2022.

Ocjenitelji: 1. doc. dr. sc. Ivan Kodrin

2. izv. prof. dr. sc. Gordan Horvat

3. dr. sc. Ivan Ljubić, viši znanstveni suradnik



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS OF CYCLIC AND ACYCLIC MOLECULES

Karlo Sović

University of Zagreb Faculty of Science, Department of Chemistry, Horvatovac 102a,
Zagreb, Croatia

Conformational analysis covers a wide area of research of molecular structures, and by calculating thermodynamic parameters, a description of the stability of the system and an explanation of its chemical properties can be obtained. Within this research, complete conformational spaces for selected sets of cyclic and acyclic molecules were examined through a systematic search method using *rigid scan* and newly developed *adaptive relaxed scan* algorithm as well as dimensionality reduction method of molecular dynamics trajectories by the 2nd- and 3rd-order tensor decomposition. Molecular dynamics trajectories contain all steric information about the chemical structures of molecules in the system, but the difficulty is the large number of structures that need to be sampled for a complete conformational analysis. The *adaptive relaxed scan* algorithm makes it possible to obtain complete conformational spaces in fewer steps, thus enabling searches at higher levels of theory.

(223+lxiv pages, 127 figures, 29 tables, 169 references, original in the Croatian language)

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

Keywords: conformational analysis / molecular dynamics / principal component analysis / systematic search methods.

Supervisor: Dr. Tomica Hrenar, Full Professor

Thesis accepted: the 6th of April, 2022

Reviewers: 1. Dr. Ivan Kodrin, Assistant Professor
2. Dr. Gordan Horvat, Associate Professor
3. Dr. Ivan Ljubić, Senior Research Associate

§ 1. UVOD

Konformacijska analiza obuhvaća široko područje istraživanja molekularnih struktura koje se mogu dobiti rotacijom dijelova molekula oko definiranih formalno jednostrukih veza i takve rasporede atoma u prostoru nazivamo konformacijama. Svakoj konformaciji promatrane molekule pridružena je ukupna energija čija ovisnost o prostornoj raspodjeli atoma definira plohu potencijalne energije (engl. *Potential Energy Surface*, PES). Konformacije koje predstavljaju minimume na PES-u nazivamo konformerima. Shodno tome, konformacijska analiza uključuje i statističku analizu dobivenog prostora struktura, odnosno određivanje neredundantnog skupa konformera, te određivanje i izračun termodinamičkih parametara koji su važni za opis stabilnosti sustava i objašnjenje njegovih kemijskih svojstava.

Pojam konformacije po prvi puta uveo je britanski kemičar i dobitnik Nobelove nagrade Walter Norman Haworth 1937. godine kada je radio na opisu prostornog položaja atoma baveći se kemijom ugljikohidrata.^{1,2} U to vrijeme postojale su ideje o mogućim višestrukim konfiguracijama koje bi složenija molekula mogla mijenjati, ali nedostatak eksperimentalnih dokaza otežao je razumijevanje istog te su podaci koji su ukazivali na takve pojave uglavnom bili krivo protumačeni. Haworth je također osmislio nov i funkcionalan način zapisa trodimenzijskog razmještaja atoma u organskoj kemiji koji je tada, uz Fischerovu projekciju, bio revolucionaran te omogućio drugačiji pogled na kemijska svojstva ugljikohidrata i strukturni uvid molekula općenito.³

Daljnji razvoj konformacijske analize nastavio se uz istraživanja Dereka H. Bartona,⁴ Odda Hassela,⁵ Harolda D. Orloff⁶ te J. A. Millsa⁷ koji su vršili strukturna istraživanja nad raznim zasićenim cikličkim spojevima i njihovim derivatima. Od glavnog interesa bio je cikloheksan zajedno s njegovim derivatima različitog broja supstituenata, cikličkim acetalima, bicikličkim te trocikličkim spojevima i pri tom su najčešće koristili metode difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalima i elektronsku difrakciju na plinovitim uzorcima. Barton i Hassel dobitnici su Nobelove nagrade za kemiju 1969. godine za značajan doprinos u razvoju te razumijevanju konformacija u kemiji i prvi su opisali stabilnost konformacije „stolice“ cikloheksana. Također se kroz navedena istraživanja u kemiji došlo do značajnih spoznaja o neveznim interakcijama i do pojma steričkih smetnji prilikom rotacija skupina atoma oko jednostrukih veza. Naš poznati laureat Vladimir Prelog također je sudjelovao na strukturnim istraživanjima organskih

molekula i surađivao s Derekom H. Bartonom u znanstvenim radovima vezanim za objašnjenje konformacija promatranih molekula te uvođenje pojma aksijalnih i ekvatorijalnih veznih skupina cikloheksana.⁴

Pretraga i poznavanje konformacijskog prostora molekula omogućilo je lakše razumijevanje kemijske reaktivnosti promatranih sustava, a kasnije je ta analiza u medicini i biokemiji postala nezaobilazan postupak pomoću kojeg se mogu odrediti neki aspekti učinkovitosti djelovanja lijeka. Postoji nekoliko skupina računalnih metoda čiji je cilj pretražiti konformacijski prostor odabranog molekulskog sustava. Podjela tih metoda oslanja se na sam pristup pretrage konformacijskog prostora i shodno tome postoje metode sistematskog pretraživanja, metode izgradnje modela, stohastičke metode, metode bazirane na algoritmu Metropolis Monte Carlo i metode bazirane na analizi simulacije sustava molekularnom dinamikom.⁸ S porastom veličine promatranog sustava svaka od navedenih skupina metoda nailazi na poteškoće u određivanju potpunog konformacijskog prostora, odnosno ukupnog broja konformera, što objašnjava postojeću raznolikost skupa metoda koje se primjenjuju u konformacijskoj analizi.

Metode sustavne pretrage koriste torzijske kutove definiranih rotabilnih veza kao koordinate pomoću kojih se razapinje PES za promatrani molekulski sustav i promjenom njihovih vrijednosti ispituje se, odnosno generira konformacijska ploha u željenim točkama toga prostora. Pomaci u tome prostoru su najčešće konstantnog iznosa, a ovisno o vrsti izračuna potencijala postoji algoritam za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*) te algoritam za relaksirano pretraživanje (engl. *relaxed scan*) unutar metoda sustavne pretrage. U prvome slučaju radi se o statičkim izračunima energije sustava gdje se za svaku konformaciju molekule provodi samo jedan kvantno-kemijski ili molekulsko-mehanički proračun energije bez optimizacije položaja jezgara, dok algoritam za relaksirano pretraživanje u svakoj ispitivanoj točki vrši optimizaciju energije sustava preko onih položaja jezgara koje nisu uključene u definiciju torzijskih kutova rotabilnih veza. Povećanjem veličine sustava raste i dimenzija prostora u kojem se opisuje PES, samim time eksponencijalno raste ukupan broj točaka izračuna energije i dolazi do velike komputacijske zahtjevnosti u provedbi sustavnog pretraživanja plohe.

Za takve složenije sustave najčešće se koriste metode redukcije dimenzionalnosti kod kojih je cilj smanjiti prostor pretrage, a da se pritom i dalje dobije reprezentativni ili potpuni konformacijski prostor. Redukcija dimenzije prostora vrši se uglavnom koristeći analizu glavnih komponenta (engl. *Principal Component Analysis*, PCA) ili dekompoziciju tenzora

n -tog reda, pri čemu je tada $n > 2$, ovisno o strukturi ispitivanih podataka. Opravdani razlog redukcije dimenzije prostora leži u premisi da su varijable, korištene u opisu konformacijske plohe, međusobno u nekoj mjeri korelirane. Stoga upotrebom njihovih linearnih kombinacija, na način da se varijanca ispitivanih podataka pokuša u čim većoj mjeri očuvati, omogućuje se korištenje reduciranog prostora u kojem su podaci projicirani iz originalnog, višedimenzijskog prostora u manjedimenzijski. Samim time se smanjenjem veličine promatranog prostora ujedno znatno smanjuje i računalna zahtjevnost pretrage istog. Tim postupkom omogućuje se pretraga potpunog konformacijskog prostora i za složenije molekule kod kojih bi metode sustavne pretrage bile neadekvatne radi značajnog utroška računalnog vremena. Nedostatak te skupine metoda također predstavlja veličina sustava te struktura podataka koja utječe na krajnju dimenziju reduciranog prostora te iz tog razloga postaje komputacijski zahtjevno za opis potpunog konformacijskog prostora makromolekulskih sustava.

Ispitivanjem potpunog konformacijskog prostora molekula dobivaju se saznanja o njihovoj stabilnosti, kemijskim svojstvima i reaktivnosti. Razvoj takvih metoda važan je ne samo u kemiji već i u srodnim granama poput medicine ili farmacije. Cilj ovog istraživanja je razvoj novog algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*) te određivanje potpunih konformacijskih prostora odabranih skupova cikličkih i acikličkih molekula. Ti konformacijski prostori bit će analizirani i uspoređeni s konformacijskim prostorima dobivenim korištenjem algoritma za rigidno pretraživanje i potpunim konformacijskim prostorima određenim pretragama reduciranih prostora trajektorija molekularnih dinamika određenih dekompozicijama tenzora drugog i trećeg reda. Hipoteza istraživanja je da se primjenom novorazvijenog algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na prikladnim sustavima mogu odrediti potpuni konformacijski prostori molekula u manje koraka, čime bi bile omogućene pretrage na znatno višim razinama teorije.

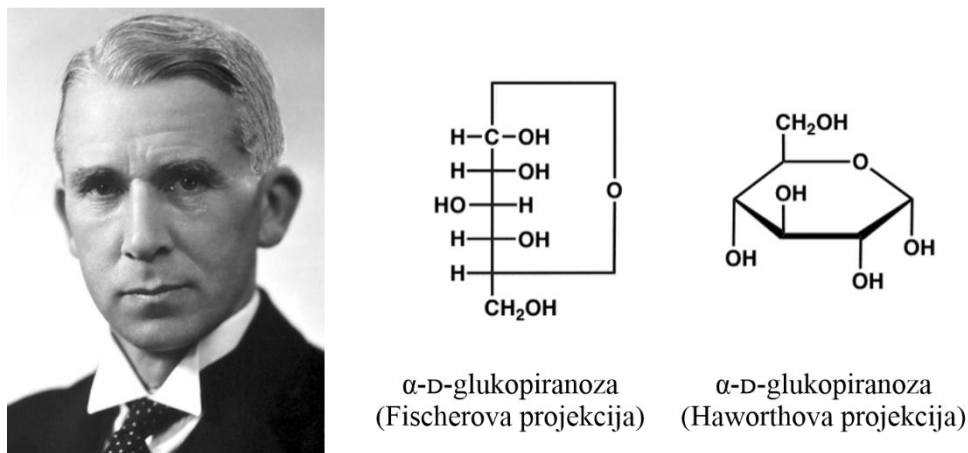
§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Konformacijska analiza

2.1.1. Uvod

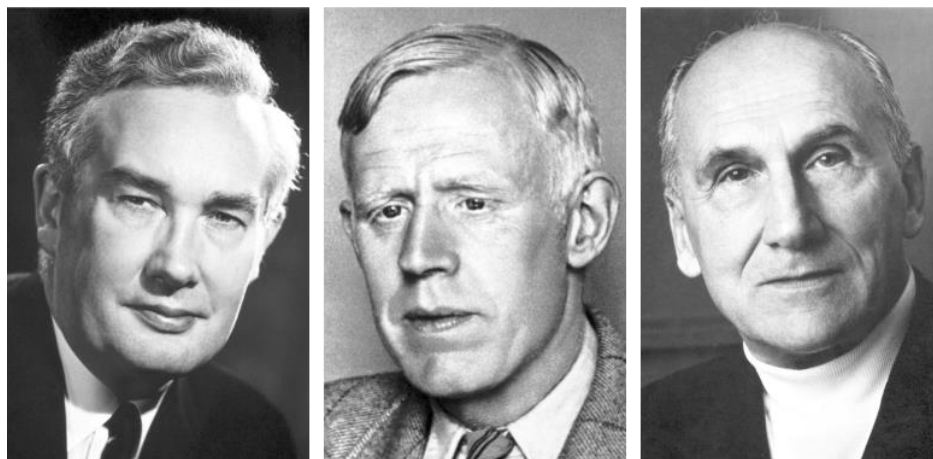
Konformacijska analiza je grana kemije koja obuhvaća široki raspon metoda u strukturnoj analizi molekula, s ciljem određivanja termodinamičke stabilnosti, reaktivnosti i drugih fizikalnih te kemijskih svojstava različitih konformacija molekule. Promjenom u prostornom razmještaju atoma neke molekule moguće je dobiti energetski stabilne strukture iste molekularne formule i konektivnosti atoma koje zovemo stereoizomerima te strukture kod kojih za istu molekularnu formulu postoji različita konektivnost atoma i njih zovemo konstitucijskim izomerima. Stereoizomeri koji mogu prijeći jedan u drugog rotacijom atoma oko jedne ili više formalno jednostrukih veza zovemo konformacijskim izomerima, odnosno konformerima. U skladu s time, konformacije neke molekule odgovaraju različitim prostornim rasporedima atoma koje molekula postiže spomenutim rotacijama oko formalno jednostrukih veza.⁹

Metode koje se primjenjuju u konformacijskoj analizi mogu se ugrubo podijeliti na eksperimentalne i računalne. Povijesno gledano, eksperimentalne metode su korištene i razvijene prije računalnih u svrhu detekcije i analize konformacija molekula, što je tada bilo od iznimnog značaja radi boljeg opisa reaktivnosti i stabilnosti promatranih sustava. Iako su začeci i temelji konformacijske analize krenuli od Van't Hoffa¹⁰ i Le Bela¹¹, sam pojam konformacije je prvi put uveo britanski kemičar i dobitnik Nobelove nagrade Walter Norman Haworth 1937. godine, kada je radio na opisu prostornog položaja atoma baveći se kemijom ugljikohidrata.¹



Slika 2.1. Fotografija Waltera Normana Hawortha i prikaz njegova zapisa strukture molekule na primjeru α -D-glukopiranoze.

Daljnji rad u tom području nastavili su Odd Hassel i Derek H. Barton koji su prvi uspješno objasnili utjecaj ekvatorijalnih i aksijalnih supstituenata cikloheksana na njihovu reaktivnost.^{4,5} U tim istraživanjima vezanim za uvođenje pojmova ekvatorijalnih i aksijalnih skupina cikloheksana, sudjelovao je i naš poznati laureat Vladimir Prelog.⁴ Bartonu i Hasselu dodijeljena je Nobelova nagrada za kemiju 1969. godine za njihov značajan doprinos u razumijevanju konformacija u kemiji i opisa stabilnosti konformacije „stolice“ cikloheksana.

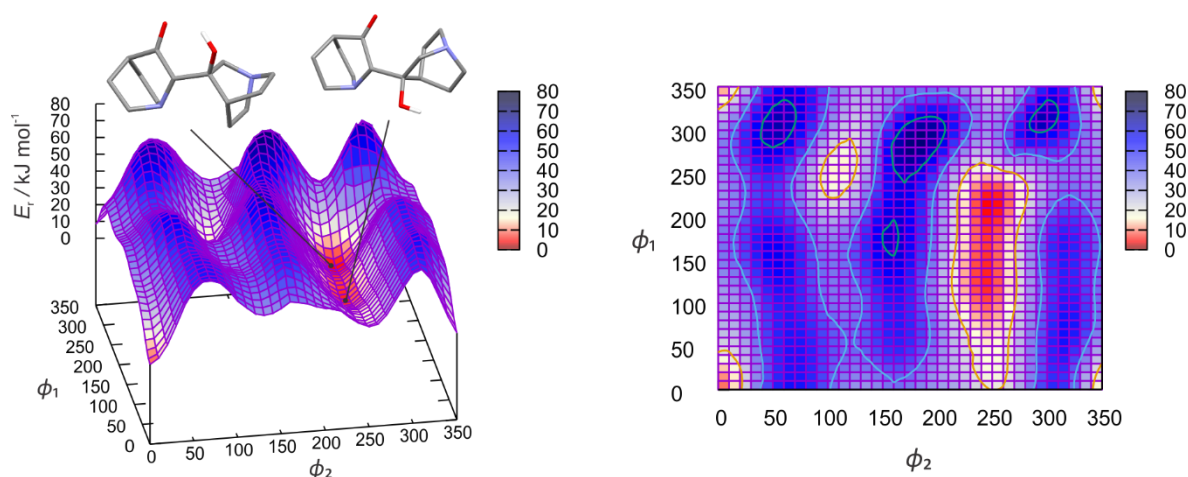


Slika 2.2. Fotografija Dereka H. Bartona (lijevo), Odda Hassela (sredina) i Vladimira Preloga (desno).

Razvoj infracrvene spektroskopije, nuklearne magnetske rezonancije i metoda difrakcije rendgenskog zračenja na monokristalnim uzorcima uvelike su pomogli i samom razvoju konformacijske analize jer je tim metodama bila omogućena detaljnija strukturalna analiza

molekula. Krajem 20. stoljeća započeo je i razvoj računalnih metoda u svrhu istraživanja konformacija molekula, što je bilo usko povezano sa samim razvojem molekularnog modeliranja i kvantno-kemijskih metoda.

U računalnim, kvantno-kemijskim metodama prilikom izračuna energije promatranog sustava široko je korištena Born-Oppenheimerova aproksimacija koja omogućuje razdvajanje opisa elektronskog i nuklearnog gibanja unutar molekule.¹² Aproksimacija se temelji na razlici u brzini gibanja elektrona i jezgara, što je izravna posljedica velike razlike u masama opisanih subatomske čestice. Koristeći spomenutu aproksimaciju, potencijalna energija molekule može se opisati kao funkcija položaja svih jezgara koje mogu biti opisane u Kartezijevim ili u internim koordinatama. Hiperploha koja opisuje potencijalnu energiju s obzirom na prostorne koordinate svih jezgara promatranog molekularnog sustava zove se ploha potencijalne energije. Za N broj jezgara nekog molekularnog sustava dotična hiperploha je $3N$ dimenzijska, ukoliko su položaji jezgara iskazani u Kartezijevim koordinatama ili $3N-5$ dimenzijska za linearne, odnosno $3N-6$ za nelinearne molekule, ukoliko su položaji iskazani u internim koordinatama.



Slika 2.3. Primjer plohe potencijalne energije (3-hidroksikinuklidin-3-il)kinuklidin-3-ona razapete dvjema internim koordinatama.

Minimumi na plohi potencijalne energije predstavljaju stabilne strukture promatranog molekularnog sustava, pri čemu se na istoj plohi nalaze svi konstitucijski izomeri i stereoisomeri zadane molekulske formule. Cilj računalnih metoda u konformacijskoj analizi jest pronalazak svih minimuma na PES koji odgovaraju konformerima te molekule, odnosno strukturama koje su dobivene rotacijama atoma oko formalno jednostrukih veza. Iz tog razloga se PES promatrane molekule najčešće razapinje preko kemijski relevantnih torzijskih kutova, odnosno

koordinata za opis rotacija atoma oko formalno jednostrukih veza, radi smanjenja kompleksnosti problema pronalaska svih minimuma. Međutim, porastom broja torzijskih koordinata, potrebnih za potpunu pretragu konformacijskog prostora neke molekule, eksponencijalno raste i zahtjevnost tog problema te zbog toga postoji nekoliko skupina računalnih metoda koje drugačijim pristupom vrše pretragu i određivanje svih konformera promatrane molekule.

Prva skupina tih metoda oslanja se na detaljnoj pretrazi PES razapete definiranim torzijskim koordinatama i nazivaju se metode sistematske pretrage. Problem opisa PES je numeričke prirode te iziskuje odabir inkrementa promjene za svaku koordinatu prema kojima je dotična ploha razapeta. Domena vrijednosti torzijskih koordinata pripada skupu $[0^\circ, 360^\circ]$ i za odabrani inkrement ϑ te n broj definiranih torzijskih koordinata, postoji ukupno $(360^\circ/\vartheta)^n$ različitih konformacija kojima je potrebno odrediti ukupnu energiju radi generiranja PES. Vidljivo je iz priloženog da za veće sustave u kojima raste broj n te za detaljnu pretragu kada se smanjuje inkrement ϑ , eksponencijalno raste broj konformacija i samim time broj izračuna potencijalne energije. Ovisno o trajanju izračuna energije i o dostupnim računalnim resursima postoji granica do koje se metode sistematske pretrage mogu efikasno primijeniti, odnosno utrošak ukupnog vremena za provedbu istog postaje ključan faktor. Iz tog razloga započet je razvoj ostalih računalnih metoda u konformacijskoj analizi, koje možemo kategorizirati u stohastičke metode, metode izgradnje modela, metode bazirane na Metropolis Monte Carlo algoritmu i metode bazirane na simulaciji sustava molekularnom dinamikom. Stohastičke metode u generiranju novih struktura koriste nasumične promjene u geometriji same molekule i na taj način omogućuju primjenu i na sustave s velikim brojem atoma. Prednost im leži u opisanom načinu provedbe jer potencijalno mogu odrediti konformere velikih molekularnih sustava koji nisu pogodni za sistematski način pretrage, ali s druge strane postoji nedostatak u tome što za taj algoritam ne postoji jasna indikacija progressa proračuna. Nadogradnja nad tom skupinom metoda izrodila je novu skupinu baziranu na Metropolis Monte Carlo algoritmu. Implementacijom tog algoritma pospješila se kvaliteta pretrage konformacijskog prostora, ali je i dalje ostao problem nepouzdanosti u mjeri potpunosti same pretrage. U tu svrhu se nadalje razvila skupina metoda koje se baziraju na analizi simulacije sustava molekularnom dinamikom, kojima je primarni cilj težnja najadekvatnijem uzorkovanju struktura za sve moguće interakcije na molekularnoj razini.

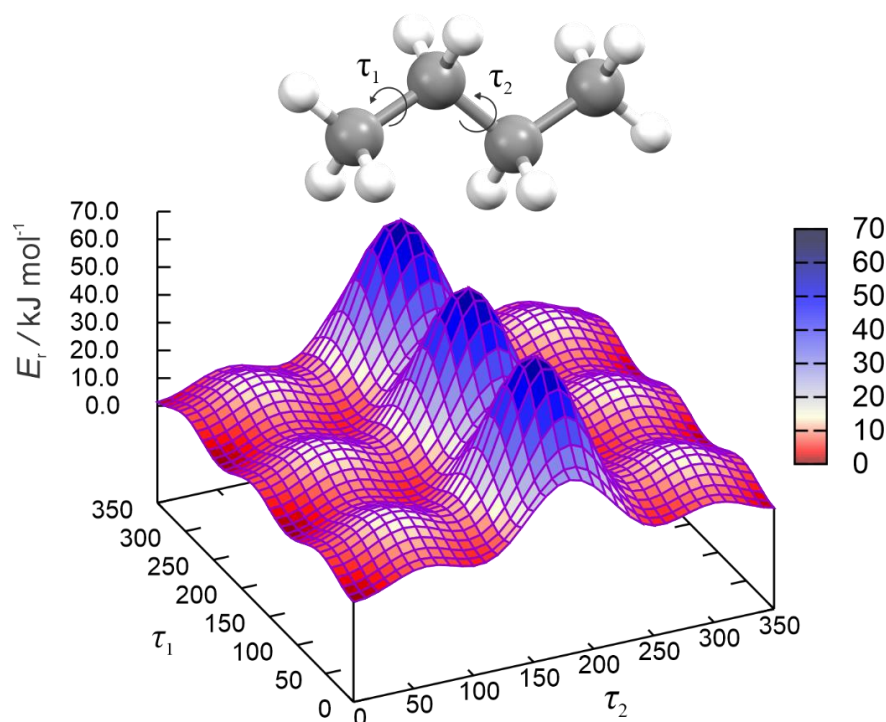
Razvojem računalne opreme pospješio se i razvoj računalnih metoda u svrhu pretrage konformacijskog prostora, ali zbog limitiranih resursa i intervala vremena za proračune, još uvijek se razvijaju različiti pristupi koji su često specijalizirani za određene molekularne sustave. Uz to, u današnje doba razvijaju se algoritmi bazirani na strojnom učenju i moguće je za očekivati i njihovu skorašnju implementaciju u svrhu konformacijske analize. Podrobniji opis navedenih skupina metoda i informacije o njihovom razvoju slijedi u nadolazećim potpoglavljima.

2.1.2. Metode sustavne pretrage

U konformacijskoj analizi danas postoji niz skupina računalnih metoda pretrage konformacijskog prostora, a prva koja se razvila zbog svog intuitivnog pristupa pripada skupini metoda sustavne pretrage. Konformacijske promjene neke molekule događaju se kao posljedica specifične nuklearne dinamike unutar određenih vibracijskih stanja te njihovih promjena, ali se u dobroj aproksimaciji mogu opisati strukturama dobivenim rotacijama atoma oko formalno jednostrukih veza. Promjene u položajima atoma prilikom njihove rotacije oko jednostruke veze moguće je opisati internom koordinatom, odnosno odgovarajućim torzijskim kutom. Shodno tome, sve konformacije neke molekule moguće je definirati putem kemijski relevantnih torzijskih kutova, što nadalje omogućuje sustavnu pretragu konformacijskog prostora. Iz tog je razloga i opisana skupina metoda dobila naziv jer se pomoću definiranih i predvidljivih promjena u iznosu relevantnih torzijskih kutova generiraju nove konformacije te se ispituju njihove energije.

Za manje sustave, gdje se koristi do 10 torzijskih kutova za opis svih konformacija promatrane molekule, najčešće se upotrebljava metoda holističkog pretraživanja na višedimenzijskoj koordinatnoj hiperrešetki (engl. *grid search*). U toj metodi se određivanje plohe potencijalne energije promatranog sustava, razapete preko definiranih torzijskih koordinata, vrši generiranjem novih konformacija za zadani inkrement, najčešće između 10° i 30° , te izračunom njihove ukupne energije za fiksne položaje jezgara. Konformacije generirane tim postupkom uključuju sve moguće kombinacije vrijednosti definiranih torzijskih koordinata i zadanog inkrementa, odnosno za n broj koordinata i za inkrement ϑ stupnjeva, proračun energije se vrši na ukupno $(360^\circ/\vartheta)^n$ struktura. Na taj način se detaljno ispituje PES promatranog sustava, što je i glavna prednost ove metode. Po završetku generiranja PES preostaje provedba optimizacijskog algoritma u pretrazi svih strogih lokalnih minimuma na

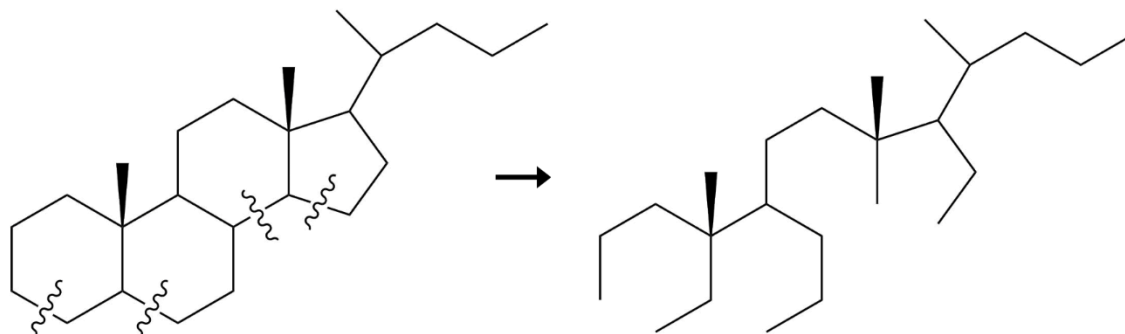
dotičnoj plohi te daljnja optimizacija struktura, koje odgovaraju pronađenim minimumima, na odabranoj razini teorije.



Slika 2.4. PES butana razapet dvjema torzijskim koordinatama i generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije s PM7 hamiltonijanom.

U skupu optimiziranih struktura moguće je dobiti iste konformere i stoga je potrebno provesti na kraju klasteriranje radi dobivanja neredundantnog skupa konformera promatrane molekule. Važno je između ostalog napomenuti da se implementacija metode holističkog pretraživanja na višedimenzijskoj koordinatnoj hiperrešetki može provesti algoritmom za rigidno pretraživanje, koji uključuje statičke kvantno-kemijske proračune potencijalne energije (engl. *Self-Consistent Field*, SCF) konformacija, tj. za fiksne položaje jezgara, ili algoritmom za relaksirano pretraživanje, koji u svakoj točki vrši optimizaciju položaja svih onih atoma koji nisu uključeni u definicije torzijskih koordinata. Nedostatak metode holističkog pretraživanja na višedimenzijskoj koordinatnoj hiperrešetki je ograničenje primjene na sustave s manjim brojem rotabilnih veza, s obzirom na to da eksponencijalno raste ukupan broj konformacija povećanjem istog. Također, primjena ove metode najučinkovitija je na acikličkim dijelovima molekule jer u suprotnome se rotacijama atoma oko jednostrukih veza narušuje ciklička struktura molekule i potreban je drugačiji pristup takvim sustavima.

U tom pogledu su mnoge znanstvene grupe krenule dalje razvijati metodu u smjeru da rastave ciklički dio molekule, odnosno naprave trenutni prekid u konektivnosti relevantnih atoma, i primjene rotaciju na „pseudocikličkom“ sustavu pa zatim po završetku rotacije spoje krajeve molekule nazad zajedno.¹³⁻¹⁵ Jedan od ranije dostupnih programa s takvom implementacijom razvili su Mark Lipton i W. Clark Still pod imenom MULTIC,¹⁶ što je zapravo bila nadogradnja prijašnjeg Stillovog programa Ringmaker.¹⁷



Slika 2.5. Shematski prikaz stvaranja pseudocikličkog sustava s ciljem provedbe sustavne pretrage konformacijskog prostora.

Ono što je bitno u provedbi tog algoritma jest poredak asignacije odabranih torzijskih koordinata unutar same cikličke strukture iz razloga što tada u svakom koraku generiranja nove strukture postoji informacija o tome na koje atome će biti primijenjena rotacija te se uz to može provesti tzv. provjera ograničenja prstena.¹⁸ Ta provjera služi za odbacivanje generiranih struktura koje ne bi imale kemijskog smisla s obzirom na geometriju traženog cikličkog dijela, s ciljem smanjenja komputacijskog vremena. U navedenoj provjeri ograničenja prstena, razni uvjeti su opisani i korišteni,^{19,20} a specifične uvjete i njihovu implementaciju u konformacijskoj analizi cikličkih polipeptidnih struktura razvili su Bruccoleri i Karplus u programu CONGEN.²¹ Njihov algoritam bazirao se na generiranju svih mogućih konformacija okosnice polipeptidnog sustava, a zatim na sustavnom ispitivanju svih prihvatljivih konformacija rezidualnih, bočnih ogranaka. Poboljšanju tog algoritma doprinijeli su Hooke i Jeeves uvođenjem iterativnog postupka u pretrazi energetski povoljnih konformacija bočnih ogranaka.²²

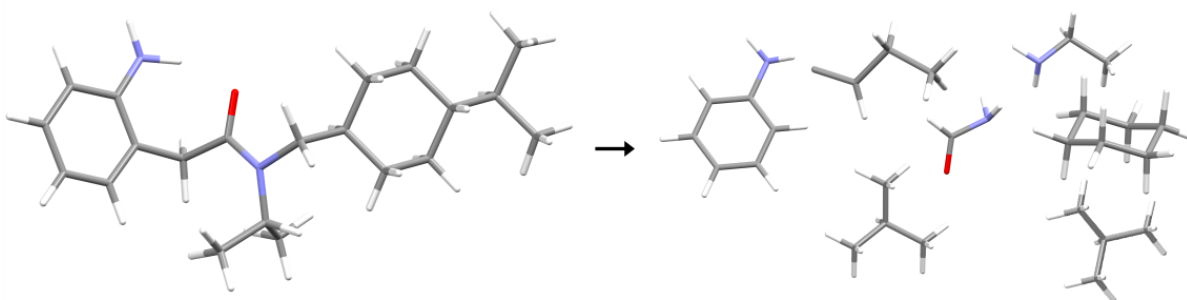
Metode sustavne pretrage neizostavna su skupina računalnih metoda u konformacijskoj analizi, prvenstveno zbog toga što se u njihovom algoritmu PES detaljno istražuje, ali glavni nedostatak predstavlja izuzetno velik utrošak komputacijskih resursa i vremena ukoliko se provode na velikim sustavima. Mnogi komercijalni programi vezani za kvantno kemijske

proračune poput primjerice Gaussian, Chem3D-a, GUI Maestra i Jaguara imaju implementiran taj algoritam sistematske pretrage, ali limitirani su ukupnim brojem torzijskih koordinata koje je moguće postaviti kod pretrage PES.

2.1.3. Metode izgradnje modela

Primjena računalnih metoda u konformacijskoj analizi krenula je od metoda sustavne pretrage koje su svojim iscrpnim pristupom u pretrazi PES odabrane molekule naišle na problem kako dalje vršiti pretragu konformacijskog prostora za velike sustave. Uz to, potrebno je bilo i modificirati algoritme za cikličke dijelove molekule, odnosno raditi prekide u konektivnosti atoma kako bi se postigla aciklička struktura te zatim provesti rotacije atoma i spajanje svih prekida nazad u cikličke strukture. Ta ideja rastavljanja cikličkih dijelova molekule potaknula je daljnji razvoj novih algoritama u pretrazi konformacijskog prostora koji su proširili taj pristup na fragmentiranje molekule. Koncept se zasniva na tome da se molekulski sustav s velikim brojem atoma rastavi na manje molekule, tj. na fragmente, za koje bi pristup holističkog pretraživanja na višedimenzijskoj koordinatnoj hiperrešetki bio komputacijski slabo zahtjevan ili bi već unaprijed bili rezultati konformacijske analize poznati. Na taj način se odvojeno vrši pretraga konformacijskog prostora svih fragmenata koji se naposljetku pripoje nazad u prvobitni molekulski sustav. Takav pristup koji olakšava pretragu konformacijskog prostora koristeći algoritam fragmentiranja molekule čini skupinu metoda izgradnje modela.

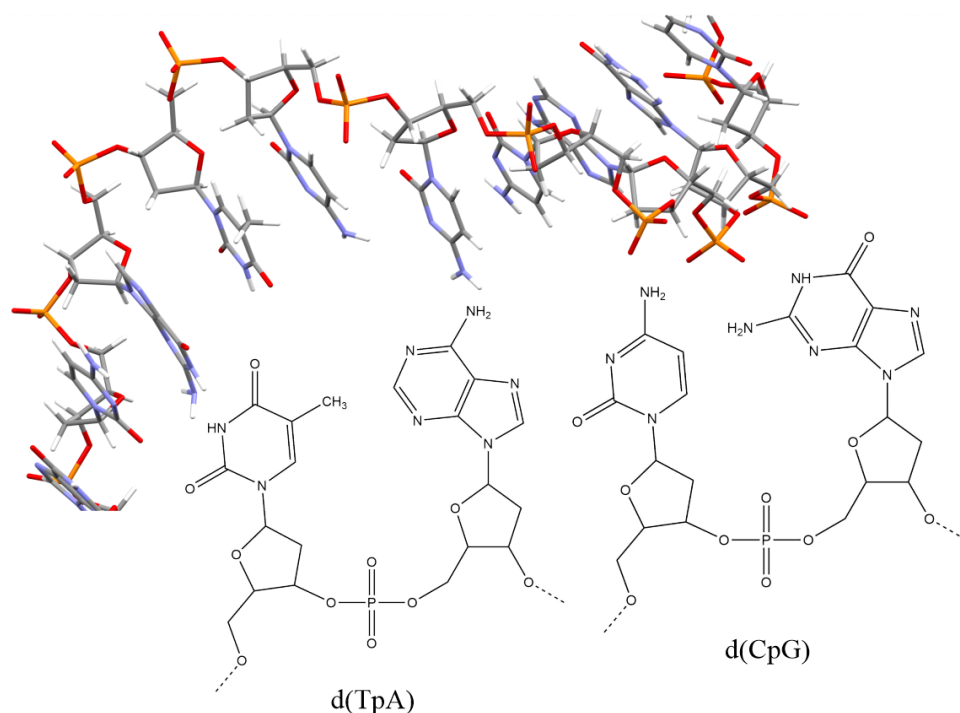
Razvoj tih metoda bio je potpomognut i razvojem vizualizacijskih programa u svrhu molekularnog modeliranja i općenito primjene računalnih metoda u kemiji.^{23–25} Uz pomoć njihove baze podataka za mnogobrojne molekule i unaprijed dostupnim određenim molekulskim fragmentima te njihovim konformerima, korisnicima tih programa bio je znatno olakšan pristup modeliranju konformacija željenog sustava. Važno je pritom napomenuti da pristup koje koriste metode izgradnje modela smanjuje znatno utrošak računalnog vremena, ali isto tako leži na pretpostavci da se konformeri velikog molekulskog sustava mogu rastaviti kao doprinos konformera pojedinih fragmenata.



Slika 2.6. Primjer rastavljanja promatrane molekule na fragmente prilikom provođenja metode izgradnje modela za pretragu konformacijskog prostora.

Ta pretpostavka je zapravo gruba aproksimacija i lako je moguće takvim pristupom promašiti konformere koji imaju značajan doprinos u particijskim funkcijama, a samim time i značajan utjecaj na kemijska te fizikalna svojstva promatranog sustava. Usprkos tome, metode izgradnje modela imaju značajan doprinos u konformacijskoj analizi polipeptida i makromolekula, a inovativnu ideju koju su unijeli koriste i mnogi današnji komercijalni programi za izgradnju biomolekula.

Primjenu te metode u konformacijskoj analizi polipeptida i proteinskih fragmenata započeo je Scheraga zajedno sa svojim suradnicima koristeći ECEPP polje sila za opis energije sustava.^{26–29} Polje sila je pojam koji je usko povezan s molekulskom mehanikom i predstavlja skup parametara i jednadžbi potrebnih da se opiše sterička energija promatranog molekulskog sustava. Molekulska mehanika je matematička procedura u kojoj se proračun potencijalne energije molekule rastavlja na doprinose funkcija potencijalne energije za opis istezanja veza, savijanja međuveznih kutova, promjena u torzijama i neveznih interakcija. S obzirom na to da koristi skup parametriziranih analitičkih funkcija, zahtjeva izrazito malo računalnih resursa i stoga je efikasna u primjeni na makromolekulama. U tu svrhu je polje sila ECEPP bilo parametrizirano primarno za opis polipeptida i biomolekula, a samim time se moglo koristiti i za određivanje povoljnih konformacija pojedinih fragmenata polipeptida, DNA ili drugih sličnih sustava.



Slika 2.7. Rastavljanje strukture jednolančane DNA na sastavne parove nukleobaza kao primjer primjene metode izgradnje modela za pretragu konformacijskog prostora.

Postupak koji bi slijedio nakon fragmentiranja makromolekule jest pregled baze podataka za svaki fragment u potrazi za unaprijed pohranjenim rezultatima konformacijske analize tog fragmenta. Primjerice, kod polipeptidnih sustava fragmente bi činio skup aminokiselina od kojih je dotični polipeptid građen i za sve moguće kombinacije pohranjenih konformera tih aminokiselina konstruirale bi se strukture polipeptida i podvrgnule zatim optimizacijskom algoritmu. Ukoliko neki fragment nije sadržavao poznate konformere u bazi podataka, vršila bi se sustavna pretraga molekulskom mehanikom i minimumi bi se koristili u daljnjem kombiniranju s konformerima preostalih fragmenata. Na taj način su Vasquez i Scheraga, uz pomoć strukturnih rezultata dobivenih tehnikama 2-dimenzijske nuklearne magnetske rezonancije (engl. *Nuclear Magnetic Resonance*, NMR), odredili energetske povoljne konformacije inhibitora tripsina iz volovske gušterače.^{30,31}

Uz upotrebu sustavne pretrage konformacijskog prostora za dobivene fragmente promatranog molekuskog sustava, razvio se i novi pristup opisu konformacija tih fragmenata putem simbolične reprezentacije. Ta reprezentacija je apstraktne sintakse i koriste se razni simboli u opisu konformacija, a primarno ovise o načinu implementacije tih deskriptora u programu. Simboli koji se dodjeljuju uz dodatna geometrijska ograničenja imaju ulogu

kategorizacije pojedinih konformera poznatih sustava s ciljem primjene na fragmente na koje će se promatran sustav rastaviti. Cohen, Colin i Lemoine su tako razvili program Script koji molekulu raščlanjuje na lančane i prstenaste fragmente te pretragom njihove baze podataka, generira konformacije na kojima se još vrši optimizacijski proračun.³² De Clerq je na sličan način uveo deskriptore za opis cikličkih sustava i to primarno 5-, 6- i 7-članih prstenova u programu SCA (engl. *Systematic Conformational Analysis*), pri čemu se geometrijska ograničenja moraju unijeti putem korisnika.^{33,34} Daljnji razvoj algoritma fragmentiranja molekule uz korištenje simbolične reprezentacije opisa konformacija nastavili su Dolata, Leach i Prout u svom programu WIZARD.^{35,36}

2.1.4. Stohastičke metode

Suprotno sustavnom pristupu pretrage konformacijskog prostora, stohastičke metode oslanjaju se na ideji generiranja svih mogućih konformera neke molekule koristeći nasumične promjene u položajima atoma inicijalne strukture ili one koja je dobivena nakon optimizacijskog proračuna u toku samog procesa. Takva pretraga bit će potpuna samo ukoliko se taj proces generiranja novih struktura vrši jako velik broj puta, s obzirom na to da se radi o nepredvidljivim promjenama prilikom stvaranja nove geometrije molekule. Prednost u tome jest što se, neovisno o veličini promatranog sustava, postupak može prekinuti u bilo kojem koraku i rezultati te pretrage se proglašavaju konačnim, a isto tako je i mana tog algoritma što ne postoji predviđeno vrijeme trajanja postupka za potpunu pretragu.

Unutar stohastičkih metoda postoji dodatna podjela koja se bazira na načinu implementacije dodjeljivanja nasumičnih promjena u strukturi molekule. Najjednostavniji pristup u tom pogledu čine stohastičke metode temeljene na promjenama položaja atoma u Kartezijevim koordinatama. Saunders je razvio program za takav način pretrage konformacijskog prostora gdje se svim atomima promatranog sustava dodijeli vektor nasumične orijentacije i duljine te se pridoda početnom vektoru položaja atoma.^{37,38} Na taj način generira novu strukturu za koju se izvrši optimizacijski proračun molekulskom mehanikom, zatim se uspoređuje sa optimiziranim strukturama dobivenim tokom procesa i pohranjuje se samo u slučaju kada je različita od svih prijašnjih iz te baze pohranjenih struktura. Saunders je svojim programom izučavao konformacijske prostore cikloalkana.^{39,40} Ferguson i Raber razvili su program RIPS (engl. *Random Incremental Pulse Search*) baziran također na stohastičkom pristupu u Kartezijevim koordinatama.⁴¹ Njihov algoritam dodatno sadrži uz opciju pretrage potpunog

konformacijskog prostora i opciju pretrage energetski najstabilnijeg konformera, odnosno globalnog minimuma po pitanju cjelokupnog konformacijskog prostora. U toj drugoj opciji, algoritam bi spremao strukturu najniže energije i nad njome vršio proces dodjeljivanja nasumičnih pomaka te ukoliko bi generirana struktura, nakon optimizacije, bila niže energije, onda bi se ona zamijenila s prethodnom. U usporedbi sa Saundersovim pristupom, RIPS program ima uključen limit od 1,7 Å na maksimalni iznos pomaka neke jezgre, dok je u prvome bilo korišteno i do 3,5 Å.

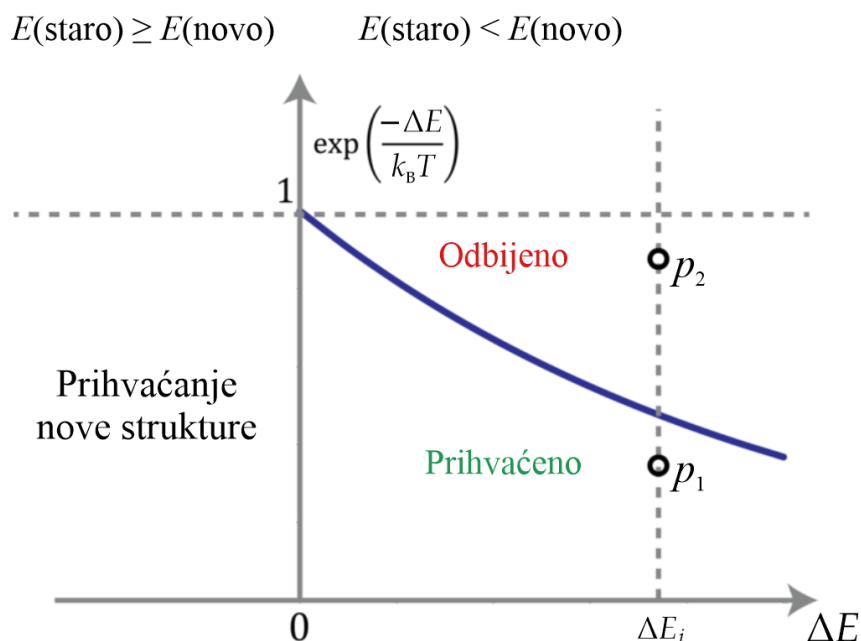
Promjene u položajima atoma moguće je uvesti i putem promjene u iznosu internih koordinata te su stoga Chang, Guida i Still nastavili razvoj stohastičkih metoda u smjeru promjena iznosa torzijskih kutova.⁴² S obzirom na to da se konformeri primarno razlikuju u strukturi po iznosima torzijskih kutova, ideja takvog pristupa je smanjiti broj iteracija koje je potrebno provesti radi detaljne pretrage konformacijskog prostora. S druge strane, ostaje problem pristupa cikličkim dijelovima molekule i po tom pitanju su odlučili koristiti algoritam sličan onome koji koristi program MULTIC. Takvi dijelovi molekule rastave se na „pseduocikličke“ dijelove, na njima se provede generiranje nove strukture nasumičnom promjenom u iznosu torzijskih kutova i zatim se spajaju krajevi nazad u adekvatne prstenaste strukture. Dodatne opcije koje su implementirali u algoritam odnose se na odabir strukture na kojoj se provodi postupak nasumičnog dodjeljivanja pomaka u internim koordinatama. Prvu opciju nazvali su opcijom nasumičnog hoda (engl. *random walk*) i ona koristi zadnje generiranu strukturu za primjenu stohastičke promjene u položajima atoma. Nadalje, implementirali su opciju uniformnog korištenja (engl. *uniform usage*) koja koristi najmanje korištenu strukturu od svih spremljenih u provedbi nasumičnih pomaka atoma i treću opciju gdje su spremljene strukture poredane po energiji i koristi se onaj skup struktura najmanje energije. Na primjeru molekule cikloheptadekana napravljena je i usporedba opisane stohastičke metode u internim koordinatama zajedno sa metodom sustavne pretrage iz MULTIC programa, sa Saundersovom stohastičkom pretragom u Kartezijevim koordinatama i metodom koja koristi simulaciju sustava molekularnom dinamikom. Od ukupno 262 konformera cikloheptadekana, najviše je bilo određeno koristeći metodu koju su razvili Chang, Guida i Still.⁴³ Tim istraživanjem se također pokazalo da sve metode, izuzev one koja se bazira na molekularnoj dinamici, najviše troše računalnog vremena na optimizacijskim proračunima, točnije 99 % procesorskog vremena.

Gerber, Gubernator i Muller su nastavili razvoj stohastičkih metoda na sustavima s prstenastim strukturama koristeći distorzijski algoritam u položajima atoma unutar cikličke strukture.⁴⁴ Njihov algoritam koristi kružnicu kao polaznu strukturu atoma unutar cikličkog dijela te zatim dodjeljuje različite kombinacije pomaka tih atoma izvan definirane ravnine kružnice kako bi generirao različite konformacije. Za svaku dobivenu strukturu izvršio bi se optimizacijski proračun i naposljetku na skupu svih dobivenih struktura provelo bi se još strukturno klasteriranje. Ovisno o broju atoma koji čini prstenastu strukturu, odredili su maksimalan broj struktura koji se generira putem njihova algoritma kako bi osigurali čim manji izostanak mogućih konformera. Taj maksimalan broj odredili su pregledom i statističkom analizom poznatih struktura iz CSD (engl. *Cambridge Structural Database*) baze podataka.⁴⁵

2.1.5. Metode bazirane na algoritmu Metropolis Monte Carlo

Nadogradnja nad stohastičkim metodama uslijedila je implementacijom algoritma Metropolis prilikom generiranja novih konformacija s ciljem prikupljanja skupa struktura za opis pravilnijih konformacijskih promjena promatranog sustava.⁴⁶ Algoritam Metropolis, poznatiji kao algoritam Metropolis Monte Carlo, oslanja se na ideji adekvatnijeg uzorkovanja proračunom vjerojatnosti prelaska između dva različita stanja, kako bi se generirao prostor svih mogućih stanja koja imaju značajan doprinos u opisu fizikalnih veličina tog sustava. U svakom koraku generiranja nove strukture, koristeći nasumične promjene u položajima atoma, izračunana energija te strukture se dodatno uspoređuje s prethodnom. U slučaju kada je energija nove strukture niža od prethodne, ona se pohranjuje kao nova, stabilnija konformacija, a u slučaju kada je više energije, tada se računa Boltzmannov faktor $e^{-(E_{\text{novo}} - E_{\text{staro}})}$ i uspoređuje s nasumičnim brojem p iz intervala $p \in [0,1]$. U tom drugom slučaju kada je izračunan Boltzmannov faktor manji od nasumičnog broja p , odbacuje se novo generirana struktura, a suprotno, kada je veći od nasumičnog broja p , ta se struktura pohranjuje kao nova konformacija. Opisani postupak prihvaćanja ili odbacivanja nove strukture prikazan je shematski na slici 2.8, pri čemu plava linija predstavlja vrijednosti Boltzmannovih faktora u ovisnosti o razlici energija dviju promatranih struktura ΔE , a p_1 i p_2 su proizvoljni brojevi iz intervala $[0,1]$.

Provedbom takvog algoritma cilj je uzorkovati energetske stabilne strukture, ali također dopustiti da određene strukturne promjene koje uzrokuju blago povišenje energije neće biti odbačene jer predstavljaju termalnu fluktuaciju prilikom promjene iz jednog minimuma u neki drugi.



Slika 2.8. Shematski prikaz implementacije algoritma Metropolis Monte Carlo.

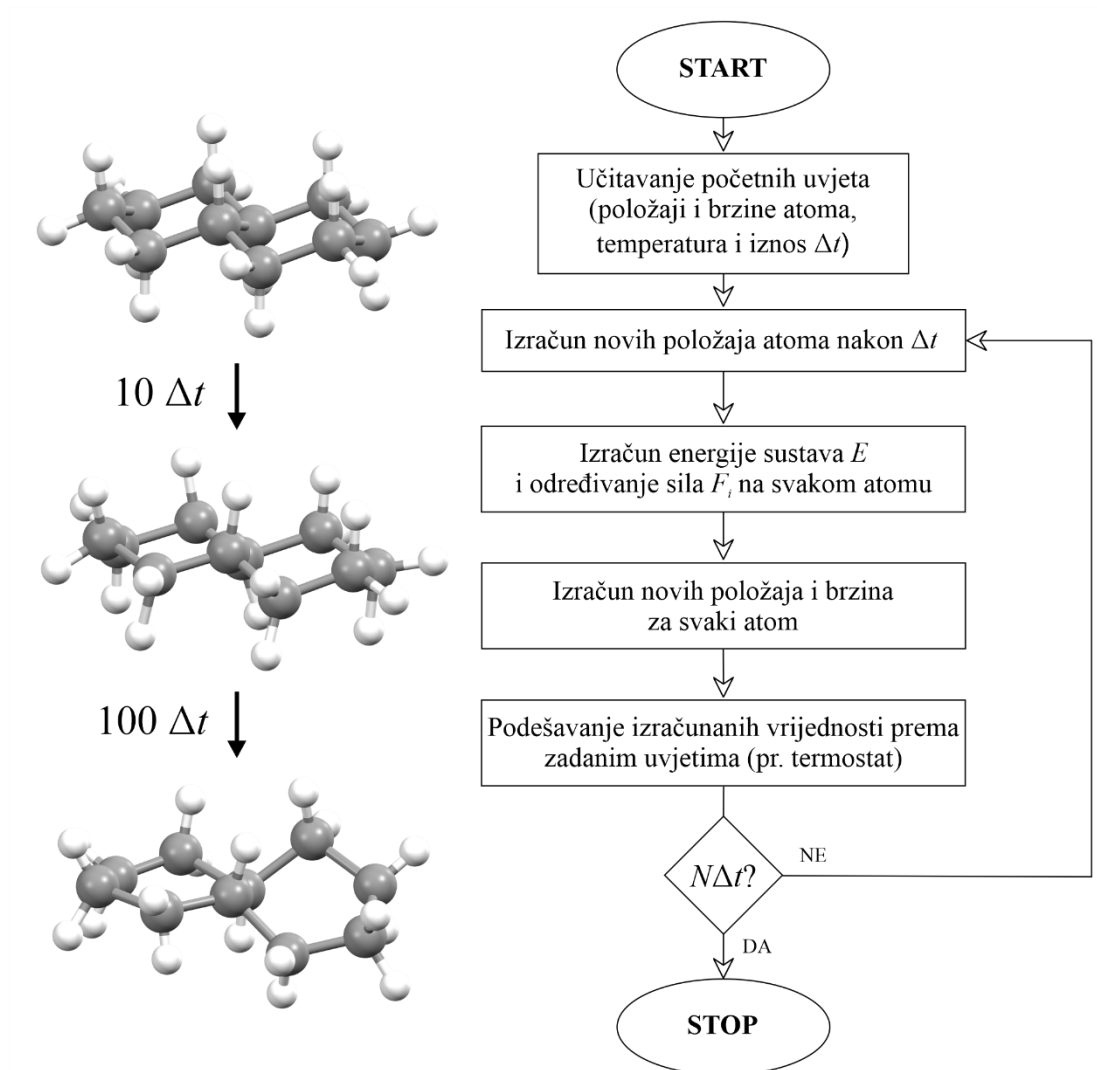
Određivanje globalnog minimuma, odnosno konformera najniže energije, provodi se naposljetku pretragom baze pohranjenih struktura i usporedbom njihovih izračunanih energija. Ova skupina metoda predstavlja nadogradnju nad stohastičkim metodama, ali nadalje se zadržava problem odabira maksimalne veličine nasumičnog pomaka. U pretrazi konformacijskog prostora velikih sustava, za velike pomake u položajima atoma često se generiraju strukture kod kojih dolazi do preklapanja ili prebliskih udaljenosti između pojedinih atoma i takve se strukture odbacuju. Ukoliko se značajno smanji taj nasumični pomak, tada postoji problem da se novo generirane strukture ne razlikuju znatno od prethodne i stoga se pohranjuju u velikoj mjeri kao nove konformacije, umjesto da ih algoritam filtrira kao nepoželjne. U tom pogledu je Go modificirao algoritam generiranja novih struktura na način da su iznosi pomaka položaja atoma ostali nasumični, ali za vektore smjera koristio je normalne načine vibriranja koji su bili određeni frekvencijskim proračunom uz harmoničku aproksimaciju te uz aproksimaciju krutog rotora. Taj postupak proveo je na manjem proteinu BPTI i došao do zaključka da dobiveni vektori smjera nisu dovoljni za opis svih strukturnih promjena u generiranju konformacijskog prostora.^{47,48} Nadalje je u suradnji s Nogutijem napravio novi algoritam koji koristi skup skaliranih kolektivnih torzijskih koordinata za opis promjene u geometriji sustava, s ciljem da opišu anizotropne promjene u strukturi. Taj postupak pokazao se uspješnijim od prijašnjeg u konformacijskoj analizi BPTI proteina, a samim time je bio glavni pokazatelj značaja u odabiru algoritma generiranja novih struktura.^{49,50}

Iako je bilo uobičajeno koristiti algoritam Metropolis na vrijednostima energija struktura dobivenih statičkim proračunima, odnosno za fiksne položaje atoma, Li i Scheraga su implementirali taj algoritam i na optimizacijske proračune radi određivanja globalnog konformacijskog minimuma polipeptida.⁵¹ U njihovom algoritmu program bi nasumično odabrao jednu od definiranih torzijskih koordinata i napravio nasumičnu promjenu u intervalu vrijednosti od -180° do $+180^\circ$. Nakon toga bi uslijedio optimizacijski proračun i energija te strukture bi se prema algoritmu Metropolis uspoređivala s prethodnom. Samo struktura najniže energije bila bi spremljena u memoriju i završetak postupka bio bi zadan putem korisnika preko maksimalnog broja iteracija. Scheraga je nastavio razvoj te metode zajedno s Pielom i Ripollom koristeći uvjete elektrostatske stabilizacije zadane preko dipolnih momenata svake polipeptidne jedinice, odnosno opisa usmjerenja peptidne veze u prostoru.⁵²⁻⁵⁴ Ti uvjeti služe za kontroliranu pretragu konformacijskog prostora polipeptida i redukciju broja iteracijskih koraka jer za nasumično odabranu torzijsku koordinatu i njen pomak, ostale podjedinice bi dobile povoljniju orijentaciju ovisnu o lokalnom električnom polju. Optimizacijske proračune su provodili na razini molekulske mehanike s ECEPP poljem sila i uspješno su odredili najstabilniji konformer 19-članog poli(L-Ala)peptida i pentapeptida Met-enkefalina.

2.1.6. Metode bazirane na simulacijama molekularne dinamike sustava

Molekularna dinamika predstavlja skupinu računalnih metoda čiji je cilj simulirati gibanja atoma promatranog sustava na molekularnoj razini koristeći numeričko rješavanje Newtonovih jednadžbi gibanja. Ovisno o razini teorije koja je primijenjena u opisu elektronskih i nuklearnih stupnjeva slobode, opisu potencijala između čestica i o samoj veličini sustava, postoje mnogobrojne podjele unutar metoda molekularne dinamike. U primjeni za pretragu konformacijskog prostora, sve te metode koriste se s ciljem opisa gibanja atoma koje bi i realni sustav vršio u nekom zadanom vremenskom intervalu. Na taj način metode koje se baziraju na simulaciji molekularne dinamike promatranog sustava teže najadekvatnijem uzorkovanju struktura prilikom konformacijskih promjena. U svakoj točki te simulacije, struktura promatranog sustava zajedno s informacijom o svim količinama gibanja atoma bilježi se u trajektoriji čijom je analizom moguće izvući sve tražene dinamičke veličine. Trajektorija predstavlja krivulju u višedimenzijском prostoru, zvanom fazni prostor, čija dimenzija ovisi o ukupnom broju stupnjeva slobode, a svaka točka u faznom prostoru predstavlja moguće stanje sustava opisano položajima i količinama gibanja svih relevantnih čestica ili objekata. Stoga

kažemo da trajektorija ujedno opisuje vremensku evoluciju stanja sustava i za dovoljno trajanje simulacije sadrži sve bitne informacije tog sustava.



Slika 2.9. Općeniti dijagram toka simulacije molekularne dinamike sustava i prikaz struktura *trans*-dekalina u različitim vremenskim intervalima iz trajektorije.

Velika prednost takvog načina uzorkovanja struktura naspram metoda baziranih na algoritmu Metropolis Monte Carlo jest što se za danu temperaturu sustava mogu prijeći energetske više barijere u promatranju konformacijskih promjena. Iz toga slijedi da će u trajektoriji postojati ona stanja, tj. strukture, koje vjerojatno neće biti dobivene algoritmima stohastičkog generiranja nove strukture te se adekvatnom analizom trajektorije može napraviti i bolja pretraga konformacijskog prostora. Bitno je po tom pitanju koristiti dovoljno velik vremenski interval simulacije sustava kako bi se sva relevantna stanja odredila i bila zabilježena

u trajektoriji. Poveznicu između promatrane vremenski uprosječene makroskopske vrijednosti i uprosječene vrijednosti preko ansambla dobivenih stanja izveli su George D. Birkhoff i John von Neumann neovisno putem dva različita pristupa.⁵⁵ Izvedena poveznica ima veliki značaj u statističkoj termodinamici i u matematici, odnosno za razvoj ergodske teorije, gdje je primarni zadatak izučavanje statičkih svojstava determinističkih dinamičkih sustava. Razvoj te teorije imao je velikog utjecaja i na daljnji razvoj metoda molekularne dinamike, prvenstveno u postupku te načinu postavljanja simulacija i dobivanju odgovarajućih termodinamičkih parametara iz generirane trajektorije. Potaknuto mnogobrojnim istraživanjima, izrodio se niz raznih pristupa s ciljem potpune pretrage PES-a, kao što su pristupi koji koriste varijaciju temperature sustava kako bi uzorkovali energetske teško dostupna stanja, pristupi koji nadodaju repulzivne potencijale da usmjere sustav na neuzorkovan prostor, pristupi koji modificiraju opis ukupne energije sustava i daljnji razvoj suvremenih pristupa tog područja je još u tijeku.⁵⁶⁻⁵⁹

Po pitanju pristupa varijacije temperature sustava u simulaciji, Brooks i Levitt su krajem 20. stoljeća ispitivali utjecaj temperature na pretragu konformacijskog prostora koristeći dvije različite procedure.⁶⁰⁻⁶³ U prvoj je ukupno vrijeme trajanja simulacije bilo postavljeno na 25 ns i trajektorije su bile generirane pri 300 i 600 K, a u drugoj bi nasumično generirali 1000 struktura promatrane molekule, izvršili za svaku optimizacijski proračun, a zatim i simulaciju molekularne dinamike u trajanju od 5 ps pri 600 K. Usporedbom rezultata analize trajektorija iz prvog postupka, istraživanja su pokazala da postavkom više temperature kao početnog uvjeta simulacije, odnosno 600 K naspram 300 K, određen je veći broj konformera za isti sustav. Viša početna temperatura sustava predstavlja i njegovu višu unutarnju energiju, a samim time omogućuje da će sustav imati dovoljno kinetičke energije za prelasku preko raznih konformacijskih barijera. Nadalje, usporedbom rezultata analize trajektorija, generiranih pri 600 K iz dviju različitih procedura, pokazano je da su konformeri niže energije određeni iz trajektorija s duljim trajanjem simulacija, odnosno iz prve procedure. Odabir početne strukture je bitan faktor prije generiranja trajektorije, ali se isto tako nadovezuje s odabirom temperature sustava za koju će se moći što detaljnije ispitati PES. Postupak u određivanju minimuma analizom trajektorije uključivao je izvlačenje struktura u zadanim vremenskim intervalima, zatim vršenje optimizacijskog proračuna za svaku od tih struktura i naposljetku redukcija onih koje bi opisivale isti minimum.

Slično tome su Auffinger i Wipff radili na pretrazi konformacijskog prostora bicikličkog 2,2,2-kriptanda, ali u njihovom pristupu su simulacije sustava na višoj temperaturi bile

potpomognute višestrukim simulacijama na nižoj temperaturi.⁶⁴ Za početnu, višu temperaturu sustava odabrali su 1000 K za prvu simulaciju i 700 K za drugu simulaciju u ukupnom trajanju od 100 ps. Iz obje trajektorije su za svaki interval od 0,2 ps izvukli odgovarajuću strukturu, izvršili optimizacijski proračun i zatim pokrenuli novu simulaciju na 300 K u trajanju od 20 ps. Ukupno 500 simulacija na nižoj temperaturi pri 300 K je bilo pokrenuto za svaku od simulacija na višoj početnoj temperaturi. Po završetku svih simulacija, krajnje strukture su dodatno optimizirane i za njihov skup se dodatno provelo klasteriranje radi provjere redundantnosti skupa struktura. Rezultati su pokazali da je pretraga konformacijskog prostora bicikličkog 2,2,2-kriptanda bila uspješna, ali nisu dobili i željenu konformaciju sustava kada je na njega koordinativno vezan metalni kation. Brucolleri i Karplus su provodili istraživanja pretrage konformacijskog prostora antigenskih veznih mjesta simulacijama molekularne dinamike pri 500, 800 i 1500 K.⁶⁵ Njihovi rezultati su pokazali da su analizom trajektorija pri 500 i 800 K određeni energetske stabilniji konformeri naspram onih određenih analizom trajektorije pri 1500 K. Također se uvidjelo da je pod utjecajem jako visoke temperature, u njihovom primjeru pri 1500 K, došlo do *cis-trans* izomerizacije na peptidnoj vezi i zbog toga se poremetila sekundarna struktura promatranog proteina.

Metode bazirane na simulaciji sustava molekularnom dinamikom pruže način za najadekvatnije uzorkovanje struktura promatranog sustava uz odgovarajuće uvjete. Od velike važnosti u to ulazi, osim samog načina provedbe molekularne dinamike i inicijalna struktura te zadana temperatura sustava. Viša temperatura sustava omogućit će da molekula ima dovoljno energije za prelasku preko konformacijskih barijera, no za izrazito visoke temperature postoji nedostatak moguće nepoželjne deformacije molekule ili premale statističke težine struktura u određenim minimumima. Tom problemu može se doskočiti korištenjem i analizom višestrukih trajektorija pri različitim temperaturama tenzorskim dekompozicijama višeg reda, gdje se informacije iz svake pojedine objedinjuju u jezgri tenzor manje dimenzije te se pretragom tog prostora mogu izvući svi traženi minimumi. Uz to, važan faktor ima i početna struktura koja se koristi pri pokretanju simulacije, gdje se također može primijeniti metoda analize višestrukih trajektorija s različitim inicijalnim strukturama, ali i pri istoj ili pri različitim temperaturama.

2.1.7. Metode bazirane na metadinamici

Metadinamika predstavlja skupinu računalnih metoda simulacija molekularne dinamike sustava, kojom je omogućeno ubrzano uzorkovanje teško dostupnih stanja uz korištenje algoritma kontroliranog dodavanja repulzivnih potencijala na definiranoj trajektoriji.^{66,67} Pojam metadinamika dolazi od izučavanja metastabilnih stanja molekularnih sustava gdje na promatranom PES-u postoje barem 2 minimuma koji su odvojeni regijom izrazito visokog potencijala. Iz statističke perspektive, funkcija gustoće vjerojatnosti položaja atoma promatranog molekularnog sustava sadrži izražene maksimume u točkama minimuma pripadajućeg PES-a, a u regiji visokog potencijala koja odvaja ta 2 ili više minimuma poprima izrazito niske vrijednosti. Samim time će metodama simulacije molekularnom dinamikom ili metodama baziranim na algoritmu Metropolis Monte Carlo biti otežano uzorkovanje takvih stanja jer će u oba slučaja uzorkovanje biti ustaljeno na samo jednom od tih minimuma PES-a. Iz tog razloga, metode bazirane na metadinamici predstavljaju nadogradnju nad prethodno spomenutim metodama jer vrše usmjeravanje sustava na teško dostupna stanja algoritmom kontroliranog dodavanja repulzivnog potencijala na području opisanih minimuma kako bi se omogućilo uzorkovanje potpunog prostora.⁶⁸

U prethodnom potpoglavlju iskazano je kako se provedbom metoda simulacija molekularne dinamike sustava vrše izračuni novih položaja atoma preko izračunanih sila koje djeluju na promatrane atome. Taj izračun sila na svakome atomu proizlazi iz negativnog gradijenta izračunanog potencijala te točke trajektorije s obzirom na položaje atoma i u slučaju metastabilnih stanja, uzorkovanje će biti ustaljeno na samo energijski lako dostupnim minimumima. Drugim riječima, bez variranja početne temperature simulacije molekularne dinamike, dodijeljena kinetička energija promatranog molekularnog sustava u slučaju postojanja metastabilnih stanja neće biti dovoljna za prelazak preko svih barijera. Rješenje tog problema koje nalazimo u metodama baziranim na metadinamici jest u modifikaciji izračunanog potencijala iz kojeg se nadalje računaju sile koje djeluju na promatrane atome. Algoritam kontroliranog dodavanja repulzivnih potencijala koristi najčešće manji skup odabranih varijabli za opis strukture promatranog molekularnog sustava, zvanih kolektivne varijable (engl. *Collective Variables*, CV), prema kojima se pridodaju repulzivni potencijali. Za danu kolektivnu varijablu $S(\mathbf{q})$, pri čemu je \mathbf{q} vektor položaja svih atoma, funkcija gustoće vjerojatnosti razapeta kolektivnom varijablom uz uvjet ograničenja $S(\mathbf{q}) = s$ poprima oblik

$$P(s) = \int P(\mathbf{q})\delta(s - S(\mathbf{q}))d\mathbf{q} \quad (2.1)$$

Iz dotičnog izraza (2.1) vidljivo je da se integriranjem funkcije gustoće vjerojatnosti svih struktura $P(\mathbf{q})$ koje zadovoljavaju zadani uvjet $S(\mathbf{q}) = s$ ostvaruje projekcija funkcije $P(\mathbf{q})$ na $P(s)$. Pritom vrijednosti funkcije $P(\mathbf{q})$ mogu odgovarati Boltzmannovim faktorima potencijalne energije na način

$$P(\mathbf{q}) \propto e^{\frac{-V(\mathbf{q})}{k_B T}} \quad (2.2)$$

Odabirom adekvatne kolektivne varijable metastabilna stanja predstavljaju strukture za koje funkcija gustoće vjerojatnosti $P(s)$ poprima distinktno maksimume. U usporedbi s metodama simulacije molekularne dinamike, ukoliko se simulacija sustava pokrene za modificirani potencijal

$$\tilde{V}(q) = V(q) + B(S(q)) \quad (2.3)$$

funkcija gustoće vjerojatnosti struktura uz opisano ograničenje poprima oblik

$$\tilde{P}(s) = C \int e^{\frac{-V(q)+B(S(q))}{k_B T}} \delta(s - S(\mathbf{q}))d\mathbf{q} \quad (2.4)$$

odnosno

$$\tilde{P}(s) = C' e^{\frac{-V(s)+B(s)}{k_B T}} \quad (2.5)$$

pri čemu su C i C' konstante normiranja. Za slučaj kada vrijedi $B(s) \approx -V(s)$, funkcija gustoće vjerojatnosti $P(s)$ poprima oblik konstante funkcije na zadanoj domeni i tada simulacija ne bi bila ustaljena u određenom minimumu, već bi uzorkovanje bilo adekvatno i za energijski teško dostupna stanja opisana dotičnom kolektivnom varijablom. Na taj način je napravljena poveznica metoda simulacije molekularne dinamike promatranog sustava s metodama bazirane na metadinamici. Uz to, lako se može odrediti potencijal $V(s)$ logaritmiranjem izraza (2.5) s obje strane što dovodi do relacije

$$V(s) = -B(s) - k_B T \log(\tilde{P}(s)) + C' \quad (2.6)$$

Metode bazirane na metadinamici u svojoj provedbi rješavaju zapravo problem određivanja odgovarajućeg repulzivnog potencijala $B(s)$, za koji se postiže adekvatno uzorkovanje svih stanja promatranog molekularnog sustava. Po tom principu može se reći da predstavljaju

poseban slučaj metode uzorkovanja zvane *adaptive umbrella sampling*.⁶⁹ Nakon odabira odgovarajuće kolektivne varijable, tijekom generiranja trajektorije se u kratkim vremenskim intervalima logaritam funkcije gustoće vjerojatnosti aproksimira najčešće funkcijom Gaussova oblika sa širinom σ i visinom w na način

$$k_B T \log(P_t(s)) \sim w e^{-\frac{(s_t-s)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.7)$$

pri čemu oznaka t u indeksu funkcije gustoće vjerojatnosti označava korak u trajektoriji. Na taj način se prikupljaju dodani repulzivni potencijali prema relaciji

$$B_{t+1}(s) = B_t(s) + w e^{-\frac{(s_t-s)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.8)$$

odnosno izračun ukupnog repulzivnog potencijala nakon t koraka trajektorije je dan izrazom

$$B_t(s) = w \sum_{t' < t} e^{-\frac{(s_{t'}-s)^2}{2\sigma^2}} \quad (2.9)$$

U početku su repulzivni potencijali lokalizirani u početnom minimumu, odnosno točki kolektivne varijable $s_0 = S(\mathbf{q}_0)$ i postupno uzrokuju sve veće fluktuacije u iznosu dotične varijable, nakon čega se kasnije cijeli minimum popuni repulzivnim potencijalima i sustav nastavlja tranziciju na sljedeći minimum. Isti postupak se nastavi i za sljedeći minimum te algoritam završava kada sustav može nesmetano mijenjati stanja, odnosno uočava se nagla fluktuacija vrijednosti kolektivne varijable po cijeloj njenoj kodomeni u odgovarajućem vremenskom intervalu trajektorije. Drugi način kako odrediti završetak postupka jest promatranjem ovisnosti dodanih potencijala $B_t(s)$ o koraku trajektorije, pri čemu će za postignut uvjet nesmetane izmjene metastabilnih stanja oblik te krivulje kvalitativno ostati neizmijenjen.

Modifikacijom dodanih repulzivnih potencijala, variranjem širine i visine Gaussove funkcije, moguće je ubrzati proces uzorkovanja. Pritom, najvažniji faktor u adekvatnoj provedbi metoda baziranih na metadinamici jest odgovarajući odabir kolektivnih varijabli. Ta činjenica vrijedi za sve metode koje se oslanjaju na algoritmu kontroliranog dodavanja repulzivnih potencijala za ubrzano uzorkovanje teško dostupnih stanja. Vymetal i Vondrašek su proveli pretragu konformacijskog prostora solvatiranog Ala-Ala dipeptida koristeći φ i ψ torzijske kutove kao kolektivne varijable u tom postupku.⁷⁰ Njihove simulacije su sadržavale uz Ala-Ala dipeptid i 880 molekula voda sadržanih unutar kocke duljine stranica 30 Å.

Istraživači su u opisu potencijala zasebno varirali različita polja sila za dipeptidni sustav te za molekule vode. Rezultati koje su dobili ukazuju na činjenicu da se provedbom metadinamike pretraga konformacijskog prostora može obaviti pouzdano i u relativno kratkom komputacijskom vremenu, ovisno o izboru kolektivnih varijabli. Za složenije sustave je Kavraci zajedno sa suradnicima razvio algoritam *Isomap* za nelinearnu redukciju dimenzionalnosti opisa strukturnih promjena promatranih metastabilnih stanja koji se može upotrijebiti za stvaranje kolektivnih varijabli.⁷¹ Tim postupkom su uspjeli analizirati plohu slobodne energije smatanja domene SH3 proteina. Spiwok je zajedno sa suradnicima proveo pretragu konformacijskog prostora *trans,trans*-1,2,4-trifluorociklooktana koristeći algoritam *Isomap*.⁷² Rezultati tog rada pokazali su da je algoritam *Isomap* učinkovitiji naspram PCA redukcije dimenzionalnosti u provedbi metadinamike, ali trenutno još postoje poteškoće u modeliranju te ispitivanju konformacijskog prostora makromolekula.

Metode bazirane na metadinamici predstavljaju novu skupinu metoda u pretrazi konformacijskog prostora, odnosno mogu se opisati kao nadogradnja nad metodama simulacije molekularne dinamike sustava radi adekvatnijeg uzorkovanja teško dostupnih stanja. Od iznimne važnosti u provedbi metoda metadinamike predstavlja izbor odgovarajućih kolektivnih varijabli. Postupci u kojima se kolektivne varijable određuju strojnim učenjem ili na temelju kemijske intuicije i poznatih prijelaznih struktura, predmet su današnjih istraživanja i od velike važnosti za daljnji razvoj opisanih metoda.^{73,74}

§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA

3.1. Semiempirijske metode

3.1.1. Postavke teorije

Semiempirijske metode predstavljaju kvantno-kemijske metode bazirane na pojednostavljenom modelu Hartree-Fock (HF) teorije. Cilj tih metoda je smanjiti utrošak komputacijskog vremena, ali ostaviti što kvalitetniji opis višeelektronskog sustava.⁷⁵⁻⁷⁸ Skupina tih metoda dobila je ime po tome što koriste parametrizirani model zbog nadomjestka određenih izbačenih dijelova iz HF modela, a parametri su najčešće optimizirani na temelju eksperimentalnih podataka. Riječ empirija koja se ubacuje u taj naziv označava izvedeno na temelju promatranja eksperimentalnih podataka. U generalnom slučaju koriste se i podaci računa na višoj razini teorije, ali u počecima razvoja semiempirijskih metoda nisu bili još sasvim dostupni. S obzirom na to da semiempirijske metode smanjuju složenost algoritma računanja Fockove matrice, dodatno se ugrađuju implicitni opisi korelacijske energije te koriste se još nadogradnje hamiltonijana kako bi te metode mogle davati čim pouzdanije rezultate.

Energija korelacije definirana je kao razlika prave elektronske energije dobivene razmatranjem svih mogućih determinanti promatranog višeelektronskog sustava i energije dobivene HF modelom, odnosno uzimanjem u obzir samo osnovne Slaterove determinante.⁷⁹ Korelacija u suštini opisuje međuovisnost gibanja elektrona, odnosno ukazuje na to da se zbog smanjenja repulzivnih interakcija elektroni moraju više izbjegavati. U HF modelu prisutna je samo Fermijeva korelacija koja opisuje koreliranost elektrona istih spinova, dok Coulombova korelacija nije uzeta u obzir.⁸⁰ Ona opisuje koreliranost gibanja elektrona s obzirom na repulzivnu interakciju zbog istovrsnog naboja i pripada tzv. dinamičkoj korelaciji. Taj nedostatak je bitan u kemiji i mnoge karakteristike molekula će imati neadekvatan opis, prvenstveno zbog toga što se u HF modelu elektroni suprotnog spina mogu naći na istome mjestu u isto vrijeme. Također, korištenjem samo osnovne Slaterove determinante za opis stanja višeelektronskog sustava radimo neadekvatnu reprezentaciju pravog stanja te iz tog razloga je potrebno koristiti linearnu kombinaciju osnovne i pobuđenih Slaterovih determinanti. Taj dio doprinosa opisu energije korelacije naziva se još statička korelacija. Ponekad je za određene sustave teško odrediti egzaktne doprinose dinamičke i statičke korelacije, ali ovisno o iznosima

koeficijenta pobuđenih Slaterovih determinanti iz opisane linearne kombinacije, moguće je procijeniti o kojem udjelu je riječ za pojedinu.

Način na koji semiempirijske metode drastično smanjuju utrošak komputacijskog vremena oslanja se na negiranje, odnosno zanemarivanje određenih dvoelektronskih integrala. Radi detaljnijeg uvida u te aproksimacije, potrebno je raspisati sve članove tijekom izračuna elemenata Fockove matrice, što se može prvotno prikazati relacijom

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_{\lambda=1}^K \sum_{\sigma=1}^K P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\lambda|\nu\sigma) \right] \quad (3.1)$$

U gore navedenoj relaciji (3.1), $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ član predstavlja jednoelektronske integrale oblika

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = \int \phi_{\mu}^*(1) \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \right] \phi_{\nu}(1) d\mathbf{r}_1 \quad (3.2)$$

gdje je M ukupan broj jezgara promatranog sustava. S obzirom na to da su osnovne funkcije lokalizirane, odnosno imaju ishodište na pojedinom centru, tj. atomu, iz relacije (3.2) možemo stoga razlikovati jednoelektronske integrale na jednom ili preko 2 centra. U kvantno kemijskom žargonu može se naići na skraćene nazive kao što su 1-centrični ili 2-centrični jednoelektronski integrali. Kod raspisa prostornih dvoelektronskih integrala

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int \int \phi_{\mu}^*(1) \phi_{\nu}^*(2) \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \phi_{\lambda}(1) \phi_{\sigma}(2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3.3)$$

uočavamo da postoje 4 indeksa osnovnih funkcija i samim time možemo razlikovati dvoelektronske integrale na jednom, preko 2, preko 3 ili čak preko 4 centara. Složenost algoritma računanja jednoelektronskih integrala iznosi $O(N^2)$, dok za dvoelektronske integrale je $O(N^4)$, pri čemu je N ukupan broj elektrona. Zbog kvadratnog povećanja broja izračuna te zajedno s povećanom složenosti izračuna, primarno zbog većeg broja centara, vidljivo je kako su dvoelektronski integrali glavni korak koji određuje ukupno trajanje kvantno-kemijskog proračuna.

U semiempirijskim metodama prva aproksimacija koja se uvodi jest zanemarivanje dvoelektronskih integrala preko 3 i 4 centara. Na taj se način složenost algoritma izračuna elemenata Fockove matrice smanjuje na $O(N^2)$. Razlog zašto se odbacuju 3- i 4-centrični integrali leži u numeričkoj kompleksnosti tih integrala i samim time dolazi do najvećeg smanjenja utroška računalnog vremena. Aproksimacija je s druge strane opravdana jer nakon

ortogonalizacije skupa osnovnih funkcija, vrijednosti tih integrala znatno se smanje i predstavljaju najmanji doprinos ukupnom opisu svih interakcija.^{81–83} Ono što za sobom povlači opisana aproksimacija jest ortogonalizacijski problem, odnosno semiempirijske metode izjednačavaju matricu prekrivanja s jediničnom. Ortogonalizacijski problem se stvara kada zanemarimo 3- i 4-centrične integrale jer stvorimo nepotpun član u Fockovoj matrici. Pregledom relacije (3.1) vidimo da se Fockova matrica može rastaviti na jednoelektronski te dvoelektronski član

$$\mathbf{F} = \mathbf{H} + \mathbf{G} \quad (3.4)$$

S obzirom na to da je u semiempirijskim metodama \mathbf{G} matrica nepotpuna, nije moguće provesti ortogonalizaciju zasebno na tom članu. Iako bismo mogli to izvesti samo na jednoelektronskom dijelu, takav pristup ne povlači za sobom fizikalno smisleni koncept i bilo bi veoma teško rješavati daljnje jednadžbe u takvom formalizmu. Ostale aproksimacije koje se uvode u semiempirijskim metodama bit će detaljnije izložene u idućem potpoglavlju s obzirom na to da svaka od njih definira podgrupu unutar semiempirijskih metoda.

3.1.2. Razvoj semiempirijskih metoda

U svim semiempirijskim metodama zanemaruje se izračun dvoelektronskih integrala preko 3 i preko 4 centara te se zbog spomenutog ortogonalizacijskog problema Roothaan-Hallove jednadžbe^{84,85}

$$\sum_{\mu} F_{\nu\mu} C_{\mu i} = \varepsilon_i \sum_{\mu} S_{\nu\mu} C_{\mu i} \quad i = 1, 2, \dots, K \quad (3.5)$$

koje se mogu zapisati u matričnom obliku na način

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon \quad (3.6)$$

prebacuju u oblik problema vlastitih vrijednosti. Drugim riječima, matrica prekrivanja izjednačuje se s jediničnom, ali se u određenim semiempirijskim metodama i dalje računaju njeni elementi pošto ulaze u izračun elemenata Fockove matrice.

Prva semiempirijska metoda koja se razvila bazirala se na dosta pojednostavljenom modelu koristeći aproksimaciju nultog diferencijalnog prekrivanja (engl. *Zero Differential Overlap*, ZDO). Ta aproksimacija predstavlja izjednačavanje distribucije prekrivanja različitih orbitala s nulom, odnosno

$$\phi_\mu \phi_\nu d\nu = 0 \quad (3.7)$$

što posljedično pokazuje da vrijedi

$$S_{\mu\nu} = \delta_{\mu\nu} \quad (3.8)$$

ZDO aproksimacija isključuje i ona moguća prekrivanja orbitala koje se nalaze na istoj jezgri i na taj način daje samo grub opis više-elektronskog sustava.⁸⁶⁻⁸⁸ Općenito kada se radi o produktu dviju orbitala na istome centru onda govorimo o monoatomnom diferencijalnom prekrivanju, a ukoliko su orbitale na različitim centrima, tj. jezgrama, tada govorimo o dvoatomnom diferencijalnom prekrivanju. Isto tako će kod prostornih dvoelektronskih integrala vrijediti samo oni koji zadovoljavaju relaciju

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = (\mu\mu|\lambda\lambda)\delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma} \quad (3.9)$$

Prema tome, primjenom ZDO aproksimacije možemo izraz (3.1) raspisati na dijagonalne elemente, kada vrijedi da je $\mu = \nu$, te van-dijagonalne elemente, u slučaju kada je $\mu \neq \nu$, prema relacijama

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + \sum_{\lambda=1}^K P_{\lambda\lambda}(\mu\mu|\lambda\lambda) - \frac{1}{2}(\mu\mu|\mu\mu) \quad (3.10)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} - \frac{1}{2}P_{\mu\nu}(\mu\mu|\nu\nu) \quad (3.11)$$

Kada bismo htjeli proširiti aproksimaciju na sve parove orbitala tada bi glavni problem bila orijentacija koordinatnog sustava. Primjerice, pretpostavimo da je molekularna orbitala zapisana kao linearna kombinacija atomskih orbitala

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \phi_{\mu} \quad (3.12)$$

Ukoliko napravimo linearnu transformaciju zadanog skupa osnovnih funkcija

$$\phi'_{\alpha} = \sum_{\mu\alpha} t_{\mu\alpha} \phi_{\mu} \quad (3.13)$$

i zapišemo valnu funkciju u novoj bazi

$$\psi_i = \sum_{\alpha} c_{\alpha i} \phi'_{\alpha} \quad (3.14)$$

tada će nam određena prekrivanja orbitala biti različita ovisno o orijentaciji koordinatnog sustava i samim time će davati drugačiji rezultat. Isto tako ZDO aproksimacija često nije primijenjena na $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ članovima jer zanemarivanjem njih gubimo dio korisnih informacija o sustavu koji su odgovorni za opis kemijskih veza jer opisuju energiju interakcije elektrona u području drugih jezgara.

J. Pople, D. P. Santry i G. A. Segal prvi su uspješno implementirali ZDO aproksimaciju u praktične svrhe unutar metode naziva potpuno zanemarivanje diferencijalnog prekrivanja (engl. *Complete Neglect of Differential Overlap*, CNDO).⁸⁹ Kako bi njihov sustav bio rotacijski invarijantan, dvoelektronske integrale $(\mu\mu|\lambda\lambda)$, pri čemu μ i λ pripadaju različitim atomima, su parametrizirali najjednostavnijim modelom koristeći samo γ_{AB} parametre koji su ovisili o prirodi promatranih A i B jezgara te o njihovoj međusobnoj udaljenosti. Ukoliko se radi o istome centru, tada će γ_{AA} opisivati prosječnu repulziju elektronskih gustoća opisanih s $e|\phi_\mu|^2$ te $e|\phi_\lambda|^2$ na atomu A . Shodno tome, izraz (3.10) će poprimiti novi oblik

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu}^{\text{core}} + \sum_{\lambda_A} P_{\lambda\lambda} \gamma_{AA} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{AA} + \sum_{\lambda_B} P_{\lambda\lambda} \gamma_{AB} \quad (3.15)$$

gdje simboli λ_A i λ_B dodatno označavaju i lokaciju atomske orbitale, odnosno kojoj jezgri pripada. Izraz (3.11) može se raspisati za van-dijagonalne elemente Fockove matrice na dvije relacije, prvu u kojoj će orbitale ϕ_μ i ϕ_ν biti na promatranoj A jezgri

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AA} \quad (3.16)$$

te drugu kada su te orbitale locirane na različitim jezgrama

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad (3.17)$$

Iz dobivenih relacija vidljivo je da trenutno ZDO aproksimacija nije primijenjena na $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ članovima, ali u CNDO metodi ona je uključena i na 1-centričnim integralima. Zasebnim raspisom eksplicitnih izraza za $H_{\mu\mu}^{\text{core}}$ te $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ članove dolazimo do završnih jednadžbi za CNDO metodu. Za prve članove dobijemo izraz

$$H_{\mu\mu}^{\text{core}} = \left(\mu \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} \right| \mu \right) - \sum_{B \neq A} \left(\mu \left| \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_B|} \right| \mu \right) \quad (3.18)$$

odnosno možemo skraćeno zapisati

$$H_{\mu\mu}^{\text{core}} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} V_{AB} \quad (3.19)$$

gdje $U_{\mu\mu}$ predstavlja kinetičku energiju promatranog elektrona i potencijalnu energiju dobivenu od interakcije tog elektrona s jezgrom, a V_{AB} predstavlja potencijalnu energiju interakcije promatranog elektrona s bilo kojom drugom jezgrom iz sustava. S obzirom na to da se u semiempirijskim metodama promatraju samo valentni elektroni, naboj jezgre modificira se u skladu s time, kod jezgre ugljika ona po tome iznosi +4, odnosno u primjeru dušika iznosi +5. Drugi član $H_{\mu\nu}^{\text{core}}$ se raspisuje na sličan način, ali prvo za slučaj kada se ϕ_μ i ϕ_ν nalaze na istome centru

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = \left(\mu \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} \right| \nu \right) - \sum_{B \neq A} \left(\mu \left| \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_B|} \right| \nu \right) \quad (3.20)$$

što se može u skraćenom obliku zapisati kao

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = U_{\mu\nu} - \sum_{B \neq A} \left(\mu \left| \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_B|} \right| \nu \right) \quad (3.21)$$

S obzirom na to da su ϕ_μ i ϕ_ν ortogonalne na istome centru, tada odmah gubimo $U_{\mu\nu}$ član, a primjenom ZDO aproksimacije i preostali članovi su također jednaki 0. U slučaju kada ϕ_μ i ϕ_ν nisu na istome centru dobivamo

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = \left(\mu \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_A|} - \frac{Z_B}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_B|} \right| \nu \right) - \sum_{C \neq A, B} \left(\mu \left| \frac{Z_C}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{R}_C|} \right| \nu \right) \quad (3.22)$$

gdje se ZDO aproksimacija ne primjenjuje samo na prvom članu, a ostatak se ne računa i izjednačava se sa 0. Prvi član odgovoran je za kemijsko vezivanje i nazvan je integralom rezonancije (engl. *resonance integral*) te se uobičajeno zapisuje kao $\beta_{\mu\nu}$. U CNDO metodi je taj funkcional parametriziran na način da se koristi parametar β_{AB}^0 , koji ovisi o vrsti jezgre A i B, uz dodatnu korekciju integrala prekrivanja

$$H_{\mu\nu}^{\text{core}} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu} \quad (3.23)$$

Naposljetku, završne jednadžbe za izračun pojedinih elemenata Fockove matrice u CNDO metodi glase

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_{B \neq A} V_{AB} + \sum_{\lambda_A} P_{\lambda\lambda} \gamma_{AA} - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{AA} + \sum_{\lambda_B} P_{\lambda\lambda} \gamma_{AB} \quad (3.24)$$

$$F_{\mu\nu} = -\frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AA} \quad \mu \text{ i } \nu \text{ na istome atomu} \quad (3.25)$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu} - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad \mu \text{ na A, } \nu \text{ na B atomu.} \quad (3.26)$$

Prva značajnija nadogradnja na CNDO metodu bila je metoda djelomičnog zanemarivanja diferencijalnog prekrivanja (engl. *Intermediate Neglect of Differential Overlap*, INDO). U toj metodi su koristili monoatomno diferencijalno prekrivanje na 1-centričnim integralima i time omogućili opis interakcije elektrona na istome centru koji će dodatno ovisiti i o njihovim spinskim stanjima.⁹⁰⁻⁹² Slično kao i kod UHF (engl. *Unrestricted Hartree-Fock*) metode, Fockova matrica se raspisuje zasebno za α i β spin elektrona. Samim time postignuta je bolja parametrizacija te kvalitetnijim izračunom jednoelektronskih integrala na istome centru dobiven je i kvalitetniji opis stvaranja kemijskih veza. Za sustav sa zatvorenom ljuskom (engl. *closed shell*), gdje tada vrijedi $P_{\mu\nu}^{\alpha} = P_{\mu\nu}^{\beta} = 0,5P_{\mu\nu}$, dobijemo drugačije izraze za računanje Fockove matrice s obzirom na relacije (3.24) i (3.25)

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_{B \neq A} V_{AB} + \sum_{\nu_A} \left[P_{\nu\nu} (\mu\mu|\nu\nu) - \frac{1}{2} P_{\nu\nu} (\mu\nu|\mu\nu) \right] \quad (3.27)$$

$$F_{\mu\nu} = \frac{3}{2} P_{\mu\nu} (\mu\nu|\mu\nu) - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} (\mu\mu|\nu\nu) \quad \mu \text{ i } \nu \text{ na istome atomu} \quad (3.28)$$

pri čemu simbol ν_A označava da se radi o orbitalama na istoj jezgri kao i za promatrani elektron. Upotrebom INDO metode na širokom spektru različitih molekula, uvidjelo se da postoje znatna odstupanja u procijenjenim duljinama kemijskih veza, iznosima elektronskih energija te entalpijama stvaranja tih sustava. Drugim riječima, nastala je potreba za boljim hamiltonijanom semiempirijskih metoda.

Potpomognuto razvojem računalne opreme, Pople zajedno sa suradnicima proširuje INDO metodu i stvara aproksimaciju zanemarivanja dvoatomnog diferencijalnog prekrivanja (engl. *Neglect of Diatomic Differential Overlap*, NDDO).⁹³ NDDO metoda zanemaruje samo prekrivanje orbitala na različitim centrima i samim time dvoelektronski integrali preko 2 centra, tj. $(\mu\nu|\lambda\sigma)$, pri čemu su μ i ν na istome atomu, a λ i σ na drugome atomu, ostaju uključeni u

izračunu elemenata Fockove matrice. Na taj način dobivamo nove relacije za računanje Fockove matrice

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu}^{\text{core}} + \sum_{\nu_A} P_{\nu\nu} \left[(\mu\mu|\nu\nu) - \frac{1}{2}(\mu\nu|\mu\nu) \right] + \sum_{B \neq A} \sum_{\lambda_B} \sum_{\sigma_B} P_{\lambda\sigma} (\mu\mu|\lambda\sigma) \quad (3.29)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^{\text{core}} + P_{\mu\nu} \left[\frac{3}{2}(\mu\nu|\mu\nu) - \frac{1}{2}(\mu\mu|\nu\nu) \right] + \sum_{B \neq A} \sum_{\lambda_B} \sum_{\sigma_B} P_{\lambda\sigma} (\mu\nu|\lambda\sigma) \quad (3.30)$$

Takvo proširenje omogućilo je puno bolji opis elektronske strukture molekula, ali isto tako se znatno povećalo trajanje računa s obzirom na CNDO ili INDO metodu.

Michael J. S. Dewar i Walter Thiel nastavili su dalje s razvojem semiempirijskih metoda te su krajem 70-ih napravili nadogradnju na NDDO metodu zvanu modificirano zanemarivanje dvoatomnog diferencijalnog prekrivanja (engl. *Modified Neglect of Diatomic Overlap*, MNDO).^{94,95} S obzirom na to da su dvoelektronski integrali preko 2 centra u klasičnom NDDO formalizmu bili računani kao prosječno odbijanje elektronskih gustoća, odnosno njihovom opisu pridružen je bio samo jedan parametar, Dewar i Thiel htjeli su dodatno proširiti tu sliku. Uvidjeli su da je potrebno razmotriti simetriju produkta orbitala na svakom centru zasebno i opisati njihovu interakciju iznad linearnog člana. U tom pogledu odlučili su se za razvoj dvoelektronskih integrala preko 2 centra u red multipol-multipolnih interakcija koje se pripisuju i odgovarajućoj simetriji. Važno je samo napomenuti da se u egzaktnom slučaju modela uzima beskonačan red, odnosno promatraju se interakcije beskonačno mnogo multipola, ali u praktičnom dijelu su Dewar i Thiel razvili formule do kvadrupolnog doprinosa. MNDO metoda je trenutno najrazvijenija semiempirijska metoda u pogledu složenosti računanja Fockove matrice. U razvoju su još i ortogonalizacijske metode tipa OM2 i OM3 koje parametarski žele uključiti i doprinose dvoelektronskih integrala preko 3 i 4 centara te se razvijaju nadogradnje hamiltonijana primarno za opis korelacijskih efekata.^{96,97}

3.1.3. MNDO formalizam

U prethodnom potpoglavlju opisano je kako su Michael J. S. Dewar i Walter Thiel nastavili razvijati semiempirijske metode i predložili nadogradnju na NDDO metodu. S obzirom na to da su u semiempirijskim metodama izbačeni dvoelektronski integrali preko 3 i 4 centra, zbog značajnog smanjenja utroška računalnog vremena, Dewar i Thiel su uvidjeli da je potrebno ostvariti što kvalitetnije opise preostalih članova, ali imajući na umu i složenost algoritma

pojedinih računa. Glavna razlika njihove MNDO metode naspram prijašnje NDDO leži u tretiranju dvoelektronskih integrala preko 2 centra, koje su razvili u red multipol-multipolnih interakcija. Postoje i određene izmjene pri dvoelektronskim integralima na istome centru, gdje se implicitno uvode korelacijski efekti.

Općenito kada govorimo o MNDO formalizmu, možemo reći da se zasniva na SCF-LCAO-MO pristupu pri čemu je osnova računanja elektronske energije HF teorija na sustavu zatvorene ljuske. Iako se kod *ab initio* metoda uobičajeno koriste sferno harmoničke ili Kartezijeve Gaussove orbitale, u semiempirijskim metodama se koriste Slaterove orbitale oblika

$$\psi_{nlm}(r, \theta, \phi, \zeta) = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{n-1}e^{-\zeta|r|} \quad (3.31)$$

za opis valentnih elektrona i time se reducira vektorski prostor, što posljedično smanjuje i dimenziju Fockove matrice. Kompleksnost izračuna molekularnih integrala preko Slaterovih orbitala eksponencijalno se povećava s brojem različitih centara, do te mjere da otprilike 10 000 tro- i četverocentričnih integrala preko Gaussovih funkcija zamjenjuju 2 do 4 integrala preko Slaterovih orbitala istog broja centara. Shodno tome, svi integrali na jednom centru rješavaju se analitički prema Olearijevoj metodi,⁹⁸ dok se za jednoelektronske integrale preko 2 centra koristi modelna funkcija, koja ovisi o međusobnoj udaljenosti promatranih jezgara, te integral prekrivanja dotičnih orbitala. Dvoelektronski integrali preko 2 centra koriste u MNDO metodi razvoj u red multipol-multipolnih interakcija. Svi ostali elektroni, koji ne spadaju u valentne za promatranu jezgru, opisuju se konstantnim sferno simetričnim potencijalom (engl. *frozen-core approximation*). Taj potencijal korigira naboj jezgre koji osjećaju valentni elektroni i također interakcije između jezgara. Tim postupkom se opet reducira promatrani vektorski prostor, ali ujedno i gubi značajan dio informacije o sustavu, koji se zapravo kasnije korigira različitim parametrima.

Uz korištenje Roothaan-Hallovih jednadžbi te korištenjem jedinične matrice umjesto matrice prekrivanja vrijedi

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - \epsilon_i \delta_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0 \quad (3.32)$$

gdje je ϵ_i energija i -te molekularne orbitale, a $F_{\mu\nu}$ predstavlja $\mu\nu$ -element Fockove matrice. Znamo da Fockovu matricu možemo rastaviti na jednoelektronski i dvoelektronski dio, prema relaciji (3.4), a ukupna elektronska energija sustava je zatim dana relacijom

$$E_{\text{ele.}} = \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) \quad (3.33)$$

pri čemu je $P_{\mu\nu}$ element matrice gustoće. Kod raspisa elemenata Fockove matrice koristit će se notacija iz originalnog rada Michaela Dewara i Waltera Thiela.⁹⁴ Oni su predložili da se koriste atomske orbitale ϕ_{μ} i ϕ_{ν} koje pripisujemo uvijek centru A , dok ϕ_{λ} i ϕ_{σ} orbitale će biti na centru B . Na taj način lakše se raspoznaje broj centara koji je uključen u računu i koristit će se notacija sumacije po različitim centrima gdje će ponovno biti jasnije o kojim orbitalama je riječ. Dijagonalni elementi Fockove matrice računaju se prema izrazu

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_{\nu}^A P_{\nu\nu} \left[(\mu\mu|\nu\nu) - \frac{1}{2} (\mu\nu|\mu\nu) \right] + \sum_{\lambda}^B \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} (\mu\mu|\lambda\sigma) \quad (3.34)$$

gdje $U_{\mu\mu}$ predstavlja sumu kinetičke energije elektrona i potencijalne energije privlačenja elektrona s promatranom jezgrom, $V_{\mu\mu,B}$ predstavlja potencijalnu energiju privlačenja gustoće naboja $e|\phi_{\mu}|^2$ na atomu A i jezgre B , dok $P_{\nu\nu}$ te $P_{\lambda\sigma}$ su elementi matrice gustoće. Van-dijagonalni elementi Fockove matrice raspisani su u dva dijela, prema definiranim centrima A i B

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu,B} + \frac{1}{2} P_{\mu\nu} [3(\mu\nu|\mu\nu) - (\mu\mu|\nu\nu)] + \sum_{\lambda}^B \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} (\mu\nu|\lambda\sigma) \quad (3.35)$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_{\nu}^A \sum_{\sigma}^B P_{\nu\sigma} (\mu\nu|\lambda\sigma) \quad (3.36)$$

pri čemu je $V_{\mu\nu,B}$ potencijalna energija privlačenja gustoće naboja $e\phi_{\mu}\phi_{\nu}$ i jezgre B , a $\beta_{\mu\lambda}$ predstavlja jednoelektronski integral preko 2 centra. Jednocentrični integrali $(\mu\mu|\nu\nu) = (\phi_{\mu}\phi_{\mu}|\phi_{\nu}\phi_{\nu}) = g_{\mu\nu}$ te $(\mu\nu|\mu\nu) = (\phi_{\mu}\phi_{\nu}|\phi_{\mu}\phi_{\nu}) = h_{\mu\nu}$ su korigirani na manju vrijednost s obzirom na analitički dobiven rezultat kako bi implicitno uveli opis Coulombske korelacije. S obzirom na to da su umanjili vrijednosti tih integrala, zbog korelacijskih efekata, smislenije je postupiti u istome trendu prema dvocentričnim integralima. Stoga su za $\beta_{\mu\lambda}$ funkcional uveli opis preko relacije

$$\beta_{\mu\lambda} = \frac{(\beta_{\mu}^A + \beta_{\lambda}^B)}{2} S_{\mu\lambda} \quad (3.37)$$

gdje su uveli monoatomne parametre β_{μ}^A i β_{λ}^B za svaki centar zasebno što dodatno korigira vrijednost s obzirom na integral prekrivanja dotičnih orbitala. S druge strane, dvoelektronske integrale preko 2 centra razvili su u red multipol-multipolnih interakcija koje u konačnici promatraju samo do kvadrupolnog člana. Detaljan opis tih integrala nalazi se u idućem potpoglavlju.

U konstrukciji hamiltonijana semiempirijskih metoda ključnu ulogu imaju postavljeni parametri modela i sama njihova parametrizacija. Kod izbora parametara važno je prepoznati da će oni uglavnom biti međusobno zavisni te samim time je teško predvidjeti na koji način će promjena vrijednosti jednog parametra utjecati na druge vrijednosti. Isto tako, teško je predvidjeti u kojem smjeru je potrebno optimizirati parametre jer međusobno izmjenjuju različite članove u opisu ukupne elektronske energije. Shodno tome, odabirom manjeg skupa parametara olakšava se postupak optimizacije istih jer se smanjuje mogućnost njihove međusobne zavisnosti i kompleksnost problema općenito. Optimizacija tih parametara provodi se na testnom skupu pomno odabranih molekula gdje se želi minimizirati odstupanje izračunane vrijednosti zadanog modela od eksperimentalno dobivenih vrijednosti ili onih izračunanih na visokoj razini teorije. Skup parametara, zajedno s njihovim pridruženim optimiziranim vrijednostima te raspis Fockove matrice, odnosno odabir članova koji ulaze u opis promatranog sustava, definiraju semiempirijski hamiltonijan. S obzirom na to možemo ustvrditi da MNDO metoda za sebe predstavlja podgrupu semiempirijskih metoda, a definiranjem broja parametara i njihovih vrijednosti, konstruiramo hamiltonijan i samim time specificiramo kvantno-kemijsku metodu.

3.1.4. Dvocentrični integrali

Aproksimacija modificiranog zanemarivanja dvoatomnog diferencijalnog prekrivanja nudi najkvalitetniji opis unutar skupa semiempirijskih metoda s obzirom na broj članova iskorištenih u računanju elemenata Fockove matrice. Opisano je kako su u MNDO metodi korigirane vrijednosti jednocentričnih integrala naspram analitički izračunanih, s ciljem kompenzacije Coulombskih korelacijskih efekata. Samim time, smislenije je pristupiti u istom pogledu i prema dvocentričnim integralima.

Jednoelektronski integral preko 2 centra bilježi se kao $\beta_{\mu\lambda}$, gdje su ϕ_{μ} i ϕ_{λ} atomske orbitale koje pripadaju različitim centrima. Taj funkcional eksplicitno je raspisan relacijom (3.37), a dodatna ovisnost s obzirom na međusobnu udaljenost promatranih jezgara nije uvedena. Ona je

umetnuta unutar izraza (3.37) preko integrala prekrivanja tih orbitala koji korigira vrijednost opisanog funkcionala s obzirom na udaljenost jezgara. Isto tako, parametri u tom izrazu su zasebno optimizirani za svaku orbitalu i tip atoma o kojem je riječ. Vrijednosti tih integrala računaju se izrazito brzo jer su za svaki član raspisani analitički izrazi i pritom je složenost algoritma računanja manja od $O(N^2)$.

Najveći doprinos MNDO metode u poboljšanju semiempirijskih metoda općenito oslanja se na opis dvoelektronskih integrala preko 2 centra. Integral tog tipa za realne funkcije može se zapisati relacijom

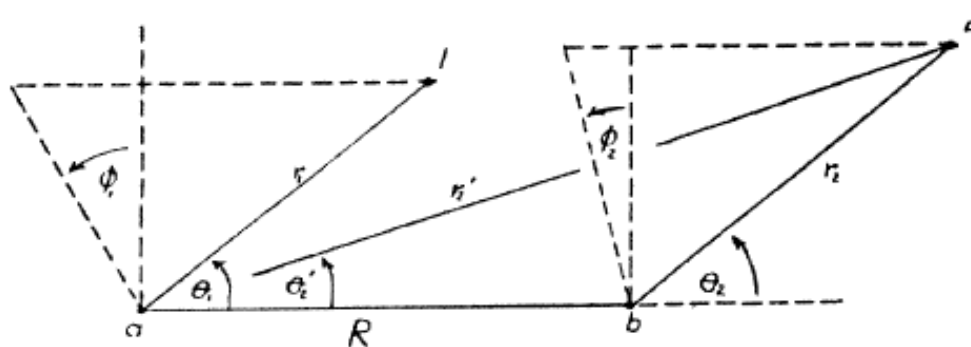
$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int \int \phi_\mu(1)\phi_\nu(1)\frac{1}{r_{12}}\phi_\lambda(2)\phi_\sigma(2)d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3.38)$$

pri čemu unutar MNDO formalizma mora vrijediti da su ϕ_μ i ϕ_ν locirane na centru A , dok su ϕ_λ i ϕ_σ locirane na centru B . Taj funkcional predstavlja potencijalnu energiju repulzivne interakcije gustoće naboja $\rho(1) = e\phi_\mu\phi_\nu$ i $\rho(2) = e\phi_\lambda\phi_\sigma$ koji su locirani na atomu A te B zasebno. Jedan od načina rješavanja ovog funkcionala jest preko bipolarnog razvoja recipročne vrijednosti udaljenosti promatranih centara na produkte sfernih harmonijskih funkcija.⁹⁹ Prema postavljenom koordinatnom sustavu kao na slici 3.1, opisani razvoj poprima oblik

$$\frac{1}{r_{12}} = \sum_{n_1=0}^{\infty} \sum_{n_2=0}^{\infty} \sum_{m=-n_<}^{n_<} B_{n_1, n_2}^{|m|}(r_1, r_2, R) P_{n_1}^{|m|}(\cos(\vartheta_1)) P_{n_2}^{|m|}(\cos(\vartheta_2)) e^{im(\vartheta_2 - \vartheta_1)} \quad (3.39)$$

gdje $n_<$ predstavlja manju vrijednost između n_1 te n_2 , dok su $P_n^{|m|}(\cos(\vartheta))$ pripadajući Legendreovi polinomi definirani na način

$$P_n^m(x) = -1^m (1-x^2)^{\frac{m}{2}} \frac{d^m}{dx^m} P_n(x) \quad (3.40)$$



Slika 3.1. Postavljeni koordinatni sustav za bipolarni razvoj $\frac{1}{r_{12}}$ člana.

Koeficijente $B_{n_1, n_2}^{|m|}(r_1, r_2, R)$ izračunali su Carlson i Rushbrooke za odvojene slučajeve kada vrijedi $r_1 + r_2 < R$, zatim $r_1 + R < r_2$ te $r_2 + R < r_1$, pri čemu prvotni slučaj vrijedi kada ne postoji prekrivanje gustoća naboja. Slučaj koji se još naknadno morao odrediti jest kada vrijedi $|r_1 - r_2| \leq R \leq r_1 + r_2$ što predstavlja značajniji problem kojeg su uspjeli riješiti R. Buehler te J. O. Hirschfelder.⁹⁹ Konačan izraz koji se dobije za recipročnu vrijednost udaljenosti dvaju atoma opisanim razvojem u MNDO formalizmu poprima oblik¹⁰⁰

$$\frac{1}{r_{12}} = \sum_{l_1=0}^{\infty} \sum_{l_2=0}^{\infty} \sum_{m=-l_<}^{l_<} 4\pi(-1)^{l_2+|m|} (l_1 + l_2)! [(2l_1 + 1)(2l_2 + 1)(l_1 + |m|)(l_2 + |m|)! (l_1' |m|)(l_2 - |m|)!]^{-1/2} r_1^{l_1} r_2^{l_2} R_{AB}^{-l_1-l_2-1} Y_{l_1 m}(\vartheta_1, \phi_1) Y_{l_2 m}(\vartheta_2, \phi_2) \quad (3.41)$$

Uvrštavanjem gustoća naboja u izraz

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \int \int \rho_1(r_1, \vartheta_1, \phi_1) \frac{1}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} \rho_2(r_2, \vartheta_2, \phi_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3.42)$$

koristeći i relaciju (3.41) dolazimo do izraza za 2-elektronski integral preko 2 centra

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \sum_{l_1=0}^{\infty} \sum_{l_2=0}^{\infty} \sum_{m=-l_<}^{l_<} 4\pi(-1)^{l_2+|m|} (l_1 + l_2)! [(2l_1 + 1)(2l_2 + 1)(l_1 + |m|)(l_2 + |m|)(l_2 - |m|)! (l_1' |m|)(l_2 - |m|)!]^{-1/2} d_{l_1 m}^{-1} d_{l_2 m}^{-1} M_{l_1 m}(1) M_{l_2 m}(2) \quad (3.43)$$

pri čemu znamo da su multipolni momenti definirani relacijom

$$M_{lm} = \int d_{lm} r^l Y_{lm}(\vartheta, \phi) \rho(r, \vartheta, \phi) d\tau \quad (3.44)$$

Za pojednostavljenje izraza iskorištena je Klopmanova generalizacija Dewar-Sabelli-Ohno formule¹⁰¹ preko konfiguracije točkastih naboja uslijed koje izraz (3.42) poprima oblik

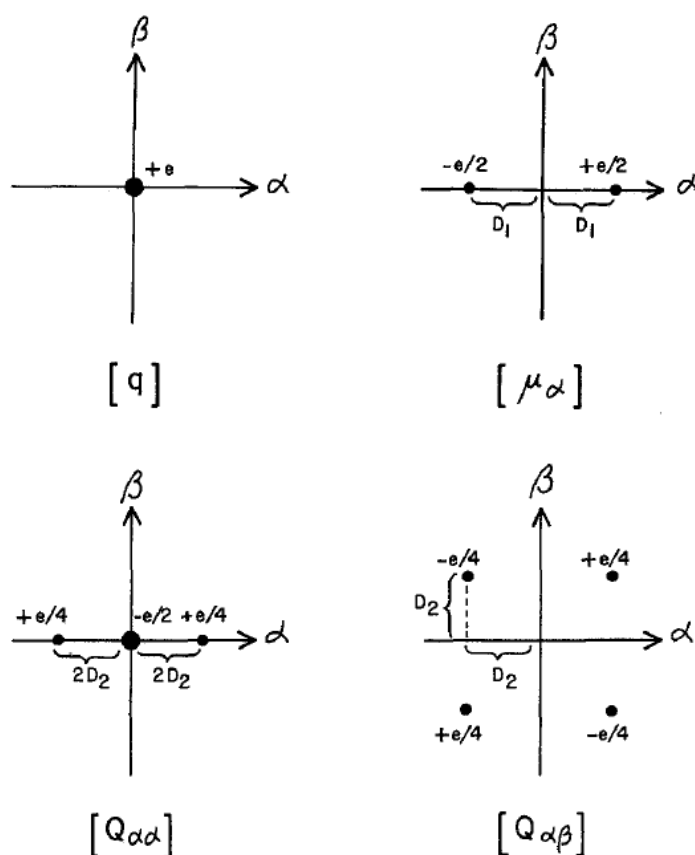
$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \sum_{l_1=0}^{\infty} \sum_{l_2=0}^{\infty} \sum_{m=-l_<}^{l_<} [M_{l_1 m}(1), M_{l_2 m}(2)] \quad (3.45)$$

gdje se interakcija dvaju multipola definira preko relacije

$$[M_{l_1 m}(1), M_{l_2 m}(2)] = \frac{e^2}{2^{(l_1+l_2)}} \sum_{i=1}^{2^{l_1}} \sum_{j=1}^{2^{l_2}} [R_{ij}^2 + (\rho_{l_1}^A + \rho_{l_2}^B)^2]^{-1/2} \quad (3.46)$$

U gornjoj relaciji $\rho_{l_1}^A$ i $\rho_{l_2}^B$ su aditivni članovi koji korigiraju pripadnu vrijednost integrala, odnosno osiguravaju asimptotske uvjete da se pri $R_{AB} = 0$ dobije vrijednost 2-elektronskog integrala na jednom centru, a u slučaju kada $R_{AB} \rightarrow \infty$ tada vrijednost integrala teži u 0 prema klasičnoj elektrostatici.

Za primjenu navedenih formula potrebno je opisati pojedine gustoće naboja s odgovarajućom točkastom konfiguracijom. One se mogu prikazati u dvodimenzionalnom vektorskom prostoru razapetom dvama vektorima α i β , pri čemu α može biti kolinearan s internuklearnom osi ili okomit na nju, dok je β uvijek okomit na α vektor i na internuklearnu os. Odgovarajuća simetrija produkta pojedinih orbitala diktirat će i specifičnu točkastu konfiguraciju u zadanom 2D vektorskom prostoru.



Slika 3.2. Konfiguracije točkastih naboja za odgovarajući multipol.⁹⁴

Na taj način za skup s i p orbitala dobijemo 4 različita produkta: ss , sp_α , $p_\alpha p_\alpha$ i $p_\alpha p_\beta$. Gustoću naboja produkta orbitala ss opisat ćemo monopolom, $[q]$, produkt sp_α s dipolom $[\mu_\alpha]$, produkt istih p-orbitala opisujemo monopolom, $[q]$, i linearnim kvadrupolom, $[Q_{\alpha\alpha}]$, a produkt različitih p-orbitala opisujemo nelinearnim kvadrupolom, $[Q_{\alpha\beta}]$. Prikaz tih konfiguracija jasniji je vizualnim pregledom sa slike 3.2 u opisanom 2-dimenzijском vektorskom prostoru. Udaljenosti pojedinih točkastih naboja D_1 i D_2 , koje su naznačene na slici 3.2, ovise o vrsti jezgre i određeni su im eksplicitni izrazi na način da konfiguracija točkastih naboja mora opisivati jednako traženi multipol kao i pripadajuća gustoća naboja. Izraze koji su dobili poprimaju oblik

$$D_1 = \frac{2n+1}{\sqrt{3}} \frac{(4\zeta_{ns}\zeta_{np})^{n+\frac{1}{2}}}{(\zeta_{ns} + \zeta_{np})^{2n+2}} \quad (3.47)$$

$$D_2 = \sqrt{\frac{(2n+1)(2n+2)}{20}} \zeta_{np}^{-1} \quad (3.48)$$

gdje su ζ_{ns} i ζ_{np} Slaterovi orbitalni koeficijenti valetnih elektrona promatrane jezgre. Relacija (3.45) eksplicitno će biti raspisana za primjer integrala $(sp_z|sp_z)$, odnosno promatrat će se interakcija dvaju dipola jer vrijedi

$$(sp_z|sp_z) = [\mu_z, \mu_z] \quad (3.49)$$

Ako si zamislimo, prema slici 3.2, da postoje dva dipola koji sadrže isti α vektor, tada možemo njihovu interakciju opisati preko relacije (3.46) na način

$$\begin{aligned} [\mu_z, \mu_z] &= \frac{e^2}{4} [(R_{AB} + D_1^A - D_1^B)^2 + (\rho_1^A + \rho_1^B)^2]^{-1/2} \\ &\quad - \frac{e^2}{4} [(R_{AB} + D_1^A + D_1^B)^2 + (\rho_1^A + \rho_1^B)^2]^{-1/2} \\ &\quad - \frac{e^2}{4} [(R_{AB} - D_1^A - D_1^B)^2 + (\rho_1^A + \rho_1^B)^2]^{-1/2} \\ &\quad + \frac{e^2}{4} [(R_{AB} - D_1^A + D_1^B)^2 + (\rho_1^A + \rho_1^B)^2]^{-1/2} \end{aligned} \quad (3.50)$$

gdje je D_1^A opisana udaljenost D_1 na jezgri A , a D_1^B opisana udaljenost D_1 na jezgri B . Primjer računanja $(ss|p_z p_z)$ integrala uključuje sljedeće multipolne interakcije

$$(ss|p_z p_z) = [q, q] + [q, Q_{zz}] \quad (3.51)$$

što dalje preko relacije (3.46) možemo raspisati

$$\begin{aligned} (ss|p_z p_z) &= e^2 [R_{AB}^2 + (\rho_0^A + \rho_2^B)^2]^{-1/2} + \frac{e^4}{4} [(R_{AB} + 2D_2^B)^2 + (\rho_0^A + \rho_2^B)^2]^{-1/2} \\ &\quad - e^2 [R_{AB}^2 + (\rho_1^A + \rho_1^B)^2]^{-1/2} + \frac{e^4}{4} [(R_{AB} - 2D_2^B)^2 + (\rho_0^A + \rho_2^B)^2]^{-1/2} \end{aligned} \quad (3.52)$$

U gornjoj relaciji prvi član s desne strane odgovara interakciji dvaju monopola i pritom se uzima samo njihova međusobna udaljenost R_{AB} , a preostala tri člana dolaze od interakcije linearnog kvadrupola s monopolom i uzima se udaljenost $R_{AB} \pm 2D_2^B$, pri čemu je udaljenost D_2^B naznačena na slici 3.2.

3.1.5. PM7 hamiltonijan

U prethodnim potpoglavljima bilo je spomenuto kako razvoj semiempirijskih metoda ima veoma značajnu ulogu u teorijskoj te komputacijskoj kemiji, budući da smanjenjem kompleksnosti izračuna elemenata Fockove matrice uz dodatak parametriziranih članova, te metode daju dovoljno pouzdane rezultate u kratkom komputacijskom vremenu. Iz tog razloga su semiempirijske metode pogodne za pretragu konformacijskog prostora unutar metoda holističke pretrage jer će povećanjem broja izračuna točaka PES biti omogućena provedba algoritama za rigidno te prilagodljivo relaksirano pretraživanje u razumnom vremenskom intervalu. Ono što preostaje jest odabir odgovarajuće semiempirijske metode koja je parametrizirana i validirana na velikom skupu molekula kako bi i rezultati konformacijske analize bili čim pouzdaniji. U tu svrhu se danas najčešće koristi PM7¹⁰² (engl. *Parametric Model 7*, PM7) semiempirijska metoda koja je najnovija inačica autora Jamesa J. P. Stewarta, a potječe od prvotne verzije MNDO metode koju su razvili Micheal J. S. Dewar i Walter Thiel. Nakon MNDO metode daljnjom parametrizacijom nastala je AM1 metoda (engl. *Austin Model I*, AM1), nakon koje je Stewart nastavio razvoj u PM3 metodu, zatim PM6 i naposljetku u PM7 metodu.^{103–107}

Elementi Fockove matrice koji su raspisani u MNDO formalizmu, točnije relacije (3.34), (3.35) i (3.36), vrijede i za PM7 hamiltonijan, ali razvojem od AM1 metode postoje određene izmjene u hamiltonijanu koje su ostvarile poboljšanje opisa elektronske energije. Najznačajnije izmjene u hamiltonijanu od AM1 metode pa sve do najnovije PM7 metode tiču se poboljšanja opisa repulzivne interakcije jezgara, vodikovih veza, disperznih interakcija, dodatka funkcija višeg angularnog momenta za bolji opis valentnih elektrona, modifikacije određenih članova kada su u pitanju veze između specifičnih jezgara i općenito povećanje testnog skupa podataka zajedno s rezultatima dobivenim na višim razinama teorije. U MNDO formalizmu je energija repulzivne interakcije dviju jezgri *A* i *B* opisana relacijom

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle (1 + e^{-\alpha_A R_{AB}} + e^{-\alpha_B R_{AB}}) \quad (3.53)$$

pri čemu su Z_A i Z_B naboji promatranih jezgara, $\langle s_A s_A | s_B s_B \rangle$ predstavlja dvoelektronski dvocentrični integral, R_{AB} je udaljenost između promatranih jezgara, a α_A i α_B su parametri koji ovise o vrsti jezgara. Navedena relacija zadovoljavajuće je odgovarala opisu repulzije jezgara za većinu elemenata, ali detaljnijim uvidom u pogreške određivanja entalpija stvaranja te geometrija određenih spojeva, u PM6 metodi je po prvi puta uvedena nova funkcija oblika¹⁰⁷

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle \left(1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB}(R_{AB} + 0,0003 R_{AB}^6)} \right) \quad (3.54)$$

Usporedbom relacije (3.53) i (3.54) može se uočiti da je uveden novi parametar x_{AB} , koji također ovisi o vrstama promatranih jezgara, a parametri α_A i α_B su zajedno udruženi zbrojem u α_{AB} parametar. Funkcija opisana relacijom (3.54) davala je puno bolje rezultate, pogotovo za slučajeve kada su jezgre A i B na većoj udaljenosti od 3 Å. U dotičnim modelnim funkcijama za opis repulzije jezgara nalazimo i korekcije za opis vodikovih veza. Osim opisane promjene iz relacije (3.53) u (3.54), za određene parove atoma uvedene su posebne modelne funkcije koje doprinose boljem opisu vodikovih veza. Tako u primjeru O–H i N–H vodikovih veza uvedena je funkcija opisa repulzije jezgara oblika

$$E_n(A, B) = Z_A Z_B \langle s_A s_A | s_B s_B \rangle \left(1 + x_{AB} e^{-\alpha_{AB} R_{AB}^2} \right) \quad (3.55)$$

koja je prikladnija za slučajeve udaljenosti jezgara od otprilike 2 Å jer eksponencijalni član poprima manje vrijednosti naspram funkcije u relaciji (3.54), što doprinosi povećanoj energiji interakcije promatrane vodikove veze. Pavel Hobza, zajedno sa suradnicima, razvio je dodatne orijentacijske korekcije koje su uvedene u PM7 metodi i sadrže eksplicitnu ovisnost o trima torzijskim kutovima povezanim u opisu vodikovih veza, ali također povećavaju ukupan skup parametara.¹⁰⁸

U PM7 metodi nalazimo korekcije i za opis disperznih interakcija koje nisu bile prisutne u MNDO metodi jer su ti efekti korelacijske prirode i nisu zastupljene u HF modelu. Iz eksplicitnih izraza Rayleigh-Schrödingerove perturbacijske teorije razmatranjem disperznih interakcija u 2., 3. ili višem redu korekcije na energiju promatranog sustava, dobije se da su ti efekti proporcionalni recipročnim udaljenostima promatranih skupina atoma sa šestom potencijom, osmom potencijom, desetom i tako dalje, ovisno o redu korekcije. Te ovisnosti u suštini predstavljaju interakciju dvaju dipola, za R_{AB}^{-6} član, interakciju dvaju kvadrupola, za R_{AB}^{-8} član, i tako možemo promatrati do beskonačnog multipola koji će ujedno imati i najmanji doprinos opisu tih interakcija. Stoga i modelne funkcije sadrže spomenutu ovisnost o recipročnim udaljenostima s odgovarajućom potencijom i opisuju privlačni potencijal nakon SCF postupka. Implementaciju opisa disperznih interakcija putem Jurečkinih modelnih funkcija u PM7 metodi predložio je i testirao Pavel Hobza zajedno sa svojim suradnicima.^{102,109} Energija disperznih interakcija dana je relacijom

$$E_{\text{disp.}} = - \sum_{A=1}^M \sum_{B \neq A}^M f_{\text{damp}}(R_{AB}, R_{vdW,AB}^0) C_{6,AB} R_{AB}^{-6} \quad (3.56)$$

pri čemu sumacija ide po svim parovima atoma, $f_{\text{damp}}(R_{AB}, R_{vdW,AB}^0)$ predstavlja modelnu funkciju za korekciju opisa disperznih interakcija gdje je R_{AB} udaljenost promatranih jezgara A i B , a $R_{vdW,AB}^0$ je parametar koji se računa preko van der Waalsovih radijusa promatranih jezgara dok je $C_{6,AB}$ parametar koji ovisi o vrstama jezgara. Oznaka 6 u indeksu parametra $C_{6,AB}$ označava da se radi o prvom članu opisa disperznih interakcija, gdje je moguća implementacija daljnjih skupa parametara oblika $C_{8,AB}$ za drugi član, $C_{10,AB}$ za treći i tako dalje. Skup parametara $C_{6,AB}$ preuzet je iz Grimmeova rada¹¹⁰, a modelnu funkciju $f_{\text{damp}}(R_{AB}, R_{vdW,AB}^0)$ je opisao Jurečka relacijom

$$f_{\text{damp}}(R_{AB}, R_{vdW,AB}^0) = \frac{1}{1 + e^{-d \left(\frac{R_{AB}}{(s_R R_{vdW,AB}^0)^{-1}} \right)}} \quad (3.57)$$

pri čemu je parametar d postavljen na iznos 23, a parametar s_R je ovisan o udaljenosti promatranih jezgara A i B . Opisana modelna funkcija ima važnu ulogu u korekciji disperznih interakcija s obzirom na udaljenost jezgara A i B . Za izračun parametara $R_{vdW,AB}^0$ koristi se sljedeća relacija

$$R_{vdW,AB}^0 = \frac{R_{vdW,A}^0 + R_{vdW,B}^0}{R_{vdW,A}^0 + R_{vdW,B}^0} \quad (3.58)$$

pri čemu su $R_{vdW,A}^0$ i $R_{vdW,B}^0$ van der Waalsovi radijusi jezgara A i B zasebno.

Thiel i Voityiuk su pokazali da se korištenjem dodatnih funkcija višeg angularnog momenta postiže veća točnost u rezultatima semiempirijskih metoda.¹¹¹ Implementacija d-orbitala u semiempirijski kod primarno omogućuje umetanje elemenata d-bloka, dok za ostale elemente služi kao perturbacija u opisu viševalentnih stanja. Ispitivanje se vršilo na način da su postupno dodavali funkcije d-tipa na pojedine elemente u promatranim sustavima te su usporedbom završnih rezultata uvidjeli da dodatak d-orbitala značajno utječe na vrijednost izračunane energije za pojedine elemente. Za većinu molekula u kemiji dovoljno je promatrati utjecaj s- i p-orbitala na geometriju spoja ili drugih svojstva vezanih uz konfiguraciju položaja jezgara i elektronsku gustoću. Dodatak funkcija višeg angularnog momenta unijet će korekciju na valnu funkciju i samim time i na energiju promatranog sustava, a iznos tih korekcija ovisi o sustavu.

Za opis atoma prijelaznih metala od iznimne je važnosti imati d-orbitale u opisu jer se pretežito njihova kemija bazira na njima naspram s- ili p-orbitala.

Važan aspekt u konstrukciji semiempirijskog hamiltonijana uključuje i parametrizaciju zadanog modela, odnosno postupak određivanja vrijednosti parametara za koje će semiempirijska metoda pokazati najmanje odstupanje od eksperimentalnih podataka ili komputacijskih rezultata na visokoj razini teorije. U tu svrhu se kao skup referentnih podataka koriste vrijednosti standardnih entalpija stvaranja određenih spojeva, njihove strukture, informacije o električnom dipolnom momentu i vrijednosti ionizacijskih potencijala atoma. U MNDO metodi tijekom parametrizacije korišteno je tek nekoliko desetina spojeva u testnom skupu za određivanje vrijednosti skupa od 7 parametara po svakom elementu. Razvojem do PM6 i PM7 metode, ukupan broj struktura u testnom skupu povećan je na otprilike 9000, od čega 7500 struktura pripada stabilnim molekulama, a ostatak pripada ručno generiranim sustavima radi detaljnije inspekcije pojedinih parametara. U najnovijoj inačici, odnosno PM7 metodi, parametrizacija je izvršena na ukupno 70 elemenata te ukupan broj parametara je znatno povećan i prosječno po elementu iznosi preko 15. Suma svih relativnih pogrešaka odstupanja izračunanih vrijednosti putem semiempirijskog hamiltonijana naspram referentnih podataka je kroz svaku inačicu, gledajući od MNDO do PM7, bila smanjena.¹¹² Iako je primarna orijentacija prilikom razvoja i parametrizacije opisanih semiempirijskih metoda bila na organskim molekulama, PM7 metoda se razvila i u smjeru biokemijskih sustava te kompleksnih spojeva s prijelaznim metalima. Iz tog razloga je PM7 metoda jedna od najčešće korištenih semiempirijskih metoda danas jer je, uz dugogodišnji razvoj iza sebe, primjenjiva na izrazito velikom skupu molekula koje nalazimo u kemiji.

3.2. Molekularna dinamika

3.2.1. Newtonova mehanika

Molekularna dinamika predstavlja skupinu računalnih metoda stvaranja simulacije interagirajućih čestica na molekularnoj razini s ciljem predviđanja vremenske evolucije svih svojstava promatranog sustava.¹¹³ Pojam simulacije usko je povezan s računalnim metodama, ali načelno se definira kao imitacija realnog sustava koji se propagira kroz vrijeme i pritom su sve njegove ključne karakteristike sačuvane. Prema navedenim definicijama intuitivno se očituje sama primjena molekularne dinamike, ali zbog njene izuzetne kompleksnosti postoje različite teorije prema kojima se provodi na računalima.

Ukupna valna funkcija prema Schrödingerovoj jednadžbi

$$i\hbar \frac{\partial |\Psi(q, t)\rangle}{\partial t} = \hat{H} |\Psi(q, t)\rangle \quad (3.59)$$

sadrži sve informacije o promatranom sustavu i njihovoj vremenskoj ovisnosti. Rješavanje jednadžbe (3.59) za molekularni sustav teško je izvedivo i ograničeno mogućnostima samih računala. Za manje sustave, koji dosežu svega par atoma, moguće je provođenje tzv. kvantne molekularne dinamike u kojoj se primjenjuju numeričke metode rješavanja relacije (3.59), ali u praktičnom smislu koriste se uglavnom metode koje mogu raditi simulacije na velikim sustavima koji dosežu i do veličine proteina. Kako bi se molekularna dinamika mogla provoditi nad takvim opisanim sustavima potrebno je pojednostaviti opis gibanja jezgara klasičnom dinamikom. Iako je klasična dinamika temelj za opis gibanja makroskopskih tijela, uz primjenu odgovarajućih uvjeta može se primijeniti i na molekularni sustav. Skupina metoda koje koriste Newtonove jednadžbe za opis gibanja jezgara i koriste polje silâ za opis potencijala na molekularnoj razini naziva se klasična molekularna dinamika ili molekulska mehanika. Ukoliko se umjesto polja silâ za generiranje traženog potencijala u svakom koraku simulacije računa Schrödingerova vremenski neovisna jednadžba, onda se takva skupina metoda naziva semiklasična molekularna dinamika ili *ab initio* molekularna dinamika.

Kada se koristi izraz Newtonova mehanika, što je sinonim za klasičnu mehaniku, to podrazumijeva opis gibanja makroskopskih tijela koja slijede tri Newtonova zakona ili aksioma gibanja. Prvi aksiom tvrdi da tijelo ostaje u stanju mirovanja ili jednolikog gibanja po pravcu ukoliko je suma svih vektora vanjskih silâ, koje djeluju na dotično tijelo, jednaka nul-vektoru. Drugi aksiom opisuje temeljni zakon gibanja gdje promjena količine gibanja tijela ovisi o sili koja djeluje na to tijelo, a u nerelativističkoj aproksimaciji se izražava relacijom

$$\mathbf{F} = \frac{d\mathbf{p}}{dt} = \frac{d(m\mathbf{v})}{dt} \cong m\mathbf{a} \quad (3.60)$$

pri čemu se koristi izraz da je dotična sila jednaka produktu mase tijela i njegove akceleracije. Posljednji Newtonov aksiom tvrdi da ako jedno tijelo djeluje na drugo određenom silom, tada i drugo tijelo djeluje na prvo silom istog iznosa, ali suprotnog predznaka. Drugim riječima, sila predstavlja međudjelovanje dvaju tijela i kao vektorska veličina uvijek se javlja u paru. Stanje klasičnog sustava u potpunosti je definirano položajima i količinama gibanja svih promatranih čestica sustava što predstavlja točku u faznom prostoru. Fazni prostor predstavlja skup svih

mogućih stanja N neinteragirajućih tijela, čija dimenzija ovisi o ukupnom broju stupnjeva slobode, ali najčešće je to $6N$ -dimenzijski prostor, u kojem je svaka točka definirana vektorom

$$\mathbf{\Gamma} = (x_1, y_1, z_1, p_{x1}, p_{y1}, p_{z1}, \dots, x_N, y_N, z_N, p_{xN}, p_{yN}, p_{zN}) \quad (3.61)$$

Skup svih točaka u faznom prostoru formira krivulju koju zovemo trajektorija i ona predstavlja vremensku evoluciju vektora $\mathbf{\Gamma}$ koji zadovoljava uvjet sačuvanja ukupne energije. Kada se spominje stanje klasičnog sustava, onda je potrebno imati na umu da je poznavanjem položaja i količine gibanja sustava moguće odrediti sve njegove dinamičke veličine i njihovom analizom doći do svih informacija o dotičnom sustavu.

Rješavanje klasičnog sustava N neinteragirajućih tijela svodi se na rješavanje N diferencijalnih jednadžbi drugoga reda koje odgovaraju drugom Newtonovom zakonu i mogu se zapisati na način

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i = m_i \frac{d^2 \mathbf{q}_i}{dt^2}; \quad i = 1, 2, 3, \dots, N \quad (3.62)$$

pri čemu \mathbf{q}_i predstavlja vektor položaja i -tog tijela te se pretpostavlja da su \mathbf{F}_i konzervativne sile za koje vrijedi relacija

$$\mathbf{F}_i = -\nabla_i V(\mathbf{q}_1, \mathbf{q}_2, \dots, \mathbf{q}_N) \quad (3.63)$$

U gornjoj relaciji (3.59) V predstavlja vanjski potencijal koji ne dolazi od interakcije tijela međusobno već je eksplicitno uveden kao početni uvjet i zatim se integracijom preko određenog intervala vremena dolazi do odgovarajućih točaka \mathbf{X} u faznom prostoru koje čine trajektoriju. Jednadžbe koje direktno povezuju fazni prostor s ukupnom energijom mogu se raspisati u obliku Hamiltonovih jednadžbi gdje je hamiltonijan dan kao suma ukupne kinetičke i potencijalne energije

$$H(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t) = T + V \quad (3.64)$$

dok je poveznica hamiltonijana s faznim prostorom dana preko relacija

$$\frac{\partial H}{\partial \mathbf{p}_i} = \dot{\mathbf{q}}_i \quad (3.65)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \mathbf{q}_i} = -\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} \quad (3.66)$$

Ono što razlikuje opisanu klasičnu dinamiku od dinamike na molekularnoj razini jest što će vanjski potencijal iz relacije (3.63) odgovarati interakciji promatranih čestica i neće biti

analitički poznat. Iz tog razloga će biti potrebno preko vremenski neovisne Schrödingerove jednažbe izračunati potencijal u svakoj točki trajektorije te koristiti metode numeričke integracije za dobivanje novih točaka, tj. položaja te količina gibanja svih N definiranih jezgara sustava.

3.2.2. Ab initio molekularna dinamika

Prije samog razlaganja postupka u *ab initio* molekularnoj dinamici potrebno je pokazati kako je korištenjem Newtonove mehanike za opis gibanja jezgara moguće reproducirati sva bitna svojstva promatranog sustava. Ona neće uključivati određene kvantne efekte, pošto neće biti riječ o kvantnoj molekularnoj dinamici, ali dobivene informacije vjerno će prikazivati statističku sliku kemijske dinamike većine sustava koje susrećemo u prirodi. U ovome poglavlju oslonac će biti na izvodu za potencijal koji će biti korišten za izračun sila prisutnih na promatranim česticama iz kojih se zatim računaju brzine i sljedeći pomaci položaja jezgara numeričkom integracijom.

U izvodu se kreće od Schrödingerove vremenski ovisne jednažbe koja sadrži sve informacije o kvantnom sustavu koji propagira kroz vrijeme

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_A\}, t) = \hat{H} \Psi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_A\}, t) \quad (3.67)$$

pri čemu $\{\mathbf{r}_i\}$ predstavlja skup radij-vektora položaja elektronâ, odnosno elektronske stupnjeve slobode, a $\{\mathbf{R}_A\}$ skup radij-vektora položaja jezgara, odnosno nuklearne stupnjeve slobode. Molekularni hamiltonijan, definiran u atomskim jedinicama, može se izraziti relacijom

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^K \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{A=1}^K \sum_{B>A}^K \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.68)$$

pri čemu je M_A omjer mase promatrane jezgre A i mase elektrona, Z_A je naboj jezgre A , r_{iA} je udaljenost između i -tog elektrona i promatrane jezgre A , R_{AB} predstavlja udaljenost između jezgara A i B te r_{ij} odgovara udaljenosti između i -tog te j -tog elektrona. Prva aproksimacija koja se uvodi u relacije (3.67) i (3.68) jest tzv. aproksimacija zakočenih jezgara (engl. *Clamped nuclei*), gdje će se parametarski opisivati nuklearni stupnjevi slobode, i grupirati sve članove izraza (3.68) izuzev drugoga u elektronski hamiltonijan \hat{H}_{el} na način

$$\hat{H} = - \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \hat{H}_{el} \quad (3.69)$$

Za fiksne položaje jezgara elektronski hamiltonijan se rješava određenom kvantno-kemijskom metodom i pritom se dobivena rješenja mogu prikazati kao

$$\hat{H}_{el} \psi_m(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) = E_m(\{\mathbf{R}_A\}) \psi_m(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) \quad (3.70)$$

pri čemu su $\psi_m(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\})$ svojstveni vektori elektronskog hamiltonijana te parametarski ovise o položajima jezgara. Pretpostavlja se da je spektar elektronskog hamiltonijana diskretan i da su svojstveni vektori tog hamiltonijana ortonormirani za bilo koji položaj jezgara $\{\mathbf{R}_A\}$ što se izražava relacijom

$$\int \psi_m^*(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) \psi_l(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) d\mathbf{r} = \delta_{ml} \quad (3.71)$$

pri čemu integracija $d\mathbf{r}$ obuhvaća sve položaje elektrona $\{\mathbf{r}_i\}$ za $i = 1, 2, \dots, N$. Poznavajući sve spomenute veličine možemo ukupnu valnu funkciju zapisati preko izraza

$$\Psi(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{R}_A\}, t) = \sum_{l=1}^{\infty} \psi_l(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}) \chi_l(\{\mathbf{R}_A\}, t) \quad (3.72)$$

gdje $\chi_l(\{\mathbf{R}_A\}, t)$ članove možemo promatrati kao vremenski ovisne koeficijente ovog razvoja. Sada je potrebno dotični izraz uvrstiti u relaciju (3.67) te pomnožiti s lijeva sa $\psi_m^*(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\})$ i integrirati po svim prostornim koordinatama elektrona što dovodi do izraza

$$i\hbar \frac{\partial \chi_m}{\partial t} = \left[- \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_m(\{\mathbf{R}_A\}) \right] \chi_m + \sum_l C_{ml} \chi_l \quad (3.73)$$

pri čemu je

$$C_{ml} = \int \psi_m^* \left[- \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 \right] \psi_l d\mathbf{r} + \frac{1}{M_A} \sum_{A=1}^K \left[\int \psi_m^* (-\nabla_A) \psi_l d\mathbf{r} \right] (-\nabla_A) \quad (3.74)$$

i predstavlja ml -ti matrični element pravog neadijabatskog operatora sprezanja. Vidljivo je iz izraza (3.74) da prvi član u operatoru sprezanja odgovara matričnom elementu iz operatora kinetičke energije jezgara, a drugi član ovisi o njihovoj količini gibanja. Nadalje, uvodimo adijabatsku aproksimaciju u kojoj se koriste samo dijagonalni elementi

$$C_{mm} = - \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \int \psi_m^* \nabla_A^2 \psi_m \quad (3.75)$$

s time da drugi član izraza (3.74) postaje 0 ukoliko se za elektronske valne funkcije koriste realne funkcije što uvođenjem dobivenog izraza u relaciju (3.73) dovodi do sljedeće jednadžbe

$$i\hbar \frac{\partial \chi_m}{\partial t} = \left[- \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_m(\{\mathbf{R}_A\}) + C_{mm}(\{\mathbf{R}_A\}) \right] \chi_m \quad (3.76)$$

Dodatna pojednostavljenja se mogu uvesti ukoliko razvoj ukupne valne funkcije (3.72) ograničimo na određen broj članova jer ih u praktičnom smislu nije moguće uzeti beskonačno mnogo. Ukoliko općenito zanemarimo i doprinos dijagonalnih članova C_{mm} , dobivamo izraz

$$i\hbar \frac{\partial \chi_m}{\partial t} = \left[- \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_m(\{\mathbf{R}_A\}) \right] \chi_m \quad (3.77)$$

Relacija (3.77) predstavlja Born-Oppenheimerovu aproksimaciju u kojoj vremenska propagacija nuklearne valne funkcije za m -to elektronsko stanje ovisi o ukupnoj kinetičkoj energiji jezgara (prvi član s desne strane) te o elektronskoj energiji pri fiksnim položajima jezgara (drugi član s desne strane). S obzirom na to da se zanemaruju svi članovi sprezanja između elektronskih stanja, relaciju (3.73) možemo zapisati i bez indeksa m ukoliko unaprijed definiramo o kojem elektronskom stanju je riječ, što je najčešće i slučaj u kojem se uglavnom prati osnovno elektronsko stanje. Iz tog se razloga ispušta spomenuti indeks elektronskog stanja i daljnji izvod se oslanja na odabrano proizvoljno elektronsko stanje.

Ono što preostaje za riješiti jest primjena Newtonovih jednadžbi uz aproksimaciju klasičnog klasičnog opisa jezgara, odnosno jezgre se moraju tretirati kao klasična točkasta tijela. Daljnji korak izvlačenja *ab initio* molekularne dinamike iz kvantne dinamike jest opisivanje valne funkcije χ relacijom

$$\chi(\{\mathbf{R}_A\}, t) = \Phi(\{\mathbf{R}_A\}, t) e^{iS(\{\mathbf{R}_A\}, t)} \quad (3.78)$$

gdje je uveden faktor amplitude Φ i faktor faze S . Oba faktora su realne vrijednosti i vrijedi da je $\Phi > 0$ u zadanoj reprezentaciji. Uvođenje relacije (3.78) u izraz (3.77) te separacijom imaginarnog i realnog dijela dobivamo relacije

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} (\nabla_A S)^2 + E = \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \frac{\nabla_A^2 \Phi}{\Phi} \quad (3.79)$$

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} + \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} (\nabla_A \Phi)(\nabla_A S) + \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} \Phi (\nabla_A^2 S) = 0 \quad (3.80)$$

One se još načelno mogu iskoristiti za rješavanje Schrödingerove vremenski ovisne jednadžbe jer ćemo tijekom prijelaza na *ab initio* molekularnu dinamiku morati iskoristiti prijelaz na klasičnu sliku gibanja jezgara. Množenjem relacije (3.80) slijeva sa 2Φ dobijemo jednadžbu kontinuiteta

$$\frac{\partial \Phi^2}{\partial t} + \sum_{A=1}^K \frac{1}{M_A} \nabla_A (\Phi^2 \nabla_A S) = 0 \quad (3.81)$$

odnosno

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \sum_{A=1}^K \nabla_A J_A = 0 \quad (3.82)$$

gdje je uvedena nuklearna gustoća vjerojatnosti $\rho = |\chi|^2 = \Phi^2$ te gustoća toka $J_A = \frac{\Phi^2 \nabla_A S}{M_A}$.

Ukoliko sada napravimo prijelaz na klasičnu sliku $\hbar \rightarrow 0$ onda ćemo za relaciju (3.79) dobiti izraz

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \sum_{A=1}^K \frac{1}{2M_A} (\nabla_A S)^2 + E = 0 \quad (3.83)$$

koji se može preformulirati na jednadžbe gibanja zapisane Hamilton-Jacobijevom reprezentacijom

$$\frac{\partial S}{\partial t} + H(\{\mathbf{R}_A\}, \{\nabla_A S\}) = 0 \quad (3.84)$$

pri čemu je klasični hamiltonijan definiran kao

$$H(\{\mathbf{R}_A\}, \{\mathbf{P}_A\}) = T(\{\mathbf{P}_A\}) + V(\{\mathbf{R}_A\}) \quad (3.85)$$

U gornjoj relaciji (3.85) $\{\mathbf{P}_A\}$ predstavlja skup konjugiranih kanonskih količina gibanja svih jezgara koje se definiraju prema položajima $\{\mathbf{R}_A\}$. Ono što je dobiveno relacijama (3.84) i

(3.85) jest poveznica faznog prostora s opisom ukupne energije za promatrani molekularni sustav. Za dano sačuvanje energije sustava, u relaciju (3.84) uvodi se uvjet

$$\frac{dE^{\text{ukup.}}}{dt} = 0 \quad (3.86)$$

prema kojem će uvijek ukupna energija, za odabrano proizvoljno elektronsko stanje, biti konstantna te se dobiva izraz

$$\frac{\partial S}{\partial t} = -(T + E) = -E^{\text{ukup.}} = \text{konst.} \quad (3.87)$$

Prema definiranom klasičnom hamiltonijanu vidljivo je da vrijedi

$$\mathbf{P}_A = \nabla_A S \quad (3.88)$$

i kada se prisjetimo ranije definiranih Newtonovih jednadžbi (3.62) te (3.63) dolazimo do završnih relacija

$$\frac{d\mathbf{P}_A}{dt} = -\nabla_A E; \quad A = 1, 2, \dots, M \quad (3.89)$$

odnosno u nerelativističkoj aproksimaciji

$$M_A \frac{d^2 \mathbf{R}_A(t)}{dt^2} = -\nabla_A V^{\text{BO}}(\{\mathbf{R}_A\}; t), \quad A = 1, 2, \dots, M \quad (3.90)$$

Ovime je opisana semiklasična, odnosno *ab initio* dinamika gdje se jezgre tretiraju klasično i gibaju se u efektivnom potencijalu V^{BO} koji je dan plohom potencijalne energije u Born-Oppenheimerovoj aproksimaciji, pri čemu se u svakom koraku računa Schrödingerova vremenski neovisna jednadžba određenom kvantno-kemijskom metodom za dane položaje jezgara $\{\mathbf{R}_A\}$. Drugim riječima, potencijal koji se dobije računajući interakcije svih čestica promatranog sustava za fiksne položaje jezgara, koristi se za generiranje sljedećih položaja jezgara ovisno o koraku numeričke integracije. Ovakav pristup koji uključuje Born-Oppenheimerovu aproksimaciju te koristi Schrödingerovu vremenski neovisnu jednadžbu za računanje efektivnog potencijala spada u podgrupu molekularnih dinamika zvanu Born-Oppenheimerova molekularna dinamika. Vremenska ovisnost se ovdje očituje samo u klasičnom opisu gibanja jezgara i time je reduciran problem rješavanja vremenski ovisne na vremenski neovisnu Schrödingerovu jednadžbu. Ukoliko bi se umjesto kvantno-kemijskih metoda koristila molekularna mehanika za određivanje potencijala preko steričke energije, onda bismo ušli u domenu klasične molekularne dinamike koja ne posjeduje kvantni opis elektronâ.

3.2.3. Velocity Verlet algoritam integracije

U molekularnoj dinamici izrazito je važan opis potencijala kojim objašnjavamo interakciju promatranih čestica jer preko njega generiramo sile prisutne na dotičnim česticama i time nove položaje u simulaciji. Egzaktan i analitički eksplicitan oblik potencijala nije poznat i stoga nije moguće analitičkim integriranjem rješavati Newtonove jednadžbe gibanja. Navedeni problem rješava se numeričkim integriranjem preko određenog algoritma gdje je potrebno, kao početni uvjet, definirati integracijski korak po kojem se generiraju novi položaji jezgara. Ukoliko je dotični korak premalen, trajanje izračuna točaka trajektorije molekularne dinamike bit će predugo, s obzirom na željeni vremenski interval koji se želi simulirati, a odabirom prevelikog integracijskog koraka narušava se točnost same dinamike. Važno je napomenuti da bez obzira na iznos dotičnog koraka, simulacija provedena preko numeričkog integriranja bit će uvijek aproksimacija realnog sustava, a pogrešku u numeričkoj integraciji nastoji se svesti na minimum.

Za dobivanje eksplicitnog izraza vremenske propagacije vektora Γ , opisanog u relaciji (3.61), potrebno je prvotno odrediti odgovarajući propagator koji će dati rješenje sljedeće jednadžbe

$$\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t) = \hat{U}(t)\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0) \quad (3.91)$$

gdje je $\hat{U}(t)$ klasični propagator, a $\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)$ je vektor faznog prostora koji opisuje stanje promatranog sustava sa svim definiranim položajima i konjugiranim količinama gibanja N jezgara u trenutku t . Drugim riječima, postoji operator $\hat{U}(t)$ koji će iz početnog stanja opisanog vektorom $\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0)$, zajedno sa sačuvanjem ukupne energije, dati novo stanje sustava nakon vremenskog intervala t jer su nam poznate sve dinamičke veličine tog sustava. Ono što se još može odrediti iz relacije (3.91) jest da je operator $\hat{U}(t)$ unitaran jer mora vrijediti

$$\hat{U}(-t) = \hat{U}^{-1}(t) \quad (3.92)$$

odnosno djelovanjem propagatora za iznos t i $(-t)$ vrijedi vremenska reverzibilnost i ostavlja početno stanje

$$\hat{U}(-t)\hat{U}(t)\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0) = \hat{U}^{-1}(t)\hat{U}(t)\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0) = \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0) \quad (3.93)$$

Vremensku ovisnost vektora $\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)$ može se prvo raspisati na način

$$\frac{\partial \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)}{\partial t} = \sum_{k=1}^N \left[\frac{\partial \mathbf{q}_k}{\partial t} \frac{\partial \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)}{\partial \mathbf{q}_k} + \frac{\partial \mathbf{p}_k}{\partial t} \frac{\partial \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)}{\partial \mathbf{p}_k} \right] \quad (3.94)$$

pri čemu \mathbf{q}_k odgovara vektoru položaja, a \mathbf{p}_k vektoru količine gibanja za k -tu jezgru. Ukoliko iz relacije (3.94) definira Liouvilleov operator \hat{L} kao

$$i\hat{L} = \sum_{k=1}^N \left[\frac{\partial \mathbf{q}_k}{\partial t} \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}_k} + \frac{\partial \mathbf{p}_k}{\partial t} \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_k} \right] \quad (3.95)$$

i uvrsti u relaciju (3.94) dobivamo izraz

$$\frac{\partial \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)}{\partial t} = i\hat{L}\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t) \quad (3.96)$$

Rješenje dobivenog izraza (3.96) je

$$\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t) = e^{i\hat{L}t}\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0) \quad (3.97)$$

iz čega je vidljivo, usporedbom te relacije (3.97) i (3.91), da je klasični propagator definiran na način

$$\hat{U}(t) = e^{i\hat{L}t} \quad (3.98)$$

Liouvilleov operator je stoga generator klasičnog propagatora $\hat{U}(t)$ i u relaciji (3.95) je definiran uz imaginarnu jedinicu kako bi se zadovoljio uvjet unitarnosti propagatora. Trenutno dobiven izraz povezuje opis stanja sustava u faznom prostoru i njegovu vremensku propagaciju za interval t , ali cilj je nadalje dobiti opis prikladan za numeričku integraciju, odnosno opisati propagator za djelovanje u intervalu $t + \Delta t$. U tom zapisu iznos Δt se naziva integracijskim korakom.

U tu svrhu nastavlja se s dekompozicijom Liouvilleova operatora na način

$$i\hat{L} = i\hat{L}_1 + i\hat{L}_2 \quad (3.99)$$

što ne dovodi direktno do generiranja dvaju novih propagatora zbog toga što vrijedi

$$e^{i\hat{L}t} \neq e^{i\hat{L}_1 t} e^{i\hat{L}_2 t} \quad (3.100)$$

Problemu je potrebno doskočiti korištenjem Trotterova teorema¹⁴ kako bi se nastavilo s dekompozicijom Liouvilleova operatora na način

$$e^{(i\hat{L}_1+i\hat{L}_2)t} = \lim_{P \rightarrow \infty} \left(e^{\frac{i\hat{L}_1 t}{2P}} e^{\frac{i\hat{L}_2 t}{P}} e^{\frac{i\hat{L}_1 t}{2P}} \right)^P \quad (3.101)$$

pri čemu za veliki i konačan P vrijedi dalje relacija

$$e^{(i\hat{L}_1+i\hat{L}_2)t} = \left(e^{\frac{i\hat{L}_1 t}{2P}} e^{\frac{i\hat{L}_2 t}{P}} e^{\frac{i\hat{L}_1 t}{2P}} \right)^P + \mathcal{O}\left(\frac{t^3}{P^2}\right) \quad (3.102)$$

U dobivenoj relaciji drugi član s desne strane jednadžbe ukazuje na to da se radi o aproksimaciji koja ovisi o veličini parametra P . Sada uvođenjem integracijskog koraka $\Delta t = t/P$ u dobivenu relaciju (3.102) i primjenom na vektor faznog prostora u trenutku t dolazimo do

$$\left(e^{\frac{i\hat{L}_1 \Delta t}{2}} e^{i\hat{L}_2 \Delta t} e^{\frac{i\hat{L}_1 \Delta t}{2}} \right) \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t) = \Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t + \Delta t) \quad (3.103)$$

iz čega je vidljivo da je dobiveni novi propagator za diskretni integracijski korak Δt kojeg se može izraziti na način

$$\hat{G}(\Delta t) = e^{\frac{i\hat{L}_1 \Delta t}{2}} e^{i\hat{L}_2 \Delta t} e^{\frac{i\hat{L}_1 \Delta t}{2}} = \hat{U}_1\left(\frac{\Delta t}{2}\right) \hat{U}_2(\Delta t) \hat{U}_1\left(\frac{\Delta t}{2}\right) \quad (3.104)$$

Djelovanjem propagatora $\hat{G}(\Delta t)$ P puta na početno stanje u faznom prostoru $\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, 0)$ dobije se traženo stanje $\Gamma(\{\mathbf{q}\}, \{\mathbf{p}\}, t)$. Također se lako može pokazati da je dobiveni propagator unitaran jer je konstruiran iz produkta triju unitarnih operatora i vrijedi relacija¹¹⁵

$$\hat{G}(-\Delta t) = \hat{G}^{-1}(\Delta t) \quad (3.105)$$

Zadnji dio problema koji preostaje za riješiti jest dobivanje eksplicitnih izraza Liouvilleovih operatora u dobivenom propagatoru $\hat{G}(\Delta t)$, odnosno izraza koji se mogu lako implementirati u kod programa za provedbu molekularne dinamike. Ukoliko se u spomenutoj dekompoziciji Liouvilleova operatora iz relacije (3.99) postavi da je prvi član jednak

$$i\hat{L}_1 = \sum_{k=1}^N \left[\frac{\partial \mathbf{p}_k}{\partial t} \frac{\partial}{\partial \mathbf{p}_k} \right] \quad (3.106)$$

a drugi član jednak

$$i\hat{L}_2 = \sum_{k=1}^N \left[\frac{\partial \mathbf{q}_k}{\partial t} \frac{\partial}{\partial \mathbf{q}_k} \right] \quad (3.107)$$

može se doći do relacija koje definiraju *velocity Verlet* integracijski algoritam. Uz to je potrebno iskoristiti svojstvo da za bilo koji operator oblika $e^{c\partial/\partial q}$ vrijedi relacija¹¹⁵

$$e^{c \frac{\partial}{\partial q}} f(q) = f(q + c) \quad (3.108)$$

Pregledom dobivenih članova nakon djelovanja propagatora iz relacije (3.104) s definiranim generatorima iz relacija (3.106) te (3.107) na vektor iz faznog prostora dobije se da se promjene u vektorima položaja za k -tu jezgru mogu izraziti kao

$$\mathbf{q}_k(\Delta t) = \mathbf{q}_k(0) + \Delta t \frac{\partial \mathbf{q}_k(0)}{\partial t} + \frac{(\Delta t)^2}{2} \frac{\partial \mathbf{p}_k(0)}{\partial t} \quad (3.109)$$

i promjene u količinama gibanja za k -tu jezgru kao

$$\mathbf{p}_k(\Delta t) = \mathbf{p}_k(0) + \frac{\Delta t}{2} \left[\frac{\partial \mathbf{p}_k(0)}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{p}_k(\Delta t)}{\partial t} \right] \quad (3.110)$$

Za lakšu implementaciju u programski kod i zbog postupka molekularne dinamike relacije (3.109) i (3.110) mogu se preoblikovati na način

$$\mathbf{q}_k(\Delta t) = \mathbf{q}_k(0) + \Delta t \mathbf{v}_k(0) + \frac{(\Delta t)^2}{2m_k} \mathbf{F}_k(0) \quad (3.111)$$

$$\mathbf{v}_k(\Delta t) = \mathbf{v}_k(0) + \frac{\Delta t}{2m_k} [\mathbf{F}_k(0) + \mathbf{F}_k(\Delta t)] \quad (3.112)$$

gdje je uvedena brzina i sila prisutna na k -toj jezgri dok m_k predstavlja njenu masu. S obzirom na to da se u postupku molekularne dinamike sile prisutne na jezgrama računaju iz potencijala i često je dovoljno analizirati samo prostor struktura u trajektoriji, relacije (3.111) i (3.112) su najčešće korištene za provedbu algoritma *velocity Verlet*. Korištenjem dotičnog numeričkog algoritma generira se trajektorija koja će biti dobra aproksimacija dinamičkog ponašanja realnog sustava, a primarno će ovisiti o opisu potencijala iz kojeg je potrebno odrediti sile prisutne na jezgrama u svakom koraku simulacije. Ukoliko se u relacijama (3.106) i (3.107) zamijene definicije operatora $i\hat{L}_1$ te $i\hat{L}_2$, primjenom opisanog postupka dobije se integracijski algoritam *position Verlet*. U navedenom literaturnom izvoru (115) ispitan je utjecaj provedbe simulacije sustava korištenjem algoritama *velocity Verlet* i *position Verlet* te je ustanovljeno da je *velocity Verlet* prikladniji za simulacije molekularne dinamike uz uvjet korištenja relativno malog iznosa integracijskog koraka.

3.3. Dekompozicija tenzora

3.3.1. Tenzori

U linearnoj algebri, kao što se vektori definiraju kao elementi nekog vektorskog prostora, tako i tenzore možemo definirati kao elemente tenzorskog prostora. Pojam tenzorskog prostora zahtjeva definiciju tenzorskog produkta vektorskih prostora. Neka su X i Y vektorski prostori nad poljem \mathbb{F} , neka je skup vektora $\{e_i\}$ baza u X te skup vektora $\{f_i\}$ baza u Y . Promotrimo sve moguće parove $e_i f_k$ i njihove linearne kombinacije s koeficijentima iz \mathbb{F} , tj. izraze oblika

$$w = \sum_{i=1}^p \sum_{k=1}^q \omega_{ik} e_i f_k \quad (\omega_{ik} \in \mathbb{F}) \quad (3.113)$$

i označimo te sve kombinacije s W . Ukoliko konstruiramo iz tog skupa W vektorski prostor nad poljem \mathbb{F} , na taj način je definirano i $\alpha w + \alpha' w'$ za $w, w' \in W$ i $\alpha, \alpha' \in \mathbb{F}$ na način

$$\alpha w + \alpha' w' = \sum_{i=1}^p \sum_{k=1}^q (\alpha \omega_{ik} + \alpha' \omega'_{ik}) e_i f_k \quad (3.114)$$

Za vektore $x = \sum_{i=1}^p \alpha_i e_i$ i $y = \sum_{k=1}^q \beta_k f_k$ stavimo

$$xy = \sum_{i=1}^p \sum_{k=1}^q \alpha_i \beta_k e_i f_k \quad (3.115)$$

Vektori prostora W dobiveni na ovaj način razapinju W i on je $(p \cdot q)$ -dimenzijski vektorski prostor nad poljem \mathbb{F} . Bazu $\{e_i f_k \mid i = 1, \dots, p; k = 1, \dots, q\}$ prostora W smatramo uređenom na sljedeći način

$$e_1 f_1, e_1 f_2, \dots, e_1 f_q; e_2 f_1, e_2 f_2, \dots, e_2 f_q; \dots e_p f_1, e_p f_2, \dots, e_p f_q$$

i tako dobivamo bazu (ef) prostora W koja je pridružena bazi (e) prostora X i bazi (f) prostora Y . Drugim riječima, vektor $e_i f_k$ dolazi prije vektora $e_s f_r$ ako je $i < s$, a u slučaju $i = s$ ako je $k < r$. Prostor W dobiven na navedeni način pomoću prostora X i Y zove se *direktan ili tenzorski produkt prostora X i Y* te se označava s

$$W = X \otimes Y \quad (3.116)$$

U tom pogledu poveznicu između vektorskog prostora i tenzorskog prostora ostvaruje multilinearno preslikavanje, odnosno iz primjera prostora W govorimo o bilinearnom preslikavanju oblika $\otimes: X \times Y \rightarrow X \otimes Y$. Na taj način je i tenzorski prostor W ujedno i

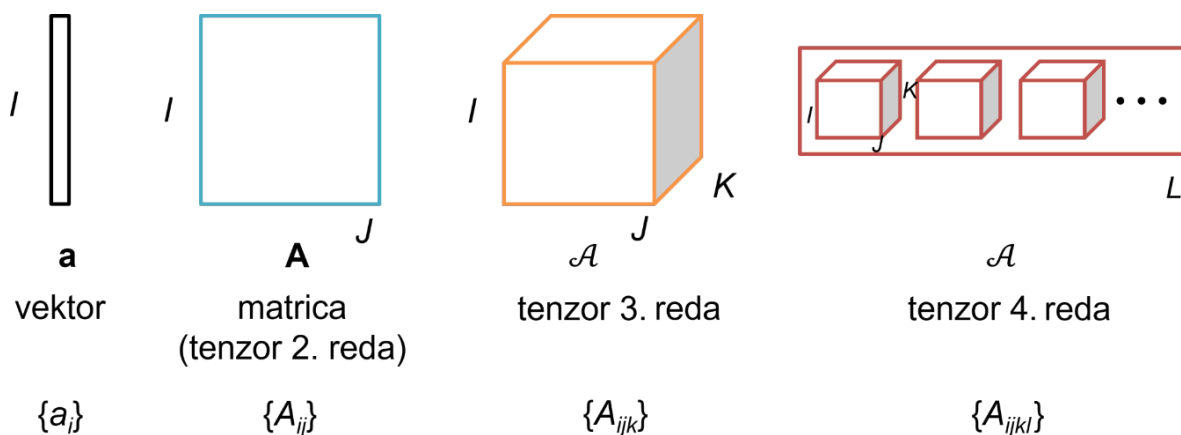
vektorski prostor nad definiranim poljem te su i njegovi elementi, koje nazivamo tenzorima, ujedno i vektori. Slično se može promatrati vektorski prostor V nad poljem \mathbb{R} s bazom $\{e_1, e_2, \dots, e_n\}$ i tenzorski prostor $V^{\otimes 2} = V \otimes V$ s bazom $\{\tau_{ij} | \tau_{ij} = e_i \otimes e_j, i, j = 1, \dots, n\}$. Bazu dotičnog tenzorskog prostora čini n^2 vektora i svaka transformacija baze $\{e_1, e_2, \dots, e_n\}$ inducira ujedno i transformaciju baze $\{\tau_{ij}\}$ za prostor $V^{\otimes 2}$ u $\{\tau'_{ij}\}$, pri čemu se zadržava dvostruki indeks ij zbog bilinearne poveznice između vektorskog prostora V i tenzorskog prostora $V^{\otimes 2}$. Po analogiji, korištenjem multilinearne preslikavanja k vektorskih prostora V dobivamo tenzorski prostor k -tog reda, što možemo zapisati na način

$$V^{\otimes k} = \underbrace{V \otimes V \otimes \dots \otimes V}_k \quad (3.117)$$

Svaki se tenzor iz prostora $V^{\otimes k}$ može prikazati na jedinstven način kao linearna kombinacija

$$\sum_{i_1=1}^n \sum_{i_2=1}^n \dots \sum_{i_k=1}^n \alpha_{i_1, i_2, \dots, i_k} e_{i_1}^{(1)} \otimes e_{i_2}^{(2)} \otimes \dots \otimes e_{i_k}^{(k)} \quad (3.118)$$

pri čemu su $\alpha_{i_1, i_2, \dots, i_k} \in \mathbb{R}$ i predstavljaju koordinate tenzora, a $e_{i_1}^{(1)} \otimes e_{i_2}^{(2)} \otimes \dots \otimes e_{i_k}^{(k)}$ je element prostora $V^{\otimes k}$. Dakle, za odabranu bazu, tenzor \mathcal{T} je u potpunosti definiran koordinatama $\alpha_{i_1, i_2, \dots, i_k}$ i ukoliko njih shvatimo kao (i_1, i_2, \dots, i_k) -element nekog k -dimenzijskog polja \mathcal{A} iz $\mathbb{R}^{n \times n \times \dots \times n} = \mathbb{R}^{n^k}$, dobivamo reprezentaciju tenzora pomoću hipermatrice. Takvo shvaćanje tenzora dosta je slično uobičajenoj matricnoj teoriji, ali postoje određeni dijelovi koji se moraju prilagoditi s porastom dimenzije takvih algebarskih objekata. Na slici 3.3 je ilustrativno prikazano na koji način se tenzori različitih redova, krenuvši od 1. reda pa sve do 4. reda, mogu matricno prikazati, odnosno za svaki red postoji i toliki broj različitih indeksa koordinata prema kojima definiramo sve tenzore iz tog prostora.



Slika 3.3. Ilustracija matrične reprezentacije tenzora različitih redova.

Drugim riječima, skalare možemo smatrati tenzorima nultog reda, vektore tenzorima prvog reda, operatore tenzorima drugog reda, itd. Tenzori reda 3 i na više nazivaju se tenzorima višeg reda.

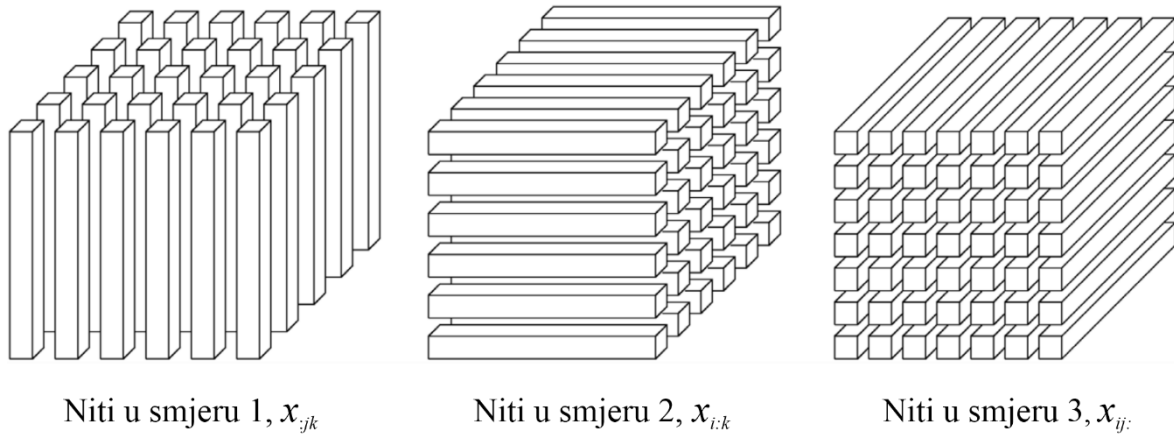
Za svaki tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ broj N zovemo redom od \mathcal{X} , brojeve $1, 2, \dots, N$ zovemo smjerovima od \mathcal{X} , a I_1, I_2, \dots, I_N su veličine odgovarajućih smjerova. Ono što je kod matrica bilo uobičajeno zvati stupcima i retcima, kod tenzora nazivamo nitima u pojedinom smjeru, a dobijemo ih kada fiksiramo sve indekse tenzora osim onog koji odgovara traženom smjeru. Na taj način nit u smjeru k tenzora $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$, pri čemu je $k \in \{1, 2, \dots, N\}$, je vektor $x \in \mathbb{R}^{I_k}$ takav da vrijedi

$$x(i) = x_{m_1 \dots m_{(k-1)} i m_{(k+1)} \dots m_N} \quad i = 1, 2, \dots, I_k \quad (3.119)$$

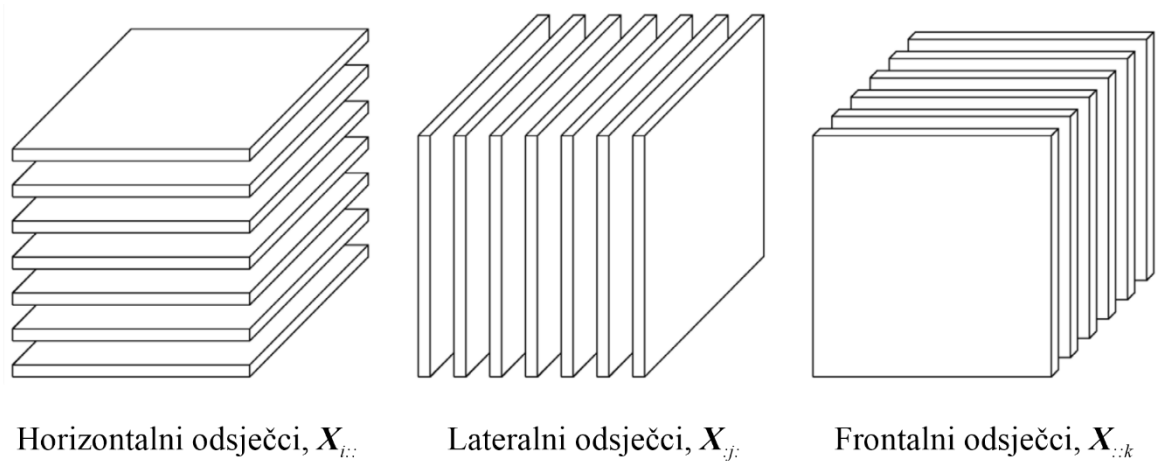
pri čemu je $m_l \in \{1, 2, \dots, I_l\}$ proizvoljan i fiksiran za svaki $l \in \{1, 2, \dots, N\} \setminus \{k\}$. Vektor x se može prikazati i na način $x_{m_1 \dots m_{(k-1)} : m_{(k+1)} \dots m_N}$, koristeći simbol dvotočja na mjestu smjera k , a općenito se u matričnom računu može shvatiti kao jednostupčana matrica iz $M_{I_k, 1}(\mathbb{R})$. Nadalje, odsječak tenzora $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ je matrica $\mathbf{X} \in M_{I_k, I_r}$, gdje su $k, r \in \{1, 2, \dots, N\}$, $k < r$, takva da je

$$x(i, j) = x_{m_1 \dots m_{(k-1)} i m_{(k+1)} \dots m_{(r-1)} j m_{(r+1)} \dots m_N} \quad i = 1, 2, \dots, I_k; j = 1, 2, \dots, I_r \quad (3.120)$$

pri čemu je $m_l \in \{1, 2, \dots, I_l\}$ proizvoljan i fiksiran za svaki $l \in \{1, 2, \dots, N\} \setminus \{k, r\}$. Matricu \mathbf{X} možemo po analogiji oznake dvotočja označiti s $\mathbf{X}_{m_1 \dots m_{(k-1)} : m_{(k+1)} \dots m_{(r-1)} : m_{(r+1)} \dots m_N}$. Na primjeru tenzora 3. reda, ilustrativno su prikazane niti po svakom smjeru na slici 3.4, a odjesčci s pripadajućim nazivima na slici 3.5.



Slika 3.4. Ilustracija niti tenzora trećeg reda po svim smjerovima.¹¹⁶



Slika 3.5. Ilustracija svih odsječaka tenzora trećeg reda.¹¹⁶

Uz definirane koncepte tenzora važno je upoznati se i s operacijama koje se mogu nad njima obavljati. Unutarnji produkt, odnosno skalarni produkt, dvaju tenzora i norma tenzora su poopćenja Frobeniusovog skalarnog produkta i Frobeniusove matrične norme.¹¹⁷ Skalarni produkt dvaju tenzora $\mathcal{X}, \mathcal{Y} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ prikazuje se oznakom $\langle \mathcal{X}, \mathcal{Y} \rangle$ i odgovara broju koji se dobije množenjem tenzora po komponentama i zbrajanjem tih vrijednosti prema relaciji

$$\langle \mathcal{X}, \mathcal{Y} \rangle = \sum_{i_1=1}^{I_1} \sum_{i_2=1}^{I_2} \dots \sum_{i_N=1}^{I_N} x_{i_1 i_2 \dots i_N} y_{i_1 i_2 \dots i_N} \quad (3.121)$$

Korištenjem te definicije unutarnjeg, odnosno skalarnog produkta dvaju tenzora, možemo definirati i normu tenzora $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ na način

$$\|\mathcal{X}\| = \sqrt{\sum_{i_1=1}^{I_1} \sum_{i_2=1}^{I_2} \cdots \sum_{i_N=1}^{I_N} x_{i_1 i_2 \dots i_N}^2} = \sqrt{\langle \mathcal{X}, \mathcal{X} \rangle} \quad (3.122)$$

pri čemu se koristi oznaka $\|\mathcal{X}\|$ za normu tog tenzora. Pojam norme i skalarnog produkta tenzora važni su u statističkoj analizi jer se koriste u odgovarajućim modelima za izračun opisane ukupne varijancije promatranog sustava. Uz pojam unutarnjeg produkta dvaju tenzora, u dekompozicijskim metodama tenzora često se susreće i pojam vanjskog produkta N vektora, čija definicija je potrebna za objašnjenje tenzora ranga jedan. U skladu s time, vanjski produkt N vektora $v^{(1)}, v^{(2)}, \dots, v^{(N)}$ u oznaci $v^{(1)} \circ v^{(2)} \circ \dots \circ v^{(N)}$ (koristi se ponekad i \otimes umjesto \circ), pri čemu su $v^{(n)} \in \mathbb{R}^{I_n}, \forall n \in \{1, \dots, N\}$, je tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ takav da je svaki njegov element produkt odgovarajućih elemenata vektora $v^{(n)}$ prema relaciji

$$x_{i_1 i_2 \dots i_N} = v_{i_1}^{(1)} v_{i_2}^{(2)} \cdots v_{i_N}^{(N)}, \quad i_n = 1, \dots, I_n, \quad n = 1, \dots, N \quad (3.123)$$

Za tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ kažemo da je tenzor ranga jedan ukoliko se može zapisati kao vanjski produkt N vektora na način

$$\mathcal{X} = v^{(1)} \circ v^{(2)} \circ \dots \circ v^{(N)} \quad (3.124)$$

pri čemu se zapis po elementima gornjeg izraza može prikazati relacijom

$$x_{i_1 i_2 \dots i_N} = v_{i_1}^{(1)} v_{i_2}^{(2)} \cdots v_{i_N}^{(N)}, \quad 1 \leq i_n \leq I_n \quad (3.125)$$

Osim množenja dvaju tenzora međusobno, tenzore možemo množiti i s matricama pod uvjetom da specificiramo u kojem smjeru to činimo. Sukladno tome, produkt smjera n tenzora $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$ i matrice $\mathbf{U} \in \mathbb{R}^{J \times I_n}$, u oznaci $\mathcal{X} \times_n \mathbf{U}$, je tenzor iz $\mathbb{R}^{I_1 \times \dots \times I_{n-1} \times J \times I_{n+1} \times \dots \times I_N}$ čiji elementi su dani s

$$(\mathcal{X} \times_n \mathbf{U})_{i_1 \dots i_{n-1} j i_{n+1} \dots i_N} = \sum_{i_n=1}^{I_n} x_{i_1 i_2 \dots i_N} u_{j i_n} \quad (3.126)$$

za sve $i_k = 1, 2, \dots, I_k, \quad k = 1, 2, \dots, n-1, n+1, \dots, N, \quad j = 1, 2, \dots, J$.

Iz te definicije vidljivo je da, kao i kod slučaja matričnog množenja, tražimo da bude zadovoljena ulančanost dimenzija, odnosno broj stupaca matrice \mathbf{U} mora odgovarati veličini tenzora \mathcal{X} u n -tom smjeru. Nadalje, kada želimo uključiti množenje tenzora s nizom matrica posebnu važnost ima Kroneckerov produkt. Za dvije proizvoljne matrice $\mathbf{A} = [a_{ij}] \in M_{I,J}(\mathbb{R})$

i $\mathbf{B} = [b_{kl}] \in M_{K,L}(\mathbb{R})$ njihov Kroneckerov produkt označavamo s $\mathbf{A} \otimes \mathbf{B}$, i to je blok matrica definirana na način

$$\mathbf{A} \otimes \mathbf{B} = \begin{bmatrix} a_{11}\mathbf{B} & a_{12}\mathbf{B} & \cdots & a_{1J}\mathbf{B} \\ a_{21}\mathbf{B} & a_{22}\mathbf{B} & \cdots & a_{2J}\mathbf{B} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{I1}\mathbf{B} & a_{I2}\mathbf{B} & \cdots & a_{IJ}\mathbf{B} \end{bmatrix} \in M_{IK, JL}(\mathbb{R}) \quad (3.127)$$

Shodno tome, za tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \cdots \times I_N}$ i matrice $\mathbf{A}^{(n)} \in \mathbb{R}^{J_n \times I_n} \forall n \in \{1, 2, \dots, N\}$ tada za bilo koji $n \in \{1, \dots, N\}$ vrijedi

$$\begin{aligned} \mathcal{Y} &= \mathcal{X} \times_1 \mathbf{A}^{(1)} \times_2 \mathbf{A}^{(2)} \cdots \times_N \mathbf{A}^{(N)} \Leftrightarrow \\ \mathbf{Y}_{(n)} &= \mathbf{A}^{(n)} \mathbf{X}_{(n)} (\mathbf{A}^{(N)} \otimes \cdots \otimes \mathbf{A}^{(n+1)} \otimes \mathbf{A}^{(n-1)} \otimes \cdots \otimes \mathbf{A}^{(1)})^\tau \end{aligned} \quad (3.128)$$

Dobivena relacija (3.128) biti će od posebne važnosti u nadolazećem potpoglavlju Tuckerove dekompozicije, kako je direktno povezana s algoritmom određivanja jezgrenog tenzora.

3.3.2. Analiza glavnih komponentata

U statistici se struktura podataka može ugrubo podijeliti na univarijatni i multivarijatni slučaj. U modelu promatranih podataka gdje postoji samo jedna ovisna varijabla, a ostale su neovisne varijable, onda takva struktura podataka predstavlja univarijatni slučaj. S druge strane, kada postoje 2 ili više ovisnih varijabli, tada govorimo o multivarijatnom slučaju. U tom pogledu, najraširenija i dobro poznata metoda multivarijatne analize podataka jest analiza glavnih komponentata (engl. *Principal Component Analysis*, PCA)^{118,119}

Glavni cilj analize glavnih komponentata jest redukcija dimenzionalosti skupa podataka s pripadajućim varijablama, na način da se sačuva većina opisa varijancije koja je bila prisutna u prvotnome modelu. Taj postupak postiže se transformacijom početnih varijabli, koje su međusobno korelirane, u nove varijable zvane glavne komponente koje nisu međusobno korelirane. Velika značajka spomenute transformacije jest što se pretežito u samo prvih par glavnih komponentata opisuje većina varijancije promatranog skupa podataka i samim time se postiže redukcija dimenzionalosti zadanog problema. Prva glavna komponenta (engl. *Principal Component 1*, PC1) sadrži najveći udio opisa ukupne varijancije, zatim druga glavna komponenta, PC2, sadrži manji udio od prve, a veći od treće i tako redom. Broj glavnih komponenti je uvijek manji ili jednak broju početnih, promatranih varijabli i glavne komponente su međusobno ortogonalne. Sve glavne komponente će zajedno opisivati ukupnu

varijanciju promatranog skupa podataka, ali se već nakon prvih par opisuje veliki udio ukupne varijancije i ostale se odbace na korist smanjenja dimenzionalnosti problema. Analizu glavnih komponenata prvi je razvio Karl Pearson 1901. godine, a kasnije ju je nezavisno unaprijedio Harold Hotelling 1933. godine.^{120,121}

Pretpostavimo da promatramo matricu podataka \mathbf{X} ($I \times J$) koja sadrži vrijednosti nekih eksperimentalnih mjerenja od J varijabli na I objekata ili sustava. Nadalje, ukoliko pretpostavimo da je zadan skup od J varijabli u nekoj mjeri međusobno koreliran, možemo uzeti linearne kombinacije tih varijabli na način da smanjimo ukupan broj novih varijabli, pri čemu nam je cilj prenijeti čim više moguće informacija iz \mathbf{X} . Prvu linearnu kombinaciju proučavanih varijabli izvlačimo na način

$$\mathbf{t}_1 = \mathbf{X}\mathbf{w}_1 \quad (3.129)$$

pri čemu vektor \mathbf{t}_1 ($I \times 1$) predstavlja projekcije točaka iz matrice podataka i njih zovemo faktorski bodovi (engl. *scores*), a vektor \mathbf{w}_1 ($J \times 1$) sadrži koeficijente te linearne kombinacije originalnih, promatranih varijabli i njih zovemo faktorska opterećenja (engl. *loadings*). Zatim pretpostavimo da su podaci iz \mathbf{X} centrirani po stupcima, što odgovara tome da za promatranu varijablu njena srednja vrijednost je 0 i da su skalirani s obzirom na njihove standardne devijacije, što odgovara tome da su sve vrijednosti iz tog stupca podijeljene s pripadajućom standardnom devijacijom te varijable. Problem pronalaska odgovarajućeg vektora \mathbf{w}_1 jest odabir onog koji će ostvariti maksimalnu varijancu unutar vektora \mathbf{t}_1 , ali s ograničenjem njegove norme na jediničnu, što se može iskazati na način

$$\max_{\|\mathbf{w}_1\| = 1} \text{var}(\mathbf{t}_1) \quad (3.130)$$

odnosno

$$\max_{\|\mathbf{w}_1\| = 1} (\mathbf{t}_1^T \mathbf{t}_1) = \max_{\|\mathbf{w}_1\| = 1} (\mathbf{w}_1^T \mathbf{X}^T \mathbf{X} \mathbf{w}_1) \quad (3.131)$$

S obzirom na to da smo pretpostavili da su podaci iz \mathbf{X} centrirani po stupcima, vrijedit će također i za vektor \mathbf{t}_1 da je centriran. Rješenje zadanog problema je vektor $\mathbf{w}_1 = \mathbf{v}_1$, pri čemu je \mathbf{v}_1 prvi svojstveni vektor matrice $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ ($J \times J$), koja se naziva još i gramijan, ili ekvivalentno odgovara prvome desnom singularnom vektoru matrice \mathbf{X} .¹²² To se može lako pokazati koristeći Lagrangeovu metodu neodređenih množitelja za rješavanje relacije (3.131) na način

$$\phi = \mathbf{w}_1^T \mathbf{X}^T \mathbf{X} \mathbf{w}_1 - \lambda_1 (\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_1 - 1) \quad (3.132)$$

pri čemu želimo naći maksimum zadane funkcije ϕ s obzirom na varijaciju vektora \mathbf{w}_1 što iskazujemo kao

$$\frac{\partial \phi}{\partial \mathbf{w}_1} = \mathbf{0} = 2\mathbf{X}^T \mathbf{X} \mathbf{w}_1 - 2\lambda_1 \mathbf{w}_1 \quad (3.133)$$

Daljnijim raspisom relacije (3.133) dolazimo do jednadžbe

$$\mathbf{0} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X} - \lambda_1 \mathbf{1}) \mathbf{w}_1 \quad (3.134)$$

odnosno

$$\mathbf{X}^T \mathbf{X} \mathbf{w}_1 = \lambda_1 \mathbf{w}_1 \quad (3.135)$$

gdje dobivena relacija (3.135) predstavlja jednadžbu vlastitih vrijednosti u kojoj je \mathbf{w}_1 vlastiti vektor spomenutog gramijana, a λ_1 pripadajuća vlastita vrijednost. Također, u usporedbi s metodom dekompozicije po singularnim vrijednostima (engl. *Singular Value Decomposition*, SVD), pripadajući vektor $\mathbf{t}_1 = \mathbf{X} \mathbf{w}_1$ jednak je $s_1 \mathbf{u}_1$, gdje je \mathbf{u}_1 prvi lijevi singularni vektor matrice \mathbf{X} , a s_1 pripadajuća prva singularna vrijednost. Takav rastav matrice \mathbf{X} na singularne vrijednosti može se iskazati relacijom

$$\mathbf{X} = \mathbf{U} \mathbf{S} \mathbf{V}^T \quad (3.136)$$

pri čemu vrijedi za matricu \mathbf{U} ($I \times J$) relacija $\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{1}$, za matricu \mathbf{V} ($J \times J$) relacija $\mathbf{V}^T \mathbf{V} = \mathbf{V} \mathbf{V}^T = \mathbf{1}$, a matrica \mathbf{S} ($J \times J$) je dijagonalna matrica s pripadajućim singularnim vrijednostima u padajućem poretku po iznosu. Nakon određivanja vektora \mathbf{t}_1 postupak koji slijedi sličan je prvome za određivanje vektora $\mathbf{t}_2 = \mathbf{X} \mathbf{w}_2$, ali uz uvjet ograničenja norme vektora \mathbf{w}_2 na način $\mathbf{w}_2^T \mathbf{w}_2 = 1$ postavlja se također uvjet ortogonalnosti vektora \mathbf{w}_1 i \mathbf{w}_2 na način $\mathbf{w}_1^T \mathbf{w}_2 = 0$. Rješenje tog problema jest vektor $\mathbf{w}_2 = \mathbf{v}_2$ i $\mathbf{t}_2 = s_2 \mathbf{u}_2$, gdje su \mathbf{v}_2 i \mathbf{u}_2 drugi desni te lijevi singularni vektori matrice \mathbf{X} zasebno, a s_2 je druga pripadajuća singularna vrijednost. Postavljanjem uvjeta ortogonalnosti vektora \mathbf{w}_1 i \mathbf{w}_2 vrijedi da će i vektori \mathbf{t}_1 i \mathbf{t}_2 biti ortogonalni također.

Opisani postupak ponavlja se za definiran broj glavnih komponenti, a čiji maksimalan broj ovisi o broju promatranih objekata ili sustava, tj. kad vrijedi $I \geq J$, onda je za standardiziranu matricu \mathbf{X} maksimalan broj glavnih komponenti jednak J . Postoji nekoliko algoritama za provedbu određivanja glavnih komponenti matrice \mathbf{X} , a jedan od najčešće korištenih je NIPALS algoritam (engl. *Nonlinear Iterative Partial Least Squares*, NIPALS). Prije opisa postupka

dotičnog algoritma, važno je za pokazati da se rastav matrice \mathbf{X} na glavne komponente može prikazati matricno

$$\mathbf{X} = \mathbf{T}\mathbf{W}^T \quad (3.137)$$

i kao pojedinačni doprinos svake glavne komponente preko Kroneckerova produkta na način

$$\mathbf{X} = \mathbf{t}_1 \otimes \mathbf{w}_1^T + \mathbf{t}_2 \otimes \mathbf{w}_2^T + \cdots + \mathbf{t}_R \otimes \mathbf{w}_R^T = \sum_{r=1}^R \mathbf{t}_r \otimes \mathbf{w}_r^T \quad (3.138)$$

pri čemu sumacija ide do parametra R koji predstavlja maksimalan broj glavnih komponenti za danu matricu \mathbf{X} . Svrha analize glavnih komponenata jest odabir broja komponenata koji je puno manji od maksimalnog mogućeg radi smanjenja dimenzije problema. Na taj način aproksimiramo zadanu matricu na K glavnih komponenti kao

$$\mathbf{X} \approx \mathbf{t}_1 \otimes \mathbf{w}_1^T + \mathbf{t}_2 \otimes \mathbf{w}_2^T + \cdots + \mathbf{t}_K \otimes \mathbf{w}_K^T = \sum_{r=1}^K \mathbf{t}_r \otimes \mathbf{w}_r^T \quad (3.139)$$

NIPALS algoritam kreće s odabirom vektora \mathbf{t}_1 koji može biti bilo koji stupac matrice \mathbf{X} ili skup nasumičnih brojeva. Zatim se računa vektor faktorskog opterećenja prema relaciji

$$\mathbf{w}_1 = \frac{\mathbf{X}^T \mathbf{t}_1}{\mathbf{t}_1^T \mathbf{t}_1} \quad (3.140)$$

Nakon toga normiramo dobiveni vektor \mathbf{w}_1 i računamo novi vektor $\mathbf{t}_1 = \mathbf{X}\mathbf{w}_1$. Postupak koji uključuje relaciju (3.140) te izračun vektora \mathbf{t}_1 iterativno ponavljamo dok se ne zadovolji zadani kriterij konvergencije. Jednom kad su određeni vektori \mathbf{t}_1 i \mathbf{w}_1 slijedi dalje računanje deflacije matrice \mathbf{X} na način

$$\mathbf{E} = \mathbf{X} - \mathbf{t}_1 \otimes \mathbf{w}_1 = \mathbf{X} - \mathbf{t}_1 \mathbf{w}_1^T \quad (3.141)$$

Usporedbom relacije (3.141) i (3.138) vidimo da se računanjem deflacije \mathbf{E} izvlači doprinos prve glavne komponente iz matrice \mathbf{X} i nadalje se ona koristi za izračun vektora \mathbf{t}_2 i \mathbf{w}_2 . Taj postupak se ponavlja do traženog broja glavnih komponenti.

U analizi glavnih komponenata, osim redukcije dimenzionalnosti proučavanog tenzora 2. reda, koristi se često i grafički prikaz ovisnosti izmjerenih podataka različitih varijabli o glavnim komponentama (engl. *Score plot*) za prikaz međusobne ovisnosti između pojedinih uzoraka. Dotični grafički prikazi uglavnom se izrađuju s obzirom na dvije ili tri glavne komponente, radi lakše vizualizacije, i pregledom *score plot*-a mogu se uvidjeti određene

pravilnosti u zajedničkim karakteristikama promatranih uzoraka. U tom pogledu, uzorci koji su slični prema ispitivanim, promatrana varijabla će u *score plot*-u težiti određenoj grupaciji naspram drugih uzoraka koji se razlikuju od spomenutih. Vizualnim pregledom opisanog grupiranja moguće je dobiti uvid u korelaciju pa čak i podudaranje nepoznatog uzorka s prethodno ispitivanim. S druge strane, ukoliko želimo promatrati međusobni odnos ovisnih varijabli, tada koristimo grafički prikaz faktorskih opterećenja u ovisnosti o glavnim komponentama (engl. *Loading plot*). U tom prikazu imat ćemo vizualizirane vektore ovisnih varijabli u reduciranom prostoru i usporedbom njihovih međusobnih položaja, možemo zaključiti o korelaciji promatranih ovisnih varijabli. Ovisno o relativnoj udaljenosti i predznaku dotičnih vektora, možemo vidjeti za pojedine ovisne varijable imaju li pozitivnu ili negativnu korelaciju i kako se općenito međusobno odnose.

3.3.3. Tuckerova dekompozicija

Razvoj i prvu primjenu višesmjernje analize nalazimo u psihometriji sredinom 20. stoljeća, kada se Raymond Catell bavio istraživanjem višesmjernih podataka s ciljem jednostavnijeg opisa i uvođenjem modela po kojem se mogu predviđati pojedini ishodi tadašnjih eksperimenata.^{123,124} Catellov sveobuhvatan rad bio je nastavak istraživanja pionira psihometrije Louisa Leona Thurstona, koji je započeo analizu višesmjernih podataka preko svog zakona o komparativnoj procjeni. Catell je zapravo prvi počeo kategorizirati podatke u oblik strukture tenzora i uveo pojam višesmjernih nizova.¹²⁵ Daljni rad na tom području nastavio je Ledyard R. Tucker i 1964. godine izdaje rad u kojem se prvi put spominje i razrađuje dekompozicija tenzora 3. reda na faktorske matrice i na jezgreni tenzor.¹²⁶ Tucker uvodi pojam smjera, kako bi izbjegao miješanje s pojmom dimenzije te je dan danas ostao taj naziv uvriježen. Zajedno s Levineom razrađuje započetu metodu koja danas nosi naziv Tuckerova dekompozicija.

Tuckerovu dekompoziciju možemo zamisliti kao proširenje, odnosno generalizaciju analize glavnih komponenata na više smjerova. U dotičnoj dekompoziciji tenzor se rastavlja na jezgreni tenzor pomnožen s faktorskim matricama uzduž svakog smjera. Na taj način se tenzor trećeg reda $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I \times J \times K}$ može prikazati kao

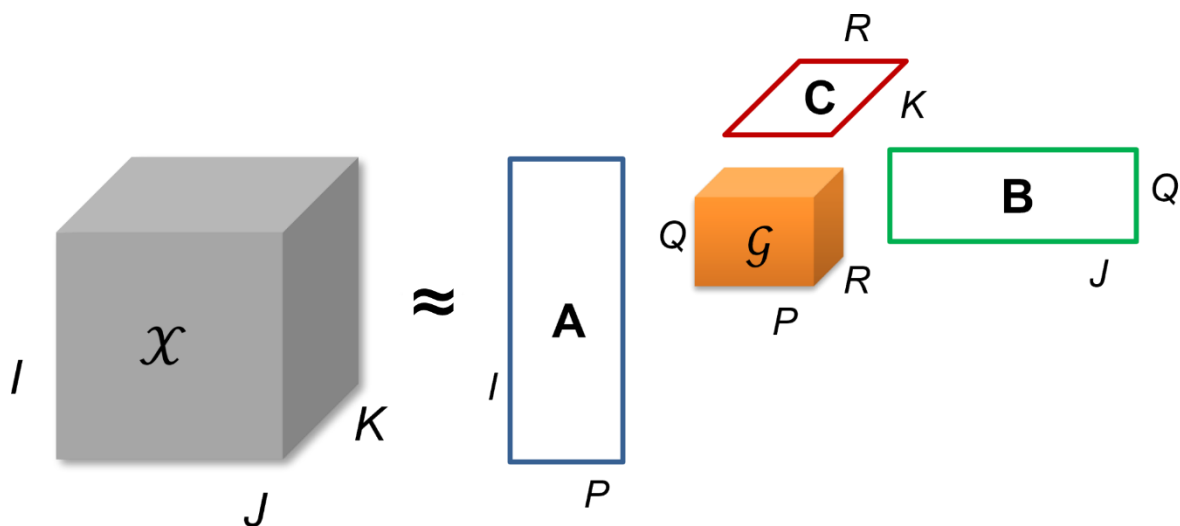
$$\mathcal{X} \approx \mathcal{G} \times_1 \mathbf{A} \times_2 \mathbf{B} \times_3 \mathbf{C} \quad (3.142)$$

pri čemu je $\mathcal{G} \in \mathbb{R}^{P \times Q \times R}$ jezgreni tenzor, a faktorske matrice su $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{I \times P}$, $\mathbf{B} \in \mathbb{R}^{J \times Q}$ i $\mathbf{C} \in \mathbb{R}^{K \times R}$ sa stupcima koje nazivamo faktorima. Desnu stranu izraza (3.142) možemo zapisati i na način

$$\mathcal{X} \approx \sum_{p=1}^P \sum_{q=1}^Q \sum_{r=1}^R g_{pqr} a_p \circ b_q \circ c_r \quad (3.143)$$

Iz izraza (3.143) lakše je za uočiti kako se Tuckerovom dekompozicijom opisuje interakcija svakog faktora iz $A(a_p)$ sa svakim faktorom iz $B(b_q)$ te sa svakim faktorom iz $C(c_r)$, a jačinu tog odnosa nam opisuje odgovarajući element jezgrenog tenzora $\mathcal{G}(g_{pqr})$. Također se nastoji takvom dekompozicijom komprimirati originalni tenzor, pri čemu onda vrijedi da su $P < I$, $Q < J$ te $R < K$, kako bi se smanjio prostor pohrane podataka i kako bi se omogućila efikasnija analiza podataka. Primjerice, za promatrani tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{1000 \times 1000 \times 1000}$ koristeći Tuckerovu dekompoziciju s jezgrenim tenzorom $\mathcal{G} \in \mathbb{R}^{10 \times 10 \times 10}$ i faktorskim matricama \mathbf{A} , \mathbf{B} i $\mathbf{C} \in \mathbb{R}^{1000 \times 10}$, umjesto spremanja 10^9 elemenata od \mathcal{X} , pohranjujemo samo $10^3 + 3 \cdot 100 \cdot 10 = 4 \cdot 10^3$ elemenata dekompozicije. Ekvivalentni zapis izraza (3.143) po elementima možemo zapisati na način

$$x_{ijk} \approx \sum_{p=1}^P \sum_{q=1}^Q \sum_{r=1}^R g_{pqr} a_{ip} b_{jq} c_{kr} \quad \text{za } i = 1, \dots, I; j = 1, \dots, J; k = 1, \dots, K \quad (3.144)$$



Slika 3.6. Ilustrativan prikaz Tuckerove dekompozicije tenzora trećeg reda.

Po analogiji, formalna definicija Tuckerove dekompozicije za tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \dots \times I_N}$, općenitog reda N , može se iskazati na način da kažemo da se tenzor nalazi u Tuckerovom formatu ako se može prikazati kao

$$\mathcal{X} = \mathcal{G} \times_1 \mathbf{A}^{(1)} \times_2 \mathbf{A}^{(2)} \cdots \times_N \mathbf{A}^{(N)} \quad (3.145)$$

gdje je $\mathcal{G} \in \mathbb{R}^{R_1 \times R_2 \times \cdots \times R_N}$ jezgreni tenzor, a matrice $\mathbf{A}^{(n)} \in \mathbb{R}^{I_n \times R_n}$ su faktorske matrice, za $R_n \in \mathbb{N}$ i $n = 1, 2, \dots, N$.

Određivanje jezgrenog tenzora može se provesti metodom dekompozicije tenzora višeg reda na singularne vrijednosti (engl. *High-Order Singular Value Decomposition*, HOSVD), koja predstavlja generalizaciju dekompozicije matrice na singularne vrijednosti (engl. *Singular Value Decomposition*, SVD). Metoda se zasniva na teoremu da se svaki tenzor $\mathcal{X} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \cdots \times I_N}$ može zapisati kao u izrazu (3.145) pri čemu vrijedi da je

- (1) $\mathbf{A}^{(n)} = \begin{bmatrix} a_1^{(n)} & a_2^{(n)} & \cdots & a_{I_n}^{(n)} \end{bmatrix} \in \mathbb{R}^{I_n \times I_n}$ ortogonalna matrica,
- (2) $\mathcal{G} \in \mathbb{R}^{I_1 \times I_2 \times \cdots \times I_N}$ tenzor čiji podtenzori $\mathcal{G}_{i_n=\alpha}$, nastali fiksiranjem n -tog indeksa na α , zadovoljavaju svojstvo potpune ortogonalnosti

$$\langle \mathcal{G}_{i_n=\alpha}, \mathcal{G}_{i_n=\beta} \rangle = 0, \quad \text{za } \alpha \neq \beta$$

i poredak

$$\|\mathcal{G}_{i_n=1}\|_F \geq \|\mathcal{G}_{i_n=2}\|_F \geq \cdots \geq \|\mathcal{G}_{i_n=N}\|_F \geq 0,$$

za sve moguće vrijednosti od n . Norme $\|\mathcal{G}_{i_n=i}\|_F$, koje se simboliziraju sa $\sigma_i^{(n)}$, su singularne vrijednosti, a $a_i^{(n)}$ pripadajući singularni vektori odmotavanja tenzora \mathcal{G} u smjeru n . Uz matriciziranu verziju izraza (3.145) koja se može, koristeći relaciju (3.128), zapisati na način

$$\mathbf{X}_{(n)} = \mathbf{A}^{(n)} \mathbf{G}_{(n)} (\mathbf{A}^{(N)} \otimes \cdots \otimes \mathbf{A}^{(n+1)} \otimes \mathbf{A}^{(n-1)} \otimes \cdots \otimes \mathbf{A}^{(1)})^\tau \quad (3.146)$$

postupak u određivanju jezgrenog tenzora pomoću HOSVD-a svodi se na uzastopnom provođenju SVD metode za svaku matricu $\mathbf{A}^{(n)}$ prema relaciji

$$\mathbf{X}_{(n)} = \mathbf{A}^{(n)} \mathbf{\Sigma}^{(n)} \mathbf{B}^{(n)\tau} \quad (3.147)$$

pri čemu je $\mathbf{B}^{(n)}$ ortogonalna matrica i $\mathbf{\Sigma}^{(n)} = \text{diag}(\sigma_1^{(n)}, \sigma_2^{(n)}, \dots, \sigma_{I_n}^{(n)})$ sa

$$\sigma_1^{(n)} \geq \sigma_2^{(n)} \geq \cdots \geq \sigma_{R_n}^{(n)} \geq \sigma_{R_n+1}^{(n)} \geq \cdots \geq \sigma_{I_n}^{(n)} \geq 0 \quad (3.148)$$

i $R_n \leq I_n$. Naposljetku, nakon konstruiranja matrica $\mathbf{A}^{(1)}, \dots, \mathbf{A}^{(n-1)}, \mathbf{A}^{(n+1)}, \dots, \mathbf{A}^{(N)}$, na isti način kao i za $\mathbf{A}^{(n)}$, tenzor \mathcal{G} dobivamo formulom

$$\mathcal{G} = \mathcal{X} \times_1 \mathbf{A}^{(1)\tau} \times_2 \mathbf{A}^{(2)\tau} \times_3 \cdots \times_N \mathbf{A}^{(N)\tau} \quad (3.149)$$

Tuckerova dekompozicija tenzora viših redova ima značajnu primjenu u skoro svim granama znanosti i također se koristi u informatičkom području u svrhu prepoznavanja lica i pokreta, generiranja umjetne inteligencije za razgovor, proučavanja ponašanja korisnika na društvenim mrežama i općenito za personalizirane pretrage na internetu. Velika prednost u Tuckerovim modelima naspram drugih dekompozicijskih metoda tenzora jest proizvoljan odabir veličine komprimiranja podataka u jezgri tenzor duž svakog smjera te također i sam broj smjerova koji će biti komprimiran. Na primjeru tenzora 3. reda stoga postoji (P, Q, R) Tucker3 model kod kojeg je s parametrima P , Q i R naznačeno kolike su veličine pojedinog smjera jezgrenog tenzora i da se kompresija originalnog tenzora radi na svakome smjeru. Moguće je također koristiti i komprimiranje duž dva smjera što definira Tucker2 model te komprimiranje duž samo jednog smjera što odgovara Tucker1 modelu.

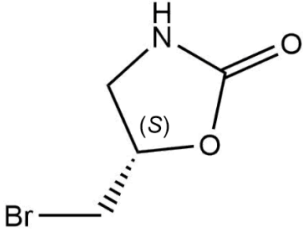
§ 4. EKSPERIMENTALNI DIO

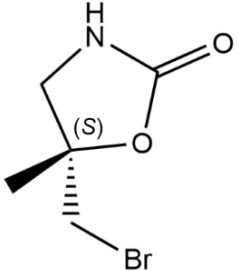
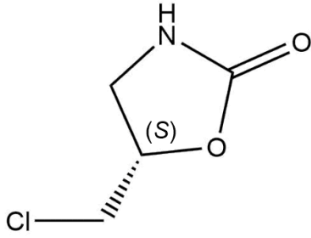
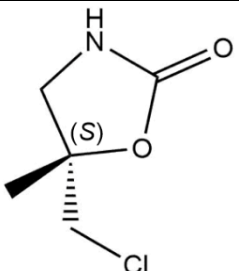
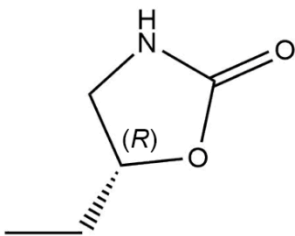
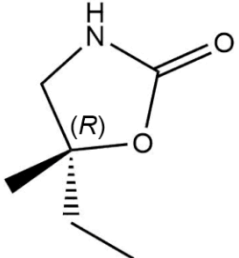
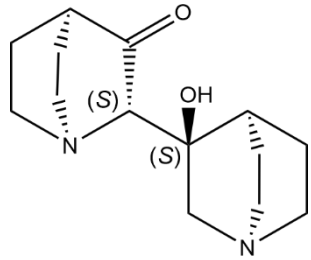
4.1. Popis ispitanih sustava

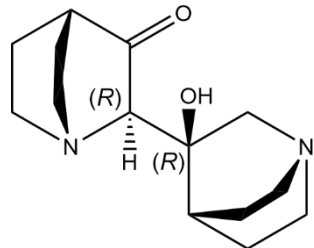
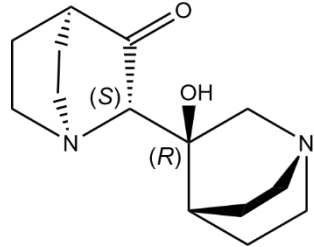
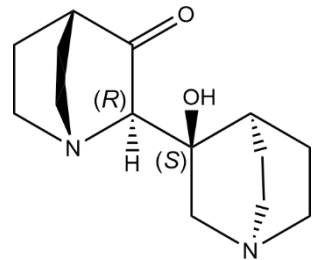
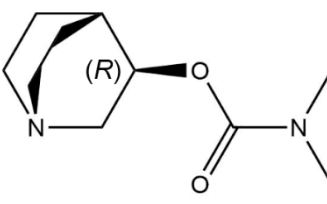
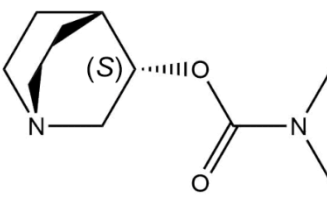
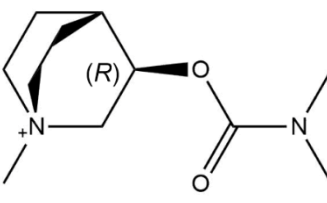
U okviru ove doktorske disertacije izvršena je pretraga konformacijskog prostora na ukupno 31 molekularnom sustavu. Popis svih ispitanih sustava zajedno s pripadajućim nazivljem, ukupnim nabojem, brojem relevantnih torzijskih koordinata korištenih u sustavnoj pretrazi i strukturom dan je u tablici 4.1. Poredak ispitanih sustava napravljen je prema klasama spojeva u koje pripadaju i stoga postoji 6 grupa prema kojima su sustavi razdijeljeni. Sustavi **1–6** pripadaju derivatima oksazolidin-2-ona, sustavi **7–10** pripadaju kinuklidinskim derivatima, sustavi **11–20** pripadaju derivatima kinuklidinskih karbamata, sustavi **21–23** su alkani, sustavi **24** i **25** pripadaju alkaloidima kininovca (*Cinchona* sp.), a sustavi **26–31** pripadaju zasićenim bicikličkim ugljikovodicima. U tom poretku su predstavljeni i rezultati konformacijskih analiza u nadolazećem poglavlju Rezultati i rasprava.

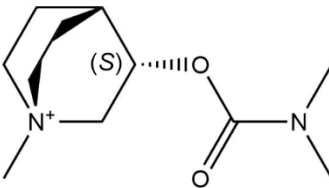
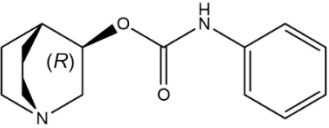
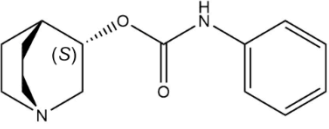
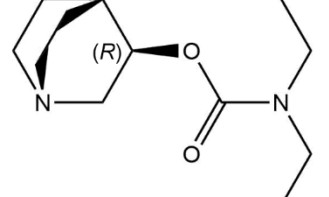
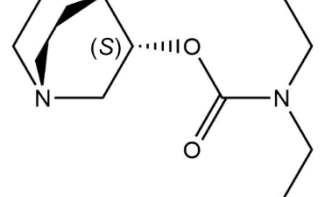
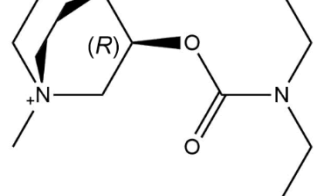
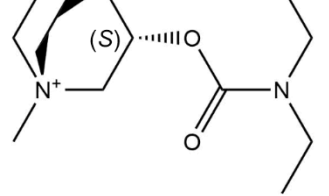
Za sustave **1-20** i **24-31** izvršena je potpuna pretraga konformacijskog prostora metodom redukcije dimenzionalnosti generiranih trajektorija na semiempirijskoj razini koristeći PM7 hamiltonijan. Za sustave **1–25** izvršena je pretraga konformacijskog prostora koristeći algoritam za rigidno pretraživanje i algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije s PM7 hamiltonijanom.

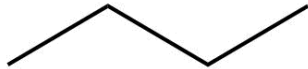


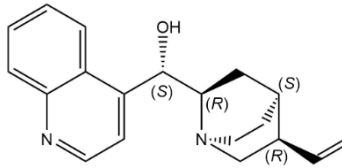
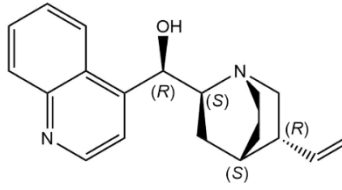
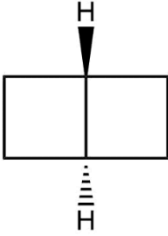
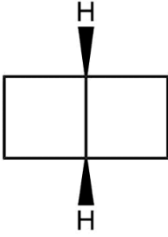
Tablica 4.1. Popis ispitanih molekula zajedno s pripadajućom IUPAC nomenklaturom, kraticom, ukupnim nabojem molekule, brojem relevantnih torzijskih koordinata za sustavnu pretragu i strukturnim prikazom.

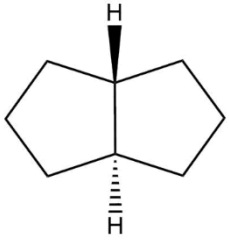
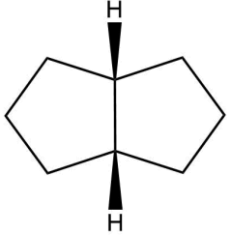
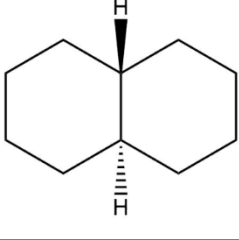
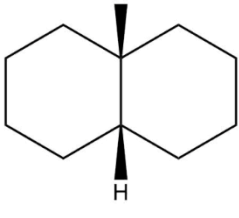
<i>i</i>	IUPAC nomenklatura spoja	Kratica	Ukupan naboj	Broj rel. torzijskih koordinata	Struktura
1	(<i>S</i>)-5-brommetil oksazolidin-2-on	BrOks	0	1	

2	(<i>S</i>)-5-brommetil-5-metiloksazolidin-2-on	MeBrOks	0	2	
3	(<i>S</i>)-5-klormetil oksazolidin-2-on	ClOks	0	1	
4	(<i>S</i>)-5-klormetil-5-metiloksazolidin-2-on	MeClOks	0	2	
5	(<i>R</i>)-5-etil oksazolidin-2-on	EtOks	0	2	
6	(<i>R</i>)-5-etil-5-metil oksazolidin-2-on	MeEtOks	0	3	
7	(<i>S</i>)-2-[(<i>S</i>)-3-hidroksikinuklidin-3-il] kinuklidin-3-on	q-SS	0	2	

8	(<i>R</i>)-2-[(<i>R</i>)-3- hidroksikinuklidin-3-il] kinuklidin-3-on	q-RR	0	2	
9	(<i>S</i>)-2-[(<i>R</i>)-3- hidroksikinuklidin-3-il] kinuklidin-3-on	q-SR	0	2	
10	(<i>R</i>)-2-[(<i>S</i>)-3- hidroksikinuklidin-3-il] kinuklidin-3-on	q-RS	0	2	
11	(<i>R</i>)-3-(<i>N,N</i> - dimetilkarbamoiloksi) kinuklidin	R-DMK	0	3	
12	(<i>S</i>)-3-(<i>N,N</i> - dimetilkarbamoiloksi) kinuklidin	S-DMK	0	3	
13	(<i>R</i>)-3-(<i>N,N</i> - dimetilkarbamoiloksi)- 1-metil kinuklidinijev kation	R-MeDMK	+1	3	

14	(<i>S</i>)-3-(<i>N,N</i> - dimetilkarbamoiloksi)- 1-metil kinuklidinijev kation	S-MeDMK	+1	3	
15	(<i>R</i>)-3-(<i>N</i> - fenilkarbamoiloksi) kinuklidin	R-RSK	0	4	
16	(<i>S</i>)-3-(<i>N</i> - fenilkarbamoiloksi) kinuklidin	S-RSK	0	4	
17	(<i>R</i>)-3-(<i>N,N</i> - dietilkarbamoiloksi) kinuklidin	R-DEK	0	5	
18	(<i>S</i>)-3-(<i>N,N</i> - dietilkarbamoiloksi) kinuklidin	S-DEK	0	5	
19	(<i>R</i>)-3-(<i>N,N</i> - dietilkarbamoiloksi)- 1-metilkinuklidinijev kation	R-MeDEK	+1	5	
20	(<i>S</i>)-3-(<i>N,N</i> - dietilkarbamoiloksi)- 1-metilkinuklidinijev kation	S-MeDEK	+1	5	

21	butan	butan	0	3	
22	pentan	pentan	0	4	
23	heksan	heksan	0	5	
24	cinhonin	CN	0	4	
25	cinchonidin	CD	0	4	
26	<i>trans</i> - biciklo[2.2.0]heksan	<i>trans</i> - biheksan	0	-	
27	<i>cis</i> - biciklo[2.2.0]heksan	<i>cis</i> - biheksan	0	-	

28	<i>trans</i> - biciklo[3.3.0]oktan	<i>trans</i> - bioktan	0	-	
29	<i>cis</i> -biciklo[3.3.0]oktan	<i>cis</i> - bioktan	0	-	
30	<i>trans</i> - biciklo[4.4.0]dekan	<i>trans</i> - dekalin	0	-	
31	<i>cis</i> -biciklo[4.4.0]dekan	<i>cis</i> - dekalin	0	-	

4.2. Provedba metoda holističkog pretraživanja

Za sustave **1-25**, prema tablici 4.1, provedba metoda holističkog pretraživanja konformacijskog prostora izvršena je provedbom algoritma za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*) i novorazvijenog algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*). Oba algoritma su implementirana u kod programa MSA (engl. *Molecular Structure Analysis*), pri čemu je implementacija algoritma za rigidno pretraživanje validirana putem rezultata dobivenih *qcc*¹²⁷ programom uz korištenje istoimenog algoritma. Detaljan opis navedenih algoritama, zajedno s pripadajućim dijagramima tokova, dani su u poglavlju Rezultati i rasprava, a ključni dijelovi koda predstavljeni su u Dodatku.

Izračun točaka PES-ova u oba algoritma izvršen je na semiempirijskoj razini koristeći PM7¹⁰² hamiltonijan u programskom paketu MOPAC2016¹²⁸. U provedbi algoritma za rigidno pretraživanje su svi kvantno-kemijski proračuni bili statički (1SCF) i korištene su ključne riječi

Iscf *noreor* *nosym* *pm7* *itry=1000* *charge=X*. Ključna riječ *Iscf* označava da se radi o statičkom kvantno-kemijskom proračunu, *noreor* označava da se za promatran sustav ne vrši reorijentacija strukture u koordinatni sustav glavnih inercijskih osi, *nosym* označava da nije potrebno vršiti provjeru točkine grupe za pripadajuću strukturu, *pm7* odgovara odabranom hamiltonijanu, *itry=1000* predstavlja maksimalan broj iteracija u SCF postupku i opcionalno je stavljena ključna riječ *charge=X* koja opisuje ukupan naboj promatranog sustava.

U provedbi algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje u izračunu točaka PES-a promatranog sustava izvršeni su optimizacijski proračuni na semiempirijskoj razini koristeći PM7 hamiltonijan u programskom paketu MOPAC2016. Ključne riječi korištene za navedene optimizacijske proračune bile su *opt pm7 noreor nosym xyz threads=1 charge=X*. Od novih ključnih riječi nalazimo *opt* koja označava da je riječ o optimizacijskom kvantno-kemijskom proračunu, *xyz* koja označava da se optimizacijski algoritam vrši u Kartezijevim koordinatama i *threads=1* koja je odgovorna da se prilikom paraleliziranog okruženja dodjeljuje samo 1 procesorska jezgra po pokrenutom proračunu unutar MOPAC2016 programskog paketa.

PES-ovi za navedene sustave **1-25**, razapeti su relativnim torzijskim koordinatama koje su definirane na rotabilnim vezama početnih, optimiziranih struktura i postavljene na vrijednost 0° . Za sustave kod kojih se PES-ovi u sustavnoj pretrazi mogu razapeti preko maksimalno 4 relativnih torzijskih koordinata, točnije **1-16**, **21**, **22**, **24** i **25**, inkrement u promjeni iznosa tih koordinata iznosio je 10° . Sukladno tome je raspon vrijednosti kutova bio od 0° do 350° , osim u slučaju postojanja simetrijskog uvjeta dijela molekule gdje je dovoljno vršiti rotaciju do simetrijski ekvivalentne strukture. Za sustave rednog broja **17-20** i **23**, čiji PES-ovi su razapeti preko 5 relativnih torzijskih koordinata, inkrement je bio postavljen na 30° za svaku relativnu torzijsku koordinatu. Shodno tome je raspon vrijednosti kutova bio od 0° do 330° , osim u spomenutom slučaju postojanja simetrije dijela molekule.

4.3. Provedba simulacija molekularne dinamike sustava

Za sustave **1-20** te **24-31** prema tablici 4.1 izvršena je potpuna pretraga konformacijskog prostora metodom simulacije *ab initio* molekularne dinamike sustava i statističkom analizom generiranih trajektorija.¹²⁹ Metoda se zasniva na uzorkovanju struktura u Kartezijevim ili internim koordinatama provođenjem *ab initio* molekularne dinamike, zatim redukciji dimenzionalnosti tenzorskom dekompozicijom, određivanju funkcije raspodjele vjerojatnosti (engl. *Probability Mass Function*, PMF) u reduciranom prostoru i na kraju na algoritmu

pretrage lokalnih maksimuma dobivene funkcije. Iz točaka maksimuma opisane funkcije ekstrahiraju se strukture koje se koriste kao početne strukture za kvantno-kemijske proračune optimizacije geometrije. Optimizirane strukture se potom klasteriraju u skup neredundantnih konformera koristeći podrutinu *Tether_symm*, čiji opis je dan u potpoglavlju 5.1.3, nakon čega slijedi daljnja statistička analiza zastupljenosti pojedinih konformera.

Provedba svih simulacija sustava izvršena je putem *qcc*¹²⁷ programa na semiempirijskoj razini teorije s PM7 hamiltonijanom uz korištenje *on-the-fly* izračuna sila preko MOPAC2016 programskog paketa. Za integracijski algoritam odabran je *Velocity Verlet*, čije relacije izračuna položaja i brzina svih jezgara su opisane u potpoglavlju 3.2.3, koristeći integracijski korak od 0,5 fs zajedno s *Velocity scaling*¹³⁰ termostatom. Za sustave **1–20**, **24** i **25** prema tablici 4.1, generirana je jedna trajektorija po sustavu pri temperaturi od 773,15 K, za sustave **26–29** generirana je jedna trajektorija po sustavu pri temperaturi od 1298,15 K, dok je za sustave **30** i **31** generirano ukupno 8 trajektorija po sustavu u rasponu temperatura od 598,15 do 1298,15 K s promjenom po 100 K. Ukupno trajanje simulacija za sustave **1–20**, **24** i **25** postavljeno je na 2,5 ns, odnosno zadano sa 5×10^6 integracijskih koraka, dok je ukupno trajanje svake simulacije za sustave **26–31** bilo 5,0 ns, odnosno zadano sa 10^7 integracijskih koraka.

4.4. Optimizacijski i frekvencijski proračuni

Potpuna pretraga konformacijskog prostora metodom simulacije sustava *ab initio* molekularnom dinamikom i statističkom analizom generiranih trajektorija izvršena je na svim sustavima iz tablice 4.1, dok je provedba metoda holističkog pretraživanja izvršena na sustavima **1–25**. Po završetku prvo opisane metode, strukture koje odgovaraju maksimumima u funkciji raspodjele vjerojatnosti u reduciranom prostoru korištene su kao inicijalne strukture za optimizacijske i zatim frekvencijske kvantno-kemijske proračune na višoj razini teorije. U slučaju provedbe algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje, unutar metoda holističke pretrage, strukture koje su odgovarale strogim lokalnim minimumima izračunanih PES-ova promatranih sustava su bile podvrgnute prvotno optimizacijskim proračunima na semiempirijskoj razini teorije s PM7 hamiltonijanom i zatim, nakon klasteriranja, optimizacijskim i frekvencijskim proračunima na višoj razini teorije.

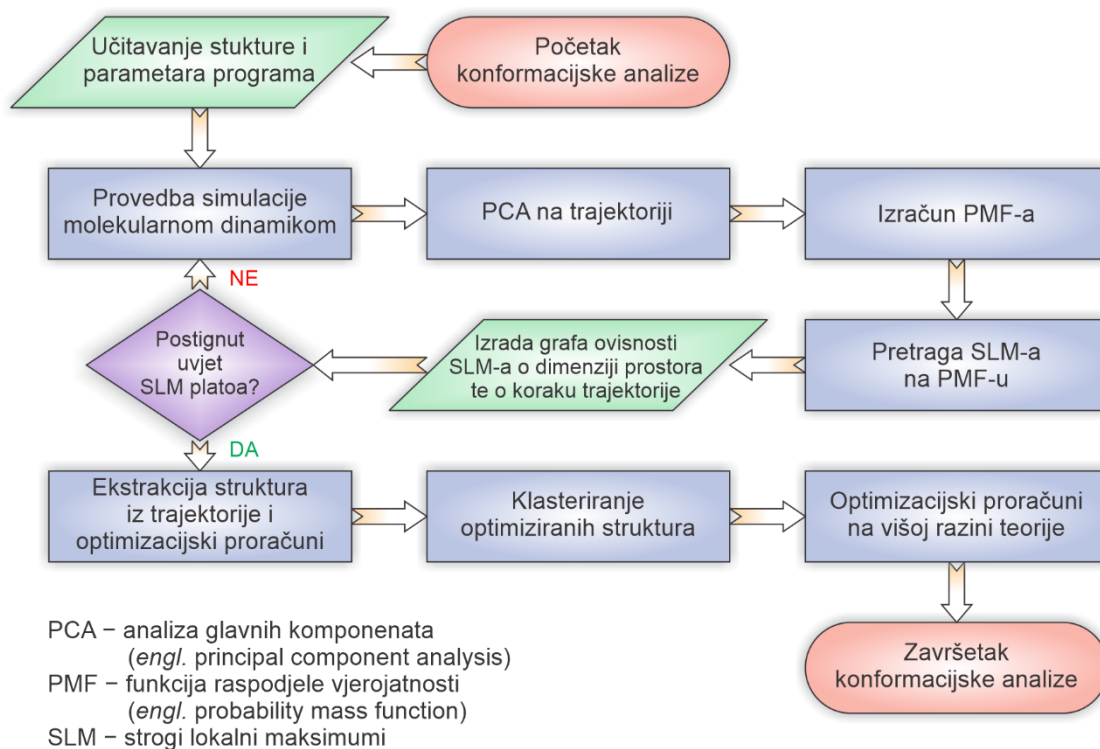
Za višu razinu teorije korištena je teorija funkcionala gustoće^{131,132} (engl. *Density Functional Theory*, DFT) sa B3LYP funkcionalom i Grimmeovom D3¹³³ korekcijom za disperzne interakcije zajedno sa 6-311++G(d,p) osnovnim skupom. Optimizacijski i

frekvencijski proračuni, odnosno izračun normalnih načina vibriranja s pripadajućim frekvencijama u harmoničkoj aproksimaciji, na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije provedeni su uz korištenje Gaussian16¹³⁴ programskog paketa. Osim navedene razine teorije, dodatne ključne riječi koje su bile korištene u optimizacijskim proračunima uključuju OPT(*maxstep=1*, *recalcfc=10*, *maxcycles=5000*) te SCF(*maxcycles=2000*). Ključne riječi unutar OPT zgrade vezane su uz optimizacijski algoritam, pri čemu *maxstep=1* određuje maksimalan pomak jezgara u internim koordinatama i odgovara pomaku od 0,01 Bohrova radijusa, *recalcfc=10* označava da se izračun hessijana vrši na početku proračuna i u svakom 10. koraku optimizacije, a *maxcycles=5000* određuje maksimalan broj koraka u optimizacijskom algoritmu. U frekvencijskim proračunima dodatno je stavljena ključna riječ FREQ(*hpmodes*), pri čemu *hpmodes* označava da se rezultati tih proračuna ispisuju sa 5 značajnih znamenaka, umjesto 3 prema osnovnim postavkama.

4.5. Statistička obrada podataka

Po završetku provedbe metoda holističke pretrage na dobivenom skupu struktura te nakon optimizacijskih proračuna, izvršeno je klasteriranje struktura koristeći podrutinu *Tether_symm* implementiranu u MSA programu. Rezultat primjene te podrutine na danom skupu struktura je stvaranje novog, neredundantnog skupa struktura, uklanjanjem identičnih ili simetrijski ekvivalentnih struktura. Detaljan opis te podrutine, zajedno s pripadajućim dijagramom toka dan je u potpoglavlju 5.1.3., a ključni dijelovi koda predstavljeni su u Dodatku.

Kod potpune pretrage konformacijskog prostora, metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom, čiji shematski prikaz je dan na slici 4.1, potrebno je odrediti minimalnu dimenziju reduciranog prostora te broj koraka dinamike za koje se ostvaruje potpuno uzorkovanje struktura za konformacijsku analizu. Drugim riječima, potrebno je ustanoviti jesu li u promatranoj trajektoriji statistički sadržane sve bitne strukture ili se simulacija sustava mora produžiti poradi istog. Za redukciju dimenzionalnosti trajektorija za sustave **1–20** i **24–29** korištena je analiza glavnih komponenata upotrebom algoritma NIPALS implementiranog u *moonee*¹³⁵ programu (*PCA na trajektoriji*, slika 4.1). Primjenom analize glavnih komponenata na generiranim trajektorijama ostvaruje se redukcija dimenzionalnosti uzorkovanog prostora struktura sa $3N$, pri čemu je N broj atoma i čiji su položaji iskazani u Kartezijevim koordinatama, na reducirani prostor razapet sa samo nekoliko glavnih komponenata.



Slika 4.1. Shematski prikaz postupka konformacijske analize metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike.

Nadalje slijedi izračun, odnosno određivanje funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima, prema osnovnim postavkama u rasponu od 1 do 6 glavnih komponentata (*Izračun PMF-a*, slika 4.1). S obzirom na to da je domena funkcije raspodjele vjerojatnosti diskretna, potrebno je odabrati odgovarajuću podjelu kontinuiranih vrijednosti faktorskih bodova. Prema osnovnim postavkama podjela se ostvaruje na N_i odgovarajućih skupova za svaku dimenziju, pri čemu se N_i određuje iz izračunane vrijednosti varijancije podataka po traženoj i -toj dimenziji. Ovisno o dimenziji reduciranog prostora, ukupan broj vrijednosti funkcije raspodjele vjerojatnosti čini produkt $\prod_i^R N_i$, pri čemu je R dimenzija reduciranog prostora, odnosno definirana je tolikim brojem R -paralelepipedu. Vrijednosti funkcije raspodjele vjerojatnosti određuju se prebrojavanjem svih točaka faktorskih bodova koje pripadaju odgovarajućim R -paralelepipedima. Za određivanje spomenute minimalne dimenzije i dovoljnog broja koraka dinamike vrši se izračun strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima, po svakih 250 000 koraka dinamike iz dane trajektorije (*Pretraga SLM-a na PMF-u*, slika 4.1). Uvjeti koji se moraju ispuniti da osiguramo potpunu konformacijsku analizu zahtijevaju da, za danu dimenziju reduciranog prostora i ukupnog broja

koraka iz trajektorije, postoji barem 90 % ukupnog opisa varijancije podataka te pojava platoa strogih lokalnih maksimuma.^{129,136} Nakon toga se za odabrani reducirani prostor i broj koraka dinamike ekstrahiraju strukture iz trajektorije, koje odgovaraju opisanim strogim lokalnim maksimumima funkcije raspodjele vjerojatnosti i za njih se zatim vrše optimizacijski proračuni. Nakon postupka klasteriranja struktura, na neredundantnom skupu konformera se nadalje vrše optimizacijski i frekvencijski proračuni na višoj razini teorije.

Za sustave **30** i **31** generirano je 8 trajektorija po svakome sustavu pri različitim temperaturama u trajanju od 5,0 ns. Za redukciju dimenzionalnosti tih skupova trajektorija korištena je Tuckerova dekompozicija, odnosno Tucker3(3,3,3) model. Funkcija raspodjele vjerojatnosti generira se prebrojavanjem svih točaka iz dobivenog jezgrenog tenzora 3. reda i zatim se određuju strogi lokalni maksimumi te funkcije. Strogi lokalni maksimumi te funkcije odgovaraju statistički značajnim strukturama koje se pojavljuju u nekoliko trajektorija postavljenima pri različitim temperaturama. Ideja iza toga jest da se postavljanjem simulacija pri različitim temperaturama zapravo definira različita početna kinetička energija promatranih sustava i time omogući prelazak preko svih konformacijskih barijera. Nakon ekstrakcije struktura iz generiranih trajektorija, koje odgovaraju strogim lokalnim maksimumima funkcije raspodjele vjerojatnosti, za njih se zatim vrše optimizacijski te frekvencijski proračuni na višoj razini teorije.

Procjena zastupljenosti konformera za sve ispitane sustave izvršena je koristeći podrutinu *Conf_share* implementiranu u MSA programu, čiji opis je dan u potpoglavlju 5.1.3. Dotična podrutina koristi rezultate optimizacijskih i frekvencijskih proračuna provedenih u Gaussian16 programskom paketu, odnosno vrijednosti standardnih Gibbsovih energija stvaranja konformera za izračun procjene njihove zastupljenosti prema Boltzmannovoj raspodjeli. Izračun standardnih Gibbsovih energija stvaranja u Gaussian16 programskom paketu zasniva se na uračunavanju doprinosa translacijske, rotacijske, vibracijske i elektronske particijske funkcije promatranog sustava u aproksimaciji idealnog plina pri $T = 298,15$ K i $p = 101325$ Pa. Pritom je važno napomenuti da prilikom izračuna doprinosa elektronske particijske funkcije, sva pobuđena elektronska stanja smatraju se nedostupnim te se koristi samo osnovno stanje i vrijedi da je $Z_{el} = 0$.

§ 5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Razvoj programa *Molecular Structure Analysis* (MSA)

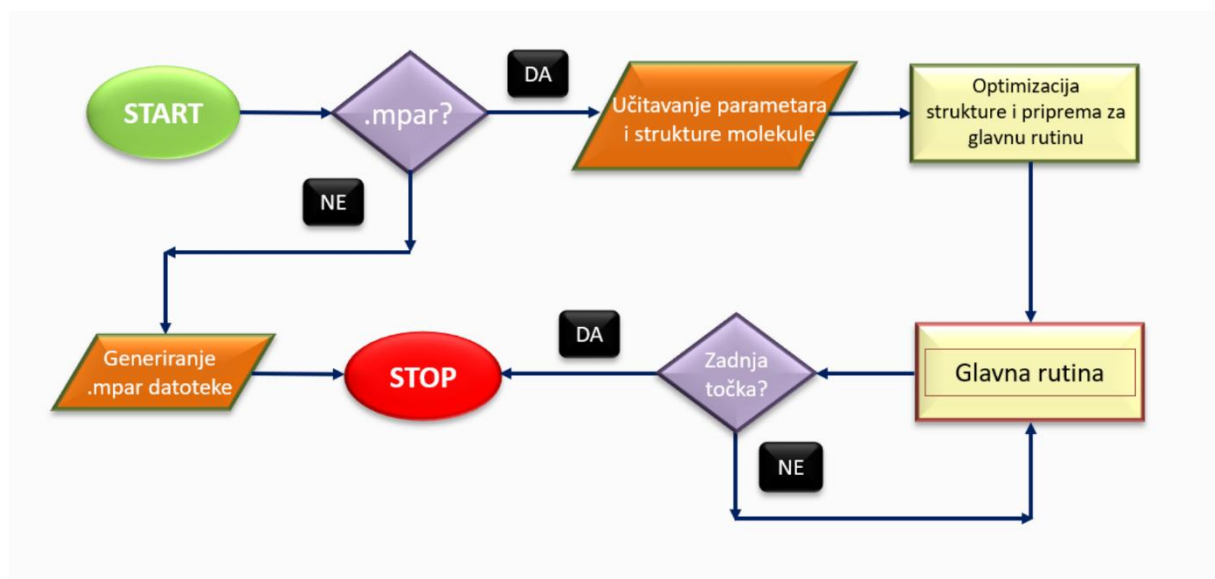
U okviru ove doktorske disertacije razvijen je program za provedbu pretrage konformacijskog prostora metodom holističkog pretraživanja putem algoritma za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*) te novorazvijenog algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*), zajedno s ostatkom podrutina za statističku obradu podataka. Program je naslovljen *Molecular Structure Analysis*, skraćeno i dalje u tekstu MSA, napisan u Fortran2003 programskom jeziku i kompajliran koristeći GNU Fortran kompajler s dodatkom OpenMP direktiva za stvaranje paraleliziranog okruženja na OpenSUSE Leap 42.1 distribuciji Linux operativnog sustava.

MSA program je namijenjen za pretragu konformacijskog prostora na alifatskim dijelovima molekula koristeći metode sustavnog pretraživanja i sadrži mogućnost provedbe algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje unutar paraleliziranog okruženja za proizvoljan, dostupan broj dretvi ili procesorskih jezgri. Za statističku obradu podataka konformacijske analize dodatno je razvijena podrutina za klasteriranje i eliminaciju redundantnih struktura te podrutina za izračun zastupljenosti pojedinih konformera prema Boltzmannovoj raspodjeli. Prilikom razvoja algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, u kod programa je implementiran i algoritam za rigidno pretraživanje, koji ne pridonosi inovaciji u znanstvenom pogledu, ali proširuje sadržaj programa i omogućuje dodatnu fleksibilnost u izboru algoritama za provedbu konformacijske analize. U nadolazećim potpoglavljima razloženi su navedeni algoritmi zajedno s pripadajućim dijagramima toka te dani su kratki opisi ostalih podrutina koje su korištene u statističkoj obradi podataka.

5.1.1. Algoritam za rigidno pretraživanje

Metode holističkog pretraživanja u konformacijskoj analizi karakterizira postupak u kojem se vrši razapinjanje PES promatrane molekule na odgovarajući broj definiranih torzijskih koordinata te izračun svih točaka tog prostora za zadani diskretan inkrement ili čak inkremente po pojedinim dimenzijama. Algoritam za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*) koristi u svakoj točki ispitivanog PES-a statičke kvantno-kemijske proračune (1SCF) zajedno s Born-Oppenheimerovom aproksimacijom radi generiranja i analize dotične hiperplohe. Takva

vrsta kvantno-kemijskih proračuna je izrazito brza jer se vrši proračun elektronske energije za sustav sa zakločenim položajima jezgara na temelju definirane razine teorije i do konvergencije samog postupka. U Gaussian16 programskom paketu koristi se kombinacija DIIS^{137,138} i EDIIS¹³⁹ algoritama za određivanje konvergencije SCF postupka, a u MOPAC2016 programskom paketu nalazimo kombinaciju CNVG i DIIS algoritma. S obzirom na to da su svi proračuni za određivanje PES-a molekula izvršeni koristeći MOPAC2016 programski paket, nadalje će se dijagram toka algoritma za rigidno pretraživanje razlagati u tom smjeru.



Slika 5.1. Shematski prikaz dijagrama toka algoritma za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*).

Na slici 5.1 dan je shematski prikaz dijagrama toka algoritma za rigidno pretraživanje, a na slici 5.2 je shematski prikazan dijagram toka glavne rutine korištene u navedenom algoritmu. Pokretanje programa (*START*, slika 5.1) za konformacijsku analizu vrši se preko naredbe

```
msa -conf pes filename.xyz
```

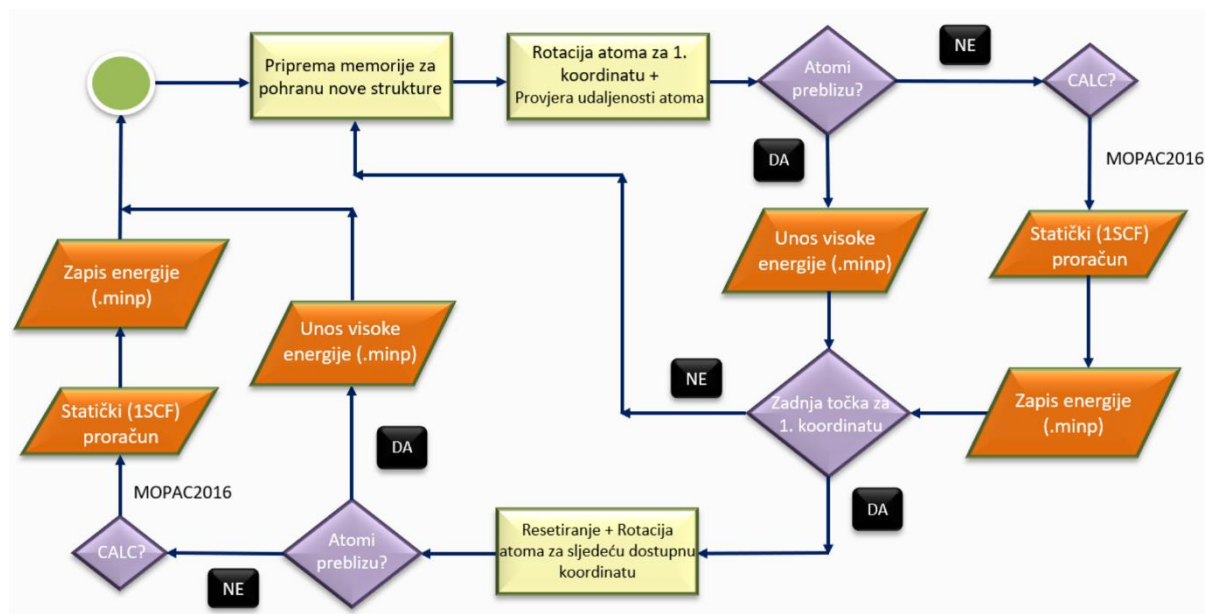
pri čemu je *msa* alias za poziv programa, argumenti *-conf* te *pes* upućuju program na podrutine vezane za pretragu konformacijskog prostora, a *filename.xyz* je argument koji upućuje na istoimenu datoteku u kojoj su zapisani svi položaji i vrste atoma promatrane molekule zajedno s ukupnim brojem atoma u prvoj liniji te datoteke. Nakon provjere postojanja te ispravnosti datoteke *filename.xyz*, program zatim provjerava postoji li i odgovarajuća datoteka *filename.mpar* koja sadrži sve relevantne parametre i postavke za konformacijsku

analizu. U slučaju prvog pokretanja za novi sustav, program će kreirati odgovarajuću datoteku `filename.mpar` (*Generiranje .mpar datoteke*, slika 5.1), gdje se očekuje od korisnika da unese sve potrebne informacije za provedbu konformacijske analize promatranog sustava. U te informacije spada i odabir algoritma, pri čemu su na raspolaganju algoritmi za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Uz to, potrebno je definirati torzijske koordinate te inkremente za svaku pojedinu i provjeriti postavke kvantno-kemijskih proračuna koji će se vršiti prilikom generiranja PES-a. S obzirom na to da se u rigidnom pretraživanju koriste statički proračuni, bitno nam je odabrati odgovarajući hamiltonijan i postaviti odgovarajuće uvjete konvergencije SCF postupka. Novim pokretanjem, tj. ponovnim unošenjem naredbe

```
msa -conf filename.xyz
```

kada program prepozna `filename.mpar` datoteku, slijedi njeno učitavanje i spremanje svih postavki u memoriju te također učitavanje i pohrana strukture promatrane molekule iz `filename.xyz` datoteke (*Učitavanje parametara i strukture molekule*, slika 5.1).

U daljnjem koraku slijedi optimizacija strukture, što je opcionalan dio i može se preskočiti ukoliko je dana struktura u `filename.xyz` datoteci već prethodno optimizirana, i priprema svih vrijednosti varijabli te kreiranje svih potrebnih objekata za glavnu rutinu (*Optimizacija strukture i priprema za glavnu rutinu*, slika 5.1). Glavna rutina u algoritmu za rigidno pretraživanje se izvršava do zadnje ispitivane točke PES-a promatranog sustava te nadalje slijedi opis svih procedura koje se nalaze u njoj.



Slika 5.2. Shematski prikaz dijagrama toka glavne rutine u algoritmu za rigidno pretraživanje.

Glavna rutina započinje pripremom memorije objekta za pohranu novo generirane strukture, nakon čega odmah slijedi podrutina za rotaciju dijela molekule oko prve definirane veze, odnosno one koju nalazimo u definiciji prve torzijske koordinate iz `filename.mpar` datoteke. Podrutina rotacije atoma koristi Rodriguesove relacije za rotaciju vektora položaja u Euklidskom prostoru i one se primjenjuju na sve relevantne atome za generiranje nove konformacije.¹⁴⁰ Po završetku podrutine rotacije atoma, na novo generiranoj strukturi vrši se provjera udaljenosti svih parova atoma, pri čemu se za kriterij prebliske udaljenosti koristi granična vrijednost od 0,6 Å. Ukoliko se za danu konformaciju detektira udaljenost između dviju jezgara ispod granične vrijednosti, za takvu strukturu se pohranjuje visoka energija u odgovarajuću `filename.minp` datoteku bez provedbe statičkog proračuna. U suprotnome, za novu, strukturno ispravnu konformaciju vrši se statički kvantno-kemijski proračun prema postavkama iz `filename.mpar` datoteke i po završetku računa pohranjuje se dobivena elektronska energija u odgovarajuću `filename.minp` datoteku. Taj proces se ponavlja do izračuna zadnje točke za prvu torzijsku koordinatu, nakon čega slijedi podrutina za resetiranje svih koordinata na završnim točkama u početne i rotaciju atoma sljedeće dostupne torzijske koordinate. Pojam sljedeće dostupne koordinate podrazumijeva da algoritam provjerava iznos druge torzijske koordinate i ukoliko njen iznos ne premašuje zadnju definiranu točku, podrutina rotacije atoma bit će primijenjena za njenu promjenu, a ukoliko je postigla zadnju vrijednost,

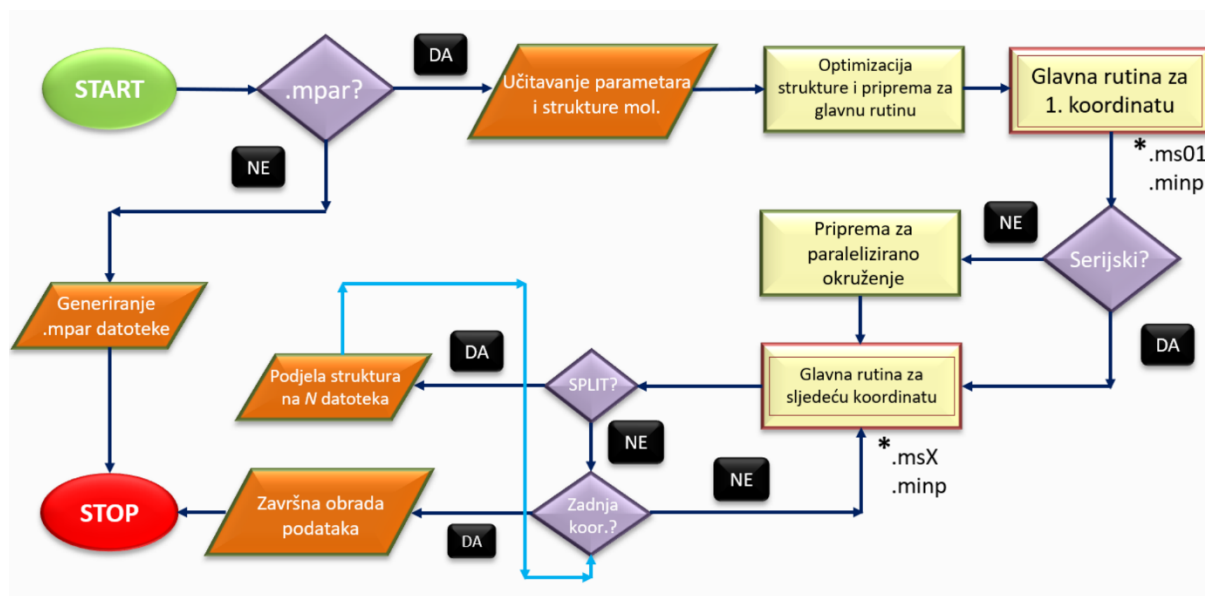
tada se ta koordinata podvrgne resetiranju na 0° i opisan postupak se nastavlja za sljedeću koordinatu. Na taj način je izdvojena petlja u kojoj se generiraju nove konformacije za prvu torzijsku koordinatu i njenim završetkom uključuje se podrutina koja mijenja iznose preostalih koordinata. Glavna rutina završava izračunom zadnje točke PES-a za promatranu molekulu, prema definiranim postavkama iz `filename.mpar` datoteke, nakon čega slijedi pretraga svih strogih lokalnih minimuma izračunanog PES-a.

5.1.2. Algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje

Novorazvijen algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*) predstavlja nadogradnju nad algoritmom za rigidno pretraživanje u pogledu vrste kvantno-kemijskih proračuna kod generiranja PES-a i prilagodbe za one točke plohe u kojima postoje steričke smetnje uzrokovane strukturnim deformacijama promatranih molekula. Pojam *relaksirano* pretraživanje u nazivu algoritma oslanja se na korištenje optimizacijskih kvantno-kemijskih proračuna u izračunu elektronske energije naspram statičkih kvantno-kemijskih proračuna u rigidnom pretraživanju. Stoga se u svakoj ispitivanoj točki PES-a promatranog sustava vrši optimizacija svih jezgara koje nisu uključene u definicije torzijskih koordinata kako bi se smanjio efekt steričkih smetnji i omogućili pomaci atoma radi ostvarivanja mogućih neveznih interakcija. Važno je pritom da se iz optimizacijskih proračuna izuzmu jezgre koje definiraju iznose relevantnih torzijskih kutova jer promjenom u njihovom položaju bi se ujedno mijenjala i vrijednost tih koordinata, a one moraju poprimiti predvidljive vrijednosti za definirane pomake zadanog inkrementa. Pojam *prilagodljivo* pretraživanje označava da u određenim problematičnim slučajevima prilikom generiranja PES-a postoji dodatna rutina kojoj je cilj postupnom rotacijom dijela molekule odrediti najbolju pripadajuću elektronsku energiju tražene konformacije. O toj rutini bit će više riječi kod pregleda dijagrama toka za navedeni algoritam, a uz opisane nadogradnje omogućena je također i provedba dotičnog algoritma u paraleliziranom okruženju.

Bitnu razliku u samoj provedbi relaksiranog pretraživanja naspram rigidnog predstavlja i redoslijed izračuna pojedinih točaka PES-a. S obzirom na to da se radi o optimizacijskim proračunima, u kojima završni rezultat izračunane elektronske energije ovisi o danim položajima atoma, promjene u iznosima torzijskih koordinata moraju biti usmjerene. Drugim riječima, sve dobivene strukture na kraju optimizacijskih proračuna za prvu definiranu torzijsku koordinatu koriste se kao početne strukture u generiranju novih točaka za drugu koordinatu,

zatim taj novi skup struktura za treću i tako redom do ukupnog broja definiranih koordinata. To nije slučaj u algoritmu za rigidno pretraživanje jer se koriste statički kvantno-kemijski proračuni sa zakočenim jezgrama i samim time su za sve točke PES-a unaprijed definirane strukture koje se generiraju postupkom rotacija dijelova molekule oko odgovarajućih veza.



Slika 5.3. Dijagram toka algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*).

Na slici 5.3 dan je shematski prikaz dijagrama toka algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu je za glavnu rutinu dodatno izdvojen zaseban dijagram toka na slici 5.4. Pokretanje programa (*START*, slika 5.3) za konformacijsku analizu vrši se također preko naredbe

```
msa -conf pes filename.xyz
```

pri čemu je *msa* alias za poziv programa, argumenti *-conf* te *pes* upućuju program na podrutine vezane za pretragu konformacijskog prostora, a *filename.xyz* je argument koji upućuje na istoimenu datoteku u kojoj su zapisani svi položaji i vrste atoma promatrane molekule zajedno s ukupnim brojem atoma u prvoj liniji te datoteke. Program zatim provjerava postoji li odgovarajuća datoteka imenom *filename.xyz* i sadrži li sve potrebne informacije te nakon toga provjerava postoji li uz tu datoteku i odgovarajuća datoteka *filename.mpar* koja sadrži sve relevantne parametre i postavke za konformacijsku analizu. U slučaju prvog pokretanja za novi sustav, program će kreirati odgovarajuću datoteku *filename.mpar* (*Generiranje .mpar datoteke*, slika 5.3), gdje se očekuje od korisnika da unese sve potrebne

informacije za provedbu konformacijske analize promatranog sustava. Te informacije uključuju odabir algoritma za provedbu, odabir uključivanja opcije SPLIT, definiranje torzijskih koordinata te inkrementa za svaku pojedinu i postavke kvantno-kemijskih proračuna koji će se vršiti prilikom generiranja PES-a. Novim pokretanjem, tj. ponovnim unošenjem naredbe

```
msa -conf pes filename.xyz
```

kada program prepozna `filename.mpar` datoteku, slijedi njeno učitavanje i spremanje svih postavki u memoriju te također učitavanje i pohrana strukture promatrane molekule iz `filename.xyz` datoteke (*Učitavanje parametara i strukture molekule*, slika 5.3).

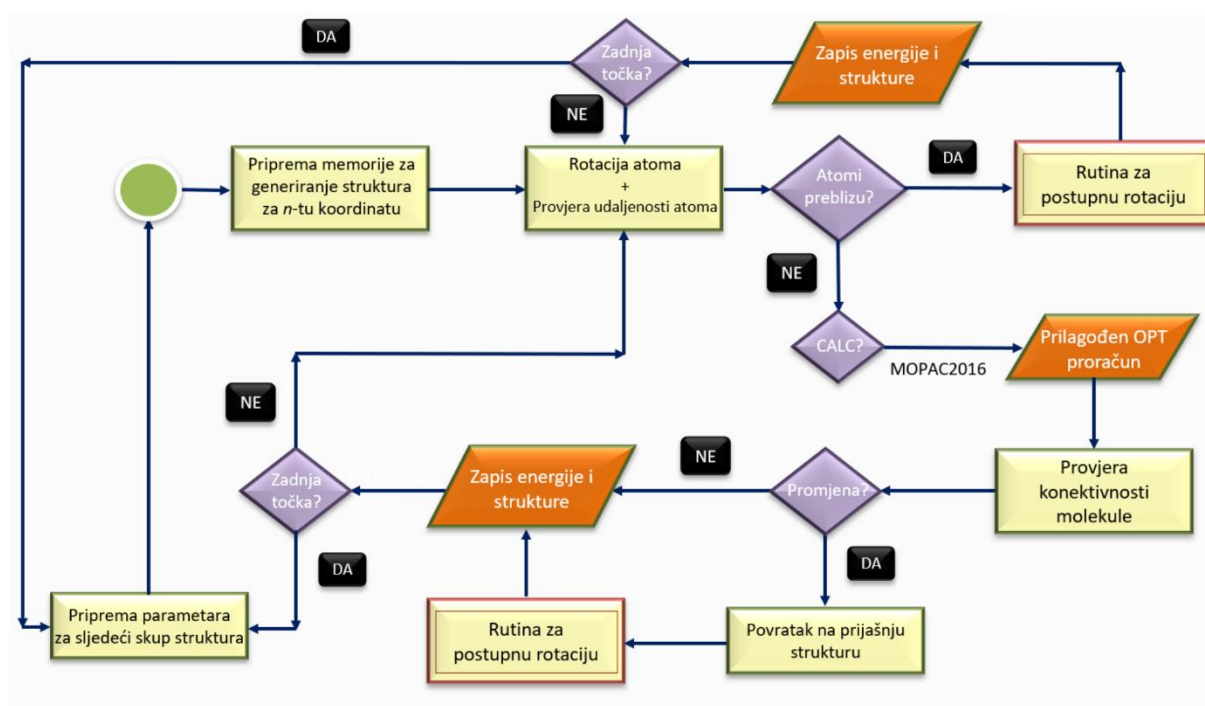
Nadalje, u programu se vrše interni izračuni i pripreme svih objekata s odgovarajućim vrijednostima za provedbu prilagodljivog relaksiranog pretraživanja, nakon čega slijedi optimizacija početne strukture za sve jezgre iz koje će se generirati algoritmom sve preostale (*Optimizacija strukture i priprema za glavnu rutinu*, slika 5.3). Postupak optimizacije u ovom dijelu algoritma je opcionalan i može se preskočiti, ukoliko je dana struktura u `filename.xyz` već prethodno optimizirana. Nakon toga kreće postupak glavne rutine algoritma za prvu koordinatu nakon koje se kasnije nastavak glavne rutine grana na serijski dio i paraleliziran. Odabir provedbe algoritma u paraleliziranom okruženju unosi se kao dodatan argument uz opisanu naredbu na način

```
msa --prl=X -conf pes filename.xyz
```

pri čemu `X` označava željenu potprocesorsku podjelu. Ukoliko zatražena podjela premašuje realno ostvarivu, tada se taj broj korigira na maksimalan dostupan broj dretvi ili procesorskih jezgri.

Glavna rutina u algoritmu za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, čiji shematski prikaz dijagrama toka je dan na slici 5.4, upravlja potrebnom memorijom za pohranu struktura te izračunanih energija, upravlja svim nužnim parametrima za usmjereno generiranje PES-a i sadrži poveznice na podrutine koje vrše provjeru ispravnosti strukture, provedbu kvantno-kemijskih proračuna putem MOPAC2016 ili Gaussian16 programskog paketa te rutinu postupne rotacije za problematične točke PES-a. U prvome koraku se osigura dovoljno memorije za pohranu svih struktura koje će se generirati promjenom odgovarajuće koordinate (*Priprema memorije za generiranje struktura za n-tu koordinatu*, slika 5.4) i nakon toga se kopirana struktura predaje podrutini namijenjenoj za rotaciju dijela molekule oko definirane veze. Podrutina za rotaciju atoma koristi Rodriguesove relacije za rotaciju vektora položaja u

Euklidskom prostoru i one se primjenjuju na sve relevantne atome za generiranje nove strukture.¹⁴⁰ Zatim se na novo generiranoj strukturi provodi provjera udaljenosti svih parova atoma te u slučaju kada postoji manja udaljenost od polovice sume van der Waalsovih radijusa promatranog para atoma, izuzev onih kod kojih postoji kemijska veza i taj podatak stoji u matrici konektivnosti, pokreće se rutina za postupnu rotaciju. U slučaju da nakon provedene rotacije atoma nije došlo do promjene u konektivnosti atoma, nastavlja se algoritam na optimizacijski proračun s definiranim postavkama iz `filename.mpar` datoteke (*Prilagođen OPT proračun*, slika 5.4).



Slika 5.4. Dijagram toka za glavnu rutinu unutar algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje.

Rutina za postupnu rotaciju pripomaže u određivanju vrijednosti elektronske energije za problematične točke PES-a, odnosno za one kod kojih nakon rotacije dijela molekule ili provedenog optimizacijskog proračuna dolazi do promjene u matrici konektivnosti tog sustava. U tom slučaju se navedena rutina vraća na prijašnju strukturu, koristi 10 puta manji inkrement rotacije atoma za definiranu koordinatu i postupnim proračunima provjerava dokle će konektivnost biti očuvana. Ukoliko je dostupna i susjedna struktura te problematične točke na PES-u tada se i za nju vrši rutina postupne rotacije, ali u suprotnome smjeru. Jedan od mogućih ishoda te rutine jest da će se takvim postupnim rotacijama i optimizacijskim proračunima

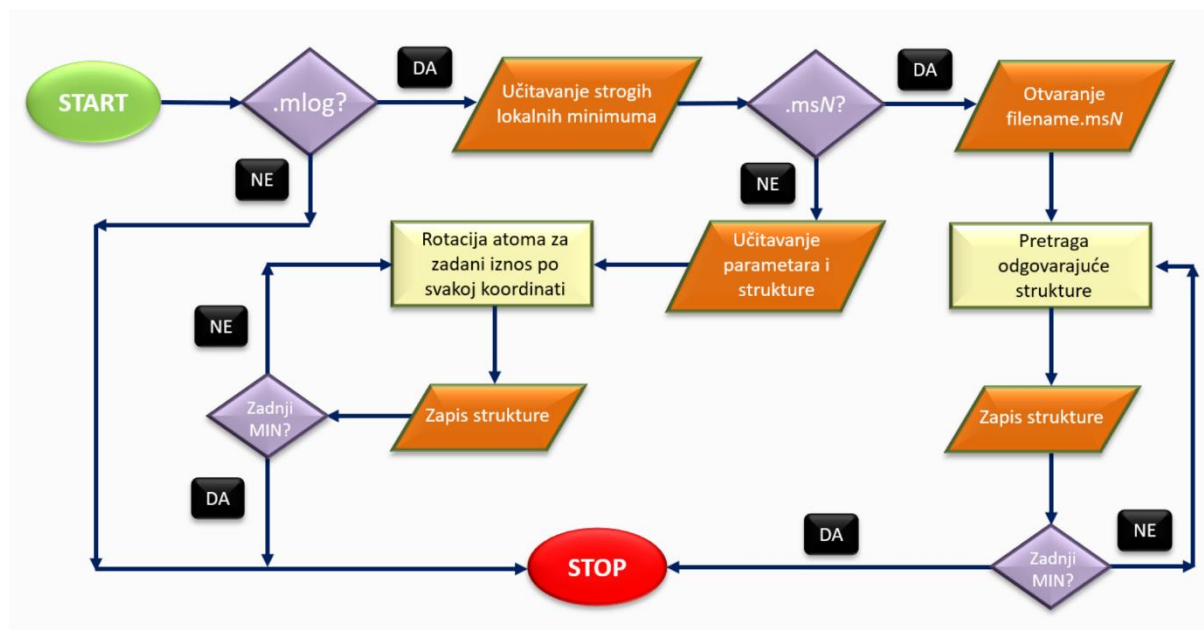
ukloniti problem promjene matrice konektivnosti, što je najčešće slučaj kada se koristi veliki iznos inkrementa, primjerice 30° . Drugi mogući ishod je da će postojati N pomaka u jednom smjeru te K pomaka u drugome sa sačuvanjem konektivnosti i tada se uzima ona struktura u smjeru u kojem je napravljeno najviše pomaka, a za energiju se uzima srednja vrijednost završnih točaka iz oba smjera. Treći mogući ishod jest da se postupna rotacija može odvijati samo u jednom smjeru i tada se iz završne točke uzima struktura i energija, a pritom se ostatak vrijednosti kuta pribraja drugoj rotaciji. Ukoliko se ne dogodi niti jedan od ta tri ishoda, problematična struktura se pohranjuje i za tu točku se uzima visoko energetska vrijednost. Izračunane vrijednosti energija za svaku točku pohranjuju se u datoteku `filename.minp`, a strukture se sekvencijalno pohranjuju u datoteke s ekstenzijom `.msX`, pri čemu X označava do koje koordinate su izvršene promjene u njihovim vrijednostima.

Uz dodatak na provođenje glavne rutine za sve definirane torzijske koordinate, postoji i opcija `SPLIT` rutine koju se može uključiti za pojedine koordinate u datoteci s postavkama `filename.mpar`. Osim naznake da je ta opcija uključena, korisnik mora unijeti za koje koordinate će se pokretati i na koji broj manjih paketa će rutina raspodijeliti proceduru glavne rutine. Uloga `SPLIT` rutine je ubrzanje provedbe pretrage konformacijskog prostora jer unutar paraleliziranog okruženja provodi glavnu rutinu za svaki manji paket struktura istovremeno, ovisno o dostupnim procesorskim jezgrama. Prvotno se interno izračuna koliko struktura na danom broju manjih paketa je potrebno kopirati, a zatim rutina iz zadnje datoteke `filename.msX` kopira strukture u datoteke s nazivom `filename_partN.msX`, pri čemu je maksimalan N određen u postavkama `filename.mpar` datoteke. Rezultati glavnih rutina za svaki paket spremaju se u odgovarajuće `filename__partN.minp` i `filename__partN.ms(X+1)` datoteke te po završetku glavnih rutina za svaki paket, rezultati se objedinjuju u `filename.minp` te `filename.ms(X+1)` datoteku. Osim što je time omogućena brža provedba zbog paraleliziranog okruženja, ubrzanju algoritma doprinosi i brže učitavanje struktura iz tih datoteka jer zauzimaju manje memorijskog prostora na disku. Opisana procedura algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje se na taj način provodi do izračuna zadnje točke, nakon čega slijedi statistička obrada podataka i daljnji optimizacijski proračuni na višoj razini teorije.

5.1.3. Ostale podrutine implementirane u kod programa MSA

Uz samu provedbu opisanih algoritama za holističko pretraživanje, program MSA sadrži još tri podrutine koje pripomažu u određenim koracima konformacijske analize. Prva od njih se oslanja na generiranje ili izvlačenje odgovarajućih struktura koje su strogi lokalni minimumi na PES-u ispitivanog sustava, zatim druga podrutina vrši klasteriranje redundantnih struktura nakon optimizacijskih proračuna, a također postoji i podrutina koja, na temelju rezultata optimizacijskih i frekvencijskih proračuna na danom skupu konformera, određuje zastupljenosti pojedinih konformera preko relativnih standardnih Gibbsovih energija stvaranja pri sobnoj temperaturi prema Boltzmannovoj raspodjeli. U ovome potpoglavlju svaka od tih triju podrutina bit će ukratko razložena zajedno s opisom namjene u konformacijskoj analizi.

Nakon provedbe algoritma za rigidno ili prilagodljivo relaksirano pretraživanje, rezultate tog postupka čine PES ispitivanog sustava zapisan u odgovarajuću `filename.minp` datoteku, te specifično vezano uz drugi algoritam, i skup svih struktura zapisan u odgovarajuću `filename.msN` datoteku, pri čemu je N broj definiranih torzijskih koordinata. Konformacije generirane rigidnim pretraživanjem nije potrebno pohraniti na disk jer su one točno određene definicijama torzijskih kutova te vrijednostima kutova za svaku pojedinu koordinatu. Po završetku određivanja svih strogih lokalnih minimuma izračunanog PES-a iz `filename.minp` datoteke potrebno je izvući njihove odgovarajuće strukture za daljnje optimizacijske proračune. U tu svrhu je implementirana podrutina imenom *Conf_extract*, čiji cilj je za svaki određen strogi lokalni minimum učitati njegove vrijednosti torzijskih koordinata te kreirati odgovarajuću `filename__LOCAL_MINIMUM_K.xyz` datoteku u koju će se zapisati pripadajuća struktura tog minimuma. Shematski dijagram toka navedene podrutine prikazan je na slici 5.5.



Slika 5.5. Shematski dijagram toka podrutine *Conf_extract*.

Poziv te podrutine vrši se uz korištenje argumenta `extract` umjesto `pes`, s time da je za proveden postupak rigidnog pretraživanja dovoljno unijeti

```
msa -conf extract filename.mlog
```

pri čemu je `filename.mlog` datoteka koja sadrži sve informacije o strogim lokalnim minimumima i koja se generira nakon provedbe programa *moonee* na odgovarajuću `filename.minp` datoteku. U slučaju provedbe algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje potrebno je uz argument `extract` navesti i argument `filename.msN`, koji se odnosi na istoimenu datoteku koja sadrži sve strukture dobivene opisanim algoritmom, pa naredba poprima oblik

```
msa -conf extract filename.msN filename.mlog
```

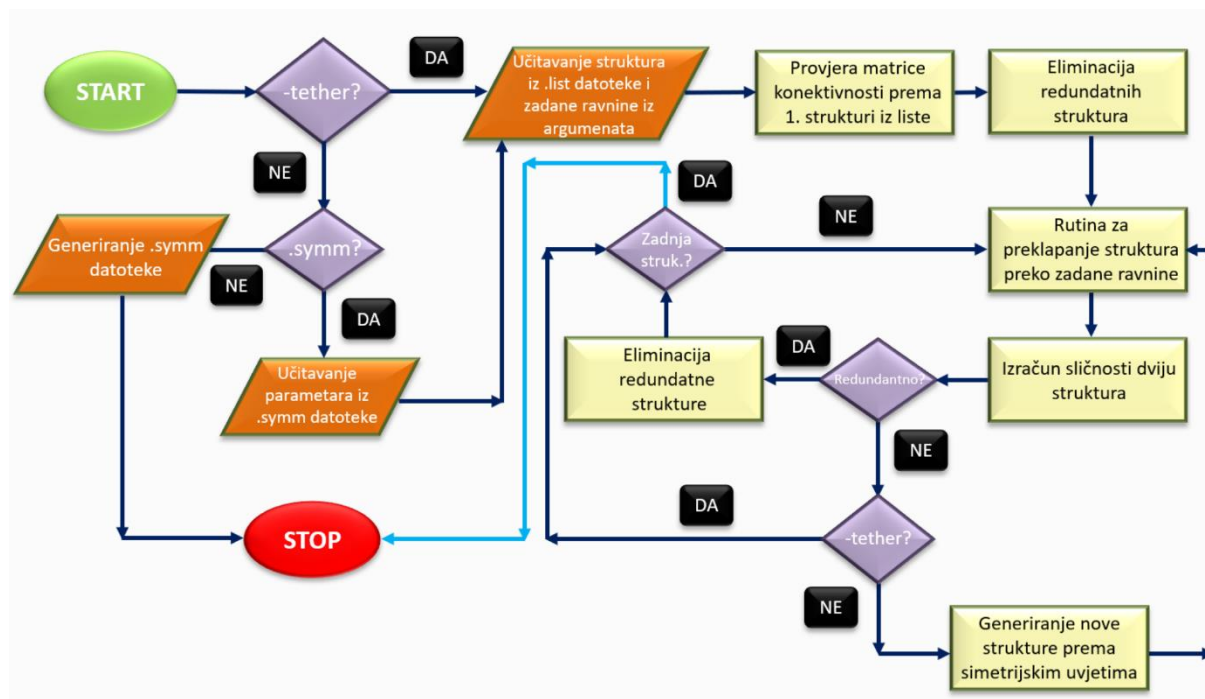
Pokretanjem podrutine *Conf_extract*, program prvo provjerava postoji li dotična `filename.mlog` datoteka, pri čemu za potvrdni odgovor nastavlja s učitavanjem svih strogih lokalnih minimuma u memoriju. Nakon toga program provjerava postoji li u unesenoj naredbi argument s ekstenzijom `.msN` i ovisno o odgovoru preusmjerava dalje algoritam na adekvatan dio. U slučaju da postoji `filename.msN` u argumentu naredbe, program otvara istoimenu datoteku u kojoj su sadržane sve konformacije zajedno s informativnim linijama o njihovim vrijednostima torzijskih kutova i vrši pretragu odgovarajućih struktura koje su strogi lokalni

minimumi na izračunanom PES-u. U slučaju kada vrijednosti torzijskih kutova konformacije iz `filename.msN` datoteke odgovaraju učitanim vrijednostima minimuma iz `filename.mlog` datoteke, pripadajuća struktura se kopira u `filename__LOCAL_MINIMUM_K.xyz` datoteku. Taj proces pretrage struktura vrši se do pronalaska zadnjeg odgovarajućeg minimuma kada program završava. U slučaju da se izvršilo rigidno pretraživanje i ne postoji argument s ekstenzijom `.msN`, program nastavlja na internu podrutinu koja učitava definicije torzijskih kutova iz `filename.mpar` datoteke, učitava početnu strukturu iz `filename.xyz` datoteke i generira konformacije svih lokalnih minimuma odgovarajućim rotacijama po svakoj koordinati. Program završava nakon što je posljednja struktura generirana i zapisana u pripadajuću `filename__LOCAL_MINIMUM_K.xyz` datoteku. Nadalje, datoteke s pripadajućim strukturama minimuma koriste se u daljnjem postupku optimizacijskih proračuna.

Druga podrutina, imenom *Tether_symm*, implementirana je u kod programa MSA radi klasteriranja struktura nakon provedenih optimizacijskih proračuna na višoj razini teorije. Svi strogi lokalni minimumi koji su određeni analizom PES-a izračunanog na semiempirijskoj razini teorije s PM7 hamiltonijanom, nakon optimizacije na višoj razini teorije ne moraju nužno davati distinktno strukture. Iz tog razloga potrebno je izbaciti redundantne strukture iz promatranog skupa za daljnju analizu. Podrutina *Tether_symm* može se koristiti i za usporedbu sličnosti samo dviju struktura, ali u namjeni za konformacijsku analizu najčešće se koristi za usporedbu sličnosti i klasteriranje većeg broja struktura. Pozivni argumenti za navedenu podrutinu su `-tether` i `-tethersymm`, pri čemu se drugi argument koristi u slučaju kada je potrebno uzeti u obzir lokalnu simetriju dijela promatrane molekule. Uz pozivni argument potrebno je unijeti i argument `list` s pripadajućom datotekom ekstenzije `.list`. Argument `list` služi za preusmjerenje programa na dio koji je vezan za usporedbu svih struktura iz popisa u datoteci `filename.list`. Iz tog se razloga i `filename.list` navodi kao dodatan argument u pozivu programa, kako bi se uputio program na odgovarajuću datoteku iz koje prepoznaje koje sve strukture ulaze u skup za klasteriranje. I na kraju postoje još dodatna 3 argumenta koja odgovaraju indeksima atoma promatranih struktura, prema kojima će se definirati ravnina preklapanja svih struktura. Shodno tome, naredba za poziv navedene podrutine ima oblik

```
msa -tether (-tethersymm) list filename.list i1 i2 i3
```

pri čemu su s `i1`, `i2` te `i3` označeni argumenti indeksa atoma, a poredak unosa svih argumenata je proizvoljan. Shematski prikaz dijagrama toka navedene podrutine dan je na slici 5.6.



Slika 5.6. Shematski prikaz dijagrama toka podrutine *Tether_symm*.

Nakon poziva te podrutine program provjerava je li unesen argument `-tether` ili `-tethersymm` te za slučaj drugog argumenta nadalje provjerava postoji li odgovarajuća `filename.symm` datoteka u koju se unose svi potrebni simetrijski uvjeti za promatran sustav. Ukoliko ne postoji ta datoteka, tada ju program generira i korisnik mora unijeti u nju sve potrebne parametre koje će program učitati nakon ponovnog pokretanja. Nadalje, slijedi učitavanje svih struktura, čija imena datoteka stoje u danoj `.list` datoteci, i učitavanje triju indeksa atoma koji će definirati ravninu preklapanja svih struktura. Prije same rutine za preklapanje svih parova struktura, prvo se određuju matrice konektivnosti za svaku priloženu strukturu koje algoritam uspoređuje s matricom konektivnosti početne strukture iz `.list` datoteke. U slučaju nepodudaranja, na zaslonu se pojavljuje informativna linija o kojim je strukturama riječ i uklanja ih s popisa daljnje analize. U nastavku programa slijedi rutina za preklapanje dviju struktura na zadanu ravninu definiranu trima indeksima atoma. Nakon toga program računa razliku udaljenosti svih parova atoma istog indeksa između dviju struktura, i koristi ih za izračun RMSD vrijednosti (engl. *Root-Mean-Square Deviation*, RMSD), što se može zapisati relacijom

$$\text{RMSD}(\{\mathbf{v}\}, \{\mathbf{w}\}) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (|\mathbf{v}_i - \mathbf{w}_i|)^2} \quad (5.1)$$

pri čemu $\{\mathbf{v}\}$ odgovara skupu radij-vektora položaja atoma prve strukture, $\{\mathbf{w}\}$ odgovara skupu radij-vektora položaja atoma druge strukture, a N je ukupan broj atoma. Ukoliko je izračunana RMSD vrijednost tih dviju struktura manja od 0,1 Å, tada se struktura smatra redundantnom i uklanja se s popisa svih struktura. U slučaju da je korišten argument `-tether`, tada algoritam nastavlja na opisan način uspoređivati sve preostale parove struktura s popisa i nakon toga završava program. U slučaju unosa `-tethersymm` argumenta, generiraju se, prema simetrijskim uvjetima iz `filename.symm` datoteke, sve preostale simetrijski ekvivalentne strukture i uspoređuju s trenutnom u memoriji. Ukoliko za sve te kombinacije nije postignut opisan uvjet sličnosti strukture preko RMSD vrijednosti, nastavlja se dalje algoritam dok se ne analiziraju sve strukture iz popisa.

Treća podrutina koja je namijenjena određivanju zastupljenosti pojedinih konformera za promatran sustav prema Boltzmannovoj raspodjeli pri sobnoj temperaturi zove se *Conf_share*. Ona se poziva po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna na višoj razini teorije, prema opisu iz potpoglavlja 4.4, te nakon postupka klasteriranja koristeći podrutinu *Tether_symm*. Tada se na neredundantnom skupu konformera, koristeći rezultate dobivene Gaussian16 programskim paketom, učitavaju njihove standardne Gibbsove energije stvaranja iz odgovarajućih `.log` datoteka i te vrijednosti se koriste u određivanju zastupljenosti pojedinih konformera. Poziv te podrutine vrši se putem naredbe

```
msa -conf analysis filename.list
```

pri čemu argument `analysis` preusmjerava program na dotičnu podrutinu *Conf_share*, a argument `filename.list` upućuje na istoimenu datoteku s popisom svih struktura neredundantnog skupa konformera. Pritom moraju također sve odgovarajuće `.log` datoteke tih konformera biti istog naziva kao i njihove pripadajuće datoteke sa zapisom strukture, ali samo drugačije ekstenzije. Prilikom razvrstavanja i stvaranja poretka konformera prema prikupljenim vrijednostima standardnih Gibbsovih energija stvaranja koristi se algoritam *Bubble sort*. Rezultat te podrutine je kreiranje novog direktorija imenom `conf_analysis` u kojima su izmijenjeni redoslijedi konformera prema odgovarajućem poretku te stvaranje nove datoteke

conformers.info u kojoj su iskazane pojedinačne zastupljenosti svih konformera. Zastupljenost i -tog konformera promatranog spoja računa se prema relaciji

$$p_i = \frac{\exp(-\Delta\Delta_f G_i^\circ/RT)}{\sum_k \exp(-\Delta\Delta_f G_k^\circ/RT)} \quad (5.2)$$

pri čemu se koriste relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i sumiranje po indeksu k obuhvaća sva relevantna stanja.

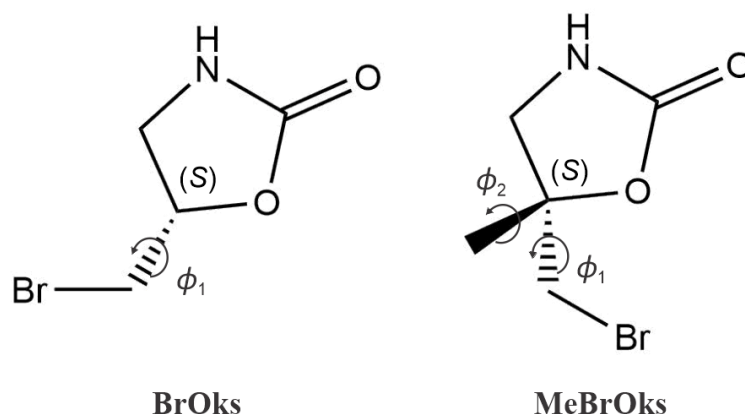
5.2. Rezultati konformacijske analize derivata oksazolidin-2-ona

Oksazolidinoni su skupina organskih spojeva koje karakterizira heterociklički 5-člani prsten s kisikom i dušikom na pozicijama 1 te 3 unutar prstena. Imaju važnu ulogu kao antibiotici u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim bakterijama i koriste se u stereoselektivnoj sintezi aldola putem Evansove metode te kao prekursori za daljnju funkcionalizaciju putem *N*-aciliranja.^{141–144} Općenito se u organskoj sintezi mogu koristiti kao nukleofili, zbog prisustva cikličkog karbamatnog dijela, i kao elektrofilni jer sadrže elektron-deficijentni karbonilni ugljikov atom.^{145,146} Derivati oksazolidin-2-ona također pokazuju važna biološka svojstva i predmet su današnjih istraživanja s ciljem stvaranja učinkovitijih antibiotika.

Rezultati konformacijske analize odabranih derivata oksazolidin-2-ona, koji su predstavljeni u nadolazećim potpoglavljima, korišteni su u publiciranom istraživanju utjecaja vodikovih veza na strukturno ponašanje tih spojeva u otopini te čvrstom stanju.¹⁴⁷ U dotičnom radu bila je izvršena pretraga konformacijskog prostora odabranih derivata oksazolidin-2-ona algoritmom za rigidno pretraživanje, a u nastavku slijede rezultati koji uključuju i pretragu algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike.

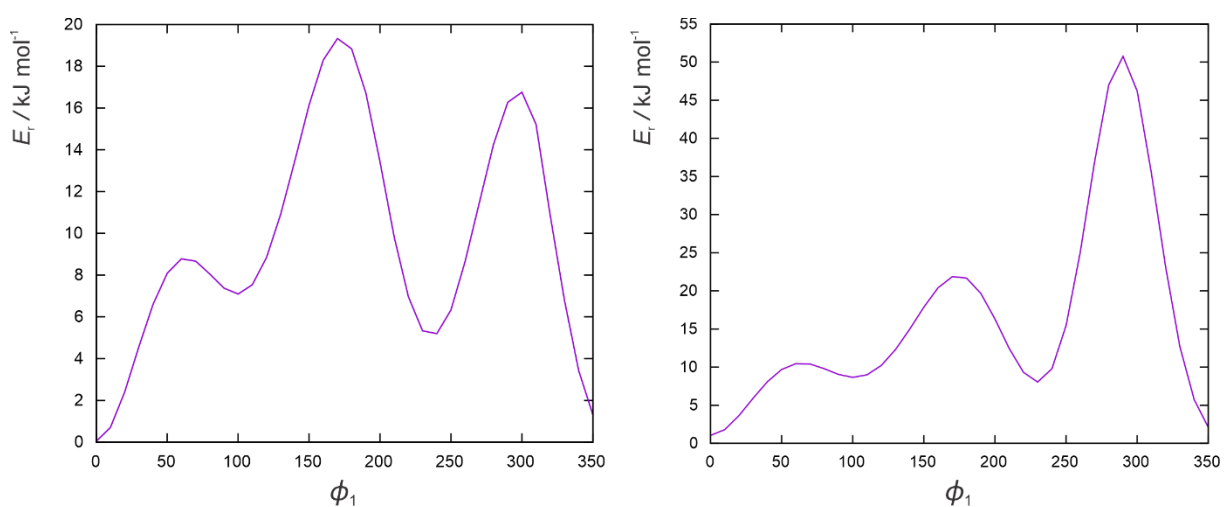
5.2.1. BrOks i MeBrOks

Za spojeve **BrOks** i **MeBrOks** pretraga konformacijskog prostora izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvotno slijedi opis rezultata dobivenih holističkom pretragom, zajedno s pripadajućim PES-ovima svakog sustava za oba algoritma i njihovom usporedbom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **BrOks** i **MeBrOks** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.7.



Slika 5.7. Strukture spojeva **BrOks** i **MeBrOks** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 i ϕ_2 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **BrOks** generirani su PES-ovi razapeti jednom relativnom torzijskom koordinatom, čiji prikazi su dani na slici 5.8.

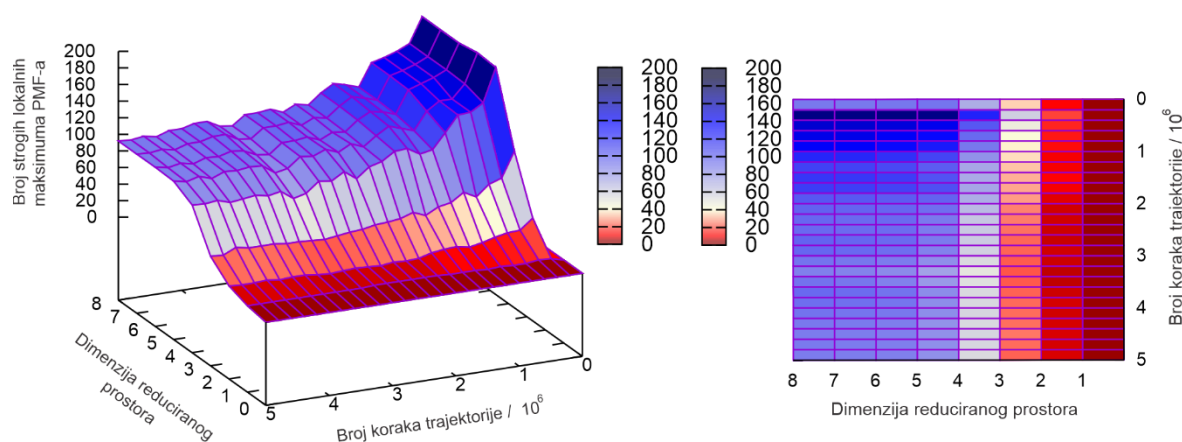


Slika 5.8. PES spoja **BrOks** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (lijevo) te algoritmom za rigidno pretraživanje (desno) na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet jednom relativnom torzijskom koordinatom ϕ_1 , definiranom prema slici 5.7.

Usporedbom generiranih PES-ova sa slike 5.8 uočava se da je određen jednak broj minimuma provedbom oba algoritma u sustavnoj pretrazi, koji se nalaze na istim vrijednostima

odgovarajuće relativne torzijske koordinate, odnosno $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_1 = 100^\circ$ i $\phi_1 = 240^\circ$. Shodno tome, analizom obje plohe određena su ukupno 3 konformera spoja **BrOks** koji odgovaraju opisanim minimumima. Energetski najstabilniji konformer, odgovara početnoj strukturi u provedbi oba algoritma sustavne pretrage, odnosno minimumu u vrijednosti $\phi_1 = 0^\circ$. Izračunane vrijednosti potencijalne energije u slučaju PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje nižih su vrijednosti nego u slučaju PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Najveća razlika u tim vrijednostima uočava se u području vrijednosti torzijske koordinate $\phi_1 \in [250^\circ, 320^\circ]$, gdje maksimum na PES-u generiranom algoritmom za rigidno pretraživanje prelazi 50 kJ mol^{-1} , u usporedbi sa 17 kJ mol^{-1} na PES-u generiranom algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Taj visoko repulzivan potencijal odgovara energijski nepovoljnim konformacijama spoja **BrOks** kada je atom broma u sinklinalnom položaju prema C-O te C-C vezi iz 5-člana prstena.

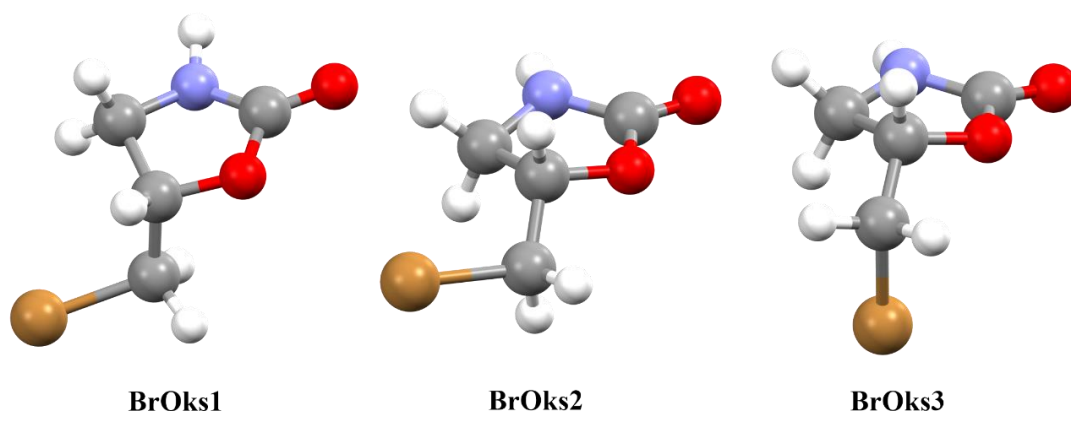
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **BrOks** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.9, određeno je da 3 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.9. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **BrOks**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 5 konformera spoja **BrOks**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-ova generiranih algoritmima za rigidno te prilagodljivo relaksirano pretraživanje, nakon čega je ustvrđeno da konformer **BrOks2** i **BrOks5** nisu određeni

metodama sustavne pretrage. Skup od 5 konformera spoja **BrOks**, određen metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike, čini potpuni konformacijski prostor toga spoja. Prikaz struktura prvih triju konformera spoja **BrOks** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.10.



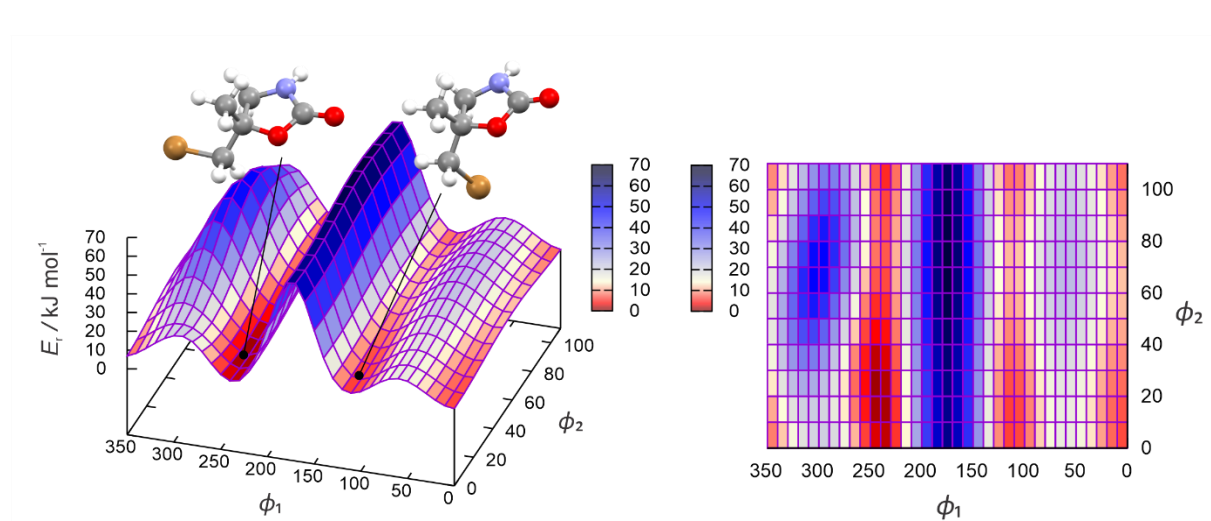
Slika 5.10. Strukture prvih triju konformera spoja **BrOks** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **BrOks1**, **BrOks2** i **BrOks3** zajedno opisuju preko 97 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **BrOks** dani su u tablici 5.1.

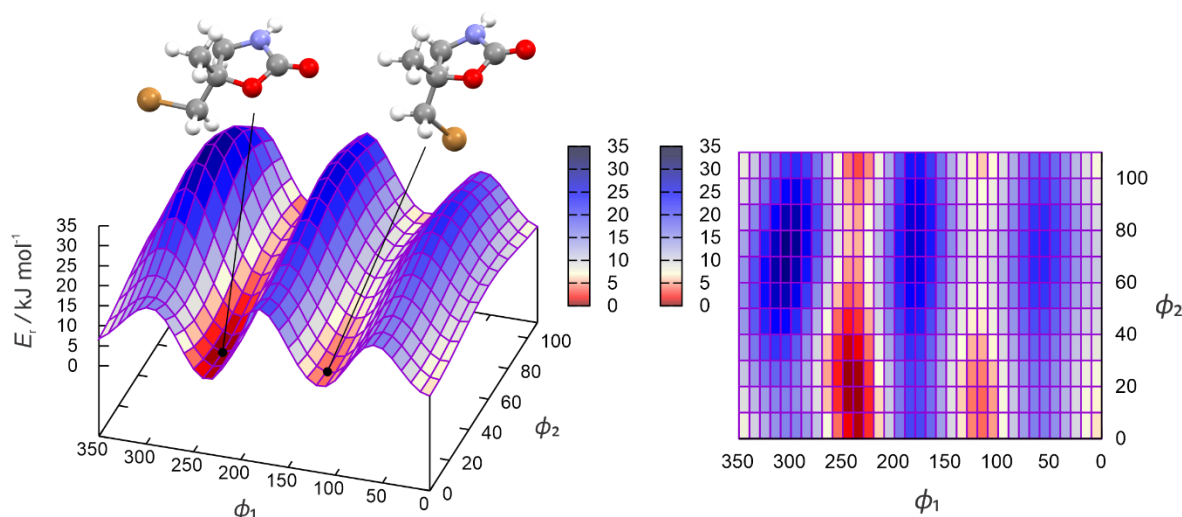
Tablica 5.1. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **BrOks** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
BrOks1	0,00	46,8
BrOks2	0,21	43,1
BrOks3	4,42	7,9
BrOks4	8,86	1,3
BrOks5	9,74	0,9

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **MeBrOks** generirani su PES-ovi razapeti dvjema torzijskim koordinatama, čiji prikazi su dani na slikama 5.11 i 5.12. Na spomenutim slikama nalaze se strukture prva dva konformera spoja **MeBrOks** s poveznicom na odgovarajući minimum na PES-u iz kojeg su određene strukture, pri čemu se struktura prvog konformera nalazi u gornjem lijevom dijelu, a struktura drugog konformera u gornjem desnom dijelu slika 5.11 i 5.12.



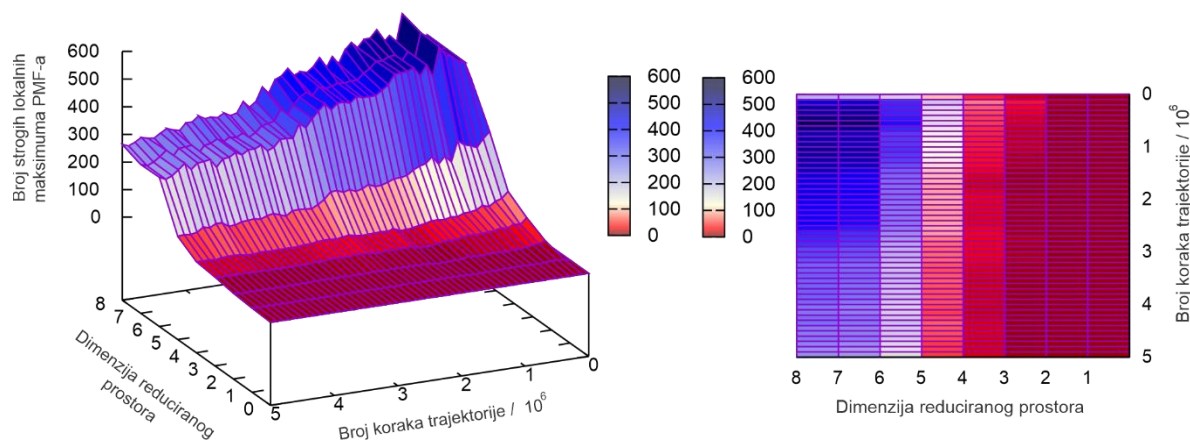
Slika 5.11. PES spoja **MeBrOks** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.7. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.



Slika 5.12. PES spoja **MeBrOks** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.7. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

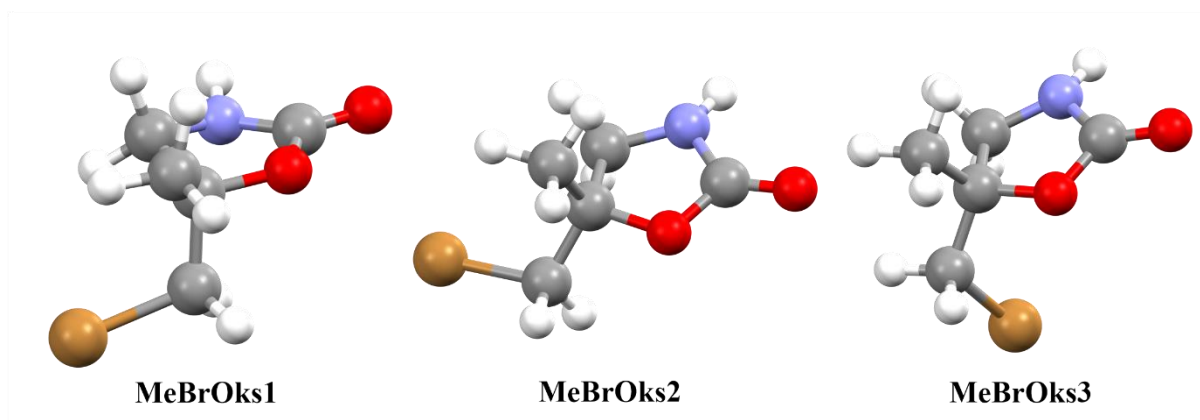
Usporedbom generiranih PES-ova sa slika 5.11 i 5.12 uočava se da je pomoću oba algoritma određen jednak broj minimuma, koji se nalaze na istim vrijednostima odgovarajućih torzijskih koordinata. Analizom obje plohe određena su ukupno 3 konformera spoja **MeBrOks**, čije su strukture jednoznačno mapirane i čime je potvrđeno da se radi o istom skupu konformera. Energetski najstabilniji konformer, određen je iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 240^\circ$, $\phi_2 = 20^\circ$, zatim drugi konformer je određen iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 110^\circ$, $\phi_2 = 10^\circ$, a treći konformer odgovara optimiziranoj strukturi početne točke. Izračunane vrijednosti potencijalne energije u slučaju PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje nižih su vrijednosti nego u slučaju PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Značajna razlika u iznosima potencijalne energije uočava se u području vrijednosti torzijskih koordinata $\phi_1 \in [150^\circ, 200^\circ]$ i $\phi_2 \in [0^\circ, 350^\circ]$, gdje te vrijednosti na PES-u generiranom algoritmom za rigidno pretraživanje dosežu 70 kJ mol^{-1} , u usporedbi sa 30 kJ mol^{-1} na PES-u generiranom algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Taj visoko repulzivan potencijal odgovara energijski nepovoljnim konformacijama spoja **MeBrOks** kada je atom broma u sinklinalnom položaju prema C-O te C-C vezi iz 5-člana prstena, slično kao i u primjeru spoja **BrOks**.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **MeBrOks** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.13, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.13. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **MeBrOks**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 5 konformera spoja **MeBrOks**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu je ustvrđeno da konformeri **MeBrOks1** i **MeBrOks5** nisu određeni metodama sustavne pretrage. Skup od 5 konformera spoja **MeBrOks**, određen metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike, čini potpuni konformacijski prostor toga spoja. Prikaz struktura prvih triju konformera spoja **MeBrOks** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.14.



Slika 5.14. Strukture prvih triju konformera spoja **MeBrOks** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **MeBrOks1**, **MeBrOks2** i **MeBrOks3** zajedno opisuju preko 97 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **MeBrOks** spoja dani su u tablici 5.2.

Tablica 5.2. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **MeBrOks** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
MeBrOks1	0,00	54,2
MeBrOks2	1,09	34,9
MeBrOks3	4,43	9,1
MeBrOks4	9,83	1,0
MeBrOks5	10,42	0,8

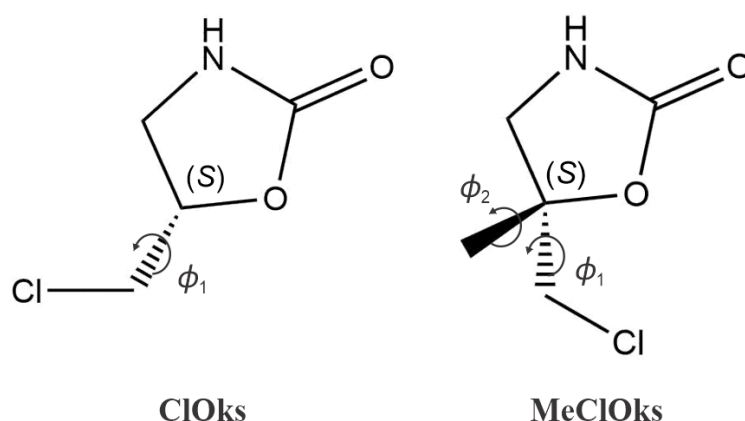
Metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike određeni su potpuni konformacijski prostori spojeva **BrOks** i **MeBrOks**. Tom metodom je određeno ukupno 5 konformera za svaki spoj naspram 3 konformera dobivenih provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Metodama sustavne pretrage nije određen potpuni konformacijski prostor promatranih spojeva iz razloga što nisu uključivale

promjenu geometrije heterocikličkog prstena. Pregledom prikazanih struktura konformera spojeva **BrOks** i **MeBrOks**, optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije, uočava se da heterociklički 5-člani prsten nije planaran i stoga se metilenska skupina može nalaziti iznad ili ispod pseudoravnine prstena. Prilikom provedbe metoda sustavne pretrage, sve generirane konformacije spojeva **BrOks** i **MeBrOks** su sadržavale planaran 5-člani prsten na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana, čime je potvrđeno da ta kvantno-kemijska metoda nije adekvatna za opis dotičnih sustava. Usprkos tomu, metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike na istoj razini teorije određeni su svi konformeri jer su ekstrahirane strukture za optimizacijske proračune na višoj razini teorije sadržavale distorziranu strukturu prstena.

Međusobnom usporedbom struktura konformera spojeva **BrOks** i **MeBrOks** u odgovarajućem poretku, uočava se njihova strukturalna sličnost prema položaju atoma broma u odnosu na ostatak molekularnog sustava. Konformeri **BrOks1** i **BrOks2** u svojoj strukturi sadrže atom broma koji je u antiperiplanarnom položaju prema C-O vezi te u sinklinalnom položaju prema C-C vezi iz 5-članog prstena. Razlika koja postoji između njih jest položaj metilenske skupine iz prstena u odnosu na pseudoravninu istog, odnosno energijski najstabilniji konfomer **BrOks1** sadrži metilensku skupinu iznad dotične pseudoravnine. Isto vrijedi i za konfomere **MeBrOks1** te **MeBrOks2**, a usporedbom preostalih struktura konformera spojeva **BrOks** i **MeBrOks**, ustvrđeno je da dodatak metilne skupine ne doprinosi značajnoj promjeni u njihovom konformacijskom prostoru.

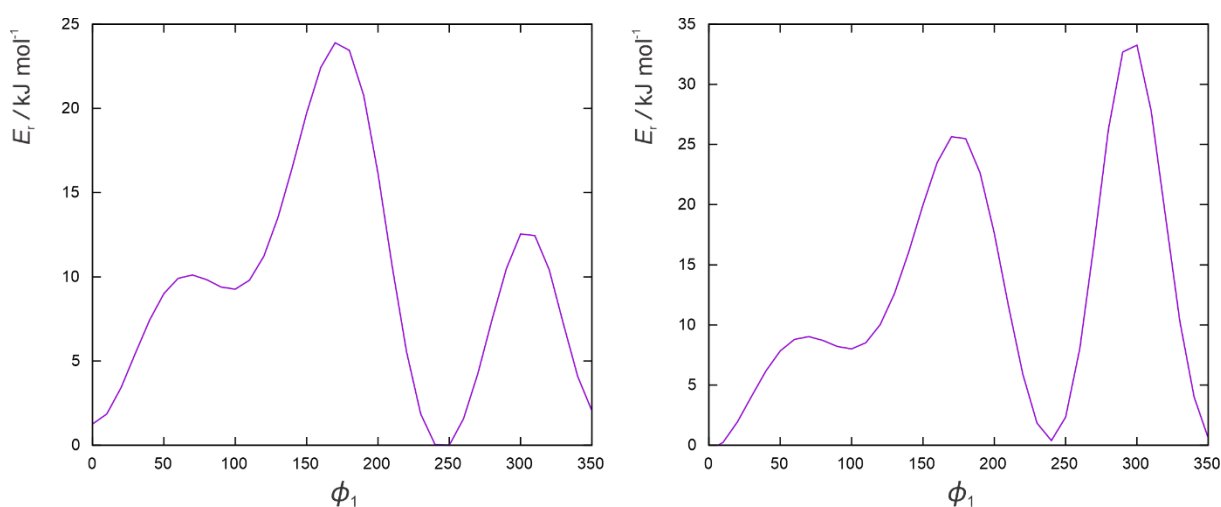
5.2.2. *ClOks* i *MeClOks*

Pretraga konformacijskog prostora za spojeve **ClOks** i **MeClOks** izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku su prvotno predstavljeni rezultati dobiveni holističkom pretragom, zajedno s pripadajućim PES-ovima svakog sustava za oba algoritma i njihovom usporedbom, a zatim rezultati dobiveni analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **ClOks** i **MeClOks** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.15.



Slika 5.15. Strukture spojeva **CIOks** i **MeCIOks** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 i ϕ_2 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **CIOks** generirani su PES-ovi razapeti jednom relativnom torzijskom koordinatom, čiji prikazi su dani na slici 5.16.

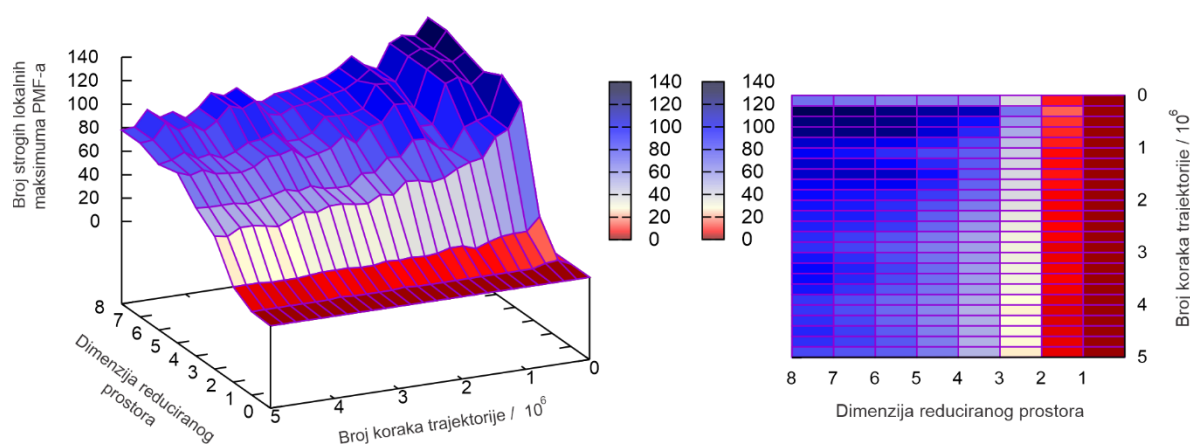


Slika 5.16. PES spoja **CIOks** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (lijevo) te algoritmom za rigidno pretraživanje (desno) na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet jednom relativnom torzijskom koordinatom ϕ_1 , definiranom prema slici 5.15.

Usporedbom generiranih PES-ova sa slike 5.16 uočava se da je pomoću oba algoritma dobiven jednak broj minimuma u sustavnoj pretrazi, koji se nalaze na istim vrijednostima odgovarajuće

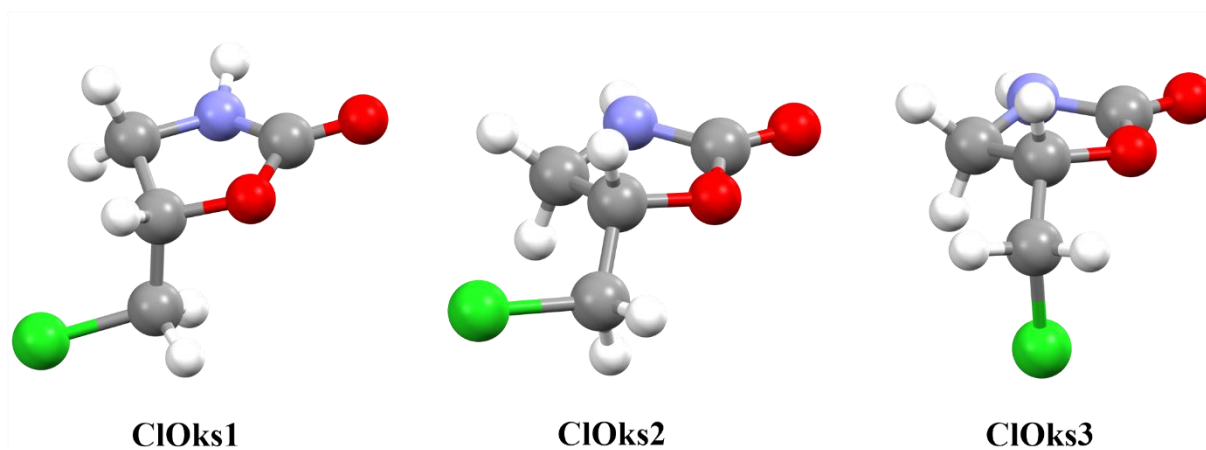
relativne torzijske koordinate, odnosno $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_1 = 100^\circ$ i $\phi_1 = 240^\circ$. Shodno tome, analizom obje plohe određena su ukupno 3 konformera spoja **CIOks** koji odgovaraju opisanim minimumima. Energetski najstabiliniji konformer, odgovara početnoj strukturi u provedbi oba algoritma sustavne pretrage, odnosno minimumu u vrijednosti $\phi_1 = 0^\circ$. Izračunane vrijednosti potencijalne energije u slučaju PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje nižih su vrijednosti nego u slučaju PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje u području vrijednosti relativne torzijske koordinate $\phi_1 \in [250^\circ, 320^\circ]$. U tom području uočava se da maksimum na PES-u generiranom algoritmom za rigidno pretraživanje prelazi vrijednost od 30 kJ mol^{-1} , u usporedbi sa 13 kJ mol^{-1} na PES-u generiranom algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Taj visoko repulzivan potencijal odgovara steričkoj smetnji atoma klora u neposrednoj blizini laktamskog dušika iz 5-člana prstena spoja **CIOks**. Također, vidljivo je da su razlike iznosa potencijalnih energija na PES-u generiranom algoritmom za rigidno pretraživanje u odnosu na PES generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje manje za spoj **CIOks** u usporedbi sa odgovarajućim PES-ovima za spoj **BrOks**. Taj rezultat posljedica je razlike u veličinama atoma broma i klora te su stoga prisutne manje steričke smetnje kod spoja **CIOks** naspram spoja **BrOks**.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **CIOks** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.17, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenata opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.17. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **CIOks**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 5 konformera spoja **ClOks**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-ova generiranih algoritmima za rigidno te prilagodljivo relaksirano pretraživanje, nakon čega je ustvrđeno da konformeri **ClOks2** i **ClOks4** nisu određeni metodama sustavne pretrage. Skup od 5 konformera spoja **ClOks**, određen metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike, čini potpuni konformacijski prostor toga spoja. Prikaz struktura prvih triju konformera spoja **ClOks** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.18.



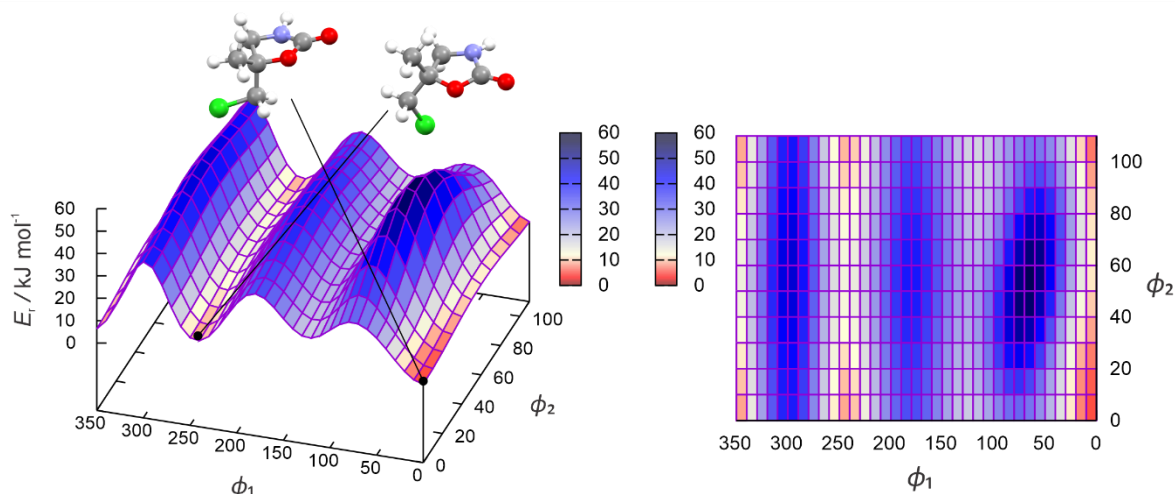
Slika 5.18. Strukture prvih triju konformera spoja **ClOks** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **ClOks1**, **ClOks2** i **ClOks3** zajedno opisuju preko 97 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **ClOks** dani su u tablici 5.3.

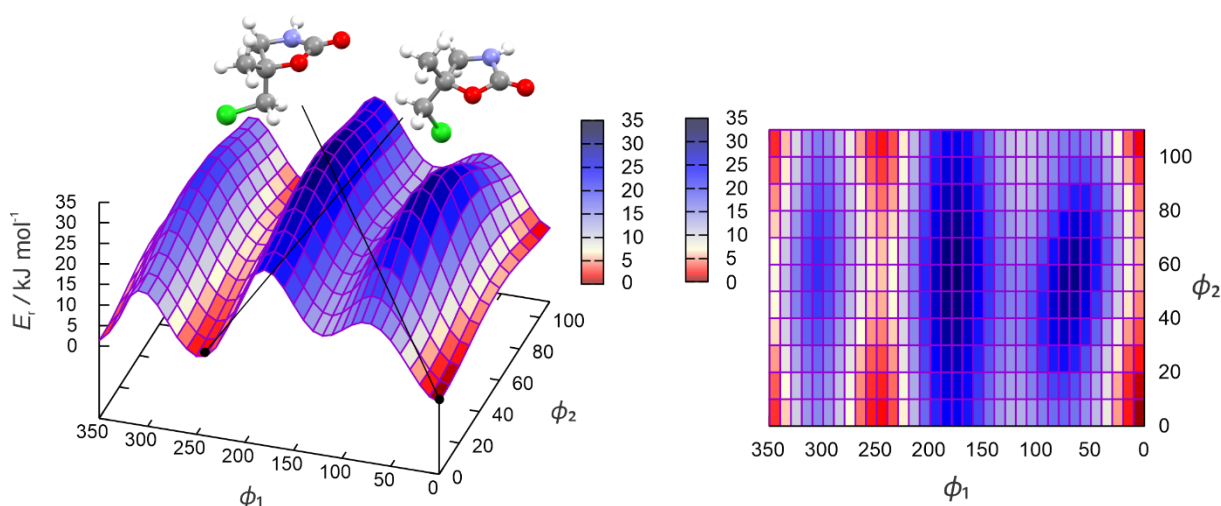
Tablica 5.3. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **ClOks** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
ClOks1	0,00	48,9
ClOks2	0,50	39,9
ClOks3	4,39	8,3
ClOks4	8,35	1,7
ClOks5	9,18	1,2

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **MeClOks** generirani su PES-ovi razapeti dvjema relativnim torzijskim koordinatama, čiji prikazi su dani na slikama 5.19 i 5.20. Na spomenutim slikama nalaze se strukture prva dva konformera spoja **MeClOks** s poveznicom na odgovarajući minimum na PES-u iz kojeg su određene strukture, pri čemu se struktura prvog konformera nalazi u gornjem lijevom dijelu, a struktura drugog konformera u gornjem desnom dijelu slika 5.19 i 5.20.



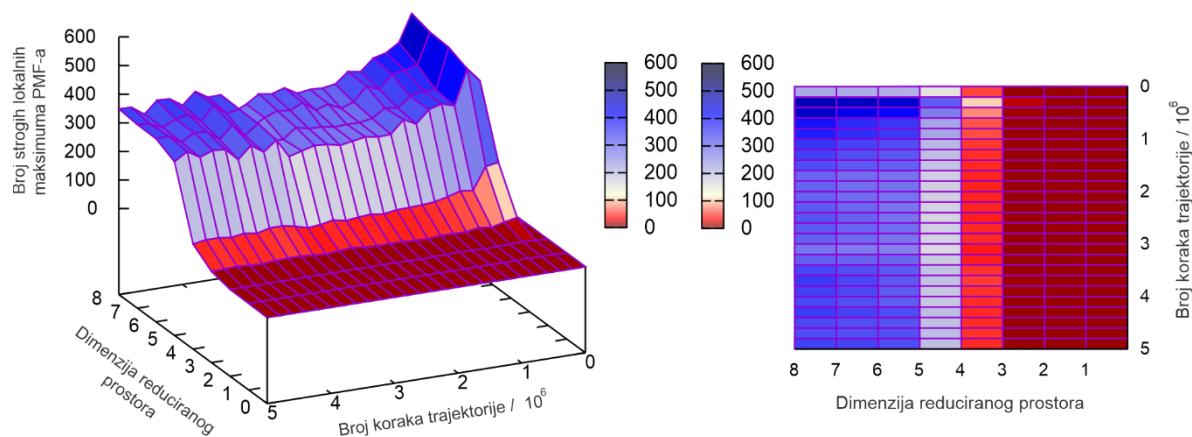
Slika 5.19. PES spoja **MeClOks** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.15. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.



Slika 5.20. PES spoja **MeClOks** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.15. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

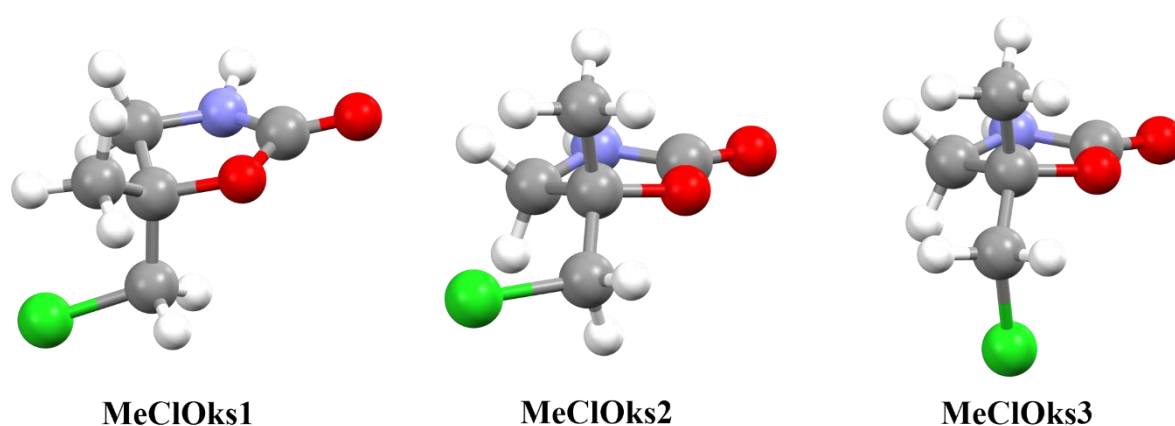
Usporedbom generiranih PES-ova sa slika 5.19 i 5.20 uočava se da je pomoću oba algoritma dobiven jednak broj minimuma, koji se nalaze na istim vrijednostima odgovarajućih torzijskih koordinata. Analizom obje plohe određena su ukupno 3 konformera spoja **MeClOks**, pri čemu su strukture jednoznačno mapirane i čime je potvrđeno da se radi o istom skupu konformera. Energetski najstabilniji konformer odgovara optimiziranoj strukturi početne točke, odnosno minimumu s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$ i $\phi_2 = 0^\circ$, drugi konformer je određen iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 250^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, a treći konformer je određen iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 110^\circ$, $\phi_2 = 100^\circ$. Izračunane vrijednosti potencijalne energije u slučaju PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje nižih su vrijednosti nego u slučaju PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Najveće razlike u iznosima potencijalne energije uočavaju se u područjima vrijednosti relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 \in [50^\circ, 100^\circ]$, $\phi_2 \in [20^\circ, 80^\circ]$ te $\phi_1 \in [280^\circ, 320^\circ]$, $\phi_2 \in [0^\circ, 350^\circ]$. Taj visoko repulzivan potencijal odgovara steričkoj smetnji atoma klora u neposrednoj blizini laktonskog kisika te laktamskog dušika iz 5-člana prstena spoja **MeClOks**.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **MeClOks** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.21, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.21. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **MeClOks**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 5 konformera spoja **MeClOks**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu je ustvrđeno da konformeri **MeClOks2** i **MeClOks5** nisu određeni metodama sustavne pretrage. Skup od 5 konformera spoja **MeClOks**, određen metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike, čini potpuni konformacijski prostor toga spoja. Prikaz struktura prvih triju konformera spoja **MeClOks** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.22.



Slika 5.22. Strukture prvih triju konformera spoja **MeClOks** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **MeClOks1**, **MeClOks2** i **MeClOks3** zajedno opisuju preko 97 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **MeClOks** dani su u tablici 5.4.

Tablica 5.4. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **MeClOks** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
MeClOks1	0,00	57,0
MeClOks2	1,33	33,2
MeClOks3	4,95	7,8
MeClOks4	9,75	1,1
MeClOks5	10,20	0,9

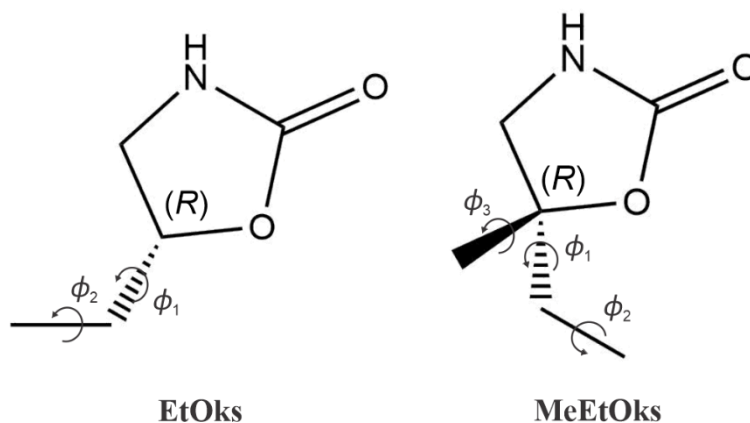
Metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike određeni su potpuni konformacijski prostori spojeva **ClOks** i **MeClOks**. Tom metodom je određeno ukupno 5 konformera za svaki spoj naspram 3 konformera dobivenih provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Metodama sustavne pretrage nije određen potpuni konformacijski prostor promatranih spojeva iz razloga što nisu uključivale

promjenu geometrije heterocikličkog prstena. Prilikom provedbe rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja, sve generirane konformacije spojeva **CIOks** i **MeCIOks** su sadržavale planaran 5-člani prsten na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana. Pregledom prikazanih struktura konformera spojeva **CIOks** i **MeCIOks**, optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije, uočava se da heterociklički prsten nije planaran, čime je potvrđeno da semiempirijska metoda uz korištenje PM7 hamiltonijana nije adekvatna za opis dotičnih sustava. Usprkos tomu, metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike na istoj razini teorije određeni su svi konformeri jer su ekstrahirane strukture za optimizacijske proračune na višoj razini teorije sadržavale distorziranu strukturu prstena.

Međusobnom usporedbom struktura konformera spojeva **CIOks** i **MeCIOks** u odgovarajućem poretku, uočava se njihova strukturalna sličnost prema položaju atoma klora u odnosu na ostatak molekularnog sustava. Konformeri **CIOks1** i **CIOks2** u svojoj strukturi sadrže atom klora koji je u antiperiplanarnom položaju prema C-O vezi te u sinklinalnom položaju prema C-C vezi iz 5-članog prstena. Razlika koja postoji između njih jest položaj metilenske skupine iz prstena u odnosu na pseudoravninu istog, odnosno energijski najstabilniji konfomer **CIOks1** sadrži metilensku skupinu iznad dotične pseudoravnine. Isto vrijedi i za konfomere **MeCIOks1** te **MeCIOks2**, a usporedbom preostalih struktura konformera spojeva **CIOks** i **MeCIOks**, ustvrđeno je da dodatak metilne skupine ne doprinosi značajno promjeni u njihovom konformacijskom prostoru.

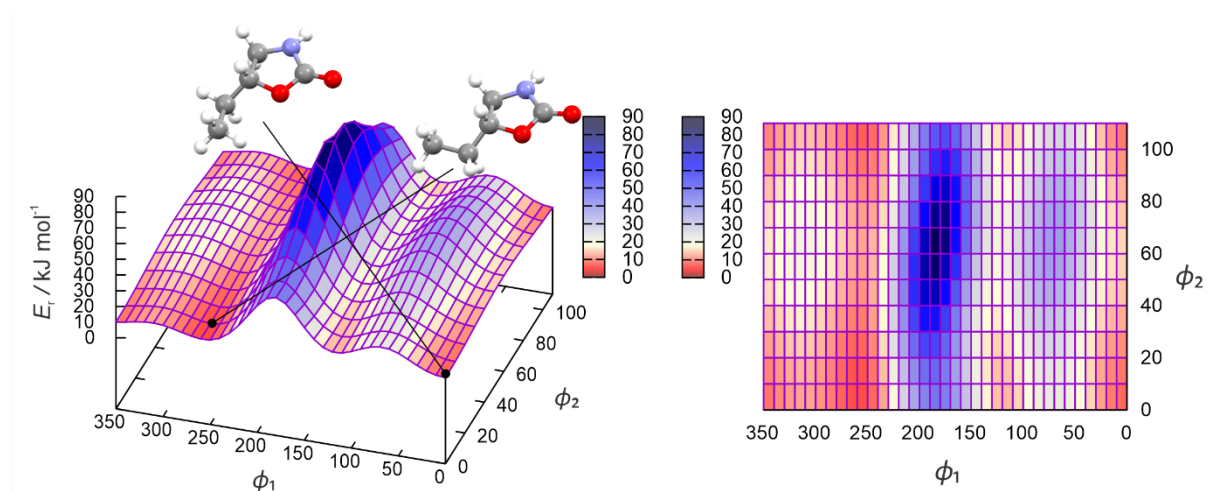
5.2.3. *EtOks* i *MeEtOks*

Za spojeve **EtOks** i **MeEtOks** izvršena je pretraga konformacijskog prostora metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvotno slijedi opis rezultata dobivenih holističkom pretragom, zajedno s pripadajućim PES-ovima svakog sustava za oba algoritma i njihovom usporedbom, a zatim rezultati dobiveni analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **EtOks** i **MeEtOks** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.23.

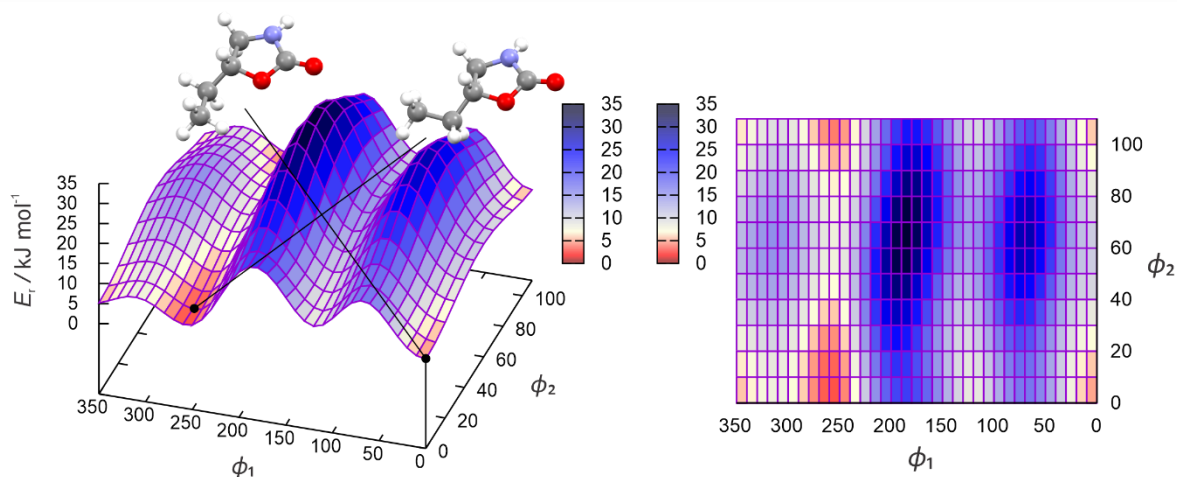


Slika 5.23. Strukture spojeva **EtOks** i **MeEtOks** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **EtOks** generirani su PES-ovi razapeti dvjema relativnim torzijskim koordinatama, čiji prikazi su dani na slikama 5.24 i 5.25. Na spomenutim slikama nalaze se strukture prva dva konformera spoja **EtOks** s poveznicom na odgovarajući minimum na PES-u iz kojeg su određene strukture, pri čemu se struktura prvog konformera nalazi u gornjem lijevom dijelu, a struktura drugog konformera u gornjem desnom dijelu slika 5.24 i 5.25.



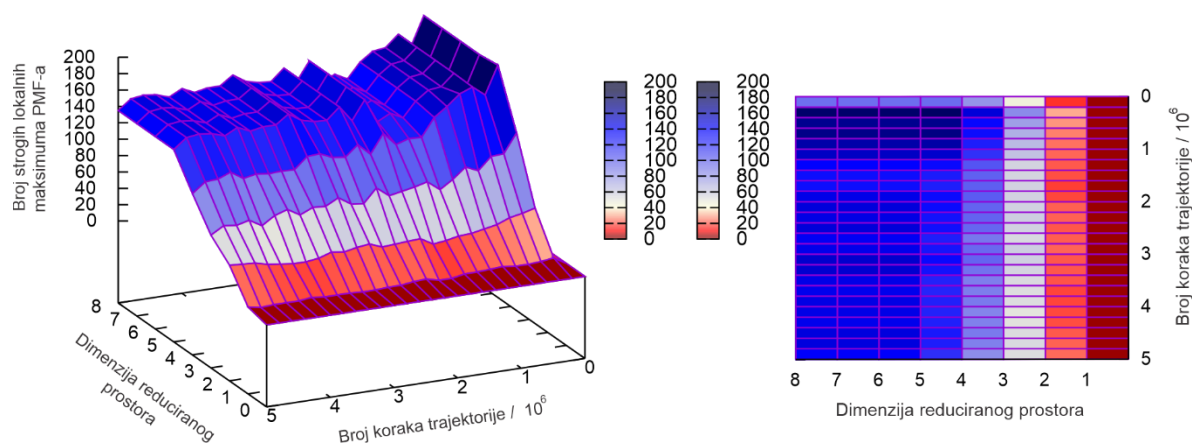
Slika 5.24. PES spoja **EtOks** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.23. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.



Slika 5.25. PES spoja **EtOks** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.23. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

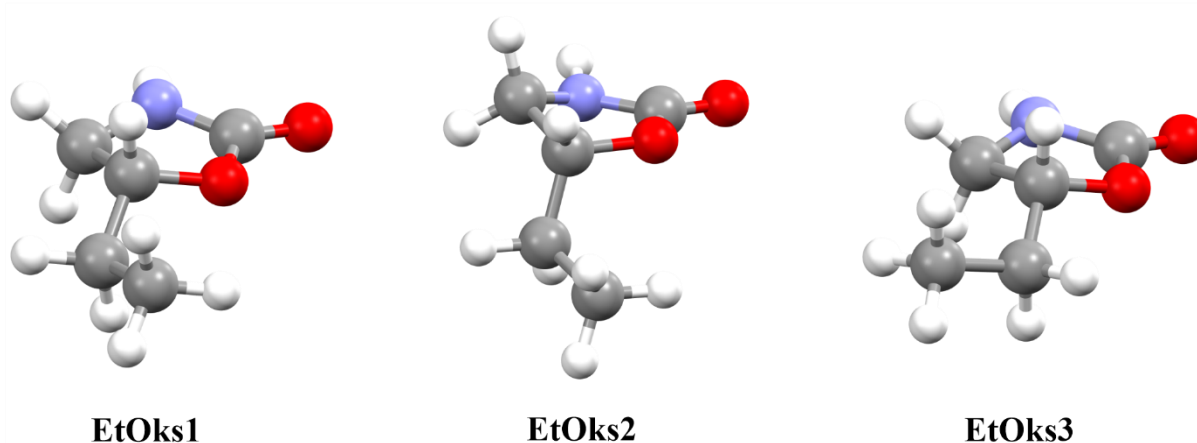
Usporedbom generiranih PES-ova sa slika 5.24 i 5.25 uočava se da je pomoću oba algoritma dobiven jednak broj minimuma, koji se nalaze na istim vrijednostima odgovarajućih relativnih torzijskih koordinata. Analizom obje plohe određena su ukupno 3 konformera spoja **EtOks**, čije strukture su jednoznačno mapirane i čime je potvrđeno da se radi o istom skupu konformera. Energetski najstabilniji konformer, odgovara optimiziranoj strukturi početne točke, odnosno minimumu s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, drugi konformer je određen iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 260^\circ$, $\phi_2 = 10^\circ$, a treći konformer je određen iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 120^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$. Izračunane vrijednosti potencijalne energije u slučaju PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje nižih su vrijednosti nego u slučaju PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Najveće razlike u iznosima potencijalne energije uočavaju se u području vrijednosti relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 \in [160^\circ, 200^\circ]$, $\phi_2 \in [10^\circ, 100^\circ]$.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **EtOks** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.26, određeno je da svih 5 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenata opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.26. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **EtOks**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 6 konformera spoja **EtOks**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu je ustvrđeno da konformeri **EtOks2**, **EtOks4** i **EtOks5** nisu određeni metodama sustavne pretrage. Skup od 6 konformera spoja **EtOks**, određen metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike, čini potpuni konformacijski prostor toga spoja. Prikaz struktura prvih triju konformera spoja **EtOks** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.27.



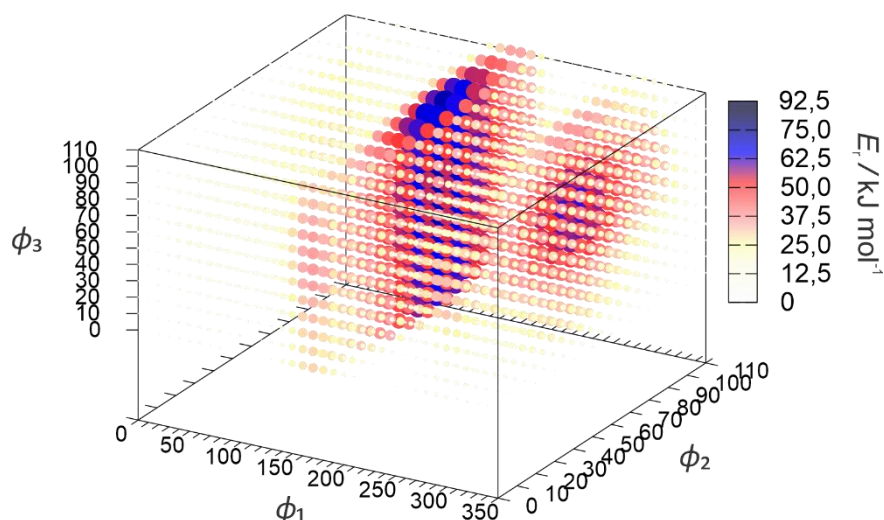
Slika 5.27. Strukture prvih triju konformera spoja **EtOks** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Prvih 4 konformera spoja **EtOks** zajedno opisuju 82,8 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **EtOks** dani su u tablici 5.5.

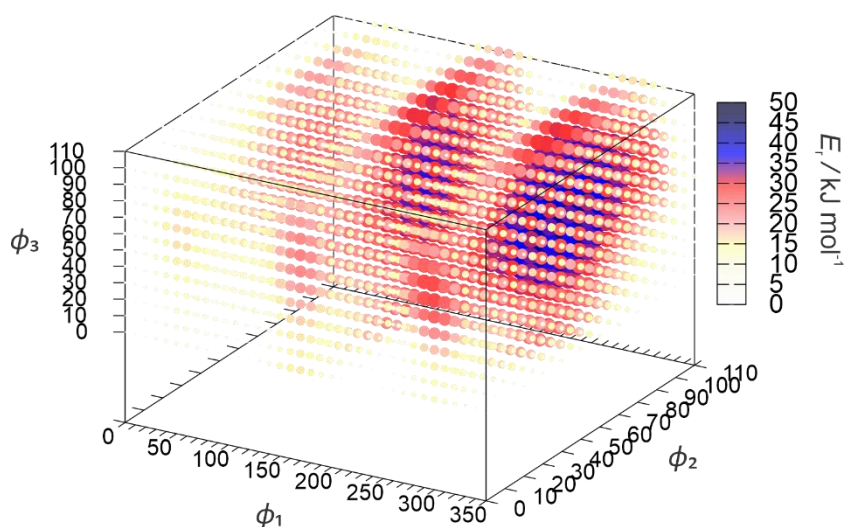
Tablica 5.5. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **EtOks** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
EtOks1	0,00	34,1
EtOks2	1,46	19,0
EtOks3	1,63	17,7
EtOks4	2,58	12,0
EtOks5	3,30	9,0
EtOks6	3,53	8,2

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **MeEtOks** generirani su PES-ovi razapeti trima relativnim torzijskim koordinatama, čiji prikazi su dani na slikama 5.28 i 5.29.



Slika 5.28. PES spoja **MeEtOks** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.23. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

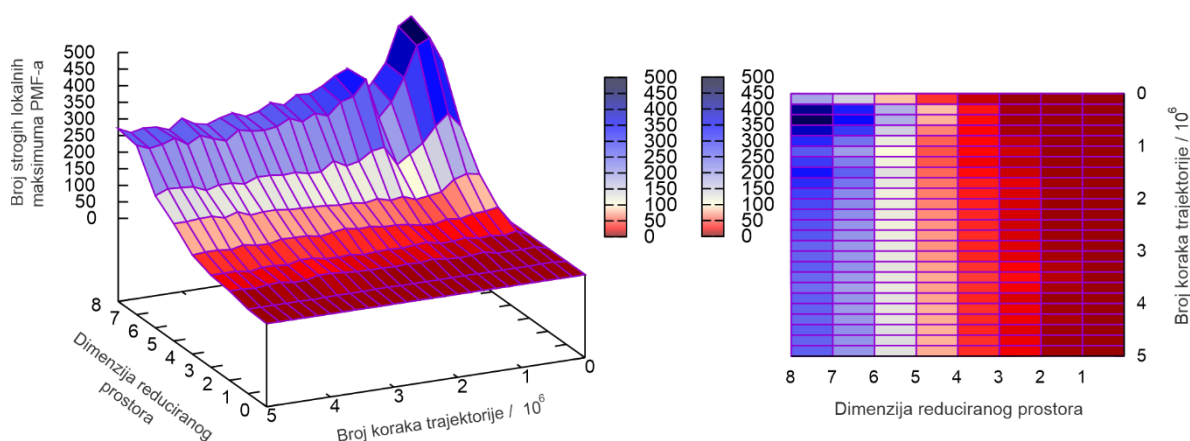


Slika 5.29. PES spoja **MeEtOks** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.23. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Analizom obje plohe određena su ukupno 3 konformera spoja **MeEtOks**, čije strukture su jednoznačno mapirane i čime je potvrđeno da se radi o istom skupu konformera. Energetski najstabilniji konformer, **MeEtOks1**, određen je optimizacijskim proračunom strukture koja

odgovara minimumu na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 110^\circ$ i $\phi_3 = 10^\circ$, konformer **MeEtOks2** odgovara početnoj strukturi, odnosno minimumu s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$ i $\phi_3 = 0^\circ$, a konformer **MeEtOks3** je određen na oba PES-a iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 10^\circ$, $\phi_2 = 240^\circ$ i $\phi_3 = 10^\circ$. Usporedbom ploha sa slika 5.28 i 5.29 uočava se da PES generiran algoritmom za rigidno pretraživanje sadrži veći udio visoko repulzivnog potencijala naspram PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Rezultat takve razlike u plohama je prisustvo većeg broja konformacija generiranih algoritmom za rigidno pretraživanje kod kojih su izraženije steričke smetnje.

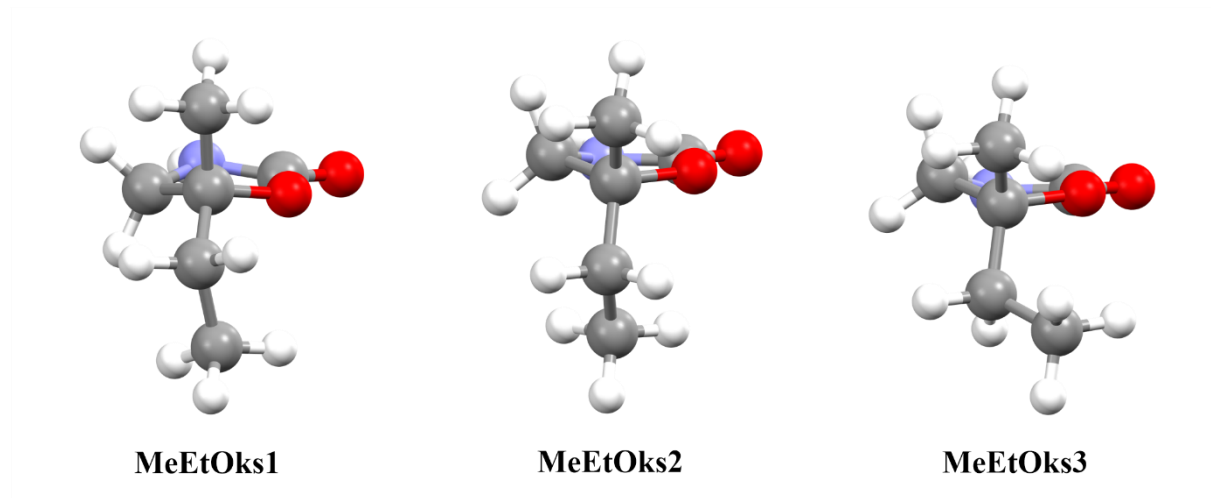
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **MeEtOks** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.28, određeno je da 3 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.30. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **MeEtOks**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 6 konformera spoja **MeEtOks**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu je ustvrđeno da konformeri **MeEtOks1** i **MeEtOks5** nisu određeni metodama sustavne pretrage. Skup od 6 konformera spoja **MeEtOks**, određen metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike, čini potpuni

konformacijski prostor toga spoja. Prikaz struktura prvih triju konformera spoja **MeEtOks** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.31.



Slika 5.31. Strukture prvih triju konformera spoja **MeEtOks** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Prvih 4 konformera spoja **MeEtOks** zajedno opisuju 79,6 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **MeEtOks** dani su u tablici 5.6.

Tablica 5.6. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **MeEtOks** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
MeEtOks1	0,00	25,4
MeEtOks2	0,35	22,1
MeEtOks3	1,09	16,4
MeEtOks4	1,20	15,7
MeEtOks5	1,99	11,4
MeEtOks6	2,57	9,0

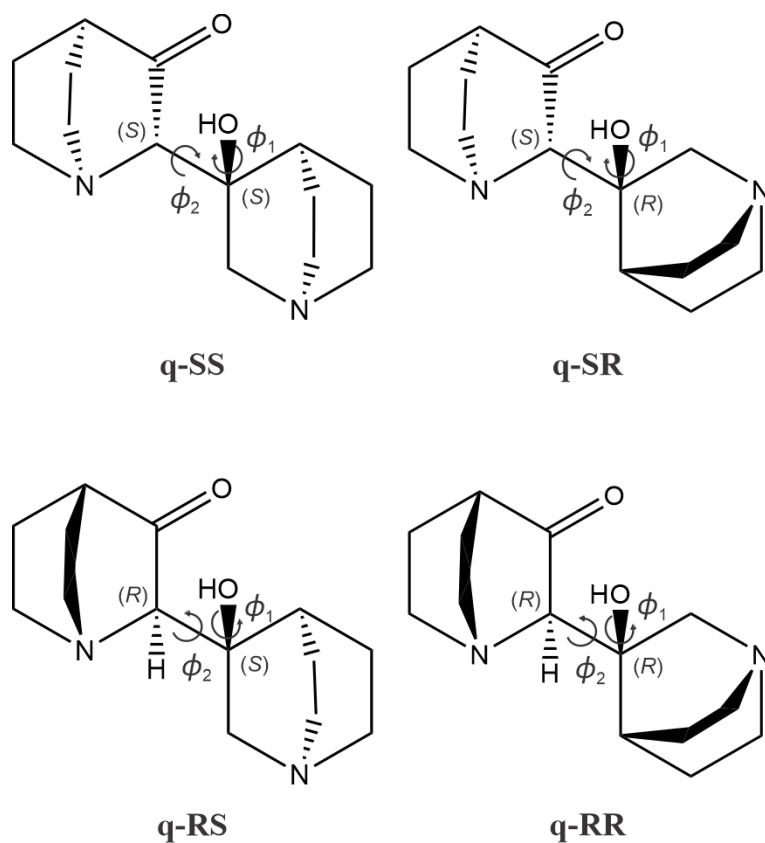
Metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike određeni su potpuni konformacijski prostori spojeva **EtOks** i **MeEtOks**. Tom metodom je određeno ukupno 6 konformera za svaki spoj naspram 3 konformera dobivenih provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Metodama sustavne pretrage nije određen potpuni konformacijski prostor promatranih spojeva iz razloga što nisu uključivale promjenu geometrije heterocikličkog prstena. Prilikom provedbe rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja, sve generirane konformacije spojeva **EtOks** i **MeEtOks** su sadržavale planaran 5-člani prsten na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana. Pregledom prikazanih struktura konformera spojeva **EtOks** i **MeEtOks**, optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije, uočava se da heterociklički prsten nije planaran, čime je potvrđeno da semiempirijska metoda uz korištenje PM7 hamiltonijana nije adekvatna za opis dotičnih sustava. Usprkos tomu, metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike na istoj razini teorije određeni su svi konformeri jer su ekstrahirane strukture za optimizacijske proračune na višoj razini teorije sadržavale distorziranu strukturu prstena.

Prva dva konformera spoja **EtOks** u svojoj strukturi sadrže etilnu skupinu u antiperiplanarnom položaju prema C-O vezi i sinklinalnom položaju prema C-C vezi iz 5-članog prstena, dok prva dva konformera spoja **MeEtOks** sadrže etilnu skupinu u sinklinalnom položaju prema C-O vezi i prema C-C vezi iz 5-članog prstena. Samim time se uočava da dodatak metilne skupine ima značajan utjecaj na opis stabilnosti konformera spoja **MeEtOks**. Razlika koja postoji između konformera **EtOks1** i **EtOks2** te između **MeEtOks1** i **MeEtOks2** jest položaj metilenske skupine iz prstena u odnosu na pseudoravninu istog. Energijski najstabilniji konformeri, **EtOks1** i **MeEtOks1**, sadrže metilensku skupinu ispod pseudoravnine heterocikličkog prstena, što se također razlikuje od prethodnih konformera **BrOks1**, **MeBrOks1**, **ClOks1** te **MeClOks1**. Uz to, kod spojeva **EtOks** i **MeEtOks** određeno je ukupno 6 konformera za svaki spoj zasebno naspram 5 konformera kod spojeva **BrOks**, **MeBrOks**, **ClOks** i **MeClOks**. Razlog tomu je što kod opisanih spojeva s halogenim atomom ne postoji stabilna struktura u kojoj bi halogeni atom bio u sinklinalnom položaju prema C-O vezi i prema C-C vezi iz 5-članog prstena, a da pritom metilenska skupina iz prstena bude iznad pseudoravnine istog.

5.3. Rezultati konformacijske analize kinuklidinskih derivata

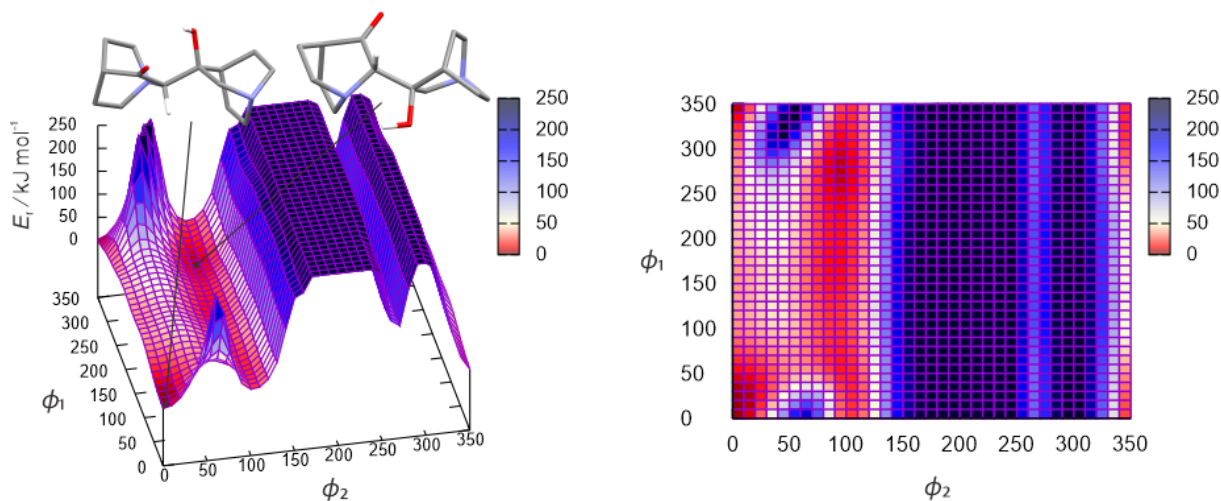
Kinuklidin je organski heterociklički spoj sačinjen od zasićene biciklo[2.2.2]oktanske strukture u kojoj je ugljikov atom na položaju jedne spojnice zamijenjen dušikovim atomom. Struktura kinuklidina je dosta rigidna, nema značajnu konformacijsku slobodu i njegova stabilnost je postojana čak pri uvjetima povišene temperature te uz prisustvo raznih kiselina, od ispitanih to su primjerice HCl, HNO₃, HI i H₂SO₄.^{148,149} Bazičnost tog spoja diktira elektronska gustoća na dušikovom atomu i stoga supstituirani derivati kinuklidina imaju najčešće pad pK_a vrijednosti zbog induktivnog efekta tih skupina. Kinuklidinski derivati predstavljaju važnu skupinu spojeva iz razloga što mnogi pokazuju antikolinergička, antibakterijska, antiparazitska te antitumorska biološka svojstva.¹⁵⁰⁻¹⁵³

U ovome potpoglavlju predstavljani su rezultati konformacijske analize 4 kinuklidinska derivata, točnije spojeva **q-SS**, **q-RR**, **q-SR** i **q-RS**, pri čemu **q-SS** i **q-RR** čine jedan enantiomerni par, a **q-SR** i **q-RS** drugi enantiomerni par. Odabrani spojevi su intermedijeri u samokondenzacijskoj reakciji kinuklidin-3-ona te istraživanjem njihovog konformacijskog prostora moguće je dobiti uvid u predviđanje zastupljenosti *E* i *Z* stereoizomera završnih produkata spomenute samokondenzacijske reakcije. Pretraga konformacijskog prostora za dotične spojeve izvršena je metodom holističkog pretraživanja provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvotno slijedi opis rezultata dobivenih holističkom pretragom, zajedno s pripadajućim PES-ovima svakog sustava za oba algoritma i njihovom usporedbom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **q-SS**, **q-RR**, **q-SR** i **q-RS**, s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.32.

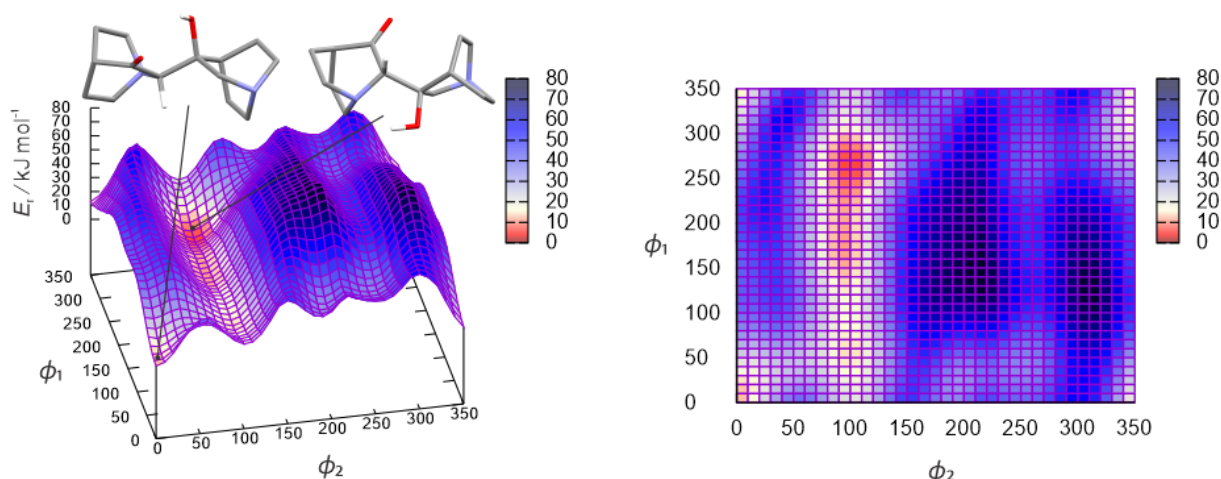


Slika 5.32. Strukture spojeva **q-SS**, **q-SR**, **q-RS** i **q-RR** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 i ϕ_2 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **q-SS** generirani su PES-ovi razapeti dvjema relativnim torzijskim koordinatama, čiji prikazi su dani na slikama 5.33 i 5.34.



Slika 5.33. PES spoja **q-SS** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 250 kJ mol^{-1} .

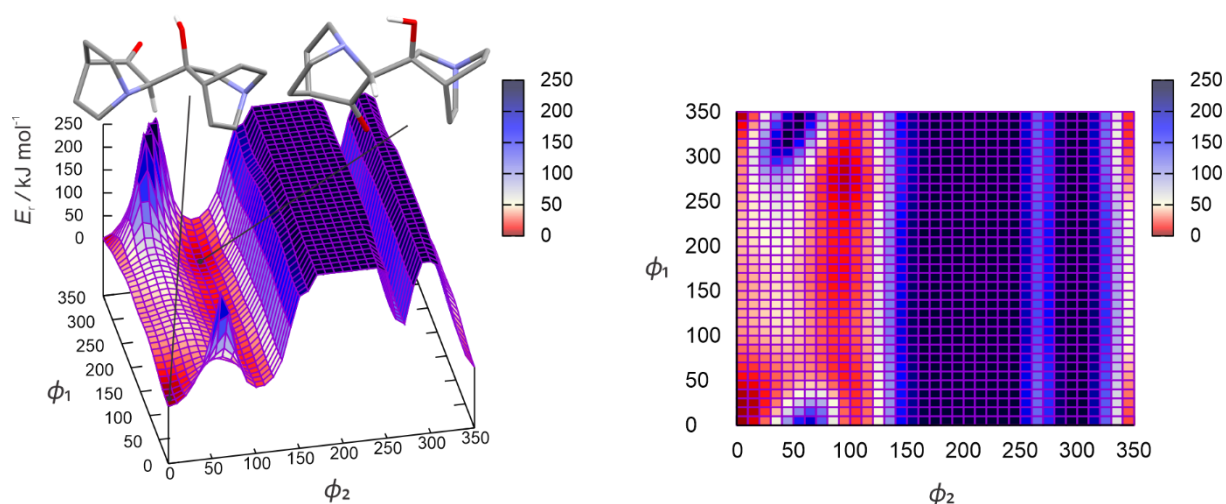


Slika 5.34. PES spoja **q-SS** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 7 konformera spoja **q-SS**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 8 konformera dotičnog spoja. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **q-SS1**, odgovara početnim točkama na prikazanim ploham sa slika

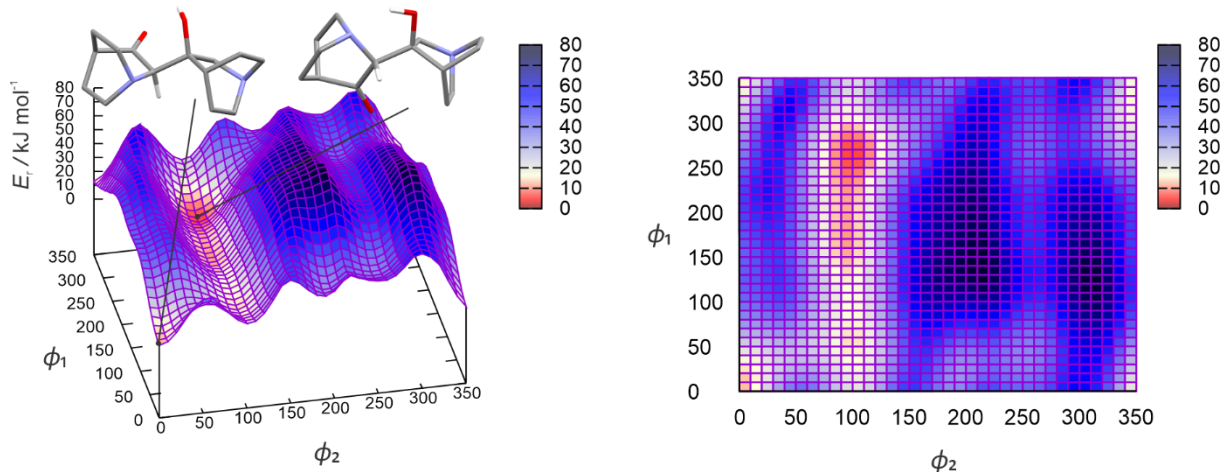
5.33 i 5.34, odnosno odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$. Struktura drugog konformera, **q-SS2**, odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima torzijskih koordinata $\phi_1 = 260^\circ$, $\phi_2 = 110^\circ$. Struktura prvog konformera, **q-SS1**, s prikazom vodikovih atoma samo na kiralnim C-atomima, nalazi se na slikama 5.33 i 5.34 u gornjem lijevom dijelu, a struktura drugog konformera, **q-SS2**, u gornjem desnom dijelu navedenih slika. Konformer **q-SS4** nije određen analizom PES-a generiranog rigidnim pretraživanjem. Usporedbom generiranih PES-ova sa slika 5.33 i 5.34, vidljivo je da PES generiran rigidnim pretraživanjem sadrži visoko energetske repulzivne dio na području vrijednosti torzijskih koordinata $\phi_1 \in [0^\circ, 350^\circ]$ i $\phi_2 \in \{[150^\circ, 250^\circ] \cup [280^\circ, 320^\circ]\}$, dok PES generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje sadrži u tom području niže energetske vrijednosti i samim time više korisnijih informacija.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **q-RR** generirani su PES-ovi razapeti dvjema relativnim torzijskim koordinatama, čiji su prikazi dani na slikama 5.35 i 5.36. Na navedenim slikama prikazane su i strukture prva dva konformera spoja **q-RR**, pri čemu je poredak određen vrijednostima zastupljenosti pojedinih konformera izračunanim prema opisu iz potpoglavlja 4.5. Struktura konformera **q-RR1**, pri čemu su prikazani samo vodikovi atomi na kiralnim C-atomima, nalazi se na slikama 5.35 i 5.36 u gornjem lijevom dijelu, a struktura konformera **q-RR2** u gornjem desnom dijelu navedenih slika.



Slika 5.35. PES spoja **q-RR** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim

koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 250 kJ mol^{-1} .

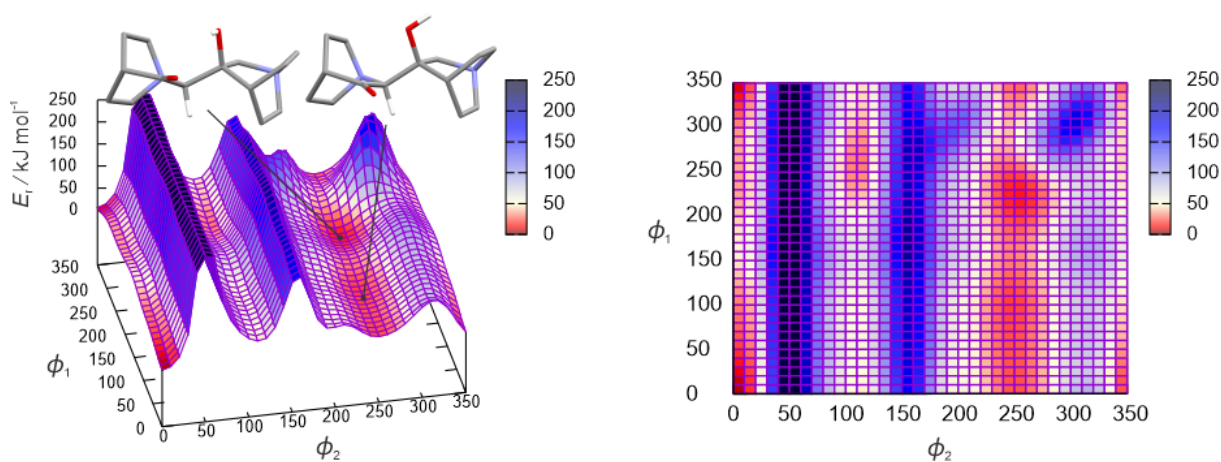


Slika 5.36. PES spoja **q-RR** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

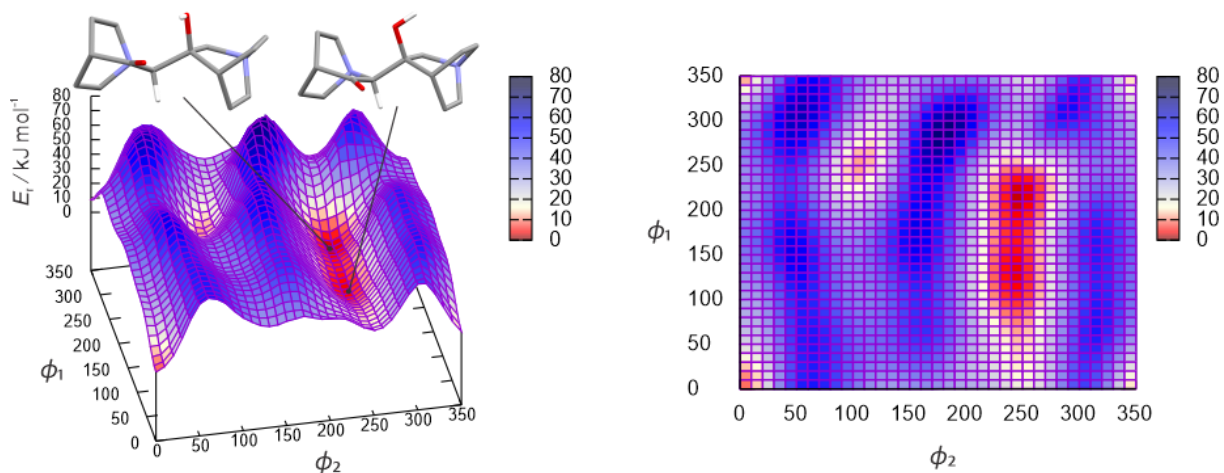
Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 7 konformera spoja **q-RR**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 8 konformera dotičnog spoja. Taj rezultat je i očekivan, s obzirom na to da su sustavi **q-SS** i **q-RR** međusobno enantiomerni par. Uz to, početna struktura **q-RR** napravljena je zrcaljenjem strukture **q-SS** i smjer rotacija za **q-RR** sustav bio je postavljen u suprotnom smjeru naspram **q-SS** sustava. Shodno tome, usporedbom PES-ova tih dvaju sustava, odnosno slika 5.33 i 5.35 te slika 5.34 i 5.36, vidljivo je podudaranje generiranih ploha. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **q-RR1**, odgovara početnim točkama na prikazanim ploham sa slika 5.35 i 5.36, odnosno odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$. Struktura drugog konformera, **q-SS2**, odgovara minimumima na oba PES -a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 260^\circ$, $\phi_2 = 110^\circ$. Konformer **q-RR4** nije određen analizom PES-a generiranog algoritmom rigidnog pretraživanja. Usporedbom generiranih PES-ova sa slika 5.35 i 5.36, vidljivo je da PES generiran algoritmom za rigidno pretraživanje također sadrži visoko

energetski repulzivan dio, kao i u primjeru sustava **q-SS**, dok PES generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje sadrži u tom području više korisnijih informacija.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **q-SR** generirani su PES-ovi razapeti dvjema relativnim torzijskim koordinatama, čiji su prikazi dani na slikama 5.37 i 5.38. Na navedenim slikama prikazane su i strukture prva dva konformera spoja **q-SR**, pri čemu je poredak određen vrijednostima zastupljenosti pojedinih konformera izračunanim prema opisu iz potpoglavlja 4.5. Struktura konformera **q-SR1**, s prikazom vodikovih atoma samo na kiralnim C-atomima, nalazi se na slikama 5.35 i 5.36 u gornjem lijevom dijelu, a struktura konformera **q-SR2** u gornjem desnom dijelu navedenih slika.



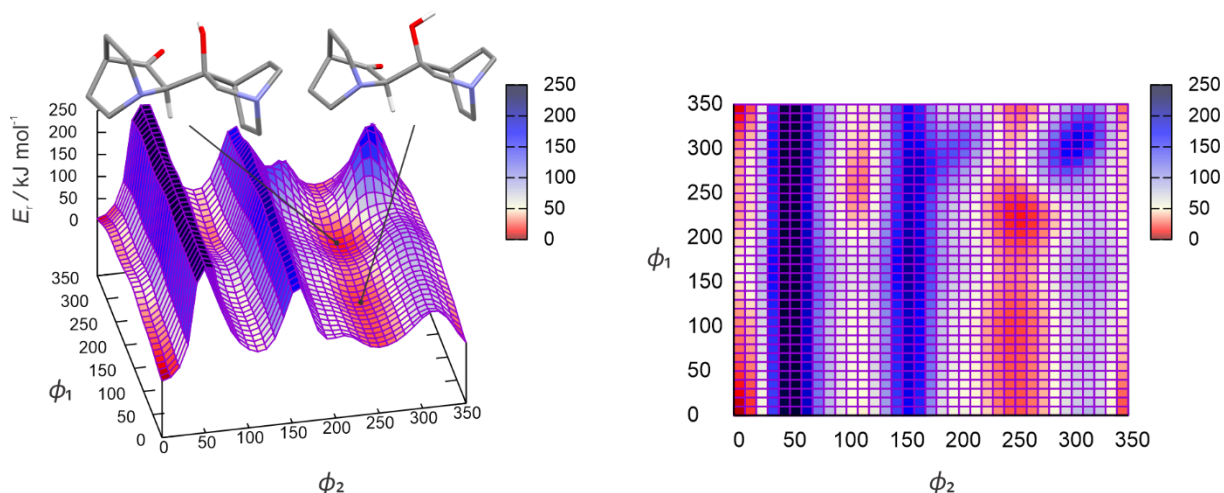
Slika 5.37. PES spoja **q-SR** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 250 kJ mol^{-1} .



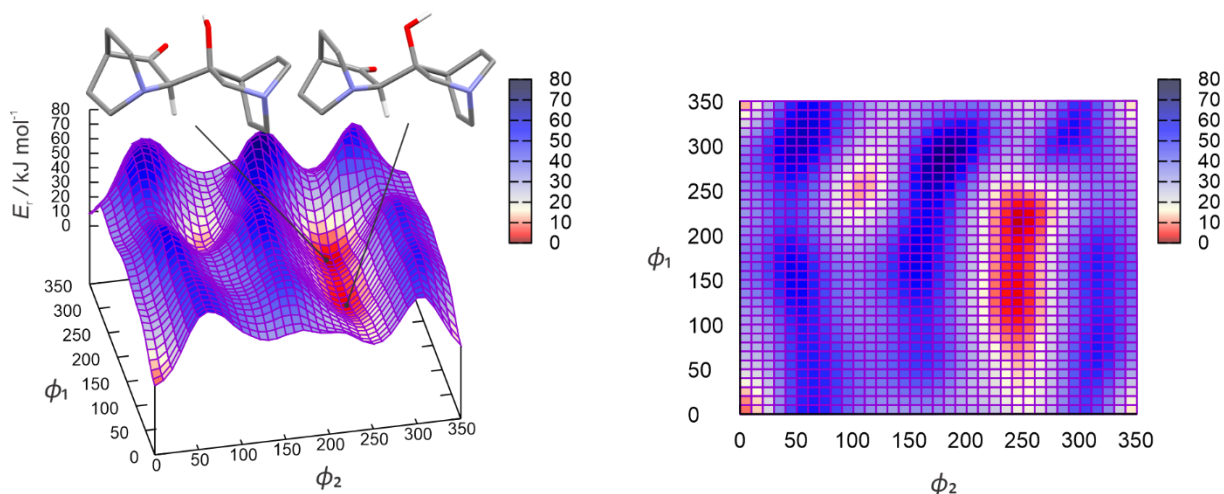
Slika 5.38. PES spoja **q-SR** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Ukupno 6 konformera spoja **q-SR** određeno je analizom oba PES-a. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **q-SR1**, određena je optimizacijskim proračunom strukture iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 220^\circ$ i $\phi_2 = 250^\circ$ na oba PES-a, dok je struktura konformera **q-SR2** određena iz minimuma $\phi_1 = 130^\circ$ i $\phi_2 = 240^\circ$ na oba PES-a. Pregledom plohe sa slike 5.37 vidljivo je da su odrezani, visoko energetske dijelovi PES-a prisutni samo u području vrijednosti relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 \in [0^\circ, 350^\circ]$ i $\phi_2 \in [40^\circ, 60^\circ]$. U usporedbi s prijašnjim enantiomernim parom, **q-SS** i **q-RR**, visoko energetske repulzivni dio je prisutan u puno manjoj mjeri za sustav **q-SR**, što nadalje mora vrijediti i za **q-RS**. Usporedbom ploha sa slika 5.37 i 5.38, vidljivo je da su vrijednosti relativnih energija kod PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje puno niže u područjima okoline maksimuma i spomenutog visoko energetske dijela.

Provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spoj **q-RS** generirani su PES-ovi razapeti dvjema relativnim torzijskim koordinatama, čiji su prikazi dani na slikama 5.39 i 5.40. Na navedenim slikama struktura konformera **q-RS1**, s prikazom vodikovih atoma samo na kiralnim C-atomima, nalazi se na slikama 5.39 i 5.40 u gornjem lijevom dijelu, a struktura konformera **q-RS2** u gornjem desnom dijelu navedenih slika.



Slika 5.39. PES spoja **q-RS** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 250 kJ mol^{-1} .

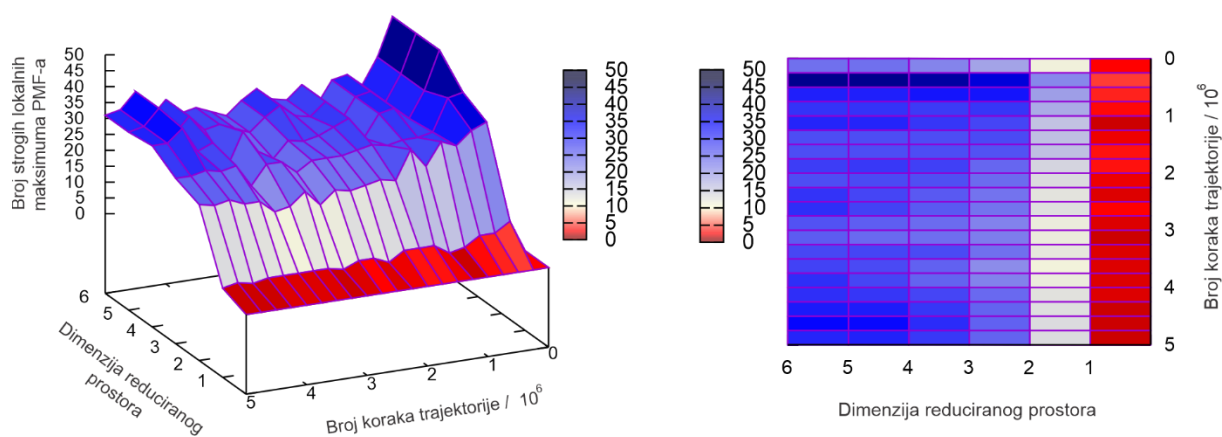


Slika 5.40. PES spoja **q-RS** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet dvjema relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 i ϕ_2 , definiranim prema slici 5.32. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Ukupno 6 konformera spoja **q-RS** određeno je analizom oba PES-a, što je i očekivan rezultat jer se radi o enantiomeru spoja **q-SR**. Pritom je također početna struktura **q-RS** spoja bila napravljena zrcaljenjem početne strukture **q-SR** spoja, a smjerovi rotacija za obje torzijske

koordinate **q-RS** spoja bile su postavljene u suprotnome smjeru. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **q-RS1**, određena je optimizacijskim proračunom strukture iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 220^\circ$ i $\phi_2 = 250^\circ$ na oba PES-a, dok je struktura konformera **q-RS2** određena optimizacijom strukture iz minimuma $\phi_1 = 130^\circ$ i $\phi_2 = 240^\circ$ na oba PES-a. Pregledom plohe sa slike 5.39 vidljivo je da su odrezani, visoko energetski dijelovi PES-a prisutni samo u području vrijednosti relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 \in [0^\circ, 350^\circ]$ i $\phi_2 \in [40^\circ, 60^\circ]$. Kao i u primjeru enantiomernog para **q-SS** i **q-RR**, usporedbom ploha sa slika 5.37 i 5.39 te ploha sa slika 5.38 i 5.40, uočava se podudaranje generiranih ploha. Rezultat takvih ploha i samo podudaranje u broju određenih konformera enantiomernih parova poslužio je za validaciju konzistentnosti algoritma za rigidno pretraživanje te algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje.

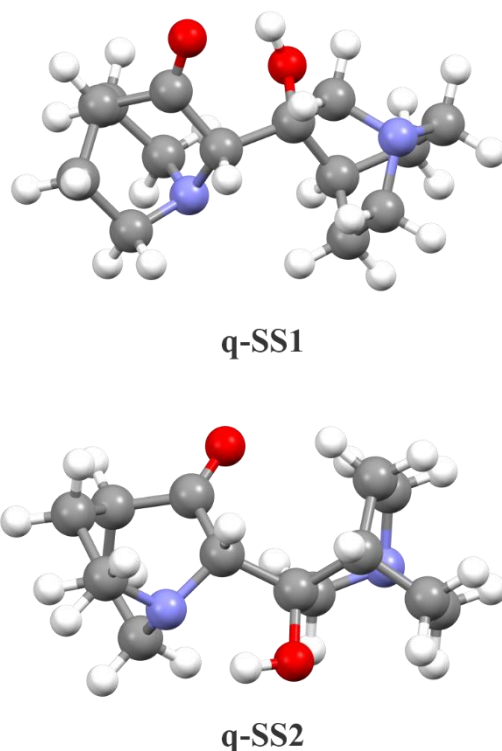
Nadalje slijede rezultati pretrage konformacijskog prostora metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija spojeva **q-SS**, **q-RR**, **q-SR** i **q-RS** generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema opisu iz potpoglavlja 4.3 i 4.5. Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije **q-SS** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.41, određeno je da 2 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenata opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.41. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **q-SS**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 8 konformera **q-SS** spoja. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera

određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Na taj način je ustvrđeno da 8 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **q-SS**, pri čemu provedbom algoritma za rigidno pretraživanje nije određen konformer **q-SS4** iz tog skupa. Prikaz struktura konformera **q-SS1** i **q-SS2** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.42.



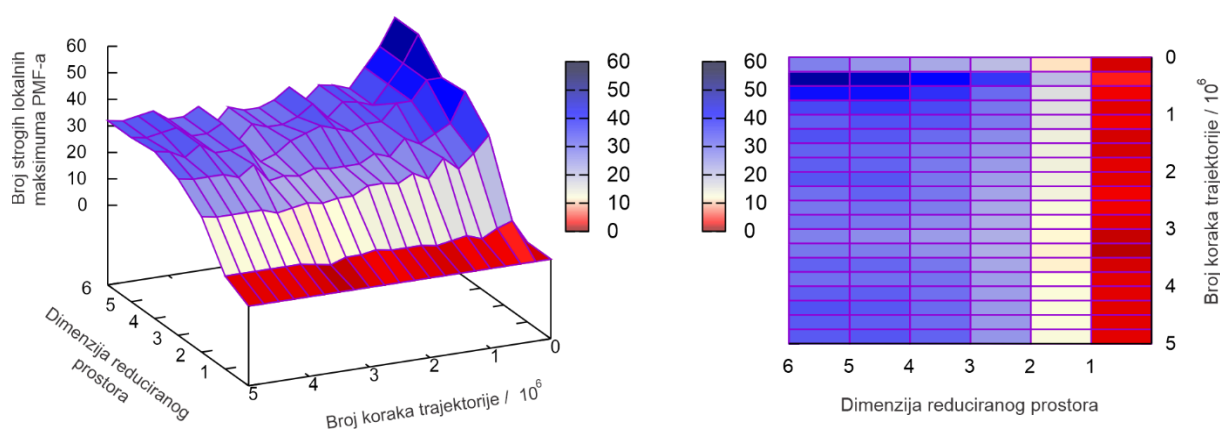
Slika 5.42. Strukture konformera **q-SS1** i **q-SS2** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **q-SS1** i **q-SS2** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenosti svih konformera spoja **q-SS** dani su u tablici 5.7.

Tablica 5.7. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **q-SS** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
q-SS1	0,00	98,9
q-SS2	11,75	0,8
q-SS3	14,86	0,2
q-SS4	21,99	<0,01
q-SS5	31,87	<0,01
q-SS6	43,06	<0,01
q-SS7	44,91	<0,01
q-SS8	46,48	<0,01

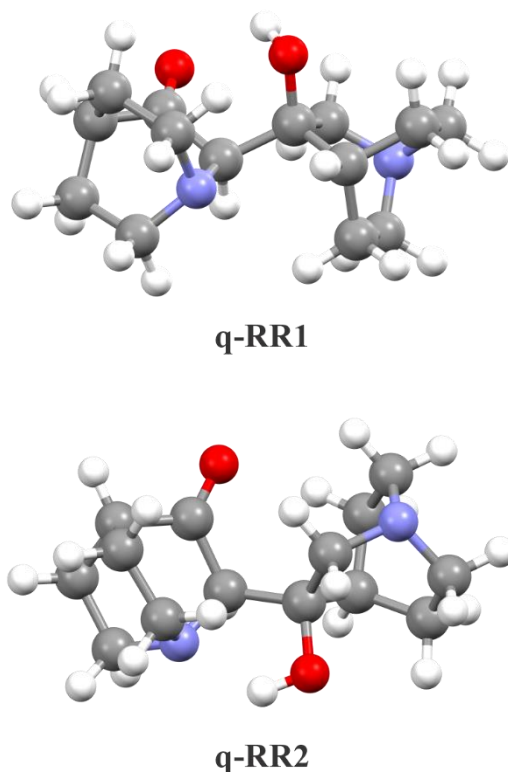
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **q-RR** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.43, određeno je da 2 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.43. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **q-RR**.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 8

konformera **q-RR** spoja. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES generirane algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Na taj način je ustvrđeno da 8 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **q-RR**, pri čemu provedbom algoritma za rigidno pretraživanje nije određen konformer **q-RR4** iz tog skupa. Prikaz struktura konformera **q-RR1** i **q-RR2** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.44.



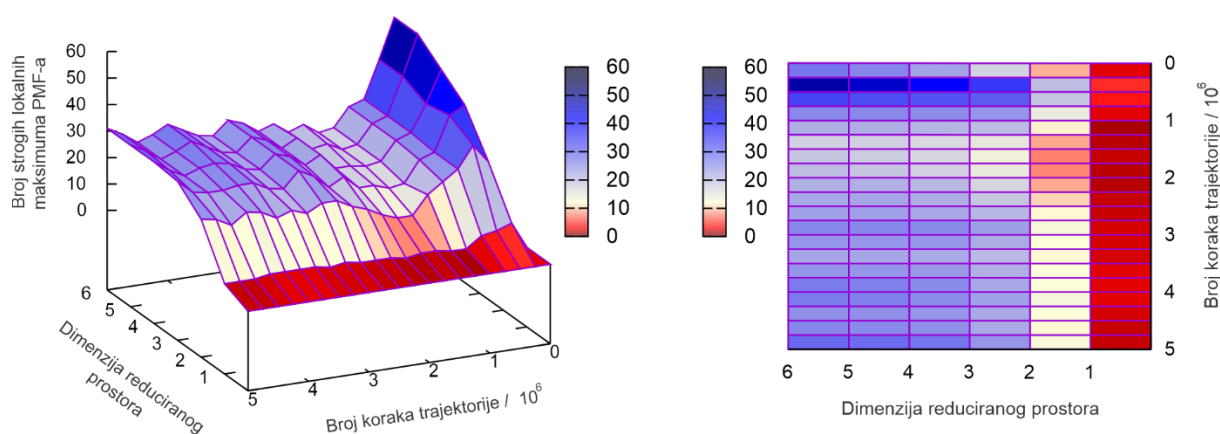
Slika 5.44. Strukture konformera **q-RR1** i **q-RR2** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformer **q-RR1** i **q-RR2** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **q-RR** dani su u tablici 5.8.

Tablica 5.8. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **q-RR** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
q-RR1	0,00	98,9
q-RR2	11,75	0,8
q-RR3	14,90	0,2
q-RR4	21,97	0,01
q-RR5	31,84	<0,01
q-RR6	43,04	<0,01
q-RR7	44,88	<0,01
q-RR8	46,46	<0,01

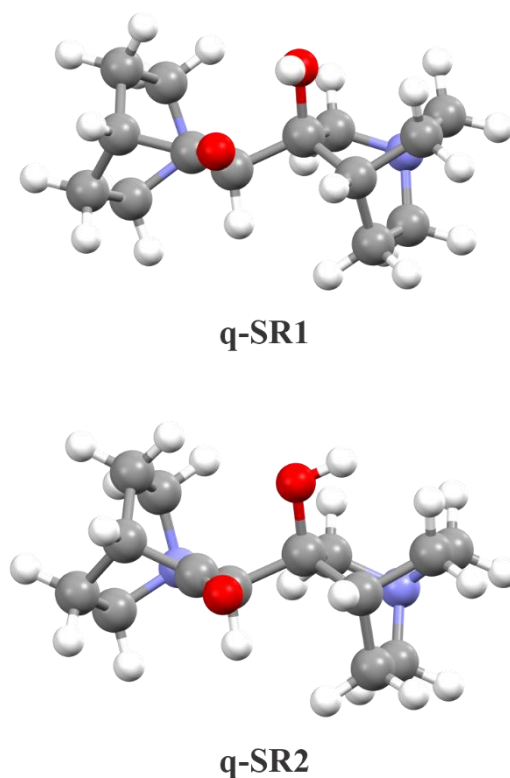
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **q-SR** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.45, određeno je da 2 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 92 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.45. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **q-SR**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 6

konformera spoja **q-SR**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Na taj način je ustvrđeno da 6 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **q-SR** i pritom je isti rezultat dobiven analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Prikaz struktura konformera **q-SR1** i **q-SR2** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.46.



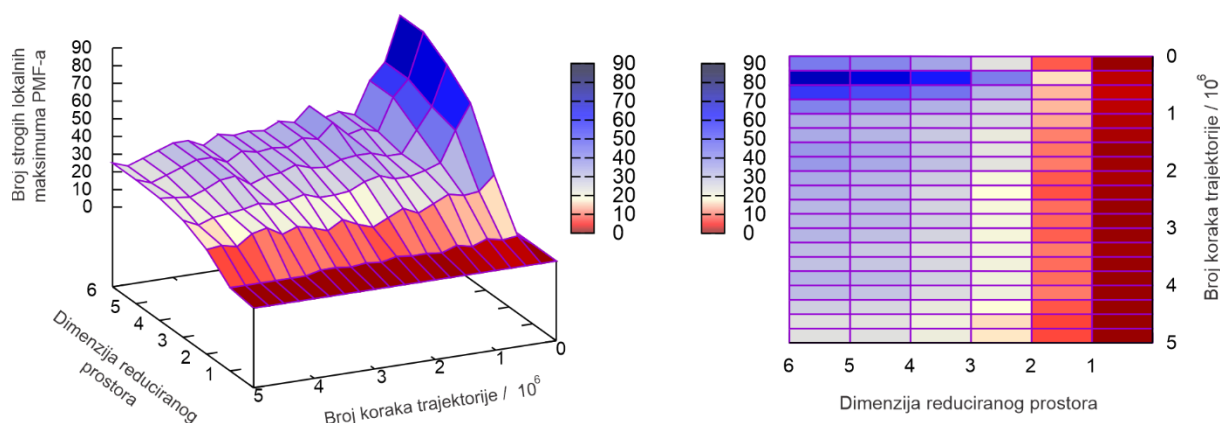
Slika 5.46. Strukture konformera **q-SR1** i **q-SR2** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **q-SR1** i **q-SR2** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **q-SR** dani su u tablici 5.9.

Tablica 5.9. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **q-SR** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
q-SR1	0,00	89,4
q-SR2	5,53	9,6
q-SR3	12,00	0,7
q-SR4	14,49	0,2
q-SR5	36,03	<0,01
q-SR6	38,69	<0,01

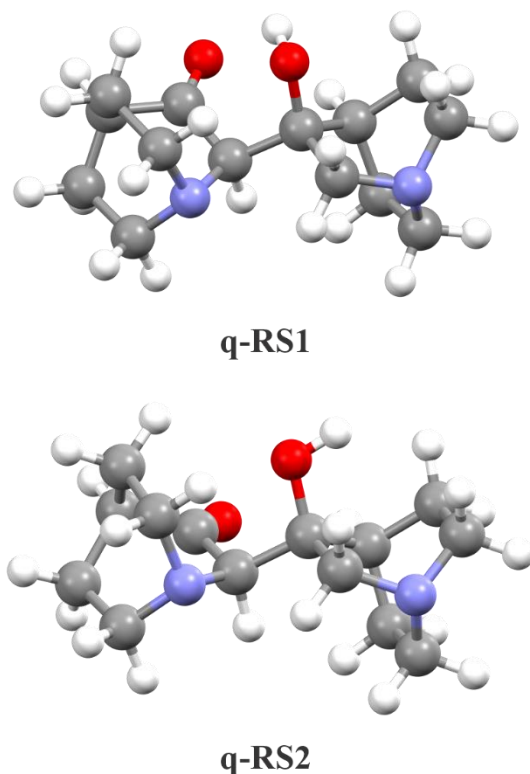
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **q-RS** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.47, određeno je da 2 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.47. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **q-RS**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 6 konformera spoja **q-RS**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje,

pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 6 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **q-RS** i pritom je isti rezultat dobiven analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje te algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Prikaz struktura konformera **q-RS1** i **q-RS2** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.48.



Slika 5.48. Strukture konformera **q-RS1** i **q-RS2** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **q-RS1** i **q-RS2** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **q-RS** dani su u tablici 5.10.

Tablica 5.10. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **q-RS** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
q-RS1	0,00	89,4
q-RS2	5,56	9,6
q-RS3	11,99	0,7
q-RS4	14,49	0,2
q-RS5	36,06	<0,01
q-RS6	38,70	<0,01

Pregledom svih rezultata konformacijske analize spojeva **q-SS**, **q-RR**, **q-SR** i **q-RS** možemo uočiti da enantiomerni par **q-SS** i **q-RR** sadrži bogatiji konformacijski prostor naspram enantiomernog para **q-SR** i **q-RS**. Analizom PES-ova generiranih algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određen je veći broj konformera za sustave **q-SS** i **q-RR** naspram analize PES-ova generiranih algoritmom za rigidno pretraživanje. Također, dotični rezultati dobiveni analizom PES-ova generiranih algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje odgovaraju onima dobivenim potpunom konformacijskom analizom metodom dekompozicije trajektorija *ab initio* molekularne dinamike. U slučaju sustava **q-SR** i **q-RS** rezultat pretrage konformacijskog prostora bio je jednak za sve tri provedene metode. Nadalje, usporedbom procijenjenih vrijednosti zastupljenosti pojedinih konformera može se primijetiti da u slučaju enantiomernog para **q-SS** i **q-RR**, njihovi energetske najstabilniji konformeri opisuju preko 98 % ukupne zastupljenosti, dok je za energetske najstabilnije konformere enantiomernog para **q-SR** i **q-RS** ta vrijednost smanjena. Taj rezultat može biti indicacija konformacijske rigidnosti u slučaju kada promatrani sustavi dijele istu apsolutnu konfiguraciju stereogenih centara, odnosno prisutni su primarno u energetske najstabilnijem konformeru, iako sadrže bogatiji konformacijski prostor. Opisano razmatranje dodatno se može potkrijepiti pregledom ploha i uočavanjem većeg udjela visoko energetskih vrijednosti na PES-ovima enantiomernog para **q-SS** i **q-RR** u odnosu na PES-ove za enantiomerni par **q-SR** i **q-RS**.

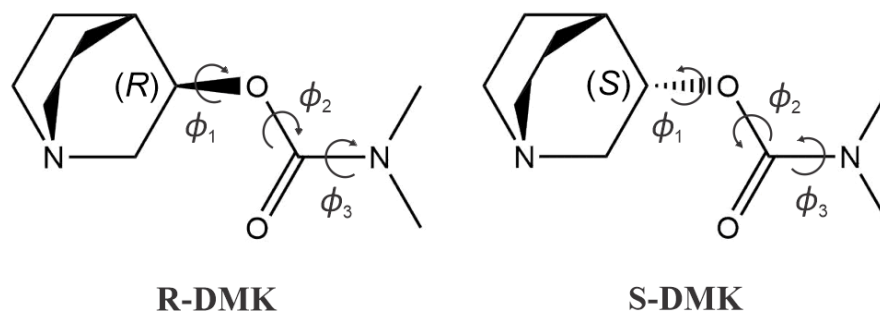
5.4. Rezultati konformacijske analize derivata kinuklidinskih karbamata

Karbamati su skupina organskih spojeva opće strukturne formule $R_1-O-(C=O)-N-(R_2)(R_3)$, odnosno predstavljaju soli ili estere karbaminske kiseline ($H_2N-COOH$), pri čemu R_1 , R_2 i R_3 ogranci mogu biti različite alkilne ili arilne skupine. Derivati karbamata imaju važnu primjenu u farmaceutskoj industriji u pripravi lijekova, u agronomiji kao pesticidi, u organskoj sintezi kao intermedijeri te zaštitne skupine amino dijela molekula u peptidnoj kemiji, a općenito funkcionalizacijom amina u karbamate potencijalno može pridonijeti novim, zanimljivim medicinskim i biološkim svojstvima tih spojeva.^{154–157} Derivati kinuklidinskih karbamata predmet su današnjih istraživanja za razvoj lijekova protiv Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, odnosno pripadaju skupini spojeva koji inhibiraju acetyl- i butirilkolinesterazu te imaju pozitivan efekt na kognitivne simptome.¹⁵⁸ Proučavanjem raznih strukturnih motiva karbamata i njihovog utjecaja na inhibiciju spomenutih enzima, stječu se bitna saznanja u pripravi učinkovitijih lijekova te uz dodatak odgovarajućih farmakofora mogu potencijalno imati i višestruku ulogu u suzbijanju raznih bolesti.

U nastavku su predstavljeni rezultati pretrage konformacijskog prostora odabranih 5 enantiomernih parova derivata kinuklidinskih karbamata. Taj skup spojeva ujedno služi kao dobar testni model za provjeru konzistentnosti implementacije algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje zbog toga što se završni rezultati svakog enantiomernog para moraju podudarati. Osim toga, rezultati konformacijske analize dotičnih spojeva mogu poslužiti u razumijevanju te daljnjem razvoju novih, farmakološki važnih spojeva.

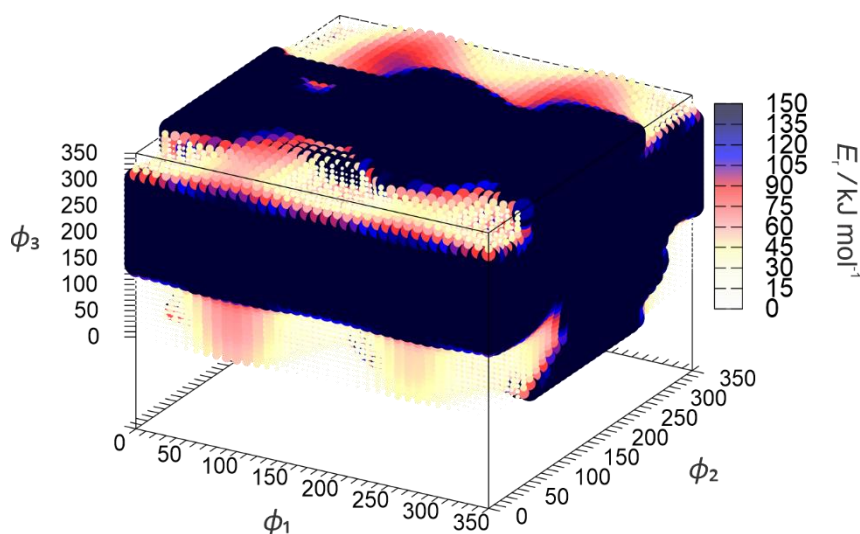
5.4.1. R- i S-DMK

Pretraga konformacijskog prostora za spojeve **R-DMK** i **S-DMK** izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvo slijedi prikaz rezultata dobivenih holističkom pretragom, zajedno s pripadajućim PES-ovima svakog sustava za oba algoritma i njihovom usporedbom, a zatim rezultati dobiveni analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **R-DMK** i **S-DMK** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.49.

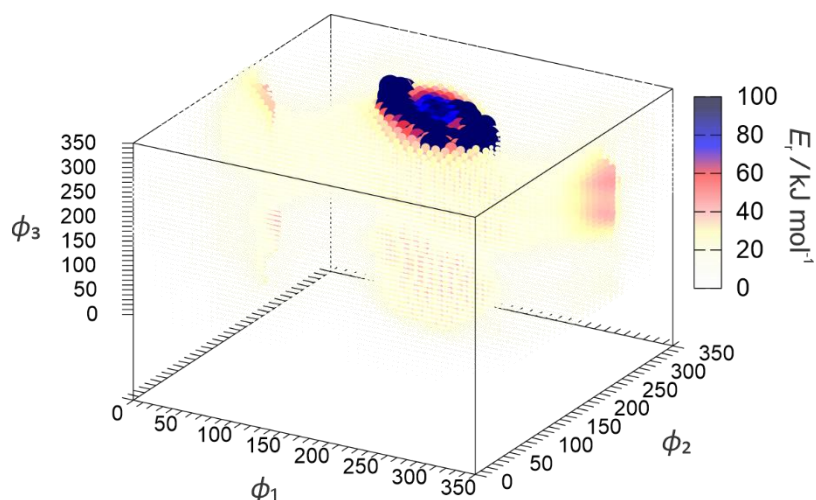


Slika 5.49. Strukture spojeva **R-DMK** i **S-DMK** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

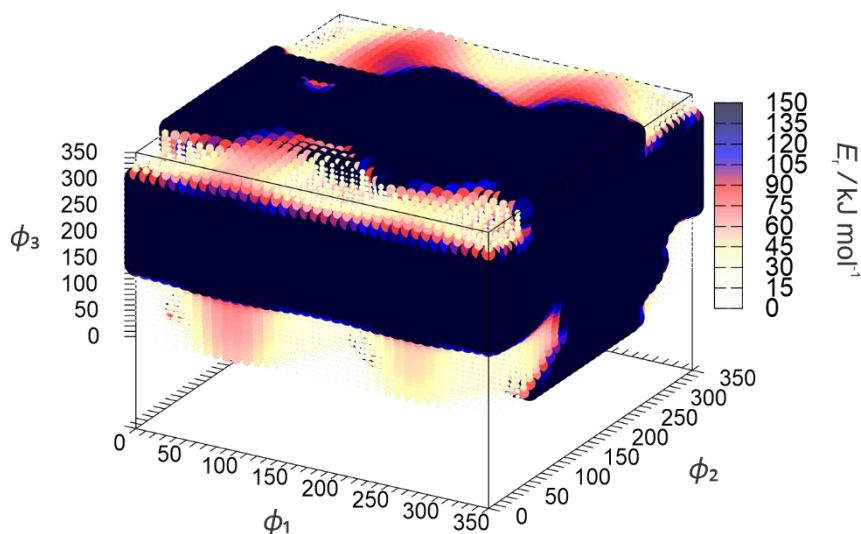
Provedbom algoritama za rigidno te prilagodljivo relaksirano pretraživanje za spojeve **R-DMK** i **S-DMK** generirani su PES-ovi razapeti trima relativnim torzijskim koordinatama. Prikazi PES-ova generiranih putem oba algoritma za spoj **R-DMK** dani su na slikama 5.50 i 5.51 zasebno, a za spoj **S-DMK** na slikama 5.52 i 5.53.



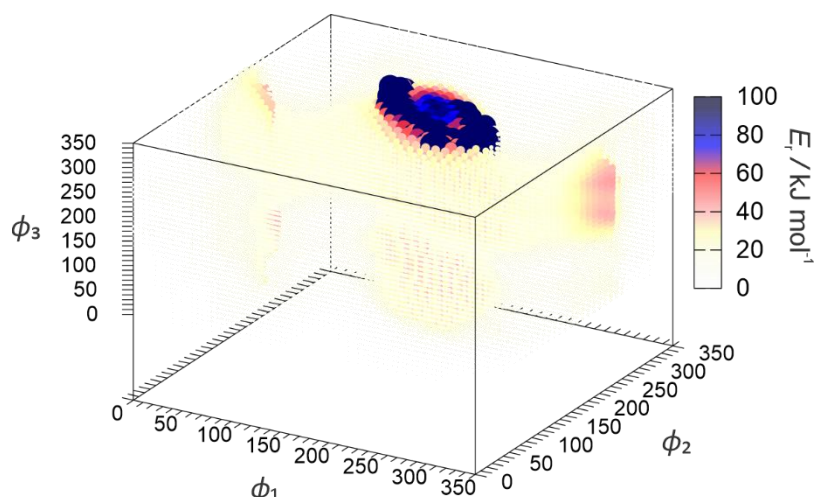
Slika 5.50. PES spoja **R-DMK** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.49. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 150 kJ mol^{-1} .



Slika 5.51. PES spoja **R-DMK** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.49. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.



Slika 5.52. PES spoja **S-DMK** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.49. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 150 kJ mol^{-1} .

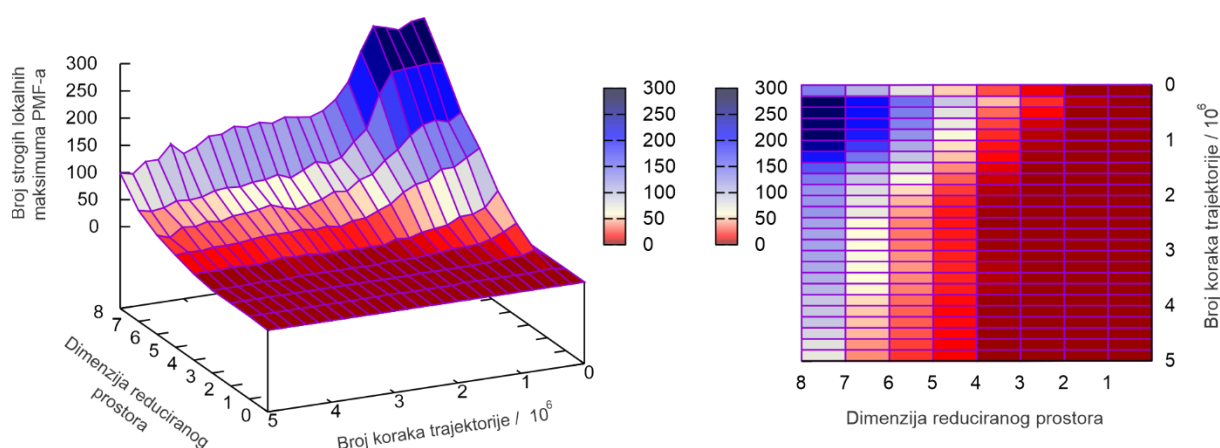


Slika 5.53. PES spoja **S-DMK** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.49. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 5 konformera spoja **R-DMK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 6 konformera dotičnog spoja. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **R-DMK1**, odgovara početnim točkama, odnosno odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$ i $\phi_3 = 0^\circ$. Konformer **R-DMK2** nije određen analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje, a na PES-u generiranim algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje odgovara minimumu s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 40^\circ$, $\phi_2 = 10^\circ$ i $\phi_3 = 90^\circ$. Početna struktura spoja **S-DMK** bila je napravljena zrcaljenjem početne strukture spoja **R-DMK** te su smjerovi rotacija za svaku torzijsku koordinatu bili postavljeni u suprotnom smjeru za slučaj spoja **S-DMK**. Na taj način se osigurava da će sve generirane konformacije spoja **S-DMK** redom biti zrcalne slike svih generiranih konformacija spoja **R-DMK** te samim time moraju poprimiti iste vrijednosti energije. Usporedbom ploha sa slika 5.50 i 5.52 te 5.51 i 5.53 uočava se njihovo podudaranje u izračunanim vrijednostima potencijalne energije. Taj rezultat je i očekivan, s obzirom na to da se radi o enantiomeru spoja **R-DMK** te zbog opisanog načina provedbe sustavnog pretraživanja. Iz tog razloga su dobiveni isti rezultati za spoj **S-DMK**, gdje je analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno ukupno 5 konformera, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za

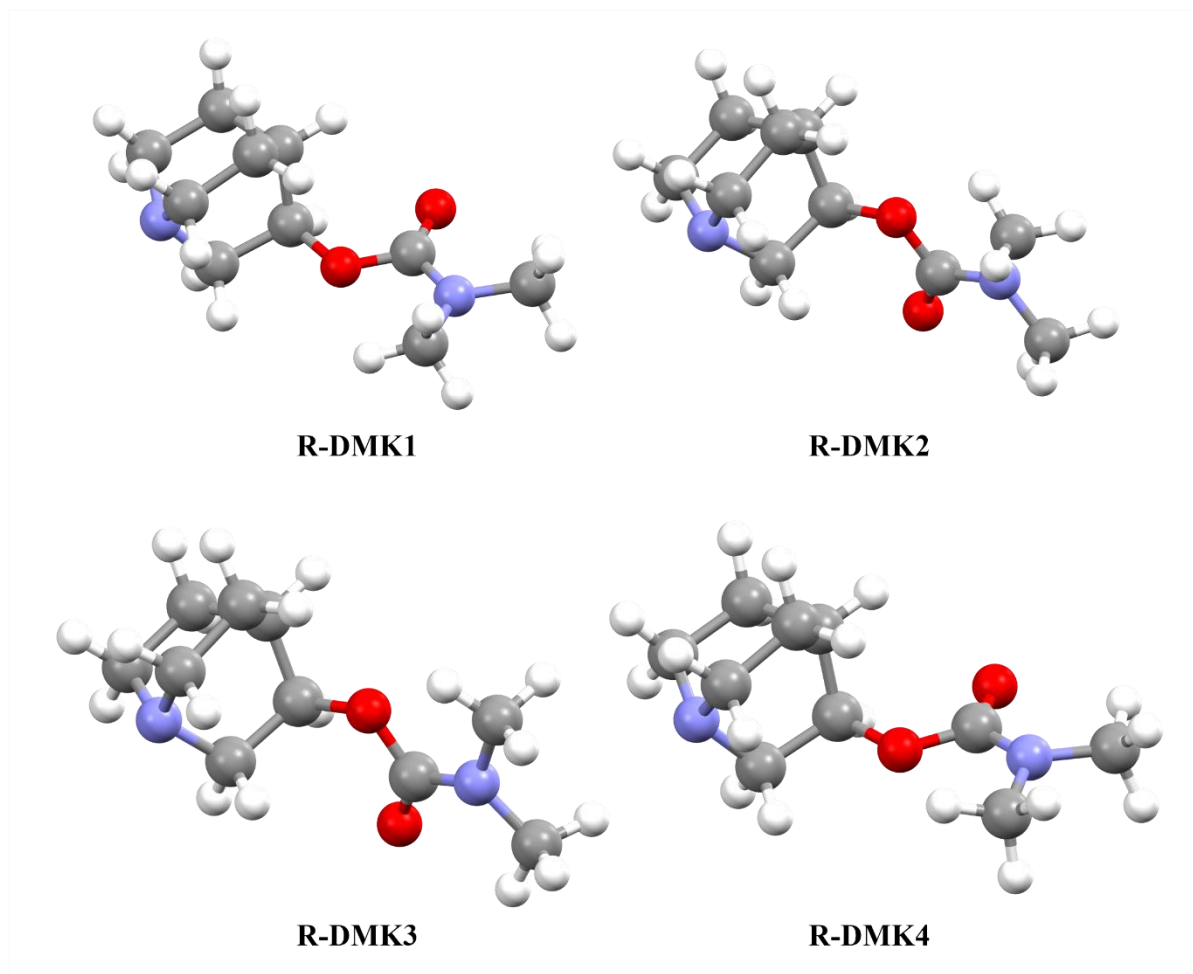
prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 6 konformera spoja **S-DMK**. Konformer **S-DMK2** nije određen analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Također, struktura energetski najstabilnijeg konformera, **S-DMK1**, odgovara početnim točkama, odnosno odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$ i $\phi_3 = 0^\circ$, a konformer **S-DMK2** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 40^\circ$, $\phi_2 = 10^\circ$ i $\phi_3 = 90^\circ$.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **R-DMK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.54, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuju 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.54. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **R-DMK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 6 konformera spoja **R-DMK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje i sve strukture su jednoznačno mapirane. Shodno tome, 6 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **R-DMK**. Prikaz struktura konformera **R-DMK1**, **R-DMK2**, **R-DMK3** i **R-DMK4** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.55.



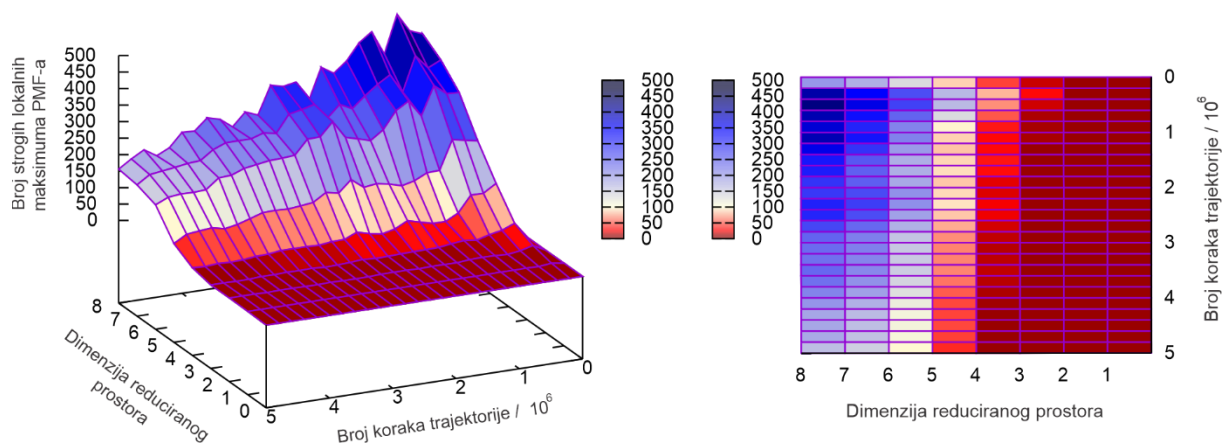
Slika 5.55. Strukture prvih 4 konformera spoja **R-DMK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **R-DMK1**, **R-DMK2**, **R-DMK3** i **R-DMK4** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **R-DMK** dani su u tablici 5.11.

Tablica 5.11. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **R-DMK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
R-DMK1	0,00	34,1
R-DMK2	0,72	25,5
R-DMK3	1,10	21,9
R-DMK4	1,52	18,4
R-DMK5	25,08	<0,01
R-DMK6	25,38	<0,01

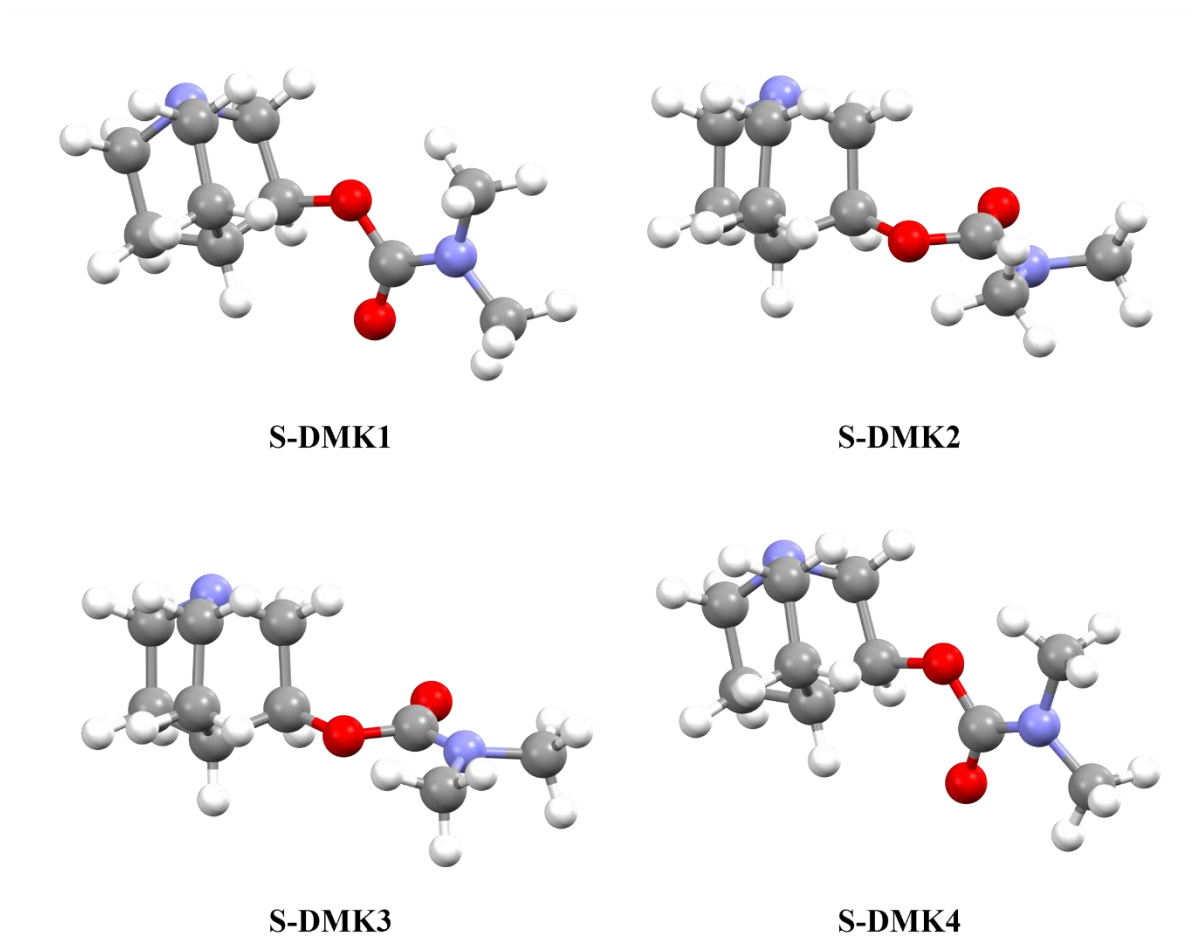
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **S-DMK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.56, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponentata opisuju 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.56. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **S-DMK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 6 konformera spoja **S-DMK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje,

pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 6 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **S-DMK**. Prikaz struktura konformera **S-DMK1**, **S-DMK2**, **S-DMK3** i **S-DMK4** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dane su na slici 5.57.



Slika 5.57. Strukture prvih 4 konformera spoja **S-DMK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

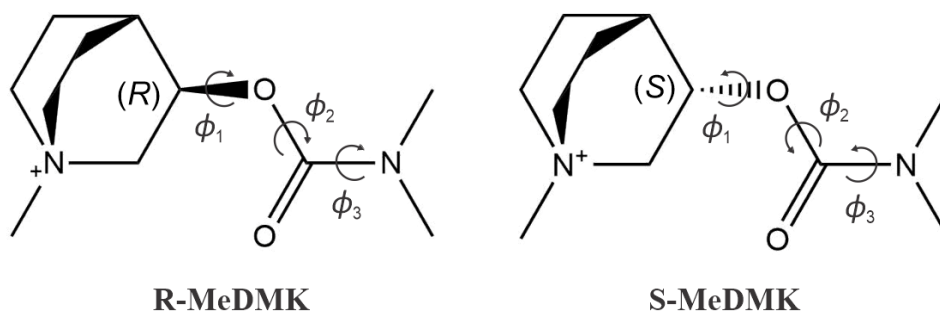
Konformeri **S-DMK1**, **S-DMK2**, **S-DMK3** i **S-DMK4** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **S-DMK** dani su u tablici 5.12.

Tablica 5.12. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **S-DMK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
S-DMK1	0,00	34,2
S-DMK2	0,78	24,8
S-DMK3	1,05	22,3
S-DMK4	1,49	18,6
S-DMK5	25,04	<0,01
S-DMK6	25,37	<0,01

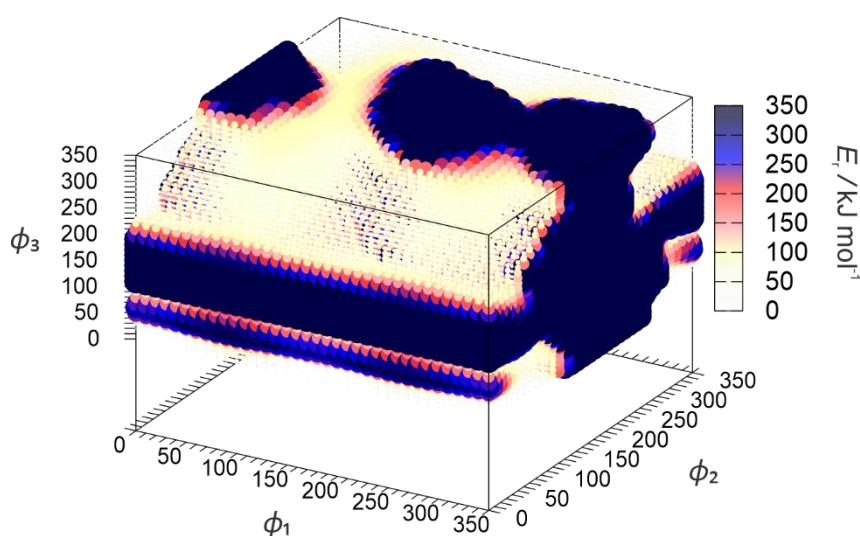
5.4.2. R- i S-MeDMK

Za molekularne sustave **R-MeDMK** i **S-MeDMK** izvršena je pretraga konformacijskog prostora metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvo slijedi prikaz rezultata dobivenih holističkom pretragom, zajedno s pripadajućim PES-ovima svakog sustava za oba algoritma i njihovom usporedbom, a zatim rezultati dobiveni analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture sustava **R-MeDMK** i **S-MeDMK** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.58.

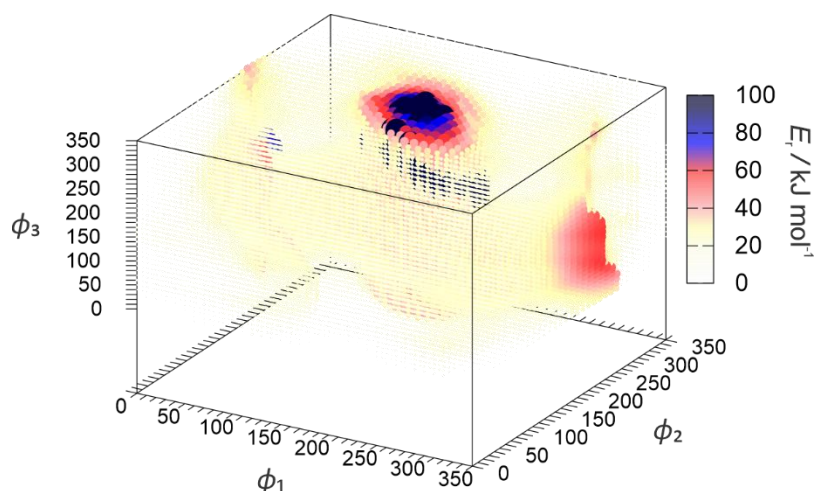


Slika 5.58. Strukture sustava **R-MeDMK** i **S-MeDMK** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 za provedbu rigidnog i prilagodljivo relaksiranog pretraživanja.

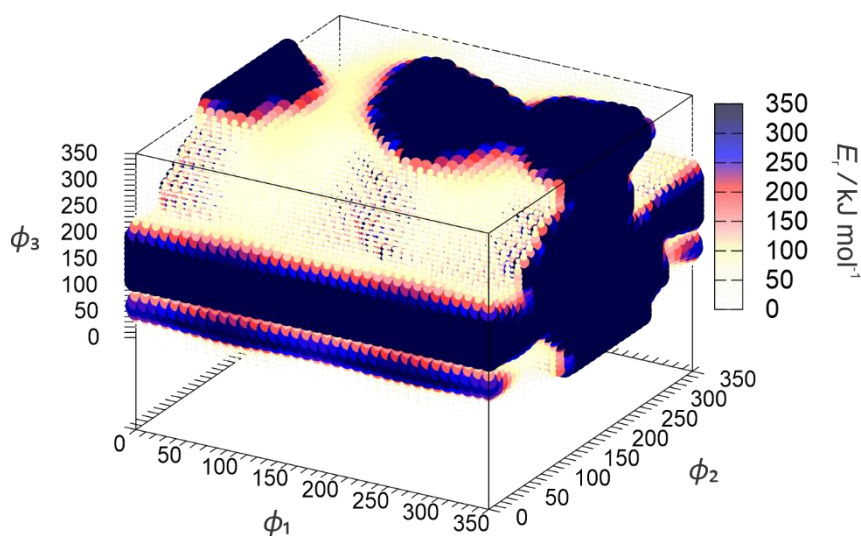
Provedbom algoritama za rigidno te prilagodljivo relaksirano pretraživanje za sustave **R-MeDMK** i **S-MeDMK** generirani su PES-ovi razapeti trima relativnim torzijskim koordinatama. Prikazi PES-ova generiranih putem oba algoritma za sustav **R-MeDMK** dani su na slikama 5.59 i 5.60 zasebno, a za sustav **S-MeDMK** na slikama 5.61 i 5.62.



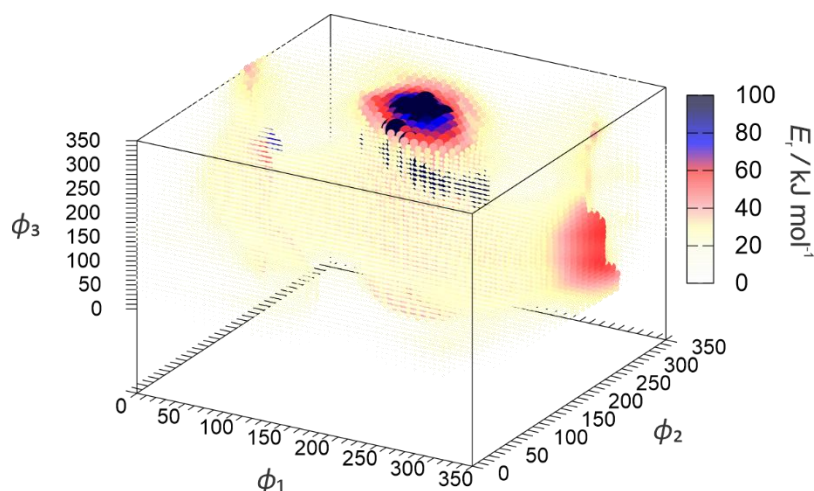
Slika 5.59. PES sustava **R-MeDMK** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.58. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 350 kJ mol^{-1} .



Slika 5.60. PES sustava **R-MeDMK** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.58. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.



Slika 5.61. PES sustava **S-MeDMK** generiran algoritmom za rigidno pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.58. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 350 kJ mol^{-1} .

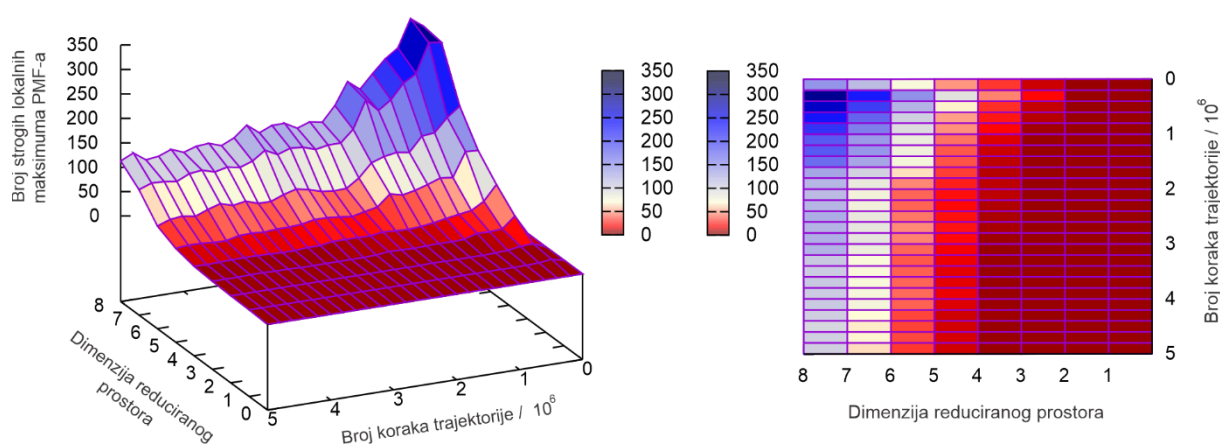


Slika 5.62. PES sustava **S-MeDMK** generiran algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na semiempirijskoj razini teorije uz korištenje PM7 hamiltonijana i razapet trima relativnim torzijskim koordinatama ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 , definiranim prema slici 5.58. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 3 konformera sustava **R-MeDMK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 5 konformera dotičnog sustava. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **R-MeDMK1**, odgovara početnim točkama, odnosno odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$ i $\phi_3 = 0^\circ$. Konformer **R-MeDMK2** nije određen analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje, a na PES-u generiranim algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje odgovara minimumu s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 210^\circ$, $\phi_2 = 340^\circ$ i $\phi_3 = 260^\circ$. Početna struktura sustava **S-MeDMK** bila je napravljena zrcaljenjem početne strukture sustava **R-MeDMK** te su smjerovi rotacija za svaku torzijsku koordinatu bili postavljeni u suprotnom smjeru za slučaj sustava **S-MeDMK**. Na taj način se osigurava da će sve generirane konformacije sustava **S-MeDMK** redom biti zrcalne slike svih generiranih konformacija sustava **R-MeDMK** te samim time moraju poprimiti iste vrijednosti energije. Usporedbom ploha sa slikom 5.59 i 5.61 te 5.60 i 5.62 uočava se njihovo podudaranje u izračunanim vrijednostima potencijalne energije. Taj rezultat je i očekivan, s obzirom na to da se radi o enantiomeru sustava **R-MeDMK**. Shodno tome, isti rezultati su dobiveni i za sustav **S-MeDMK**, gdje je analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno ukupno 3 konformera, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za

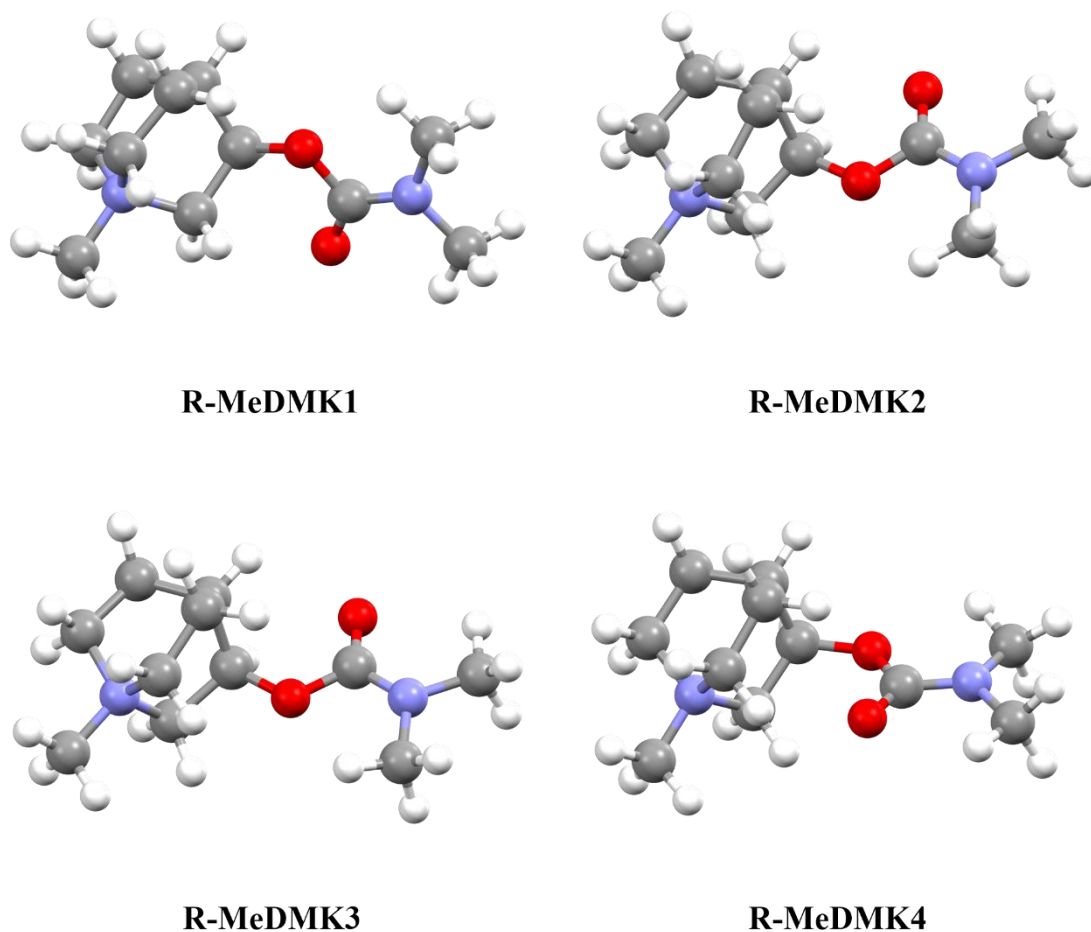
prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 5 konformera sustava **S-MeDMK**. Također, Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **S-MeDMK1**, odgovara početnim točkama, odnosno odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$ i $\phi_3 = 0^\circ$, a konformer **S-MeDMK2** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 210^\circ$, $\phi_2 = 340^\circ$ i $\phi_3 = 260^\circ$.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije sustava **R-MeDMK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.63, određeno je da 3 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.63. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije sustava **R-MeDMK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 5 konformera sustava **R-MeDMK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje i sve strukture su jednoznačno mapirane. Shodno tome, 5 konformera čine potpuni konformacijski prostor sustava **R-MeDMK**. Prikaz struktura prvih 4 konformera sustava **R-MeDMK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.64.



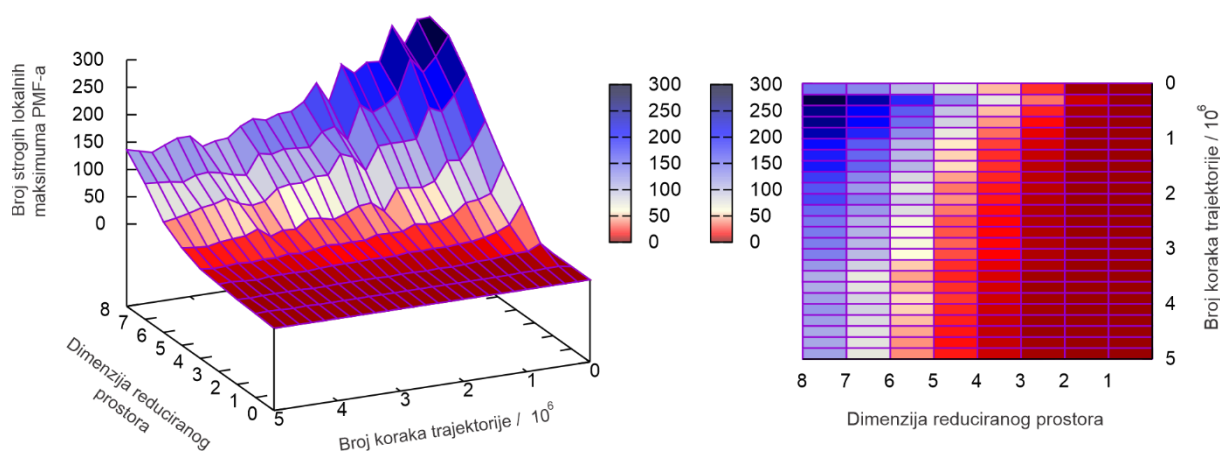
Slika 5.64. Strukture prvih 4 konformera sustava **R-MeDMK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformeri **R-MeDMK1**, **R-MeDMK2**, **R-MeDMK3** zajedno opisuju preko 96 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera sustava **R-MeDMK** dani su u tablici 5.13.

Tablica 5.13. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i sustava **R-MeDMK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
R-MeDMK1	0,00	54,1
R-MeDMK2	0,89	37,8
R-MeDMK3	6,26	4,3
R-MeDMK4	6,80	3,4
R-MeDMK5	12,44	0,4

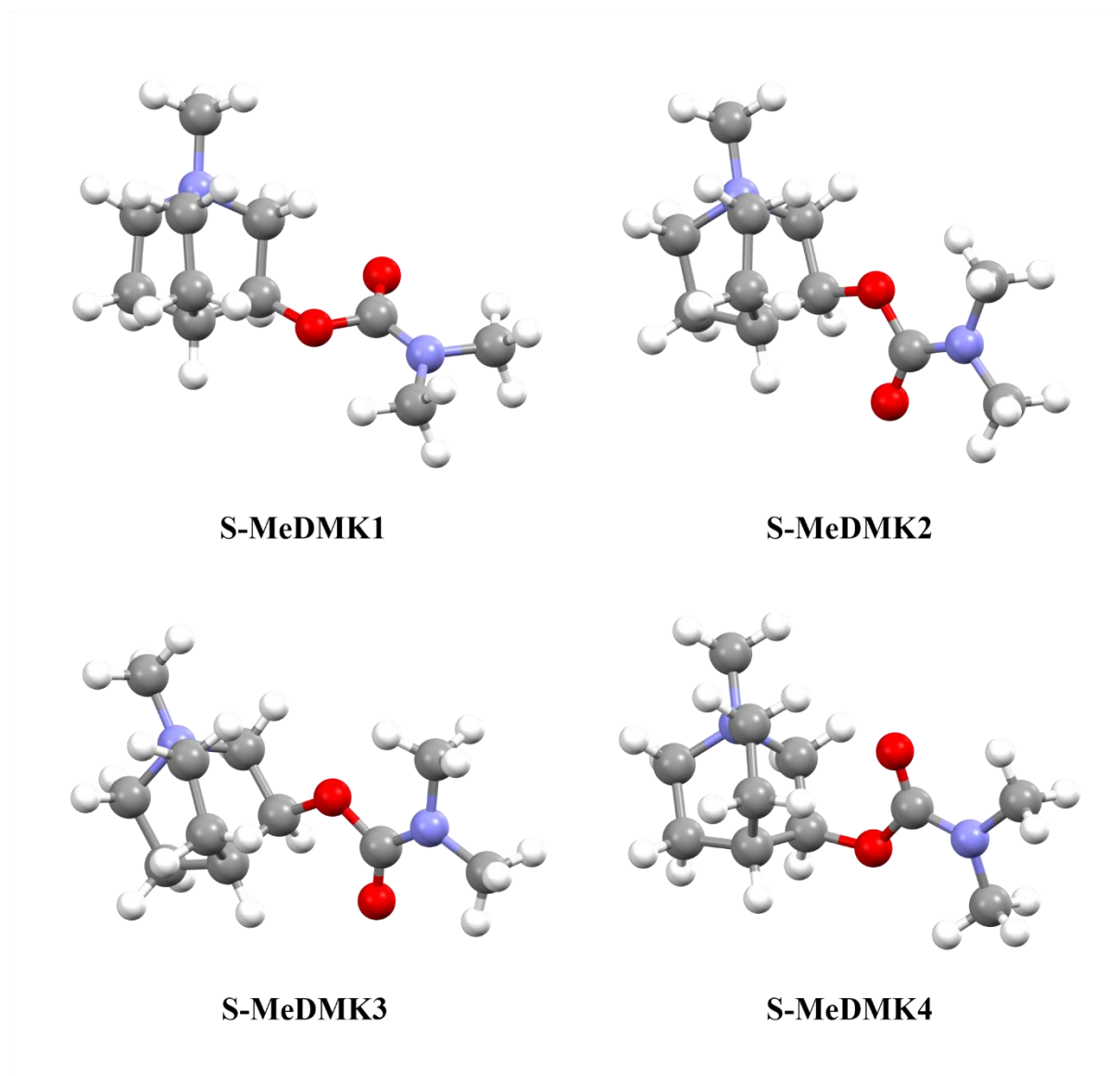
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije sustava **S-MeDMK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.65, određeno je da svih 5 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenata opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.65. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije sustava **S-MeDMK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 5 konformera sustava **S-MeDMK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 5 konformera

čine potpuni konformacijski prostor sustava **S-MeDMK**. Prikaz struktura prvih 4 konformera sustava **S-MeDMK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.66.



Slika 5.66. Strukture prvih 4 konformera sustava **S-MeDMK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Konformer **S-MeDMK1**, **S-MeDMK2**, **S-MeDMK3** zajedno opisuju preko 96 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera sustava **S-MeDMK** dani su u tablici 5.14.

Tablica 5.14. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i sustava **S-MeDMK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

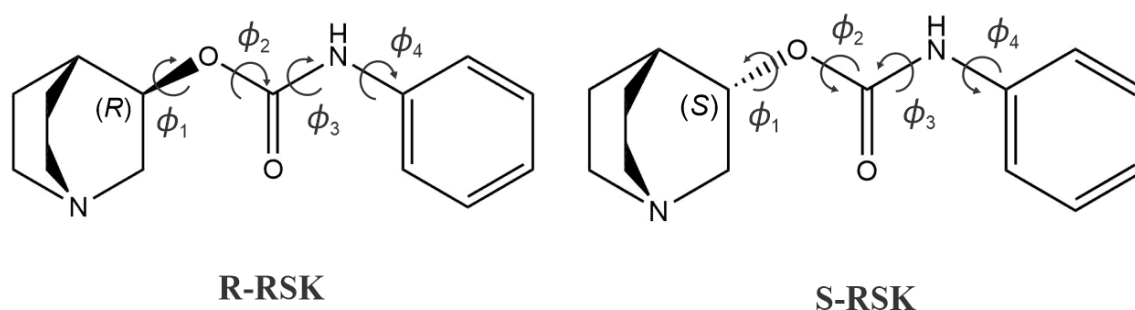
Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
S-MeDMK1	0,00	54,6
S-MeDMK2	0,88	37,9
S-MeDMK3	6,70	4,1
S-MeDMK4	7,29	3,1
S-MeDMK5	12,88	0,3

Usporedbom skupa konformera spojeva **R-** i **S-DMK** sa skupom konformera sustava **R-** i **S-MeDMK** uočava se razlika u njihovom ukupnom broju, gdje za spojeve **R-** i **S-DMK** postoji 1 konformer više naspram sustava **R-** i **S-MeDMK**. Strukturno slične motive nalazimo između prvih 3 konformera sustava **R-** i **S-MeDMK** s prvim, drugim i četvrtim konformerom spojeva **R-** i **S-DMK**. Konformeri **R-** i **S-DMK5** te **R-** i **S-DMK6** su relativno visoke ukupne energije, s obzirom na njihove najstabilnije konformere, što je posljedica toga da takve strukture nisu stabilne u obliku kationa, odnosno sustava **R-** i **S-MeDMK**. Također, konformeri **R-** i **S-MeDEK5** koji su relativno visoke ukupne energije, s obzirom na njihove najstabilnije konformere, ne postoje u neutralnom obliku spojeva **R-** i **S-DMK**. Provedbom algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određen je veći broj konformera za spojeve **R-** i **S-DMK** te sustave **R-** i **S-MeDMK** naspram algoritma za rigidno pretraživanje. Ukupan broj konformera koji je određen za svaki spomenuti molekularni sustav provedbom algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje odgovara ukupnom broju konformera određenih metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike.

5.4.3. R- i S-RSK

Pretraga konformacijskog prostora za spojeve **R-RSK** i **S-RSK** izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U

nastavku prvo slijedi prikaz rezultata dobivenih holističkom pretragom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **R-RSK** i **S-RSK** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.67.

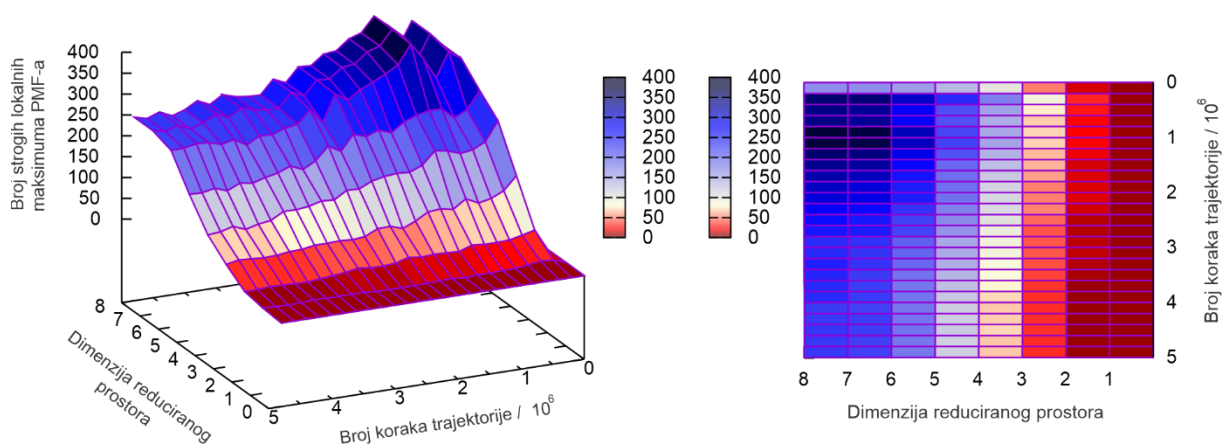


Slika 5.67. Strukture spojeva **R-RSK** i **S-RSK** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 i ϕ_4 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 5 konformera spoja **R-RSK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 8 konformera dotičnog spoja. Konformeri **R-RSK2**, **R-RSK4** i **R-RSK5** nisu određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **R-RSK1**, odgovara početnim točkama na oba PES-a, odnosno odgovara minimumima s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$ i $\phi_4 = 0^\circ$. Konformer **R-RSK2** odgovara minimumu na PES-u generiranim algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 210^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$ i $\phi_4 = 90^\circ$, konformer **R-RSK3** odgovara minimumu s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 120^\circ$, $\phi_2 = 180^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$ i $\phi_4 = 0^\circ$, konformer **R-RSK4** odgovara minimumu $\phi_1 = 30^\circ$, $\phi_2 = 180^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$ i $\phi_4 = 90^\circ$, a konformer **R-RSK5** odgovara minimumu $\phi_1 = 120^\circ$, $\phi_2 = 180^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$ i $\phi_4 = 90^\circ$. Početna struktura spoja **S-RSK** bila je napravljena zrcaljenjem inicijalne strukture spoja **R-RSK** i smjerovi rotacija za svaku torzijsku koordinatu bili su postavljeni u suprotnome smjeru naspram spoja **R-RSK**. Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 5 konformera spoja **S-RSK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 8 konformera. Mapiranjem struktura skupa konformera određenog analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje te skupa konformera određenog analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo

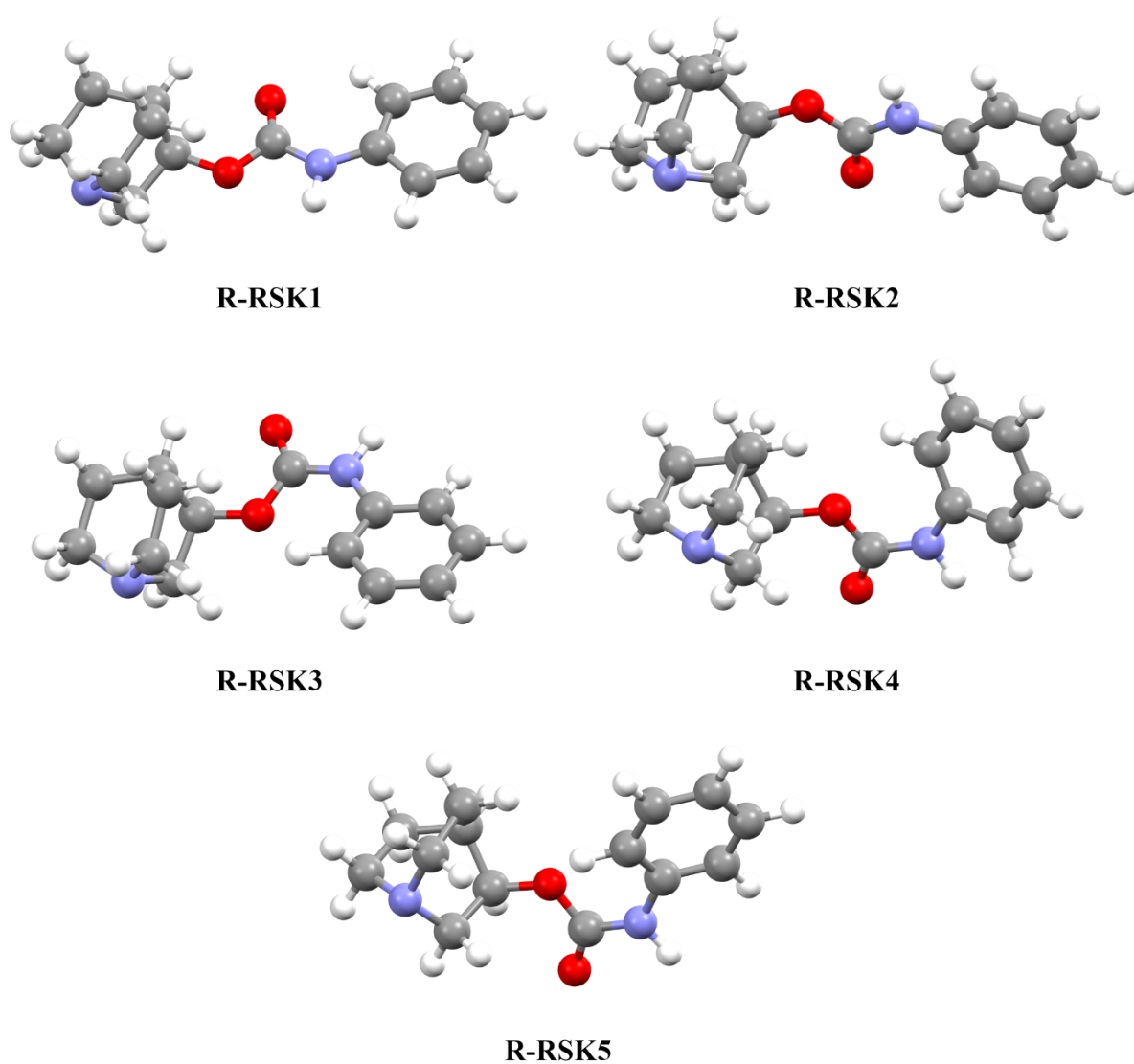
relaksirano pretraživanje, ustvrđeno je da konformeri **S-RSK2**, **S-RSK4** i **S-RSK5** nisu određeni prvotnim algoritmom. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **S-RSK1**, također odgovara početnim točkama na oba PES-a. Preostali minimumi određeni su na istim vrijednostima torzijskih koordinata na PES-u generiranom algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje kao i kod spoja **R-RSK**. Očekivan rezultat, iz razloga što se radi o enantiomernom paru, dodatna je potvrda konzistentnosti oba algoritma implementirana u kod programa MSA.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **R-RSK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.68, određeno je da svih 5 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponentata opisuje 93 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.68. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **R-RSK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 8 konformera spoja **R-RSK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 8 konformera čine potpuni konformacijski prostor spoja **R-RSK**. Prikaz struktura prvih pet konformera spoja **R-RSK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.69.



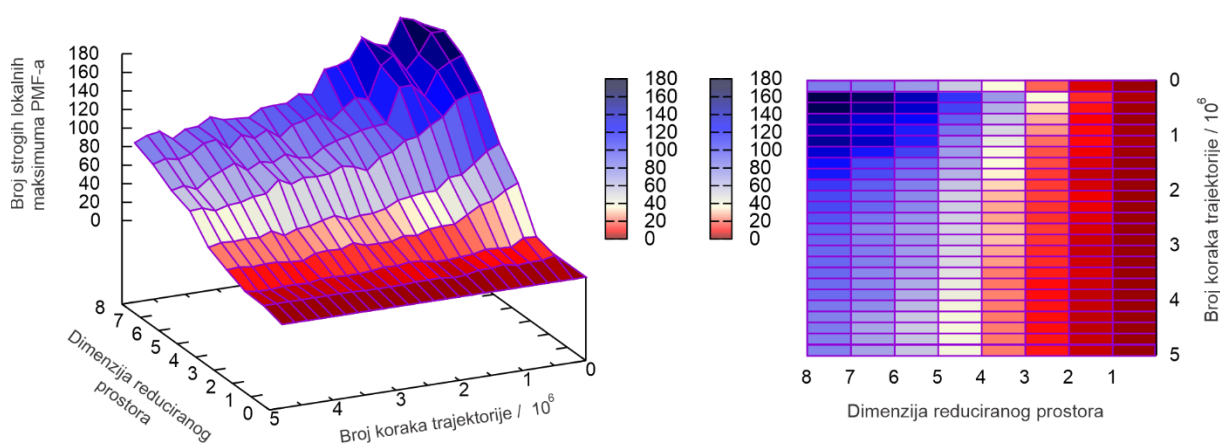
Slika 5.69. Strukture prvih 5 konformera spoja **R-RSK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Prvih 5 konformera spoja **R-RSK**, čije strukture su prikazane na slici 5.69, zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **R-RSK** dani su u tablici 5.15.

Tablica 5.15. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **R-RSK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
R-RSK1	0,00	49,7
R-RSK2	0,44	41,6
R-RSK3	6,81	3,2
R-RSK4	6,88	3,1
R-RSK5	7,56	2,3
R-RSK6	23,36	<0,01
R-RSK7	30,12	<0,01
R-RSK8	30,25	<0,01

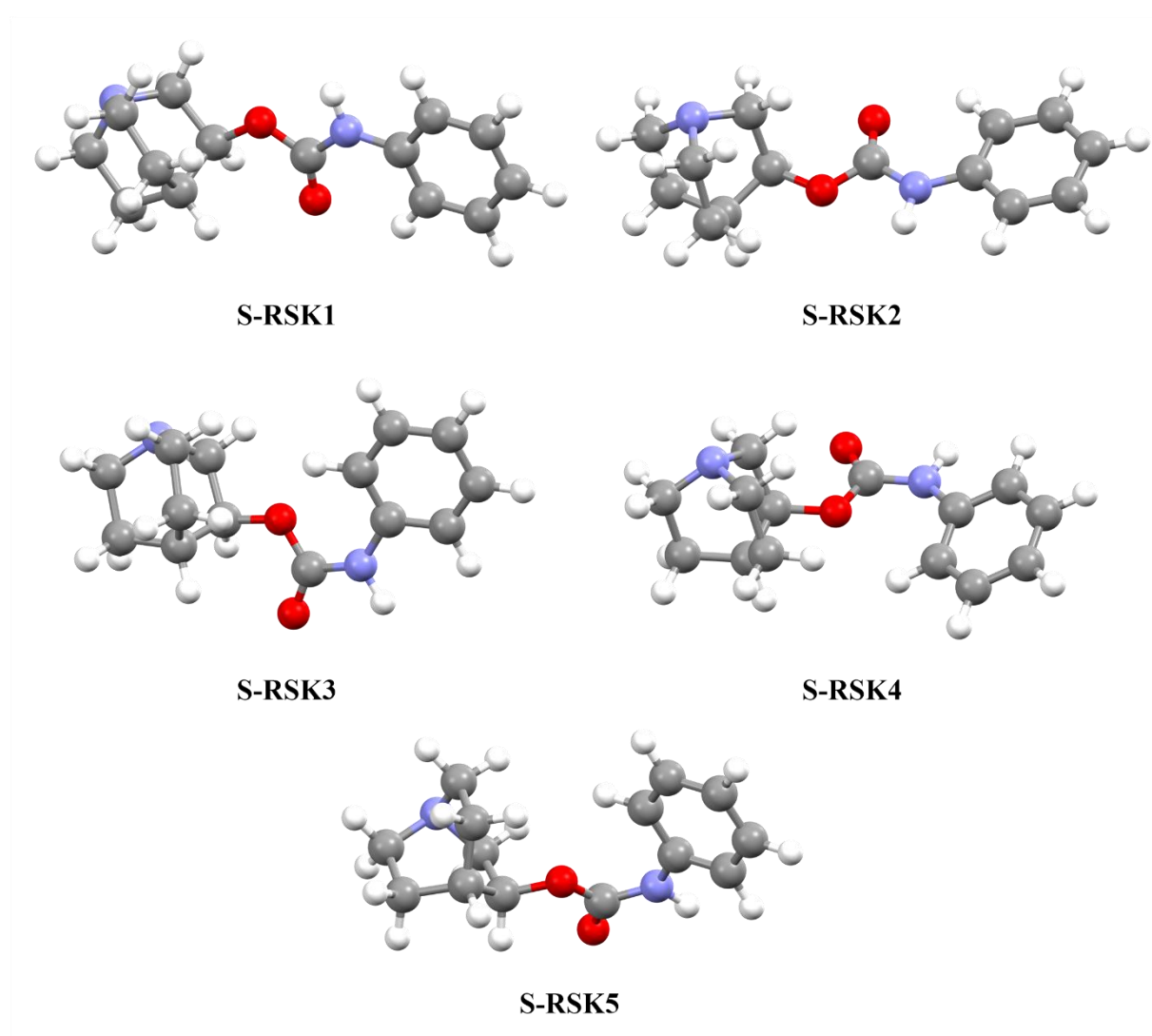
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **S-RSK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.70, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.70. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **S-RSK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 8

konformera spoja **S-RSK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 8 konformera čine potpuni konformacijski prostor spoja **S-RSK**. Prikaz struktura prvih pet konformera spoja **S-RSK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.71. Prvih 5 konformera spoja **S-RSK** zajedno opisuju preko 99 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **S-RSK** dani su u tablici 5.16.



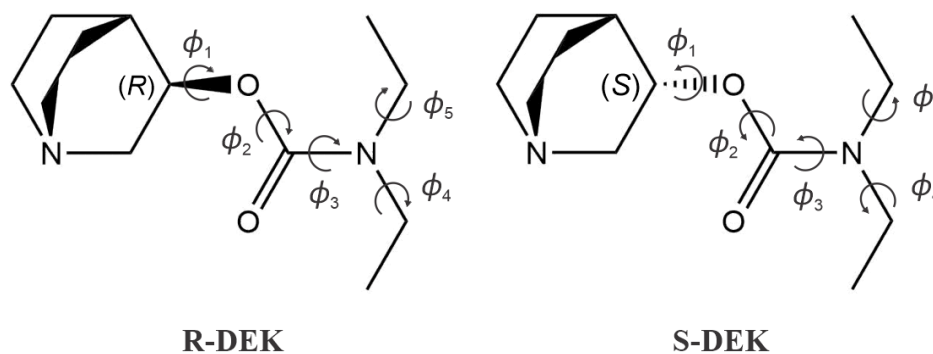
Slika 5.71. Strukture prvih 5 konformera spoja **S-RSK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.16. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **S-RSK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
S-RSK1	0,00	49,7
S-RSK2	0,44	41,6
S-RSK3	6,81	3,2
S-RSK4	6,88	3,1
S-RSK5	7,56	2,3
S-RSK6	23,36	<0,01
S-RSK7	30,12	<0,01
S-RSK8	30,25	<0,01

5.4.4. R- i S-DEK

Pretraga konformacijskog prostora za spojeve **R-DEK** i **S-DEK** izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvo slijedi prikaz rezultata dobivenih holističkom pretragom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **R-DEK** i **S-DEK** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.72.

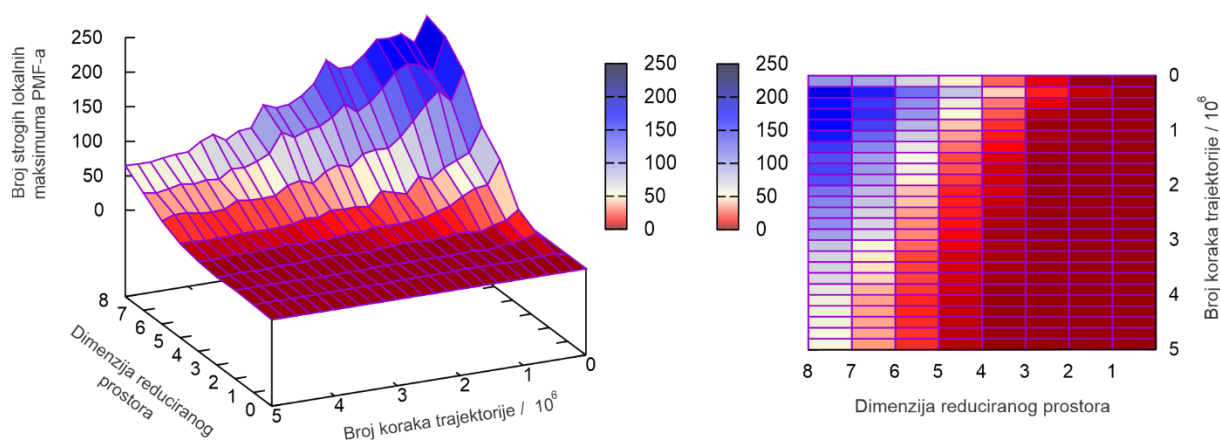


Slika 5.72. Strukture spojeva **R-DEK** i **S-DEK** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 , ϕ_4 i ϕ_5 za provedbu rigidnog te prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 9 konformera spoja **R-DEK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 13 konformera dotičnog spoja. Konformeri **R-DEK2**, **R-DEK4**, **R-DEK5** i **R-DEK6** nisu određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **R-DEK1**, određena je optimizacijskim proračunom strukture koja odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 150^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 0^\circ$. Konformeri koji nisu određeni provedbom algoritma za rigidno pretraživanje, određeni su iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje i to iz vrijednosti relativnih torzijskih koordinata: $\phi_1 = 210^\circ$, $\phi_2 = 210^\circ$, $\phi_3 = 180^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 270^\circ$ za konformer **R-DEK2**, $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 150^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 270^\circ$ za konformer **R-DEK4**, $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 270^\circ$ za konformer **R-DEK5** te $\phi_1 = 150^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 270^\circ$ za konformer **R-DEK6**. Početna struktura spoja **S-DEK** bila je napravljena zrcaljenjem inicijalne strukture spoja **R-DEK** te su smjerovi rotacija za svaku torzijsku koordinatu bili postavljeni u suprotnome smjeru naspram spoja **R-DEK**. Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 9 konformera spoja **S-DEK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 13 konformera. Očekivan rezultat, iz razloga što se radi o enantiomernom paru, dodatna je potvrda konzistentnosti oba algoritma implementirana u kod programa MSA. Mapiranjem struktura skupa konformera određenog analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje te skupa konformera određenog analizom

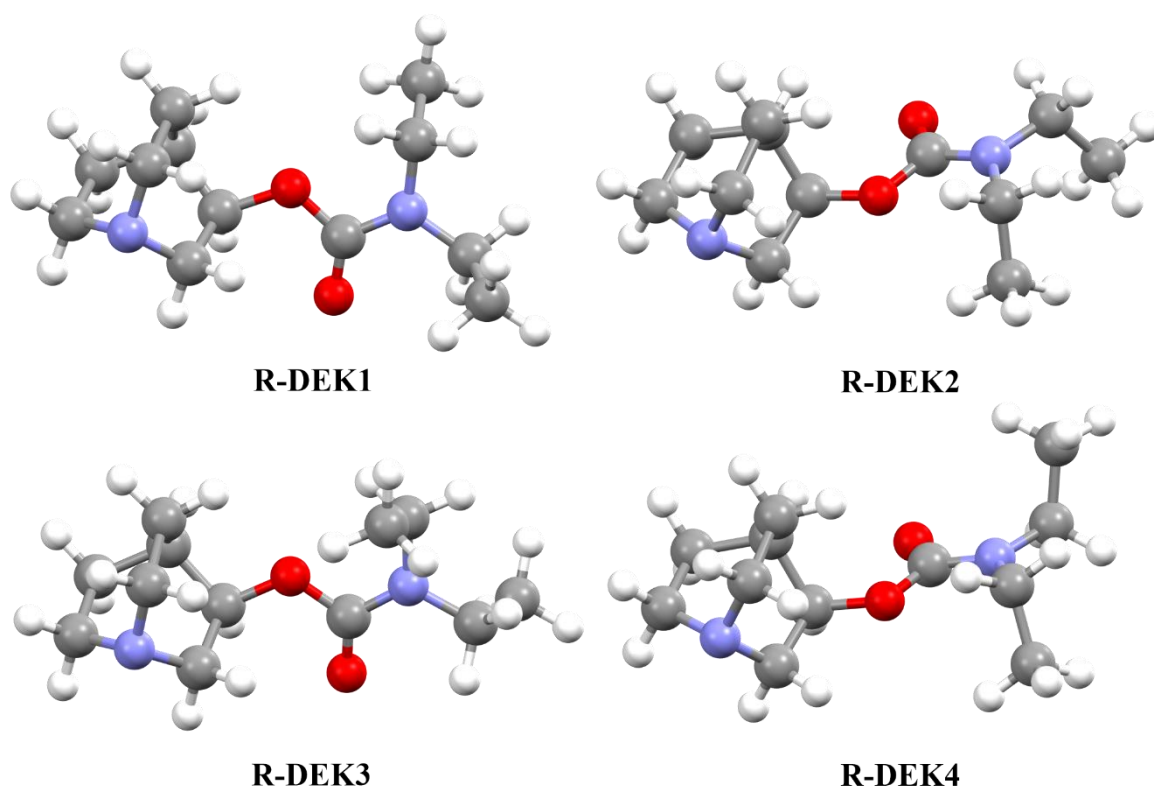
PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, ustvrđeno je da konformeri **S-DEK2**, **S-DEK4**, **S-DEK5** i **S-DEK6** nisu određeni provedbom prvotnog algoritma. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **S-DEK1**, određena je optimizacijskim proračunom strukture koja odgovara minimumima na oba PES-a s vrijednostima torzijskih koordinata $\phi_1 = 150^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 0^\circ$. Preostali konformeri spoja **S-DEK** koji nisu određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje, već su određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje odgovaraju istim minimumima kao i kod spoja **R-DEK**.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **R-DEK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.73, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.73. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **R-DEK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 13 konformera spoja **R-DEK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje i sve strukture su jednoznačno mapirane. Shodno tome, 13 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja **R-DEK**. Prikaz struktura prvih 4 konformera spoja **R-DEK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.74.



Slika 5.74. Strukture prvih 4 konformera spoja **R-DEK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

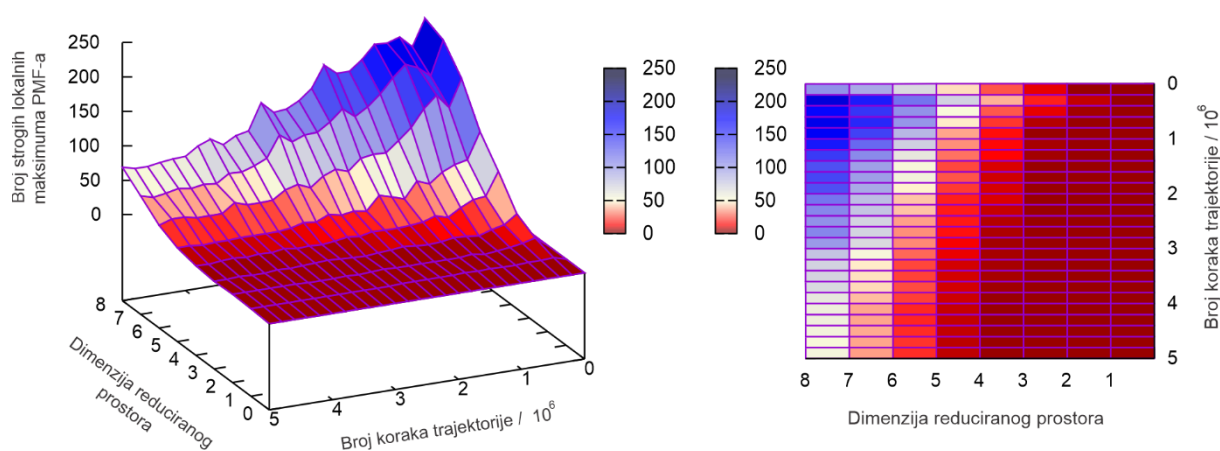
Prvih 8 konformera spoja **R-DEK** zajedno opisuju preko 96 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **R-DEK** dani su u tablici 5.17.

Tablica 5.17. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **R-DEK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
R-DEK1	0,00	17,4
R-DEK2	0,30	15,4
R-DEK3	0,38	15,0

R-DEK4	0,66	13,3
R-DEK5	1,09	11,2
R-DEK6	1,25	10,5
R-DEK7	2,02	7,7
R-DEK8	2,32	6,9
R-DEK9	4,82	2,5
R-DEK10	24,70	<0,01
R-DEK11	25,01	<0,01
R-DEK12	25,88	<0,01
R-DEK13	26,16	<0,01

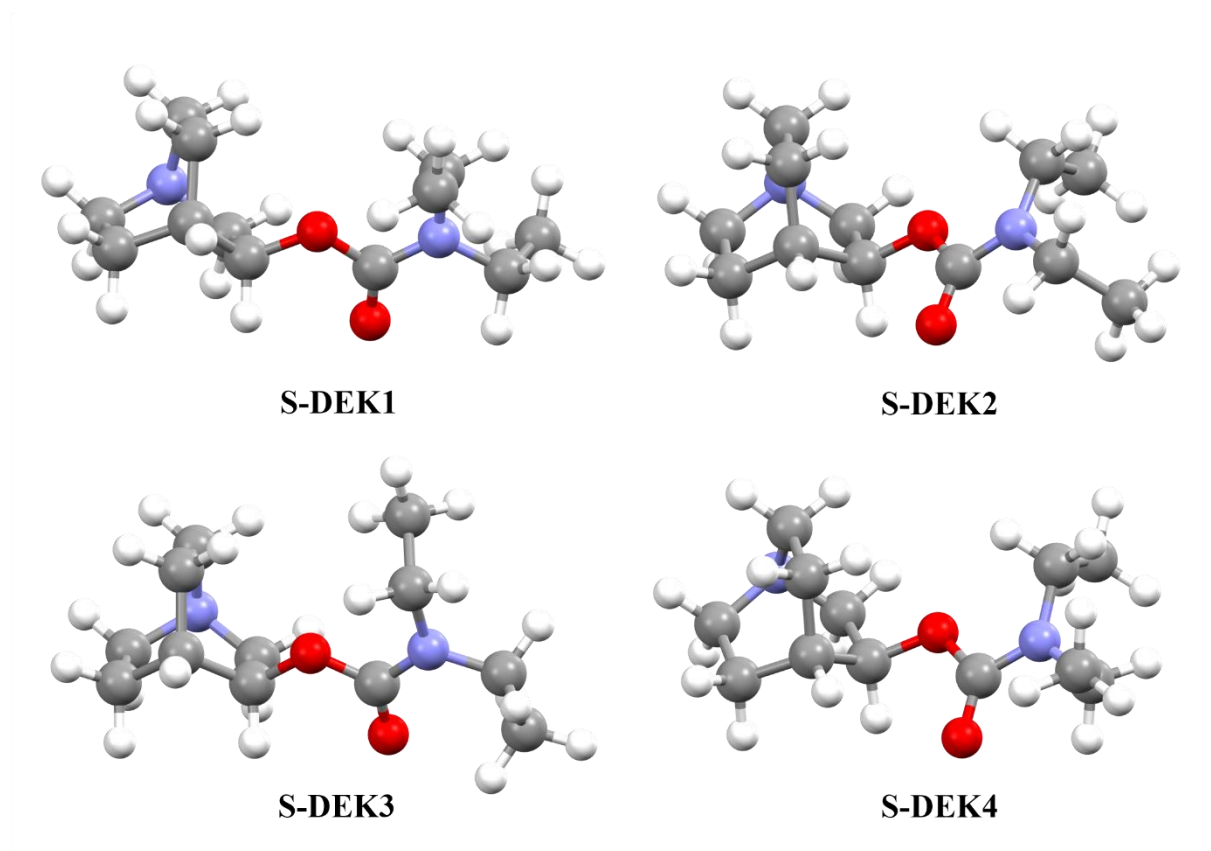
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **S-DEK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.75, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.75. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **S-DEK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 13 konformera spoja **S-DEK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 13 konformera

čini potpuni konformacijski prostor spoja **S-DEK**. Prikaz struktura prvih 4 konformera spoja **S-DEK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.76.



Slika 5.76. Strukture prvih 4 konformera spoja **S-DEK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

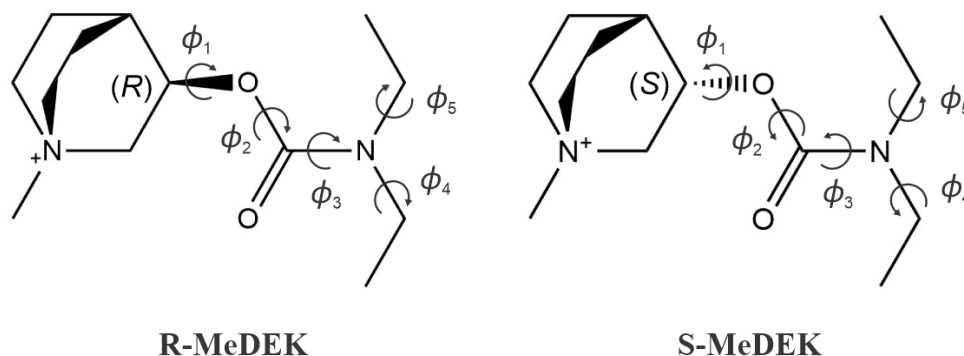
Kao i u primjeru spoja **R-DEK**, prvih 8 konformera spoja **S-DEK** zajedno opisuju preko 96 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **S-DEK** dani su u tablici 5.18.

Tablica 5.18. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **S-DEK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
S-DEK1	0,00	17,4
S-DEK2	0,30	15,4
S-DEK3	0,38	15,0
S-DEK4	0,66	13,3
S-DEK5	1,09	11,2
S-DEK6	1,25	10,5
S-DEK7	2,02	7,7
S-DEK8	2,32	6,9
S-DEK9	4,82	2,5
S-DEK10	24,70	<0,01
S-DEK11	25,01	<0,01
S-DEK12	25,88	<0,01
S-DEK13	26,16	<0,01

5.4.5. R- i S-MeDEK

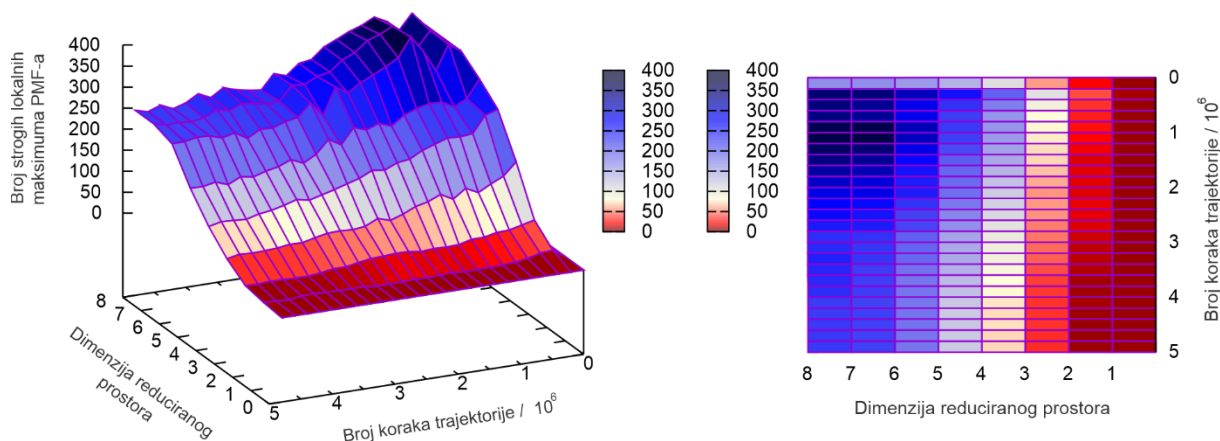
Pretraga konformacijskog prostora za sustave **R-MeDEK** i **S-MeDEK** izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvo slijedi prikaz rezultata dobivenih holističkom pretragom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Strukture spojeva **R-MeDEK** i **S-MeDEK** s naznačenim rotabilnim vezama prikazane su na slici 5.77.



Slika 5.77. Strukture sustava **R-MeDEK** i **S-MeDEK** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 , ϕ_4 i ϕ_5 za provedbu rigidnog te prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

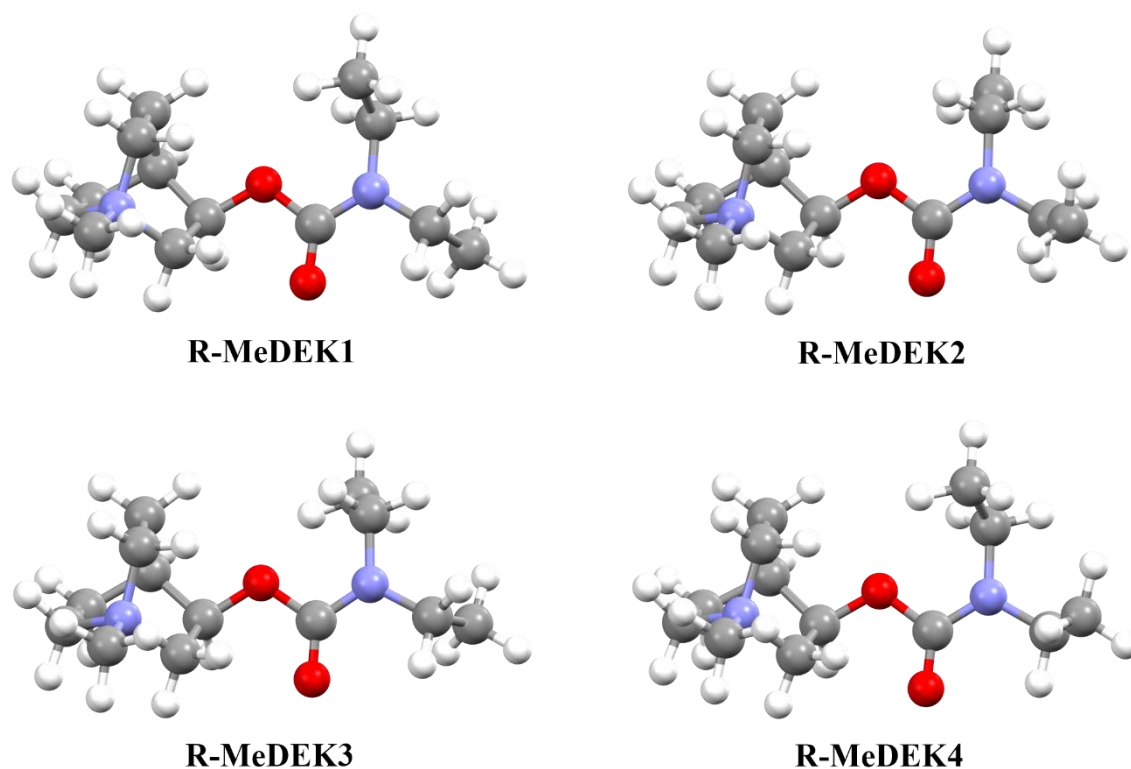
Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 8 konformera sustava **R-MeDEK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 11 konformera dotičnog sustava. Konformeri **R-MeDEK9**, **R-MeDEK10**, i **R-MeDEK11** nisu određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **R-MeDEK1**, odgovara početnim točkama na oba PES-a, odnosno minimumima s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 0^\circ$. Početna struktura spoja **S-MeDEK** bila je napravljena je zrcaljenjem inicijalne strukture spoja **R-MeDEK** te su smjerovi rotacija za svaku torzijsku koordinatu bili postavljeni u suprotnome smjeru naspram spoja **R-MeDEK**. Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 8 konformera spoja **S-MeDEK**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 11 konformera. Mapiranjem struktura skupa konformera određenog analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje te skupa konformera određenog analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, ustvrđeno je da konformeri **S-MeDEK9**, **S-MeDEK10** i **S-MeDEK11** nisu određeni provedbom prvotnog algoritma. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **S-MeDEK1**, odgovara početnim točkama na oba PES-a, odnosno minimumima s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ i $\phi_5 = 0^\circ$.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **R-MeDEK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.78, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.78. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **R-MeDEK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 11 konformera spoja **R-MeDEK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje i sve strukture su jednoznačno mapirane. Shodno tome, 11 konformera čine potpuni konformacijski prostor spoja **R-MeDEK**. Prikaz struktura prvih pet konformera spoja **R-MeDEK** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.79, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera sustava **R-MeDEK** predstavljeni su u tablici 5.19.



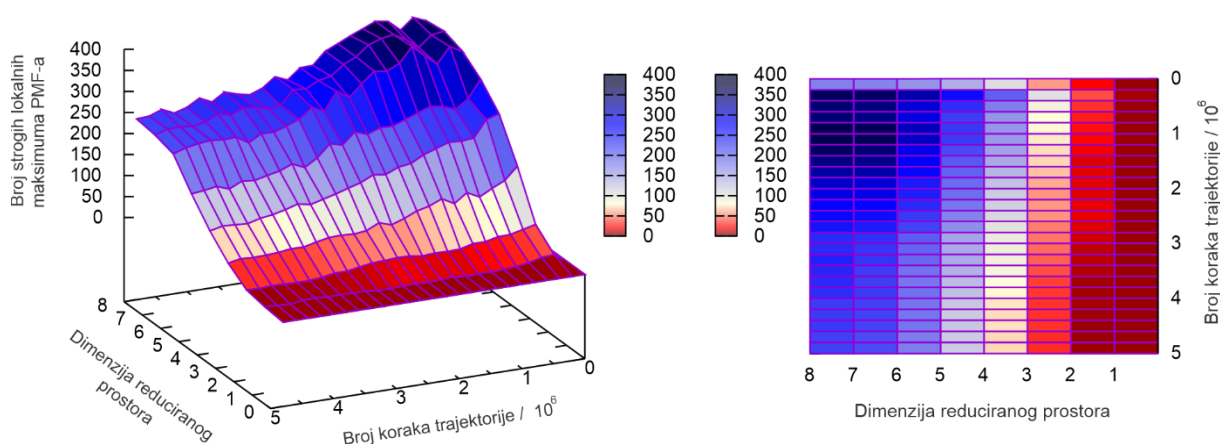
Slika 5.79. Strukture prvih 4 konformera sustava **R-MeDEK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.19. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i sustava **R-MeDEK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
R-MeDEK1	0,00	41,3
R-MeDEK2	0,75	30,3
R-MeDEK3	3,32	10,8
R-MeDEK4	4,04	8,1
R-MeDEK5	5,92	3,8
R-MeDEK6	6,48	3,0
R-MeDEK7	8,64	1,3

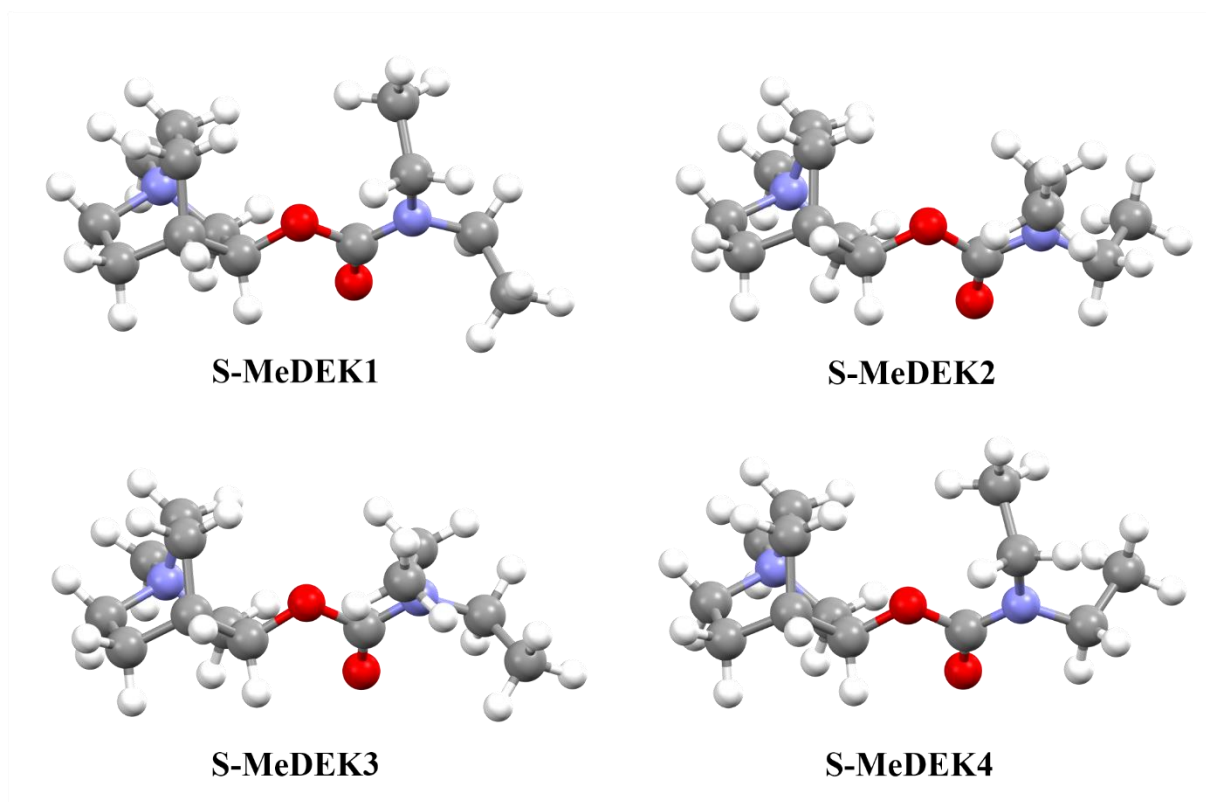
R-MeDEK8	10,01	0,7
R-MeDEK9	11,51	0,4
R-MeDEK10	13,99	0,2
R-MeDEK11	14,98	0,1

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **S-MeDEK** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.80, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 8 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.80. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **S-MeDEK**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 8-dimenzijskom prostoru, određeno je ukupno 11 konformera spoja **S-MeDEK**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Shodno tome, 11 konformera čine potpuni konformacijski prostor spoja **S-MeDEK**. Prikaz struktura konformera **S-MeDEK1**, **S-MeDEK2**, **S-MeDEK3** i **S-MeDEK4** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.81, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera sustava **S-MeDEK** predstavljeni su u tablici 5.20.



Slika 5.81. Strukture prvih 4 konformera sustava **S-MeDEK** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.20. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i sustava **S-MeDEK** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
S-MeDEK1	0,00	41,3
S-MeDEK2	0,76	30,4
S-MeDEK3	3,35	10,7
S-MeDEK4	4,05	8,1
S-MeDEK5	5,92	3,8
S-MeDEK6	6,48	3,0
S-MeDEK7	8,64	1,3

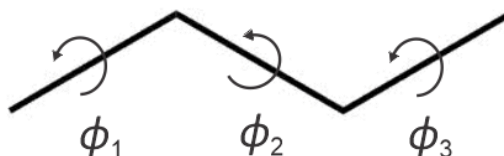
S-MeDEK8	10,00	0,7
S-MeDEK9	11,51	0,4
S-MeDEK10	14,00	0,2
S-MeDEK11	14,96	0,1

5.5. Rezultati konformacijske analize alkana

Alkani su skupina organskih spojeva koji pripadaju acikličkim zasićenim ugljikovodicima. Njihovu široku upotrebu nalazimo kao niskoenergetska goriva, a u organskoj kemiji mogu poslužiti za stvaranje inertne atmosfere i dobra su nepolarna otapala. Reakcijama halogeniranja te dehidrogeniranja mogu se dobiti novi spojevi koji se učestalo koriste kao reagensi u daljnjim sintezama.¹⁵⁹ Alkilni ogranci također predstavljaju važnu grupu supstituenata u organskim spojevima. Samim time istraživanjem konformacijskog prostora alkana mogu se dobiti saznanja o njihovom strukturnom ponašanju koja naposljetku mogu imati važan utjecaj u razumijevanju konformacijskih prostora širokog spektra spojeva. U nastavku su predstavljene rezultati konformacijske analize butana, pentana i heksana metodom holističke pretrage, uz korištenje algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje.

5.5.1. Butan

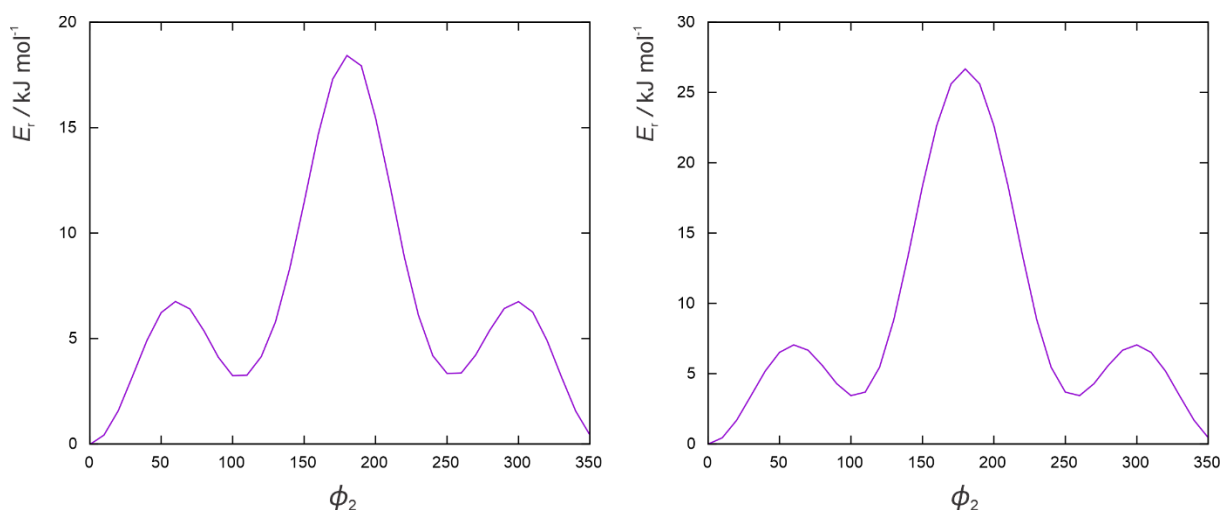
Pretraga konformacijskog prostora za spoj butan izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. Struktura butana s naznačenim rotabilnim vezama prikazana je na slici 5.82.



Slika 5.82. Struktura butana s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 i ϕ_3 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

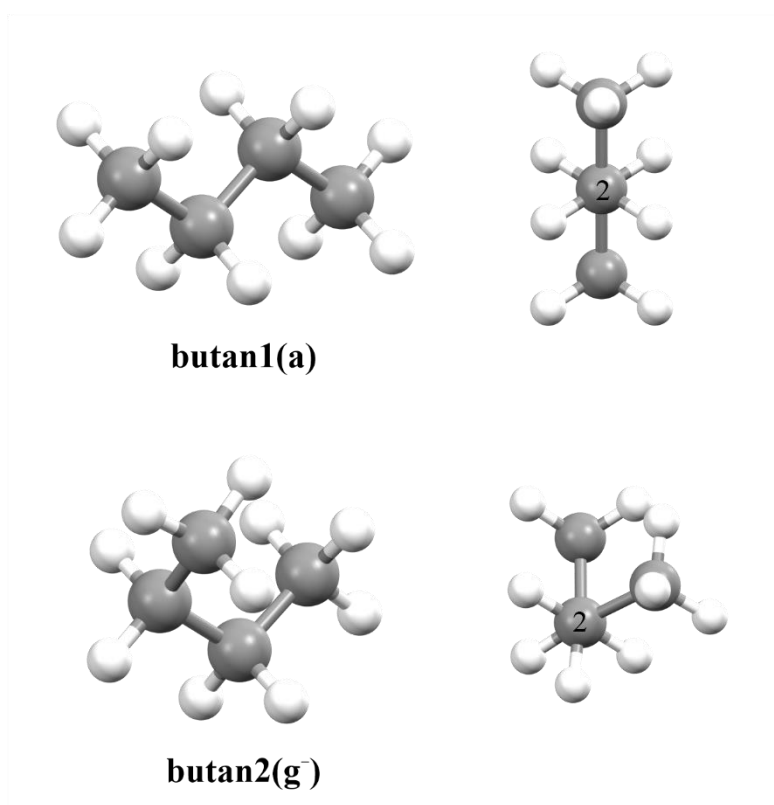
Ukupno 3 konformera butana određena su analizom oba PES-a. Taj rezultat je u skladu s poznatim literaturnim podacima.¹⁶⁰ Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **butan1(a)**, odgovara minimumu početne točke na oba PES-a, struktura drugog konformera, **butan2(g⁻)**, određena je iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 100^\circ$, $\phi_3 = 0$ na oba PES-a, a struktura trećeg konformera, **butan2(g⁺)**, određena je iz minimuma u točki $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 250^\circ$, $\phi_3 = 0$ te odgovara zrcalnoj slici strukture konformera **butan2(g⁻)**.

Pregledom jednodimenzijskih presjeka PES-ova, generiranih provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje, po drugoj relativnoj torzijskoj koordinati sa slike 5.83, uočava se da je određen jednak broj minimuma koji se nalaze na istim vrijednostima relativne torzijske koordinate.. Usporedbom vrijednosti relativnih energija sa presjeka PES-ova na slici 5.83, može se primijetiti da su u dobrom slaganju, osim na području vrijednosti relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = \phi_3 = 0^\circ$, $\phi_2 \in [130^\circ, 220^\circ]$. Vidljivo je da maksimum na jednodimenzijском presjeku PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje prelazi vrijednost od 25 kJ mol^{-1} , a na jednodimenzijском presjeku PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje nalazi se ispod vrijednosti od 20 kJ mol^{-1} . Takvo neslaganje u relativnim vrijednostima energije posljedica je veće prisutnosti steričkih smetnji u generiranim konformacijama provedbom algoritma za rigidno pretraživanje.



Slika 5.83. Jednodimenzijски presjek PES-ova butana generiranih provedbom algoritama za prilagodljivo relaksirano (lijevo) i rigidno pretraživanje (desno) po drugoj relativnoj torzijskoj koordinati, pri čemu su vrijednosti ostalih relativnih torzijskih koordinata iznosa 0° . Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Prikaz struktura relevantnih konformera butana optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.84.



Slika 5.84. Strukture relevantnih konformera butana optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije. Na desnoj strani nalaze se iste strukture prikazanih konformera, ali orijentirane na način da je veza između drugog i trećeg ugljikova atoma postavljena okomito na ravninu papira.

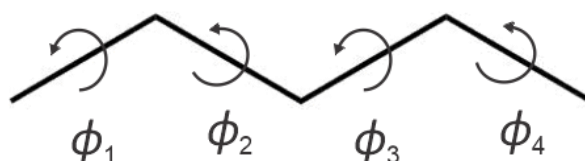
Energetski najstabiliniji konformer butana predstavlja antiperiplanarnu konformaciju metilnih skupina i stoga sadrži oznaku (a). Preostala dva konformera butana predstavljaju sinklinalne konformacije, odnosno *gauche* konformacije metilnih skupina i stoga sadrže oznake (g^+ , g^-). Podaci o zastupljenosti pojedinih konformera butana dani su u tablici 5.21.

Tablica 5.21. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i butana izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
butan1(a)	0,00	61,2
butan2(g⁺, g⁻)	2,84	38,8

5.5.2. Pentan

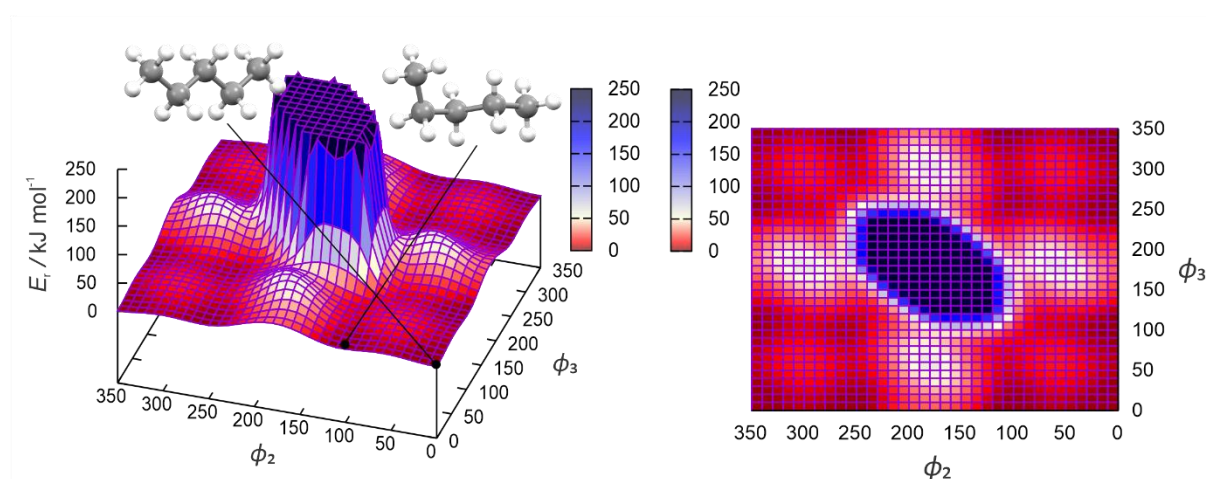
Pretraga konformacijskog prostora za spoj pentan izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. Struktura pentana s naznačenim rotabilnim vezama prikazana je na slici 5.85.



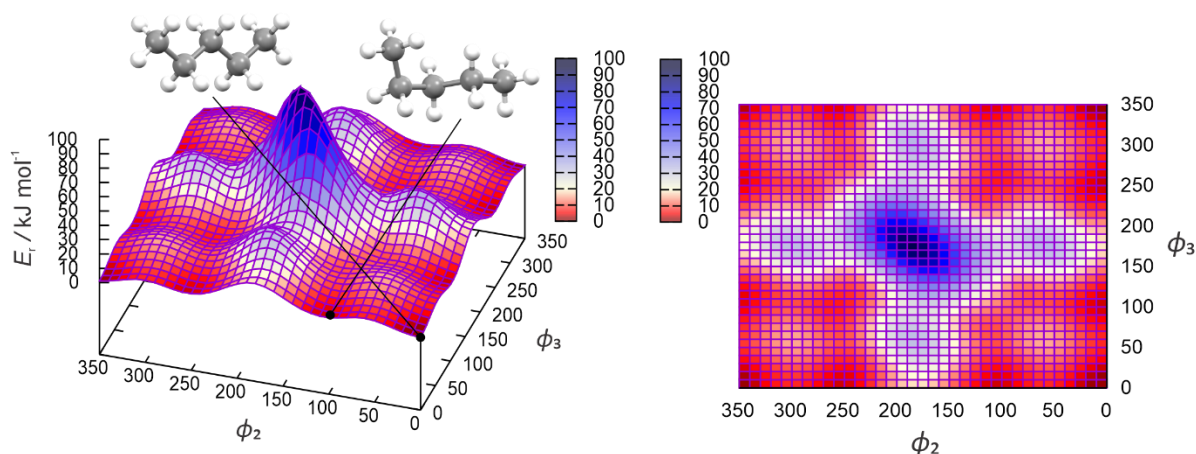
Slika 5.85. Struktura pentana s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 i ϕ_4 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Nakon provedbe algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje, ukupno 9 konformera pentana određena su analizom oba PES-a. Dobiveni rezultat u skladu je s poznatim literaturnim podacima.¹⁶⁰ Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **pentan1(aa)**, odgovara početnoj optimiziranoj strukturi, odnosno minimumu s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$ na oba PES-a. Konformer **pentan2(g⁻a)** određen je optimizacijskim proračunom strukture iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 90^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$. Uz konformer **pentan2(g⁻a)** određeni su i konformeri **pentan2(ag⁻)**, **pentan2(g⁺a)** te **pentan2(ag⁺)** koji zajedno čine 4-struko degenerirano stanje. Konformer **pentan3(g⁺g⁻)** je određen iz minimuma $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 270^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$, a **pentan4(g⁻g⁻)** iz minimuma $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 90^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$. Uz

konformer **pentan3(g⁺g⁻)** određen je i konformer **pentan3(g⁻g⁺)** koji zajedno čine dvostruko degenerirano stanje. Također, uz konformer **pentan4(g⁻g⁻)** određen je i konformer **pentan4(g⁺g⁺)** koji zajedno čine dvostruko degenerirano stanje. Pregledom dvodimenzijskih presjeka PES-ova, generiranih provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje, po drugoj i trećoj relativnoj torzijskoj koordinati sa slika 5.86 i 5.87, uočava se da je određen jednak broj minimuma koji se nalaze na istim vrijednostima relativnih torzijskih koordinata. Na spomenutim slikama nalaze se strukture prva dva konformera pentana s poveznicom na odgovarajući minimum na PES-u iz kojeg su određene strukture, pri čemu se struktura **pentan1(aa)** nalazi u gornjem lijevom dijelu, a struktura **pentan2(g⁻a)** u gornjem desnom dijelu.

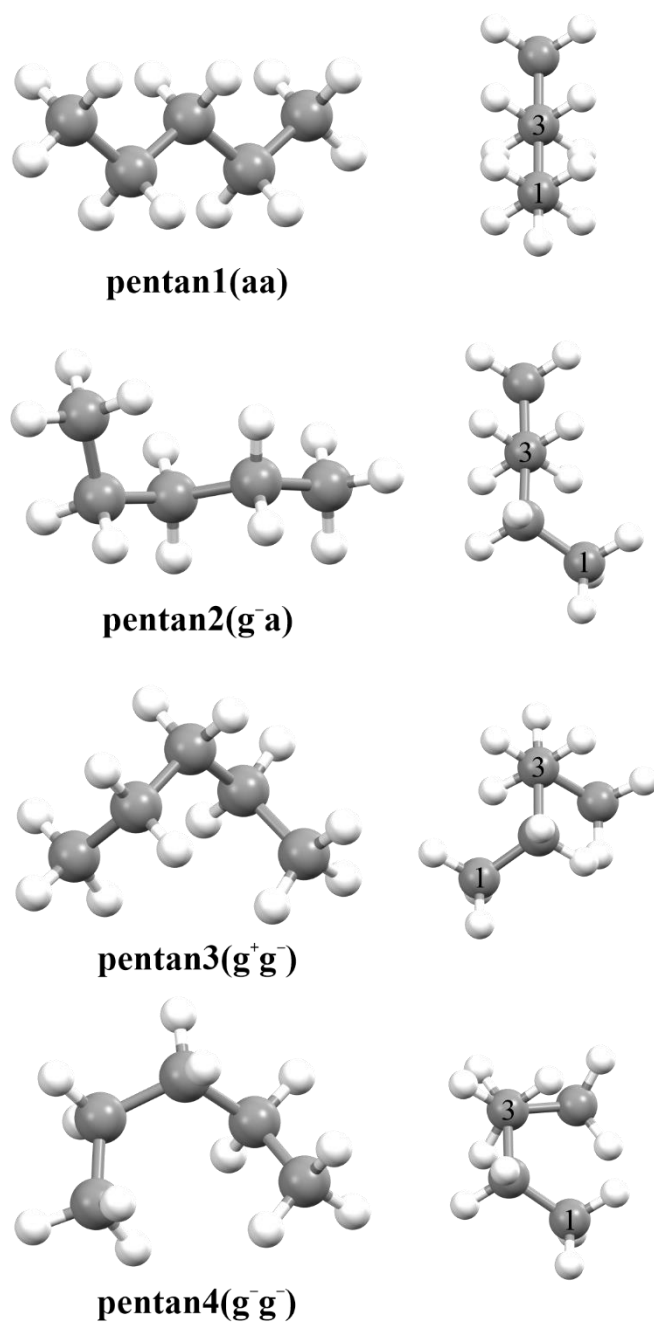


Slika 5.86. Dvodimenzijski presjek PES-a pentana generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje po drugoj i trećoj relativnoj torzijskoj koordinati, pri čemu su vrijednosti ostalih koordinata iznosa 0°. Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 250 kJ mol⁻¹.



Slika 5.87. Dvodimenzijski presjek PES-a pentana generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje po drugoj i trećoj relativnoj torzijskoj koordinati, pri čemu su vrijednosti ostalih koordinata iznosa 0° . Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Usporedbom relativnih vrijednosti energija dvodimenzijских presjeka PES-ova pentana, uočava se da PES generiran algoritmom za rigidno pretraživanje u regiji $\phi_2, \phi_3 \in [120^\circ, 230^\circ]$, $\phi_1 = \phi_4 = 0^\circ$ poprima izrazito visoke vrijednosti koje prelaze 250 kJ mol^{-1} , naspram PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje gdje za istu regiju te vrijednosti ne prelaze iznos od 100 kJ mol^{-1} . Neslaganje u tim vrijednostima posljedica je samog načina generiranja konformacija u algoritmu za rigidno pretraživanje, gdje za opisanu regiju dolazi do značajnih steričkih smetnji metilnih skupina koje se nalaze na krajevima pentana. Shodno tome, provedbom algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje generiran je PES koji sadrži više korisnijih informacija nego PES generiran algoritmom za rigidno pretraživanje. Prikaz struktura relevantnih konformera pentana optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.88.



Slika 5.88. Strukture relevantnih konformera pentana optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije. Na desnoj strani nalaze se iste strukture prikazanih konformera, ali orijentirane na način da je veza između trećeg i četvrtog ugljikovog atoma postavljena okomito na ravninu papira.

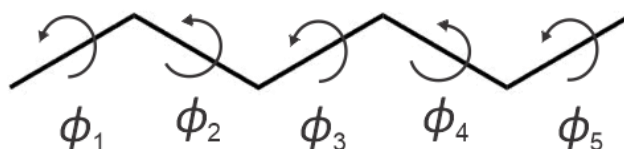
Konformeri **pentan1(aa)** i **pentan2(ag⁺, g⁺a, ag⁻, g⁻a)** zajedno opisuju preko 90 % ukupne zastupljenosti svih konformera pentana, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera pentana dani su u tablici 5.22.

Tablica 5.22. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i pentana izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
pentan1(aa)	0,00	39,3
pentan2(ag⁺, g⁺a, ag⁻, g⁻a)	2,78	51,2
pentan3(g⁺g⁻, g⁻g⁺)	5,37	9,0
pentan4(g⁺g⁺, g⁻g⁻)	12,53	0,5

5.5.3. Heksan

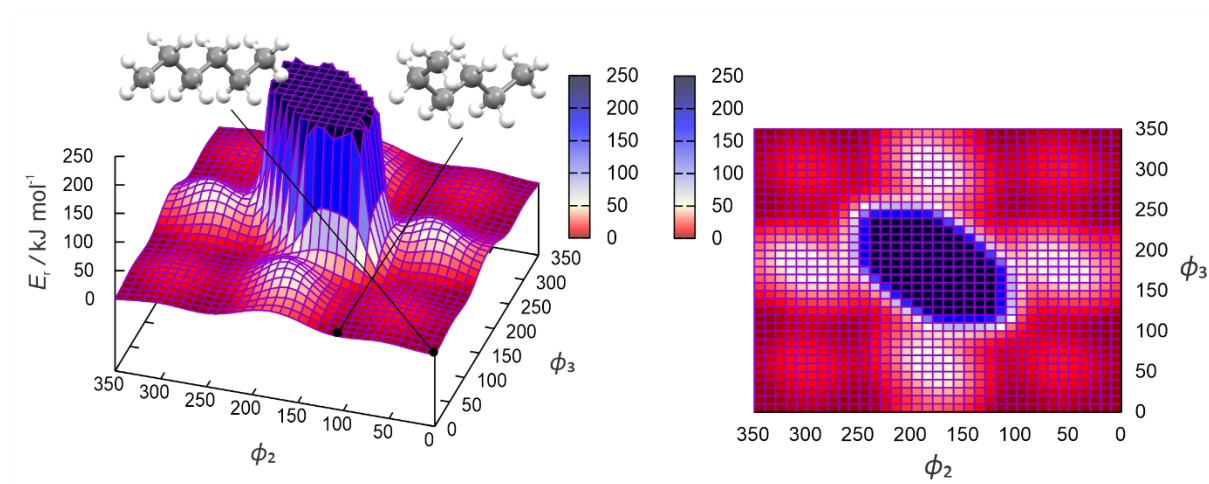
Pretraga konformacijskog prostora za spoj heksan izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. Struktura heksana s naznačenim rotabilnim vezama prikazana je na slici 5.89.



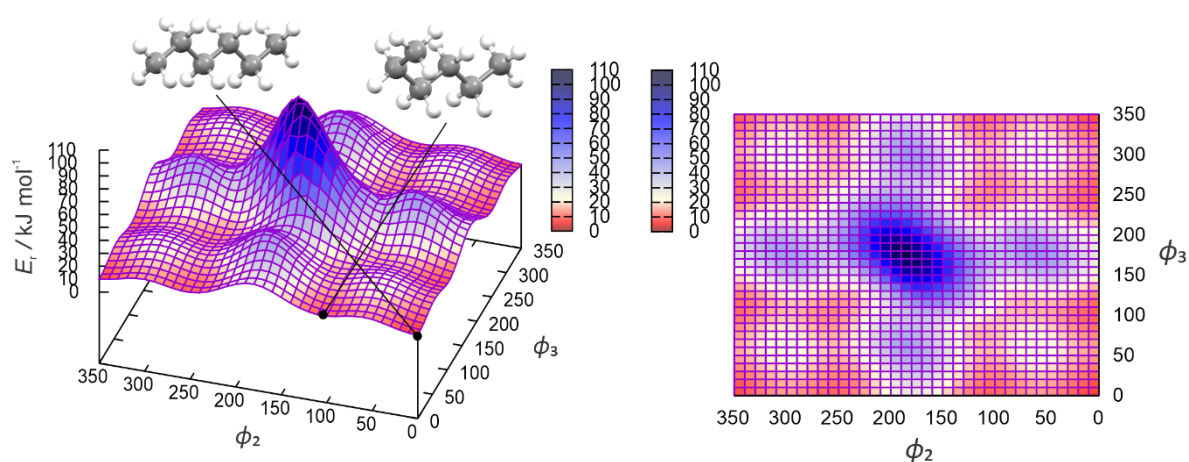
Slika 5.89. Struktura heksana s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 , ϕ_4 i ϕ_5 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Po završetku provedbe algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje, ukupno 12 relevantnih konformera heksana određena su analizom oba PES-a. Struktura energetski najstabilnijeg konformera heksana, **heksan1(aaa)**, odgovara početnoj točki na oba PES-a. Konformer **heksan2(g⁻aa)** određen je iz minimuma s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 90^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$, $\phi_5 = 0^\circ$, konformer **heksan3(ag⁻a)** određen je iz minimuma $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$, $\phi_5 = 0^\circ$, konformer **heksan4(ag⁻g⁻)** određen je iz minimuma $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 90^\circ$, $\phi_5 = 0^\circ$, konformer **heksan5(g⁻ag⁺)** određen je iz minimuma $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 90^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 270^\circ$, $\phi_5 = 0^\circ$, a konformer **heksan6(g⁺ag⁺)** iz

minimuma $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 270^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 90^\circ$, $\phi_5 = 0^\circ$. U nastavku su priloženi dvodimenzijски presjeci PES-ova, generiranih provedbom algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje, po drugoj i trećoj relativnoj torzijskoj koordinati na slici 5.90 i 5.91. Na spomenutim slikama nalaze se strukture konformera **heksan1(aaa)** i **heksan2(g⁻aa)** s poveznicom na odgovarajući minimum na PES-u iz kojeg su određene strukture, pri čemu se struktura prvog konformera nalazi u gornjem lijevom dijelu, a struktura drugog konformera u gornjem desnom dijelu navedenih slika.

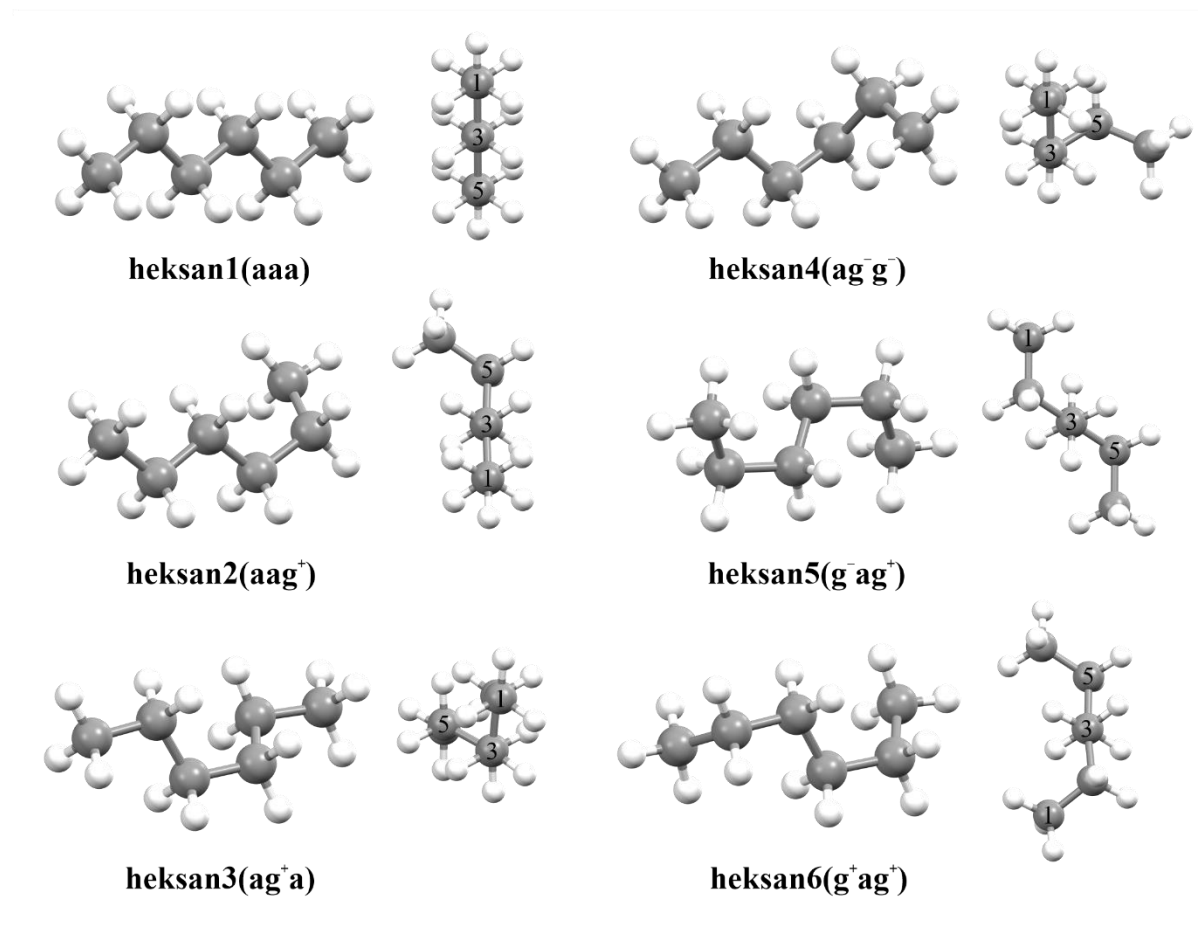


Slika 5.90. Dvodimenzijски presjek PES-a heksana generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje po drugoj i trećoj relativnoj torzijskoj koordinati, pri čemu su vrijednosti ostalih koordinata iznosa 0° . Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru i maksimalna vrijednost postavljena je na 250 kJ mol^{-1} .



Slika 5.91. Dviodimenzijanski presjek PES-a heksana generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje po drugoj i trećoj relativnoj torzijskoj koordinati, pri čemu su vrijednosti ostalih koordinata iznosa 0° . Iznosi energija dani su relativno prema najstabilnijem konformeru.

Usporedbom danih presjeka PES-ova sa slika 5.90 i 5.91, uočava se da je određen jednak broj minimuma koji se nalaze na istim vrijednostima torzijskih koordinata. Pritom, kao i u primjeru pentana, može se primijetiti da PES generiran algoritmom za rigidno pretraživanje u regiji $\phi_2, \phi_3 \in [120^\circ, 240^\circ]$, $\phi_1 = \phi_4 = \phi_5 = 0^\circ$ poprima izrazito visoke vrijednosti energija koje također prelaze vrijednost od 250 kJ mol^{-1} . Na PES-u generiranim algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje u istoj regiji te vrijednosti energija ne prelaze vrijednost od 100 kJ mol^{-1} . Neslaganje u tim vrijednostima posljedica je samog načina generiranja konformacija u algoritmu za rigidno pretraživanje, gdje za opisanu regiju dolazi do značajnih steričkih smetnji metilne i etilne skupine koje se nalaze na krajevima heksana. Shodno tome, provedbom algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje generiran je PES koji sadrži više korisnijih informacija nego PES generiran algoritmom za rigidno pretraživanje. Skup konformera heksana određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje je strukturno uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te su sve strukture jednoznačno mapirane. Na taj način je ustvrđeno da 12 relevantnih konformera čine potpuni konformacijski prostor heksana. Prikaz struktura prvih 6 relevantnih konformera heksana optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.92.



Slika 5.92. Strukture prvih 6 relevantnih konformera heksana optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije. Na desnoj strani nalaze se iste strukture prikazanih konformera, ali orijentirane na način da je veza između trećeg i četvrtog ugljikovog atoma postavljena okomito na ravninu papira.

Tablica 5.23. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i heksana izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	Degeneracija	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
heksan1	1	0,00	24,9
heksan2	4	2,76	32,6
heksan3	2	2,79	16,2
heksan4	4	5,27	11,8

heksan5	2	5,35	5,7
heksan6	2	5,63	5,2
heksan7	2	8,48	1,6
heksan8	4	12,15	0,7
heksan9	4	12,17	0,7
heksan10	4	15,11	0,3
heksan11	4	15,17	0,2
heksan12	2	23,14	<0,01

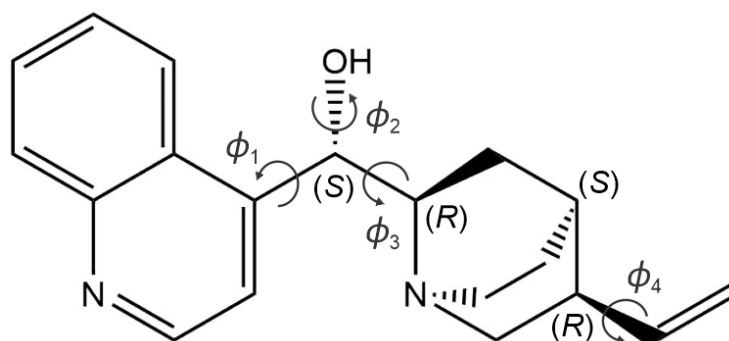
5.6. Rezultati konformacijske analize alkaloida kininovca

Alkaloidi kininovca (*Cinchona* sp.) pripadaju skupini organskih spojeva koji su ekstrahirani iz kore drveća te grmova tog roda, porijeklom iz tropskih andskih šuma zapadne Južne Amerike. Imaju široku upotrebu u kemiji, prvenstveno u homogenoj te heterogenoj katalizi stereoselektivne sinteze i koriste se kao kiralne pomoćne tvari u raznim reakcijama i enantioselektivnoj kromatografiji.^{161–165} Struktura dotičnih alkaloida sadrži kinuklidinski prsten i aromatski kinolinski prsten koji su povezani preko kiralnog ugljikovog atoma na koji je još dodatno vezana hidroksilna skupina. Njihova stereokemija je dosta kompleksna jer sadrže ukupno 5 različitih stereogenih centara, 4 kiralna ugljikova atoma koji su naznačeni na slikama 5.93 i 5.96, a uz to se još pribraja i dušikov atom na kinuklidinskom prstenu.

Alkaloidi kininovca predstavljaju zanimljive sustave za pretragu konformacijskog prostora jer se istraživanjem njihovog strukturnog ponašanja i determinacijom predominantnih konformera, može se značajno olakšati razumijevanje reakcijskih mehanizama te predviđanje produkata stereoselektivne sinteze. Rezultati konformacijske analize cinhonina i cinhonidina, koji su predstavljeni u nadolazećim potpoglavljima, publicirani su u istraživanju njihovog konformacijskog prostora metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike.¹⁶⁶ U nastavku su predstavljeni i rezultati koji uključuju provedbu metoda sustavne pretrage, odnosno provedbu algoritama za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje.

5.6.1. Cinhonin

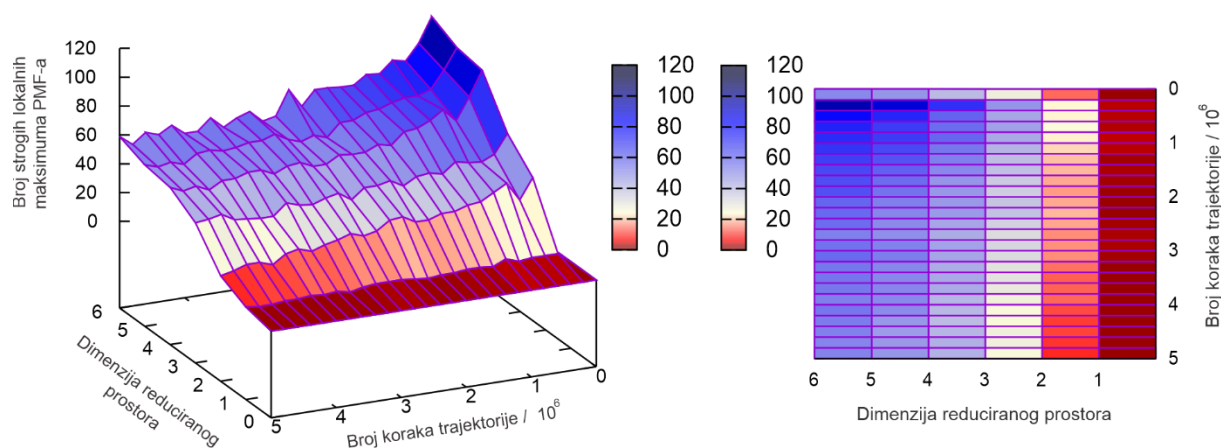
Za spoj cinhonin, skraćeno nadalje **CN**, pretraga konformacijskog prostora izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku prvotno slijedi opis rezultata dobivenih holističkom pretragom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Struktura spoja **CN** s naznačenim rotabilnim vezama prikazana je na slici 5.93.



Slika 5.93. Struktura spoja **CN** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 i ϕ_4 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

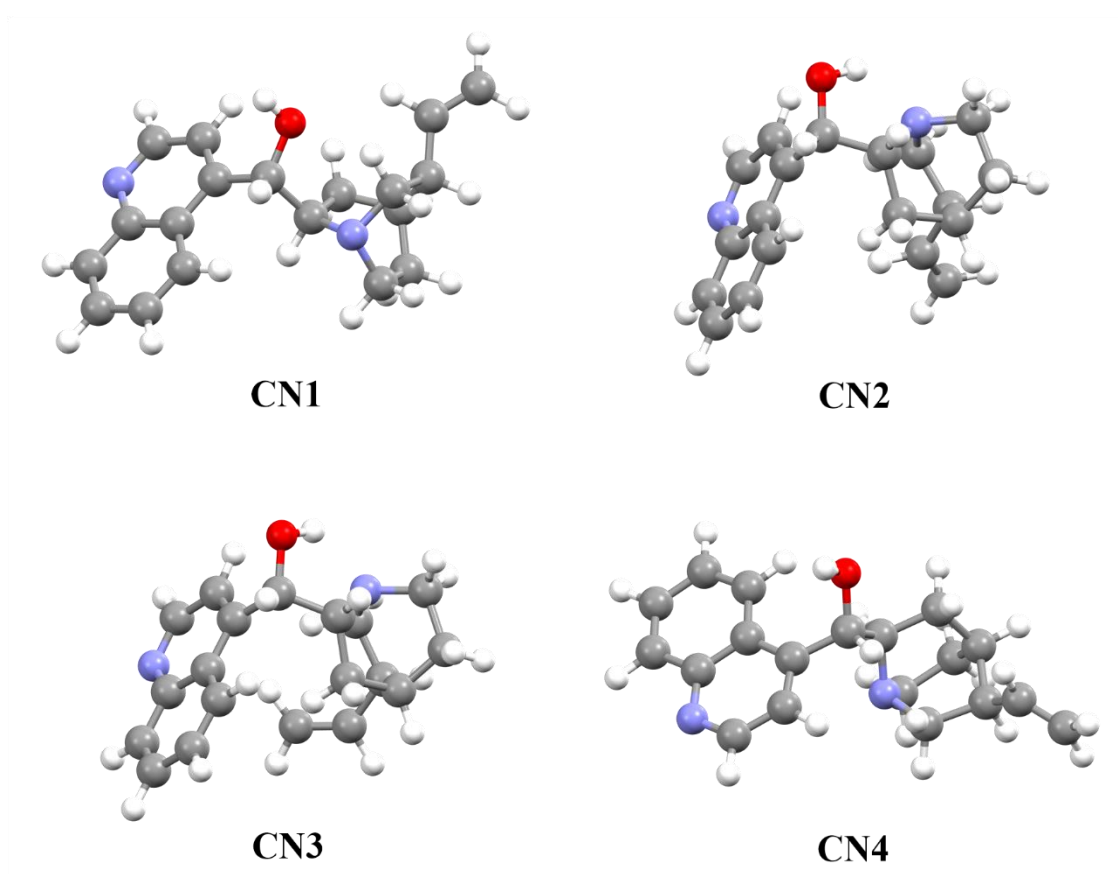
Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 30 konformera spoja **CN**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 40 konformera dotičnog spoja. Usporedbom struktura tih dvaju skupa konformera, ustvrđeno je da konformeri **CN5**, **CN16**, **CN24**, **CN28**, **CN29**, **CN31**, **CN32**, **CN35**, **CN37** i **CN38** nisu određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **CN1**, određena je optimizacijskim proračunom strukture koja odgovara minimumu na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 180^\circ$, $\phi_2 = 220^\circ$, $\phi_3 = 10^\circ$, $\phi_4 = 260^\circ$. Konformer **CN2** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 190^\circ$, $\phi_2 = 350^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 200^\circ$, dok je na PES-u generiranim algoritmom za rigidno pretraživanje taj minimum na vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 190^\circ$, $\phi_2 = 250^\circ$, $\phi_3 = 100^\circ$, $\phi_4 = 210^\circ$. Konformer **CN3** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 200^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 170^\circ$, $\phi_4 = 140^\circ$, dok je na drugome PES-u određen iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 200^\circ$, $\phi_2 = 10^\circ$, $\phi_3 = 170^\circ$, $\phi_4 = 150^\circ$. Konformer **CN4** je određen iz minimuma na oba PES-a vrijednostima koordinata $\phi_1 = 340^\circ$, $\phi_2 = 80^\circ$, $\phi_3 = 290^\circ$, $\phi_4 = 250^\circ$.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **CN** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.94, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenata opisuju 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.94. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja CN.

Nakon provedenih optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određena su ukupno 40 konformera spoja CN. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje, pri čemu su sve strukture jednoznačno mapirane. Na taj način je ustvrđeno da 40 konformera čini potpuni konformacijski prostor spoja CN. Prikaz struktura prvih 4 konformera spoja CN optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.95. Prvih 10 konformera spoja CN zajedno opisuju preko 93 % ukupne zastupljenosti, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima konformera spoja CN dani su u tablici 5.24.



Slika 5.95. Strukture prvih 4 konformera spoja **CN** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.24. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **CN** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

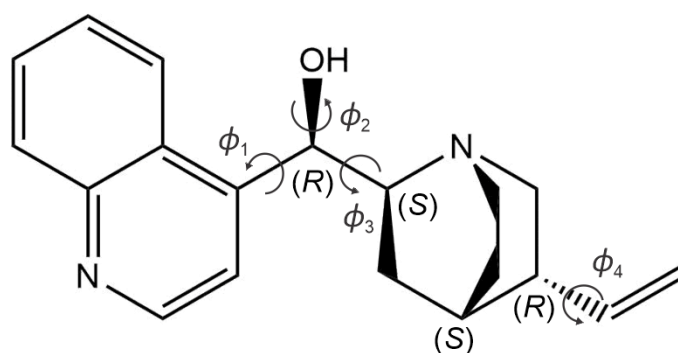
Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
CN1	0,00	40,6
CN2	1,31	23,9
CN3	3,98	8,1
CN4	4,02	8,0
CN5	6,26	3,3
CN6	6,64	2,8
CN7	7,07	2,3
CN8	7,18	2,2

CN9	8,28	1,4
CN10	8,66	1,2
CN11	9,02	1,1
CN12	9,59	0,9
CN13	9,82	0,8
CN14	10,93	0,5
CN15	11,18	0,5
CN16	11,34	0,4
CN17	11,39	0,4
CN18	12,42	0,3
CN19	12,56	0,3
CN20	12,68	0,2
CN21	14,31	0,1
CN22	14,41	0,1
CN23	14,74	0,1
CN24	15,12	0,1
CN25	15,56	0,1
CN26	15,63	0,1
CN27	16,32	0,1
CN28	16,38	<0,1
CN29	17,43	<0,1
CN30	17,53	<0,1
CN31	19,02	<0,1
CN32	20,75	<0,1
CN33	21,64	<0,1
CN34	21,72	<0,1
CN35	22,83	<0,01
CN36	25,27	<0,01
CN37	26,98	<0,01

CN38	28,78	<0,01
CN39	37,13	<0,01
CN40	37,74	<0,01

5.6.2. Cinchonidin

Za spoj cinchonidin, skraćeno nadalje **CD**, pretraga konformacijskog prostora izvršena je metodom holističkog pretraživanja uz korištenje algoritma za rigidno pretraživanje i algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje te metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.2, 4.3 i 4.5. U nastavku slijedi prvotno prikaz rezultata dobivenih holističkom pretragom, a zatim prikaz rezultata dobivenih analizom odgovarajućih trajektorija. Struktura spoja **CD** s naznačenim rotabilnim vezama prikazana je na slici 5.96.

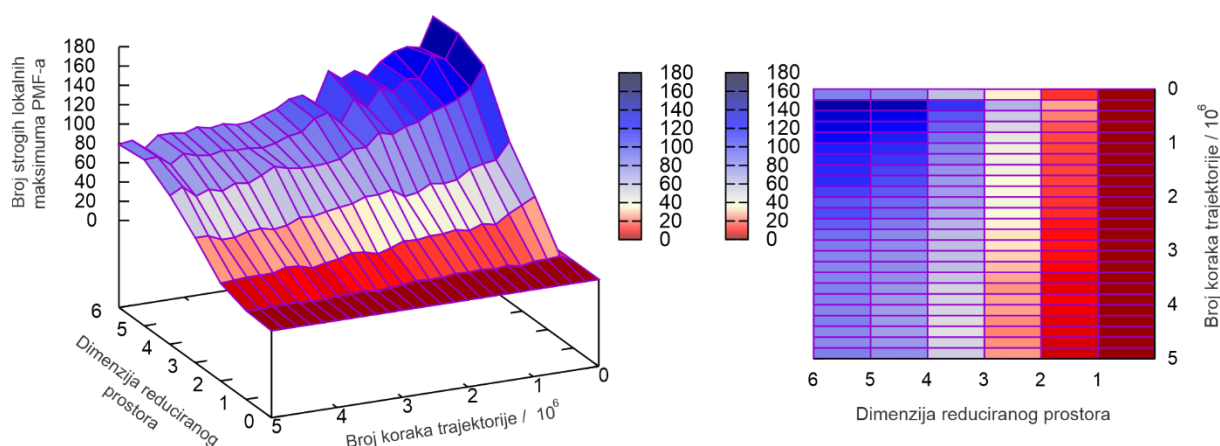


Slika 5.96. Struktura spoja **CD** s naznačenim rotabilnim vezama za čiji opis rotacije dijela molekule oko njih u prostoru su definirane relativne torzijske koordinate ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 i ϕ_4 za provedbu rigidnog i prilagodljivog relaksiranog pretraživanja.

Analizom PES-a generiranog putem algoritma za rigidno pretraživanje određeno je ukupno 22 konformera spoja **CD**, dok je analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određeno ukupno 34 konformera dotičnog spoja. Usporedbom struktura tih dvaju skupa konformera, ustvrđeno je da konformeri **CD6**, **CD13**, **CD14**, **CD15**, **CD18**, **CD21**, **CD22**, **CD25**, **CD28**, **CD29**, **CD33** i **CD34** nisu određeni analizom PES-a generiranog algoritmom za rigidno pretraživanje. Struktura energetski najstabilnijeg konformera, **CD1**, određena je optimizacijskim proračunom strukture koja odgovara minimumu na oba PES-a s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 350^\circ$, $\phi_2 = 130^\circ$,

$\phi_3 = 350^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$. Konformer **CD2** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima relativnih torzijskih koordinata $\phi_1 = 150^\circ$, $\phi_2 = 90^\circ$, $\phi_3 = 280^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$, dok je na PES-u generiranim algoritmom za rigidno pretraživanje taj minimum na vrijednostima koordinata $\phi_1 = 150^\circ$, $\phi_2 = 100^\circ$, $\phi_3 = 280^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$. Konformer **CD3** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 350^\circ$, $\phi_2 = 130^\circ$, $\phi_3 = 350^\circ$, $\phi_4 = 160^\circ$, dok je na drugome PES-u određen iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 140^\circ$, $\phi_3 = 350^\circ$, $\phi_4 = 160^\circ$. Konformer **CD4** je određen iz minimuma PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 350^\circ$, $\phi_2 = 300^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 350^\circ$, dok je na drugome PES-u određen iz minimuma s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 350^\circ$, $\phi_2 = 300^\circ$, $\phi_3 = 90^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$. Konformer **CD5** odgovara početnim točkama na oba PES-a, odnosno minimumu s vrijednostima koordinata $\phi_1 = 0^\circ$, $\phi_2 = 0^\circ$, $\phi_3 = 0^\circ$, $\phi_4 = 0^\circ$.

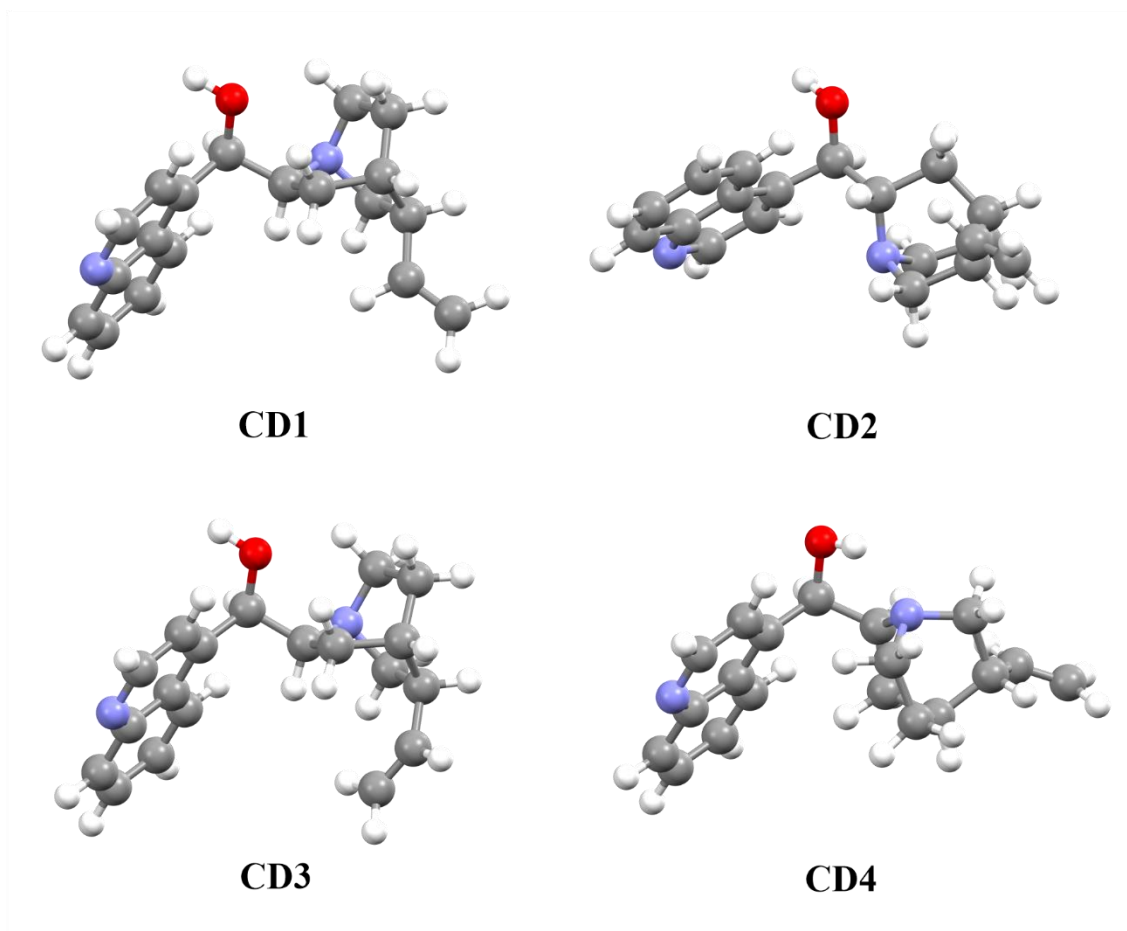
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja **CD** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.97, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 94 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.97. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja **CD**.

Po završetku optimizacijskih i frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju određenim strogim lokalnim maksimumima u 6-dimenzijском prostoru, određeno je ukupno 34 konformera spoja **CD**. Taj skup konformera strukturno je uspoređen sa skupom konformera određenih analizom PES-a generiranog algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje i sve strukture su jednoznačno mapirane. Shodno tome, 34 konformera čini potpuni

konformacijski prostor spoja **CD**. Prikaz struktura prvih 4 konformera spoja **CD** optimiziranih na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dan je na slici 5.98. Prvih 10 konformera spoja **CD** zajedno opisuju preko 94 % ukupne zastupljenosti svih konformera, a podaci o pojedinačnim zastupljenostima svih konformera spoja **CD** dani su u tablici 5.25.



Slika 5.98. Strukture prvih 4 konformera spoja **CD** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.25. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **CD** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
CD1	0,00	58,2
CD2	4,89	8,1
CD3	4,92	8,0
CD4	5,44	6,5
CD5	6,90	3,6
CD6	7,34	3,0
CD7	8,24	2,1
CD8	8,50	1,9
CD9	9,00	1,5
CD10	9,04	1,5
CD11	10,72	0,8
CD12	10,79	0,7
CD13	11,49	0,6
CD14	11,50	0,6
CD15	11,76	0,5
CD16	12,10	0,4
CD17	12,54	0,4
CD18	13,11	0,3
CD19	13,22	0,3
CD20	13,56	0,2
CD21	14,15	0,2
CD22	14,17	0,2
CD23	14,74	0,1
CD24	15,07	0,1
CD25	15,48	0,1

CD26	18,08	<0,1
CD27	18,34	<0,1
CD28	19,24	<0,1
CD29	19,52	<0,1
CD30	19,86	<0,1
CD31	21,26	<0,1
CD32	23,62	<0,01
CD33	23,67	<0,01
CD34	36,26	<0,01

Pregledom rezultata pretrage konformacijskog prostora za spojeve **CN** i **CD**, uočavamo da spoj **CN** sadrži bogatiji konformacijski prostor iz razloga što je određeno ukupno 40 konformera za dotični spoj naspram 34 konformera za spoj **CD**. Prvih 4 konformera spoja **CN** i **CD** opisuju 80,6 % i 80,8 % ukupne zastupljenosti zasebno, ali kod spoja **CN** je drugi konformer puno niže relativne energijske vrijednosti naspram drugog konformera spoja **CD**. Analizom PES-ova generiranih algoritmom za rigidno pretraživanje nisu određeni svi konformeri spojeva **CN** i **CD**, naspram analize PES-ova generiranih algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Konformeri koji nisu određeni provedbom prvotnog algoritma u sustavnoj pretrazi su uglavnom visokih vrijednosti relativne energije s obzirom na najstabilniji konformer promatranih spojeva. Također, dotični rezultati dobiveni analizom PES-ova generiranih algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje odgovaraju onima dobivenim potpunom konformacijskom analizom metodom dekompozicije trajektorija *ab initio* molekularne dinamike.

5.7. Rezultati konformacijske analize zasićenih bicikličkih ugljikovodika

Zasićene bicikličke ugljikovodike karakteriziraju dva povezana karbociklička prstena koja mogu biti sraštena, povezana preko 1 ugljikovog atoma ili povezana preko mosta sa 1 ili više ugljikovih atoma. U slučaju kada su dva prstena povezana samo preko 1 ugljikovog atoma, takve spojeve nazivamo spiro spojevima. Imenovanje zasićenih bicikličkih ugljikovodika prema IUPAC nomenklaturi možemo razložiti na tri dijela, prvi koji sadrži riječ biciklo, zatim se u uglatim zagradama stavljaju 3 broja odvojena točkom koja reprezentiraju redom broj ugljikovih atoma većeg prstena, zatim drugog prstena i broj ugljikovih atoma na mostu, a zadnji, glavni naziv dolazi od odgovarajućeg naziva alkana prema ukupnom broju ugljikovih atoma promatranog spoja.¹⁶⁷

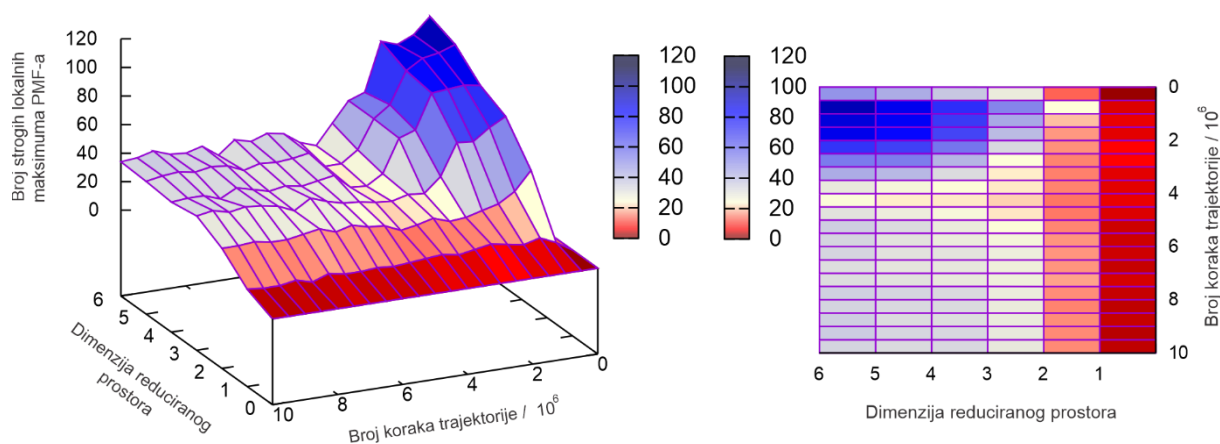
Zasićeni biciklički spojevi predmet su istraživanja za zamjenu trenutno dostupnih transportnih goriva iz razloga što zbog svoje strukture sadrže veću gustoću energije naspram alkana.¹⁶⁸ Također, u odgovarajućoj smjesi s alkanima dobivaju se goriva poželjnih svojstva zapaljenja uz povećan postotak energetske učinkovitosti te se kao takva mogu potencijalno primijeniti i za dizel motore.¹⁶⁹ U nastavku su predstavljeni rezultati konformacijske analize *trans*- i *cis*-biciklo[2.2.0]heksana, zatim *trans*- i *cis*-biciklo[3.3.0]oktana te *trans*- i *cis*-biciklo[4.4.0]dekana dobiveni metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike. Prema uvodnom opisu, navedeni spojevi spadaju u sraštene bicikličke ugljikovodike.

5.7.1. *Trans*- i *cis*-bicikloheksan

Pretraga konformacijskog prostora za sustave *trans*- i *cis*-biciklo[2.2.0]heksan, skraćeno nadalje ***trans*-biheksan** i ***cis*-biheksan**, izvršena je samo metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.3 i 4.5. Promatrani spojevi ne sadrže alifatske dijelove i samim time nisu pogodni za provedbu sustavnih metoda u pretrazi konformacijskog prostora. Oni također pripadaju najjednostavnijim sustavima zasićenih bicikličkih spojeva općenito te u nizu ispitanih u ovome radu.

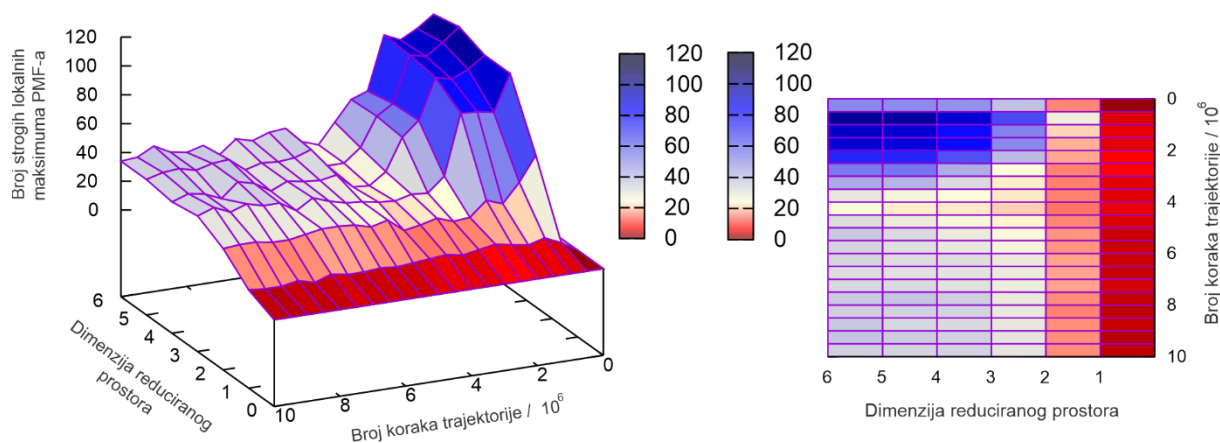
Trajektorije spojeva ***trans*-biheksan** i ***cis*-biheksan** generirane su pri 1298,15 K s ukupno 10^7 integracijskih koraka, odnosno ukupno trajanje simulacija bilo je 5,0 ns. Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja ***trans*-biheksan** u reduciranim prostorima, čiji

detaljan prikaz je dan na slici 5.99, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.99. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja *trans-biheksan*.

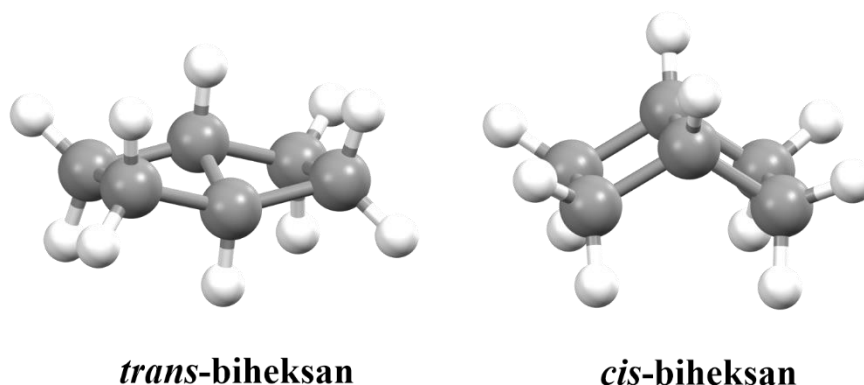
Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja *cis-biheksan* u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.100, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



Slika 5.100. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja *cis-biheksan*.

Usprkos velikom broju određenih strogih lokalnih maksimuma PMF-a za oba sustava, nakon optimizacijskih proračuna određen je 1 konformer spoja *trans-biheksan* te 1 konformer spoja

cis-**biheksan**. Njihove optimizirane strukture na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije prikazane su na slici 5.101.

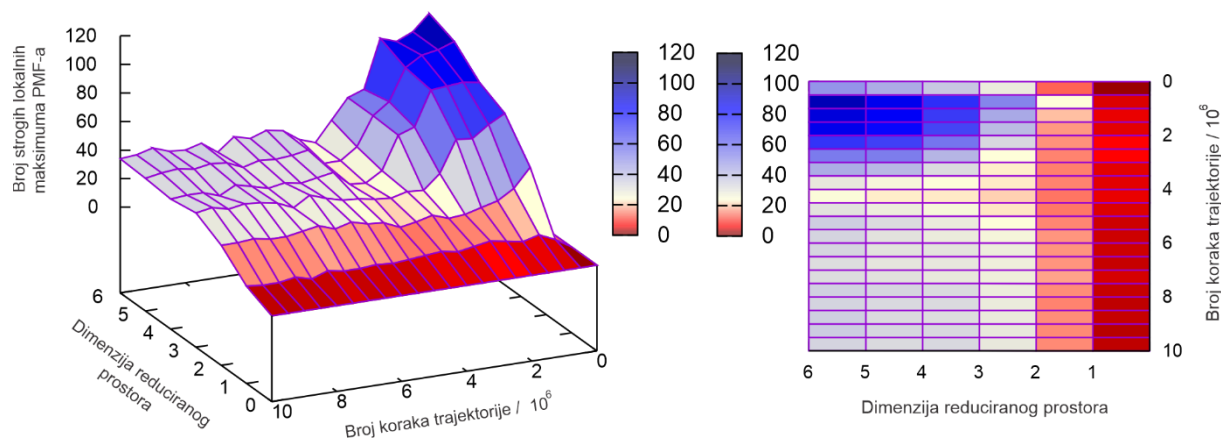


Slika 5.101. Strukture konformera *trans*-**biheksan** i *cis*-**biheksan** optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

5.7.2. *Trans- i cis-biciklooktan*

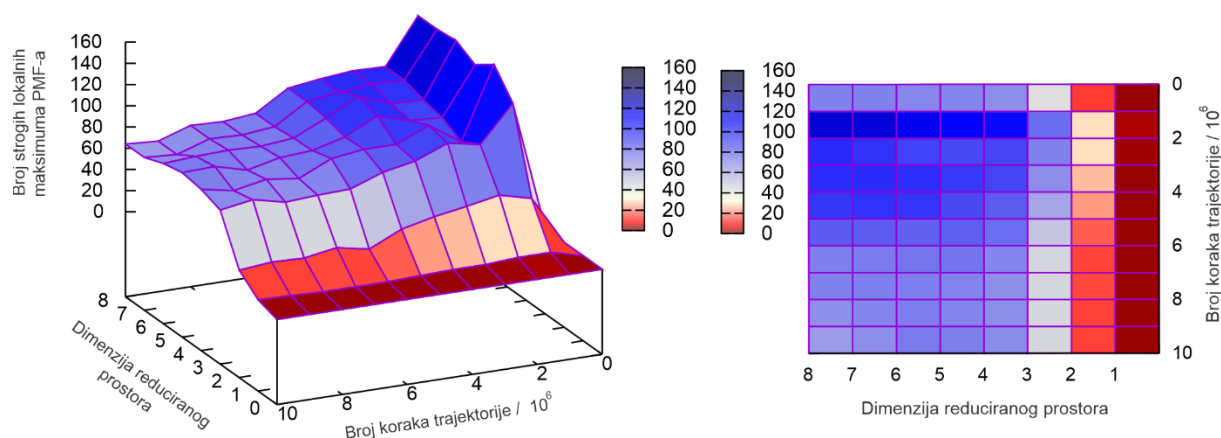
Pretraga konformacijskog prostora za sustave *trans*- i *cis*-biciklo[3.3.0]oktan, skraćeno nadalje *trans*-**bioktan** i *cis*-**bioktan**, izvršena je samo metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija generiranih *ab initio* molekularnom dinamikom prema postavkama opisanim u potpoglavljima 4.3 i 4.5. Promatrani spojevi ne sadrže alifatske dijelove i samim time nisu pogodni za provedbu sustavnih metoda u pretrazi konformacijskog prostora.

Trajektorije spojeva *trans*-**bioktan** i *cis*-**bioktan** generirane su pri 1298,15 K s ukupno 10^7 integracijskih koraka, odnosno ukupno trajanje simulacija bilo je 5,0 ns. Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja *trans*-**bioktan** u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.102, određeno je da 4 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenata opisuje 96 % ukupne varijancije podataka.



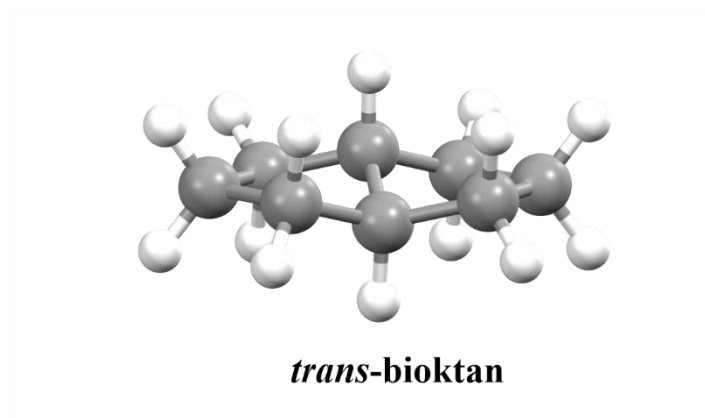
Slika 5.102. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja *trans*-bioktan.

Izračunom platoa strogih lokalnih maksimuma trajektorije spoja *cis*-bioktan u reduciranim prostorima, čiji detaljan prikaz je dan na slici 5.103, određeno je da 7 000 000 koraka simulacije i 6 glavnih komponenta opisuje 95 % ukupne varijancije podataka.



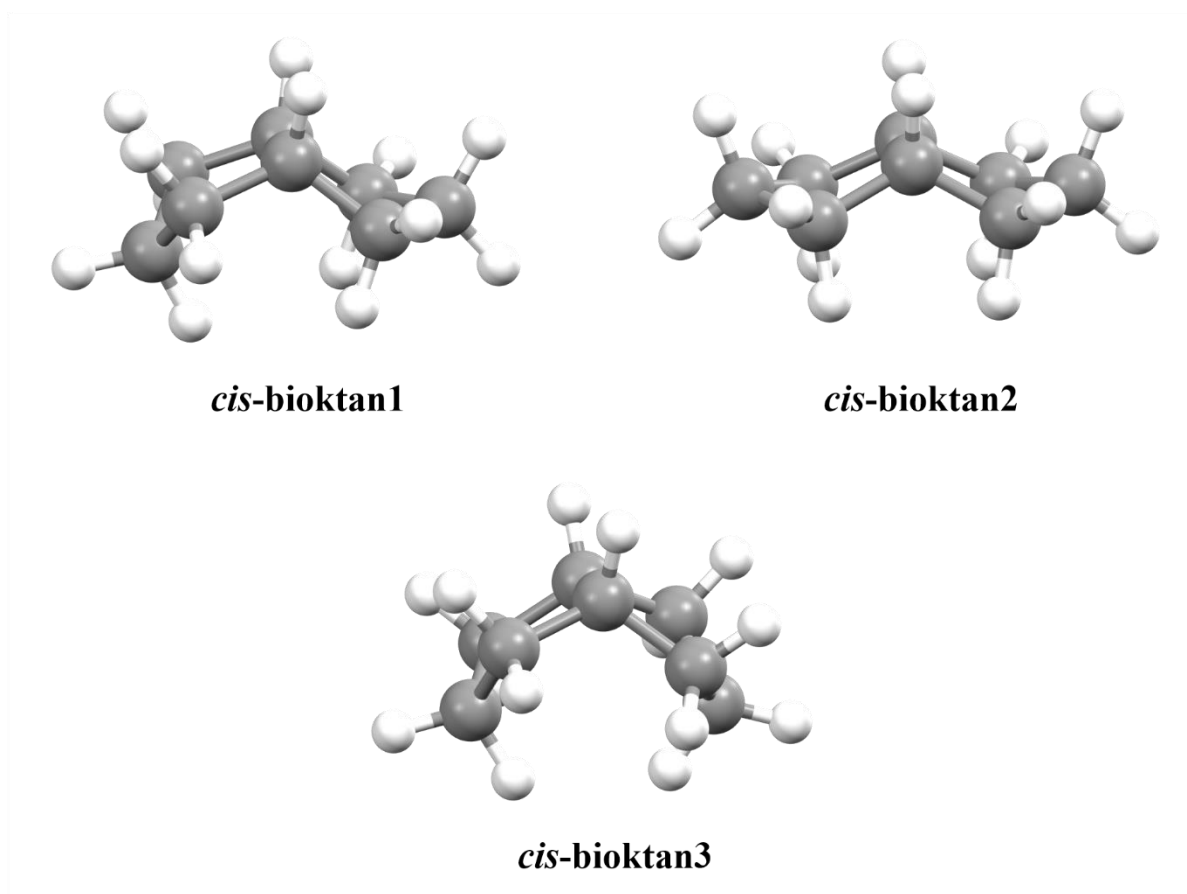
Slika 5.103. Ukupan broj strogih lokalnih maksimuma funkcije raspodjele vjerojatnosti u reduciranim prostorima trajektorije spoja *cis*-bioktan.

Provedbom optimizacijskih i frekvencijskih proračuna struktura koje odgovaraju izračunanim strogim lokalnim maksimumima PMF-a, određen je 1 konformer spoja *trans*-bioktan i ukupno 3 konformera spoja *cis*-bioktan. Optimizirana struktura konformera *trans*-bioktan na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije prikazana je na slici 5.104.



Slika 5.104. Struktura konformera spoja *trans*-bioktan optimizirana na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Optimizirane strukture svih konformera spoja *cis*-bioktan na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije dane su na slici 5.105, a podaci o njihovoj zastupljenosti zajedno s relativnim Gibbsovim energijama stvaranja dani su u tablici 5.26.



Slika 5.105. Strukture svih konformera spoja *cis*-bioktan optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.26. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **cis-bioktan** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

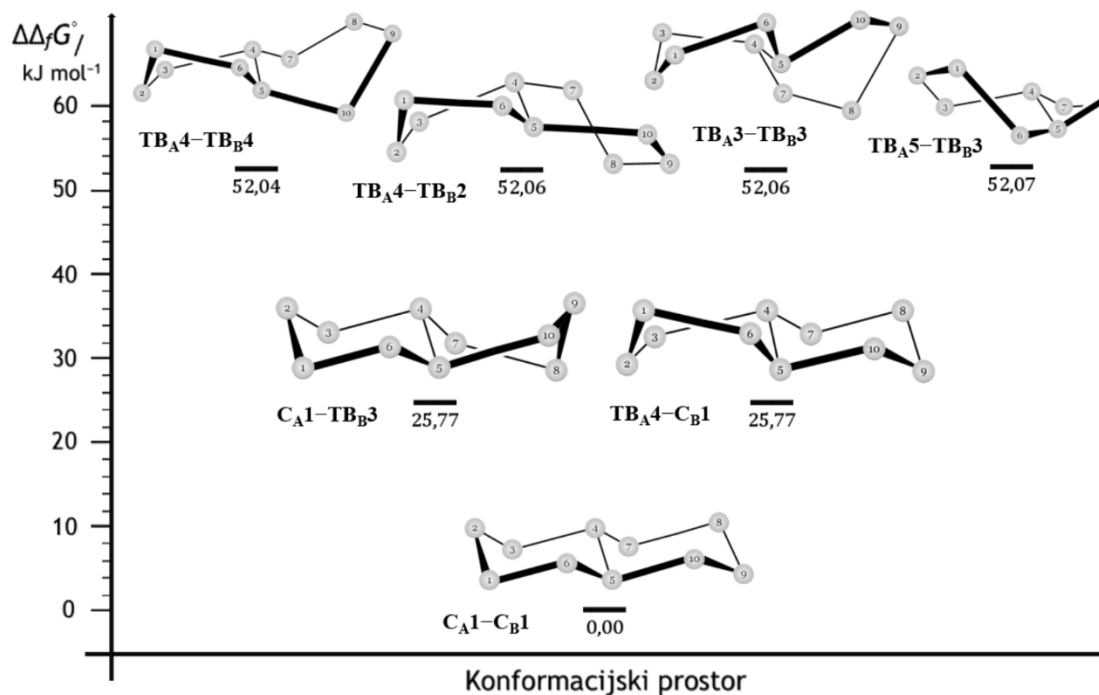
Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
cis-bioktan1	0,00	65,3
cis-bioktan2	3,05	19,1
cis-bioktan3	3,55	15,6

5.7.3. Trans- i cis-dekalin

Na molekulama *trans*-biciklo[4.4.0]dekana, trivijalnog naziva **trans-dekalin**, i *cis*-biciklo[4.4.0]dekana, trivijalnog naziva **cis-dekalin**, provedena je potpuna pretraga konformacijskog prostora metodom redukcije dimenzionalnosti trajektorija *ab initio* molekularne dinamike prema navedenim postavkama iz potpoglavlja 4.3 i 4.5. Za **trans-** i **cis-dekalin** generirano je po 8 trajektorija pri različitim temperaturama u rasponu od 598,15 do 1298,15 K, s promjenom po 100 K, te ukupnog trajanja svake simulacije od 5,0 ns. Na taj način je omogućeno adekvatnije uzorkovanje struktura jer postavkom različite temperature simulacija, sustavu se definira različita kinetička energija i stoga osigurava prelazak preko svih konformacijskih barijera. U nastavku prvo slijede rezultati vezani za **trans-dekalin**, a zatim za **cis-dekalin**.

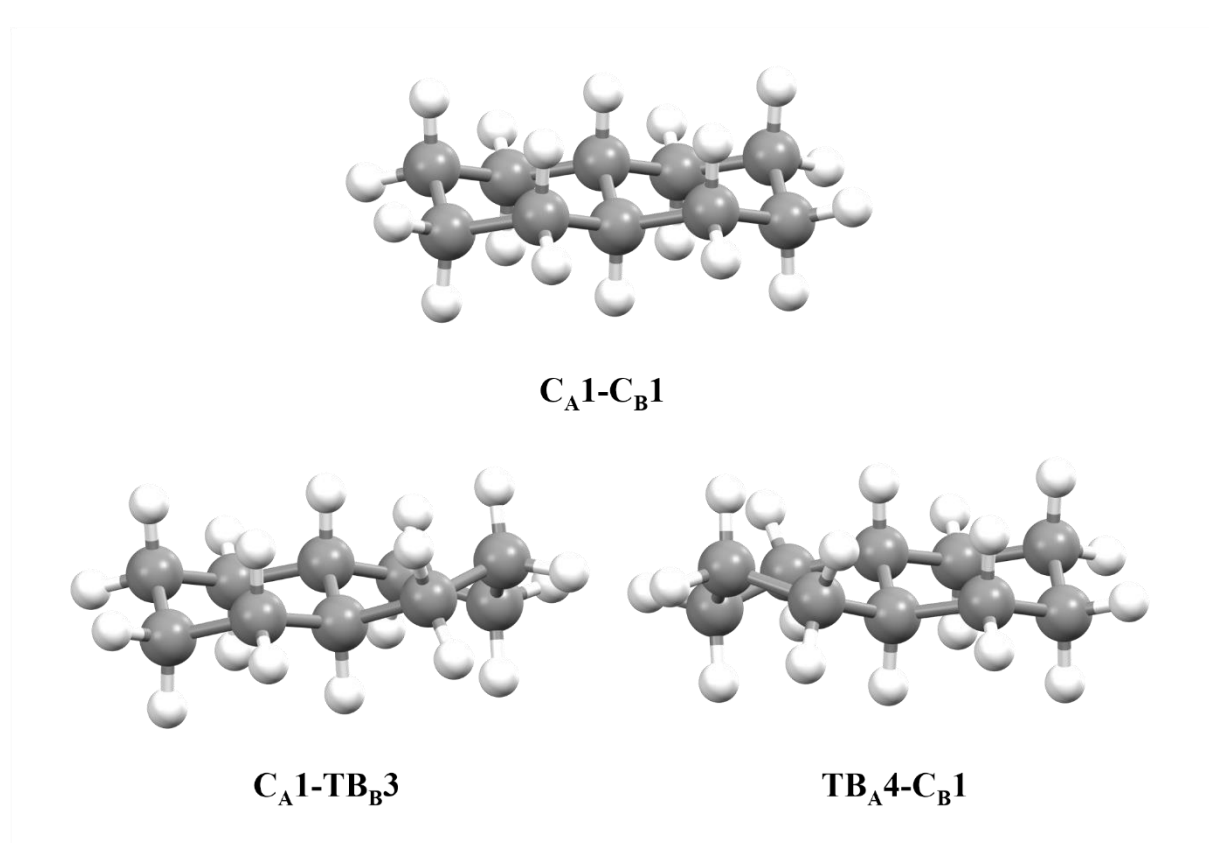
Višesmjernom analizom svih generiranih trajektorija **trans-dekalina**, prema postavkama opisanim u potpoglavlju 4.5, te nakon izvršenih optimizacijskih te frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju strogim lokalnim maksimuma PMF-a, prema postavkama iz potpoglavlja 4.4., određeno je ukupno 7 konformera **trans-dekalina**. U asignaciji svih konformera **trans-dekalina** korišteni su nazivi konformera cikloheksana prema radu [129], s obzirom na to da se promatran sustav može razmatrati kao spregnuta dva cikloheksanska sustava preko bicikličkog mosta. Uz oznake konformera cikloheksana (**C1**, **C2**, **TB1**, **TB2**, **TB3**, **TB4**, **TB5** i **TB6**), u asignaciji konformera **trans-dekalina** nalaze se u indeksu i oznake **A** i **B** koje opisuju o kojem je cikloheksanskom prstenu riječ. U nizu energijski najstabilnijih, konformeri su strukturno asignirani kao: konformer 1 u konformaciji stolica-stolica

(engl. *chair-chair*) $\text{C}_{\text{A}1}\text{-C}_{\text{B}1}$, konformer 2 u konformaciji izvijena kolijevka-stolica (engl. *twisted boat-chair*) $\text{T}_{\text{B}4}\text{-C}_{\text{B}1}$, konformer 3 u konformaciji stolica-izvijena kolijevka, (engl. *chair-twisted boat*) $\text{C}_{\text{A}1}\text{-T}_{\text{B}3}$, konformer 4 $\text{T}_{\text{B}4}\text{-T}_{\text{B}4}$, konformer 5 $\text{T}_{\text{B}4}\text{-T}_{\text{B}2}$, konformer 6 $\text{T}_{\text{B}3}\text{-T}_{\text{B}3}$ te konformer 7 $\text{T}_{\text{B}5}\text{-T}_{\text{B}3}$. Strukture svih određenih konformera *trans*-dekalina, prikazane klinastim modelom samo ugljikovih atoma preko numeracije, zajedno sa relativnim standardnim Gibbsovima energijama dane su na slici 5.106.



Slika 5.106. Usporedba relativnih standardnih Gibbsovih energija stvaranja konformera *trans*-dekalina s obzirom na najstabilniji konformer. Strukture konformera prikazane klinastim modelom s numeriranim ugljikovim atomima i bez prikaza vodikovih atoma.

Optimizirane strukture prvih triju konformera *trans*-dekalina na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) dane su na slici 5.107, a podaci o zastupljenosti pojedinih konformera *trans*-dekalina dani su u tablici 5.27.

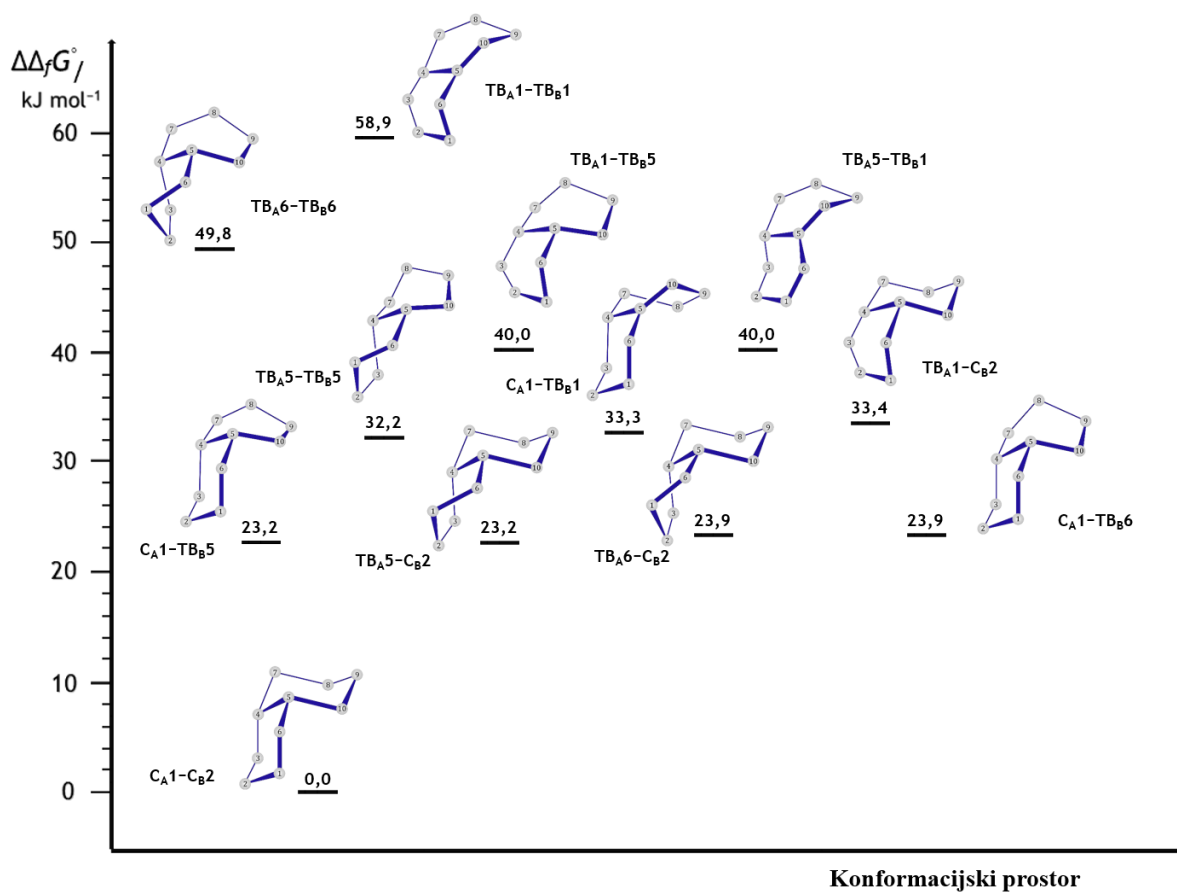


Slika 5.107. Strukture prvih triju konformera *trans*-dekalina optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.27. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja *trans*-dekalina izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

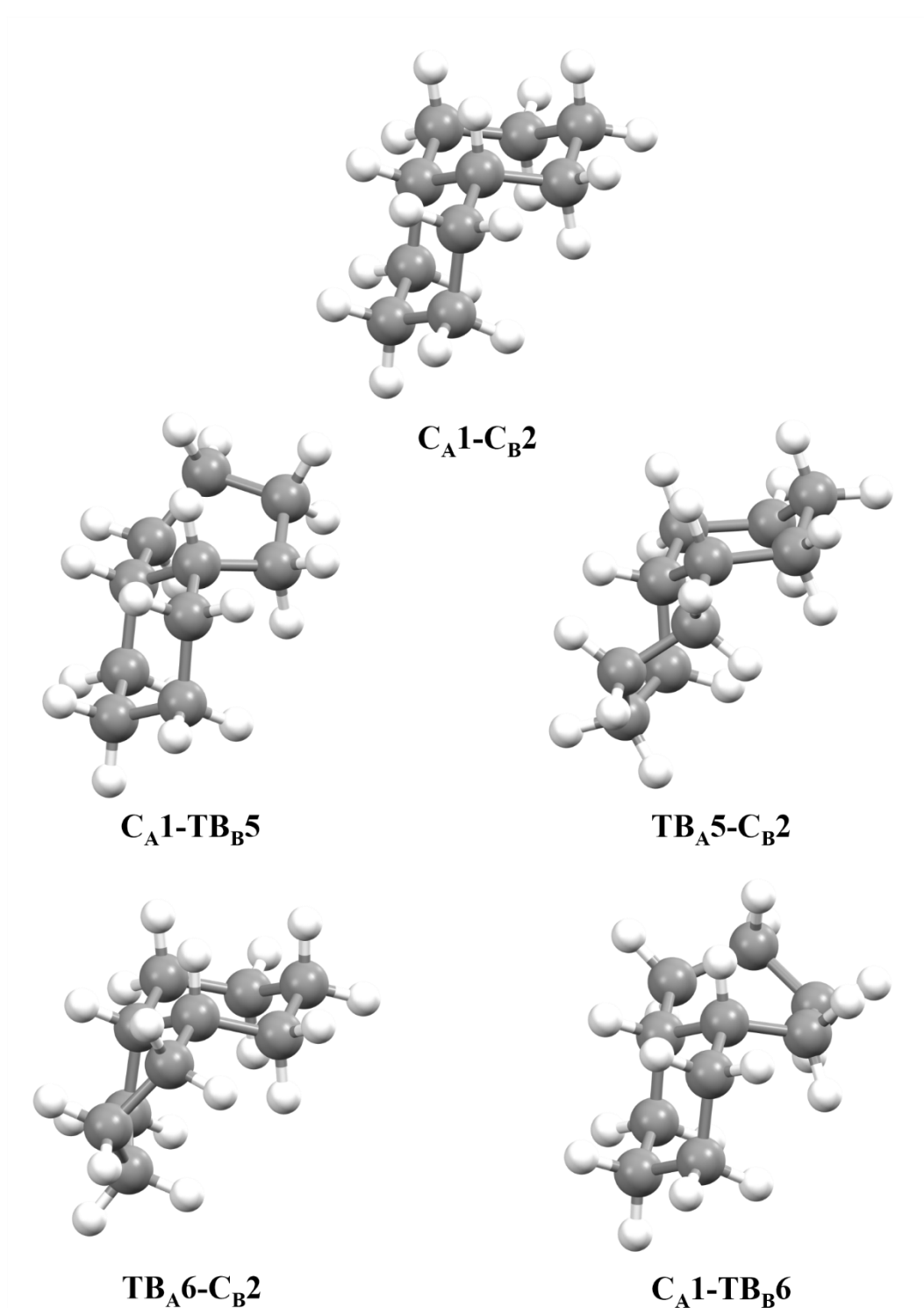
i	Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
1	$C_{A1}-C_{B1}$	0,00	99,9
2	$TB_{A4}-C_{B1}$	25,77	<0,01
3	$C_{A1}-TB_{B3}$	25,77	<0,01
4	$TB_{A4}-TB_{B4}$	52,04	<0,01
5	$TB_{A4}-TB_{B2}$	52,06	<0,01
6	$TB_{A3}-TB_{B3}$	52,06	<0,01
7	$TB_{A5}-TB_{B3}$	52,07	<0,01

Višesmjernom analizom svih generiranih trajektorija **cis-dekalina**, prema postavkama opisanim u potpoglavlju 4.5, te nakon izvršenih optimizacijskih te frekvencijskih proračuna za sve strukture koje odgovaraju strogim lokalnim maksimuma PMF-a, određeno je ukupno 24 konformera **cis-dekalina**, pri čemu polovica predstavlja enantiomernu grupu drugih. U prvoj grupi konformera energetski najstabilniji je u konformer **CA1-CB2**, dok u drugoj grupi konformer **CA2-CB1**. Konformeri **cis-dekalina** također su asignirani prema opisanom nazivlju korištenim za konformere **trans-dekalina**. U nizu energijski najstabilnijih unutar prve grupe, konformeri su strukturno asignirani kao: konformer 1 **CA1-CB2**, konformer 2 **CA1-TBb5**, konformer 3 **TBA5-CB2**, konformer 4 **TBA6-CB2**, konformer 5 **CA1-TBb6**, konformer 6 **TBA5-TBb5**, konformer 7 **CA1-TBb1**, konformer 8 **TBA1-CB2**, konformer 9 **TBA1-TBb5**, konformer 10 **TBA5-TBb1**, konformer 11 **TBA6-TBb6** te konformer 12 **TBA1-TBb1**. Strukture svih određenih konformera prve enantiomerne grupe **cis-dekalina**, prikazane klinastim modelom samo ugljikovih atoma preko numeracije i označeni plavom bojom, zajedno sa relativnim standardnim Gibbsovim energijama dane su na slici 5.108.



Slika 5.108. Usporedba relativnih standardnih Gibbsovih energija stvaranja konformera *cis*-dekalina s obzirom na najstabilniji konformer. Strukture konformera prikazane klinastim modelom s numeriranim ugljikovim atomima i bez prikaza vodikovih atoma.

Optimizirane strukture prvih pet konformera *cis*-dekalina na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) dane su na slici 5.109, a podaci o zastupljenosti pojedinih konformera *cis*-dekalina dani su u tablici 5.28.

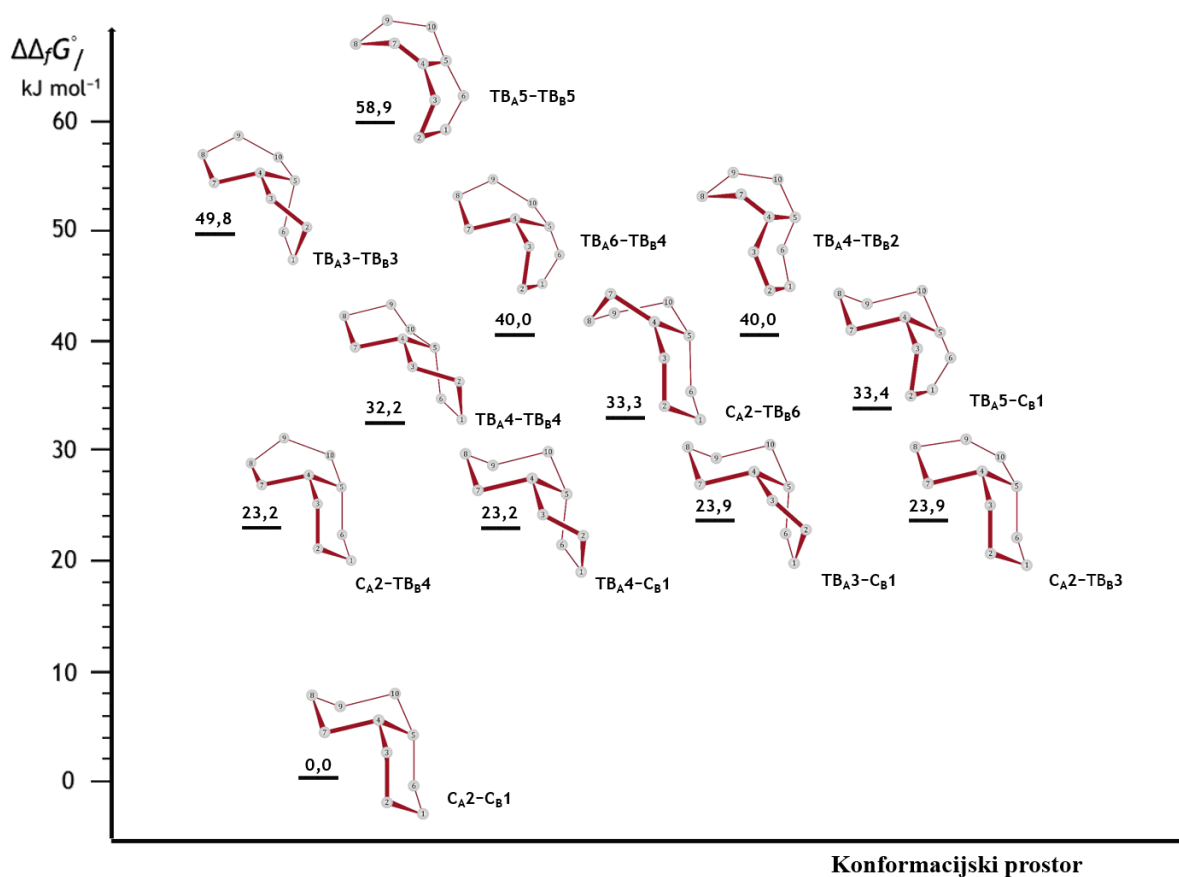


Slika 5.109. Strukture prvih pet konformera *cis*-dekalina prve enantiomerne grupe optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Tablica 5.28. Relativne standardne Gibbsove energije stvaranja $\Delta\Delta_f G^\circ$ (prema konformeru najniže energije) i zastupljenosti pojedinih konformera p_i spoja **cis-dekalina** izračunane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije (pri $T = 298,15$ K i $p = 101\,325$ Pa u aproksimaciji idealnog plina)

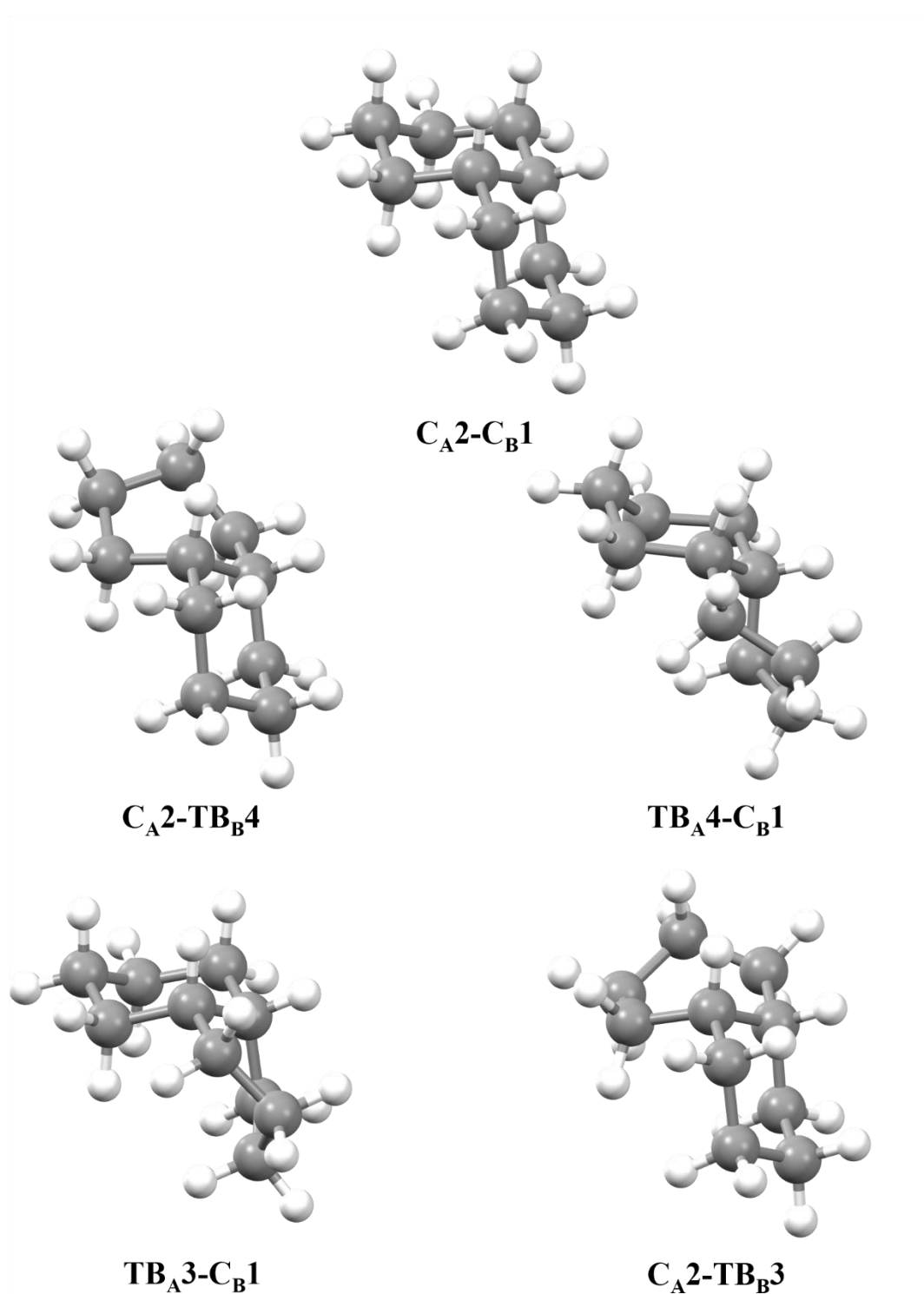
i	Konformer	$\Delta\Delta_f G^\circ / \text{kJ mol}^{-1}$	$p_i / \%$
1	CA1-CB2	0,00	99,9
2	CA1-TBB5	23,20	<0,01
3	TBA5-CB2	23,20	<0,01
4	TBA6-CB2	23,91	<0,01
5	CA1-TBB6	23,92	<0,01
6	TBA5-TBB5	32,20	<0,01
7	CA1-TBB1	33,31	<0,01
8	TBA1-CB2	34,44	<0,01
9	TBA1-TBB5	40,00	<0,01
10	TBA5-TBB1	40,02	<0,01
11	TBA6-TBB6	49,81	<0,01
12	TBA1-TBB1	58,93	<0,01

U nizu energijski najstabilnijih unutar druge enantiomerne grupe, konformeri **cis-dekalina** su strukturno asignirani kao: konformer 1 **CA2-CB1**, konformer 2 **CA2-TBB4**, konformer 3 **TBA4-CB1**, konformer 4 **TBA3-CB1**, konformer 5 **CA2-TBB3**, konformer 6 **TBA4-TBB4**, konformer 7 **CA2-TBB6**, konformer 8 **TBA5-CB1**, konformer 9 **TBA6-TBB4**, konformer 10 **TBA4-TBB2**, konformer 11 **TBA3-TBB3** te konformer 12 **TBA5-TBB5**. Strukture svih određenih konformera druge enantiomerne grupe **cis-dekalina**, prikazane klinastim modelom samo ugljikovih atoma preko numeracije te označeni crvenom bojom, zajedno sa relativnim standardnim Gibbsovim energijama dane su na slici 5.110.



Slika 5.110. Usporedba relativnih standardnih Gibbsovih energija stvaranja konformera *cis*-dekalina s obzirom na najstabilniji konformer. Strukture konformera prikazane klinastim modelom s numeriranim ugljikovim atomima i bez prikaza vodikovih atoma.

Optimizirane strukture prvih pet konformera *cis*-dekalina druge enantiomerne grupe na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) dane su na slici 5.111.



Slika 5.111. Strukture prvih pet konformera *cis*-dekalina druge enantiomerne grupe optimizirane na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije.

Usporedbom ukupnog broja konformera *trans-dekalina* i *cis-dekalina*, te spoja *trans-biokt* i *cis-biokt* iz prethodnog potpoglavlja, uočavamo da *cis*-izomeri sadrže veći broj konformera u odnosu na njihove *trans*-izomere. Razliku u ukupnom broju konformera za navedene sustave možemo objasniti položajima vodikovih atoma na samom mostu, odnosno spoju bicikličkih spojeva, gdje za *cis*-izomere postoji veća konformacijska sloboda naspram odgovarajućih *trans*-izomera.

§ 6. ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju provedeno je određivanje potpunih konformacijskih prostora za odabrani skup cikličkih i acikličkih molekula metodama sustavnog pretraživanja te metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularnih dinamika određenog dekompozicijama tenzora drugog i trećeg reda. Kod metoda sustavne pretrage, uz postojeći algoritam za rigidno pretraživanje (engl. *rigid scan*), razvijen je novi algoritam za prilagodljivo relaksirano pretraživanje (engl. *adaptive relaxed scan*) i implementiran u kod programa *Molecular Structure Analysis*, skraćeno MSA. Od ukupno 31 ispitanog molekularnog sustava, pretraga konformacijskog prostora trima opisanim metodama izvršena je na sustavima **1–20**, **24** i **25**, koje možemo grupirati u derivate oksazolidin-2-ona (**1–6**), kinuklidinske derivate (**7–10**), derivate kinuklidinskih karbamata (**11–20**) i alkaloida kininovca (**24** i **25**), dok su za alkane (**21–23**) korištene samo metode sustavne pretrage, a za preostalih 6 zasićenih bickličkih ugljikovodika (**26–31**) korištena je samo metoda pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularnih dinamika. U svim pretragama se energija promatranih sustava ispitala na semiempirijskoj razini teorije koristeći PM7 hamiltonijan unutar MOPAC2016 programskog paketa, a završne strukture konformera i njihove pojedine zastupljenosti određene su na B3LYP-D3/6-311++G(d,p) razini teorije. Ispitivanjem potpunog konformacijskog prostora promatranih sustava dobila su se saznanja o njihovoj stabilnosti, kemijskim svojstvima i reaktivnosti, a razvoj takvih metoda općenito je važan u kemiji i u srodnim granama poput medicine ili farmacije.

- ❖ Metode sustavne pretrage ispituju PES promatranog sustava, razapetog kemijski relevantnim torzijskim koordinatama, pomoću definiranih i predvidljivih promjena u njihovom iznosu. Postojeći algoritam za rigidno pretraživanje u svakoj ispitivanoj točki PES-a vrši statičke kvantno-kemijske proračune u kojima su sve jezgre promatranog sustava fiksnih položaja. U okviru ove doktorske disertacije razvijen je novi algoritam za *prilagodljivo relaksirano pretraživanje* unutar metoda sustavne pretrage. Novorazvijen algoritam predstavlja nadogradnju nad prijašnjima jer u svakoj točki PES-a vrši optimizacijske proračune za sve jezgre, koje nisu uključene u definicije torzijskih koordinata, a sadrži i rutinu prilagodbe za one točke plohe u kojima postoje steričke

- smetnje uzrokovane strukturnim deformacijama promatranih molekula. Implementacija tog algoritma u program MSA napravljena za proizvoljan broj torzijskih koordinata u paraleliziranom okruženju.
- ❖ Za molekularne sustave koji pripadaju derivatima oksazolidin-2-ona (**1–6**) te alkanima (**21–23**), analizom PES-ova generiranih algoritmima za rigidno i prilagodljivo relaksirano pretraživanje određen je jednak broj konformera. Detaljnijim uvidom te usporedbom generiranih PES-ova, ustvrđeno je da PES-ovi generirani algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje sadrže više korisnih informacija naspram PES-ova generiranih algoritmom za rigidno pretraživanje. U provedbi algoritma za rigidno pretraživanje generira se značajno veći udio konformacija koje sadrže izraženije steričke smetnje naspram onih generiranih algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Potpuni konformacijski prostori derivata oksazolidin-2-ona određeni su pretragom reduciranih prostora trajektorija *ab initio* molekularnih dinamika.
 - ❖ Za molekularne sustave koji pripadaju kinuklidinskim derivatima (**7–10**), derivatima kinuklidinskih karbamata (**11–20**) te alkaloidima kininovca (**24** i **25**) analizom PES-ova generiranih algoritmom za prilagodljivo relaksirano pretraživanje određen je veći broj konformera naspram analizom PES-ova generiranih algoritmom za rigidno pretraživanje. Jedino za sustave **9** i **10** su dobiveni isti rezultati provedbom oba algoritma, ali njihovi PES-ovi su bili razapeti samo dvjema torzijskim koordinatama sa znatno manjom kompleksnosti ploha potencijalne energije. U svim primjerima enantiomernih parova, točnije **q-SS** i **q-RR**, **q-SR** i **q-RS**, **R-** i **S-DMK**, **R-** i **S-MeDMK**, **R-** i **S-RSK**, **R-** i **S-DEK** te **R-** i **S-MeDEK**, dobiveni su jednaki rezultati analizom PES-ova generiranih putem oba algoritma zasebno uslijed čega ti rezultati mogu poslužiti kao validacija konzistentnosti implementiranih algoritama u kod programa MSA. Uz to, rezultati dobiveni primjenom algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje podudaraju se s onima dobivenim metodom potpune konformacijske analize pretragom reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike.
 - ❖ Na zasićenim bicikličkim ugljikovodicima **26–31** provedena je potpuna pretraga konformacijskog prostora samo metodom pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike. Dotičan skup spojeva ne sadrži alifatske dijelove i stoga nije bilo moguće provesti sustavnu pretragu putem algoritma za rigidno pretraživanje niti

algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje. Za sustave **26–29** redukcija dimenzionalnosti trajektorija izvršena je analizom glavnih komponenata, dok je za sustave **30** i **31** izvršena višesmjerna analiza na 8 trajektorija zasebno koristeći Tucker3 (3,3,3) model. Povećanjem veličine prstenova u promatranim bicikličkim spojevima očekivano je da dolazi i do povećanja ukupnog broja konformera. Također, na primjerima spojeva **28** i **29**, te **30** i **31**, analizom rezultata pretrage konformacijskog prostora ustanovljeno je da *cis*- izomeri sadrže bogatiji konformacijski prostor naspram njihovih *trans*- izomera. U slučaju *trans*- i *cis*-biciklooktana (**28** i **29**) određen je 1 konformer za prvi spoj, a 3 konformera za drugi te u slučaju *trans*- i *cis*-biciklodekana (**30** i **31**) određeno je 7 konformera za prvi spoj, a 12 konformera za drugi. Razliku u ukupnom broju konformera za navedene sustave možemo objasniti položajima vodikovih atoma na samom mostu, odnosno spoju bicikličkih spojeva, gdje za *cis*- izomere postoji veća konformacijska sloboda naspram odgovarajućih *trans*- izomera.

Pregledom svih rezultata u ispitivanju potpunog konformacijskog prostora za naveden 31 molekularan sustav, potvrđena je osnovna hipoteza istraživanja da se primjenom novorazvijenog algoritma za prilagodljivo relaksirano pretraživanje na prikladnim sustavima mogu odrediti potpuni konformacijski prostori. Tim postupkom omogućena je pretraga konformacijskog prostora u manje koraka naspram npr. metode pretrage reduciranog prostora trajektorija *ab initio* molekularne dinamike. Time je omogućena pretraga konformacijskih prostora molekula i na znatno višim razinama teorije, za one sustave za koje PM7 hamiltonijan ne daje adekvatan opis. Dodatni razvoj i optimizacija novorazvijenog algoritma, uz njegovu implementaciju i aplikaciju kroz kod programa MSA za paralelizirano okruženje, predstavljat će važan dio budućih istraživanja konformacijske analize cikličkih i acikličkih molekula.

§ 7. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

Kratica	Značenje (engl.)	Značenje (hrv.)
AM1	<i>Austin Model 1</i>	Austinov model 1 (semiempirijska metoda)
B3LYP	<i>Becke 3-parameter, Lee-Yang-Parr</i>	Beckeov 3-parametarski i Lee-Yang-Parr hibridni funkcional
CNDO	<i>Complete Neglect of Differential Overlap</i>	Potpuno zanemarivanje diferencijalnog prekrivanja
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>	Cambridge strukturna baza podataka
HF	<i>Hartree-Fock theory</i>	Hartree-Fockova teorija
HOSVD	<i>High Order Singular Value Decomposition</i>	Metoda dekompozicije tenzora višeg reda na singularne vrijednosti
INDO	<i>Intermediate Neglect of Differential Overlap</i>	Djelomično zanemarivanje diferencijalnog prekrivanja
LCAO	<i>Linear Combination of Atomic Orbitals</i>	Linearna kombinacija atomskih orbitala
MNDO	<i>Modified Neglect of Differential Overlap</i>	Modificirano zanemarivanje diferencijalnog prekrivanja
MO	<i>Molecular Orbital theory</i>	Molekularno orbitalna teorija
MSA	<i>Molecular Structure Analysis</i>	Analiza molekularnih struktura (program)
NDDO	<i>Neglect of Diatomic Differential Overlap</i>	Zanemarivanje dvoatomnog diferencijalnog prekrivanja
NIPALS	<i>Nonlinear Iterative Partial Least Squares</i>	Algoritam nelinearne iterativne metode najmanjih kvadrata
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	Nuklearna magnetska rezonancija
OM1	<i>Orthogonalization Method 1</i>	Ortogonalizacijska metoda 1
OM2	<i>Orthogonalization Method 2</i>	Ortogonalizacijska metoda 2
PCA	<i>Principal Component Analysis</i>	Analiza glavnih komponenata
PES	<i>Potential Energy Surface</i>	Ploha potencijalne energije
PM7	<i>Parametric Model 7</i>	Parametriziran model 7 (semiempirijska metoda)
PMF	<i>Probability Mass Function</i>	Funkcija raspodjele vjerojatnosti

RIPS	<i>Random Incremental Pulse Search</i>	Pretraga nasumičnog pulsnog inkrementa
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>	Devijacija određena korijenom kvadrata odstupanja od srednje vrijednosti
SCA	<i>Systematic Conformational Search</i>	Sistematska konformacijska pretraga
SCF	<i>Self-Consistent Field</i>	Teorija samousklađenog polja
SVD	<i>Singular Value Decomposition</i>	Metoda dekompozicije matrice na singularne vrijednosti
UHF	<i>Unrestricted Hartree-Fock theory</i>	Neograničena Hartree-Fockova teorija
ZDO	<i>Zero Differential Overlap</i>	Nulto diferencijalno prekrivanje

§ 8. LITERATURNI IZVORI

1. W.N. Haworth, *The Constitution of Sugars*, Edward Arnold & Co, London, 1929.
2. M.L. Wolfrom, *J. Chem. Educ.* **7** (1930) 483.
3. H.D.K. Drew, W.N. Haworth, *J. Chem. Soc.* **129** (1926) 2303–2310.
4. D.H.R. Barton, O. Hassel, K.S. Pitzer, V. Prelog, *Nature* **172** (1953) 1096–1097.
5. O. Hassel, *Q. Rev. Chem. Soc.* **7** (1953) 221.
6. H.D. Orloff, *Chem. Rev.* **54** (1954) 347–447.
7. J.A. Mills, in: 1955, pp. 1–53.
8. A.R. Leach, *Molecular Modelling: Principles and Applications*, 2nd ed., Pearson Education Limited, Dorchester, 2001.
9. L.C. Cross, W. Klyne, *Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, Section E: Stereochemistry*, Pergamon Press, 1976.
10. J.H. Van't Hoff, *Bull. Soc. Chim. Paris* **23** (1875).
11. J.A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. Paris* **22** (1874).
12. M. Born, R. Oppenheimer, *Ann. Phys.* **84** (1927).
13. D.N.J. White, D.H. Kitson, *J. Mol. Graph.* **4** (1986) 112.
14. G.M. Smith, D.F. Veber, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **134** (1986) 907.
15. Y. Fukazawa, S. Usui, Y. Uchio, Y. Shiobara, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 1825.
16. M. Lipton, W.C. Still, *J. Comput. Chem.* **9** (1988) 343–355.
17. W.C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **37** (1981) 23.
18. A.R. Leach, in: K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd (Eds.), *Rev. Comput. Chem.*, Wiley-VCH, 1996, pp. 1–55.
19. N. Go, H.A. Scheraga, *Macromolecules* **3** (1970) 178.
20. R.E. Bruccoleri, M. Karplus, *Macromolecules* **18** (1985) 2767.
21. R.E. Bruccoleri, M. Karplus, *Biopolymers* **26** (1987) 137.
22. R. Hooke, T.A. Jeeves, *J. Assoc. Comput. Mach.* **9** (1961) 212.
23. R. Langridge, T.E. Klein, in: C.A. Ramsden (Ed.), *Compr. Med. Chem. Vol. 4 Quant. Drug Des.*, Pergamon, New York, 1990, pp. 413–429.
24. D.B. Boyd, in: K.B. Lipkowitz, D.B. Boyd (Eds.), *Rev. Comput. Chem.*, VCH Publishers, New York, 1990, pp. 383–392.
25. K. Prout, in: A.S. V. Burgen, G.C.K. Roberts, M.S. Tute (Eds.), *Top. Mol. Pharmacol.*, Elsevier, Amsterdam, 1986, pp. 1–13.

26. F.A. Momany, R.F. McGuire, A.W. Burgess, H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **79** (1975) 2361.
27. G. Nemethy, M.S. Pottle, H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **87** (1983) 1883.
28. M. Vasquez, H.A. Scheraga, *Biopolymers* **24** (1985) 1437.
29. M.J. Sippl, G. Nemethy, H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* **88** (1987) 6231.
30. M. Vasquez, H.A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dynam.* **5** (1988) 757.
31. M. Vasquez, H.A. Scheraga, *J. Biomol. Struct. Dynam.* **5** (1988) 705.
32. N.C. Cohen, P. Colin, G. Lemoine, *Tetrahedron* **37** (1981) 1711.
33. P.J. De Clerq, *Tetrahedron* **19** (1984) 3717.
34. P.J. De Clerq, *Tetrahedron* **19** (1984) 3729.
35. D.P. Dolata, A.R. Leach, K. Prout, *J. Comput. Mol. Des.* **1** (1987) 73.
36. D.P. Dolata, R. Carter, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **27** (1987) 36.
37. M. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 3150.
38. M. Saunders, R.M. Jarret, *J. Comput. Chem.* **7** (1986) 578.
39. M. Saunders, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 203.
40. M. Saunders, N. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 1791.
41. D.M. Ferguson, D.J. Raber, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4371.
42. G. Chang, W.C. Guida, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4379.
43. M. Saunders, K.N. Houk, Y.D. Wu, W.C. Still, M. Lipton, G. Chang, W.C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 1419.
44. P.R. Gerber, K. Gubernator, K. Muller, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 1429.
45. C.R. Groom, I.J. Bruno, M.P. Lightfoot, S.C. Ward, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72** (2016) 171–179.
46. N. Metropolis, A.W. Rosenbluth, M.N. Rosenbluth, A.H. Teller, E. Teller, *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 1087.
47. N. Go, *Biopolymers* **17** (1978) 1373.
48. N. Go, T. Noguti, T. Nishikawa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **80** (1983) 3696.
49. N. Go, T. Noguti, *Biopolymers* **24** (1985) 527.
50. N. Go, T. Noguti, *Proteins Struct. Funct. Genet.* **5** (1989) 97.
51. Z. Li, H.A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **80** (1983) 6611.
52. L. Piela, H.A. Scheraga, *Biopolymers* **26** (1987) S33.
53. D.R. Ripoll, H.A. Scheraga, *Biopolymers* **27** (1988) 1283.
54. D.R. Ripoll, H.A. Scheraga, *J. Protein Chem.* **8** (1989) 263.
55. C.C. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112** (2015) 1907–1911.
56. S. Adamson, D. Kharlampidi, A. Dementiev, *J. Chem. Phys.* **128** (2008) 024101.
57. C.B. Barnett, K.J. Naidoo, *Mol. Phys.* **107** (2009) 1243–1250.

58. A. Barducci, G. Bussi, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **100** (2008) 020603.
59. H.S. Hansen, P.H. Hunenberger, *J. Comput. Chem.* **31** (2010) 1–23.
60. B.R. Brooks, in: K.F. Jensen, D.G. Truhlar (Eds.), *Supercomput. Res. Chem. Chem. Eng.*, American Chemical Society, Washington, D.C., 1987, pp. 123–145.
61. R.H. Reid, C.A. Hooper, B.R. Brooks, *Biopolymers* **28** (1989) 525.
62. M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **168** (1983) 595.
63. M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **170** (1983) 723.
64. P. Auffinger, G. Wipff, *J. Comput. Chem.* **11** (1990) 190.
65. R.E. Bruccoleri, M. Karplus, *Biopolymers* **29** (1990) 1847.
66. A. Laio, M. Parrinello, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99** (2002) 12562–12566.
67. G. Bussi, A. Laio, *Nat. Rev. Phys.* **2** (2020) 200–212.
68. A. Barducci, M. Bonomi, M. Parrinello, *WIREs Comput. Mol. Sci.* **1** (2011) 826–843.
69. J. Kästner, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **1** (2011) 932–942.
70. J. Vymětal, J. Vondrášek, *J. Phys. Chem. B* **114** (2010) 5632–5642.
71. P. Das, M. Moll, H. Stamati, L.E. Kavraki, C. Clementi, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **103** (2006) 9885–9890.
72. V. Spiwok, B. Králová, *J. Chem. Phys.* **135** (2011) 224504.
73. J. McCarty, M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* **147** (2017) 204109.
74. W. Chen, A.L. Ferguson, *J. Comput. Chem.* **39** (2018) 2079–2102.
75. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd ed., John Wiley & Sons, West Sussex, 2007.
76. W. Thiel, *Tetrahedron* **44** (1988) 7393–7408.
77. W. Thiel, *Adv. Chem. Phys.* **93** (1996) 703–757.
78. T. Clark, *J. Mol. Struct.* **530** (2000) 1–10.
79. P.-O. Löwdin, *Phys. Rev.* **97** (1955) 1509–1520.
80. A. Szabo, N.S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, 2nd ed., Dover Publications, New York, 1996.
81. M.J.S. Dewar, *Science (80-.)*. **187** (1975) 1037–1044.
82. M.J.S. Dewar, *J. Phys. Chem.* **89** (1985) 2145–2150.
83. K. Jug, *Theor. Chim. Acta* **54** (1980) 263–300.
84. C.C.J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **23** (1951) 69–89.
85. G.G. Hall, *Proc. R. Soc. London. Ser. A. Math. Phys. Sci.* **205** (1951) 541–552.
86. A.R. Gregory, M.N. Paddon-Row, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 7521–7523.
87. M. V. Basilevsky, A.G. Shamov, V.A. Tikhomirov, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 1369–1372.
88. J. Spanget-Larsen, *Theor. Chim. Acta* **98** (1997) 137–153.

89. J.A. Pople, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.* **44** (1966) 3289–3296.
90. J.A. Pople, D.L. Beveridge, P.A. Dobosh, *J. Chem. Phys.* **47** (1967) 2026–2033.
91. R.C. Bingham, M.J.S. Dewar, D.H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.* **47** (1975) 1285–1293.
92. M.C. Zerner, J. Ridley, *Theor. Chim. Acta* **32** (1973) 111–134.
93. J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal, *J. Chem. Phys.* **43** (1965) 129–135.
94. M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4899–4907.
95. M.J.S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4907–4917.
96. M. Kolb, W. Thiel, *J. Comput. Chem.* **14** (1993) 775–789.
97. P.O. Dral, X. Wu, L. Spörkel, A. Kosłowski, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* **12** (2016) 1097–1120.
98. L. Oleari, G. DeMichelis, L. DiSipio, *Mol. Phys.* **10** (1966) 111.
99. R.J. Buehler, J.O. Hirschfelder, *Phys. Rev.* **83** (1951) 628–633.
100. W. Thiel, M.J.S. Dewar, *Theor. Chim. Acta* **46** (1977) 89–104.
101. G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 4550.
102. J.J.P. Stewart, *J. Mol. Model.* **19** (2013) 1–32.
103. M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 3902–3909.
104. J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 209–220.
105. J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **10** (1989) 221–264.
106. J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **12** (1991) 320–341.
107. J.J.P. Stewart, *J. Mol. Model.* **13** (2007) 1173–1213.
108. M. Korth, M. Pitoňák, J. Řezáč, P. Hobza, *J. Chem. Theory Comput.* **6** (2010) 344–352.
109. P. Jurečka, J. Černý, P. Hobza, D.R. Salahub, *J. Comput. Chem.* **28** (2007) 555–569.
110. S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **25** (2004) 1463.
111. W. Thiel, A.A. Voityuk, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 616–629.
112. Y.-Y. Wu, F.-Q. Zhao, X.-H. Ju, *J. Mex. Chem. Soc.* **58** (2017).
113. D. Marx, J. Hutter, *Ab Initio Molecular Dynamics*, Cambridge University Press, New York, 2009.
114. H.F. Trotter, *Proc. Am. Math Soc.* **10** (1959) 545.
115. M. Tuckerman, B.J. Berne, G.J. Martyna, *J. Chem. Phys.* **97** (1992) 1990–2001.
116. T.G. Kolda, B.W. Bader, *SIAM Rev.* **51** (2009) 455–500.
117. P. Lancaster, H.K. Farahat, *Math. Comput.* **26** (1972) 401.
118. J.E. Jackson, *A User's Guide to Principal Component Analysis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.
119. I.T. Jolliffe, *Principal Component Analysis*, Springer, New York, 2002.

120. K. Pearson, *Philos. Mag.* **11** (1901) 559–572.
121. H. Hotelling, *J. Educ. Psychol.* **24** (1933) 417–441.
122. J.M.F. Ten Berge, *Least Squares Optimization in Multivariate Analysis*, DSWO Press, Leiden, 1993.
123. R.B. Cattell, *Psychometrika* **9** (1944) 267–283.
124. R.B. Cattell, *Psychol. Bull.* **49** (1952) 499–520.
125. A. Smilde, R. Bro, P. Geladi, *Multi-Way Analysis with Applications in the Chemical Sciences*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, 2004.
126. L.R. Tucker, in: *Contrib. to Math. Psychol.*, Rinehart Winston, New York, 1964, pp. 110–182.
127. T. Hrenar, (2019).
128. J.J.P. Stewart, (2016).
129. T. Hrenar, I. Primožič, D. Fijan, M. Majerić Elenkov, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19** (2017) 31706–31713.
130. L.V. Woodcock, *Chem. Phys. Lett.* **10** (1971) 257–261.
131. P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **136** (1964) B864–B871.
132. W. Kohn, L.J. Sham, *Phys. Rev.* **140** (1965) A1133–A1138.
133. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 154104.
134. G.E.S. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, V.B. M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, A.V.M. G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, H.P.H. J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, D.W.-Y. J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, A.P. F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, N.R. T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, R.F. G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, H.N. J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, J.E.P. T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., K.N.K. F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, J.N. V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, S.S.I. K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, R.C. J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, O.F. J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, and D.J.F. J. B. Foresman, (n.d.).
135. T. Hrenar, (2021).
136. K. Sović, T. Ostojić, S. Cepić, A. Ramić, R. Odžak, M. Skočibušić, T. Hrenar, I. Primožič, *Croat. Chem. Acta* **92** (2019).
137. P. Pulay, *Chem. Phys. Lett.* **73** (1980) 393–398.
138. P. Pulay, *J. Comput. Chem.* **3** (1982) 556–560.
139. K.N. Kudin, G.E. Scuseria, E. Cancès, *J. Chem. Phys.* **116** (2002) 8255.
140. O. Rodrigues, *J. Math. Pures Appl.* **5** (1840) 380–440.
141. B. Das, S. Rudra, A. Yadav, A. Ray, A.V.S.R. Rao, A.S.S.V. Srinivas, A. Soni, S. Saini, S.

- Shukla, M. Pandya, P. Bhateja, S. Malhotra, T. Mathur, S.K. Arora, A. Rattan, A. Mehta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15** (2005) 4261–4267.
142. H. Choi, H. Jang, J. Choi, K. Lee, *Molecules* **26** (2021) 597.
143. W. Phetsang, M.A.T. Blaskovich, M.S. Butler, J.X. Huang, J. Zuegg, S.K. Mamidyala, S. Ramu, A.M. Kavanagh, M.A. Cooper, *Bioorg. Med. Chem.* **22** (2014) 4490–4498.
144. G. Diaz, M. de Freitas, M. Ricci-Silva, M. Diaz, *Molecules* **19** (2014) 7429–7439.
145. S. Gibson, H.K. Jacobs, A.S. Gopalan, *Tetrahedron Lett.* **52** (2011) 887–890.
146. L. Ta, A. Axelsson, H. Sundén, *J. Org. Chem.* **83** (2018) 12261–12268.
147. T. Jednačak, M. Majerić Elenkov, T. Hrenar, K. Sović, J. Parlov Vuković, P. Novak, *New J. Chem.* **44** (2020) 6456–6463.
148. W.S. Hamama, O.M.A. El-Magid, H.H. Zoorob, *J. Heterocycl. Chem.* **43** (2006) 1397–1420.
149. M.D. Mashkovsky, L.N. Yakhontov, in: *Prog. Drug Res. / Fortschritte Der Arzneimittelforsch. / Progrès Des Rech. Pharm.*, Birkhäuser Basel, Basel, 1969, pp. 293–339.
150. S.B. Cammerer, C. Jimenez, S. Jones, L. Gros, S.O. Lorente, C. Rodrigues, J.C.F. Rodrigues, A. Caldera, L.M. Ruiz Perez, W. da Souza, M. Kaiser, R. Brun, J.A. Urbina, D. Gonzalez Pacanowska, I.H. Gilbert, *Antimicrob. Agents Chemother.* **51** (2007) 4049–4061.
151. S.T. de Macedo-Silva, G. Visbal, J.A. Urbina, W. de Souza, J.C.F. Rodrigues, *Antimicrob. Agents Chemother.* **59** (2015) 6402–6418.
152. R. Odžak, M. Šprung, B. Soldo, M. Skočibušić, M. Gudelj, A. Muić, I. Primožič, *Open Chem.* **15** (2017) 320–331.
153. F.-Y. Chan, N. Sun, Y.-C. Leung, K.-Y. Wong, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **68** (2015) 253–258.
154. P. Adams, F.A. Baron, *Chem. Rev.* **65** (1965) 567–602.
155. S. Ray, D. Chaturvedi, *Drugs Future* **29** (2004) 343.
156. C. Han, R. Shen, S. Su, J.A. Porco, *Org. Lett.* **6** (2004) 27–30.
157. J.P. Alexander, B.F. Cravatt, *Chem. Biol.* **12** (2005) 1179–1187.
158. A. Matošević, A. Radman Kastelic, A. Mikelić, A. Zandona, M. Katalinić, I. Primožič, A. Bosak, T. Hrenar, *Pharmaceutics* **13** (2021) 420.
159. R.J. Ouellette, J.D. Rawn, *Organic Chemistry*, Elsevier, 2018.
160. D.K. Mandal, *Stereochemistry and Organic Reactions*, Academic Press, London, 2021.
161. M. Beller, K.B. Sharpless, *Applied Homogenous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
162. R.A. Jonhson, K.B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Edition, 2nd ed., John Wiley & Sons, New York, 2000.
163. T. Mallat, S. Diezi, A. Baiker, *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, 2nd ed., Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2008.

164. H.M.R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *European J. Org. Chem.* **2004** (2004) 4293–4312.
165. G. Uccello-Barretta, L. Vanni, F. Balzano, *European J. Org. Chem.* **2009** (2009) 860–869.
166. K. Sović, T. Ostojić, I. Primožič, T. Hrenar, M. Skočibušić, R. Odžak, A. Ramić, S. Cepić, *Croat. Chem. Acta* **92** (2019) 259–267.
167. C.L. Firme, *Introductory Organic Chemistry and Hydrocarbons*, CRC Press, 2019.
168. L. Cosimbescu, K.B. Campbell, S. Subramanian, M.S. Swita, N. Hao, C.M. Moore, K.K. Ramasamy, A.D. Sutton, C.S. McEnally, L.D. Pfefferle, J. Zhu, *Sustain. Energy Fuels* **5** (2021) 3143–3159.
169. B.G. Harvey, K.W. Harrison, M.C. Davis, A.P. Chafin, J. Baca, W.W. Merriman, *Energy & Fuels* **30** (2016) 10171–10178.

§ 9. DODATAK

9.1. Implementacija koda za algoritam rigidnog pretraživanja

U ovome potpoglavlju predstavljen je ključni dio koda za provedbu algoritma rigidnog pretraživanja u Fortran2003 programskom jeziku. Prema opisu dotičnog algoritma iz potpoglavlja 5.1.1, kod koji je prikazan u nastavku oslanja se na *Glavnu rutinu* iz dijagrama toka sa slike 5.1.

```
WRITE(*,*) ""
WRITE(*,*) "Entering RIGID scan algorithm on 1 thread"
WRITE(*,*) ""
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile))))
workswitch = 0
next = 3
rot_switch = 0
  DO WHILE(Current_N < Overall_N)
    DO R1 = 1, int_rotcount(1)
      Current_N = Current_N + 1
      rotpoint(1) = rotpoint(1) + increment(1)
      WRITE(*,*) " 1) Rotating structure "
      CALL conf_rodriguez_rotation(rotstructure_old,rotstructure_new,
rotatoms(:,1),rotstructure_old%atom(bondlist(1,1))%xyz, rotbond_vectors(:,1), &
increment(1), errmsg)
      CALL conf_name_create(rotpoint, basicfile)
      calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".mop"
      outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".out"
      arcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".arc"
      CALL mol_geo_check(rotstructure_new, geocheck, errmsg)
      WRITE(*,*) " 2) Checking structure consistency "
      IF (geocheck == -1) THEN
        energy(1) = 10000D0
        CALL file_writer_confminp(workfile, energy(1), rotpoint,
workswitch, errmsg)
        workswitch = workswitch + 1
        DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
          rotstructure_old%atom(R2)%xyz=rotstructure_new%atom(R2)%xyz
        END DO
```

```
        IF (geo_switch /= 0) THEN
            CALL write_mol(rotstructure_new, "./x.confs", 2)
        END IF
        CYCLE
    END IF
WRITE(*,*) " 3) Proceeding to calculation "
IF (mop_switch == 1) THEN
    CALL direct_1scfmop(rotstructure_new, calcfile, extramop, errmsg)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(1)(1:LEN(paths(1)))//
        "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
    CALL read_file_real(outfile, mopsearch, energy, 1, mopjump, 0, errmsg)
    IF (errmsg /= 0) THEN
        WRITE(*,*) "Message: ", errmsg
    END IF
    energy(1) = energy(1)/hartconv
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//arcfile(1:LEN(TRIM(arcfile))))
END IF
CALL file_writer_confminp(workfile, energy(1), rotpoint, workswitch, errmsg)
workswitch = workswitch + 1
IF (workswitch > 49) THEN
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))// &
        " >> "//minpfile(1:LEN(TRIM(minpfile)))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))
    workswitch = 0
END IF
IF (geo_switch /= 0) THEN
    CALL write_mol(rotstructure_new, "./x.confs", 2)
END IF
DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
    rotstructure_old%atom(R2)%xyz = rotstructure_new%atom(R2)%xyz
END DO
END DO

Current_N = Current_N + 1
IF (Current_N > Overall_N) THEN
    GO TO 7722
END IF
rotpoint(1) = angles(1,1)
```

```

CALL conf_rodriguez_rotation(rotstructure_old, rotstructure_new, rotatoms(:,1),
&
                                rotstructure_old%atom(bondlist(1,1))%xyz,
                                rotbond_vectors(:,1), &
                                increment(1), errmsg)
DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
    rotstructure_old%atom(R2)%xyz = rotstructure_new%atom(R2)%xyz
END DO
rotpoint(2) = rotpoint(2) + increment(2)
CALL vector_diff_norm(rotstructure_new%atom(bondlist(2,2))%xyz,
                    rotstructure_new%atom(bondlist(2,1))%xyz, &
                    rotbond_vectors(:,2))
CALL conf_rodriguez_rotation(rotstructure_old, rotstructure_new, rotatoms(:,2),
&
                                rotstructure_old%atom(bondlist(2,1))%xyz,
                                rotbond_vectors(:,2), &
                                increment(2), errmsg)

IF ((rotpoint(2) == (angles(2,2)+increment(2))) .AND. (nrots > 2)) THEN
    rotpoint(2) = angles(2,1)
    rot_switch = 0
    next = 3
DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
    rotstructure_old%atom(R2)%xyz = rotstructure_new%atom(R2)%xyz
END DO
DO WHILE(rot_switch == 0)
    rotpoint(next) = rotpoint(next) + increment(next)
    CALL vector_diff_norm(rotstructure_new%atom(bondlist(next,2))%xyz, &
                        rotstructure_new%atom(bondlist(next,1))%xyz,
                        rotbond_vectors(:,next))
    CALL conf_rodriguez_rotation(rotstructure_old, rotstructure_new,
                                rotatoms(:,next), &
                                rotstructure_old%atom(bondlist(next,1))%xyz,
                                rotbond_vectors(:,next), &
                                increment(next), errmsg)
    IF (rotpoint(next) == (angles(next,2) + increment(next))) THEN
        rotpoint(next) = angles(next,1)
        next = next + 1
        DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
            rotstructure_old%atom(R2)%xyz =
                rotstructure_new%atom(R2)%xyz
        END DO
    END IF
END WHILE

```

```
ELSE
  rot_switch = 1
  CALL conf_name_create(rotpoint, basicfile)
  calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".mop"
  outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".out"
  arcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".arc"
  CALL mol_geo_check(rotstructure_new, geocheck, errmsg)
  IF (geocheck == -1) THEN
    energy(1) = 10000D0
    CALL file_writer_confminp(workfile, energy(1), rotpoint,
                             workswitch, errmsg)
    workswitch = workswitch + 1
    IF (workswitch > 49) THEN
      CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat
                                //workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))/ &
                                " >>
                                //minpfile(1:LEN(TRIM(minpfile))))
      CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm
                                //workfile(1:LEN(TRIM(workfile))))
      CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch
                                //workfile(1:LEN(TRIM(workfile))))
      workswitch = 0
    END IF
    DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
      rotstructure_old%atom(R2)%xyz =
        rotstructure_new%atom(R2)%xyz
    END DO
    IF (geo_switch /= 0) THEN
      CALL write_mol(rotstructure_new, "./x.confs", 2)
    END IF
    GO TO 7722
  END IF
  CALL direct_1scfmop(rotstructure_new, calcfile, extramop,
                     errmsg)
  IF (errmsg /= 0) THEN
    WRITE(*,*) "Internal routine error 9!"
  END IF
  CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(1)(1:LEN(paths(1)))/"
                            //calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
  CALL read_file_real(outfile, mopsearch, energy, 1, mopjump, 0,
                     errmsg)
  IF (errmsg /= 0) THEN
```

```
        WRITE(*,*) "Message10: ", errmsg
    END IF
    energy(1) = energy(1)/hartconv
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm
                               //calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm
                               //outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm
                               //arcfile(1:LEN(TRIM(arcfile))))
    CALL file_writer_confminp(workfile, energy(1), rotpoint,
                              workswitch, errmsg)
    workswitch = workswitch + 1
    IF (workswitch > 49) THEN
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat
                                   //workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))// &
                                   " >>
                                   //minpfile(1:LEN(TRIM(minpfile))))
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm
                                   //workfile(1:LEN(TRIM(workfile))))
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch
                                   //workfile(1:LEN(TRIM(workfile))))
        workswitch = 0
    END IF
    IF (geo_switch /= 0) THEN
        CALL write_mol(rotstructure_new, "./x.conf", 2)
    END IF
END IF
END DO
ELSE
    IF (mop_switch == 1) THEN
        CALL conf_name_create(rotpoint, basicfile)
        calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".mop"
        outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".out"
        arcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".arc"
        CALL mol_geo_check(rotstructure_new, geocheck, errmsg)
        IF (geocheck == -1) THEN
            energy(1) = 10000D0
            CALL file_writer_confminp(workfile, energy(1), rotpoint,
                                      workswitch, errmsg)
            workswitch = workswitch + 1
            DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
```



```
        rotstructure_old%atom(R2)%xyz =
            rotstructure_new%atom(R2)%xyz
    END DO
    IF (geo_switch /= 0) THEN
        CALL write_mol(rotstructure_new, "./x.conf", 2)
    END IF
    GO TO 7722
END IF
CALL direct_1scfmp(rotstructure_new, calcfile, extramop, errmsg)
IF (errmsg /= 0) THEN
    WRITE(*,*) "Internal routine error 2!"
END IF
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(1)(1:LEN(paths(1)))//
    "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile)))")
CALL read_file_real(outfile, mopsearch, energy, 1, mopjump, 0, errmsg)
IF (errmsg /= 0) THEN
    WRITE(*,*) "Message: ", errmsg
END IF
energy(1) = energy(1)/hartconv
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//arcfile(1:LEN(TRIM(arcfile))))
CALL file_writer_confminp(workfile, energy(1), rotpoint, workswitch,
    errmsg)
workswitch = workswitch + 1
IF (workswitch > 49) THEN
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat
        "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))// &
        " >>
        "//minpfile(1:LEN(TRIM(minpfile)))")
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))")
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch
        "//workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))")
    workswitch = 0
END IF
IF (geo_switch /= 0) THEN
    CALL write_mol(rotstructure_new, "./x.conf", 2)
END IF
END IF
END IF
DO R2 = 1, rotstructure_old%n_atoms
    rotstructure_old%atom(R2)%xyz = rotstructure_new%atom(R2)%xyz
```

```

                END DO
                CALL vector_diff_norm(rotstructure_new%atom(bondlist(1,2))%xyz, &
                    rotstructure_new%atom(bondlist(1,1))%xyz, rotbond_vectors(:,1))
7722          CONTINUE
          END DO

                CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat
                    //workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))// &
                    " >> //minpfile(1:LEN(TRIM(minpfile)))")
                CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //workfile(1:LEN(TRIM(workfile)))")
DEALLOCATE(structure%atom, rotatoms, structure%adj_mat, &
            rotstructure_new%atom, rotstructure_old%atom)
GO TO 6622

```

9.2. Implementacija koda za algoritam prilagodljivog relaksiranog pretraživanja

U ovome potpoglavlju predstavljene su ključni dijelovi koda za provedbu algoritma prilagodljivog relaksiranog pretraživanja u Fortran2003 programskom jeziku. Prema opisu dotičnog algoritma iz potpoglavlja 5.1.2, u nastavku su prikazani kodovi koji se oslanjaju na *Glavnu rutinu za 1. koordinatu* te *Glavnu rutinu za sljedeću koordinatu* (uz opciju SPLIT u paraleliziranom okruženju) prema dijagramu toka sa slike 5.3.

Glavna rutina za 1. koordinatu:

```

WRITE(*,*) ""
WRITE(*,*) "...Parallel section ..."
WRITE(*,*) " Preparing seeds for PARALLEL process "

ALLOCATE(relscan_structure(int_rotcount(1)+1))
DO R2 = 1, int_rotcount(1)+1
    ALLOCATE(relscan_structure(R2)%atom(structure%n_atoms))
    relscan_structure(R2)%n_atoms = structure%n_atoms
END DO
DO R1 = 1, int_rotcount(1)+1
    DO R2 = 1, structure%n_atoms
        relscan_structure(R1)%atom(R2)%symbol = structure%atom(R2)%symbol
        relscan_structure(R1)%atom(R2)%xyz = structure%atom(R2)%xyz
    END DO
END DO

```

```
DO R1 = 1, int_rotcount(1)
  Current_N = Current_N + 1
  rotpoint(1) = rotpoint(1) + increment(1)
  CALL vector_diff_norm(relscan_structure(R1)%atom(bondlist(1,2))%xyz, &
                      relscan_structure(R1)%atom(bondlist(1,1))%xyz,
                      rotbond_vectors(:,1))
  CALL conf_rodriguez_rotation(relscan_structure(R1), relscan_structure(R1+1),
                              rotatoms(:,1), &
                              relscan_structure(R1)%atom(bondlist(1,1))%xyz,
                              rotbond_vectors(:,1), &
                              increment(1), errmsg)
  CALL conf_name_create(rotpoint, basicfile)
  CALL mol_geo_check(relscan_structure(R1+1), geocheck, errmsg)
  IF (geocheck == -1) THEN
    energy(1) = 10000D0
    CALL file_writer_confminp(minpfile, energy(1), rotpoint, (Current_N+2), errmsg)
    CALL reals_2_int_2_char(rotpoint, pointchar)
    CALL write_mol2(relscan_structure(R1+1), diskfile(1), pointchar,2)
    IF (geo_switch /= 0) THEN
      CALL write_mol(relscan_structure(R1+1), "./x.confs", 2)
    END IF
  CYCLE
  END IF
WRITE(*,*) "Calculation process started"
  IF (mop_switch == 1) THEN
    calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".mop"
    outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".out"
    arcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".arc"
    CALL direct_mop2(relscan_structure(R1+1), calcfile, toratoms, extramop, errmsg)
    IF (errmsg /= 0) THEN
      WRITE(*,*) "Internal routine error 2!"
    END IF
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(1)(1:LEN(paths(1)))/"
                              //"calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))"
    CALL read_file_real(outfile, mopsearch, energy, 1, mopjump, 0, errmsg)
    IF (errmsg == -2) THEN
      CALL read_file_real_backn(outfile, mopsearch2, energy, 4, mopjump2,
                              errmsg)
      CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))-3)//"den")
      CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))-3)//"res")
    END IF
    energy(1) = energy(1)/hartconv
```

```
CALL out_2_mol(outfile, relscan_structure(R1+1), errmsg)
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"arcfile(1:LEN(TRIM(arcfile))))
ELSE
  calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".com"
  outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".log"
  chkfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".chk"
  CALL direct_xyzoptcom(relscan_structure(R1+1), calcfile, gausschar_out(1),
    gausschar_out(2), &
    toratoms, gausschar_out(4), errmsg)

  cmdint = 0
  errmsg = 0
  CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(2)(1:LEN(paths(2)))/"
    //"calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
  CALL read_backfile_real(outfile, "SCF Done", 4, 0, energy(1), 1, errmsg)
  IF (errmsg == -22) THEN
    WRITE(*,*) "SCF convergence failure! Skipping structure read"
    energy(1) = old_energy
    STOP
  ELSE
    WRITE(*,*) "SCF completed! Reading structure from .log file"
    CALL log_2_mol(outfile, relscan_structure(R1+1), -1, errmsg)
  END IF
END IF

END IF
IF (R1 /= int_rotcount(1)) THEN
  IF (errmsg == 0) THEN
    CALL out_2_mol(outfile, relscan_structure(R1+2), errmsg)
  ELSE
    DO L = 1, structure%n_atoms
      relscan_structure(R1+2)%atom(L)%symbol =
        relscan_structure(R1+1)%atom(L)%symbol
      relscan_structure(R1+2)%atom(L)%xyz =
        relscan_structure(R1+1)%atom(L)%xyz
    END DO
  END IF
END IF

CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
CALL file_writer_confminp(minpfile, energy(1), rotpoint, (Current_N+2), errmsg)
CALL reals_2_int_2_char(rotpoint, pointchar)
CALL write_mol2(relscan_structure(R1+1), diskfile(1), pointchar,2)

END DO
DEALLOCATE(relscan_structure)
```

SPLIT opcija:

```
! ***** SPLIT ALGORITHM for ADAPTIVE RELAXED scan
!=====

4400  CONTINUE
INQUIRE(FILE="./Calculation_tasks/*", EXIST=f_checker)
  IF (.NOT. f_checker) THEN
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("mkdir ./Calculation_tasks")
  END IF
copy_structure%n_atoms = structure%n_atoms
n_atoms = structure%n_atoms
ALLOCATE(copy_structure%atom(copy_structure%n_atoms))
CALL read_mol(copy_structure, xyzfile, errmsg)
  IF (errmsg < 0) THEN
    CALL error_msg(errmsg, xyzfile)
  END IF
CALL atom_details(copy_structure)
old_energy = 1111.111D0

!***** DO loop needed for rest of the torsional angles
DO S1 = 1, SIZE(splitvector)
4411  CONTINUE

total_strucs = 1
part_strucs = 0
  DO N = 1, n_split_first+S1-1
    total_strucs = total_strucs*INT((angles(N,2)/increment(N))+1)
  END DO
WRITE(*,*) "Total structures in previous ms file: ", total_strucs
part_strucs = INT(total_strucs/splitvector(S1))
WRITE(*,*) "Number of structures to copy from previous ms file: ", part_strucs

  IF (part_strucs == 0) THEN
    part_strucs = 1
    splitvector(S1) = total_strucs
  END IF

  IF ((part_strucs*splitvector(S1)) < total_strucs) THEN
    WRITE(*,*) " Readjusting SPLIT size to capture all structures! "
    splitvector(S1) = splitvector(S1) + 1
    WRITE(*,*) "Split size enlarged from ", splitvector(S1)-1, " to ", splitvector(S1)
```

```

        GO TO 4411
    END IF

    ALLOCATE(part_names1(splitvector(S1)))
    ALLOCATE(part_names2(splitvector(S1)))
    ALLOCATE(prlpointchar(splitvector(S1)))
    ALLOCATE(prlrotpoint(splitvector(S1), nrots))
    ALLOCATE(prlworkfile(splitvector(S1)))
    ALLOCATE(prlworkfile2(splitvector(S1)))

    IF (splitvector(S1) < 100) THEN
        WRITE(myformat, "(a)") "(a,a,a,i2.2)"
        WRITE(myformat2, "(a)") "(a,a,a,i2.2,a)"
    ELSEIF ((splitvector(S1) >=100) .AND. (splitvector(S1) < 1000)) THEN
        WRITE(myformat, "(a)") "(a,a,a,i3.3)"
        WRITE(myformat2, "(a)") "(a,a,a,i3.3,a)"
    ELSEIF ((splitvector(S1) >=1000) .AND. (splitvector(S1) < 10000)) THEN
        WRITE(myformat, "(a)") "(a,a,a,i4.4)"
        WRITE(myformat2, "(a)") "(a,a,a,i4.4,a)"
    ELSE
        WRITE(myformat, "(a)") "(a,a,a,i6.6)"
        WRITE(myformat2, "(a)") "(a,a,a,i6.6,a)"
    END IF

    DO N = 1, splitvector(S1)
        WRITE(part_names1(N), myformat) "./Calculation_tasks/",&
            diskfile(n_split_first-1+S1)(1:LEN(TRIM(diskfile(n_split_first-
1+S1))))), "__part_", N
        WRITE(part_names2(N), myformat) "./Calculation_tasks/",&
            diskfile(n_split_first+S1)(1:LEN(TRIM(diskfile(n_split_first+S1))))), &
            "__part_", N
        WRITE(prlworkfile(N), myformat2) "./Calculation_tasks/",&
            diskfile(n_split_first-1+S1)(1:LEN(TRIM(diskfile(n_split_first-
1+S1))))), &
            "__part_", N, "_SCR"
        WRITE(prlworkfile2(N), myformat2) "./Calculation_tasks/",&
            diskfile(n_split_first-1+S1)(1:LEN(TRIM(diskfile(n_split_first-
1+S1))))), &
            "__part_", N, "_SCR2"
        prlrotpoint(N,:) = 0.0D0
    END DO

```

```

current_rot = S1 + n_split_first
OPEN(UNIT=444, FILE=diskfile(current_rot-1), STATUS="OLD", ACTION="READ",
POSITION="REWIND")
  DO N = 1, splitvector(S1)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch //"part_names1(N)(1:LEN(TRIM(part_names1(N))))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch //"part_names2(N)(1:LEN(TRIM(part_names2(N))))))
    DO K = 1, part_strucs
      READ(444,*)
      READ(444,"(a128)") line
      DO L = 1, copy_structure%n_atoms
        READ(444, *) copy_structure%atom(L)%symbol, copy_structure%atom(L)%xyz
      END DO
      IF (K == 1) THEN
        CALL write_mol2(copy_structure, part_names1(N), line, 0)
      ELSE
        CALL write_mol2(copy_structure, part_names1(N), line, 2)
      END IF
    END DO
  END DO
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("gzip //"diskfile(current_rot-1)(1:LEN(TRIM(diskfile(current_rot-
1))))))

```

Glavna rutina za sljedeću koordinatu (nakon SPLIT opcije u paraleliziranom okruženju) :

```

IF (prl_switch == 2) THEN
  CALL omp_set_num_threads(prl_numb)
ELSEIF (prl_switch == 0) THEN
  CALL omp_set_num_threads(1)
END IF

!$OMP PARALLEL PRIVATE(R1, R2, J, errmsg, jlines, energy, relscan_structure, &
!$OMP& P1, P2, newenergy, prlcalc_structure, fine_structures, newname, geocheck, basicfile, calcfile, &
!$OMP& arcfile, outfile, chkfile, prlpointchar, rotbond_vectors) SHARED(old_energy, S1, part_strucs, &
!$OMP& part_names1, part_names2, prlworkfile, prlworkfile2, increment, rotatoms, mopsearch, mopjump,
n_atoms, &
!$OMP& mopsearch2, mopjump2, prlrotpoint, toratoms, bondlist, extramop, paths, mop_switch,
copy_structure, &
!$OMP& splitvector) FIRSTPRIVATE(addonangle, adj_check, corr_int, int_rotcount, current_rot)

```

```
!$OMP CRITICAL
ALLOCATE(prlcalc_structure(1))
prlcalc_structure(1)%n_atoms = n_atoms
ALLOCATE(prlcalc_structure(1)%atom(n_atoms))
!$OMP END CRITICAL

!$OMP DO
  DO R1 = 1, splitvector(S1)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch "//prlworkfile(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile(R1))))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch "//prlworkfile2(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile2(R1))))))
    jlines = 0
secondloop: DO R2 = 1, part_strucs
  ALLOCATE(relscan_structure(int_rotcount(current_rot)+1))
  DO L = 1, int_rotcount(current_rot) + 1
    relscan_structure(L)%n_atoms = n_atoms
    ALLOCATE(relscan_structure(L)%atom(relscan_structure(L)%n_atoms))
  END DO
  IF (R2 == 1) THEN
    CALL read_mol_and_line(relscan_structure(1), part_names1(R1), 0,
                          prlpointchar(R1),errmsg)
    CALL char_2_reals(prlpointchar(R1), prlrotpoint(R1, :), errmsg)
  ELSE
    CALL read_mol_and_line(relscan_structure(1), part_names1(R1), jlines, prlpointchar(R1),
errmsg)

    IF (errmsg == -100) THEN
      CYCLE secondloop
    END IF
    CALL char_2_reals(prlpointchar(R1), prlrotpoint(R1, :), errmsg)
  END IF
  CALL write_mol_append(relscan_structure(1), prlworkfile(R1), prlpointchar(R1), errmsg)
  WRITE(*,*) "Used basic mol append 0 from ", omp_get_thread_num()
thirdloop: DO J = 1, int_rotcount(current_rot)
  WRITE(*,*) " Calculation point before: ", prlrotpoint(R1, :)
  CALL copy_struc_data(relscan_structure(J), relscan_structure(J+1), errmsg)
  prlrotpoint(R1, current_rot) = prlrotpoint(R1, current_rot) + increment(current_rot)
  CALL vector_diff_norm(relscan_structure(J)%atom(bondlist(current_rot,2))%xyz, &
                        relscan_structure(J)%atom(bondlist(current_rot,1))%xyz, &
                        rotbond_vectors(:, current_rot))
  CALL conf_rodriguez_rotation(relscan_structure(J), relscan_structure(J+1),
                              rotatoms(:,current_rot), &
                              relscan_structure(J)%atom(bondlist(current_rot,1))%xyz, &
                              rotbond_vectors(:, current_rot),
                              increment(current_rot)+addonangle, errmsg)
  CALL conf_name_create(prlrotpoint(R1,:), basicfile)
  CALL reals_2_int_2_char(prlrotpoint(R1,:), prlpointchar(R1))
  WRITE(*,*) " Calculation point: ", prlrotpoint(R1, current_rot)
  WRITE(*,*) "Working on point: ", prlpointchar(R1)
```



```
CALL mol_geo_check(reiscan_structure(J+1), geocheck, errmsg)
  IF (geocheck == -1) THEN
    WRITE(*,*) "Geometry check: Structure invalid!"
    energy(1) = 10000D0
    CALL file_writer_confminp2(prlworkfile2(R1), energy(1), prlrotpoint(R1, :),
                              errmsg)
    CALL write_mol_append(reiscan_structure(J+1), prlworkfile(R1),
                          prlpointchar(R1), errmsg)
    WRITE(*,*) "Used mol append 1 from ", omp_get_thread_num()
    IF (J /= int_rotcount(current_rot)) THEN
      DO P1 = 1, n_atoms
        reiscan_structure(J+2)%atom(P1)%symbol =
          reiscan_structure(J+1)%atom(P1)%symbol
        reiscan_structure(J+2)%atom(P1)%xyz =
          reiscan_structure(J+1)%atom(P1)%xyz
      END DO
    END IF
    IF (addonangle > 0.10D0) THEN
      addonangle = 0.0D0
    END IF
    CYCLE thirdloop
  END IF

DO P1 = 1, n_atoms
  prlcalc_structure(1)%atom(P1)%symbol = reiscan_structure(J+1)%atom(P1)%symbol
  prlcalc_structure(1)%atom(P1)%xyz = reiscan_structure(J+1)%atom(P1)%xyz
END DO

WRITE(*,*) "Proceeding to calculation..."

IF (mop_switch == 1) THEN
  calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".mop"
  outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".out"
  arcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile)))/".arc"
  CALL direct_mop2(reiscan_structure(J+1), calcfile, toratoms, extramop, errmsg)
  IF (errmsg /= 0) THEN
    WRITE(*,*) "Internal routine error 2!"
  END IF
  CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(1)(1:LEN(paths(1)))/"
                            //"calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
  CALL read_file_real(outfile, mopsearch, energy, 1, mopjump, 0, errmsg)
  IF (errmsg == -2) THEN
    CALL read_file_real_backn(outfile, mopsearch2, energy, 4, mopjump2, errmsg)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))-3)/"den")
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))-3)/"res")
  END IF
  energy(1) = energy(1)/hartconv
  CALL out_2_mol(outfile, reiscan_structure(J+1), errmsg)
```

```
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//arcfile(1:LEN(TRIM(arcfile))))
ELSE
  calcfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile))//".com"
  outfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile))//".log"
  chkfile = basicfile(1:LEN(TRIM(basicfile))//".chk"
  CALL direct_xyzoptcom(relscan_structure(J+1), calcfile, gausschar_out(1),
                        gausschar_out(2), &
                        toratoms, gausschar_out(4), errmsg)

  cmdint = 0
  errmsg = 0
  CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(2)(1:LEN(paths(2))//"
                                "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
  CALL read_backfile_real(outfile, "SCF Done", 4, 0, energy(1), 1, errmsg)
  IF (errmsg == -22) THEN
    WRITE(*,*) "SCF convergence failure! Skipping structure read"
    energy(1) = old_energy
    GO TO 4242
  ELSE
    WRITE(*,*) "SCF completed! Reading structure from .log file"
    CALL log_2_mol(outfile, relscan_structure(J+1), -1, errmsg)
  END IF
END IF

ALLOCATE(relscan_structure(J+1)%adj_mat(relscan_structure(J+1)%n_atoms,
                                         relscan_structure(J+1)%n_atoms))
CALL atom_details(relscan_structure(J+1))
CALL adjacency_matrix(relscan_structure(J+1), relscan_structure(J+1)%adj_mat)
adj_check = 0
DO P1 = 1, SIZE(relscan_structure(J+1)%adj_mat(:,1)) - 1
  DO P2 = P1 + 1, SIZE(relscan_structure(J+1)%adj_mat(:,1))
    IF (relscan_structure(J+1)%adj_mat(P1,P2) /= structure%adj_mat(P1,P2)) THEN
      adj_check = -1
      EXIT
    END IF
  END DO
END DO

IF (adj_check == 0) THEN
  IF (corr_int /= 0) THEN
    corr_int = 0
  END IF
END IF

addonangle = 0.0D0
IF ((adj_check == -1) .AND. (corr_int == 0)) THEN
  corr_int = 1
  errmsg = 0
  CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
```

```

CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
WRITE(*,*) "Adjacency matrix different then INITIAL for : ", prlpointchar(R1)
WRITE(*,*) ""
ALLOCATE(newenergy(10))
ALLOCATE(fine_structures(10))
mainloops: DO P1 = 1, 10
    fine_structures(P1)%n_atoms = structure%n_atoms
    ALLOCATE(fine_structures(P1)%atom(fine_structures(P1)%n_atoms))
    IF (P1 == 1) THEN
        DO P2 = 1, structure%n_atoms
            fine_structures(P1)%atom(P2)%symbol =
                relscan_structure(J)%atom(P2)%symbol
            fine_structures(P1)%atom(P2)%xyz = relscan_structure(J)%atom(P2)%xyz
        END DO
    ELSE
        DO P2 = 1, structure%n_atoms
            fine_structures(P1)%atom(P2)%symbol = fine_structures(P1-
                1)%atom(P2)%symbol
            fine_structures(P1)%atom(P2)%xyz = fine_structures(P1-1)%atom(P2)%xyz
        END DO
    END IF
    IF (P1 /= 1) THEN
        CALL vector_diff_norm(fine_structures(P1-
            1)%atom(bondlist(current_rot,2))%xyz, &
            fine_structures(P1-
            1)%atom(bondlist(current_rot,1))%xyz, &
            rotbond_vectors(:,current_rot))
        CALL conf_rodriguez_rotation(fine_structures(P1-1), fine_structures(P1),
            rotatoms(:,current_rot), &
            fine_structures(P1-1)%atom(bondlist(current_rot,1))%xyz, &
            rotbond_vectors(:,current_rot), (increment(current_rot)/10.0D0),
            errmsg)
    ELSE
        CALL
vector_diff_norm(relscan_structure(J)%atom(bondlist(current_rot,2))%xyz, &
relscan_structure(J)%atom(bondlist(current_rot,1))%xyz, &
            rotbond_vectors(:,current_rot))
        CALL conf_rodriguez_rotation(relscan_structure(J), fine_structures(P1),
            rotatoms(:,current_rot), &
            relscan_structure(J)%atom(bondlist(current_rot,1))%xyz,
            rotbond_vectors(:,current_rot), &
            (increment(current_rot)/10.0D0), errmsg)
    END IF
    WRITE(newname, "(i2.2, a, i4.4)") P1, "__part_", R1
    CALL mol_geo_check(fine_structures(P1), geocheck, errmsg)
    IF (geocheck == -1) THEN
        adj_check = P1
    END IF
END DO

```

```
        addonangle = (REAL(11-adj_check))*(increment(current_rot)/10.0D0)
        EXIT mainloops
    END IF

IF (mop_switch == 1) THEN
    calcfile = 'auxfile'//newname//'.mop'
    calcfile = calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))//'.mop'
    outfile = 'auxfile'//newname
    outfile = outfile(1:LEN(TRIM(outfile))//'.out'
    arcfile = outfile(1:LEN(TRIM(outfile))-3)//"arc"
    CALL direct_mop2(fine_structures(P1), calcfile, toratoms, extramop, errmsg)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(1)(1:LEN(paths(1))//"
        //calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
    CALL read_backfile_real(outfile, mopsearch(1), mopjump(1), 0, newenergy(P1),
        0, errmsg)
        IF (errmsg == -22) THEN
            adj_check = P1
            addonangle = (REAL(11-adj_check))*(increment(current_rot)/10.0D0)
            EXIT mainloops
        END IF
    newenergy(P1) = newenergy(P1)/hartconv
    CALL out_2_mol(outfile, fine_structures(P1), errmsg)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"arcfile(1:LEN(TRIM(arcfile))))
ELSE
    calcfile = 'auxfile'//newname//'.com'
    calcfile = calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))//'.com'
    outfile = 'auxfile'//newname
    outfile = outfile(1:LEN(TRIM(outfile))//'.log'
    CALL direct_xyzoptcom(fine_structures(P1), calcfile, gausschar_out(1),
        gausschar_out(2), &
        toratoms, gausschar_out(4), errmsg)
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE(paths(2)(1:LEN(paths(2))//"
        //calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
    CALL read_backfile_real(outfile, "SCF Done", 4, 0, newenergy(P1), 1, errmsg)
        IF (errmsg == -22) THEN
            adj_check = P1
            addonangle = (REAL(11-adj_check))*(increment(current_rot)/10.0D0)
            CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
            CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
            EXIT mainloops
        END IF
    CALL log_2_mol(outfile, fine_structures(P1), -1, errmsg)
END IF
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm //"outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
ALLOCATE(fine_structures(P1)%adj_mat(fine_structures(P1)%n_atoms, &
    fine_structures(P1)%n_atoms))
CALL atom_details(fine_structures(P1))
```

```

CALL adjacency_matrix(fine_structures(P1), fine_structures(P1)%adj_mat)
adj_check = 0
DO M1 = 1, SIZE(fine_structures(P1)%adj_mat(:,1)) - 1
DO M2 = M1 + 1, SIZE(fine_structures(P1)%adj_mat(:,1))
IF (fine_structures(P1)%adj_mat(M1,M2) /= structure%adj_mat(M1,M2))
THEN
adj_check = -1
END IF
END DO
END DO
IF (adj_check == -1) THEN
adj_check = P1
addonangle = (REAL(11-adj_check))*(increment(current_rot)/10.0D0)
EXIT mainloops
END IF
END DO mainloops

IF (adj_check == 0) THEN
energy(1) = newenergy(10)
DO L = 1, structure%n_atoms
relscan_structure(J+1)%atom(L)%symbol = fine_structures(10)%atom(L)%symbol
relscan_structure(J+1)%atom(L)%xyz = fine_structures(10)%atom(L)%xyz
END DO
ELSE
IF (adj_check /= 1) THEN
energy(1) = newenergy(adj_check-1)
DO L = 1, structure%n_atoms
relscan_structure(J+1)%atom(L)%symbol = fine_structures(adj_check-
1)%atom(L)%symbol
relscan_structure(J+1)%atom(L)%xyz = fine_structures(adj_check-
1)%atom(L)%xyz
END DO
ELSEIF (adj_check == 1) THEN
energy(1) = old_energy
DO L = 1, structure%n_atoms
relscan_structure(J+1)%atom(L)%symbol =
relscan_structure(J)%atom(L)%symbol
relscan_structure(J+1)%atom(L)%xyz = relscan_structure(J)%atom(L)%xyz
END DO
END IF
END IF

DEALLOCATE(fine_structures, newenergy)
ELSEIF ((adj_check /= 0) .AND. (corr_int /= 0)) THEN
energy(1) = old_energy
DO L = 1, structure%n_atoms
relscan_structure(J+1)%atom(L)%symbol = prlcalc_structure(1)%atom(L)%symbol
relscan_structure(J+1)%atom(L)%xyz = prlcalc_structure(1)%atom(L)%xyz

```

```

                END DO
            END IF

            old_energy = energy(1)
4242         IF (errmsg /= 0) THEN
                DO L = 1, structure%n_atoms
                    relscan_structure(J+1)%atom(L)%symbol = prlcalc_structure(1)%atom(L)%symbol
                    relscan_structure(J+1)%atom(L)%xyz = prlcalc_structure(1)%atom(L)%xyz
                END DO
            END IF
            IF (J /= int_rotcount(current_rot)) THEN
                DO L = 1, structure%n_atoms
                    relscan_structure(J+2)%atom(L)%symbol =
                                                                relscan_structure(J+1)%atom(L)%symbol
                    relscan_structure(J+2)%atom(L)%xyz = relscan_structure(J+1)%atom(L)%xyz
                END DO
            END IF
            WRITE(*,*) "Cycle ended, cleaning up the files and proceeding to next point."
            CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//calcfile(1:LEN(TRIM(calcfile))))
            CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//outfile(1:LEN(TRIM(outfile))))
            CALL file_writer_confminp2(prlworkfile2(R1), energy(1), prlrotpoint(R1, :), errmsg)
            CALL write_mol_append(relscan_structure(J+1), prlworkfile(R1), prlpoinchar(R1),
                                errmsg)
                WRITE(*,*) "Used mol append 3 from ", omp_get_thread_num()
            addonangle = 0.0D0
        END DO thirdloop
        DEALLOCATE(relscan_structure)
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat "//prlworkfile2(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile2(R1))))// " >> "//
&
                                minpfile(1:LEN(TRIM(minpfile))))
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat "//prlworkfile(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile(R1))))// " >> "// &
                                part_names2(R1)(1:LEN(TRIM(part_names2(R1))))
        jlines = jlines + n_atoms + 2
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("true > "//prlworkfile(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile(R1))))
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("true > "//prlworkfile2(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile2(R1))))
    END DO secondloop
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//prlworkfile(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile(R1))))
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//prlworkfile2(R1)(1:LEN(TRIM(prlworkfile2(R1))))
END DO
!$OMP END DO

!$OMP END PARALLEL

! Cleaning up routine...

CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("touch "//diskfile(current_rot)(1:LEN(TRIM(diskfile(current_rot))))
    DO R1 = 1, splitvector(S1)
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//part_names1(R1)(1:LEN(TRIM(part_names1(R1))))

```

```

CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cat "//part_names2(R1)(1:LEN(TRIM(part_names2(R1))))// &
    " >> "//diskfile(current_rot)(1:LEN(TRIM(diskfile(current_rot))))
CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("rm "//part_names2(R1)(1:LEN(TRIM(part_names2(R1))))
END DO

```

9.3. Implementacija koda za podrutinu *Conf_extract*

U ovome potpoglavlju predstavljen je ključni dio koda podrutine *Conf_extract* u Fortran2003 programskom jeziku. Prema opisu dotične podrutine iz potpoglavlja 5.1.3, kod koji je prikazan u nastavku oslanja se na sve podrutine prema dijagramu toka sa slike 5.5

```

rigrel_swch = 0
error_int = 0
CALL argument_scan('.mlog')
  IF (ascan_result /= 0) THEN
    mlogfile = TRIM(argument(ascan_number))
  ELSE
    CALL argument_scan('.xyz')
    IF (ascan_result /= 0) THEN
      xyzfile = TRIM(argument(ascan_number))
      mlogfile = xyzfile(1:LEN(TRIM(xyzfile))-3)//"mlog"
    ELSE
      error_int = -1
      CALL error_msg(error_int, mlogfile)
      RETURN
    END IF
  END IF
END IF
mparfile = mlogfile(1:LEN(TRIM(mlogfile))-4)//"mpar"

CALL argument_scan('.ms0')
  IF (ascan_result /= 0) THEN
    ms_file = TRIM(argument(ascan_number))
    WRITE(digit, "(a1)") ms_file(LEN(TRIM(ms_file)):LEN(TRIM(ms_file)))
    READ(digit, "(i1)") nway
  ELSE
    rigrel_swch = 1
    INQUIRE(FILE=mparfile, EXIST=logvariable)
    IF (logvariable) THEN
      scan_method_in(1) = 'Scan method'
      jump_int(1) = 3
    END IF
  END IF

```

```
CALL read_file_char(mparfile, scan_method_in, scan_method_out, 1, jump_int, 0,
                    error_int)
IF (INDEX(scan_method_out(1), "rigid") == 0) THEN
    error_int = -10
    CALL error_msg(error_int, "rigid")
    RETURN
END IF
ntors = 0
OPEN(UNIT=321, FILE=mparfile, STATUS="OLD", ACTION="READ", POSITION="REWIND")
DO WHILE(ntors == 0)
    READ(321, "(a128)", IOSTAT=ioint) charline
    ntors = INDEX(charline, "Bond definition")
    IF (ioint < 0) THEN
        CALL error_msg(-10, mparfile)
        RETURN
    END IF
END DO
READ(321, *)
ioint = 1
ntors = 0
DO WHILE(ioint > 0)
    READ(321, "(a128)") charline
    ioint = INDEX(charline, "Atoms")
    IF (ioint /= 0) THEN
        ntors = ntors + 1
    END IF
END DO
DO N = 1, ntors + 1
    BACKSPACE(321)
END DO
ALLOCATE(rigid_bonds(ntors, 2))
ALLOCATE(real_increments(ntors))
DO N = 1, ntors
    READ(321, *) charline, charline, rigid_bonds(N,1), rigid_bonds(N,2), &
        realnumb, real_increments(N)
    WRITE(*,*) "Bond: ", rigid_bonds(N,1), " and ", rigid_bonds(N,2), " with
", &
        " increment of ", real_increments(N)
END DO
CLOSE(321)
ELSE
    error_int = -1
```



```
        CALL error_msg(error_int, mparfile)
        RETURN
    END IF
END IF

n_minima = 0
readline = 0
OPEN(UNIT=523, FILE=mlogfile, STATUS="OLD", ACTION="READ", POSITION="REWIND")
    DO WHILE(readline == 0)
        READ(523, "(a128)") text
        readline = INDEX(text, "Strict local")
    END DO
BACKSPACE(523)
readline = 1
    DO WHILE(readline > 0)
        READ(523, "(a128)") text
        readline = INDEX(text, "Strict local")
        IF (readline > 0) THEN
            n_minima = n_minima + 1
        END IF
    END DO
DO N = 1, n_minima + 1
    BACKSPACE(523)
END DO

WRITE(*,*) "Number of minima: ", n_minima
IF (rigrel_swch == 1) THEN
    ALLOCATE(local_minima(n_minima, ntors))
    ALLOCATE(PES_point(n_minima, ntors))
ELSE
    ALLOCATE(local_minima(n_minima, nway))
    ALLOCATE(PES_point(n_minima, nway))
END IF

DO N = 1, n_minima
    READ(523, *) charline, charline, charline, charline, charline, &
        PES_point(N,:), local_minima(N,:)
    WRITE(*,*) local_minima(N,:)
    WRITE(*,*) PES_point(N,:)
END DO
CLOSE(523)
```

```
ALLOCATE(local_minima_int(n_minima, nway))
  DO N = 1, n_minima
    DO L = 1, nway
      local_minima_int(N,L) = NINT(local_minima(N,L))
    END DO
  END DO

DEALLOCATE(local_minima)
ALLOCATE(pes_minima(n_minima))
ALLOCATE(part_name_pes_minima(n_minima))
ALLOCATE(filenamees(n_minima))

pes_minima = ""
part_name_pes_minima = ""
DO N = 1, nway
  DO L = 1, n_minima
    WRITE(charname, "(i3.3)") local_minima_int(L,N)
    IF (N == 1) THEN
      pes_minima(L) =
        pes_minima(L)(1:LEN(TRIM(pes_minima(L))))//charname(1:3)
      part_name_pes_minima(L) =
        part_name_pes_minima(L)(1:LEN(TRIM(part_name_pes_minima(L))))&
          //"_"//charname(1:3)
    ELSE
      pes_minima(L) = pes_minima(L)(1:LEN(TRIM(pes_minima(L))))//"
      //"charname(1:3)
      part_name_pes_minima(L) =
        part_name_pes_minima(L)(1:LEN(TRIM(part_name_pes_minima(L))))&
          //"_"//charname(1:3)
    END IF
  END DO
END DO

DO N = 1, n_minima
  IF (n_minima < 100) THEN
    WRITE(charname, "(i2.2)") N
  ELSEIF ((n_minima > 99) .AND. (n_minima < 1000)) THEN
    WRITE(charname, "(i3.3)") N
  ELSE
    WRITE(charname, "(i4.4)") N
  END IF
```

```
filenames(N) = mlogfile(1:LEN(TRIM(mlogfile))-
                    5)//"__LOCAL_MINIMA_"//charname(1:LEN(TRIM(charname)))/&

    "_"//part_name_pes_minima(N)(1:LEN(TRIM(part_name_pes_minima(N))))//".xyz"
END DO

IF (rigrel_swch == 0) THEN
  OPEN(UNIT=525, FILE=ms_file, STATUS="OLD", ACTION="READ", POSITION="REWIND")
  READ(525, *) n_atoms
  ALLOCATE(mol%atom(n_atoms))
  mol%n_atoms = n_atoms

  DO N = 1, n_minima
    O1 = 0
    nlines = 0
    DO WHILE(O1 == 0)
      READ(525, "(a128)", IOSTAT=ioint) charname
      charname = ADJUSTL(charname)
      nlines = nlines + 1
      O1 = INDEX(charname, pes_minima(N))
      IF (ioint < 0) THEN
        WRITE(*,*) " Error ocured during conformer search!"
        program_abort = -1
        RETURN
      END IF
    END DO
  END DO
  DO L = 1, n_atoms
    READ(525, *) mol%atom(L)%symbol, mol%atom(L)%xyz
  END DO
  CALL write_mol(mol, filenames(N), 0)
  WRITE(*,*) "Structure found at line: ", nlines
  REWIND(525)
END DO

CLOSE(525)

ELSE

  INQUIRE(FILE=xyzfile, EXIST=logvariable)
  IF (.NOT. logvariable) THEN
    CALL error_msg(-1, xyzfile)
```

```
        RETURN
    END IF
    OPEN(UNIT=781, FILE=xyzfile, STATUS="OLD", ACTION="READ", POSITION="REWIND")
    READ(781, *) mol%n_atoms
    ALLOCATE(mol%atom(mol%n_atoms))
    READ(781, *)
        DO N = 1, mol%n_atoms
            READ(781, *) mol%atom(N)%symbol, mol%atom(N)%xyz(:)
        END DO
    CLOSE(781)
    newmol%n_atoms = mol%n_atoms
    ALLOCATE(newmol%atom(newmol%n_atoms))
    CALL atom_details(mol)
    CALL center_mol(mol)
    ALLOCATE(mol%adj_mat(mol%n_atoms, mol%n_atoms))
    ALLOCATE(scr_rotatoms(mol%n_atoms, ntors))
    ALLOCATE(rotbond_vectors(3, ntors))
    CALL adjacency_matrix(mol, mol%adj_mat)
    CALL branch_algo(structure, bondlist, scr_rotatoms, errmsg)
    ALLOCATE(check_ints(ntors))
    check_ints = 0
        DO N = 1, ntors
            DO L = 1, SIZE(scr_rotatoms(:,1))
                IF (scr_rotatoms(L,N) /= 0) THEN
                    check_ints(N) = check_ints(N) + 1
                END IF
            END DO
        END DO
    minatoms = MAXVAL(check_ints)
    DEALLOCATE(check_ints)

    ALLOCATE(rotatoms(minatoms, ntors))
        DO N = 1, ntors
            DO L = 1, SIZE(rotatoms(:,1))
                rotatoms(L,N) = scr_rotatoms(L,N)
            END DO
        END DO
    DEALLOCATE(scr_rotatoms)
        DO N = 1, ntors
            WRITE(*,*) "Rotatoms: ", rotatoms(:,N)
        END DO
        DO N = 1, ntors
```

```

        CALL vector_diff_norm(mol%atom(rigid_bonds(N,2))%xyz, &
                             mol%atom(rigid_bonds(N,1))%xyz, rotbond_vectors(:,N))
    END DO

    DO O1 = 1, n_minima
    CALL read_mol(newmol, xyzfile, error_int)
        DO O2 = 1, ntors
            CALL conf_rodriguez_rotation(mol, newmol, rotatoms(:,O2), &
                                         mol%atom(rigid_bonds(O2,1))%xyz,
                                         rotbond_vectors(:,O2), &
                                         PES_point(O1,O2)*real_increments(O2),
                                         error_int)
        END DO
    CALL write_mol(newmol, filenames(O1), 0)
    END DO
END IF

```

9.4. Implementacija koda za podrutinu *Tether_symm*

U ovome potpoglavlju predstavljen je ključni dio koda podrutine *Tether_symm* u Fortran2003 programskom jeziku. Prema opisu dotične podrutine iz potpoglavlja 5.1.3, kod koji je prikazan u nastavku oslanja se na prvo na podrutinu *Rutina za preklapanje struktura preko zadane ravnine* prema dijagramu toka sa slike 5.6., a zatim je dan ključni dio koda ukoliko pozivna naredba sadrži `-tethersymm` argument.

Rutina za preklapanje struktura preko zadane ravnine:

```

SUBROUTINE mol_tether(a, b, t_atoms, arg_number, a_check)
IMPLICIT NONE
INTEGER(KIND=4), INTENT(OUT) :: a_check
INTEGER(KIND=4), INTENT(IN) :: a, b
INTEGER(KIND=4) :: i_symbol=0, n_line=0, int_0=0
INTEGER(KIND=4) :: filenumb=0, ccount1=0, ccount2=0
INTEGER(KIND=4) :: start=0, file1=0, file2=0
INTEGER(KIND=4) :: blank_0=0, istat=0
INTEGER(KIND=4) :: submarker1, arg_number
INTEGER(KIND=4), DIMENSION(3) :: t_atoms
INTEGER(KIND=4), ALLOCATABLE, DIMENSION(:,:) :: matrixA1, matrixA2
LOGICAL :: file_exist

```

```
REAL(KIND=8) :: auxnumb, cos1, norm1, cos2
REAL(KIND=8) :: marker3, marker4
CHARACTER(LEN=128) :: read128, qpar_arg2, format1
REAL(KIND=8), DIMENSION(3) :: summ, aux_vec, aux_vector2
REAL(KIND=8), DIMENSION(3) :: vec_1, vec_2, vec_3, vec_4, vec_5, rot_axis
TYPE(molecules), DIMENSION(2) :: t_molecule
TYPE(atoms) :: rotoid

check_number = 0
t_molecule(1)%n_atoms = molecule(a)%n_atoms
ALLOCATE(t_molecule(1)%atom(t_molecule(1)%n_atoms))
  DO N = 1, t_molecule(1)%n_atoms
    t_molecule(1)%atom(N)%symbol = molecule(a)%atom(N)%symbol
    t_molecule(1)%atom(N)%xyz(1) = molecule(a)%atom(N)%xyz(1)
    t_molecule(1)%atom(N)%xyz(2) = molecule(a)%atom(N)%xyz(2)
    t_molecule(1)%atom(N)%xyz(3) = molecule(a)%atom(N)%xyz(3)
  END DO
CALL atom_details(t_molecule(1))
t_molecule(1)%mol_com = get_mol_com(t_molecule(1))

t_molecule(2)%n_atoms = molecule(b)%n_atoms
ALLOCATE(t_molecule(2)%atom(t_molecule(2)%n_atoms))
  DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
    t_molecule(2)%atom(N)%symbol = molecule(b)%atom(N)%symbol
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = molecule(b)%atom(N)%xyz(1)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = molecule(b)%atom(N)%xyz(2)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = molecule(b)%atom(N)%xyz(3)
  END DO
CALL atom_details(t_molecule(2))
t_molecule(2)%mol_com = get_mol_com(t_molecule(2))

ALLOCATE(matrixA1(SIZE(t_molecule(1)%atom), SIZE(t_molecule(1)%atom)))
ALLOCATE(matrixA2(SIZE(t_molecule(2)%atom), SIZE(t_molecule(2)%atom)))
CALL adjacency_matrix(t_molecule(1), matrixA1)
CALL adjacency_matrix(t_molecule(2), matrixA2)

IF (SIZE(t_molecule(1)%atom) /= SIZE(t_molecule(2)%atom)) THEN
  WRITE(*,*) ""
  WRITE(*,*) ""
  "~~~~~"
  WRITE(*,*) ""
  WRITE(*,*) "    WARNING: Input structures DO NOT have the same number of atoms! "
```

```

        WRITE(*,*) ""
        WRITE(*,*)
        "~~~~~"
        WRITE(*,*) ""
        STOP
    END IF

a_check = 0
    DO N = 1, SIZE(matrixA1(:,1))
        DO K = 1, SIZE(matrixA2(:,1))
            IF (matrixA1(N,K) /= matrixA2(N,K)) THEN
                a_check = a_check + 1
            END IF
        END DO
    END DO
DEALLOCATE(matrixA1)
DEALLOCATE(matrixA2)

    IF (SIZE(argument) == (5 + arg_number)) THEN
        submarker1 = 0
    ELSE
        submarker1 = 1
    END IF
int_0 = 0
K = 1

    IF (submarker1 == 1) THEN
        vec_1 = 0.0D0
        !!!!!
        ! Translation for 1st atom
        !!!!!
        vec_1 = vector_diff(t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz,
t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz)
        DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
            t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = vec_1(1) + t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
            t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = vec_1(2) + t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
            t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = vec_1(3) + t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
        END DO
        vec_1 = 0.0D0
        vec_2 = 0.0D0
        vec_3 = 0.0D0
    
```

```

!!!!
! Rotation for 2nd atom
!!!!
vec_1 = vector_diff(t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz,
                    t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz)
vec_2 = vector_diff(t_molecule(1)%atom(t_atoms(2))%xyz,
                    t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz)
IF ((vec_2(1) == 0.0) .AND. (vec_2(2) == 0.0) .AND. (vec_2(3) == 0.0)) THEN
  summ_m = 0.0D0
  DO N = 1, t_molecule(1)%n_atoms
    summ_m = summ_m + (distance(t_molecule(1)%atom(N)%xyz,
                               t_molecule(2)%atom(N)%xyz)**2)
  END DO
  IF (summ_m < 0.1D0) THEN
    GO TO 6789
  ELSE
    WRITE(*,*) ""
    WRITE(*,*) "~~~~~"
    WRITE(*,*) ""
    WRITE(*,*) "      ERROR: Problem occured while analysing  "
    WRITE(*,*) "          structures ", a, " and ", b
    WRITE(*,*) ""
    WRITE(*,*) "~~~~~"
    WRITE(*,*) ""
    GO TO 6789
  END IF
END IF
rot_axis = cross_product(vec_1, vec_2)
norm1 = SQRT((rot_axis(1))**2 + (rot_axis(2))**2 + (rot_axis(3))**2)
rot_axis = (1/norm1)*rot_axis
vec_3 = vector_diff(t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz,
                    t_molecule(1)%atom(t_atoms(2))%xyz)
cos1 = cos_vector_angle(vec_1, vec_3)
vec_4(1) = t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz(1)
vec_4(2) = t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz(2)
vec_4(3) = t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz(3)
DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
  t_molecule(1)%atom(N)%xyz(1) = t_molecule(1)%atom(N)%xyz(1) - vec_4(1)
  t_molecule(1)%atom(N)%xyz(2) = t_molecule(1)%atom(N)%xyz(2) - vec_4(2)
  t_molecule(1)%atom(N)%xyz(3) = t_molecule(1)%atom(N)%xyz(3) - vec_4(3)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) - vec_4(1)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) - vec_4(2)

```



```
t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) - vec_4(3)
END DO
DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
  aux_vec = 0.0D0
  aux_vector2 = 0.0D0
  aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
  aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
  aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
  aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
END DO
IF (distance(t_molecule(1)%atom(t_atoms(2))%xyz, t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz)
> 0.01D0) THEN
  rot_axis = cross_product(vec_2, vec_1)
  norm1 = SQRT((rot_axis(1))**2 + (rot_axis(2))**2 + (rot_axis(3))**2)
  rot_axis = (1/norm1)*rot_axis
  DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
    aux_vec = 0.0D0
    aux_vector2 = 0.0D0
    aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
    aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
    aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
    aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
  END DO
  DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
    aux_vec = 0.0D0
    aux_vector2 = 0.0D0
    aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
    aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
    aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
    aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
  END DO
END IF
!!!!
```

```
! Rotation for 3rd atom
!!!!
vec_1 = 0.0D0
vec_2 = 0.0D0
vec_3 = 0.0D0
vec_4 = 0.0D0
rot_axis = vector_diff(t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz,
t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz)
norm1 = SQRT((rot_axis(1))**2 + (rot_axis(2))**2 + (rot_axis(3))**2)
rot_axis = (1/norm1)*rot_axis
marker3 = 0.0D0
marker4 = 0.0D0
marker3 = rot_axis(1)*t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz(1) +
rot_axis(2)*t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz(2) + &
rot_axis(3)*t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz(3)
marker4 = (marker3)/(rot_axis(1) + rot_axis(2) + rot_axis(3))
rotoid%xyz(1) = rot_axis(1)*marker3
rotoid%xyz(2) = rot_axis(2)*marker3
rotoid%xyz(3) = rot_axis(3)*marker3
vec_1 = vector_diff(t_molecule(1)%atom(t_atoms(3))%xyz, rotoid%xyz)
vec_2 = vector_diff(t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz, rotoid%xyz)
cos1 = cos_vector_angle(vec_1, vec_2)
vec_4(1) = rotoid%xyz(1)
vec_4(2) = rotoid%xyz(2)
vec_4(3) = rotoid%xyz(3)
vec_5(1) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz(1)
vec_5(2) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz(2)
vec_5(3) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz(3)
DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
aux_vec = 0.0D0
aux_vector2 = 0.0D0
aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
END DO
IF (distance(t_molecule(1)%atom(t_atoms(3))%xyz, t_molecule(2)%atom(t_atoms(3))%xyz)
> 0.20D0) THEN
rot_axis = - rot_axis
```

```

DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
  aux_vec = 0.0D0
  aux_vector2 = 0.0D0
  aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
  aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
  aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
  aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
END DO
DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
  aux_vec = 0.0D0
  aux_vector2 = 0.0D0
  aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
  aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
  aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
  aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
END DO
END IF
ELSE
  !!!!!
  ! Rotation for 2nd atom (COM)
  !!!!!
  t_molecule(1)%mol_com = get_mol_com(t_molecule(1))
  t_molecule(2)%mol_com = get_mol_com(t_molecule(2))
  vec_1 = 0.0D0
  vec_2 = 0.0D0
  vec_3 = 0.0D0
  vec_4 = 0.0D0
  vec_1(1) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz(1)
  vec_1(2) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz(2)
  vec_1(3) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz(3)
  vec_2 = vector_diff(t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz,
t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz)
  IF ((vec_2(1) == 0.0D0) .AND. (vec_2(2) == 0.0D0) .AND. (vec_2(3) == 0.0D0)) THEN
    summ_m = 0.0D0
    DO N = 1, t_molecule(1)%n_atoms

```

```
        summ_m = summ_m + (distance(t_molecule(1)%atom(N)%xyz,  
t_molecule(2)%atom(N)%xyz)**2  
        END DO  
        IF (summ_m < 0.1D0) THEN  
            GO TO 6789  
        END IF  
rot_axis = cross_product(vec_1, vec_2)  
norm1 = SQRT((rot_axis(1))**2 + (rot_axis(2))**2 + (rot_axis(3))**2)  
rot_axis = (1/norm1)*rot_axis  
vec_3(1) = t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz(1)  
vec_3(2) = t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz(2)  
vec_3(3) = t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz(3)  
cos1 = cos_vector_angle(vec_1, vec_3)  
vec_4 = t_molecule(1)%mol_com  
    DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms  
        t_molecule(1)%atom(N)%xyz(1) = t_molecule(1)%atom(N)%xyz(1) - vec_4(1)  
        t_molecule(1)%atom(N)%xyz(2) = t_molecule(1)%atom(N)%xyz(2) - vec_4(2)  
        t_molecule(1)%atom(N)%xyz(3) = t_molecule(1)%atom(N)%xyz(3) - vec_4(3)  
        t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) - vec_4(1)  
        t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) - vec_4(2)  
        t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) - vec_4(3)  
    END DO  
    DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms  
        aux_vec = 0.0D0  
        aux_vector2 = 0.0D0  
        aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)  
        aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)  
        aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)  
        aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))  
        t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)  
        t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)  
        t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)  
    END DO  
    IF (distance(t_molecule(1)%atom(t_atoms(1))%xyz, t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz)  
> 0.01D0) THEN  
        rot_axis = cross_product(vec_2, vec_1)  
        norm1 = SQRT((rot_axis(1))**2 + (rot_axis(2))**2 + (rot_axis(3))**2)  
        rot_axis = (1/norm1)*rot_axis  
        DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms  
            aux_vec = 0.0D0  
            aux_vector2 = 0.0D0  
            aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
```

```

    aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
    aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
    aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
  END DO
DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
  aux_vec = 0.0D0
  aux_vector2 = 0.0D0
  aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
  aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
  aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
  aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
END DO
END IF
!!!!
! Rotation for 3rd atom (COM)
!!!!
vec_1 = 0.0D0
vec_2 = 0.0D0
vec_3 = 0.0D0
vec_4 = 0.0D0
rot_axis(1) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz(1)
rot_axis(2) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz(2)
rot_axis(3) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(1))%xyz(3)
norm1 = SQRT((rot_axis(1))**2 + (rot_axis(2))**2 + (rot_axis(3))**2)
rot_axis = (1/norm1)*rot_axis
marker3 = 0.0D0
marker4 = 0.0D0
marker3 = rot_axis(1)*t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz(1) +
rot_axis(2)*t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz(2) + &
    rot_axis(3)*t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz(3)
rotoid%xyz(1) = rot_axis(1)*marker3
rotoid%xyz(2) = rot_axis(2)*marker3
rotoid%xyz(3) = rot_axis(3)*marker3
vec_1 = vector_diff(t_molecule(1)%atom(t_atoms(2))%xyz, rotoid%xyz)
vec_2 = vector_diff(t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz, rotoid%xyz)
cos1 = cos_vector_angle(vec_1, vec_2)

```

```
vec_4(1) = rotoid%xyz(1)
vec_4(2) = rotoid%xyz(2)
vec_4(3) = rotoid%xyz(3)
vec_5(1) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz(1)
vec_5(2) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz(2)
vec_5(3) = t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz(3)
DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
  aux_vec = 0.0D0
  aux_vector2 = 0.0D0
  aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
  aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
  aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
  aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
  t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
END DO
IF (distance(t_molecule(1)%atom(t_atoms(2))%xyz, t_molecule(2)%atom(t_atoms(2))%xyz)
> 0.21D0) THEN
  rot_axis = - rot_axis
  DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
    aux_vec = 0.0D0
    aux_vector2 = 0.0D0
    aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
    aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
    aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
    aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
  END DO
  DO N = 1, t_molecule(2)%n_atoms
    aux_vec = 0.0D0
    aux_vector2 = 0.0D0
    aux_vec(1) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1)
    aux_vec(2) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2)
    aux_vec(3) = t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3)
    aux_vector2 = rotation(aux_vec, rot_axis, ACOS(cos1))
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(1) = aux_vector2(1)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(2) = aux_vector2(2)
    t_molecule(2)%atom(N)%xyz(3) = aux_vector2(3)
  END DO
```

```
        END IF
    END IF

    summ_m = 0.0D0
    DO N = 1, t_molecule(1)%n_atoms
        summ_m = summ_m + (distance(t_molecule(1)%atom(N)%xyz, t_molecule(2)%atom(N)%xyz)**2
    END DO
6789 DEALLOCATE(t_molecule(1)%atom)
    DEALLOCATE(t_molecule(2)%atom)

END SUBROUTINE mol_tether
```

Ključni dio koda podrutine *Tether_symm* uz *-tethersymm* argument u naredbi:

```
ALLOCATE(test_molecule(SIZE(molecule)))
WRITE(*,*) "No. of molecules read : ", SIZE(molecule)
    DO N = 1, SIZE(test_molecule)
        test_molecule(N)%n_atoms = molecule(N)%n_atoms
        ALLOCATE(test_molecule(N)%atom(test_molecule(N)%n_atoms))
    END DO

t2 = 0
up = 0
getout = 0
int_1 = 0
    IF (info_number == 1) THEN
        OPEN(UNIT=333, FILE="tether.info", ACTION="WRITE")
    END IF
    IF (reduce_number == 1) THEN
        ALLOCATE(red_list(SIZE(molecule)))
        red_list = 0
    END IF
ALLOCATE(mol_list(SIZE(molecule)))
mol_list = 0

    DO MOL_1 = 1, SIZE(molecule) - 1
        start = 0
        DO c1 = 1, SIZE(mol_list)
            IF (MOL_1 == mol_list(c1)) THEN
                start = start + 1
            END IF
```

```
END DO
IF (start > 0) THEN
  CYCLE
END IF
IF (reduce_number == 1) THEN
  start = 0
  DO c1 = 1, SIZE(red_list)
    IF (MOL_1 == red_list(c1)) THEN
      start = start + 1
    END IF
  END DO
IF (start == 0) THEN
  CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cp "//file_list(MOL_1)//" ./non_redundant/")
  IF ((log_number == 1) .AND. (reduce_number == 1)) THEN
    xyz_1 = file_list(MOL_1)(1:LEN(TRIM(file_list(MOL_1)))-4)//".log"
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cp "//xyz_1//" ./non_redundant/")
  END IF
END IF
END IF
DO MOL_2 = MOL_1+1, SIZE(molecule)
  getout = 0
  check_number = 0
inner1: DO num1 = 1, SIZE(comb_matrix(1,:))
  DO N = 1, molecule(MOL_1)%n_atoms
    test_molecule(MOL_1)%atom(N)%symbol =
      molecule(MOL_1)%atom(N)%symbol
    test_molecule(MOL_1)%atom(N)%xyz(1) =
      molecule(MOL_1)%atom(N)%xyz(1)
    test_molecule(MOL_1)%atom(N)%xyz(2) =
      molecule(MOL_1)%atom(N)%xyz(2)
    test_molecule(MOL_1)%atom(N)%xyz(3) =
      molecule(MOL_1)%atom(N)%xyz(3)
  END DO
inner2: DO num2 = 1, SIZE(comb_matrix(:,1))
  IF (comb_matrix(num2,num1) == 0) THEN
    CYCLE
  ELSE
    IF (ALLOCATED(aff_atoms)) THEN
      DEALLOCATE(aff_atoms)
    END IF
    angle = comb_matrix(num2,
      num1)*((360.0D0/symm_matrix(num2,1)*4*ATAN(1.0D0))/(180.0D0))
```



```
rot_atoms(1) = symm_matrix(num2, 2)
rot_atoms(2) = symm_matrix(num2, 3)
ALLOCATE(aff_atoms(symm_matrix(num2,4)))
  DO num3 = 1, symm_matrix(num2,4)
    aff_atoms(num3) = symm_matrix(num2, num3+4)
  END DO
CALL rodrigues_mol_rotation(test_molecule(MOL_1), rot_atoms, &
    aff_atoms, angle)
END IF
END DO inner2
CALL auto_tether(test_molecule(MOL_1), molecule(MOL_2), t_atoms,
    rmsd1, check_number)
IF ((rmsd1 < 1.00) .AND. (check_number == 0)) THEN
  getout = 1
  t2 = t2 + 1
  mol_list(1+int_1) = MOL_2
  int_1 = int_1 + 1
  IF ((int_1+1)>SIZE(mol_list)) THEN
    WRITE(*,*) "Memory overload for writing molecular list!"
    program_abort = -1
    RETURN
  END IF
  WRITE(*,*) "Structures numbered ", MOL_1, " and ", MOL_2, " are the
    same!"
  IF (info_number == 1) THEN
    WRITE(333,*) "Structure ", MOL_1," and ", MOL_2, " have RMSD:
      ", rmsd1
    WRITE(333,*) "Structures numbered ", MOL_1, " and ", MOL_2, "
      are the same!"
  END IF
  IF (reduce_number == 1) THEN
    red_list(1 + up) = MOL_2
    up = up + 1
    IF ((up+1)>SIZE(red_list)) THEN
      WRITE(*,*) "Memory overload for writing reduce list!"
      program_abort = -1
      RETURN
    END IF
  END IF
ELSEIF ((rmsd1 > 1.00) .AND. (check_number == 0) .AND. (rmsd1 <
  12.20)) THEN
```

```
        WRITE(*,*) "WARNING: Structures numbered ", MOL_1, " and ", MOL_2,
            " are very similar!"
        IF (info_number == 1) THEN
            WRITE(333,*) "Structure ", MOL_1," and ", MOL_2, " have RMSD:
                ", rmsd1
            WRITE(333,*) "WARNING: Structures numbered ", MOL_1, " and ",
                MOL_2, " are very similar!"
        END IF
    ELSE
        IF (info_number == 1) THEN
            WRITE(333,*) "Structure ", MOL_1," and ", MOL_2, " have RMSD:
                ", rmsd1
        END IF
    END IF
    IF (getout == 1) THEN
        EXIT inner1
    END IF
END DO inner1
END DO
END DO
```

9.5. Implementacija koda za podrutinu *Conf_share*

U ovome potpoglavlju predstavljen je ključan dio koda podrutine *Conf_share* u Fortran2003 programskom jeziku prema opisu iz potpoglavlja 5.1.3., pri čemu nedostaje samo završni zapis rezultata u datoteku conformers.info. Taj dio je izostavljen radi jednostavnosti prikaza koda.

```
        SUBROUTINE conf_share
            !~~~~~!
            !*****!
            !~~~~~!

IMPLICIT NONE

INTEGER(KIND=4) :: int1=0, int_symbol=0, list_num=0, pp1, pp2
INTEGER(KIND=4) :: filenumb=0, up1=0, up2=0, allow=0, err_check=0
INTEGER(KIND=4) :: out_switch
LOGICAL :: exist_file
REAL(KIND=8) :: auxnumb, Kb, harttojoule, temperature, minimum, kcalmol2joule
CHARACTER(LEN=128) :: read128, qpar_arg2, format1, list_file, ff1, ff2, temp_ch
CHARACTER(LEN=128), ALLOCATABLE, DIMENSION(:) :: vector_names, vector_names_new
CHARACTER(LEN=128), ALLOCATABLE, DIMENSION(:) :: vector_names_xyz
```

```
REAL(KIND=8), ALLOCATABLE, DIMENSION(:) :: energies, rel_energies
REAL(KIND=8), ALLOCATABLE, DIMENSION(:, :) :: e_analysis
INTEGER(KIND=4), ALLOCATABLE, DIMENSION(:) :: order_vec
```

```
out_switch = 0
```

```
allow = 0
```

```
CALL argument_scan("list")
```

```
  IF (ascan_result /= 0) THEN
```

```
    list_numb = 1
```

```
  END IF
```

```
IF (list_numb == 0) THEN
```

```
  program_abort = -1
```

```
  RETURN
```

```
END IF
```

```
CALL argument_scan(".list")
```

```
  IF (ascan_result /= 0) THEN
```

```
    list_file = argument(ascan_number)
```

```
    list_file = ADJUSTL(TRIM(list_file))
```

```
  END IF
```

```
INQUIRE(FILE=list_file, EXIST=exist_file)
```

```
  IF (.NOT. exist_file) THEN
```

```
    WRITE(*,*) ""
```

```
    WRITE(*,*) "~~~~~"
```

```
    WRITE(*,*) ""
```

```
    WRITE(*,*) "          WARNING: Specified .list file could      "
```

```
    WRITE(*,*) "          not be found!                                "
```

```
    WRITE(*,*) ""
```

```
    WRITE(*,*) "~~~~~"
```

```
    WRITE(*,*) ""
```

```
    program_abort = -1
```

```
    RETURN
```

```
  END IF
```

```
CALL argument_check("out")
```

```
  IF (argument_result /= 0) THEN
```

```
    out_switch = 1
```

```
  END IF
```

```
OPEN(UNIT=44, FILE=TRIM(list_file), ACTION="READ")
```

```
up1 = 0
```

```
1717 up2 = 0
```

```
  K = 1
```

```
DO WHILE(up2 >= 0)
  READ(44,*, IOSTAT=up2) read128
  IF (out_switch == 0) THEN
    IF ((INDEX(read128, ".log") /= 0) .AND. (up2 >= 0)) THEN
      up1 = up1 + 1
      IF (allow == 1) THEN
        vector_names(K) = TRIM(read128)
        K = K + 1
      END IF
    END IF
  ELSE
    IF ((INDEX(read128, ".out") /= 0) .AND. (up2 >= 0)) THEN
      up1 = up1 + 1
      IF (allow == 1) THEN
        vector_names(K) = TRIM(read128)
        K = K + 1
      END IF
    END IF
  END IF
END DO
IF (allow /= 1) THEN
  REWIND(44)
  allow = 1
  ALLOCATE(vector_names(up1))
  ALLOCATE(vector_names_new(up1))
  ALLOCATE(vector_names_xyz(up1))
  ALLOCATE(energies(up1))
  ALLOCATE(rel_energies(up1))
  ALLOCATE(e_analysis(up1,5))
  ALLOCATE(order_vec(up1))
  GO TO 1717
END IF
CLOSE(44)

xyz_check = 0
DO N = 1, SIZE(vector_names)
  IF (out_switch == 0) THEN
    CALL read_log(vector_names(N), energies(N))
    vector_names_xyz(N) = vector_names(N)(1:LEN(TRIM(vector_names(N)))-3)//"xyz"
    INQUIRE(FILE=vector_names_xyz(N), EXIST=exist_file)
    IF (.NOT. exist_file) THEN
      xyz_check = 1
    END IF
  END IF
END DO
```

```
        END IF
    ELSE
        CALL read_heat_out(vector_names(N), energies(N))
        vector_names_xyz(N) = vector_names(N)(1:LEN(TRIM(vector_names(N)))-3)//"xyz"
        INQUIRE(FILE=vector_names_xyz(N), EXIST=exist_file)
        IF (.NOT. exist_file) THEN
            xyz_check = 1
        END IF
    END IF
END DO
WRITE(*,*) "Energies:"
WRITE(*,*) ""
WRITE(*,*) energies
WRITE(*,*) ""
CALL sortvecprint(energies, SIZE(energies), order_vec)
INQUIRE(FILE="./conf_analysis/", EXIST=exist_file)
IF (.NOT. exist_file) THEN
    CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("mkdir ./conf_analysis/")
END IF
int1=0
DO N = 1, SIZE(order_vec)-1
    IF (order_vec(N)>order_vec(N+1)) THEN
        int1 = int1 + 1
    END IF
END DO
err_check = 0
IF (int1 == 0) THEN
    GO TO 4242
ELSE
    CALL rename_order(vector_names, vector_names_new, SIZE(vector_names), order_vec, &
        "CONFORMER", err_check)
    IF (err_check == -1) THEN
        CALL rename_order(vector_names, vector_names_new, SIZE(vector_names), order_vec,
&
            "LOCAL_MINIMUM", err_check)
        IF (err_check == -1) THEN
            WRITE(*,*) "Error in name!"
        END IF
    END IF
END IF
```

```

4242 DO N = 1, SIZE(vector_names_new)
      CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cp //vector_names(order_vec(N))//"
./conf_analysis//vector_names_new(N))
      IF (xyz_check == 0) THEN
        CALL EXECUTE_COMMAND_LINE("cp //vector_names_xyz(order_vec(N))//&
"
./conf_analysis//vector_names_new(N)(1:LEN(TRIM(vector_names_new(N)))-3)//"xyz")
      END IF
    END DO

int1 = 0
temperature = 298.15D0
CALL argument_scan("temp")
  IF (ascan_result /= 0) THEN
    temp_ch = TRIM(argument(ascan_number))
    int1 = INDEX(temp_ch, "=")
    IF (int1 == 0) THEN
      WRITE(*,*) ""
      WRITE(*,*) "~~~~~"
      WRITE(*,*) ""
      WRITE(*,*) "          ERROR: Specify temperature as stated  "
      WRITE(*,*) "          in help menu!                    "
      WRITE(*,*) ""
      WRITE(*,*) "~~~~~"
      WRITE(*,*) ""
      program_abort = -1
      RETURN
    END IF
    temp_ch = temp_ch(int1+1:LEN(TRIM(temp_ch)))
    READ(temp_ch, *, IOSTAT=pp1) temperature
    IF (pp1 /= 0) THEN
      WRITE(*,*) ""
      WRITE(*,*) "~~~~~"
      WRITE(*,*) ""
      WRITE(*,*) "          ERROR: Check temperature specification.  "
      WRITE(*,*) ""
      WRITE(*,*) "~~~~~"
      WRITE(*,*) ""
      program_abort = -1
      RETURN
    END IF
    temperature = temperature + 0.15D0
  
```

```
END IF

pp1 = 0
Kb=1.380648528D-23
harttojoule=4.35974465D-18
kcalmol2joule=6.9475216D-21
minimum=0.0D0
minimum = MINVAL(energies)
IF (out_switch == 0) THEN
  minimum = minimum*harttojoule
ELSE
  minimum = minimum*kcalmol2joule
END IF
DO N = 1, SIZE(energies)
  IF (out_switch == 0) THEN
    e_analysis(N,1) = energies(N)*harttojoule
  ELSE
    e_analysis(N,1) = energies(N)*kcalmol2joule
  END IF
  e_analysis(N,2) = e_analysis(N,1) - minimum
  e_analysis(N,3) = e_analysis(N,2) * 6.02214086D20
  e_analysis(N,4) = e_analysis(N,3) * 0.239005736D0
END DO
rel_energies = 0.0D0
DO N = 1, SIZE(energies)
  rel_energies(N) = EXP(-(e_analysis(N,2))/(Kb*temperature))
END DO
DO N = 1, SIZE(energies)
  e_analysis(N,5) = ((rel_energies(N))/(SUM(rel_energies))) * 100.0D0
END DO
.
.
.
END SUBROUTINE conf_share
```

§ 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime: Karlo Sović
Datum rođenja: 21. siječnja 1993.
Mjesto rođenja: Koprivnica, Hrvatska



Obrazovanje

2014. - 2016. **Diplomski studij kemije**
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet

2011. - 2014. **Preddiplomski studij kemije**
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet

Radno iskustvo

2016. - 2022. **Asistent**, radno mjesto I. vrste
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet,
Kemijski odsjek

2014. - 2016. **Student predavač** u području kemije
Pripreme za natjecanje učenicima XV. gimnazije u Zagrebu

Nastavna aktivnost

2016. - 2022. **Seminar**
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet
Diplomski studij kemije
Kolegiji: *Teorijska kemija, Molekularna spektroskopija*

2016. - 2022. **Seminar**
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet
Preddiplomski studij kemije
Kolegij: *Fizikalna kemija 1*
2016. - 2022. **Praktikumske vježbe**
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet
Diplomski studij kemije
Kolegiji: *Viši praktikum fizikalne kemije 1 i 2*
2016. - 2021. **Praktikumske vježbe**
Sveučilište u Zagrebu Prirodoslovno-matematički fakultet
Preddiplomski studij kemije
Kolegiji: *Računalni praktikum 1 i 2*

Organizacijska aktivnost

2019. **Organizacija domaćeg simpozija**
3. Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a
Član Organizacijskog odbora Simpozija
2018. **Organizacija domaćeg znanstvenog skupa**
Computational Chemistry Day 2018
Član Organizacijskog odbora

Nagrade i priznanja

2017. Dobitnik Nagrade Studentskog zbora PMF-a „Brdo 2017.“ za najboljeg asistenta na Kemijskom odsjeku.
2016. Dobitnik Nagrade Kemijskog odsjeka za znanstveni rad studenata u akad. god. 2015./2016.
2016. Dobitnik Medalje Kemijskog odsjeka za izvrstan uspjeh na studiju.

Znanstvene publikacije

1. Ramić A., Skočibušić M., Odžak R., Čipak Gašparović A., Milković L., Mikelić A., Sović K., Primožič I., Hrenar T., „Antimicrobial Activity of Quasi-Enantiomeric Cinchona Alkaloid Derivatives and Prediction Model Developed by Machine Learning“, *Antibiotics* **10** (2021) 659.
2. Jednačak T., Majerić Elenkov M., Hrenar T., Sović K., Parlov Vuković J., Novak P., „Solution and solid state studies of hydrogen bonding in substituted oxazolidinones by spectroscopic and quantum chemical methods“, *New. J. Chem.* **44** (2020) 16.
3. Radman Kastelic A., Odžak R., Pezdirc I., Sović K., Hrenar T., Čipak Gašparović A., Skočibušić M., Primožič I., „New and Potent Quinuclidine-Based Antimicrobial Agents“, *Molecules* **24** (2019) 14.
4. Sović K., Ostojić T., Cepić S., Ramić A., Odžak R., Skočibušić M., Hrenar T., Primožič I., „Conformational Analysis of Cinchonine and Cinchonidine by Tensor Decomposition of Molecular Dynamics Trajectories“, *Croat. Chem. Acta* **92** (2019) 1-9.

Sudjelovanje na konferencijama

1. Sović K., Primožič I., Hrenar T., *Conformational analysis of 1N,3N-substituted imidazole 2-aldoximes*, 27. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, 2021. (postersko izlaganje, međunarodna recenzija).
2. Sović K., Hrenar T., *Conformational analysis of quinuclidine carbamate derivatives*, 5. Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, 2021. (postersko izlaganje, domaća recenzija).
3. Sović K., Hrenar T., *Konformacijska analiza kinuklidinskih derivata*, 4. Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, 2020. (postersko izlaganje, domaća recenzija).
4. Sović K., Hrenar T., *Conformational analysis of fused ring systems using tensor decomposition methods*, Computational Chemistry Day-2019, 2019. (usmeno izlaganje, međunarodna recenzija).

5. Sović K., Hrenar T., *Konformacijska analiza cis-dekalina*, Computational Chemistry Day-2018, 2018. (postersko izlaganje, međunarodna recenzija).
6. Sović K., Hrenar T., *Konformacijska analiza trans-dekalina*, 2. Simpozij studenata doktorskih studija PMF-a, 2018. (postersko izlaganje, domaća recenzija).
7. Sović K., Radman A., Primožič I., Hrenar T., *Conformational Analysis of β -Lactamase Inhibitors*, 25. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, 2017. (postersko izlaganje, međunarodna recenzija).