

Utjecaj otapala na Hammettove sigma konstante

Kern, Matej

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:217:599367>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Matej Kern

Utjecaj otapala na Hammettove sigma konstante

Diplomski rad

predložen Kemijskom odsjeku
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
radi stjecanja akademskog zvanja
magistra kemije

Zagreb, 2019. godina.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka
Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc.
Zlatka Mihalića.

Zahvale

Vedrana, tvoja mi je podrška zadnjih godina omogućila da stignem do ovog trenutka, veselim se godinama koje stižu provesti s tobom.

Profesorici Cindrić, koja me pozvala na razgovor i založila se za mene u trenutku kad nisam vjerovao da ću nastaviti studij.

Profesoricama Gojmerac Ivšić, Vrdoljak, Preočanin, Miljanić i Soldin čije su vrijeme i savjeti omogućili da se ne izgubim u administrativnim procedurama koje su bile potrebe da stignem do uspješnog završetka studija.

Profesoru Mihaliću bez čijeg beskrajnog strpljenja i razumjevanja ovaj rad nebi bio moguć.

Sadržaj

SAŽETAK.....	IX
ABSTRACT	XI
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Hammettova korelacija.....	2
2.2. Teorijsko modeliranje solvatacije	3
§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA.....	5
3.1. Møller-Plesset perturbacijska teorija	5
3.2. Teorija funkcionala gustoće	5
3.3. Implicitna solvatacija.....	6
§ 4. EKSPERIMENTALNI DIO	9
§ 5. REZULTATI I RASPRAVA	10
5.1. Račun u vodi.....	10
5.2. Račun u dimetilsulfoksidu	16
§ 6. ZAKLJUČAK	20
§ 7. LITERATURNI IZVORI.....	21
§ 8. ŽIVOTOPIS	XXIV



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Diplomski rad

SAŽETAK

Utjecaj solvatacije na Hammettove konstante

Matej Kern

Ispitan doprinos specifičnih interakcija DMSO-a prilikom računa Hammettovih sigma konstanti reakcije disocijacije para-supstituiranih benzojevih kiselina. Korištene su homodezmotske reakcije kako bi se izbjegao značajno zahtjevniji račun solvatacije protona u DMSO-u. Račun geometrija, slobodne energije solvatacije i termičkih korekcija obavljen je na PBE0/def2-TZVPD/SMD razini teorije dok su finalne energije računane na B2PLYP-D3/def2QZVPPD razini. Solvatacija je opisana kontinuumom te klaster-kontinuum metodom s do 3 molekule vode, odnosno jednom molekulom DMSO-a u klasteru. Valjanost metode potvrđena je usporedbom izračunatih pKa vrijednosti u vodi s literaturama. Metoda se pokazala uspješnom u računu pKa vrijednosti u vodi uz upotrebu 2 ili 3 molekule vode u klasteru. Račun kontinuum solvatacijom u DMSO-u pokazao je izvrsno slaganje s literaturnim podacima. Klasteri s molekulom DMSO-a dali su lošije rezultate od samo kontinuum solvatacije uzrok čega bi trebalo istražiti.

(22 stranice, 4 slike, 6 tablica, 43 literaturna navoda, jezik izvornika: Hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Horvatovac 102a, Zagreb i Repozitoriju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Ključne riječi: Hammett sigma, DFT, DMSO, klaster-kontinuum, benzojeve kiseline, pK_a

Mentor: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić, redovni profesor u trajnom zvanju

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Zlatko Mihalić
 2. prof. dr. sc. Tomica Hrenar
 3. prof. dr. sc. Nives Galić
- Zamjena: doc. dr. sc. Ivan Kodrin

Datum diplomskog ispita: 30. rujna 2019.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Diploma Thesis

ABSTRACT

Solvent effect on Hammett sigma constants

Matej Kern

The dissociation of para-benzoic acids in water and DMSO was investigated to estimate the contribution of specific solvent interactions in the calculation of Hammett σ constants. Homodesmotic reactions were used to achieve the maximal cancellation of error caused by deficiencies at this level of theory. Calculation of geometries, standard Gibbs solvation energies and thermal corrections was done at the PBE0/def2-TZVPD/SMD level, while single point energies were computed at the B2PLYP-D3/def2-QZVPPD level of theory. Solvation was modeled by continuum and cluster-continuum methods with up to three discrete molecules of water or one molecule of DMSO present in the clusters. Validation of the method was done by pK_a calculation in water which was in good agreement with values taken from literature for clusters containing two or three molecules of water. Calculations in DMSO using continuum solvation showed agreement with literature as good as the best water clusters. DMSO clusters predicted worse results which merits further investigation.

(22 pages, 4 figures, 6 tables, 43 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Faculty of Science, University of Zagreb, Horvatovac 102a, Zagreb, Croatia and in Repository of the Faculty of Science, University of Zagreb

Keywords: Hammett sigma, DFT, DMSO, cluster-continuum, benzoic acid, pK_a

Mentor: Dr. Zlatko Mihalić, Professor

Reviewers:

1. Dr. Zlatko Mihalić, Professor
 2. Dr. Tomica Hrenar, Professor
 3. Dr. Nives Galić, Professor
- Substitute: Dr. Ivan Kodrin, Assistant Professor

Date of exam: 9. september 2019.

§ 1. UVOD

Utjecaj supstituenata na osnovni spoj jedna je od najširih tema organske kemije. Od mnogih načina izražavanja utjecaja supstituenata Hammettove sigma konstante su među najkorisnijima upravo zbog svoje jednostavnosti i široke primjenjivosti. Korištene su za svrhe proučavanja reakcijskih mehanizama, opisa energija nekovalentnih veza, predviđanja pomaka u nuklearnoj magnetskoj rezonanciji protona te mnoge druge.

Hammettove konstante definirane odnosom konstante disocijacije supstituirane benzojeve kiseline prema nesupstituiranoj. Benzojeva kiselina i disocija kiselog protona u vodi uzete su kao referentan spoj i referentna reakcija. Poznavajući konstante za referentnu reakciju moguće je, mjereći ih ponovno na manjem broju spojeva, za drugu reakciju i/ili drugo otapalo odrediti korekcijski faktor ρ koji omogućuje predviđanje ponašanja ostatka spojeva, čije konstante su poznate, u toj reakciji tj. otapalu.

Nažalost zbog specifičnosti korekcijskog faktora za svaku kombinaciju reakcije i otapala nije uvijek moguće pronaći isti u literaturi, a eksperimentalno određivanje može biti dugotrajan postupak nezanemarivih financijskih zahtjeva. Iz navedenog je jasno vidljiva korist koju bi jednostavna metoda predviđanja ponašanja supstituiranih spojeva u kombinaciji reakcije i otapala za koju korekcijski faktor nije poznat predstavljala.

Ovaj rad pokazuje korištenje funkcionala gustoće za račun termodinamičkih parametara kojima je moguće izravno odrediti odnos konstante disocijacije supstituirane benzojeve kiseline prema nesupstituiranoj u otapalu različitom od vode. Korištene su metode PBE0/def2-TZVPD za račun geometrije, energije solvatacije i frekvencija te B2PLYP/def2-QZVPPD za račun konačne energije. Termodinamički ciklusi homodezmotskih reakcija omogućili su finalni račun Hammettovih σ konstanti. Rečene metode izabrane su zbog njihove umjerene zahtjevnosti i visoke razine točnosti koja je provjerena usporedbom izračunatih konstanti disocijacije onima prisutnim u literaturi.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Hammettova korelacija

Hammettova korelacija produkt je rada Louisa Placka Hammetta. Nakon pregleda tada poznatih primjera povezanosti brzine reakcije i pripadajuće konstante ravnoteže¹ Hammett 1937. godine objavljuje rad *Utjecaj strukture na reakcije organskih spojeva: derivati benzena*² u kojem formulira ovisnost

$$\log\left(\frac{K}{K_0}\right) = \sigma \rho$$

Konstante K i K_0 su konstante brzine ili konstante ravnoteže promatrane reakcije. K pripada supstituiranom, a K_0 nesupstituiranom (referentnom) spoju, parametar σ karakterizira supstituent na benzenskom prstenu i ne ovisi o reakciji, a parametar ρ ovisi samo o reakciji, otapalu i temperaturi. U radu je pokazano da ta ovisnost (tzv. linearna ovisnost slobodnih energija, LFER) vrijedi za širok spektar supstituenata i reakcija.

Budući da se parametri σ i ρ pojavljuju kao umnožak, bilo je potrebno izabrati referentnu reakciju i referentni spoj. S obzirom na veliki broj poznatih konstanti kiselosti, za referentnu reakciju je odabrana disocijacija supstituiranih benzojevih kiselina u vodi pri 25° C, kojoj je proizvoljno dodijeljena ρ vrijednost jedan. Vrijednosti parametra σ za referentnu skupinu, H, dodijeljena je vrijednost nula, pa se σ vrijednost za skupinu X može izračunati iz razlike pK_a vrijednosti za nesupstituiranu i supstituiranu benzojevu kiselinu:

$$\sigma_X = pK_a(H) - pK_a(X)$$

Tri godine kasnije, Hammett je u svojoj knjizi *Physical Organic Chemistry* objavio σ vrijednosti za 44 supstituenata i ρ vrijednosti za 51 kemijsku reakciju.³ Drugi autori kasnije su povećali broj dostupnih σ i ρ vrijednosti,⁴ proširili primjenjivost ovog odnosa na druge klase spojeva,⁶ izdvojili steričke efekte supstituenta u zasebnu konstantu,⁷ te objavili tablice svih poznatih σ vrijednosti.⁵ Tijekom druge polovice dvadesetog stoljeća objavljen je velik broj

radova temeljenih na Hammettovoju korelaciji i njenim varijantama, kao i više revijalnih radova koji analiziraju njene aspekte.^{8,9,10}

2.2. Teorijsko modeliranje solvatacije

Budući da se većina kemijskih reakcija provodi u otopini, modeliranje utjecaja otapala od iznimne je važnosti za primjenjivost rezultata bilo kojeg računalnog modela na stvarne probleme. Energija solvatacije, bilo ona reaktanata, produkata ili prijelaznog stanja, ima toliki utjecaj na konstante ravnoteže i konstante brzine reakcija da njihove razlike između plinske faze i otapala dosežu do deset redova veličina.^{11,12} Pristupi modeliranju solvatacije mogu se podijeliti u svije skupine, na implicitnu i na eksplicitnu solvataciju. Dok implicitni modeli promatraju samo prosječni utjecaj otapala na solut u polarizabilnom kontinuumu, eksplicitni modeli razmatraju pojedinačne molekule otapala oko soluta, realnije opisujući njihove specifične interakcije.

Implicitna solvatacija je zbog svoje jednostavnije izvedbe i manje zahtjevnosti računa, prva ušla u upotrebu.¹³ Ranim modelima implicitne solvatacije značajnu grešku unosila je činjenica da se svojstva otapala u prvoj solvatacijskoj ljusci razlikuju od onih u ostatku otapala. Također je bilo upitno kako odrediti oblik šupljine u koju se smješta proučavani sustav. Rješavanje tih problema obrađeno je u više preglednih članaka i knjiga.^{14,15,16}

Implicitna solvatacija daje dosta dobre rezultate kod molekula kod kojih ne dolazi do značajne lokalizacije naboja. Dok za nenabijene i ne jako polarne solute pristup daje vrlo dobre standardne Gibbsove energije solvatacije,¹⁷ za nabijene solute rezultati nisu tako dobri.¹⁸ Među najčešće korištene modele implicitne solvatacije spadaju PCM,²¹ Truhlarovi SMx i SMD modeli²⁰ i COSMO-RS.¹⁹

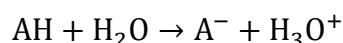
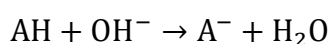
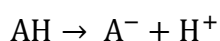
Eksplicitni modeli reprezentiraju otapalo pojedinačnim molekulama. S obzirom da je za realan opis solvatacije potrebno mnogo molekula otapala, one se često opisuju nižom razinom teorije nego solut. Jedan od češćih načina opisa je molekularna mehanika, tj. polje sila, koja rasčlanjuje energiju molekula na doprinose od istezanja veza, savijanja kuteva, torzije, elektrostatskih interakcija nevezanih atoma itd. Potrebni parametri obično se dobivaju kvantno-mehaničkim računom visoke razine teorije.²³ Jedno od trenutno najboljih polja sila je AMOEBA,²⁴ koje namjesto fiksnih naboja u obzir uzima i multipolni razvoj i polarizaciju molekula otapala.

Sljedeća vrsta opisa eksplicitnog otapala je EFP²⁵ (*effective fragment potential*). Ta metoda tretira molekule otapala kao fragmente zamrznute geometrije čija je interakcija sa solutom opisana dodatnim potencijalom njegovom hamiltonijanu soluta, koji se sastoji samo od jednoelektronskih doprinosa. Parametri potrebni za opis interakcije fragmenata, tj. molekule otapala, i soluta računaju se kvantno-mehanički i na MP2 razini rezultiraju s vrlo dobrim slaganjem s računom koji sve molekule otapala i soluta opisuje MP2 razinom teorije. Metoda je ograničena na opis fragmenata bez nesparenih elektrona. Noviji radovi proširili su njenu primjenjivost na makromolekule²⁶ i molekulsku dinamiku miješanih otapala.²⁷

Višeslojni modeli (npr. ONIOM) omogućuje podjelu područja oko soluta na više ljusaka u kojima se otapalo može opisati različitim razinama teorije.²⁸

Kombinacija eksplicitnog i implicitnog pristupa rezultirala je metodama koje se obično nazivaju implicitno-eksplicitnim ili klaster-kontinuum metode. One se zasnivaju na dodavanju molekula otapala solutu te stavljanju cijelog klastera u kontinuum otapalo. Pokazano je da izravno uključivanje bar jedne molekule otapala u promatrani sustav vodi povećanju točnosti računa konstanti disocijacije.²² Dodavanjem sve većeg broja molekula otapala nailazi se na problem vrlo velikog broja mogućih konformacija klastera i potrebom da se važe njihov doprinos ukupnoj energiji što je vrlo vidljivo iz rada kojeg je objavio Ozminski 2013. godine.³⁶

Vrsta računa u kojoj se često susreće problem adekvatnog opisa solvatacije je račun konstante disocijacije. Kako bi se izračunala standardna reakcijska Gibbsova energija koja odgovara disocijaciji neke kiseline moguće je koristiti više termodinamičkih ciklusa.



Točnost pK_a vrijednosti koje je moguće izračunati korištenjem ovih termodinamičkih ciklusa ovisi točnosti eksperimentalnih $\Delta_{\text{sol}}G^\circ$ podataka za H^+ , H_2O odnosno OH^- , od kojih je najtočnije izmjeren onaj za H^+ , što je 2007. pokazala Sadlej-Sosnowska.³⁷

§ 3. TEORIJSKA OSNOVICA

Računalna kemija najvećim dijelom počiva na djelotvornoj numeričkoj implementaciji kvantno-mehaničkog opisa promatranih mikroskopskih sustava. Schrödingerova jednačina pridružuje energiju sustava njegovoj valnoj funkciji djelovanjem Hamiltonijana, operatora energije. Hamiltonijan sadrži doprinose potencijalne i kinetičke energije uključenih čestica:

$$H\Psi = E\Psi$$
$$H = T_n + T_e + V_{ne} + V_{ee} + V_{nn}$$

Nažalost, za gotovo sve osim najjednostavnijih sustava, Schrödingerova jednačina nije analitički rješiva. Njenom se rješavanju pristupa primjenom niza aproksimacija. Prva je Born-Openheimerova, koja temeljem velike razlike u masama jezgara i elektrona pretpostavlja da je svaki odziv elektrona na promjenu položaja jezgara trenutčan, te da se zbog toga valna funkcija ukupnog sustava može izraziti kao umnožak elektronske i nuklearne valne funkcije. U Hartree-Fockovoj metodi pojedinačni elektron osjeća prosječni potencijal ostalih elektrona, a valna funkcija se aproksimira (Slaterovom) determinantom.

3.1. Møller-Plesset perturbacijska teorija

Perturbacijska teorija pretpostavlja da se Hamiltonijan realnog sustava može izraziti kao zbroj Hamiltonijana za sustav koji je rješiv i njegove (male) perturbacije. Valna funkcija i pripadna energija mogu se razviti u Taylorov red čiji su članovi odgovarajuće perturbacijske korekcije. U principu, uključivanje dovoljno velikog broja korekcija dalo bi točne energije, ali se u praksi najčešće koristi MP2 metoda, koja uključuje drugu korekciju energije relativno prema Hartree-Fockovom rješenju.

3.2. Teorija funkcionala gustoće

Teorija funkcionala gustoće zasniva se na radu Hohenberga i Khona koji su pokazali da elektronska energija osnovnog stanja sustava u potpunosti ovisi o elektronskoj gustoći.²⁹ Značaj tog dokaza vidljiv je iz činjenice da valna funkcija sustava s N elektrona ovisi o $4N$ varijabli, dok elektronska gustoća ovisi o svega tri prostorne varijable, neovisno o broju elektrona. To znači da bi zahtjevnost DFT računa trebala rasti linearno s veličinom sustava.

Za dobivanje energije Kohn i Sham su promatrali hipotetski sustav koji se sastoji od N neinteragirajućih elektrona, čija je elektronska gustoća jednaka gustoći realnog sustava. Za takav sustav se energija može računati pomoću sljedećeg funkcionala:

$$E[\rho(r)] = T_e[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] + V_{ne}[\rho(r)] + E_{xc}[\rho(r)]$$

gdje su potencijali V_{ee} i V_{ne}

$$V_{ee}[\rho(r)] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$$

$$V_{ne}[\rho(r)] = \sum_k \int \frac{Z_k}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_k|} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

a član $T_e[\rho(r)]$ klasična kinetička energija neinteragirajućih elektrona. Posljednji član nazvan je izmjensko-korelacijskim članom, koji uključuje energije svih neklasičnih aspekata sustava.

Nepoznavanje točnog oblika izmjensko-korelacijskog člana uzrok je postojanja velikog broja objavljenih aproksimacija funkcionala gustoće, dobivenih različitim pristupima tom problemu. Vrlo često se se izmjensko-korelacijski funkcional sastoji od izmjenskog i korelacijskog funkcionala čije oznake, u tom redosljedu, daju ime ukupnog funkcionala. LDA (*local density approximation*) funkcionali temelje se na pristupu da izmjensko-korelacijska energija ovisi samo o (lokalnoj) elektronskoj gustoći i rabi model homogenog elektronskog plina. Sljedeća skupina funkcionala naziva se GGA (*generalized gradient approximation*) funkcionalima. U toj skupini, zbog nehomogenosti elektronske gustoće, uvodi se korekcija da je izmjensko-korelacijski član ovisan o gradijentu gustoće naboja. Kod meta-GGA funkcionala, uvodi se ovisnost i o laplasijanu gustoće. Sljedeća skupina u hijerarhiji funkcionala gustoće su hibridni funkcionali, u kojima se energiji izmjene dodaje udio točne energije izmjene dobivene Hartree-Fock računom. Danas su najtočniji, ali i najsporiji, tzv. dvostruko hibridni funkcionali, kod kojih se energiji dodaje i udio MP2 korelacijske energije. Hibridni GGA funkcionali čine većinu trenutno korištenih funkcionala na području kemije.

3.3. Implicitna solvatacija

Prilikom korištenja implicitnog pristupa modeliranja solvatacije hamiltonijanu sustava dodaju se članovi koji opisuju interakcije soluta i otapala različitih fizikalnih podrijetla. Standardna

Gibbsova energija solvatacije obično sadrži sljedeće doprinose (Truhlar ima nešto drugačiji pristup).

$$\Delta G^{\circ}_{\text{sol}} = \Delta G_{\text{kav}} + \Delta G_{\text{el}} + \Delta G_{\text{dis}} + \Delta G_{\text{rep}} + \Delta G_{\text{term}}$$

Prvi član je energija kavitacije, drugi je elektrostatski doprinos, obično najvažniji, slijede energije disperznih i repulzivnih interakcija, te korekcija za termalno gibanje.

Kavitacijski doprinos Gibbovoj energiji, tj energija potrebna za stvaranja šupljine u kontinuumu, je pozitivan. Šupljina se formira preklapanjem sfera radijusa R_i centriranih na položajima jezgara. Energija ovisi o udjelima površine koja ostaje dostupna otapalu, koji su dani faktorima A_i . Metode određivanja tog faktora značajno se razlikuju kod različitih solvacijskih modela. Iznos Gibbsove energije potrebne za nastanak šupljine svake pojedine sfere dobiven je na temelju eksperimentalnih podataka solvatacije plemenitih plinova.³²

$$\Delta G_{\text{kav}} = \sum_i \frac{A_i}{4\pi R_i} G_i$$

Nejednolika raspodjela naboja soluta uzrokuje polarizaciju otapala kao kontinuuma. Posljedica je tzv. reakcijsko polje na mjestu soluta, koje povratno uzrokuje promjenu raspodjele njegovog naboja. Elektrostatski doprinos standardnoj Gibbovoj energiji solvatacije posljedica je interakcije reakcijskog polja i naboja soluta. Adekvatan opis te pojave nužno zahtjeva proces samousklađenja, a vrši se dodavanjem potencijalnog člana u ukupni Hamiltonijan čiji je oblik dan Poissonovom jednačinom.

$$\nabla[\varepsilon(r)\nabla V_{\text{scrf}}(r)] = -4\pi\rho(r)$$

Poissonova jednačina nije analitički rješiva osim u slučaju sferične šupljine koja nije adekvatna za opis velike većine molekula. Numeričkom rješavanju pristupa se podjelom generirane površine šupljine na manje površine svakoj od kojih se pripisuje naboj iz čijeg se iznosa računa vrijednost električnog polja u smjeru okomitom na danu površinu. Računalna zahtjevnost numeričkog rješavanja poissonove jednačine rezultirala je korištenjem generaliziranog bornovog modela koji se temelji na spomenutom analitičkom rješenju poissonove jednačine za sferičnu šupljinu. Elektrostatski doprinos u tom je modelu izražen kao suma interakcija točkastih naboja na položaju jezgara i reakcijskih polja čiji nastanak

uzrokuju³⁴. Solvacijski modeli temeljeni na generaliziranom bornovom modelu opisa elektrostatskog doprinosa, poput SMx modela, postigli su visoku razinu točnosti i često su rabljeni.

Doprinos disperznih interakcija, čiji točan oblik ovisi o diskretnim molekulama otapala koje su u implicitnoj solvataciji zanemarene, izražava se koristeći funkciju ovisnu o površini dostupnoj otapalu, indeksu loma svjetla i ionizacijskoj energiji otapala te svojstvima soluta. Doprinosi odbojnih interakcija posljedica su penetracije elektronske gustoće soluta u područje izvan generirane šupljine. One se također uključuju u obliku parametriziranih funkcija³³.

§ 4. EKSPERIMENTALNI DIO

Geometrije svih vrsta promatranih u ovom diplomskom radu, uključivši i njihove klustere s nekoliko molekula otapala, optimizirane su na PBE0/def2-TZVPD razini teorije, uz *tight* kriterij konvergencije, koristeći program Gaussian 16.³⁸ Nespecifičan utjecaj otapala modeliran je Truhlarovom SMD kontinuum metodom.²⁰ Optimiziranim strukturama potom su na istoj razini teorije izračunate i vibracijske frekvencije, kako da bi se potvrdilo da su dobivene geometrije minimumi na plohi potencijalne energije, tako i radi računanja termodinamičkih parametara. Specifična solvatacija modelirana je dodatkom jedne do tri molekule vode u slučaju vode kao otapala, odnosno jednom molekulom DMSO-a u slučaju DMSO-a kao otapala.

Konačne energije svih vrsta u otapalu dobivene su *single-point* računom u programu ORCA 4.1,^{39,40} na PBE0/def2-TZVPD geometriji, pomoću dvostruko hibridnog funkcionala B2PLYP-D3^{41,42} koji uključuje Grimmeovu korekciju za disperzne interakcije, u kombinaciji s *quadruple-zeta* osnovnim skupom koji uključuje difuzne osnovne funkcije, def2-QZVPPD. Radi znatnog ubrzanja računa, korištene su RI aproksimacija za račun MP2 korelacijske energije, i RIJK aproksimacija za račun Coulombskih i integrala izmjene. Pomoćni osnovni skupovi automatski su generirani korištenjem ključne riječi *AutoAux*. Gustoća integracijske mreže bila je zadana kombinacijom ključnih riječi *Grid5* i *FinalGrid6*. Konačna standardna Gibbsova energija u otapalu dobivena je zbrajanjem B2PLYP-D3 potencijalne energije u otapalu i termičkih korekcija izračunatih u vodi na PBE0/def2-TZVPD razini teorije.

Specifična solvatacija modelirana je dodatkom jedne do tri molekule vode u slučaju vode kao otapala, odnosno jednom molekulom DMSO-a u slučaju DMSO-a kao otapala. Odabir početnih položaja diskretnih molekula vode oko supstituirane benzojeve kiseline i njenog aniona temeljen je na klasterima vode i octene kiseline odnosno acetatnog aniona, dobivenim u doktorskoj disertaciji Igora Rončevića.⁴³

§ 5. REZULTATI I RASPRAVA

5.1. Račun u vodi

Cilj ovog rada je pronaći kvantno-mehaničku, po mogućnosti DFT, razinu teorije na kojoj bi se mogle pouzdano računati Hammettove σ konstante (u vodi), te nakon toga proučiti utjecaj promjene otapala kako na samu reakcijsku konstantu ρ , tako i na implicitnu pretpostavku da promjena otapala utječe samo da reakcijsku konstantu, ali ne i na konstante supstituenta σ .

Transformacijom Hammettove jednadžbe za reakciju disocijacije benzojeve kiseline u vodi ($\rho = 1,00$), dobiva se izraz pomoću kojeg se računaju σ konstante supstituenta X:

$$\sigma_X = \text{p}K_a(\text{H}) - \text{p}K_a(\text{X})$$

K_a su konstante kiselosti nesupstituirane i supstituirane benzojeve kiseline, čije se apsolutne vrijednosti mogu izračunati iz standardnih reakcijskih Gibbsovih energija za disocijaciju u vodi

$$K_a = e^{-\Delta_r G^\circ / RT}$$
$$\text{p}K_a = \frac{\Delta_r G^\circ}{RT \ln(10)}$$

U Tablici 1 prikazane su standardne Gibbsove energije za disocijaciju benzojevih kiselina u vodi izračunate na RI-B2PLYP-D3-SMD/def2-QZVPPD//PBE0/def2-TZVPD-SMD razini teorije prema formuli

$$\Delta_r G^\circ(\text{X}) = G^\circ(\text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^-, \text{aq}) + G^\circ(\text{H}^+, \text{aq}) - G^\circ(\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH}, \text{aq})$$

gdje je $G^\circ(\text{H}^+, \text{aq})$ vrijednost za solvatirani proton (265,9 kcal/mol) preuzeta iz literature.³¹ U tablici su dane i $\text{p}K_a$ vrijednosti izračunate iz tako dobivenih standardnih Gibbsovih energija, kao i, za usporedbu, literaturne $\text{p}K_a$ vrijednosti i pripadne standardne Gibbsove energije.

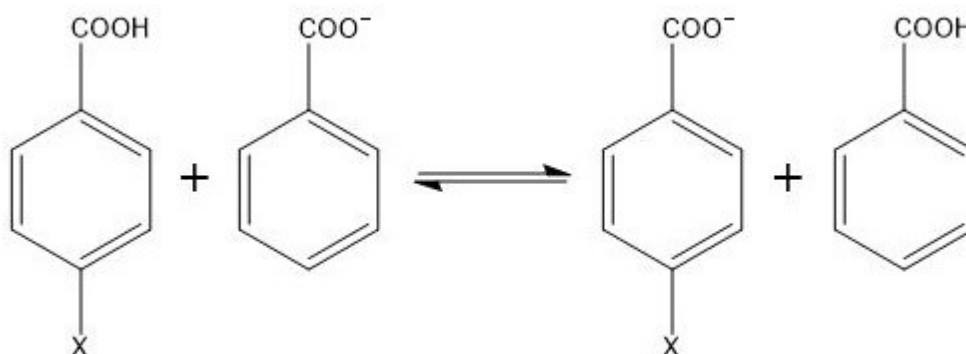
Tablica 1. Teorijske (kontinuum model) i literaturne standardne reakcijske Gibbsove energije (u kcal/mol) i pK_a vrijednosti za disocijaciju benzojevih kiselina u vod.

X	$\Delta_r G^\circ_{\text{rač}}$	$\Delta_r G^\circ_{\text{exp}}$	$(pK_a)_{\text{rač}}$	$(pK_a)_{\text{exp}}$
4-H	9,53	5,72	6,98	4,19
4-CF ₃	10,59	4,98	7,76	3,65
4-CH ₃	9,52	5,96	6,98	4,37
4-Cl	8,97	5,43	6,57	3,98
4-CN	8,20	4,84	6,01	3,55
4-F	9,30	5,65	6,82	4,14
4-NH ₂	10,77	6,71	7,89	4,92
4-NO ₂	7,80	4,68	5,72	3,43
4-OCH ₃	9,88	6,10	7,24	4,47
4-OH	9,68	6,23	7,09	4,57

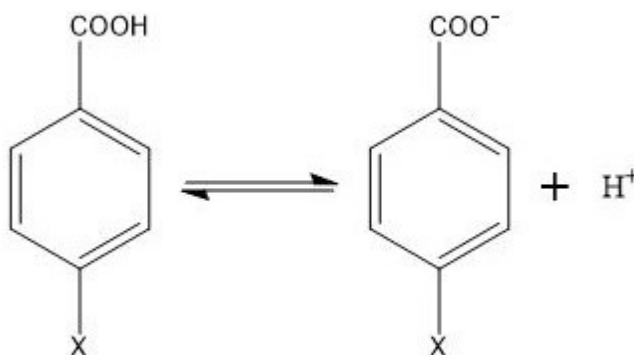
Slaganje izračunatih s eksperimentalnim vrijednostima očito nije dobro. Energija je u prosjeku veća za oko 4 kcal/mol, a pK_a vrijednosti za oko 3 jedinice, što je najvećim dijelom posljedica lošeg opisa solvatacije karboksilata, ali vjerojatno i nekih supstituenata, kontinuum pristupom. Bolje slaganje može se dobiti ako se pK_a konstante i pripadne $\Delta_r G^\circ$ vrijednosti računaju relativno prema pK_a benzojeve kiseline:

$$pK_a(X) = pK_a(H) + \frac{\Delta_r G^\circ(X) - \Delta_r G^\circ(H)}{RT \ln(10)}$$

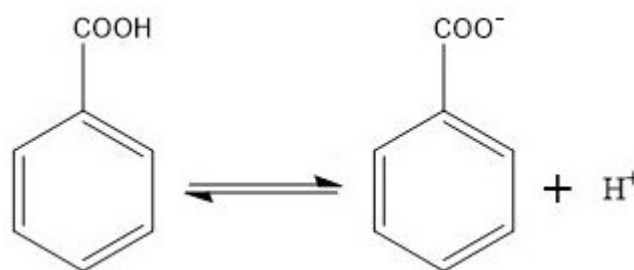
Ovako dobivene konstante kiselosti znatno su bliže eksperimentalnim vrijednostima (MAD 0.84), što sugerira dugačiji pristup računanju ovih veličina. Izraz u brojniku drugog člana je zapravo standardna reakcijska energija za sljedeću hipotetsku homodezmotsku reakciju:



koja je zapravo razlika sljedećih dviju realnih kemijskih reakcija, disocijacije supstituirane



i nesupstituirane benzojeve kiseline



Homodezmotske reakcije su reakcije u kojima je s lijeve i desne strane kemijske jednadžbe jednaki broj atoma iste vrste i istog stupnja hidridizacije. Za očekivati je da će se kod takvih reakcija greške zbog korištene neoptimalne razine teorije dobrim dijelom poništiti. Također, za očekivati je da će se i greške zbog neadekvatnog opisa solvatacije također dobrim dijelom poništiti. Standardna Gibbsova energija homodezmotske reakcije je

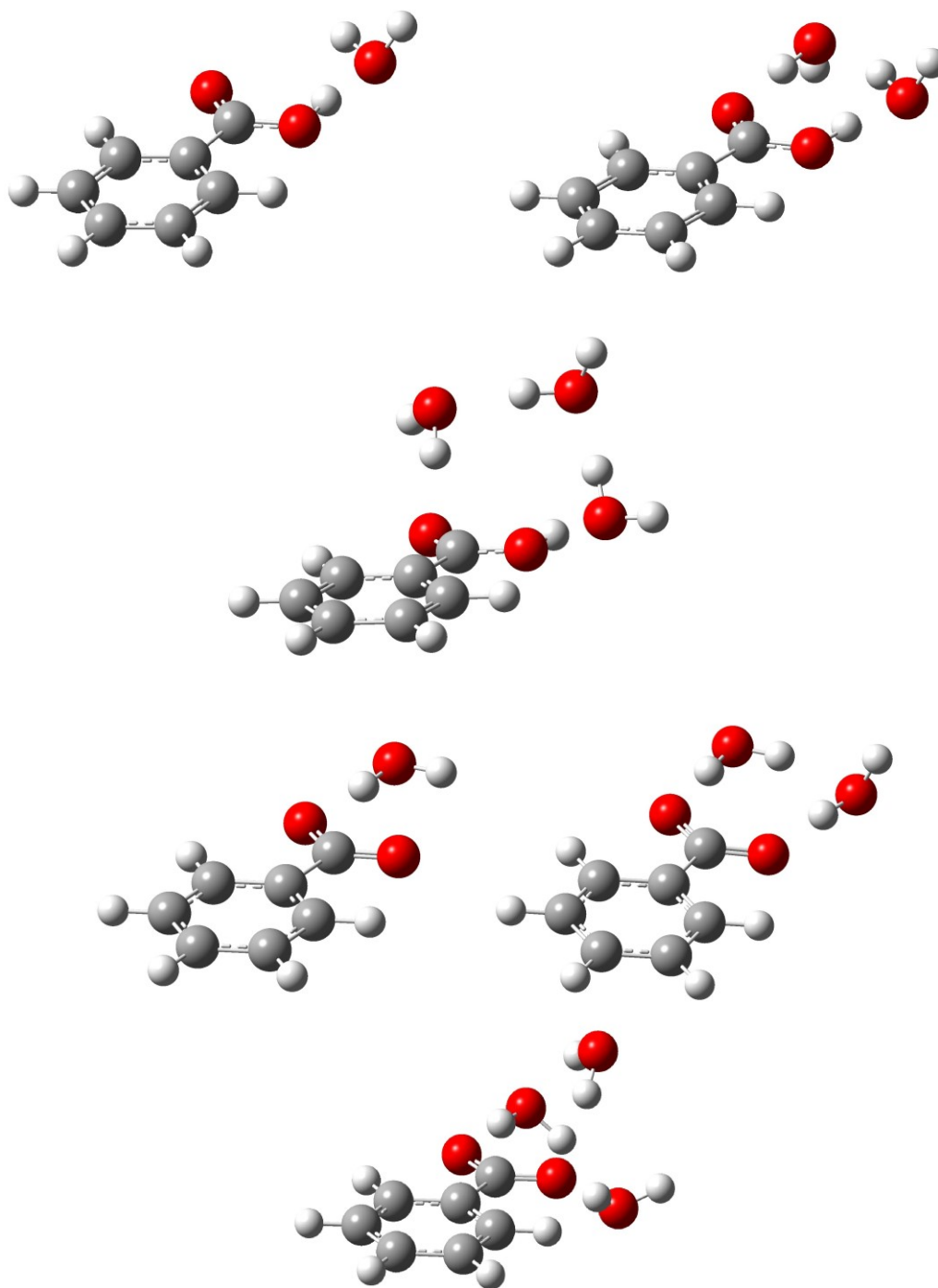
$$\Delta_{\text{HD}}G^{\circ}(\text{aq}) = G^{\circ}(\text{XC}_6\text{H}_4\text{COO}^-, \text{aq}) + G^{\circ}(\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}, \text{aq}) - G^{\circ}(\text{XC}_6\text{H}_4\text{COOH}, \text{aq}) - G^{\circ}(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-, \text{aq})$$

iz koje se može izračunati σ konstanta skupine X pomoću formule

$$\sigma_X = \frac{\Delta_{\text{HD}}G^{\circ}(\text{aq})}{RT \ln(10)}$$

Znatno kvalitetniji pristup modeliranju solvatacije nego što je to nudi kontinuum model predstavljaju tzv. klaster-kontinuum ili implicitno-eksplicitni modeli, u kojima se utjecaj specifične solvatacije modelira dodavanjem solutu diskretnih molekula otapala. Radi boljeg opisa mikrosolvatacije karboksilne i karboksilatne skupine, odlučili smo u račun u kontinuum

vodi svakoj uključenoj vrsti dodati jednaki broj diskretnih molekula vode. Početne geometrije konstruirane su na temelju klastera octene kiseline i acetatnog aniona koje su na sustavan način dobivene u okviru doktorata Igora Rončevića.⁴³



Slika 1 Klasteri benzojeve kiseline i benzoata

Standardne Gibbsove energije za gornju homodezmotsku reakciju, $\Delta_{\text{HD}}G^\circ$, u kojoj su sve uključene vrste kompleksirane s istim brojem diskretnih molekula vode izračunate pristupom opisanim u eksperimentalnom dijelu rada, dane su u Tablici 2. U Tablici 3 dane su pK_a vrijednosti izračunate iz $\Delta_{\text{HD}}G^\circ$.

Tablica 2 Ovisnost $\Delta_{\text{HD}}G^\circ$ o broju molekula vode u klasterima.

X	$\Delta_{\text{HD}}G^\circ / \text{kcal mol}^{-1}$			iz lit. pK_a
	1 voda	2 vode	3 vode	
4-CF ₃	-1,078	-0,731	-0,960	-0,737
4-CH ₃	-1,492	0,151	0,287	0,232
4-Cl	0,983	-0,399	-0,487	-0,314
4-CN	-1,940	-1,305	-0,521	-0,900
4-F	-0,607	-0,278	-0,174	-0,082
4-NH ₂	1,472	1,700	1,745	0,900
4-NO ₂	-2,108	-1,694	-1,126	-1,064
4-OCH ₃	-0,373	0,894	1,282	0,368
4-OH	0,737	0,578	0,157	0,505

Tablica 3 Ovisnost pK_a o broju molekula vode u klasterima

X	pK_a			lit.
	1 vode	2 vode	3 vode	
4-H	4,25	4,02	4,04	4,19
4-CF ₃	3,46	3,49	3,33	3,65
4-CH ₃	3,16	4,13	4,25	4,37
4-Cl	4,97	3,73	3,68	3,98
4-CN	2,83	3,07	3,66	3,55
4-F	3,80	3,82	3,91	4,14
4-NH ₂	5,33	5,27	5,32	4,92
4-NO ₂	2,70	2,78	3,21	3,43
4-OCH ₃	3,98	4,68	4,98	4,47
4-OH	4,79	4,45	4,15	4,57

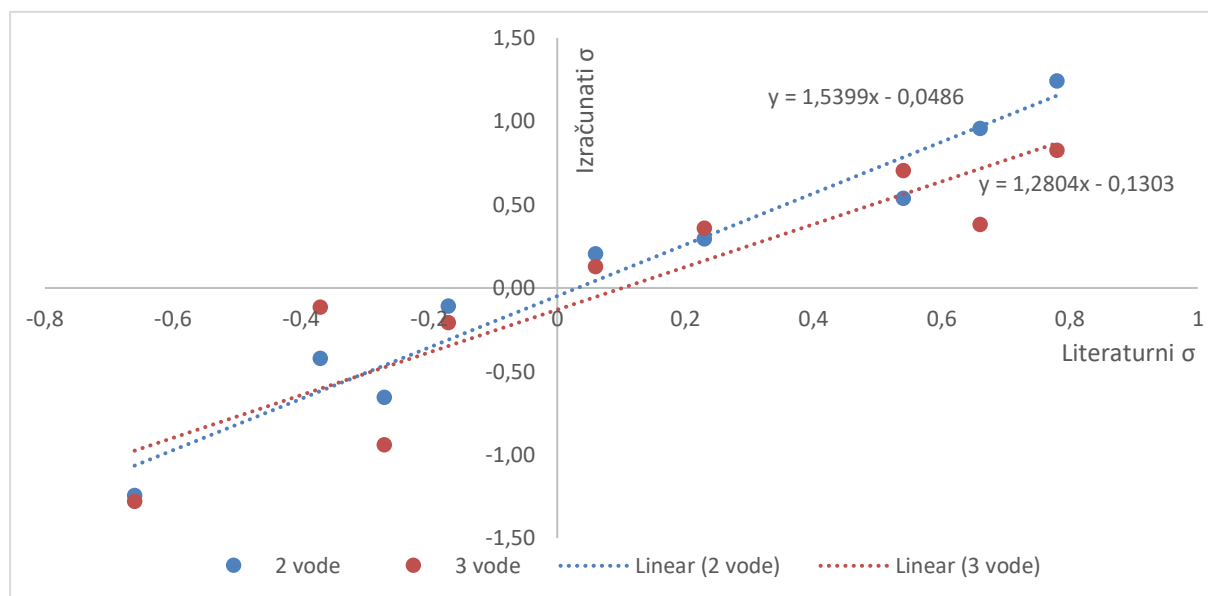
Na temelju standardnih reakcijskih Gibbsovih energija navedenih u Tablici 3 izračunate su σ vrijednosti supstituenata i prikazane u Tablici 4.

Tablica 4 Ovisnost izračunatih Hammettovih σ konstanti o broju molekula vode prisutnih u klasteru i njihovo slaganje s literaturnim vrijednostima

X	σ vrijednosti			lit.
	1 voda	2 vode	3 vode	
4-CF ₃	0,79	0,54	0,70	0,54
4-CH ₃	1,09	-0,11	-0,21	-0,17
4-Cl	-0,72	0,29	0,36	0,23
4-CN	1,42	0,96	0,38	0,66
4-F	0,45	0,20	0,13	0,06
4-NH ₂	-1,08	-1,25	-1,28	-0,66
4-NO ₂	1,54	1,24	0,83	0,78
4-OCH ₃	0,27	-0,66	-0,94	-0,27
4-OH	-0,54	-0,42	-0,11	-0,37
<i>RMS</i>	0,70	0,30	0,34	
<i>R</i> ²	0,54	0,95	0,81	

Očito je da je uključivanjem molekula vode u sustav postignuto znatno bolje slaganje s eksperimentom. MAD vrijednost za slaganje standardnih reakcijskih Gibbsovih energija homodezmičke reakcije s 'eksperimentalnim' za dvije i tri molekule vode iznosi svega 0,3 kcal/mol, znatno bolje nego kod kontinuum solvatacije. Slično vrijedi i za pK_a vrijednosti.

Na slici koja slijedi prikazana je ovisnost izračunatih σ vrijednosti o literaturnima za klaster s dvije i tri molekule vode. Interesantno je primjetiti da σ vrijednosti klastera s 3 molekule vode, iako lošije koreliraju s literaturnim vrijednostima, rezultiraju manjim regresijskim koeficijentom proporcionalnosti koji je znatno bliži ρ vrijednosti dodijeljenoj vodi (1,00) nego je to kod korelacije σ vrijednosti izračunate iz klastera s 2 molekule vode.



Slika 2 Ovisnost σ vrijednosti izračunatih iz klastera s dvije i tri molekule vode o literaturnima

5.2. Račun u dimetilsulfoksidu

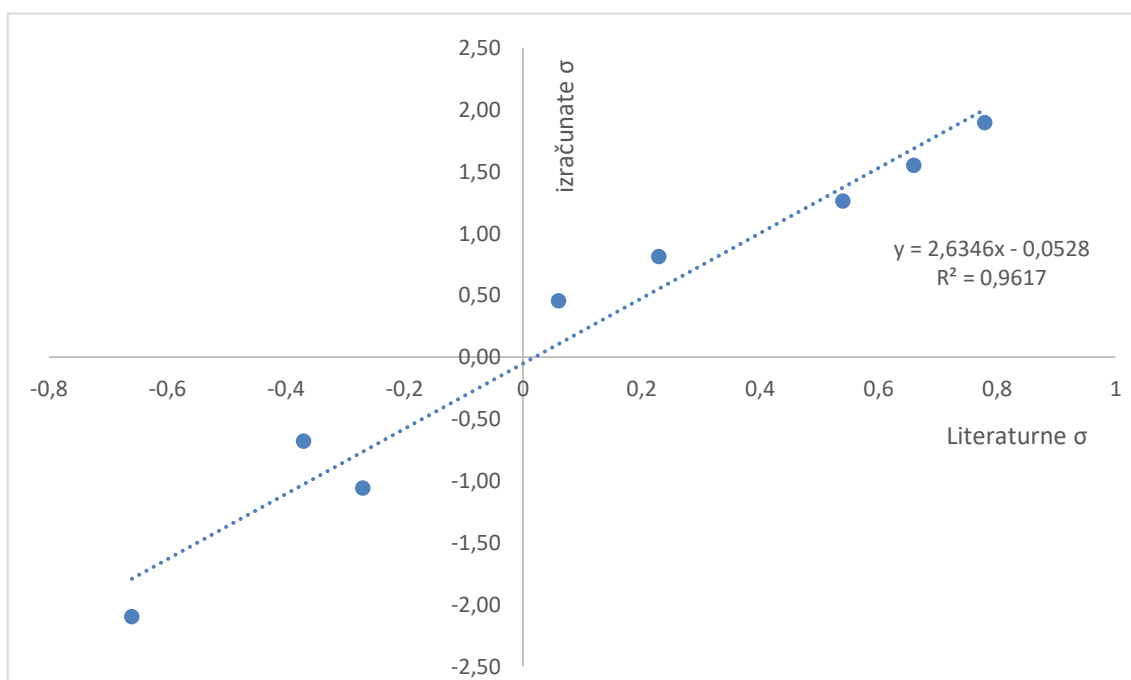
Iako su Hammettove σ konstante definirane u vodi, rutinski se koriste za korelacije i u drugim otapalima. Ako promjena otapala utječe samo na reakciju, karakteriziranu konstantom ρ , a ne i na supstituente, ili na njih utječe tek proporcionalno njihovoj σ vrijednosti, za očekivati da su korelacije u drugim otapalima jednako dobre kao u vodi. Literaturna vrijednost ρ konstante za disocijaciju benzojevih kiselina u dimetilsulfoksidu pri 25° C je poznata i iznosi 2,6.³⁵ To je posljedica činjenice da voda bolje solvatira karboksilatne ione nego DMSO, pa je disocijacija u DMSO-u posjetljivija na promjenu supstituenata. Međutim, prilično je malo vjerojatno da je priroda mikrosolvatacije različitih supstituenata na benzenskom prstenu ista u različitim otapalima. Voda se kao polarno protično otapalo ponaša prilično različito od aprotičnih otapala poput acetona, DMSO-a, DMF-a, itd. Za početno računalno proučavanje utjecaja promjene otapala na Hammettove korelacije izabran je DMSO. Iako se radi jednom od najviše korištenih nevodnenih otapala u organskoj kemiji i farmaceutskoj industriji, broj radova koji analiziraju Hammettove korelacije u DMSO-u niti izdaleka nije tako velik kao za reakcije u vodi.

U Tablici 5 dane su teorijske i literaturne $\Delta_{\text{HD}}G^\circ$ vrijednosti dobivene prije opisanom procedurom uz korištenje kontinuum solvatacije. Također dane su i izračunate vrijednosti σ konstanti.

Tablica 5 Teorijske i literaturne vrijednosti $\Delta_{\text{HD}}G^\circ$ (u kcal/mol) i Hammettovih σ konstanti.

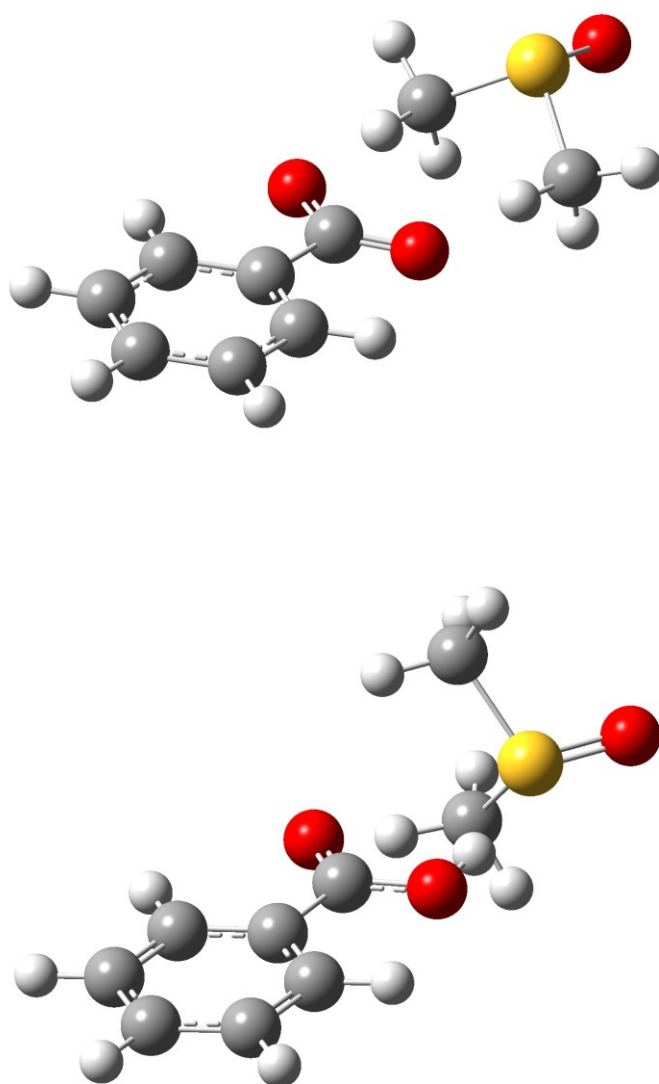
X	$\Delta_{\text{HD}}G^\circ_{\text{rač}}$	$\rho \Delta_{\text{HD}}G^\circ_{\text{exp}}$	$\sigma_{\text{rač}}$	σ_{exp}
4-CF ₃	-1,721	-1,915	1,26	0,54
4-Cl	-1,109	-0,816	0,81	0,23
4-CN	-2,115	-2,341	1,55	0,66
4-F	-0,617	-0,213	0,45	0,06
4-NH ₂	2,862	2,341	-2,10	-0,66
4-NO ₂	-2,581	-2,767	1,89	0,78
4-OCH ₃	1,444	0,958	-1,06	-0,27
4-OH	0,928	1,312	-0,68	-0,37

Usporedba izračunatih $\Delta_{\text{HD}}G^\circ$ vrijednosti i onih koje odgovaraju literaturnim σ konstantama korigiranim za literaturni ρ rezultira prosječnom apsolutnom pogreškom MAE = 0,3 kcal/mol. Ovisnost izračunatih σ literaturnima σ vrijednosti prikazan je na Slici 3.



Slika 3 Ovisnost izračunatih o literaturnim σ vrijednostima

Linearna regresija dobivene ovisnosti rezultira nagibom od $\rho = 2,63$ što je izuzetno blisko eksperimentalno određenoj vrijednosti. Ovakvi rezultati pokazuju da je doprinos specifičnih interakcija u DMSO-u dovoljno malen da su skoro zanemarive. Iako je slaganje σ vrijednosti dobivenih kontinuum solvatacijom s koreliranim literaturnim vrijednostima u DMSO-u podjednako dobro kao slaganje klaster–kontinuum vrijednosti s literaturnima u vodi, ipak su provedeni i računi koristeći klaster–kontinuum solvataciju. Klasteri dobiveni optimizacijom geometrije benzojeve kiseline i benzoatnog aniona s jednom molekulom DMSO prikazani su na Slici 4.



Slika 4 Klasteri benzojeve kiseline i benzoata s molekulom DMSO-a.

Tablica 6 Teorijske i literaturne vrijednosti za klaster s jednom molekulom DMSO-a.

X	$\Delta_{\text{HD}}G^{\circ}_{\text{rač}}$	$\rho \Delta_{\text{HD}}G^{\circ}_{\text{exp}}$	$\sigma_{\text{rač}}$	σ_{exp}
4-Cl	-0,644	-0,816	0,47	0,23
4-F	-1,046	-0,213	0,77	0,06
4-NH ₂	2,930	2,341	-2,15	-0,66
4-NO ₂	-3,319	-2,767	2,43	0,78

Vidljivo je da su rezultati dobiveni klaster–kontinuum metodom s jednom uključenom molekulom otapala zapravo lošiji nego oni dobiveni uporabom kontinuum solvatacije. Razlog tog neočekivanog rezultata tek treba provjeriti dodatnim računima.

§ 6. ZAKLJUČAK

Na temelju malih odstupanja izračunate i eksperimentalne standardne Gibbsove energije za disocijaciju supstituiranih benzojevih kiselina u vodi (MAD manji od 0,3 kcal/mol), može se zaključiti da je korištena razina teorije – PBE0/def2-TZVPD za račun geometrije, energije solvatacije i termičkih korekcija u kombinaciji sa BLYP-D3/def2-QZVPPD *single point* energijama – dobar odabir za modeliranje reakcija na kojima se zasniva Hammettova korelacija.

Pokazalo se da za opis solvatacije kontinuum modeli nisu dovoljni. Dobri rezultati dobiveni su tek s dvije do tri diskretne molekule vode u klaster–kontinuum pristupu. Za očekivati je da će korištenje većeg broja klastera u sustavnom pristupu dati još bolje rezultate.

Izračunate σ konstante prilično su blizu eksperimentalnim vrijednostima, ali ostaje za vidjeti koliko utječe solvatacija na supstituente na benzenskom prstenu.

Rezultati dobiveni u DMSO-u kontinuum metodom slične su kvalitete onima dobivenima klaster–kontinuum pristupom u vodi, što sugerira da je mikrosolvatacija u tom otapalu znatno manje važna nego u vodi. Rezultati dobiveni klaster–kontinuum metodom u DMSO-u s jednom uključenom molekulom otapala neočekivano su lošiji nego oni dobiveni uporabom kontinuum solvatacije. Razlog tog rezultata tek treba provjeriti dodatnim računima.

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. Louis P. Hammett, *Chem. Rev.* **17** (1935) 125-136
2. Louis P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **59** (1937) 96-103
3. L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill, New York 1940.
4. H. H. Jaffe, *Chem. Rev.* **53** (1953) 191
5. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft *Chem. Rev.* **91** (1991) 165-195
6. H. H. Jaffe, H. L. Jones, *Adv. Heterocyclic Chem.* **3** (1964) 209
7. R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 2729-2732
8. Exner O., *Correlation Analysis of Chemical Data*. Plenum, New York and SNTL, Prague 1988.
9. J. Shorter, *Prog. Phys. Org. Chem.* **17** (1990) 1.
10. L. P. Hammett, *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York 1970
11. K. Tanaka, G. I. Mackay, J. D. Payzant, D. K. Bohme, *Can. J. Chem.* **54** (1976) 1643–1659
12. M. J. Pellerite, J. I. Brauman, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 2672–2680
13. D. Rinaldi, J-L. Rivail, *Theor Chim Acta*, **69** (1986) 505-523
14. J. C. Cramer, G. D. Truhlar *Chem Rev*, **99** (1999) 2161-2200
15. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2999-3093
16. B. Mennucci, R. Cammi, *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*, John Wiley & Sons Inc., Chichester, 2007
17. B. W. McCann, S. McFarland, O. Acevedo, *J. Phys. Chem. A*, **119** (2015) 8724–8733
18. G. Fisicaro , L. Genovese, O. Andreussi, S. Mandal, N. N. Nair , N. Marzari, S. Goedecker, *J. Chem. Theory Comput.*, **13** (2017) 3829–3845
19. A. Klamt, G. Schüürmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1993), 799-805
20. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6378-6396
21. B. Mennucci, E. Cancès, J. Tomasi, *J. Phys. Chem. B* **101** (1997) 10506-10517
22. C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 2493-2499
23. F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*. John Wiley and Sons., 2007
24. J. W. Ponder, C. Wu, P. Ren, V. S. Pande, J. D. Chodera, M. J. Schnieders, I. Haque, D. L. Mobley, D. S. Lambrecht, R. A. DiStasio, Jr., M. Head-Gordon, G. N. I. Clark, M. E. Johnson, T. Head-Gordon, *J. Phys. Chem. B* **114** (2010) 2549-2564

25. M. S. Gordon, M. A. Freitag, P. Bandyopadhyay, J. H. Jensen, V. Kairys, W. J. Stevens *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 293-307
26. P. K. Gurunathan, A. Acharya, D. Ghosh, D. Kosenkov, I. Kaliman, Y. Shao, A. I. Krylov, L. V. Slipchenko, *J. Phys. Chem. B* **120** (2016) 6562-6574
27. N. Kuroki, H. Mori, *Chem. Phys. Lett.* **694** (2018) 82-85
28. L. W. Chung, W. M. C. Sameera, R. Ramozzi, A. J. Page, M. Hatanaka, G. P. Petrova, T. V. Harris, X. Li, Z. Ke, F. Liu, H-B Li, L. Ding, K. Morokuma, *Chem. Rev.*, **115** (2015) 5678–5796
29. P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, **136** (1964), B864
30. T. Papp, L. Kollár, T. Kégl, *Chemical Physics Letters* **588** (2013) 51-56
31. C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **110** (2006) 16066-16081
32. R. A. Pierotti, *Chem. Rev.*, **76** (1976) 717-726
33. C. Amovilli, B. Mennucci, *J. Phys. Chem. B*, **101** (1997) 1051-1057
34. J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008), 760-768
35. C. D. Ritchie, R. E. Uschold, *J. Am. Chem. Soc.*, **90** (1968) 2821-2824
36. P. W. Ozminski, *Tetrahedron* **69** (2013) 3197-3205
37. Sadlej-Sosnowska, *Theor. Chem. Acc.* **118** (2007) 281—93
38. Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
39. F. Neese, „The ORCA program system" *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, **2** (2012) 73-78
40. F. Neese, „Software update: the ORCA program system, version 4.0" *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, **8** (2017) e1327

41. S. Grimme, J. Chem. Phys. **124** (2006) 034108
42. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, J. Chem. Phys. **132** (2010) 154104
43. I. Rončević, *Modeliranje strukture i reaktivnosti organskih molekula novom klaster-kontinuum metodom solvatacije*, Doktorski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2015.

§ 8. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Matej Kern

Datum rođenja: 8. prosinca 1989.

Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

1996.–2004. Osnovna škola Mladost, Zagreb

2004.–2008. Srednja škola XV. Gimnazija, Zagreb

2008.–2016. Preddiplomski sveučilišni studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

2016.-2019. Diplomski sveučilišni studij kemije: istraživački smjer, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb