

Računalno istraživanje reakcija slobodnih radikala s halogeniranim organskim spojevima u vodenim otopinama

Nikšić-Franjić, Ivana

Doctoral thesis / Disertacija

2020

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:217:884019>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Ivana Nikšić-Franjić

**RAČUNALNO ISTRAŽIVANJE REAKCIJA
SLOBODNIH RADIKALA S HALOGENIRANIM
ORGANSKIM SPOJEVIMA U VODENIM OTOPINAMA**

DOKTORSKI RAD

Mentor: dr. sc. Ivan Ljubić, viši znanstveni suradnik

Zagreb, 2020.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Ivana Nikšić-Franjić

**COMPUTATIONAL STUDY OF FREE RADICAL
REACTIONS WITH HALOGENATED ORGANIC
COMPOUNDS IN WATER SOLUTIONS**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Dr. Ivan Ljubić, Senior Research Associate

Zagreb, 2020.

Ova doktorska disertacija izrađena je u Grupi za računalne bioznanosti, u Zavodu za fizičku kemiju Instituta Ruđer Bošković, pod mentorstvom dr. sc. Ivana Ljubića, višeg znanstvenog suradnika, u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost pod nazivom: *Novo poglavlje u procesima prijenosa naboja u vodenim otopinama* (HRZZ-IP-2014-09-7540).

Zahvale

Željela bih se prvenstveno zahvaliti svome mentoru, dr. sc. Ivanu Ljubiću na stručnom vodstvu, prenesenom znanju te brojnim diskusijama tijekom godina. Hvala na pruženoj prilici za daljnje obrazovanje te sudjelovanju na brojnim konferencijama i školama koje su uvelike obogatile moje znanje i iskustvo. Zahvaljujem se također i Hrvatskoj zakladi za znanost na vrlo važnoj financijskoj potpori bez koje moj doktorski rad uopće ne bi bio izvediv.

Htjela bi posebno naglasiti kako sve do doktorata nisam nikada prije upoznala tako iznimno skromnog čovjeka s toliko puna znanja i razumijevanja kao što je dr. sc. Ivan Ljubić. Pritom ne mislim samo na znanje kemije nego i fizike i matematike, umjetnosti, opće kulture te puno drugih stvari općenito. Stoga mi je bila iznimna čast raditi doktorat pod vodstvom dr. sc. Ljubića i mislim da je zaista šteta da on ne drži više kolegija jer bi Kemijski odsjek PMF-a bio uistinu obogaćen.

Hvala članovima povjerenstva: docentu Ivanu Kodrinu, doktoru Borislavu Kovačeviću te doktoru Darku Babiću, koji su odvojili svoje vrijeme za čitanje disertacije te su svojim sugestijama poboljšali kvalitetu ovoga teksta. Zahvaljujem im se i na diskusijama koje su mi pomogle da na cijelu problematiku ovoga istraživanja gledam više kritički i iz druge perspektive.

Ogromne zahvale dugujem i prof. dr. sc. Tomici Hrenaru za „vjetar u leđa“ i veliku vjeru u mene jer sam upravo zahvaljujući njegovoj podršci nakon eksperimentalne fizikalne kemije zakoračila u svijet teorijskih i računalnih kemičara.

Hvala profesorici Ines Primožič i profesoru Davoru Kovačeviću što su korektno vršili svoje funkcije na Doktorskom studiju, uvijek redovito odgovarali na upite i trudili se riješiti sve teškoće koje su mi se našle na putu. Profesoru Kovačeviću prije svega hvala na ljudskosti, što je uvijek bio jedan od najkorektnijih profesora, ne samo kao predavač i znanstvenik, nego i kao čovjek.

Zahvaljujem se gđi Jasni Dubrović iz studentske referade što je uvijek imala strpljenja i razumijevanja za sva moja pitanja i neudoumice oko administrativnih procedura te bila od pomoći u važnim trenucima.

Neizmjerne hvala kolegici Mirsadi Ćehić na savjetima, podršci i razumijevanju bez čega bi mi bilo iznimno teško.

Hvala Tei, Raheli i Vani za uljepšavanje svakog prethodnog pa tako i ovog studentskog života; hvala na svim lijepim druženjima i putovanjima.

Posljednje, ali najveće zahvale upućene su mojoj majci Kati na nesebičnosti, požrtvornosti i velikom odricanju za mene tijekom cijelog života. Hvala joj što se kao samohrana majka sa svim bolestima i dijagnozama koje ima, i ne baš tako dobrom financijskom situacijom uvijek hrabro borila da nikada po ničemu ne zaostajem u odnosu na drugu djecu. Zahvaljujem joj se što je bila uz mene u najtežim trenucima mog školovanja i rada i nikada nije odustala od mene.

“Što vrijedi imati mnogo i biti nešto, kad se čovjek ne može osloboditi straha od sirotinje, ni niskosti u mislima, ni grubosti u riječima, ni nesigurnosti u postupcima, kad gorka i neumitna i nevidljiva bijeda prati čovjeka u stopu, a ljepši, bolji i mirniji život izmiče se kao varljivo priviđenje.”

Ivo Andrić

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| SAŽETAK..... | XIII |
| ABSTRACT | XV |
| § 1. UVOD..... | 1 |
| § 2. LITERATURNI PREGLED | 5 |
| 2.1. Metode dobivanja, reaktivnost i praćenje kinetike H• atoma..... | 5 |
| 2.1.1. Metode dobivanja i reaktivnost..... | 5 |
| 2.1.2. Određivanje konstanti brzina reakcija H• atoma..... | 7 |
| 2.2. Metode dobivanja, reaktivnost i kinetike α-aminoalkilnih radikala..... | 9 |
| 2.3. Reakcije prijenosa elementarnog naboja..... | 12 |
| 2.3.1. Reakcije prijenosa elektrona (ET) | 12 |
| 2.3.2. Reakcije spregnutog prijenosa protona i elektrona..... | 14 |
| 2.4. Eksperimentalna i teorijska istraživanja reaktivnosti slobodnih radikala s halogeniranim organskim spojevima | 17 |
| 2.4.1. Reakcije primarnih radikala vode..... | 17 |
| 2.4.2. Reakcije α -aminoalkilnih radikala..... | 18 |
| 2.4.3. Reakcije α -hidroksialkilnih radikala | 19 |
| § 3. TEORIJSKI DIO | 25 |
| 3.1. Teorija funkcionala (elektronske) gustoće..... | 25 |
| 3.1.1. Teoremi Hohenberga i Kohna..... | 26 |
| 3.1.2. Jednadžbe Kohna i Shama (KS)..... | 27 |
| 3.1.3. Klasifikacija izmjensko-korelacijskih funkcionala..... | 30 |
| 3.1.4. Empirijske disperzijske korekcije: DFT-D3..... | 34 |
| 3.2. Model polarizabilnog kontinuuma | 35 |
| 3.3. Konstante brzina kemijskih reakcija | 39 |
| 3.3.1. Konvencionalna teorija prijelaznog stanja..... | 40 |
| 3.3.2. Varijacijska teorija prijelaznog stanja..... | 43 |
| 3.3.3. Kvantni učinci na reakcijsku kinetiku | 44 |
| § 4. RAČUNALNE METODE | 47 |
| § 5. REZULTATI I RASPRAVA | 55 |
| 5.1. Reaktanti | 55 |
| 5.2. Mehanizmi reakcija α-aminoetilnog radikala s halogenacetatima i 5-bromuracilom | 63 |

| | |
|--|-------|
| 5.3. Mehanizmi reakcija <i>N</i> -metil- α -aminoetilnog radikala s halogenacetatima i 5-bromuracilom | 80 |
| 5.4. Mehanizmi reakcija glicilnog radikal aniona s halogenacetatima i 5-bromuracilom | 92 |
| 5.5. Mehanizmi reakcija vodikova atoma s halogenacetatima i 5-bromuracilom | 102 |
| 5.6. Kinetike radikalskih reakcija | 116 |
| 5.7. Validacija izmjensko-korelacijskih funkcionala gustoće | 123 |
| § 6. ZAKLJUČAK | 133 |
| § 7. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ..... | 140 |
| § 8. LITERATURNI IZVORI..... | 147 |
| § 9. DODATAK..... | XVII |
| § 10. ŽIVOTOPIS | XXXIV |



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

RAČUNALNO ISTRAŽIVANJE REAKCIJA SLOBODNIH RADIKALA S HALOGENIRANIM ORGANSKIM SPOJEVIMA U VODENIM OTOPINAMA

Ivana Nikšić-Franjić

Zavod za fizičku kemiju, Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10 000, Zagreb

U disertaciji su istraženi mehanizmi i kinetike reakcija slobodnih radikala s halogeniranim organskim spojevima u nepuferiranim i puferiranim (bikarbonatnim i fosfatnim) vodenim otopinama. Rad obuhvaća istraživanje reaktivnosti α -aminoalkilnih C-radikala: α -aminoetilnog ($\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$) i *N*-metil- α -aminoetilnog ($\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$), zatim glicil radikal aniona ($\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$) i atoma vodika ($\text{H}\cdot$) s trima halogenacetatima – klor-, brom- i jodacetatom – te s halogeniranom nukleobazom 5-bromuracilom. U reakcijama je uočeno nekoliko kompetitivnih mehanizama, od kojih je najznačajniji spregnuti prijenos protona i elektrona (PCET). Otapalo voda isprva je opisano implicitno, modelom PCM, a potom je istražen utjecaj eksplicitne molekule vode na mehanizme i reakcijsku energetiku. Na temelju parametara izračunatih teorijom funkcionala elektronske gustoće (DFT) određeni su dominantni reakcijski mehanizmi i kinetike reakcija. Kod izračuna konstanti brzina uporabljena je konvencionalna teorija prijelaznog stanja i njezina varijacijska inačica uz semiklasične popravke na tuneliranje. Sustavnim istraživanjem izmjensko-korelacijskih funkcionala duž Jakovljevićevih ljestvi DFT-a nađeni su funkcionali koji daju najbolje slaganje s izmjerenim konstantama brzina za niz radikalskih reakcija.

(153 + XVII stranica, 47 + 12 slika, 8 + 3 tablice, 156 literaturna 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: halogenorganski spojevi/ reakcijske kinetike/ reakcijski mehanizmi/ slobodni radikali/ teorija funkcionala gustoće/ vodene otopine/

Mentor: dr. sc. Ivan Ljubić, v. zn. sur.

Rad prihvaćen: 24. lipanj 2020.

Ocjenitelji:

1. doc. dr. sc. Ivan Kodrin
2. dr. sc. Borislav Kovačević, v. zn. sur.
3. dr. sc. Darko Babić, v. zn. sur.



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

COMPUTATIONAL STUDY OF FREE RADICAL REACTIONS WITH HALOGENATED ORGANIC COMPOUNDS IN WATER SOLUTIONS

Ivana Nikšić-Franjić

Ruder Bošković Institute, Division of Physical Chemistry, Bijenička cesta 54, 10000, Zagreb

In this doctoral thesis the reaction mechanisms and kinetics of free radical reactions with halogenated organic compounds in non-buffered and buffered (bicarbonate and phosphate) aqueous solutions were investigated. This includes a study of the reactivity of C-centered α -aminoalkyl radicals: $\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$, glycyl radical anion $\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ and hydrogen atom ($\text{H}\cdot$) with haloacetates: chloro-, bromo- and iodoacetate and a halogenated nucleobase 5-bromouracil. Reactions exhibit a variety of fundamentally important competing mechanisms, of which the most important one is the proton coupled electron transfer. The solvent was initially described implicitly, and then the influence of explicit water molecules on the mechanisms and reaction energetics was explored. Based on the parameters calculated by the theory of density functional theory (DFT), the dominant reaction mechanisms and reaction kinetics were determined. The reaction rate constants were calculated employing the conventional and variational transition state theory with semiclassical corrections for the tunneling. By systematically climbing up the Jacob's ladders of DFT, for the set of radical reactions, we investigated which types of exchange-correlation functionals produce the rate constants in best agreement with the measured ones.

(153 + XVII pages, 47 + 12 figures, 8 + 3 tables, 156 references, original in Croatian)

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

Keywords: aqueous solutions/ density functional theory/ free radicals/ halogenated organics/ reaction kinetics/ reaction mechanisms/

Supervisor: Dr. Ivan Ljubić, Senior Research Associate

Thesis accepted: 24 June 2020

Reviewers:

Dr. Ivan Kodrin, Assistant Professor

Dr. Borislav Kovačević, Senior Research Associate

Dr. Darko Babić, Senior Research Associate

§ 1. UVOD

Slobodni radikali široko su rasprostranjeni u okolišu jer se neprestano obnavljaju putem brojnih kozmičkih, atmosferskih, geokemijskih i biokemijskih procesa. Budući da sadrže jedan ili više nesparenih elektrona, uglavnom se javljaju kao reaktivni i kratkoživi međuprodukti.¹ Istraživanja brzih reakcijskih (među)koraka u kojima sudjeluju slobodni radikali neophodan su preduvjet dubljem razumijevanju kemije živih organizama (fotosinteza, stanično disanje, enzimske reakcije, oksidativni stres, detoksifikacije, Fentonova reakcija, itd.), kao i brojnih industrijskih procesa (kataliza, polimerizacija, uređaja za pretvorbu energije poput elektrolitičkih ćelija i gorivih članaka itd.).^{2,3} Radikali općenito teže zasićenju elektronske konfiguracije pa su stoga razni mehanizmi prijenosa elektrona, u kojima oni mogu reagirati kao oksidansi i/ili reducensi, u temeljima njihove kemije. Za uspješno tumačenje fizikalnih, spektroskopskih i kemijskih svojstava slobodnih radikala, te mehanizama i kinetika njihovih reakcija, koje se redovito odlikuju nemalom složenošću, od ključne je važnosti učinkovita međuigra eksperimentalnih mjerenja i teorijskih modeliranja u čemu danas posebnu ulogu imaju kvantno-kemijski proračuni.

Cilj je rada kvantno-kemijskim metodama razriješiti mehanizme te izračunati termodinamičke veličine i konstante brzina reakcija slobodnih radikala s halogeniranim organskim spojevima (supstratima) u nepuferiranim i puferiranim vodenim otopinama. Također ćemo nastojati iznaći optimalnu razinu kvantno-kemijske teorije na kojoj bi se izračunate konstante brzina radikalskih reakcija u vodenim otopinama dovele u najbolje podudaranje s eksperimentalno izmjerenim konstantama. Jedan od specifičnih ciljeva jest pojasniti mehanističku ulogu koju bi u ovim reakcijskim sustavima mogli imati puferi i otapalo voda, odnosno otkriti može li i u kojoj mjeri prijenos elementarnog naboja (protona i elektrona) biti potpomognut ili otežan prisutnošću okolnih molekula vode ili bazičnih puferskih aniona.

Opseg rada obuhvaća reakcije α -aminoalkilnih C-radikala ($\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$) i glicil radikal aniona ($\cdot\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$) te atoma vodika ($\text{H}\cdot$) s trima halogenacetatima (klor-, brom- i jodacetatom) i halogeniranom nukleobazom 5-bromuracilom. Te ćemo reakcije promatrati u odsutnosti i prisutnosti bikarbonatnog ili hidrogenfosfatnog puferskog sustava. α -Aminoalkilni radikali biološki su značajni jer mogu nastati dekarboksiliranjem radikalskih

međuprodukata iz reakcija alifatskih aminokiselina s reaktivnim kisikovim vrstama (engl. *Reactive Oxygen Species*, ROS),⁴ a mogu i sami poslužiti u sintezi biološki važnih spojeva. Također, odabrani halogenorganski spojevi zanimljivi su zbog svoje primjene u organsko-kemijskoj industriji, biokemiji i medicini.⁵ Halogenacetati su vrlo toksični spojevi, široko zastupljeni u okolišu jer se koriste kao pesticidi i za dezinfekciju pa su redovito u tragovima prisutni u pitkoj vodi.^{6,7} Osim toga, u organskoj se sintezi rabe kao snažni alkilirajući agensi, zbog čega je istraživana i njihov antitumorski potencijal.⁸ Modificirane nukleobaze kao što je 5-bromuracil, lako se ugrađuju u nukleinske kiseline i pojačavaju im radiosenzitivnost, što doprinosi većoj učinkovitosti radioterapije i fotodinamičke terapije.⁹⁻¹¹

Svrha ovih istraživanja proizlazi u prvom redu iz iznimnog značaja kojeg ima izučavanje radikalskih reakcija u vodenim otopinama, posebno s obzirom na prisutnost puferskih sustava kao ključnih čimbenika kiselinsko-bazne homeostaze u živim organizmima. Stoga se proučavaju reakcijski mehanizmi i kinetike u takvom mediju mogu donekle ekstrapolirati na ponašanje određene skupine radikala u *in vivo* sustavima.¹²⁻¹⁴ Posebno je zanimljivo što se potencijalna uloga pufera u sličnim reakcijama najčešće zanemaruje – puferske soli obično se smatraju inertnim „promatračima“ čija je jedina zadaća održati tokom reakcije pH otopina u uskim granicama. Unatoč tomu, u našim smo dosadašnjim istraživanjima¹²⁻¹⁴ opetovano uočavali da prisutnost pufera može presudno utjecati na mehanizam i iskorištenja radikalskih reakcija, npr. putem višeg povećanja reakcijskih prinosa, no jednako tako da pojedini puferski sustavi katkad paradoksalno mogu reakciju posve inhibirati.

Ove reakcije istražujemo i stoga što bi se, prema analogiji s dosad istraživanim reakcijama α -hidroksialkilnih radikala,¹²⁻¹⁴ u njima mogao javiti fundamentalno važan mehanizam prijenosa elementarnog naboja u kondenziranim fazama – spregnuti prijenos protona i elektrona (engl. *Proton-Coupled Electron Transfer*, PCET). Mehanizam PCET-a uobičajeno se javlja i istražuje u kontekstu aktivnih mjesta enzima ili kompleksnih organometalnih katalizatora čija veličina onemogućuje primjenu preciznih kvantno-kemijskih metoda na cjelovitim sustavima.¹⁵⁻¹⁸ U usporedbi s njima naši su sustavi maleni zbog čega je znatno lakše istraživati utjecaj cijelog niza parametara, primjerice vrste radikala i supstrata, veličine radikala, prisutnosti i vrste bazičnih puferskih aniona, pH medija i sl.¹⁹ Osim toga, reakcije se u ovim sustavima uobičajeno eksperimentalno prate preko prinosa dehalogeniranja, pri čemu povećani prinos može biti jedinstveni biljeg dominantnog reakcijskog mehanizma, najčešće upravo PCET-a.²⁰

Svrha je disertacije u širem smislu dati doprinos rješavanju središnjeg problema kemije slobodnih radikala u otopinama, a to je pitanje optimalnog dizajna reakcijskih uvjeta, primjerice duljine zračenja, pH-a, koncentracije reaktanata, vrste i koncentracije pufera itd., s ciljem da se reakcija usmjeri k određenom kanalu i tako maksimalno uvećaju prinosi željenih produkata. To je ujedno i korak na putu prema učinkovitijoj primjeni slobodnoradikalskih reakcija u organskoj sintezi.²⁰

U istraživanjima ćemo se služiti metodama računalne kvantne kemije. Stacionarne točke na plohi potencijalne energije optimizirat ćemo uporabom teorije funkcionala (elektronske) gustoće (engl. *Density Functional Theory*, DFT) u kombinaciji s modelom polarizabilnog kontinuuma (engl. *Polarizable Continuum Model*, PCM) kao implicitnog opisa otapala vode. S obzirom na mnoštvo razvijenih izmjenko-korelacijskih funkcionala, DFT danas predstavlja najraznovrsniju klasu kvantno-kemijskih metoda. Dodatna je prednost kombiniranja DFT-a s PCM-om ta što je odgovor reakcijskog polja otapala potpuno usklađen s raspodjelom elektronske gustoće otopljene tvari (soluta). Osnovni ćemo solut dalje proširiti eksplicitnom molekulom otapala kako bismo proučili potencijalnu ulogu vode u usmjeravanju reakcijskog mehanizma, primjerice putem stvaranja dodatnih vodikovih veza ili prijenosom naboja. Iz dobivenih termodinamičkih podataka izračunat ćemo konstante brzina reakcija u formalizmu konvencionalne i varijacijske teorije prijelaznog stanja uz jednodimenzijske (Wignerov transmisijski koeficijent) i višedimenzijske semiklasične popravke na tuneliranje u približenju nulte (engl. *Zero-Curvature Tunneling*, ZCT) i male zakrivljenosti reakcijske staze (engl. *Small-Curvature Tunneling*, SCT). Budući da su nam posebno zanimljivi funkcionali podesni za proračune termokemije i reakcijske kinetike, sustavnim uspinjanjem po tzv. Jakovljevim ljestvama DFT-a provest ćemo sustavno istraživanje preciznosti funkcionala za opis kinetike slobodnoradikalskih reakcija u vodenim otopinama. Slične se kalibracijske studije pouzdanosti DFT/PCM pristupa provode razmjerno rijetko. U novije je vrijeme zabilježeno samo jedno takvo istraživanje, ali s jednostavnijim radikalima i s naglaskom na reakcije u kojima se bez kompeticije javlja samo jednostavan mehanizam prijenosa atoma vodika.²¹

Središnja hipoteza rada je da bi, sukladno dosad istraživanim reakcijama α -hidroksialkilnih radikala, prisutnost pufera u otopini mogla imati veliki utjecaj na reakcijski mehanizam i iskorištenja. Također, pretpostavlja se da će u međusobnoj kompeticiji biti nekoliko mehanizama, u prvome redu mehanizam spregnutog prijenosa protona i elektrona, zatim razni tipovi radikalnih supstitucija i adicija te oduzimanja halogenih atoma i atoma

vodika. Vjeruje se da bi se dodatkom odgovarajućih bazičnih puferskih aniona u ulozi vanjskih proton-akceptora, dakle, bez bitne promjene pH vrijednosti sredine, reakcija mogla usmjeriti prema željenom kanalu i na taj način presudno utjecati na učinkovitost reduktivnog dehalogeniranja supstrata. Prema dosadašnjem iskustvu i uspoređujući reduktivnu snagu α -aminoalkilnih radikala i atoma vodika s dosad istraživanim radikalima, posrijedi će biti vrlo brze reakcije s konstantama brzina blizu limita difuzijske kontrole, čiji će precizan teorijski opis predstavljati vrlo značajan izazov. Također, voda u sličnim reakcijama može na različite načine sudjelovati neposredno. Na primjer, može hidrolizirati supstrat ili međuprodukte, djelovati kao akceptor i/ili donor protona, zatim stabilizirati vodikovim vezama određene konfiguracije prijelaznog stanja i tako usmjeravati reakciju, ili premoštavati reaktante omogućujući reakciju na većim udaljenostima. Stoga u okviru ove teze posebno namjeravamo provjeriti i hipotezu o vodom potpomognutom prijenosu protona (engl. *Water-Assisted Proton Transfer*, WAPT), koji se u nekim slučajevima biološki važnih reakcija pokazao ključnim dinamičkim čimbenikom.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Metode dobivanja, reaktivnost i kinetike reakcija H• atoma

2.1.1. Metode dobivanja i reaktivnost

Atom vodika (H•), nakon solvatiranog elektrona, najjednostavniji je radikal. U prošlosti su njegova svojstva i reakcijske kinetike istraživani vrlo često, najčešće tehnikom elektronske paramagnetske rezonancije (engl. *Electron Paramagnetic Resonance*, EPR).²²⁻²⁵ Atomi vodika opaženi su u ledu, matricama plemenitih plinova i tekućinama. Atom vodika ($pK_a(H•) = 9,1$) konjugirana je kiselina hidratiziranog elektrona, e_{aq}^- ,²⁶ koju je moguće dobiti radiolizom zakiseljenih vodenih otopina:



Konstanta brzine za ovu reakciju iznosi: $k = 2,35 \times 10^{10} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Prema gornjoj jednadžbi, u kiselom mediju e_{aq}^- prelaze u H•, dok u lužnatom H• prelaze natrag u e_{aq}^- :

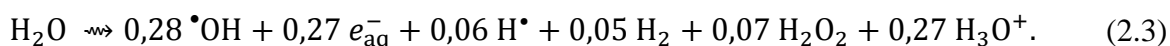


što je zapravo prijenos protona sa slabe kiseline H• na jaku bazu OH⁻ ($k = 2,22 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Hidratizirani elektron također je spektroskopijski dobro okarakteriziran i maksimalno apsorbira pri 720 nm ($\epsilon = 1,9 \times 10^4 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, 25 °C).²⁷

Budući da H• atom slabo apsorbira u dalekom ultraljubičastom području, točnije ispod 200 nm, spektrofotometrijski nije moguće direktno pratiti njegovu kinetiku. Standardni redukcijski elektrodni potencijal iznosi mu -2,30 V, što ga čini nešto slabijim redukcijskim sredstvom od hidratiziranog elektrona ($E^0 = -2,77 \text{ V}$).²⁶⁻²⁸ Stoga atom vodika djeluje kao redukcijsko sredstvo adirajući se na nezasićene molekule bogate elektronima, no s organskim spojevima može također reagirati oduzimajući im atome vodika. Iako atom vodika i hidrosilni radikal mogu oduzeti vodik iz C-H veza, atom H je selektivniji jer je nastanak molekule vodika manje egzoterman nego nastanak vode.²⁹ Nama je najzanimljivija treća mogućnost, a to je da H• reagira direktno prijenosom elektrona na halogenorganski spoj, tj. da

se oksidira, pri čemu bi se proton u nastajanju mogao vezati na neki bazični ion prisutan u otopini. Takav spregnuti prijenos protona i elektrona (PCET) iz H^\bullet atoma i njegov popratni raspad na sastavne čestice predstavljao bi najelementarniji oblik PCET-a, mehanizma od ogromne važnosti za biokemiju, elektrolizu, industrijsku katalizu, itd. (odjeljak 2.3.2.).^{15,16}

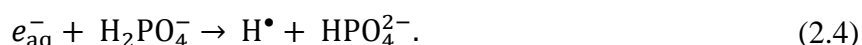
Elektronska pulsna radioliza najčešće je korištena tehnika za stvaranje H^\bullet atoma u vodenom mediju. Pri pulsnoj radiolizi dolazi do ionizacije otapala i pucanja H–OH veza što rezultira nastankom smjese radikalskih i molekulskih vrsta.³⁰



Brojevi u gornjoj jednadžbi predstavljaju radijacijska iskorištenja, tj. *G*-vrijednosti za svaku vrstu dobivenu ozračivanjem vode npr. γ -zrakama (obično ^{60}Co izvor) ili brzim elektronima. *G*-vrijednosti izražavaju se kao množina nastalih ili izreagiranih vrsta na 100 eV apsorbirane energije zračenja, a u jednadžbi (2.3) izražene su uobičajenim jedinicama $\mu\text{mol/J}$. Glavna prednost radiolize je što kod umjereno razrijeđenih vodenih otopina ($\leq 0,1 \text{ mol dm}^{-3}$) praktički svu energiju apsorbira voda. To znači da pri promjeni koncentracije otopljene tvari početna radijacijska iskorištenja uglavnom ostaju konstantna.^{28,30}

S obzirom na vremensku skalu, zbivanja tijekom radiolize vode mogu se ugrubo podijeliti na tri vrste: fizikalni, fizikalno-kemijski te kemijski. Fizikalni procesi teku na vremenskim skalama od 10^{-18} do 10^{-16} s kada dolazi do prijenosa energije zračenja na molekule vode. U periodu od 10^{-14} do 10^{-10} s prevladavaju fizikalno-kemijski procesi kao što su: reakcija iona i molekula, disocijacija pobuđenih molekula iz protuveznih stanja, rekombinacija iona i radikala te njihova solvatacija. Nastanak molekulskih produkata zbiva se u završnoj, kemijskoj fazi u vremenu od 10^{-8} – 10^0 s.²⁷

Jortner i suradnici³¹ opazili su još 1962. da u neutralnim otopinama u prisutnosti povećane koncentracije fosfata atom vodika nastaje u dobrim iskorištenjima ukoliko se otopine izlože pulsevima brzih elektrona:



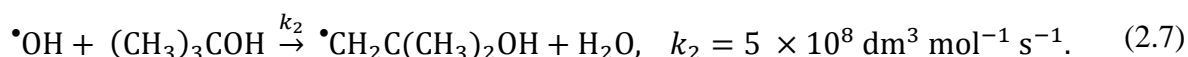
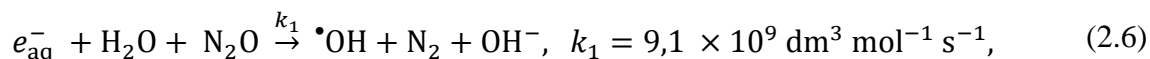
Konstantu brzine te reakcije procijenili su na $\approx 1,1 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ i kvantitativno odredili iskorištenje atoma vodika mjerenjem nastanka H_2 u otopinama koje sadrže metanoat.

Dvadesetak godina kasnije Schuler *et. al.*³¹ pokazali su da na iznos konstante brzine bitno utječe koncentracija fosfata. Mjerenjima pulsnom radiolizom pri višim koncentracijama fosfata (do 1 mol dm^{-3}) utvrdili su konstantu brzine od $1,85 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.³¹

Uporabom akceptora koji specifično reagiraju samo s oksidirajućim ($\bullet\text{OH}$), odnosno reducirajućim radikalima ($\text{H}\bullet$), može se postići da u ozračenoj vodi bude prisutna samo jedna radikalska vrsta. Tako primjerice, vodik pod tlakom od približno 100 bar u lužnatom mediju pretvara $\bullet\text{OH}$ u $\text{H}\bullet$:



Konstanta brzine te reakcije iznosi: $k = 5 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.³² Kako bi organski spojevi prisutni u otopini (supstrati) u najvećoj mjeri reagirali s H atomima, potrebno je nastale e_{aq}^- i $\bullet\text{OH}$ radikale prevesti u slabo reaktivne vrste koje više ne mogu konkurirati željenoj reakciji. To se može postići tako da se otopina zasiti s N_2O ($2 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$) i time hidratizirani elektroni efikasno prevedu u $\bullet\text{OH}$ radikale (jedn. (2.6.)), a potomji u relativno inertne $\bullet\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ radikale putem reakcije s *tert*-butanolom, također prisutnim u otopini (jedn. (2.7.)):³³⁻³⁵



2.1.2. Određivanje konstanti brzina reakcija $\text{H}\bullet$ atoma

Apsolutne konstante brzina reakcija, kako drugih radikalskih vrsta tako i atoma vodika, mogu se odrediti praćenjem smanjenja koncentracije početnog radikala, odnosno nastanka reakcijskog produkta. Budući da H atom, kao i većina njegovih produkata, slabo apsorbira u UV/Vis području, uglavnom se tehnikom kompeticijske kinetike određuju relativne konstante brzina. Međutim, konstantu brzine reakcije H atoma moguće je odrediti i direktno, svođenjem reakcije na pseudo-prvi red. Problem u radijacijskim eksperimentima jest u nastajanju većeg broja primarnih radikala čije je relativne doprinose teško razdvojiti. Idealno bi bilo osigurati reakcijske uvjete u kojima se može izolirati samo jedan radikal uz dovoljno visoku koncentraciju otopljene tvari kako bi se postigli uvjeti pseudo-prvog reda. Na taj se način

eliminira eksperimentalna pogreška koja se javlja uslijed međusobnih reakcija primarnih radikala te nečistoće otapala.^{32,36}

Janata i suradnici²⁸ uspjeli su tako izvesti direktna mjerenja apsorpcije vodenih otopina alkoholnih radikala u dalekom UV području. Varirajući reakcijske uvjete detektirali su apsorpciju hidroksilnih radikala te hidroksialkilnih radikala nastalih oduzimanjem H atoma iz odgovarajućeg alkohola. Spektrometrijskim su tehnikama odredili konstante brzina reakcija tranzijentnih radikala te konstantu brzine reakcije H^\bullet sa solutom. Konstante brzina određene su direktnim praćenjem pada koncentracije H^\bullet atoma u vodenim otopinama pomoću EPR tehnike.

Međutim, većina konstanti brzina reakcija atoma vodika ipak je izmjerena primjenom kompeticijske kinetike. Tehnika se temelji na reakciji atoma vodika s referentnim solutom (S_1) poznate konstante brzine te sa solutom (S_2) čiju konstantu želimo izmjeriti:

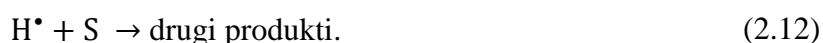


S obzirom da je P_1 produkt koji se može pratiti eksperimentalno vrijedi izraz:

$$\left(\frac{G(P_1^0)}{G(P_1)}\right) - 1 = \left(\frac{k_4[S_2]}{k_3[S_1]}\right), \quad (2.10)$$

u kojem je $G(P_1^0)$ radijacijsko-kemijski prinos bez dodanog S_2 , a $G(P_1)$ smanjeni prinos u prisutnosti S_2 u koncentraciji $[S_2]$.

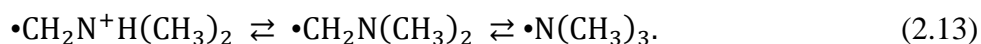
Pored kompeticijske kinetike u kojoj se prati nastajanje produkta, konstante brzina mogu se odrediti i u eksperimentima stacionarnog (engl. *steady-state*) tipa u kojima se prati pad intenziteta EPR signala H atoma u prisutnosti kompetitora. Relativne konstante brzina H^\bullet atoma određivane su i tehnikom odabira para kompetitivnih reakcija od kojih u jednoj nastaje H_2 , a u drugoj ne:



2.2. Metode dobivanja, reaktivnost i kinetike α -aminoalkilnih radikala

Reduktivno dehalogeniranje slobodnim radikalima važan je proces u sintetskoj organskoj kemiji koji uglavnom rezultira visokim iskorištenjima.³⁷ Različite α -aminoalkilne C-radikale te (aminilne) N-radikale kao prekursore biokemijski značajnih spojeva moguće je generirati oduzimanjem α -H atoma iz odgovarajućih alifatskih i aromatskih amina, aminokiselina i dr.³⁸ Razmjerno slabije vezani atomi vodika na α -ugljikovu atomu amina podložni su reakciji s reaktivnim radikalima tako da mnogi amini nalaze primjenu kao dobri donori H atoma.

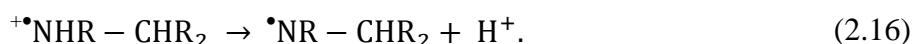
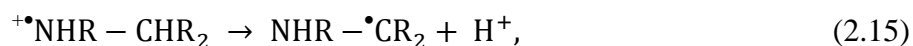
Das i von Sonntag³⁹ pokazali su da u reakciji hidroksilnih radikala s trimetilaminom u vodenoj otopini nastaju α -aminoalkilni C-radikali $\bullet\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (A^\bullet) kao i njihove konjugirane kiseline $\bullet\text{CH}_2\text{N}^+\text{H}(\text{CH}_3)_2$ ($\text{AH}^{+\bullet}$), te aminil N-radikal kationi $(\text{CH}_3)_3\text{N}^{+\bullet}$ ($\text{N}^{+\bullet}$):



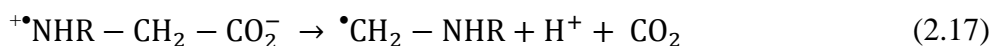
C-radikali $\text{AH}^{+\bullet}$ u pravilu su kiseliji ($\text{p}K_{\text{a1}} \approx 3,6$) od N-radikala $\text{N}^{+\bullet}$ ($\text{p}K_{\text{a2}} \approx 8,0$).³⁹ Amini se uobičajeno koriste kao donori elektrona u oksidacijskim procesima, posebice u fotokemijski induciranim procesima prijenosa elektrona. Pri prijenosu elektrona s amina na neki elektron-akceptor (A) u prvom koraku nastaje solvatirani ionski par aminil radikal kationa i radikal aniona akceptorske molekule:⁴⁰



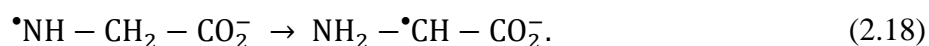
Aminil radikal kationi vrlo su reaktivne vrste podložne brzim kemijskim promjenama. Deprotoniranje aminil radikal kationa najčešća je na α -C položaju ili, ukoliko se radi o primarnim ili sekundarnim aminima, na kiseljoj N–H skupini.⁴¹ Time nastaju odgovarajući α -aminoalkilni C-radikali (jedm. (2.15)), odnosno aminilni N-radikali (jedm. (2.16)):



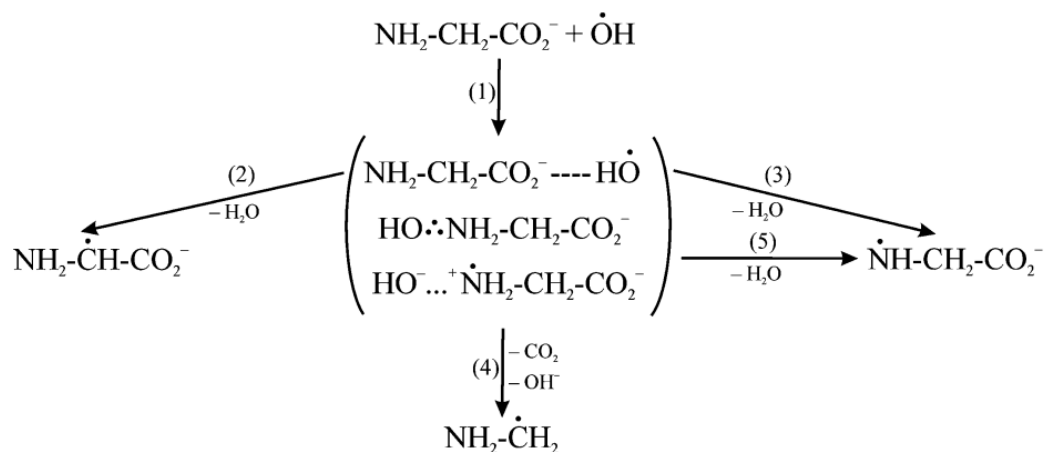
Aminilni N-radikali koji se izvode od aminokiselina sklone su eliminaciji karboksilne skupine (dekarboksiliranju) i nastajanju α -aminoalkilnih radikala. U bazičnim vodenim otopinama proces decarboksiliranja u pravilu je vrlo brz ($k \approx 10^{11} \text{ s}^{-1}$).⁴²⁻⁴⁴



Ovi su radikali identificirani kao međuprodukti oksidacije alifatskih aminokiselina i zbog toga su njihova kemijska i fizikalno-kemijska svojstva detaljno istraživana.⁴⁵⁻⁴⁷ To su razmjerno dugoživuće vrste koje nisu podložne brzim intramolekulskim pretvorbama:



Stoga C-radikali aminokiselina nerado nastaju 1,2 pregradnjama iz (aminilnih) N-radikala (jedn. (2.18)), ali mogu nastati direktnim oduzimanjem H atoma s α -C položaja, najčešće u reakcijama s reaktivnim kisikovim vrstama (ROS),⁴ u prvome redu s $\bullet\text{OH}$ radikalom. Moguće reakcije i međusobne pretvorbe prikazane su sljedećom shemom na primjeru reakcije aniona glicina s $\bullet\text{OH}$ radikalom u vodi:

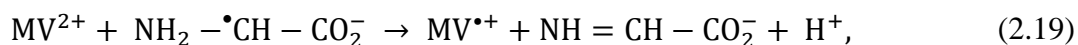


Shema 2.2.1. Produkti reakcije aniona glicina ($\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2^-$) s $\bullet\text{OH}$ radikalom. Preuzeto iz ref. 48.

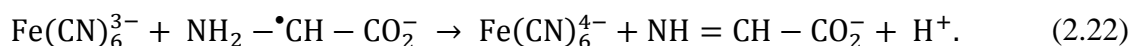
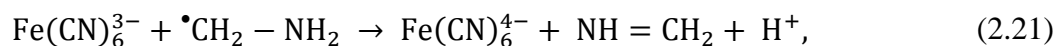
Ovu su reakciju tehnikom pulsne radiolize istraživali Armstrong i suradnici.⁴⁸ EPR spektroskopijom potvrđeno je stvaranje triju radikala: glicilnog ($\text{NH}_2 - \dot{\text{C}}\text{H} - \text{CO}_2^-$), aminilnog ($\dot{\text{N}}\text{H} - \text{CH}_2 - \text{CO}_2^-$) te aminometilnog ($\text{NH}_2 - \dot{\text{C}}\text{H}_2$) (shema 2.2.1).⁴⁹⁻⁵² Prema DFT/PCM proračunima moguć je nastanak nekoliko predreakcijskih kompleksa stabiliziranih vodikovim vezama, zatim ionskog para hidroksilnog iona i aminil radikal zwitteriona, kao i zanimljivog kompleksa s troelektronsko-dvocentričnom vezom ($\text{HO} \cdot : \text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CO}_2^-$).⁵³ Procjenjuje se da je vrijeme života tih vrsta reda veličine trajanja solvacijskog kaveza i da je daleko najzastupljeniji način njihova raspada deprotoniranje s atoma dušika uz eliminaciju vode pri čemu nastaju aminil radikali.

S druge strane, smatra se da nastajanju C-radikala (glicilnog) ne prethode slični predreakcijski kompleksi, a također ni prijenos elektrona s $\dot{\text{O}}\text{H}$ radikala na aminokiselinu, jer je deprotoniranje s α -ugljikova atoma u solvacijskom kavezu termodinamički bitno nepovoljnija. Umjesto toga, glicilni radikal anion nastaje direktnim oduzimanjem H-atoma s α -C položaja aniona glicina ili, što je manje vjerojatno, mehanizmom spregnutog prijenosa protona i elektrona (PCET).⁴⁹⁻⁵² Reakcija $\dot{\text{O}}\text{H}$ radikala s zwitterionima uglavnom je osjetno sporija nego s anionskim oblikom aminokiselina,⁵⁴ primjerice omjer konstanti brzina izmjeren za Gly je $k(\text{Gly}^-)/k(\text{Gly}^\pm) = 2,9 \times 10^9/8,9 \times 10^6$.⁵⁵ FT EPR spektroskopijom potvrđeno je da je supstituirani glicilni radikal anion prisutan u dva tautomerna oblika (Z i E).⁴⁵⁻⁴⁷ U literaturi se često na temelju tog opažanja objašnjava enantioselektivna sinteza spojeva koja uključuje alifatske aminokiseline i njihove derivate.

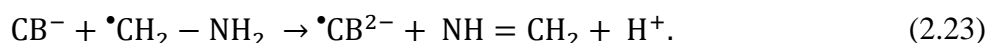
Radikali, čiji je nastanak opisan shemom 2.2.1, u pravilu se ne mogu direktno spektroskopski identificirati, već se njihovi prinosi određuju selektivnim redoks čistačima (engl. *scavengers*). Tako se primjerice glicilni radikal anion i aminometilni radikali određuju reakcijom s metil-ljubičastim, MV^{2+} ($E^0(\text{MV}^{2+}/\text{MV}^{\bullet+}) = -0,45 \text{ V}$), s kojim reagiraju praktički difuzijski kontroliranim procesima:



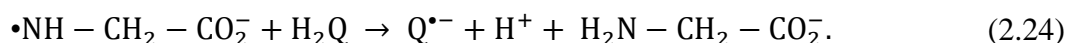
Nastanak $\text{MV}^{\bullet+}$ može se pratiti i kvantitativno određivati mjerenjem apsorpcije na 600 nm ($\epsilon = 12\,820 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Ove je radikale moguće odrediti i analognim reakcijama s $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-}$:



Za razlikovanje glicilnog i aminometilnog radikala može se rabiti 4-karboksibenzofenon (CB^- , $E^0(\text{CB}^-/\bullet\text{CB}^{2-}) = -1,13 \text{ V}$). Naime, glicilni radikal anion budući da je bolje stabiliziran ne reagira brzo s CB^- , dok su konstante brzina reakcija za aminometilne radikale dovoljno visoke ($k = 3 \times 10^8 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$):



Prinosi $\bullet\text{CB}^{2-}$ prate se spektrofotometrijski na 660 nm ($\epsilon = 7660 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Prinosi aminilnih radikala, koji su oksidansi, mogu se odrediti reakcijom s hidrokinonom (H_2Q , $E^0(\text{Q}^{\bullet-}/\text{Q}^{2-}) = 0,023 \text{ V}$):



Semikinon radikal anion $\text{Q}^{\bullet-}$ nastao jednoelektronskom oksidacijom detektira se pri 427 nm ($\epsilon = 7200 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).^{48,56,57}

2.3. Reakcije prijenosa elementarnog naboja

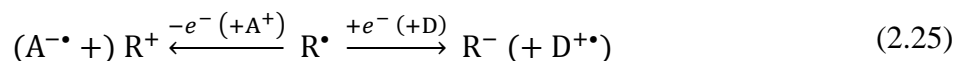
2.3.1. Reakcije prijenosa elektrona (ET)

U ovoj vrsti reakcija dolazi do prijenosa elektrona s molekule donora na molekulu akceptora, pri čemu može doći do cijepanja kemijske veze (engl. *Dissociative Electron Transfer*, DET). Teorijski izvod brzine reakcija prijenosa elektrona prvi je dao R. A. Marcus.⁵⁸⁻⁶⁰ Uobičajeno je razlikovati prijenos elektrona u vanjskoj (engl. *Outer-Sphere Electron Transfer*, OSET), odnosno unutrašnjoj sferi (engl. *Inner-Sphere Electron Transfer*, ISET).

Kod OSET-a molekule donora i akceptora ostaju praktički neizmijenjene prije, tijekom i nakon prijenosa elektrona koji teče u jednom koraku. Za OSET su također karakteristične veće udaljenosti donora i akceptora, obično znatno veće od zbroja van der Waalsovih radijusa najbližih atoma (npr. $> 10 \text{ \AA}$ za male organske molekule), zbog čega elektron mora velikim dijelom proći kroz medij (otapalo) u kojem se reakcija zbiva. Pri tomu reducens i oksidans

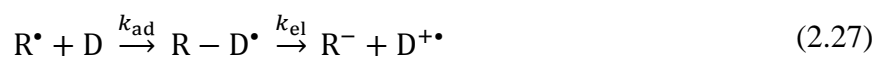
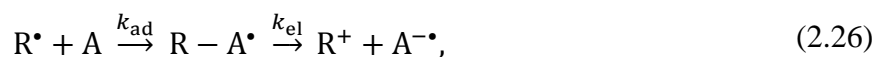
mogu biti ista tvar koja se razlikuje samo u oksidacijskom stanju. Takav se proces naziva samoizmjenom, a primjer je prijenos elektrona s kationa željeza Fe^{2+} na Fe^{3+} .

S obzirom na nesporeni broj elektrona, radikali (R^\bullet) teže zasićenju elektronske konfiguracije otpuštanjem ili primanjem elektrona:



Ako su R^\bullet i D ili A neutralne vrste, prijenosom elektrona nastaju nabijeni produkti R^+ , R^- , $\text{A}^{-\bullet}$, $\text{D}^{+\bullet}$ pa prijelazno stanje očekivano ima izrazito ionski karakter.

Drugi je način prijenos elektrona mehanizmom ISET-a:



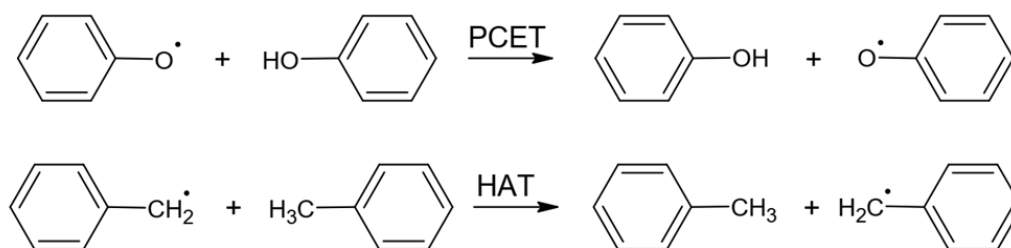
ISET se, za razliku od OSET-a, zbiva u najmanje dva koraka. U prvome se koraku radikal i akceptor A (donor D) povezuju kovalentnom vezom uslijed čega nastaje radikal-adukt ($\text{R} - \text{A}^\bullet$ ili $\text{R} - \text{D}^\bullet$). Upravo nastanak adukta, odnosno kovalentnog mosta između radikala i akceptora (donora), omogućuje prijenos elektrona koji je sada intramolekulski i u pravilu usklađen s heterolitičkim cijepanjem novonastale veze i konačno eliminacijom oksidirane (reducirane) molekule radikala (R^+ ili R^-). Prijelazno stanje za adicijski korak ne mora nužno biti polarno, dok korak heterolitičkog cijepanja veze, odnosno eliminacije, mora imati polarno prijelazno stanje. U slučaju kada heteroliza adukta $\text{R} - \text{A}^\bullet$ ($\text{R} - \text{D}^\bullet$) određuje brzinu reakcije, ovisnost o strukturnim efektima ili utjecajima okoline bit će slična za OSET (2.25) i ISET (2.26 i 2.27). Iako je OSET od ISET-a katkad teško razlučiti, dva se mehanizma mogu eksperimentalno razlikovati praćenjem utjecaja otapala ili variranjem supstituenata na reaktantima.

2.3.2. Reakcije spregnutog prijenosa protona i elektrona

Spregnuti prijenos protona i elektrona (PCET) usklađeni je mehanizam prijenosa elementarnog naboja u redoks reakcijama. Zbog svoje je kinetičke i termodinamičke učinkovitosti vrlo čest u biokemiji, primjerice u enzimskoj katalizi, fotosintezi, staničnom disanju itd., te u mnogim industrijskim reakcijama (kataliza, elektrokemija, polimerizacija, solarne ćelije, itd.). Usklađeni prijenos protona i elektrona općenito je znatno povoljniji od sukcesivnog, iako granica između dva načina prijenosa nije uvijek jasna, kao što je to slučaj kod nekih fotoinduciranih PCET reakcija. Ponekad se eksperimentalno može detektirati ili izolirati međuprodukt koji onda potvrđuje sukcesivnost prijenosa. Također, međuprodukte koji su u prvom koraku primili ili otpustili samo elektron ili proton obično je moguće računalno potvrditi kao minimume na plohi potencijalne energije.

PCET reakcija uključuje prijenos barem jednog elektrona i protona. Međutim, biološki PCET procesi obično su izuzetno složeni i mogu se sastojati od istodobnog prijenosa po nekoliko elektrona i protona u različitim dijelovima molekule i u različitim smjerovima. Stoga su računalna i eksperimentalna istraživanja jednostavnijih (modelnih) PCET sustava od velikog značaja jer omogućuju brže i lakše spoznavanje općenitih načela prema kojima se te reakcije zbivaju.

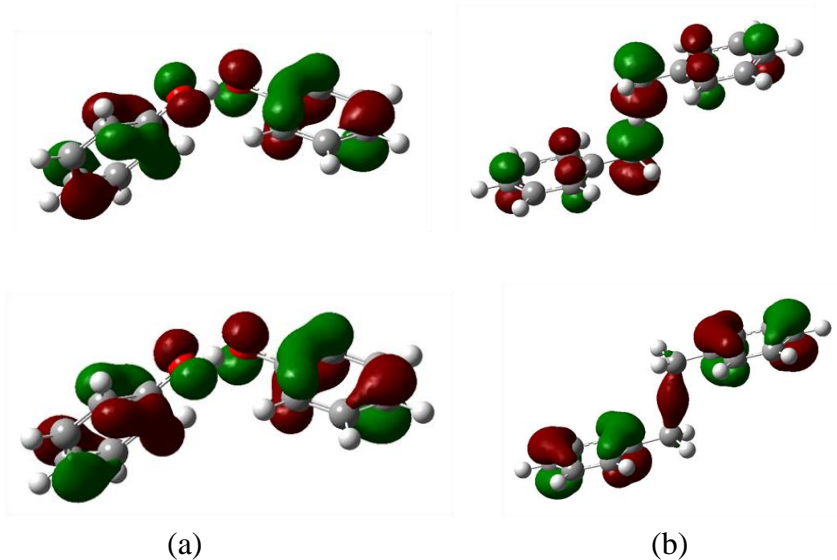
Uobičajeno se usklađene PCET reakcije, u kojima se elektron i proton prenose između istih donora i akceptora nazivaju reakcijama prijenosa atoma vodika (engl. *Hydrogen Atom Transfer*, HAT), dok se reakcije u kojima prijenos protona i elektrona teče između različitih donora i akceptora nazivaju reakcijama prijenosa elektrona i protona (engl. *Electron-Proton Transfer*, EPT).⁶¹⁻⁶⁴ U tom kontekstu donor i akceptor mogu biti molekulske orbitale, kemijske veze ili atomi. U literaturi se EPT inačica obično izjednačava s (pravim) PCET-om. Klasifikacija i razlikovanje dvaju mehanizama važni su ponajprije zbog bitno različitih teorijskih formalizama koji su primjenjivi za opis kinetike HAT i EPT (PCET) procesa. Od teorijske je važnosti primjer simetričnih (degeneriranih) reakcija izmjene H atoma između fenoksilnog radikala i fenola te benzilnog radikala i toluena (slika 2.3.1.), koje, iako naizgled slične, teku fundamentalno različitim mehanizmima.



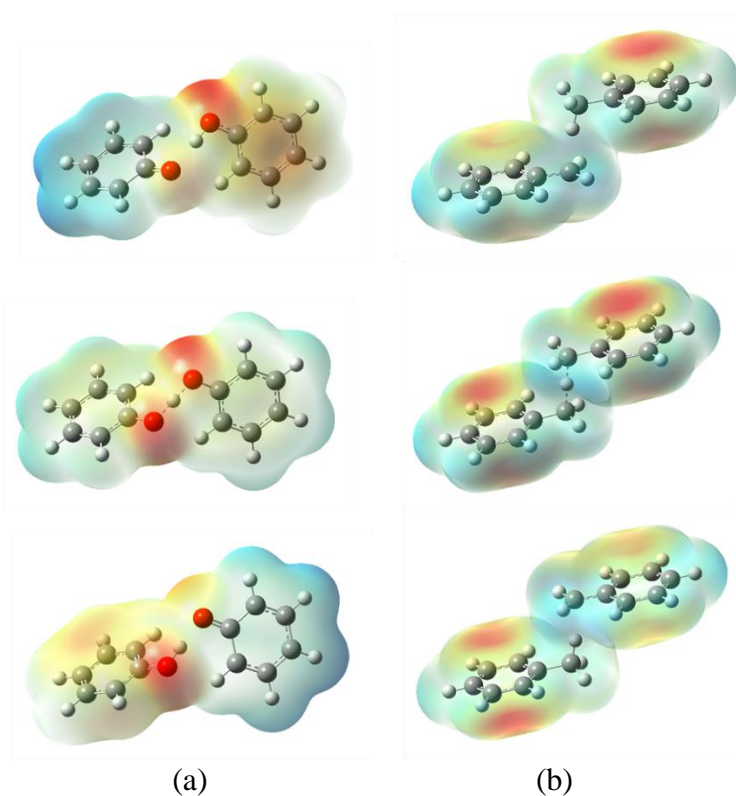
Slika 2.3.1. Reakcija spregnutog prijenosa protona i elektrona (PCET) u sustavu fenoksilfenola (gore) te prijenosa vodikova atoma (HAT) u sustavu benziltoluena (dolje).

Slika 2.3.2. prikazuje najvišu popunjenu i jednostruko popunjenu molekulsku orbitalu HOMO (engl. *Highest Occupied Molecular Orbital*, HOMO) i SOMO (engl. *Singly Occupied Molecular Orbital*, SOMO) u prijelaznim stanjima reakcija fenoksila i fenola, odnosno benzila i toluena. U sustavu fenoksilfenola HOMO i SOMO su π -orbitale koje su obje okomite na os prijenosa protona, dok su kod benzila i toluena analogne orbitale položene duž osi prijenosa protona (σ). U prvom se slučaju proton prenosi σ -orbitalom duž vodikove veze, „zasebno“ od elektrona koji se prenosi π -orbitalama, dok u drugom slučaju proton i elektron „zajednički“ prelaze putem σ -orbitala, dakle kao jedinstvena čestica, odnosno vodikov atom. Sukladno ovim kvalitativnim opažanjima, reakciju fenoksilnog radikala i fenola svrstavamo pod PCET, a reakciju benzilnog radikala i toluena pod HAT mehanizam.

S. Hammes-Schiffer i suradnici⁶³⁻⁶⁵ predložili su nekoliko kvantitativnih kriterija prema kojima je moguće razlikovati mehanizme PCET-a i HAT-a: (1) dipolni moment (kod PCET-a je ukupna promjena dipolnog momenta velika, a posebno je nagla u području prijelaznog stanja; kod HAT-a je ukupna promjena dipolnog momenta manja, a dinamika promjene blaga); (2) preraspodjela naboja (kod PCET-a je preraspodjela znatno izraženija, što je vidljivo iz mapa elektrostatskih potencijala (slika 2.3.3.)); (3) parcijalni atomski naboj na protonu duž reakcijske staze (kod PCET-a je proton dosta pozitivniji, što znači da se kreće „odvojeno“, tj. lokalno ortogonalno u odnosu na elektronsku gustoću) te (4) elektronska (ne-)adijabatičnost prijenosa protona (kod PCET-a je prijenos protona najčešće elektronski neadijabatičan – adijabatske hiperplohe osnovnog i najnižeg pobuđenog stanja u području prijelaznog stanja postaju energijski vrlo bliske: primjer je izbjegnuto križanje u prijelaznom stanju sustava fenoksilfenola gdje je razlika energija dviju hiperploha tek oko 0,2 eV).



Slika 2.3.2. HOMO (dolje) i SOMO (gore) prijelaznih struktura za reakcije (a) fenoksilnog radikala i fenola te (b) benzilnog radikala i toluena.

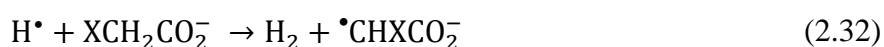


Slika 2.3.3. Mape elektrostatskog potencijala za reaktante (gore), prijelazne strukture (sredina) i produkte (dolje) za reakcije (a) fenoksilnog radikala i fenola te (b) benzilnog radikala i toluena. Negativno i pozitivno nabijena područja označena su crvenom, odnosno plavom bojom.

2.4. Eksperimentalna i teorijska istraživanja reaktivnosti slobodnih radikala s halogeniranim organskim spojevima

2.4.1. Reakcije primarnih radikala vode

Iz prijašnjih je istraživanja poznato da organski bromidi i jodidi reagiraju s H atomom kvantitativnim oslobađanjem halogenidnih iona (X^-) (2.31), dok se kod organskih klorida opaža i nastanak vodika (2.32) mehanizmom oduzimanja vodikova atoma. Pritom omjer prinosa X^-/H_2 ovisi o vrsti klororganskog spoja.

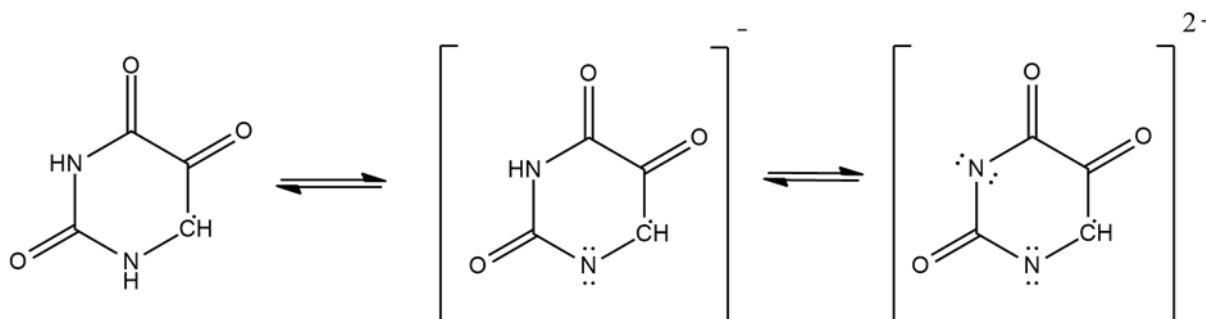


Nedostatak korelacije između reakcija klororganskih spojeva s H atomima i solvatiranim elektronima naveo je Anbara i Netu^{66,67} na zaključak da reakcije dehalogeniranja H atomima teku uglavnom putem direktnog oduzimanja atoma halogena (engl. *Halogen Abstraction*, XA), a ne prijenosom naboja u smislu prijenosa elektrona ili PCET-a. U tom su radu izmjerene i konstante brzine za reakcije H atoma s kloracetatom i bromacetatom koje teku XA, odnosno HAT mehanizmom: $k(\text{HAT}, \text{ClAc}^-) = 2,6 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k(\text{XA}, \text{ClAc}^-) = 2,6 \times 10^5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ te $k(\text{HAT}, \text{BrAc}^-) = 2,0 \times 10^6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k(\text{XA}, \text{BrAc}^-) = 3,5 \times 10^8 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Bansal i suradnici^{68,69} pulsnom su radiolizom istraživali svojstva triju 5-halogenuracila (5-fluor, 5-klor i 5-bromuracila) u vodenim otopinama zasićenim argonom i s N_2O . Ustanovljeno je da, za razliku od konstanti brzina reakcija s e_{aq}^- i $\bullet OH$, stabilnost reduciranih oblika 5-halogenuracila (5-halogenuracil radikal aniona), kao i njihovih protoniranih analoga, izrazito ovisi o halogenom supstituentu. Uočeno je da brzine raspada radikalskih vrsta nastalih nakon reakcije sa solvatiranim elektronom padaju u nizu: $k(5 - \text{BrU}) \gg k(5 - \text{ClU}) > k(5 - \text{FU})$. U reakcijama s $\bullet OH$ napad radikala je korak koji određuje brzinu reakcije, dok je dehalogeniranje nastalih radikal-adukta u svim slučajevima vrlo brzo.⁷⁰

Neta je elektronskom spinskom rezonancijom detektirao radikale koji su nastajali tijekom ozračivanja vodenih otopina 5-fluor, 5-klor i 5-bromuracila u stacionarnom (engl. *steady-state*) režimu.⁷¹ Zaključeno je da su radikali nastali reakcijom s $\bullet OH$ identični za sva tri halogenuracila. Podaci dobiveni iz ESR spektara ukazuju da se $\bullet OH$ dominantno adira na

položaj 5, nakon čega dolazi do eliminacije halogenovodika. U ovisnosti o pH otopine uspostavljaju se ravnoteže prikazane na slici 2.4.1.



Slika 2.4.1. Deprotoniranje produkta reakcije $\bullet\text{OH}$ i 5-halogenuracila s porastom pH otopine.

2.4.2. Reakcije α -aminoalkilnih radikala

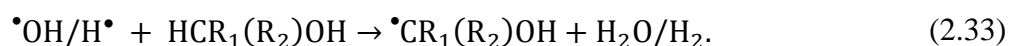
U literaturi su razmjerno rijetki primjeri istraživanja mehanizama i kinetika reakcija aminoalkilnih radikala s halogeniranim organskim spojevima. Ingold i suradnici⁷²⁻⁷⁴ pokazali su da se od α -aminoalkilnih radikala može očekivati veća reaktivnost u odnosu na α -hidroksialkilne radikale, posebice s obzirom na mehanizam oduzimanja halogenog atoma. U skladu s tim konstante brzina reakcija aminoalkilnih radikala u prosjeku su za 4-5 redova veličine veće nego za odgovarajuće alkilne radikale. Odnos oksidacijskog potencijala aminoalkilnih radikala i redukcijskog potencijala alkil-halogenida utječe na iznos konstanti brzina pa su one primjerice za reakcije $\text{Et}_2\text{NC}\bullet\text{HCH}_3$ s CCl_4 i CBr_4 u di-*tert*-butil peroksidu blizu limita difuzijske kontrole. Autori ističu kako aminoalkilni radikali s alkil-halogenidima (CBrCl_3 , CBr_4 , CH_2Br_2 , CCl_4 , CHCl_3 i CH_2Cl_2) mogu reagirati mehanizmom oduzimanja halogena ili direktnim prijenosom elektrona. Uočeno je da se za slabije reaktivni dibrommetan (CH_2Br_2) brzina reakcije povećava u prisutnosti acetonitrila. Kako polarnije otapalo bolje stabilizira prijelaznu strukturu kod koje je karakter prijenosa naboja izraženiji, autori su zaključili da dominira mehanizam prijenosa elektrona s aminoalkilnog radikala na halogenorganski spoj. Pritom nastaje iminijev ion, $\text{Et}_2\text{N}^+ = \text{CHCH}_3$, koji je potvrđen NMR spektroskopijom, dok su halogenmetilni radikali poput $\bullet\text{CCl}_3$ i $\bullet\text{CHCl}_2$ detektirani ESR-om.

Istraživanja Fouassiera i suradnika⁷²⁻⁷⁴ pokazuju da stabilizacija i nukleofilni karakter α -aminoalkilnih radikala određuju njihova svojstva, primjerice visoku reaktivnost prema alkenima, čime se u molekulu mogu uvesti elektron-odvlačeći supstituenti, te nisku

reaktivnost prema fenolnim derivatima kod prijenosa atoma vodika. Autori navode kako se konstante brzina reakcija aminoalkilnih radikala s halogenmetanima smanjuju s brojem halogenih atoma u nizu: $CX_4 > CHX_3 > CH_2X_2$. Također, konstante brzine reakcija mijenjaju se sukladno energiji disocijacije C–X veze (engl. *Bond Dissociation Energy*, BDE) i stupnju supstitucije prema: $BDE(CX_4) < BDE(CHX_3) < BDE(CH_2X_2)$ te $BDE(R - Br) < BDE(R - Cl)$.

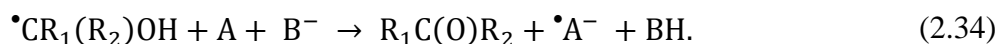
2.4.3. Reakcije α -hidroksialkilnih radikala

α -Hidroksialkilne radikale,⁷⁵ opće formule $\bullet CR_1(R_2)OH$, moguće je kao sekundarne radikale proizvesti ozračivanjem vodenih otopina odgovarajućih alifatskih alkohola. U tim reakcijama primarni radikali vode, specifično atomi vodika i $\bullet OH$ radikali, brzo oduzimaju H atom s α -C položaja alkohola ($k \approx 10^7$ – 10^9 dm³ mol⁻¹ s⁻¹):



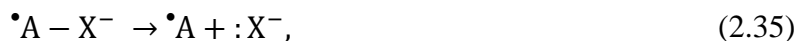
α -Ugljikov atom obično je termodinamički najpovoljniji radikalski centar jer se u tom položaju nesparena spinska gustoća može stabilizirati induktivnim djelovanjem susjedne elektron-akceptorske OH skupine te rezonantno posredstvom troelektronsko-dvocentrične interakcije sa slobodnim elektronskim parom na atomu kisika.⁷⁶

α -Hidroksialkilni radikali gotovo isključivo reagiraju kao reducensi⁷⁷ jer se otpuštanjem elektrona otvara termodinamički povoljna mogućnost nastanka karbonilne veze, tj. (protoniranog) aldehida ili ketona. Stoga se može očekivati da će dodatak baze (B^-) u otopinu, primjerice u obliku uobičajenih puferskih aniona kao što su bikarbonati, hidrogenfosfati ili acetati, reakciju ubrzati jer će baza povoljno deprotonirati karbonilnu skupinu. Drugim riječima, prisutnost pufera u otopini morala bi povećati redukcijski potencijal radikala:

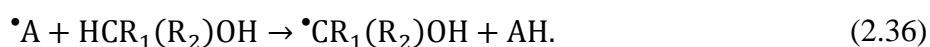


Kada je akceptor elektrona (A) halogenorganski spoj, $A - X$, njegova redukcija obično rezultira dehalogeniranjem. Primljeni se elektron formalno smješta u najnižu virtualnu

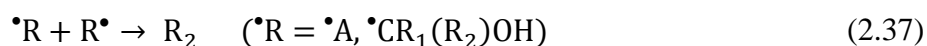
orbitalu kojom u pravilu dominira protuvezno $\sigma^*(\text{C-X})$ stanje, posebno kod jednostavnijih halogenorganskih spojeva i težih halogena (jodidi i bromidi) koji su dobre izlazne skupine:⁷⁸



Redukcijom i dehalogeniranjem molekule supstrata nastaje sekundarni radikal $\bullet\text{A}$ koji dalje može oduzeti atom vodika iz alkohola i tako regenerirati početni α -hidroksialkilni radikal. Time je definiran korak propagacije radikalske lančane reakcije:⁷⁹



Naši reakcijski sustavi sadrže alkohol u velikom suvišku što pogoduje propagaciji i regeneraciji radikala. Zamijećeno je da se na taj način prinos halogenidnih iona može više uvećati u odnosu na osnovni prinos, tj. onaj koji se pripisuje α -hidroksialkilnim radikalima nastalim samo posredstvom primarnih radikala vode (reakcija 2.33). Lančana reakcija terminira međusobnim reakcijama radikala:

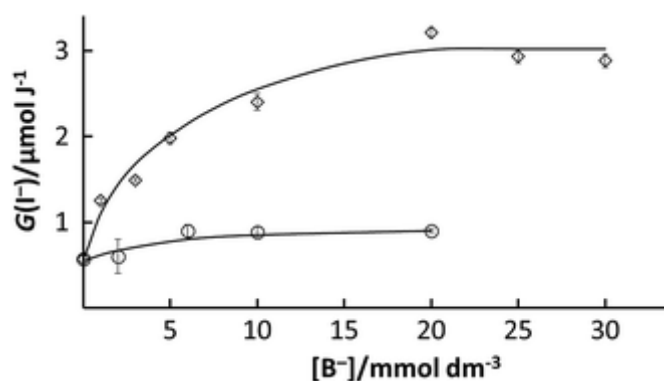


U reakciji opisanoj jednadžbom (2.34) prijenos elektrona s radikala na supstrat može teći usklađeno s prijenosom protona s OH skupine radikala na akceptor protona (supstrat ili puferski anion). U takvom se slučaju radi o mehanizmu spregnutog prijenosa protona i elektrona čija su svojstva opisana u potpoglavlju 2.3.2. Računalnim je putem potvrđeno da se lančana reakcija i s njom povezani znatno uvećani prinosi dehalogeniranja mogu pripisati redukciji halogenorganskih spojeva mehanizmom PCET-a.^{12,14}

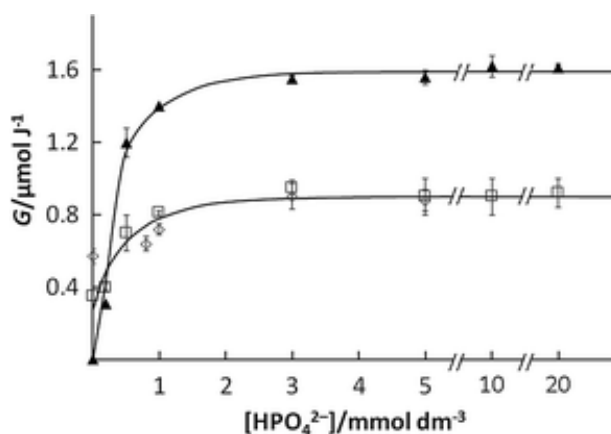
Pored PCET-a u ovim se reakcijskim sustavima mogu javiti i drugi mehanistički kanali koji su s PCET-om ponekad u bliskoj kompeticiji, no mogu i dominirati. Dosad su računalno pretkazani mehanizmi: slobodnoradikalske supstitucije (FRS), prijenosa (oduzimanja) atoma vodika (HAT), oduzimanja atoma halogena (XA), adicije radikala na dvostruku vezu ili aromatski sustav (Ad) i nukleofilne bimolekulske supstitucije ($\text{S}_{\text{N}}2$).¹²⁻¹⁴

Bonifačić i suradnici¹² istraživali su reakciju α -hidroksietilnog radikala s jodetanom u vodi u prisutnosti bikarbonatnog, odnosno fosfatnog pufera. U tom je sustavu demonstrirano

da se reakcija odabirom pufera može usmjeriti prema željenom kanalu. Tako su u prisutnosti bikarbonata uočeni znatno uvećani prinosi halogenidnih iona koji su u skladu s postojanjem učinkovite lančane reakcije (slika 2.4.2.). Suprotno tomu, fosfatni pufer, gotovo neovisno o koncentraciji, ne pogoduje dehalogeniranju u značajnoj mjeri (slika 2.4.3.). Kako je HPO_4^{2-} znatno bolji akceptor protona od HCO_3^- ($\text{p}K_a(\text{H}_2\text{CO}_3/\text{HCO}_3^-) = 3,6$; $\text{p}K_a(\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}) = 7,2$), dobiveni je rezultat kontraintuitivan pa ga se može nazvati “fosfatnim paradoksom”.

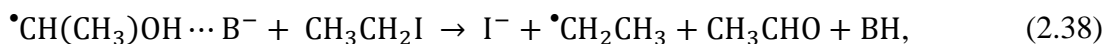


Slika 2.4.2. $G(\text{I}^-)$ kao funkcija koncentracije HCO_3^- (\diamond) i $\text{HPO}_4^{2-}:\text{H}_2\text{PO}_4^- = 1:1$ (\circ) u neutralnim vodenim otopinama jodetana (2 mmol dm^{-3}) i etanola ($0,3 \text{ mol dm}^{-3}$). Preuzeto iz ref. 12.



Slika 2.4.3. $G(\text{I}^\bullet)$ (\diamond) i $G(\text{I}^-)$ (\square spektrofotometrijska mjerenja) i (\diamond mjerenja ionskom kromatografijom) kao funkcija koncentracije HPO_4^{2-} u neutralnim otopinama jodetana (2 mmol dm^{-3}) i etanola ($0,3 \text{ mol dm}^{-3}$). Preuzeto iz ref. 12.

Proračunima je pokazano da, iako HPO_4^{2-} kao jači proton akceptor znatno ubrzava kanal PCET-a u odnosu na HCO_3^- :



još više ubrzava kompetitivni kanal radikalske supstitucije (FRS), u kojemu između radikala i halogeniranog spoja nastaje C–C veza, a jod se eliminira u atomarnom obliku:⁸⁰



Budući da atom joda, za razliku od etilnog radikala, ne može dalje reagirati s etanolom i na taj način propagirati lančanu reakciju, prinosi u prisutnosti HPO_4^{2-} ostaju skromni, reda veličine prinosa koje možemo pripisati primarnim radikalima vode. Opisana bi puferska kontrola mogla naći primjenu u radikalskoj organskoj sintezi jer fosfatni pufer dominantno potiče stvaranje C–C veze i butan-2-ola kao specifičnog produkta (2.39), a bikarbonatni pufer PCET mehanizam (2.38) uz posljedičnu lančanu reakciju i jako povećane prinose dehalogeniranja.

„Fosfatni paradoks“ uočen je i kod izučavanja reduktivne eliminacije joda u reakciji *p*-jodfenola s $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $\bullet\text{CH}_2\text{OH}$ i $\bullet\text{CO}_2^-$ radikalima u neutralnim vodenim otopinama. Uočeno je da su reakcije *p*-jodfenola s $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ i $\bullet\text{CH}_2\text{OH}$ u vodenim otopinama odgovarajućih alkohola endotermne, dok dodatak bikarbonata dovodi do nastanka jodida u visokim prinosima. Smatra se da u otopinama nastaje kompleks radikala i bikarbonatnog aniona koji povećava redukcijski potencijal radikala pa reakcija sa supstratom postaje egzotermna. Kako dodatak fosfatnog pufera nema u tom smislu nikakvog učinka, pretpostavljeno je da je kompleks s HPO_4^{2-} manje stabilan ili da njegova specifična struktura na određen način destabilizira prijelazno stanje.⁷⁹

Na sličan je način istraženo i reduktivno dehalogeniranje 5-bromuracila u reakciji s $\bullet\text{CO}_2^-$, $\bullet\text{CH}_2\text{OH}$, $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}^-$ radikalima.⁷⁸ Reakcije su izvedene u deaeriziranim vodenim otopinama formijata, metanola ili etanola. Redukcijski potencijal obaju radikal aniona ($\bullet\text{CO}_2^-$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}^-$) dovoljno je visok za direktnu redukciju supstrata prijenosom elektrona, pri čemu prinosi bromida rastu s povećanjem koncentracije organskog spoja uz konstantnu brzinu doze. To ukazuje na lančanu reakciju putem koje se radikal anion obnavlja kada nastali uracilni radikal oduzima vodikov atom iz formijata (etanola). Suprotno tomu,

nijedan od dva neutralna radikala ($\bullet\text{CH}_2\text{OH}$, $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$) ne može reducirati 5-bromuracil iz nepuferiranih vodenih otopina alkohola. Tek dodatak acetata ili bikarbonata u milimolarnim koncentracijama rezultira znatno povećanim prinosima bromida u slučaju $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ što, po analogiji s *p*-jodfenolom, ponovo ukazuje da je posrijedi mehanizam PCET-a. U ovom je sustavu također primijećen „fosfatni paradoks“ jer dodatak fosfatnog pufera pri istim reakcijskim uvjetima ne dovodi do stvaranja bromida u značajnim količinama.

Računalno su istraživani i mehanizmi i kinetike reakcija α -hidroksiizopropilnog (α -HIP) radikala s jodacetatom (IAc^-), jodacetamidom (IAm), 5-bromuracilom (5-BrU) i tetraklorougljikom (CCl_4). Ovaj je radikal često korišten kao grubi model lokalnog oštećenja lipidnog (dvo)sloja uslijed napada hepatotoksičnih radikala, u prvome redu $\bullet\text{CCl}_3$. Zbog toga se u literaturi može naći razmjerno velik broj konstanti brzina za reakcije α -HIP radikala, od čega je dobar dio sa potencijalno hepatoprotektivnim spojevima.⁸¹

Tablica 2.4.1. Izračunate i eksperimentalne konstante brzina reakcija ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ pri 298 K). Preuzeto iz ref. 13.

| Reaktanti | Mehanizam | $\Delta^\ddagger E^a / \text{kcal mol}^{-1}$ | k | $k(\text{eksp.})$ |
|--|------------------------------------|--|--|-------------------|
| $\alpha\text{-HIP} + \text{IAc}^-$ | PCET | -2,14 | $7,1 \times 10^6$ (-1,32) ^b $4,0 \times 10^6$ (-1,70) ^c | 7×10^7 |
| $\alpha\text{-HIP} \cdots \text{H}_2\text{O} + \text{IAm}$ | PCET- H_2O | -3,47 | $3,2 \times 10^6$ (-2,90) ^b $8,0 \times 10^6$ (-2,35) ^c | |
| $\alpha\text{-HIP} + \text{IAm}$ | IA | 0,21 | $(7,7 \times 10^5)^b$ $(9,8 \times 10^6)^c$ | |
| IAm ukupno | | | $(4,0 \times 10^6)^b$ $(1,8 \times 10^7)^c$ | 4×10^8 |
| $\alpha\text{-HIP} + 5\text{-BrU} \cdots \text{H}_2\text{O}$ | <i>o</i> -Ad- H_2O | -5,10 | $7,0 \times 10^7$ (+0,79) ^b $9,3 \times 10^6$ (-0,41) ^c | 2×10^7 |
| $\alpha\text{-HIP} + \text{CCl}_4$ | CIA | -0,93 | $1,6 \times 10^8$ (-0,82) ^b $4,8 \times 10^8$ (-0,17) ^c | 7×10^8 |

^a korigirano za iznos energije nulte točke

^b M06-2X-D3/6-311+G(2d,p)

^c B2PLYP/aug-cc-pVTZ

Iz gornje je tablice vidljivo da su reakcije α -HIP u vodenim otopinama brže, u rasponu od $2 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ za 5-BrU, do $7 \times 10^8 \text{ dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$ za CCl_4 , što je za više od reda veličine brže od odgovarajućih reakcija α -hidroksietilnog radikala. Razlog tomu je visoka

reduktivna moć α -HIP radikala – redukcijски mu potencijal u vodi pri pH = 7 iznosi $-1,30$ V, pa su konstante brzina njegovih reakcija ponekad blizu limita difuzijske kontrole ($\sim 10^9$ dm³ mol⁻¹ s⁻¹). Za 5-BrU i CCl₄ izračunate konstante brzina su u dobrom slaganju s eksperimentalnima – unutar reda veličine, dok su za IAc⁻ i IAM nađena bitno veća odstupanja. Na M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) optimiziranim geometrijama korekcija aktivacijskih barijera dvostruko hibridnim funkcionalom B2PLYP daje u odnosu na M06-2X-D3 nešto bolje rezultate za 5-BrU, CCl₄ i IAM te malo slabiji rezultat za IAc⁻. Za IAc⁻ i IAM, spojeve za koje je predviđeno da će dominantno reagirati mehanizmom PCET-a, izračunate je barijere potrebno sniziti za cca. 2–3 kcal mol⁻¹ kako bi se reproducirale eksperimentalne vrijednosti konstanti brzina. Ova su zapažanja motivirala najnovije iscrpno istraživanje učinaka raznih funkcionala gustoće u opisu reakcija α -HIP radikala s organskim supstratima u vodenim otopinama.¹³

Eksperimentalno i računalno istraživani su mehanizmi i prinosi u reakcijama α -hidroksietilnog radikala (\bullet EtOH) s četirima monohalogenacetatima u nepuferiranim i puferiranim vodenim otopinama etanola. Ovaj radikal uspješno reducira samo jod- i bromacetat, dok klor- i fluoracetat ne reagiraju ni na višim temperaturama. Za razliku od reakcija \bullet EtOH s alkil-halogenidima, *p*-halogenfenolima i 5-bromuracilom, redukcija jod- i bromacetata kvantitativno teče i u nepuferiranim otopinama, i to najpovoljnije mehanizmom PCET-a. Razlog je tomu što karboksilna skupina halogenacetata može sama djelovati kao vrlo učinkovit akceptor protona. Prema računima, proton s radikala na karboksilnu skupinu najlakše prelazi direktno, dakle, bez potrebe za umetnutim molekulama vode u smislu vodom potpomognutog prijenosa protona (WAPT). Jednoelektronska redukcija halogenacetata dovodi do dehalogeniranja i nastanka karboksimetilnih radikala koji u reakciji s etilnim alkoholom iniciraju lančanu reakciju i obnavljaju \bullet EtOH, što znatno podiže prinose Br⁻ i I⁻. Dodatak HCO₃⁻ i HPO₄²⁻ trebao bi ubrzati PCET jer je njihov afinitet prema protonu veći od afiniteta karboksilne skupine halogenacetata. Unatoč tomu, uočeno je da prinosi Br⁻ i I⁻ u prisutnosti ovih pufera nisu sustavno veći, što vjerojatno ukazuje na to da je korak propagacije lančane reakcije u puferiranim otopinama sporiji.¹⁴

§ 3. TEORIJSKI DIO

3.1. Teorija funkcionala (elektronske) gustoće

Elektronska gustoća središnja je veličina u teoriji funkcionala (elektronske) gustoće (DFT). Definirana je kao višestruki integral preko $N - 1$ prostornih i N spinskih koordinata, gdje je N broj elektrona u sustavu:

$$\rho(\vec{r}) = N \int \dots \int |\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)|^2 ds_1 d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N. \quad (3.1)$$

Odavde slijedi da je integral $\rho(\vec{r})$ po nekom volumenu prostora razmjernan vjerojatnosti nalaženja nekog od N elektrona u tom volumenu. Najvažnija svojstva $\rho(\vec{r})$ su:

- $\rho(\vec{r})$ nenegativna je funkcija koja trne u beskonačnosti, a rezultat je njezine integracije po cijelom prostoru ukupan broj elektrona (N):

$$\rho(\vec{r} \rightarrow \infty) = 0, \quad (3.2)$$

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N. \quad (3.3)$$

- To je funkcija koja ima lokalne maksimume i diskontinuirane gradijente u položajima jezgara. Može se pokazati da za egzaktnu elektronsku gustoću vrijedi sljedeći rezultat:

$$\lim_{r_{iA} \rightarrow 0} \left[\frac{\partial}{\partial r} + 2Z_A \right] \bar{\rho}(\vec{r}) = 0, \quad (3.4)$$

pri čemu je $\bar{\rho}(\vec{r})$ sferni prosjek gustoće, r_{iA} položaj, a Z_A naboj jezgre A.

- Može se također pokazati da u limitu beskonačne udaljenosti od molekule egzaktna elektronska gustoća trne eksponencijalno kao funkcija prve energije ionizacije molekule (I):

$$\rho(\vec{r}) \propto \exp[-2\sqrt{2I}|\vec{r}|]. \quad (3.5)$$

Glavna prednost DFT-a u odnosu na metode temeljene na valnoj funkciji jest ta što je elektronska gustoća funkcija samo triju prostornih varijabli, dok valna funkcija ovisi o $4N$ varijabli. Osim toga, ona je, za razliku od valne funkcije, u načelu opaziva eksperimentalno, primjerice u kristalografskim mapama elektronske gustoće ili tehnikom skenirajuće tunelirajuće spektroskopije.

Prvu su teoriju funkcionala gustoće razvili Thomas i Fermi 1927. g. temeljeći svoj izvod na modelu homogenog elektronskog plina. Središnji je njihov rezultat da je energiju osnovnog stanja elektronskog plina moguće odrediti poznavajući samo njegovu elektronsku gustoću $\rho(\vec{r})$, čiji se izraz može izvesti primjenom varijacijskog načela uz uvjet (3.3) kao ograničenje. Iako model Thomasa i Fermija nije naišao na veću praktičnu primjenu (osim u fizici čvrstog stanja), njegova je vrijednost u tomu što je po prvi puta izveden izraz kojim se kinetička energija prikazuje kao jedinstveni funkcional elektronske gustoće.⁸²

3.1.1. Teoremi Hohenberga i Kohna

Dva teorema Hohenberga i Kohna predstavljaju temeljno matematičko opravdanje DFT-a čime je otvoren put računalnoj implementaciji i praktičnoj primjeni DFT metoda. Prvi teorem iskazuje da elektronska gustoća sustava određuje njegov jedinstveni hamiltonijan, čime je ujedno zadana i Schrödingerova jednadžba, odnosno energija i sva mjerljiva svojstva sustava. Teorem kaže da je raspored jezgara u prostoru i njihov naboj, tzv. vanjski potencijal $v_{\text{ext}}(r)$, jedinstven (do na multiplikativnu konstantu) funkcional elektronske gustoće $\rho(\vec{r})$.

Energija kao funkcional gustoće $F[\rho]$ obično se raščlanjuje na doprinose kinetičke energije elektrona $T[\rho]$, coulombskog privlačenja elektrona i jezgara $E_{\text{Ne}}[\rho]$, klasičnog coulombskog odbijanja elektrona $J[\rho]$ te neklasičnih doprinosa elektron-elektron međudjelovanju $E_{\text{ncl}}[\rho]$:

$$F[\rho] = T[\rho] + \int \rho(\vec{r})v_{\text{ext}}(\vec{r})d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{\text{ncl}}[\rho] \quad (3.6)$$

$$F[\rho] = T[\rho] + E_{\text{Ne}}[\rho] + J[\rho] + E_{\text{ncl}}[\rho].$$

Neklasični doprinosi međudjelovanju elektrona sadržani u E_{ncl} su samointerakcija, izmjena i korelacija.

Središnji se problem DFT-a, dakle, svodi na potragu za sve boljim približenjima egzaktom funkcionalu gustoće. Za razliku od modelnih (približnih) problema kakve

formuliramo u okviru teorija temeljenim na valnim funkcijama, DFT problem formalno je egzaktan u smislu da je poznavanje egzaktnog funkcionala gustoće ekvivalentno egzaktnom rješenju vremenski neovisne Schrödingerove jednadžbe. Ipak, kako zasad nije poznat način sustavnog približavanja egzaktnom funkcionalu, neki autori smatraju da će se DFT uvijek morati barem dijelom oslanjati na semiempirijske parametre.⁸²

Drugi teorem Hohenberga i Kohna matematički je iskaz koji potragu za optimalnim funkcionalom povezuje s kvantno-mehaničkim varijacijskim načelom praktički ograničavajući DFT na teoriju osnovnog, odnosno energijski najnižeg stanja sustava za danu simetriju i multiplicitet. Teorem kaže da funkcional Hohenberga i Kohna $F_{\text{HK}}[\rho]$ rezultira najnižom energijom ako i samo ako je pokusna gustoća $\tilde{\rho}(r)$ upravo gustoća osnovnog stanja sustava:

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] = T[\tilde{\rho}] + E_{\text{Ne}}[\tilde{\rho}] + E_{\text{ee}}[\tilde{\rho}], \quad (3.7)$$

gdje su kinetička energija T , energija coulombskog privlačenja elektrona i jezgara E_{Ne} te energija međudjelovanja elektrona E_{ee} sada iskazane kao funkcionali pokusne gustoće. Izraz vrijedi za bilo koju pokusnu gustoću koja zadovoljava ograničenja $\tilde{\rho}(\vec{r}) \geq 0$ i $\int \tilde{\rho}(\vec{r}) d\vec{r} = N$. Dakle, svaka energija izračunata kao funkcional gustoće definiran izrazom (3.7) bit će omeđena odozdo energijom osnovnog stanja E_0 , dok je E_0 moguće reproducirati ako i samo ako je $\tilde{\rho}$ egzaktna gustoća osnovnog stanja.⁸²

3.1.2. Kohn-Shamove (KS) jednadžbe

Ključan korak naprijed u praktičnoj formulaciji DFT metoda ostvarili su Kohn i Sham uvođenjem modelnog sustava neinteragirajućih elektrona, ali sa svojstvom da mu je elektronska gustoća jednaka onoj realnog sustava u punoj interakciji. Na taj način, operativno gledano, Kohn-Shamov (KS) formalizam postaje analogan Hartree-Fockovom formalizmu samouskladenog polja (HF), a jedina je razlika da je neklasični HF član izmjene elektrona zamijenjen izmjensko-korelacijskom energijom $E_{\text{XC}}[\rho]$. Posljedica toga je da se ukupna elektronska gustoća može jednostavno izraziti sumom kvadrata doprinosa N popunjenih jednoelektronskih stanja, tj. Kohn-Shamovih spinskih (ili molekulskih) orbitala:

$$\rho_S(\vec{r}) = \sum_i^N \sum_s |\varphi_i(\vec{r}, s)|^2 = \rho(\vec{r}) \quad (3.8)$$

Zbog toga je DFT računalni kod moguće implementirati jednostavnim modificiranjem HF koda i pritom koristiti mnoge prednosti učinkovitih HF kodova, primjerice (semi)direktni formalizam, ubrzivače SCF konvergencije, itd. Također, u DFT-u je moguće koristiti iste osnovne skupove (primitivne i kontrakcije) kao i u HF-u, odnosno post-HF pristupima, uključujući tu i relativističke efektivne sržne potencijale (engl. *Effective Core Potential*, ECP), itd.

U KS formalizmu ukupna je energija dana s:

$$E[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] + E_{Ne}[\rho], \quad (3.9)$$

gdje se svi netrivialni učinci međuelektronske interakcije formalno pohranjuju u članu izmjensko-korelacijske energije $E_{XC}[\rho]$. Ostale članove u (3.9) možemo za neinteragirajući sustav izračunati egzaktno; primjerice, kinetička energija neinteragirajućeg sustava dana je sumom preko KS molekulskih orbitala:

$$T_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle. \quad (3.10)$$

Zbog toga je kod definiranja $E_{XC}[\rho]$ potrebno sve takve doprinose oduzeti od egzaktnih energija $T[\rho]$ i $E_{ee}[\rho]$ za interagirajući elektronski sustav:

$$E_{XC}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]), \quad (3.11)$$

Kombinacijom gornjih izraza dobiva se izraz za ukupnu energiju u KS formalizmu, čiji je minimum potrebno naći:

$$\begin{aligned}
E[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] + E_{Ne}[\rho] = \\
&= T_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{XC}[\rho] + \int V_{Ne}\rho(\vec{r})d\vec{r} \\
&= -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \iint |\varphi_i(\vec{r}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\varphi_j(\vec{r}_2)|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \\
&\quad + E_{XC}[\rho] - \sum_i^N \int \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} |\varphi_i(\vec{r}_1)|^2 d\vec{r}_1.
\end{aligned} \tag{3.12}$$

U okviru približenja nerelativističkog Born-Oppenheimerovog hamiltonijana KS problem formalno je egzaktan, što znači da bi njegovo rješenje dalo egzaktna svojstva sustava ukoliko bi poznat bio egzaktan izmjensko-korelacijski funkcional. Posve analogno HF formalizmu, primjena varijacijskog načela uz uvjet na ortonormiranosti KS molekularskih orbitala, $\langle \varphi_i | \varphi_j \rangle = \delta_{ij}$, svodi KS formalizam na problem nalaženja vlastitih vrijednosti i vlastitih vektora tzv. KS hamiltonijana \hat{f}^{KS} :

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[\sum_j^N \int \frac{|\varphi_j(\vec{r}_2)|^2}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{XC}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \right] \right) \varphi_i = \hat{f}^{KS} \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i. \tag{3.13}$$

Budući da je za sastavljanje KS hamiltonijana potrebno pretpostaviti neku pokusnu elektronsku gustoću, problem se mora rješavati iterativno do postizanja samousklađenosti, tj. dok izlazna gustoća nije jednaka ulaznoj do na željenu toleranciju. Iako interpretacija jednoelektronskih KS energija kao ionizacijskih potencijala u smislu Koopmansova teorema može za neke funkcionalne dati dobre rezultate, takav je pristup strogo egzaktan samo u limitu egzaktnog izmjensko-korelacijskog funkcionala.⁸³ DFT-om je također moguće dobiti sasvim upotrebljive vrijednosti za HOMO-LUMO razmak, iako su apsolutne energijske razine rubnih orbitala uglavnom neprecizno određene.⁸⁴

KS molekulske orbitale najčešće se razvijaju kao linearne kombinacije osnovnih funkcija centriranih u atomima, tzv. LCAO pristup (engl. *Linear Combination of Atomic Orbitals*):

$$\varphi_i = \sum_{\mu=1}^L c_{\mu i} \eta_{\mu}. \tag{3.14}$$

U bazi osnovnih funkcija matricni elementi izmjensko-korelacijskog potencijala dani su s:

$$V_{\mu\nu}^{XC} = \int \eta_{\mu}(\vec{r}_1) \hat{V}_{XC}(\vec{r}_1) \eta_{\nu}(\vec{r}_1) d\vec{r}_1, \quad (3.15)$$

Izrazi za V_{XC} u pravilu su vrlo složene funkcije elektronske gustoće pa se integrali (3.15) moraju rješavati numerički na integracijskim mrežama (engl. *grid*). Mreže su centrirane u atomima molekule i oko atoma se šire koncentrično u ljuskama koje karakterizira radijalna i angularna gustoća integracijskih točaka. Numerička integracija konvergira brže ukoliko je radijalna gustoća mreže veća blizu jezgara (sržnih elektrona), a angularna gustoća veća u području kemijskih veza (valentnih elektrona). Optimalne mreže ovise i o svojstvima V_{XC} - točke bi trebale biti najgušće u područjima gdje V_{XC} najviše varira. U praksi se broj i gustoća točaka, tj. finoća mreže, odabire s obzirom na željenu točnost rezultata i vrstu problema; primjerice, u optimizaciji fleksibilnih molekula ili za dobar opis niskih vibracijskih modova potrebne su gušće mreže, iako s finoćom se strmo povećava i računalna zahtjevnost. Kako je razina DFT izračuna, osim veličinom osnovnog skupa, definirana i finoćom mreže, uspoređivati se mogu samo DFT energije dobivene uporabom mreža jednake finoće.

3.1.3. Klasifikacija izmjensko-korelacijskih funkcionala

John Perdew na slikovit je način zamislio hijerarhiju izmjensko-korelacijskih funkcionala (XC) posluživši se biblijskim Jakovljevim ljestvama kao metaforom. Budući da Jakovljeve ljestve povezuju Zemlju i Nebo, čin uspinjanja po njima predstavlja sustavno približavanje izrazu za egzaktan izmjensko-korelacijski funkcional gustoće, tj. „DFT Nebu“. Dosad razvijeni XC funkcionali organiziraju se prema rastućoj sofisticiranosti, odnosno tipovima, od kojih svakome pripada po jedna od zasad pet definiranih prečki Jakovljevih ljestvi DFT-a. Sukladno tomu, na istom osnovnom skupu i integracijskoj mreži XC funkcionali s viših prečki trebali bi davati pouzdanije rezultate od funkcionala s nižih prečki. Međutim, treba uzeti u obzir da funkcionali s viših prečki svoju punu snagu u pravilu razvijaju tek na znatno većim osnovnim skupovima.⁸⁵

Na prvoj su prečki funkcionali temeljeni na približenju lokalne gustoće (engl. *Local Density Approximation*, LDA). Izrazi za izmjensku i korelacijsku energiju izvedeni su iz

egzaktnih rezultata i numeričkih simulacija modelnog sustava homogenog elektronskog plina. Središnja je ideja LDA zapis E_{XC} u obliku:

$$E_{XC}^{LDA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho(\vec{r})) d\vec{r} = \int \rho(\vec{r}) (\varepsilon_X(\rho(\vec{r})) + \varepsilon_C(\rho(\vec{r}))) d\vec{r} \quad (3.16)$$

gdje je ε_{XC} izmjenko-korelacijska energija po čestici homogenog plina gustoće $\rho(\vec{r})$. Za energiju izmjene ε_X homogenog plina može se izvesti jednostavan analitički izraz (tzv. Slaterova izmjena), dok se za ε_C najčešće koriste složene formule, a koje su izvedene iz podataka dobivenih numeričkim (kvantnim Monte-Carlo) simulacijama. Razvijena je i varijanta LDA metode u kojoj izmjenski i korelacijski član ovise o lokalnoj spinskoj gustoći (engl. *Local Spin Density Approximation*, LSDA). LDA/LSDA funkcionali najveću primjenu nalaze u fizici čvrstog stanja za opis metalnih sustava, dok svojstva diskretnih molekula, koje se odlikuju vrlo nehomogenom elektronskom gustoćom, općenito opisuju znatno slabije.

S obzirom na to da glavni nedostaci LDA/LSDA funkcionala, u prvome redu pogrešna asimptotska svojstva (jedn. 3.5), proizlaze iz uporabe modela homogenog elektronskog plina, A. Becke došao je na ideju da u funkcionalu uvede ovisnost o gradijentu gustoće, $\nabla\rho(\vec{r})$. Kako je na taj način ujedno opisana i nehomogenost elektronske gustoće tipična za atome i molekule, radijus primjene DFT-a značajno se proširio i na probleme od interesa za kemiju. Stoga se Beckeov članak iz 1988. općenito smatra najznačajnijim od doprinosa koji su omogućili današnju dominaciju metoda DFT u računalnoj kemiji. Funkcionalni koji sadrže ovisnost o gradijentu gustoće (engl. *Generalized Gradient Approximation*, GGA) na drugoj su prečki Jakovljevihi ljestvi DFT-a. Općeniti je oblik izmjenko-korelacijske energije kod GGA funkcionala:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta), \quad (3.17)$$

gdje α i β označavaju spinska stanja. GGA funkcionali uglavnom puno bolje predviđaju molekulska svojstva (npr. energije osnovnog stanja, geometrije, spektroskopska svojstva, reakcijske barijere itd.) od LDA/LSDA funkcionala.⁸⁵

Daljnja poboljšanja GGA funkcionala mogu se očekivati uvođenjem ovisnosti o laplasijanu gustoće $\nabla^2\rho_\sigma$ i/ili gustoći kinetičke energije:

$$\tau_{\sigma} = \frac{1}{2} \sum_i^{n_{\sigma}} |\nabla \varphi_{i,\sigma}|^2, \quad (3.18)$$

gdje σ označava spinsko stanje, $\sigma = \alpha, \beta$. Takvi se funkcionali nazivaju meta-GGA funkcionalima i pripadaju trećoj prečki Jakovljevihi ljestvi DFT-a. Meta-GGA funkcionali u pravilu daju pouzdanije rezultate od GGA funkcionala, naročito u pogledu termokemije, kinetike (visina reakcijskih barijera) i nekovalentnih interakcija.

Na četvrtoj se prečki nalaze funkcionali koji sadrže određeni udio „egzaktne“ (Hartree-Fockove) izmjenjske energije, tzv. hibridni funkcionali. Na zamisao o hibridnim funkcionalima došao je A. Becke promatrajući funkcionalne koje je fizikalno moguće opravdati tzv. adijabatskim povezivanjem (engl. *adiabatic connection*) neinteragirajućeg sustava sa sustavom u punoj interakciji. Konstruirani su hibridni LSDA, hibridni GGA i hibridni meta-GGA funkcionali, iako su posljednja dva tipa najčešća. Primjerice, u dizajnu B3LYP, svakako najpopularnijeg hibridnog funkcionala, korišten je sljedeći oblik s trima ugodivim parametrima A , B i C :

$$E_{XC}^{B3LYP} = AE_X^{Slater} + (1 - A)E_X^{HF} + BE_X^{B88} + (1 - C)E_C^{VWN} + CE_C^{LYP}. \quad (3.19)$$

U gornjem je izrazu E_X^{Slater} Slaterova (lokalna, LSDA) izmjena, E_X^{HF} HF (nelokalna) izmjena, E_X^{B88} Beckeova izmjena s korekcijom na gradijent gustoće, E_C^{VWN} lokalna korelacijska formula Voska, Wilka i Nussaira i E_C^{LYP} nelokalna korelacijska formula Leeja, Yanga i Parra s korekcijama na gradijent i laplasijan gustoće. Parametri A , B i C određeni su empirijski ugađanjem prema bazama podataka atomizacijskih energija, ionizacijskih potencijala, protonskih afiniteta i ukupnih atomskih energija.

Hibridni meta-GGA funkcional M06-2X-D3, koji je najviše korišten u ovom radu, jedan je od velikog broja XC funkcionala razvijenih na Sveučilištu u Minnesoti (M) u grupi D. Truhlara. Posrijedi je višeparametrizirani (32 parametra) funkcional koji u odnosu na slično konstruirani M06 sadrži dvostruki udio nelokalne izmjene (2X). Za razliku od M06, parametriziran je samo na nemetalima i testiran računom ionizacijskih i atomizacijskih energija, elektronskih afiniteta, disocijacijskih energija i elektronskih spektara.⁸⁶ M06-2X-D3 se posebno preporuča za opis termokemije elemenata glavne skupine, kinetike, nekovalentnih

međudjelovanja i energija elektronskih pobuđenja, uključujući valentna i difuzna (Rydbergova) stanja.⁸⁵

Lokalni dio M06-2X-D3 sadrži tri varijable: spinsku gustoću, gradijent (reducirane) spinske gustoće i spinsku gustoću kinetičke energije. Izmjenski dio funkcionala temelji se na PBE (J. P. Perdew, K. Burke i M. Ernzerhof) izmjeni (pri čemu je udio LSDA izmjene, tj. Diracovog člana, kod M06-2X-D3 specijalno izjednačen s 0). Korelacijski se dio temelji na VSXC (T. V. Voorhis i G. E. Scuseria) i M05 (Y. Zhao, N. E. Schultz i D. G. Truhlar) korelacijskim funkcionalima.⁸⁶ Nelokalni dio funkcionala, odnosno udio egzaktne (HF) izmjene E_X^{HF} , reguliran je jedinstvenim parametrom X , zajedno s udjelom lokalne (PBE) izmjene E_X^{DFT} :

$$E_X^{\text{M06-2X}} = \frac{X}{100} E_X^{\text{HF}} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{\text{DFT}} \quad (3.20)$$

Parametar X , koji je za M06-2X-D3 razmjerno velik i iznosi 54, te ostali parametri određeni su empirijski, ugađanjem na ekstenzivne baze podataka raznih observabli koje su izmjerene eksperimentalno ili izračunate na visokim razinama teorije.

Razvijeni su i hibridni funkcionali kod kojih udio egzaktne izmjene dinamički varira u ovisnosti o međuelektronskoj udaljenosti, tj. prema dužim ili kraćim dosezima (engl. *range*) interakcije. Kod tih tzv. RSH funkcionala (engl. *Range-Separated Hybrids*), koji su rastavljeni prema dosegu je udio egzaktne izmjene reguliran pomoću (komplementarne) funkcije pogreške. Primjer RSH je Minnesota funkcional MN12-SX,⁸⁷ dok se M06-2X-D3 još ponekad kategorizira kao „globalni“ hibridni meta-GGA da se naglasi razlika prema RSH funkcionalima.

Na petoj, zasad posljednjoj, prečki Jakovljevih ljestava nalaze se funkcionali koji, osim hibridnih korekcija na izmjenu, u obzir uzimaju i korekcije na korelaciju računom smetnjedrugoga reda. U izrazima za energiju javljaju se sada i virtualne KS orbitale, odnosno članovi analogni MP2 energiji (E_X^{MP2}). Takvi se funkcionali nazivaju dvostruko hibridnim funkcionalima (engl. *Double Hybrid*, DH), a računalna im je zahtjevnost usporediva s MP2 metodom (skaliranje $\sim N^{5-6}$). Izmjensko-korelacijsku energiju kod tih funkcionala čine DFT korelacija E_C^{DFT} i MP2 korelacija E_C^{MP2} te parametrizirani doprinosi energiji izmjene: E_X^{HF} i E_X^{DFT} .

$$E_{XC}^{DH} = c_X E_X^{HF} + (1 - c_X) E_X^{DFT} + c_C E_C^{MP2} + (1 - c_C) E_C^{DFT}. \quad (3.21)$$

Parametri c_X i c_C uglavnom se određuju empirijski.⁸⁵

3.1.4. Disperzijske interakcije u DFT-u

Dobar opis nekovalentnih Londonovih (disperzijskih) interakcija neophodan je preduvjet za postizanje kvantitativne (tzv. „kemijske“) točnosti u kvantno-kemijskim proračunima. Budući da izmjensko-korelacijski funkcionali u standardnoj uporabi ne uključuju na sustavan način disperzijske interakcije, tijekom posljednja dva desetljeća razvijeno je nekoliko *ad hoc* pristupa opisu disperzije u okviru DFT-a. Od tih je pristupa DFT-D formalizam, za čiji razvoj i afirmaciju je u najvećoj mjeri zaslužan S. Grimme,⁸⁸ dosad objedinio najviše dobrih odlika, u prvome redu: pravilna asimptotska svojstva ($\sim 1/R^6$ ovisnost), precizno predviđanje termokemijskih veličina, računalnu jednostavnost, fizikalno zorne članove, neovisnost o kemijskom sustavu, malu potrebu za empirijskim parametrima i intuitivnost analize. S druge strane, kao najveći nedostatak DFT-D korekcije ističe se to što ne ovisi o elektronskoj strukturi i na nju ne utječe ni na koji način.

Temelj je DFT-D modela empirijski potencijal oblika $-C_6/R^6$, gdje je C_6 parametar definiran za svaki par atoma (broj 6 dolazi od reda disperzijske korekcije), a R međuatomska udaljenost. U načelu se svaki funkcional, bez obzira na položaj na Jakovljevim ljestvama, može kombinirati s DFT-D korekcijom, iako to nije preporučljivo kod semiempirijskih funkcionala koji su dijelom parametrizirani korištenjem baza nekovalentnih interakcija. DFT-D3 jedan je od novijih modela, koji je za razliku od ranijih verzija parametriziran za gotovo sve kemijske elemente (H-Pu), a pouzdane rezultate daje osobito za sustave s prijelaznim metalima. Ukupna se energija računa kao zbroj uobičajene KS energije i disperzijske korekcije:

$$E_{DFT-D3} = E_{KS} + E_{disp}^{DFT-D3}. \quad (3.22)$$

Izraz za disperzijsku energiju je oblika:

$$E_{disp}^{DFT-D3} = -\frac{1}{2} \sum_A^{\text{atomi}} \sum_{B < A}^{\text{atomi}} \left[s_6 \left(\frac{C_{6,AB}}{R_{AB}^6} \right) f_{\text{damp},6}(R_{AB}) + s_8 \left(\frac{C_{8,AB}}{R_{AB}^8} \right) f_{\text{damp},8}(R_{AB}) \right], \quad (3.23)$$

gdje je R_{AB} internuklearna udaljenost, s_6 i s_8 skalirajući parametri koji ovise o funkcionalu, i $C_{n,AB}$ prosječni (izotropni) disperzijski koeficijent n -tog reda za par atoma A i B računat kao geometrijska sredina individualnih koeficijenata:

$$C_{n,AB} = (C_{n,A}C_{n,B})^{1/2} \quad (3.24)$$

Verzije DFT-D3 modela razlikuju se prema tzv. prigušnim funkcijama, $f_{\text{damp},n}$ kojima je moguće fino regulirati doseg disperzije. Tipična za DFT-D3 model je tzv. nulta prigušna funkcija:

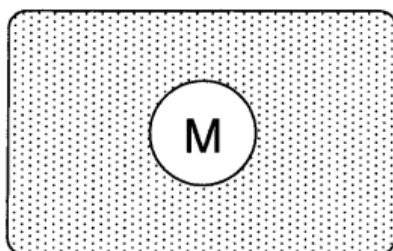
$$f_{\text{damp},n}^{\text{D3(0)}} = \left[1 + 6 \left(\frac{R_{AB}}{s_{r,n}R_{0,AB}} \right)^{-\alpha_n} \right]^{-1}, \quad (3.25)$$

gdje je $R_{0,AB}$ zbroj van der Waalsovih radijusa atoma A i B , a za $n = 6, 8$ uzima se $\alpha_6 = 12$ i $\alpha_8 = 14$. Parametar $s_{r,6}$ ovisi o funkcionalu, dok je $s_{r,8}$ za sve funkcionale izjednačen s 1. Dakle, glavni su vanjski parametri potrebni za izračun disperzijske energije van der Waalsovi radijusi i disperzijski koeficijenti. Oni se u DFT-D3 modelu određuju KS i TDDFT proračunima posebno za svaki funkcional, dok su u prethodnim DFT-D verzijama ti parametri određivani gotovo isključivo empirijski.⁸⁸

3.2. Model polarizabilnog kontinuuma

Kod izučavanja reakcija koje se zbivaju u vodenim otopinama potrebno je u proračune uključiti i utjecaj otapala na elektronsku strukturu vrsta koje u reakcijama sudjeluju. Zbog razmjerne jednostavnosti uporabe i učinkovite implementacije, koja je umnogome slična proračunima *in vacuo*, od primarnog su nam interesa solvacijski modeli u kojima se otapalo modelira kao kontinuirani dielektrični medij koji polarizira otoplenu tvar (solut), a ujedno je i sam polarizabilan te svoj odziv dinamički usklađuje s promjenama u elektronskoj strukturi soluta (PCM). Svojstva odziva reakcijskog polja otapala koje je predstavljeno homogenim, izotropnim polarizabilnim kontinuumom u potpunosti su sadržana u skalarnoj veličini relativne permitivnosti ε (u literaturi o PCM-u zadržava se stariji naziv za ε – dielektrična konstanta). U ovome se radu isključivo pretpostavlja ravnotežna solvatacija svih vrsta u

otopini, što znači da se radikalska reakcija zbiva na vremenskoj skali koja je usporediva s dinamikom otapala. Za realna bi otapala to značilo da su orijentacija i raspodjela molekula otapala u okolini soluta u svakome trenutku u ravnoteži s njegovom geometrijom i elektronskom gustoćom. U tim je uvjetima u obzir potrebno uzeti samo tzv. statički (nulfrekvencijski) iznos dielektrične konstante koji za otapalo vodu iznosi $\sim 78,4$ pri temperaturi od 298 K i tlaku od 0,1 MPa.⁸⁹⁻⁹²



Slika 3.2.1. Shematski prikaz otopljene tvari i otapala kao homogenog izotropnog kontinuuma. Preuzeto iz ref. 93.

U modelu se zamišlja da je solut smješten u šupljinu koja je izdubljena u kontinuumu i, izuzevši solut, ispunjena vakuumom (slika 3.2.1.). Sukladno tomu, za dielektričnu konstantu unutar šupljine uzima se $\varepsilon = 1$, a izvan šupljine jedinstvena vrijednost dielektrične konstante otapala. Elektronska gustoća soluta rješava se standardnim kvantno-kemijskim metodama, primjerice DFT-om, dok se kompleksan elektrostatički problem utjecaja otapala kao beskonačnog kontinuuma bitno pojednostavljuje uvođenjem ekvivalentnog problema prividnog naboja razmještenog po površini šupljine. Ravnotežno međudjelovanje soluta i otapala tada se računa iterativno sve dok izlazni skup molekulskih orbitala nije jednak ulaznom do na željenu točnost, odnosno do postizanja samousklađenog reakcijskog polja (engl. *Self Consistent Reaction Field*, SCRF). Ukupni je elektrostatski potencijal međudjelovanja soluta M i otapala σ dan s:

$$V(\vec{r}) = V_M(\vec{r}) + V_\sigma(\vec{r}) = V_M(\vec{r}) + \iint_A \frac{\sigma(\vec{s})}{|\vec{r} - \vec{s}|} d^2s. \quad (3.26)$$

U gornjem se izrazu potencijal otapala izračunava integracijom prividnog naboja $\sigma(\vec{s})$ po cijeloj površini šupljine (A). Dakle, ukupni hamiltonijan, \hat{H} , osim vakuumske, \hat{H}_0 , sadrži i

dodatni jednoelektronski član koji opisuje elektrostatsko međudjelovanje soluta i otapala, $\hat{V}(\vec{s})$, a koji se naziva i operatorom otapala:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V}(\vec{s}), \quad (3.27)$$

$$\hat{V}(\vec{s}) = \sum_i q(\vec{s}_i) \hat{V}(\vec{s}_i). \quad (3.28)$$

Rješenje za potencijal u svakome trenutku mora zadovoljavati Poissonovu jednadžbu:

$$-\nabla^2 V(\vec{r}) = 4\pi \frac{\rho_M(\vec{r})}{\varepsilon(\vec{r})} \quad (3.29)$$

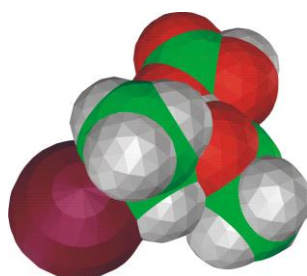
U okviru PCM modela Gibbsova energija solvatacije G_{sol} računa se kao zbroj nekoliko doprinosa:

$$G_{\text{sol}} = G_{\text{cav}} + G_{\text{disp}} + G_{\text{rep}} + G_{\text{el}}, \quad (3.30)$$

Rad koji je potrebno obaviti da se u kontinuumu izdubi šupljina za smještaj soluta određuje kavitacijsku energiju G_{cav} pa je njezin doprinos uvijek pozitivan. Članom G_{disp} skupno se označavaju stabilizirajući doprinosi nekovalentnih međudjelovanja soluta i unutrašnje solvatacijske ljuske. Ta su međudjelovanja i odbojna u smislu Paulijeve repulzije, što je opisano članom G_{rep} . Članovi kavitacije, disperzije i repulzije ponekad se promatraju kao jedinstveni član ne-elektrostatskih doprinosa G_{nonel} . Na primjer, u solvatacijskom modelu SMD za izračun G_{nonel} uvode se pomoćni empirijski parametri tzv. atomske površinske napetosti. Konačno, središnji član u modelima kontinuuma G_{el} predstavlja slobodnu energiju elektrostatskog međudjelovanja elektronske gustoće soluta i prividnog površinskog naboja koji reprezentira polje polarizabilnog kontinuuma:

$$G_{\text{el}} = \frac{1}{2} \iint_A \sigma(\vec{s}) \left[\iiint_V \frac{\rho_M(\vec{r})}{|\vec{r} - \vec{s}|} d^3r \right] d^2s \quad (3.31)$$

U ranim su solvatacijskim modelima temeljenima na kontinuumu za šupljinu korišteni jednostavni oblici poput sfere ili elipsoida, što je računalno praktično, ali, osim za visokosimetrične molekule, ne može dati pouzdanije rezultate. Danas se uglavnom koriste šupljine koji vjerno slijede oblik soluta, a izgrađuju se od presijecajućih sfera koje su centrirane u atomima molekule soluta. Šavovi na presjecištima sfera izglađuju se kako bi se osigurala numerička stabilnost integracije po površini šupljine. Radijusi sfera određeni su atomskim radijusima, primjerice prema Paulingovoj (Merz-Kollmanovoj) ili Bondijevoj shemi, ili korištenjem radijusa iz molekulsko-mehaničkih polja sila, npr. UFF (engl. *Universal Force Field*), koji su bliski van der Waalsovima radijusima. Svi se radijusi mogu još empirijski skalirati. Razlikuju se pristupi u kojima svaki atom, uključujući i atome vodika, ima svoju individualnu opisanu sferu, ili se atomi vodika združuju s atomom na koji su vezani i sfera se opisuje oko takve grupe atoma (engl. *United Atom*, UA). Integracija se provodi sumiranjem preko diskretnih površinskih elemenata na kojima se uzima da je površinski naboj konstantan – najčešće su to trokutići karakterizirani svojom površinom, koja određuje finoću diskretizacije, i položajem na površini šupljine. Posebno je ovdje značajna ideja Karplusa i Yorka uvedena u PCM iz modela COSMO koja znatno povećava numeričku stabilnost integracije razvojem površinskog naboja u osnovnim funkcijama, najčešće sfernim gausijanima. Time se postiže kontinuiranost reakcijskog polja i njegovih derivacija, primjerice s promjenom geometrije soluta ili s vanjskom perturbacijom. Izgradnja kaveza i njegova diskretizacija (teseralizacija) izvodi se računalnim algoritmima od kojih je danas najpopularniji GEPOL⁸⁹⁻⁹² (slika 3.2.2.).



Slika 3.2.2. Primjer diskretiziranog (teseraliziranog) kaveza dobivenog algoritmom GEPOL.

Osnovni PCM predstavlja vrlo rudimentaran model solvatacijskih učinaka – dva će otapala jednakih dielektričnih konstanti biti opisana identično bez obzira na moguće velike

razlike u ostalim kemijskim i fizikalnim svojstvima, primjerice polarnosti, viskoznosti, protičnosti, sposobnosti stvaranja vodikovih veza itd. Ipak, PCM u većini slučajeva daje dobre rezultate za slobodne energije solvatacije zahvaljujući drugim parametrima koji se podešavaju empirijski, u prvome redu svojstvima šupljine u koju se smješta solut. Napredniji modeli temeljeni na kontinuumu, kao što je SMD, za svako otapalo koriste veći broj empirijskih podataka pa su i dobivene solvatacijske energije točnije, iako pri izučavanju reakcijske dinamike u otopinama SMD nije nužno superioran PCM-u. Za bolji opis nabijenih soluta, vodikovih veza, prijenosa nabijenih čestica ili procesa s naglašenom ulogom otapala, primjerice u smislu reorganizacije ili trenja (frikcije), potrebno je sustav sa solutom proširiti eksplicitnim molekulama otapala. Ipak, kompleksnost sustava naglo se povećava sa svakom uvedenom eksplicitnom molekulom otapala. Čak i kada su takve molekule uokolo soluta raspoređene optimalno, u smislu da njihov raspored ne favorizira neku određenu konfiguraciju soluta, iako je to u praksi teško postići, osobito kod reaktivnih procesa, slabo vezane molekule otapala uvode u sustav labave i/ili niskofrekventne vibracijske modove koji znatno otežavaju precizan izračun particijskih funkcija. Ipak, kod proračuna statičnih observabli, primjerice konstanti disocijacija kiselina, kombiniranje implicitnog modela s nekoliko ključnih eksplicitnih molekula otapala obično daje znatno bolje rezultate nego samo implicitno otapalo.⁸⁹⁻⁹²

3.3. Konstante brzina kemijskih reakcija

(Hiper)ploha potencijalne energije (engl. *Potential Energy Surface*, PES) prikaz je potencijalne energije u ovisnosti o geometriji sustava (položajima jezgri), pri čemu u svakoj točki plohe očuvani ostaju ukupni naboj i spinske značajke sustava. Koncept PES-a proizlazi direktno iz Born-Oppenheimerova približenja, prema kojem je, zbog velike razlike u masi elektrona i jezgri, elektronska i nuklearna gibanja moguće promatrati odvojeno. Sukladno tomu, svaka točka PES-a predstavlja rješenje elektronskog problema za neku fiksnu konfiguraciju jezgara, koja određuje fiksni vanjski potencijal i u elektronski hamiltonijan ulazi kao parametar.

Kod izučavanja reaktivnih procesa u višeatomskim sustavima računalno je zahtjevno pretraživati velike dijelove plohe potencijalne energije. Stoga se pozornost obično ograničava samo na reakcijsku stazu, a to je (hiper)krivulja koja smjerom najstrmijeg spusta od prijelaznog stanja, dakle putem najniže energije, povezuje prijelazno stanje s reaktantima,

odnosno produktima. U praksi je najčešće u uporabi reakcijska staza izračunata u kartezijevim koordinatama koje su utežene masama atoma, tzv. intrinzična reakcijska koordinata (engl. *Intrinsic Reaction Coordinate, IRC*).^{94,95}

Kod modeliranja kinetičkih parametara reakcije od primarne su važnosti stacionarne točke na PES-u koje odgovaraju ravnotežnim geometrijama reaktanata, predreakcijskih kompleksa, prijelaznih stanja, postreakcijskih kompleksa i produkata. U tim je točkama vektor gradijenta nul-vektor, dok je narav stacionarne točke određena vlastitim vrijednostima hesijana – simetrične matrice reda $3N$ (N je broj atoma) čiji su elementi druge derivacije potencijalne energije po koordinatama atoma. Kada se nakon dijagonalizacije iz hesijana odstrane translacijska i rotacijska gibanja (vlastite vrijednosti koje odgovaraju tim stupnjevima slobode idealno su jednake nuli), preostalih $3N - 6$ ($3N - 5$ za linearne molekule) stupnjeva slobode pripisuje se internim načinima gibanja, tzv. vibracijama. U minimumima PES-a sve su takve vlastite vrijednosti pozitivne, dok prijelazno stanje, kao sedlasta točka prvoga reda, ima samo jednu negativnu vlastitu vrijednost. Gibanje duž reakcijske koordinate međutim nije baš vibracija poput ostalih $3N - 7$ normalnih načina internog gibanja aktiviranog kompleksa. Ona se izdvaja i tretira kao gibanje čestice u jednodimenzijskoj kutiji, dakle kao translacija, što je jedna od pretpostavki u izvodu konstanti brzina reakcija.^{94,95}

3.3.1. Konvencionalna teorija prijelaznog stanja

Teoriju prijelaznog stanja (engl. *Transition State Theory, TST*) počeli su 30-tih godina prošlog stoljeća razvijati Eyring, Evans i Polanyi. Danas je poznata pod nazivima konvencionalna (ili kanonska) teorija prijelaznog stanja, teorija aktiviranog kompleksa ili apsolutnih brzina. Za primjenu TST nije potrebno poznavati veći dio reakcijske staze, kao što je to slučaj u složenijim teorijama poput varijacijske TST, već samo nekoliko stacionarnih točaka. U najjednostavnijem slučaju reakcije to su minimumi reaktanata i predreakcijskih kompleksa te prijelazno stanje kao maksimum na reakcijskoj stazi, odnosno sedlasta točka prvoga reda.⁹⁶

U teoriji zamišljamo tzv. kritičnu hiperplohu koja je ortogonalna na reakcijsku koordinatu, sadrži prijelazno stanje i formalno razdvaja reaktante od produkata. Aktivirani kompleks definira se kao bilo koja supermolekula čija struktura odgovara nekoj od točaka s kritične hiperplohe. Prijelazno stanje može se stoga promatrati kao ravnotežna struktura, a točke na kritičnoj hiperplohi kao vibracijski pobuđena stanja aktiviranog kompleksa, pri čemu dana

supermolekula u načelu može kritičnu hiperplohu prijeći u bilo kojoj točki. Ključna je pretpostavka TST-a da su aktivirani kompleksi u termalnoj ravnoteži, što znači da se vibracijske razine prijelaznog stanja popunjavaju u skladu s Maxwell-Boltzmannovom raspodjelom. Nadalje, pretpostavlja se da je Maxwell-Boltzmannova raspodjela u populaciji aktiviranih kompleksa održana tokom cijele reakcije i pri svim temperaturama, a dinamika prelaska hiperplohe u prvome se približenju modelira klasično. Na taj je način opravdana primjena ravnotežne statističke termodinamike u izvodu TST konstante brzine reakcije. Za bimolekularnu konstantu brzine reakcije u formalizmu TST dobiva se:

$$k(T) = \kappa(T)\sigma \frac{k_B T}{h} \frac{\tilde{q}_X^\ddagger}{\tilde{q}_A \tilde{q}_B} \exp\left(\frac{-\Delta^\ddagger V}{k_B T}\right), \quad (3.32)$$

pri čemu je $\Delta^\ddagger V$ visina tzv. reakcijske barijere definirane kao razlika elektronskih energija aktiviranog kompleksa (X) i reaktanata (A i B) korigirana na razliku u energijama nulte točke (engl. *Zero-Point Energy*, ZPE). S q su označene ukupne particijske funkcije sudionika u reakciji koje se računaju kao produkti translacijskih (po jediničnom volumenu!), rotacijskih, vibracijskih i elektronskih čestičnih particijskih funkcija: $\tilde{q} = \tilde{q}_{\text{tr}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}} q_{\text{el}}$ ($\tilde{q}_{\text{vib}}^\ddagger$ prijelaznog stanja zapravo je kvaziparticijska funkcija jer se jedan vibracijski stupanj slobode izdvaja kao reakcijska koordinata).⁹⁷ Izraz (3.32) se, dakle, može promatrati kao termodinamička (kvazi)ravnoteža između reaktanata i prijelaznog stanja, uz dodatnu pretpostavku da se prijelazna stanja unimolekularno pretvaraju u produkte univerzalnom konstantom brzine $\frac{k_B T}{h}$.

Važno je napomenuti da se isti izraz za konstantu brzine može izvesti iz dinamike klasične gustoće u faznom prostoru uz pretpostavku isključivo jednosmjernog toka, što znači da trajektorije hiperplohu prelaze samo iz smjera reaktanata prema produktima. TST, dakle, ne uzima se u obzir mogućnost ponovnih prelazaka hiperplohe (engl. *recrossing*). Drugim riječima, sve supermolekule koje pređu hiperplohu ostaju ireverzibilno na strani produkata. To je jedan od najvažnijih izvora pogrešaka u osnovnoj teoriji, što se donekle može ublažiti variranjem položaja prijelaznog stanja na reakcijskoj stazi, odnosno pomicanjem reakcijske hiperplohe (vidjeti odjeljak 3.3.2.).⁹⁶

U izrazu (3.32) simbol σ predstavlja rotacijski simetrijski broj za reakciju definiran kao omjer simetrijskih brojeva reaktanata i prijelazne strukture ($\sigma_{\text{rot,TS}}$): $\sigma = \sigma_{\text{rot,R}}/\sigma_{\text{rot,TS}}$ (za bimolekulske se reakcije $\sigma_{\text{rot,R}}$ računa kao produkt simetrijskih brojeva dvaju reaktanata).

Rotacijski simetrijski broj za danu vrstu cijeli je broj povezan sa simetrijom točkine grupe i pravilnim prebrojavanjem rotacijskih energijskih razina, koje u obzir uzima nemogućnost razlikovanja identičnih konfiguracija molekule (konfiguracije su identične ukoliko se mogu točno preklopiti rotacijama).⁹⁸

Simbolom $\kappa(T)$ u (3.32) označen je tzv. transmisijski (prijelazni) koeficijent. Njime su formalno obuhvaćeni neklasični ili rjeđi načini prelaska razdjelne hiperplohe: tuneliranje, neklasična refleksija, „prečica“ (engl. *corner cutting*) kroz dijelove hiperplohe dalje od sedlaste točke, zatim ponovni prelasci hiperplohe te sprega reakcijske koordinate s vezanim vibracijskim stanjima (više u odjeljku 3.3.3.).⁹⁹

Da bi se izračunala konstanta brzine u formalizmu TST potrebno je poznavati mase prijelaznog stanja i reaktanata (q_{tr}), njihove ravnotežne strukture (q_{rot}), vibracijske frekvencije (q_{vib}) te energije i degeneracije svih termalno dostupnih elektronskih stanja (q_{el}). Izrazi za translacijsku, rotacijsku i vibracijsku particijsku funkciju obično se izvode sumiranjem po energijskim razinama jednostavnih kvantnomehaničkih modelnih sustava: čestice u kutiji, krutog rotora i harmonijskog oscilatora (za niskofrekventna interna gibanja slična rotacijama koriste se i razni oblici periodičkih potencijala). Suma po translacijskim i rotacijskim razinama se osim toga najčešće aproksimira integralom pa su pripadne particijske funkcije zapravo klasična približenja.

U glavne nedostatke TST-a ubraja se nedinamičnost opisa zbivanja u području kritične hiperplohe, gdje je učestalost prijelaza pretpostavljena unaprijed. Također, u izvodu translacijske particijske funkcije za gibanje duž reakcijske koordinate sumiranje po energijskim razinama čestice u kutiji zamijenjeno je integriranjem, što podrazumijeva dovoljno mali razmak između susjednih razina u usporedbi s $k_B T$. Takav u suštini klasičan pristup često ne zadovoljava kod reakcija u kojima dominiraju gibanja laganih atoma, odnosno velike amplitude – primjeri uključuju prijenose vodika i protona, ali i spregnuti prijenos protona i elektrona. U takvim slučajevima treba razmotriti pojavu kvantnomehaničkog tuneliranja, posebno kod nižih temperatura i viših barijera, kada se ne smije zanemariti mogućnost neklasičnog prelaska barijere. Štoviše, reakcija u tim uvjetima može biti posve kontrolirana tuneliranjem.

3.3.2. Varijacijska teorija prijelaznog stanja

Kod primjene TST-a ne možemo biti sigurni da prijelazna struktura odgovara istinskom termodinamičkom uskom grlu (engl. *bottleneck*) za tok reaktanata prema produktima. Stoga u (kanonskoj) varijacijskoj teoriji prijelaznog stanja (engl. *Canonical Variational Theory*, CVT) položaj hiperplohe variramo u potrazi za maksimumom Gibbsove energije aktivacije duž reakcijske staze, što odgovara (lokalnom) minimumu konstante brzine. Time se generira niz nestacionarnih geometrija, tzv. generaliziranih prijelaznih stanja:

$$k^{\text{VTST}}(T, s) = \min_s \frac{k_B T}{h} \frac{\tilde{q}_X^\ddagger(T, s)}{\tilde{q}_A \tilde{q}_B} \exp\left(\frac{-\Delta^\ddagger V(s)}{k_B T}\right). \quad (3.33)$$

U gornjem je izrazu sa s parametriziran položaj generaliziranog prijelaznog stanja na reakcijskoj stazi. Dogovorno se uzima $s = 0$ u TST prijelaznom stanju, koje je prava stacionarna točka, tj. sedlasta točka prvoga reda, dok pomicanjem prema reaktantima (produktima) s poprima negativne (pozitivne) vrijednosti (formalno za reaktante vrijedi $s = -\infty$). Teorija CVT je, dakle, ekvivalentna kriteriju maksimizacije slobodne energije aktivacije, a TST postaje specijalan slučaj CVT kada je s izjednačeno s nulom. Odavde odmah slijedi da je TST konstanta brzine uvijek gornja granica CVT konstante.⁹⁹

U praksi se u odabranim točkama s_i izračunavaju gradijenti i Hessijani iz kojih je potrebno isprojicirati način gibanja koji odgovara reakcijskoj koordinati. Pritom se generalizirana prijelazna stanja, kao nestacionarne točke, ne smiju preorijentirati, već njihove geometrije moraju ostati konzistentne s geometrijom sedlaste točke. Potom se iz energija, gradijenata i projiciranih Hessijana interpolacijskim algoritmom generira kontinuirana, interpolirana reakcijska staza i odredi položaj generaliziranog prijelaznog stanja, odnosno parametar s koji minimizira konstantu brzine. Varijacijsko prijelazno stanje uključuje termodinamičke značajke reakcije, osobito smanjenje translacijske entropije uslijed približavanja reaktanata i razliku u energijama nulte točke, i stoga je njegov položaj na reakcijskoj stazi ovisan o temperaturi. CVT daje bolje rezultate od TST posebno na višim temperaturama kada do izražaja dolaze učinci ponovnih prelazaka razdjelne hiperplohe što uzrokuje sniženje konstante brzine. Dodatna je prednost CVT ta što analitička interpolacija dijela reakcijske staze ujedno otkriva detaljna svojstva potencijala u neposrednoj okolini

barijere, u prvome redu njezinu zakrivljenost, što je podatak potreban za proračun pouzdanijih višedimenzijskih korekcija na tuneliranje (odjeljak 3.3.3).

3.3.3. Kvantni učinci na reakcijsku kinetiku

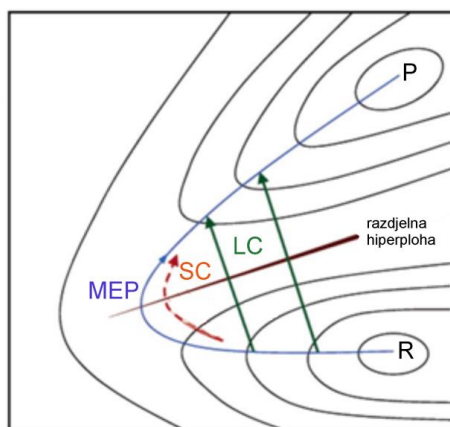
Za razliku od klasičnog prelaska razdjelne hiperplohe, prema kojem u produkte prelaze samo oni aktivirani kompleksi koji imaju dovoljnu energiju za prelazak reakcijske barijere, u kvantnoj slici postoji određena vjerojatnost prelaska kompleksa s energijom nižom od visine barijere. U tom se kontekstu promatraju dva čimbenika – tuneliranje i neklasična refleksija. Tuneliranje je pojava kod koje kvantna čestica, unatoč klasičnoj energiji nižoj od visine barijere, svejedno uspijeva proći („tunelirati“) „kroz“ barijeru klasično zabranjenim područjem na stranu produkata. Neklasična refleksija označava suprotnu pojavu, prema kojoj se molekule s energijom iznad energije sedlaste točke vraćaju nazad u reaktante, tj. ne prelaze u produkte. Sukladno tomu, tuneliranje povećava konstantu brzine jer omogućuje i da aktivirani kompleksi s nižim energijama sudjeluju u reakciji, dok neklasična refleksija snižava konstantu brzine umanjujući reaktivnost kompleksa s višim energijama. Ipak, zbog svojstva Boltzmannove raspodjele, udio molekula s nižim energijama znatno je veći, pa učinci tuneliranja najčešće dominiraju u odnosu na neklasičnu refleksiju. Transmisijski koeficijent, $\kappa(T)$, osim o temperaturi, ovisi i o zakrivljenosti plohe potencijalne energije u području oko razdjelne hiperplohe, a također i o efektivnoj masi reakcijskog normalnog moda jer je vjerojatnost tuneliranja za lakše (kvazi)čestice veća.¹⁰⁰

Proračun tuneliranja uz uključenje više stupnjeva slobode (višedimenzijnsko tuneliranje) složen je kvantnomehanički problem. Stoga je jednostavnije razmatrati samo jedan, najvažniji stupanj slobode koji odgovara reakcijskoj koordinati, za koju pretpostavljamo da ju je moguće promatrati odvojeno od ostalih stupnjeva slobode (približenje separabilne reakcijske koordinate). U jednodimenzijskim se modelima zakrivljenost reakcijske staze zanemaruje, a put tuneliranja izjednačava se s putom minimalne energije. Razvijeno je nekoliko jednodimenzijskih modela tuneliranja, od kojih je najjednostavniji originalan Wignerov pristup:

$$\kappa(T) = 1 + \frac{1}{24} \left[\frac{h \operatorname{Im}(v^\ddagger)}{k_B T} \right]^2, \quad (3.34)$$

gdje je v^\ddagger imaginarna frekvencija koja odgovara gibanju duž reakcijske koordinate. Budući da je u izvodu korišten perturbacijski razvoj do drugoga reda, strogo gledano, Wignerov je pristup opravdan i izraz (3.34) predstavlja dobro približenje samo kada je ispunjeno $\hbar \text{Im}(v^\ddagger) < k_B T$. Fizikalno to odgovara uvjetima kada je reakcijska staza dobro opisana izvrsnutom parabolom i doprinosi tuneliranju uslijed njezine zakrivljenosti su zanemarivi. Unatoč tomu, u praksi je u više navrata potvrđena zadovoljavajuća pouzdanost Wignerova transmisijskog koeficijenta i za reakcije kod kojih su učinci tuneliranja kritično važni i vrijednosti $\hbar \text{Im}(v^\ddagger)$ velike, primjerice u reakciji atoma vodika s molekulom vodika. Također, i dalje se razvijaju poboljšanja temeljena na Wignerovom modelu, posebno za niske temperature, što dokazuje njegovu nemalu popularnost.¹⁰⁰

Pouzdaniji formalizmi za opis kvantnog tuneliranja razlikuju tri granična dinamička režima – to su režimi nultog (ZCT), malog (SCT) i velikog zakrivljenja reakcijske staze (engl. *Large-Curvature Tunneling*, LCT). U slučajevima ZCT i SCT pretpostavlja se da najvažniji doprinosi transmisijskom koeficijentu potječu od tuneliranja kroz sedlastu točku ili područje u njezinoj neposrednoj blizini. Radi jednostavnosti računa obično se uzima da se vezani vibracijski stupnjevi slobode trenutno prilagođavaju „sporom“ gibanju sustava duž reakcijske staze, tzv. vibracijski adijabatsko približenje. Time se složeni problem kvantnog raspršenja u punoj dimenziji svodi na jednostavniji problem gibanja kvazičestice mase μ u jednodimenzijском adijabatskom potencijalu $V(s)$.¹⁰⁰



Slika 3.3.1. Konturni dijagram 2D-presjeka plohe potencijalne energije za reakciju sa shematski naznačenim putovima tuneliranja. Legenda: R = reaktanti; P = produkti; MEP = reakcijska staza (put najniže energije); SC = put tuneliranja u približenju male zakrivljenosti reakcijske staze (prečica konkavnom stranom; tzv. „corner cutting“); LC = put tuneliranja u približenju velike zakrivljenosti reakcijske staze.

U režimima konačnog zakrivljenja reakcijske staze, tj. SCT i LCT, ne zanemaruje se utjecaj internih centrifugalnih sila koje sustav mogu izmjestiti van reakcijske staze. Posljedica toga je da optimalni put tuneliranja više ne prolazi ispod sedlaste točke kao u slučaju nulte zakrivljenosti, već se premješta, i to isključivo prema konkavnoj strani potencijala vibracijskog moda koji se, uslijed zakrivljenosti reakcijske staze, spreže s reakcijskom koordinatom. To je Marcus-Coltrinov put tuneliranja (MCP) ili tzv. prečica konkavnom stranom (slika 3.3.1.). Budući da takva prečica „sužava“ efektivnu barijeru kroz koju čestica prolazi, tuneliranje ima veću vjerojatnost nego u slučaju prolaska ispod sedlaste točke, tj. reakcijskom stazom. Shodno tomu, transmisijski koeficijent za MCP uvijek je veći nego za MEP. D. Truhlar i suradnici poopćili su koncept MCP na spregu s više vezanih vibracijskih stupnjeva slobode i tako izveli višedimenzijski formalizam SCT, koji je u ovom radu primijenjen kod izračuna transmisijskih koeficijenata za reakcije vodikova atoma.¹⁰⁰

§ 4. RAČUNALNE METODE

Računalnim kvantno-kemijskim metodama istraženi su mehanizmi i kinetike radikalskih reakcija u nepuferiranim i puferiranim vodenim otopinama, specifično u prisutnosti bikarbonatnog (HCO_3^-) ili hidrogenfosfatnog (HPO_4^{2-}) aniona. Istraživane su reakcije α -aminoalkilnih C-radikala ($\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$) i glicil radikal aniona $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ te atoma vodika s monohalogeniranim organskim spojevima: kloracetatom, bromacetatom i jodacetatom te monohalogeniranom nukleobazom, 5-bromuracilom. U tu je svrhu primijenjena teorija funkcionala (elektronske) gustoće te, u prvome približenju, potpuno implicitni opis otapala vode uporabom modela polarizabilnog kontinuuma.¹⁰¹ DFT je odabrana s obzirom da omogućava razmjerno brzo i učinkovito pretraživanje plohe potencijalne energije, a s obzirom na velik broj do danas razvijenih izmjensko-korelacijskih (XC) funkcionala, svakako predstavlja i najraznovrsniju klasu računalnih kvantno-kemijskih metoda.^{102,103} Neki od njih posebno su prilagođeni rješavanju specifičnih problema u fizici (npr. svojstva materijala, spektroskopija, itd.) ili kemiji (reakcijska termodinamika i kinetika, multikonfiguracijski sustavi, prijelazni metali, itd.), dok drugi teže univerzalnoj primjenjivosti. Za geometrijsku optimizaciju, izračun elektronskih energija i harmonijskih vibracijskih frekvencija korišten je višeparametrizirani hibridni meta-GGA izmjensko-korelacijski Minnesota funkcional, M06-2X-D3, koji sadrži 54% HF izmjene. Taj je funkcional u nizu kalibracijskih istraživanja pokazao široku primjenjivost i izvrsne rezultate za niz kemijskih observabli, među kojima su i, za ovaj rad najzanimljivije, aktivacijske barijere kemijskih reakcija.⁸⁶

Prednost DFT-a u kombinaciji s PCM-om jest u tomu što je konačna raspodjela elektronske gustoće soluta potpuno usuglašena s reakcijskim poljem (polarizabilnim kontinuumom); sukladno tomu, učinci otapala kao polarizabilnog kontinuuma na reakcijsku energetiku, geometrije molekula i vibracijske frekvencije mogu se konzistentno pratiti i jasno razlučiti od računa *in vacuo*. Korišten je PCM model temeljen na formalizmu integralnih jednadžbi (IEFPCM), za koji je značajno da pravilno uzima u obzir asimptotsko ponašanje valne funkcije soluta, tj. „curenje“ gustoće naboja iz prostora šupljine u kontinuum. Svojstva modela PCM uglavnom su određena relativnom permitivnošću otapala, načinom izgradnje šupljine u koju se smješta solut te radijusima presijecajućih sfera koje se opisuju oko atoma.

Za izgradnju šupljina korišteni su radijusi iz molekulsko-mehaničkog modela UFF skalirani empirijski određenim faktorom 1,10. Svaki vodikov atom soluta koristi svoju zasebnu opisanu sferu, što je posebno važno za reakcijske kanale koji uključuju prijenos protona ili vodikovih atoma jer se na taj način značajno snižava mogućnost pojave diskontinuiteta na plohi potencijalne energije. Za numeričku integraciju po površini šupljine korištena je Lebedev-Laikovljeva mreža prosječne gustoće 5,0 točaka/Å². Također je, uz zadržavanje osnovnog PCM pristupa, istražen utjecaj eksplicitne molekule vode na mehanizme i energetiku reakcija radikala, posebice uloga vode u prijenosu protona i/ili stabilizaciji pojedinih prijelaznih stanja vodikovim vezama.

U potrazi za mogućim reakcijskim mehanizmima istraženi su široki dijelovi plohe potencijalne energije i locirane su strukture prijelaznih stanja korištenjem programskog paketa Gaussian 16, revizije A.03.¹⁰⁴ U optimizaciji radikalskih vrsta primijenjen je spinski nerestriktivni Kohn-Shamov formalizam. Spinska kontaminacija, formalno procijenjena prema očekivanoj vrijednosti operatora $\langle \hat{S}^2 \rangle$ za Slaterovu determinantu Kohn-Shamovih orbitala, nikada nije iznosila više od 0,013 pa je zanemariva.¹⁰⁵ U početku je, radi računalne učinkovitosti, korišten nešto manji osnovni skup¹⁰⁶ jer je iskustvo stečeno na α -hidroksialkilnim radikalima pokazalo da se na taj način mogu uspješno pronaći svi važniji reakcijski kanali. Tako je za pretragu plohe potencijalne energije i preliminarne optimizacije korišten Popleov osnovni skup¹⁰⁷ 6-31G(d) na svim atomima osim joda, za koji je korišten Hay-Wadtov LANL2DZ osnovni skup¹⁰⁸ s relativističkim pseudopotencijalom koji zamjenjuje 46 unutrašnjih elektrona joda ([Kr] + 4d). Potom su nađene stacionarne točke reoptimizirane s većim osnovnim skupovima, 6-311+G(2d,p)^{109,110} te LANL2DZdp. Prvi od njih karakteriziran je povećanom fleksibilnošću u valentnom prostoru (tzv. trostruki- ζ) i dodatnim skupom d (na atomima druge i viših perioda) i p polarizacijskih funkcija (H atomi), kao i dodatkom s i p difuznih funkcija na atomima druge i viših perioda. Osnovni skup LANL2DZdp, korišten za atom joda, temeljen je na istovjetnim pseudopotencijalima kao LANL2DZ, ali je proširen d polarizacijskim ($\zeta = 0,294$) i p difuznim funkcijama ($\zeta = 0,0308$). Utvrđeno je da skup LANL2DZdp u kombinaciji s DFT metodama daje znatno bolje elektronske afinitete atoma od LANL2DZ.¹¹¹ Osnovni skup LANL2DZdp preuzet je s mrežne stranice EMSL.¹¹² Dosadašnja istraživanja pokazala su da je reakcijska energetika na M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razini praktički konvergirana, što je u skladu s opažanjima da DFT, za

razliku od post-Hartree-Fockovih pristupa, nema osobito velikih zahtjeva na veličinu osnovnog skupa.

Treba napomenuti da su u pojedinim slučajevima uočene nefizikalne oscilacije rezultata s funkcionalima tipa Minnesota prouzročene uporabom integracijskih mreža nedovoljne gustoće.¹¹³ Zbog toga smo u DFT proračunima koristili isključivo tzv. "ultrafinu" mrežu sačinjenu od 99 radijalnih ljusaka po atomu i 590 angularnih točaka po radijalnoj ljusci, a koja se pokazala dovoljnom da eliminira pojavu sličnih numeričkih nestabilnosti. Korištene su korekcije na disperziju temeljene na Grimmeovom empirijskom D3 modelu koji je ugođen na odgovarajući funkcional gustoće; npr. disperzijski parametri za M06-2X-D3 iznose: $s_6 = 1,0000$, $s_{r6} = 1,6190$ i $s_8 = 0,0000$ (jedn. 3.23 i 3.24).⁸⁸

Pri proračunu kinetičkih parametara, harmonijske vibracijske frekvencije skalirane su odgovarajućim empirijskim faktorima u ovisnosti o DFT funkcionalu i osnovnom skupu, konkretno za M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razinu teorije skalirajući faktor iznosi 0,97.¹¹⁴ Računom harmonijskih vibracijskih frekvencija potvrđena su svojstva stacionarnih točaka na plohi potencijalne energije. Pritom su sve vlastite vrijednosti Hessijana¹¹⁵ u minimumima pozitivne, dok prijelazne strukture pokazuju jedinstvenu negativnu vlastitu vrijednost, odnosno imaginarnu vibracijsku frekvenciju, koja odgovara reakcijskoj koordinati. Reakcijski mehanizmi za koje su nađene najniže aktivacijske barijere dodatno su potvrđeni izračunom intrinzične reakcijske koordinate počevši iz geometrije prijelazne strukture u oba smjera, tj. prema reaktantima i produktima.

Najniža elektronski pobuđena stanja u nekim prijelaznim strukturama, poglavito za PCET, izračunata su na TD-CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p) razini teorije (engl. *Time Dependent DFT*, TD-DFT). Funkcional CAM-B3LYP verzija je B3LYP-a korigirana u režimu dugog doseg a metodom troparametarske atenuacije coulombskog operatora.

Kako bi se dobio detaljniji uvid u proces prijenosa naboja, analizirani su parcijalni atomski naboji izračunati NBO metodom¹¹⁶ (engl. *Natural Bond Orbital*, verzija 3.1). Jednostruko popunjene molekulske orbitale (SOMO) radikalskih prijelaznih struktura prikazane su programom GaussView 5.0.8, (konturna razina: 0,04). Osim GaussViewa, za vizualizaciju molekula korišteni su i drugi programi, pretežno Avogadro te Molden za animaciju vibracija.

Iz dobivenih elektronskih energija i vibracijskih frekvencija u stacionarnim točkama izračunate su reakcijske i aktivacijske energije korigirane na vibracijsku energiju nulte točke.

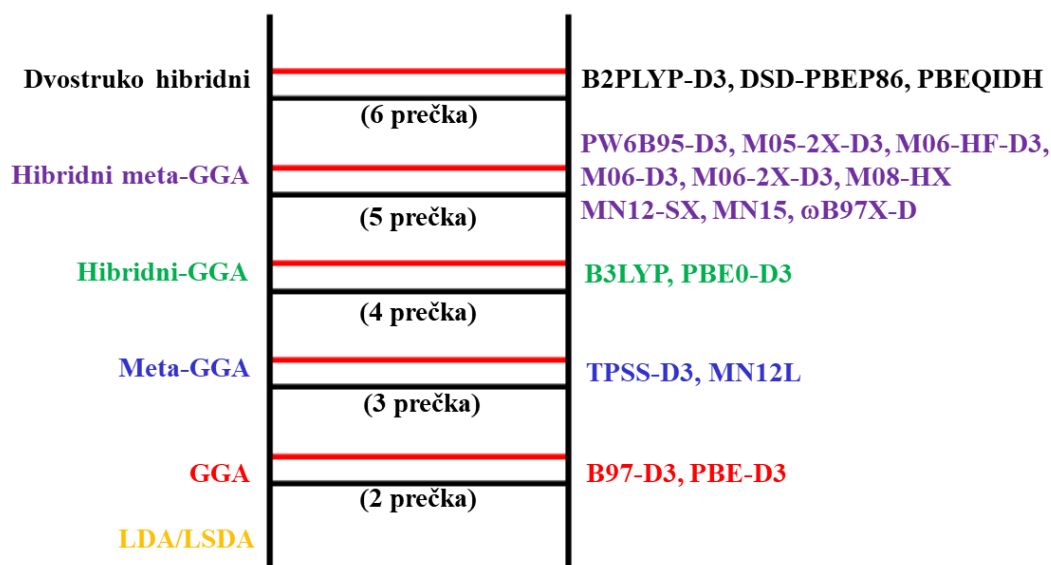
U najvećem broju slučajeva reaktanti radikal i supstrat na nekoliko se načina mogu povezati vodikovim vezama s puferskim anionom ili eksplicitnom molekulom vode. Aktivacijske i reakcijske energije računane su u odnosu na najpovoljnije takve komplekse, tj. u obzir su uzeti najstabilniji parovi reaktanata i najstabilniji produkti. Korišteno je približenje prema kojem se ukupna čestična particijska funkcija izjednačava s umnoškom translacijske, rotacijske, vibracijske i elektronske particijske funkcije. Translacijska particijska funkcija računata je prema modelu čestice u kutiji volumena 1 dm^3 , rotacijska iz molekulskih geometrija uz približenje krutog rotora te vibracijska iz skaliranih harmonijskih vibracijskih frekvencija. Elektronska particijska funkcija brojčano je izjednačena sa spinskom degeneracijom (1 za singlete, 2 za dublete) jer su utjecaji elektronski pobuđenih stanja i spin-orbitalne sprege u ovim reakcijama zanemarivi.⁹⁷ Energije aktivacije nisu korigirane na pogrešku uslijed superpozicije osnovnih skupova reaktanata (BSSE) jer je nedavno pokazano da uporaba standardne Boys-Bernardijeve (engl. *counterpoise*, CP) korekcije nije fizikalno opravdana.¹¹⁷ Osim toga CP korekcija se ne može računati u PCM-u, odnosno nije implementirana s SCRF metodom.

Konstante brzine reakcija za dominantne reakcijske mehanizme izračunate su pri $T = 298 \text{ K}$ korištenjem konvencionalne i varijacijske teorije prijelaznog stanja. Simetrijski rotacijski broj za svaku je reakciju računat kao umnožak simetrijskih brojeva reaktanata podijeljen sa simetrijskim brojem prijelazne strukture. Budući da sve prijelazne strukture imaju C_1 simetriju, za svaki razmatrani reakcijski kanal postoje po dvije prijelazne strukture koje su jedna drugoj zrcalna slika i stoga su termodinamički ekivalentne. Sukladno tomu, sve su izračunate konstante brzina pomnožene faktorom 2.⁹⁸ Korekcije na tuneliranje računane su uporabom Wignerove formule (konvencionalna TST) i semiklasično, u približenju nulte i male zakrivljenosti reakcijske staze (varijacijska TST). U tu je svrhu korišten specijalizirani programski paket Polyrate 17.¹¹⁸

U okviru potrage za optimalnim funkcionalom gustoće za opis kinetike radikalskih reakcija u vodenim otopinama testirano je 18 funkcionala s različitih prečki Jakovljevih ljestava DFT-a. Na taj je način moguće sustavno pratiti članove u funkcionalima, primjerice gustoću kinetičke energije, egzaktnu izmjenu, separaciju prema doseg, perturbacijski član u dvostruko hibridnim funkcionalima, te uočiti koji od članova najviše utječu na preciznost funkcionala u zadanom kontekstu. Posebno nas je ovdje zanimala prediktivnost osnovnog DFT/PCM modela, dakle bez proširivanja soluta eksplicitnim molekulama otapala, osim u

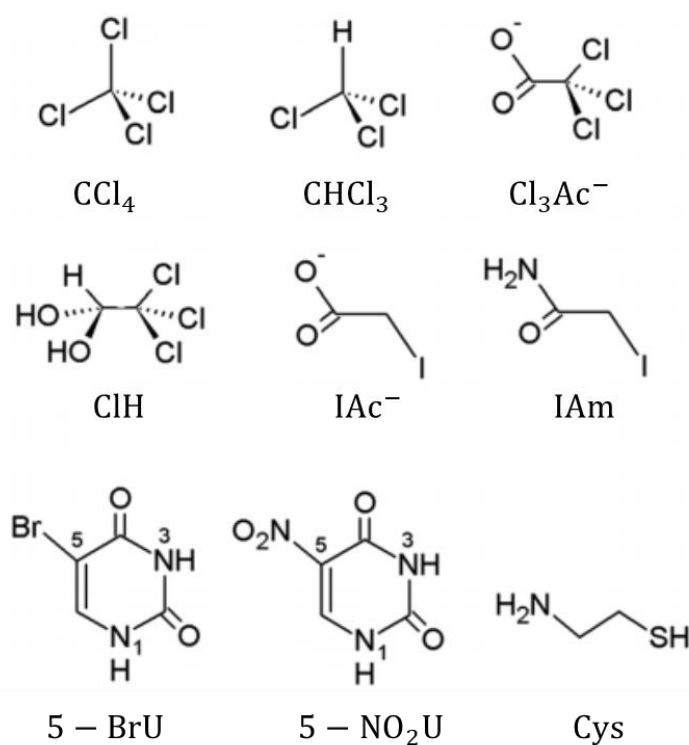
reakcijama u kojima molekula vode sudjeluje direktno, primjerice putem vodom potpomognutog prijenosa protona.

Sa svake je prečke Jakovljevih ljestava (shema 4.1.) odabrano po nekoliko izmjensko-korelacijskih funkcionala, koji su u novijim istraživanjima pokazali dobre rezultate u modeliranju reakcijske kinetike. Kad god je to bilo moguće, koristili smo Grimmeove empirijske korekcije za bolji opis inter- i intramolekularnih disperzijskih međudjelovanja u skladu s novijom D3 shemom; funkcionali koji su korigirani na taj način označeni su sufiksom „D3“. Od lokalnih GGA funkcionala (druga prečka) testirani su B97-D3¹¹⁹ i PBE-D3,¹²⁰ a od meta-GGA (treća prečka) TPSS-D3¹²¹ te višeparametrizirani MN12-L,¹²² koji je po tipu tzv. neseparirani-GA (NGA). Među hibridnim funkcionalima (četvrta prečka) istraženi su vrlo popularni troparametarski hibridni funkcional B3LYP (u Gaussianu se koristi 3. formula iz rada Voska, Wilka i Nussaira¹²³) te PBE0-D3,^{124,125} koji je razvijen iz tzv. prvotnih načela (engl. *first principles*), bez korištenja empirijski ugodivih parametara. S četvrte su prečke testirani globalni meta-GGA hibridni funkcionali, svi redom iz Minnesota grupe funkcionala: PW6B95-D3,¹²⁶ M05-2X-D3,¹²⁷ M06-HF-D3 (koji sadrži 100% HF izmjene),¹²⁸ M06-D3, M06-2X-D3⁸⁶ i M08-HX,¹²⁹ zatim hibridni meta-NGA funkcional MN12-SX, čiji je coulombski član rastavljen prema doseg (engl. *Screened Exchange, SX*)⁸⁷ te MN15,¹³⁰ koji je zadnje razvijena verzija meta-NGA hibridnih funkcionala. Dodatno je s četvrte prečke testiran funkcional ω B97X-D,¹³¹ koji uključuje korekciju na dugom doseg i Grimmeovu D2 disperziju. Posljednja, peta prečka Jakovljevih ljestava zastupljena je s trima dvostruko hibridnim funkcionalima, koji sadrže član smetnje do drugog reda u Kohn-Shamovim orbitalama. To su B2PLYP-D3¹³² i DSD-PBEP86,^{133,134} koji oba uključuju D3 disperzijski član s Becke-Johnsonovom prigušnom funkcijom, te dvostruko hibridni PBEQIDH,¹³⁵ sastavljen iz prvotnih načela korištenjem teorema o adijabatskoj konekciji (dakle, bez empirijski ugodivih parametara). DSD-PBEP86 jedini je od testiranih funkcionala koji uključuje različito skaliranje doprinosa α i β spinskih komponenata ukupnoj energiji. Treba napomenuti da kod dvostruko hibridnih funkcionala reakcijsko polje nije usuglašeno s punom elektronskom gustoćom do drugoga reda, tj. perturbacijske su korekcije izračunate *a posteriori*, na usuglašenu SCF gustoću, što je standardni postupak koji donosi velike uštede u računalnom vremenu.



Shema 4.1. Pregled testiranih funkcionala predanih po zamišljenim prečkama Jakovljevič ljestava.

Testiranje XC funkcionala provedeno je na nizu od devet reakcija α -hidroksiizopropilnog radikala (α -HIP) sa sljedećim halogeniranim organskim spojevima: tetraklorougljikom (CCl_4), triklormetanom (CHCl_3), trikloracetatom (Cl_3Ac^-), kloral-hidratom ($\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2$, ClH), jodacetatom (IAc^-), jodacetamidom (IAm), 5-bromuracilom (5-BrU), 5-nitrouracilom (5- NO_2U) i kationskim oblikom cisteamina ($^+\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, Cys^+). Ove su reakcije izvedene u nepuferiranim, približno neutralnim vodenim otopinama,^{75,81} a odabrane su jer su za njih dostupne precizne eksperimentalno određene konstante brzina. Na slici 4.1. prikazane su strukture dotičnih halogeniranih organskih spojeva.



Slika 4.1. Strukturne formule halogeniranih organskih spojeva na čijim su reakcijama s α -HIP radikalom testirani različiti izmjensko-korelacijski funkcionali.

Stacionarne točke na plohi potencijalne energije za svaki su funkcional optimizirane posebno. Za optimizacije i izračune harmonijskih vibracijskih frekvencija koristili smo sve-elektronski osnovni skup 6-311+G(2d,p) te, samo na atomima joda, ECP osnovni skup LANL2DZdp. Za tri dvostruko hibridna funkcionala, koji u pravilu imaju znatno veće zahtjeve na veličinu osnovnog skupa, konvergencija u aktivacijskim energijama provjerena je korištenjem većih osnovnih skupova – Dunningova aug-cc-pVTZ, odnosno aug-cc-pVTZ-PP na atomima joda (pseudopotencijal zamjenjuje 28 unutrašnjih elektrona). Taj je osnovni skup po kakvoći puni trostruki- ζ proširen polarizacijskim i difuznim funkcijama do kutnog momenta f na atomima druge periode. Radi uštede vremena, ti su izračuni provedeni bez optimizacije (engl. *Single Point*, SP) na geometrijama optimiziranim na manjem osnovnom skupu (6-311+G(2d,p)).

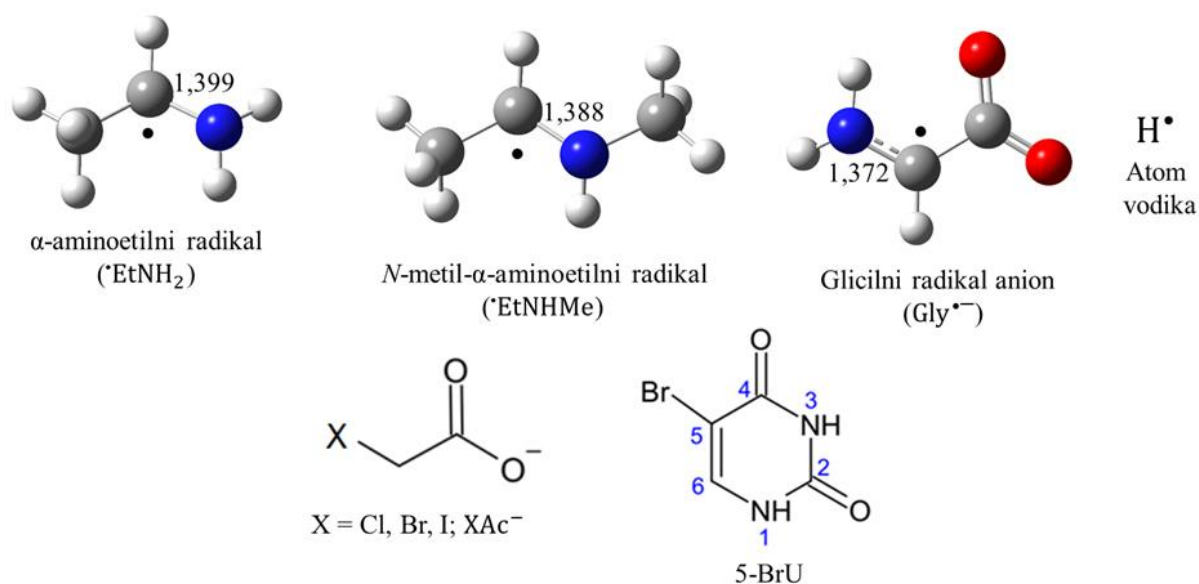
Najbolji funkcionali određeni su primjenom kriterija minimalne apsolutne pogreške (MAE) i najvećeg Pearsonova korelacijskog koeficijenta (PCC) u odnosu na eksperimentalne konstante brzina. Za svaki su funkcional određene i korekcije u slobodnim energijama aktivacije ($\Delta\Delta G^\ddagger$) potrebne da se minimizira suma kvadrata odstupanja od eksperimentalnih

rezultata. MAE i PCC računati su samo za one funkcionalne koji su uspješno predvidjeli geometrije prijelaznih stanja i dali smislene reakcijske koordinate za svaki od devet supstrata.

§ 5. REZULTATI I DISKUSIJA

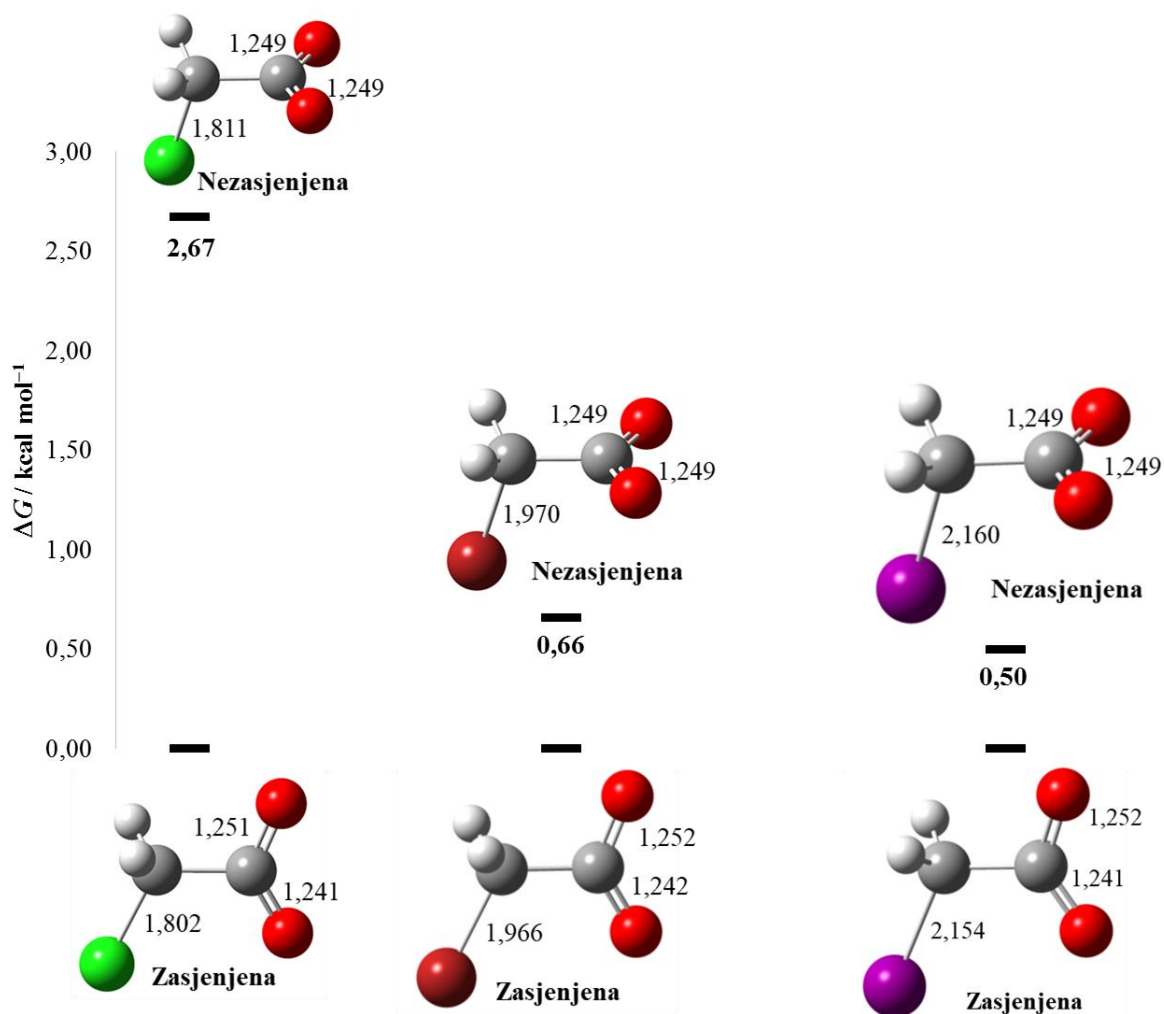
5.1. Reaktanti

Na slici 5.1. prikazane su strukture reaktanata na čijim su reakcijama u vodenim otopinama istraženi mehanizmi i reakcijske kinetike.



Slika 5.1. Optimizirane geometrije radikala (PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije) i strukturne formule halogenorganskih spojeva. Udaljenosti su dane u Å.

S obzirom na mogućnost lake rotacije oko C–C jednostruke veze, potrebno je odrediti dominantnu konformaciju halogenacetata (XAc^-) u vodenim otopinama (slika 5.2.). Računalno se nalazi da je potpuno zasjenjena konformacija točkine grupe C_s s diedarskim kutem $\delta(\text{O}-\text{C}-\text{C}-\text{X}, \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}) \approx 0^\circ$ stabilnija od nezasjenjene u kojoj isti kut iznosi 90° . Kod brom- i jodacetata obje su konformacije lokalni minimumi koji se u slobodnoj energiji razlikuju za $0,66 \text{ kcal mol}^{-1}$, odnosno $0,50 \text{ kcal mol}^{-1}$ (PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije; za jod LANL2DZdp osnovni skup). Kod ClAc^- nezasjenjena konformacija postaje sedlasta točka prvog reda sa slobodnom energijom $2,67 \text{ kcal mol}^{-1}$ iznad zasjenjene.



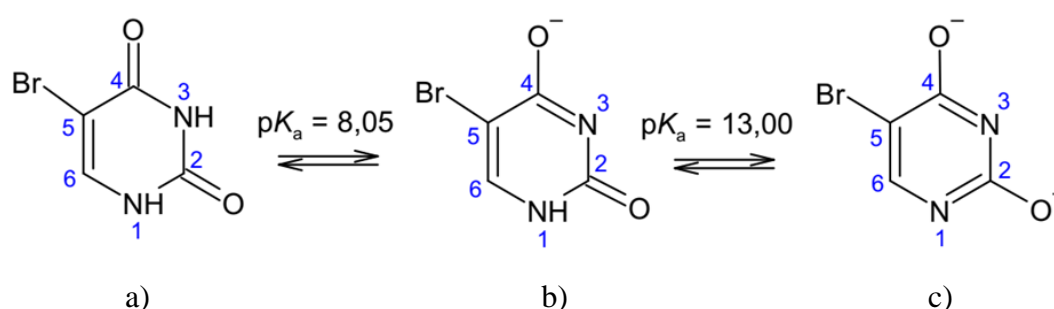
Slika 5.2. Relativne razlike u stabilnosti zasjenjenih i nezaskenjenih konformacija za različite monohalogenacetate. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, za jod LANL2DZdp osnovni skup; udaljenosti su dane u Å.

Prema NBO analizi,¹¹⁶ veća stabilnost zasjenjene konformacije može se pripisati hiperkonjugacijskoj interakciji, tj. povoljnom preklapanju slobodnih elektronskih parova na atomu halogena s π i π^* molekulskim orbitalama karboksilne skupine. Osim toga, u zasjenjenoj konformaciji postoji i važna hiperkonjugacijska delokalizacija naboja iz C = O π -veza prema dvjema povoljno orijentiranim C – H σ^* -orbitalama. Delokalizacija elektronske gustoće zbog ovih je interakcija izraženija u zasjenjenoj konformaciji, što dovodi do manjeg člana odbijanja elektrona. U zasjenjenoj je konformaciji također manji član odbijanja jezgara, dok je u nezaskenjenoj konformaciji jedino povoljniji član privlačenja jezgara i elektrona. Alternativno objašnjenje za veću stabilnost zasjenjene konformacije

mogla bi biti stabilizacija halogenskom vezom, konkretno privlačenjem O i X atoma, ali je usmjerenost takve veze nepovoljna.

U zasjenjenoj su konformaciji C – O veze karboksilne skupine halogenacetata različite duljine, u prosjeku oko 1,24–1,25 Å (slika 5.1.). Kisikovi atomi karboksilne skupine mogu djelovati kao akceptori vodikove veze s amino skupinom •RNH₂, molekulom vode ili puferskim anionima. Kraća C – O veza orijentirana je prema atomu halogena, a duljine veza između ugljika i halogena iznose: $d(\text{C} - \text{Cl}) = 1,802 \text{ \AA}$, $d(\text{C} - \text{Br}) = 1,962 \text{ \AA}$ te $d(\text{C} - \text{I}) = 2,154 \text{ \AA}$ (slika 5.1.). Konstante sila vibracijskih modova u kojima dominira C – X istežanje odražavaju relativnu jakost C – X veza. Za IAc⁻, BrAc⁻ i ClAc⁻ one redom iznose 1,4, 1,7 i 2,5 mdyn Å⁻¹.¹⁴ Vidljivo je da je veza C – Cl osjetno jača od C – Br i C – I pa su bromacetat i jodacetat otprilike jednako podložni dehalogeniranju, dok je kloracetat bitno teže dehalogenirati. Usporedbe radi, konstanta sile u fluoracetatu ima vrijednost od 4,8 mdyn Å⁻¹, gotovo dvostruko veću nego u kloracetatu. Budući da ovdje izučavani radikali nemaju dovoljnu reduktivnu snagu za dehalogeniranje fluoracetata, u ovome radu taj spoj nije razmatran.

5-bromuracil je neutralna, planarna (točkina grupa C_s) i prstenasta molekula koja, ovisno o pH, može biti u amidnom ili imidnom obliku. Prema shemi 5.1.1. 5-BrU je, ovisno o pH otopine, prisutan u tri oblika. Za deprotoniranje N3 – H pK_a iznosi oko 8, dok je za deprotoniranje drugog dušikova atoma pK_a oko 13.⁷⁸



Shema 5.1.1. Kiselinsko-bazne ravnoteže u 5-bromuracilu.

U računima je uzet u obzir isključivo oblik cikličkog amida (laktama) u kojem su oba dušika protonirana, a koji je dominantno prisutan u neutralnim vodenim otopinama. Duljine C = O veza dviju karbonilnih skupina približno su jednake (1,212 Å), dok su N – H veze neznatno različite (N1 – H = 1,011 Å, N3 – H = 1,013 Å). Veza C – Br nešto je kraća nego u

bromacetatu (1,877 Å). U odnosu na halogenacetate, kemija 5-BrU je složenija jer taj spoj ima veću mogućnost stvaranja intermolekulskih vodikovih veza s molekulama vode te puferskim anionima. Karbonilni kisikovi atomi su potencijalni akceptori, dok aminiški dušikovi atomi mogu biti i donori i akceptori vodikovih veza.

Svi izučavani radikali, osim H atoma, mogu, slično kao i halogenorganski spojevi, stvarati komplekse povezane vodikovim vezama s H₂O i HCO₃⁻, odnosno HPO₄²⁻. Halogenorganski spojevi se čvršće od aminoalkilnih radikala povezuju s molekulom vode; razlike u stabilnostima kompleksa •CH(CH₃)NH₂...H₂O/AX i •CH(CH₃)NH₂/AX...H₂O iznose: 3,49 kcal mol⁻¹ (ClAc⁻), 4,17 kcal mol⁻¹ (BrAc⁻), 4,23 kcal mol⁻¹ (IAc⁻) te 1,42 kcal mol⁻¹ (5-BrU). Prilikom istraživanja reakcija radikala s halogeniranim spojevima uz dodatak jedne molekule otapala, kao i u prisutnosti baze, aktivacijske barijere uvijek su računane s obzirom na stabilniji par reaktanata. Kada su halogenacetati u kompleksima s vodom prisutni u zasjenjenoj konformaciji, stabilnost kompleksa je veća nego u slučaju nezasjenjene konformacije (0,99 kcal mol⁻¹ BrAc⁻, 1,13 kcal mol⁻¹ IAc⁻). Treba napomenuti da kompleks kloracetata i vode nije moguće optimizirati u nezasjenjenoj konformaciji jer ona prelazi u stabilniju zasjenjenu.

U strukturama kompleksa AX i H₂O (Dodatak, slika 9.1. a)) voda je dvostruki donor vodikove veze s karboksilnom skupinom halogenacetata. Vodikove veze bitno se razlikuju po duljini i jakosti, a u prosjeku iznose: $d(O \cdots H) \approx 1,79 \text{ \AA}$ i $d(O \cdots H) \approx 2,29 \text{ \AA}$. Pritom se jača vodikova veza stvara s akceptorskim atomom kisika koji je u *trans* položaju u odnosu na atom halogena. *Trans*-kisikov atom je prema NBO analizi za otprilike 0,02-0,03 *e* negativniji u odnosu na *cis*-O. Potonji atom kisika naboj donira uglavnom iz p_z orbitale koja je okomita na ravninu karboksilne skupine, a taj se naboj delokalizacijom i induktivnim učinkom prenosi na drugi atom ugljika i na atom halogena.¹³⁶

Kompleks molekule vode i 5-BrU ima nekoliko minimuma s obzirom da voda može biti na različite načine vezana na dvije amidne skupine 5-BrU. Najstabilniji je kompleks (Dodatak, slika 9.1. a)) u kojem voda kao donor i akceptor vodikove veze premošćuje C2 = O i N1 – H skupine, pri čemu udaljenosti atoma vodika i kisika/O i H iznose $d(C2 = O \cdots H) = 2,010 \text{ \AA}$ i $d(O \cdots H1 - N) = 1,937 \text{ \AA}$.

Bikarbonatni anion također se povoljnije veže na halogenirane spojeve nego na α-aminoetilni radikal. U tim su kompleksima halogenacetati u zasjenjenoj konformaciji, pri čemu razlike u stabilnosti u odnosu na nezasjenjenu konformaciju iznose: 1,46 kcal mol⁻¹

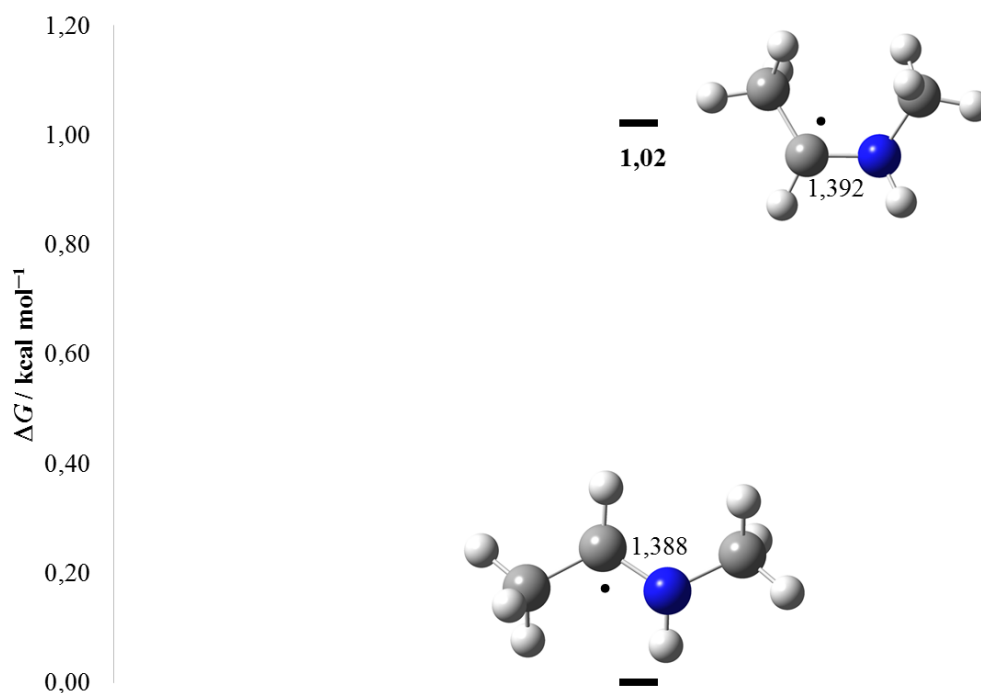
(BrAc⁻), odnosno 0,01 kcal mol⁻¹ (IAc⁻). Razlike u Gibbsovima energijama kompleksa •CH(CH₃)NH₂...HCO₃⁻/AX i •CH(CH₃)NH₂/AX...HCO₃⁻ za ClAc⁻, BrAc⁻, IAc⁻ i 5-BrU redom iznose: 0,96 kcal mol⁻¹, 0,91 kcal mol⁻¹, 0,31 kcal mol⁻¹ te 8,21 kcal mol⁻¹. HCO₃⁻ stvara vodikovu vezu s karboksilnom skupinom, pri čemu je udaljenost O i H atoma približno 1,73 Å. U svim kompleksima atom vodika vezan na atom ugljika halogenacetata pravi i slabiju vodikovu vezu s atomom kisika bikarbonatnog aniona; udaljenost dvaju atoma iznosi približno 2,29 Å (Dodatak, slika 9.1. b)). U kompleksu s 5-BrU HCO₃⁻ se veže na približno isto mjesto kao voda, tj. između N1 – H ($d(O \cdots H) = 1,493 \text{ \AA}$) i C2 = O ($d(O \cdots H) = 1,828 \text{ \AA}$) atoma amidne skupine (Dodatak, slika 9.1. b)).

Zanimljivo je da su kompleksi (•CH(CH₃)NH₂...HCO₃⁻)/XAc⁻ manje stabilni od (XAc⁻...HCO₃⁻)/•CH(CH₃)NH₂, unatoč tomu što u potonjem slučaju dolazi do asocijacije dviju negativno nabijenih vrsta.

Za razliku od bikarbonata, kompleks hidrogenfosfata s α-aminoetilnim radikalom stabilniji je od kompleksa s halogenacetatima. Pritom razlike u Gibbsovima energijama kompleksa •CH(CH₃)NH₂/(XAc⁻...HPO₄²⁻) i (•CH(CH₃)NH₂...HPO₄²⁻)/XAc⁻ iznose 3,11 kcal mol⁻¹ (ClAc⁻), 2,85 kcal mol⁻¹ (BrAc⁻) i 3,07 kcal mol⁻¹ (IAc⁻). To je i očekivano budući da bi vezanje dvostruko negativno nabijene baze na također negativno nabijene halogenacetate elektrostatski bilo vrlo nepovoljno. Kompleks •CH(CH₃)NH₂ i HPO₄²⁻ (Dodatak, slika 9.1. c)) stabiliziran je dvjema vodikovim vezama u kojima su akceptori atom dušika amino skupine ($d(N \cdots H) = 2,133 \text{ \AA}$) i kisikov atom baze ($d(O \cdots H) = 1,835 \text{ \AA}$). Negativan naboj na atomima α-C i N α-aminoetilnog radikala i njihova „radikalnost“ povećavaju se vezanjem na HPO₄²⁻ i to za 0,01 *e* na C i 0,06 *e* na atomu dušika. Hidrogenfosfat se znatno povoljnije veže na 5-BrU nego na •CH(CH₃)NH₂, a razlika u stabilnosti kompleksa (•CH(CH₃)NH₂...HPO₄²⁻)/5-BrU i •CH(CH₃)NH₂/(5-BrU...HPO₄²⁻) iznosi 21,4 kcal mol⁻¹. HPO₄²⁻ je u tom kompleksu u odnosu na 5-BrU smješten na isti način kao i voda i bikarbonatni anion, dakle između N1 – H i C2 = O atoma amidne skupine. Tijekom optimizacije kompleksa (Dodatak, slika 9.1. c)) hidrogenfosfat praktički deprotonira N1 atom pa je nastali H₂PO₄⁻ anion dvostruki donor vodikove veze ($d(N \cdots H) = 1,761 \text{ \AA}$ i $d(O \cdots H) = 1,726 \text{ \AA}$).

Kod *N*-metil-α-aminoetilnog radikala nalazimo dva lokalna konformacijska minimuma prikazana na slici 5.3. U stabilnijem su konformeru (za 1,03 kcal mol⁻¹) metilne skupine

udaljenije, što minimizira steričke smetnje. U usporedbi s atomom vodika u $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikalu, metilna skupina vezana na dušikov atom djeluje induktivno kao slabiji elektron-donor.



Slika 5.3. Razlike u stabilnosti dvaju konformera *N*-metil- α -aminoetilnog radikala. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije; udaljenosti su dane u Å.

Kao i kod $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala, kompleksi spojeva AX s vodom stabilniji su od kompleksa $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ radikala i vode. Razlika u standardnim Gibbsovima energijama za ClAc^- iznosi $3,32 \text{ kcal mol}^{-1}$, dok su za BrAc^- , IAc^- i 5-BrU one jednake $4,00 \text{ kcal mol}^{-1}$, $4,06 \text{ kcal mol}^{-1}$ i $1,25 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Kompleksi halogenorganskih spojeva i HCO_3^- također su stabilniji od kompleksa radikala i baze, osim u slučaju jodacetata. Razlike u standardnim Gibbsovima energijama potonjih kompleksa iznose: $0,08 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^-), $0,03 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-), $-0,57 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-) i $7,33 \text{ kcal mol}^{-1}$ (5-BrU). Kompleks $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ i HCO_3^- stabiliziran je dvjema vodikovim vezama. Kod prve je veze amino skupina donor, a kisikov atom HCO_3^- akceptor ($d(\text{H}\cdots\text{O}) = 2,021 \text{ \AA}$), dok je kod druge atom dušika akceptor ($d(\text{N}\cdots\text{H}) = 2,013 \text{ \AA}$), a kisikov atom donor (Dodatak, slika 9.1. b)).

S druge strane, HPO_4^{2-} anion stvara stabilniji kompleks s radikalom. Razlike u korist kompleksa s radikalom iznose: $\Delta G^0(\text{ClAc}^-) = 3,14 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^0(\text{BrAc}^-) = 2,87 \text{ kcal mol}^{-1}$ i $\Delta G^0(\text{IAc}^-) = 3,09 \text{ kcal mol}^{-1}$, dok je jedino u slučaju 5-BrU različito, $\Delta G^0(5\text{-BrU}) = -21,3 \text{ kcal mol}^{-1}$. Kompleks $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3 \cdots \text{HPO}_4^{2-}$ (Dodatak, slika 9.1. c)) stabiliziran je dvjema vodikovim vezama između baze i amino skupine radikala, pri čemu je baza donator i akceptor vodikove veze ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,870 \text{ \AA}$, $d(\text{N} \cdots \text{H}) = 2,114 \text{ \AA}$). U kompleksu s HPO_4^{2-} parcijalno negativno nabijeni α -ugljikovi i dušikovi atomi radikala postaju negativniji za $0,005 e$ ($\alpha\text{-C}$) i $0,06 e$ (N).

Glicilni radikal anion, $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$, za razliku od dva α -aminoalkilna radikala, s molekulom vode stvara stabilniji kompleks nego halogenorganski spojevi. Razlike u energijama parova kompleksa $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-/\text{AX} \cdots \text{H}_2\text{O}$ i $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}/\text{AX}$ iznose: $1,65 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^-), $0,97 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-), $0,91 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-) te $3,72 \text{ kcal mol}^{-1}$ (5-BrU). Iako postoji više lokalnih minimuma kompleksa $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^- \cdots \text{H}_2\text{O}$, najstabilniji (Dodatak, slika 9.1. a)) je onaj u kojem voda stvara dvije vodikove veze s karboksilnom skupinom ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,711 \text{ \AA}$, $d(\text{O} \cdots \text{H}) = 2,284 \text{ \AA}$).

Bikarbonat se također povoljnije veže na $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ nego na ClAc^- , za $2,64 \text{ kcal mol}^{-1}$, dok razlike u Gibbsovima energijama za BrAc^- i IAc^- iznose $2,70 \text{ kcal mol}^{-1}$, odnosno $3,30 \text{ kcal mol}^{-1}$. Suprotno tomu, par reaktanata $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-/(5 - \text{BrU} \cdots \text{HCO}_3^-)$ stabilniji je za $4,60 \text{ kcal mol}^{-1}$ od $(\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^- \cdots \text{HCO}_3^-)/5 - \text{BrU}$. Kompleks glicilnog radikala s bikarbonatom stabiliziran je dvjema vodikovim vezama (Dodatak, slika 9.1. b)), pri čemu karboksilna skupina radikala djeluje kao akceptor ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,637 \text{ \AA}$), a amino skupina kao donator ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,901 \text{ \AA}$).

Svi termodinamički i kinetički podaci za glicilni radikal anion u fosfatnom puferu izračunati su s obzirom na parove reaktanata $(\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^- \cdots \text{HPO}_4^{2-})/\text{XAc}^-$ i $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-/(5 - \text{BrU} \cdots \text{HPO}_4^{2-})$. Apsolutne razlike u stabilnosti parova reaktanata (radikal $\cdots \text{B}^-$)/supstrat prema (supstrat $\cdots \text{B}^-$)/radikal iznose: $3,48 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^-), $3,21 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-), $3,44 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-) i $21,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ (5-BrU). HPO_4^{2-} anion je u kompleksu s $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ (Dodatak, slika 9.1. c)) orijentiran na sličan način kao i bikarbonat te je također stabiliziran dvjema vodikovim vezama; $d(\text{C} - \text{O} \cdots \text{H}) = 1,738 \text{ \AA}$, $d(\text{N} - \text{H} \cdots \text{O}) = 1,842 \text{ \AA}$. U odnosu na slabiju bazu HCO_3^- , vezanjem glicilnog radikala na

HPO_4^{2-} parcijalni naboji na α -ugljkovim i dušikovim atomima postaju tek blago negativniji – za 0,004 e , odnosno 0,006 e . Konstante stabilnosti kompleksa glicilnog radikala s HCO_3^- i HPO_4^{2-} redom iznose $3,43 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ i $0,04 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$.

Budući da atom vodika nema mogućnost stvaranja vodikovih veza, svi su podaci izračunati s obzirom na parove reaktanata: $\text{H}^*/(\text{AX} \cdots \text{B}^-)$, tj. $\text{H}^*/(\text{AX} \cdots \text{H}_2\text{O})$. HPO_4^{2-} anion u kompleksu s halogenacetatima orijentiran je tako da između atoma vodika baze i karboksilne skupine halogenacetata nastaje vodikova veza čija je prosječna duljina $\approx 1,81 \text{ \AA}$. Atom kisika baze slabo interagira s atomom vodika halogenacetata; udaljenost dvaju atoma iznosi približno $2,13 \text{ \AA}$ (Dodatak, slika 9.1. c)). Zasjenjene konformacije halogenacetata u kompleksu s HPO_4^{2-} stabilnije su za: $0,19 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^-) i $0,61 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-), odnosno $0,29 \text{ kcal mol}^{-1}$ za IAc^- . 5-BrU je u kompleksu s HPO_4^{2-} (Dodatak, slika 9.1. c)) praktički deprotoniran na položaju N3 te je stabiliziran dvjema vodikovim vezama duljina $d(\text{N3} \cdots \text{H}) = 1,761 \text{ \AA}$ i $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,726 \text{ \AA}$.

5.2. Mehanizmi reakcija α -aminoetilnog radikala s halogenacetatima i 5-bromuracilom

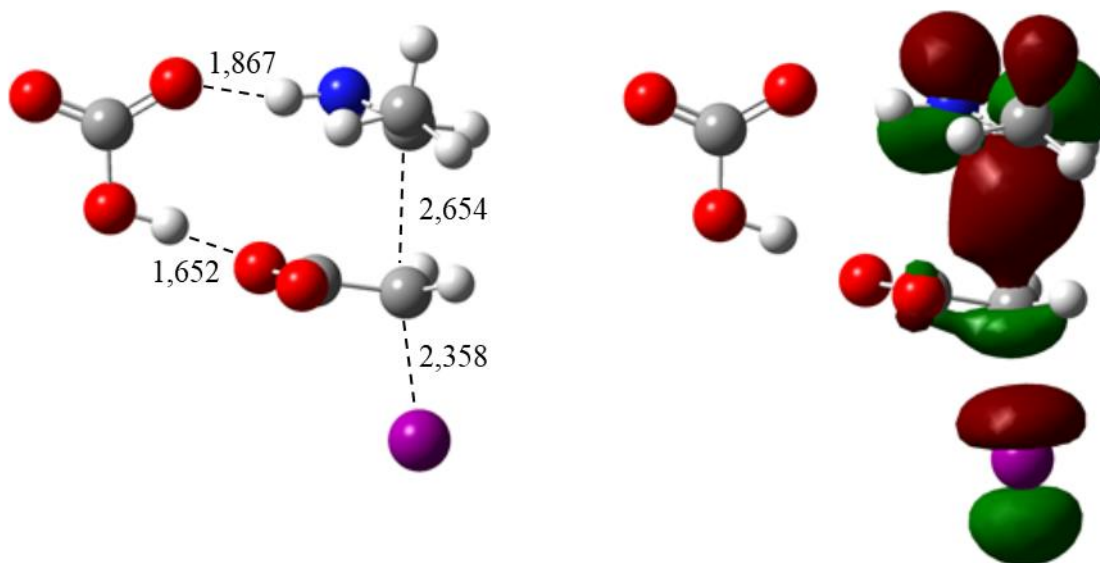
U tablici 5.2.1. prikazani su rezultati dobiveni za mehanizme nađene u reakcijama α -aminoetilnog radikala s halogenim organskim spojevima. Reakcije su modelirane u vodenim otopinama u odsutnosti ili prisutnosti bikarbonatnog, odnosno fosfatnog pufera. Dominantnim se mehanizmom smatra onaj s najmanjom aktivacijskom Gibbsovom energijom jer ona, za razliku od elektronske energije, sadrži termalne (entalpijske) i entropijske doprinose.

Prema podacima u donjoj tablici vidljivo je da u slučaju halogenacetata uglavnom dominiraju reakcijski mehanizmi slobodnoradikalske supstitucije (FRS). Jedina je iznimka fosfatni pufer gdje je najbrži reakcijski put PCET, dok je u slučaju jodacetata to direktno oduzimanje halogena (XA). Ubrzanje PCET-a je očekivano s obzirom da je HPO_4^{2-} znatno bolji akceptor protona od HCO_3^- ili karboksilne skupine halogenacetata. Zbog toga bi se s povećanjem koncentracije fosfatnog pufera u otopini trebali povećati prinosi halogenida. Direktno oduzimanje atoma halogena radikalom može postati dominantan reakcijski put u prisutnosti HPO_4^{2-} , i to samo u slučaju IAC^- s obzirom na relativno slabu C–I vezu. U slučaju ClAc^- i BrAc^- dodatak bikarbonatnog ili fosfatnog pufera mogao bi usmjeriti reakciju ka željenom kanalu – FRS ili PCET. Slična je kontrola reakcijskog mehanizma pomoću pufera demonstrirana u reakciji α -hidroksietilnog ($\bullet\text{EtOH}$) radikala i jodetana, gdje je nađeno da mehanizam PCET dominira u bikarbonatnom puferu, a FRS u fosfatnom.¹² Suprotno tomu, kod 5-BrU dodatak pufera ne utječe bitno na selektivnost reakcije jer, neovisno o prisutnosti pufera, dominantan mehanizam ostaje adicija radikala na *orto*-položaj s obzirom na atom halogena.

Tablica 5.2.1. Standardne aktivacijske i reakcijske (u zagradama) Gibbsove energije za reakcije α -aminoetilnog radikala s halogeniranim organskim spojevima u (ne)puferiranim vodenim otopinama. Korištena je PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, $T = 298$ K, idealna otopina, $c^0 = 1$ mol dm⁻³; podaci su dani u kcal mol⁻¹. Crvenom bojom su naznačeni dominantni reakcijski mehanizmi.

| Spoj | Bez pufera | HCO ₃ ⁻ | HPO ₄ ²⁻ |
|-------------------|---|---|-----------------------------------|
| ClAc ⁻ | FRS-H₂O/X⁻ 16,11 (-10,92) | FRS/X⁻ 14,45 (-23,39) | PCET 15,16 (-38,37) |
| | FRS-H₂O/X[•] (8,11) | FRS/X[•] (11,36) | CIA 21,08 (-27,36) |
| | FRS/X⁻ 16,83 (-5,32) | S_N2(N) 20,63 (-24,01) | HAT 22,69 (4,34) |
| | FRS/X[•] (9,26) | CIA 20,16 (-11,95) | |
| | CIA 21,54 (-1,58) | HAT 21,15 (3,46) | |
| | HAT 21,89 (3,25) | | |
| | S_N2(N) 24,72 (-9,31) | | |
| BrAc ⁻ | FRS/X⁻ 12,19 (-10,19) | FRS/X⁻ 10,37 (-28,31) | PCET 10,99 (-43,24) |
| | FRS/X[•] (-5,07) | FRS/X[•] (-3,03) | BrA 14,26 (-32,10) |
| | FRS-H₂O/X⁻ 12,45 (-15,12) | BrA 15,09 (-16,56) | HAT 22,93 (5,31) |
| | FRS-H₂O/X[•] (-5,54) | HAT 20,91 (4,04) | |
| | BrA 16,19 (-7,70) | | |
| | PCET 18,75 (-21,47) | | |
| | S_N2(N) 20,56 (-14,18) | | |
| | HAT 21,53 (4,22) | | |
| IAc ⁻ | FRS-H₂O/X⁻ 11,31 (-13,37) | FRS/X⁻ 7,80 (-27,22) | IA 9,52 (-31,66) |
| | FRS-H₂O/X[•] (-11,52) | FRS/X[•] (-9,67) | PCET 10,08 (-41,55) |
| | IA 11,80 (-6,40) | IA 10,27 (-16,48) | HAT 22,24 (5,38) |
| | FRS/X[•] 11,96 (-11,11) | PCET 11,11 (-31,32) | |
| | FRS/X⁻ (-8,50) | HAT 20,54 (3,96) | |
| | HAT 21,25 (4,29) | | |
| 5-BrU | <i>o</i>-Ad-H₂O 6,32 (-3,96) | <i>o</i>-Ad 7,11 (-1,81) | <i>o</i>-Ad 9,28 (7,22) |
| | <i>o</i>-Ad 6,89 (-3,95) | PCET 13,86 (6,28) | PCET 17,19 (7,09) |
| | <i>i</i>-Ad 12,27 (-15,91) | <i>i</i>-Ad 16,76 (-13,13) | <i>i</i>-Ad 20,73 (-24,72) |
| | BrA 16,22 (6,05) | BrA 18,70 (4,49) | BrA 22,15 (3,01) |
| | HAT 27,67 (23,79) | HAT 30,04 (24,14) | HAT 32,39 (25,21) |

Slika 5.2.1. prikazuje prijelaznu strukturu FRS i pripadnu SOMO orbitalu za reakciju s jodacetatom u prisutnosti bikarbonata. Može se uočiti da se u strukturi TS-FRS konformacija halogenacetata mijenja iz zasjenjene u gotovo nezasjenjenu – diedarski je kut $\delta(\text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{H}) \approx 162^\circ$. Nukelofilni napad α -ugljkova atoma radikala na C–X ugljikov atom ($d(\text{C}-\text{C}) = 2,654 \text{ \AA}$) dovodi do nastanka C–C kovalentne veze na što ukazuje i porast elektronske gustoće između dvaju ugljikovih atoma vidljiv u SOMO. Istodobno dolazi do pucanja veze između ugljika i atoma halogena ($2,358 \text{ \AA}$).



Slika 5.2.1. Prijelazna struktura FRS i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala i jodacetata u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u \AA .

U načelu je moguće da se halogen eliminira kao dubletni atom, dakle radikal, ili kao halogenidni anion. Sukladno tomu, drugi produkt – biološki važan spoj β -aminobutirat (BABA) – također može nastati kao anion sa zatvorenim ljuskom ili kao neutralni radikal. U velikoj većini slučajeva termodinamički je povoljnija (s obzirom na iznos $\Delta_r G^0$) eliminacija halogenidnog aniona. Kada se halogen eliminira kao anion, tada sa sobom uzima oba elektrona iz C–X veze. To znači da drugi elektron potreban za nastanak C–C veze¹³⁷ (prvi elektron dolazi od radikala) mora potjecati od kisikova atoma karboksilne skupine, što je energijski dosta nepovoljno zbog njihove visoke elektronegativnosti. Jednako je tako

nepovoljno da se rezonantno stabiliziran elektron iz COO^- skupine lokalizira u području C–C veze. Na temelju takvih razmatranja moglo bi se očekivati da su eliminacije halogena u atomarnom i anionskom obliku termodinamički bliske. Ipak, O-radikal β -aminobutirata, koji nastaje prigodom eliminacije halogenidnih aniona, može se povoljno odmah dekarboksilirati preko vrlo niske barijere i tako se raspasti na CO_2 i $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CH}_2$, tj. β -aminoalkilni C-radikal. Reakcije dekarboksiliranja egzergone su i $\Delta_r G^0$ iznose: $-19,34 \text{ kcal mol}^{-1}$ (FRS), $-10,02 \text{ kcal mol}^{-1}$ (FRS- H_2O), odnosno $-0,87 \text{ kcal mol}^{-1}$ (FRS- HCO_3^-). Ravnoteža je dakle pomaknuta prema nastanku CO_2 i $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{CH}_2$ (+ H_2O ili HCO_3^-) kao konačnih produkata. Na slici 9.2. a) u Dodatku prikazan je energijski dijagram relativne promjene Gibbsove energije tijekom reakcije za FRS mehanizam na primjeru bromacetata.

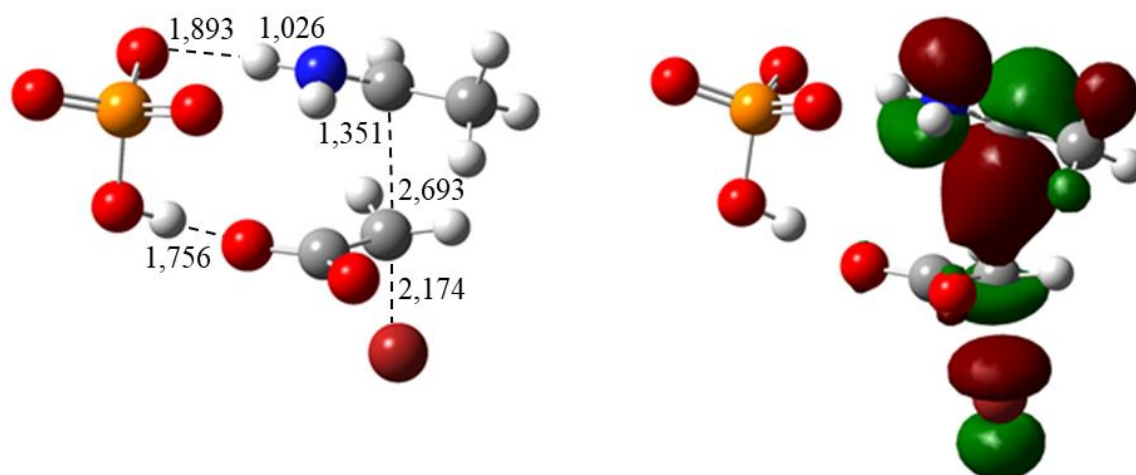
U prijelaznim strukturama FRS bez pufera, karboksilna skupina halogenacetata orijentirana je prema amino skupini radikala, što omogućuje stvaranje vodikovih veza. Suprotno tomu, u reakciji $\cdot\text{EtOH}$ s halogenacetatima¹⁴ prijelazno stanje FRS moguće je naći samo kada hidroksilna i karboksilna skupina nisu orijentirane jedna prema drugoj; u protivnom, vodikova veza odmah usmjerava reakciju ka kanalu PCET-a. Kada nema mogućnosti stvaranja intermolekulskih vodikovih veza, kao što je to slučaj u reakciji $\cdot\text{EtOH}$ radikala s jodetanom, FRS je u pravilu brža od PCET-a.¹²

Kada se reakcije $\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala promatraju uz dodatak jedne eksplicitne molekule vode, nalazi se da voda ne sudjeluje u reakciji direktno, već samo stabilizira prijelazne strukture vodikovim vezama. Voda premošćuje amino skupinu radikala i karboksilnu skupinu supstrata, pri čemu je atom dušika donor, a kisikov atom akceptor vodikove veze. Molekula vode orijentira se slično HCO_3^- anionu (slika 5.2.1.), koji također djeluje kao donor (1,652 Å) i akceptor vodikove veze (1,867 Å).

U prisutnosti HPO_4^{2-} nije bilo moguće naći prijelazne strukture FRS s obzirom da su svi pokušaji optimizacije završili u prijelaznim strukturama PCET-a. U prisutnosti HCO_3^- sve su reakcije FRS osjetno brže nego u nepuferiranim otopinama. Neovisno o prisutnosti pufera, brzine reakcija FRS padaju u nizu: $\text{IAC}^- > \text{BrAc}^- > \text{ClAc}^-$. Reakcije FRS vrlo su egzergone, a osobito je to izraženo u prisutnosti HCO_3^- . Reakcija s IAC^- u prisutnosti HCO_3^- mogla bi pokazivati fenomen prividno negativne aktivacijske energije¹³⁸⁻¹⁴⁰ jer se za razliku elektronskih energija prijelaznog stanja i reaktanata (korigiranu na ZPE) dobiva negativna vrijednost u iznosu od $-2,71 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Treba uočiti da nema značajnih razlika u $\Delta^\ddagger G^0$ kada se otapalo modelira isključivo implicitno ili s jednom eksplicitnom molekulom vode – apsolutne razlike u $\Delta^\ddagger G^0$ u pravilu iznose manje od 1 kcal mol⁻¹. Također, prisutnost eksplicitne vode ne snižava sustavno aktivacijske barijere; primjerice, kod bromacetata je aktivacijska Gibbsova energija za FRS mehanizam bez pufera niža za 0,26 kcal mol⁻¹ nego kod analognog mehanizma s eksplicitnom molekulom vode (FRS-H₂O). Radi usporedbe, treba napomenuti kako su u reakcijama •EtOH radikala s halogenacetatima FRS-H₂O mehanizmi povoljniji od FRS.¹⁴

Podaci u tablici 5.2.1. ukazuju na to da reakcijski mehanizam PCET može biti dominantan u fosfatnom puferu za ClAc⁻ i BrAc⁻. U odsutnosti hidrogenfosfatnog aniona u ulozi vanjskog akceptora protona prijelazne strukture PCET bitno se teže optimiziraju jer je karboksilna skupina dosta slabiji proton-akceptor. Stoga je u nepuferiranoj sredini samo u slučaju bromacetata bilo moguće optimizirati strukturu TS-PCET, čija je $\Delta^\ddagger G^0$ viša za 7,76 kcal mol⁻¹ nego u prisutnosti HPO₄²⁻. Ravnoteža te reakcije značajno je pomaknuta prema produktima u fosfatnom mediju nego u nepuferiranoj sredini s obzirom na apsolutnu razliku u $\Delta_r G^0$ koja iznosi 21,7 kcal mol⁻¹. Kod jodacetata u bikarbonatnom i fosfatnom puferu razlika u $\Delta^\ddagger G^0$ je svega 0,62 kcal mol⁻¹, ali je reakcija u prisutnosti HPO₄²⁻ znatno više egzergona. U fosfatnom puferu svaki od supstrata može reagirati putem PCET-a, iako je kod jodacetata ipak brže direktno oduzimanje joda, dok je kod 5-BrU brža adicija na *orto*-položaj. Pritom, kao što je uvijek slučaj, najbrže reagira IAc⁻, a nešto sporije BrAc⁻ i ClAc⁻. Dodatkom eksplicitne molekule vode optimizacija prijelazne strukture PCET-H₂O više nije bila moguća jer su svi takvi pokušaji završavali u geometriji TS-FRS-H₂O.



Slika 5.2.2. Prijelazna struktura PCET i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala i bromacetata u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Prijelazna struktura PCET na slici 5.2.2. slična je kao kod FRS mehanizama u prisutnosti pufera s obzirom da se najbliži kontakt radikala i supstrata ostvaruje između istog para atoma ugljika – α -ugljkovog radikalskog centra i supstituiranog ugljikova atoma halogenacetata (slika 5.2.1.). Međutim, ključna je razlika što kod PCET-a ne dolazi do nastanka kovalentne C–C veze između tih atoma. U gornjem je primjeru njihova udaljenost 2,693 Å, a duž C–C smjera kojim elektron prelazi s radikala na supstrat može se u SOMO uočiti značajno povećanje elektronske gustoće. Također je vidljivo da, kao i u FRS-SOMO (slika 5.2.1.), dolazi do istodobnog popunjavanja protuvezne orbitale σ_{C-X}^* i posljedičnog dehalogeniranja supstrata. Kako prijenos elektrona uzrokuje pucanje veze C–X, posrijedi je klasa reakcija poznata kao disocijacijski prijenos elektrona (DET). Osim toga, ovaj je mehanizam PCET na granici između prijenosa elektrona unutarnjom i vanjskom ljuskom (ISET, odnosno OSET) – naime, reaktanti su dovoljno blizu da dijele zajednički solvatacijski kavez, no, kako pokazuju računi, ipak ne dolazi do stvaranja (privremene) kovalentne C–C veze kakva je tipična za ISET.⁵⁸⁻⁶⁰

Usporedba dviju SOMO (slike 5.2.1. i 5.2.2.) otkriva da je prosječna elektronska gustoća između ugljikovih atoma manja u SOMO-PCET, što je očekivano jer se kod PCET-a prenosi samo jedan elektron, dok se kod FRS-a u tom području nalaze dva elektrona potrebna za stvaranje kovalentne C–C veze. Spinska gustoća na α -ugljkovom radikalskom centru u

prijelaznim je strukturama PCET-a reducirana u odnosu na gustoću na α -ugljikovu atomu $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala, i to za prosječno 0,3e kod halogenacetata i 0,8e kod 5-BrU.

Treba također napomenuti da se reaktanti u prijelaznim strukturama PCET-a ne moraju nužno orijentirati tako da se najbliži kontakt ostvaruje duž linije koja povezuje α -ugljikov atom radikala (elektron-donor) i C–X atom supstrata (elektron-akceptor). Mogu se optimizirati i prijelazne strukture u kojima je C–X atomu još bliži atom dušika, tako da se prijenos elektrona zapravo zbiva između ugljikova i dušikova atoma. Ovo je primjerice uočeno u reakciji s bromacetatom u nepuferiranom mediju te s jodacetatom u prisutnosti bikarbonata. To znači da α -ugljikovi i dušikovi atomi radikala mogu oba djelovati kao učinkoviti elektron-donori.

Izračunima svojstvene reakcijske staze (IRC) potvrđeno je da kod PCET-a ne nastaje adukt radikala i halogeniranog spoja. Istodobno s prijenosom elektrona i redukcijom halogeniranog spoja baza HPO_4^{2-} deprotonira amino skupinu radikala (slika 5.2.2.). U modu reakcijske koordinate PCET-a na zanimljiv su način spregnuta frekvencijski vrlo „daleka“ gibanja: skraćivanje C–N veze te istezanja N–H i C–X veza. Istodobno C, N, C i H atomi radikala teže k istoj ravnini, što anticipira stvaranje dvostruke veze između α -ugljikova i dušikova atoma, odnosno nastajanje primarnog aldimina.

Kod razmatranja koliko je prijelazna struktura *kasna* ili *rana*, korisno je usporediti duljine C–N i C–H veza u strukturi TS-PCET s vezama u tipičnim aminima i iminima. Duljine tih veza u iminima u prosjeku su $\approx 1,27 \text{ \AA}$ (C–N), odnosno $\approx 1,0 \text{ \AA}$ (C–H), dok su u strukturi TS-PCET odgovarajuće veze duge $1,351 \text{ \AA}$, odnosno $1,026 \text{ \AA}$. Također, proton koji se prenosi još je razmjerno daleko od akceptora ($1,893 \text{ \AA}$). Stoga se ova prijelazna struktura može ocijeniti ranom. Isto vrijedi i za sve ostale TS-PCET strukture u reakcijama $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala.

Pored imina, kao produkt PCET reakcije u odsutnosti pufera nastaju X^- anion i protonirani acetilni radikal jer proton preuzima karboksilna skupina halogenacetata. Dakle, karboksilna skupina može i sama djelovati kao akceptor protona, iako slabiji od puferskih aniona i unatoč relativno nepovoljnom kutu prihvata protona. Treba istaknuti kako i radikali alkohola mogu u odsutnosti pufera reagirati s halogenacetatima mehanizmom PCET. Kao primjeri mogu se navesti reakcije $\bullet\text{EtOH}$ radikala s ClAc^- , BrAc^- i IAc^- ¹⁴ te reakcija $\bullet i\text{PrOH}$ radikala s IAc^- .¹³

Puferi, osim što djeluju kao akceptori protona, ujedno vodikovim vezama stabiliziraju PCET prijelazne strukture $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala. U primjeru sa slike 5.2.2. baza stvara dvije

vodikove veze s amino i karboksilnom skupinom, pri čemu udaljenosti atoma u tim vezama iznose: $d(O \cdots H) = 1,893 \text{ \AA}$ te $d(H \cdots O) = 1,756 \text{ \AA}$. Reakcijski produkti također su stabilizirani vodikovim vezama pa se tako protonirani oblici puferskih aniona, H_2CO_3 i $H_2PO_4^-$, povoljnije vežu na karboksimetilni radikal anion, nego na imin. Kompleks s H_2CO_3 stabiliziran je dvjema vodikovim vezama, u kojima je karboksilna skupina halogenacetata dvostruki akceptor ($d(O \cdots H) = 1,471 \text{ \AA}$, $d(O \cdots H) = 1,470 \text{ \AA}$). Struktura kompleksa s $H_2PO_4^-$ analogna je prethodnoj, s duljinama vodikovih veza od $1,626 \text{ \AA}$.

Deprotonirani i protonirani oblik karboksimetilnog radikala, $\bullet CH_2COO^-$ i $\bullet CH_2COOH$, mogu dalje reagirati s molekulom amina, koji je u ovim sustavima obično prisutan u velikom suvišku. Na taj se način početni radikali obnavljaju u radikalskoj lančanoj reakciji koja može znatno podići, za 1-2 reda veličine, prinose dehalogeniranja. Također, svi radikali prisutni u takvim otopinama mogu u svakom trenutku prekinuti reakciju dajući stabilne produkte.

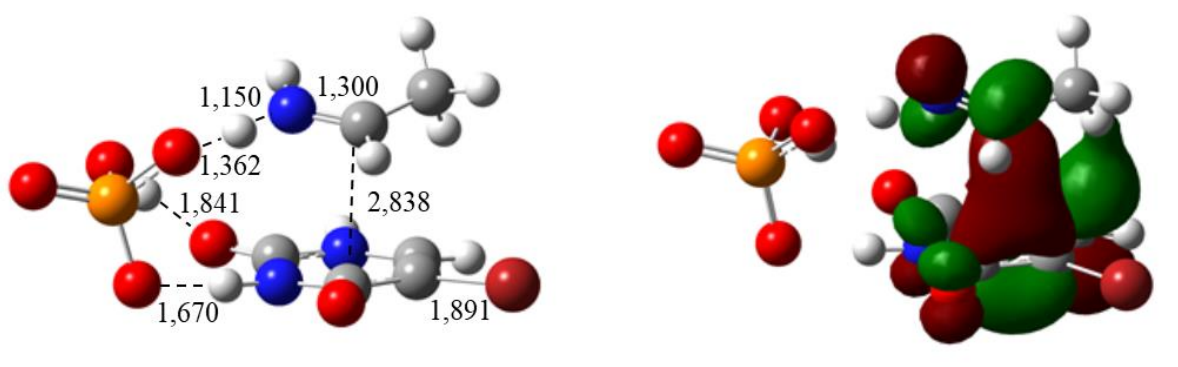
Svi nađeni mehanizmi PCET (tablica 5.2.1.) su razmjerno rijetki primjeri elektronski adijabatskog prijenosa protona,⁶¹⁻⁶⁴ što se može potkrijepiti izračunima pobuđenih elektronskih stanja u prijelaznim strukturama. U formalizmu vremenski ovisne DFT (TD-DFT), TD-CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p) izračuni predviđaju da je prvo pobuđeno elektronsko stanje (S_1) više od 1 eV (u nekim slučajevima i 2 eV) iznad osnovnog (S_0). Sukladno tomu, pri prijenosu protona ne može se očekivati sudjelovanje pobuđenih elektronskih stanja, već se reakcija zbiva u cijelosti na plohi osnovnog stanja. Prvim pobuđenim stanjem dominira prijelaz iz SOMO u LUMO, kao što pokazuje slika 9.3. a) u Dodatku. Najznačajnija razlika između dviju orbitala je u doprinosu elektronskoj gustoći koji potječe od C-X protuvezne interakcije u LUMO, čija populacija dovodi do dehalogeniranja (slika 9.4., Dodatak). Ovo ukazuje na to da je disocijacijska priroda PCET-a, odnosno pucanje veze između ugljika i halogena koje prati prijenos elektrona, najvjerojatniji uzrok dizanju degeneracije između SOMO i LUMO u strukturama prijelaznog stanja, zbog čega je PCET elektronski adijabatičan.

U prijelaznim strukturama PCET-a halogenacetati su, kao i kod mehanizma FRS, u nezasjenjenoj konformaciji, koja je pogodnija za eliminaciju halogena. Razlog je tomu, što u nezasjenjenoj konformaciji halogenacetata LUMO orbitala, koju preneseni elektron populira, postaje stabilnija od LUMO orbitale u zasjenjenoj konformaciji, uz $ClAc^-$ kao iznimku. Razlike u energijama LUMO orbitala ($E(\text{zasjenjena}) - E(\text{nezasjenjena})$) iznose: $0,24 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($ClAc^-$), $-5,30 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($BrAc^-$) te $-8,20 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-). Stoga kod $BrAc^-$ i IAc^-

nezasjenjena konformacija halogenacetata lakše prima elektron, tj. ima viši elektronski afinitet od zasjenjene.

Treba napomenuti da reakcije koje teku PCET-om uglavnom imaju izrazito negativne vrijednosti $\Delta_r G^0$ zbog visokih doprinosa translacijske entropije, s obzirom na to da ovim mehanizmom nastaju tri produkta. Osim toga pojedini kanali PCET-a karakterizirani su negativnim elektronskim barijerama, poput reakcije brom- ($-1,41 \text{ kcal mol}^{-1}$) i jodacetata ($-2,97 \text{ kcal mol}^{-1}$) u fosfatnom puferu. Dodatak HPO_4^{2-} snižava energijsku barijeru (korigiranu na ZPE) u reakciji bromacetata za čak $11,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ u odnosu na nepuferiranu sredinu. Dodatak HPO_4^{2-} , kao jačeg proton akceptora od HCO_3^- , također snižava energijsku barijeru za reakciju jodacetata za $4,2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ako se primjerice uspoređuju barijere za PCET i FRS mehanizme za BrAc^- u nepuferiranoj sredini, vidljivo je kako je FRS povoljniji za $6,6 \text{ kcal mol}^{-1}$. Za reakciju IAc^- u bikarbonatnom puferu PCET je u odnosu na FRS nekompetitivan mehanizam s obzirom na razliku u $\Delta^\ddagger G^0$ od $3,3 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Iako su u slučaju 5-BrU dominantni mehanizmi *orto*-adicije, vrijedno je prokomentirati i PCET mehanizme koji se mogu optimizirati u prisutnosti puferskih aniona (slika 5.2.3.). U prisutnosti eksplicitne molekule vode nije bilo moguće optimizirati prijelaznu strukturu PCET-a jer je voda u usporedbi s HCO_3^- i HPO_4^{2-} slabiji proton-akceptor; osim toga, 5-BrU nema skupinu koja bi mogla povoljno dalje prihvatiti proton u smislu štafetnog prijenosa preko molekule vode (WAPT). U prisutnosti HCO_3^- barijera za PCET je u odnosu na *o*-Ad viša za $5,6 \text{ kcal mol}^{-1}$, a u prisutnosti HPO_4^{2-} za $2,3 \text{ kcal mol}^{-1}$.



Slika 5.2.3. Prijelazna struktura PCET i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala i 5-bromuracila u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

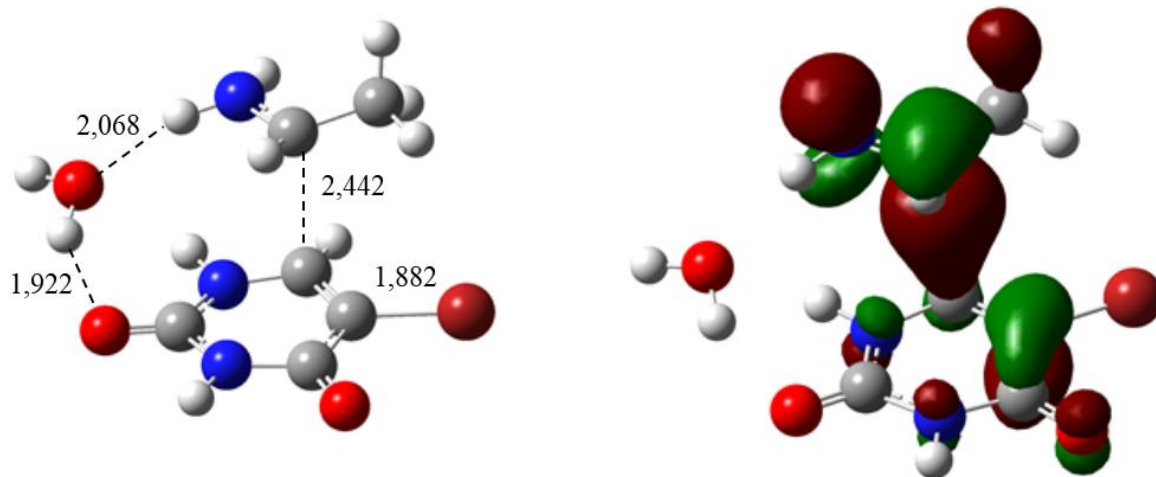
Prijenos elektrona teče učinkovito, premda je radikalski centar smješten relativno daleko (2,838 Å) od C4 kao najbližeg ugljikovog atoma u 5-BrU (slika 5.2.3.). Na to jasno ukazuje povećanje elektronske gustoće u području između radikalskog centra i prstena 5-BrU u SOMO (u prošlim smo radovima ovo područje slikovito nazivali *avenijom elektrona*).¹³ Prijelazna struktura PCET-a stabilizirana je dvostrukom vodikovom vezom između baze i 5-BrU, pri čemu baza djeluje kao donor (1,841 Å) i akceptor vodikove veze (1,670 Å).

Produkti su PCET-a reducirani 5-BrU, tj. 5-BrU radikal anion ($5\text{-BrU}^{\bullet-}$), imin i protonirana baza H_2CO_3 , odnosno H_2PO_4^- . Reducirani 5-BrU ne debromira odmah – duljina veze C–Br u prijelaznoj strukturi iznosi 1,891 Å, što je tek za 0,01 Å dulje u odnosu na vezu u 5-BrU, jer se primljeni elektron može smjestiti u π^* orbitalu, što odgađa dehalogeniranje. Izostanak rapidnog debromiranja, tj. trećeg zasebnog produkta, čini mehanizam PCET entropijski nepovoljnim, odnosno ukupno endergonim (tablica 5.2.1.). Ovo čini ključnu razliku u odnosu na kanale PCET-a s halogenacetatima, koji su, u slučajevima kada se mogu optimizirati, uglavnom izrazito egzergoni.

U tablici 5.2.1. $\Delta_r G^0$ za mehanizme PCET u reakciji $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ s 5-BrU izračunate su s obzirom na stabilniji par produkata, a to je kompleks protonirane baze s reduciranim 5-BrU, tj. H_2CO_3 (H_2PO_4^-) i $5\text{-BrU}^{\bullet-}$. H_2CO_3 stvara s $5\text{-BrU}^{\bullet-}$ dvije vodikove veze i to s C2 = O i N1 – H amidnom skupinom; duljine vodikovih veza iznose $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,448$ Å i $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,939$ Å. Kompleks H_2PO_4^- i $5\text{-BrU}^{\bullet-}$ stabiliziran je čak trima vodikovim vezama, u kojima su atomi vodika puferskog aniona vezani na C2 = O atome ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,862$ Å) i C4 = O ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,679$ Å) atome kisika, dok se N1 – H vodik povezuje s kisikom fosfata ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,834$ Å).

Iako je fundamentalno važno pokazati da osim halogenacetata i nukleobaza 5-BrU može reagirati mehanizmom PCET, što posebno dobiva na značaju u prisutnosti pufera, dominantan je mehanizam s 5-BrU ipak adicija radikala na *orto*-položaj u odnosu na Br supstituent (*o*-Ad, slika 5.2.4.). U ovom se mehanizmu radikal adira na C6 ugljikov atom 5-bromuracila, koji se pritom izdiže (piramidalizira) iznad ravnine prstena uz nastajanje kovalentne C–C veze konačne duljine 1,570 Å. Radikalski adukt više nije planaran – diedarski kut između atoma C4–C5–C6–N1 u produktu iznosi $-34,9^\circ$. Radikalski je centar, tj. nesparena spinska gustoća, uglavnom lokalizirana na Br supstituiranom C5 atomu uz male udjele O-radikalskih (oksilnih) struktura preko keto-enolne delokalizacije prema karbonilnim kisikovim atomima. Nije

primijećeno da *o*-Ad može rezultirati debromiranjem radikalskog adukta; C–Br veza u produktu prosječno je za samo 0,03 Å dulja nego u 5-BrU.

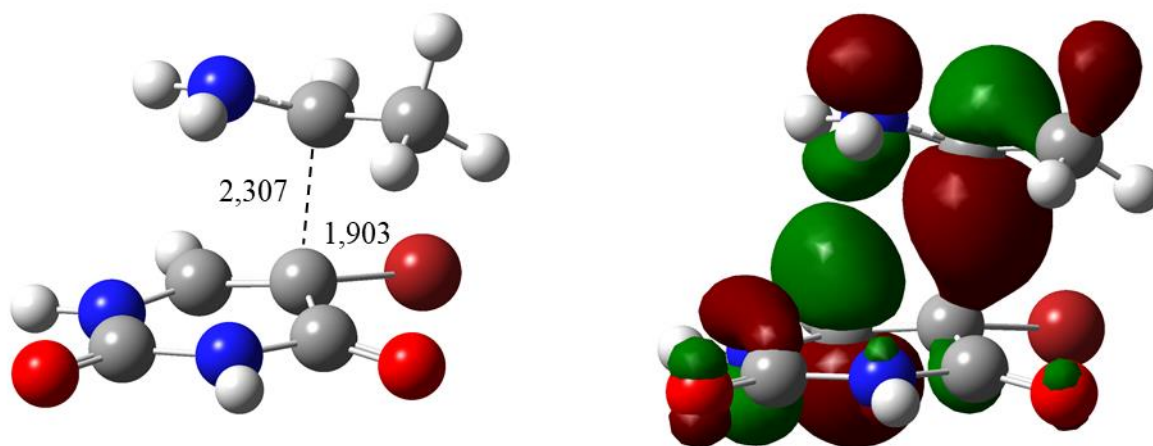


Slika 5.2.4. Prijelazna struktura *o*-Ad-H₂O i pripadna SOMO u reakciji α -aminoetilnog radikala s 5-bromuracilom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Uz jednu eksplicitnu molekulu vode $\Delta^\ddagger G^0$ snižava se za 0,57 kcal mol⁻¹ u usporedbi s *o*-Ad barijerom u čisto implicitnom otapalu (tablica 5.2.1.). Razlika u aktivacijskim barijerama može se objasniti vodikovim vezama koje voda stvara s radikalom i 5-BrU ($d(\text{NH}_2 \cdots \text{O}) = 2,068$ Å, $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,922$ Å) stabilizirajući na taj način prijelaznu strukturu (slika 5.2.4). U prisutnosti HCO₃⁻, odnosno HPO₄²⁻ aniona također se stvaraju dodatne vodikove veze. U prijelaznim strukturama *o*-Ad baze premošćuju radikal i 5-BrU, tako da su kisikovi atomi baze akceptori vodikovih veza, dok su donori amino skupine radikala i 5-BrU. Tipične su duljine vodikovih veza između radikala i baze $d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 1,979$ Å, a između baze i 5-BrU $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,710$ Å u slučaju prijelaznog stanja *o*-Ad uz HCO₃⁻ (TS-*o*-Ad-HCO₃⁻). Kod TS-*o*-Ad-HPO₄²⁻ analogne su vrijednosti jednake $d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 1,934$ Å i $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,486$ Å. Radikaliski *orto*-adukti, slično kao i prijelazne strukture *o*-Ad, također su stabilizirani analognim parovima vodikovih veza čije duljine iznose: $d(\text{NH}_2 \cdots \text{O}) = 2,228$ Å, $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,946$ Å (u *o*-Ad-H₂O); $d(\text{NH}_2 \cdots \text{O}) = 2,063$ Å, $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,745$ Å (u *o*-Ad-HCO₃⁻); i $d(\text{NH}_2 \cdots \text{O}) = 2,161$ Å, $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,573$ Å (u *o*-Ad-HPO₄²⁻).

Prijelazna stanja *o*-Ad imaju negativne energijske barijere koje iznose $-3,67 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad-H₂O), $-2,95 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad) i $-3,65 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad-HCO₃⁻). Iako se negativna energijska barijera nalazi i u prisutnosti HPO₄²⁻, ova je reakcija ipak jedina *orto*-adicija predviđena kao termodinamički neostvariva zbog svoje ukupne endergonosti (tablica 5.2.1). Negativne energijske barijere ukazuju na postojanje čvrstih predreakcijskih kompleksa koji su energijski još niži od prijelaznih stanja *o*-Ad, dok bi se u eksperimentima ovaj fenomen mogao očitovati prividno negativnim aktivacijskim barijerama.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Iz podataka je također vidljivo da prisutnost pufera ne utječe na iznose elektronskih barijera *o*-Ad u tako značajnoj mjeri kao kod PCET-a.

U nepuferiranoj sredini drugi je po povoljnosti mehanizam adicije na (*i*-Ad) *ipso*-položaj (C5 atom) 5-BrU (slika 5.2.5.), dok je u prisutnosti pufera PCET ipak brži od *i*-Ad (tablica 5.2.1.).

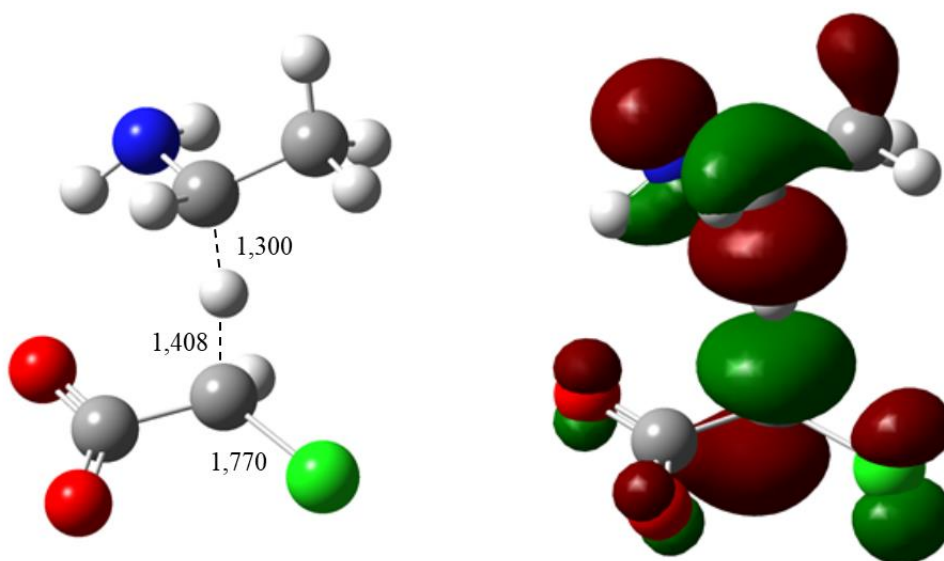


Slika 5.2.5. Prijelazna struktura *i*-Ad i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala s 5-bromuracilom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Kod ovog se mehanizma radikal adira na C5 atom (2,307 Å) na koji je vezan brom. Za razliku od *orto*-adicije, adicija na *ipso*-položaj uvijek je popraćena eliminacijom bromida (1,903 Å). Time se obnavlja dvostruka veza između C5 i C6 atoma, adirani α -aminoalkilni radikal spušta se prema ravnini prstena i radikalski se centar formalno premješta na kisikov C4 = O atom (oksilni radikal). Dakle, pored energijski razmjerno nepovoljnog direktnog oduzimanja bromova atoma (BrA), *i*-Ad je jedini mehanizam koji odmah dovodi do debromiranja 5-BrU.

U prijelaznim strukturama *i*-Ad u prisutnosti pufera, $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ stvara vodikove veze s puferskim anionima. U takvim je kompleksima atom vodika amino skupine udaljen 1,850 Å od kisikova atoma HCO_3^- , a 1,811 Å od kisikova atoma HPO_4^{2-} . HCO_3^- stvara vodikovu vezu i s karbonilnom skupinom $\text{C2} = \text{O}$ ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 2,031 \text{ \AA}$), a HPO_4^{2-} s $\text{N1} - \text{H}$ atomom vodika ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,433 \text{ \AA}$). Prilikom optimizacije produkta *ipso*-adicije u prisutnosti HPO_4^{2-} , puferski anion praktički deprotonira N1 atom 5-BrU ($d(\text{NH}_2 \cdots \text{O}) = 2,017 \text{ \AA}$, $d(\text{N1} \cdots \text{HO}) = 2,071 \text{ \AA}$). S druge strane, do sličnog deprotoniranja ne dolazi u prisutnosti HCO_3^- ($d(\text{NH}_2 \cdots \text{O}) = 2,115 \text{ \AA}$), što odražava bitno slabiji afinitet HCO_3^- prema protonu. Usporedbom podataka u tablici 5.2.1. može se zaključiti da brzine *i*-Ad opadaju u slijedu $k(\text{H}_2\text{O}) > k(\text{HCO}_3^-) > k(\text{HPO}_4^{2-})$, ali je reakcija najegzergonija u prisustvu HPO_4^{2-} .

Kod halogenacetata i 5-BrU testirana je i mogućnost oduzimanja vodika radikalom (HAT) (slika 5.2.6.).

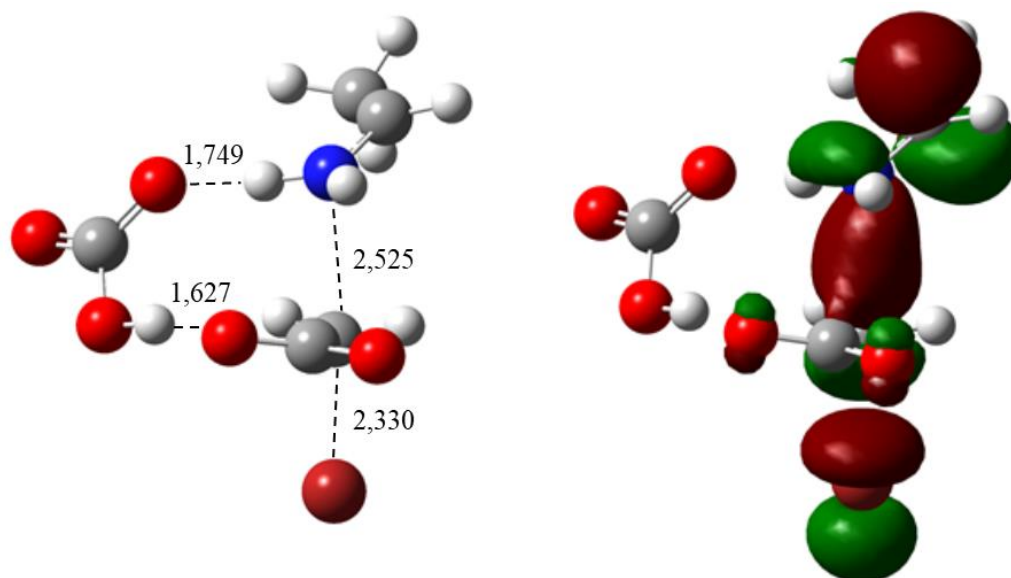


Slika 5.2.6. Prijelazna struktura HAT i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala s kloracetatom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Za razliku od PCET i FRS prijelaznih struktura, u prijelaznim strukturama HAT-a halogenacetati su u zasjenjenoj konformaciji (npr. $\delta(\text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{Cl}) = -176,6^\circ$). Kod halogenacetata je HAT jedini mehanizam koji ne dehalogenira supstrat – produkti su ovog

kanala karboksihalogenmetilni radikal anion i etilamin. Reakcijske barijere i standardne reakcijske Gibbsove energije uglavnom su slične za HAT mehanizme različitih halogenacetata. S obzirom na odnos jakosti veza između atoma ugljika i halogena (C(X) – H) u nastalim halogen-karboksimetilnim radikal anionima $\cdot\text{CH}(\text{X})\text{COO}^-$, za očekivati je da će stabilnost biti najveća za $\cdot\text{CH}(\text{Cl})\text{COO}^-$, a najmanja za $\cdot\text{CH}(\text{I})\text{COO}^-$.

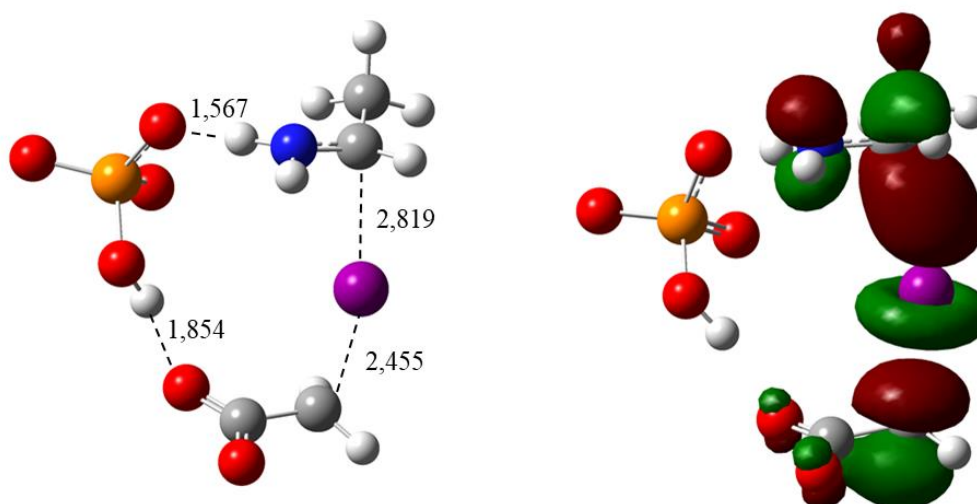
U slučaju 5-BrU, radikal uzima H atom s položaja C6, čime nastaje neutralni 5-BrU \cdot radikal. Apsolutne vrijednosti imaginarnih vibracijskih frekvencija za reakcije s halogenacetatima uglavnom su visoke, $>1000\text{ cm}^{-1}$, dok su kod 5-BrU 2-3 puta niže. Iz tablice 5.2.1. vidljivo je da su, u usporedbi s jednoelektronskom redukcijom, supstitucijom i adicijama, kanali HAT kinetički (vrlo visoke barijere) i termodinamički (endergonost) vrlo nepovoljni te da prisutnost pufera na te kanale nema većeg utjecaja. Stoga se može tvrditi da reakcija oduzimanja vodika općenito ne predstavlja uobičajen način reagiranja α -aminoalkilnih radikala u vodenim otopinama, a slično je pravilo uočeno i u reakcijama srodnih α -hidroksialkilnih radikala.¹⁴



Slika 5.2.7. Prijelazna struktura $\text{S}_{\text{N}}2(\text{N})$ i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala s bromoacetatom u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Slično nepovoljan reakcijski kanal kao i HAT je nukleofilna supstitucija u kojoj između radikala i halogenacetata nastaje C–N veza uz eliminaciju halogenidnog aniona ($S_N2(N)$, slika 5.2.7.). Ovaj je mehanizam zanimljiv samo konceptualno jer su prijelazne strukture $S_N2(N)$ srodne PCET-u – suštinska je razlika u tomu što se kod $S_N2(N)$ između donorskog i akceptorskog atoma ne prenosi jedan elektron, već se formira potpuna kovalentna dvoelektronska veza, odnosno pozitivno nabijeni amonijev most $R1-NH_2^+-R2$ koji se u prisustvu baze lako deprotonira. Radikalni centar pritom ostaje na istom atom ugljika. Vidljivo je (slika 5.2.7.) da HCO_3^- stabilizira prijelaznu strukturu vodikovim vezama ($d(O \cdots H) = 1,749 \text{ \AA}$ i $d(H \cdots O) = 1,627 \text{ \AA}$) na analogan način kao i kod PCET-a. Pokušaji optimizacije $S_N2(N)$ prijelaznih struktura u prisutnosti HPO_4^{2-} završavaju u PCET strukturama. $S_N2(N)$ prijelazne strukture također su općenito znatno *kasnije* od PCET-a. Primjerice, kod PCET-a u reakciji s $BrAc^-$ u nepuferiranoj sredini udaljenosti atoma ugljika i dušika te ugljika i broma iznose $2,693 \text{ \AA}$ odnosno $2,346 \text{ \AA}$, dok su za $S_N2(N)$ one $2,170 \text{ \AA}$ odnosno $2,437 \text{ \AA}$. Na slici 9.3. u Dodatku prikazana je usporedba SOMO i LUMO za prijelazne strukture PCET, FRS i $S_N2(N)$ u reakciji s $BrAc^-$ u nepuferiranoj sredini. U sva je tri slučaja vidljivo povećanje elektronske gustoće u području između najbližih atoma radikala i halogenacetata te protuvezna interakcija između C i Br atoma.

Posljednja istražena mehanistička mogućnost je direktnog napada radikala na halogeni atom, njegovo oduzimanje i prelazak sa supstrata na radikal. Mehanizam, dakle, uključuje kidanje kovalentne veze između halogena i supstrata i istodobni nastanak takove veze između halogena i radikala. Sukladno tomu, reakcijske su energije dobra ilustracija relativne jakosti dviju veza, a sama se reakcija može smatrati izo-, odnosno homodezmičkom. Brzine mehanizma oduzimanja halogena (XA) rapidno rastu od $ClAc^-$ prema IAc^- pa se tako nalazi da je reakcijski mehanizam oduzimanja joda (IA) dominantan kanal u reakciji $\bullet CH(CH_3)NH_2$ s IAc^- u prisutnosti HPO_4^{2-} (tablica 5.2.1.; slika 5.2.8.).



Slika 5.2.8. Prijelazna struktura IA i pripadna SOMO za reakciju α -aminoetilnog radikala s jodacetatom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Ovaj reakcijski put ima negativnu elektronsku aktivacijsku barijeru (korigiranu na ZPE) od $-3,08 \text{ kcal mol}^{-1}$.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Nastali 1-jodetilamin u vodenim bi otopinama morao biti nestabilan i podložan brzom hidrolizi jer su supstituenti amino-skupina i halogeni atom u tom spoju vezani geminalno, tj. na isti ugljikov atom. Budući da hidroliza 1-jodetilamina daje imin i jodovodičnu kiselinu, koja se odmah raspada na hidronijev ion i jodid, krajnji su produkti mehanizama PCET i IA (tj. XA općenito) identični. Doprinos IA mogao bi biti nezanemariv i u prisutnosti HCO_3^- i posebice u nepuferiranoj sredini, s obzirom da razlike u $\Delta^\ddagger G^0$ u odnosu na FRS, odnosno FRS- H_2O mehanizme iznose svega 2,47 i 0,49 kcal mol^{-1} . Znatni doprinos mehanizma IA ukupnoj konstanti brzine reakcije viđen je i u reakciji jodacetamida s $\cdot\text{iPrOH}$ radikalom.¹³

Prisutnost puferских aniona ima osjetan utjecaj na brzinu kanala XA jer baza, posebice HPO_4^{2-} , može premostiti reaktante vodikovim vezama u prijelaznim strukturama XA (slika 5.2.8., $d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,567 \text{ Å}$, $d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,854 \text{ Å}$) i tako ih dodatno stabilizirati. Zbog toga su reakcije XA najbrže u prisutnosti HPO_4^{2-} , a najsporije u nepuferiranoj sredini.

U slučajevima kada se predviđa da je mehanizam XA kompetitivan PCET-u, dva bi se mehanizma u načelu mogli razlikovati pomoću primarnog kinetičkog izotopnog učinka (PKIE) temeljenom na H/D izotopnoj zamjeni. S obzirom da se kod PCET-a proton (deuterij) prenosi u koraku koji određuje brzinu, omjer konstanti brzina $k(\cdot\text{RNH}_2)/k(\cdot\text{RNHD})$ u

slučajevima kada dominira PCET može biti izuzetno velik – kod nekih su PCET procesa zabilježeni i „kolosalni“ PKIE, do nekoliko stotina. Obrnuto, što je veći doprinos kanala XA utjecaj primarne H/D izotopne supstitucije trebao bi biti manji.^{141,142}

Podaci za $\Delta_r G^0$ u tablici 5.2.1. za XA mehanizme izračunati su s obzirom na produkte karboksimetilni radikal anion i 1-halogenetilamin. U prisutnosti puferskih aniona $\Delta_r G^0$ izračunate su s obzirom na stabilnije parove produkata, tj. $(\text{HCO}_3^- \cdots \text{CH}_3\text{CHXNH}_2)/\text{A}^\bullet$ i $(\text{HPO}_4^{2-} \cdots \text{CH}_2\text{COO}^-)/\text{CH}_3\text{CHXNH}_2$. Ako se u obzir uzme i iminentna hidroliza 1-halogenetilamina i konačna pretvorba produkata XA u produkte PCET-a, egzergonost reakcija XA još je izraženija. HCO_3^- s amino skupinom 1-halogenetilamina stvara vodikovu vezu ($d(\text{H} \cdots \text{O}) \approx 1,4 \text{ \AA}$), dok jača baza HPO_4^{2-} u kompleksu sa 1-brometilaminom posve deprotonira amino skupinu ($d(\text{H} \cdots \text{N}) = 1,751 \text{ \AA}$) uz nastajanje imina ($d(\text{C} = \text{N}) = 1,270 \text{ \AA}$) i eliminaciju bromida ($d(\text{C} \cdots \text{Br}) = 3,687 \text{ \AA}$) pa je konačan rezultat zapravo istovjetan hidrolizi. Kod halogenacetata kanali XA najviše su egzergoni u prisutnosti HPO_4^{2-} , a najmanje u nepuferiranoj sredini.

Za mehanizam oduzimanja Br atoma iz 5-BrU aktivacijske su energije u svim sredinama vrlo visoke i reakcijske slobodne energije endergone pa je doprinos kanala BrA zanemariv.

5.3. Mehanizmi reakcija *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s halogenacetatima i 5-bromuracilom

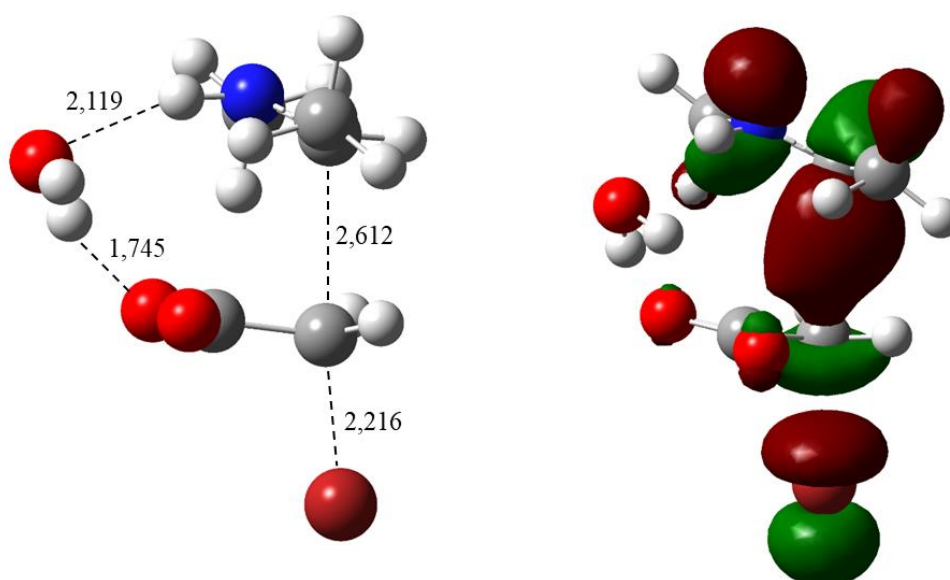
Podaci u tablici 5.3.1. ukazuju na to da *N*-metil- α -aminoetilni radikal ($\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$) radikal reagira uglavnom slično kao i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ jer su većinom isti tipovi mehanizama dominantni za oba radikala. S halogenacetatima $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ reagira mehanizmom FRS u nepuferiranoj sredini i uz HCO_3^- , dok uz HPO_4^{2-} izuzetak čine BrAc^- i IAc^- za koje je dominantni kanal PCET-a, odnosno IA. S 5-BrU u nepuferiranoj sredini i uz HCO_3^- dominantna je adicija na *orto*-položaj, ali je zanimljivo istaknuti da je u prisutnosti HPO_4^{2-} *ipso*-adicija za $4,92 \text{ kcal mol}^{-1}$ povoljnija od *orto*-adicije, što nije slučaj s $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$. Također, su male razlike $\Delta^\ddagger G^0$ za FRS/X^- i $\text{FRS-H}_2\text{O}/\text{X}^-$, odnosno *o*-Ad i *o*-Ad-H₂O, mehanizme, koje iznose: $1,31 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^-), $0,49 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-) te $0,24 \text{ kcal mol}^{-1}$ (5-BrU).

Vrijednosti $\Delta^\ddagger G^0$ iz tablice 5.3.1. pokazuju da se brzina FRS povećava u slijedu $\text{ClAc}^- < \text{BrAc}^- < \text{IAc}^-$. U prisutnosti HPO_4^{2-} prijelaznu strukturu FRS nije bilo moguće optimizirati za BrAc^- i IAc^- . Puferski anioni ne sudjeluju u reakciji direktno, već stabiliziraju prijelazne strukture djelujući kao donori i akceptori vodikovih veza s karboksilnom skupinom XAc^- i amino skupinom radikala i 5-BrU. Slično je i s eksplicitnom molekulom vode (slika 5.3.1.). Stoga su standardne aktivacijske Gibbsove energije u prisutnosti pufera niže nego u nepuferiranoj sredini; razlike u $\Delta^\ddagger G^0$ iznose: $2,45 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^- , HCO_3^-), $0,98 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^- , HPO_4^{2-}), $3,22 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-), $4,21 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-). Neki od kanala FRS pokazuju negativne energijske aktivacijske barijere (korigirane na ZPE).¹³⁸⁻¹⁴⁰ Na primjer, energijske barijere za BrAc^- i IAc^- bez pufera iznose $-0,37 \text{ kcal mol}^{-1}$, odnosno $-0,11 \text{ kcal mol}^{-1}$, a uz HCO_3^- $-3,14 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-), odnosno $-5,13 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-).

Tablica 5.3.1. Standardne aktivacijske i reakcijske (u zagradama) Gibbsove energije za reakcije *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s halogeniranim organskim spojevima u (ne)puferiranim vodenim otopinama. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, $T = 298$ K, idealna otopina, $c^0 = 1$ mol dm⁻³. Svi su podaci dani u kcal mol⁻¹. Crvenom bojom su naznačeni dominantni reakcijski mehanizmi.

| Spoj | Bez pufera | HCO ₃ ⁻ | HPO ₄ ²⁻ |
|-------------------|---|---|---|
| ClAc ⁻ | FRS-H₂O/X⁻ 14,77 (-13,40) | FRS/X⁻ 12,32 (-29,64) | FRS/X⁻ 13,79 (-42,16) |
| | FRS-H₂O/X[•] (12,95) | FRS/X[•] (12,62) | FRS/X[•] (15,94) |
| | FRS/X ⁻ 16,08 (-2,77) | CIA 18,97 (-13,25) | PCET 17,58 (-40,44) |
| | FRS/X [•] (12,78) | HAT 20,46 (3,59) | CIA 19,14 (-30,66) |
| | CIA 20,69 (-3,25) | S _N 2(N) 21,10 (-20,34) | HAT 22,97 (4,67) |
| | HAT 21,23 (3,65) | | |
| | PCET 22,04 (-18,69) S _N 2(N) 24,11 (-12,02) | | |
| BrAc ⁻ | FRS-H₂O/X⁻ 11,39 (-17,60) | FRS/X⁻ 8,17 (-34,57) | PCET 9,98 (-45,31) |
| | FRS-H₂O/X[•] (-0,70) | FRS/X[•] (-1,76) | BrA 12,75 (-34,24) |
| | FRS/X ⁻ 11,88 (-7,64) | BrA 12,97 (-17,64) | HAT 22,67 (5,64) |
| | FRS/X [•] (-1,54) | PCET 13,14 (-34,50) | |
| | BrA 14,36 (-12,46) | HAT 20,49 (4,51) | |
| | PCET 16,60 (-23,56) HAT 20,85 (4,62) | | |
| IAc ⁻ | FRS/X[•] 10,14 (-7,59) | FRS/X⁻ 5,93 (-33,48) | IA 7,62 (-33,47) |
| | FRS/X⁻ (-5,95) | FRS/X[•] (-8,40) | PCET 10,29 (-43,62) |
| | PCET 14,12 (-21,87) | IA 8,33 (-18,04) | HAT 23,34 (5,70) |
| | IA 20,68 (-11,41) | PCET 12,45 (-33,41) | |
| | HAT 22,36 (4,69) | HAT 18,58 (3,98) | |
| 5-BrU | <i>o</i>-Ad-H₂O 4,67 (-3,85) | <i>o</i>-Ad 5,29 (-1,28) | <i>i</i>-Ad 6,51 (-23,18) |
| | <i>o</i>-Ad 4,91 (-3,91) | <i>i</i>-Ad 16,79 (-9,56) | <i>o</i>-Ad 13,31 (4,68) |
| | <i>i</i>-Ad 11,94 (-14,34) | BrA 15,76 (2,12) | BrA 19,40 (-1,04) |
| | BrA 12,93 (1,29) | HAT 29,40 (16,86) | HAT 29,61 (13,43) |
| | HAT 27,27 (24,19) | | |

Slika 5.3.1. daje primjer prijelazne strukture FRS i pripadne SOMO u kojoj je vidljivo znatno povećanje elektronske gustoće u području između radikalskog centra i alifatskog ugljikova atoma BrAc⁻, što ukazuje na nastanak kovalentne veze između dvaju atoma. Kao i u prijelaznim stanjima reakcija s [•]CH(CH₃)NH₂, halocetati su, prisutni u gotovo nezasjenjenoj konformaciji ($\delta(\text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{H}) = -164,3^\circ$), koja omogućuje nesmetanu eliminaciju halogena. U odnosu na halogenirani spoj radikal se u prijelaznoj strukturi orijentira tako da su steričke smetnje uslijed prisutnosti metilne skupine minimalne, a da pritom struktura bude stabilizirana maksimalnim brojem vodikovih veza ($d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 2,119 \text{ \AA}$ i $d(\text{OH} \cdots \text{O}) = 1,745 \text{ \AA}$, slika 5.3.1.).



Slika 5.3.1. Prijelazna struktura FRS-H₂O i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s bromacetatom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

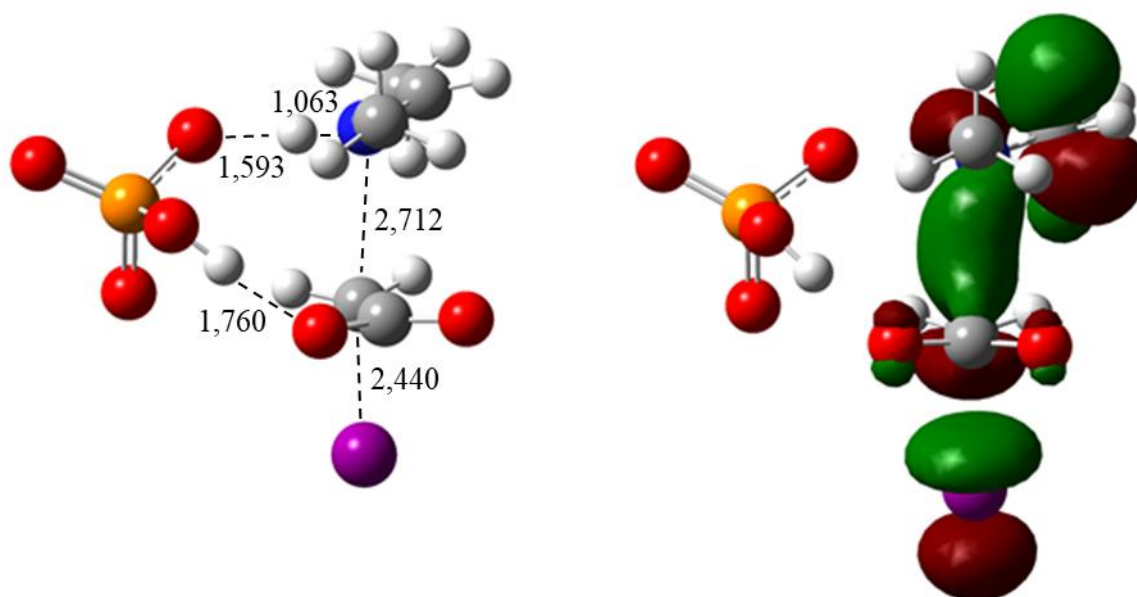
Produkti reakcije su *N*-metil- β -aminobutirani (oksilni) O-radikal (*N*-metilirani derivat neurotransmitera BABA; *N*-metil-BABA) sa odnosno bez vezane baze, te halogenidni anion; prema tim produktima izračunate su $\Delta_r G^0$ vrijednosti u tablici 5.3.1. Jedini je izuzetak reakcija IAc⁻ bez pufera u kojoj je za 1,63 kcal mol⁻¹ povoljnija eliminacija joda u atomarnom nego u anionskom obliku. Atomarni jod predviđen je kao preferirani produkt i u

reakciji s $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ (tablica 5.2.1.), što ponovno ukazuje na slabiji elektronski afinitet joda.

N-metil- β -aminobutiratni radikal u prisutnosti eksplicitne vode orijentiran je tako da molekula vode stvara vodikove veze s amino i karboksilnom skupinom, pri čemu kisikov atom djeluje kao akceptor vodikove veze ($d(\text{O} \cdots \text{H}) = 1,770 \text{ \AA}$), a amino skupina kao donor ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,812 \text{ \AA}$). U kompleksu radikalskog produkta i HCO_3^- baza praktički deprotonira amino skupinu pa djeluje kao dvostruki donor vodikove veze s karboksilnom ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,314 \text{ \AA}$) i imino skupinom ($d(\text{H} \cdots \text{N}) = 1,731 \text{ \AA}$). Analogni se kompleks stvara s HPO_4^{2-} , a duljine dotičnih vodikovih veza iznose $d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,610 \text{ \AA}$ i $d(\text{H} \cdots \text{N}) = 1,811 \text{ \AA}$.

N-metil- β -aminobutiratni radikal može u odsutnosti pufera vrlo povoljno dekarboksilirati uz nastanak $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NHCH}_3)\bullet\text{CH}_2$ radikala i CO_2 ; $\Delta_r G^0$ za tu reakciju iznosi $-21,25 \text{ kcal mol}^{-1}$. S druge strane zanimljivo je da u prisutnosti HCO_3^- i HPO_4^{2-} analogno dekarboksiliranje postaje endergono; $\Delta_r G^0(\text{HCO}_3^-) = 7,44 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta_r G^0(\text{HPO}_4^{2-}) = 19,74 \text{ kcal mol}^{-1}$. Puferski anioni jako stabiliziraju radikalske produkte i stabilizacija jača s porastom protonskog afiniteta baze kao što je vidljivo iz povećanja egzergonosti reakcija FRS (tablica 5.3.1.). Ova stabilizacija ujedno snižava sklonost radikala dekarboksiliranju.

S porastom jakosti baze mehanizam PCET se ubrzava pa tako za BrAc^- u prisutnosti HPO_4^{2-} PCET postaje dominantan reakcijski put. Kod supstrata 5-BrU prijelazne strukture PCET-a nisu pronađene.



Slika 5.3.2. Prijelazna struktura PCET-a i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s jodacetatom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Slika 5.3.2. prikazuje prijelaznu strukturu PCET i SOMO za supstrat IAc^- u prisutnosti HPO_4^{2-} . Orijehtacija radikala omogućuje stvaranje vodikove veze s bazom (1,593 Å), kao i vodikovu vezu baze s IAc^- (1,760 Å). Kod PCET-a u reakcijama $\cdot\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ prijenos elektrona ostvaruje se između najbližih atoma – dušikova atoma i alifatskog ugljikova atoma IAc^- (2,712 Å), s kojeg istodobno odlazi I^- anion (2,440 Å, slika 5.3.2.). S obzirom na to, prijelazne strukture PCET-a slične su strukturama mehanizama $\text{S}_{\text{N}}2(\text{N})$ (*vide infra*), a razlika je u tomu što kod PCET-a ne dolazi do nastanka C–N kovalentne veze – ugljikovi i dušikovi atomi su kod PCET-a predaleko da bi nastala veza (2,712 Å). Osim toga, PCET prijelazne strukture dosta su *rane*; primjerice, C–N i N–H veza iznose oko 1,3 Å, odnosno 1,0 Å, što je blisko duljinama veza u aminima, dok je proton koji se prenosi još razmjerno daleko od HPO_4^{2-} akceptora (1,593 Å, slika 5.3.2.). Kod BrAc^- visina reakcijske barijere korelira s udaljenošću elektron donorskog i akceptorskog atoma (C–N) – što su ugljikovi i dušikovi atomi udaljeniji, prijenos elektrona je neučinkovitiji i barijera za PCET je viša.

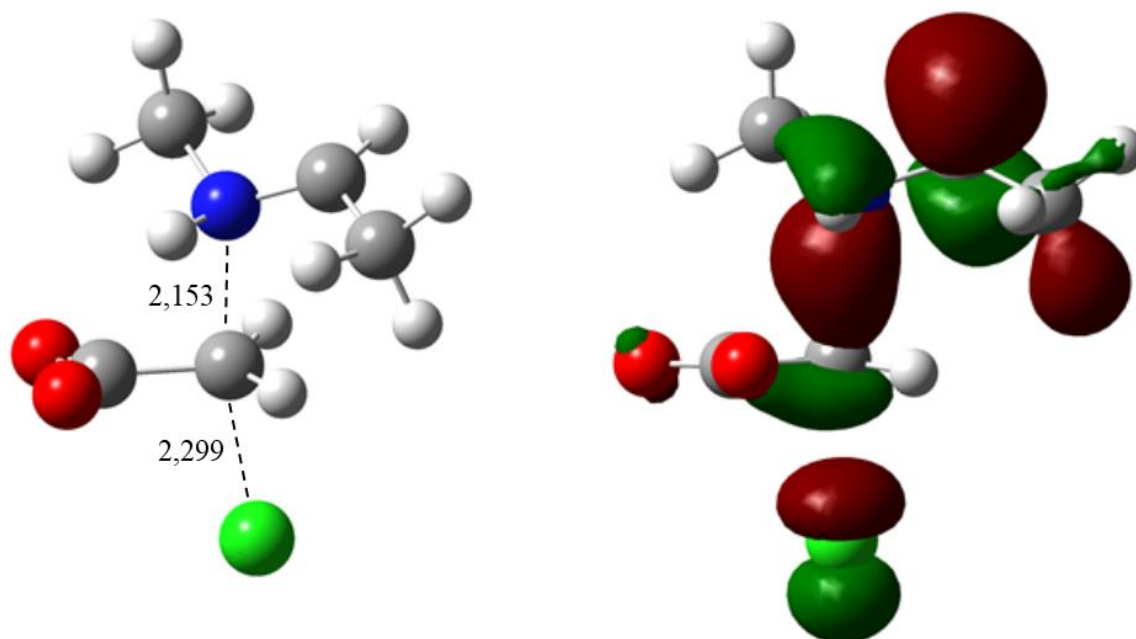
Računi IRC potvrđuju da istodobno sa skraćivanjem jednostruke C–N veze i nastajanjem dvostruke (iminske), dolazi do produljivanja N–H i kidanja C–X veze. Usporedbom

parcijalnih naboja NBO na α -C radikalskom centru u $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ i prijelaznim strukturama PCET-a, kod potonjih se uočava znatno smanjenje naboja – za cca. 0,3 e .¹¹⁶ Uočene su vrlo visoke apsolutne vrijednosti imaginarnih frekvencija, čak i u odsutnosti pufera; primjerice, za jodacetat frekvencija iznosi $4384i\text{ cm}^{-1}$, što ukazuje na znatan doprinos tuneliranja konstanti brzine reakcije. Produkti su reakcije *N*-metil-etanimin, karboksimetilni radikal i halogenidni anion, dok u prisutnosti pufera još nastaju protonirane baze – H_2CO_3 , odnosno H_2PO_4^- – koje vodikovim vezama preferirano ostaju vezane na karboksimetilni radikal anion.

Kod reakcija u nepuferiranoj sredini proton se prenosi na karboksilnu skupinu halogenacetata. S vanjskom bazom kao akceptorom kut prihvata protona postaje prirodni, što snižava steričku napetost u prijelaznim strukturama. Uz to, jači protonski afinitet puferskih aniona i stabilizacija prijelaznih struktura PCET-a dodatnim vodikovim vezama općenito čine $\Delta^\ddagger G^0$ osjetno nižim u puferiranim sredinama. Tako su za reakcije BrAc^- i IAc^- u prisutnosti HPO_4^{2-} energijske aktivacijske barijere negativne, $-2,0$ i $-1,5\text{ kcal mol}^{-1}$.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Također, u prisutnosti puferskih aniona, osobito HPO_4^{2-} , PCET-u se izrazito povećava egzergonost.

Izračuni prvih nekoliko pobuđenih elektronskih stanja u prijelaznim strukturama PCET-a (TD-DFT/CAM-B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)) pokazuju da se, kao u slučaju $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, i ovdje radi o elektronski adijabatskom prijenosu protona;⁶¹⁻⁶⁴ SOMO \rightarrow LUMO prijelaz čini glavni doprinos prvom pobuđenom stanju koje je jasno iznad ($> 1\text{ eV}$) osnovnog stanja.

$\text{S}_{\text{N}}2(\text{N})$, kao alternativa PCET-u, umjesto transfera jednog elektrona podrazumijeva nukleofilni napad N atoma radikala i stvaranje jednostruke C–N veze između radikala i supstrata. nije kompetitivna. Baš kao i u slučaju $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala taj mehanizam nije dominantan, a uspješno je optimiziran samo za ClAc^- u nepuferiranoj otopini i uz HCO_3^- , dok su ostali pokušaji optimizacije $\text{S}_{\text{N}}2(\text{N})$ prijelaznih struktura u pravilu završavali u PCET-u. Slika 5.3.3. prikazuje prijelaznu strukturu za $\text{S}_{\text{N}}2(\text{N})$ reakciju s ClAc^- u nepuferiranoj sredini.



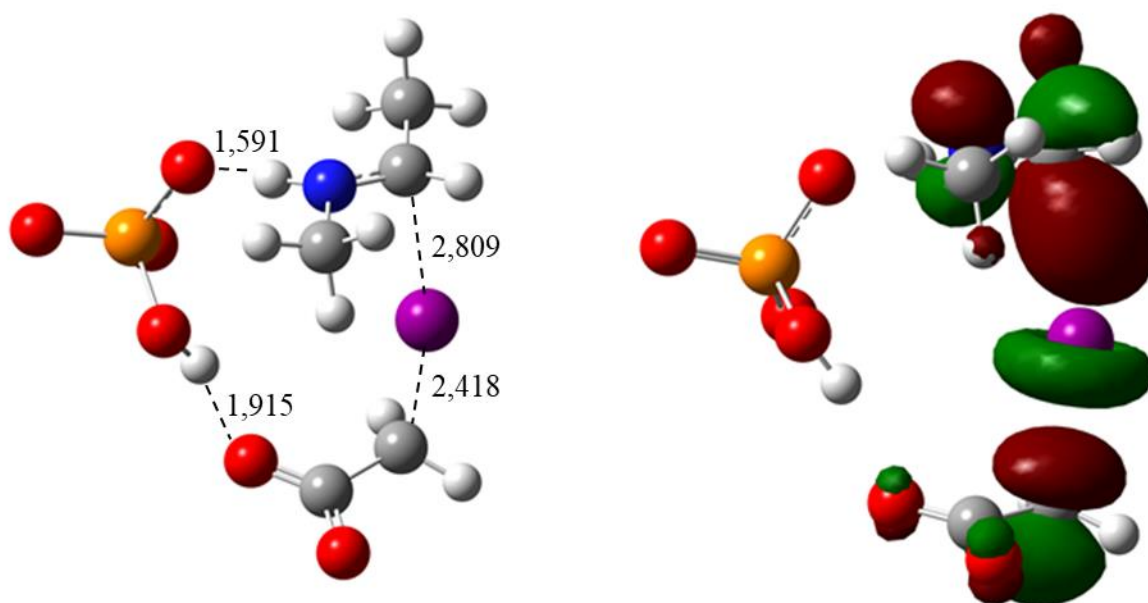
Slika 5.3.3. Prijelazna struktura $S_N2(N)$ i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s kloroacetatom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Ova je prijelazna struktura slična PCET-u – primjerice, supstrat mijenja konformaciju u nezasjenjenu zbog lakše eliminacije halogena, no ključna je razlika u udaljenosti ugljikova i dušikova atoma koja je kod $S_N2(N)$ dosta kraća (2,153 Å) i u radikalskom centru koji ostaje na α -ugljkovu atomu. U SOMO se može uočiti bitno veća elektronska gustoća nego kod PCET-a, s obzirom da nastaje C–N kovalentna veza sa sudjelovanjem dvaju elektrona, koja oba formalno potječu od elektronskog para na dušiku. LUMO prijelazne strukture $S_N2(N)$ pretežno je $\sigma^*(C - X)$ karaktera kao što pokazuje slika 9.5. u Dodatku.

Mehanizam direktnog oduzimanja halogena (XA) dominantan je reakcijski kanal za IAC^- u fosfatnom puferu, a identično je opaženo i za $\bullet CH(CH_3)NH_2$ radikal. Ipak, iz tablice 5.3.1. može se uočiti kako su XA reakcijski mehanizmi uglavnom slabo kompetitivni kanalima FRS s obzirom na osjetno više $\Delta^\ddagger G^0$ vrijednosti. Također, ne može se uočiti jasan trend u $\Delta^\ddagger G^0$ vrijednostima s obzirom na odabir puferskog sustava ili vrstu halogeniranog spoja. Tako se za $ClAc^-$ i $BrAc^-$ iznosi $\Delta^\ddagger G^0$ ne mijenjaju znatno s dodatkom pufera, dok su u slučaju IAC^- i 5-BrU te razlike osjetno više. XA je općenito najpovoljniji u prisustvu HPO_4^{2-} , a najmanje povoljan u nepuferiranoj sredini. Kod 5-BrU kanal BrA egzergon je samo u prisustvu HPO_4^{2-}

(tablica 5.3.1.). Neki od kanala XA imaju negativne ZPE korigirane energijske aktivacijske barijere, konkretno za IAc^- uz HCO_3^- ($-2,89 \text{ kcal mol}^{-1}$) i HPO_4^{2-} ($-4,83 \text{ kcal mol}^{-1}$).

Slika 5.3.4. prikazuje prijelaznu strukturu XA i pripadnu SOMO za reakciju IAc^- u prisustvu HPO_4^{2-} , iz koje je vidljivo da, unatoč razmjerno većoj udaljenosti radikala i halogeniranog spoja, puferski anion ipak uspijeva premostiti reaktante i stvoriti vodikove veze s amino skupinom radikala ($1,591 \text{ \AA}$) i karboksilnom skupinom IAc^- ($1,915 \text{ \AA}$).



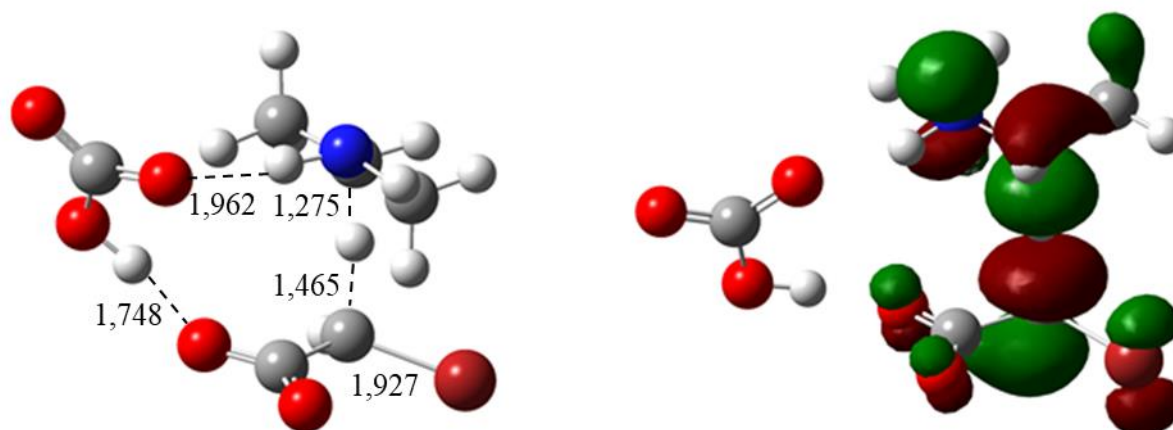
Slika 5.3.4. Prijelazna struktura IA i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s jodacetatom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u \AA .

Produkti reakcije su karboksimetilni radikal anion i 1-jodetilmetilamin. U potonjem su spoju amino grupa i atom halogena vezani geminalno, što ga čini nestabilnim pa se brzo raspada na *N*-metiletanimin i jodovodičnu kiselinu, odnosno jodid i proton (hidronijev ion). Analogan se raspad predviđa i za 1-brom- i 1-kloretilmetilamin, što znači da su konačni produkti direktnog oduzimanja halogena istovjetni kao i kod PCET-a, unatoč tomu što nastaju posve različitim mehanizmima. Oba puferska aniona stabilnije komplekse stvaraju s halogeniranim aminima nego s karboksimetilnim radikal anionom. HPO_4^{2-} pritom deprotonira amino skupinu pa postaje dvostruki donor vodikovih veza ($d \approx 1,5 \text{ \AA}$). HCO_3^- , kao slabija

baza, ne deprotonira 1-halogenetilmetilamin, pa djeluje kao donor i akceptor vodikovih veza, koje su nešto slabije nego s HPO_4^{2-} ($d \approx 1,7 \text{ \AA}$).

Prijelazna stanja BrA mogu se naći i za supstrat 5-BrU, ali su izračunate aktivacijske barijere u svim uvjetima previsoke i reakcije BrA uglavnom su blago endergone, što ukazuje na nešto snažniju C–Br vezu u 5-BrU nego u produktu 1-brometilmetilaminu (homodezmička reakcija).

Kod oduzimanja vodikovih atoma (HAT) baza je, slično kao i kod XA, najpovoljnije orijentirana tako da stvara dvije vodikove veze s amino skupinom radikala ($1,962 \text{ \AA}$) i karboksilnom skupinom halogenacetata ($1,748 \text{ \AA}$, slika 5.3.5.). Za razliku od mehanizama XA, BrAc^- zauzima konformaciju bližu zasjenjenoj ($\delta(\text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{Br}) = -168,2^\circ$). Radikal može oduzeti jedan od dva ekvivalentna atoma vodika, uslijed čega nastaju etilmetilamin i karboksihalogenmetilni radikal anion. Budući da se radi o prijenosu lake čestice, apsolutne su vrijednosti imaginarnih frekvencija vrlo visoke ($2000\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$).



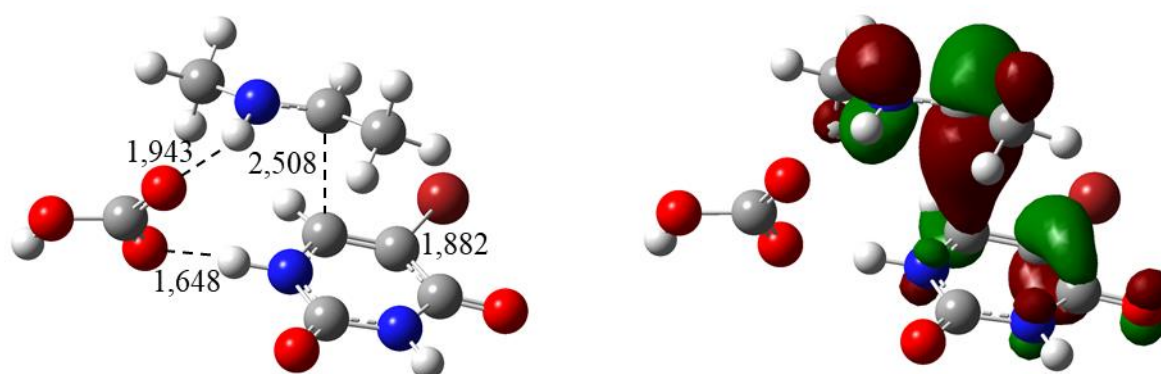
Slika 5.3.5. Prijelazna struktura HAT i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s bromacetatom u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u \AA .

Iako se prijelazne strukture HAT-a, kao jednostavne homodezmičke reakcije, računski mogu naći razmjerno lako u odnosu na npr. PCET, iznosi $\Delta^\ddagger G^0$ i $\Delta_r G^0$ upućuju na zaključak da su te reakcije vrlo spore i termodinamički nepovoljne (endergone) pa se HAT općenito ne može smatrati tipičnim načinom reagiranja $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ radikala s halogenim organskim

spojevima. Puferski anioni u HAT-u ne sudjeluju direktno kao akceptori/donori protona, no ipak induktivno utječu na parcijalni naboj na radikalskom centru posredstvom vodikovih veza sa susjednom amino skupinom. Na taj način posredno mijenjaju reaktivnost radikala, specifično njegov reduktivni potencijal, „radikalnost“, sposobnost stvaranja veza, jakost stvorenih veza itd. Kod halogenacetata se nalazi da je HAT najbrži u prisutnosti HCO_3^- , a najsporiji uz HPO_4^{2-} , a vrijednosti $\Delta_r G^0$ slijede taj trend, tj. HAT je najmanje endergon u prisutnosti HCO_3^- , što ukazuje da je novostvorena C–H veza najjača u bikarbonatnoj sredini. S druge strane, kod 5-BrU, gdje je posrijedi oduzimanje vodikova atoma sa sp^2 hibridiziranog ugljikova atoma, nalazi se da je HAT najmanje endergon u prisutnosti HPO_4^{2-} .

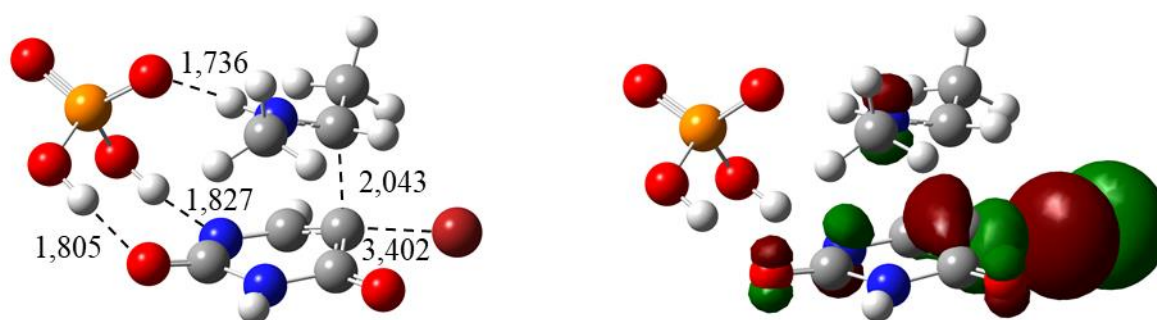
Orto-adicija dominantan je mehanizam u reakciji s 5-BrU, osim u prisutnosti HPO_4^{2-} , gdje je za $4,92 \text{ kcal mol}^{-1}$ povoljnija adicija u *ipso*-položaj. Mehanizmi *o*-Ad najbrži su u nepuferiranoj sredini, dok ih prisutnost pufera usporava. Eksplicitna molekula vode ne utječe znatno na iznos $\Delta^\ddagger G^0$; razlika između *o*-Ad i *o*-Ad- H_2O je svega $0,24 \text{ kcal mol}^{-1}$ (tablica 5.3.1.). U prisutnosti HPO_4^{2-} *o*-Ad postaje termodinamički nepovoljna (endergona, $\Delta_r G^0 = 4,68 \text{ kcal mol}^{-1}$). Najbrže *orto*-adicije imaju negativne aktivacijske barijere¹³⁸⁻¹⁴⁰ koje iznose: $-5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad- H_2O), $-5,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad), $-5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad- HCO_3^-) te $-6,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ (*o*-Ad- HPO_4^{2-}).

Slika 5.3.6. prikazuje prijelaznu strukturu za mehanizam *o*-Ad, tj. adiciju radikala na C6 položaj 5-BrU, u prisutnosti HCO_3^- . Imaginarna frekvencija ima razmjerno nisku apsolutnu vrijednost (105 cm^{-1}), a to je slučaj i s ostalim dvjema prijelaznim strukturama TS-*o*-Ad u nepuferiranoj otopini te u prisutnosti HPO_4^{2-} . Računi IRC ipak pokazuju da gibanje duž te reakcijske koordinate dovodi do nastanka *orto*-adicijskog produkta. Pritom se C6 atom izdiže iznad ravnine prstena (piramidalizira) i diedarski kut $\angle(\text{C4}-\text{C5}-\text{C6}-\text{N1})$ se povećava do 21° . Nastanak C–C kovalentne veze ($2,508 \text{ \AA}$) nije popraćen dehalogeniranjem – duljina C–Br veze ($1,882 \text{ \AA}$, slika 5.3.6.) tek je neznatno veća od veze u 5-BrU ($1,877 \text{ \AA}$). Anion baze u dotičnoj je prijelaznoj strukturi orijentiran tako da stvara dvije vodikove veze s amino skupinom radikala ($1,943 \text{ \AA}$) te N1–H atomom 5-BrU ($1,648 \text{ \AA}$, slika 5.3.6.). U prisutnosti HPO_4^{2-} kao bitno jačeg akceptora protona dolazi u prijelaznoj strukturi *o*-Ad do potpunog deprotoniranja N1 atoma 5-BrU.



Slika 5.3.6. Prijelazna struktura *o*-Ad i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s 5-bromuracilom u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Produkti *o*-Ad mehanizama također su stabilizirani vodikovim vezama, pri čemu HCO_3^- stvara vodikove veze s istim atomima kao i u prijelaznoj strukturi, ali su one u produktu nešto dulje ($d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 2,035$ Å, $d(\text{O} \cdots \text{HN1}) = 1,740$ Å). HPO_4^{2-} u kompleksu s nastalim radikalskim aduktom djeluje kao dvostruki akceptor vodikovih veza s amino skupinom radikala (1,971 Å) i N1-H atomom (1,429 Å) te donor prema C2 = O skupini (1,845 Å). Eksplicitna molekula vode u kompleksu s produktom najpovoljnije je smještena između NH atoma amino skupine ($d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 2,239$ Å) i C2 atoma 5-BrU ($d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,971$ Å).



Slika 5.3.7. Prijelazna struktura *i*-Ad i pripadna SOMO za reakciju *N*-metil- α -aminoetilnog radikala s 5-bromuracilom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Adicija radikala u *ipso*-položaj dominantan je reakcijski mehanizam u prisutnosti HPO_4^{2-} , dok je u nepuferiranoj sredini i uz HCO_3^- znatno brža *orto*-adicija. Slika 5.3.7. prikazuje prijelaznu strukturu *i*-Ad u prisutnosti HPO_4^{2-} , koja je karakterizirana negativnom aktivacijskom barijerom od $-1,9 \text{ kcal mol}^{-1}$.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Za razliku od HCO_3^- , može se uočiti da HPO_4^{2-} potpuno deprotonira N1–H skupinu (1,827 Å), što je vidljivo i u *ipso*-radikalnom aduktu. Nastali H_2PO_4^- još djeluje kao akceptor i donor vodikovih veza s amino skupinom radikala (1,736 Å), odnosno C2 = O skupinom (1,805 Å) 5-BrU. U prijelaznoj je strukturi bromidni anion već daleko od ugljikova atoma na koji je bio vezan ($d = 3,402 \text{ Å}$), što ukazuje na to da *ipso*-adicija, za razliku od *orto*-adicije, dovodi do trenutnog debromiranja. Udaljeni bromid čini produkte entropijski vrlo povoljnima pa su reakcije *i*-Ad u usporedbi s *o*-Ad izraženo egzergone; najniže su $\Delta_r G^0(i\text{-Ad})$ nađene uz HPO_4^{2-} , dok je *i*-Ad termodinamički najmanje povoljna uz HCO_3^- . U produktu se uracilni prsten deplanarizira s obzirom na nastanak C–C5 kovalentne veze između radikala i halogeniranog spoja (2,043 Å). Analogno prijelaznim strukturama, produkti reakcija *i*-Ad u prisutnosti HCO_3^- i HPO_4^{2-} stabilizirani su vodikovim vezama. Pritom HCO_3^- stvara jednostruku vodikovu vezu s amino skupinom radikala duljine 2,064 Å, a H_2PO_4^- s N1 (2,040 Å), C2=O (1,989 Å) te NH skupinom (2,220 Å) nastalog *ipso*-adukta.

5.4. Mehanizmi reakcija glicilnog radikal aniona s halogenacetatima i 5-bromuracilom

Mehanizmi i brzine računati su za reakcije glicilnog radikal aniona, formule $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$, koji predstavlja dominantnu radikalsku vrstu izvedenu iz glicina u pH području $> 10,5$. Kod nižih vrijednosti pH, bliskim fiziološkim, dominantan je neutralan, zwitterionski oblik radikala, $\bullet\text{CH}(\text{NH}_3^+)\text{COO}^-$.¹⁴³ U okviru PCM formalizma, bez eksplicitnih molekula vode, nalazi se da je zwitterionski oblik aminokiseline, odnosno radikala, neodrživ zbog prelaska protona s amino na karboksilnu skupinu.

Rezultati (tablica 5.4.1.) pokazuju kako su, za razliku od α -aminoalkilnih radikala, u reakcijama $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ s halogenacetatima izrazito dominantni mehanizmi FRS, na čiju se brzinu može donekle utjecati dodatkom pufera, premda u manjoj mjeri nego kod PCET-a. Također se u okviru PCET-a može uočiti mehanizam prijenosa protona koji je potpomognut molekulom vode. Zanimljivo je da je moguće optimizirati i prijelazne strukture PCET-N3 (tablica 5.4.1.), koje, iako nisu kompetitivni reakcijski kanali, pokazuju sposobnost neutralnih amino skupina u 5-BrU da djeluju kao akceptori protona i tako potaknu PCET. Mogućnost za mehanizme PCET-N1 i PCET-N3 uočena je i u reakciji 5-BrU s α -hidroksiizopropilnim radikalom u odsustvu pufera, iako su se i u tom slučaju ti mehanizmi pokazali sporima ($\Delta^\ddagger G^0(\text{PCET-N3}) = 16,5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta^\ddagger G^0(\text{PCET-N1}) = 21,4 \text{ kcal mol}^{-1}$).¹³ U reakcijama $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ sve su aktivacijske barijere pozitivne, dok su u reakcijama α -aminoalkilnih radikala one često bile negativne.

U nepuferiranim i puferiranim otopinama brzine reakcije mehanizmom FRS rastu u slijedu $\text{ClAc}^- < \text{BrAc}^- < \text{IAc}^-$. Najbrže su u fosfatnom puferu, a najsporije u nepuferiranoj sredini. Eksplicitna molekula vode malo usporava FRS; razlike u standardnim aktivacijskim Gibbsovim energijama između mehanizama FRS i FRS- H_2O iznose: $\Delta\Delta^\ddagger G^0(\text{ClAc}^-) = 0,31 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta\Delta^\ddagger G^0(\text{BrAc}^-) = 0,86 \text{ kcal mol}^{-1}$ i $\Delta\Delta^\ddagger G^0(\text{IAc}^-) = 0,19 \text{ kcal mol}^{-1}$.

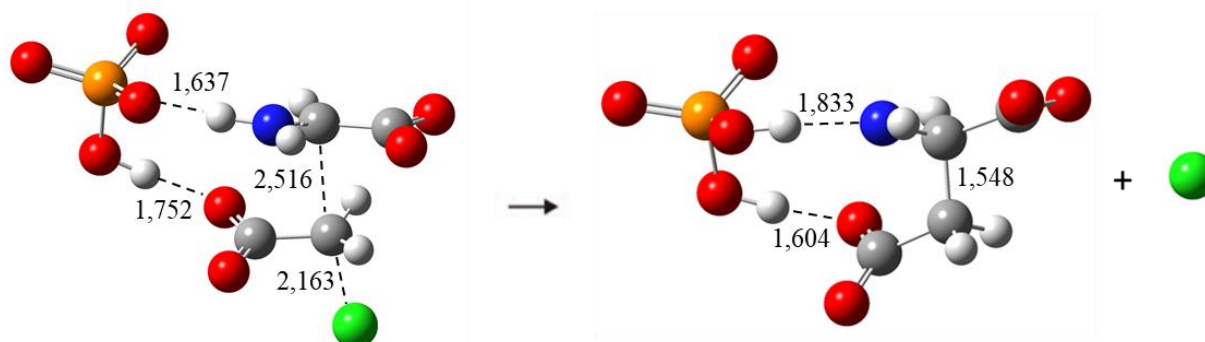
Tablica 5.4.1. Standardne aktivacijske i reakcijske (u zagradama) Gibbsove energije za reakcije glicilnog radikal aniona s halogeniranim organskim spojevima u (ne)puferiranim vodenim otopinama. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, $T = 298$ K, idealna otopina, $c^0 = 1$ mol dm⁻³. Svi su podaci dani u kcal mol⁻¹. Crvenom bojom su naznačeni dominantni reakcijski mehanizmi.

| Spoj | Bez pufera | HCO ₃ ⁻ | HPO ₄ ²⁻ |
|-------------------|---|---|---|
| ClAc ⁻ | FRS/X⁻ 20,86 (-18,58) | FRS/X⁻ 20,14 (-17,76) | FRS/X⁻ 19,40 (-29,23) |
| | FRS/X[•] (19,37) | FRS/X[•] (22,69) | FRS/X[•] (22,98) |
| | FRS-H ₂ O/X ⁻ 21,17 (-17,46) | S _N 2(N) 25,41 (-20,63) | S _N 2(N) 22,62 (-36,45) |
| | FRS-H ₂ O/X [•] (19,53) | CIA 29,68 (0,03) | CIA 31,40 (-18,55) |
| | S _N 2(N) 27,19 (-9,23) | HAT 28,97 (12,66) | HAT 32,90 (11,91) |
| | CIA 27,86 (5,94) HAT 28,00 (11,06) | | |
| BrAc ⁻ | FRS/X⁻ 16,10 (-23,45) | FRS/X⁻ 15,92 (-22,63) | FRS/X⁻ 13,90 (-34,10) |
| | FRS/X[•] (5,05) | FRS/X[•] (8,36) | FRS/X[•] (8,65) |
| | FRS-H ₂ O/X ⁻ 16,96 (-22,33) | S _N 2(N) 21,30 (-25,50) | S _N 2(N) 17,85 (-41,32) |
| | FRS-H ₂ O/X [•] (5,20) | BrA 23,40 (-5,35) | BrA 25,14 (-23,53) |
| | BrA 21,60 (-0,53) | HAT 31,97 (13,63) | HAT 31,48 (12,88) |
| | S _N 2(N) 22,34 (-14,10) HAT 28,92 (12,03) | | |
| IAc ⁻ | FRS/X⁻ 15,09 (-21,76) | FRS/X⁻ 14,09 (-20,94) | FRS/X⁻ 12,45 (-32,41) |
| | FRS/X[•] (-1,00) | FRS/X[•] (2,32) | FRS/X[•] (2,61) |
| | FRS-H ₂ O/X ⁻ 15,28 (-20,64) | PCET 18,28 (-17,25) | PCET 15,51 (-30,41) |
| | FRS-H ₂ O/X [•] (-0,84) | IA 19,60 (-8,57) | IA 20,51 (-22,79) |
| | IA 17,78 (0,68) | HAT 31,81 (13,70) | HAT 32,62 (12,95) |
| | PCET-H ₂ O 21,35 (-8,03) | | |
| | PCET 21,37 (-9,01) | | |
| | S _N 2(N) 22,77 (-12,41) HAT 28,42 (12,10) | | |

Tablica 5.4.1. Nastavak.

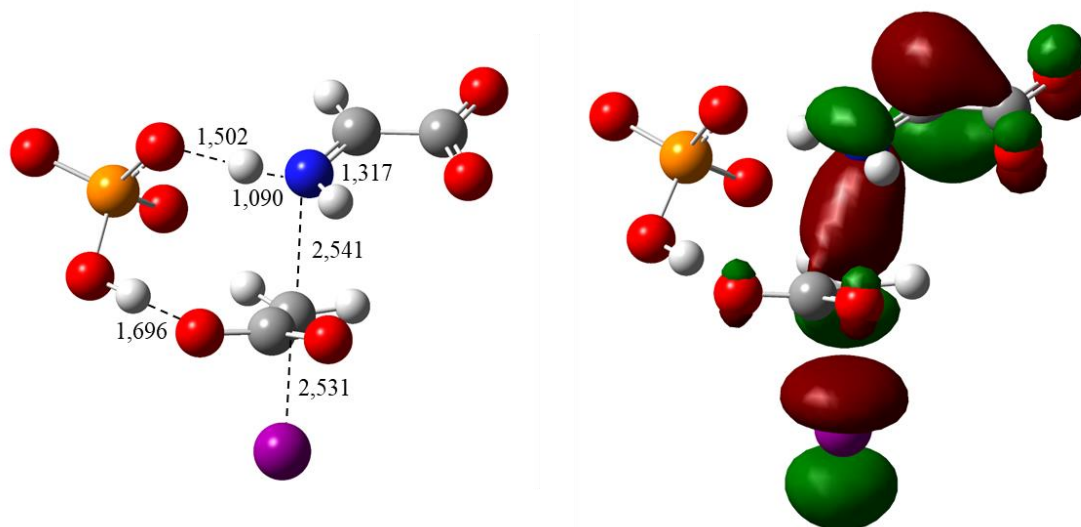
| | | | |
|--------------|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| 5-BrU | <i>o</i>-Ad 11,07 (2,88) | <i>o</i>-Ad 14,27 (9,28) | <i>o</i>-Ad 21,97 (17,14) |
| | <i>o</i>-Ad-H₂O 14,25 (7,39) | <i>i</i>-Ad 20,24 (8,83) | <i>i</i>-Ad 26,33 (-16,45) |
| | <i>i</i>-Ad 18,64 (-4,83) | PCET 24,92 (23,47) | HAT 38,71 (22,74) |
| | HAT 32,27 (31,07) | HAT 35,52 (24,27) | |
| | PCET-N3 35,80 (43,72) | PCET-N3 40,21 (45,07) | |

Primjer mehanizma FRS dan je na slici 5.4.1. U reakciji nastaje kovalentna veza¹³⁷ između radikalskog centra i alifatskog ugljikova atoma halogenacetata ($d = 1,548 \text{ \AA}$) uz eliminaciju halogena u obliku aniona. Pritom nastaje (oksilni) O-radikal aspartata, što je primjer dobivanja biološki važnog spoja radikalskom sintezom. Dvije su karboksilne skupine smještene na suprotnim stranama u prijelaznom stanju i produktu (slika 5.4.1.) čime je minimizirano njihovo elektrostatsko odbijanje. Gotovo nezasjenjena konformacija halogenacetata pogodna je za supstituciju radikalom i eliminaciju halogenida ($d = 2,163 \text{ \AA}$); diedarski kut $\delta(\text{O} - \text{C} - \text{C} - \text{H})$ iznosi 170° . U prijelaznoj strukturi HPO_4^{2-} anion djeluje kao donor i akceptor vodikovih veza s karboksilnom skupinom halogenacetata i amino skupinom radikala, čije duljine iznose $1,752 \text{ \AA}$, odnosno $1,637 \text{ \AA}$. Puferi u reakcijama FRS ne sudjeluju direktno, nego vodikovim vezama stabiliziraju prijelazne strukture i tako snižavaju aktivacijske barijere. Dodatak pufera osjetno ubrzava FRS – primjerice, razlike u $\Delta^\ddagger G^0$ između fosfatnog pufera i nepuferiranih otopina iznose: $1,46 \text{ kcal mol}^{-1}$ (ClAc^-), $2,20 \text{ kcal mol}^{-1}$ (BrAc^-) i $2,64 \text{ kcal mol}^{-1}$ (IAc^-). Usporedbe radi, u reakcijama $\bullet\text{EtOH}$ radikala s jodetanom pufer ima još veći utjecaj na brzinu FRS jer povećava „radikalnost“ radikalskog centra pa su aktivacijske barijere približno dvostruko manje u prisutnosti HPO_4^{2-} .¹² Kod $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ prisutnost pufera također povećava „radikalnost“, iako u manjoj mjeri, što pokazuje usporedba vrijednosti spinskih gustoća na α -ugljikovu atomu u prijelaznim strukturama sa i bez pufera, koje se razlikuju za manje od $0,05 e$.



Slika 5.4.1. Prijelazna struktura FRS i produkti reakcije glicilnog radikal aniona i kloracetata u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Vrijednosti $\Delta_r G^0$ u tablici 5.4.1. izračunate su s obzirom na produkte oksilni radikal aspartata (u kompleksu s puferskim anionom ili molekulom vode) i halogenidni anion. U produktu na slici 5.4.1. može se uočiti da HPO_4^{2-} deprotonira amino skupinu radikala aspartata pa nastali H_2PO_4^- anion formalno djeluje kao dvostruki donor vodikove veze s imino (1,833 Å) i karboksilnom skupinom (1,604 Å). Slično deprotoniranje nije uočeno prilikom optimizacije produkta u prisutnosti HCO_3^- , zbog slabijeg afiniteta prema protonu od HPO_4^{2-} . U kompleksu s radikalom aspartata HCO_3^- stvara vodikovu vezu s karboksilnom ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,841$ Å) i amino skupinom ($d(\text{O} \cdots \text{HN}) = 1,760$ Å). U kompleksu s radikalom aspartata molekula vode je dvostruki donor vodikove veze, koje pravi s kisikovim atomima karboksilne skupine ($d(\text{H} \cdots \text{O}) = 1,771$ Å, $d(\text{H} \cdots \text{O}) = 2,306$ Å). Radikal aspartata može dalje dekarboksilirati (eliminirati CO_2), pri čemu je povoljnija dekarboksilacija terminalne karboksilne skupine, tj. nastanak α -C-radikala β -alanina (slika 5.4.1). Standardne reakcijske Gibbsove energije dekarboksiliranja iznose: $-4,42$ kcal mol $^{-1}$ (FRS), $-4,76$ kcal mol $^{-1}$ (FRS- H_2O), $-2,72$ kcal mol $^{-1}$ (FRS- HCO_3^-) i $8,02$ kcal mol $^{-1}$ (FRS- HPO_4^{2-}). Sva su dekarboksiliranja, dakle, termodinamička povoljna, osim onih u prisustvu HPO_4^{2-} . Na slici 9.2. b) u Dodatku prikazan je energijski dijagram relativne promjene Gibbsove energije tijekom reakcije za FRS mehanizam na primjeru kloracetata.

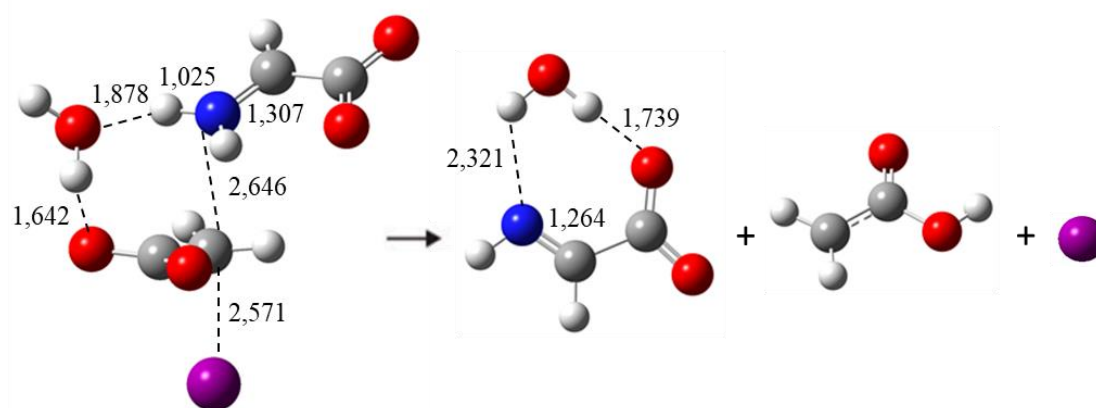


Slika 5.4.2. Prijelazna struktura PCET i produkti reakcije glicinog radikal aniona s jodacetatom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Prema dobivenim rezultatima, mehanizam PCET, čije su prijelazne strukture nađene samo u slučaju IAc^- u nepuferiranoj i puferiranoj sredini (primjer na slici 5.4.2.), u usporedbi s dominantnom FRS nije dominantan. Prisutnost pufera u otopini znatno snižava $\Delta^\ddagger G^0$ za PCET – do 6 kcal mol^{-1} uz HPO_4^{2-} u odnosu na nepuferiranu sredinu (tablica 5.4.1.). Egzergonost PCET-a također je daleko najviše izražena u prisutnosti HPO_4^{2-} , a najmanje u odsutnosti pufera. U prijelaznim su strukturama PCET, slično kao i kod $^{\bullet}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$, najbliži atomi preko kojih se ostvaruje prijenos elektrona N radikala i alifatski C halogenacetata ($d(\text{N}-\text{C}) = 2,541 \text{ Å}$, slika 5.4.2.). Kao posljedica jednoelektronske redukcije puca C–I veza ($2,531 \text{ Å}$) i nastaju produkti anionski imin glicina, koji ostaje vezan u kompleksu s protoniranom bazom, te karboksimetilni radikal anion i eliminirani jodid. Prijelazne strukture mogu se okarakterizirati kao *rane*, što je vidljivo iz duljina C–N i N–H veza koje u prosjeku iznose $1,3 \text{ Å}$, odnosno $1,0 \text{ Å}$ i slične su vezama u $^{\bullet}\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ radikalu. Prijenos protona ponovo je jasno elektronski adijabatičan proces⁶¹⁻⁶⁴ – u području PCET prijelaznih stanja prvo pobuđeno elektronsko stanje leži u rasponu od $0,7\text{-}1,7 \text{ eV}$ iznad osnovnog, a toj pobudi najviše doprinosi SOMO \rightarrow LUMO prijelaz (Dodatak, slika 9.6.).

Kod mehanizama PCET u karbonatnoj i fosfatnoj sredini, bazični puferijski anioni, osim što djeluju kao donori i akceptori dodatnih vodikovih veza, imaju ulogu učinkovitih akceptora

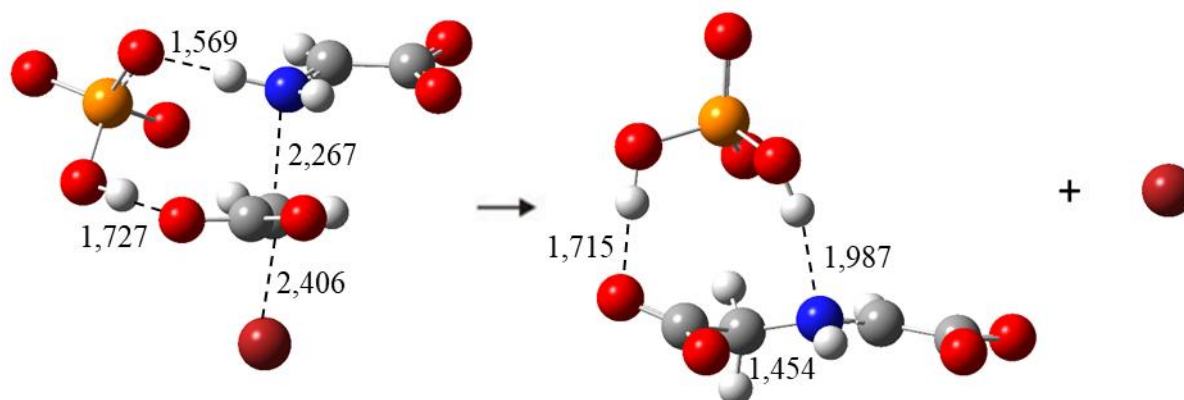
protona. Ključna je razlika između puferskih aniona i vode kao proton akceptora u tomu što puferi više ne prosljeđuju dalje proton karboksilnoj skupini halogenacetata. Sukladno tomu, produkti reakcije su: anionski imin glicina, karboksimetilni radikal anion i protonirane baze (H_2CO_3 , odnosno H_2PO_4^-). Protonirane baze stvaraju stabilnije komplekse vodikovim vezama s karboksimetilnim radikal anionom nego s iminom (potpoglavlje 5.2.).



Slika 5.4.3. Prijelazna struktura PCET- H_2O i produkti reakcije glicilnog radikal aniona s jodacetatom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

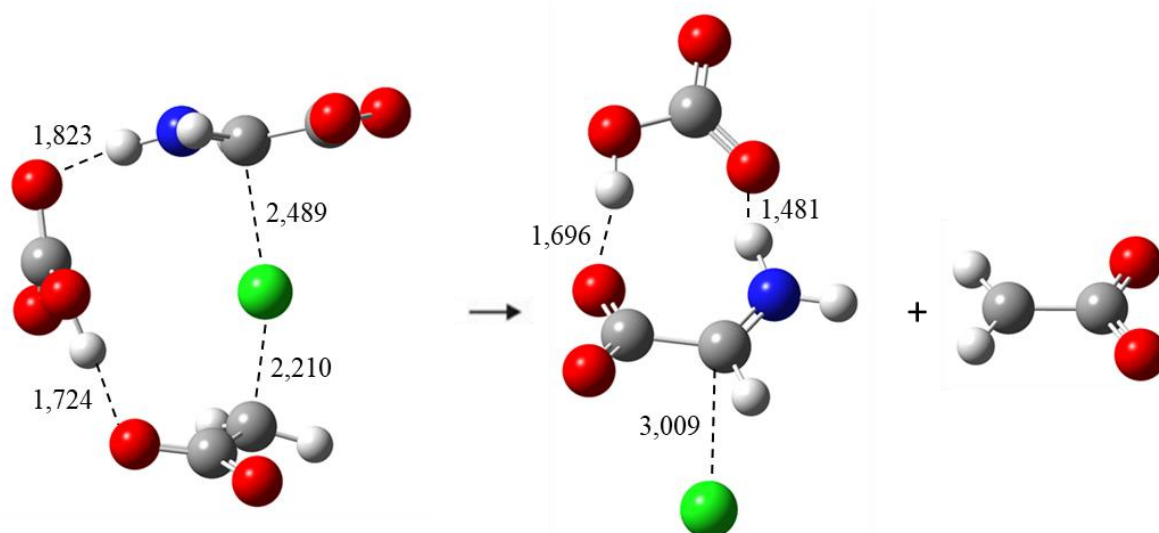
Za reakciju s IAC^- može se optimizirati i vodom potpomognuti prijenos protona (WAPT) u okviru PCET-a (označen s PCET- H_2O , slika 5.4.3.), koji ipak tek neznatno mijenja aktivacijsku barijeru u odnosu na PCET. Iz slike 5.4.3. vidljivo je kako uz pomoć molekule vode, koja djeluje kao posrednik u prijenosu protona, PCET mehanizam dovodi do nastanka iminske veze ($d(\text{C}-\text{N}) = 1,307 \text{ \AA}$) i eliminacije jodida. Proton se prenosi s NH_2 skupine na molekulu vode ($1,878 \text{ \AA}$), koja ga usklađeno predaje karboksilnoj skupini IAC^- ($1,642 \text{ \AA}$). Istodobno teče i prijenos elektrona s radikalskog centra $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ na alifatski ugljikov atom IAC^- ; usporedbom NBO parcijalnih naboja na C radikalskom centru $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ i u prijelaznim strukturama PCET-a uočen je manji naboj za približno $0,3 e$.¹¹⁶ Vibracijski mod reakcijske koordinate vrlo je zanimljiv i složen jer spreže nekoliko frekvencijski „udaljenih“ načina gibanja: dva prijenosa protona (na vodu i s vode), istežanje C-I veze, skraćivanje C-N udaljenosti i planarizaciju H, N, C i H atoma radikala, koje prati nastajanje imina. Iako voda, u cjelini gledajući, nije u mehanizmu PCET- H_2O konačan akceptor protona, već samo

sudjeluje u njegovu prijenosu premošćujući donor i akceptor na način koji podsjeća na štafetni,^{13,14} takav prijenos može biti učinkovit jer prije svega akceptorskoj karboksilnoj skupini omogućuje povoljniji kut prihvata protona (slika 5.4.3.). Analogan je mehanizam također uočen u reakciji α -hidroksiizopropilnog radikala s jodacetamidom¹³ te α -hidroksietilnog radikala s halogenacetatima.¹⁴



Slika 5.4.4. Prijelazna struktura $S_N2(N)$ i produkti reakcije glicilnog radikal aniona s bromoacetatom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

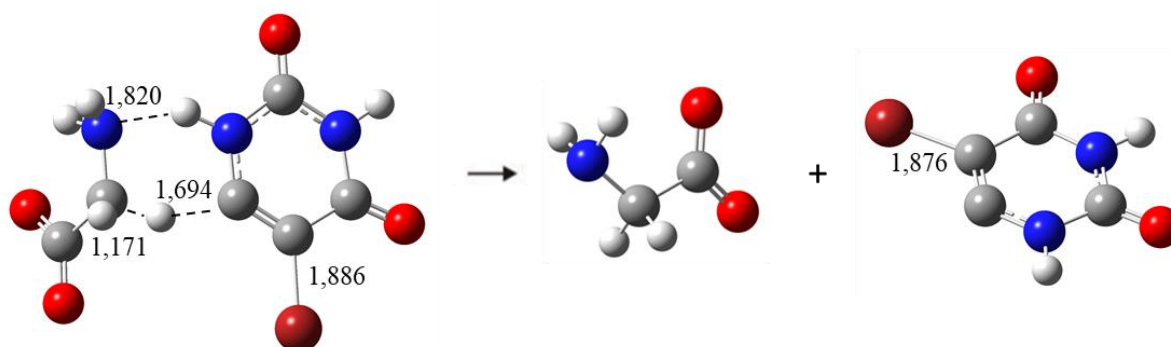
Zabilježen je i mehanizam putem kojeg nastaje kovalentna veza između dušikova atoma radikala i alifatskog ugljikova atoma halogenacetata, ali je prema računima nekompetitivan ($S_N2(N)$, slika 5.4.4.). Ovakav se mehanizam suštinski razlikuje od PCET-a jer, umjesto jednoelektronskom redukcijom suptrata, tj. oksidacijom radikala i nastajanjem imina, do dehalogeniranja dolazi eliminacijom halogenog atoma u obliku halogenida putem nukleofilne supstitucije, dok radikalski centar ostaje na istom (α -ugljikovom) atomu. Analogan je mehanizam, označen sa $S_N2(O)$, nađen u reakcijama α -hidroksialkilnih radikala i njihovih aniona s halogeniranim organskim spojevima.¹² Što se tiče usporedbe brzine reaktivnosti pojedinih halogenacetata u različitim sredinama, za ClAc^- i BrAc^- konstante brzina $S_N2(N)$ padaju u nizu: $k(\text{HPO}_4^{2-}) > k(\text{HCO}_3^-) > k(\text{H}_2\text{O})$, a u istom nizu se snižava i egzergonost reakcije.



Slika 5.4.5. Prijelazna struktura XA i produkti reakcije glicilnog radikal aniona s kloracetatom u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Podaci u tablici 5.4.1. pokazuju kako je prijelazne strukture za mehanizam oduzimanja atoma halogena (XA) iz halogenacetata moguće optimizirati neovisno o prisutnosti pufera. Primjer mehanizma XA dan je na slici 5.4.5. Kao i obično, ovim mehanizmom najbrže reagira IAC^- , a najsporije ClAc^- . Također, imaginarne harmonijske frekvencije po apsolutnom su iznosu najniže za IAC^- , a najviše za ClAc^- , što odražava razliku u masama halogenih atoma i jakosti veza koje se vibracijski deformiraju. Puferski anion u reakciji ne sudjeluje direktno, ali može, premošćujući reaktante, vodikovim vezama stabilizirati prijelaznu strukturu ($d(\text{O} \cdots \text{HN}) = 1,823 \text{ \AA}$, $d(\text{OH} \cdots \text{O}) = 1,724 \text{ \AA}$, slika 5.4.5.). Unatoč tomu, nalazi se da su reakcije XA najpovoljnije u nepuferiranoj sredini, a usporavaju uz HCO_3^- i osobito HPO_4^{2-} . Zanimljivo je da se obrnuti trend uočava kod reakcijskih Gibbsovih energija; reakcije su najviše egzergone u prisutnosti HPO_4^{2-} , a najmanje u nepuferiranoj sredini, gdje su primjerice za ClAc^- i IAC^- reakcije XA čak i endergone. Produkti XA su α -halogenirani anioni glicina u kompleksu s HCO_3^- , odnosno HPO_4^{2-} , te karboksimetilni radikal anion. Kompleksi s bazom stabilizirani su dvjema vodikovim vezama (primjer na slici 5.4.5.), kod čega je amino skupina α -halogeniranog glicina donor (1,481 Å), a karboksilna skupina akceptor vodikove veze (1,696 Å). U prisutnosti HPO_4^{2-} , kao jačeg akceptora protona, amino skupina glicina biva deprotonirana.

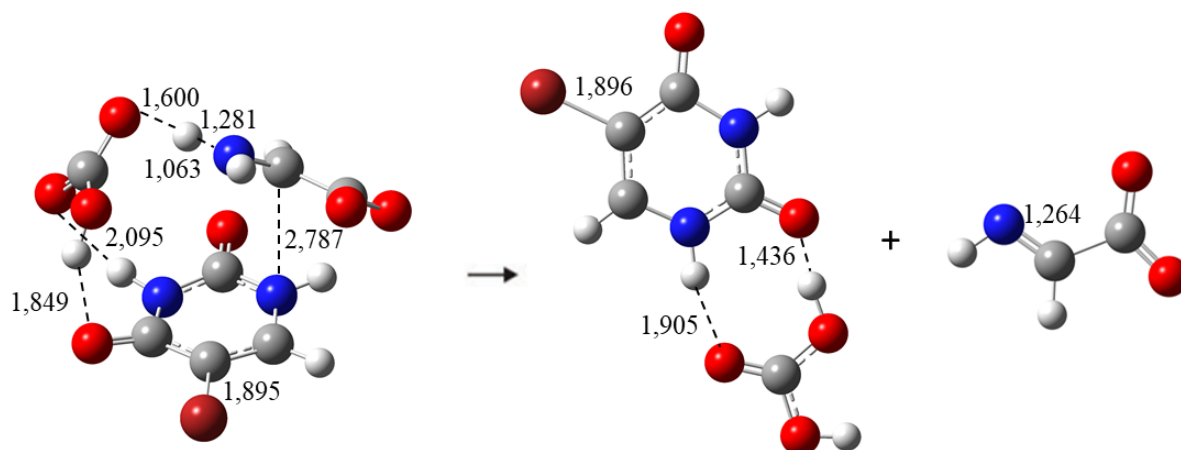
Reakcije putem mehanizma HAT također su vrlo spore i termodinamički nepovoljne (endergone). Budući da su posrijedi jednostavne homodezmičke reakcije koje ne uključuju prijenos halogena ni direktno sudjelovanje puferškog aniona, iznosi $\Delta^\ddagger G^0$ se ne razlikuju znatno za različite halogenacetate i reakcijske sredine. Slika 5.4.6. daje primjer prijelazne strukture HAT sa supstratom 5-BrU u nepuferiranoj sredini. Radikal oduzima H atom s položaja C6 (1,694 Å); istodobno, amino skupina radikala ostvaruje vodikovu vezu s N1-H skupinom 5-BrU (1,820 Å). $\Delta_r G^0$ vrijednosti za mehanizme HAT u tablici 5.4.1. izračunate su s obzirom na parove produkata $(\text{Gly}^- \cdots \text{B}^-)/\bullet\text{CHXCOO}^-$ i $(5\text{-BrU}^\bullet \cdots \text{B}^-)/\text{Gly}^-$. Kompleks aniona glicina s HCO_3^- stabiliziran je dvjema vodikovim vezama, pri čemu je amino skupina radikala donor ($d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 2,073$ Å), a karboksilna akceptor ($d(\text{O} \cdots \text{HO}) = 1,709$ Å). HPO_4^{2-} s anionom glicina također stvara analogno povezan prstenasti kompleks sa sličnim duljinama veza, $d(\text{NH} \cdots \text{O}) = 2,011$ Å i $d(\text{O} \cdots \text{HO}) = 1,802$ Å. Struktura kompleksa C-radikala 5-BrU s puferškim anionima opisana je u potpoglavlju 5.2.



Slika 5.4.6. Prijelazna struktura HAT i produkti reakcije glicilnog radikal aniona s 5-bromuracilom u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Za reakciju $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ s 5-BrU provjereni su uobičajeni mehanizmi jednoelektronske redukcije (PCET i PCET-N3, tj. s N3 atomom 5-BrU kao akceptorom protona), zatim adicije na dvostruku vezu (*o*-Ad i *i*-Ad), oduzimanje vodikova atoma s položaja C6 (HAT) i oduzimanje bromova atoma (BrA). Prema računima svi se ti mehanizmi odlikuju razmjerno visokim aktivacijskim barijerama, a ako su i donekle dostupni pri sobnoj temperaturi (npr. *o*-Ad u nepuferiranoj sredini, tablica 5.4.1.), tada su izrazito endergoni, što znači da se predviđa da je ravnoteža reakcije posve pomaknuta na stranu reaktanata. Može se, dakle, očekivati da,

bez obzira na prisutnost pufera, $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ radikal u vodenim otopinama neće uspješno reducirati ni na drugi način reagirati s 5-BrU. Slika 5.4.7. daje primjer mehanizma PCET koji se u sustavu $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ i 5-BrU može optimizirati samo u prisutnosti HCO_3^- puferskog aniona kao vanjskog akceptora protona. Produkti te reakcije su, kao što donja slika pokazuje, kompleks $\text{H}_2\text{CO}_3 \cdots 5\text{-BrU}$ te glicil-imin.



Slika 5.4.7. Prijelazna struktura PCET i produkti reakcije glicilnog radikal aniona s 5-bromuracilom u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

5.5. Mehanizmi reakcija vodikova atoma s halogenacetatima i 5-bromuracilom

Tablica 5.5.1. prikazuje rezultate dobivene istraživanjem reaktivnosti atoma vodika s halogeniranim organskim spojevima u puferiranoj i nepuferiranoj vodenoj sredini. Može se uočiti da je dominantan mehanizam za BrAc^- i IAc^- , neovisno o prisutnosti pufera, direktno oduzimanje atoma halogena. Dva nađena mehanizma PCET-a su pak dominantni za ClAc^- , osim u prisutnosti HPO_4^{2-} , gdje HAT postaje brži. 5-BrU u nepuferiranoj sredini i u prisutnosti HCO_3^- najbrže reagira adicijom u *orto*-položaj, a u fosfatnom puferu adicijom u *ipso*-položaj.

Važno je napomenuti da za razliku od ostalih promatranih radikala, H atom može s halogenacetatima reagirati PCET-om na dva energijski bliska načina, koji se razlikuju s obzirom na položaj H atoma prema supstratu. Budući da računski predviđaju postojanje po nekoliko kompetitivnih reakcijskih putova, konstante brzina reakcija izračunat ćemo na višoj, varijacijskoj razini TST uz višedimenzijske korekcije na tuneliranje^{98,99} (potpoglavlje 5.6.), koje će pouzdanije opisati ponašanje H atoma kao vrlo lagane čestice. Treba napomenuti da su kod H atoma, kao i kod glicilnog radikal aniona, sve energijske barijere pozitivne. Također, za razliku od α -aminoalkilnih i α -hidroksialkilnih radikala,¹²⁻¹⁴ čiji sekundarni radikalski produkti mogu pokrenuti lančanu reakciju kojom se početni radikali obnavljaju (2.36), kod H atoma to nije moguće, pa bi reakcijski prinosi dehalogeniranja trebali biti znatno niži. Ovo u bitnome otežava eksperimentalno praćenje reakcija H atoma u vodi, posebice mjerenje preciznih konstanti brzina preko prinosa produkata.

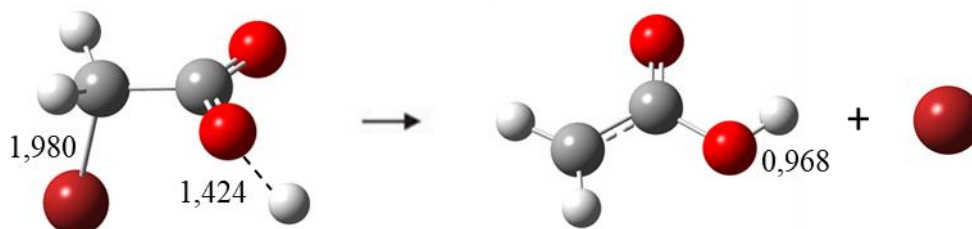
Tablica 5.5.1. Standardne aktivacijske i reakcijske (u zagradama) Gibbsove energije za reakcije vodikova atoma s halogeniranim organskim spojevima u (ne)puferiranim vodenim otopinama. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, $T = 298$ K, idealna otopina, $c^0 = 1$ mol dm⁻³. Svi su podaci dani u kcal mol⁻¹. Crvenom bojom su naznačeni dominantni reakcijski mehanizmi.

| Spoj | Bez pufera | HCO ₃ ⁻ | HPO ₄ ²⁻ |
|-------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|
| ClAc ⁻ | PCET1 12,14 (-45,33) | PCET2 12,11 (-56,21) | HAT 11,85 (-11,47) |
| | PCET2 12,61 (-45,33) | PCET1 12,63 (-55,29) | PCET1 12,60 (-70,21) |
| | HAT 12,75 (-10,23) | HAT 12,95 (-10,02) | CIA 14,52 (-23,53) |
| | CIA 15,07 (-22,80) | CIA 15,77 (-23,14) | FRS/X ⁻ 17,63 (-55,44) |
| | PCET-H ₂ O 17,49 (-44,04) | FRS/X ⁻ 19,65 (-30,11) | FRS/X [•] (-14,14) |
| | FRS/X ⁻ 19,59 (-30,94) | FRS/X [•] (-15,24) | |
| | FRS/X [•] (-15,34) | | |
| BrAc ⁻ | BrA 9,83 (-21,24) | BrA 10,78 (-21,64) | BrA 9,80 (-21,71) |
| | PCET1 11,09 (-50,20) | PCET2 11,36 (-61,13) | PCET1 11,35 (-74,81) |
| | PCET-H ₂ O 12,36 (-48,08) | PCET1 11,90 (-60,22) | HAT 11,91 (-10,16) |
| | PCET2 12,54 (-50,20) | HAT 13,09 (-9,44) | FRS/X ⁻ 14,52 (-60,05) |
| | HAT 12,96 (-9,26) | FRS/X ⁻ 15,60 (-35,04) | FRS/X [•] (-28,20) |
| | FRS/X ⁻ 15,96 (-35,81) | FRS/X [•] (-29,62) | |
| | FRS/X [•] (-29,66) | | |
| IAc ⁻ | IA 5,62 (-18,28) | IA 5,79 (-19,28) | IA 5,36 (-18,97) |
| | PCET1 9,71 (-48,51) | PCET1 9,53 (-59,13) | PCET1 9,96 (-73,35) |
| | PCET-H ₂ O 12,03 (-47,37) | PCET2 10,12 (-60,04) | HAT 11,90 (-10,20) |
| | PCET2 12,50 (-48,51) | HAT 12,30 (-9,52) | FRS/X ⁻ 12,38 (-58,58) |
| | HAT 12,82 (-9,19) | FRS/X [•] 12,65 (-36,26) | FRS/X [•] (-34,46) |
| | FRS/X ⁻ 13,73 (-35,71) | FRS/X ⁻ (-33,95) | |
| | FRS/X [•] (-34,12) | | |

Tablica 5.5.1. Nastavak.

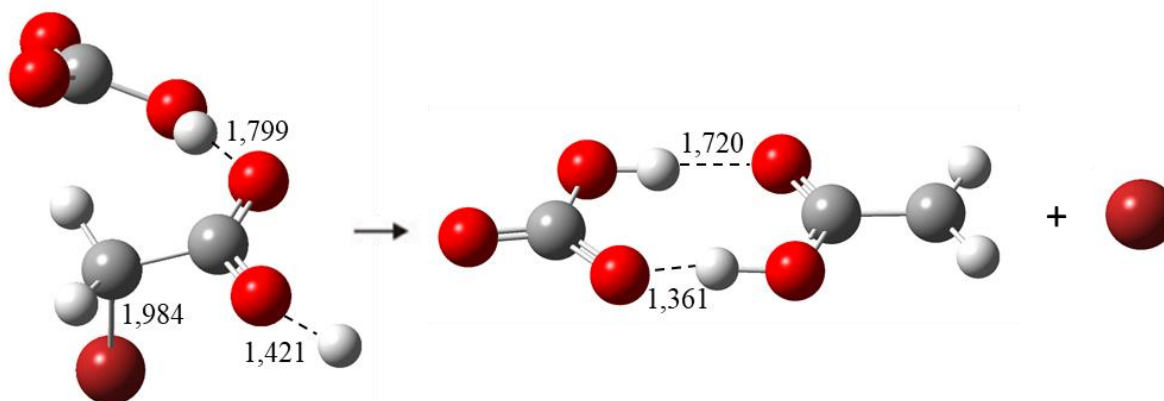
| | | | |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 5-BrU | <i>o</i>-Ad 9,44 (-27,37) | <i>o</i>-Ad 10,07 (-24,45) | <i>i</i>-Ad 8,82 (-46,30) |
| | <i>i</i>-Ad 10,52 (-38,99) | <i>i</i>-Ad 10,41 (-44,23) | <i>o</i>-Ad 10,05 (-17,27) |
| | BrA 13,46 (-7,49) | BrA 14,52 (-6,66) | PCET-N1 13,45 (-20,43) |
| | HAT 22,07 (10,31) | PCET-N1 14,93 (-9,72) | BrA 14,60 (-5,49) |
| | PCET-N3 24,45 (4,22) | HAT 17,44 (2,98) | HAT 17,26 (1,45) |
| | PCET-N1 24,97 (7,33) | PCET-N3 24,33 (5,55) | PCET-N3 22,49 (4,83) |

Slika 5.5.1. prikazuje prijelaznu strukturu mehanizma PCET1 za BrAc^- , a taj tip mehanizma je dominantan za ClAc^- u nepuferskoj sredini. Za takvu je strukturu, promatrajući dihedralni kut $\delta(\text{H-O-C-O})$, znakovita konfiguracija u kojoj je H atom s iste strane (*cis*) u odnosu na kisikov atom koji nije akceptor protona (npr. u slučaju ClAc^- kut $\delta(\text{H-O-C-O})$ iznosi cca. 30°). Uslijed reakcije dolazi do pucanja C-Br veze (1,980 Å) pa su produkti PCET-a protonirani karboksimetilni radikal i Br^- anion.



Slika 5.5.1. Prijelazna struktura PCET1 i produkti reakcije vodikova atoma i bromoacetata u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Među halogenoacetatima mehanizmom PCET1 očekivano najbrže reagira IAc^- , a najsporije ClAc^- . Analogne je prijelazne strukture moguće optimizirati i u prisutnosti puferskih aniona, kao što to pokazuje slika 5.5.2.

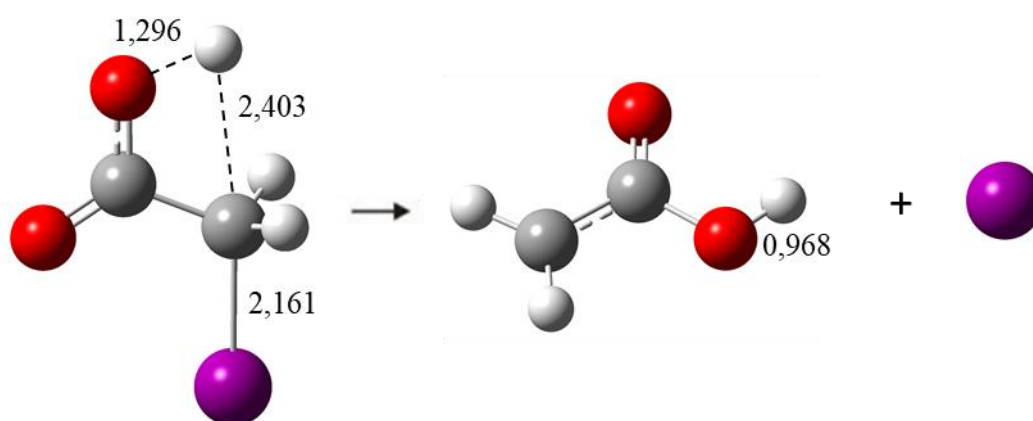


Slika 5.5.2. Prijelazna struktura PCET1 i produkti reakcije vodikova atoma i bromacetata u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Dakle, kod PCET-a u puferiranim sredinama kao akceptor protona, osim puferskih aniona HCO_3^- ili HPO_4^{2-} , ponovo može poslužiti karboksilna skupina XAc^- . U takvim slučajevima baza ima samo stabilizirajući učinak na prijelaznu strukturu putem vodikove veze ($d(\text{O}\cdots\text{H}) = 1,799 \text{ \AA}$, slika 5.5.2.). U toj reakciji također dolazi do redukcije XAc^- i pucanja C–X veze ($1,984 \text{ \AA}$), čime nastaju X^- i protonirani karboksimetilni radikal u kompleksu s HCO_3^- . Potonji je kompleks stabiliziran dvjema vodikovim vezama duljina $1,72$ i $1,36 \text{ \AA}$, kod čega bikarbonat djeluje kao donator i akceptor. S druge strane, HPO_4^{2-} praktički deprotonira karboksimetilni radikal pa se konačni reakcijski produkti mogu prikazati kao $\text{H}_2\text{PO}_4^- \cdots \text{}^*\text{CH}_2\text{COO}^-$ i X^- .

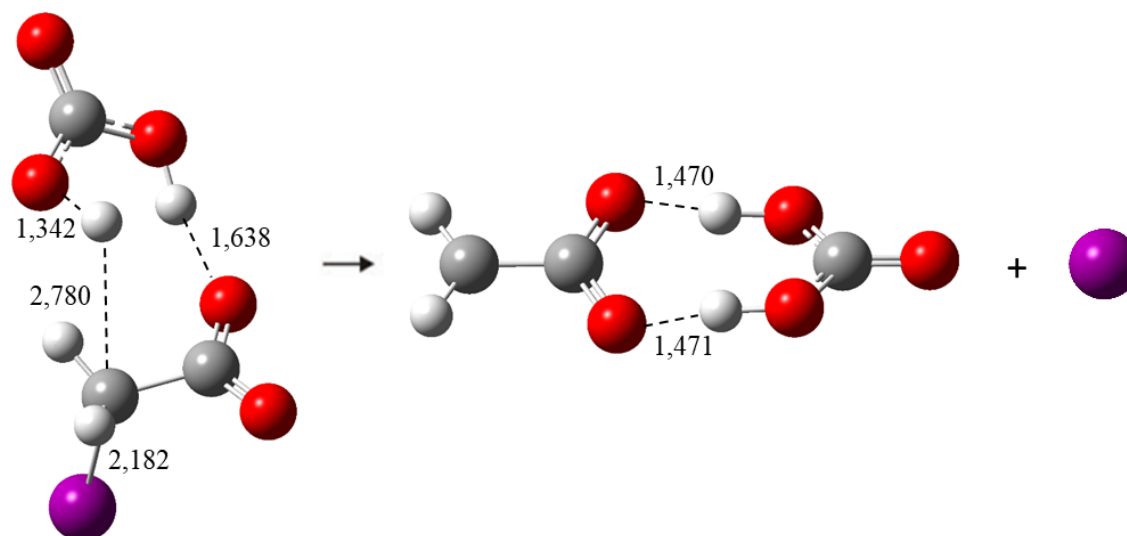
U bikarbonatnom i fosfatnom puferu, slično kao i u nepuferiranom mediju, kanali PCET1 najbrži su za IAc^- , a najsporiji za ClAc^- . Treba istaknuti da se iznosi standardnih aktivacijskih Gibbsovih energija za puferiranu i nepuferiranu sredinu ne razlikuju znatno kad baza nije direktan akceptor protona.

Za drugu je mogućnost PCET-a, označenu s PCET2, znakovito da je H atom u *trans* položaju s obzirom na kisikov atom koji nije akceptor. Takva konfiguracija prijelaznog stanja ima egzaktnu C_s simetriju ($\angle\text{H-O-C-O} = 180^\circ$), a struktura i kut prihvata protona podsjećaju na PCET u reakcijama α -aminoalkilnih radikala (slika 5.5.3.). Prema tablici 5.5.1. u nepuferiranoj sredini mehanizmi PCET2 uvijek imaju više aktivacijske barijere od PCET1 uz istovjetne reakcijske produkte.



Slika 5.5.3. Prijelazna struktura PCET2 i produkti reakcije vodikova atoma i jodacetata u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

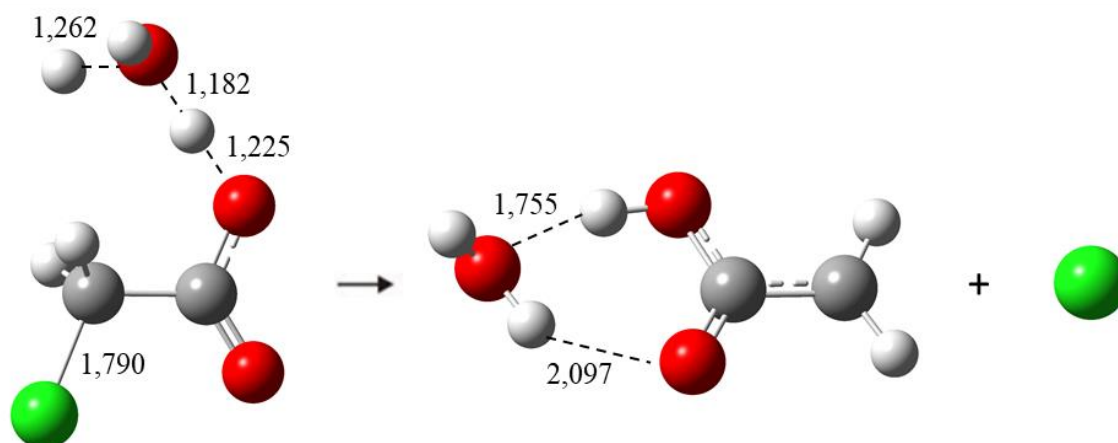
U prisutnosti HCO_3^- u prijelaznim strukturama s konfiguracijom PCET2 ulogu akceptora protona preuzima baza (slika 5.5.4.). U tim uvjetima PCET2 postaje za ClAc^- najpovoljniji reakcijski put, ali mu je barijera tek za nijansu niža od PCET1 koji je najpovoljniji u nepuferiranoj sredini (tablica 5.5.1.). I za ostala je dva halogenacetata uočljivo da prisutnost HCO_3^- ima ograničen utjecaj na brzinu PCET-a, što se može pripisati hidrofobnosti H atoma i posljedično otežanom stvaranju vodikovih veza koje su u slučaju α -aminoalkilnih radikala igrale ključnu ulogu u prijenosu protona. Treba napomenuti da je u fosfatnom puferu prijelazne strukture PCET2 moguće optimizirati samo uporabom manjeg, 6-31G(d), osnovnog skupa. Kada se prelazi na veći, 6-311+G(2d,p), osnovni skup, apsolutna vrijednost imaginarne frekvencije postaje sumnjivo niska za prijenos lagane čestice ($< 100 \text{ cm}^{-1}$) i pripadni način gibanja ne opisuje više uvjerljivo proces PCET-a. Dodatna su istraživanja pokazala da je ključan uzrok tomu prisutnost difuznih funkcija u osnovnom skupu.



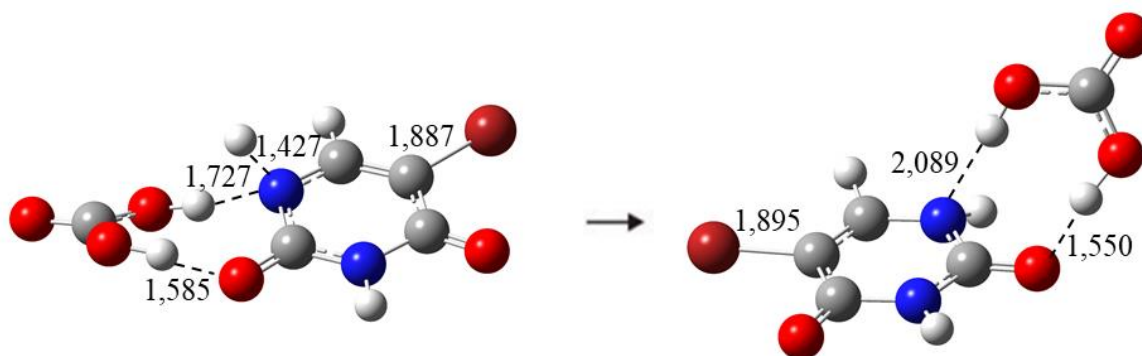
Slika 5.5.4. Prijelazna struktura PCET2 i produkti reakcije vodikova atoma i jodacetata u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Vidljivo je (slika 5.5.4.) da se između HCO_3^- i karboksilne skupine ostvaruje vodikova veza ($d = 1,638 \text{ \AA}$). Istodobno dolazi do kidanja C–X veze ($d(\text{C–X}) = 2,182 \text{ \AA}$ za slučaj IAC^-). U bikarbonatnom puferu također je uočen uobičajeni slijed aktivacijskih Gibbsovih energija koje padaju u slijedu $\Delta^\ddagger G^0(\text{ClAc}^-) > \Delta^\ddagger G^0(\text{BrAc}^-) > \Delta^\ddagger G^0(\text{IAC}^-)$.

Također je moguće optimizirati strukturu prijelaznog stanja za PCET- H_2O , koja je, zajedno s pripadajućim produktima, prikazana na slici 5.5.5. Molekula halogenacetata ovdje je u zasjenjenoj konformaciji, a proton se prenosi, s obzirom na atom halogena, na *trans*-kisikov atom karboksilne skupine ($d(\text{O–H}) = 1,225 \text{ \AA}$). Prijenos protona zbiva se posredstvom molekule vode i podsjeća na štafetni.¹³ Konačan je rezultat kompleks vode i karboksimetilnog radikala uz eliminaciju X^- aniona (slika 5.5.5.). U nepuferiranoj je sredini ovakav mehanizam prijenosa potpomognut molekulom vode brži od PCET2 za BrAc^- i IAC^- .



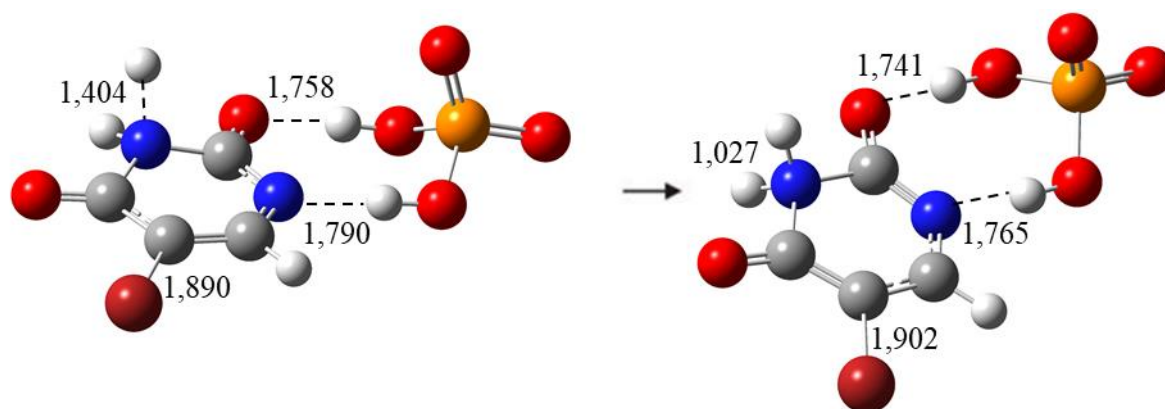
Slika 5.5.5. Prijelazna struktura PCET-H₂O i produkti reakcije vodikova atoma i kloracetata u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.



Slika 5.5.6. Prijelazna struktura PCET-N1 i produkt u reakciji vodikova atoma s 5-bromuracilom u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Kod 5-BrU mogu se naći mehanizmi PCET (PCET-N1 i PCET-N3) koji ilustriraju sposobnost dvaju dušikovih atoma 5-BrU da djeluju kao akceptori protona. Mehanizmi, koji podsjećaju na analogne iz reakcije α -hidroksiizopropilnog radikala s 5-BrU,¹³ su ipak zanimljivi samo konceptualno jer su im aktivacijske barijere u svim uvjetima razmjerno visoke i reakcijske slobodne energije uglavnom endergone (tablica 5.5.1.). Također, analogni mehanizmi nisu nađeni u reakcijama α -aminoalkilnih radikala s 5-BrU, što podcrtava jaču reduktivnu moć i veću podložnost H atoma da reagira putem PCET-a. Tipične prijelazne strukture i odgovarajući produkti za kanale PCET-N1 i PCET-N3 prikazani su na slikama 5.5.6. i 5.5.7. Kao i u drugim primjerima PCET-a u reakcijama sa 5-BrU elektron iz H atoma

isprva se smješta u π^* orbitali pa se C–Br veza ne produljuje u značajnoj mjeri. Sukladno tomu, nastali se π^* radikal mora pregraditi u $\sigma^*(\text{C–Br})$ radikal da bi došlo do debromiranja. Prijašnja istraživanja ukazuju da su barijere za međusobne pretvorbe u radikalu 5-BrU razmjerno niske tako da jednoelektronska redukcija 5-BrU u pravilu završava debromiranjem i nastankom stabilnijeg radikal kationa uracila.¹³



Slika 5.5.7. Prijelazna struktura PCET-N3 i produkt reakcije vodikova atoma s 5-bromuracilom u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Vrijedi istaknuti kako je za sve mehanizme PCET u kojima sudjeluje H atom karakter SOMO i LUMO jednak. Te su orbitale za prijelazne strukture na slikama 5.5.1.-5.5.7. prikazane u Dodatku na slici 9.7. (a) do (g). U SOMO se može uočiti σ protuvezni karakter, kao i povećana elektronska gustoća između H atoma i najbližeg atoma supstrata koja ukazuje na prijenos elektrona. Također, populacija LUMO elektronom uzrokuje dehalogeniranje supstrata s obzirom na prisutnost protuvezne $\sigma^*(\text{C–X})$ interakcije. Jedino se kod 5-BrU i mehanizama PCET-N1 i PCET-N3 dodatni elektron smješta u π^* orbitalu prstena, tako da do eliminacije bromida ne dolazi odmah.

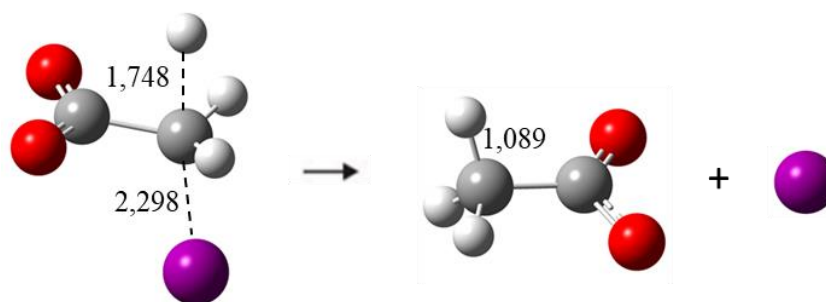
Kod 5-BrU razmotrena je i reaktivnost anionskog oblika, koji je najpovoljnije deprotoniran na položaju N3. Vrijednost pK_a za 5-BrU iznosi 7,91,⁷⁸ tako da je u čistoj vodi, pri tipičnim koncentracijama kakve se rabe u radiolitičkim eksperimentima (~ 10 mM), 5-BrU zanemarivo disociran (oko 0,1%). S druge strane, ako se otopini narine fiziološki pH od $\sim 7,4$, više od 20% 5-BrU prelazi u anionski oblik. Predviđanje dominantnog reakcijskog mehanizma za anion 5-BrU važno je budući da se smatra da anionski oblici supstituiranih

nukleobaza *in vivo* imaju znatno veći mutageni potencijal od neutralnog.¹⁴⁴ Kako je deprotonirani N3 atom potencijalno dobar akceptor protona, za nepuferiranu sredinu i u prisutnosti HCO_3^- optimizirane su prijelazne strukture u kojima se H atom veže na N3 atom 5-BrU. U prijelaznoj je strukturi puferski anion smješten između N1-H i C2=O atoma, pri čemu djeluje kao donor i akceptor vodikove veze, $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,640 \text{ \AA}$ i $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,737 \text{ \AA}$ (Dodatak, slika 9.8. (b)).

Računi predviđaju da anionski oblik 5-BrU reagira PCET mehanizmom brže od neutralnog oblika; odgovarajuće TST konstante brzina pri $T = 298,15 \text{ K}$ iznose: $1,42 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ u čistoj vodi (bez eksplicitne H_2O) i $1,03 \times 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ u prisutnosti HCO_3^- . Prijenos protona je elektronski adijabatičan – prvo je pobuđeno stanje oko 2,61 eV, odnosno 2,71 eV više u energiji od osnovnog.⁶¹⁻⁶⁴ Elektron iz atoma H zauzima π^* -orbitalu aniona 5-BrU s dodatno povećanom elektronskom gustoćom između atoma H i supstrata (Dodatak, slika 9.9.).

Računima je, dakle, potvrđeno da H atom može kompetitivno, ponekad i dominantno reagirati PCET mehanizmom, primjerice s kloracetatom u vodi i u prisutnosti HCO_3^- pufera (tablica 5.5.1.). Time je dovedena u pitanje tvrdnja Anbara i Nete⁶⁶ prema kojoj halogenalifatske kiseline mogu s atomom vodika reagirati samo putem prijenosa atoma vodika ili halogena (HAT i XA), ali ne i prijenosom naboja tj. redukcijom kao kod PCET-a.

Za razliku od prethodnih radikala kod kojih su mehanizmi FRS izrazito dominirali, naročito kod glicilnog radikal aniona, kod H atoma situacija je posve suprotna (tablica 5.5.1.). Mehanizmi FRS imaju izrazito visoke aktivacijske barijere i za halogenacetate su najsporiji, pri čemu najsporije reagira ClAc^- , a najbrže IAc^- , što je i očekivano s obzirom da dolazi do pucanja C-X veze (slika 5.5.8.). S druge strane, reakcije FRS izrazito su egzergone, a termodinamički je povoljnije da se halogenidi eliminiraju u anionskom obliku, a ne kao atomi, osim u slučaju IAc^- u prisutnosti HCO_3^- .



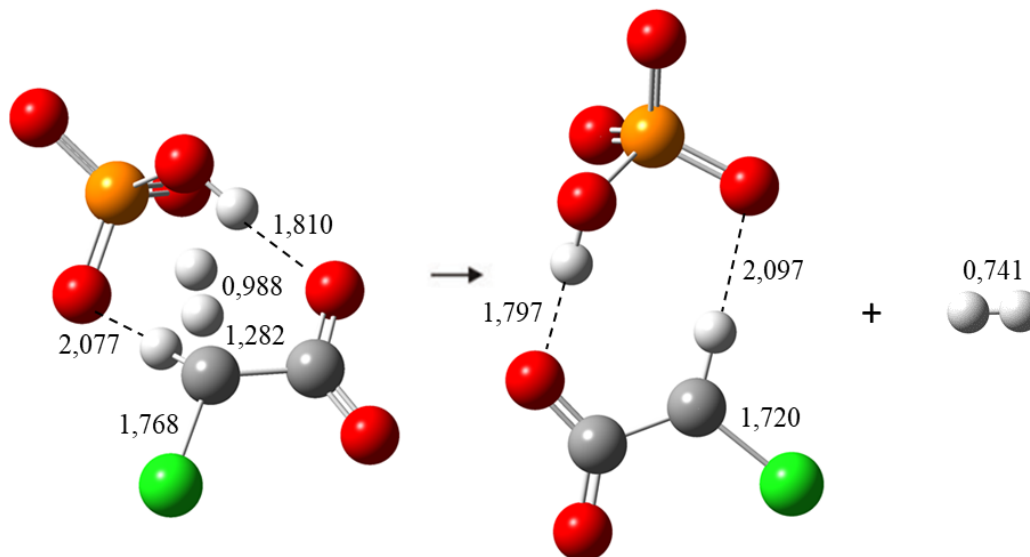
Slika 5.5.8. Prijelazna struktura FRS i produkti reakcije vodikova atoma i jodacetata u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

U mehanizmu FRS H atom se kovalentno veže na alifatski ugljikov atom (npr. kod IAC^- $d(\text{H-I}) = 1,748$ Å, slika 5.5.8.) istiskujući (supstituirajući) atom halogena (2,298 Å). Produkti reakcije su neutralni oksilni radikal acetata $\text{CH}_3\text{CO}_2^\bullet$ i halogenidni anion (samo kod IAC^- u obzir dolazi i eliminacija jodovog atoma, tablica 5.5.1.). Iznos standardne reakcijske Gibbsove energije od $-16,72$ kcal mol $^{-1}$ ukazuje na moguće brzu reakciju dekarboksiliranja $\text{CH}_3\text{CO}_2^\bullet$ radikala uz nastajanje metilnog radikala i CO_2 .⁴² U kompleksima baze i $\text{CH}_3\text{CO}_2^\bullet$ karboksilna skupina djeluje kao jak akceptor vodikovih veza; primjerice, vodikove veze s HPO_4^{2-} vrlo su kratke: 1,432 Å i 1,781 Å.

Mehanizam HAT također je razmjerno nepovoljan. Primjer prijelazne strukture i produkata HAT-a prikazan je na slici 5.5.9. Vodikov atom može oduzeti dva ekvivalentna atoma vodika, pri čemu nastaje molekula vodika i halogenirani karboksimetilni radikal anion u kompleksu s bazom. Kompleksi HCO_3^- s $^\bullet\text{CHXCOO}^-$ opisani su u potpoglavlju 5.2., a slika 5.5.9. ilustrira stabilizaciju kompleksa vodikovom vezom ($d = 1,797$ Å) u prisutnosti HPO_4^{2-} . S obzirom da puferski anion ne sudjeluje u reakciji direktno, već samo stabilizira prijelaznu strukturu i produkte vodikovim vezama, razlike u standardnim aktivacijskim Gibbsovim energijama u odnosu na nepuferiranu sredinu nisu znatne.

Kod halogenacetata HAT je najbrži u fosfatnom puferu, gdje je reakcija i najviše egzergona, dok su kod 5-BrU reakcije HAT u pravilu endergone. HAT je također jedini reakcijski mehanizam koji nije popraćen dehalogeniranjem, pa se iznosi $\Delta^\ddagger G^0$ među halogenacetatima ne razlikuju znatno. S druge strane treba napomenuti da 5-BrU podliježe HAT-u bitno sporije od halogenacetata. Budući da se putem HAT-a prenosi lagana čestica,

apsolutne vrijednosti vibracijskih frekvencija reakcijskih modova uglavnom su visokih iznosa, iznad 1500 cm^{-1} .

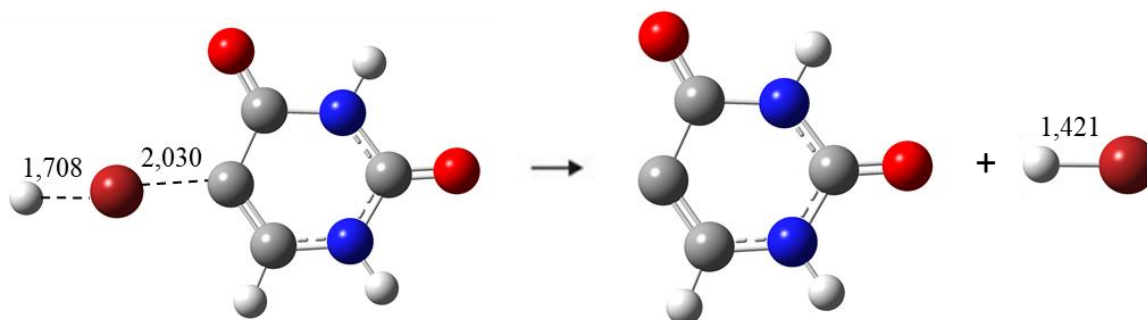


Slika 5.5.9. Prijelazna struktura HAT i produkti reakcije vodikova atoma i kloracetata u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

U prijelaznim strukturama HAT s 5-BrU oduzima se H atom s položaja C6; dakle, najpovoljnije nastaje C-radikal 5-BrU – eventualno oduzimanje H atoma s dušikovih atoma i nastajanje aminilnih radikala nije uočeno. Također, prema strukturi produkta, vrlo je mala vjerojatnost pregradnje C-radikala u (oksilne) O-radikale 5-BrU. U prijelaznim strukturama u prisutnosti pufera oba se aniona smještaju između atoma amidne skupine koju čine N1–H i C2=O atomi. Baze praktički deprotoniraju N1–H skupinu 5-BrU, pri čemu djeluju kao dvostruki donori vodikove veze. Njihove duljine u prisutnosti HCO_3^- iznose $d(\text{OH}\cdots\text{N1}) = 1,640\text{ Å}$ i $d(\text{OH}\cdots\text{O}) = 1,573\text{ Å}$, a u prisutnosti HPO_4^{2-} $d(\text{OH}\cdots\text{N}) = 1,828\text{ Å}$ i $d(\text{OH}\cdots\text{O}) = 1,745\text{ Å}$.

Računi predviđaju da su kod BrAc^- i IAc^- direktna oduzimanja halogenih atoma (XA) najbrži reakcijski kanali. Apsolutne vrijednosti standardnih aktivacijskih barijera za mehanizme XA očekivano su najniže za IAc^- (najslabija C–X veza) i najviše za ClAc^- (najjača C–X veza). Reakcije XA s halogenacetatima najbrže idu u prisutnosti HPO_4^{2-} , a najsporije uz HCO_3^- . Kod 5-BrU BrA je najbrži u nepuferiranoj sredini, a najsporiji u

prisutnosti HPO_4^{2-} . Vidljivo je da je mehanizam BrA s 5-BrU znatno otežan u odnosu na BrAc^- , što odražava bitno jaču vezu između broma i alkenskog ugljikova atoma.

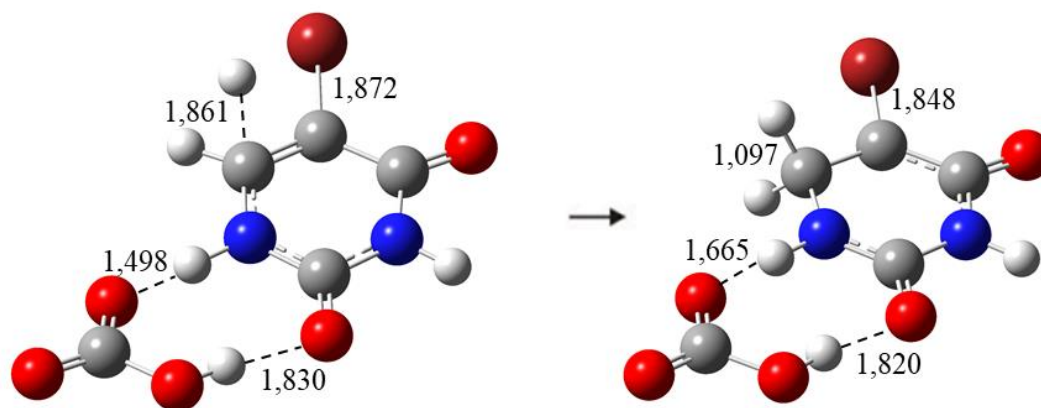


Slika 5.5.10. Prijelazna struktura XA i produkti reakcije vodikova atoma i 5-bromuracila u nepuferiranoj sredini. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

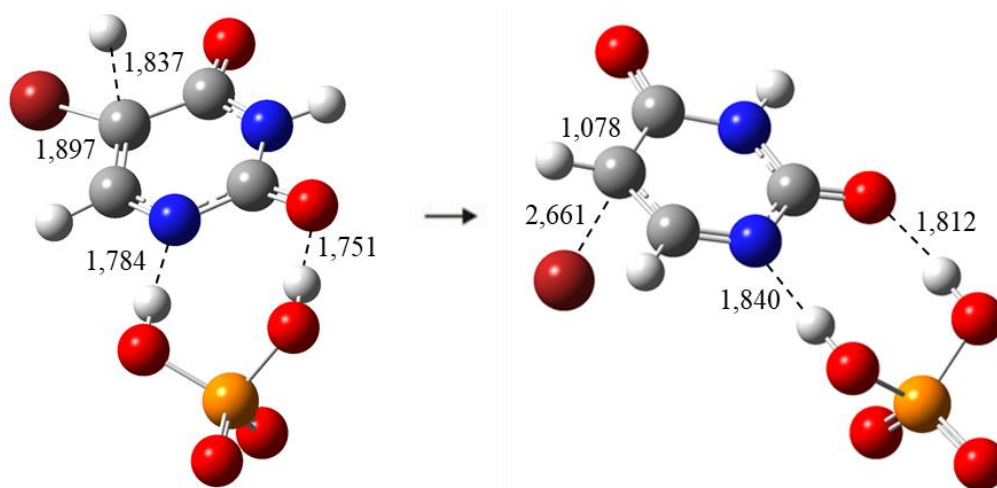
Kao što pokazuje slika 5.5.10. na primjeru mehanizma XA s 5-BrU u nepuferiranoj sredini, dolazi do pucanja C–Br veze (2,030 Å) i istodobnog nastajanja H–Br veze (1,708 Å). Produkti su uracilni radikal i HBr (1,421 Å). Prijelazne strukture XA s 5-BrU u prisutnosti pufera stabilizirane su dvjema vodikovim vezama s N1–H i C2=O atomima, čije su duljine s HCO_3^- $d(\text{N1H} \cdots \text{O}) = 1,503$ Å, $d(\text{OH} \cdots \text{O}) = 1,827$ Å. S druge strane, HPO_4^{2-} anion dovoljno je jaka baza da praktički deprotonira N1–H skupinu u prijelaznoj strukturi i produktu. Vezani H_2PO_4^- anion stoga djeluje kao dvostruki donor H vodikove veze čije su duljine $d(\text{OH} \cdots \text{N1}) = 1,757$ Å i $d(\text{C2O} \cdots \text{HO}) = 1,726$ Å u prijelaznom stanju te $d(\text{OH} \cdots \text{N1}) = 1,748$ Å i $d(\text{C2O} \cdots \text{HO}) = 1,706$ Å u produktu.

Zanimljivo je da su u XA prijelaznim strukturama halogenacetati bez pufera u zasjenjenoj konformaciji, a s puferskim anionima u nezasjenjenoj. Razlog su vodikove veze koje HCO_3^- i HPO_4^{2-} stvaraju s karboksilnom skupinom halogenacetata. S HCO_3^- one su prosječne duljine 1,75 Å, a s HPO_4^{2-} su nešto dulje, 1,80 Å, zbog veće repulzije halogenacetata i HPO_4^{2-} aniona. U tablici 5.5.1. vrijednosti $\Delta_r G^0$ za halogenacetate izračunate su s obzirom na parove produkata ($^{\bullet}\text{CH}_2\text{COO}^- \cdots \text{B}^-$)/HBr. Potonji je kompleks HCO_3^- s karboksimetilnim radikal anionom opisan u potpoglavlju 5.2. U analognom kompleksu s HPO_4^{2-} karboksilna je skupina akceptor vodikove veze ($d(\text{OH} \cdots \text{O}) = 1,763$ Å).

Slike 5.5.11. i 5.5.12. prikazuju prijelazne strukture i produkte mehanizama *o*-Ad i *i*-Ad. Adicije H atoma na dvostruku vezu najbrži su kanali u reakciji H atoma s 5-BrU (tablica 5.5.1.). Adicije na *orto*-položaj su brže, osim u prisutnosti HPO_4^{2-} , gdje dominantan kanal postaje *ipso*-adicija. Također, obje su adicije izrazito egzergoni procesi.



Slika 5.5.11. Prijelazna struktura *o*-Ad i produkt reakcije vodikova atoma i 5-bromuracila u prisutnosti bikarbonata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.



Slika 5.5.12. Prijelazna struktura *i*-Ad i produkt reakcije vodikova atoma i 5-bromuracila u prisutnosti hidrogenfosfata. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04; udaljenosti su dane u Å.

Iz slika 5.5.11. i 5.5.12., kao i SOMO produkata, vidljivo je kako kod *ipso*-adicija dolazi do dehalogeniranja, dok kod *orto*-adicija to nije slučaj (Dodatak, slika 9.7.). U prijelaznim stanjima adicija baza ne sudjeluje direktno, već npr. HCO_3^- kod *o*-Ad najpovoljnije stvara dvije vodikove veze s amidnom skupinom; u nastalom aduktu (slika 5.5.11.) njihove su duljine 1,665 i 1,820 Å. U prijelaznoj strukturi *i*-Ad s HCO_3^- i nastalom produktu puferski anion također stvara dvije vodikove veze s amidnom skupinom ($d(\text{N1} \cdots \text{H}) = 1,653$ Å i $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,645$ Å). Kod reakcije *o*-Ad u prisutnosti HPO_4^{2-} baza deprotonira N1–H skupinu produkta pa je na supstrat formalno vezan H_2PO_4^- anion kao dvostruki donor vodikove veze prema N1 ($d(\text{N1} \cdots \text{H}) = 1,675$ Å) i C2=O atomu ($d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,649$ Å). Slično se uočava kod *ipso*-adicije, gdje duljine analognih vodikovih veza iznose $d(\text{C2O} \cdots \text{H}) = 1,812$ Å i $d(\text{N1} \cdots \text{H}) = 1,840$ Å (slika 5.5.12.).

5.6. Kinetike radikalskih reakcija

U tablici 5.6.1. prikazane su konstante brzina reakcija četiriju istraživanih radikala s halogeniranim organskim spojevima u nepuferiranim i puferiranim sredinama. Konstante su izračunate u formalizmu konvencionalne teorije prijelaznog stanja (jedn. 3.32, $T = 298$ K) uz uporabu M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) + PCM optimiziranih geometrija i harmonijskih vibracijskih frekvencija koje su skalirane faktorom 0,97, koji je literaturno preporučeno za korekciju ZPE vrijednosti.¹¹⁴ U ovim reakcijama skaliranje frekvencija u pravilu snižava iznose standardnih aktivacijskih Gibbsovih energija, odnosno povećava konstante brzina. U obzir su uzimane samo egzergone reakcije. Primjerice, kod 5-BrU najniže barijere uglavnom imaju *orto*-adicije, no jedan dio njih je endergon. Sukladno tomu, ravnoteža je pomaknuta na stranu reaktanata i reakcija se zapravo ne može uočiti pa je u takvim slučajevima navedena konstanta brzine računata za najbrži egzergoni kanal, a to su u pravilu *ipso*-adicije (u tablici naznačeno sa zvjezdicom (*)). Ako egzergonih kanala u danim uvjetima nema, u tablici 5.6.1. je na odgovarajuće mjesto stavljen znak „–“.

U vezi s rezultatima iz tablice 5.6.1., treba također napomenuti da postoji donja granica vrijednosti konstanti brzina radikalskih reakcija u vodenim otopinama ispod koje se reakcija sa supstratom praktički ne može mjeriti. Najvažniji ograničavajući čimbenik su radikalske terminacije koje kod malih jednostavnih radikala gotovo uvijek razvijaju maksimalnu brzinu, tj. kontrolirane su difuzijom ($\sim 10^9$ - 10^{10} $M^{-1} s^{-1}$). Kod sporijih se reakcija također javlja problem nalaženja pogodnog kompetitora, budući da metoda kompeticijske kinetike daje najpouzdanije rezultate kada kompetitor reagira sličnom brzinom kao i supstrat. Tako za reakcije $\bullet iPrOH$ u vodenim otopinama uz kompetitor PNAP, Willson procjenjuje donju granicu mjerljivosti na oko $10^3 M^{-1} s^{-1}$.⁸¹ Dakle, brzine nekih reakcija iz tablice 5.6.1., primjerice sa supstratom $ClAc^-$, kao i $\bullet CH(COO^-)NH_2$ radikala s 5-BrU, praktički se ne mogu mjeriti jer su prespore.

Tablica 5.6.1. TST konstante brzina reakcija ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) radikala s halogeniranim organskim spojevima u (ne)puferiranim vodenim otopinama za dominantne reakcijske mehanizme. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp za jod), $T = 298 \text{ K}$, idealna otopina, $c^0 = 1 \text{ mol dm}^{-3}$.

| $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ | | | |
|--|---|---|---|
| ClAc⁻ | BrAc⁻ | IAc⁻ | 5-BrU |
| $2,24 \times 10^1$ FRS-H₂O^a | $1,72 \times 10^4$ FRS^a | $7,49 \times 10^4$ FRS-H₂O^a | $3,34 \times 10^8$ <i>o</i>-Ad-H₂O^a |
| $3,68 \times 10^2$ FRS^b | $3,61 \times 10^5$ FRS^b | $2,78 \times 10^7$ FRS^b | $9,34 \times 10^7$ <i>o</i>-Ad^b |
| $1,15 \times 10^2$ PCET^c | $1,34 \times 10^4$ PCET^c | $1,48 \times 10^6$ XA^c | $8,74 \times 10^{-3}$ <i>i</i>-Ad* |
| $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ | | | |
| $2,13 \times 10^2$ FRS-H₂O^a | $6,54 \times 10^4$ FRS-H₂O^a | $8,88 \times 10^5$ FRS^a | $5,43 \times 10^9$ <i>o</i>-Ad-H₂O^a |
| $1,36 \times 10^4$ FRS^b | $1,48 \times 10^7$ FRS^b | $6,42 \times 10^8$ FRS^b | $1,95 \times 10^9$ <i>o</i>-Ad^b |
| $2,08 \times 10^3$ FRS^c | $1,30 \times 10^6$ PCET^c | $6,94 \times 10^7$ XA^c | $1,08 \times 10^7$ <i>i</i>-Ad^c |
| $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ | | | |
| $7,50 \times 10^{-3}$ FRS^a | $2,31 \times 10^1$ FRS^a | $1,28 \times 10^2$ FRS^a | $2,78 \times 10^{-1}$ <i>i</i>-Ad* |
| $2,47 \times 10^{-2}$ FRS^b | $3,13 \times 10^1$ FRS^b | $6,87 \times 10^2$ FRS^b | – |
| $8,54 \times 10^{-2}$ FRS^c | $9,20 \times 10^2$ FRS^c | $1,08 \times 10^4$ FRS^c | $4,63 \times 10^{-7}$ <i>i</i>-Ad* |
| H[•] | | | |
| $1,73 \times 10^4$ PCET1^a | $8,13 \times 10^5$ XA^a | $1,01 \times 10^9$ XA^a | $1,45 \times 10^6$ <i>o</i>-Ad |
| $1,78 \times 10^4$ PCET2^b | $1,65 \times 10^5$ XA^b | $7,44 \times 10^8$ XA^b | $5,57 \times 10^5$ <i>o</i>-Ad^b |
| $1,70 \times 10^5$ HAT^c | $8,96 \times 10^6$ XA^c | $1,59 \times 10^9$ XA^c | $4,44 \times 10^6$ <i>i</i>-Ad^c |

^a nepuferirano

^b u prisutnosti bikarbonata

^c u prisutnosti hidrogenfosfata

Za reakcije $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala konstante brzina kreću se u rasponu od nekoliko redova veličine. $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ s halogenacetatima u nepuferiranoj sredini i uz HCO_3^- najbrže reagira mehanizmom slobodnoradikalske supstitucije (FRS). U prisutnosti HPO_4^{2-} za ClAc^- i BrAc^- najbrži je reakcijski kanal PCET, dok je u slučaju IAc^- najbrže direktno oduzimanje joda. U svakom od triju reakcijskih medija najsporije reagira ClAc^- , a najbrže IAc^- , što je očekivano s obzirom na jakost C–X veze. Halogenacetati najbrže reagiraju u prisutnosti HCO_3^- , a najsporije u odsutnosti pufera. U reakciji $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ s 5-BrU, neovisno o prisutnosti pufera, najbrže su adicije na *orto*-položaj. Dodatak eksplicitne molekule vode ima jak stabilizirajući učinak na prijelaznu strukturu i konstanta brzine postaje viša nego uz HCO_3^- , tek red veličine niža od limita difuzijske kontrole. Suprotno tomu, u prisutnosti HPO_4^{2-} *orto*-adicija postaje endergona pa je u tablici 5.6.1. navedena konstanta brzine za *ipso*-adiciju, koja je ipak predviđena kao nemjerljivo spora.

U nepuferiranoj sredini i uz HCO_3^- $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ s halogenacetatima također najbrže reagira mehanizmom FRS. U prisutnosti HPO_4^{2-} u slučaju ClAc^- najbrža je FRS, dok kod BrAc^- i IAc^- to postaju PCET, odnosno IA. Halogenacetati najbrže reagiraju u prisutnosti HCO_3^- , a najsporije u nepuferiranoj sredini. Kao i obično, ClAc^- reagira najsporije, a IAc^- najbrže. S 5-BrU najbrže su *orto*-adicije, osim uz HPO_4^{2-} , gdje je brža *ipso*-adicija. Konstante brzina reakcija s 5-BrU opadaju u slijedu $k(\text{H}_2\text{O}) > k(\text{HCO}_3^-) > k(\text{HPO}_4^{2-})$. Zanimljivo je da uz eksplicitnu molekulu vode reakcija postaje vrlo brza, praktički reda veličine difuzijskog limita. Usporedbom konstanti brzina reakcija $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ s istim supstratima i u istim sredinama vidljivo je da je *N*-metilirani radikal znatno reaktivniji.

$\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ je općenito znatno manje reaktivan od $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$. Također, za razliku od dvaju α -aminoalkilnih radikala, reakcije $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ s halogenacetatima putem FRS najbrže teku u prisutnosti HPO_4^{2-} . Zajedničko je trima radikalima da su im reakcije s halogenacetatima najsporije u nepuferiranoj sredini. U svim uvjetima najbrže reagira IAc^- , a najsporije ClAc^- , čije su reakcije i inače nekoliko redova veličine sporije od reakcija IAc^- i BrAc^- . U slučaju 5-BrU jedine su egzergone reakcije adicije na *ipso*-položaj u nepuferiranoj sredini i uz HPO_4^{2-} , ali su nemjerljivo spore, dok se u prisutnosti HCO_3^- uopće ne nalaze egzergoni kanali. Izračuni predviđaju da u vodenim otopinama 5-BrU praktički ne reagira s $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$.

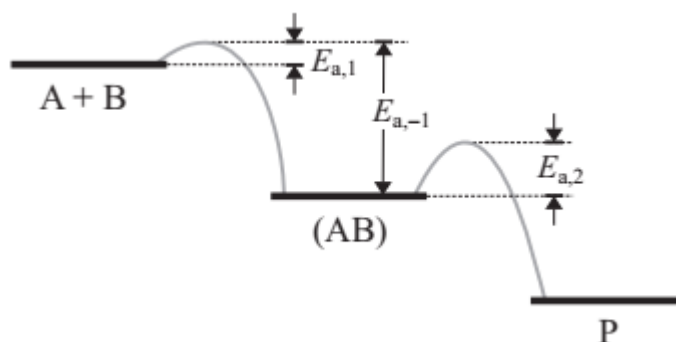
Za razliku od ostalih istraživanih radikala, u reakcijama H atoma s halogenacetatima FRS mehanizmi nisu kompetitivni. Tako ClAc^- u nepuferiranoj sredini i u prisutnosti HCO_3^- najbrže reagira putem PCET-a, dok u prisutnosti HPO_4^{2-} najbrže postaje oduzimanje vodikova atoma (HAT). U slučaju BrAc^- i IAc^- izrazito su brze reakcije oduzimanja halogenog atoma. Zbog relativne slabosti C–I veze i dominirajućeg mehanizma XA, IAc^- reagira daleko najbrže i te su reakcije blizu difuzijskog limita. U reakciji s 5-BrU najbrže su *orto*-adicije, s izuzetkom fosfatnog pufera, gdje je brža adicija na *ipso* položaj. Slično kao i kod prethodna tri radikala, konstante brzina reakcija s 5-BrU padaju u slijedu $k(\text{HPO}_4^{2-}) > k(\text{H}_2\text{O}) > k(\text{HCO}_3^-)$.

Kao što pokazuje tablica 5.6.1., mehanizam PCET dominira u reakcijama $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ (ClAc^- i BrAc^-) i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ (BrAc^-), i to u prisutnosti HPO_4^{2-} kao najjačeg akceptora protona, dok je kod $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ PCET posve nekompetitivan u svim sredinama. Pritom $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ s BrAc^- reagira brže i stoga se može smatrati jačim reduktivnim sredstvom od $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$. Reduktivna moć radikala rezultanta je dvaju suprotnih učinaka; s jedne strane, zbog hiperkonjugacije s metilnim supstituentom, radikalski je centar u $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ bolje stabiliziran nego u $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, no jednako tako postoji termodinamički bitno veća tendencija nastanku metil-supstituiranog imina, tj. $\text{CH}_3\text{CH}=\text{NCH}_3$ nego $\text{CH}_3\text{CH}=\text{NH}$. Slično je uočeno kod usporedbe reduktivne moći $\bullet\text{iPrOH}$ i $\bullet\text{EtOH}$; naime, $\bullet\text{iPrOH}$ je termodinamički stabilniji radikal, no ipak jači reducens od $\bullet\text{EtOH}$, jer je nastanak ketonskog produkta (acetona) povoljniji od nastanka aldehida.¹³ Treba napomenuti da su za izračun konstanti brzina PCET-a razvijeni sofisticiraniji formalizmi koji promatraju različite dinamičke režime s obzirom na adijabatičnost kvantnog gibanja protona i elektrona.⁶¹⁻⁶⁴

Direktno oduzimanje halogenih atoma (XA) nije kompetitivno za $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$, dok je za ostale radikale bitno samo u reakcijama s BrAc^- i IAc^- . XA je najznačajniji u reakcijama vodikova atoma, s obzirom da BrAc^- i IAc^- u sve tri sredine najbrže reagiraju tim mehanizmom (tablica 5.6.1.). IAc^- reagira oko tri reda veličine brže od BrAc^- . Konstante brzina oduzimanja jodova atoma u prisutnosti HPO_4^{2-} padaju u slijedu $k(\text{H}\bullet) > k(\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3) > k(\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2)$.

U nekoliko je navrata uočeno da su kod pojedinih dominantnih reakcijskih mehanizama elektronske energije aktivacije nakon korekcije na ZPE negativne. U eksperimentima se to očituje fenomenom negativne prividne energije aktivacije (NAAE)¹³⁸⁻¹⁴⁰ uz tipičnu popratnu

pojavu tzv. negativne temperaturne ovisnosti, odnosno usporavanja reakcije s porastom temperature. Fizikalno objašnjenje tog fenomena počiva na dubokom predreakcijskom kompleksu (AB) koji je energijski niži od reaktanata (A + B), a viši od produkata (P, slika 5.6.1.); drugo je prijelazno stanje s barijerom $E_{a,2}$, koje se nalazi optimizacijom, također niže od razine reaktanata:



Shema 5.6.1. Prikaz reakcije $A + B \rightleftharpoons (AB) \rightarrow P$ s negativnom prividnom energijom aktivacije. Preuzeto iz ref. 144.

Za opis reakcija u plinskoj fazi karakteriziranih s NAAE razvijena je složenija tzv. modificirana teorija prijelaznog stanja, (engl. *Modified Transition State Theory*, M-TST), koja, za razliku od klasične TST, uzima u obzir nedostupnost „negativnih“ energija (tj. energija ispod razine reaktanata), ne pretpostavlja Maxwell-Boltzmannovu termalnu ravnotežu i ne zahtijeva poznavanje značajki predreakcijskog kompleksa i vanjskog (labavog) prijelaznog stanja ($E_{a,1}$, slika 5.6.1.). Ipak, u kondenziranoj fazi zbog učestalih sudara može se uzeti da dolazi do gotovo trenutne termalne ekvilibracije, čime dostupne postaju „negativne“ energijske razine. U takvim uvjetima i pri sobnoj temperaturi, ako se u izraz za TST jednostavno uvrsti negativna energija aktivacije, razlike između konstanti brzina dobivenih s TST i M-TST trebale bi biti zanemarive.¹³⁸⁻¹⁴⁰

Konstante brzina iz tablice 5.6.1. izračunate su iz čestičnih particijskih funkcija jednostavnih modelnih sustava. Za reakcijsku je kinetiku jedan od najkritičnijih problema procjena gubitka translacijske čestične entropije tijekom približavanja i združivanja reaktanata. Primjeri uključuju formiranje prijelaznih stanja i nekovalentno vezanih kompleksa enzima i supstrata. Postoje mišljenja da je gubitak translacijske entropije precijenjen ukoliko se rabi klasična Sackur-Tetrodeova formula koja se temelji na translacijskim energijskim

razinama nemeđudjelujuće čestice u potencijalnoj jami s beskonačno visokim zidovima („kutija“), što je ekvivalentno čestici idealnog plina. Teorija slobodnog volumena (engl. *Free Volume Theory*, FVT) rezonira da je otopina puno gušća od idealnog plina pa je volumen „kutije“ gotovo u cijelosti ispunjen molekulama otapala. Stoga je „slobodni volumen“, koji je čestici soluta dostupan za gibanje, znatno manji nego kod idealnog plina. Puni volumen kutije iz Sackur-Tetrodeove formule iz tog razloga valja supstituirati „slobodnim volumenom“, koji je svojstven otapalu. Posljedica toga je bitno manji gubitak translacijske entropije u procesu nastanka prijelaznog stanja u otopini; primjerice, u slučaju vodenih otopina korekcija prema FVT snižava barijere za čak $2,4 \text{ kcal mol}^{-1}$. Ipak, fundamentalne postavke FVT u novijim su radovima stavljene pod sumnju, kao i još neke teorije koje osporavaju Sackur-Tetrodeovu entropiju združivanja, tako da u ovom radu nisu primijenjene nikakve daljnje korekcije translacijskih particijskih funkcija.¹⁴⁷⁻¹⁵¹

Potencijalno važne su također i pogreške uslijed pogrešno procijenjenih vibracijskih particijskih funkcija. Primjerice, harmonijski potencijal obično nije dobro približenje za niskofrekventne modove kojima dominiraju torzijska gibanja široke amplitude pa ekvidistantne harmonijske energijske razine tada mogu biti uzrok znatno podcijenjenih vibracijskih particijskih funkcija. U takvim slučajevima mogu se koristiti rješenja Schrödingerove jednadžbe za pouzdanije potencijale, primjerice segmentirani referentni potencijal Pitzera i Gwinna (engl. *Segmented Reference Pitzer-Gwinn*, SRPG) u okviru teorije sputavanih rotora^{152,153} (engl. *hindered rotor*). Primjerice, potencijal SRPG korišten je u prijašnjem radu¹³ za opis praktički slobodnog rotora koji se javlja u prijelaznom stanju mehanizma oduzimanja klorova atoma s CCl_4 (vidjeti također odjeljak 5.7.), što je ubrzalo reakciju za faktor 1,6.

Za reakcije s visokom apsolutnom vrijednošću imaginarnе frekvencije, kakva se obično javlja pri prijenosu lakih čestica, potrebno je prije svega pouzdano procijeniti doprinos tuneliranja. Na primjerima reakcija vodikova atoma s ClAc^- i BrAc^- interpolirane su reakcijske staze kompetitivnih kanala PCET, HAT i XA (tablica 5.6.1.), što je omogućilo izračun konstanti brzina u formalizmu kanonske varijacijske teorije prijelaznog stanja sa semiklasičnim popravcima na tuneliranje^{99,100} (tablica 5.6.2.). Te su sofisticiranije teorije tuneliranja uspoređene s jednostavnim Wignerovim transmisijskim faktorom (izraz 3.34) i s eksperimentalnim konstantama iz rada Anbara i Nete.⁶⁶

Gibanje najlakše čestice, vodikova atoma, naglašeno je u reakcijskom modu svakog mehanizma, čak i kod prijenosa halogenih atoma. Zbog toga Wignerov transmisijski faktor, koji je jednostavna funkcija samo apsolutne vrijednosti imaginarne frekvencije i ne uzima u obzir zakrivljenost reakcijske staze, u svim slučajevima osjetno podcjenjuje tuneliranje. Posebno je to izraženo kod HAT-a i PCET-a, gdje su korekcije SCT najvećeg iznosa i tada su do 70 puta veće od W. SCT za HAT znatno su veće nego za PCET jer je kod potonjeg prijenos lagane čestice spregnut s gibanjima nižih frekvencija, posebno s istežanjem C–X veze, što snižava apsolutnu vrijednost imaginarne frekvencije. Varijacijski učinci, odnosno postotne razlike između TST i CVT konstanti brzina, za ove su reakcije vrlo maleni, što znači da je svako prijelazno stanje, odnosno sedlaste točke na plohi potencijalne energije, konfiguracijski blisko pravom termodinamičkom uskom grlu za reaktivni tok.

Tablica 5.6.2. Konstante brzina ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}$) reakcija vodikova atoma s kloracetatom i bromacetatom korigirane na tuneliranje ($T = 298,15 \text{ K}$). Korekcijski faktori na konstante brzina navedeni su u zagradama; W = Wignerov transmisijski faktor; ZCT = semiklasična korekcija na tuneliranje u približenju nulte zakrivljenosti reakcijske staze; SCT = semiklasična korekcija na tuneliranje u približenju male zakrivljenosti reakcijske staze.

| AX (Meh.) | TST | TST-W | CVT | CVT-ZCT | CVT-SCT | Eksp.* |
|------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| ClAc ⁻ (PCET1) | $1,32 \times 10^4$ | $2,11 \times 10^4$ (1,6) | $2,19 \times 10^3$ | $1,61 \times 10^3$ (0,7) | $5,55 \times 10^4$ (25,4) | |
| ClAc ⁻ (PCET2) | $7,99 \times 10^3$ | $1,68 \times 10^4$ (2,1) | $7,99 \times 10^3$ | $1,68 \times 10^4$ (2,1) | $1,02 \times 10^5$ (12,7) | $2,60 \times 10^5$ |
| ClAc ⁻ (HAT) | $5,21 \times 10^3$ | $1,66 \times 10^4$ (3,2) | $5,19 \times 10^3$ | $9,04 \times 10^4$ (17,4) | $2,86 \times 10^5$ (55,1) | $2,60 \times 10^6$ |
| ClAc ⁻ (CIA) | $9,39 \times 10^1$ | $1,67 \times 10^2$ (1,8) | $9,34 \times 10^1$ | $5,59 \times 10^2$ (6,0) | $7,55 \times 10^2$ (8,1) | |
| BrAc ⁻ (BrA) | $5,81 \times 10^5$ | $8,60 \times 10^5$ (1,5) | $5,81 \times 10^5$ | $1,80 \times 10^6$ (3,1) | $2,28 \times 10^6$ (3,9) | |
| BrAc ⁻ (HAT) | $4,82 \times 10^4$ | $1,49 \times 10^5$ (3,1) | $4,78 \times 10^4$ | $3,98 \times 10^6$ (83,3) | $9,90 \times 10^6$ (207,0) | $2,00 \times 10^6$ |
| BrAc ⁻ (PCET1) | $7,19 \times 10^4$ | $1,34 \times 10^5$ (1,9) | $7,13 \times 10^4$ | $3,20 \times 10^6$ (44,9) | $7,23 \times 10^6$ (101,5) | $3,50 \times 10^8$ |
| BrAc ⁻ (PCET2) | $9,21 \times 10^3$ | $2,14 \times 10^4$ (2,3) | $5,31 \times 10^3$ | $2,81 \times 10^4$ (6,9) | $4,57 \times 10^4$ (11,2) | |

*ref. 66.

Slaganja teorijski najpouzdanijih, CVT/SCT, konstanti brzina s eksperimentalnim vrijednostima u većini slučajeva nisu dobra, što ukazuje na određene nedostatke funkcionala M06-2X-D3 u kombinaciji s PCM-om (vidjeti potpoglavlje 5.7.). Ipak, predviđa se da se klor iz ClAc^- izdvajaja PCET mehanizmom (čija se konstanta brzine dobro slaže s eksperimentom), a ne direktnim oduzimanjem klorova atoma, kao što su to iskazali Anbar i Neta.⁶⁶ S druge strane, brzina HAT-a podcijenjena je za red veličine.

Kod PCET1 reakcije za kloracetat i PCET2 reakcije za bromacetat više su izražena odstupanja TST i CVT u odnosu na ostale reakcije. Kod dotičnih reakcija uočeno je postojanje minimuma na strani produkata (PCET1-ClAc^-), odnosno reaktanata (PCET2-BrAc^-) radi čega je smanjeno interpolacijsko područje reakcijske staze.

Kod BrAc^- brzina HAT-a je 5 puta precijenjena, a brzina debromiranja, koja se dobiva kao kumulativna CVT-SCT konstanta za sve mehanizme koje dovode do debromiranja, $k(\text{PCET1}) + k(\text{PCET2}) + k(\text{BrA}) = 9,56 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, podcijenjena je za više od reda veličine. Sustavno istraživanje pouzdanosti raznih funkcionala gustoće za opis kinetike radikalskih reakcija u vodenim otopinama izloženo je u sljedećem potpoglavlju.

5.7. Validacija izmjensko-korelacijskih funkcionala gustoće

U ovom je dijelu testirana pouzdanost 18 funkcionala gustoće u opisu mehanizama i kinetika radikalskih reakcija u nepuferiranim vodenim otopinama. Korištenjem DFT/PCM pristupa, modelirane su reakcije α -hidroksiizopropilnog radikala ($\cdot\text{iPrOH}$) s 9 organskih spojeva: ugljikovim tetrakloroidom (CCl_4), triklormetanom (CHCl_3), trikloracetatom (Cl_3Ac^-), kloral hidratom ($\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2$, ClH), jodacetatom (IAC^-), jodacetamidom (IAm), 5-bromuracilom (5-BrU), 5-nitrouracilom (5- NO_2U) i cisteaminom ($^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, Cys^+). Prijelazna stanja za dominantne reakcijske mehanizme prikazana su na slici 9.10. u Dodatku.

Od 18 testiranih funkcionala, 9 ih je tijekom posljednja dva desetljeća razvijeno na Sveučilištu Minnesota u grupi D. Truhlara (npr. M05-2X i M06-2X-D3) i danas uz B3LYP i PBE0 spadaju među najčešće upotrebljavane funkcionalne gustoće. Najpouzdaniji funkcional određen je temeljem kriterija najmanje srednje apsolutne pogreške (engl. *Mean Absolute Error*, MAE) i najvećeg Pearsonova korelacijskog koeficijenta (engl. *Pearson correlation coefficient*, PCC) u odnosu na eksperimentalno određene konstante brzina reakcija. Eksperimentalne podatke, tehnikom pulsne radiolize, dobili su Adams i suradnici⁸¹ te Willson

i Slater.¹⁵⁴ U tim je istraživanjima korištena kompeticijska kinetika s *p*-nitroacetofenomom (PNAP) kao kompetitorom koji s $\cdot\text{iPrOH}$ reagira konstantom brzine od $3,8 \times 10^9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.¹⁵⁵ Eksperimentalna pogreška izmjerenih konstanti procijenjena je na manje od 20% i uglavnom pripisana tragovima otopljenog kisika kojeg je teško u potpunosti ukloniti iz reakcijskih sustava.

Tablica 5.7.1. Predviđene i eksperimentalne konstante brzina (logaritmirane vrijednosti) za reakcije $\cdot\text{iPrOH}$ radikala s različitim halogeniranim organskim spojevima u vodenim otopinama: MAE = srednje apsolutne pogreške u $\ln(k/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1})$; MAE (ΔG^\ddagger) = srednje apsolutne pogreške u standardnim Gibbsovim energijama aktivacije (kcal mol^{-1}); PCC = Pearsonovi korelacijski koeficijenti; $\Delta\Delta G^\ddagger$ = pomaci u ΔG^\ddagger potrebni da se minimizira suma kvadrata odstupanja; MAE (AX) = srednja apsolutna pogreška po halogeniranom spoju.

| Funkcional | AX (mehanizam) | | | | | | | | | MAE | MAE (ΔG^\ddagger) | PCC | $\Delta\Delta G^\ddagger$ |
|---|---------------------------|----------------------------|--|--------------|----------------------------|---------------|--------------------------|--|-----------------------------|------|-----------------------------|------|---------------------------|
| | CCl ₄ (CIA) | CHCl ₃ (CIA) | Cl ₃ Ac ⁻ (CIA) | ClH (CIA) | IAc ⁻ (PCET) | IAm (PCET) | 5-BrU (<i>o</i> -Ad) | 5-NO ₂ U (<i>o</i> -Ad) | Cys ⁺ (S-HAT) | | | | |
| B97-D3 | – | 21,39 | 21,27 | 21,04 | – | 26,83 | 17,64 | 20,50 | 28,65 | | | | |
| PBE-D3 | – | 22,66 | 25,26 | 22,26 | 29,34 | – | 18,76 | 26,99 | – | | | | |
| TPSS-D3 | – | 22,53 | 20,00 | 22,15 | 26,41 | 25,44 | 17,64 | 23,61 | 26,81 | | | | |
| MN12-L | 26,05 | 11,45 | 17,11 | 12,12 | 23,84 | 24,74 | 12,48 | 19,53 | 18,60 | 3,43 | 2,03 | 0,76 | 0,3 |
| B3LYP-D3 | 26,57 | 15,72 | 16,60 | 15,11 | 19,96 | 22,64 | 13,02 | 19,29 | 24,94 | 2,64 | 1,56 | 0,80 | 0,9 |
| PBE0-D3 | 23,85 | 13,03 | 13,63 | 12,44 | 18,70 | 21,09 | 15,89 | 21,10 | 25,67 | 2,12 | 1,26 | 0,93 | 0,3 |
| PW6B95-D3 | 21,61 ^a | 11,22 ^a | 14,51 | 10,92 | 15,05 | 18,32 | 11,97 | 18,15 | 24,86 ^b | 2,95 | 1,75 | 0,84 | -0,9 |
| M05-2X-D3 | 20,93 | 10,67 | 11,18 | 9,88 | 16,90 | 16,76 | 14,97 | 21,56 | 23,47 | 2,78 | 1,65 | 0,92 | -1,0 |
| M06-HF-D3 | 17,01 | 6,27 | 10,76 | 7,54 | 19,80 | 20,21 | 16,37 | 19,94 | 24,55 | 3,54 | 2,10 | 0,84 | -1,2 |
| M06-D3 | 23,53 | 12,90 | 14,02 | 12,42 | 20,22 | 20,26 | 17,10 | 22,20 | 22,60 | 1,85 | 1,10 | 0,95 | 0,3 |
| M06-2X-D3 | 19,25 | 9,47 | 8,37 | 8,21 | 15,04 | 16,21 | 13,80 | 20,88 | 21,26 | 3,55 | 2,10 | 0,94 | -1,9 |
| M08-HX | 17,35 | 6,57 | 6,45 | 6,37 | 11,39 ^c | 14,66 | 13,79 | 21,28 | 20,98 | 5,10 | 3,02 | 0,90 | -2,8 |
| MN12-SX | 20,83 | 10,50 | 10,41 | 8,66 | 16,51 | 21,11 | 10,80 | 17,10 | 17,89 | 3,37 | 2,00 | 0,93 | -1,8 |
| MN15 | 16,16 | 5,56 | 7,28 | 4,43 | 16,60 | 17,37 | 12,51 | 18,62 | 18,62 | 4,83 | 2,86 | 0,94 | -2,9 |
| wB97X-D | 16,54 | 6,16 | 5,34 | 5,50 | 10,02 | 13,19 | 10,85 | 20,07 | 22,30 | 6,17 | 3,66 | 0,88 | -3,4 |
| B2PLYP-D3 | 22,54 | 11,57 | 12,43 | 11,02 | 13,54 | 15,67 | 11,63 | 19,83 | 22,26 | 3,26 | 1,93 | 0,86 | -1,3 |
| DSD-PBEP86 | 18,92 | 8,17 | 6,25 | 7,63 | 10,29 | 12,90 | 11,35 | 16,82 | 21,64 | 5,58 | 3,31 | 0,86 | -3,1 |
| PBEQIDH | 16,31 | 5,79 | 6,69 | 4,75 | 7,48 | 11,50 | 8,70 | 15,33 | 19,29 | 7,20 | 4,26 | 0,87 | -4,3 |
| ln(k_{eksp}) | 20,37 | 16,12 | 15,42 | 13,82 | 18,06 | 19,81 | 16,81 | 20,37 | 19,86 | | | | |
| MAE (AX) | 2,87 | 6,20 | 4,71 | 4,61 | 3,71 | 3,30 | 3,68 | 1,71 | 2,76 | | | | |

^a 6-311+G(3df,p), ^b 6-311G(2d,p), ^c FRS

S obzirom da izračunate i eksperimentalne konstante brzina pokrivaju nekoliko redova veličina, uspoređivane su logaritmirane vrijednosti, $\ln(k_{izr})$ vs. $\ln(k_{eksp})$, što se u suštini svodi na usporedbu izračunatih i „eksperimentalnih“ Gibbsovih energija aktivacije. Konstante brzina reakcija izračunate su pri $T = 298,15$ K u formalizmu TST (jedn. 3.32) uz uporabu Wignerova transmisijskog faktora (jedn. 3.34). U slučajevima kada više reakcijskih mehanizama nezanemarivo doprinosi konstanti brzine ukupna je konstanta brzine računata kao suma pojedinih TST doprinosa (tablica 5.7.1.). MAE i PCC računati su samo za one funkcionalne koji su dali smislene reakcijske koordinate i geometrije prijelaznih stanja za svih 9 promatranih supstrata. Za svaki je funkcional izračunata i aditivna korekcija u aktivacijskim Gibbsovima energijama ($\Delta\Delta G^\ddagger$) koja minimizira MAE. Vrijednosti MAE računate su i za svaki supstrat, kako bi se utvrdilo postoje li specifične teškoće u opisu nekih mehanizama i/ili veća odstupanja u pojedinim konstantama brzina. Zanimljivo je da su najveće MAE, konkretno najveće precjenjivanje aktivacijskih barijera, uočene kod CHCl_3 , Cl_3Ac^- i ClH , iako se kod tih supstrata radi o relativno jednostavnoj reakcijskoj koordinati oduzimanja klorova atoma.

Slijede kratki opisi dominantnih mehanizama i komentari o pouzdanosti pojedinih funkcionala za svaki od istraživanih supstrata.

CCl_4 . CCl_4 je visokosimetričan nepolaran supstrat vrlo slabo topljiv u vodi. Jedini reakcijski mehanizam koji je moguće potvrditi DFT/PCM pristupom jest jednostavno oduzimanje radikalom jednoga od četiriju klorovih atoma. Alternativni mehanizam, koji je nedostupan DFT/PCM pristupu, jest direktni prijenos elektrona (ET) s radikala na supstrat. Treba ipak napomenuti da je prijašnje istraživanje na analognom sustavu (α -hidroksimetilni radikal + CCl_4) pokazalo da je brzina reakcije prijenosa elektrona računata po Marcusovom formalizmu znatno ispod eksperimentalne konstante brzine. Reakcijom oduzimanja klora nastaju $\cdot\text{CCl}_3$ radikal i 2-kloropropan-2-ol, koji brzo hidrolizira u aceton i klorovodičnu kiselinu.¹⁵⁴ Najbolje slaganje s eksperimentom daje MN12-SX, a potom M05-2X-D3, dok M06-D3 i PBE0-D3 predviđaju za ~ 2 kcal mol⁻¹ preniske barijere (tablica 5.7.1.). Treba istaknuti veću pogrešku B3LYP-D3 koji podcjenjuje barijeru za 3,7 kcal mol⁻¹. S GGA (B97-D3, PBE-D3) i meta-GGA funkcionalima (TPSS-D3), ne nalaze se TS-ClA prijelazne strukture, dok je to ipak moguće s višeparametriziranim meta-GGA funkcionalom MN12-L. U slučajevima kada se prijelazno stanje ne može naći provedeno je 1D skeniranje duž ClA reakcijske koordinate koje je potvrdilo da reakcija oduzimanja Cl atoma teče bez prave

barijere, točnije preko široke infleksije, te da je egzergona za više od 15 kcal mol^{-1} . Stoga funkcionali B97-D3, PBE-D3 i TPSS-D3 u stvari predviđaju da je reakcija kontrolirana difuzijski; drugim riječima, jedini uvjet za uspješan prijenos Cl atoma jest da se dva reaktanta nađu dovoljno blizu. Također je nađeno da funkcional PW6B95-D3 ne uspijeva konvergirati na 6-311+G(2d,p) razini teorije, čak ni za reaktant CCl_4 , što se ipak može riješiti prelaskom na veći osnovni skup 6-311+G(3df,p). Treba istaknuti kako je PW6B95-D3 jedini istraživani funkcional koji povremeno pokazuje probleme s konvergencijom u SCF-u, što se ne može pripisati PCM-u jer su slični problemi uočeni i kod optimizacija *in vacuo*.

CHCl_3 . Triklormetan može reagirati mehanizmom oduzimanja jednoga od tri klorova atoma (CIA) ili vodikova atoma (HAT). Veze C–Cl slabije su od C–H, ali su produkti reakcija HAT ($\cdot\text{CCl}_3 + (\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$) stabilniji od para produkata CIA ($\cdot\text{CHCl}_2 + (\text{CH}_3)_2\text{CClOH}$). Mehanizam CIA ipak dominira i stoga određuje brzinu reakcije; razlike u odnosu na HAT su u rasponu od 1,8 (PBEQIDH) do 5,7 (TPSS-D3) kcal mol^{-1} , dok je jedino u slučaju funkcionala M06-HF HAT predviđen kao brži od CIA. Za CHCl_3 uočene su neuobičajeno visoke barijere, posebice s $\omega\text{B97X-D}$ funkcionalom, ali i s dvostruko hibridnim te s Minnesota funkcionalima. U radu Wilsona i Slatera za ovaj je supstrat samo grubo procijenjena gornja granica konstante brzine reakcije od $k < 10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, tako da stvarne barijere mogu biti i više, na što računi nedvojbeno ukazuju.^{75,81} Osim toga, CHCl_3 je supstrat koji pokazuje najveću vrijednost MAE (tablica 5.7.1.). Najmanje se pogreške dobivaju s klasičnim hibridnim funkcionalima B3LYP-D3 i PBE0-D3, a potom i s M06-D3, koji je hibridni meta-GGA funkcional. Zanimljivo, s trima funkcionalima koji ne daju prijelazno stanje za CCl_4 (B97-D3, PBE-D3 i TPSS-D3), u slučaju CHCl_3 moguće je optimizirati obje prijelazne strukture, CIA i HAT. PW6B95-D3 opet ima problema s konvergencijom u SCF-u, ali je, kao i u slučaju CCl_4 , promjenom osnovnog skupa u 6-311+G(3df,p) moguće postići stabilnu konvergenciju.

Cl_3Ac^- . Istražena su dva glavna mehanizma, oduzimanje klorova atoma (CIA) i PCET. Kod potonjeg se proton prenosi s OH skupine radikala na karboksilnu skupinu Cl_3Ac^- uslijed čega dolazi do dehalogeniranja. Kao i u slučaju CCl_4 , CIA dovodi do nastajanja 2-klorpropan-2-ola, koji se vrlo brzo razlaže na HCl i aceton. Stoga, PCET i CIA mehanizmi rezultiraju istim produktima – acetonom, HCl-om i $\cdot\text{CCl}_2\text{COO}^-$ radikalom. Slično kao u prethodnim slučajevima ti se mehanizmi mogu razlikovati pomoću primarnog H/D kinetičkog izotopnog učinka koji bi za PCET trebao biti velik (prijenos protona zbiva se u koraku koji određuje

brzinu reakcije), a za CIA vrlo malen. U usporedbi s ClAc^- gdje je PCET dominantan, kod Cl_3Ac^- prevladava CIA zbog slabijeg afiniteta karboksilne skupine Cl_3Ac^- prema protonu (Cl_3AcH znatno je jača kiselina). Nastali $\bullet\text{CCl}_2\text{CO}_2^-$ radikal stabilniji je od $\bullet\text{CH}_2\text{CO}_2^-$, tako da su barijere za PCET i CIA niže nego u slučaju ClAc^- . Međutim, ne predviđaju svi funkcionali uspješno oba reakcijska kanala; tako TPSS-D3 ne opisuje dobro TS-CIA, dok M06-HF i PBEQIDH ne mogu reproducirati prijelaznu strukturu PCET-a. Najbolje slaganje s eksperimentom daje PW6B95-D3, a potom B3LYP-D3 i M06-D3. Neki funkcionali, osobito oba GGA i Minnesota funkcionali MN15 i MN12-SX, predviđaju blisku kompeticiju dvaju mehanizama, a samim time i značajan doprinos oba mehanizma ukupnoj konstanti brzine. Dvostruko hibridni i ostali Minnesota funkcionali uglavnom podcjenjuju brzinu PCET-a – dobivene su barijere previsoke, osobito s $\omega\text{B97X-D}$, ali ne u tolikoj mjeri kao kod CHCl_3 .

CIH. U približno neutralnim vodenim otopinama kloral-hidrat prisutan je kao geminalni diol kojem su obje OH skupine protonirane ($\text{p}K_{\text{a}1} = 9,66$). Izrazito elektron-akceptorska triklormetilna skupina stabilizira geminalni diol otežavajući eliminaciju vode i prelazak u aldehidni (kloralni) oblik. Istražena su dva mehanizma reakcije kloral-hidrata s $\bullet\text{iPrOH}$ – oduzimanje jednog od triju Cl atoma (CIA) te oduzimanje atoma vodika s ugljikova atoma (HAT). Nađeno je da je CIA puno brži reakcijski put. Bližu kompeticiju dvaju mehanizama predviđa jedino M06-HF-D3 funkcional, koji daje najnižu razliku u Gibbsovim energijama aktivacije, oko 2 kcal mol^{-1} , dok su s ostalim funkcionalima te razlike u prosjeku više od 6 kcal mol^{-1} , što ukazuje na zanemariv doprinos kanala HAT konstanti brzine. Najbolja slaganja s eksperimentom daju PBE0-D3 i M06-D3, dok MN15, $\omega\text{B97X-D}$ i dvostruko hibridni DSD-PBEP86 i PBEQIDH osjetno precjenjuju barijeru za CIA (tablica 5.7.1.).

Zaključno, za četiri supstrata koji dominantno reagiraju mehanizmima direktnog oduzimanja klora, samo tri funkcionala – M06-2X-D3, M08-HX i MN12-SX – predviđaju redoslijed reaktivnosti u slaganju s eksperimentom. MN12-SX daje najtočnije relativne razlike u konstantama brzina.

IAC⁻. Kao što je utvrđeno i u prijašnjem radu,¹³ PCET, kod kojeg karboksilna skupina supstrata preuzima ulogu direktnog akceptora protona (bez posredstva molekule vode), dominantan je reakcijski mehanizam za IAC^- . Ključna je razlika u odnosu na supstrat IAM (*vide infra*) ta što kod IAC^- dodatak eksplicitne molekule vode koči prijenos protona i praktički preusmjerava mehanizam u FRS, koji je bitno manje učinkovit od PCET-a i daje lošije slaganje s eksperimentalnom kinetikom. Također, IAC^- znatno sporije od IAM reagira

direktnim oduzimanjem joda (IA). Ova zapažanja konzistentno potvrđuju svi testirani funkcionali s izuzetkom B97-D3, koji ne može optimizirati ni PCET ni IA, ali i M08-HX, koji ne podržava prijenos protona na karboksilnu skupinu i umjesto toga predviđa nastanak C–C kovalentne veze, tj. mehanizam FRS. Najbliži se rezultat dobiva s PBE0-D3 funkcionalom, a slijedi ga M05-2X-D3. S druge strane, ω B97X-D i dvostruko hibridni znatno precjenjuju barijeru za PCET.

IAm. Gotovo svi testirani funkcionali potvrđuju rezultat iz prethodnog rada¹³ prema kojem je PCET potpomognut jednom molekulom vode (PCET/H₂O) dominantan mehanizam reakcije \cdot iPrOH s IAm. Pritom molekula vode prima proton s OH skupine radikala i istodobno ga, pod povoljnijim kutom, „štafetno“ predaje karbonilnoj skupini IAm. Neposredna blizina vode također anticipira i daljnji tijek reakcije – hidrolizu protoniranog amida i njegov konačni raspad na karbonilni spoj i amonijak. Utvrđeno je da se molekula vode jače veže na radikal nego na IAm pa su reakcijske barijere izračunate u odnosu na par reaktanata \cdot iPrOH \cdots OH₂ + IAm. Rezultati pokazuju da je za uspješno prepoznavanje i optimizaciju prijelaznog stanja PCET/H₂O neophodno da funkcional sadrži „egzaktnu“ (HF) izmjenu; štoviše, apsolutna vrijednost imaginarne frekvencije se povećava s udjelom HF izmjene i za M06-HF-D3 funkcional (100% HF) poprima najveći iznos od 685 cm⁻¹. Drugi je važan mehanizam za IAm direktno oduzimanje atoma joda (IA). Većina funkcionala predviđa da je barijera za PCET/H₂O niža od IA za 1–3 kcal mol⁻¹, dok su prema M05-2X-D3, ω B97X-D i B2PLYP-D3 dva mehanizma podjednako brza. U slučaju dvostruko hibridnih funkcionala DSD-PBE86 i PBEQIDH reaktivnost je čak i obrnuta. Stoga su kod izračuna konstanti brzina u obzir uzeta oba mehanizma. Jedino su za GGA funkcionalne, koji ne nalaze PCET/H₂O, konstante brzina računane samo u odnosu na mehanizam IA, čije se prijelazno stanje može naći sa svim funkcionalima s izuzetkom PBE-D3 (tablica 5.7.1.). Najbolje slaganje s eksperimentom daje M06-D3, a slijede PBE0-D3 i MN12SX.

5-BrU. U čistoj je vodi 5-BrU slabo disociran – pK_a za deprotoniranje dušikova atoma N3 iznosi 7,91,⁷⁸ što znači da je pri eksperimentalnim koncentracijama (~ 10 mM) 5-BrU disociran oko 0,1%, tako da je doprinos anionskog oblika konstanti brzine zanemariiv. Dominantan reakcijski mehanizam jest adicija radikala na C=C dvostruku vezu u *orto*-položaj s obzirom na brom (*o*-Ad). U prošlom je istraživanju ove reakcije korišten isključivo funkcional M06-2X-D3 i tada je ustanovljeno da se najbolje slaganje izračunate i eksperimentalne konstante brzine postiže uz dodatak jedne eksplicitne molekule vode. Ta

molekula premoštava reaktante djelujući kao akceptor (prema OH skupini radikala) i donor (prema karbonilnoj skupini 5-BrU) vodikovih veza koje snižavaju energiju prijelaznog stanja, odnosno aktivacijsku barijeru. Međutim, tom je prigodom ostalo nejasno je li taj učinak tek artefakt računa ili je uloga vode u mehanizmu *o*-Ad uistinu fundamentalna; naime, treba primijetiti da u realnim kondenziranim sustavima, za razliku od plinske faze, vodikove veze ne nastaju *de novo*, već isključivo na račun kidanja već postojećih vodikovih veza s otapalom. U formalizmu PCM-a ova pojava odgovara „pretvorbi“ implicitnih vodikovih veza u eksplicitne, što često nije ravnomjerno opisano pa su umjetni učinci snižavanja barijere mogući. Zbog toga su sa svim testiranim funkcionalima optimizirane prijelazne strukture *o*-Ad sa i bez eksplicitne molekule vode. Standardne aktivacijske Gibbsove energije izračunate su prema paru reaktanata $i\text{PrOH} + 5\text{-BrU} \cdots \text{H}_2\text{O}$. U svim je slučajevima potvrđeno da eksplicitna molekula vode značajno snižava barijeru za *o*-Ad, u prosjeku za $2,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ (tablica 9.1., Dodatak). Ipak, kod nekih funkcionala molekula vode nije potrebna da bi se postiglo kvantitativno slaganje s eksperimentom. Zapravo su bez molekule vode rezultati za 5-BrU slični onima za ostale supstrate, a ni MAE za 5-BrU se ne ističe osobito (tablica 5.7.1.). Na primjer, Minnesota funkcionali, s izuzetkom M06-D3, precjenjuju barijere za *o*-Ad u prosjeku za $2\text{-}3 \text{ kcal mol}^{-1}$, što je konzistentno s ostalim trendovima. Shodno tomu, za ocjenu testiranih funkcionala mjerodavniji su rezultati dobiveni bez eksplicitne vode. U tim uvjetima najbolje konstante brzina dobivaju se s M06-D3 i M06-HF-D3.

5-NO₂U. Ovaj se supstrat u vodenim otopinama ponaša kao slaba kiselina; pK_a za deprotoniranje dušikova atoma N1 iznosi 5,30, što je znatno kiselije od atoma N3 u 5-BrU. Razlog je stabilizacija negativnog naboja koji je delokaliziran konjugacijom preko susjedne C=C veze i izrazito elektron-akceptorske NO₂ skupine. Pri tipičnim eksperimentalnim koncentracijama 5-NO₂U je disociran do 2% pa je kod izračuna konstante brzine u obzir uzet samo neutralni (nedisocirani) oblik. Od interesa je, međutim, i mehanizam reakcije s 5-NO₂U⁻ jer je pri fiziološkom pH (oko 7,4) anionski oblik potpuno dominantan (~ 99%). Slično kao kod 5-BrU, glavni je mehanizam s neutralnim oblikom *orto*-adicija na dvostruku vezu (*o*-Ad), dok je s anionskim oblikom moguć PCET u kojem deprotonirani N1 atom preuzima ulogu proton-akceptora. Oba mehanizma imaju znatno niže barijere od analognih mehanizama za 5-BrU, kao što je vidljivo iz tablice 9.1. u Dodatku. Najbolji rezultat za neutralni 5-NO₂U dobiva se s M06-HF-D3, a slijedi ga M06-2X-D3. Svi post-GGA funkcionali daju razmjerno dobre rezultate, što se odražava u najnižoj MAE za ovaj supstrat

(tablica 5.7.1.). U reakciji s anionskim oblikom mogu se pronaći dvije različite prijelazne strukture za PCET, pri čemu je povoljnija struktura u kojoj su reaktanti nešto udaljeniji, ali je kut prihvata protona pogodniji (slika 9.12. u Dodatku). PCET ovdje inače ima izražen multikonfiguracijski karakter (prvo je pobuđeno stanje tek oko 0,6 eV iznad osnovnog stanja), što ukazuje na smanjenu pouzdanost DFT-a i adijabatske TST za izračun konstante brzine.

Cys. U približno neutralnim vodenim otopinama Cys je prisutan u kationskom obliku (Cys^+) s protoniranom amino skupinom, analogno amonijevim solima. iPrOH u reakciji s Cys dominantno oduzima atom vodika sa sumporova atoma (S-HAT) čime nastaje propan-2-ol i tiilni S-radikal. Slični su mehanizmi inače važan izvor biološki važnih tiilnih radikala. Cys^+ nešto je složeniji supstrat jer može zauzeti različite konformacijske minimume. Preferirana konformacija Cys^+ je tipa *gauche* ($\delta(\text{N} - \text{C} - \text{C} - \text{S}) \sim 60^\circ$) i primjer je tzv. *gauche* učinka kod kojeg su elektronegativni atomi (ovdje su to N i S) u najstabilnijem rotameru prostorno blizu. To se protivi kemijskoj intuiciji jer bi bilo za očekivati da je preferirana nezasjenjena antiperiplanarna konformacija, tj. s diedarskim kutem: $\delta(\text{N} - \text{C} - \text{C} - \text{S}) \sim 180^\circ$. *Gauche* konformacija zadržana je i u geometriji prijelaznog stanja S-HAT. Mogu se naći dvije takve prijelazne strukture, od kojih je povoljnija stabilizirana intermolekulskom vodikovom vezom između NH_3^+ i OH skupina. Postoji još i nezasjenjeni antiperiplanarni rotamer Cys^+ ($\delta(\text{N} - \text{C} - \text{C} - \text{S}) \sim 180^\circ$) i odgovarajuća prijelazna struktura S-HAT, koja, iako nije stabilizirana vodikovom vezom, ipak nezanemarivo doprinosi ukupnoj konstanti brzine. Stoga je ukupna konstanta izračunata u duhu multikonformacijskog TST formalizma uzimajući u obzir tri konformacije prijelaznih stanja S-HAT; dvije s *gauche* konformacijom Cys^+ (sa i bez vodikove veze) te jedna s nezasjenjenim Cys^+ . Uočeno je da stabilizacija prijelazne strukture eksplicitnom vodikovom vezom značajno pogoršava MAE za neke od funkcionala koji inače daju dobre rezultate, posebice B3YLP-D3 i PBE0-D3. Suprotno tomu, isti učinak poboljšava MAE kod funkcionala koji inače dosta precjenjuju reakcijske barijere, primjerice kod M08-HX, MN15 i tri dvostruko hibridna funkcionala. Stoga se najbolji rezultat iznenađujuće dobiva s PBEQIDH koji kod drugih supstrata daje lošije rezultate. S druge strane, PBE-D3 jedini ne nalazi sedlastu točku prvog reda na reakcijskoj koordinati S-HAT pa, kao i u slučaju CCl_4 , pogrešno predviđa reakciju bez barijere. Treba napomenuti da su konstante brzina za ovaj supstrat mjerene u prisutnosti pufera kojim je održavan stalni pH (5 mM ($\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$)).⁸¹ U ovom i prijašnjim radovima^{12,14} pokazano je da puferski anioni mogu stvarati vodikove veze s reaktantima i u

prijelaznim stanjima te tako nezanemarivo utjecati na reakcijsku energetiku. Zbog toga Cys⁺ ima nešto veća odstupanja nego ostali supstrati kod usporedbe izračunatih i eksperimentalnih konstanti pa je i to dijelom uzrok neočekivanim rezultatima.

Za usporedbu su izračunate konstante brzina reakcija za neutralni (ne-zwitterionski oblik) Cys, za koji je procijenjeno da dominira u blago lužnatoj sredini pri pH ~ 9–10. Razlike u aktivacijskim Gibbsovim energijama između neutralnog i kationskog oblika za sve su istražene funkcionalne oko 3–4 kcal mol⁻¹. Kationski oblik reagira brže jer pozitivno nabijena NH₃⁺ skupina odvlači elektrone s tiolne skupine, što čini kovalentnu vezu S–H slabijom i samim time podložnijom homolitičkom cijepanju. Stoga se predviđa znatno usporavanje S-HAT mehanizma s blagim povećanjem lužnatosti otopine (pH < 10).

Zaključak analize vjerodostojnosti testiranih funkcionala (tablica 5.7.1.) može se svesti na to da su tri najpouzdanija funkcionala M06-D3 i PBE0-D3 (prema najnižim MAE) i M06-2X-D3 (najveći PCC). Za ta tri funkcionala nacrtani su i grafovi $\ln(k_{\text{eksp}})$ vs. $\ln(k_{\text{izr}})$ na slici 9.11. u Dodatku. Nagib pravca i odsječak na osi mogu poslužiti kao empirijski parametri kojim se izračunata konstanta brzine za dani funkcional može korigirati *a posteriori*. Na taj je način, kao i primjerice uporabom $\Delta\Delta G^\ddagger$ aditivnih pomaka, moguće poboljšati prediktivnost funkcionala za reakcijsku kinetiku u okviru DFT/PCM formalizma.

Skaliranje harmonijskih vibracijskih frekvencija. Izračuni energije nulte točke i vibracijske particijske funkcije podložni su pogreškama koje svoj uzrok imaju u anharmoničnosti vibracijskih gibanja. Te se pogreške dijelom mogu ublažiti skaliranjem harmonijskih frekvencija odgovarajućim faktorom. Skalirajući faktori za danu kvantno-kemijsku metodu i razinu teorije, odnosno osnovni skup, uglavnom se određuju ugađanjem na vibracijske spektre iz plinske faze, koji se odlikuju visokom razlučivošću. Problem određivanja pogodnih skalirajućih faktora za kondenziranu fazu znatno je složeniji jer se, osim širenja spektralnih linija i gubitka fine strukture, zbog jakog međudjelovanja molekula javlja mnoštvo čimbenika koji nelinearno utječu na vibracijska gibanja. Na primjer, niskofrekventna gibanja široke amplitude kojima dominiraju torzije mogu zbog trenja s otapalom biti prigušena, dok visokofrekventna istezanja A–H veza mogu zbog vodikovih veza s otapalom pokazivati izraziti pomak prema crvenom ili, u rjeđim slučajevima, plavom. Zbog sličnih je pojava teško definirati jedinstveni skalirajući faktor za molekule u vodenim otopinama pa se može pokušati zasebno skaliranje grupa vibracijskih modova prema načinu gibanja.

U ovom su radu učinci skaliranja procijenjeni na primjeru M05-2X funkcionala, koji se pokazao kao jedan od najrobustnijih, bez većih poteškoća u geometrijskim optimizacijama i konvergenciji SCF-a. Za pet supstrata (tablica 9.2., Dodatak) testirana su dva faktora kojima su skalirani svi vibracijski modovi. Prvi, 0,97, koristi se za poboljšanje ZPE korekcija u plinskoj fazi na M05-2X/6-311+G(2d,p) razini, a drugi, 0,95, približno je jednak faktoru za poboljšanje fundamentalnih frekvencija za istu razinu teorije. Uočeno je (tablica 9.2., Dodatak) da skaliranje općenito snižava aktivacijske barijere, ali ne znatno – u prosjeku za 0,09 (faktor 0,97) i 0,15 (faktor 0,95) kcal mol⁻¹. To međutim osjetno povećava računate konstante brzina za oko 18 (0,97) i 40% (0,95).

Testiranje većeg osnovnog skupa s dvostruko hibridnim funkcionalima. Za dva je dvostruko hibridna funkcionala, B2PLYP-D3 i DSD-PBEP86, istraženo kako na aktivacijske barijere utječe povećanje osnovnog skupa sa 6-311+G(2d,p) na aug-cc-pVTZ (ECP aug-cc-pVTZ-PP osnovni skup na atomima joda). Poznato je da dvostruko hibridni funkcionali, zbog toga što sadrže perturbacijski član do drugoga reda u virtualnim Kohn-Shamovim stanjima, imaju znatno veće zahtjeve na veličinu osnovnog skupa od funkcionala s nižih prečki Jakovljevih ljestvi; apsolutna konvergencija elektronskih energija unutar kemijske točnosti obično se uočava tek sa skupovima veličine AUG-VQZ2P. Korištene su B2PLYP i DSD-PBEP86 geometrije s niže, 6-311+G(2d,p), razine (SP), dakle, bez reoptimizacija koje bi na aug-cc-pVTZ razini bile računalno prezahtjevne. Odstupanja barijera temeljenih na SP izračunima (engl. *Single Point*) od punih aug-cc-pVTZ barijera trebala bi biti mala i sustavna. Dobiveni rezultati pokazuju da se s povećanjem osnovnog skupa aktivacijske barijere ne snižavaju niti se povećavaju vrijednosti PCC (tablica 9.3., Dodatak). Dakle, glavni problemi dvostruko hibridnih funkcionala u okviru pristupa DFT/PCM, a to su previsoke barijere i posljedično razmjerno male vrijednosti PCC, ne rješavaju se prelaskom na veći osnovni skup. Iako veći osnovni skup neznatno snižava neke od barijera, za supstrate koji reagiraju oduzimanjem klorova atoma (CCl₄, CHCl₃, Cl₃Ac⁻ i ClH) barijere su čak povećane – za cca. 1 kcal mol⁻¹. Srednja apsolutna razlika u barijerama između manjeg i većeg osnovnog skupa iznosi oko 0,8 kcal mol⁻¹. Zaključno, u okviru pristupa DFT/PCM za opis kinetike radikalskih reakcija u vodenim otopinama dvostruko hibridni funkcionali predviđaju previsoke aktivacijske barijere, što se ne može ispraviti uvođenjem većih osnovnih skupova.

§ 6. ZAKLJUČAK

U radu su sustavno istražene reakcije nekoliko vrsta slobodnih radikala s halogeniranim organskim spojevima u vodenim otopinama. Određeni su mehanizmi, kinetičke i termokemijske značajke reakcija α -aminoetilnog i *N*-metil- α -aminoetilnog radikala, glicilnog radikal aniona i vodikova atoma s monohalogenacetima (klor-, brom- i jodacetatom) i halogeniranom nukleobazom 5-bromuracilom. Za pretraživanje plohe potencijalne energije i optimizaciju stacionarnih točaka korištena je teorija funkcionala gustoće temeljena na višeparametriziranom Minnesota funkcionalu M06-2X-D3 uz uporabu osnovnog skupa Popleova tipa 6-311+G(2d,p). Reakcije su računalno simulirane u vodenom (nepuferiranom) mediju, te u prisutnosti bikarbonatnog ili hidrogenfosfatnog aniona koji reprezentiraju bikarbonatni i fosfatni puferski sustav. Otapalo voda opisano je na implicitan način kao izotropni polarizabilni kontinuum uporabom modela PCM, a istraženi su i učinci proširenja soluta s jednom eksplicitnom molekulom vode. Iz elektronskih energija stacionarnih točaka i pripadnih skaliranih harmonijskih vibracijskih frekvencija izračunate su aktivacijske barijere te standardne aktivacijske i reakcijske Gibbsove energije. Za izračun konstanti brzina reakcije korištena je teorija prijelaznog stanja (TST), a za reakcije vodikova atoma i njezina varijacijska inačica (V-TST). Korekcije na kvantno tuneliranje (transmisijski koeficijenti) računane su u jednodimenzijском Wignerovu formalizmu, kao i višedimenzijски, semiklasično-adijabatski u približenju nulte (ZCT) i male (SCT) zakrivljenosti reakcijske staze.

U drugom dijelu rada istražena je pouzdanost teorije funkcionala elektronske gustoće u kombinaciji s PCM-om za modeliranje mehanizama i kinetika radikalskih reakcija u nepuferiranim vodenim otopinama. Proučene su reakcije α -hidroksiizopropilnog radikala (\cdot iPrOH) s devet halogeniranih organskih spojeva: tetrakloro-ugljikom, triklormetanom, trikloracetatom, kloral-hidratom, jodacetatom, jodacetamidom, 5-bromuracilom, 5-nitrouracilom i cisteaminom. Sustavnim uspinjanjem tzv. Jakovljevim ljestvama DFT-a uspoređeni su rezultati od 18 odabranih funkcionala gustoće s eksperimentalnim vrijednostima. Kad god je to bilo moguće, uračunata su disperzijska međudjelovanja prema empirijskom Grimmeovom D3 modelu (sufiks D3). Najpouzdaniji su određeni prema

kriterijima minimalnih apsolutnih odstupanja i Pearsonovih korelacijskih koeficijenata u odnosu na eksperimentalno određene konstante brzina.¹⁴⁵

Uočena je bogata raznolikost fundamentalno važnih reakcijskih mehanizama koji su katkada u bliskoj kompeticiji, specifično: spregnuti prijenos protona i elektrona (PCET), slobodnoradikalna supstitucija (FRS), bimolekulska nukleofilna supstitucija (S_N2), prijenos atoma vodika (HAT), adicija na dvostruku vezu (Ad) i prijenos (oduzimanje) halogenih atoma (XA). Slični su mehanizmi nađeni i u reakcijama srodnih α -hidroksialkilnih radikala.¹²⁻¹⁴

U reakcijama dvaju α -aminoalkilnih radikala, $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$, s halogenacetatima uglavnom dominira mehanizam FRS, dok $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ reagira isključivo tim mehanizmom. U prisutnosti hidrogenfosfata PCET je brži od FRS u reakciji $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ radikala s ClAc^- i BrAc^- te u reakciji $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ radikala s BrAc^- , što se tumači jakim afinitetom HPO_4^{2-} iona prema protonu, znatno jačim od afiniteta HCO_3^- iona ili karboksilne skupine. Iznimka je IAc^- koji u tim uvjetima pokazuje najveću tendenciju prema direktnom mehanizmu XA.

Zanimljivo, u reakcijama H atoma mehanizam PCET je dominantan i bez hidrogenfosfata, što je značajna razlika u odnosu na α -aminoalkilne i $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ radikale. Dobar je primjer ClAc^- kod kojeg je PCET brz kako u nepuferiranoj sredini, tako i u prisutnosti bikarbonata. Time je dovedena u pitanje hipoteza Anbara i Nete⁶⁶ prema kojoj je u reakcijama H atoma s halogenim organskim spojevima direktna redukcija supstrata putem PCET-a malo vjerojatna. U reakcijama H atoma znatno povoljnije postaje i direktno oduzimanje atoma halogena, posebno u slučaju BrAc^- i IAc^- , gdje je ovaj mehanizam dominantan u sva tri reakcijska medija. Također je zapaženo da molekula vode može potpomoći spregnuti prijenos protona i elektrona primajući i otpuštajući proton (štafetni prijenos), posebno u reakcijama $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ radikala i H atoma, iako je potonja vrsta zapravo hidrofobna.

Treba istaknuti važnu ulogu vodikovih veza koje u ovim reakcijama mogu značajno stabilizirati reaktante i prijelazne strukture i na taj način presudno utjecati na reaktivnost i odabir dominantnih kanala. Pokazalo se da je amino skupina radikala vrlo dobar donor, a karboksilna skupina halogenacetata vrlo dobar akceptor vodikove veze. Od dvije amidne skupine u 5-BrU, bolji je donor i akceptor vodikovih veza amidna skupina koja u susjedstvu ima samo jednu okso-skupinu (N1H). Ona u svim slučajevima jače veže molekule vode i puferske anione.

Usporedbom konstanti brzina reakcija s halogenacetatima uočeno je da su reakcije $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ najbrže u bikarbonatnom puferu, dok $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ i H atoma najbrže reagiraju u fosfatnom puferu. U reakcijama H atoma nekoliko mehanizama, uglavnom PCET, HAT i XA, potencijalno su u bliskoj kompeticiji i mogu značajno doprinijeti kumulativnoj konstanti brzine.

U reakcijama s 5-BrU obično je po kriteriju visine reakcijske barijere najpovoljniji mehanizam adicije radikala na C=C dvostruku vezu na *orto*-položaj s obzirom na bromov atom. Međutim, neke od tih reakcija predviđene su kao endergone pa su u takvim slučajevima konstante brzina računane za *ipso*-adicije kao najpovoljnije egzergone mehanizme. S obzirom da je primarni uočeni produkt kod analognih reakcija s α -hidroksialkilnim radikalima nukleobaza uracil,¹³ može se i ovdje pretpostaviti da adiciju na dvostruku vezu slijedi intramolekulski prijenos elektrona unutarnjom sferom (ISET) koji dovodi do raspada radikalskog adukta, tj. debromiranja i konačno nastanka C-radikala uracila.

Za neke reakcijske mehanizme $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ radikala su aktivacijske barijere, računane kao razlike elektronskih energija korigiranih na ZPE, negativne. Eksperimentalno bi se taj fenomen trebao očitovati prividno negativnim aktivacijskim energijama, NAAE,¹³⁸⁻¹⁴⁰ odnosno usporavanjem reakcije s povećanjem temperature. Suprotno tomu, u reakcijama $\bullet\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}^-$ radikala i H atoma elektronske su barijere isključivo pozitivne, što omogućuje interpolaciju reakcijske staze i primjenu V-TST (engl. *Variational Transition State Theory*) metode i višedimenzijских korekcija na tuneliranje.^{97,98} Stoga su za reakcije H atoma određeni položaji varijacijskih prijelaznih stanja te ZCT i SCT transmisijski faktori pri $T = 298$ K koji su uspoređeni s jednodimenzijским Wignerovim korekcijama na tuneliranje. Utvrđeno je da uračunavanje zakrivljenosti reakcijske staze i višedimenzijских učinaka bitno utječe na tuneliranje pa je tako opaženo da su SCT transmisijski faktori i do 67 puta veći od Wignerovih. Posebno je to izraženo kod HAT-a i PCET-a, gdje reakcijskim koordinatama dominira gibanje laganih čestica. Budući da je kod PCET-a prijenos protona spregnut s dehalogeniranjem, odnosno istezanjem C–X veze, tuneliranje je manje izraženo nego kod HAT-a. Za XA mehanizme transmisijski su faktori osjetno manji jer reakcijskom koordinatom dominira gibanje težih atoma halogena.

Najvažniji je zaključak drugog dijela teze da u modeliranju radikalskih reakcija u vodenim otopinama DFT/PCM formalizmom, izmjenko-korelacijski funkcionali s viših prečki Jakovljevič ljestvi DFT-a, (to posebno vrijedi za dvostruko hibridne funkcionale), ne daju

nužno pouzdanije rezultate od funkcionala s nižih prečki. Od 18 funkcionala, njih 15 bilo je uspješno u optimizaciji prijelaznih struktura za svih 9 izučavanih supstrata pa su za njih izračunate MAE i PCC vrijednosti. Slijede kratka zapažanja i zaključci o istraživanim funkcionalima.

Funkcionalni M06-D3 i PBE0-D3 daju najbolje rezultate prema najnižim vrijednostima MAE u standardnim Gibbsovima energijama aktivacije (1,10 i 1,26 kcal mol⁻¹), a M06-D3, M06-2X-D3 i MN15 prema najvećim iznosima PCC (0,95, 0,94 i 0,94). Stoga se navedeni funkcionalni, u prvom redu M06-D3, mogu preporučiti za modeliranje kinetike i termokemije reakcija slobodnih radikala u vodenim medijima u okviru DFT/PCM pristupa.

Još je nekoliko funkcionala pokazalo prihvatljivo male MAE (≤ 2 kcal mol⁻¹) i vrijednosti PCC veće od 0,90 pa se mogu koristiti i oni, posebno uz odgovarajuće korekcije aktivacijskih barijera prema ΔG^\ddagger vrijednostima iz tablice 5.7.1. ili parametrima dobivenim iz linearne regresije.

Čisti GGA (B97-D3 i PBE-D3) i meta-GGA (TPSS-D3) funkcionalni, s izuzetkom MN12-L, nisu uzeti u obzir u izračunima MAE i PCC jer se njima ne mogu optimizirati sve prijelazne strukture. Primjerice, ovi funkcionalni pogrešno predviđaju izostanak reakcijske barijere za oduzimanje klorova atoma s CCl₄, a za ostale supstrate u pravilu daju naglašeno preniske barijere. U usporedbi s funkcionalima s viših prečki, čisti GGA i meta-GGA funkcionalni uglavnom rezultiraju niskim vrijednostima imaginarnih frekvencija, čak i u slučaju prijenosa lakih atoma, zbog čega je tuneliranje podcijenjeno. Odavde slijedi da je član „egzaktne“ izmjene neophodan kako bi funkcional uopće mogao biti upotrebljiv u kontekstu DFT/PCM. Bez tog člana barijere su ili jako podcijenjene, ili su pretkazane potpuno nesustavno, npr. najbolji meta-GGA funkcional MN12-L ima uvjerljivo najslabiji PCC.

Iako je specijalno dizajniran za termokemiju i kinetiku, funkcional PW6B95-D3 ne može se preporučiti za uporabu u ovom kontekstu. S PW6B95-D3 se prije svega javljaju problemi u SCF konvergenciji, čak i prilikom optimizacije jednostavnih reaktanata kao što je CCl₄, a što se ne može pripisati PCM-u.

M06-HF funkcional, koji sadrži 100% HF izmjene, također nije za preporuku jer je po pitanju reaktivnosti oduzimanja atoma vodika i halogena u proturječju sa svim ostalim funkcionalima. M06-HF daje i nefizikalno niske apsolutne vrijednosti imaginarnih frekvencija za prijenos lakih atoma (npr. kod Cys⁺), kao i nejasne reakcijske koordinate (npr. *o*-Ad mehanizam kod 5-NO₂U).

Iako je M08-HX funkcional zamišljen kao poboljšana verzija ranijih funkcionala Minnesota tipa, rezultati su ispod očekivanja, tako da prednost treba dati ranijim verzijama, npr. M05-2X-D3 i M06-2X-D3. M08-HX barijere premašuje u prosjeku za 3 kcal mol⁻¹. Također, za razliku od ostalih funkcionala, u slučajevima IAc⁻ i Cl₃Ac⁻ predviđa manju učinkovitost PCET-a od FRS. M08-HX daje i sumnjivo niske frekvencije u prijelaznim strukturama *ortho*-adicije kod 5-NO₂U te PCET-a kod 5-BrU⁻.

Široko popularni B3LYP-D3, unatoč razmjerno niskoj MAE, po vrijednosti PCC drugi je najslabiji funkcional. Slabija PCC vrijednost pokazuje da se barijere dobivene B3LYP-D3 modelom ne daju lako i sustavno korigirati pa bi ovaj funkcional u DFT/PCM kontekstu bilo bolje izbjegavati.

Pomalo neočekivano, ranija verzija M05-2X-D3 pokazuje značajno bolju MAE, iako nešto lošiji PCC od M06-2X-D3. Oba su funkcionala pouzdana i bez većih su tehničkih poteškoća u svim slučajevima dali smislene reakcijske koordinate i vrijednosti imaginarnih frekvencija u prijelaznim strukturama. Aktivacijske barijere precjenjuju sustavno, tako da je jednostavno empirijsko spuštanje $\Delta^\ddagger G^0$ za konstantnu vrijednost (oko 1–2 kcal mol⁻¹) vrlo učinkovito i znatno poboljšava slaganja s eksperimentom. Stoga se M05-2X-D3 i M06-2X-D3 u kombinaciji s PCM-om mogu preporučiti za istraživanja reakcijske kinetike u vodenim otopinama.

Noviji hibridni meta-NGA funkcionali, MN12-SX i MN15, također su vrlo robustni u optimizacijama i nisu pokazali poteškoće ni sa jednim supstratom ili reakcijskim mehanizmom. Iako predviđaju previsoke reakcijske barijere, odlikuju ih visoke vrijednosti PCC pa se kao empirijske korekcije barijera mogu koristiti parametri dobiveni linearnom regresijom.

Za tri testirana dvostruko hibridna funkcionala, B2PLYP-D3, DSD-PBEP86 i PBEQIDH nađene su relativno visoke vrijednosti MAE i niske PCC pa se stoga ovi funkcionali ne mogu preporučiti za opis mehanizama i kinetike u DFT/PCM pristupu. Barijere su previsoke i povećavaju se u slijedu B2PLYP-D3 < DSD-PBEP86 < PBEQIDH. Potonja dva funkcionala imaju najlošije vrijednosti MAE, a sva tri razmjerno niske vrijednosti PCC. Najstariji od tri dvostruko hibridna funkcionala, B2PLYP-D3, daje i najbolje rezultate – u optimizacijama je najstabilniji i vrijednost MAE mu je najniža. DSD-PBEP86 znatno je lošiji od B2PLYP-D3, što pokazuje da u ovom kontekstu skaliranje spinskih komponenata energije nije učinkovito. DSD-PBEP86 i PBEQIDH također su manje robustni od B2PLYP-D3 jer u pojedinim

slučajevima imaju problema s nalaženjem prijelaznih stanja. Tako primjerice PBEQIDH daje neuvjerljivu prijelaznu strukturu za *orto*-adiciju na 5-nitrouracil, odnosno sumnjivo nisku imaginarnu frekvenciju. Nađeno je također da se navedeni problemi s dvjema istraženim dvostruko hibridnim funkcionalima ne mogu riješiti povećanjem osnovnog skupa jer ono ne poboljšava vrijednosti MAE i PCC. Za potpuniji zaključak o preciznosti dvostruko hibridnih funkcionala u kombinaciji s PCM-om, reakcijsko polje otapala trebalo bi biti točno usuglašeno s elektronskom gustoćom do drugoga reda (ovdje su MP2-analogni članovi računati po SCF-PCM konvergenciji, što je ustaljeni pristup), takvi računi su vremenski izuzetno zahtjevni.

Noviji hibridni funkcional ω B97X-D, također nije preporučljiv jer ima drugu najslabiju MAE i PCC manji od 0,90, što je usporedivo s vrijednostima za dvostruko hibridne DSD-PBEP86 i PBEQIDH.

Najveće MAE vrijednosti po supstratu neočekivano su nađene za CHCl_3 , Cl_3Ac^- i ClH kod kojih je dominantan reakcijski mehanizam nedvosmislen i jednostavan – oduzimanje klorova atoma. Treba napomenuti da supstrat CHCl_3 ima najveću neodređenost u izmjerenoj konstanti brzine i da računi konzistentno upućuju na to da je gornja granica konstante, koja je eksperimentalno procijenjena na $10^7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, ipak dosta niža.

Istraživanje je pokazalo da se pristupom DFT/PCM mogu postići pouzdani rezultati u izračunima kinetičkih parametara bimolekulskih radikalnih reakcija u vodenim otopinama te da su pojedini funkcionali gustoće za tu svrhu posebno podesni. Najbolji su funkcionali u stanju dati niske vrijednosti MAE i visoke korelacijske koeficijente s obzirom na eksperimentalne podatke, unatoč posve implicitnom opisu otapala. Također, uporaba velikih osnovnih skupova u okviru ovog modela nije nužna – u ovom smo istraživanju uspješno koristili osnovni skup srednje veličine.

U ovom je radu istraživana reaktivnost razmjerno malenih radikala kojima strukturne značajke omogućuju da donacija nesporenog elektrona (oksidacija radikala, odnosno redukcija supstrata) može biti popraćena njihovim istodobnim deprotoniranjem. Vrijednost je takvih sustava u tomu, što oni olakšavaju istraživanje fundamentalno važnog procesa PCET-a, pri čemu se računalno na razmjerno visokoj razini teorije mogu obuhvatiti soluti u cjelini, bez potrebe za dodatnim približenjima ili pojednostavljenjima. PCET je računalno demonstriran i u reakcijama H atoma. Ovaj fascinantni proces, u kojem se H atom razlaže na proton i elektron koji odlaze svaki u svom smjeru, dosad nije bio razmatran kao mogući mehanizam u

ovim reakcijama. Također, brzina i svojstva prijenosa elektrona i protona mogu se fino ugađati malim promjenama u strukturi radikala, i, što je od posebne važnosti, uvođenjem u sustav vanjskih akceptora protona, za što mogu poslužiti uobičajeni puferski anioni. Sudjelovanje pufera naše reakcijske sustave ujedno čini biološki zanimljivima, tako da je reakcijske mehanizme i kinetičke parametre određene pod ovim uvjetima donekle moguće ekstrapolirati na ponašanje i reaktivnost ovih klasa slobodnih radikala *in vivo*. Na kraju, računalno izučavanje slobodnoradikalnih reakcija u vodenim otopinama i mehanizama njihove kontrole i selektivnosti postavlja temelj njihovoj primjeni u organskoj sintezi.

§ 7. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

A – Akceptor elektrona

α -HIP – α -hidroksiizopropilni radikal, $\bullet\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$

aug-cc-pVTZ – Dunningov korelacijski konzistentni trostruki zeta osnovni skup s dodanim difuznim funkcijama

aug-cc-pVTZ-PP – Dunningov ECP osnovni skup korišten za jod

A-X (AX) – Halogenorganski spoj koji je akceptor elektrona

BABA – β -aminobutirat

BDE (engl. *Bond Dissociation Energy*) – Energija disocijacije kemijske veze

B⁻ – Bazični puferski akceptor; HCO_3^- ili HPO_4^{2-}

BH – Protonirana baza; H_2CO_3 ili H_2PO_4^-

B3LYP – Globalni hibridni funkcional koji sadrži: 20% HF izmjene + 8% Slaterove LSDA izmjene + 72% B88 GGA izmjene + 19% VWN1RPA LSDA korelacije + 81% LYP GGA korelacije

B2PLYP – Dvostruko hibridni funkcional sa 53% HF izmjene + 47% B88 GGA izmjene + 73% LYP GGA korelacije + 27% MP2 korelacije

B97 – Beckeov originalni 10-parametarski GGA funkcional s 19,43 % HF izmjene

BrA (engl. *Bromine Abstraction*) – Oduzimanje broma

BrAc⁻ – Bromacetat

CAM-B3LYP – RS (*range-separated*) hibridni GGA izmjensko-korelacijski funkcional, temeljen na Coulombski atenuiranoj metodi koju su razvili Handy i suradnici

CB⁻ – Karboksibenzofenon

ClA (engl. *Chlorine Abstraction*) – Oduzimanje klora

ClAc⁻ – Kloracetat

ClH – Kloral-hidrat, $\text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2$

C₁ – Točkina grupa molekule koja nema elemenata simetrije

C_s – Točkina grupa molekule koja ima samo ravninu simetrije

CP (engl. *Counterpoise*) – Korekcija za pogrešku superpozicije osnovnog skupa

CVT (engl. *Canonical Variational Theory*) – Kanonska varijacijska teorija prijelaznog stanja

CVT-SCT – Kanonska varijacijska teorija prijelaznog stanja u aproksimaciji male zakrivljenosti reakcijske staze

CVT-ZCT – Kanonska varijacijska teorija prijelaznog stanja u aproksimaciji nulte zakrivljenosti reakcijske staze

Cys⁺ – Kation cisteamina, $^+H_3NCH_2CH_2SH$

D – Donor elektrona

DET (engl. *Dissociative Electron Transfer*) – Prijenos elektrona koji uzrokuje disocijaciju

DF (engl. *Density Functional*) – Izmjensko-korelacijski funkcional

DFT (engl. *Density Functional Theory*) – Teorija funkcionala (elektronske) gustoće, tj. metode temeljene na energiji kao egzaktnom funkcionalu elektronske gustoće

DFT-D3 (engl. *Dispersion-corrected DFT*) – DFT uz Grimme-ov D3 empirijsko disperzijski potencijal

DH (engl. *Double Hybrid*) – Dvostruko hibridni funkcional

DNA (engl. *Deoxyribonucleic Acid*) – Molekula deoksiribonuklene kiseline

DSD-PBEP86 – Dvostruko hibridni funkcional sa 69% HF izmjene + 31% PBE GGA izmjene + 44% P86 GGA korelacije + 22% SS (*spin same*) MP2 korelacije + 52% SO (*spin opposite*) MP2 korelacije

E (*Entgegen*) – IUPAC-ova oznaka za apsolutnu stereokemiju u organskoj kemiji kada su dvije skupine višeg prioriteta na suprotnim stranama dvostruke/jednostruke veze

EA (engl. *Electron Avenue*) – Naziv za povećanu elektronsku gustoću u SOMO orbitali u PCET prijelaznim strukturama između C–C ili C–N atoma halogeniranog organskog spoja i radikala

ECP (engl. *Effective Core Potential*) – Relativistički efektivni sržni potencijali

EPR (engl. *Electron Paramagnetic Resonance*) – Elektronska paramagnetska rezonancija; metoda koja se koristi za proučavanje i detektiranje nesparenih elektrona

EPT (engl. *Electron-Proton Transfer*) – Prijenos protona i elektrona

ESR (engl. *Electron-Spin Resonance*) – Elektronska spinska rezonancija

•EtOH – α -hidroksietilni C-radikal

FRS (engl. *Free Radical Substitution*) – Supstitucija slobodnim radikalom

FRS/H₂O (engl. *Free Radical Substitution*) – Supstitucija slobodnim radikalom u kojoj sudjeluje voda

FT EPR (engl. *Fourier-Transform EPR*) – Tehnika u kojoj se Fourierovom transformacijom iz seta podataka dobiva EPR spektar

FVT (engl. *Free Volume Theory*) – Teorija slobodnog volumena u kojoj se bitno ograničava volumen koji je dostupan solutu u otopini

GGA (engl. *Generalized Gradient Approximation*) – Metoda kojom se u izmjensko-korelacijski funkcional uvodi gradijent elektronske gustoće

Gly⁻ – Anion glicina; $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2^-$

Gly[±] – Zwitterion glicina, $\text{NH}_3^+ - \text{CH}_2 - \text{CO}_2^-$

HAT (engl. *Hydrogen Atom Transfer*) – Prijenos vodikova atoma

HF (engl. *Hartree-Fock*) – Metoda Hartree-a i Focka (samouskladna polja)

HOMO (engl. *Highest Occupied Molecular Orbital*) – Energijski najviša popunjena molekulska orbitala

HPLC (engl. *High-Performance Liquid Chromatography*) – Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti; tehnika u analitičkoj kemiji koja se koristi za separiranje, identifikaciju i kvantitativno određivanje pojedinih komponenata u smjesi

H₂Q – Hidrokinon

IA (engl. *Iodine Abstraction*) – Mehanizam oduzimanja joda

IAc⁻ – Jodacetat

***i*-Ad** – Mehanizam *ipso*-adicije radikala na 5-bromuracil

***i*-Ad-H₂O** – Mehanizam *ipso*-adicije radikala na 5-bromuracil u kojem sudjeluje voda

IAm – Jodacetamid

IEFPCM (engl. *Integral Equation Formalism-PCM*) – Metoda koja otapalo opisuje stvaranjem kaveza otapala oko soluta pomoću prekrivajućih sfera

IRC (engl. *Intrinsic Reaction Coordinate*) – Svojstvena reakcijska staza

ISET (engl. *Inner-Sphere Electron Transfer*) – Prijenos elektrona unutar unutarnje ljuske

KS – Jednadžbe Kohna i Shama

LANL2DZ – Hay-Wadt Los Alamos relativistički ECP i pripadajući osnovni skup

LANL2DZdp – Hay-Wadt Los Alamos relativistički ECP osnovni skup, koji sadrži i dodatni set *d*-polarizacijskih funkcija (eksponent 0,294) i *p*-difuznih funkcija (eksponent 0,0308)

LCAO (engl. *Linear Combination of Atomic Orbitals*) – Linearna kombinacija atomskih orbitala koja se koristi za prikaz molekulskih orbitala

LCT (engl. *Large-Curvature Tunneling*) – Približenje velike zakrivljenosti reakcijske staze u semiklasičim popravcima na tuneliranje

LDA (engl. *Local Density Approximation*) – Aproksimacija lokalne gustoće temeljena na raspodjeli elektrona kao elektronskom plinu; takvi funkcionali koriste samo elektronsku gustoću kao varijablu

LSDA (engl. *Local Spin Density Approximation*) – Aproksimacija lokalne spinske gustoće u kojoj se izmjenjska energija sumira po gustoći elektrona istog spina; za sustave zatvorene ljuske je LSDA isto što i LDA, ali općenito nije tako

LUMO (engl. *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) – Energijski najniža nepopunjena molekulska orbitala

MAE (engl. *Mean Absolute Error*) – Srednja apsolutna pogreška

Meta-GGA (engl. *Meta-Generalized Gradient Approximation*) – Metoda kojom se u izmjenjsko-korelacijski funkcional uvodi gradijent elektronske gustoće, kinetička energija gustoće i/ili Laplacian (druga derivacija) gustoće

MCP – Marcus-Coltrinov put tuneliranja ili tzv. prečica konkavnom stranom potencijala

M06 – Globalni hibridni meta-GGA, 33-parametarski funkcional sa 27% HF izmjene

M05-2X – Globalni hibridni meta-GGA, 19-parametarski funkcional sa 56% HF izmjene

M06-2X – Globalni hibridni meta-GGA, 29-parametarski funkcional koji sadrži 54% HF izmjene

M06-HF – Globalni hibridni meta-GGA, 32-parametarski funkcional sa 100% HF izmjene

M08-HX – Globalni hibridni meta-GGA, 47-parametarski funkcional sa 52,23% HF izmjene

MN15 – Hibridni meta-NGA, 59-parametarski funkcional sa 44% HF izmjene

MN12-L – 58-parametarski meta-GGA funkcional

MN12-SX – RS (*range separated*) hibridni meta-NGA, 58-parametarski funkcional s 25% SR (*short-range*) HF izmjene, 0% LR (*long-range*) HF izmjene i $\omega = 0,11$

MP2 (engl. *Møller-Plesset to the 2nd order*) – Račun smetnje (perturbacije) do drugog reda na HF referentnu valnu funkciju i uz Møller-Plesset-ovu particiju hamiltonijana

M-TST (engl. *Modified Transition State Theory*) – Modificirana teorija prijelaznog stanja posebno razvijena za reakcije u plinskoj fazi s prividno negativnim reakcijskim barijerama

MV²⁺ – Metil-ljubičasto

NBO (engl. *Natural Bonding Orbital*) – Prirodna vezna orbitala

NGA (engl. *Non-separable Gradient Approximation*) – Vrsta izmjensko-korelacijskih funkcionala u kojima se izmjenski i korelacijski član ne razdvajaju po dosegu

NMR (engl. *Nuclear Magnetic Resonance*) – Nuklearna magnetska rezonancija

***o*-Ad** – Mehanizam *orto*-adicije radikala na 5-bromuracil

***o*-Ad-H₂O** – Mehanizam *orto*-adicije radikala na 5-bromuracil u kojem sudjeluje voda

OSET (engl. *Outer-Sphere Electron Transfer*) – Prijenos elektrona vanjskom ljuskom

P – Produkt

PBE – GGA izmjensko-korelacijski funkcional Perdewa, Beckea i Ernzerhofa

PBE0 – Globalni hibridni GGA funkcional koji sadrži: 25% HF izmjene + 75% PBE GGA izmjene + PBE GGA korelacije i ne sadrži empirijske parametre

PBEQIDH – Dvostruko hibridni funkcional sa 69,3361% HF izmjene + 30,6639% PBE GGA izmjene + 66,6667% PBE GGA korelacije + 33,3333% MP2 korelacije

PCET (engl. *Proton-Coupled Electron Transfer*) – Spregnuti prijenos protona i elektrona

PCET1 (engl. *Proton-Coupled Electron Transfer1*) – PCET mehanizam u kojem je H atom orijentiran prema kisikovu atomu karboksilne skupine halogenacetata

PCET2 (engl. *Proton-Coupled Electron Transfer2*) – PCET mehanizam u kojem je H atom orijentiran između karboksilne skupine halogenacetata i C–X ugljikova atoma

PCET-H₂O – Mehanizam spregnutog prijenosa protona i elektrona u kojem je voda akceptor i donor protona

PCET-N1 – PCET mehanizam kod 5-bromuracila u kojem se atom vodika prenosi s NH₂ skupine na N1–H skupinu 5-BrU

PCET-N3 – PCET mehanizam kod 5-bromuracila u kojem se atom vodika prenosi s NH₂ skupine na N3–H skupinu 5-BrU

PCM (engl. *Polarizable Continuum Model*) – Model polarizabilnog kontinuuma za opis otapala

PKIE – Primarni kinetički izotopni efekt

PNAP – *para*-nitroacetofenon, kompetitor koji reagira s α -HIP-om konstantom brzine od $3,8 \times 10^9 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$

PW6B95 – Globalni hibridni meta-GGA, 6-parametarski funkcional Zhaoa i Truhlara koji sadrži 28% HF izmjene, 72% optimizirane PW91 GGA izmjene i reoptimiziranu B95 meta-GGA korelaciju Zhaoa i Truhlara

5-BrU – 5-bromuracil

5-BrU⁻ – Anion 5-bromuracila koji je deprotoniran na položaju N3

5-NO₂U – 5-nitrouracil

5-NO₂U⁻ – Anion 5-nitrouracila koji je deprotoniran na položaju N1

PES (engl. *Potential Energy Surface*) – Ploha potencijalne energije

R[•] – Radikal: A[•] ili [•]CR₁(R₂)NH₂

ROS (engl. *Reactive Oxygen Species*) – Reaktivne kisikove vrste

RSH (engl. *Range-Separated Hybrids*) – Hibridni funkcionali kod kojih se egzaktna izmjena razdvaja na komponentu kratkog i dugog dometa uvođenjem funkcije pogreške i komplementarne funkcije pogreške

S – Solut

SCF (engl. *Self Consistent Field*) – Samousklađeno polje; ponekad se pod SCF (neprikladno) podrazumijeva HF metoda

SCRf (engl. *Self Consistent Reaction Field*) – Samousklađeno polje u prisutnosti otapala; solut se nalazi u kavezu molekula otapala pod utjecajem reakcijskog polja otapala

SCT (engl. *Small-Curvature Tunneling*) – Približenje male zakrivljenosti reakcijske staze u semiklasičim popravcima na tuneliranje

S_N2(N) (engl. *Substitution Nucleophile bi-molecular*) – Bimolekulska nukleofilna supstitucija u kojoj je atom dušika nukleofil

SOMO (engl. *Singly Occupied Molecular Orbital*) – Energijski najviša polupopunjena molekulska orbitala

SP (engl. *Single Point*) – Izračuni elektronske energije na zadanoj geometriji, bez geometrijske optimizacije

SRPG (engl. *Segmented Reference Pitzer-Gwinn*) – Metoda izračunavanja rotacijsko-vibracijskih particijskih funkcija za jednodimenzijske torzijske potencijale koju su razvili Pitzer i Gwinn

SX (engl. *Screened Exchange*) – Rastavljanje Coulombskog člana prema doseg

6-31G(d) – Popleov skup funkcija u kojem su unutrašnje orbitale dane kao kontrakcija 6, a valentne kao kontrakcija triju te jednog primitivnog Gaussiana, s *d*-polarizacijskim funkcijama na svim atomima, osim vodika

6-311+G(2d,p) – Popleov skup funkcija u kojem su unutrašnje orbitale dane kao kontrakcija 6 primitivnih Gaussiana, a valentne kao kontrakciju triju, te dva primitivna Gaussiana; sadrži

difuzne *sp*-funkcije te dvije *d*-polarizacijske funkcije na teškim atomima i *p*-polarizacijsku funkciju na vodiku

6-311+G(3df,p) – Popleov skup funkcija u kojem su unutrašnje orbitale dane kao kontrakcija 6 primitivnih Gaussiana, a valentne kao kontrakciju triju, te dva primitivna Gaussiana; sadrži difuzne *sp*-funkcije te tri *d*- i *f*-polarizacijske funkcije na teškim atomima i *p*-polarizacijsku funkciju na vodiku

TD-DFT (engl. *Time-Dependent Density Functional Theory*) – Teorija funkcionala gustoće za izračun svojstava i dinamike sustava u prisutnosti vremenski zavisnog potencijala kao što je električno ili magnetsko polje

TPSS – TPSS meta-GGA izmjena + TPSS meta-GGA korelacija

TST (engl. *Transition State Theory*) – Teorija prijelaznog stanja

TST-W – Teorija prijelaznog stanja s Wignerovom korekcijom na tuneliranje

UA (engl. *United Atom*) – Jedinstveni atomski topološki model u kojem se atomi vodika objedinjuju s povezanim teškim atomima (radijusi su optimizirani na PBE0/6-31G(d) razini teorije)

UFF (engl. *Universal Force Field*) – Radijusi skalirani za faktor 1,1 kojima se definiraju kavezi u PCM modelu, sa svakim atomom soluta u njegovoj individualnoj sferi

UV/Vis – Ultraljubičasti i vidljivi dio spektra od 200-800 nm

UFF (engl. *Variational Transition State Theory*) – Varijacijska teorija prijelaznog stanja

WAPT (engl. *Water-Assisted Proton Transfer*) – Prijenos protona potpomognut vodom

ωB97X-D – Hibridni funkcional, 15-parametarski funkcional s $\approx 22,2$ % SR HF-izmjene, 100 % LR HF izmjene i $\omega = 0,2$ (s ugrađenom DFT-D2 korekcijom)

X – Halogeni atom

XA – Mehanizam oduzimanja halogenog atoma

XAc⁻ – Monohalogenacetat (XAc⁻, X = Cl, Br, I)

XC – Izmjensko-korelacijski funkcional

Z (*Zusammen*) – IUPAC-ova oznaka za apsolutnu stereokemiju u organskoj kemiji kada su dvije skupine višeg prioriteta s istih strana dvostruke/jednostruke veze

ZCT (engl. *Zero-Curvature Tunneling*) – Približenje nulte zakrivljenosti reakcijske staze u semiklasičim popravcima na tuneliranje

ZPE (engl. *Zero-Point Energy*) – Ukupna vibracijska energija pri 0 K (energija nulte točke)

§ 8. LITERATURNI IZVORI

1. C. von Sonntag, *The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor and Francis, London, UK, 1987. str. 250–350.
2. F. Minisci, *Free Radicals in Biology and Environment*, NATO Asi Series, Dordrecht, 1997, str. 1–39, 251–263, 271–331, 365–387, 475–491.
3. C. von Sonntag, *Free-Radical-Induced DNA Damage and Its Repair*, Springer Verlag, Berlin, 2006, str. 7–86, 101–134, 211–334, 483–504.
4. E. R. Stadtman i R. L. Levine, *Amino Acids* **25** (2003) 207–218.
5. M. M. Schmidt i R. Dringen, *Front. Neuroenerg.* **1** (2009) 1–10.
6. E. T. Urbansky, *Chem. Rev.* **101** (2001) 3233–3243.
7. A. Römpf, O. Klemm, W. Fricke i H. Frank, *Environ. Sci. Technol.* **35** (2001) 1294–1298.
8. F. A. Fahim, A. Y. Esmat, E. A. Mady i E. K. Ibrahim, *Biol. Res.* **36** (2003) 253–262.
9. X. Li, M. D. Sevilla i L. Sanche, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 8916–8920.
10. A. Kumar, i M. D. Sevilla, *J. Phys. Chem. B* **117** (2013) 11623–11632.
11. L. Chomicz, J. Rak i P. Storoniak, *J. Phys. Chem. B* **116** (2012) 5612–5619.
12. I. Ljubić, B. Matasović i M. Bonifačić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15** (2013) 18001–18011.
13. I. Ljubić, A. Sabljic i M. Bonifačić, *J. Chem. Phys. B* **120** (2016) 11810–11820.
14. I. Džeba, M. Bonifačić, I. Nikšić-Franjić i I. Ljubić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20** (2018) 19829–19840.
15. D. R. Weinberg, C. J. Gagliardi, J. F. Hull, C. Fecenko Murphy, C. A. Kent, B. C. Westlake, A. Paul, D. H. Ess, D. Granville McCafferty i T. J. Meyer, *Chem. Rev.* **112** (2012) 4016–4093.
16. A. Migliore, N. F. Polizzi, M.J. Therien i D. N. Beratan, *Chem. Rev.* **114** (2014) 3381–3465.
17. S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 8860–8871.
18. S. Hammes-Schiffer, *Energy Environ. Sci.* **5** (2012) 7696–7703.
19. H. Ishikita, A. V. Soudackov i S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 11146–11152.
20. H. Togo, *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 2004, str. 1–37, 171–185.
21. A. Galano i J. R. Alvarez-Idaboy, *J. Comp. Chem.*, **35** (2014) 2019–2026.
22. K. Eiben i R. W. Fesseenden, *J. Phys. Chem.*, **75** (1971) 1186–1201.
23. P. Neta, R. W. Fesseenden i R. W. Schuler, *J. Phys. Chem.* **75** (1971) 1654–1666.
24. B. Smaller, E. C. Avery i J. R. Remko, *J. Phys. Chem.* **55** (1971) 2144–2148.
25. R. W. Fessenden i N. C. Verma, *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **63** (1977) 104–111.

26. A. Mozumder, *Fundamentals of Radiation Chemistry*, Academic Press, Cambridge, 1999, str. 145–192.
27. D. Ražem, *Radijacijska kemija*, u Tehnička enciklopedija, Leksikografski zavod Miroslav Krleža, Zagreb, 1988, str. 374–386.
28. J. F. Wishart i B. S. M. Rao, *Recent Trends in Radiation Chemistry*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 2010, str. 21–97.
29. A. Houmam, *Chem. Rev.* **108** (2008) 2180–2237.
30. J. W. T. Spinks i R. J. Woods, *Introduction to Radiation Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1990. str. 127–210, 314–364.
31. M. Ye i R. H. Schuler, *Radiat. Phys. Chem.* **28** (1986) 223–228.
32. G. V. Buxton, C. L. Greenstock, W. P. Helman i A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **17** (1988) 513–886.
33. R. H. Schuler, A. Hartzell i B. Behar, *J. Phys. Chem.* **85** (1981) 192–199.
34. E. Janata i R. H. Schuler, *J. Phys. Chem.* **86** (1982) 2078–2084.
35. M. S. Alam, B. S. M. Rao i E. Janata, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **3** (2001) 2622–2624.
36. K. P. Madden i S. P. Mezyk, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **40** (2011) No. 2.
37. J. Hioe i H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **8** (2010) 3609–3617.
38. M. D. Forbes, *Carbon-Centered Free Radicals and Radical Cations: Structure, Reactivity, and Dynamics*; John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2010, str. 1–7, 83–104.
39. S. Das i C. von Sonntag, *Z. Naturforsch.* **41b** (1986) 505–513.
40. P. Tarábek, M. Bonifačić, S. Naumov i D. Beckert, *J. Phys. Chem B* **108** (2004) 929–935.
41. J. Lalevée, X. Allonas i J.-P. Fouassier, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 9613–9621.
42. G. L. Hug, M. Bonifačić, K.-D. Asmus i D. A. Armstrong, *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 6674–6682.
43. D. A. Armstrong, A. Rauk i D. Yu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **0** (1995) 553–560.
44. M. Bonifačić, I. Štefanić, G. L. Hug, D. A. Armstrong i K.-D. Asmus, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 9930–9940.
45. P. Tarábek, M. Bonifačić i D. Beckert, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 7293–7302.
46. P. Wisniowski, I. Carmichael, R. W. Fessenden i G. L. Hug, *J. Phys. Chem. A* **106** (2002) 4573–4580.
47. N. Rega, M. Cossi i V. Barone, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 12962–12967.
48. I. Štefanić, I. Ljubić, M. Bonifačić, A. Sabljčić, K.-D. Asmus i D. A. Armstrong, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **11** (2009) 2256–2267.
49. K. Furić, V. Mohaček, M. Bonifačić i I. Štefanić, *J. Mol. Struct.* **267** (1992) 39–44.

50. M. Bonifačić, D. A. Armstrong, I. Carmichael i K.-D. Asmus, *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 643–649.
51. I. Štefanić, M. Bonifačić, K.-D. Asmus i D. A. Armstrong, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 8681–8690.
52. J. Mönig, R. Chapman i K.-D. Asmus, *J. Phys. Chem.* **89** (1985) 3139–3144.
53. F. M. Bickelhaupt, A. Diefenbach, S. P. de Visser, L. J. de Koning i N. M. M. Nibbering, *J. Phys. Chem. A* **102** (1998) 9549–9553.
54. D. A. Armstrong, K.-D. Asmus i M. Bonifačić, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 2238–2246.
55. A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy, L. A. Montero i A. Vivier-Bunge, *J. Comput. Chem.* **22** (2001) 1138–1153.
56. M. Johnsson, D. D. M. Wayner i J. Luszyk, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 17539–17543.
57. D. A. Armstrong, A. Rauk i D. Yuke, *J. Am. Soc.* **115** (1993) 666–673.
58. S. Steenken, in *One-Electron Redox Reactions Between Radicals and Molecules. Dominance of Inner-Sphere Mechanisms, in Free Radicals in Synthesis and Biology*, ed. F. Minisci, Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 1997, str. 213–231.
59. V. Jagannadham i S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2188–2192.
60. V. Jagannadham i S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 6542–6551.
61. J. M. Mayer, D. A. Hrovat, J. L. Thomas i W. Thatcher-Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 11142–11147.
62. M. Lingwood, J. R. Hammond, D. A. Hrovat, J. M. Mayer i W. T. Borden, *J. Chem. Theory Comput.* **2** (2006) 740–745.
63. A. Sirjoosingh i S. Hammes-Schiffer, *J. Phys. Chem. A* **115** (2011) 2367–2377.
64. J. H. Skone, A. V. Soudackov i S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 16655–16663.
65. S. Hammes-Schiffer i N. Iordanova, *Biochim. Biophys. Acta* **1655** (2004) 29–36.
66. M. Anbar i P. Neta, *J. Chem. Soc.* (1967) 834–837.
67. D. Khiri, I. Čermušák i F. Louis, *J. Phys. Chem. A* **122** (2018) 6546–6557.
68. L. K. Patterson i K. M. Bansal, *J. Phys. Chem.*, **76** (1972) 2392–2399.
69. K. M. Bansal, L. K. Patterson i R. H. Schuler, *J. Phys. Chem.*, **76** (1972) 2386–2392.
70. C. Nesse, Z. Yuan, M. N. Schuchmann i C. Von Sonntag, *Int. J. Radiat. Biol.* **62** (1992) 527–541.
71. P. Neta, *J. Phys. Chem.*, **76** (1972) 2399–2402.
72. J. Lalevée, J. P. Fouassier, N. Blanchard i K. U. Ingold, *Chem. Phys. Lett.* **511** (2011) 156–158.
73. J. Lalevée, X. Allonas i J. P. Fouassier, *Chem. Phys. Lett.* **454** (2008) 415–418.
74. R. Ueno, Y. Ikeda i E. Shirakawa, *Eur. J. Org. Chem.* **28** (2017) 4188–4193.

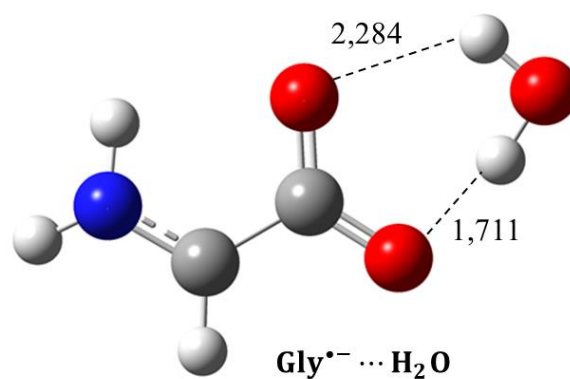
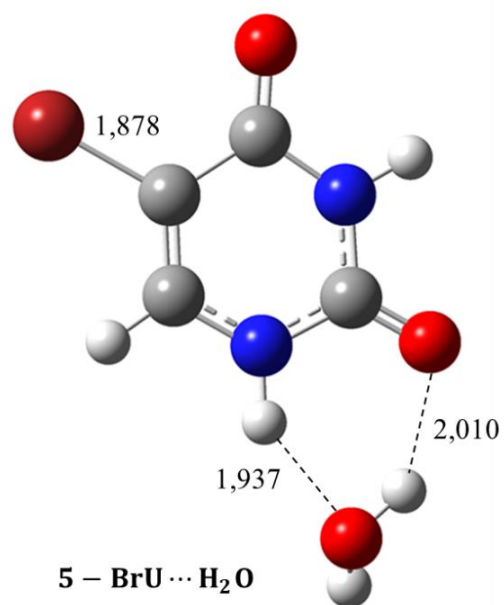
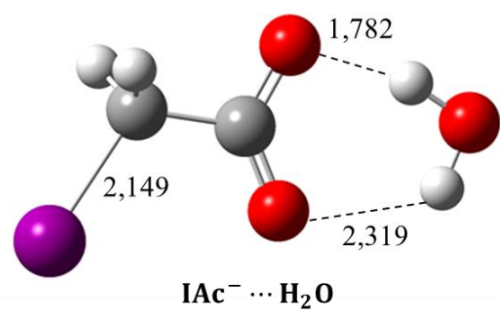
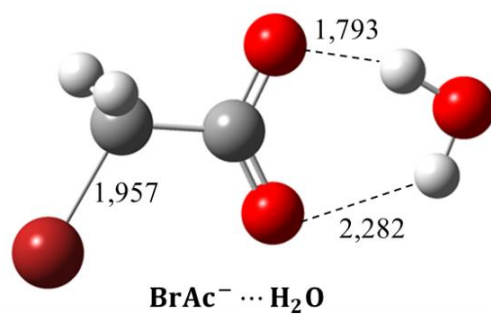
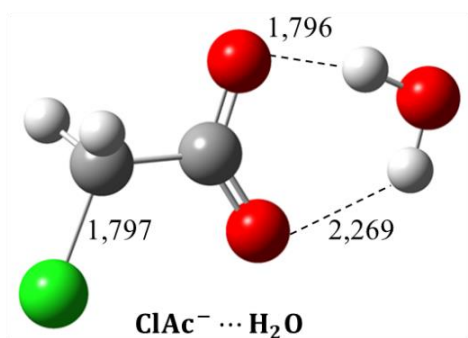
75. P. Neta, J. Grodkowski i A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **25** (1996) 709–1050.
76. K.-D. Asmus, H. Möckel i A. Henglein, *J. Phys. Chem.* **77** (1973) 1218–1221.
77. F. De Vleeschouwer, V. Van Speybroeck, M. Waroquier, P. Geerlings i F. De Proft, *Org. Lett.* **9** (2007) 2721–2724.
78. B. Matasović i M. Bonifačić, *Radiat. Phys. Chem.* **80** (2011) 750–754.
79. B. Matasović i M. Bonifačić, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 8622–8628.
80. I. Štefanić, K.-D. Asmus i M. Bonifačić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **5** (2003) 2783–2789.
81. G. E. Adams, E. M. Fielden i B. D. Michael, *Fast Processes in Radiation Chemistry and Biology*, John Wiley & Sons, London, 1975, str. 149–153.
82. W. Koch i M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2001, str. 29–117.
83. O. V. Gritsenko i E. J. Baerends, *J. Chem. Phys.* **117** (2002) 9154–9159.
84. G. Zhang i C. B. Musgrave, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 1554–1561.
85. Q-Chem 5.1 User's Manual, Q-Chem Inc., Pleasanton, 2018, str. 124–206.
86. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **120** (2008) 215–241.
87. R. Peverati i D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14** (2012) 16187–16191.
88. S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich i H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 154104–154119.
89. J. Tomasi, B. Mennucci i R. Cammi, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2999–3094.
90. G. Scalmani i M. J. Frisch, *J. Chem. Phys.* **132** (2010) 114110–114115.
91. B. Mennucci, *Wiley Interdiscip. Rev.: Comput. Mol. Sci.* **2** (2012) 386–404.
92. M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega i V. Barone, *J. Chem. Phys.* **117** (2002) 43–54.
93. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, 2007, str. 232–268, 421–445.
94. E. V. Anslyn i D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 2006, str. 355–445.
95. D. G. Truhlar, B. C. Garrett i S. J. Klippenstein, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 12771–12800.
96. H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **3** (1935) 107–115.
97. J. W. Ochterski, *Thermochemistry in Gaussian*, Gaussian Inc., 2000.
98. A. Fernández-Ramos, B. A. Ellingson, R. Meana-Pañeda, J. M. C. Marques i D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **118** (2007) 813–826.
99. B. C. Garrett i D. G. Truhlar, *Variational Transition State Theory, Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years*, Elsevier, 2005, str. 84–87.

100. A. Fernández-Ramos, B. A. Ellingson, B. C. Garrett i D. G. Truhlar, *Variational Transition State Theory with Multidimensional Tunneling*, Reviews in Computational Chemistry, 2007, Wiley-VCH, John Wiley & Sons, Inc., str. 125–232.
101. J. Tomasi i M. Persico, *Chem. Rev.* **94** (1994) 2027–2094.
102. L. Goerigk i S. Grimme, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2011) 6670–6688.
103. E. I. Izgorodina, D. R. B. Brittain, J. L. Hodgson, E. H. Krenske, C. Y. Lin, M. Namazian i M. L. Coote, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 10754–10768.
104. *Gaussian 16*, Revision A.03, 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 i D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
105. A. J. Cohen, D. J. Tozer i N. C. Handy, *J. Chem. Phys.* **126** (2007) 214104–214107.
106. A. C. Scheiner, J. Baker i J. W. Andzelm, *J. Comput. Chem.* **18** (1997) 775–795.
107. K. Raghavachari, J. S. Binkley, R. Seeger i J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **72** (1980) 650–654.
108. W. R. Wadt i P. J. Hay, *J. Chem. Phys.* **82** (1985) 284–298.
109. A. D. McLean i G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **72** (1980) 5639–5648.
110. M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, D. J. DeFrees, J. A. Pople i M. S. Gordon, *J. Chem. Phys.* **77** (1982) 3654–3665.
111. C. E. Check, T. O. Faust, J. M. Bailey, B. J. Wright, T. M. Gilbert i L. S. Sunderlin, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 8111–8116.
112. S. E. Wheeler i K. N. Houk, *J. Chem. Theory Comput.* **6** (2010) 395–404.
113. K. L. Schuchardt, B. T. Didier, T. Elsethagen, L. Sun, V. Gurumoorthi, J. Chase, J. Li i T. L. Windus, *J. Chem. Inf. Model.* **47** (2007) 1045–1052.
114. I. M. Alecu, J. Zheng, Y. Zhao i D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **6** (2010) 2872–2887.
115. H. P. Hratchian i H. B. Schlegel, *J. Chem. Theory Comput.* **1** (2005) 61–69.
116. A. E. Reed, R. B. Weinstock i F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **83** (1985) 735–746.

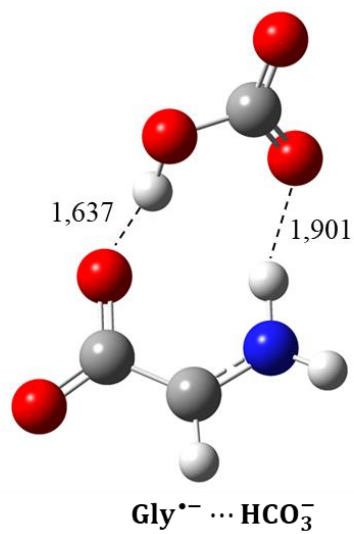
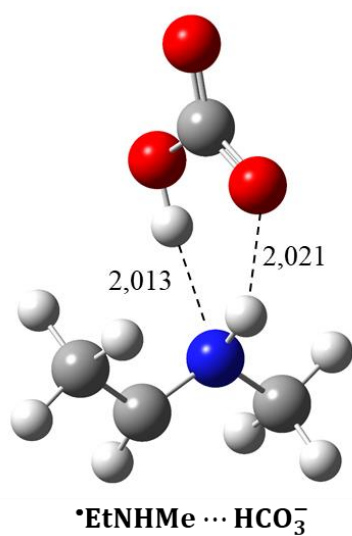
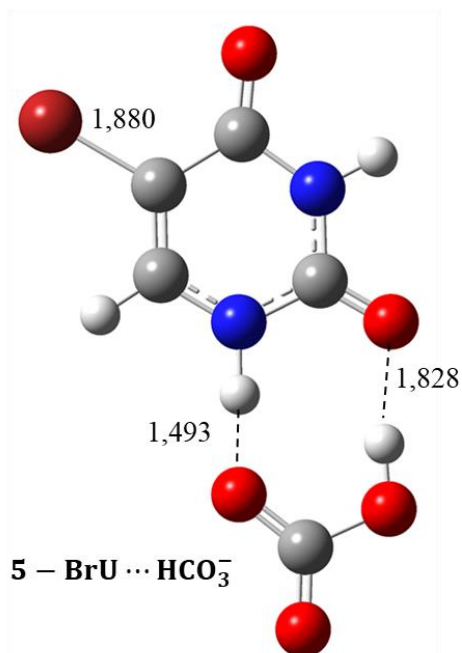
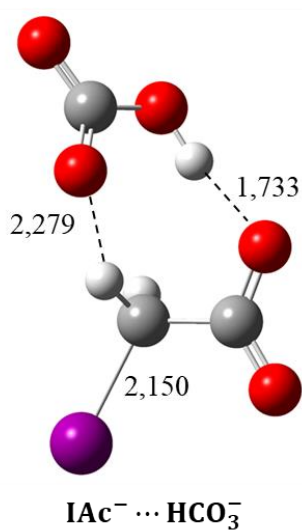
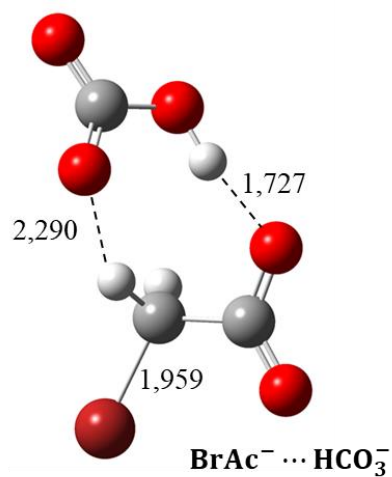
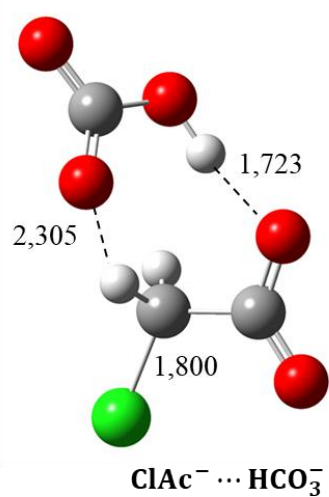
117. L. M. Mentel i E. J. Baerendes, *J. Chem. Theory Comput.*, **10** (2014) 252–267.
118. J. Zheng, J. L. Bao, R. Meana-Pañeda, S. Zhang, B. J. Lynch, J. C. Corchado, Y. Y. Chuang, P. L. Fast, W. P. Hu, Y. P. Liu, G. C. Lynch, K. A. Nguyen, C. F. Jackels, A. F. Ramos, B. A. Ellingson, V. S. Melissas, J. Villà, I. Rossi, E. L. Coitiño, J. Pu, T. V. Albu, Department of Chemistry Chemical Theory Center and Supercomputing Institute, University of Minnesota, Minneapolis, *Polyrate17*, 2017.
119. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **107** (1997) 8554–8560.
120. J. P. Perdew, K. Burke i M. Ernhezerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **77** (1996) 3865–3868.
121. J. M. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov i G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.*, **91** (2003) 146401–146404.
122. R. Peverati i D. G. Truhlar, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **14** (2012) 13171–13174.
123. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98** (1993) 5648–5652.
124. C. Adamo i V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **110** (1999) 6158–6170.
125. M. Ernzerhof i G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.*, **110** (1999) 5029–5036.
126. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005) 5656–5667.
127. Y. Zhao, N. E. Schultz i D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **2** (2006) 364–382.
128. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **110** (2006) 13126–13130.
129. Y. Zhao i D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.*, **4** (2008) 1849–1868.
130. H. S. Yu, X. He, S. L. Lia i D. G. Truhlar, *Chem. Sci.*, **7** (2016) 5032–5051.
131. J.-D. Chai i M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10** (2008) 6615–6620.
132. S. Grimme, *J. Chem. Phys.*, **124** (2006) 034108–034116.
133. S. Kozuch i J. M. L. Martin, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **13** (2011) 20104–20107.
134. S. Kozuch, J. M. L. Martin, *J. Comp. Chem.*, **34** (2013) 2327–2344.
135. É. Brémond, J. C. Sancho-García, Á. J. Pérez-Jiménez i C. Adamo, *J. Chem. Phys.*, **141** (2014) 031101–031104.
136. I. Ljubić i A. Sabljčić, *Chem. Phys.* **309** (2005) 157–165.
137. C.-J. Li, *Chem. Rev.* **105** (2005) 3095–3166.
138. S. W. Benson i O. Dobis, *J. Phys. Chem. A* **102** (1998) 5175–5181.
139. L. N. Krasnoperov, J. Peng i P. Marshall, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 3110–3120.
140. Y. Gao, I. M. Alecu, P. -C. Hsieh, B. P. Morgan, P. Marshall i L. N. Krasnoperov, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 6844–6850.
141. M. H. V. Huynh i T. J. Meyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **101** (2004) 13138–13141.
142. M. Bonifačić, D. A. Armstrong, I. Štefanić i K.-D. Asmus, *J. Phys. Chem. B* **107** (2003) 7268–7276.
143. G. Brancato, N. Rega i V. Barone, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (2007) 15380–15390.

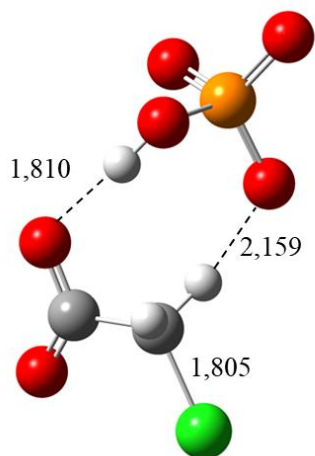
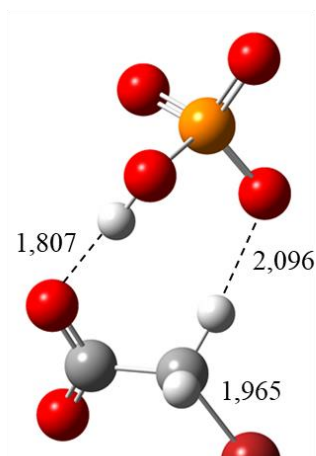
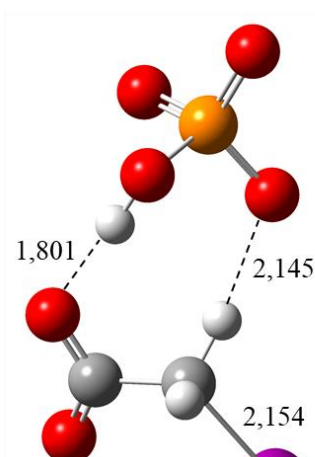
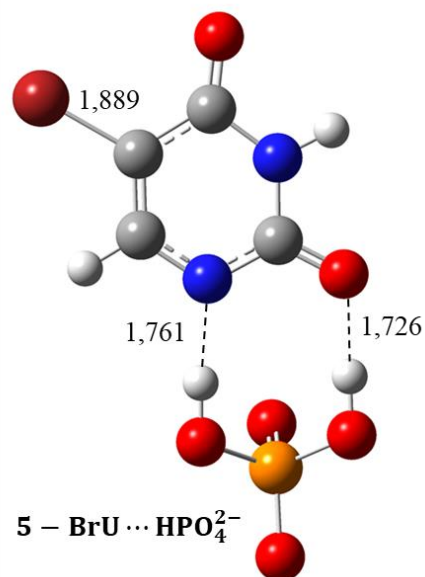
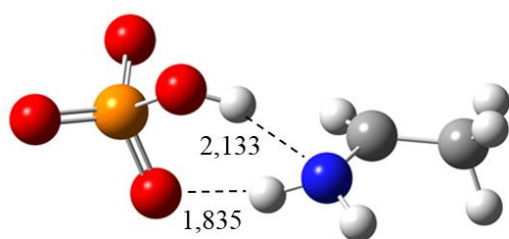
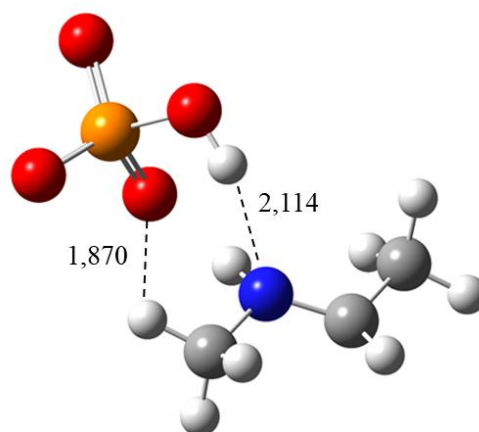
144. R. S. Lasken i M. F. Goodman, *J. Biol. Chem.* **259** (1984) 11491–11495.
145. I. Nikšić-Franjić i I. Ljubić, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21** (2019) 23425–23440.
146. T. Cvitaš, *Fizikalna kemija*, rukopis
147. R. E. Plata i D. A. Singleton, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 3811–3826.
148. L. M. Amzel, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* **28** (1997) 144–149.
149. M. Mammen, E. I. Shakhnovich, J. M. Deutch i G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 3821–3830.
150. H.-X. Zhou i M. K. Gilson, *Chem. Rev.* **109** (2009) 4092–4107.
151. W. Grimus, *Ann. Phys.* **525** (2013) A32–A35.
152. P. Y. Ayala i H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **108** (1998) 2314–2325.
153. B. A. Ellingson, V. A. Lynch, S. L. Mielke i D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **125** (2006) 084305–084317.
154. R. L. Willson i T. F. Slater, *Carbon Tetrachloride and Biological Damage: Pulse Radiolysis Studies of Associated Free Radical Reactions. In Fast Processes in Radiation Chemistry and Biology*; Adams, G. E., Fielden, E. M., Michael, B. D., Eds.; John Wiley & Sons: London, UK, 1975; pp 147–161.
155. R. L. Willson, *Trans. Faraday Soc.*, **67** (1971) 3008–3019.
156. Y.-Y. Chuang i D. G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.*, **121** (1999) 10157–10167.

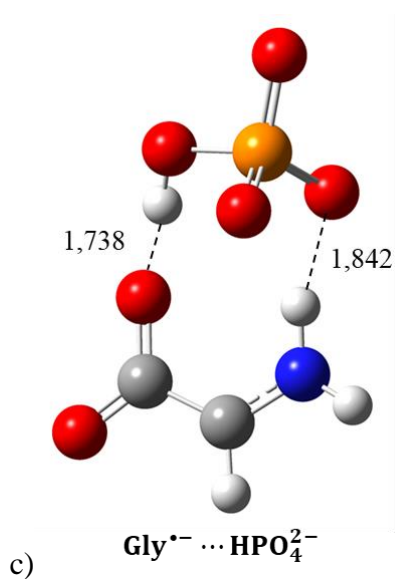
§ 9. DODATAK



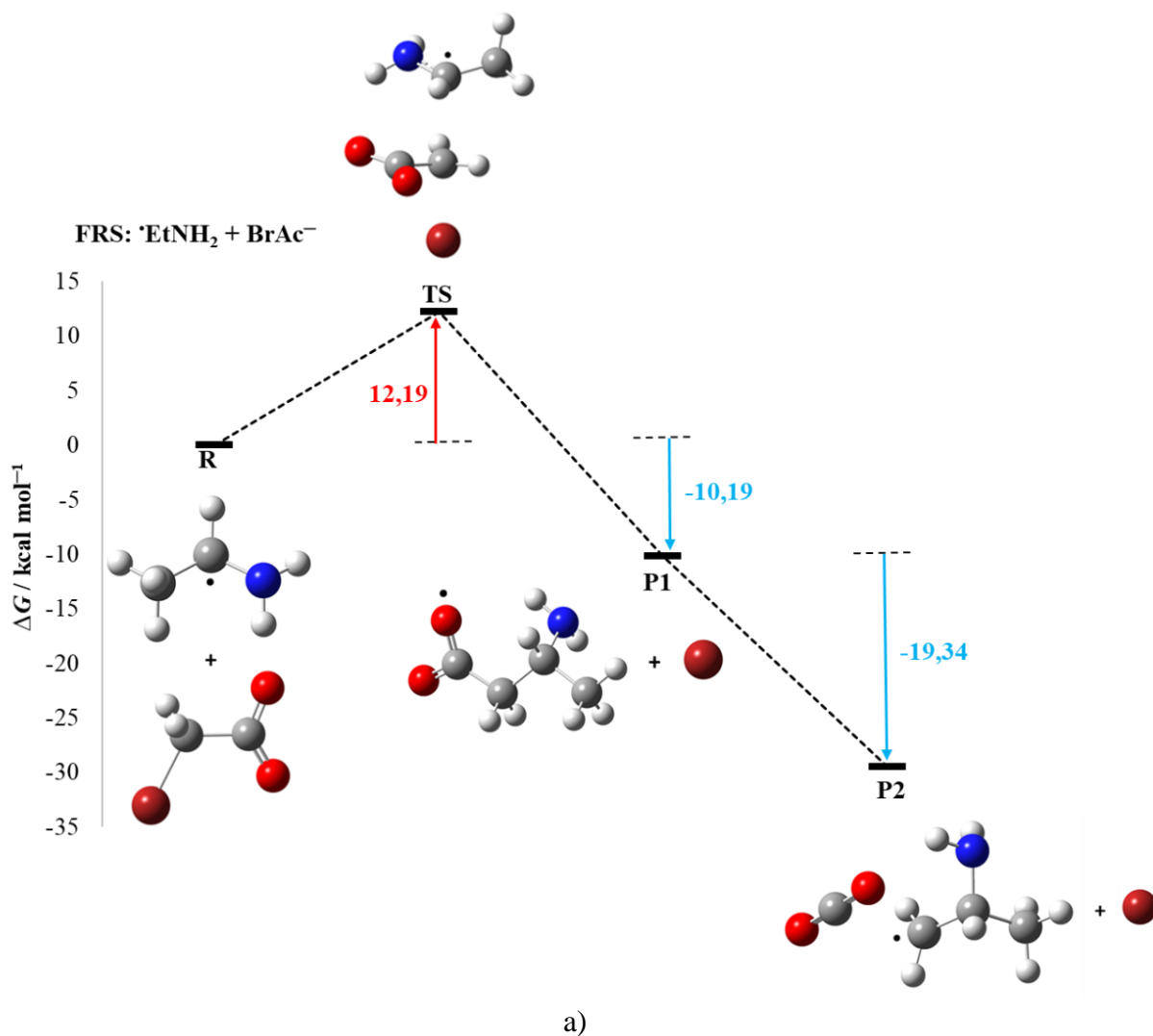
a)

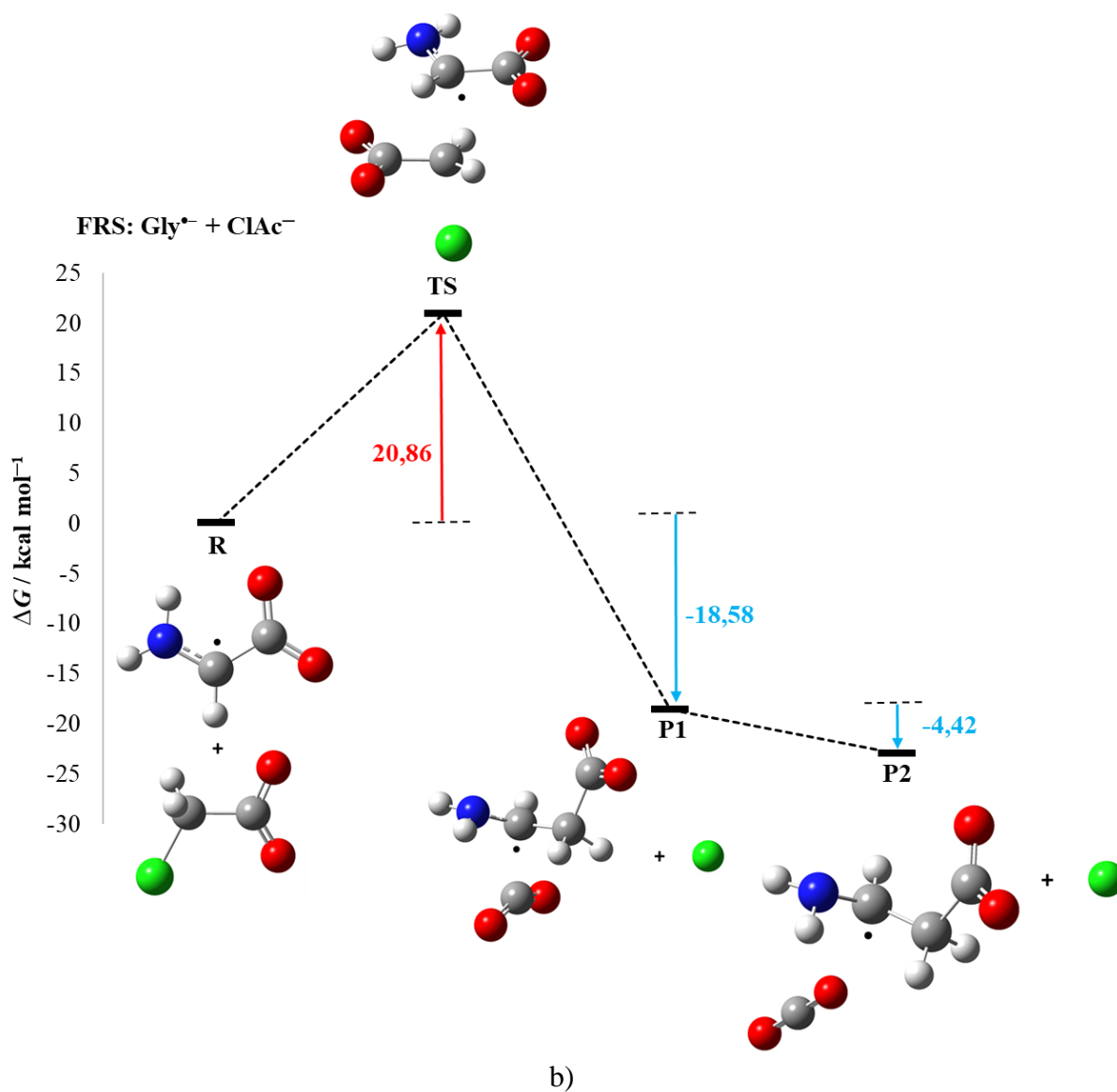


 $\text{ClAc}^- \cdots \text{HPO}_4^{2-}$  $\text{BrAc}^- \cdots \text{HPO}_4^{2-}$  $\text{IAc}^- \cdots \text{HPO}_4^{2-}$  $5\text{-BrU} \cdots \text{HPO}_4^{2-}$  $\bullet\text{EtNH}_2 \cdots \text{HPO}_4^{2-}$  $\bullet\text{EtNHMe} \cdots \text{HPO}_4^{2-}$

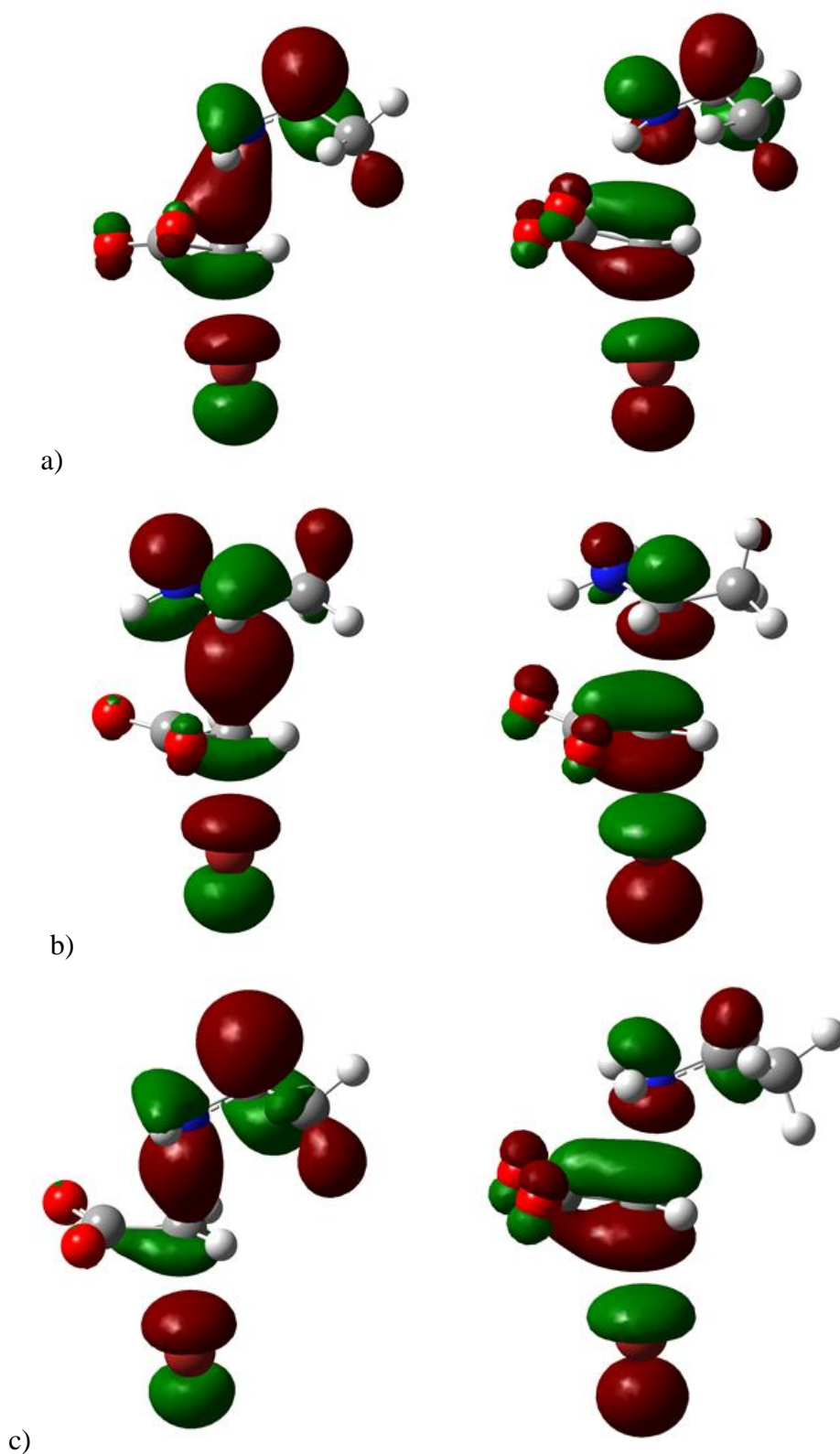


Slika 9.1. Strukture najstabilnijih minimuma reaktanata s a) H₂O, b) HCO₃⁻ i c) HPO₄²⁻. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod); udaljenosti su dane u Å.

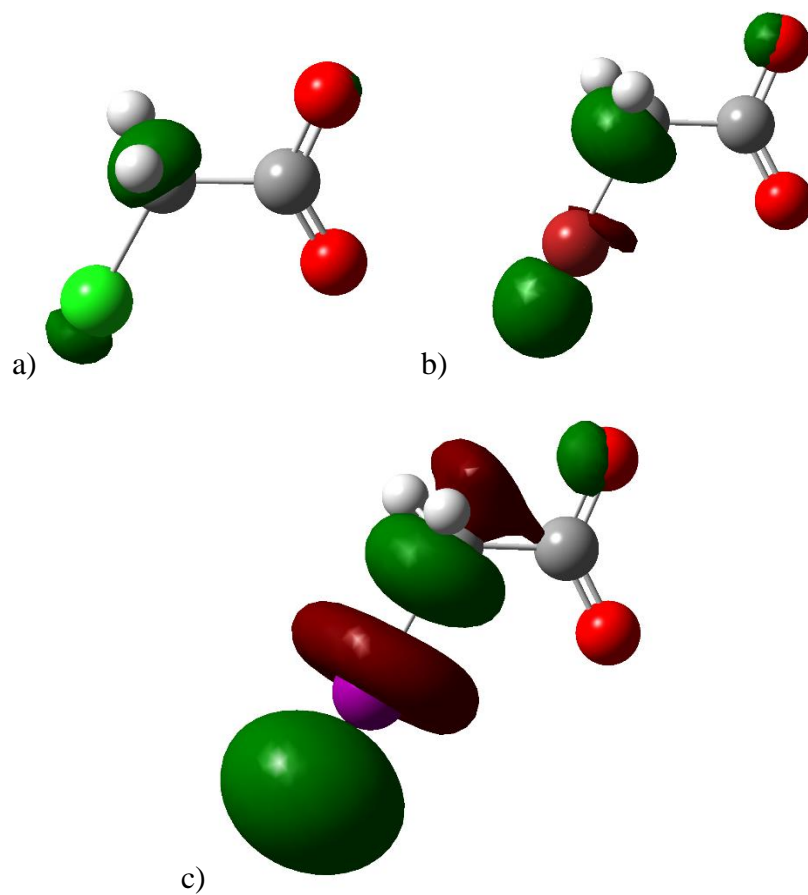




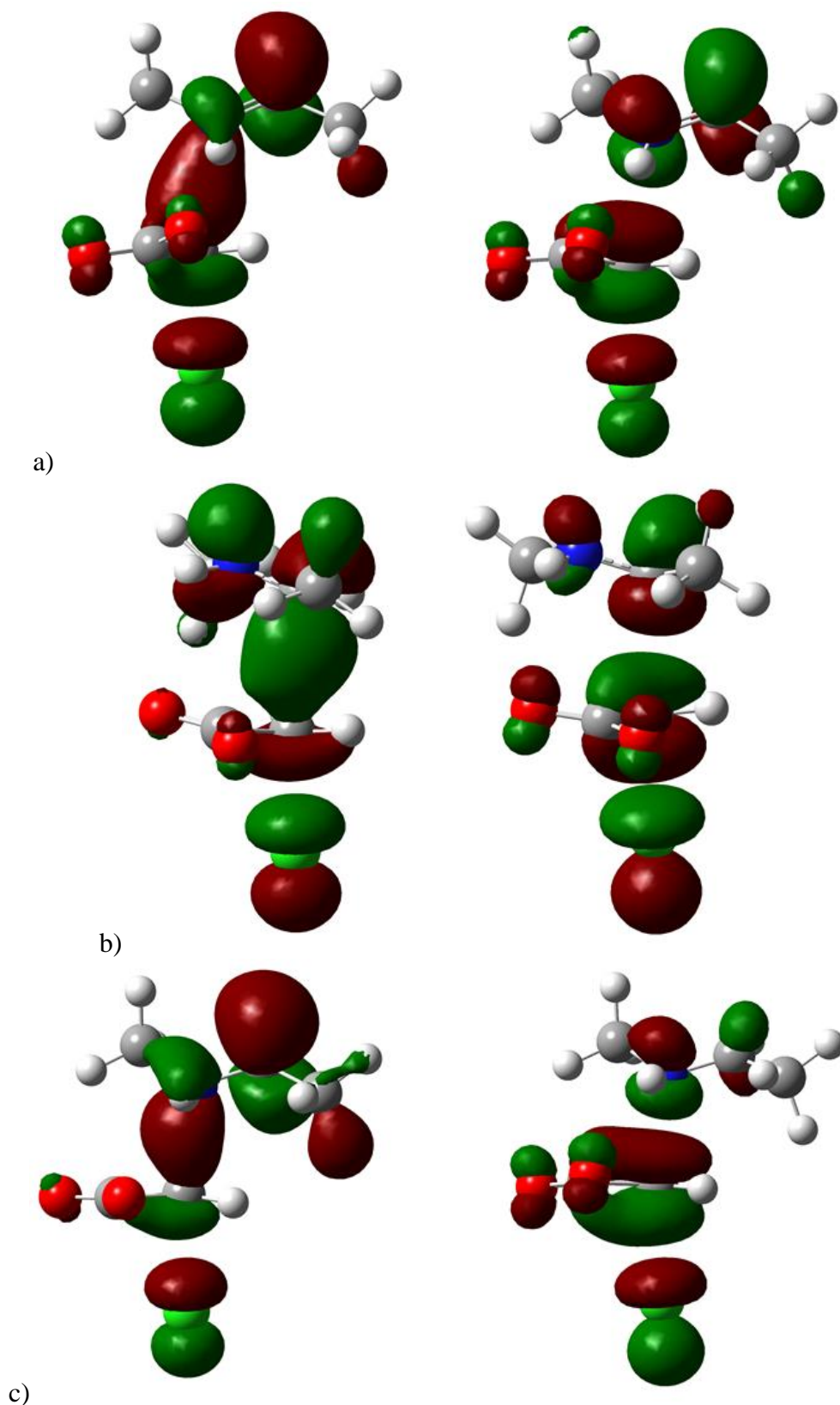
Slika 9.2. Relativne promjene Gibbsove energije tijekom FRS reakcije: a) $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i BrAc^- te b) $\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ i ClAc^- u vodi. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije.



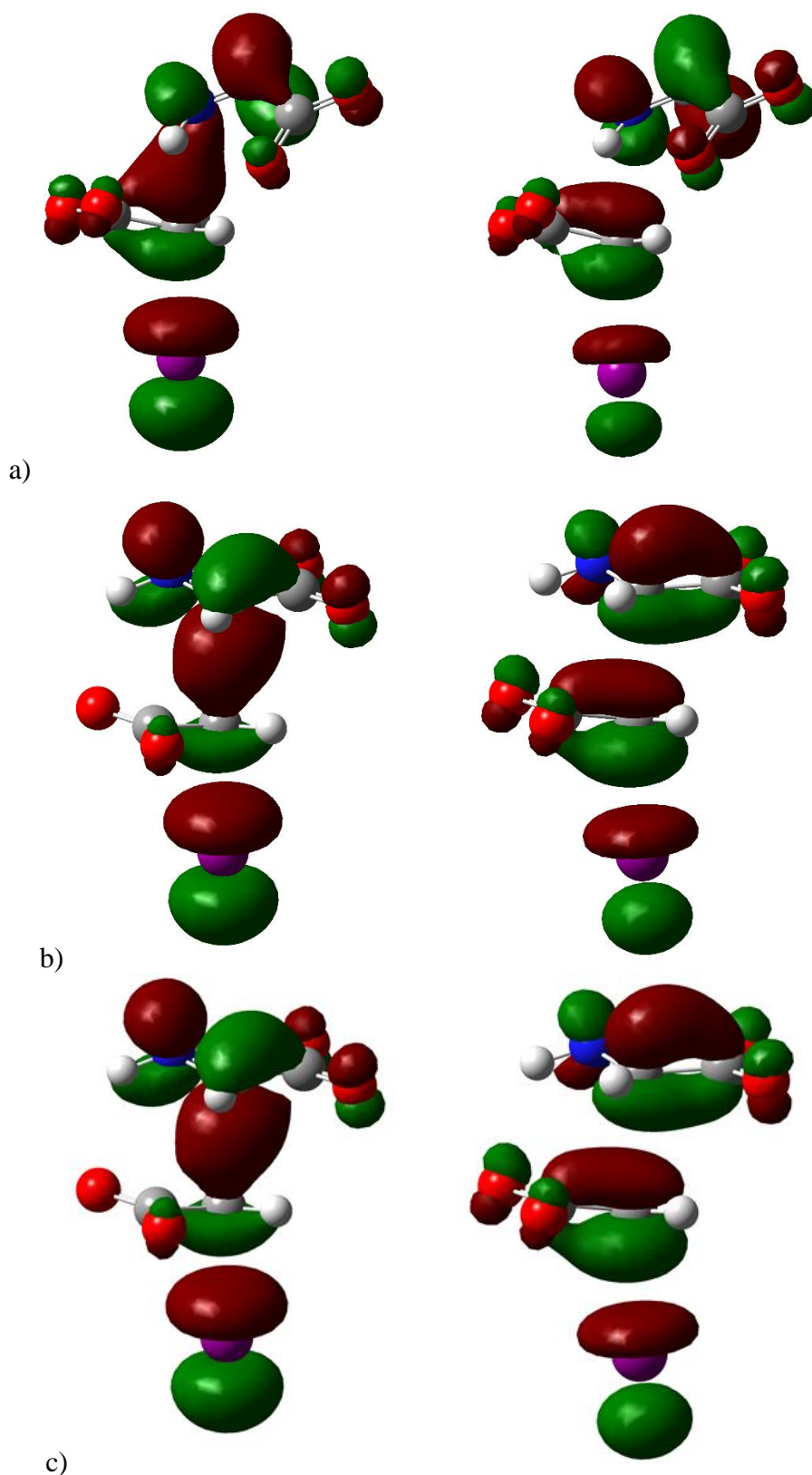
Slika 9.3. SOMO (lijevo) i LUMO (desno) orbitale: a) PCET, b) FRS i c) $S_N2(N)$ prijelazne strukture za reakciju $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ i BrAc^- u vodi. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04.



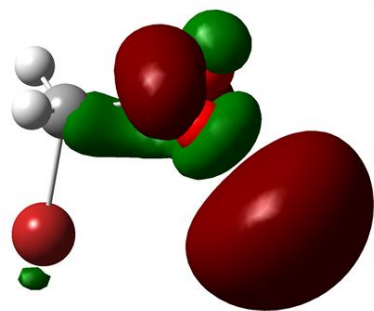
Slika 9.4. Najniža nepopunjena orbitala (LUMO) a) kloracetata, b) bromacetata i c) jodacetata izračunata na PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razini teorije (LANL2DZdp osnovni skup za jod), konturna razina: 0,04.



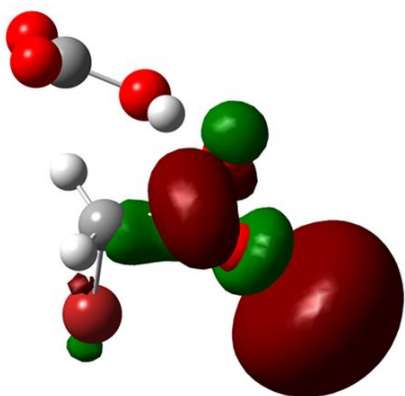
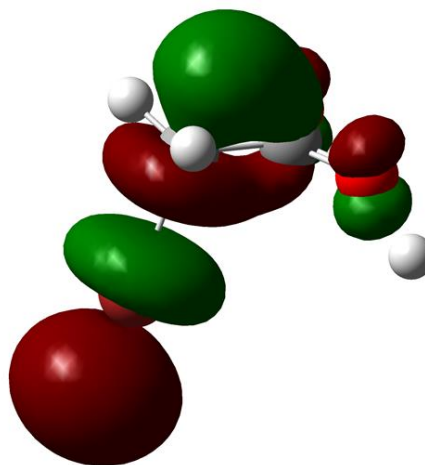
Slika 9.5. SOMO (lijevo) i LUMO (desno) orbitale a) PCET, b) FRS i c) $S_N2(N)$ prijelazne strukture za reakciju $\bullet\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ i ClAc^- u vodi. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije, konturna razina: 0,04.



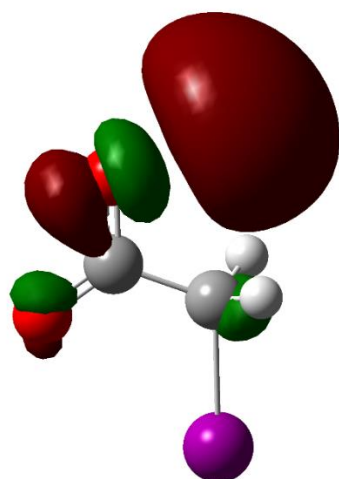
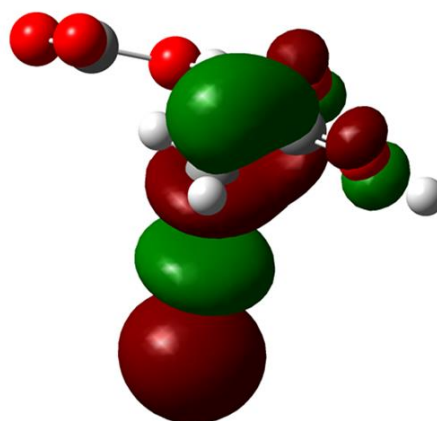
Slika 9.6. SOMO (lijevo) i LUMO (desno) orbitale a) PCET, b) FRS i c) $S_N2(N)$ prijelazne strukture za reakciju $\bullet\text{CH}(\text{COO}^-)\text{NH}_2$ i Iac^- u vodi. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp za jod), konturna razina: 0,04.



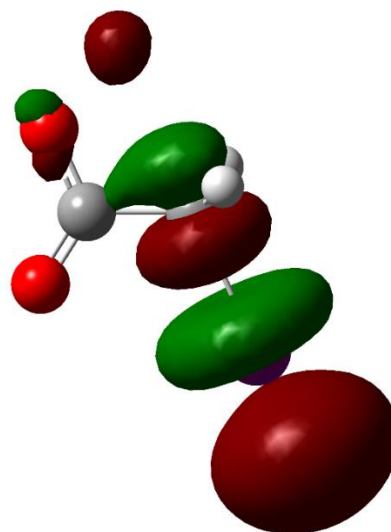
a)

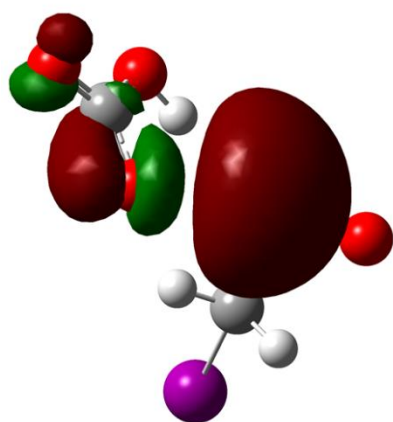


b)

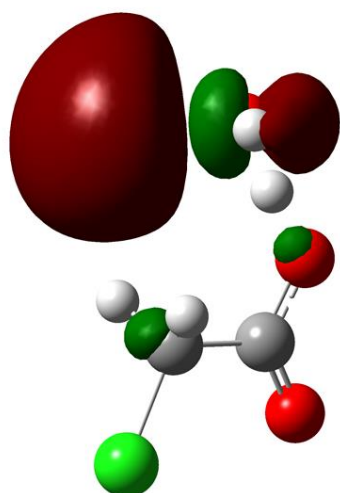
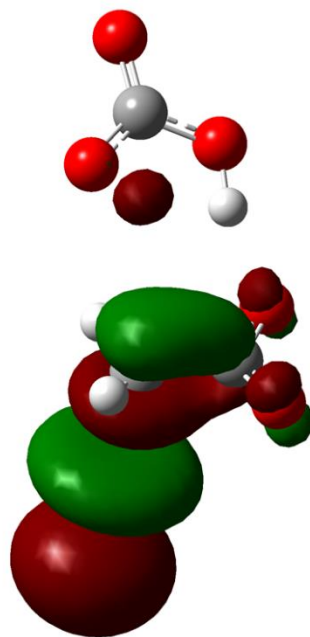


c)

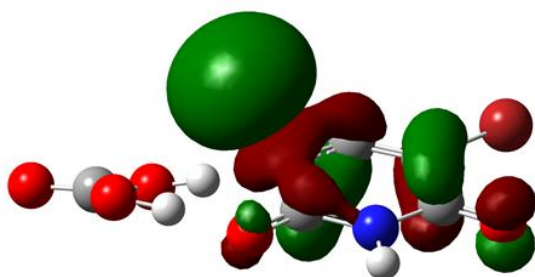
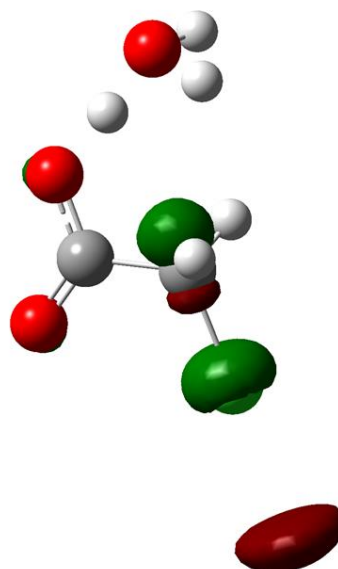




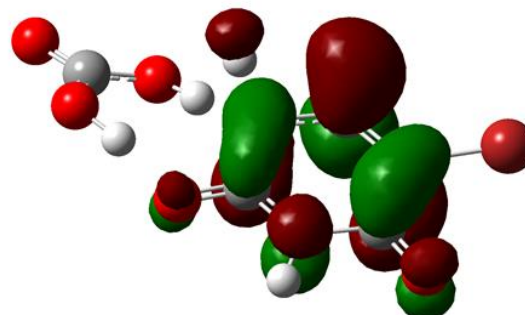
d)

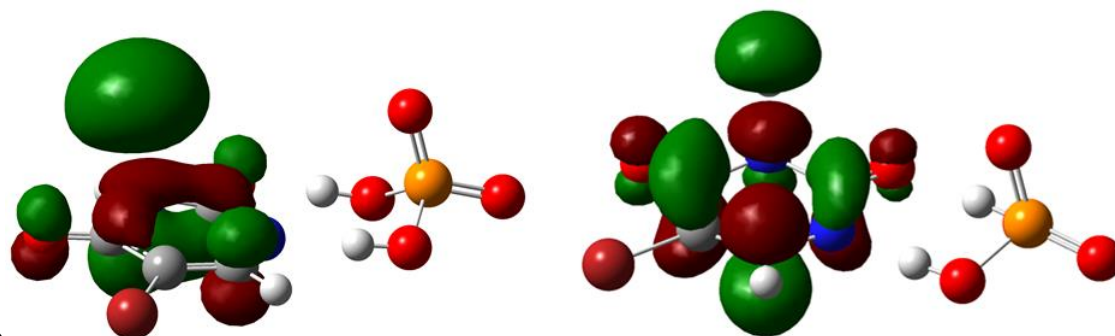


e)



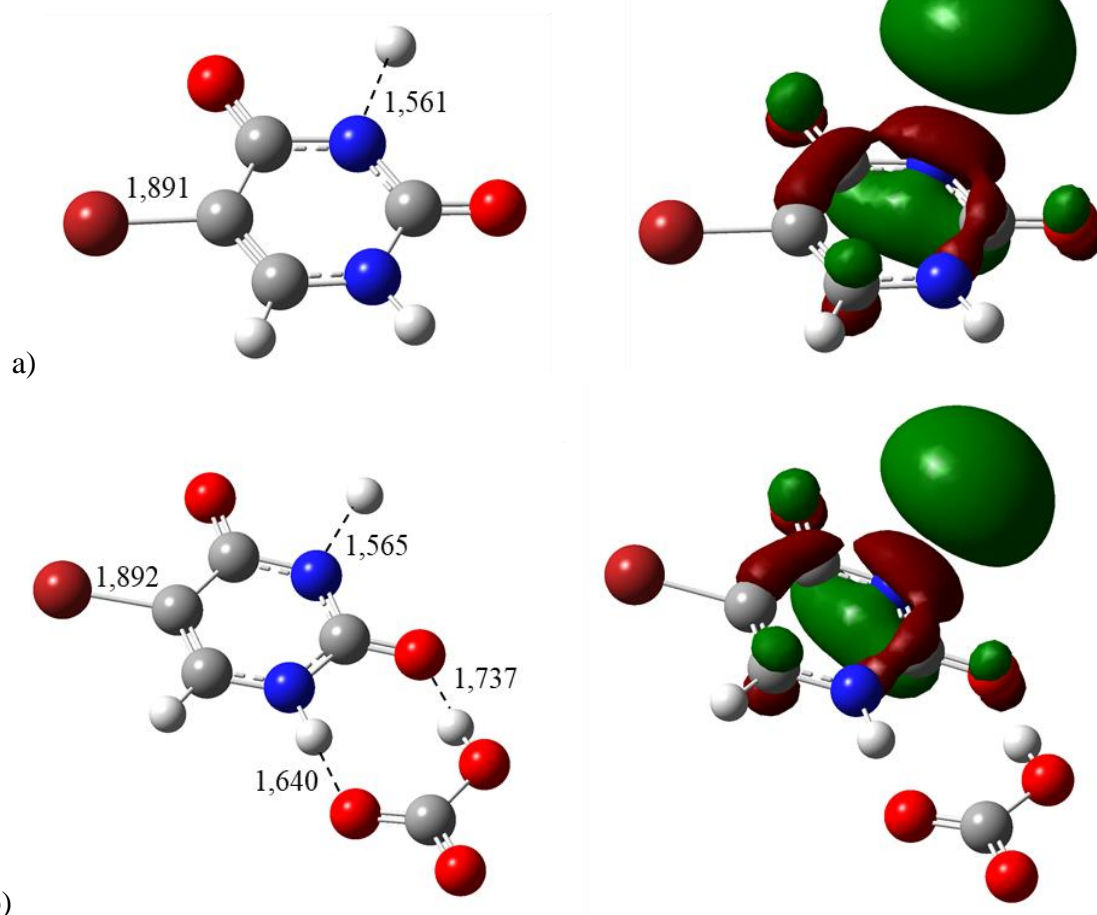
f)





g)

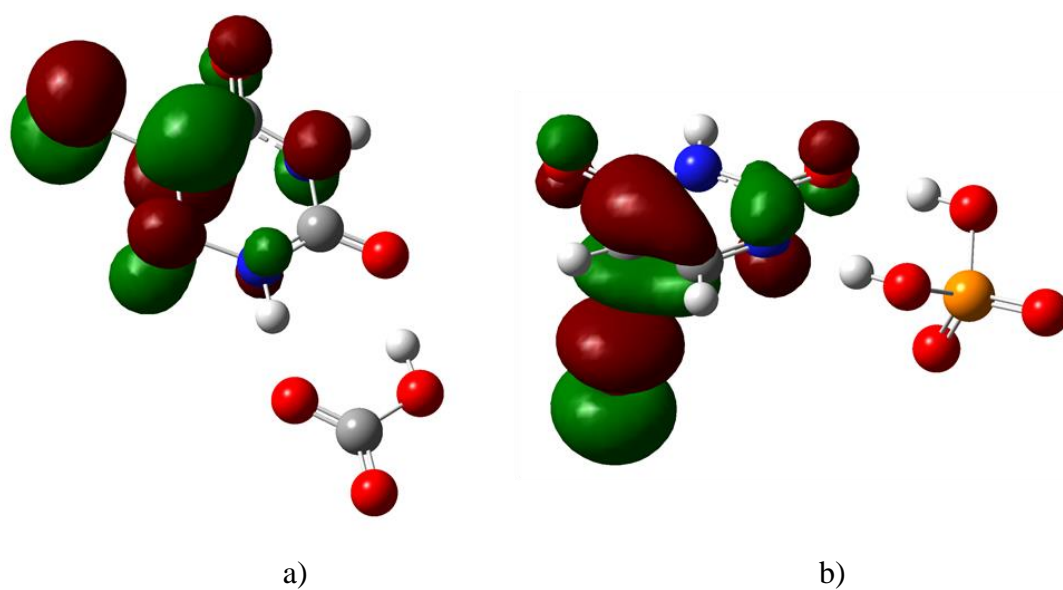
Slika 9.7. SOMO (lijevo) i LUMO orbitale (desno) različitih PCET prijelaznih struktura (konturna razina: 0,04) za reakciju: a) PCET1, $\text{H}^\bullet + \text{BrAc}^-$ b) PCET1, $\text{H}^\bullet + \text{BrAc}^- + \text{HCO}_3^-$ c) PCET2, $\text{H}^\bullet + \text{IAc}^-$, d) PCET2, $\text{H}^\bullet + \text{IAc}^- + \text{HCO}_3^-$, e) PCET- H_2O , $\text{H}^\bullet + \text{ClAc}^-$, f) PCET-N1, $\text{H}^\bullet + 5\text{-BrU} + \text{HCO}_3^-$, g) PCET-N3, $\text{H}^\bullet + 5\text{-BrU} + \text{HPO}_4^{2-}$. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp za jod).



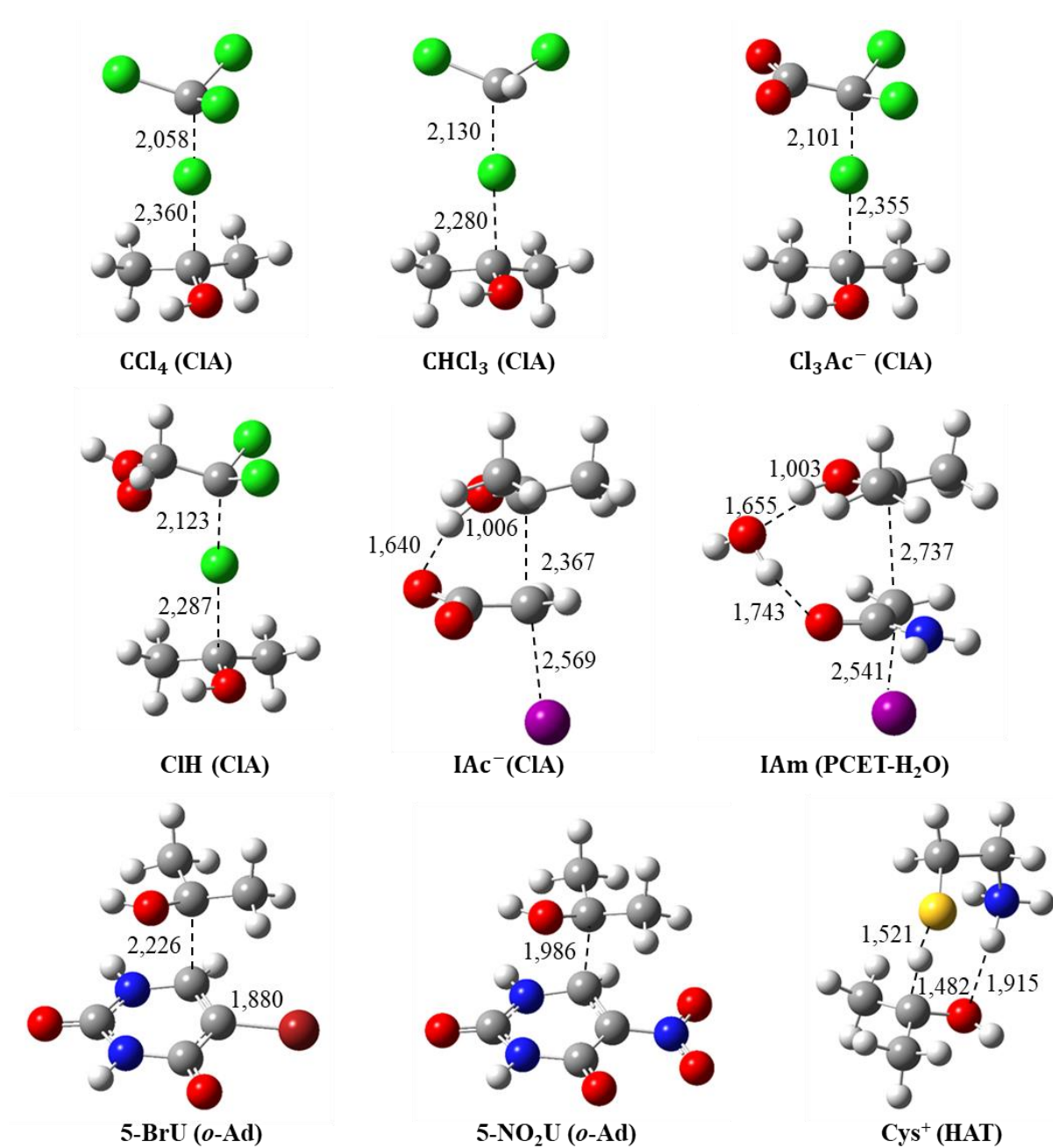
a)

b)

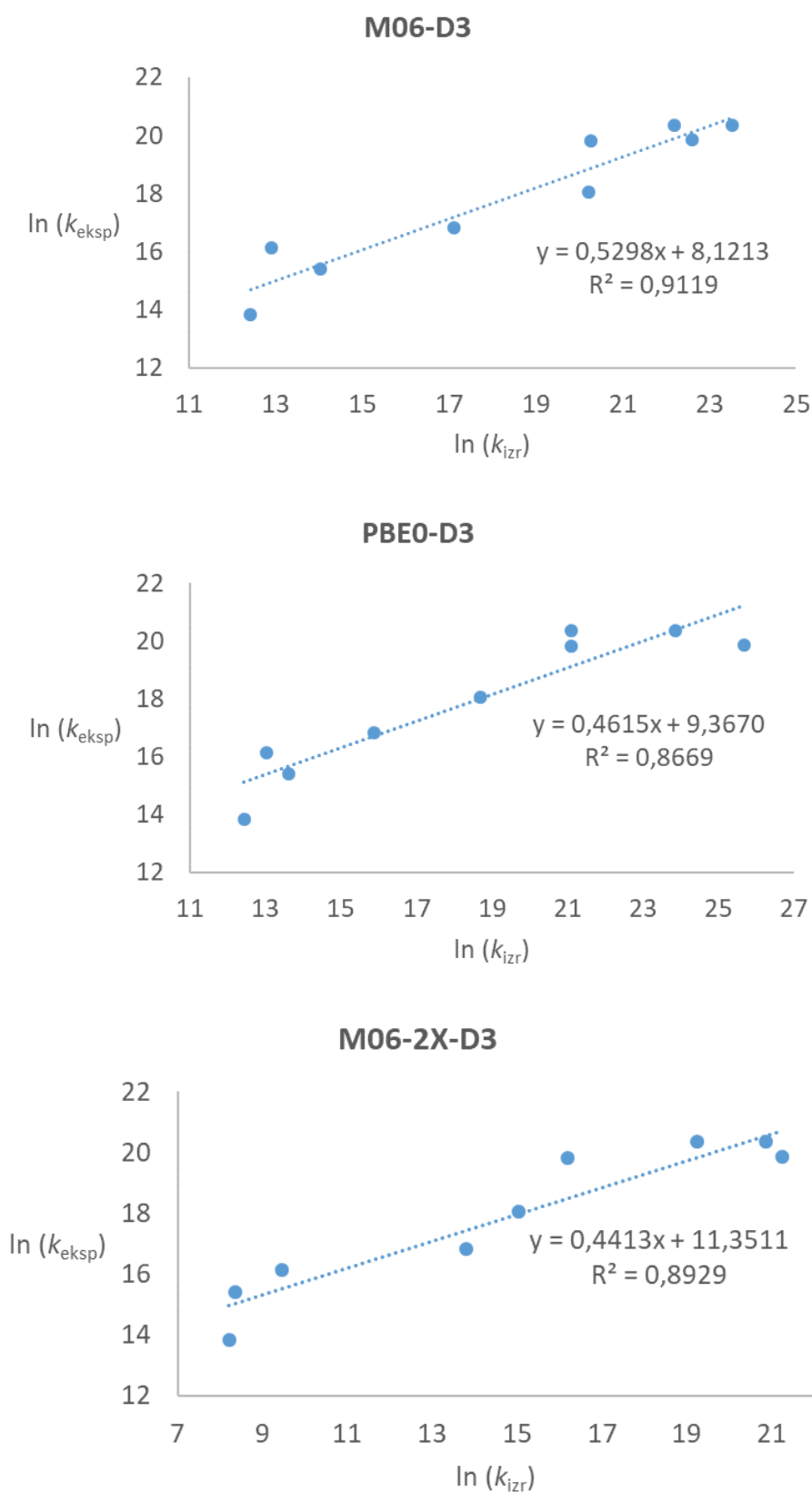
Slika 9.8. PCET prijelazna strukture i pripadne SOMO orbitale (konturna razina: 0,04) za reakciju H^\bullet atoma i 5-bromuracilnog aniona deprotoniranog na N3 položaju: a) u vodi i b) u vodenom bikarbonatnom puferu. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije; udaljenosti su u Å.



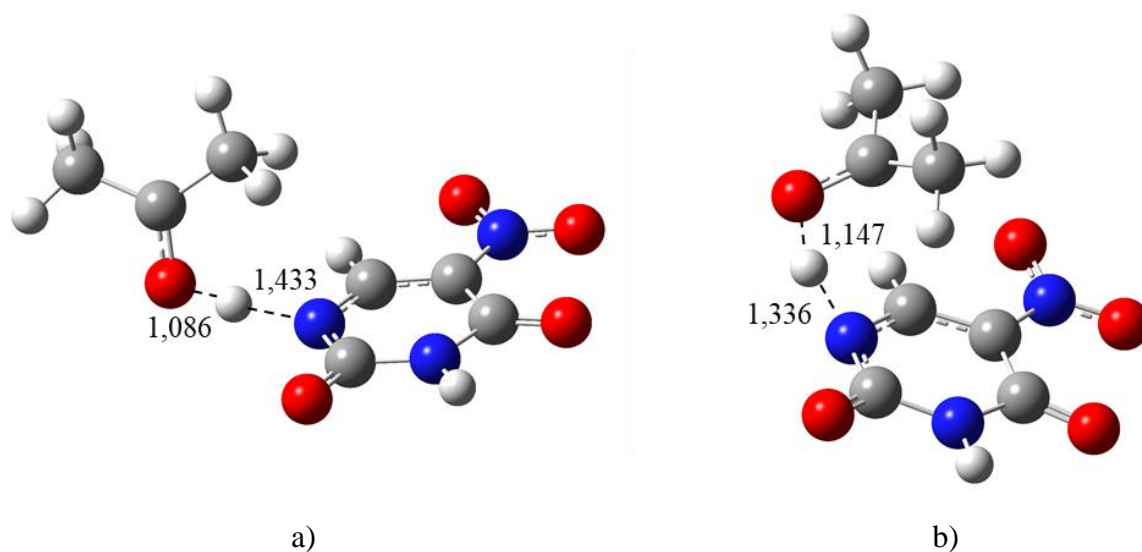
Slika 9.9. Usporedba SOMO (konturna razina: 0,04) orbitala *orto*- i *ipso*-adicijskih produkata u reakciji: a) $\text{H}^\bullet + 5\text{-BrU} + \text{HCO}_3^-$, b) $\text{H}^\bullet + 5\text{-BrU} + \text{HPO}_4^{2-}$. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razini teorije; udaljenosti su u Å.



Slika 9.10. Dominantni mehanizmi i odgovarajuća prijelazna stanja za reakcije α -HIP radikala s halogenim organskim spojevima. PCM/M06-2X-D3/6-311+G(2d,p) razina teorije (LANL2DZdp za jod); udaljenosti su u Å.



Slika 9.11. Linearni regresijski prikazi ovisnosti $\ln(k_{\text{eksp}})$ o $\ln(k_{\text{izr}})$ za tri najbolja funkcionala.



Slika 9.12. PCET prijelazne strukture za 5-NO₂⁻ supstrat na PCM/PBE0-D3/6-311+G(2d,p) razini teorije; udaljenosti u Å.

Tablica 9.1. Standardne Gibbsove energije aktivacije za *o*-Ad i *o*-Ad-H₂O mehanizme 5-BrU, PCET-N3 za 5-BrU⁻ te *o*-Ad za iminolni tautomer 5-bromuracila (6-311+G(2d,p) osnovni skup, a za dvostruko hibridne funkcionalne aug-cc-pVTZ).

| Funkcional | $\Delta G^\ddagger(o\text{-Ad})$ | $\Delta G^\ddagger(o\text{-Ad-H}_2\text{O})$ | $\Delta G^\ddagger(\text{BrU}^- \text{-PCET-N3})$ | $\Delta G^\ddagger(o\text{-Ad-taut})$ |
|----------------------------------|----------------------------------|--|---|---------------------------------------|
| B97-D3 | 7,451 | 5,818 | 4,792 | 7,847 |
| PBE-D3 | 6,778 | 3,581 | 0,435 | 6,403 |
| TPSS-D3 | 7,451 | 4,730 | 3,117 | 7,922 |
| MN12-L | 10,571 | 8,073 | 11,981 | 10,704 |
| B3LYP-D3 | 10,203 | 7,529 | 7,116 | 10,796 |
| PBE0-D3 | 8,485 | 5,994 | 7,941 | 9,117 |
| PW6B95-D3 | 10,815 | 8,083 | 11,686 | 10,877 |
| M05-2X-D3 | 9,035 | 6,301 | 14,189 | 9,348 |
| M06-HF-D3 | 8,213 | 4,411 | 13,665 | 7,928 |
| M06-D3 | 7,780 | 4,913 | 9,118 | 8,433 |
| M06-2X-D3 | 9,763 | 6,835 | 13,310 | 9,890 |
| M08-HX | 9,748 | 6,826 | 13,793 | 9,724 |
| MN12-SX | 11,536 | 9,303 | 12,995 | 11,815 |
| MN15 | 10,535 | 7,567 | 11,777 | 10,534 |
| ωB97X-D | 11,495 | 8,788 | 14,696 | 11,450 |
| B2PLYP-D3 | 11,025 | 8,442 | 13,306 | 10,857 |
| DSD-PBEP86 | 11,195 | 8,534 | 14,464 | 10,592 |
| PBEQIDH | 12,760 | 10,423 | 17,354 | 12,311 |

Tablica 9.2. Skaliranje harmonijskih vibracijskih frekvencija faktorima 0,97 i 0,95 na PCM/M05-2X-D3/6-311+G(2d,p) razini teorije (LANL2DZdp za jod).

| Supstrat (mehanizam) | Skalirajući faktori; ΔG^\ddagger | | | ΔG^\ddagger razlike | |
|--|--|--------|--------|-----------------------------|-----------------|
| | 1,00 | 0,97 | 0,95 | $\Delta_{0,97}$ | $\Delta_{0,95}$ |
| CCl_4 (CIA) | 6,997 | 6,897 | 6,830 | -0,100 | -0,167 |
| CHCl_3 (CIA) | 12,295 | 12,205 | 12,142 | -0,090 | -0,152 |
| Cl_3Ac^- (CIA) | 11,337 | 11,238 | 11,170 | -0,099 | -0,167 |
| IAc^- (PCET) | 7,929 | 7,867 | 7,824 | -0,062 | -0,105 |
| IAm (PCET/ H_2O) | 8,407 | 8,316 | 8,254 | -0,092 | -0,154 |

Tablica 9.3. Utjecaj povećanja osnovnog skupa sa 6-311+G(2d,p) na aug-cc-pVTZ za B2PLYP-D3 i DSD-PBE86 dvostruko hibridne funkcionalne.

| | CCl_4 | CHCl_3 | Cl_3Ac^- | CIH | 5-BrU | 5-NO ₂ U | Cys ⁺ | IAc^- | IAm | MAE |
|---------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|-------|--------|---------------------|------------------|----------------|--------------|------|
| B2PLYP-D3 | | | | | | | | | | |
| 6-311+G(2d,p) | | | | | | | | | | |
| ΔE^\ddagger | -3,579 | 2,587 | 0,673 | 1,489 | -0,866 | -6,852 | -0,484 | -1,628 | -4,538 | |
| aug-cc-pVTZ | | | | | | | | | | |
| ΔE^\ddagger | -2,352 | 3,691 | 1,759 | 2,727 | -1,179 | -5,394 | -0,961 | -1,844 | -5,050 | |
| $\Delta\Delta E^\ddagger$ | 1,227 | 1,104 | 1,086 | 1,238 | -0,313 | 1,459 | -0,478 | -0,216 | -0,512 | 0,85 |
| DSD-PBEP86 | | | | | | | | | | |
| 6-311+G(2d,p) | | | | | | | | | | |
| ΔE^\ddagger | -1,629 | 4,514 | 2,652 | 3,514 | -0,648 | -5,983 | -0,170 | -0,171 | -2,245 | |
| aug-cc-pVTZ | | | | | | | | | | |
| ΔE^\ddagger | -0,405 | 5,555 | 3,708 | 4,715 | -1,361 | -6,052 | -0,934 | -0,697 | -2,857 | |
| $\Delta\Delta E^\ddagger$ | 1,224 | 1,041 | 1,057 | 1,201 | -0,713 | -0,069 | -0,763 | -0,526 | -0,612 | 0,80 |

§ 10. ŽIVOTOPIS

Ivana Nikšić-Franjić rođena je 18. listopada 1990. god. u Vinkovcima. Jezičnu gimnaziju završila je 2009. god. u Vukovaru, nakon čega je upisala Preddiplomski studij kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Studij je završila 2012. god. i potom upisala Diplomski studij, istraživački smjer: fizikalna i organska kemija. Diplomirala je 20. veljače 2015. god. obranivši diplomski rad pod naslovom *Utjecaj solvatacije na kompleksiranje alkalijskih kationa s ketonskim derivatom kaliks[4]arena* (voditelj: prof. dr. sc. Vladislav Tomišić).

U jesen 2015. god. zaposlila se u Centru izvrsnosti za znanost i tehnologiju na Sveučilištu u Splitu, gdje je radila do studenog 2016. god. Potom se zaposlila na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu kao asistentica Zavoda za fizikalnu kemiju, gdje je sudjelovala u nastavi Praktikum fizikalne kemije I i II za studente farmacije i medicinske biokemije. U travnju 2017. god. počela je raditi na Institutu Ruđer Bošković u Zavodu za fizičku kemiju u Grupi za računalne bioznanosti, kao stručna suradnica na projektu *Novo poglavlje u procesima prijenosa naboja u vodenim otopinama* (voditelj projekta: dr. sc. Ivan Ljubić, viši znanstveni suradnik). U sklopu projekta izradila je i doktorsku disertaciju, kao doktorandica Hrvatske zaklade za znanost pod mentorstvom dr. sc. Ivana Ljubića.

Znanstveni radovi u časopisima

Koautorica je tri znanstvena rada u CC časopisima:

1. J. Požar, I. Nikšić-Franjić, M. Cvetnić, K. Leko, N. Cindro, K. Pičuljan, I. Borilović, L. Frkanec i V. Tomišić, Solvation Effect on the Complexation of Alkali Metal Cations by a Calix[4]arene Ketone Derivative, *J. Phys. Chem. B* **121** (2017) 8539–8550.
2. I. Džeba, M. Bonifačić, I. Nikšić-Franjić i I. Ljubić, Proton-Coupled Electron Transfer is the Dominant Mechanism of Reduction of Haloacetates by the α -Hydroxyethyl Radical in Aqueous Media, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **20** (2018) 19829–19840.
3. I. Nikšić-Franjić i I. Ljubić, Comparing the performances of various density functionals for modelling the mechanisms and kinetics of bimolecular free radical reactions in aqueous solution, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **21** (2019) 23425–23440.

Priopćenja na znanstvenim skupovima

Bila je pozvana predavačica na školi iz teorijske kemije „Modelling of Environment Effects in Quantum Chemistry“ 2018 god. u Mariapfarru (Austrija) gdje je držala predavanje pod naslovom: Proton-Coupled Electron Transfer and Competing Mechanisms in Aqueous Solutions of 5-Hydroxyalkyl Radicals with Halogenated Organics. Također je održala pozvano predavanje na *16-th Central European Symposium on Theoretical Chemistry (CESTC 2018)* u Srni-u (Republika Češka) na temu: Mechanisms and Kinetics of Charge Transfer Processes in Aqueous Reactions of Free Radicals.

Sudjelovala je i na raznim konferencijama i radionicama s posterskim priopćenjima:

- 1) 2nd International Conference on Hydrogen Atom Transfer (iCHAT 2017), Monterporzio Catone (Italija); Proton-Coupled Electron Transfer and Competing Mechanisms in Aqueous Reactions of α -Hydroxyalkyl Radicals with Halogenated Organics,
- 2) The World Association on Theoretical Chemistry and Computational Chemists (WATOC 2017), München (Njemačka); Proton-Coupled Electron Transfer and Competing Mechanisms in Free Radical Reactions in Aqueous Reactions,
- 3) International conference on Modeling Interaction in Biomolecules VII (MIB VII 2017), Plzeň (Republika Češka); Reactions of Free Radicals with Haloorganics in Buffered Aqueous Solutions: Modeling Proton-Coupled Electron Transfer and Competing Mechanisms,
- 4) Gaussian Workshop 2018, New Delhi, Indija; Modeling Proton-Coupled Electron Transfer and Competing Mechanisms in Aqueous Reactions,
- 5) Computational Chemistry Day 2018 (CCD 2018), Zagreb; Mechanisms and Kinetics of Charge Transfer Reactions of Free Radicals with Haloorganic Substrates,
- 6) Simpozij studenata Doktorskih studija Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, 2019; Computational and Experimental Study of Hydrogen Atom Reactions with Halogenated Organic Compounds in Aqueous Solutions,
- 7) 26. Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, (HSKIKI 2019), Šibenik; Computational and experimental study of hydrogen atom reactions with halogenated organic molecules in aqueous solutions,
- 8) Computational Chemistry Day 2019 (CCD 2019), Zagreb; Computational study of free radical reactions with halogenated organic molecules in aqueous solutions,

-
- 9) 10th Triennial Congress of the International Society for Theoretical Chemical Physics (ISTCP 2019), Tromsø, Norveška; The exciting aqueous chemistry of the simplest radical – proton-coupled electron transfer in the reactions of hydrogen atom,
 - 10) 11th Symposium on Computing π -conjugated Compounds (C π C 2020), Zagreb, Mechanisms and Kinetics of Reaction of Free Radicals with Haloorganic Substrates in Non-buffered and Buffered Aqueous Solutions
 - 11) Simpozij studenata Doktorskih studija Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, 2020; Opisi procesa prijenosa naboja u vodenim otopinama.
2019. god. sudjelovala je na Ljetnoj školi kvantne kemije (European Summerschool in Quantum Chemistry, ESQC 2019), na Siciliji blizu Palerma.