**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET**

**KEMIJSKI ODSJEK**

**Kristin Becker**

**KVANTNO-KEMIJSKO MODELIRANJE PRIJELAZOG STANJA**

**REAKCIJE HIDOLIZE ACETIL-KLORIDA**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj rad izrađen je u Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka PMF-a u Zagrebu pod mentorstvom prof. dr. sc. Zlatka Mihalića i neposrednim vodstvom dr. sc. Igora Rončevića, te je predan na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2017./2018.

Zahvaljujem profesoru Z. Mihaliću na pruženoj prilici, znanju i ponajviše korisnim savjetima u pisanju znanstvenog rada. Posebno hvala dr.sc. Rončeviću na svim razgovorima, strpljenju, pruženom znanju, velikom optimizmu i što me zainteresirao za računalnu kemiju.

**Sadržaj**

**Sažetak** IV

**Summary** V

**1.** **UVOD** 1

**2.** **Literaturni pregled i teorijska osnovica** 2

2.1. Supstitucijske reakcije na karbonilnoj skupini 2

2.1.1. Mogući mehanizmi hidrolize 2

2.1.2. Kinetička i računalna istraživanja 4

2.2. Računalno modeliranje reakcijskih mehanizama 6

2.2.1. Modeliranje solvatacije 6

2.2.1.1. Implicitni modeli solvatacije 6

2.2.1.2. Eksplicitni modeli solvatacije 7

2.2.1.3. Klaster-kontinuum modeli solvatacije 8

2.3. NCU analiza 9

**3.** **Eksperimentalni dio** 10

3.1. Pregled korištene metode 10

3.2. Gruba optimizacija klastera s 18 molekula vode 13

3.3. Granična NCU analiza 13

3.4. Optimizacija klastera s pet molekula vode 13

3.5. Analiza prijelaznih struktura i IRC računi 15

3.6. IRC računi i optimizacija reaktanata i produkata 15

**4.** **Rezultati i rasprava** 16

4.1. Određivanje optimalnog broja molekula otapala 16

4.2. Dobivanje optimiziranih struktura s pet molekula vode 21

4.3. Analiza elektrostatskog potencijala 24

4.4. Analiza geometrije prijelazne strukture 26

4.5. Analiza energijskih barijera 27

**5.** Zaključak 31

**6.** Literaturni izvori 32

**7.** Životopis 33

# **Sažetak**

KVANTNO-KEMIJSKO MODELIRANJE SOLVATACIJE PRIJELAZOG STANJA

REAKCIJE HIDOLIZE ACETIL-KLORIDA

U ovom radu je kvantno-mehaničkim metodama računalne kemije, na DFT razini teorije, istražen mehanizam hidrolize acetil-klorida. Korištenjem NCU (*Natural Cluster Unit)* analize utvrđeno je da je za dobar opis mikrosolvatacije vrste koja nastaje napadom molekule vode na acetil-klorid, [AcCl,H2O], dovoljno pet dodatnih molekula vode. Kako optimizacija takvih klastera ne daje tetraedarski međuprodukt već prijelaznu strukturu, zaključeno je da je spori stupanj reakcije hidrolize usklađena zamjena atoma klora molekulom vode. Polazeći od dobivenih klastera prijelaznih struktura provedeni su IRC računi. Reoptimizacijom krajnjih točaka dobivene su geometrije i standardne Gibbsove energije reaktanata i produkata. Standardna aktivacijska Gibbsova energija reakcije iznosi oko 15 kcal/mol. Rezultati ovog istraživanja ne slažu se s adicijsko-eliminacijskim mehanizmom hidrolize acetil-klorida kakav se trenutno može naći u udžbenicima organske kemije.

Ključne riječi: klaster-kontinuum mikrosolvatacija, NCU analiza, hidroliza acetil-klorida

# **Summary**

QUANTUM CHEMICAL MODELING OF SOLVATION OF ACETYL CHLORIDE HYDROLYSIS TRANSITION STATE

In this work, using quantum chemical methods of computational chemistry at DFT level of theory, the mechanism of hydrolysis of acetyl chloride was investigated. Using NCU (Natural Cluster Unit) analysis, it was determined that for a good description of the microsolvatation of species resulting from the reaction of water and acetyl chloride, [AcCl,H2O], five explicit molecules of water are enough. Since the optimization of such clusters does not yield a tetrahedral intermediate but a transition structure, it was concluded that the slow step in the reaction of hydrolysis is a concerted substitution of chlorine with a molecule of water. Starting from the obtained transition structure clusters, IRC calculations were conducted. By reoptimizing the endpoints, geometries and standard Gibbs energies of reactants and products were obtained. The standard activation Gibbs energy is about 15 kcal/mol. The result of this research disagrees with the addition-elimination mechanism of acetyl chloride hydrolysis, currently written in the textbooks of organic chemistry.

Key words: cluster-continuum microsolvatation, NCU analysis, acetyl chloride hydrolysis

# **UVOD**

Reakcije na karbonilnoj skupini su jedne od najvažnijih vrsta reakcija u organskoj kemiji. U organskoj sintezi koriste se za pripravu alkohola, alkena, cijanhidrina, imina, različitih derivata karboksilnih kiselina i drugih spojeva. Iz tog razloga vrlo je važno u potpunosti razumjeti mehanizme kojima se odvijaju.

U reakcijama nukleofilne supstitucije na karbonilnoj skupini dolazi do napada nukleofila na karbonilni ugljikov atom kao elektron-deficijentni centar te izlaska izlazne skupine, što se može odvijati putem tri mehanizma: adicijsko‑eliminacijskog, eliminacijsko-adicijskog ili usklađenog. Određivanje točnog mehanizma bio je predmet mnogih istraživanja, kako eksperimentalnih tako i računalnih. Prva kinetička mjerenja bila su u prilog adicijsko-eliminacijskom mehanizmu, dok novija ispitivanja (teorijska i eksperimentalna) pokazuju da se reakcije nukleofilne supstitucije odvijaju usklađenim mehanizmom znatno češće nego što se mislilo.1,3,8

Acil-halogenidi vrlo su reaktivni spojevi zbog elektron-odvlačećeg utjecaja halogenida i kisika vezanih za karbonilni C atom. Osim toga, halogenidni anioni – osobito klorid i bromid – izvrsne su izlazne skupine. Acil-halogenidi reagiraju i sa slabim nukleofilima (npr. vodom), dajući supstitucijske produkte. Sumarna jednadžba reakcije prikazana je na slici 1.



Slika 1. Nukleofilna supstitucija na karbonilnoj skupini acil-halogenida.

Cilj ovog rada je kvantno-mehaničkim metodama računalne kemije istražiti mehanizam hidrolize acetil-klorida. Za opis solvatacije koristit će se klaster-kontinuum pristup i NCU analiza za pronalazak klastera koji sadrže dovoljno diskretnih molekula vode za dobar opis mikrosolvatacije soluta. Analizom klastera reaktanata, produkata i prijelaznih struktura optimiziranih na DFT razini teorije procijenit će se vjerojatan mehanizam i energijska barijera za proučavanu reakciju.

# **Literaturni pregled i teorijska osnovica**

## Supstitucijske reakcije na karbonilnoj skupini

* + 1. Mogući mehanizmi hidrolize

Trenutno se smatra da većina nukleofilnih supstitucija na karbonilnoj skupini slijede adicijsko‑eliminacijski mehanizam. Razlog tome su kinetička ispitivanja radioaktivno obilježenih izotopa koji su ukazali na postojanje simetričnog, tetraedarskog međuprodukta u reakciji hidrolize estera, ali i drugih kiselinskih derivata.[[1]](#endnote-1) Napadom nukleofila na karbonilni ugljikov atom nastaje tetraedarski međuprodukt koji izlaskom izlazne skupine daje supstitucijski produkt. Dakle, takav mehanizam sastoji se od dva glavna elementarna koraka, uz nastajanje međuprodukta (slika 2). Budući da prvi korak određuje ukupnu brzinu reakcije, mehanizam najvjerojatnije slijedi kinetiku drugog reda. Ako u prijelaznom stanju dolazi do razvijanja naboja, brzina reakcije značajno ovisi o polarnosti otapala. U navedenom mehanizmu oba koraka su reverzibilna i nastaje stabilniji produkt, karboksilna kiselina.



tetraedarski međuprodukt

reaktanti

PS za adiciju vode

tetraedarski međuprodukt

PS za izlaz klorida

produkti

Slika 2. Shematski prikaz promjene potencijalne energije u adicijsko-eliminacijskom mehanizmu reakcije hidrolize acetil-klorida.

Novija istraživanja donose sve više dokaza u prilog drugog mogućeg mehanizma ovih reakcija. Radi se o usklađenom mehanizmu, u kojemu se pucanje i nastanak kemijske veze odvijaju u jednom koraku bez nastanka međuprodukta. Brzina takvih reakcija je također drugog reda. Ako nema razvijaja naboja u prijelaznom stanju, brzina ne ovisi značajno o polarnosti otapala. Ova razlika u utjecaju otapala u navedenim mehanizmima omogućuje njihovo razlikovanje kinetičkim ispitivanjima (npr. korištenjem Grundwald-Winsteinove jednadžbe ili izotopnim kinetičkim mjerenjima).[[2]](#endnote-2)

Osnovna razlika navedenih mehanizama je u postojanju, odnosno izostanku tetraedarskog međuprodukta, što je kvalitativno prikazano energijskim dijagramima na slikama 2 i 3.

δ-

prijelazna struktura

δ+



reaktanti

PS

produkti

Slika 3. Shematski prikaz promjene potencijalne energije u usklađenom (SN2) mehanizmu reakcije hidrolize acetil-klorida.

* + 1. Kinetička i računalna istraživanja

Zbog velike reaktivnosti acil-halogenida, njihove reakcije vrlo je teško pratiti kinetičkim metodama, zbog čega su ostale relativno neistražene. U slučaju drugih karbonilnih derivata, broj istraživanja je značajno veći. Tako je Bender već 1951. izotopnim mjerenjima dao dokaze o postojanju međuprodukta u reakcijama hidrolize velikog broja estera.[[3]](#endnote-3) Zbog velike biokemijske važnosti i značaja u organskoj kemiji na ovim reakcijama su napravljena kinetička ispitivanja, istraživanja utjecaja strukture na reaktivnost, proučavanja efekta promjene otapala i promjena stereokemije.[[4]](#endnote-4),[[5]](#endnote-5),[[6]](#endnote-6) Zaključeno je da reakcije acilne grupe s jakim nukleofilima i lošim izlaznim skupinama slijede adicijsko-eliminacijski mehanizam. U tom smislu, u većini današnjih udžbenika organske kemije navodi se postojanje međuprodukta u reakcijama nukleofilnih adicija i supstitucija na karbonilnim spojevima, dok se SN2 mehanizam predlaže samo u rijetkim slučajevima.

Najviše korištene metode u ispitivanju mehanizama ovog tipa reakcija bila su kinetička i izotopna mjerenja. Izotopi su se koristili kako bi se lociralo točno mjesto pucanja veze u esterima tijekom hidrolize.[[7]](#endnote-7),[[8]](#endnote-8) Ti su eksperimenti dali dokaze o postojanju izmjene karbonilnog kisika i nukleofilne vode tijekom reakcije koji su upućivali na postojanje tetredarskog međuprodukta.

Međutim, novija istraživanja su eksperimentalno i teorijski priložila dokaze odvijanja nekih od ovih reakcija i putem usklađenog mehanizma. Još 1961. su Bender i suradnici dokazali da kod hidrolize benzil-benzoata, za razliku od alkil-benzoata, nema izmjene obilježenog kisika. McClelland je izmjerio konstante brzina hidrolize nekih estera i dobio kao rezultat ~5x107 što je znatno brže od samog prijenosa protona u otopini. To je objasnio prirodom izlazne skupine: ako je izlazna skupina bolja od alkoksida, tetredarski međuprodukt ne živi dovoljno dugo i ne može ga se detektirati.[[9]](#endnote-9) Bentley i suradnici su proučavanjem reakcija hidrolize i aminolize acetil-klorida, te određivanjem *Y* i *S* vrijednosti u različitim otapalima dobili rezultate koji upućuju na SN2 mehanizam.[[10]](#endnote-10) Još jedno temeljito istraživanje proveli su Williams i suradnici, kojim su dokazali da napad fenoksida na 4-nitrofenil acetate daje linearnu Brønstedovu ovisnost koja nije u skladu s mehanizmom u kojem nastaje međuprodukt.[[11]](#endnote-11),[[12]](#endnote-12)

Ranija teorijska istraživanja u plinovitoj fazi su pokazala da se degenerirana reakcija acilnog prijenosa između kloridnog iona i acetil-klorida odvija usklađenim mehanizmom bez prisutnosti međuprodukta.[[13]](#endnote-13) Blake i Jorgensen su također *ab initio* računima pronašli tetraedarsko prijelazno stanje u reakciji izmjene kloridnog iona s formil-kloridom i acetil‑kloridom.[[14]](#endnote-14) Lee i suradnici su proveli *ab initio* račune na cijelom nizu reakcija raznih kiselinskih derivata (tiokarbonila, sulfonila i posforilnih derivata) i došli do istog zaključka.[[15]](#endnote-15)

Najveći problem spomenutih teorijskih ispitivanja je računanje u plinovitoj fazi. Zbog primjene u organskoj kemiji, novija teorijska istraživanja bavila su se istim pitanjem, ali s fokusom na računanje u otopini. Korištenjem DFT razine teorije proučavane su reakcije acilnog prijenosa. Reakcije kiselinskih halogenida, anhidrida i estera su proučavane u plinovitoj fazi i u otapalu i u većini slučajeva dobiveni rezultati potvrđuju odvijanja ovih reakcija usklađenim mehanizmom, a ne adicijsko‑eliminacijskim.[[16]](#endnote-16) Rezultati računalnih istraživanja Foxa i suradnika iz 2004. također upućuju na SN2 mehanizam. Njihovi DFT računi pokazali su da se reakcija izmjene kloridnog iona u formil- i acetil-kloridu odvija uz napad na *π* vezu C=O skupine bez ikakvog nastajanja međuprodukta. Za takvu simetričnu reakciju pronađena je energijska barijera od 8,8 kcal/mol.[[17]](#endnote-17)

Odgovor na pitanje točnog mehanizma reakcije supstitucije na karbonilnom ugljiku je veoma važan zbog velikog broja reakcija u aktivnim mjestima enzima gdje dolazi do nukleofilnog napada na karbonilni ugljik u supstratu. U skladu s tim treba provesti dodatna teorijska istraživanja ovih reakcija na višim razinama teorije, proučiti jednostavnije sustave u različitim uvjetima (otapalima) i prikazati primjenjivost dobivenih rezultata na složenije sustave.

## Računalno modeliranje reakcijskih mehanizama

* + 1. Modeliranje solvatacije

Utjecaj otapala je neizbježan prilikom opisa reakcija ili proučavanja strukture otopljenih tvari. Predviđanje teromdinamičkih svojstava soluta zahtjeva dobar opis njegove mikrosolvatacije. Otapalo utječe na brzinu i ravnotežu reakcije te može dovesti do promjene u mehanizmu kojim se reakcija odvija[[18]](#endnote-18). Pojavljivanje nabijenih međuprodukata tijekom reakcije može dovesti do promjene konstante brzine reakcije za nekoliko redova veličine. U zadnjih nekoliko godina računalna kemija se intenzivno bavi razvijanjem modela za opis solvatacije.[[19]](#endnote-19),[[20]](#endnote-20) Dvije osnovne vrste modela za proučavanje solvatacije su implicitni i eksplicitni, te njihova kombinacija, implicitno-eksplicitni ili klaster-kontinuum model.

* + - 1. Implicitni modeli solvatacije

Razvoj implicitnih modela solvatacije počeo je još osamdesetih godina prošloga stoljeća.[[21]](#endnote-21) Njihova glavna prednost je jednostavnost i mogućnost oslanjanja na parametrizaciju koja omogućava dobru prilagođenost modela određenom tipu soluta.[[22]](#endnote-22) Korištenjem ovih modela dobiva se standardna Gibbsova energija solvatacije. Ona je definirana kao:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Δsolv*G˚ = G˚*(soln) *– G*˚(g) | (1) |

pri čemu je G˚(soln) standardna Gibbsova energija soluta u otapalu, a G˚(g) je standardna Gibbsova energija sustava u plinovitoj fazi. Ona se računalno dobiva iz razlike potencijalne energije u vakuumu i u dielektričnom kontinuumu.

U implicitnim modelima solvatacije otapalo je kontinuum karakteriziran dielektričnom konstantom. Veliki broj interakcija i stupnjeva slobode u sustavu je reduciran. Veliki nedostatak ovih modela solvatacije, ali i prednost, jest parametrizacija. Model se može brzo i „jednostavno“ prilagoditi željenom solutu, ali je upitan za drukčije uvjete od onih kojima je prilagođen. To je problem koji su Cramer i Truhlar riješili parametrizacijom velikog skupa molekula.[[23]](#endnote-23),[[24]](#endnote-24) Napravili su tzv. SMx modele solvatacije (x=1-8). Skoro svi modeli pripadaju vrsti *Generalised Born* (GB) modela i uključuju eksplicitne parcijalne naboje. Godine 2008. predstavljaju SM8 i SMD modele koji omogućuju primjenu na sva otapala definiranjem sedam parametara koja se određuju empirijski. Velika prednost ovih modela je mogućnost implementacije analitičkih gradijenata koji omogućavaju optimizaciju soluta u otapalu. SMD modeli su parametrizirani korištenjem više različitih funkcionala te je tako izbjegnut problem točnosti modela s obzirom na korištenu razinu teorije.[[25]](#endnote-25),[[26]](#endnote-26) Zbog poboljšanja elektronskih efekata u SMD modelu on se može koristiti u kombinaciji s bilo kojim DFT modelom te se zato koristio i u ovom radu.

Jedan od problema vezanih uz implicitnu solvataciju, koji se pojavio i tijekom ovog teorijskog istraživanja je provođenje frekvencijskog računa solvatiranih vrsta. Rješenje koje se koristilo prilikom kasnijih izračuna Gibbsovih energija predložili su Cramer i Truhlar 2011. godine uvođenjem kvaziharmonijske aproksimacije.[[27]](#endnote-27) Unutar te aproksimacije sve vibracijske frekvencije manje od 100 cm-1 zaokružuju se na 100 cm-1. Sve frekvencije iznosa manjeg od 100 cm-1 imaju zanemariv utjecaj na entalpiju, ali nerealno povećavaju vibracijsku entropiju. Za male sustave ova aproksimacija se pokazala valjanom.

SMD model pronašao je široku primjenu u računalnoj kemij. Korišten je s *coupled cluster* metodom,[[28]](#endnote-28) kao i u biokemiji i organskoj kemiji u kombinaciji s velikim osnovnim skupovima kao što je 6-311+G(2df,2p), osnovni skup korišten u sklopu ovog istraživanja.

* + - 1. Eksplicitni modeli solvatacije

U eksplicitnim modelima solvatacije otapalo se modelira dodatkom diskretnih molekula. Takav model je prvi put korišten 1985. godine kada je Kochanski objavio rezultate proučavanja oksonijevog iona okruženog eksplicitnim molekulama vode.[[29]](#endnote-29) Zbog nedostatka računalnih resursa u to vrijeme nisu pronašli širu primjenu. Napredak tehnologije u novije vrijeme omogućio je točniji opis otapala i uporabu eksplicitnih modela.[[30]](#endnote-30),[[31]](#endnote-31),[[32]](#endnote-32)

Procjena svojstava kao što su gustoća, entalpija isparavanja, toplinski kapacitet, koeficijent ekspanzije, dielektrična konstanta tekućina i Gibbsova energija solvatacije organskih molekula u organskim otapalima s eksplicitnim modelima solvatacije daje informacije o prednostima i nedostacima ovih modela.[[33]](#endnote-33)

Izostavljanje eksplicitnog opisa otapala može dovesti do nedostatka vodikovih veza u otapalu ili solutu, nedostatka interakcija soluta s otapalom, ili pogrešne distribucije naboja, ali donosi smanjenje zahtjevnosti računa. Zato se simulacije u eksplicitnim modelima najčešće provode na nižim razinama teorije ili se provode i uz korištenje implicitnih modela. Najčešće se koriste kod Monte Carlo simulacija i kod simulacija molekularne dinamike.

Najjednostavniji pristup eksplicitnih modela jest uvođenje Lennard-Jones interakcija. Molekule otapala (vode) su sfere unutar kojih se nalaze točkasti naboji. Potencijal u toj apoksimaciji iznosi

pri čemu je *ε* dubina potencijalne jame, *σ* je udaljenost na kojoj je potencijal *V* jednak nuli, a *r* udaljenost između dva atoma. Poboljšanje modela postiže se uvođenjem polarizabilnosti otapala na način da se tenzor polarizabilnosti pripiše atomima. Dipolni moment vode je definiran kao

pri čemu je *q* naboj, a *r* udaljenost dva naboja. Molekule organskih otapala se ne mogu opisati kao Lennard-Jonesove sfere i modeli s ovom pretpostavkom su ograničeni na vodu kao otapalo.

* + - 1. Klaster-kontinuum modeli solvatacije

Jedan od načina rješavanja problema zahtjevnosti koje donose eksplicitni modeli solvatacije 2002. godine predlažu Pliego i Riveros predstavljanjem klaster-kontinuum, odnosno eksplicitno-implicitnog modela solvatacije. Ideja tih modela je implicitnom solvatacijom umjesto soluta opisati „klaster“ koji sadržava solut i relativno mali broj molekula otapala. Takav pristup opisuje najvažnije interakcije s otapalom i tako se rješavaju pogreške dobivene korištenjem isljučivo implicitnog modela. Za razliku od eksplicitnih modela solvatacije klaster-kontinuum modeli postižu veću efikasnost zbog minimiziranja broja molekula otapala eksplicitno uključenih u proučavani sustav. To omogućuje korištenje više razine teorije i veću točnost od eksplicitnih modela. Zbog navedenih prednosti, ovaj model solvatacije korišten je u ovom istraživanju.

Povećanje efikasnosti računa može se postići modeliranjem eksplicitnih molekula otapala na nižoj razini teorije od soluta. Metode s takvim pristupom su poznatije kao „hibridne“ metode, a najčešće korištene su EFP (*Effective Fragment Potential*) metoda i ONIOM (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital* *and nolecular Mechanics*) metoda. EFP semiempirijska metoda se koristi za modeliranje molekula otapala uz *ab initio* modeliranje soluta. Usporedivaje s točnosti *ab initio* i DFT metoda u slučajevima kada ne dolazi do značajne promjene u elektronskoj strukturi soluta.[[34]](#endnote-34) ONIOM model kombinira kvantno-mehaničke i molekularno mehaničke računske modele i pronalazi. Kvantna mehanika se koristi za modeliranje važnijeg dijela sustava (npr. aktivnog mjesta enzima), a molekularnom mehanikom se modelira ostatak sustava (npr. ostatak proteina i otapalo). Obe metode se mogu implementirati unutar klaster-kontinuum modela.

## NCU analiza

U okviru Natural Cluster Unit (NCU) analize koja je dio NBO 6.0 programskog paketa atomi u promatranom sustavu se postepeno povezuju u sve veće agregacijske jedinice, povezane sve slabijim interakcijama:

atomi … molekule … supramolekularni klasteri

Konkretno, NCU analiza računa bezdimenzijski interakcijski parametar *τ*NCU i pridružuje taj parametar određenoj agregacijskoj jedinici, u našem slučaju klastera soluta i okolnih molekula vode. Minimalna vrijednost *τ*NCU parametra je 0, a toj vrijednosti je pridružena jedna agregacijska jedinica koja sadrži sve atome u sustavu. Najveća *τ*NCU vrijednost je 1, pri kojoj su svi atomi „disocirani“. Parametar *τ*NCU se može promatrati kao karakteristična temperatura – njegovim se povećanjem kidaju sve jače interakcije u prmatranom sustavu rezultirajući sve većim brojem agregacijskih jedinica. Ono što je zanimljivo pratiti je „trend“ koji se događa postupnim smanjenjem *τ*NCU parametra. Velika razlika u *τ*NCU parametrima ukazuje na različitu prirodu interakcija među agregacijskim jedinicama.

U ovom radu NCU analiza se koristi za pronalaženje molekula otapala (vode) koje su bitne za opis mikrosolvatacije proučavanog soluta. NCU analizom pronalazimo sve molekule otapala vezane u agregacijsku jedinicu soluta jačim interakcijama od nekog kriterija. U ovom radu, korišten kriterij su interakcije između molekule vode unutar dimera vode. Implicitno otapalo dovoljno dobro opisuje solvataciju dimera vode, pa želimo eksplicitnim otapalom opisati interakcije jače od onih ostvarenih u dimeru. Prema tome, one molekule vode su bile proglašene „bitnima“ za opis mikrosolvatacije čije su interakcije s agregacijskom jedinicom koja sadržava solut bile jače (na većoj *τ*NCU vrijednosti) od interakcija (odnosno pripadajuće *τNCU* vrijednosti) u dimeru vode.

Dakle, prilikom promatranja opadanja *τ*NCU parametara, sve molekule vode koje se nalaze u istoj agregacijskoj jedinici kao i acetil-klorid prije nastanka prvog dimera u sustavu se smatraju bitnima, jer ostvaruju jače interakcije od interakcija u dimeru vode. Ovaj je postupak detaljnije objašnjen u poglavlju 4.1.

# **Eksperimentalni dio**

## Pregled korištene metode

Primarni interes ovog rada je određivanje karaktera visokoenergetske vrste (bez obzira, bio on međuprodukt ili prijelazna struktura) [AcCl,H2O] prikazane na slici 4. U ovom poglavlju bit će dan kratak pregled određivanja optimalnog broja molekula otapala potrebnog za opis solvatacije vrste [AcCl,H2O], optimizacije dobivenih klastera te određivanja njihove relativne energije, u odnosu na reaktante i produkte.



Slika 4. Proučavana vrsta [AcCl,H2O].

U tablici 1 nalazi se pregled provedenih računa po koracima, detaljnije opisanih u naznačenim poglavljima. Slikovit prikaz rezultata tih računa prikazan je na slici 5. U svim koracima korišten je Gaussian 16 programski paket.

Tablica 1. Pregled eksperimentalnog dijela.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| # | Opis | Razina teorije | Detaljnije  u poglavlju |
| 0. | Iz doktorske disertacije dr.sc. Rončevića preuzeto je 113 [AcCl,H2O]18 klastera |  |  |
| 1. | Gruba optimizacija početnih klastera [AcCl,H2O] s 18 molekula vode | ωB97X-D/6-31+G(d,p)/SMD  25 koraka | 3.2 |
| 2. | *Single point* računi i određivanje optimalnog broja molekula vode u [AcCl,H2O] klasteru uz pomoć NCU analize | ωB97X-D/6-311+G(d,p)/SMD | 3.3 |
| 3. | Djelomično zakočena optimizacija geometrija svih [AcCl,H2O] klastera s prethodno pronađenim optimalnim brojem (5) molekula vode | ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD | 3.4 |
| 4. | Optimizacija geometrija [AcCl,H2O] klastera, pokušaj dobivanja minimuma na PES, odnosno prijelaznih struktura | ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD,  10 koraka | 3.4 |
| 5. | Puna optimizacija dobivenih prijelaznih struktura i računi frekvencija | ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD | 3.5 |
| 6. | Provedba IRC računa na optimiziranim prijelaznim strukturama | ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD | 3.6 |
| 7. | Optimizacija geometrija produkata i reaktanata iz dobivenih IRC računa te računanje energijskih barijera | ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD  20 IRC koraka | 3.6 |

d)

b)

c)

a)



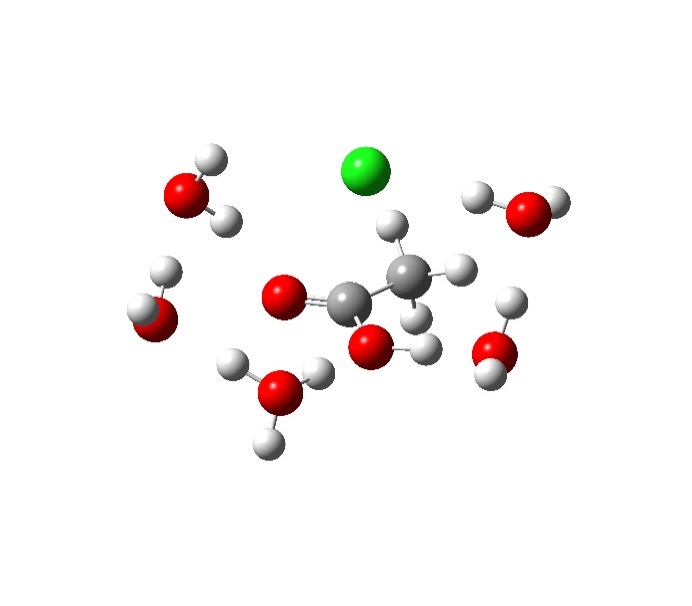
e)

IRC

g)

f)

h)



Slika 5. Pregled dobivenih geometrija. a) Klaster soluta [AcCl,H2O](H2O)18. b) Gruba optimizacija i NCU analiza. c) Klaster soluta [AcCl,H2O](H2O)18 nakon NCU analize. Molekule vode važne za solvataciju su istaknute. d) Optimizacija [AcCl,H2O](H2O)5 u minimum (neuspješno), odnosno prijelaznu strukturu (uspješno). e) Dobivena prijelazna struktura. f) IRC račun u oba smjera. g) Optimizacija reaktanata iz jedne krajnje točke IRC-a. h) Optimizacija produkata iz druge krajnje točke IRC-a.

## Gruba optimizacija klastera s 18 molekula vode

Iz doktorske disertacije dr.sc. Rončevića preuzeto je 113 različitih [AcCl,H2O] klastera s 18 molekula vode. U tim klasterima, sve molekule vode nalazile su se unutar solvatacijskog bazena konstruiranog kao unija dvaju solvatacijskih sfera. Prva solvatacijska sfera bila je centrirana na karbonilnom kisiku s radijusom 5,3 Å, a druga na kisiku vode koja se ponaša kao nukleofil s radijusom od 5,3 Å.

Ti klasteri grubo su optimizirani DFT modelom na ωB97X-D/6-31+g(d,p)/SMD razini teorije s 25 koraka. Tijekom tih optimizacija sve udaljenosti u [AcCl,H2O] klasteru su zakočene kako bi se spriječilo moguće raspadanje kompleksa koji nastaje tijekom hidrolize (prijelazna struktura ili međuprodukt).

## Granična NCU analiza

Provođenjem granične NCU analize na geometrijama dobivenim u poglavlju 3.2 dobivaju se klasteri [AcCl,H2O] s optimalnim brojem molekula vode koje su dovoljne za opis mikrosolvatacije soluta.

Za svaku od 113 geometrija iz poglavlja 3.1 napravljen je *single point* račun energija na ωB97X-D/6-311+G(d,p)/SMD razini teorije. Na dobivenim *single point* računima provedena je NCU analiza u sklopu NBO6 programskog paketa s ključnom riječi *pop=nbo6read*. U 107 od 113 geometrija (94%) pet molekula voda nalazilo se u agregacijskom klasteru s [AcCl,H2O] prije nastanka prvog dimera vode, što je korišten kao kriterij u graničnoj NCU analiza. Sukladno s time, pet je određen kao optimalan broj molekula vode za opis klastera [AcCl,H2O] te je pet najbolje rangiranih molekula vode zadržano u proučavanim geometrijama, dok su ostale eliminirane. Detaljna rasprava provedene granične NCU analize nalazi se u poglavlju 4.1.

## Optimizacija klastera s pet molekula vode

Klasteri [AcCl,H2O] s optimalnim brojem molekula vode reoptimizirani su na razini teorije ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD. Tijekom optimizacije, u svim slučajevima je dolazilo do disocijacije klorida iz početnog klastera. Kako bi se to spriječilo, određene vezama i kutovi, prikazani na Slici 6, su zamrznuti korištenjem ključne riječi *opt=modredundant*. Na dobivenim geometrijama je napravljena optimizacija u minimum, i u prijelaznu strukturu na ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD razini teorije.

  
Slika 6. Klaster [AcCl,H2O](H2O)5 s označenim zamrznutim vezama (iscrtkano) i zamrznutim kutevima ∠415, ∠315 i ∠ 215.

Optimizacija klastera u minimum završila je neuspješno. Rezultat optimizacije bila je ili disocijacija nuklefilne vode iz klastera, čime se dobiva AcCl, ili disocijacija klorida čime dobivamo AcOH2+.

Optimizacija u prijelaznu strukturu, uz ključne riječi *opt=(calcfc,ts,noeigentest)* dala je bolje rezultate. U slučaju prekida računa ili oscilacije energije, optimizacija je nastavljena s ključnim riječima *opt=*(*recalcfc=3,cartesian,maxstep=15*). Ključnom riječju *recalcfc=3* se prilikom svakog 3. optimizacijskog koraka ponovno računa Hesseova matrica.

Računi frekvencija pokazali su kako dobivene geometrije imaju jednu vibraciju s pripadnom imaginarnom frekvencijom relativno velikog iznosa (oko 300 cm-1). U dvije strukture dobiveno je još vibracija s pripadnim imaginarnim frekvencijama, ali vrlo malog iznosa (manje od 60 cm‑1), za koje se može pretpostaviti da bi strožom optimizacijom postale realne.

Dobivene prijelazne strukture zatim su dodatno optimizirane (bez zamrzavanja kuteva i veza) na istoj razini teorije ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD.

## Analiza prijelaznih struktura i IRC računi

Nakon konačnih optimizacija provedenih u prošlom koraku, ponovljeni su računi frekvencija na istoj razini teorije, koji su potvrdili da se radi o prijelaznim strukturama za SN2 reakciju. Četiri dobivenih struktura imalo je po jednu vibraciju s pripadnom imaginarnom frekvencijom relativno velikog iznosa (oko 300 cm-1). U dvije strukture dobiveno je još vibracija s pripadnim imaginarnim frekvencijama, ali malog iznosa (manje od 50 cm-1). Kod svih četiri optimiziranih struktura imaginarna frekvencija najvećeg iznosa odgovarala je vibraciji koja opisuje SN2 reakciju. U slučaju ostalih geometrija, dobivene su ili vibracije malih iznosa imaginarnih frekvencija, ili vibracija s frekvencijom najvećeg iznosa nije odgovarala proučavanoj reakciji.

## IRC računi i optimizacija reaktanata i produkata

Za određivanje geometrija reaktanata i produkata odgovarajućih prijalaznih struktura napravljeni su IRC (*intrinsic reaction coordinate)* računi uz korištenje ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD razine teorije uz ključne riječi (*irc=calcfc,maxpoints=10*). Krajnje točke (reaktanti, odnosno produkti) s obje strane IRC računa optimizirane su istom razinom teorije u uz ključnu riječ *opt=cartesian*.

# **Rezultati i rasprava**

## Određivanje optimalnog broja molekula otapala

Cilj NCU analize u ovom radu bio je procijeniti optimalan broj molekula vode potreban za opis mikrosolvatacije tetraedarskog soluta [AcCl,H2O], visokoenergetske vrste koja sudjeluje u reakciji hidrolize acetil-klorida. Sam postupak korištene NCU analize, odnosno pronalaska optimalnog broja (*N*) molekula vode može se podijeliti na 3 koraka:

1. Optimizacija klastera soluta s većim brojem (18) molekula otapala (vode)
2. NCU analiza optimiziranih klastera
3. Određivanje broja molekula otapala *N* potrebnog za mikrosolvataciju acetil-klorida

U prvom koraku optimizacija je nužna kako bi interakcije u analiziranim geometrijama bile realne, da bi se mogle izravno uspoređivati. Zatim se provodi NCU analiza, prikazana u tablici 2.

Kao što je već navedeno u poglavlju 2.3., agregati karaterizirani većim **NCU vrijednostima vezani su jačim interakcijama. To znači da one molekule vode koje sa solutom agregiraju pri većim *NCU*parametrima tvore jače interakcije sa solutom. U slučaju od 18 molekula vode (Tablica 2), molekula vode označena brojem 14 prva agregira sa solutom **M** pri **NCU = 0,267 što znači da se najjače veže s njim. Potom slijede molekule vode 15, 16, 17 i 18. Pri *τ*NCU = 0,170 nastaje prvi dimer vode (H4O2). Pet voda koje su agregirale prije nastanka prvog dimera ostvaruju jače interakcije sa solutom od interakcija između dviju molekula otapala. Budući da smo upravo taj kriterij (nastanak dimera vode) odabrali za određivanje potrebnog broja molekula otapala, NCU analiza sugerira kako je pet molekula vode u ovom slučaju dovoljno za opis solvatacije. Dobiveni *NCU* parametri se odnose samo na prikazanu geometriju i nisu općeprimjenjivi, ali kriterij odabira molekula otapala koje tvore jače interakcije sa solutom nego međusobno se može primjeniti na bilo koju geometriju.

Zanimljiv parametar koji se da uočiti je i razlika u *NCU* parametrima tijekom povećanja agregacijske jedinice soluta za jednu molekulu vode. Ta razlika je puno veća od nego za slučaj ostalih molekula. Razlog tome je velika razlika u jačini interakcija unutar samog soluta i interakcija soluta s molekulama otapala. Daljnje povećanje agregacijske jedinice soluta nije praćeno većim razlikama u *NCU*parametrima jer je razlika u jačini interakcija soluta s molekulama otapala ista.

Tablica 2. Primjer *outputa* NCU analize. Solut [AcCl,H2O] označen je kao **M**.Klaster u kojem sve molekule vode s agregacijskom jedinicom u kojoj je solut čine interakcije jače nego u bilo kojem dimeru vode otisnut je crvenom bojom.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| opadajuća snaga interakcija  *τNCU* | | | | | | |
| 0.753 | 0.267 | 0.220 | 0.190 | 0.184 | 0.177 | 0.170 |
| Agregati: | | | | | | |
| **M** | **M**(H2O) [14] | **M**(H2O)2 [14+15] | **M**(H2O)3 [14+15+16] | **M**(H2O)4 [14+15+16+17] | **M**(H2O)5 [14+15+16+17+18] | **M**(H2O)5 [14+15+16+17+18] |
| H2O [1] | H2O [1] | H2O [1] | H2O [1] | H2O [1] | H2O [1] | H2O4 [10+11] |
| H2O [2] | H2O [2] | H2O [2] | H2O [2] | H2O [2] | H2O [2] | H2O [2] |
| H2O [3] | H2O [3] | H2O [3] | H2O [3] | H2O [3] | H2O [3] | H2O [3] |
| H2O [4] | H2O [4] | H2O [4] | H2O [4] | H2O [4] | H2O [4] | H2O [4] |
| H2O [5] | H2O [5] | H2O [5] | H2O [5] | H2O [5] | H2O [5] | H2O [5] |
| H2O [6] | H2O [6] | H2O [6] | H2O [6] | H2O [6] | H2O [6] | H2O [6] |
| H2O [7] | H2O [7] | H2O [7] | H2O [7] | H2O [7] | H2O [7] | H2O [7] |
| H2O [8] | H2O [8] | H2O [8] | H2O [8] | H2O [8] | H2O [8] | H2O [8] |
| H2O [9] | H2O [9] | H2O [9] | H2O [9] | H2O [9] | H2O [9] | H2O [9] |
| H2O [10] | H2O [10] | H2O [10] | H2O [10] | H2O [10] | H2O [10] |  |
| H2O [11] | H2O [11] | H2O [11] | H2O [11] | H2O [11] | H2O [11] |  |
| H2O [12] | H2O [12] | H2O [12] | H2O [12] | H2O [18] |  |  |
| H2O [13] | H2O [13] | H2O [13] | H2O [13] |  |  |  |
| H2O [14] | H2O [15] | H2O [16] | H2O [17] |  |  |  |
| H2O [15] | H2O [16] | H2O [17] | H2O [18] |  |  |  |
| H2O [16] | H2O [17] | H2O [18] |  |  |  |  |
| H2O [17] | H2O [18] |  |  |  |  |  |
| H2O [18] |  |  |  |  |  |  |

Na slici 7 zorno je prikazano povećanje agregacijske jedinice soluta do kojeg dolazi smanjenjem *τNCU* parametra te je jasno vidljiv poredak voda koje agregiraju. Očekivano, najjače interakcije s acetil-kloridom ostvaruje voda koja ga nukleofilno napada. Nakon nje ulaze po redu još pet molekula vode koje su nakon optimizacije najbliže solutu. Svih pet rade vodikove veze ili s nukleofilnom vodom ili s karbonilnim kisikom pa ima i smisla da tvore jake interakcije s acetil‑kloridom. U slučaju svih optimiziranih geometrija vode su se nalazile na relativno sličnim položajima.



τNCU = 0.267

τNCU = 0.753

τNCU = 0.190



τNCU = 0.184

τNCU = 0.177

Slika 7. Povećanje agregacijske jedinice [AcCl,H2O](H2O)n u okviru NCU analize.

Prije provedbe ovakve NCU analize potrebno je optimizirati [AcCl,H2O](H2O)18 klastere. Zbog velikog broja atoma ovakve optimizacije, iako provedene na nižoj razini teorije, dugotrajne su i zahtjevne. Iz tog razloga se NCU analiza provela na 4 klastera, preuzetih iz disertacije dr.sc. Rončevića, najnižih energija i bliskih po geometriji. Svaki pojedinačni optimizirani klaster [AcCl,H2O](H2O)18 na kojem je provedena NCU analiza nije rezultirao istim brojem molekula vode. Taj rezultat je i očekivan, jer se konkretan raspored molekula otapala razlikuje od klastera do klastera. U slučaju „bolje“ početne geometrije i „boljeg“ opisa mikrosolvatacije biti će potrebno manje molekula otapala nego u slučaju početne geometrije s „lošije“ opisanom mikrosolvatacijom. Kako bi se obradili svi rezultati, konstruiran je histogram koji opisuje raspodjelu određenog broja potrebnih molekula vode (*N*), prikazan na slikama 8 i 9.

Slika 8. Histogram raspodjele [AcCl,H2O] klastera prema broju molekula vode u klasteru.

Slika 9. Kumulativna raspodjela [AcCl,H2O] klastera s različitim brojem molekula vode u klasteru s pragom na 0.94.

Iz dobivenih rezultata, možemo vidjeti kako je u slučaju 107 od 113 geometrija (94%) za opis mikrosolvatacije proučavane vrste dovoljno 5 ili manje molekula vode. Najviše (28%) ima geometrija s agregiranih 2 molekule vode. Kumulativna funkcija na slici naglo raste od jedne do 5 molekula vode u klasteru nakon čega stagnira. Raspodjele na slikama 8 i 9 pokazuju da je granična NCU analiza dobro procjenila optimalan broj voda za opis solvatacije tetraedarske vrste [AcCl,H2O].

## Dobivanje optimiziranih struktura s pet molekula vode

Kao što je opisano u literaturnom pregledu, reakcija hidrolize acetil-klorida može slijediti dva potencijalna mehanizma: usklađeni ili adicijsko-eliminacijski. Sve dobivene geometrije [AcCl,H2O](H2O)5 klastera konvergirale su u prijelazne strukture, što je snažan dokaz u korist usklađenog mehanizma. U tom smislu, svi daljnji računi provedeni su uz pretpostavku usklađenog mehanizma.

Na slici 10 prikazane su dobivene geometrije prijelaznih struktura. Molekule vode ugrubo se nalaze na istim položajima i tvore mrežu vodikovih veza. Dvije molekule su u interakciji s vodicima na nukleofilu, dvije molekule koordiniraju atom klora, a jedna radi vodikovu vezu s karbonilnim kisikom. Nakon optimizacije geometrija izračunate su standardne Gibbsove energije. Korištenjem kvaziharmonijske aproksimacije koja sve vibracijske frekvencije po iznosu manjem od 100 cm-1 pretvara u 100 cm-1. Uveđenjem ove aproksimacije mijenjamo entropijsku komponentu Gibbsove energije[[35]](#endnote-35). Gibbsova energija ansambla izračunata je Boltzmannovom raspodjelom.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **1** | **2** |
|  |  |
| **3** | **4** |

Slika 10. Dobivene prijelazne strukture (**1-4**) u reakciji hidrolize acetil-klorida s pet molekula vode.

Tablica 3: Relativne standardne Gibbsove energije prijelaznih struktura [AcCl,H2O](H2O)5

|  |  |
| --- | --- |
| prijelazna struktura | Grel / kcal mol-1 |
| **1** | 0,00 |
| **2** | 0,15 |
| **3** | 1,14 |
| **4** | 3,77 |

Dokaz da su dobivene geometrije prijelazne strukture, tj. maksimumi uzduž reakcijske staze, a minimumi po svim ostalim koordinatama (da)je račun frekvencija. Dobivene imaginarne frekvencije za dobivene prijelazne strukture se nalaze u tablici 4.

Tablica 4. Imaginarne vibracijske frekvencije dobivenih prijelaznih struktura.

|  |  |
| --- | --- |
| **Prijelazna struktura** | Frekvencije vibracija / *i* cm-1 |
| **1** | 267 |
| **2** | 292 |
| **3** | 367 |
| **4** | 287 |

Za sve 4 optimizirane prijelazne strukture imaginarne frekvencije u tablici 4 odgovaraju vibraciji struktura u prijelaznom stanju, odnosno opisuju disocijaciju klora i istovremeno stvaranje veze molekule vode s karbonilnim C atomom. Dobivena vibracija je prikazana na slici 11. U slučaju nekih geometrija dobiveno je više imaginarnih frekvencija, ali uvijek iznosa manjeg od 50*i* cm-1. One pripadaju internim rotacijama i rastezanjima veza između molekula otapala u klasteru. Strožom optimizacijom one postaju realne i stoga se mogu zanemariti, osobito jer koristimo kvaziharmonijsku aproksimaciju.



Slika 11: Prijelazni vektor u dobivenoj prijelaznoj strukturi.

## Analiza elektrostatskog potencijala

Dobar pokazatelj toga da se klaster ponaša kao „zasebna molekula“ jest mapa elektrostatskog potencijala. Budući da implicitno otapalo dobro opisuje molekule koje nemaju lokalizirani naboj, eksplicitne molekule otapala u klaster-kontiuum modelima solvatacije pretvaraju solut u vrstu s delokaliziranim nabojem. Na taj način solut s eksplicitnim molekulama otapala čini supermolekulu koja se može dobro opisati implicitnim modelom solvatacije. U analizi elektrostatskog potencijala krajnji cilj je bio uočiti maksimalne i minimalne vrijednosti elektrostatskog potencijala uslijed promjene broja eksplicitnih molekula vode i promjenu homogenosti elekstrotaskog potencijala. Ukoliko nema promjena njihovih vrijednosti u slučaju klastera s 18 molekula voda i vrste s 5 molekula vode možemo pretpostaviti da je 5 molekula dovoljno za dobar opis mikrosolvatacije soluta i da je reduciranje njihovog broja opravdano.

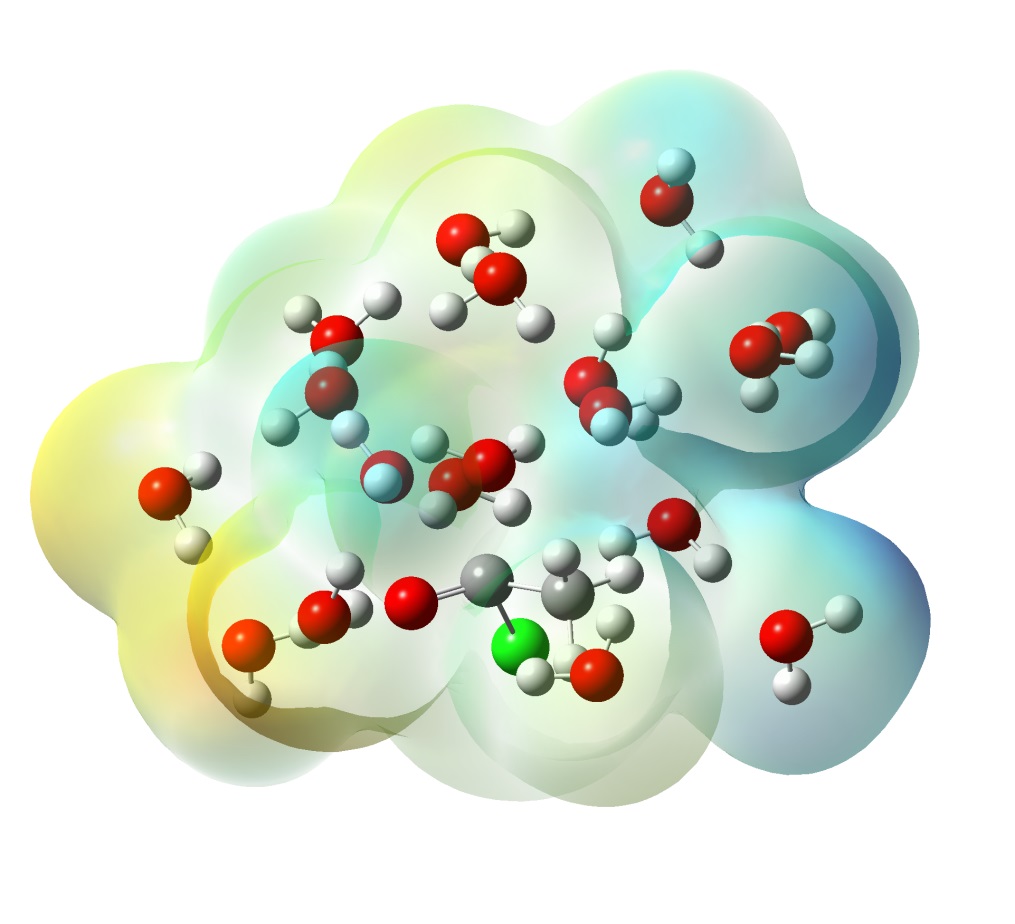
Da bi se analiza elektrostatskog potencijala mogla opravdano koristiti kao dokaz da su reducirani klasteri zadržali istu raspodjelu naboja pristunu u većim klasterima određeni su elektrostatski potencijali mapirani na plohu elektronske gustoće soluta solvatiranog implicitnim otapalom, NCU klastera s 5 voda i početnog klastera s 18 voda. Dobivene mape elektrostatskih potencijala s označenim maksmimalnim vrijednostima prikazane su na slici 12.



0,131



0,113



0,103

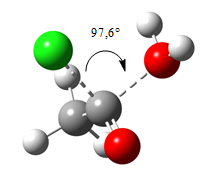
Slika 12: Elektrostatski potencijal mapiran na plohu elektronske gustoće proučavane vrste [AcCl,H2O], vrste [AcCl,H2O] s 5 molekula vode i [AcCl,H2O](H2O)18. Granice elektrostatskog potencijala su -0,124 a.u (crveno) i 0,124 a.u. (plavo) Strelicama su označene maksimalne apsolutne vrijednosti elekstrostatskog potencijala.

U slučaju vrste AcCl+H2O solvatirane isključivo implicitnim otapalom jasno je vidljiva nehomogenost raspodjele naboja - negativniji potencijal na kloru i karbonilnom kisiku (elektronegativnijim atomima) i pozitivniji na ostatku molekule s najvećom apsolutnom vrijednosti 0,131 a.u. Dodatkom pet molekula vode postiže se veća homogenost raspodjele elektrostatskog potencijala na klasteru, uz smanjenje apsolutne vrijednosti potencijala na 0,113 a.u. To znači da interakcije klastera s ostatkom otapala gube na važnosti i njegova solvatacija se može opisati implicitnim otapalom. U geometrijama s eksplicitnim vodama vidljiva je manja maksimalna apsolutna vrijednost potencijala koja je uzrokovana smanjenjem nehomogenosti raspodjele naboja. Ta vrijednost se razlikuje samo za 0,01 a.u za geometrije s 5 i 18 voda i kod klastera s 18 voda iznosi 0,103 a.u. Dodatak prvih 5 molekula otapala ima dvostruko veći utjecaj na promjenu elektrostatskog potencijala nego narednih 13 molekula u klasteru. Taj rezultat ide u prilog uspješnog reduciranja broja eksplicitnih molekula vode NCU analizom.

## Analiza geometrije prijelazne strukture

Reakcije supstitucije kiselinskih halogenida načešće se odvijaju putem već spomenuta dva moguća mehanizma. Nukleofil u usklađenom mehanizmu može reagirati s elektrofilom uz π- ili σ-napad koji su okarakterizirani specifičnom geometrijom prijelaznog stanja. σ-Napad podrazumijeva nukleofilni napad na σ\* orbitalu C-X veze u ravnini karbonilne skupine i prijelazno stanje geometrije slične tetraedarskom međuproduktu kod adicijsko-eliminacijskog mehanizma. S druge strane, π-napad je napad nukleofila na π\* orbitalu karbonilne grupe koji dovodi do tatraedarskog prijelaznog stanja.

Na temelju istraživanja provedenih u ovom radu može se zaključiti da (se) na ωB97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD razini teorije zamjena atoma klora u [AcCl,H2O](H2O)5 vrsti odvija usklađenim mehanizmom koji uključuje π napad nukleofila s niskom Δ≠G° barijerom. Dobivena pripadajuća prijelazna struktura teatredarske je geometrije u kojoj klor i molekula vode zatvaraju kut od 98°. Također, niti na toj, niti na nižim razinama teorije, tetraedarski međuprodukt nije pronađen kao minimum na plohi potencijalne energije.



98°

98

Slika 16: Tetraedarska prijelazna struktura s označenim kutem Cl-C-O.

## Analiza energijskih barijera

Na dobivenim optimiziranim geometrijama prijelaznih struktura (**1-4**) provedeni su IRC računi. Dobiveni IRC-evi su prikazani na slici 13.

**(1)**

**(2)**

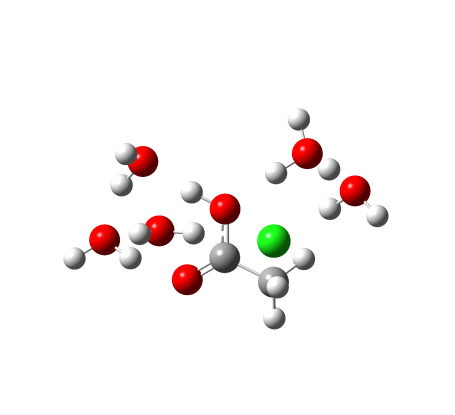
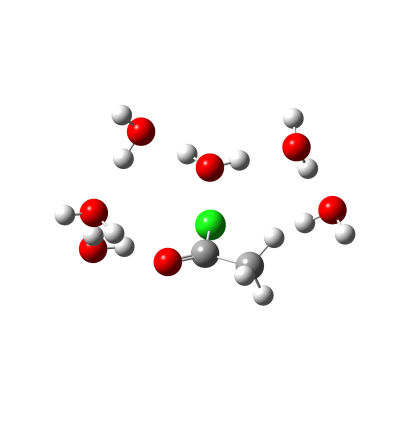
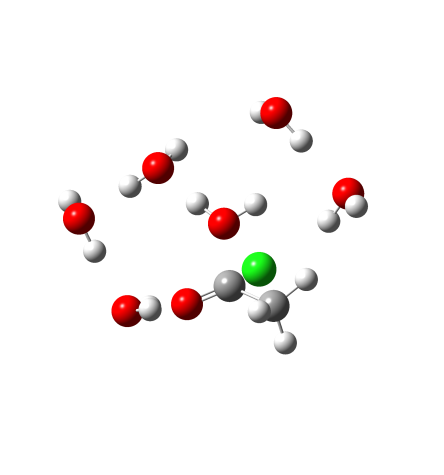
**(3)**

**(4)**

Slika 13: IRC računi optimiziranih prijelaznih struktura. Relativne energije konformacija su izražene u kcal/mol.

Promjena energije duž intrizične reakcijske koordinate relativno je simetrična. Osnovna geometrijska promjena na reakcijskoj koordinati je promjena Cl-C-O kuta. Dolazeći nuleofil (voda) i izlazna skupina (atom klora) zatvaraju O-C-Cl kut od 98° s ∼sp3 ugljikom u prijelaznoj strukturi. Krećući se na reakcijskoj koordinati prema reaktantima i produktima taj kut iznosi ∼95° i popraćen je pucanjem C-Cl veze i nastajanjem C-O veze. Eksplicitne molekule otapala ne prolaze kroz geometrijske promjene. Iz krajnjih točaka IRC računa su reoptimizacijom dobivene Gibbsove energije reaktanata i produkata

Na slici 14 su prikazani energijski dijagrami, a u tablici 5 se nalaze relativne razlike Gibbsovih energija prijelaznih stanja i reaktanata za reakcije hidrolize acetil-klorida 4 različitih geometrija. Maksimumi energija na grafu predstavljaju prijelazne strukture za reakcije hidrolize acetil-klorida uz pretpostavljeni usklađeni mehanizam u kojem su u prijelaznom stanju klor i molekula vode vezani na C atom.



Slika 15. Relativne energije reaktanata, prijelaznih struktura i produkata za 4 reakcije hidrolize acetil-klorida.

Tablica 5. Relativne standardne Gibbsove aktivacijske energije: Δ≠G°rel = G°(ps) - G°(reak.) za 4 reakcije hidrolize acetil-klorida s pet molekula vode:

|  |  |
| --- | --- |
| Geometrije | Δ≠G°rel / kcal mol-1 |
| **1** | 13,7 |
| **2** | 12,2 |
| **3** | 15,5 |
| **4** | 16,8 |

Iako je na grafu jasno vidljivo odstupanje energije produkta dobivenog preko prijelazne strukture **3** od energije produkata dobivenih preko ostalih prijelaznih struktura,ono ne utječe na kinetiku hidrolize. Reakcija hidrolize acetil-klorida je ireverzibilna u smislu da je barijera za povratnu reakciju veća nego za proučavanu reakciju, ali povratna reakcija hidrolize ima i entropijski nepovoljan doprinos. Također, koncentracija kloridnog iona je mala u usporedbi s koncentracijom vode, pa je i zbog toga brzina povratne reakcije mala.

Dobiveni rezultat dobro se slaže s eksperimentalnim rezultatima raznih grupa koje su kinetičkim mjerenjima dokazale da neke reakcije hidrolize kiselinskih derivata uistinu ne slijede adicijsko-eliminacijski mehanizam. Bentley i suradnici su još 1996 godine eksperimentalnim proučavanjem solvatacijskih efekata reakcija hidrolize i aminolize acetil-klorida došli do zaključka da te reakcije ne mogu slijediti ranije pretpostavljeni adicijsko-eliminacijski mehanizam već se odvijaju u jednom koraku, bez međuprodukta.

Cijeli pristup izožen u ovom radu oslanja se na aproksimaciju dinamičnog sustava u otopini pomoću relativno malog broja statičnih geometrija kojima se popravljaju nedostaci kontinuum solvatacije. Ispravnost pristupa mogao bi se provjeriti računima molekularne dinamike promatranog sustava.

Izračunate Δ≠G° za sve četiri reakcije hidrolize acetil-klorida su razmjerno male (∼15 kcal/mol). Takva mala razlika u Gibbsovim energijama prijelaznog stanja i reaktanata govori u prilog usklađenom mehanizmu i činjenici da se reakcija odvija prebrzo da bi se mogla dobro izmjeriti njena kinetika.

# Zaključak

U ovom radu ispitan je mehanizam reakcije hidrolize acetil-klorida. Primjenom NCU (*Natural Cluster Unit)* analize određen je potreban broj eksplicitnih molekula vode za mikrosolvataciju acetil-klorida, dobivene prijelazne strukture i produkata reakcije hidrolize actil-klorida.

Korištenjem NCUanalize dobivena su četiri različita klastera [AcCl,H2O] s pet eksplicitnih molekula vode. Potvrdu o valjanosti NCU analize dala je analiza elektrostatskog potencijala. Homogena naboja u klasteru [AcCl,H2O](H2O)5 ide u prilog uspješnog reduciranja broja eksplicitnih molekula vode NCU analizom.

Klasteri su uspješno optimizirani kao prijelazne strukture na plohi potencijalne energije. Potvrdu o pronalasku prijelaznih struktura dao je račun frekvencija. Sve četiri konfiguracije imale su samo jednu imaginarnu frekvenciju iznosa većeg iznosa od 250 cm-1. Sve ostale imaginarne frekvencije su imale iznos manji od 50cm-1 koje se uz korištenje kvaziharmonijske aproksimacije mogu zanemariti. Dobivene prijelazne strukture se razlikuju u položaju eksplicitnih molekula vode koje znatno utječu i na raspored reaktanata u otapalu tijekom reakcije, stvarajući vodikove veze. Vodikove veze molekule otapala tvore s nukleofilom (vodom) i karbonilnim kisikom acetil-klorida. Budući da optimizacijom nije pronađen minimum, možemo s velikom dozom sigurnosti pretpostaviti da u reakciji hidrolize acetil-klorida ne nastaje međuprodukt.

Određene su Gibbsove energije soluta u vodenoj otopini. Mala energijska barijera (15 kcalmol-1) za reakciju hidrolize acetil-klorida izračunata u ovom radu i uspješna optimizacija geometrije prijelazne strukture predstavljaju dokaz usklađenog mehanizma - još jedne reakcije nukleofilne supstitucije na karbonilnom ugljiku kojoj je u dosadašnjoj literaturi pogrešno pridružen adicijsko-eliminacijski mehanizam.

# Literaturni izvori

# Životopis

Rođena sam 09.09.1994. u Karlovcu gdje sam završila osnovnu školu. Od 2008. do 2012. godine pohađala sam Gimnaziju Karlovac i srednju glazbenu školu u Karlovcu. Godine 2012. upisala sam Prirodoslovno-matematički fakultet u Zagrebu. 2015. godine upisala sam diplomski studij kemije-istraživački smjer, organsku kemiju i biokemiju. Od 2012. godine redovito sudjelujem na Otvorenom danu Kemijskog odsjeka i od 2015. godine član sam organizacijskog odbora Simpozija studenata kemičara (SiSK). 2013. godine radila sam stručnu praksu šest tjedana u tvrtki Zschimmer&Schwarz u Lahnstein, Njemačka. Godine 2017. bila sam demonstrator na kolegiju Molekularno modeliranje. Protekle dvije godine dobitnik sam stipendije za izvrsnost Karlovačke županije Trenutno radim diplomski rad u laboratoriju dr.sc. Basarića (IRB) iz područja organske sinteze i fotokemije.

1. C. A. Bunton, T. A. Lewis, D. R Llewellyn, *Chem. Ind*., (1954),1154-1155. [↑](#endnote-ref-1)
2. J. F. Marlier, *Acc. Chem. Res.* **34**, (2001),283-290 [↑](#endnote-ref-2)
3. # L.[Myron, Bender](https://pubs.acs.org/author/Bender%2C+Myron+L.), J. Am. Chem. Soc., **73 (4) (**1951) 1626–1629

   [↑](#endnote-ref-3)
4. C. A. Bunton, T. A Lewis, D. R Llewellyn, *Chem. Ind.* (1954) 1154-1155. [↑](#endnote-ref-4)
5. Bender, M. L.; Heck, H. d’A., *J. Am. Chem. Soc*. **89** (1967) 1211-1220 [↑](#endnote-ref-5)
6. Shain, S. A.; Kirsch, J. F., *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, 90, 5848-5854 [↑](#endnote-ref-6)
7. Polanyi, M.; Szabo, A. L., *Trans. Faraday Soc*. **1934**, 30, 508-512. [↑](#endnote-ref-7)
8. Bender, M. L.; Thomas, R. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4189-4193 [↑](#endnote-ref-8)
9. Bender, M. L.; Matsui, H.; Thomas, R. J.; Tobey, S. W., *J. Am.Chem. Soc*., 1961,83, 4193 [↑](#endnote-ref-9)
10. T. William Bentley,\* Gareth Llewellyn, and J. Anthony McAlister, *J. Org. Chem.* **1996,** *61,* 7927-7932 [↑](#endnote-ref-10)
11. Williams, A.Acc. Chem. Res.1989,**22**, 387. [↑](#endnote-ref-11)
12. Ba-Saif, S.; Luthra, A. K.; Williams, A.J. Am. Chem. Soc.1989,**111**, 264 [↑](#endnote-ref-12)
13. Yamabe, S.; Minato, T.J. Org. Chem.1983,**48**, 2972 [↑](#endnote-ref-13)
14. Blake, J.F; Jorgensen W.L., J. Am. Chem. Soc., 1987, 109 (13), pp 3856–3861 [↑](#endnote-ref-14)
15. Lee, I.; Kim, C. K.; Li, H. G.; Sohn, C. K.; Kim, C. K.; Lee, H.W.; Lee, *J. Am. Chem. Soc*., 2000, **122** , 11162 [↑](#endnote-ref-15)
16. Liao, L.-a.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14322. [↑](#endnote-ref-16)
17. Joseph M. Fox, Olga Dmitrenko, Lian-an Liao, and Robert D. Bach, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7317-7328*,*  [↑](#endnote-ref-17)
18. C. Reichard, T.Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2011. [↑](#endnote-ref-18)
19. R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 14556-14562. [↑](#endnote-ref-19)
20. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi*, Chem. Rev.* **105** (2005) 2999-3093. [↑](#endnote-ref-20)
21. a) J. Tomasi, *Theor Chem Acc*, **112** (2004) 184-203, b) J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev*. 105 (2005) 2999-3093, B. Mennucci, *WIREs Comput Mol Sci*, **2** (2012) 386-404.

    J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, **41** (2008) 760-768. [↑](#endnote-ref-21)
22. J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Chem. Rev.* **99** (1999) 2161-2200. [↑](#endnote-ref-22)
23. J. D. Thompson, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **108** (2004) 6532–6542. [↑](#endnote-ref-23)
24. J. D. Thompson, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **113** (2005) 107–131. [↑](#endnote-ref-24)
25. V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6378-6396 [↑](#endnote-ref-25)
26. J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **42** (2009) 493-497. [↑](#endnote-ref-26)
27. R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 14556-14562. [↑](#endnote-ref-27)
28. M. Caricato, G. Scalmani, G. W. Trucks, J. M. Frisch, *J. Phys. Chem. Lett.* **1** (2010) 2369-2373. [↑](#endnote-ref-28)
29. E. Kochanski, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 7869-7873. [↑](#endnote-ref-29)
30. A. Eilmes, P. Kubisiak, *J. Phys. Chem. B*, **119** (2015) 13185–13197. [↑](#endnote-ref-30)
31. J. J. Guerard, P. R. Tentscher, M. Seijo, J. Samuel Arey, *Phys. Chem. Chem. Phys*., **17** (2015) 14811-14826. [↑](#endnote-ref-31)
32. V. Kapil, J. VandeVondele, M. Ceriotti, *J. Chem. Phys.* **144**, (2016) 054111. [↑](#endnote-ref-32)
33. J. Zhang, H. Zhang, T. Wu, Q. Wang, D. van der Spoel, J. Chem. Theory Comput., 2017, **13** (3), pp 1034–1043 [↑](#endnote-ref-33)
34. M. S. Gordon, A. M. Freitag, P. Bandyopadhyay H. J. Jensen, V. Kairys, J. V. Stevens, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 293-307. [↑](#endnote-ref-34)
35. R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 14556-14562. [↑](#endnote-ref-35)