**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET**

**KEMIJSKI ODSJEK**

**Matej Bubaš**

**Proučavanje mikrosolvatacije anilina i hidroksilanilina**

**novom klaster-kontinuum metodom solvatacije**

**Zagreb, 2016.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju Kemijskog odsjeka Prirodoslovno‑matematičkog fakulteta 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 2015./2016.

Zahvaljujem profesoru Mihaliću na pruženoj prilici i korisnim savjetima, te zanimljivim razgovorima. Također, zahvaljujem dr. Rončeviću na velikom trudu i entuzijazmu, te svom znanju koje sam uz njegovu pomoć stekao.

Sadržaj

[1. Uvod 1](#_Toc449698871)

[2. Literaturni pregled i teorijski dio 3](#_Toc449698875)

[2.1. Važnost solvatacije 3](#_Toc449698876)

[2.2. Metode računalnog modeliranja otapala 5](#_Toc449698878)

[2.2.1. Implicitno modelirano otapalo 5](#_Toc449698880)

[2.2.2. Model polarizabilnog kontinuuma (PCM) 7](#_Toc449698881)

[2.2.3. COSMO 8](#_Toc449698884)

[2.3. Eksplicitne i kombinirane metode 9](#_Toc449698886)

[2.3.1. Generiranje klastera i BHMC metoda 10](#_Toc449698889)

[2.3.2. EFP metoda 11](#_Toc449698892)

[2.4. Teorija funkcionala gustoće 11](#_Toc449698893)

[3. Eksperimentalni dio: 13](#_Toc449698900)

[3.1. Pregled korištene metode 13](#_Toc449698901)

[3.2. Optimizacija prvog koraka metode 16](#_Toc449698903)

[3.3. Reoptimizacije na višoj razini teorije i termokemijski računi 19](#_Toc449698906)

[4. Rezultati i rasprava 20](#_Toc449698907)

[4.1. Analiza dobivenih geometrija 20](#_Toc449698908)

[4.1.1. Anilin 20](#_Toc449698909)

[4.1.2. Protonirani anilin 24](#_Toc449698910)

[4.1.3. Fenilhidroksilamin 28](#_Toc449698919)

[4.1.4. Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku 32](#_Toc449698921)

[4.1.5. Fenilhidroksilamin protoniran na kisiku 35](#_Toc449698922)

[5. Zaključak 38](#_Toc449698923)

[6. Sažetak 39](#_Toc449698924)

[7. Summary 40](#_Toc449698925)

[8. Životopis 41](#_Toc449698926)

[9. Popis literature 42](#_Toc449698927)

1. Uvod

Uvidjevši koliko izbor otapala utječe na reakcije trialkilamina i alkil-halogenida, Menchutkin je 1890. godine zaključio da se reakcija ne može odvojiti od medija u kojem se zbiva.[[1]](#endnote-1) Danas je u kemiji dobro poznato da svojstva otapala mogu uvelike utjecati na strukturu i reaktivnost otopljenih tvari.[[2]](#endnote-2)

Proučavanjem utjecaja otapala klasičnim eksperimentalnim metodama možemo doći do informacija o ponašanju velikog broja čestica, dok nam informacije o ponašanju nekolicine ili samo jedne čestice u takvom sustavu mogu dati samo računalne metode. Otapalo se u računalnoj kemiji može modelirati implicitno, kao kontinuum, eksplicitno, s diskretnim molekulama u proučavanom sustavu, ili kombiniranjem tih dviju metoda. Za modeliranje mikrosolvatacije, to jest, interakcija najbližih molekula otapala sa solutom, pogotovo u blizini funkcionalnih skupina, potrebno je eksplicitno otapalo.[[3]](#endnote-3) Za točno opisivanje procesa u otopinama na mikroskopskoj razini potrebno je mikrosolvataciju uzeti u obzir.

U ovom radu primjenjuje se nova klaster-kontinuum metoda za opis solvatacije organskih molekula, kojom je proučena mikrosolvatacija anilina, fenilhidroksilamina i njihovih protoniranih vrsta.[[4]](#endnote-4) Iz Gibbsovih energija dobivenih klastera procijenjene su relativne stabilnosti pojedinih konfiguracija.

Anilin (fenilamin) je najjednostavniji primarni aromatski amin, što ga čini dobrim modelnim sustavom za aromatske amine. Čisti anilin bezbojna je, uljasta i otrovna tekućina ugodnog mirisa. Blago je bazičan (p*Kb* u vodi mu je 9,13),[[5]](#endnote-6) manje od amonijaka i primarnih alifatskih amina. Razlog tome je delokalizacija nesparenog elektronskog para dušikovog atoma duž benzenskog prstena. U laboratoriju se često koristi kao kao prekursor za amide, polimere, diazo-spojeve i i nitrozo-spojeve. U industriji je značajan za proizvodnju gume, kao jedan od prekursora za sintezu poliuretana, te u industriji boja i pigmenata, pogotovo za pripravu indigo boje.[[6]](#endnote-7) Fenilhidroksilamin je međuprodukt u sklopu oksidacijsko-redukcijske sinteze C aromatskih nitrozo spojeva, koji su zanimljivi zbog svoje tendencije ka polimerizaciji i samoorganizaciji. Nije osobito stabilan spoj te se lako pregrađuje u *p‑*aminofenol. Modeliranje solvatacije nestabilnih spojeva velik je izazov modernim solvatacijskim metodama što fenilhidroksilamin čini dobrim modelnim spojem.[[7]](#endnote-8)

Ciljevi ovog rada su sljedeći:

1. Optimizacija nove klaster-kontinuum metode4 i njena primjena u proučavanju mikrosolvatacije molekula anlina, fenilhidroksilamina i njihovih protoniranih vrsta.
2. Analiza dobivenih klastera proučavanih soluta i molekula vode te karakterizacija njihovih strukturnih uzoraka.

1. Literaturni pregled i teorijski dio
   1. Važnost solvatacije

U organskoj kemiji i biokemiji, solvatacija je od izuzetne važnosti zbog njenog značajnog utjecaja na strukturu i reaktivnost soluta.2 Zbog toga, proučavanje solvatacije tema je mnogih istraživanja unutar fizikalno-organske kemije,[[8]](#endnote-9) sintetske organske kemije,[[9]](#endnote-10) atmosferske kemije, kemije proteina, micela i drugih samoorganizirajućih sustava.[[10]](#endnote-11)

Utjecaj otapala na reaktivnost najbolje je vidljiv u slučaju reakcija gdje nastaju nabijeni reaktivni međuprodukti. U takvim reakcijama promjena otapala može povećati, odnosno smanjiti koeficijent brzine reakcije za više redova veličine. Osim na kinetiku, otapalo utječe i na položaj ravnoteže kemijske reakcije. U nekim slučajevima promjena otapala rezultira promjenom mehanizma, što može dovesti do nastanka potpuno različitih produkata. Otapalo može utjecati na kemoselektivost, kao i na regioselektivnost kemijske reakcije.[[11]](#endnote-12)

Interakcijom otapala i soluta mijenja se i elektronska struktura soluta i elektronska struktura molekula otapala u neposrednoj blizini soluta. Takva interakcija rezultira nastajanjem dinamičnih nakupina molekula (klastera) koje mogu biti više ili manje uređene, a sadrže solut i nekoliko molekula otapala. Bez uzimanja takvih „supermolekula“ u obzir, procesi u otopinama ne mogu se sasvim dobro objasniti.[[12]](#endnote-13)

Standardna Gibbsova energija solvatacije definirana je kao

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Δ*solvG˚­ = G˚*(soln) *– G*˚(gas) | (1) |

gdje je *ΔsolvG˚­* standardna Gibbsova energija solvatacije, *G˚*(soln) standardna Gibbsova energija soluta u otapalu i G˚(gas) standardna Gibbsova energija u plinovitoj fazi. Mjerenjem utjecaja otapala na konstantu ravnoteže neke reakcije i temperaturne ovisnosti konstante ravnoteže u različitim otapalima mogu se izračunati standardne Gibbsove energije solvatacije, ali pomoću takvih makroskopskih mjerenja ne možemo doznati ništa o mikrosolvataciji.

Modeli implicitne solvatacije nastali su s ciljem računanja Gibbsove energije solvatacije. Dielektrični kontinuum koji predstavlja otapalo gleda se kao perturbacija sustava s obzirom na vakuum i iz razlike Gibbsovih energija sustava u vakuumu i dielektričnom kontinuumu (uz određene korekcije) dobiva se energija solvatacije.[[13]](#endnote-14),[[14]](#endnote-15) Da bi rezultati bili bliže eksperimentalim, korekcije su nužne, a vrše se parametrizacijom. Tako na primjer SMD model otapala korištenjem sedam empirijskih parametara može opisati bilo koje otapalo.[[15]](#endnote-16)

Osim na minimume na plohi potencijalne energije, otapalo utječe i na prijelazna stanja, mijenjajući im energiju. Promjena energije prijelaznog stanja (u koraku koji određuje brzinu reakcije) uslijed promjene otapala odražava se u promjeni konstante brzine reakcije. Odnos konstante brzine reakcije solvolize i ionizirajuće snage otapala temelj je Grunwald-Winsteinove skale.[[16]](#endnote-18) Grunwald-Winsteinova jednadžba povezuje relativne brzine solvolize u različitim otapalima s ionizirajućom snagom otapala prema jednadžbi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (2) |

u kojoj predstavlja koeficijent brzine solvolize neke tvari u određenom otapalu, dok je konstanta brzine solvolize te tvari u referentnom otapalu, osamdeset postotnoj vodenoj otopini etanola. *Y* je mjera ionizirajuće sposobnosti otapala, a parametar *m* mjera je osjetljivosti konstante brzine reakcije solvolize na promjenu *Y*. Budući da su za SN1 reakcije tipične vrijednosti *m* oko 1, a za SN2 bliže 0,[[17]](#endnote-19) može se zaključiti kako se utjecaj otapala u reakciji povećava preraspodjelom naboja. Dekompozicijskom analizom interakcijske energije parova (PIEDA-om) molekule otapala i molekule soluta Kitaura i Morokuma pokazali su kako najveći doprinos interakcijskoj energiji elektrostatskog karaktera. Stoga je dobar opis elektrostatskih i polarizacijskih interakcija iznimno bitan za implicitne modele otapala.[[18]](#endnote-20)

FA-MS (*flow-afterglow mass spectroscopy*) metodom Bohme i suradnici su odredili brzine reakcija različito solvatiranih nukleofila i došli do zaključka da dodatak nekoliko molekula otapala značajno smanjuje konstantu brzine reakcije.[[19]](#endnote-21) Usporedba tih rezultata s brzinom reakcije u otopini pokazuje da je u otopini smanjenje konstante brzine reakcije još značajnije. Iz toga se može zaključiti kako je mikrosolvatacija bitna, no za pravilno modeliranje otapala nužno je uzeti u obzir ne samo molekule otapala u neposrednoj blizini soluta, već i ostatak (*bulk*) otapala.

Ovisnost apsorpcijskih i emisijskih spektara o promjeni polarnosti otapala naziva se solvatokromizmom. Solvatokromni pomaci posebno su istraživani kod spojeva kod kojih je pokazano kako polarnost otapala utječe i na položaj i intenzitet apsorbancijskog maksimuma, kao na primjer Brookerovog merocijanina.2,[[20]](#endnote-22) U infracrvenim spektrima solvatokromni pomak posebno je izražen kod signala koji odgovaraju funkcionalnim skupinama koje sudjeluju u stvaranju vodikovih veza. Budući da je u računalnoj kemiji za računanje standardne Gibbsove energije potrebno određivanje frekvencija normalnih vibracija, takav je utjecaj otapala na vibracije u računalnoj kemiji posebno značajan.[[21]](#endnote-23)

* 1. Metode računalnog modeliranja otapala

Odabir metode modeliranja otapala temelji se na tome koliko se točno i precizno želi opisati otapalo i utjecaj otapala, te koliko je vremena potrebno za računalni eksperiment imajući u vidu dostupnu opremu. Postoje dvije osnovne metode modeliranja otapala – implicitno i ekplicitno. U posljednje se vrijeme sve više koriste klaster-kontinuum metode, koje kombiniraju ta dva pristupa.

* + 1. Implicitno modelirano otapalo

U implicitnim modelima, otapalo je definirano kao kontinuirani medij karakteriziran dielektričnom konstantom i drugim parametrima, ovisno o konkretnom modelu. Takav medij ne sadrži eksplicitne molekule otapala. Solut je smješten u šupljinu u kontinuume čiji se oblik konstruira iz konfiguracije soluta. Površina te šupljine određuje kavitacijsku energiju. Elektrostatske interakcije nastaju uslijed polarizacije kontinuuma u blizini soluta, koja se računa preko dipolnog, odnosno multipolnih momenata soluta.

Implicitni modeli solvatacije parametrizirani su za što točnije određivanje vrijednosti Gibbsove energije solvatacije.

Većina modela implicitne solvatacije računa Gibbsovu energiju solvataciju preko sljedeće jednadžbe:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Δ*solvG˚ = G*CDS *+* Δ*G˚*ENP | (3) |

u kojoj član Δ*solvG˚* predstavlja standardnu Gibbsovu energiju solvatacije, *G*CDS je član koji uzima u obzir Gibbsovu energiju poveznu s kavitacijom, disperznim interakcijama i promjenama strukture otapala, dok Δ*G˚*ENP uzima u obzir elektronske, nuklearne i polarizacijske komponente Gibbsove energije.[[22]](#endnote-24)

Kao što je prethodno navedeno, najbitniji članovi u energiji interakcije su oni koji opisuju elektrostatski doprinos.[[23]](#endnote-25) Njime se modelira promjena položaja, geometrije i preraspodjela elektronske gustoće uvjetovana elektrostatskim interakcijama sa otapalom. Molekule otapala „reagiraju“ na raspodjelu naboja na solutu stvarajući električno reakcijsko polje (*reaction field*). Kvantnomehanički gledano, stvaranje reakcijskog polja mijenja solutu pripadni Hamiltonijan, to jest njegovu geometriju i elektrostatski potencijal. Budući da se dielektrični kontinuum ne sastoji od zasebnih molekula otapala, to se odražava polarizacijom dielektričnog kontinuuma u blizini soluta. Takva promjena električnog polja uzrokuje polarizaciju soluta. Polarizacija soluta, zauzvrat, ponovno izaziva polarizaciju kontinuuma, a time i promjenu reakcijskog polja. Ono se mijenja do postizanja samousklađenja, pa se stoga takve metode nazivaju metodama samousklađenog reakcijskog polja (*self consistent reaction field*) ili SCRF metodama. Zbog toga je optimizaciju geometrije soluta važno vršiti u otapalu.[[24]](#endnote-26)

Računanje elektrostatskih interakcija soluta implicitno modeliranim otapalom temelji se na ASC (*apparent surface charge*) pristupu. Kod ASC pristupa elektrostatske interakcije s kontinuumom modeliraju se pomoću gustoće naboja na površini šupljine u kojoj se nalazi solut. Gustoća naboja ovisi o relativnoj permitivnosti *ε*. Za linearni homogeni medij relativna permitivnost je skalarna konstanta pri čemu pripadajuća Poisson-Boltzmannova jednadžba glasi:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (4) |

dok za nehomogeni medij *ε* ovisi o udaljenosti od vanjskog potecijala, a Poisson-Boltzmannova jednadžba glasi:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (5) |

gdje je gustoća naboja, a Φ (vanjski) elektrostatski potencijal.

Metode koje uključuju implicitno modelirano otapalo razlikuju se u načinu na koji računaju elektrostatske interakcije i načinu na koji se konstruira šupljina u kontinuumu (uz što je usko povezano i parametriziranje disperznih interakcija).[[25]](#endnote-27),[[26]](#endnote-28),[[27]](#endnote-29)

Usprkos ekstenzivnoj parametrizaciji (parametri SMD-a je određeni su treniranjem na skupu od oko 2000 neutralnih i nabijenih soluta), implicitni modeli i dalje nisu dovoljno dobri za opis usmjerenih interakcija, odnosno nabijenih vrsta.[[28]](#endnote-30)

Tablica 1. Prosječne pogreške SMD modela.30,[[29]](#endnote-31)

|  |  |
| --- | --- |
| vrsta soluta | greška / kcal/mol |
| neutralni | 0,8 |
| ionski | 3,9 |
| SAMPL1 (neutralni i ionski) | 1,9 |
| SAMPL2 (neutralni i ionski) | 2,4 |

* + 1. Model polarizabilnog kontinuuma (PCM)

Od 1982. godine, kada su se prvi puta pojavile,[[30]](#endnote-32) PCM metode su prošle kroz znatnu evoluciju, s godinama se prilagođavajući većoj računalnoj moći i novim potrebama računalnih kemičara.

Dielektrični model polarizabilnog kontinuuma (D-PCM) može se smatrati prototipom PCM metode. Modeliranje kavitacije, to jest stvaranje šupljina u dielektričnom kontinuumu, vrši se preklapanjem sfera čije je središte smješteno na jezgre atoma čiji oblik opisuju. Radijusi sfera uglavnom su za neki empirijski faktor uvećani Van der Waalsovi radijusi. Dielektrične se interakcije kod D-PCM metoda modeliraju tako da se površina šupljine podijeli u fragmente, kojima se pridruže pripadni točkasti naboji, što uzrokuje nastanak reakcijskog polja. Točkasti se naboji variraju, zajedno s polarizacijom soluta, do samousklađenja, to jest, postizanja kriterija konvergencije.

Daljnje variranje PCM metoda odvija se u pristupu modeliranja kavitacije. Kod D-PCM-a veličina šupljine u dielektričnom kontinuumu je fiksna. Variranje veličine šupljine moguće je kod I-PCM-a (izokonturnog modela polarizabilnog kontinuuma), dok SCI-PCM to jest samousklađeni izokonturni PCM, uključuje promjenu veličine u Hamiltonijan, odnosno reakcijsko polje pa tako i optimizaciju geometrije.

Unaprjeđenje metoda koje uključuju dielektrični kontinuum u smjeru efikasnijeg i točnijeg računanja elektrostatskih interakcija dovodi do danas najčešće korištene verzija PCM-a, IEF-PCM metode (IEF stoji za *integral equation formalism*). Ta metoda zaobilazi računanje Poissonove jednadžbe korištenjem novog formalizma za računanje elektrostatskih interakcija, upotrebom novih integralnih operatora.[[31]](#endnote-33) Elektrostatski potencijal se tako redefinira korištenjem Greenovih funkcija.[[32]](#endnote-34) Takav pristup elektrostatskim interakcijama čini IEF-PCM mnogo efikasnijom metodom od D-PCM i njoj sličnih, što dovodi do njenog daljnjeg razvitka. IEF-PCM danas je uvjerljivo najkorištenija PCM metoda pa se ta dva termina često koriste kao sinonimi. Na IEF‑PCM formalizmu temelji se i SMD, napredni i popularni model implicitne solvatacije kojeg su razvili Cramer i Truhlar. Parametriziran je s više DFT funkcionala, a može se koristiti u i kombinaciji s raznim *ab initio* metodama.[[33]](#endnote-35)

Polarizabilni kontinuum ne mora se tretirati samo kao dielektrik, već i kao vodič. Tako funkcionira C-PCM, to jest, model polarizabilnog kontinuuma nalik vodiču. C-PCM se razlikuje od D-PCM-a u tome što se modeliranje elektrostatskih interakcija provodi rješavanjem nehomogene Poissonove jednadžbe za beskonačnu dielektričnu konstantu uz skaliranje rubnih uvjeta tako da aproksimira rezultat za konačno veliku dielektričnu konstantu. To rješava probleme koji se javljaju na rubu šupljine za D-PCM i srodne metode.[[34]](#endnote-36)

* + 1. COSMO

Metodu COSMO (*COnductor like Screening Model*) razvili su Klamt i suradnici, a ona tretira kontinuum kao vodljivi medij, a ne kao dielektrik.[[35]](#endnote-37) Time se pojednostavljuje računanje elektrostatskih interakcija. To znači da je elektrostatski potencijal izvan šupljine jednak nuli, te se sav naboj nalazi na površini šupljine u kojoj se nalazi solut. Korekcije za dielektrično ponašanje otapala vrše se naknadno, skaliranjem dobivene gustoće naboja.

Naprednija verzija COSMO modela, COSMO-RS (*COnductor-like Screening for Real Solvents*), razvijena je s ciljem točnijeg računanja termodinamičkih svojstava soluta. COSMO-RS račun podrazumijeva računanje gustoće naboja za molekule soluta ali i za molekule otapala, što daje naboje na površini šupljine svake od tih molekula.[[36]](#endnote-38) Interakcije soluta i otapala zatim se računaju iz interakcija naboja na površinama njima pripadnih šupljina u vodljivom kontinuumu. Uporabom statističkih metodama uključenih u COSMO-RS metodu može se izračunati kemijski potencijal, iz kojega se mogu izračunati druga termodinamička svojstva. Valja istaknuti da je ova metoda posebno pogodna za račuanje termodinamičkih svojstava miješanih tekućina.[[37]](#endnote-39)

* 1. Eksplicitne i kombinirane metode

Eksplicitno modelirano otapalo sastoji se od zasebnih molekula otapala, koje se mogu modelirati na istoj ili nižoj razini teorije od soluta. Eksplicitno modelirane molekule otapala omogućuju dobar opis usmjerenih interakcija, razmatranje procesa (npr. elementarnih reakcija) s mehanističkog gledišta, te točnije opisuju sustave s nestabilnim, odnosno nabijenim vrstama.4 Nedostatak takvih metoda je znatno veća zahtjevnost računa u odnosu na metode s implicitno modeliranim otapalom. Zbog toga se, unatoč tome što im je razvitak počeo paralelno s razvitkom metoda implicitnog modeliranja, metode s eksplicitno modeliranim otapalom nisu značajno koristile sve dok napredak računalne tehnologije nije umanjio vrijeme potrebno za njihovu provedbu.

Povećanje efikasnosti računa može se postići modeliranjem eksplicitnog otapala na nižoj razini teorije od soluta. Od takvih, „hibridnih“ metoda najpoznatije su EFP (*Effective Fragment Potential*) metoda[[38]](#endnote-40) i ONIOM (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*)metoda.[[39]](#endnote-41) EFP metoda kombinira semiempiriju za modeliranje molekula otapala s *ab initio*, odnosno DFT računom za modeliranje soluta, dok ONIOM model kombinira kvantnu mehaniku za modeliranje važnijeg dijela sustava (npr. aktivnog mjesta i supstrata) s molekularnom mehanikom za modeliranje manje važnog dijela sustava (npr. ostatka proteina i okolnih molekula otapala).

Alternativno, povećanje efikasnosti računa može se postići smanjenjem broja molekula eksplicitno modeliranog otapala i uvođenjem kontinuuma, to jest implicitno modeliranog otapala, kao zamjenu za sve molekule otapala koje nisu u neposrednoj blizini soluta. Tako je samo nekolicina molekula otapala eksplicitno modelirana i služi za mikrosolvataciju soluta. U prilog takvom pristupu ide i nadopunjavanje dvaju načina modeliranja otapala. Eksplicitno modelirano otapalo omogućuje pravilno opisivanje usmjerenih interakcija, što implicitno modelirano otapalo ne može. S druge strane, implicitno modelirano otapalo omogućuje dobro opisivanje nekih efekata dugog dosega prisutnih kod velike količine otapala (*bulk solvent*), koje eksplicitno modelirano otapalo, zbog svoje ograničene veličine, ne opisuje u potpunosti dobro.26 Komplementarnost i učinkovitost dviju metoda modeliranja otapala razlozi su rastu popularnosti takozvanih klaster‑kontinuum ili implicitno-eksplicitnih metoda.

Hibridne metode, poput EFP-a i ONIOM-a mogu se uključiti u klaster-kontinuum metode. Tako nastaju svojevrsne višeslojne metode u kojima se na najvišoj razini teorije modelira solut, na nešto nižoj razini mikrosolvatacija eksplicitnim molekulama otapala, a ostatak otapala implicitno.

* + 1. Generiranje klastera i BHMC metoda

U okviru modeliranja solvatacije klaster-kontinuum metodama javljaju se dva osnovna pitanja: „Koliko (molekula otapala je potrebno)?“ i „Gdje (ih postaviti)?“ Rješavanju tog problema može se pristupiti na dva načina. Klasteri se mogu izgrađivati „odozdo prema gore“ dodavanjem jedne po jedne molekule otapala u sustav, sve dok dodavanje ne prestane mijenjati energije solvatacije.[[40]](#endnote-42) To se do sada najčešće radilo ručno, koristeći kemijsku intuiciju, a rjeđe (uglavnom kada je komplicirano pretpostaviti sve bitne konfiguracije), stohastički.[[41]](#endnote-43) Alternativno, konačni klaster može biti dobiven eliminacijom suvišnih molekula otapala iz većeg klastera. Unutar prvog pristupa, pretraživanje konfiguracijskog prostora mora se obaviti nakon dodatka svake sljedeće molekule otapala, dok se u okviru drugog početni (veliki) klasteri trebaju generirati samo jednom, a svi sljedeći koraci reduciraju molekule otapala tako da ostanu samo one najbitnije. U ovom radu korišten je drugi pristup prema novoj klaster kontinuum metodi predstavljenoj u doktorskoj disertaciji I. Rončevića u sklopu koje su početni klasteri generirani stohastički.4

*Monte Carlo* procedure sastoje se u vršenju perturbacije na danom sustavu, i usporedbi energije perturbiranog s početnim sustavom. Ukoliko je energija perturbiranog sustava manja od energije početnog, perturbirani se sustav ostavlja, a ukoliko je veća, vjerojatnost da se ostavi proporcionalna je članu exp(–*E*/*kT*). Na taj način se pretražuje konformacijski prostor sustava, s naglaskom na energetski niži predio konformacijskog prostora, to jest, dolazi do polagane konvergencije u (globalni) minimum.

Za stohastičko generiranje klastera korištena je *Basin Hopping Monte Carlo* (BHMC) metoda. U okviru te metode, generiranje različitih konfiguracija vrši se tako da se molekule nasumično translatiraju i rotiraju u mjeri zadanoj parametrima procedure. Neke od tako dobivenih konfiguracija sustava se zadržavaju i kratko optimiziraju, te služe kao osnova za generiranje novih konfiguracija. Nakon dobivanja klastera sa određenim brojem eksplicitnih molekula otapala i energetski bliskih minimumu, kofiguracijski prostor bitan za račun Gibbsove energije je poznat. Prednost BHMC metode jest što ona kombinacijom optimizacije i većih nasumičnih geometrijskih perturbacija omogućuje pronalazak mnoštva geometrijski značajno različitih minimuma. Budući da velika geometrijska perturbacija uzrokuje velik pomak na plohi potencijalne energije, BHMC metoda omogućuje da sustav lakše „preskoči“ barijeru na plohi potencijalne energije i optimizacijom dođe u novi minimum (*basin*).

* + 1. EFP metoda

EFP metoda semiempirijska je metoda usmjerena ka točnom i efikasnom opisu mnoštva (sličnih) molekula.40 U okviru EFP pristupa kemijski manje važan dio sustava (molekule otapala) opisuje se fragmentima čiji efektivni potencijal stupa u interakciju s ostatkom sustava (solutom) koji se može modelirati na višoj razini teorije. Budući da su EFP fragmenti fiksne geometrije, broj stupnjeva slobode sustava se smanjuje, što takav pristup čini efikasnim. To je posebno značajno kod klastera s velikim brojem molekula vode, kod kojih vrijeme potrebno za provedbu računa predstavlja velik problem. Prva implementacija EFP metode (EFP1) zamišljena je samo za opisivanje molekula vode, a koristila je mnoge empirijske parametre. Daljnji razvoj metode (EFP2) rezultirao je u alatima kojima je moguće načiniti efektivne potencijale bilo kojeg otapala.[[42]](#endnote-44)

EFP metoda prilagođena je za primjenu s HF, DFT i MP2 metodama i implicitnom solvatacijom, što je posebno korisno za višerazinsko modeliranje solvatacije.[[43]](#endnote-45) Entalpije solvatacije EFP+HF modela daju pogreške koje su usporedive s HF i MP2 metodama uz osnovni skup 6-31++G(d,p).[[44]](#endnote-46) EFP+DFT metoda korištena je za proučavanje mehanizma nastanka nitrata i istraživanje klastera anilina.[[45]](#endnote-47),[[46]](#endnote-48),[[47]](#endnote-49) Klasteri molekula otapala modeliranih EFP metodom pokazuju se kvalitativno usporedivima s klasterima dobivenim metodama na znatno višoj razini teorije.[[48]](#endnote-50) Geometrije klastera dobivenih na taj način mogu služiti kao početne geometrije za optimizaciju na višim razinama teorije. Tako su za reoptimizaciju na EOPM-OP-CCSD razini teorije, za računanje ionizacijskih energija, korištene geometrije klastera dobivene EFP metodom.[[49]](#endnote-51)

* 1. Teorija funkcionala gustoće

DFT (*density field theory),* teorija funkcionala gustoće, jedna je od najčešće korištenih kvantno-mehaničkih metoda u kemiji. Temelji se na dva Hohenberg-Kohnova teorema. Prvi teorem kaže je poznavanje elektronske gustoće ekvivalentno poznavanju valne funkcije sustava. Drugi teorem kaže da se univerzalni funkcional za energiju može definirati pomoću elektronske gustoće, a osnovno stanje sustava je globalni minimum vrijednosti tog funkcionala. Iz toga proizlazi da su svojstva sustava u osnovnom stanju određena elektronskom gustoćom tog sustava, a uporabom funkcionala elektronske gustoće može se odrediti minimum energije za osnovno stanje. U okviru teorema na kojima je izgrađen model, moguć je točan izračun energije sustava uz upotrebu Born-Oppenheimerove aproksimacije. Elektronska energija je pritom izražena kao zbroj više doprinosa:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (6) |

gdje je kinetička energija elektrona, potencijalna energija privlačenja jezgre i elektrona, potencijalna energija odbijanja elektrona i elektronskog oblaka, (to jest elektronske gustoće) a energija izmjene i korelacije.

Budući da idealni, univerzalni funkcional koji u potpunosti dobro povezuje elektronsku gustoću s energijom ne postoji, potrebne su određene aproksimacije funkcionala koji daje korelacijsko-izmjensku energiju. Prema aproksimaciji koju koriste za računanje energije izmjene i korelacije, DFT metode se dijele na tri podskupine:

1. Metode koje koriste aproksimaciju lokalne gustoće (LDA), to jest, pretpostavljaju da energija ovisi samo o elektronskoj gustoći.
2. Metode koje koriste aproksimaciju generaliziranog gradijenta (GGA), koje pretpostavljaju da energija ovisi o elektronskoj gustoći i njenom gradijentu.
3. Metode s hibridnim funkcionalima, koje za energiju izmjene i korelacije koriste neku drugu *ab* initio metodu.

Metode s hibridnim funkcionalima su najpopularnije i primjer takve metode je M06-2X funkcional koji za izračun energije izmjene i korelacije koristi, između ostalog, i HF metodu.[[50]](#endnote-52) Budući da hibridni funkcionali ne opisuju točno disperzne interakcije, nastaju funkcionali s disperznom korekcijom, poput [ω](http://www.q-chem.com/features40/F13htm.pdf)B97X-D funkcionala. Takvi funkcionali osobito su točni u opisu slabo vezanih sustava.[[51]](#endnote-53),[[52]](#endnote-54)

DFT metode koriste značajnu parametrizaciju, te se stoga mogu smatrati semiempirijskim metodama. Budući da metoda ovisi o njihovoj namjeni, upotreba im je u skladu s parametrizacijom ograničena.

1. Eksperimentalni dio:

Kako bi se proučila mikrosolvatacija anilina, fenilhidroksilamina i njihovih protoniranih vrsta, te se odredile standardne Gibbsove energije tih soluta u vodenoj otopini, provedena je procedura temeljena na doktorskoj disertaciji I. Rončevića. U okviru ovog rada ta je procedura optimizirana (poglavito prvi korak) i prilagođena s obzirom na korištene solute. Procedura se temelji na pristupu „odozgo prema dolje“, te kroz nekoliko koraka redukcijom broja klastera i molekula otapala dolazi do manjeg broja najstabilnijih klastera. U prvom se koraku stohastički generira mnogo klastera. U sljedećim se koracima eliminiraju energetski manje povoljni klasteri. Ujedno, eliminiraju se i molekule otapala čija zamjena s kontinuumom ne dovodi do značajne promjene energije, to jest, nije energetski nepovoljna. Na taj se način dolazi do klastera najbitnijih za određivanje standardne Gibbsove energije soluta.

* 1. Pregled korištene metode

Korištena metoda može se sažeti na sljedeće korake:

1. Generiranje početnih konfiguracija (klastera) s velikim brojem molekula otapala
2. Kratka optimizacija i eliminacija sličnih klastera
3. Određivanje solvatacijskog bazena funkcionalnih skupina (FGSB)
4. Eliminacija molekula otapala koje su izvan FGSB-a
5. Provedba NCU analize; dobivanje konačnih geometrija s odabranim brojem najčvršće vezanih molekula otapala
6. Optimizacija konačnih geometrija i izračun standardne Gibbsove energije

U prvom koraku, velik broj početnih klastera različitih geometrija generiran je korišenjem *Basin Hopping Monte Carlo* procedure. Kako bi se osiguralo da su dobiveni klasteri kvalitativno dobri, na njima je provedena kratka dodatna optimizacija na istoj razini teorije.

U svrhu sveobuhvatnijeg pretraživanja konformacijskog prostora, za molekule koje imaju više konformera slične stabilnosti u otopini, poput fenilhidroksilamina, generirani su početni klasteri sa solutom u svakoj od tih konformacija. Za svaki od soluta generirano je minimalno 4000 različitih klastera. Kod molekula s više konformera početni su klasteri generirani iz svakog konformera čija je standardna Gibbsova energija bila unutar 5 kcal/mol od energije najpovoljnijeg na SMD/M06‑2X/6‑311+G(d,p) razini teorije.

U drugom koraku proučavana je funkcija radijalne gustoće vjerojatnosti nalaženja atoma kisika molekula vode oko funkcionalnih skupina soluta. Svaka funkcionalna skupina opisana je solvatacijskim bazenom (*Functional group solvation basin, FGSB*), kojeg čini jedna ili više solvatacijskih sfera centriranih na njenim atomima.

Budući da funkcionalne skupine karakterizira nejednolika raspodjela naboja, a najsnažnije interakcije između otapala i soluta su elektrostatske i usmjerene (npr. vodikove veze),[[53]](#endnote-55) interakcije koje funkcionalne skupine rade s otapalom bitno je što točnije modelirati. Primjer toga su vodikove veze, koje se mogu modelirati samo s eksplicitnim otapalom. Prema tome, eksplicitno modelirane molekule otapala trebaju se nalaziti unutar FGSB, dok se ostale molekule otapala potencijalno mogu zamijeniti kontinuumom bez značajnog gubitka točnosti i preciznosti metode.30 Time se smanjuje konformacijski prostor koji se treba pretražiti, a shodno tome i vrijeme provođenja računa.[[54]](#endnote-56)

Za konstrukciju FGSB-a potrebno je odrediti radijus svih solvatacijskih sfera, koji se može procijeniti na temelju minimuma koji se pojavljuju na radijalnoj funkciji raspodjele molekula vode oko centara. Poznato je da molekule otapala koje se nalaze izvan prve dvije solvatacijske sfere nemaju značajne interakcije sa solutom,[[55]](#endnote-58) što znači da ih je moguće zamijeniti implicitno modeliranim otapalom. Zbog toga, radijus solvatacijskih sfera određen je kao drugi minimum funkcije radijalne gustoće vjerojatnosti nalaženja molekula otapala.

Za određivanje radijusa napravljeni su histogrami poput onog na slici 1. Prva se solvatacijska sfera nalazi između prvog i drugog (0 – 3,1 Å), a druga između drugog i trećeg minimuma (3,1 – 3,8 Å).

Slika 1. Funkcija radijalne gustoće vjerojatnosti nalaženja atoma kisika molekula vode, centrirana na dušiku anilina. Graf je dobiven razmatranjem 4173 različita klastera s 50 molekula vode.

Na dobivenim manjim klasterima provedena je NCU (*Natural Cluster Unit*) analiza.[[56]](#endnote-59) Na temelju jakosti interakcija među atomima, NCU analiza pronalazi uzorke u vezanju i određuje međusobno čvršće vezane agregacijske podjedinice u danom sustavu. Tako su NCU analizom određeni klasteri soluta s nekoliko najčvršće vezanih molekula otapala. Nakon provedbe NCU analize vidljivo je nakon koliko molekula otapala koje tvore klaster sa solutom dodavanje još jedne eksplicitno modelirane molekule otapala ne stabilizira sustav više nego implicitno modelirano otapalo, to jest, kontinuum. Molekule vode tada tvore čvršće vezane klastere međusobno nego li s klasterom koji sadrži solut. Na klasterima s manjim brojem molekula vode provedene su dodatne optimizacije, prvo na srednjoj razini teorije s većim, a zatim na višoj razini teorije s manjim brojem energijski najpovoljnijih klastera.

* 1. Optimizacija prvog koraka metode

Daleko najzahtjevniji korak korištene metode jest prvi – generiranje početnih klastera. Pritom je bitno da klasteri budu donekle sferični sa solutom u centru, pri čemu su funkcionalne skupine okružene zadovoljavajućim brojem eksplicitnih molekula otapala, te da udaljenosti među molekulama u sustavu nisu ni prevelike ni premale. Također, bitno je da klasteri budu međusobno različiti i njihovo generiranje nije prezahtjevno.

S obzirom na veličinu soluta, početni su klasteri imali 50 molekula vode. Generirani su korištenjem programa GAMESS[[57]](#endnote-60). Za molekule soluta odabrano je nekoliko bitnijih konformera, a svi atomi kisika koji pripadaju molekulama vode postavljeni su na položaj nekog od atoma koji pripada funkcionalnoj skupini molekule soluta. Za nabijene vrste to je bio atom na kojem se nalazi naboj, dok je za neutralne vrste to bio atom na koji karakterizira najveća apsolutna vrijednost elektrostatskog potencijala. Provođenjem računa uz ključnu riječ *rndini=true* molekule vode stohastički su izbačene u približno sferični oblik oko soluta, s funkcionalnom skupinom u centru. Tako su dobiveni početni klasteri, koji su se nadalje koristili za *basin hopping* *Monte Carlo* (BHMC) račun. Solut je modeliran DFT metodom, uz korištenje M06-2X funkcionala, s baznim skuupom 6-31G(d,p). Eksplicitno otapalo modelirano je EFP metodom, uz korištenje H2ODFT potencijala. Za implicitno modelirano otapalo poslužio je C-PCM.

BHMC procedura generira nove geometrije nasumičnim odabirom nekog broja molekula na kojima se provodi određeni broj translacija i rotacija. Cilj optimizacije takve metode je uz minimalni utrošak vremena generirati što veći broj različitih klastera. Kako postizanje jednog od tih ciljeva najčešće ide nauštrb onog drugog, cilj je pronaći parametre koji daju optimalan omjer broja značajno različitih geometrija i vremena potrebnog njihovo generiranje. Variranje parametara prikazanih u tablici 2 provedeno je po *ceteris paribus* principu – kako bi se izolirao utjecaj promjene određene varijable, sve su ostale držane konstantnima. Kako bi se metoda optimizirala i za neutralne molekule i za ione, kao modelne sustave odabrani su fenilhidroksilamin, te protonirani i deprotonirani anilin. Ukupno je provedeno 1050 varijanti računa. U slučaju svih modelnih sustava isti parametri, prikazani podebljano u tablici 2, pokazali su se najboljima.

Tablica 2. Optimizacija BHMC procedure za generiranje početnih geometrija

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Varirani parametar  (ključna riječ) | Raspon vrijednosti[[58]](#footnote-1) | Komentar |
| Početna temperatura (TEMPI) | 1. 300 K  2. 500 K  3. 3000 K  4. **10 000 K**  5. 20 000 K | Daje najviše geometrija po jedinici vremena |
| Broj blokova koji, ovisno o broju rotacijskih i translacijskih koraka, određuju koliko se geometrija evaluira (NBLOCK) | 1. **1**  2. 2  3. 5 | Daje najviše geometrija po jedinici vremena |
| Broj nasumično odabranih EFP fragmenata (eksplicitno modeliranih molekula vode) na kojima se vrše geometrijske promjene u određenom koraku (NFRMOV) | 1. **5**  2. 10  3. 20 | Daje najviše različitih geometrija po jedinici vremena |
| Broj geometrijskih promjena nakon kojih se provodi optimizacija (NSTMIN) | 1. 10  2. **50**  3. 100 | Daje najviše različitih geometrija po jedinici vremena |
| Tolerancija minimalne udaljenosti među atomima soluta ili otapala nakon izvršenog optimizacijskog koraka (SEPTOL) | 1. 1 Å  2. **1,1 Å**  2. 1,2 Å | Premale vrijednosti rezultiraju češćim greškama, a prevelike slabo vezanim klasterima |
| Broj translacijskih koraka u svakom bloku (NTRAN) | 1. 10  2. 20  3. 30  4. **40**  5. 50 | Daje najviše različitih geometrija po jedinici vremena |
| Broj rotacijskih koraka u svakom bloku (NROT) | 1. 10  2. 20  3. 30  4. **40**  5. 50 | Daje najviše različitih geometrija po jedinici vremena |
| Faktor koji određuje veličinu geometrijske promjene (SCALE) | 1. 0,5  2. **1** | Veća translacija u danom rasponu daje više geometrija po jedinici vremena |
| Broj geometrija koje se razmatraju pri danoj temperaturi (NGEOPT) | 1. **100**  2. 200 | Daje najviše različitih geometrija po jedinici vremena |
| Broj optimizacijskih koraka (NSTEP) | 1. 5  2. **8**  3. 10  4. 20 | Kratka optimizacija omogućuje lakši pronalazak redundantnih (istovjetnih) geometrija, dodatna optimizacija može biti provedena po potrebi |

Prilikom generiranja klastera sustavi su ograničeni u kocki čiji su bridovi iznosili 10 Å. Unutar jednog računa razmatrano je 100 geometrija nastalih provođenjem 40 translacija i 40 rotacija na 5 nasumično određenih molekula vode. Geometrije su dobivane jedna iz druge navedenim postupkom, a nakon 50 generiranih geometrija provođena je optimizacija od 8 koraka. Temperatura sustava je postavljena na 20 000 K.

Sve solvatacijske sfere centrirane su na atome vodika vezane na heteroatome. Određeni radijusi odgovarali su trećim minimumima radijalnih funkcija distribucije, a prikazani su u tablici 2.

*Tablica 2. Solvatacijske sfere modeliranih molekula i njihovi radijusi.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Solut | *Centri* solvatacijsk*ih* sfer*a* | Radijus*i* |
| Anilin | Vodikovi atomi -NH2 skupine | 4,1 Å |
| Protonirani anilin | Vodikovi atomi –NH3+skupine | 4,3 Å |
| Fenilhidroksilamin | Vodikovi atomi –NHOH skupine | 4,1 Å |
| Fenilhidroksilamin protoniran na kisiku | Vodikovi atomi na –NHOH2+ skupini | 4,3 Å |
| Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku | Vodikovi atomi na –NH2OH+ skupini | 4,3 Å |

Eliminacija geometrijski vrlo sličnih klastera provedena je procedurom koja preklapa molekulu soluta jedne geometrije sa molekulom soluta druge geometrije i računanjem međusobne minimalne udaljenosti svih atoma. Pritom se kao kriterij sličnosti uzima ukupna suma srednje kvadratne udaljenosti utežena nabojima jezgara. Korišteni kriterij različitosti ovisio je broju eksplicitnih molekula vode, a iznosio je 0,3 + 0,1 *n*(H2O) Å.

* 1. Reoptimizacije na višoj razini teorije i termokemijski računi

Za račune energije na danoj geometriji, NCU analizu, preciznije optimizacije manjih klastera, te račune frekvencija, korišten je Gaussian 09 programski paket.[[59]](#endnote-61) Geometrije s manjim brojem molekula vode, dobivene NCU analizom, optimizirane su korištenjem M06-2X funkcionala s osnovnim skupom 6-31+G(d,p) i SMD modelom implicitnog otapala, dva puta po 10 koraka kako bi se proučila promjena energije nakon svakog skupa od 10 optimizacijskih koraka. Račun frekvencija proveden je na SMD/M06-2X/6-311+G(d,p) razini teorije.

Prije završnog optimizacijskog koraka programom koji eliminira višak sličnih geometrija reduciran je broj klastera. Zatim su eliminirani oni čija je energija do 3 kcal/mol veća od energije najstabilnijeg što odgovara zastupljenosti od otprilike 0,6% pri temperaturi od 298,15 K. Zatim su proučeni vizualno i ručno su eliminirani oni koji su se neznatno razlikovali od drugih klastera niže energije. Preostali klasteri optimizirani su na SMD/[ω](http://www.q-chem.com/features40/F13htm.pdf)B97X-D/6-311+G(2df,2p) razini teorije te im je određena standardna Gibbsova energija uz korištenje kvaziharmonijske aproksimacije.26

1. Rezultati i rasprava

Rezultati ovog rada prvenstveno su kvalitativne prirode. Za zadovoljavajuće kvantitativne rezultate nužno je sustavno pristupiti posljednjem koraku metode, odnosno provesti završne optimizacije i račune frekvencija na više razina teorije kako bi se pronašla optimalna. Preliminarni kvantitativni rezultati pokazuju kako dodatak eksplicitnih molekula vode značajno povećava točnost predviđanja p*Kb* vrijednosti anilina. Greška u predviđenoj p*Kb* vrijednosti iznosi 6,5 za implicitno otapalo, dok dodatkom eksplicitnih molekula vode pada na 5,7 dodatkom jedne, 5,4 uz dvije i 4,4 uz tri eksplicitne molekule vode.

Ovim rezultatima mogu se pronaći dva prigovora. Kao prvo, broj konfiguracija za koji je proveden posljednji korak je relativno malen, pa dobivene standardne Gibbsove energije ansambla nisu konvergirale. Kao drugo, iz dobivenih rezultata bez daljnjih računa se ne može zaključiti jesu li tri eksplicitne molekule vode dovoljne za korektan opis nabijenih vrsta. U slučaju manjeg broja molekula vode (0, 1 i 2), izračunate p*Kb* vrijednosti značajno se mijenjaju (> 1,5 kcal/mol) dodatkom sljedeće molekule otapala. Osim toga, u ovom radu nisu računate greške zbog superpozicije osnovnih skupova (BSSE). Iz navedenih razloga, izračun konstanti bazičnosti na temelju standardnih Gibbsovih energija ovdje promatranih modelnih spojeva u otopini neće biti detaljnije uključen u rezultate ovog rada.

* 1. Analiza dobivenih geometrija

U sljedećim poglavljima biti će opisane dobivene geometrije. Svako poglavlje započinje razmatranjem elektrostatskog potencijala proučavane molekule bez eksplicitnih molekula vode na SMD/ωB97XD/6‑311+G(2df,2p) razini teorije uz komentar odabranih centara solvatacijskih sfera. Nakon toga, slijedi opis najstabilnih konfiguracija s jednom, dvije i tri molekule vode.

* + 1. Anilin

Na slici 2 narančasta i crvena boja odgovaraju negativnom elektrostatskom potencijalu. Žuta bojom označena su neutralna područja, a zelenom bojom ona koja pripadaju nešto pozitivnijem elektrostatskom potencijalu. Na slici je vidljivo da prostor iznad aromatskog prstena i atoma dušika ima najnegativniji, a u blizini atoma vodika vezanih na dušik najpozitivniji elektrostatski potencijal, te je za očekivati da će tamo dolaziti do značajnijih interakcija s otapalom.



*Slika 2. Elektrostatski potencijal anilina mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izovrijednost 0,0004). Granice su -0,015 a.u. (tamno crveno) i 0,15 a.u. (tamno plavo).*

Najbolja konfiguracija anilina s jednom molekulom vode je **A-1H2O-1** kod koje je kisik molekule vode donor vodikove veze, a dušik anilina akceptor. Drugi vodikov atom vode usmjeren je prema prostoru iznad aromatskog prstena. U sljedećoj najstabilnijoj konformaciji, **A-1H2O-2**, molekula vode nalazi se iznad prstena s vodikovim atomima orijentiranim prema aromatskom prstenu.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **A-1H2O-1 (0,00)** | **A-1H2O-2 (0,15)** |

*Slika 3. Konfiguracije anilina s jednom molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

U slučaju s dvije molekule vode, vidljivo je kako se one nalaze iznad dušikovog atoma (s kisikom vode kao donorom vodikove veze) i aromatskog prstena (s vodikovim atomima orijentiranim prema prstenu). To ni ne čudi budući da su interakcije upravo takvog tipa primijećene kod najstabilnijih konfiguracije s jednom molekulom vode. Čak štoviše, konfiguracije **A-2H2O-1** i **A-2H2O-2** mogu se dobiti kombinacijom dviju prikazanih konfiguracija s jednom molekulom vode. **A-2H2O-3** i **A-2H2O-4** razlikuju se od stabilnijih konfiguracija po tome što nema interakcija između molekula vode i benzenskog prstena.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **A-2H2O-1 (0,00)** | **A-2H2O-2 (0,99)** |
|  |  |
| **A-2H2O-3 (2,07)** | **A-2H2O-4 (2,09)** |

*Slika 4. Konfiguracije anilina s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

U svim konfiguracijama anilina s tri molekule vode jedna je molekula redovito u interakciji s dušikom. Preostale dvije molekule vode tvore raznovrsne cikličke, odnosno lančaste obrasce vezanja. Valja primijetiti da se u tri od četiri najstabilnije konfiguracije redovito pojavljuju interakcije s aromatskom jezgrom.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **A-3H22O-1 (0,00)** | **A-3H22O-2 (0,30)** |
|  |  |
| **A-3H22O-3 (0,48)** | **A-3H22O-4 (0,48)** |

*Slika 5. Konfiguracije anilina s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

* + 1. Protonirani anilin



*Slika 6. Elektrostatski potencijal protoniranog anilina mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izovrijednost 0,0004). Granice su -0,005 a.u. (tamno crveno) i 0,29 a.u. (tamno plavo).*

Vidljivo je da je elektrostatski potencijal protoniranog anilina veoma pozitivan u blizini protoniranog dušikovog atoma, a smanjuje se udaljavanjem od mjesta protonacije.

Protonirani anilin s jednom molekulom vode, očekivano ne daje raznolike konformere slične energije. Udio prikazanog konformera **AH-1H2O-1** u Boltzmannovoj raspodjeli je iznad 99%.



**AH-1H2O-1**

*Slika 7. Najstabilnija konfiguracija protoniranog anilina s jednom molekulom vode.*

Protonirani anilin s dvije molekule vode pokazuje četiri osnovna obrasca vezanja. U najstabilnijoj konfiguraciji **AH-2H2O-1** molekule vode rade vodikove veze s vodicima na dušiku, dok treći vodik na dušiku leži u ravnini s aromatskim prstenom. **AH-2H2O-3** slična je toj konfiguraciji, ali kod nje su vodici na protoniranoj amino-skupini zarotirani za oko 90 stupnjeva u odnosu na **AH-2H2O-1**. Značajno drugačije obrasce od navedenih pokazuju konfiguracije **AH-2H2O-2** i **AH-2H2O-4.** Kod njih su molekule vode ulančano povezane vodikovim vezama počevši od protonirane amino skupine, pa do centralnog dijela aromatskog prstena. Pritom su jedan ili oba vodika te molekule orijentirani prema aromatskom prstenu, što ukazuje na interakcije s π sustavom. Te te se dvije konfiguracije razlikuju prema različitom obrascu vodikovih veza, no u oba slučaja on je cikličkog oblika.

Budući da jedna od molekula na strukturama 3 i 8 pripada drugoj solvatacijskoj sferi funkcionalne skupine, uzimanje u obzir svih molekula vode unutar dvije solvatacijske sfere funkcijske skupine pokazuje se opravdanim.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **AH-2H2O-1 (0,00)** | **AH-2H2O-2 (0,91)** |
|  |  |
| **AH-2H2O-3 (0,95)** | **AH-2H2O-4 (1,28)** |

*Slika 8. Konfiguracije protoniranog anilina s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

Najstabilnije konfiguracije s tri molekule vode mogu se dobiti iz gore spomenutih konfiguracija s dvije molekule vode, to jest, lokalnih i globalnih minimuma na plohi potencijalne energije koji odgovaraju njihovim geometrijama. Tako se najstabilnija konformacija s tri molekule vode, **AH-3H2O-1**, dodavanjem jedne molekule vode može dobiti iz **AH-2H2O-1** s dvije molekule vode. Tri molekule vode zajedno s protoniranom amino- skupinom prave prsten vodikovih veza.

Valja primijetiti da se u svim konformacijama pojavljuju lančaste i prstenaste strukture, te da ni u jednoj od pet najstabilnijih konfiguracija protonirana amino- skupina nije solvatirana s tri molekule vode.

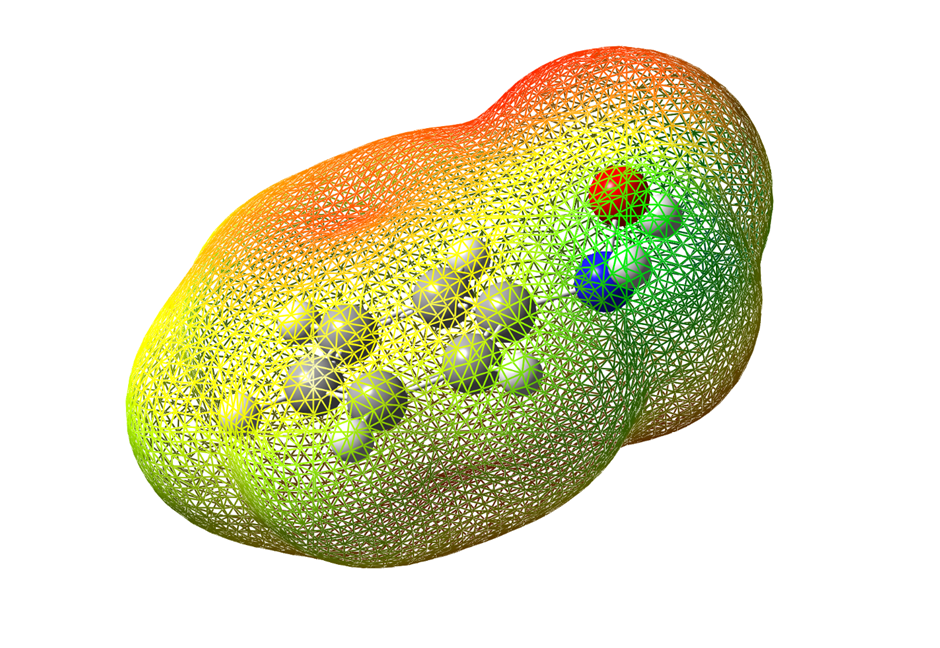
|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **AH-3H2O-1 (0,00)** | **AH-2H2O-2 (0,72)** |
|  |  |
| **AH-3H2O-3 (0,75)** | **AH-3H2O-4 (1,09)** |



**AH-3H2O-5 (1,65)**

*Slika 9. Konfiguracije protoniranog anilina s tri molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

* + 1. Fenilhidroksilamin



*Slika 10. Elektrostatski potencijal fenilhidroksilamina mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izovrijednost 0,0004). Granice su -0,015 a.u. (tamno crveno) i 0,15 a.u. (tamno plavo).*

Najnegativniji elektrostatski potencijal očito je u blizini kisikovog i dušikovog atoma, dok je donekle pozitivan elektrostatski potencijal prisutan kod atoma vodika vezanog na dušik. Na tim se mjestima mogu očekivati najbitnije interakcije s otapalom.

Kao najstabilnije konfiguracije fenilhidroksilamina s jednom molekulom vode izdvajaju se tri energijski veoma slične. Najstabilnija je **FHA-1H2O-1** kod koje je voda donor vodikove veze a dušik fenilhidroksilamina akceptor. Kod preostale dvije konfiguracije kisik fenilhidroksilamina je u jednom slučaju donor a u drugom slučaju akceptor vodikove veze. Očekivano, molekula vode se u svim prikazanim konfiguracijama nalazi unutar prve solvatacijske sfere.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHA-1H2O-1 (0,00)** | **FHA-1H2O-2 (0,28)** |



**FHA-1H2O-3 (0,31)**

*Slika 11. Konfiguracije fenilhidroksilamina s jednom molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

Najstabilnije konfiguracije fenilhidroksilamina s dvije molekule vode gubitkom jedne molekule vode mogu se reducirati na gore prikazane najstabilnije konfiguracije s jednom molekulom vode. Pritom se kod **FHA-2H2O-1** i **FHA-2H2O-3** molekule vode protežu od funkcionalne skupine do područja iznad aromatskog prstena, pritom međusobno i s fenilhidroksilaminom tvoreći vodikove veze, dok je u konfiguraciji **FHA-1H2O-2** vidljiv ciklički obrazac vodikovih veza dviju molekula vode i *N*-hidroksilamino- skupine.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHA-2H2O-1 (0,00)** | **FHA-1H2O-2 (0,60)** |



**FHA-2H2O-3 (0,67)**

*Slika 12. Konfiguracije fenilhidroksilamina s dvije molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHA-3H2O-1 (0,00)** | **FHA-3H2O-2 (0,08)** |
|  |  |
| **FHA-3H2O-3 (0,46)** | **FHA-3H2O-4 (1,52)** |

*Slika 13. Konfiguracije fenilhidroksilamina s tri molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

* + 1. Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku



*Slika 14. Elektrostatski potencijal fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izovrijednost 0,0004). Granice su -0,005 a.u. (tamno crveno) i 0,29 a.u. (tamno plavo).*

Budući da je elektrostatski potencijal izrazito pozitivan u blizini vodikovih atoma funkcionalne skupine, upravo tamo se očekuje i većina najbitnijih interakcija s otapalom.

Kao najstabilnija konfiguracija fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku pronađena je ona kod koje dušikov a tom donor vodikove veze, za razliku od najstabilnije konfiguracije fenilhidroksilamina s jednom molekulom vode, gdje je dušikov atom akceptor vodikove veze. To je očekivanoimajući u vidu mapu elektrostatskog potencijala na slici 14. Konfiguracija **FHANH-3H2O-2**, kao druga najstabilnija, analogna je konfiguraciji **FHA-3H2O-2** nenabijenog fenilhidroksilamina.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHANH-1H2O-1 (0,00)** | **FHANH-1H2O-2 (0,11)** |

*Slika 15. Konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku s tri molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

Dvije su konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku s dvije molekule vode energetski značajno povoljnije od svih ostalih. Relativno malom broju različitih energijski niskih konfiguracija razlog je vjerojatno veća usmjerenost interakcija zbog prisutnog pozitivnog naboja.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHANH-2H2O-1 (0,00)** | **FHANH-2H2O-2 (2,11)** |

*Slika 16. Konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku s tri molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

Klasteri s tri molekule vode, očekivano, pokazuju veću geometrijsku raznolikost od onih s jednom i dvije, no zastupljenost najstabilnije konfiguracije i dalje je daleko veća od zastupljenosti ostalih. Dva najstabilnija klastera rade iste tipove interakcija, no s različitim obrascima vodikovih veza, dok preostale dvije nisu u interakciji s aromatskim prstenom. Vidljiva je tendencija stvaranja cikličkih obrazaca vodikovih veza.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHANH-3H2O-1 (0,00)** | **FHANH-3H2O-2 (1,26)** |
|  |  |
| **FHANH-3H2O-3 (1,98)** | **FHANH-3H2O-4 (4,67)** |

*Slika 17. Konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku s tri molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

* + 1. Fenilhidroksilamin protoniran na kisiku



*Slika 18. Elektrostatski potencijal fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izovrijednost 0,0004). Granice su -0,005 a.u. (tamno crveno) i 0,29 a.u. (tamno plavo).*

Fenilhidroksilamin protoniran na kisiku (FHAOH) značajno (oko 12 kcal/mol) je manje stabilan od fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku te kao takav nije zanimljiv za razmatranje bazičnosti. Međutim, FHAOH može biti međuprodukt u reakciji redukcije fenilhidroksilamina.

Globalni minimum konfiguracijskog prostora fenilhidroksilamina protoniranog na kisiku i jedne molekule vode značajno je zastupljen (> 99%) u Boltzmannovoj raspodjeli. Molekula vode je u toj konfiguraciji protonirana, te se pojavljuje struktura koja podsjeća na *Zundel* kation.



**FHAOH-1H2O-1**

*Slika 19. Najstabilnija konfiguracija fenilhidroksilamina protoniranog na kisiku s jednom molekulom vode.*

Konfiguracije s dvije molekule vode (**FHAOH-2H2O-1** i **FHAOH-2H2O-3**)također sugeriraju kako se kiseli proton pretežito nalazi na molekulama vode, odnosno pokazuju nastanak kompleksa molekule H3O+ i fenilhidroksilamina. U konfiguraciji **FHAOH-2H2O-2** ne dolazi do nastanka takvog kompleksa, već je pozitivni naboj podjednako raspoređen na oba protona na kisiku.

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| **FHAOH-2H2O-1 (0,00)** | **FHAOH-2H2O-2 (0,92)** |
|  | |
| **FHAOH-2H2O-3 (2,10)** | |

*Slika 20. Konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na kisiku s dvije molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.*

Budući da je FHAOH daleko manje stabilan od FHANH, geometrije s tri molekule vode nisu razmatrane.

1. Zaključak

U sklopu ovog rada primijenjena je nova klaster-kontinuum metoda kojom je proučena mikrosolvatacija molekula anilina, fenilhidroksilamina i njihovih protoniranih vrsta. Dobivene su najstabilnije geometrije koje uključuju solut s jednom, dvije i tri molekule vode.

Početni korak metode u kojem se generira veliki broj fizikalno smislenih klastera je uspješno optimiziran. Sistematskim variranjem parametara *Monte Carlo basin hopping* procedure u programskom paketu GAMESS postignuto je brže generiranje međusobno različitih početnih geometrija.

Konačnim dobivenim konfiguracijama proučene su strukturne značajke, posebno imajući u vidu elektrostatski potencijal na molekuli soluta. Karakterizirani su obrasci vodikovih veza koje molekule vode prave sa solutom i međusobno. Uočeno je stvaranje cikličkih obrazaca vodikovih veza kod konfiguracija s dvije i više molekula vode. Također, primijećeno je da molekule vode stupaju u interakciju s aromatskim prstenom modelnih spojeva što ukazuje kako aromatske sustve ne treba zanemarivati prilikom razmatranja mikrosolvatacije, pogotovo kod nenabijenih molekula.

Određene su standardne Gibbsove energije soluta u vodenoj otopini. Prema Boltzmannovoj distribuciji određene su relativne zastupljenosti najstabilnijih konfiguracija soluta s određenim brojem molekula otapala. U slučaju neutralnih soluta, položaj molekula soluta manje je bitan nego u slučaju nabijenih vrsta, što se očituje razlikama energija različitih konfiguracija. Određene su relativne stabilnosti protoniranih oblika fenilhidroksilamina, pri čemu se fenilhidroksilamin protoniran na dušiku pokazao stabilnijim za oko 12 kcal/mol kada je solvatiran s jednom eksplicitnom molekulom vode, što je u kvalitativnom slaganju s eksperimentalnim podacima.

Standardne Gibbsove energije solvatiranih solute upotrijebljene su za izračun konstanti bazičnosti anilina i fenilhidroksilamina u u vodenoj otopini. Iako korištenje ove metode pokazuje veliko poboljšanje u odnosu na korištenje isključivo implicitnog otapala, dobivena odstupanja su i dalje značajna.Stoga je u planu povećati preciznost metode boljim opisom ansambla i duljim optimizacijama. Također, potrebno je isprobati više razina teorije za račune u završnom koraku metode kako bi se pronašla ona koja metodi najbolje odgovara.

1. Sažetak

U radu je testirana nova klaster-kontinuum metoda modeliranja solvatacije. U sklopu rada optimiziran je prvi korak metode – stohastičko raspršenje molekula vode oko funkcijskih skupina i generiranje mnoštva različitih i fizikalno smislenih klastera kratkom optimizacijom. To je postignuto variranjem parametara *basin hopping Monte Carlo* procedure u programu GAMESS, pri čemu je povećana učinkovitost metode.

Na temelju početnih klastera napravljene su funkcije radijalne gustoće vjerojatnosti nalaženja atoma kisika molekula vode oko funkcijskih skupina. Na temelju toga solutima su određeni solvatacijski bazeni funkcionalnih skupina, koji sadrže sve potencijalno bitne molekule otapala za mikrosolvataciju soluta. Nakon toga, odabir najčvršće vezanih molekula vode proveden je NCU analizom.

Kao modelni soluti odabrani su anilin, fenilhidroksilamin i njihove protonirane vrste. Proučeni su strukturni uzorci nekolicine najstabilnijih konfiguracija solute s jednom, dvije i tri molekule na SMD/ωB97XD/6-311+G(2df,2p) razini teorije. Dobiveni rezultati pokazuju značajno poboljšanje u odnosu na one dobivene korištenjem samo implicitnog otapala.

Ključne riječi: DFT, EFP, klaster‑kontinuum, mikrosolvatacija, NCU analiza, solvatacijski bazeni funkcionalnih skupina

1. Summary

In this work, a new cluster-continuum solvation method was tested. First step of the method – the generation of sufficiently different clusters in which the functional groups of the solute are surrounded by water molecules – was optimized. This was achieved by varying the parameters of the basin hopping Monte Carlo procedure in the GAMESS program package, which increased the overall efficacy of the method.

Based on the initial clusters, radial probability distribution functions for oxygen atoms of water molecules around the functional groups of the solute were created. They were used in order to construct functional group solvation basins, in which all the potentially important explicit solvent molecules for consideration of microsolvation are located. Afterwards, the solvent molecules most tighty bound to the solute were determined using NCU analysis.

Aniline, phenylhydroyxlaniline and their protonated species were chosen as model systems. Structural patterns of the most stable clusters with 1, 2 and 3 water molecules were studied at the SMD/ωB97XD/6-311+G(2df,2p) level of theory. Results show significant improvements in comparison with those produced only by using the implicit solvent.

Keywords: cluster-continuum, DFT, EFP, functional group solvation basins, microsolvation, NCU analysis,

1. Životopis

Rođen sam 24. 6. 1991. u Varaždinu, gdje sam završio osnovnu i glazbenu školu. Od 2006. do 2010. godine pohađao sam varaždinsku Prvu gimnaziju. 2010. godine upisao sam preddiplomski studij kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu, koji sam završio 2014. godine. Te sam godine upisao diplomski studij kemije, istraživački smjer – grane fizikalnu i organsku kemiju. 2010. godine sudjelovao sam u radu grupe Znanstvene čarolije, a od 2013. godine redovito svake godine sudjelujem u Otvorenom danu Kemijskog odsjeka. Za sudjelovanje u 6. Otvorenom danu kemije zajedno sa svojim kolegama sam dobio posebnu Rektorovu nagradu. Od 2013. do 2014. volontirao sam na Zavodu za organsku kemiju i Zavodu za fizikalnu kemiju, a 2014. godine sudjelovao sam na 23. Hrvatskom skupu mladih kemičara i kemijskih inženjera (SMLKI) s posterskim priopćenjem i volontirao na Institutu Ruđer Bošković u grupi dr. sc. Zorana Glasovca, v. zn. sur. Te sam godine i bio demonstrator na predmetu Molekularno modeliranje.

1. Popis literature

1. . 611-613 589-593 41-50 157-168. [↑](#endnote-ref-1)
2. . C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Efects in Organic Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2011. [↑](#endnote-ref-2)
3. . J. Fruwert, G. Geiseler, *Z. Chem*. **20** (1980) 157-167. [↑](#endnote-ref-3)
4. . I. Rončević, doktorska disertacija, 2015.

   5. C. Stan Tsai, *An Introduction to Computational Biochemistry*, Wiley, New York, 2002. [↑](#endnote-ref-4)
5. . R. H. Petrucci, *General Chemistry: Principles and Modern Applications,* Toronto, Ont.: Pearson Canada, 2011. [↑](#endnote-ref-6)
6. . G. Booth, Nitro Compounds, *Aromatic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, 2000. [↑](#endnote-ref-7)
7. . H. Vančik, *Aromatic C-nitroso Compounds*, Springer, NY, 2013. [↑](#endnote-ref-8)
8. . E. M. Kosower, *An Introduction to Physical Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1968. [↑](#endnote-ref-9)
9. . S. Canuto, *Solvation Effects on Molecules and Biomolecules*, Springer, Berlin, 2008. [↑](#endnote-ref-10)
10. . Z. X. Wang, Y. Duan, *J. Comput. Chem.* **14** (2004) 1699-1716. [↑](#endnote-ref-11)
11. . C. Reichart, *Pure Appl. Chem*. **54** (1982) 1867-1884. [↑](#endnote-ref-12)
12. . J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev*. **105** (2005) 2999-3093. [↑](#endnote-ref-13)
13. . C. P. Kelly, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 2493-2499. [↑](#endnote-ref-14)
14. . A. V. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **9** (2013) 609-620. [↑](#endnote-ref-15)
15. . A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 6378-6396. [↑](#endnote-ref-16)
16. . . [↑](#endnote-ref-18)
17. . A. H. Fainberb, S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.,* **78** (1956) 2770-2781. [↑](#endnote-ref-19)
18. . J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.,* **105** (2005) 2999-3094. [↑](#endnote-ref-20)
19. . . [↑](#endnote-ref-21)
20. . J. O. Morley, R. M. Morley, R. Docherty, M. H. Charlton, *J. Am. Chem. Soc.*, **119** (1997) 10192-10202. [↑](#endnote-ref-22)
21. . C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.*, **99** (1999) 2161-2200. [↑](#endnote-ref-23)
22. . C. J. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008), 760-768. [↑](#endnote-ref-24)
23. . K. Kitaura, K. Morokuma, *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*, Plenum, New York, 1981. [↑](#endnote-ref-25)
24. . R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **115** (2011) 14556‑14562. [↑](#endnote-ref-26)
25. . B. Mennucci, J. Phys. Chem. Lett. **10** (2010) 1666–1674. [↑](#endnote-ref-27)
26. . A. V. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **4** (2008) 877-887. [↑](#endnote-ref-28)
27. . C. S. Zuo, O. Wiest, Y. D. Wu, *J. Phys. Chem. A*, **113** (2009), 12028-12034. [↑](#endnote-ref-29)
28. . R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **24** (2010) 317-333. [↑](#endnote-ref-30)
29. . V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 4538–4543. [↑](#endnote-ref-31)
30. . C. Reichard, *Pure Appl. Che*m. **54**, (1982) 1867-1884. [↑](#endnote-ref-32)
31. . J. Tomasi, B. Mennucci, E. Cances, *J. Mol. Struc: THEOCHEM,* **464** (1999) 211-226. [↑](#endnote-ref-33)
32. . E. A. Rahmouni, E. Kochanski, R. Wiest, P. E. S. Wormer, J. Langlet, *J. Chem. Phys.* **93** (1990) 6648-6653. [↑](#endnote-ref-34)
33. . *,*. [↑](#endnote-ref-35)
34. . B. Mennucci, J. Tomasi, R. Cammi, J. R. Cheeseman, *J. Phys. Chem.,* **106** (2002), 6102‑6113. [↑](#endnote-ref-36)
35. . . [↑](#endnote-ref-37)
36. . A. Klamt, *J. Phys. Chem*. **99** (1995) 2224-22. [↑](#endnote-ref-38)
37. . I. Adamovic, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 10267-10273. [↑](#endnote-ref-39)
38. . 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-40)
39. . T. Vreven and K. Morokuma, in *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*, Ed. B. Mennucci and R. Cammi (Wiley, 2008). [↑](#endnote-ref-41)
40. . M. J. Mullin, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem., B* **113** (2009) 14413-14420. [↑](#endnote-ref-42)
41. . R. Vianello, J. Mavri, *New J. Chem.,* **36** (2012) 954–962. [↑](#endnote-ref-43)
42. . V. L. Slipchenko, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A*, **113** (2009) 2092-2102. [↑](#endnote-ref-44)
43. . I. *Adamovic,* doktorska disertacija, 2009. [↑](#endnote-ref-45)
44. . ,. [↑](#endnote-ref-46)
45. . Y. Miller, L. J. Thomas, D. D: Kemp, J. B. Pitts, M. S. Gordon, J. D. Tobias, B. R. Gerber, *J. Phys. Chem. A*, **113** (2009) 12805-12814. [↑](#endnote-ref-47)
46. . M. J. Mullin, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 14413-14420. [↑](#endnote-ref-48)
47. . M. J. Mullin, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 8657-8669. [↑](#endnote-ref-49)
48. . I. Adamovic, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem. A*, **109** (2005) 1629-1636 [↑](#endnote-ref-50)
49. . D. Ghosh, O. Isayev, V. L. Slichenko, I. A. Krylov, *J. Phys. Chem. A*, **115** (2011) 6028-6038. [↑](#endnote-ref-51)
50. . Y. Zhao, G. D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*,**120** (2008) 215-241. [↑](#endnote-ref-52)
51. . S. Ehrlich, J. Moellmann, S. Grimme, *Acc. Chem. Res.,* **46**(2013) 916-926.  [↑](#endnote-ref-53)
52. . J. D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys*, **10** (2008) 6616-6620. [↑](#endnote-ref-54)
53. . K. Kitaura, K. Morokuma, Molecular Interactions, Vol. 1, Wiley, Chichester, 1980. [↑](#endnote-ref-55)
54. [↑](#endnote-ref-56)
55. . J. M. J. Swanson, C. M. Maupin, H. Chen, M. K. Petersen, J. Xu, Y. Wu, G. A. Voth, *J.Phys. Chem* B **111** (2007) 4300-4314. [↑](#endnote-ref-58)
56. . NBO 6.0. E. D. Glendening, J, K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison (2013). [↑](#endnote-ref-59)
57. . M. S. Gordon, M. W. Schmidt, Advances in electronic structure theory: GAMESS a decade later, u knjizi C. E. Dykstra, G. Frenking, K. S. Kim, G. E. Scuseria, Theory and Applications of Computational Chemistry: the first forty years, Elsevier, Amsterdam, 2005. [↑](#endnote-ref-60)
58. Najbolja vrijednost je podebljana. [↑](#footnote-ref-1)
59. . Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009. [↑](#endnote-ref-61)