

# NCU analiza u kvantno-kemijskom modeliranju mikrosolvatacije

---

**Bubaš, Matej**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:101394>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-26**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Matej Bubaš

# **NCU ANALIZA U KVANTNO-KEMIJSKOM MODELIRANJU MIKROSOLVATACIJE**

## **Diplomski rad**

predložen Kemijskom odsjeku

Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

radi stjecanja akademskog zvanja

magistra kemije

Zagreb, 2017.



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

Diplomski rad izrađen je u okviru projekta HRZZ-a pod nazivom ORGMOL, 7444.



## Zahvale

Kako se bliži kraj mom diplomskom studiju primjećujem da je emocija koja u meni dominira zahvalnost. Stoga ću iskoristiti ovu stranicu da je simbolički izrazim onima koji su me na studij usmjerili, pružili mi pomoć, bili mi podrška i nečemu me naučili.

Prvenstveno, hvala mami, tati, sestri, Sari, prijateljima i prijateljicama na ljubavi i podršci.

Hvala učiteljici Sukner i učitelju Marčecu koji su mi još od osnovne škole usadili ljubav prema prirodnim znanostima. Zahvaljujem i profesoru Kučaku, profesoru Meštroviću, Profesorici Vidović i profesoru Čohu koji su me naučili pravilno razmišljati onda kada sam to najmanje htio i najviše trebao.

Hvala Juri, Frigi, Špaci, Barbari, Siniši, Mirni, Marku, Dajani, Stipi, Leu, Sermeku, Stolaru, Sladi, Zlatanu, Soviću i mnogim drugim divnim ljudima s kojima sam se tokom studija družio. Zbog njih su mi dani na faksu bili veoma lijepi, a referati ne preružni. Hvala i Beri na spasonosnim kavama i zabavnim razgovorima.

Veliko hvala gospođama Hus, Pilko i Tomić što su me u više navrata izbavljale iz ralja administracije u koje sam, tokom studija, nerijetko bio sklon upasti.

Hvala profesoru Milinu i profesoru Tomišiću na izvrsnim predavanjima. Profesorici Petrović-Peroković, dr. Car, dr. Horvatu, i dr. Glasovcu zahvaljujem na uloženom trudu i vremenu, te vrijednom praktičnom znanju kojeg sam uz njihovu pomoć stekao. Hvala profesoru Cinčiću i dr. Stilinoviću što su mi pokazali da se uz trud i entuzijazam može zaista mnogo postići.

Hvala mom mentoru, profesoru Mihaliću, što me zanimljivim predavanjima zainteresirao za računalnu kemiju i što je uvijek bio voljan prodiskutirati o bilo kakvim nejasnoćama u gradivu. Hvala na pruženoj prilici, ukazanom povjerenju i znanju koje sam stekao pod njegovim mentorstvom.

Naposljetku, veliko hvala dr. Rončeviću. Njegov trud i zalaganje bili su daleko veći nego što sam očekivao i zaslužio. Kroz zadnjih par godina studija, koji završava ovim diplomskim radom pod njegovim izravnim vodstvom, bio mi je uzor kao znanstvenik i kao osoba.



**SADRŽAJ**

<b>ZAHVALE</b> .....	<b>V</b>
<b>SAŽETAK</b> .....	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>XIII</b>
<b>UVOD</b> .....	<b>3</b>
<b>LITERATURNI PREGLED</b> .....	<b>4</b>
VAŽNOST SOLVATACIJE I KAKO JU PROUČAVAMO.....	4
IMPLICITNI MODELI SOLVATACIJE.....	5
EKSPPLICITNI MODELI SOLVATACIJE .....	7
<i>EFP metoda</i> .....	8
<i>Utjecaj soluta na strukturu otapala</i> .....	8
KLASTER-KONTINUUM METODE .....	10
<b>TEORIJSKA OSNOVICA</b> .....	<b>14</b>
TEORIJA FUNKCIONALNA GUSTOĆE.....	14
IMPLICITNI MODELI .....	16
<i>GB (Generalised Born) modeli</i> .....	18
<i>PCM (Polarizable Continuum model)</i> .....	19
EKSPPLICITNI MODELI.....	20
<i>EFP metoda</i> .....	22
<i>QM modeli</i> .....	23
USPOREDBA EKSPPLICITNIH I IMPLICITNIH MODELA .....	24
KOMBINIRANJE EKSPPLICITNIH I IMPLICITNIH MODELA OTAPALA .....	25
MONTE CARLO METODA .....	28
SBFS PRISTUP .....	29
NCU ANALIZA.....	32
<b>EKSPERIMENTALNI DIO</b> .....	<b>34</b>
PREGLED KORIŠTENE METODE .....	34
GENERIRANJE POČETNIH KLASTERA .....	34
ODREĐIVANJE SBFS I REOPTIMIZACIJA.....	35
NCU ANALIZA.....	36

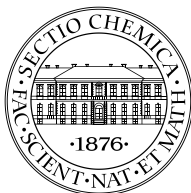




---

<b>REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>38</b>
GENERIRANJE POČETNIH KLASTERA .....	38
SOLVATACIJSKE SFERE FUNKCIONALNIH SKUPINA .....	39
NCU ANALIZA .....	41
<i>Sustavna NCU analiza .....</i>	<i>41</i>
<i>Granična NCU analiza .....</i>	<i>42</i>
<i>Kombinirani pristup .....</i>	<i>43</i>
ODABIR OPTIMALNOG BROJA MOLEKULA VODE U KLASTERU GRANIČNOM NCU ANALIZOM .....	45
ANALIZA DOBIVENIH GEOMETRIJA .....	49
<i>Anilin .....</i>	<i>49</i>
<i>Protonirani anilin .....</i>	<i>50</i>
<i>Fenilhidroksilamin .....</i>	<i>52</i>
<i>Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku .....</i>	<i>54</i>
ANALIZA ELEKTROSTATSKOG POTENCIJALA .....	57
<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>61</b>
<b>LITERATURNI IZVORI .....</b>	<b>632</b>
<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>XV</b>





Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
**Kemijski odsjek**

Diplomski rad

## SAŽETAK

NCU ANALIZA U KVANTNO-KEMIJSKOM MODELIRANJU MIKROSOLVATACIJE  
Matej Bubaš

Za opis strukture i reaktivnosti u otapalu posebno su bitne molekule otapala koje neposredno stupaju u interakcije sa solutom, a koje se poglavito nalaze u blizini funkcionalnih skupina.

Ovaj rad bavi se upotrebom NCU (Natural Cluster Unit) analize u svrhu modeliranja mikrosolvatacije. U radu se koristi nova, dvostupanjska klaster-kontinuum metoda. Prvi korak se temelji na upotrebi solvatacijskih bazena funkcionalnih skupina za pronalaženje svih molekula otapala koje su potencijalno bitne za mikrosolvataciju. U drugom koraku, NCU analizom molekule otapala rangiraju se po energiji interakcije sa solutom. Najbolje rangirane modeliraju se eksplicitno, a ostale se zamjenjuju kontinuumom.

U radu su proučavane molekule anilina, fenilhidroksilanilina i octene kiseline, te njihove konjugirane kiseline odnosno baze. Početni klasteri dobiveni su upotrebom Monte Carlo *basin hopping* metode, a nakon primjene SBFS metode i NCU analize konačne konfiguracije reoptimizirane su na  $\omega$ B97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD razini teorije.

(64 stranice, 17 slika, 5 tablica, 90 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski...)

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

Ključne riječi: fragmentacijske metode (EFP), klaster-kontinuum metode, mikrosolvatacija, Monte Carlo, NCU analiza, solvatacijske sfere, teorija funkcionala gustoće (DFT)

Mentor: prof. dr. sc. Zlatko Mihalić  
Neposredni voditelj: dr. sc. Igor Rončević

Ocjenitelji:

1. prof. dr. sc. Zlatko Mihalić
2. doc. dr. sc. Gordan Horvat
3. doc. dr. sc. Vladimir Stilinović
4. Zamjena: prof. dr. sc. Tomica Hrenar

Datum diplomskog ispita: 29. 9. 2017.





University of Zagreb  
Faculty of Science  
**Department of Chemistry**

Diploma Thesis

## ABSTRACT

### NCU ANALYSIS IN QUANTUM-CHEMICAL MICROSOLVATION MODELLING

Matej Bubaš

Solvent molecules which are involved in significant interactions with solute, making them important for proper description of solute structure and reactivity, are usually located in proximity of functional groups. The focus of this thesis is the appropriate selection of those solvent molecules and microsolvation modelling using a new approach based on NCU (Natural Cluster Unit) analysis. A new two-step cluster-continuum method is presented. In the first step, functional group solvation basins are used for identifying solvent molecules potentially important for microsolvation. In the second step, solvent molecules are ranked in terms of the solute energy interaction using NCU analysis. The best ranked ones are then modelled explicitly and others replaced with continuum solvent.

Aniline, phenylhydroxylamine and acetic acid, along with their conjugated acids and bases are studied. Initial clusters are generated using Monte Carlo basin hopping method, and the final configurations reoptimized on  $\omega$ B97X-D/6-311+G(2df,2p)/SMD level of theory.

(64 pages, 17 figures, 5 tables, 90 references, original in Croatian)

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

Keywords: cluster-continuum methods, density functional theory (DFT), fragmentation methods (EFP), microsolvation, Monte Carlo, NCU analysis, solvation spheres

Mentor: Dr. Zlatko Mihalić, Professor

Assistant mentor: Dr. Igor Rončević

Reviewers:

1. Dr. Zlatko Mihalić, Professor
  2. Dr. Gordan Horvat, Assistant Professor
  3. Dr. Vladimir Stilinović, Assistant Professor
- Substitute: Dr. sc. Tomica Hrenar, Professor

Date of exam: 29. 9. 2017



## Uvod

Proučavanje i provođenje reakcija koje se zbivaju u otapalima od ključne je važnosti u kemiji od njenih samih početaka. U današnje vrijeme, računalno je modeliranje solvatacije pronašlo široku primjenu kao deskriptivni, ali i prediktivni alat u otopinskoj kemiji.<sup>1</sup> Čvrsto je utemeljeno na eksperimentalnim rezultatima, i koristi se da upotpuni eksperimentalne metode, ali i kao samostalni alat u slučajevima kada su eksperimentalne mogućnosti ograničene, ili zahtjevaju prevelike materijalne i vremenske resurse.

Koliko se otapalo detaljno modelira ovisi o ciljevima istraživanja, kao i o dostupnim računalnim resursima. Ukoliko je potrebno što bolje opisati interakcije između soluta i najbližih molekula otapala, koristi se eksplicitni modeli, koji sadrže diskretne molekule otapala. S druge strane, u ekonomičnosti prednjače implicitni modeli otapala koji ne sadrže zasebne molekule otapala već opisuju uprosječen utjecaj otapala na solut.

Kako bi se pronašao zadovoljavajući kompromis između točnosti i preciznosti, te ekonomičnosti pri računalnom modeliranju otapala, eksplicitni i implicitni način modeliranja otapala kombiniraju se u takozvanim klaster-kontinuum metodama. solut i najbliže molekule otapala modeliraju se eksplicitno (te čine klaster) dok se ostale molekule otapala zamjenjuju kontinuumom. Pronalaženje klastera u kojima će biti priutne sve bitne interakcije soluta i otapala, a uz maksimalnu uštedu računalnih resursa, jedna je od osnovnih zadaća svih klaster-kontinuum modela.<sup>2</sup> Za pronalazak optimalnih klastera ajčešće se koristi kemijska intuicija, a postoji i nekoliko sistematskih pristupa, no univerzalno zadovoljavajući pristup još ne postoji.

NCU analiza vrši rangiranje individualnih molekula otapala prema njihovim interakcijama sa solutom. U ovom se radu iz tog razloga u okviru dvostupanjske *top-down* klaster-koninuum metode, NCU analiza koristi kao sistematična procedura za pronalazak klastera sa zadovoljavajućim brojem molekula vode. Predstavljena su dva različita pristupa temeljena na upotrebi NCU analize koje smo nazvali *sustavna* i *granična* NCU analiza, te njihova kombinacija. U okviru ovog diplomskog rada, metoda je testirana na tri neutralna, dva pozitivno nabijena i dva negativno nabijena soluta – anilinu, fenilhidroksilaminu, octenoj kiselini, te njihovim konjugiranim kiselinama, odnosno bazama.



## Literaturni pregled

Ovo poglavlje bavi se utjecajem otapala na kemijske procese u otopini i ulogom računalnih metoda u proučavanju tih efekata. Osim toga, bit će predstavljeni i različiti modeli solvatacije te računalne metode u okviru kojih se solvatacija najčešće proučava.

### Važnost solvatacije i kako ju proučavamo

Prilikom proučavanja strukture i reaktivnosti otopljenih tvari nužno je uzeti u obzir utjecaj solvatacije.<sup>3</sup> Uloga koju otapalo ima u procesima u otopini stoga je nezaobilazna tema u kemiji, prisutna u svim njenim temeljnim granama – organskoj, fizikalnoj i anorganskoj kemiji te biokemiji.<sup>4-7</sup>

U različitim otapalima razlikuje se relativna stabilnost reaktanata, produkata i međuprodukata kemijske reakcije. To se odražava na brzinu i ravnotežu reakcije, a može dovesti i do promjene mehanizma.<sup>8</sup> Ovisnost konstante ravnoteže o temperaturi i utjecaj otapala na konstantu ravnoteže mogu se eksperimentalno mjeriti<sup>5</sup> što omogućuje izračun standardne Gibbsove energije solvatacije  $\Delta_{\text{solv}}G^\circ$  koja je definirana kao

$$\Delta_{\text{solv}}G^\circ = G^\circ(\text{soln}) - G^\circ(\text{g}) \quad (1)$$

gdje  $G^\circ(\text{soln})$  označava standardnu Gibbsovu energiju soluta u otapalu, a  $G^\circ(\text{g})$  standardnu Gibbsovu energiju sustava u plinovitoj fazi. Većina implicitnih modela razvila se upravo s ciljem točnog računanja Gibbsove energije solvatacije. Ona se računalno dobiva iz razlike potencijalnih energija dobivenih računom u vakuumu i u dielektričnom kontinuumu. Gibbsova energija solvatacije može se dobiti i pomoću eksplicitnih metoda solvatacije. U njima je solut okružen mnoštvom molekula otapala, a termodinamička svojstva poput Gibbsove energije solvatacije mogu se dobiti uprosječivanjem njihovog utjecaja na solut metodama molekularne dinamike ili Monte Carlo metodama.<sup>9</sup>

Utjecaj otapala mijenja brzinu reakcije. Kada se u sklopu reakcije pojavljuju nabijeni reaktivni međuprodukti konstanta brzine reakcije može se promijeniti i za nekoliko redova veličine.<sup>10</sup> Računalnim metodama može se procijeniti promjena energije prijelaznog stanja, odnosno utjecaj otapala na konstantu brzine reakcije. Za pravilno solvatiranje nabijenih

međuprodukata često je nužno upotrijebiti eksplicitne molekule otapala budući da su potrebne za pravilan opis elektrostatskih i polarizacijskih interakcija, koje imaju veliki doprinos u interakcijskoj energiji.<sup>11</sup>

Značajna promjena apsorpcijskih i emisijskih spektara koja prati promjenu polarnosti otapala naziva se solvatokromizmom.<sup>12</sup> Negativnim solvatokromizmom naziva se hipsokromni (ili plavi) pomak, to jest, smanjenje valne duljine koje se javlja prilikom povećanja polarnosti otapala. Pozitivnim solvatokromizmom naziva se batokromni (ili crveni) pomak – onaj prema većim valnim duljinama kojeg uzrokuje smanjenje polarnosti otapala. Dio molekule u čijoj se blizini događa elektronski prijelaz koji uzrokuje solvatokromizam naziva se kromoforom. Točno predviđanje solvatokromizma poseban je izazov u računalnoj kemiji, budući da je za to potreban dobar odabir modela solvatacije i pravilan opis soluta, točnije, kromofora. Kvalitativno se pomak može predvidjeti raznim modelima otapala, no za razumijevanje procesa koji do pomaka dovode te što točnije rezultate moraju se upotrijebiti eksplicitne molekule otapala te visoka razina teorije.<sup>13</sup>

## Implicitni modeli solvatacije

U osamdesetim i devedesetim godinama 20. stoljeća implicitni modeli otapala bili su vrlo široko korišteni zbog svoje male zahtjevnosti. Prema tome, do početka 21. stoljeća oni se razvijaju već tridesetak godina (prvi računalni kod za otapalo opisano kao kvantno mehanički kontinuum objavljen je 1973. godine<sup>14</sup>), te se upotrebe i napredak implicitnih modela otapala prati kroz više revijalnih radova i poglavlja u knjigama.<sup>15-19</sup>

Prednost, ali i mana, implicitnih modela je parametrizacija<sup>15</sup> Njome se osigurava dobra prilagođenost modela određenom tipu soluta, no upotrebljivost modela za uvjete kojima nije prilagođen je upitna. Rješenje tog problema Cramer i Truhlar vidjeli su u parametrizaciji na temelju iznimno velikog skupa molekula. Njihov rad rezultirao je konstrukcijom tzv. univerzalnih modela solvatacije (SM<sub>x</sub>) gdje je x brojka od 1 do 8. Svi osim SM5.0 i SM5C su GB (*Generalised Born*) modeli i uključuju eksplicitne parcijalne naboje dok SM5 koristi kontinuiranu elektronsku gustoću poput COSMO (*COnductor-like Screening MOdel*) modela solvatacije. SM8 model ističe se kao najbolji od navedenih a karakterizira ga iznimna robusnost i primijenjivost kod soluta koji se u otapalu značajno mijenjaju.<sup>20,21</sup>

Nedugo zatim predstavljaju i SMD model solvatacije koji se temelji na podjednako opširnoj parametrizaciji kao i SM8, no umjesto parcijalnih atomskih naboja (poput GB modela) koristi kvantno mehaničku polariziranu gustoću naboja. Time se rješava problem SM8 modela za čije pravilno funkcioniranje moraju biti poznati parcijalni naboji. Uz to, SMD je prilagođen za korištenje s bilo kojom kvantno-mehaničkom metodom. Robusnost SMD modela veća je u usporedbi s SM8, no točnost im je veoma slična, što je prikazano u tablici 1.<sup>22</sup>

*Tablica 1. Prosječno apsolutno odstupanje (PAO) SM8 modela i SMD modela kod računa Gibbsovih energija solvatacije za tri vrste soluta. Uz SM8 model korišten je mPW1PW funkcional i CM4 model naboja, dok je uz SMD model korišten M05-2x funkcional, te IEF-PCM protokol. Prikazane kombinacije uspoređene su zato jer daju najbolje rezultate za pojedini model solvatacije.*<sup>23</sup>

Solut	SMD PAO/kcal mol <sup>-1</sup>	SM8 PAO/kcal mol <sup>-1</sup>
Neutralne molekule u vodi	0,59	0,55
Neutralne molekule u organskom otapalu	0,65	0,61
Ioni	4,13	4,21

Implicitni modeli najčešće se koriste za računanje Gibbsove energije solvatacije.<sup>24</sup> Njihova se uspješnost u obavljanju tog zadatka kontinuirano testira i poboljšava. Mcmann i suradnici 2015. usporedili su uspješnost različitih modela računajući Gibbsovu energiju solvatacije za 23 keto-enolna tautomerna para u više različitih otapala. Najbolje rezultate dobili su korištenjem G4/PCM/UA0 kombinacije s prosječnom pogreškom od 1,56 kcal/mol.<sup>25</sup> Novi pristup modeliranju implicitne solvatacije predstavili su Fisticaro i suradnici 2017. Posebnost njihovog modela je korištenje „mekih“ sfera u kontinuumu, u kojima se dielektrična konstanta postepeno mijenja. Model ne predstavlja bitno poboljšanje u odnosu na postojeće kad su u pitanju neutralne molekule. Prosječno apsolutno odstupanje od eksperimentalnih podataka je 1,12 kcal/mol za 274 neutralna soluta. Posebnu uspješnost model je pokazao kod računa Gibbsove energije solvatacije za nabijene solute, pri čemu su greške 2,96 kcal/mol za anione i 2,13 kcal/mol za katione, što je značajno bolje od prethodnih literaturnih podataka.<sup>26</sup>

Zbog povećanja računalne snage danas su eksplicitni modeli otapala vjerojatno rašireniji nego ikad. Njihove prednosti u opisu snažnih i usmjerenih interakcija između otapala i soluta često ih čini boljim izborom za računanje Gibbsove energije solvatacije od implicitnih. Zhang i suradnici

2017. usporedili su uspješnost modela iz tri klase implicitnih otapala (GB, PB i SMD) u računanju Gibbsove energije solvatacije organskih molekula, s eksplicitnim modelom i eksperimentalnim podacima. GB i PB modeli dali su značanja odstupanja od eksperimentalnih, dok je SMD nešto bolji, ali i dalje lošiji od eksplicitnog modela.<sup>27</sup> Zbog sve veće računalne moći i napretka eksplicitnih modela otapala implicitni modeli više nisu toliko dominantni, no inovativna nova rješenja i poboljšanja implicitnih modela, poput onih koje su uveli Fisticaro i suradnici i dalje ih čine relevantnima.

## Eksplicitni modeli solvatacije

U eksplicitnim modelima otapalo se modelira dodatkom diskretnih molekula. Iako su takvi modeli konceptualno veoma različiti od implicitnih, prijelaz među njima donekle izgladuju *coarse-grained* modeli, od kojih se neki mogu smatrati implicitnima, a neki eksplicitnima. Kod eksplicitnih *coarse-grained* modela diskretne jedinice mogu biti sastavljene od više molekula otapala.<sup>28</sup> Eksplicitno modelirano otapalo upotrebljava se od 1985., kada je korišteno za proučavanje oksonijevog iona solvatiranog u vodi.<sup>29</sup> Zbog velike zahtjevnosti čak i jednostavnijih eksplicitnih modela u odnosu na tadašnju snagu računala, dugo nisu bili široko primjenjivani. U revijalnom radu iz 1998. Levy i Gallicchio ističu dekompoziciju Gibbsove energije na entalpijski i entropijski doprinos, te točnije simulacije elektrostatskih efekata kao njihovu primarnu uporabu. Navode i da se sve sva termodinamička svojstva mogu izračunati pomoću Monte Carlo simulacija i molekularne dinamike, no nadodaju da je zbog zahtjevnosti računa nužan pametan odabir algoritama i pribjegavanje aproksimacijama.<sup>30</sup> Napredak tehnologije olakšao je upotrebu eksplicitnih modela i omogućio točniji opis otapala, zbog čega je upotreba eksplicitnih modela sada znatno šira.<sup>27,31-35</sup> O raznim varijacijama eksplicitnih metoda, od najjednostavnijih do kvatnomehaničkih, više govora bit će u teorijskoj osnovici.

U idealnom slučaju, kada zahtjevnost računa ne bi predstavljala „usko grlo“ u eksplicitnom modeliranju solvatacije, svo otapalo bi se modeliralo *ab initio*, na istoj razini teorije kao i solut. Danas to još nije norma, već se najviše upotrebljavaju molekularna mehanika (trenutačno je veoma raširena uporaba AMOEBA polja sila<sup>36,37</sup>) i hibridne metode, od kojih valja spomenuti EFP (*Effective Fragment Potential*) i ONIOM (*Our own N-Layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*).<sup>38</sup>

### *EFP metoda*

U EFP metodi molekule otapala su fragmenti zakočene geometrije čiji efektivni potencijal utječe na solut modeliran na višoj razini teorije. Početna inačica metode, EFP1, uključivala je samo molekule vode, te je EFP metoda najviše upotrebljavana za sustave u kojima je voda solut. Tako je u doktorskoj disertaciji I. Adamovic EFP metoda upotrijebljena za solvataciju aminokiselina,<sup>39</sup> a Gordon i suradnici testiraju EFP metodu na više sustava, te dobivaju izvrsna slaganja s *ab initio* i eksperimentalnim podacima za klastere vode, Menschutkinovu reakciju i ravnotežu neutralne i zwitterionske forme glicina u vodi.<sup>40</sup> Proširenje EFP metode za modeliranje bilo kojih molekula provodi se u EFP2 inačici, predstavljenoj 2007. u radu koji se bavi predviđanjem međumolekulskih interakcija. Metoda je ograničena na sustave bez nesparenih elektrona. Neke od novijih aplikacija EFP metode uključuju modeliranje otapala pri računanju solvatokromnih pomaka kod *p*-nitroanilina u vodi, dioksanu i cikloheksanu, pri čemu je dobiveno kvalitativno slaganje s eksperimentalnim podacima. Na primjer, Gurunathan i suradnici 2016. godine proširili su EFP metodu na makromolekule, rastavljanjem makromolekule na manje EFP fragmente. Modeliranjem makromolekula na takav način dobili su rezultate u skladu s referentim kvantnomehaničkim računima.<sup>41</sup>

### *Utjecaj soluta na strukturu otapala*

Pravilan opis načina na koji solut utječe na obližnje otapalo moguće je postići isključivo upotrebom eksplicitnih modela otapala. U ovom poglavlju obrazlaže se zašto je taj utjecaj bitan, kako se računalnim metodama istražuje, te koje molekule otapala je najbitnije modelirati eksplicitnim metodama.

Interakcije između soluta i molekula otapala utječu i na strukturu otapala, kako pojedinačnih molekula otapala u blizini soluta, tako i njihovog uređenja i rasporeda oko soluta. Na primjer, soli (točnije, njihovi ioni u vodi) prema utjecaju na uređenje molekula vode dijele se na kozmotrope i kaotrope.<sup>42</sup> Kozmotropi su uglavnom maleni ioni s velikom gustoćom naboja i stabiliziraju interakcije među molekulama vode. Kaotropi, s druge strane, uglavnom su manje polarnosti od molekula vode koji narušavaju strukturu vode oko njih. Stoga kozmotropi uglavnom povećavaju topljivost polarnih soluta u vodi, dok je kaotropi smanjuju i povećavaju topljivost nepolarnih soluta. Prema svojem utjecaju na topljivost proteina kozmotropi i kaotropi su poredani u Hofmeisterov niz. Uvriježeno je objašnjenje da stabilizacija interakcija među molekulama vode

utječe stabilizirajuće na strukturu proteina, dok ju utjecaj kaotropa destabilizira, uzrokuje njihovu denaturaciju i gubitak funkcionalnosti.<sup>43</sup>

Zhang i suradnici dovode u pitanje utjecaj strukture otapala na stabilizaciju proteina, te stabilizaciju i destabilizaciju pripisuju direktnim interakcijama iona s proteinima.<sup>44</sup> Ujedno, objašnjenje utjecaja kaotropa i kozmotropa na stvaranje vodikovih veza među molekulama vode u literaturi se donekle razlikuje, pa tako rezultati simulacije pomoću Mercedes-Benz modela vode sugeriraju da kozmotropi otežavaju stvaranje vodikovih veza među molekulama vode, dok u blizini kaotropa dominiraju interakcije među molekulama vode,<sup>45</sup> dok rezultati dobiveni uz upotrebu Muller-Lee-Graziano modela vode govore suprotno.<sup>46</sup> Opis kompliciranih sustava u kojima se u otapalu nalazi više solvatiranih vrsta i dalje je velik izazov u računalnoj kemiji, te je bitno pronaći nove računalne metode i modele koji bi omogućili objašnjenje nekih eksperimentalna opažanja poput Hofmeisterovog efekta.

Čak i kada se u otapalu ne nalazi više solvatiranih vrsta, za pravilan opis utjecaja solvatacije na strukturu biomolekula dio otapala potrebno je modelirati eksplicitno. To je pokazano u radu H. Nymeyera i A. Garcie u kojem se uspoređuje utjecaj GB/SA implicitnog otapala i TIP3P eksplicitnog otapala na ravnotežu slaganja  $\alpha$ -zavojnice peptida. Uz korištenje implicitnog otapala, autori su primijetili da dolazi do pogrešnog slaganja zavojnice koje dovodi do značajnih odstupanja od eksperimentalnih podataka, dok se uz upotrebu eksplicitnog otapala struktura i popratni termodinamički podaci značajno bolje slažu s eksperimentalnima.<sup>47</sup>

Vodene otopine kloridnih iona sveprisutne su u prirodi, te su često korištene kao modelni sustavi za računalno proučavanje solvatacijskih efekata. U narednih nekoliko primjera molekularnom se dinamikom proučava ponašanje soluta u neposrednoj blizini iona, te se pokazuje da ga za točan opis solvatacije valja uzeti u obzir. Ling Ge i suradnici *ab initio* MD metodom proučavali su utjecaj kloridnog iona na elektronsku strukturu susjednih molekula vode kao i na razmještaj molekula vode oko kloridnog iona, odnosno promjenu solvatacijskih sfera. Pokazali su da kloridni ion ne utječe značajno na elektronsku strukturu obližnjih molekula vode, te da razmještaj i mobilnost molekula vode oko kloridnog iona nisu veoma različiti nego u ostatku otopine. To je u skladu s pozicijom klora na Hofmeisterovoj skali (u samoj sredini ili jako blagi kaotrop). Ipak, postoji nezanemariva razlika u uzorcima vodikovih veza kod molekula vode u prvoj i drugoj solvatacijskoj sferi, a molekule vode u prvoj solvatacijskoj sferi manje su mobilne od

ostalih. Također, elektronski efekti klora značajni su unutar prve solvatacijske sfere, ali ne protežu se iza druge. Energija HOMO orbitale i koordinacijski broj kloridnog iona variraju u ovisnosti o pozicijama molekula vode u prvoj solvatacijskoj sferi.<sup>48</sup> Proučavanjem rotacijske dinamike i mehanizma reorijentacije vodikovih veza u prvoj solvatacijskoj sferi klora, Laage i Hynes također su pokazali da ona nije veoma rigidna, već relativno labilna.<sup>49</sup> U radu iz 2014., Di Tomasso i suradnici proučavali su utjecaj fluoridnih, bromidnih i kloridnih iona na strukturu vode i hidrataciju kationa. Usporedbom frekvencije izmjene molekula vode u prvoj solvatacijskoj sferi  $\text{Ca}^{2+}$  iona u čistoj vodenoj otopini s onom u prisutnosti elektrolita, zaključili su kako elektroliti imaju jaki stabilizacijski utjecaj na prvu solvatacijsku sferu  $\text{Ca}^{2+}$ . Tome u prilog ide i primijećeno usporavanje reorijentacije vodikovih veza unutar prve solvatacijske sfere kod prisutnosti dodanog elektrolita, a posebno se ističe utjecaj kloridnog aniona. Navedeni efekti posebno su bitni budući da ponašanje otapala u prvoj solvatacijskoj sferi uvelike utječe na reaktivnost  $\text{Ca}^{2+}$  iona u vodenim otopinama.<sup>50</sup>

## Klaster-kontinuum metode

Međudjelovanjem soluta i lokalnog otapala mijenja se elektronska struktura soluta i molekula otapala, kao i raspored te mobilnost molekula otapala. Iz primjera navedenih u prošlom poglavlju vidljivo je da je to najviše izraženo u prvoj solvatacijskoj sferi. Zbog toga se solut zajedno s nekolicinom najsnažnije vezanih molekula otapala može smatrati i tzv. „solvatiranom supermolekulom“, te se procesi u otopinama ne mogu dobro objasniti bez takvog načina razmatranja.<sup>18</sup> Rigidnost solvatirane supermolekule najviše ovisi o interakcijama soluta sa svakom pojedinom susjednom molekulom otapala. Stoga se vrijeme koje molekule otapala provode u blizini soluta razlikuje ovisno o solutu i otapalu, te o položaju i orijentaciji molekule otapala. Za ione to uvelike ovisi o gustoći naboja. Prosječno vrijeme koje voda provodi u prvoj solvatacijskoj sferi veoma se razlikuje za različite ione, pa se, na primjer, može kretati od desetak pikosekundi za  $\text{Br}^-$ , do čak dva dana za  $\text{Cr}^{3+}$ .<sup>51</sup>

U klaster-kontinuum metodama klaster soluta i nekolicine najbitnijih molekula otapala okružuje se kontinuumom, to jest implicitnim otapalom, što konceptualno podsjeća na solvatiranje supermolekule. Eksplicitno otapalo postavlja se tako da omogućuje dobar opis mikrosolvatacije. Otprije je poznato da se za točan opis procesa u otopinama mikrosolvatacija soluta, (to jest, njegove interakcije s najbližim molekulama otapala) mora modelirati upotrebom eksplicitnog

otapala.<sup>52</sup> Pritom su posebno značajne molekule otapala u blizini funkcionalnih skupina. Pliego i Riveros 2001. godine po prvi put koriste (i imenuju) klaster-kontinuum model solvatacije, te ga koriste za računanje Gibbsovih energija solvatacije. U njihovom slučaju, klaster je sačinjavala po jedna malena nabijena molekula i 2-3 molekule vode, okružena IPCM otapalom. Dobivene rezultate usporedili su s rezultatima dobivenim korištenjem samo implicitnog otapala, točnije IPCM, PCM i SMP5.42R modelima. Prosječno odstupanje od eksperimentalnih rezultata bilo je veliko (8,7 kcal/mol) što je usporedivo s rezultatima bez eksplicitnog otapala, no višestruko manja standardna devijacija pokazala je da je klaster-kontinuum model precizniji, to jest da podjednako tretira sve ione. Nadalje, za razliku od implicitnih modela taj je model omogućavao računanje entropije solvatacije.<sup>53</sup>

Već godinu kasnije Pliego i Riveros upotrijebili su klaster-kontinuum model za računanje  $pK_a$  vrijednosti organskih kiselina i baza u vodi uz dobivenu prosječnu pogrešku od samo 2,2  $pK_a$  jedinice na MP2/6-311+G(2df,2p) razini teorije, dok PCM model na istoj razini teorije od eksperimentalnih rezultata odstupa u prosjeku 7  $pK_a$  jedinica.<sup>54</sup> Sustavna usporedba uspješnosti mnoštva popularnih modela solvatacije za računanje  $pK_a$  vrijednosti 55 neutralnih organskih i anorganskih kiselina provedena je 2009. U tom radu, klaster-kontinuum modeli pokazali su se najtočnijima su s prosječnom greškom od oko 2  $pK_a$  jedinice uz najveću konzistentnost, odnosno bez velikih odstupanja za bilo koji od soluta.<sup>55</sup> Napredak klaster-kontinuum modela i njihova prednost pred isključivo implicitnim modelima kod računanja  $pK_a$  vrijednosti istaknuli su i Cramer i Truhlar 2012., u radu u kojem se kao solute koristili dikarboksilne kiseline. Dok su se prosječne greške implicitnih modela kretale između 2,4 i 9,0 logaritamskih jedinica, dodatkom nekoliko eksplicitnih molekula otapala uz uteženi doprinos više konformacija dobivene srednje pogreške kreću se između 0,6 i 0,8 logaritamskih jedinica kod najboljih modela.<sup>56</sup> Thapa i Schlegel računali su  $pK_a$  vrijednosti i redoks potencijale dušikovih baza (adenina, citozina, guanina, timina i uracila) s dodatkom jedne ili četiri eksplicitne molekule vode. Kod računa redoks potencijala dodatak eksplicitnih molekula vode nije značajno poboljšao rezultate, dok su se kod procjene  $pK_a$  vrijednosti dodatne molekule vode pokazale vrlo korisnima.<sup>57</sup> Nakon toga Thapa i Schlegel okrenuli su se usporedbi raznih razina teorije za predviđanje  $pK_a$ , varirajući DFT funkcionalne i osnovne skupove uz korištenje SMD modela za modeliranje kontinuuma. Proučavali su alkohole, fenole i hidroperokside te tiole i selenole korištenjem B3LYP, wB97X-D i M06-2X funkcionala i dodavanjem do tri molekule vode u klaster.<sup>58-60</sup> Najbolje rezultate, odnosno najmanje odstupanje



od eksperimentalnih podataka uglavnom su dobili uz tri dodane molekule vode, te korištenje neke od kombinacija B3LYP i  $\omega$ B97X-D funkcionala s 6-31+G(d,p) i 6-311++G(d,p) osnovnim skupovima. U sva tri rada postignuto je veoma dobro slaganje s eksperimentalnim rezultatima – unutar 1 pK<sub>a</sub> jedinice. Ipak, valja spomenuti da je u svakom od radova najbolje slaganje postignuto korištenjem različitih razina teorije. Iako se ni jedna kombinacija funkcionala i osnovnog skupa ne ističe kao univerzalno najbolja, neke se ističu kao bolje od drugih što može biti korisno u daljnjim istraživanjima.

Korištenje klaster-kontinuum metoda za proučavanje mikrosolvatacije i njenog utjecaja na konformere 1,2-etandiola s 1-3 eksplicitne molekule vode i 1,4-butandiola s 1-4 eksplicitne molekule vode pokazalo je da su najstabilnije strukture s maksimalnim brojem vode u oba slučaja cikličke, pri čemu molekule vode premošćuju hidroksilne skupine.<sup>61,62</sup> Kod 1,2-etandiola ciklička struktura je najpovoljnija neovisno o broju dodatnih molekula vode, dok kod 1,4-butandiola za 1-3 molekule vode povoljnija otvorena, a tek za 4 ciklička. Zanimljiv je i rad Bachracha i suradnika, u kojem su proučavali mikrosolvataciju cisteina u vodi na PBE0PBE/6-311+G(d,p) razini teorije. Do 6 molekula vode dodali su u klaster s neutralnom i zwitterionskom formom cisteina. Pokazuje se kako s 1-5 molekula vode zwitterionski oblik ima višu energiju od neutralnog, dok se dodatkom 6. molekule vode njihova energija izjednačava.<sup>63</sup> I u drugim radovima koji se bave proučavanjem mikrosolvatacije aminokiselina<sup>64 - 66</sup> ističe se važnost utjecaja mikrosolvatacije na strukturu molekula. Kroz navedene radove kao problem nameće se način izgradnje optimalnih klastera. O prostornom rasporedu i broju molekula otapala u klasteru, te načinima na koji se optimalni klaster gradi više se govori u teorijskoj osnovici.

Iako su dosad navedeni slučajevi u kojima je kao otapalo korištena voda, upotreba drugih otapala je svakako moguća. Kao primjer valja navesti računanje Gibbsove energije solvatacije Li<sup>+</sup> i O<sub>2</sub><sup>-</sup> iona te neutralnih vrsta, koje uključuju različite stehiometrijske omjere litija i kisika u acetonitrilu. Korištenjem 4 molekule acetonitrila za solvataciju Li<sup>+</sup>, te osam molekula za solvataciju O<sub>2</sub><sup>-</sup>, to jest, dovoljno da se ispuni prva solvatacijska sfera, dobivaju se zadovoljavajući rezultati.<sup>67</sup>

Korištenje različitih razina teorije za solut i eksplicitno otapalo u okviru klaster-kontinuum metoda u svrhu optimizacije korištenja računalnih resursa može biti vrlo uspješno, kao što pokazuje rad Steindala i suradnika. Oni su kombiniranom QM/MM/PCM metodom uspješno

izračunali utjecaj otapala na energiju pobude soluta.<sup>68</sup> Implicitno otapalo može se koristiti u sklopu ONIOM metoda, u kojima se za različita područja („ljuske“) oko soluta primijenjuje različita razina teorije. Uz upotrebu dovoljno eksplicitnih molekula otapala da se opišu efekti mikrosolvatacije i PCM implicitnog otapala može uspješno računati utjecaj solvatacije na apsorpcijske i emisijske spektre. Štoviše, upotreba ONIOM metode s PCM otapalom pokazala se kao jedini način za kvantitativni opis utjecaja otapala prilikom računanja reakcijske barijere za reakciju alkilacije litijevog enolata.<sup>38</sup> To pokazuje da uspješno kombiniranje razina teorije i modela otapala može biti iznimno učinkovito za opis solvatacijskih efekata.

## Teorijska osnovica

### Teorija funkcionala gustoće

Teorija funkcionala gustoće (eng. *Density Functional Theory*, DFT) kvantno-mehanička je metoda za proučavanje elektronske strukture atoma, molekula, i dijelova većih sustava koji se od njih sastoje, te široku primjenu nalazi u kemiji i fizici.

Centralna ideja teorije funkcionala gustoće je da se energija sustava može jednoznačno dobiti iz elektronske gustoće. Pritom ne dolazi do gubitka informacija o sustavu, te se sve dinamičke varijable i dalje mogu dobiti pomoću elektronske gustoće.

Začeci teorije mogu se pronaći u radovima Thomasa i Fermija iz 1980. godine, koji ukazuju na to da se osnovno stanje sustava kojeg čine elektroni koji se gibaju u vanjskom potencijalu jezgara može izraziti preko elektronske gustoće.<sup>69,70</sup> No, njihova je teorija bila u praksi primjenjiva samo na zasebne atome. Također, još nije bilo poznato je li opravdano koristiti njihovu formulaciju umjesto tradicionalne kvantne mehanike. Ipak, bilo je jasno da takav pristup znatno pojednostavljuje opis sustava, budući da se  $N$ -elektronska valna funkcija (bez spina) s  $3N$  stupnjeva slobode zamjenjuje funkcijom koja ima samo 3 stupnja slobode – elektronskom gustoćom. Koristeći se takvim opisom složenost sustava skalira se linearno s njegovom veličinom, što bi u principu značilo i linearno skaliranje kvantno-mehaničkih računa s veličinom sustava. Opravdanost navedenog pristupa dokazali su Hohenberg i Kohn 1964. godine putem dva teorema kojima su udarili temelje teorije funkcionala gustoće.

- Prvi teorem govori da je osnovno stanje sustava jednoznačno određeno odgovarajućom funkcionalom elektronske gustoće, te da je poznavanje elektronske gustoće sustava ekvivalentno poznavanju valne funkcije. Energija osnovnog stanja stoga je određena odgovarajućom elektronskom gustoćom. (ref. kohn sham revijalac)
- Drugi teorem govori da za svaku probnu elektronsku gustoću funkcional gustoće daje jednaku ili veću energiju od energije koja odgovara stvarnoj elektronskoj gustoći sustava. Stoga je osnovno stanje sustava ujedno i globalni minimum vrijednosti tog funkcionala.

Godinu nakon objave Hohenberg-Kohnovih teorema, Kohn i Sham predstavljaju način izračuna elektronske gustoće osnovnog stanja temeljen na dosadašnjim spoznajama u teoriji

funkcionala gustoće, uz proširenje koje uključuje i član korelacije i izmjene. Kao rješenje za problem međusobne interakcije elektrona koriste se *neinteragirajućim referentnim modelom*. Taj model čini sustav s  $N$  elektrona koji međusobno ne interagiraju i na koje umjesto elektrostatskog potencijala jezgara atoma djeluje efektivni vanjski potencijal koji se naziva i Kohn-Sham potencijal  $v_s(r)$ :

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla^2 + v_s(r) \right] \Phi_i = \varepsilon_i \Phi_i \quad (2)$$

Prvi član u zagradi je operator kinetičke energije, a  $\Phi_i$  spin-orbitale, koje se nazivaju još i Kohn-Shamovim orbitalama. Elektronska je gustoća egzaktno određena sumom kvadrata modula svih popunjenih Kohn-Shamovih orbitala:

$$\rho(r) = \sum |\Phi_i|^2 \quad (3)$$

a uz elektronsku gustoću dobiva se i pripadna energija.

Kohn-Shamov potencijal sadrži više članova a zadan je jednadžbom

$$v_s(r) = v(r) + V_{Coul}(r) + v_{xc}(r) \quad (4)$$

gdje je  $v(r)$  privlačni potencijal jezgara atoma,  $V_{Coul}(r)$  odbojni kulonski potencijal elektronskog oblaka, a  $v_{xc}(r)$  izmjenko-korelacijski potencijal. Budući eksplicitni oblik za  $v_{xc}(r)$  nije poznat, potrebno je pribjeći aproksimacijama kako bi se dobila energija izmjene i korelacije.

DFT metode se dijele u podvrste prema vrsti aproksimacije koju koriste:

- Aproksimaciju lokalne gustoće (LDA) koja temelji na modelu homogenog elektronskog plina i pretpostavci da je energija ovisna samo o elektronskoj gustoći. To je ujedno i najjednostavnija aproksimacija, a najviše se koristi u fizici.
- Aproksimaciju generaliziranog gradijenta (GGA) koja za opis nehomogenosti elektronske gustoće, često u značajnoj mjeri prisutne u kemijskim sustavima, uz elektronsku gustoću koristi i njen gradijent.
- MGGA (*meta* GGA), u kojima se koristi i laplacijan elektronske gustoće.
- Hibridni funkcionali, koji koriste HF metodu za korekciju energije izmjene.
- Dvostruko hibridni funkcionali, koji koriste MP2 metodu za korekciju opisa korelacije.

Nedostatak univerzalnosti proizlazi iz značajne parametrizacije DFT metoda za određene sustave, zbog čega ih se katkad naziva i super-semiempirijskim metodama, te im je primijenjivost ograničena.

## Implicitni modeli

Ključna karakteristika implicitnih modela otapala je da se zasebne molekule otapala zamijenjuju kontinuumom. Solvatirani solut okružen je takvim otapalom, to jest, nalazi se u šupljini u kontinuumu.

U najjednostavnijoj inačici implicitnih modela otapalo je opisano kao homogen i izotropan kontinuum, određen dielektričnom konstantnom  $\epsilon$ . Premda je to sasvim dobar opis za svojstva otapala udaljenog od soluta, u blizini soluta otapalo ima drugačija svojstva. Štoviše, u regiji blizu soluta nastaju i interakcije soluta s otapalom koje nisu samo elektrostatsko-polarizacijske prirode (npr. vodikove veze ili *charge transfer* efekti). Stoga takvi, jednostavni implicitni modeli nisu dovoljno dobri za kvantitativnu upotrebu.

Napredak implicitnih metoda uglavnom predstavlja nadogradnju na ovaj osnovni model, a usmjeren je tako da što bolje riješi probleme koji se tiču otapala u blizini soluta. Jedan od osnovnih je problem stvaranja prikladne šupljine u kontinuumu. Odabir pravilne veličine i oblika šupljine u kontinuumu nipošto nije jednostavan – trebao bi voditi što točnijim rezultatima računa, ali i biti univerzalan i sistematiziran. Modeliranje elektrostatskih interakcija također je iznimno važan dio pravilnog opisa solvatacije pomoću implicitnih modela, budući da elektrostatske interakcije imaju najveći doprinos energiji solvatacije kod velike većine soluta.<sup>11</sup> Modeliranje neelektrostatskih interakcija, opis kompleksnih sustava kao što su granice tekućih ili kristalnih faza, membrana ili solvatacije nestabilnih vrsta,<sup>19</sup> te uključivanje vremenske ovisnosti u polarizabilni kontinuum neke su od smjernica za daljnji napredak metoda.<sup>71</sup>

Gibbsova energija solvatacije  $\Delta_{\text{solv}}G^\circ$  se u implicitnim modelima solvatacije uglavnom izražava kao:

$$\Delta_{\text{solv}}G^\circ = G^\circ_{\text{CDS}} + \Delta G^\circ_{\text{ENP}} \quad (5)$$

Doprinos kavitacije, disperznih interakcija i promjene strukture otapala sadržan je u članu  $G^\circ_{\text{CDS}}$ , a elektronski, nuklearni i polarizacijski doprinosi Gibbsovoj energiji u članu  $\Delta G^\circ_{\text{ENP}}$ .<sup>72</sup>

Neelektrostatske interakcije poput disperznih interakcija i prijenosa naboja, a time i njihovi doprinosi Gibbsovoj energiji solvatacije uglavnom su u implicitne modele otapala uključeni korištenjem raznih aproksimacija i ekstenzivnom parametrizacijom.<sup>15</sup>

### *Modeliranje elektrostatskih interakcija*

Gustoća naboja soluta, smještenog u šupljinu u kontinuumu, inducira polarizaciju kontinuuma. Električno polje koje se pritom javlja zove se *reakcijsko polje otapala*. Polarizacija kontinuuma uzrokuje polarizaciju soluta, to jest, promjenu u njegovoj gustoći naboja. Nova gustoća naboja izaziva promjenu u reakcijskom polju, te se navedeni proces iterativno ponavlja sve do samousklađenja reakcijskog polja. Stoga se metode koje uključuju navedeni postupak nazivaju SCRF (self consistent reaction field) metodama. Budući da se solut najčešće opisuje *ab initio*, to jest, kvantnomehaničkim metodama, kroz SCRF postupak mijenja se hamiltonijan sustava, u koji ulazi potencijal vezan uz otapalo, čime se mijenja ploha potencijalne energije soluta.

Elektrostatski potencijal dobiva se rješavanjem Poissonove jednačbe koja glasi:

$$-\vec{\nabla} [\varepsilon(\vec{r})\vec{V}(\vec{r})] = 4\pi\rho_M(\vec{r}) \quad (6)$$

gdje je  $\rho$  gustoća naboja,  $\varepsilon$  dielektrična konstanta a  $\vec{V}$  elektrostatski potencijal koji potječe od reakcijskog potencijala kontinuuma i potencijala koji stvara gustoća naboja soluta.

Reakcijski potencijal otapala najčešće se dobiva ACS (*apparent surface charge*) metodom, u kojoj se gustoća naboja  $\sigma(\vec{s})$  na površini šupljine u kojoj se nalazi solut raspoređuje tako da odgovara potencijalu kojeg stvara polarizacija otapala. Potencijal je u okviru ove metode definiran kao itegral preko površine  $\Gamma$ :

$$V_\sigma(\vec{r}) = \int_{\Gamma} \frac{\sigma(\vec{s})}{|\vec{r} - \vec{s}|} d^2s \quad (7)$$

gdje je  $s$  položaj na površini šupljine.

*Modeliranje kavitacije*

Šupljina u kontinuumu uglavnom se konstruira tako da ima fizikalno značenje. Bitno je da što bolje oponaša “oblik” molekule i sadržava veliku većinu elektronske gustoće soluta.

Procjeni oblika i veličine šupljine uglavnom se pristupa na dva načina:

- Ocrtavanjem površine soluta pomoću izračuna energije interakcije između molekule soluta i atomskih sondi (atoma nekog plemenitog plina) postavljenih na položaje u blizini soluta.
- Računanjem površine jednake elektronske gustoće skalirane tako da obuhvaća većinu elektronske gustoće soluta.

Račun koji uključuje veoma kompleksne šupljine bio bi prezahtjevan te se stoga pribjegava pojednostavljenjima koja oblik šupljine aproksimiraju kao skup preklapljenih sfera centriranih na atomima soluta s radijusima nešto većim od van der Waalsovih. Gibbsova energija kavitacije ( $\Delta_{kav}G$ ), to jest, energija koju treba uložiti za nastanak šupljine u otapalu, tada se računa pomoću jednadžbe:

$$\Delta_{kav}G = \sum_n \frac{S_n}{4\pi r_n} G_n \quad (8)$$

u kojoj  $S_n$  predstavlja površinu pojedine sfere dostupne otapalu,  $r_n$  radijus šupljine, a  $G_n$  energija potrebna za nastajanje svake od sferičnih šupljina.

*GB (Generalised Born) modeli*

GB modeli dobili su zbog svoje povezanosti s Bornovom jednadžbom u kojoj je Gibbsova energija solvatacije sferičnog iona u kontinuumu s dielektričnom konstantom  $\epsilon$

$$\Delta G_{solv} = -\frac{1}{2} \left( \frac{\epsilon - 1}{\epsilon} \right) \frac{q^2}{r} \quad (9)$$

gdje je  $r$  radijus iona (sfere) a  $q$  naboj. U slučaju kompleksnijih soluta poput molekula, Bornov se model generalizira opisujući molekulu kao skup točkastih naboja koji se nalaze na položajima jezgara atoma u molekuli. Gibbsova energija solvatacije tada se dobiva jednadžbom

$$\Delta G_{solv} = -\frac{1}{2} \left( \frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon} \right) \sum_{i,i'} q_i q_j \varphi_{ii'} \quad (10)$$

koja uračunava interakcije atoma  $i$  s reakcijskim poljem kojeg sami uzrokuju te reakcijskim poljima drugih atoma u molekuli.  $\varphi_{ii'}$  je pritom parameter dimenzije  $1/r$  koji ovisi o efektivnim Bornovim radijusima pojedinih atoma (udaljenostima od atoma do dielektrične granice) i udaljenosti među atomima. Ta se jednadžba može izračunati analitički, te nije računalno zahtjevna. Stoga su GB modeli prikladni za korištenje s velikim solutima, kada je zbog veličine sustava potrebna što veća ušteda računalnog vremena.

Budući da gornja jednadžba daje samo elektrostatski doprinos Gibbsovoj energiji solvatacije, nepolarni doprinos mora se aproksimirati. Česta je aproksimacija da je nepolarni doprinos proporcionalan površini dostupnoj otapalu, SASA (*Solvent Accesible Surface Area*). Konstanta proporcionalnosti određena je parametarski, pomoću eksperimentalnih podataka dobivenih mjerenjem Gibbsove energije solvatacije malih nepolarnih molekula.

Među najpoznatijim GB modelima su već spomenuti SMx modeli koji su, uz temeljitu parametrizaciju i korekcije u izrazu za  $\varphi_{ii'}$ , postigli veliku točnost, te su široko primjenjivani.

GB modeli imaju nedostatke koji su zajednički svim implicitnim modelima otapala, poput potrebe za parametrizacijom (što ograničava primijenjivost modela) i manjkavog opisa interakcija unutar prve solvatacijske sfere. Problem specifičan za GB modele vezan je uz način na koji se u GB modelima opisuju elektrostatske interakcije, u okviru kojega se ne može opisati kontinuirani elektrostatski potencijal.

#### *PCM (Polarizable Continuum model)*

Postoji mnogo verzija modela koje otapalo opisuju kao polarizabilni kontinuum koji okružuje šupljinu u kojoj se nalazi solut. D-PCM, to jest, dielektrični model polarizabilnog kontinuuma prva je verzija takvog modela. Reakcijsko polje otapala aproksimira se postavljanjem točkastih naboja na površinu šupljine. Izokonturni model polarizabilnog kontinuuma, I-PCM omogućuje variranje veličine šupljine, što kod D-PCM modela nije moguće.

Alternativni opis kontinuuma koristi se kod C-PCM modela, kod kojih je kontinuum opisan kao vodič ( $\varepsilon = \infty$ ). Naboj na površini šupljine dobiva se uvođenjem empirijski određene korekcije,



koja je za otapala s velikom dielektričnom konstantom prilično malena. Za otapala s malom dielektričnom konstantom potrebno je uvesti značajnu korekciju, te za takva otapala C-PCM nije veoma pogodna metoda.

IEF-PCM naraširenija je verzija modela polarizabilnog kontinuuma. Korištenjem Greenovih funkcija redefinira se elektrostatski potencijal, što IEF-PCM čini brzom i široko primjenjivom metodom.<sup>73</sup> Na formalizmu IEF-PCM temelji se i SMD model otapala.

## **EksPLICITNI modeli**

U eksplicitnim modelima solvatacije svaka je molekula otapala eksplicitno modelirana. Takav pristup modeliranju otapala, u odnosu na implicitno otapalo, znatno povećava zahtjevnost računa. Stoga su simulacije koje uključuju eksplicitno otapalo često ograničene na niže razine teorije i razna pojednostavljenja. Najveći dio modeliranog sustava sastoji se od molekula otapala te se pojednostavljenja redovito odnose na molekule otapala, a katkad i na solut (npr. kod modeliranja solvatacije proteina).<sup>74</sup> Eksplicitni modeli solvatacije najčešće se koriste kod Monte Carlo simulacija, te kod simulacija molekularne dinamike.

Molekule otapala mogu biti opisane klasičnim i kvantno-mehaničkim modelima, uz veliko variranje u pristupu i kompleksnosti. Budući da je voda vjerojatno najzanimljivije otapalo za modeliranje kemijskih i bioloških sustava, najviše modela prilagođeno je modeliranju vode kao otapala, a modeli se primarno razlikuju po načinu opisa molekula vode.

### *Klasični modeli*

Najjednostavniji je način predstavljanja molekula vode kao Lennard-Jonesovih sfera unutar kojih su postavljeni točkasti naboji. Za Lennard-Jonesov potencijal  $V$  vrijedi izraz

$$V = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (11)$$

pri čemu je  $\varepsilon$  dubina potencijalne jame,  $\sigma$  udaljenost na kojoj je potencijal jednak nuli, a  $r$  udaljenost između dva atoma.

Za dipolni moment molekule vode  $\mu$  pritom se koriste samo dva naboja jednakog iznosa i suprotnog predznaka, postavljena na odgovarajućoj udaljenosti, a on je zadan jednadžbom

$$\vec{\mu} = q\vec{r} \quad (11)$$

gdje je  $q$  naboj a  $r$  udaljenost među nabojima.

Nešto sofisticiraniji modeli imaju pozitivne naboje na mjestima koja odgovaraju vodikovim atomima i negativni naboj na osi simetrije ili na mjestima nepodijeljenih elektronski parovi. Time se bolje opisuje raspodjela naboja u molekuli vode. Noviji, 3D Mercedes-Benz model, također opisuje molekulu vode kao Lennard-Jonesovu sferu, a vodikove veze opisuju se tetraedarskim Gaussovima veznim funkcijama.<sup>75</sup> Budući da organska otapala, zbog svog oblika, uglavnom ne mogu biti dobro opisana Lennard-Jonesovom sferom, ovakvi su modeli ograničeni uglavnom na vodu.

Poboljšanje modela otapala postiže se i uključivanjem polarizabilnosti u opis molekule otapala, tako da se tenzor polarizabilnosti pripiše molekuli ili njenim atomima. Time se omogućava stvaranje induciranih dipola danih jednadžbom

$$\vec{\mu}_{ind} = \bar{\alpha}\vec{E} \quad (12)$$

gdje je  $\mu_{ind}$  inducirani dipol,  $\bar{\alpha}$  tenzor polarizabilnosti, a  $E$  ukupno električno polje na koje utječu točkasti naboji i svi inducirani dipoli.

Uvođenje polarizabilnosti znatno poboljšava opis interakcija solut-otapalo, no iterativni postupak kojim se dobivaju inducirani dipoli može dovesti do spore konvergencije što osjetno povećava zahtjevnost računa. Kada sustav konvergira doprinos elektrostatskoj energiji od interakcija naboj-inducirani dipol dan je jednadžbom

$$V = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \frac{q_i \vec{\mu}_{ind,j} \cdot \vec{r}_{ij}}{r_{ij}^3} \quad (13)$$

gdje  $i$  označava naboje  $j$  inducirane dipole a  $r_{ij}$  njihovu međusobnu udaljenost. Međusobne interakcije induciranih dipola proporcionalne su  $1/r^6$ , a njihov je doprinos sadržan u izrazu za Lennard-Jonesov potencijal.

U klasične modele formalno spada i *effective fragment potential* (EFP) metoda u okviru koje su molekule vode opisane kao fragmenti zakočene geometrije čiji efektivni potencijal djeluje na solut.

### EFP metoda

EFP (*effective fragment potential*) metoda semiempirijska je metoda u sklopu koje su molekule otapala opisane kao fragmenti fiksne geometrije i popunjene valentne ljuske (nisu reaktivni) koji svojim efektivnim potencijalom utječu na sustav.<sup>40</sup> Fiksiranje geometrije smanjuje broj stupnjeva slobode, a time i računalnu zahtjevnost. Solut pritom može biti modeliran kvantno-mehanički, a metoda je prilagođena za korištenje uz HF i DFT račune. Preko interakcije elektrona soluta i efektivnog potencijala fragmenata zaobilazi se potreba za zahtjevnim izračunima disperznih i izmjensko-korelacijskih interakcija elektrona otapala i soluta, što dodatno pojednostavljuje račun.

Energija interakcije među EFP fragmentima dobiva se zbrojem doprinosa elektrostatskog ( $E_{el}$ ), izmjensko-korelacijskog ( $E_{exrep}$ ), i disperznog člana ( $E_{disp}$ ) te člana koji proizlazi iz prijenosa naboja ( $E_{ct}$ ):<sup>41</sup>

$$E = E_{el} + E_{exrep} + E_{disp} + E_{ct} \quad (14)$$

Za dio sustava opisan na *ab-initio* način ukupni hamiltonijan sustava dan je jednadžbom:

$$H = H_{qm} + V_{eff} \quad (15)$$

Efektivni se potencijal sastoji od tri jednoelektronska člana člana – elektrostatskog, polarizacijskog i disperznog.<sup>76</sup> Hamiltonijan za interakciju elektrona s efektivnim fragmentom je za  $\mu$ -tu molekulu zadan jednadžbom:

$$V_{el}(\mu, q) = \sum_{n=1}^N V_{el,n}(\mu, q) + \sum_j^J V_{pol,j}(\mu, q) + \sum_k^K V_{rep,k}(\mu, q) \quad (16)$$

gdje je  $q$  koordinata elektrona u *ab initio*, to jest, kvantno-mehanički modeliranom dijelu sustava. Sličan izraz zadan je za interakciju jezgara s efektivnim fragmentima, no ne sadrži disperzni član.<sup>76</sup> Zasad jedino otapalo na koje je metoda primijenjiva je voda, za koju je efektivni potencijal, sa svojim pripadnim komponentama, određen parametarski.

EFP metoda prilagođena je za upotrebu u kombinaciji s implicitnim otapalom. Moguće je provesti račun korištenjem „višeslojnog“ modela sustava, na primjer kao na primjer DFT/EFP/PCM, kod kojeg je solut modeliran *ab initio*, dio otapala preko EFP fragmenata, te ostatak otapala kao polarizabilni kontinuum. Pritom inducirani dipoli EFP fragmenata i inducirani naboji polarizabilnog kontinuuma prolaze iteracijski proces do samokonzistentnosti kako valna funkcija (ili njezin DFT ekvivalent) konvergira.

### *QM modeli*

Otapalo je kod QM modela, kao i solut, modelirano kvantno-mehanički. Ovisno o potrebama, može biti na istoj ili različitoj razini teorije od soluta. Ukoliko se za solut koristi visoka razina teorije, često je pragmatično za otapalo koristiti nižu. U tom slučaju bitno je uzeti u obzir moguću grešku zbog različitih osnovnih skupova.

Zbog zahtjevnosti koju nosi QM modeliranje otapala, metode koje ga uključuju ograničene su na manji broj molekula otapala. U slučaju molekularne dinamike moguće je računati kratke trajektorije uz upotrebu Car-Parinello metode koja koeficijente Kohn-Shamovih molekularnih orbitala tretira kao dinamičke varijable tako da im pripisuje fiktivnu masu i koordinate. Prema tome, u Car-Parrinello metodi Kohn-Shamova valna funkcija ne mora konvergirati u svakom koraku, što smanjuje zahtjevnost računa. Dodatno ubrzanje može se postići upotrebom periodičkih graničnih uvjeta.<sup>77</sup>

Prilikom opisa kemijskih reakcija u kojima otapalo sudjeluje aktivno, eksplicitne metode s kvantno-mehaničkim opisom molekula otapala u velikoj su prednosti pred implicitnim modelima i eksplicitnim modelima u kojima je otapalo opisano molekularnom mehanikom. Zbog toga, kvantno-mehanički eksplicitan opis otapala ključan je za proučavanje reakcijskih mehanizama. Najveći nedostatak tog pristupa je zahtjevnost računa u kojima se koristi, koju napredak tehnologije s vremenom umanjuje.

## Usporedba eksplicitnih i implicitnih modela

Osnovna prednost implicitnih modela solvatacije je što njihovim korištenjem ne dolazi do povećanja u broju stupnjeva slobode sustava. S druge strane, u eksplicitnim modelima broj stupnjeva slobode može se drastično povećati. Na primjer, 100 molekula vode sustavu povećava broj stupnjeva slobode za 900, 100 molekula etanola dodaje ih 2700, 100 molekula dietil-etera 4500, a 100 molekula oktanola, koji se koristi kao otapalo kod procjene lipofilnosti molekula, čak 8100 stupnjeva slobode. Utjecaj raznih konfiguracija sustava koje proizlaze iz velikog broja stupnjeva slobode mora biti pravilno uprosječen prilikom proučavanja utjecaja otapala. Kod implicitnog otapala tog problema nema budući da je uprosječenje intrinzično implicitnim otapalima a uključeno je putem parametrizacije. Još jedna prednost implicitnih modela je dobar opis efekata dugog doseg, što je iznimno bitno kod molekula poput piridina gdje ti efekti dominiraju. Kod eksplicitnih modela opis tih efekata je manjkav zbog oštrog skaliranja zahtjevnosti računa s veličinom sustava. Također, polarizacija soluta uključena je u implicitne modele otapala uz utrošak znatno manje računalne snage nego što je to slučaj kod eksplicitnih modela. Štoviše, zbog velike zahtjevnosti polarizacija otapala se često zanemaruje kod eksplicitnih modela otapala temeljenih na molekularnoj mehanici.

Kod eksplicitnih modela solvatacije nije prisutan problem oštre dielektrične granice između otapala i soluta, koji je prisutan kod implicitnih otapala, a promjene u dielektričnim svojstvima otapala dobivaju se iz same simulacije, te se ne moraju parametarski podešavati.<sup>30</sup> Upotreba eksplicitnog otapala ključna je za modeliranje usmjerenih interakcija i specifičnog ponašanja molekula otapala u neposrednoj blizini soluta, što utječe na reaktivnost i konformacijske promjene soluta. Također, eksplicitni model solvatacije omogućava uvid u mehanističke detalje reakcija, te točnije opisuje sustave s nestabilnim i nabijenim vrstama.<sup>47,50</sup>

Prednosti implicitnih modela solvatacije prvenstveno se odnose na znatno manju zahtjevnost računa i bolji opis efekata dugog doseg. S druge strane, korištenjem eksplicitnih molekula otapala, dobiva se bolji uvid u interakcije kratkog doseg, kao što su vodikove veze i slične interakcije djelomično kovalentne prirode, uz manju potrebu za parametrizacijom.

## Kombiniranje eksplicitnih i implicitnih modela otapala

Budući da molekule u neposrednoj blizini soluta najviše utječu na njegovu strukturu i reaktivnost, upravo je njih najbitnije opisati što točnije, to jest, modelirati na što višoj razini teorije, po mogućnosti nekom od *ab initio* metoda. Utjecaj ostalih molekula otapala progresivno je manji što su dalje od soluta ili njegovog aktivnog mjesta. Jednostavniji opis manje bitnih molekula otapala može biti pragmatičan, budući da, često bez gubitka točnosti metode, znatno smanjuje potrebno računalno vrijeme.

Postoje razni modeli solvatacije, poput ONIOM (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) modela koji osim *ab-initio* molekula soluta i najbližih molekula otapala mogu koristiti molekule otapala modelirane semiempirijski ili molekularnom mehanikom. Od većih prema manjima različite razine teorije koriste se u „ljuskama“ oko soluta kako bi efikasnost računa bila što prilagođenija najbitnijim svojstvima, to jest, utjecaju pojedine ljuske. U „jezgri“ sustava nalazi se solut ili njegovo aktivno mjesto te najbliže molekule otapala. Za taj se dio redovito koriste *ab initio* metode, često na visokoj razini teorije. Za okolne ljuske, (najčešće jednu ili dvije) koristi se *ab initio* metode na nižoj razini teorije, semiempirija, ili molekularna mehanika. Time se olakšava računanje utjecaja otapala na modeliranje nestabilnih vrsta i reakcija u kojima molekule otapala sudjeluju, uz uštedu računalnog vremena.<sup>38</sup>

### *Klaster-kontinuum metoda*

„Višeslojni“ pristup modeliranju sustava koristi se i kod klaster-kontinuum metoda. Kako bi se smanjila zahtjevnost računa u klaster-kontinuum metodama dio se molekula otapala zamjenjuje kontinuumom, to jest implicitnim otapalom, zbog čega ih se naziva i implicitno-eksplicitnim metodama. Koncept solvatacije supermolekule, uveden u literaturnom pregledu, analogan je konceptu klastera soluta i eksplicitnih molekula otapala, okruženog implicitnim otapalom. Za modeliranje soluta najčešće se koristi neka od *ab initio* metoda. Eksplicitne molekule otapala, ovisno o potrebama, mogu biti opisane i nižom razinom teorije.

U prilog korištenju kombinacije implicitnog i eksplicitnog otapala ide rješavanje manjkavosti i zadržavanje prednosti oba modela, modeli su međusobno komplementarni. Manjkavost implicitnih modela prvenstveno je u nedovoljno dobrom opisu usmjerenih interakcija između otapala i soluta, pa se za opis takvih interakcija, na primjer vodikovih veza, koristi

nekolicina eksplicitnih molekula otapala. S druge strane, sustavi s isključivo eksplicitnim otapalom ograničene su veličine, te nisu dovoljno veliki da opisuju efekte dugog dometa (efekte *bulka*). Upotrebom kontinuuma rješava se taj problem, budući da implicitno otapalo dobro opisuje te efekte.

Unatoč istaknutim prednostima klaster kontinuum modela, kombiniranje implicitnog i eksplicitnog otapala za sobom nosi i određene zavrzlane. Već kad se solutu doda više od jedne ili dvije molekule otapala, a pogotovo kada interakcije između soluta i otapala nisu veoma jake i usmjerene (slabe vodikove veze, disperzne interakcije) postoji više energetski bliskih konfiguracija klastera. Za računanje termodinamičkih svojstava sustava, poput Gibbsove energije, potrebno je uzeti u obzir sve konfiguracije bliske minimumu energije, što može znatno povećati računalnu zahtjevnost metode. Taj problem postaje sve izraženiji što se više molekula nalazi u klasteru te se prednost manje računalne zahtjevnosti u odnosu na samo eksplicitno otapalo gubi.

#### *Generiranje klastera u klaster-kontinuum metodama*

Za pronalazak što boljeg kompromisa između točnosti, preciznosti i ekonomičnosti pri modeliranju solvatacije klaster-kontinuum metodom bitno je pronaći što manji klaster soluta i eksplicitno modeliranog otapala koji i dalje omogućava modeliranje svih bitnih interakcija otapala i soluta. Pritom su najbitnije značajke tog klastera:

- 1) Broj molekula otapala u klasteru
- 2) Raspored (položaj i orijentacija) molekula otapala u klasteru

te ukoliko je solut fleksibilna molekula iznimno je bitna i značajka:

- 3) Konformacija soluta u klasteru

Pronalasku zadovoljavajućeg klastera do sada se najčešće pristupalo uzastopnim dodavanjem molekula otapala u sustav, to jest, izgradnjom klastera „odozdo prema gore“. Najmanji potrebni broj molekula otapala u sustavu tada je onaj nakon kojeg daljnje dodavanje molekula otapala više ne mijenja značajno energiju solvatacije.<sup>78</sup> Kako bi se osigurao pravilan položaj molekula otapala u klasteru, potrebno je prilikom svakog dodavanja molekule otapala pretražiti konformacijski prostor i pronaći najbitnije konformacije. Položaj molekula otapala u klasterima prilikom dodavanja može se temeljiti na pretpostavci i molekule dodavati na ciljana mjesta vodeći se

kemijskom intuicijom. To je česta praksa kada je u pitanju razmatranje klastera s malim broja molekula otapala i soluta s malim brojem funkcionalnih skupina.<sup>57,67</sup> itd. Najbitniji konformeri soluta mogu se pronaći usporedbom energija svih mogućih konformera soluta dobivenih rotacijama oko veza za neku fiksnu vrijednost što je katkad praksa, ukoliko ih nema veoma mnogo.<sup>79</sup> Kada je prisutan manji broj (smislenih) konformera te se najbolji mogu pretpostaviti, kao i za položaje molekula otapala često odabiru na temelju kemijske intuicije.<sup>80</sup> Alternativni načini pretraživanja konformacijskog prostora koriste se uglavnom kada je teško pretpostaviti sve povoljne položaje molekula otapala ili konformere soluta. Postoje dva pristupa pretraživanju konformacijskog prostora, primarno vezanog uz položaje molekula otapala, bez upotrebe kemijske intuicije – hijerarhijski i genealoški. Hijerarhijski pristup temelji se na generiranju velike količine klastera, Monte Carlo metodama ili molekularnom dinamikom, nakon čega se odabiru najbolji i koriste u daljnjem postupku. Genealoški pristup temelji se na stvaranju „obiteljskog stabla“ konformera. Svaka nova generacija konformera temelji se na prošloj generaciji i njenim značajkama, tako da generacije progresivno imaju više značajki koje vode smanjivanju energije klastera. Ta dva pristupa mogu biti komplementarni i u kombinaciji omogućiti još točniju pretragu.<sup>81</sup> Kada je broj mogućih konformera soluta prevelik za računanje energije svakog konformera a sustav prekompliciran za valjanu pretpostavku najboljih konformera, može se upotrijebiti algoritam pretrage konformacijskog prostora soluta poput energy-directed search tree algoritma.<sup>80</sup>

Izgradnja klastera odozgo prema dolje (*top-down*), to jest, eliminacijom molekula otapala počevši od velikih početnih klastera drugi je način pronalaska zadovoljavajućih, malenih klastera.<sup>82</sup> Kod takvog pristupa potrebno je samo jednom pretražiti konformacijski prostor, što se postiže stohastičkim generiranjem velikog broja početnih klastera. Sistematskom eliminacijom nebitnih klastera i nebitnih molekula otapala dolazi se do klastera u kojima ostaju samo molekule otapala najbitnije za pravilan opis mikrosolvatacije. Takav pristup primijenjen je u ovom radu, a temelji se na novoj klaster-kontinuum metodi solvatacije predstavljenoj u doktorskoj disertaciji I. Rončevića, u sklopu koje su početni klasteri generirani korištenjem *basin hopping Monte Carlo* metode.



## Monte Carlo metoda

Stohastički generiranje novih sustava Monte Carlo metodom temelji se na stvaranju mnoštva sustava vršenjem nasumičnih perturbacija zadanog tipa i veličine na početnom sustavu, nakon čega se, prema zadanom kriteriju, neki od novih sustava odabiru, te mogu služiti kao početni sustavi. Generiranje novih klastera soluta i otapala tako se provodi translacijom i rotiranjem molekula početnog sustava, nakon čega se energije dobivenih klastera uspoređuju s energijom početnog. Ukoliko je energija novog klastera manja on se zadržava, a ukoliko mu je energija veća vjerojatnost da se zadrži eksponencijalno pada s iznosom energije klastera, to jest, linearno ovisi o članu  $e^{(-E/k_B T)}$ . Na taj način osigurava se „širenje i spuštanje“ na plohi potencijalne energije, to jest, pretraživanje konformacijskog prostora, s naglaskom na energetski niže dijelove. Primjenom te metode klasteri, brže ili polakše (ovisno o parametrima metode i konformacijskom prostoru koji se pretražuje), konvergiraju prema minimumu.

Kod *basin hopping* algoritma, početna se, nasumično odabrana i lokalno optimizirana struktura  $S_0$  perturbira (translacijom ili rotacijom neke od molekula) generirajući novu strukturu  $s_1 = \alpha p S_0$  gdje je  $p$  operator perturbacije a  $\alpha$  faktor skaliranja perturbacije. Potom se  $s_1$  lokalno optimizira te time nastaje  $S_1$ . Ta struktura biti će prihvaćena ukoliko je energija  $S_1$  manja od energije  $S_0$ . U suprotnom prihvatit će se ako je zadovoljen *Metropolis kriterij*:

$$P = e^{\frac{-(E(S_1) - E(S_0))}{k_B T}} > p \quad (17)$$

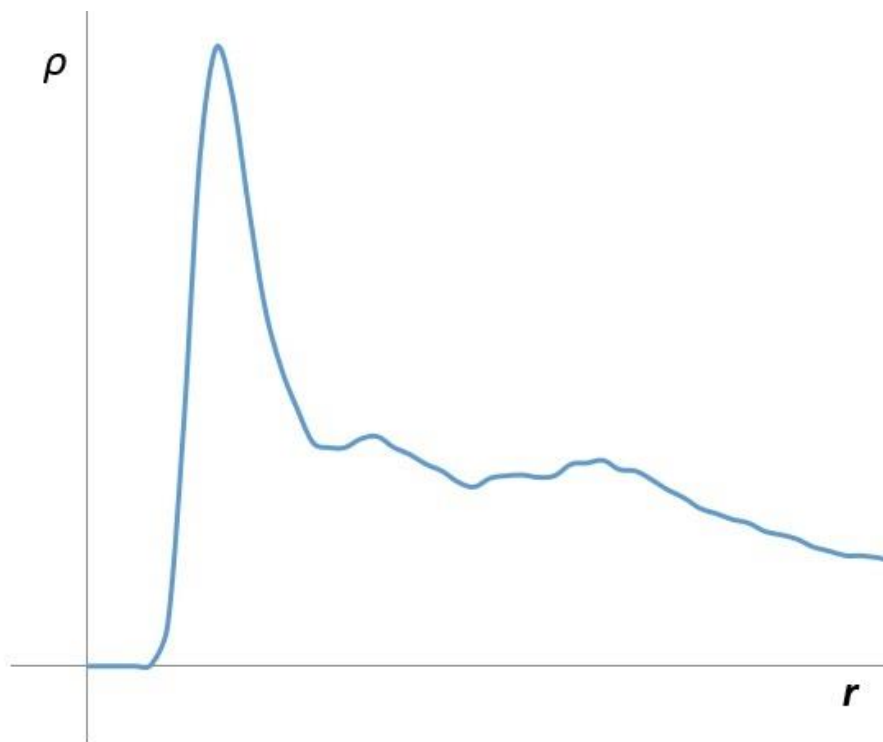
U gornjoj jednadžbi  $p$  je broj nasumično odabran između 0 i 1,  $E(S_1)$  energija nove lokalno optimizirane strukture,  $E(S_0)$  energija početne strukture,  $k_B$  Boltzmannova konstanta a  $T$  termodinamička temperatura koja se zadaje tako da kontrolira udio prihvaćenih struktura. Kada je temperatura veća  $P$  se povećava a time i vjerojatnost da nova struktura bude prihvaćena. Prihvaćanjem većeg broja energetski manje povoljnih novih struktura, koje se potom koriste kao početne u sljedećem koraku, osigurava se veća raznolikost struktura koje su generirane u procesu. To rezultira fleksibilnijom pretragom konformacijskog prostora, no ujedno i sporijom konvergencijom u minimume. Bitna specifičnost Basin Hopping Monte Carlo metode je povremeno uvođenje velike nasumične geometrijske perturbacije. Time se osigurava brže udaljavanje od početne točke u konformacijskom prostoru i „preskakanje“ (*hopping*) preko velike energetske barijere što rezultira većom raznolikošću dobivenih klastera. Naredna optimizacija te

klastera dovodi u novi minimum (*basin*) na plohi potencijalne energije. Stoga uvođenje te velike nasumične perturbacije dovodi do pronalaska mnogih veoma različitih minimuma. Ukoliko je metoda upotrebljena u svrhu pretraživanja konfiguracijskog prostora za računanje Gibbsove energije, potrebno je pronaći globalni minimum i njemu energetski bliske lokalne minimume kako bi se dobio Gibbsov ansambl. Nakon što je generiran zadovoljavajući broj različitih struktura (na primjer klastera soluta s određenim brojem molekula vode) bliskih minimumu energije pretpostavlja se da su bitni dijelovi konfiguracijskog prostora poznati.

## SBFS pristup

U sklopu izgradnje klastera za upotrebu u klaster-kontinuum metodi pristupom „odozgo prema dolje“, kao što je prethodno spomenuto, potrebno je eliminirati sve suvišne molekule otapala (one koje nisu bitne za modeliranje solvatacije), to jest, zamijeniti ih kontinuumom. Jedna je od mogućnosti za prvi korak u tom procesu može biti upotreba solvatacijskog bazena funkcionalnih skupina (SBFS). SBFS dobiva se iz jedne ili više solvatacijskih sfera, centriranih na atomima funkcionalne skupine. Upotrebom SBFS određuju sve molekule otapala koje su potencijalno bitne za modeliranje solvatacije. Iz toga proizlazi da se sve ostale molekule otapala mogu zamijeniti kontinuumom.

Funkcionalne skupine dijelovi su molekule na kojima je prisutna nejednolika raspodjela naboja. Najsnažnije interakcije soluta i otapala uključuju s nejednoliku raspodjelu naboja, te su poglavito elektrostatske prirode i usmjerene. Za njihovo dobro modeliranje potrebno je koristiti eksplicitne molekule otapala budući da se, na primjer, vodikove veze ne mogu dobro modelirati korištenjem samo implicitnog otapala.<sup>11</sup> Iz toga proizlazi da su interakcije soluta koje je potrebno modelirati upotrebom eksplicitnog otapala one koje uključuju funkcionalnu skupinu. Stoga se sve potencijalno bitne molekule otapala moraju nalaziti u blizini funkcionalne skupine. Najudaljenije potencijalno bitne molekule otapala za modeliranje solvatacije moraju se nalaziti unutar prve dvije solvatacijske ljuske, budući da izvan prve dvije solvatacijske sfere nema značajnih interakcija soluta s molekulama otapala.<sup>48,83</sup> Radijus svake od solvatacijskih sfera centriranih na atomima funkcionalne skupine određen je pripadnim minimumom na radijalnoj funkciji vjerojatnosti raspodjele molekula vode oko centra.



Slika 1. Radijalna funkcija gustoće vjerojatnosti nalaženja molekula vode oko atoma kisika fenilhidroksilamina

Zamjenom molekula otapala izvan FGSB kontinuumom u jednom se koraku početni klaster, a time i konformacijski prostor od interesa, može znatno smanjiti. To znatno smanjuje vrijeme potrebno za provedbu optimizacijskih računa, koji se, posljedično, mogu provesti na višoj razini teorije.

### NBO

NBO (*Natural Bond Orbitals*), to jest, prirodne orbitale veza spadaju u skupinu “prirodnih lokaliziranih orbitala”, koja uključuje još i prirodne atomske orbitale (NAO), prirodne hibridne orbitale (NHO), te prirodne (polu-)lokalizirane molekularne orbitale (NLMO), kao prijelazne skupove orbitala između atomskih i molekulskih orbitala.

AO → NAO → NHO → NBO → NLMO → MO

Naziva ih se *prirodnim* orbitalama budući da se mogu smatrati vlastitim funkcijama jednočestične matrice elektronske gustoće te stoga, slobodnim riječnikom rečeno, “prirodnim” opisom valne funkcije (intrinzične su valnoj funkciji). Sve prirodne lokalizirane orbitale čine

ortonormirani potpuni skup (što proizlazi iz činjenice da se radi o skupu svih vlastitih funkcija nekog hermitskog operatora).

Prije prirodnih orbitala veze potrebno je prethodno dotaknuti se prirodnih atomskih i prirodnih hibridnih orbitala. Prirodne atomske orbitale lokalizirane su jednocentrične orbitale koje se, u principu, može smatrati prirodnim orbitalama pojedinih atoma u molekulskom okruženju. Konstruirane su tako da imaju maksimalnu popunjenost. Korištenjem prirodnih atomskih orbitala se, stoga, može tvoriti formalna “prirodna minimalna baza” to jest, najmanji mogući broj prirodnih orbitala koji daje zadovoljavajuću popunjenost. U taj skup uključene su prirodne atomske orbitale jezgre i valentnih ljuski. Stoga korištenje prirodnih atomskih orbitala, umjesto standardnih atomskih orbitala, omogućuje znatno pojednostavljenje pri opisu valne funkcije, zbog korištenja znatno manjeg broja orbitala.

Svaka prirodna hibridna orbitala  $h$  sastoji se od optimizirane linearne kombinacije atomskih orbitala  $a_k\theta_k$  koje odgovaraju određenom atomu:

$$h_A = \sum_k a_k \theta_k^{(A)} \quad (18)$$

Prirodne orbitale veze su lokalizirane jedno- ili višecentrične orbitale koje karakterizira maksimalna popunjenost i opis ukupne elektronske gustoće koji najviše slični Lewisovom opisu elektrona u molekuli. Sastoje se od prirodnih hibridnih orbitala. Nevezne (jednocentrične, *lone pair*) prirodne vezne orbitale  $\Omega$  tvori jedna normalizirana prirodna hibridna orbitala  $h$ , dok dvocentrične „vezne“ prirodne orbitale veze tvori normalizirana linearna kombinacija dviju veznih prirodnih hibridnih orbitala:

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B \quad (19)$$

Koeficijenti  $a_X$  u linearnoj kombinaciji mogu se smatrati polarizacijskim koeficijentima te ovisno o njihovoj razlici tip veze postepeno prelazi iz kovalentnog (idealno kad su jednaki) u ionski (kada je jedan znatno veći od drugog). Svaka NBO Lewisovog tipa (donorska, u fazi) ima komplementarnu ortogonalnu orbitalu (akceptorsku, van faze), ne-Lewisovog tipa:

$$\Omega^*_{AB} = a_B h_A - a_A h_B. \quad (20)$$

Takve orbitale predstavljaju neiskorišteni kapacitet valentne ljuske atoma koji sudjeluju u vezi. U Lewsovom modelu takve (ne-Lewisove) orbitale formalno su prazne. Mala popunjenost tih orbitala označava delokalizaciju elektrona koja proizlazi iz rezonantne stabilizacije, stvaranja vodikovih veza i slično. Kod bilo kakvog oblika supermolekularne agregacije one su popunjene. U bazu prirodnih veznih orbitala spadaju i jednocentrične prirodne vezne orbitale Rydbergovog tipa. Njihova je popunjenost zanemariva te se mogu ignorirati i time broj potrebnih orbitala znatno smanjiti na prirodnu minimalnu bazu NBO-a.<sup>84,85</sup>

## NCU analiza

NCU (Natural Cluster Unit) analiza implementirana je u NBO 6.0 programskom paketu. Temelji se na variranju stupnja vezanja danog parametrom  $\tau_{\text{NCU}}$  i određivanju agregacijskih jedinica, to jest, klastera, čije su međuatomske interakcije jače ili jednake parametru  $\tau_{\text{NCU}}$ . Te jedinice nazivaju se još i „prirodnim jedinicama klastera“ iz čega proizlazi ime ovog postupka.

Razmatrajući interakcije među atomima od najjačih ionskih i kovalentnih veza do disperznih interakcija među atomima plemenitog plina, bilo kakav skup atoma može se podijeliti u agregacijske jedinice koje karakterizira jakost interakcije među atomima koji ih tvore. Tako se od jačih prema slabijim interakcijama kao agregacijske jedinice pojavljuju podjedinice molekula, cijele molekule, supramolekularni agregati, te, na kraju, makroskopske faze.

Parametar  $\tau_{\text{NCU}}$  predstavlja bezdimenzijsku „jakost“ interakcije između dva atoma te služi kao donja granica jakosti interakcija koje se uzimaju u obzir. Normaliziran je za dani sustav, te mu vrijednost varira između 1 i 0. Može ga se smatrati i karakterističnom „temperaturom“ za formiranje nekog klastera. Na većim vrijednostima taj klaster ne bi postojao (raspao bi se, disocirao), dok bi na nižim bio postojan ili se povećavao budući da bi u sustavu dolazilo do daljnje agregacije.

$\tau_{\text{NCU}}$  za interakciju među dvama atomima X i Y je matematički definiran kao matrična norma ili „jakost“ nedijagonalnih sprezanja atomskih blokova matrici gustoće (density matrix) prirodnih atomskih orbitala:

$$\tau_{\text{NCU}}(X, Y) = \text{Tr}\{D_X \cdot D_Y\}^{\frac{1}{2}} \quad (21)$$

gdje Tr predstavlja trag matrice, a  $D_X$  i  $D_Y$  blokove u matrici gustoće koji odgovaraju atomima X i Y.  $\tau_{\text{NCU}}$  povezan je i s kvadratnim korijenom Wibergovih indeksa veze koji predstavljaju red veze među atomima X i Y.

## Eksperimentalni dio

U ovom poglavlju najprije će biti dan kratak pregled klaster-kontinuum metode u okviru koje je provedena NCU analiza, nakon čega je svaki od koraka detaljnije obrazložen. U cijeli postupak uključeni su su anilin, fenilhidroksilamin i njihove protonirane vrste. Početne geometrije klastera s octenom kiselinom, acetatnim i etenolatnim anionom preuzete su iz doktorske disertacije I. Rončevića, i upotrijebljene su za provedbu granične NCU analize.

### Pregled korištene metode

Korištena metoda može se konceptualno rastaviti na sljedeće korake:

- 1) Stohastičko generiranje početnih konfiguracija s 50 molekula vode
- 2) Kratka optimizacija i eliminacija redundantnih klastera
- 3) Određivanje solvacijskog bazena funkcionalnih skupina (SBFS)
- 4) Eliminacija molekula izvan SBFS
- 5) Reoptimizacija dobivenih klastera
- 6) Provedba granične NCU analize - određivanje optimalnog broja molekula vode u klasteru
- 7) Optimizacija konačnih geometrija i izračun standardne Gibbsove energije

Koraci 1-7 napravljeni su na molekulama anilina i fenilhidroksilamina te njihovim protoniranim vrstama, dok su za octenu kiselinu te acetatni i etenolatni anion provedeni koraci 5-7.

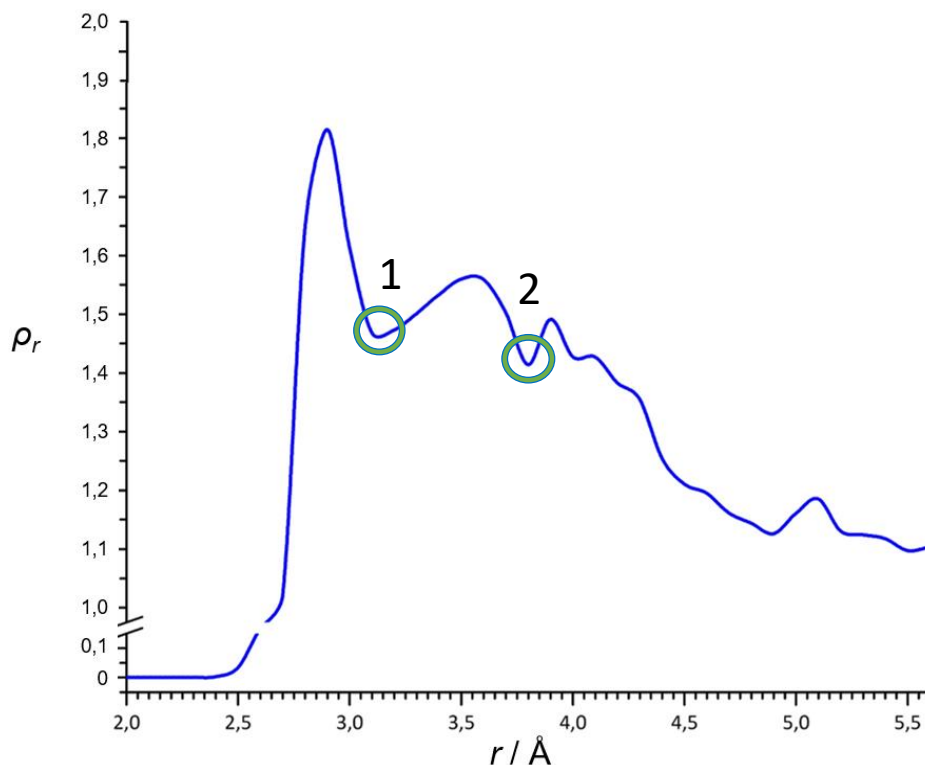
### Generiranje početnih klastera

Za svaki solut, uzevši u obzir i njihove značajnije konformere, generirano je barem 4000 različitih klastera s 50 molekula vode. Različiti konformeri pojedinog soluta uspoređeni su prema energiji dobivenoj računom na M06-2X/6-311+G(d,p)/SMD razini teorije. Klasteri su generirani iz svakog konformera unutar 5 kcal/mol od najstabilnijeg. Budući da su neki od generiranih klastera bili gotovo jednaki, višak je eliminiran, nakon čega je provedena kratka optimizacija na M06-2X/6-31G(d,p)/SMD razini teorije kako bi se preostali kvalitativno poboljšali. Za ovaj korak korišten je GAMESS programski paket i EFP1 model vode.<sup>86</sup>

## Određivanje SBFS i reoptimizacija

Na temelju dobivenih klastera izračunate su radijalne funkcije raspodjele molekula vode (točnije, atoma kisika molekula vode). Radijus druge solvacijske sfere svakog atoma funkcionalne skupine određen je iz odgovarajućeg minimuma na funkciji raspodjele poput one prikazane na slici 2. Preklapanjem solvacijskih sfera za pojedine atome konstruiran je solvacijski bazen funkcionalne skupine (SBFS) te su sve eksplicitne molekule vode izvan njega eliminirane, odnosno zamijenjene implicitnim otapalom. Klasteri soluta s preostalim eksplicitnim molekulama vode u daljnjem će se tekstu nazvati SBFS klasteri.

Iz klastera s preostalim eksplicitnim molekulama otapala (8-15 molekula vode, ovisno o solutu), nasumično je odabrano njih 200. Na njima je provedeno 40 optimizacijskih koraka na  $\omega$ B97X-D/6-31+G(d,p)/SMD razini teorije kako bi se osiguralo da je većina klastera fizikalno smislene geometrije. U ovom i svim narednim koracima korišten je Gaussian 09 programski paket.<sup>87</sup>



Slika 2. Funkcija radijalne gustoće vjerojatnosti nalaženja atoma kisika molekula vode, centrirana na dušiku anilina. Graf je dobiven razmatranjem 4173 različita klastera s 50 molekula vode. Oznakama 1 i 2 naznačene su granice prve, odnosno druge solvacijske sfere.



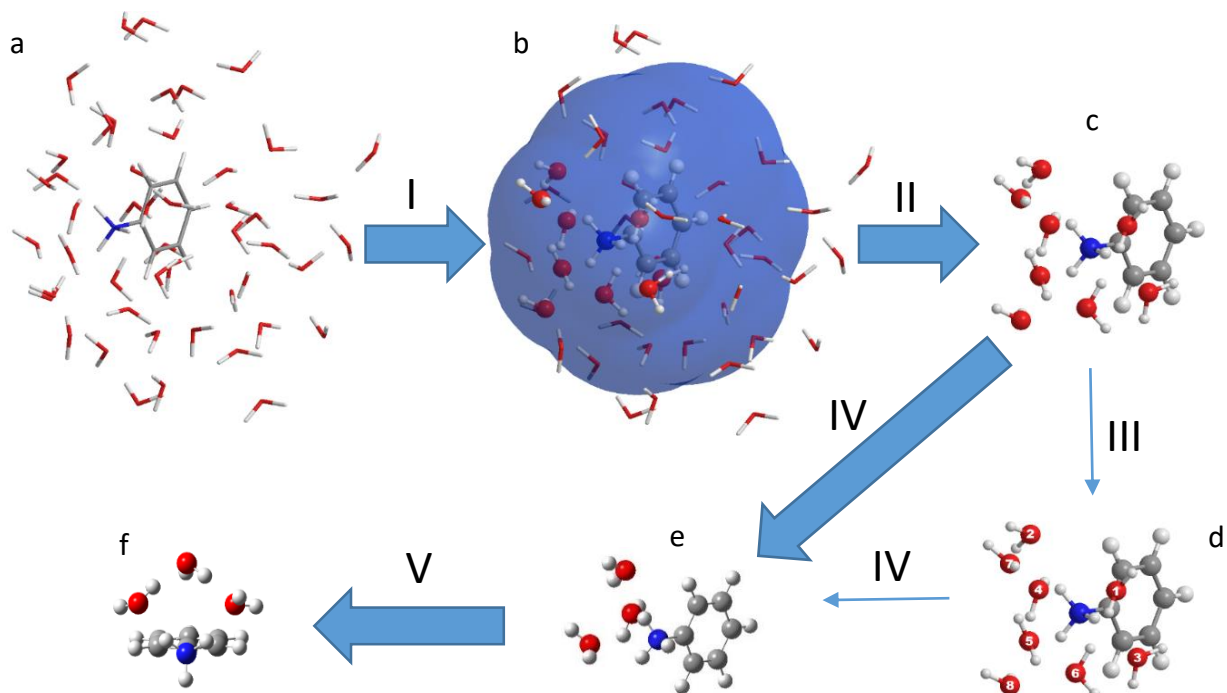
## NCU analiza

Kombinacijom dvaju postupaka koji se temelje na provedbi NCU analize na SBFS klasterima dobivaju se klasteri s optimalnim brojem molekula otapala. Graničnom NCU analizom, određen je broj molekula dovoljan za opis mikrosolvatacije soluta. Sustavnom NCU analizom potom su pronađeni svi SBFS klasteri koji sadrže taj broj molekula vode.

Detaljna rasprava rezultata NCU analize nalazi u idućem poglavlju.

## Završna optimizacija i termokemijski račun

Klasteri s optimalnim brojem molekula vode, određenom u prethodnom koraku, reoptimizirani su kroz 20 koraka na razini teorije M06-2X/6-31+G(d,p)/SMD, a račun frekvencija proveden je na M06-2X/6-311+G(d,p)/SMD razini teorije. Višak sličnih klastera potom je eliminiran za to prilagođenim programom. Eliminirani su i svi klasteri čija se energija za više od 3 kcal/mol razlikuje od energije najstabilnije. Takve geometrije pri 298,15 K bile bi zastupljene manje od 0,6%. Preostale geometrije proučene su vizualno te su eliminirane one koje su gotovo iste kao i neka stabilnija. Završni skup geometrija optimiziran je na  $\omega$ B97X-D/6-311+G(2df,2p) razini teorije. Standardna Gibbsova energija preostalih je geometrija određena je pomoću kvaziharmonijske aproksimacije.<sup>88</sup> Postupak je konceptualno prikazan na slici 3.



Slika 3. Pregled korištene metode. Pod **a** su prikazani klasteri dobiveni MC metodom, sa solutom okruženim 50 molekula vode. Korak **I** uključuje analizu radijalnih funkcija distribucije molekula vode oko soluta, te kao rezultat daje solvatacijski bazen funkcionalnih skupina (SBFS), prikazan **b**. U koraku **II** molekule vode izvan SBFS-a zamjenjuju se kontinuumom, te se tako dobivaju manji SBFS klasteri (**c**). Koraci **III** i **IV** opisuju sustavnu, odnosno graničnu NCU analizu. Njihovim kombiniranim korištenjem dobivaju se klasteri s optimalnim brojem molekula vode (**e**), koji se zatim reoptimiziraju (korak **V**) kako bi se dobile konačne konfiguracije (**f**).

## Rezultati i rasprava

### Generiranje početnih klastera

Generiranje početnih klastera najzahtjevniji je korak te je stoga prije provedbe postupka optimiziran variranjem parametara *Basin Hopping Monte Carlo* procedure u programskom paketu GAMESS. Parametri su varirani po *ceteris paribus* principu kroz 1050 računa te su, zajedno s optimalnim vrijednostima, prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Optimizacija *Basin Hopping Monte Carlo* procedure za generiranje početnih klastera.

Varirani parametar	Optimalna vrijednost
Početna temperatura	10 000 K
Broj blokova koji određuju broj razmatranih geometrija	1
Broj fragmenata koji se transliraju i rotiraju u pojedinom koraku	5
Broj koraka nakon kojih se provodi optimizacija	50
Minimalne udaljenost među atomima u sustavu nakon izvršene optimizacije	1,1 Å
Broj translacija u svakom bloku	40
Broj rotacija u svakom bloku	40
Faktor skaliranja geometrijske promjene	1
Broj geometrija koje se razmatraju pri danoj temperaturi	1100
Broj optimizacijskih koraka	8

- Variranjem početne temperature određuje se udio prihvaćenih struktura, to jest, njihova raznolikost. Uz vrijednost od 10 000 K generiran je najveći broj različitih fizikalno smislenih geometrija.
- Broj blokova, EFP fragmenata koji se perturbiraju, translacijskih i rotacijskih koraka, geometrijskih promjena prije optimizacije, te iznos translacije podešen je da daje najviše različitih geometrija po jedinici vremena.
- Premala minimalna udaljenost među atomima nakon optimizacije rezultira čestim greškama, a prevelike slabo vezanim klasterima te se 1,1 Å pokazuje kao najbolja vrijednost

- Broj optimizacijskih koraka podešen je tako da omogućuje lakši pronalazak redundantnih geometrija, te učini geometrije donekle fiziklano smislenima. Dulje optimizacije veoma su zahtjevne, no po potrebi, nakon 8 koraka, može se provesti i reoptimizacija.

Pronalaskom optimalnih parametara prvi je korak metode ubrzan oko dva puta.

## Solvatacijske sfere funkcionalnih skupina

Prilikom konstrukcije FGSB solvatacijske sfere su centrirane na atomima vodika vezanih na heteroatome. Radijusi solvatacijskih sfera prikazani su u tablicama 3 i 4.

Tablica 3. Radijusi solvatacijskih sfera korištenih za konstrukciju SBFS modeliranih soluta.

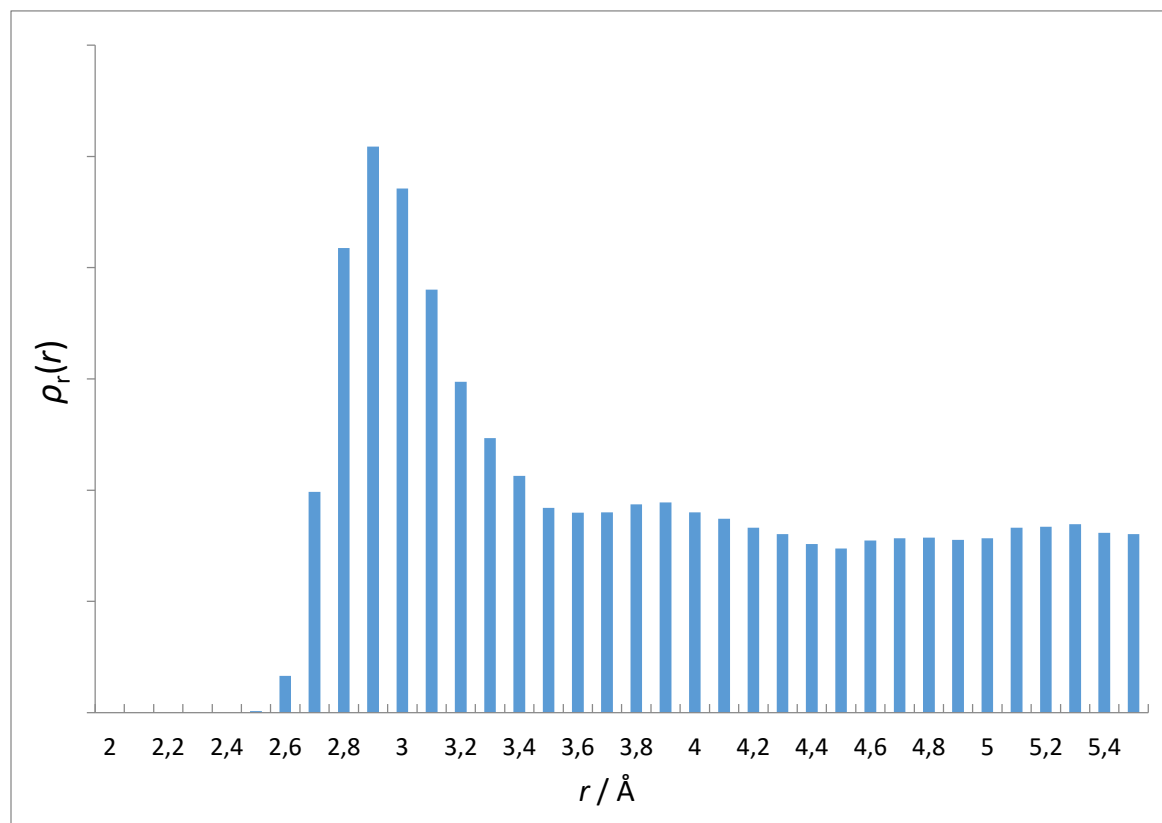
<i>Solut</i>	Centri solvatacijskih sfera	$r / \text{Å}$
<i>Anilin</i>	Vodikovi atomi -NH <sub>2</sub> skupine	4,1 Å
<i>Protonirani anilin</i>	Vodikovi atomi -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> skupine	4,3 Å
<i>Fenilhidroksilamin</i>	Vodikovi atomi -NHOH skupine	4,1 Å
<i>Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku</i>	Vodikovi atomi na -NH <sub>2</sub> OH <sup>+</sup> skupini	4,3 Å

Radijusi solvatacijskih sfera centriranih na vodikovim atomima razlikuju se za nabijene i neutralne solute (na nabijenim solutima veći su za 0,2 Å). SBFS-ovi za octenu kiselinu, te acetatni i etanolatni anion preuzeti su iz doktorske disertacije I. Rončevića. Radi usporedbe, određeni radijus druge solvatacijske sfere centrirane na vodikovom atomu karboksilne skupine octene kiseline iznosi 4,2 Å, što je približno jednako rezultatima dobivenima u ovom radu.

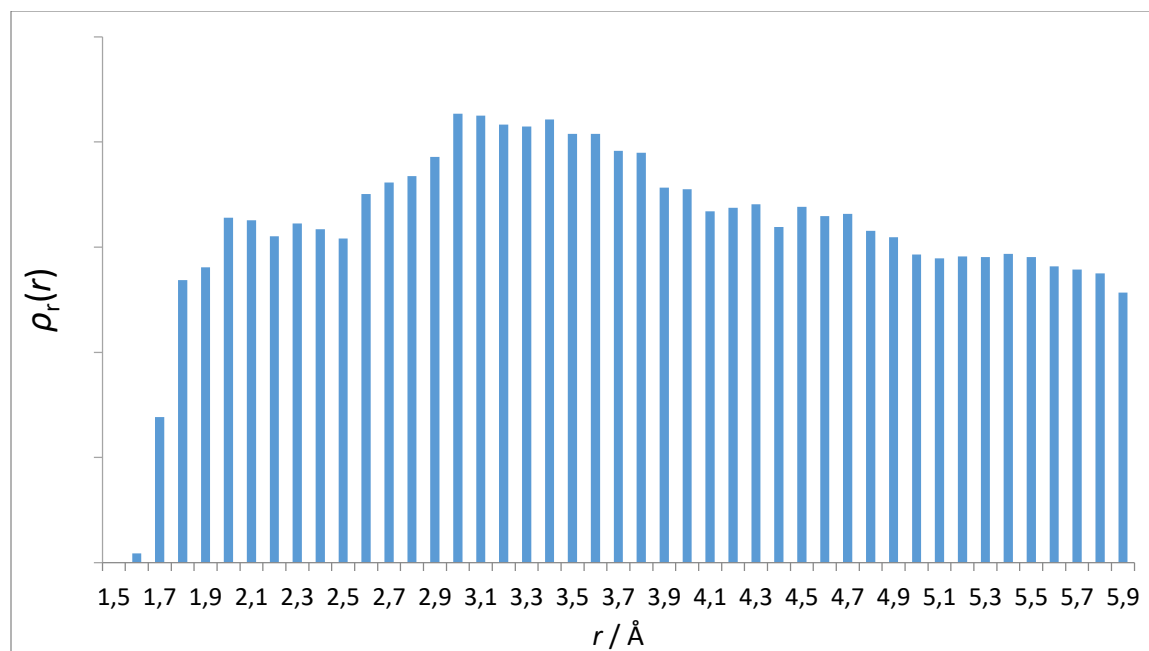
Tablica 4. Radijusi prvih solvatacijskih sfera heteroatoma.

<i>Solut</i>	$r / \text{Å}$ (na dušiku)	$r / \text{Å}$ (na kisiku)
<i>Anilin</i>	4,3	-
<i>Protonirani anilin</i>	3,8	-
<i>Fenilhidroksilamin</i>	3,7	3,2
<i>Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku</i>	3,1	3,7

Valja nadodati da su radijalne funkcije gustoće nalaženja molekula vode za heteroatome jednostavnijeg izgleda od onih za atome vodika, što je prikazano na slikama 4 i 5. Solvacijske sfere atoma kisika dobro su definirane i podjednako široke (oko 1 Å, vidjeti sliku 4). S druge strane, na primjeru atoma vodika vezanog za kisik vidljivo je da solvacijske sfere nisu toliko jasno izražene, a minimumi radijalne funkcije teško se raspoznaju te su nejednako raspoređeni (slika 5). Takav izgled radijalnih funkcija upućuje na uređenije koordiniranje voda oko heteroatoma, što ih općenito čini boljim kandidatima za centre SS-a. Na izgled radijalnih funkcija vjerojatnosti pronalaženja molekula vode oko atoma vodika veoma utječe raspored susjednih heteroatoma. Prisutnost više susjednih heteroatoma u funkcionalnoj skupini može uzrokovati veoma neobičan izgled s mnogo uskih maksimuma i minimuma na radijalnim funkcijama vjerojatnosti pronalaženja molekula vode oko atoma vodika. Iz tog razloga može biti teško pronaći ili uopće definirati pojedine solvacijske sfere centrirane na atomima vodika. Međutim, uzimanjem u obzir SS-a na svim vodikovim atomima funkcionalne skupine (npr. u slučaju R-NH<sub>2</sub> ili R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) dobivaju se rezultati ekvivalentni dobivenima uzimanjem heteroatoma kao centra SS.



Slika 4. Radijalna funkcija gustoće nalaženja atoma kisika molekula vode oko atoma kisika u fenilhidroksilaminu protoniranom na dušiku.



Slika 5. Radijalna funkcija gustoće nalaženja atoma kisika molekula vode oko atoma vodika vezanog na kisik fenilhidroksilamina.

## NCU analiza

U ovom radu biti će predstavljena dva načina primjene NCU analize za pronalaženje klastera s optimalnim brojem molekula vode: *sustavna* i *granična* NCU analiza. Nakon toga, biti će izložena procedura temeljena na kombinaciji ta dva načina, te njeni rezultati.

### *Sustavna NCU analiza*

Kao što je navedeno u teorijskoj osnovici, variranjem parametra  $\tau_{\text{NCU}}$  pronalaze se različite agregacijske podjedinice u sustavu. Na taj način, molekule otapala mogu se rangirati prema vrijednosti  $\tau_{\text{NCU}}$  parametra pri kojoj postaju dio supermolekule u kojoj se nalazi solut. Osnovna ideja **sustavne NCU analize** jest pronaći agregate soluta s  $N$  (1, 2, 3...) najčvršće vezanih molekula vode. Kao ulazni podaci za sustavnu NCU analizu u ovom radu se koriste klasteri koji sadrže sve molekule otapala koje se nalaze unutar solvacijskog bazena funkcionalnih skupina (u daljnjem tekstu SBFS klasteri). Pritom se  $\tau_{\text{NCU}}$  ni na koji način ne fiksira. Nakon što su pronađeni SBFS klasteri koji sadržavaju agregacijske podjedinice soluta i  $N$  molekula vode, sve molekule vode koje nisu u željenim agregatima zamjenjuju se implicitnim otapalom. Time za svaki  $N$  dobivamo skup klastera raznih konfiguracija. Njih je moguće dalje optimizirati, te im naposljetku odrediti odgovarajuće termodinamičke vrijednosti. Budući da sustavna NCU analiza služi samo za

rangiraje molekula otapala prema tome koliko su im jake interakcije sa solutom, ona ne nudi intrinzičan kriterij kojim bi se odredio dovoljan broj molekula otapala za pravilan opis mikrosolvatacije.

Nedostatak kriterija za određivanje dovoljnog broja molekula otapala u literaturi se najčešće rješava usporedbom neke računalno određene vrijednosti s eksperimentalnom. Zamjerka takvom pristupu je nužnost variranja i broja molekula otapala i različitih razina teorija, dok se ne dobije odgovarajuće slaganje. U takvim slučajevima mogu se dobiti nekonzistentni rezultati, to jest ovisnost optimalnog broja molekula otapala o razini teorije.<sup>58</sup>

### *Granična NCU analiza*

Dok sustavna NCU analiza rangira molekule otapala unutar klastera, cilj **granične NCU analize** jest pronaći sve molekule vode vezane u supermolekulu interakcijama koje su iznad nekog kriterija. U ovom radu, kao kriterij se koristi interakcija između dvije molekule vode. Prema tome, granična NCU analiza ovdje se primjenjuje za pronalazak supermolekula u kojima sve molekule prave interakcije jače od onih u dimeru vode.

Kako bi se to postiglo, potrebni su što čvršće vezani klasteri. Stoga, SBFS klasteri su prije provedbe granične NCU analize optimizirani. Za te optimizacije korištena je niža razina teorije (40 koraka na  $\omega$ B97X-D/6-31+G(d,p)/SMD), te nije bilo nužno postići konvergenciju do minimuma, jer im je smisao bio samo kvalitativno poboljšanje geometrije. Za razliku od sustavne NCU analize, koja kao rezultat svakog računa daje geometrije s 1, 2, 3, itd. najčvršće vezane molekule otapala, granična NCU analiza daje samo jedan agregat soluta i otapala. Njega karakterizira vrijednost  $\tau_{\text{NCU}}$  parametra veća od vrijednosti pri kojoj se pojavljuje prvi dimer vode u istom klasteru. Drugim riječima, interakcije soluta i molekula otapala u agregatu dobivenom graničnom NCU analizom su jače od najjačih interakcija u ostatku otapala. U svakom SBFS klasteru granična NCU analiza pronalazi po jedan takav agregat, a broj molekula vode u agregatu ovisi o konfiguraciji klastera. Eliminacijom molekula vode koje nisu u agregatu (zamjenom s implicitnim otapalom) dobivaju se manji klasteri.

Raspodjela dobivenih klastera prema broju molekula vode u ovom se radu koristi za procjenu broja molekula vode potrebnog za dobar opis mikrosolvatacije proučavanog soluta. Opisani postupak je konceptualno prikazan na slici 2. u eksperimentalnom dijelu, a o rezultatima

granične NCU analize provedene u ovom radu i kriteriju za odabir poblize se diskutira u narednim poglavljima.

Nedostatak granične NCU analize jest što klasteri koji se u njoj analiziraju trebaju biti optimizirani, što je vrlo zahtjevan proces u slučaju SBFS klastera koji sadrže desetak i više molekula vode već u slučaju malih soluta.

### *Kombinirani pristup*

Pristup predstavljen u ovom radu kombinira obje gore navedene vrste NCU analize, u svrhu povećanja učinkovitosti. Može se ukratko prikazati ovako:

1. Kratka optimizacija
2. Granična NCU analiza optimiziranih SBFS klastera
3. Određivanje potrebnog broja molekula otapala  $N_p$
4. Sustavna NCU analiza, odabir  $N_p$  najboljih molekula otapala

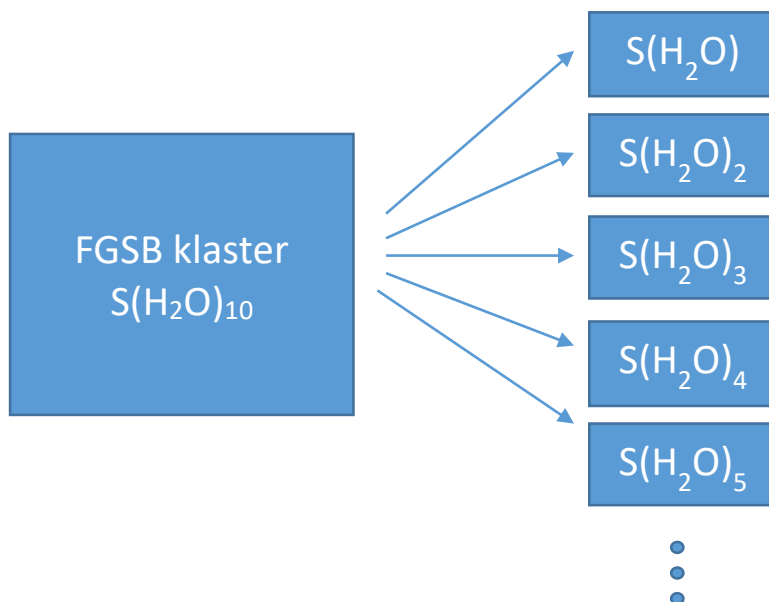
Budući da je optimizacija SBFS klastera potrebna za graničnu NCU analizu vrlo zahtjevna, granična NCU analiza provodila se tek na malom dijelu nasumično odabranih SBFS klastera (u ovom radu bilo je dovoljno oko 10%, odnosno 200 različitih klastera). Iz rezultata granične NCU analize određen je broj potrebnih molekula vode  $N_p$ .

Zatim, na svim ostalim SBFS klasterima provedena je sustavna NCU analiza. Budući da je iz granične NCU analize poznat optimalan broj molekula vode, zaobilazi se najzahtjevniji dio postupka koji uključuje *samo* sustavnu NCU analizu – potreba za provedbom završnih optimizacija na progresivno sve većem broju molekula vode dok se ne nađe optimalan. Sustavnom NCU analizom brzo su pronađeni sve preostali SBFS klastere s  $N_p$  najboljih molekula vode, te se na njima (i na onom manjem dijelu dobivenom graničnom NCU analizom) provedene završne optimizacije. Opisani pristup, u okviru cijele klaster-kontinuum metode korištene u ovom radu, prikazan je na slici 3 (u eksperimentalnom dijelu).

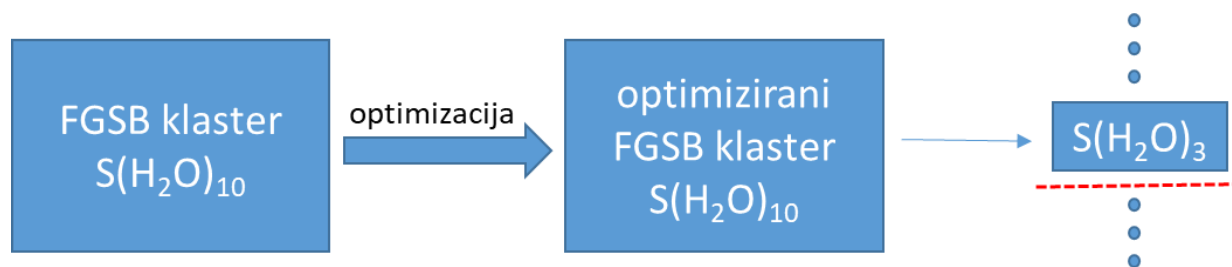
Kombiniranim pristupom postiže se značajno ubrzanje u odnosu na zasebne postupke. Optimizacija SBFS klastera provodi se na manjem dijelu klastera, svojevrsnom „aliquotu“ te zahtjeva manje od desetine vremena koje bi bilo potrebno za optimizaciju svih. Završno



optimiziranje samo klastera s optimalnim brojem voda višestruko je brže u odnosu na optimiziranje svih (s premalo i jednom molekulom vode previše). Zbroj tih dvaju postupaka od kojih je svaki višestruko ubrzan i dalje se provodi brže od svakog postupka zasebno (bez ubrzanja).



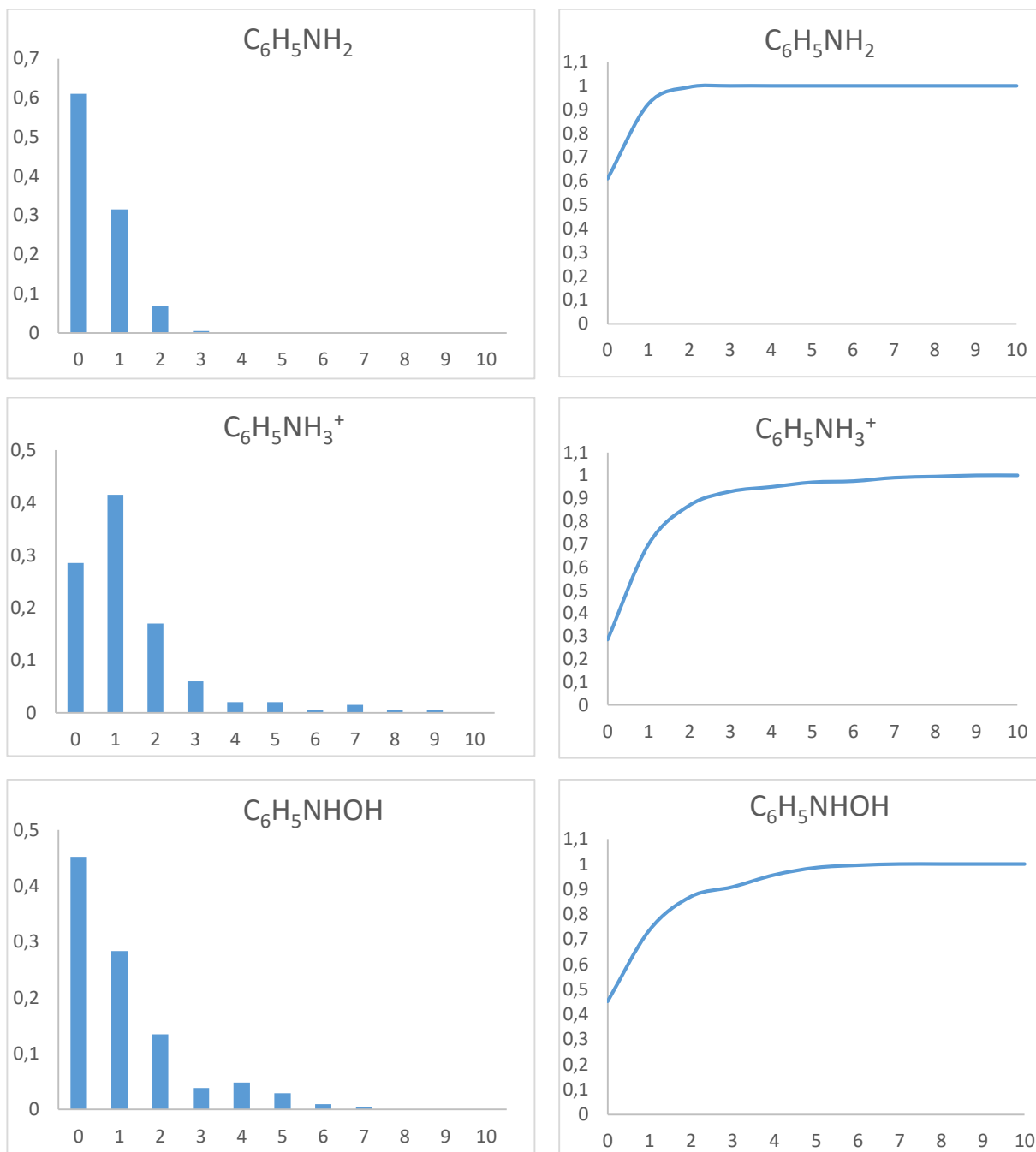
Slika 6. Shematski prikaz sustavne NCU analiza. Iz jednog SBFS klastera dobiva se niz klastera s  $N$  najčvršće vezanih molekula vode.

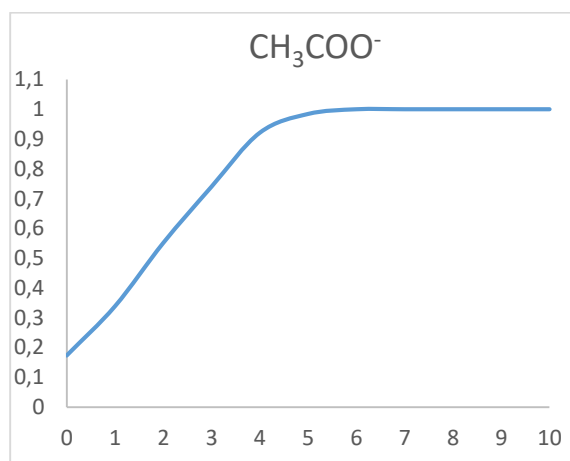
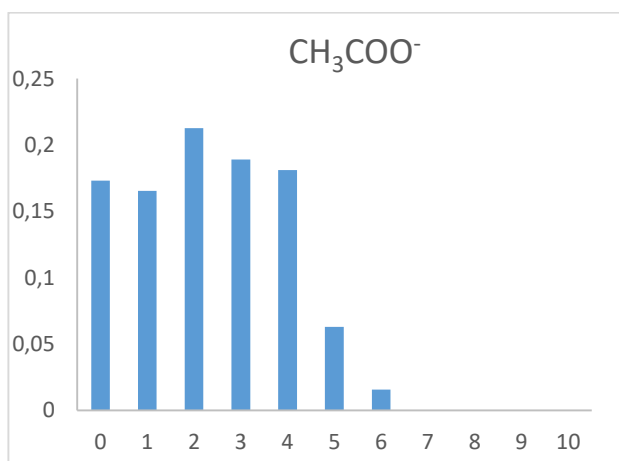
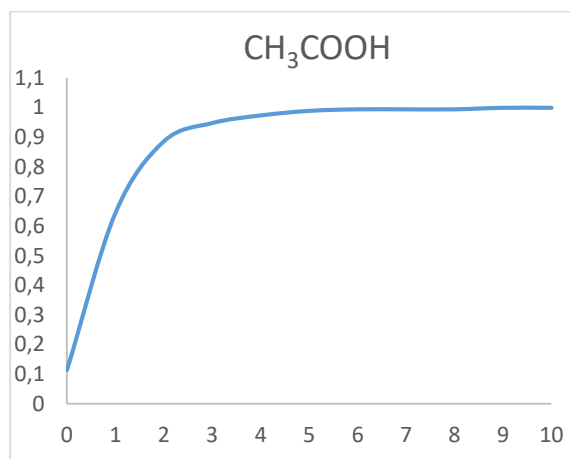
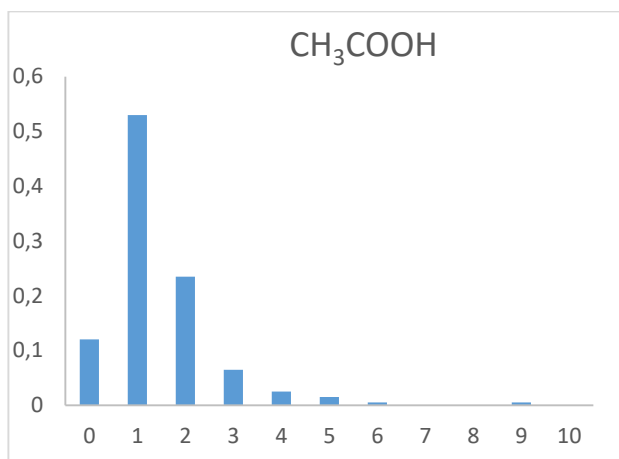
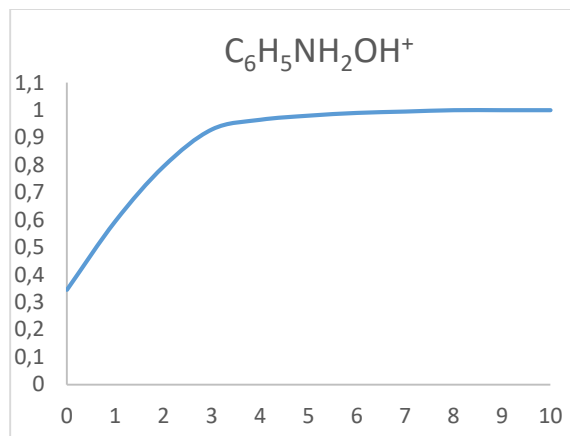
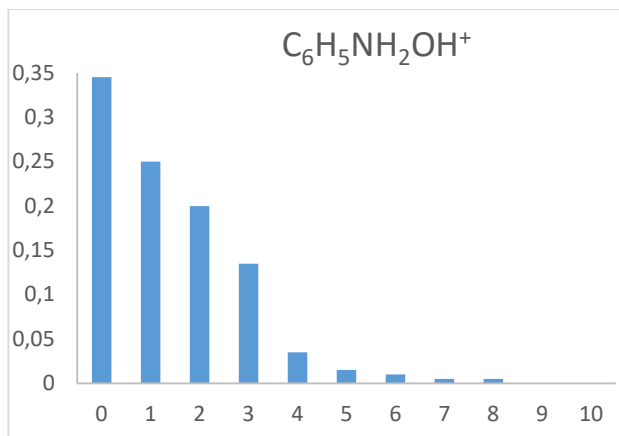


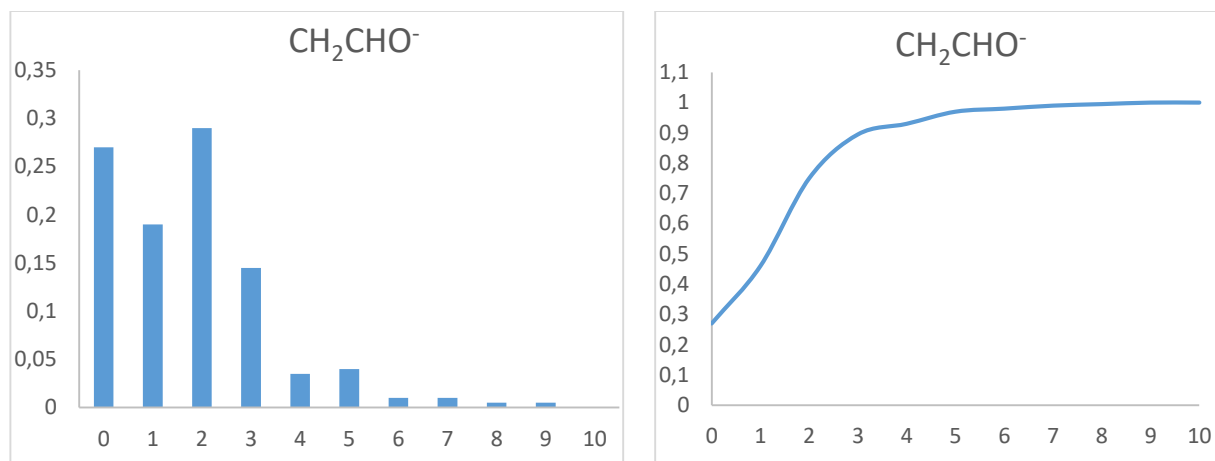
Slika 7. Shematski prikaz granične NCU analize. Iz jednog SBFS klastera se, nakon grube optimizacije, dobiva klaster s optimalnim brojem molekula vode.

## Odabir optimalnog broja molekula vode u klasteru graničnom NCU analizom

Klasteri dobiveni graničnom NCU analizom grupirani su prema broju molekula vode koje sadrže. Na slici C lijevo nalaze se histogrami raspodjele prema broju molekula vode, a desno kumulativne raspodjele.

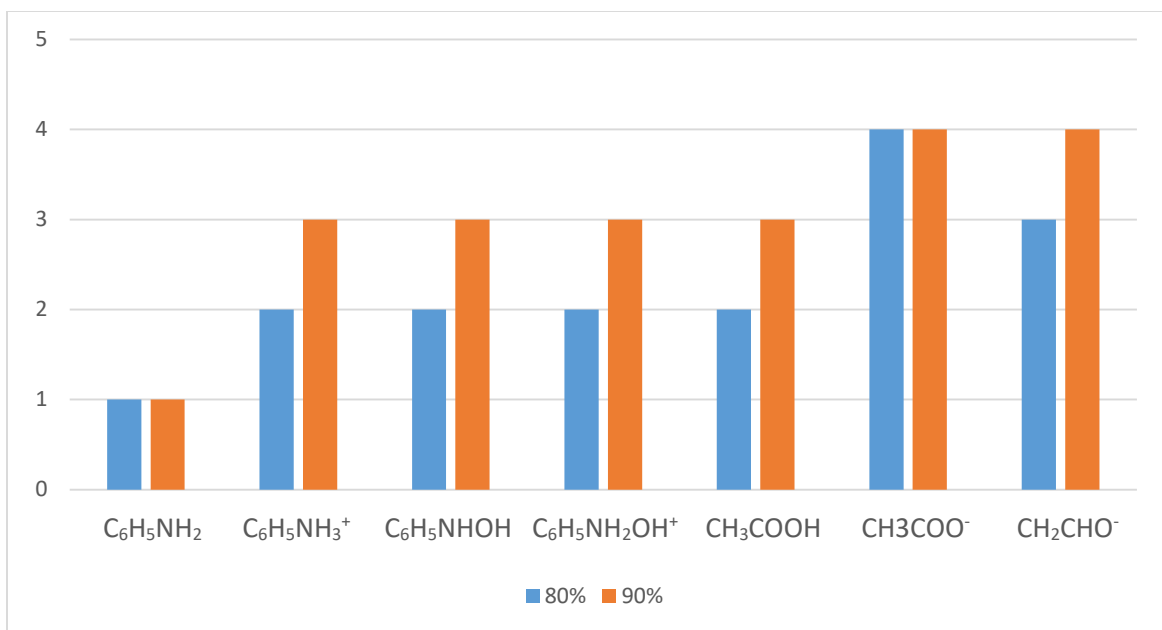






Slika 8. Histogrami i kumulativna raspodjela.

Iz raspodjela na slici C (lijevo) vidljivo je da se u gotovo svim slučajevima broj klastera s više od tri molekule vode postepeno smanjuje s povećanjem njihove veličine, dok velika većina svih klastera (>90%) sadržava do pet molekula vode. U praktički svim proučavanim sustavima, kumulativna funkcija relativno naglo raste od jedne do najviše pet molekula vode, nakon čega postaje (gotovo) vodoravna. **Uz uvjet da su klasteri dobiveni u prethodnim koracima fizikalno smisleni, odnosno da realno reprezentiraju supermolekulu soluta i susjednih molekula otapala, razumno je pretpostaviti da će granična NCU analiza dobro procijeniti prosječan broj molekula vode vezan u supermolekulu interakcijama jačima od prosječnih interakcija u vodi kao otapalu.** U skladu s tom pretpostavkom, kumulativna raspodjela može biti kriterij za određivanje dovoljnog broja molekula otapala potrebnog nekom solutu. Proučeni su blaži (80%) i oštriji (90%) kriterij, a dobiveni rezultati za svaki od soluta prikazani su na slici 9.



Slika 9. Optimalan broj molekula vode za proučavane solute prema blažem (80%) i oštrijem (90%) kriteriju.

Vidljivo je da je, neovisno o odabranom kriteriju, određeni broj eksplicitnih molekula otapala potreban za nabijene vrste u prosjeku veći nego za neutralne, što je i očekivano. Za pojedini kiselinsko-bazni par, ovisno o kriteriju, taj broj uglavnom je kod nabijene vrste veći za 1 do 2. Iznimka je par fenilhidroksilamina i njegove konjugirane kiseline, kod kojeg se jednak broj pojavljuje za svaki kriterij. Određene razlike ipak postaju primjetne proučavanjem udjela klastera s određenim brojem molekula vode kod oba soluta. Fenilhidroksilamin u više od 45% slučajeva nije solvatiran ni sa jednom eksplicitnom molekulom vode, dok je kod njegove protonirane vrste udio takvih jedinki 35%, te posljedično ima više solvatiranih jedinki. Budući da je kriterij temeljen na kumulativnoj raspodjeli, za navedene solute dobivaju se isti rezultati. Prema tome, ovaj predložen kriterij može lako precijeniti potreban broj molekula otapala, osobito u slučaju neutralnih vrsta.

Neobično velik broj soluta bez eksplicitnih molekula vode pojavljuje se i kod anilina te njegove konjugirane kiseline. Za anilin kao neutralnu vrstu to nije neobično, a u slučaju njegove konjugirane kiseline razlog može biti delokalizacija naboja po aromatskom prstenu, koja umanjuje utjecaj otapala. Sličan se trend pojavljuje i za druge neutralne vrste, što ima smisla obzirom na činjenicu da implicitno otapalo dobro opisuje neutralne vrste.<sup>22,23</sup>

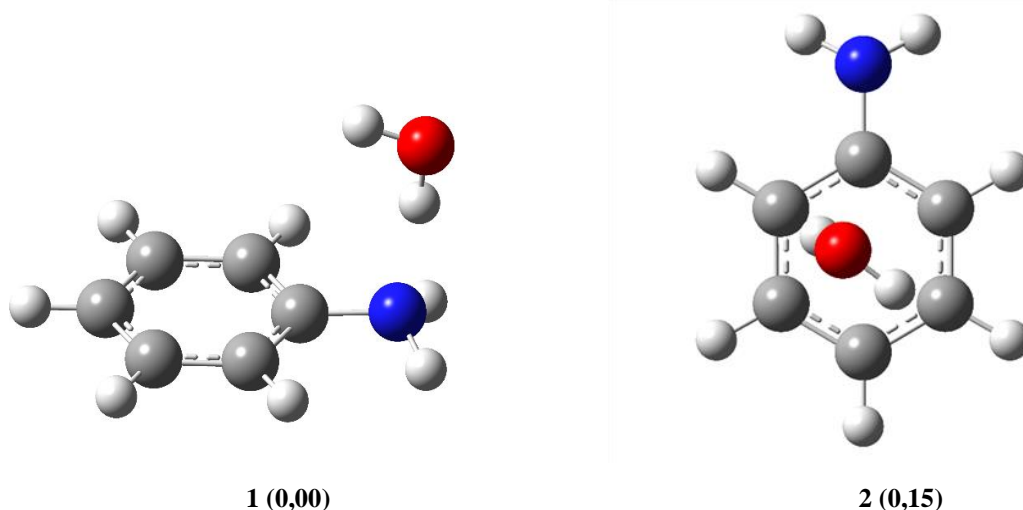
Prema navedenim kriterijima optimalan broj eksplicitnih molekula vode u klasteru veći je za anione nego za katione. Iz grafova na slici C može se vidjeti da je kod kationa najviše klastera

s jednom ili bez eksplicitnih molekula vode, dok zastupljenost klastera s više od jedne molekule vode naglo pada s povećanjem broja molekula u klasteru. To je u skladu sa strukturama Zundel i Eigen kationa, koje pretpostavljaju jednu čvrsto vezanu i dvije slabije vezane molekule vode.<sup>89,90</sup> Kod aniona, s druge strane, zastupljenost klastera je nešto ravnomjernija, a najviše je onih s dvije molekule vode što je također u skladu s poznatim strukturama aniona.<sup>48-50,67</sup>

## Analiza dobivenih geometrija<sup>1</sup>

### Anilin

Optimalnim klasterima anilina granična NCU analiza neovisno o kriteriju predviđa one s jednom eksplicitnom molekulom vode. Dvije najbolje konformacije klastera s jednom molekulom vode prikazane su na slici 10. U najboljoj konfiguraciji solut i molekula vode prave vodikovu vezu, otprilike okomitu na ravninu aromatskog prstena, s kisikom kao donatorom i dušikom kao akceptorom. Drugi vodikov atom usmjeren je duž OH veze iznad aromatskog prstena. Sljedeća najbolja konfiguracija svjedoči o važnosti uzimanja dvije solvacijske sfere pri konstruiranju SBFS. U njoj molekula vode nije u direktnoj interakciji ni sa jednim atomom funkcionalne skupine nego se nalazi direktno iznad centra aromatskog prstena, te bi uzimanjem samo jedne solvacijske sfere pri konstruiranju FGSB bila zamijenjena otapalom. U toj su konfiguraciji oba atoma vodika orijentirana prema aromatskom prstenu, a energetski je bliska najstabilnijoj.

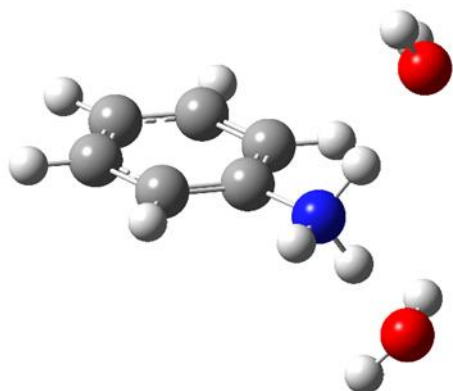
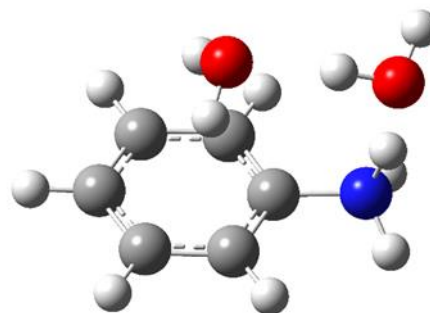


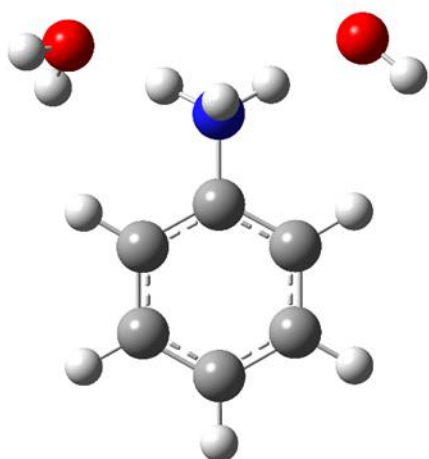
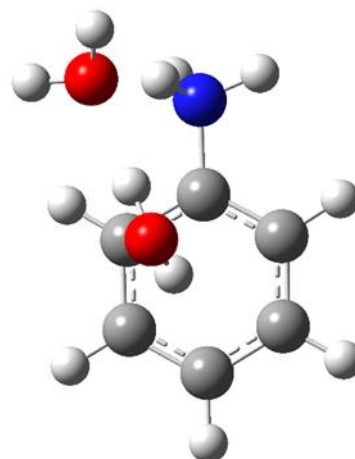
Slika 10. Konfiguracije anilina s jednom molekulom vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

<sup>1</sup>Slike iz ovog poglavlja već su bile objavljene u radu za Rektorovu nagradu: M. Bubaš, *Proučavanje mikrosolvatacije anilina i hidrosilanilina novom klaster-kontinuum metodom solvatacije*.

*Protonirani anilin*

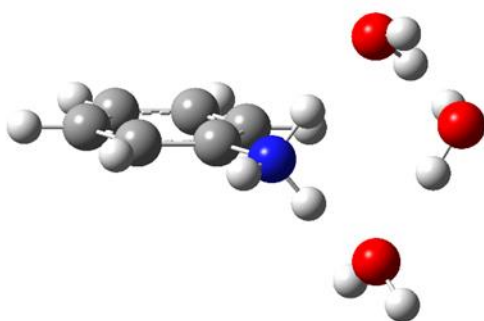
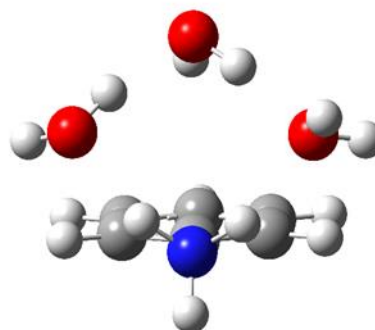
Uz blaži kriterij (80% svih klastera ima jednako ili manje eksplicitnih molekula vode) optimalni klasteri protoniranog anilina sadržavaju dvije eksplicitne molekule otapala. Kao najstabilnije ističu se četiri konfiguracije. U dvije od njih, molekule vode prave vodikove veze s kisikom kao akceptorom, te dušikom protoniranog anilina kao donorom. Konfiguracija u kojoj se dvije molekule vode nalaze sa suprotnih strana ravnine aromatskog prstena najstabilnija je od svih. U drugoj su konfiguraciji obje molekule vode s iste strane aromatskog prstena. U preostale dvije konfiguracije jedna molekula vode tvori vodikovu vezu s  $-\text{NH}_3^+$  skupinom, i drugom molekulom vode, koja se nalazi iznad aromatskog prstena. Razlikuje ih obrazac vodikovih veza (atomi kisika koji doniraju i akceptiraju vodikovu vezu su zamijenjeni) te orijentacija jednog ili oba vodikova atoma prema aromatskoj jezgri.

**3 (0,00)****4 (0,91)**

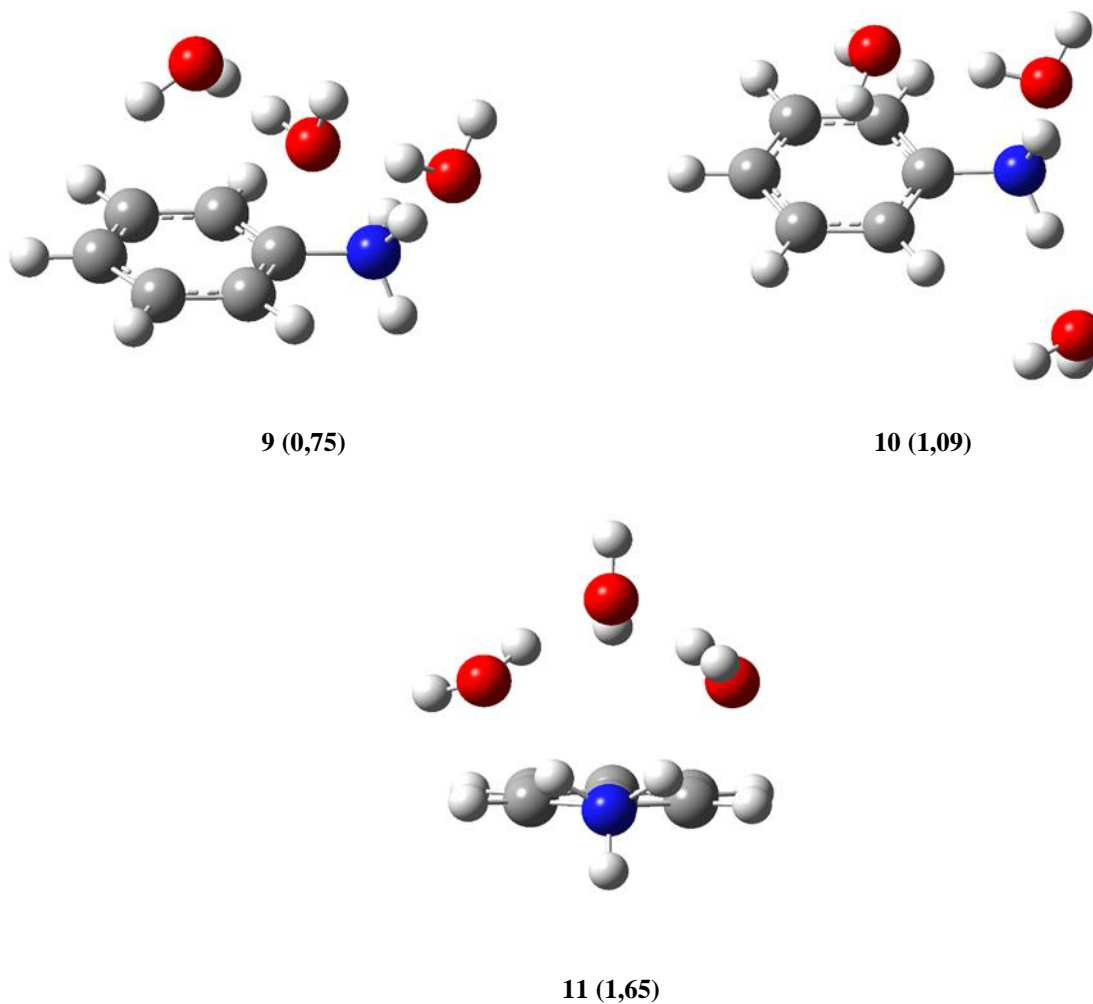
**5 (0,95)****6 (1,28)**

Slika 11. Konfiguracije protoniranog anilina s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

Optimalni klasteri, uz stroži kriterij sadržavaju tri eksplicitne molekule otapala. U najstabilnijim se konfiguracijama molekule vode nalaze na istim položajima kao i kod klastera sa samo dvije molekule vode. Tako su, na primjer, položaji dvije molekule vode na najstabilnijoj konfiguraciji, **7**, jednaki kao i na **3**, a treća molekula vode ne stupa u direktne interakcije sa solutom, već pravi vodikove veze s molekulama vode, pri čemu nastaje ciklički obrazac vodikovih veza. Zanimljivo je primijetiti da ni u jednoj od najstabilnijih konformacija prikazanih na slici 11,  $-\text{NH}_3^+$  skupina ne pravi vodikove veze sa sve tri molekule vode.

**7 (0,00)****8 (0,72)**

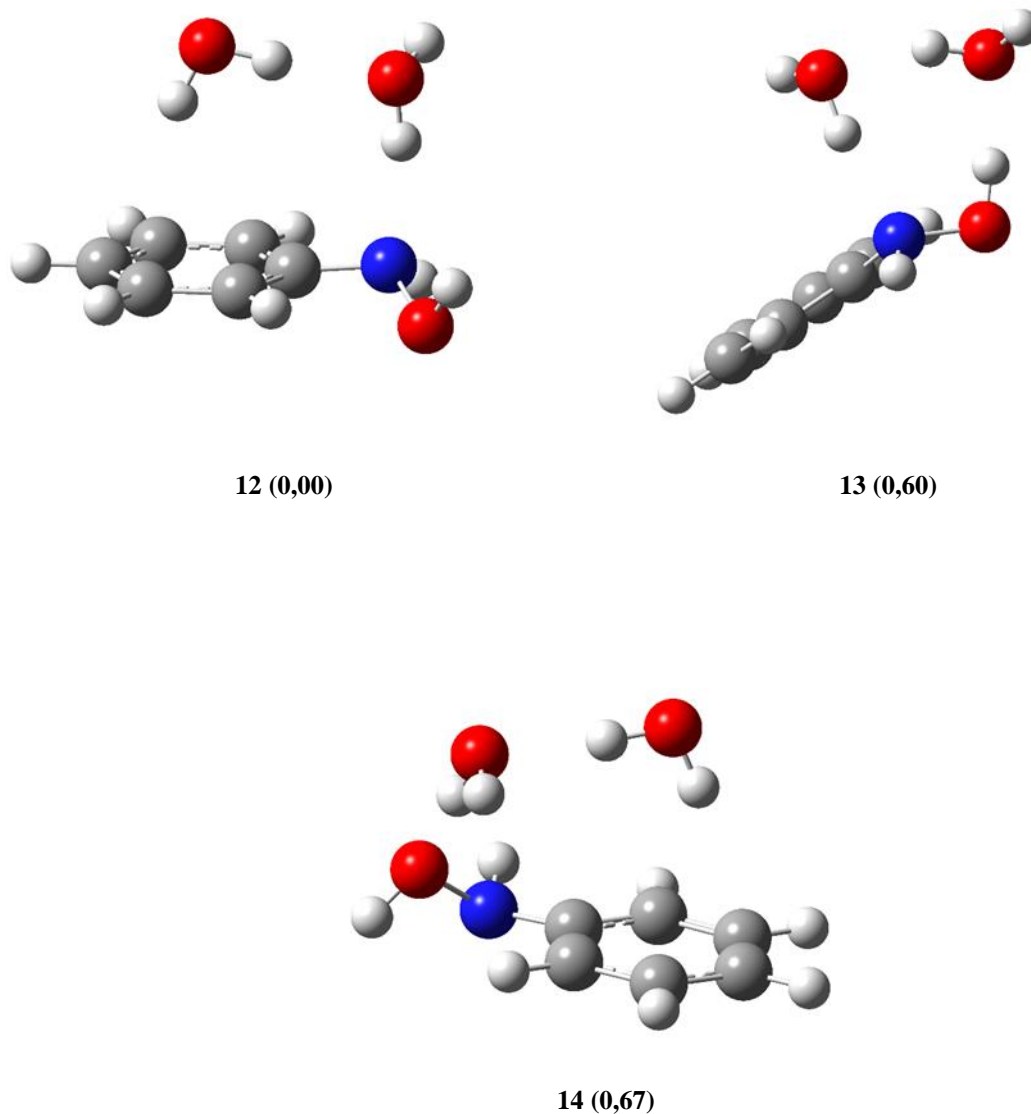




Slika 12. Konfiguracije protoniranog anilina s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

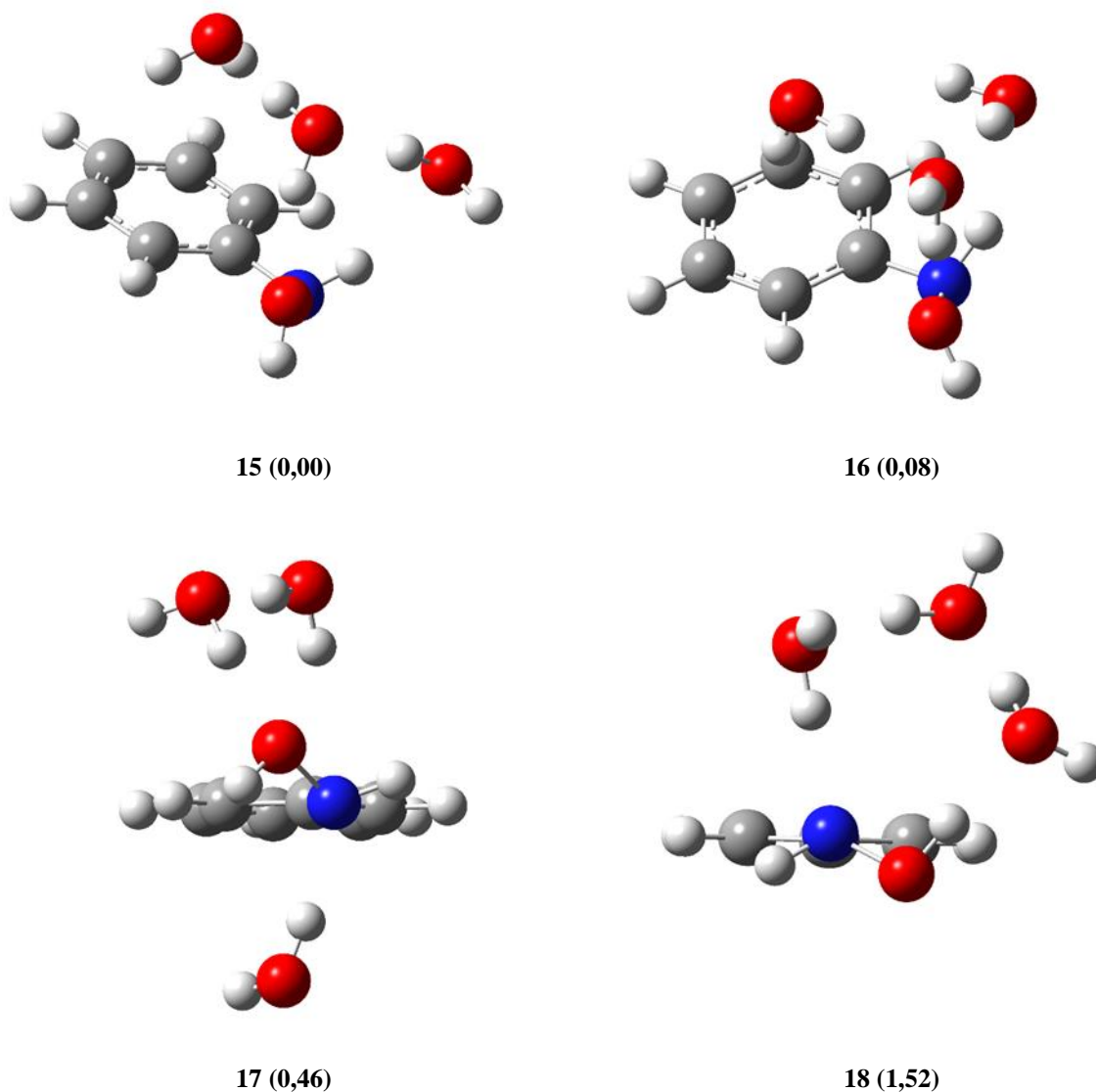
### Fenilhidroksilamin

Uz blaži kriterij predviđa se da su klasteri s dvije molekule vode optimalni. U najstabilnijoj **12** atom kisika molekule vode donira vodikovu vezu dušiku *N*-hidroksilamino- skupine, a akceptira vodikovu vezu u kojoj je donor atom kisika druge molekule vode, koja se nalazi iznad aromatskog prstena. Slična konfiguracija je i **14**, no u njoj kisik *N*-hidroksilamino- skupine zamjenjuje dušik kao akceptor vodikove veze. U **13** vidljiv je ciklički obrazac vodikovih veza molekula vode i funkcionalne skupine.



Slika 13. Konfiguracije fenilhidroksilamina s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

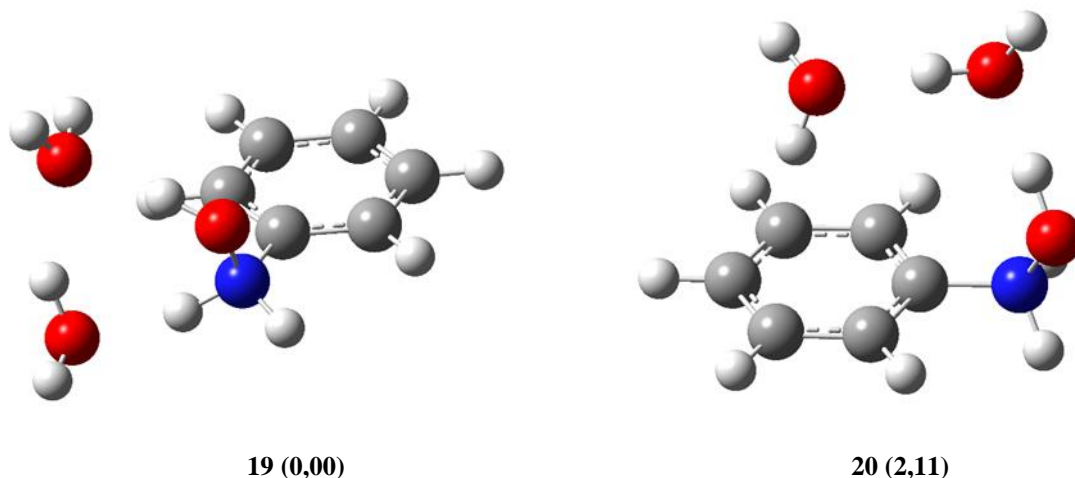
Uz stroži kriterij u optimalnom klasteru predviđa se jedna molekula vode više nego uz blaži. Molekule vode raspoređene su tako da s funkcionalnom skupinom dvije tvore ciklički obrazac vodikovih veza, te vodikovu vezu s trećom koja se nalazi iznad aromatskog prstena. U **17** oba su heteroatoma fenilhidroksilamina akceptori vodikove veze, a u **18** vidljiv je ciklički obrazac vodikovih veza u koji su uključene sve tri molekule vode. Valja napomenuti kako u najstabilnijim konfiguracijama ni jedan heteroatom funkcionalne skupine nije istovremeno donor i akceptor vodikove veze.



Slika 14. Konfiguracije fenilhidroksilamina s tri molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

#### *Fenilhidroksilamin protoniran na dušiku*

Blaži kriterij predviđa klastere fenilhidroksilamina s dvije molekule vode kao optimalne. Prisutne su samo dvije energetski povoljne konfiguracije, od kojih strogo dominira ona u kojoj kisikov i dušikov atom funkcionalne skupine doniraju vodikove veze kisicima molekula vode, koji i međusobno prave vodikovu vezu. U drugoj konfiguraciji samo je atom kisika donor vodikove veze, a jedna od molekula vode nalazi se iznad aromatskog prstena. U odnosu na fenilhidroksilamin s dvije molekule vode, vidljivo je da su razlike u energijama klastera znatno veće. Razlog tome može biti jače koordiniranje molekula vode zbog naboja na solutu.

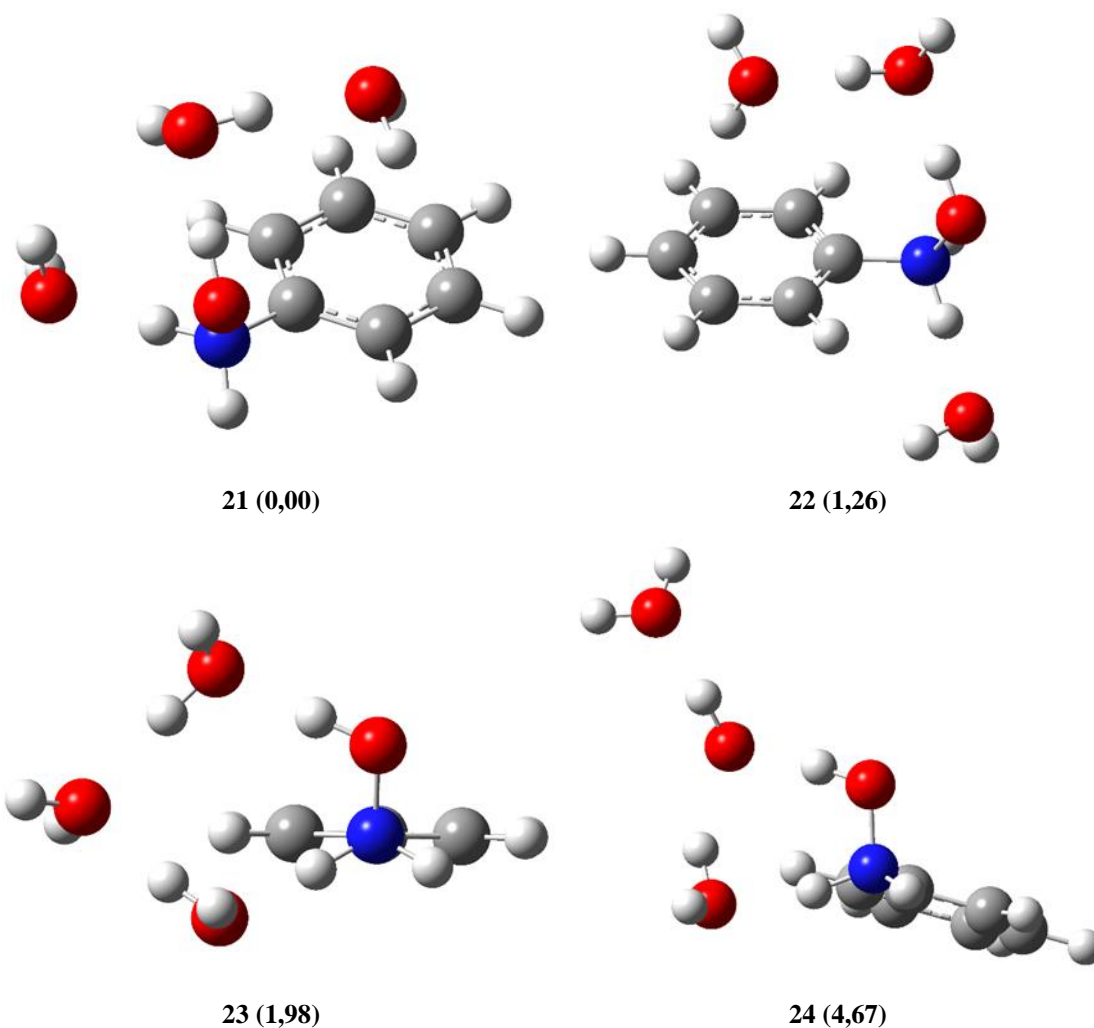


Slika 15. Konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku s dvije molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

Strožim kriterijem ponovno se povećava optimalni klaster za jednu molekulu vode u odnosu na blaži. Razlika u energijama klastera veće su u odnosu na analogne klaster fenilhidroksilamina. U svim klasterima heteroatomi funkcionalne skupine doniraju vodikovu vezu kisiku molekula vode, što je očekivano budući da ih pozitivni naboj skupine čini lošijim akceptorima i boljim donorima vodikove veze. U dvije najstabilnije konformacije jedna molekula vode nalazi se iznad aromatskog prstena. U **23** tvori se ciklički obrazac vodikovih veza koji uključuje sve molekule vode, dok u **24** dvije molekule vode prave interakcije s funkcionalnom skupinom, dok je kisik treće akceptor vodikove veze u kojoj je donor kisik jedne od molekula vode. Ta je konfiguracija značajno manje stabilna od ostalih. U svim konfiguracijama jedan od atoma vodika na protoniranom dušikovom atomu ostaje „slobodan“. Struktura **24** u kojoj jedna od molekula vode sudjeluje samo u jednoj vodikovoj vezi, s kisikom kao akceptorom, dok su joj atomi vodika usmjereni prema kontinuumu svjedoči tome da je funkcionalna skupina ovog nabijenog soluta prilično dobro solvatirana i s dvije molekule vode, budući da treća molekula vode prije stupa u interakcije s molekulama vode koje ju solvatiraju, nego li sa funkcionalnom skupinom direktno.

Valja primijetiti da molekule vode imaju tendenciju orijentirati se vodikovim atomima prema aromatskom prstenu neovisno o naboju. Kod neutralnih soluta to bi se moglo objasniti elektrostatskim interakcijama, budući da se molekula vode orijentira tako da joj je dipolni moment orijentiran prema negativnom dijelu kvadrupolnog momenta aromatskog prstena. Kod pozitivno nabijenih soluta, s druge strane, pozitivni se naboj delokalizira po aromatskom prstenu, te se

interakcijama dipola i kvadrupola ne može objasniti orijentacija molekula vode. To ukazuje na postojanje interakcija neelektrostatske prirode.



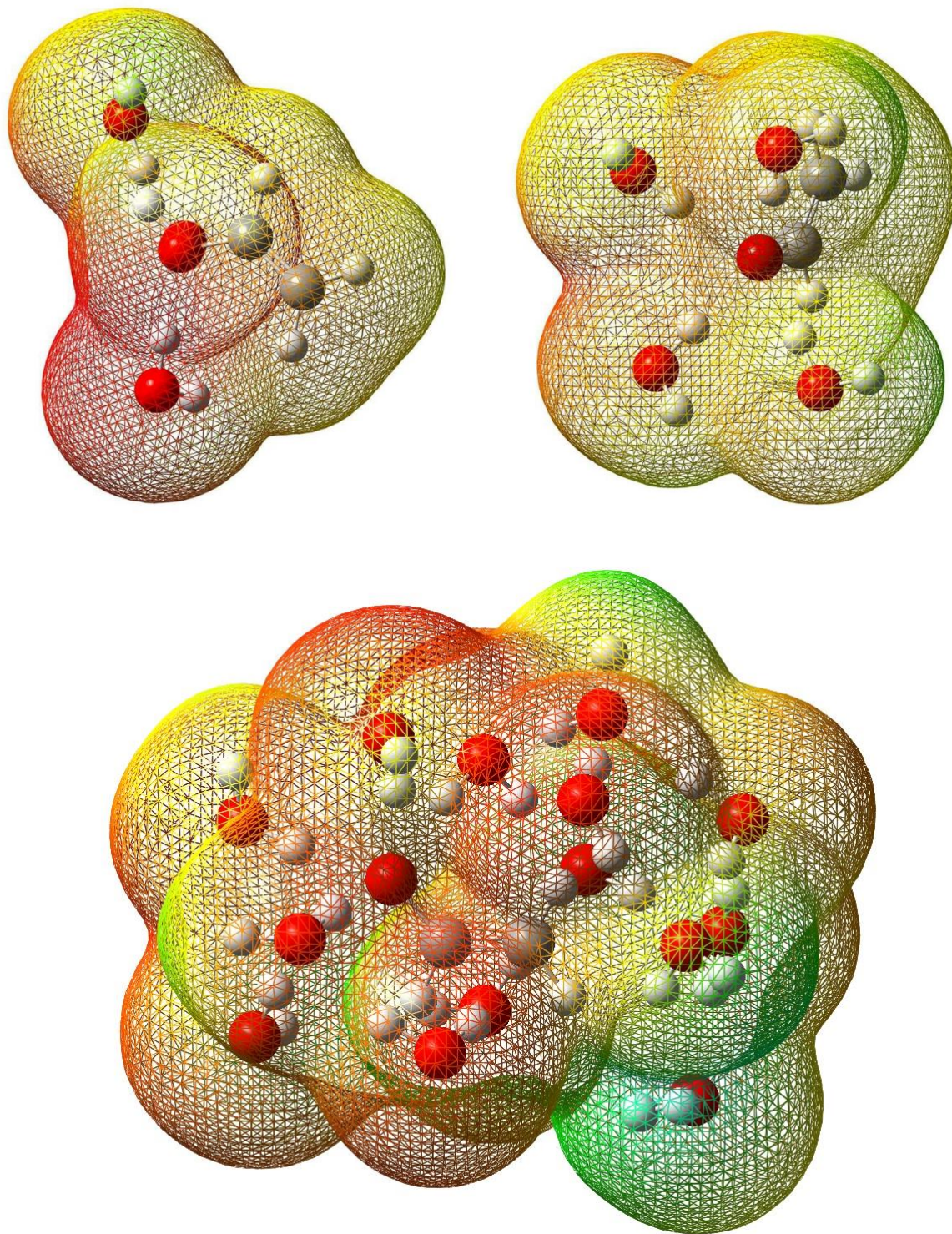
Slika 15. Konfiguracije fenilhidroksilamina protoniranog na dušiku s tri molekule vode. U zagradama su relativne energije u kcal/mol.

Molekule vode u prikazanim klasterima preferencijalno solvatiraju funkcionalnu skupinu, a često se nalaze i iznad aromatskog prstena, s jednim ili oba vodikova atoma orijentirana duž O-H veze prema aromatskom prstenu. Pritom tvore cikličke obrasce vodikovih veza (najčešće u okviru solvatacije funkcionalne skupine), te lančaste obrasce vodikovih veza od funkcionalne skupine do molekule vode iznad aromatskog prstena.

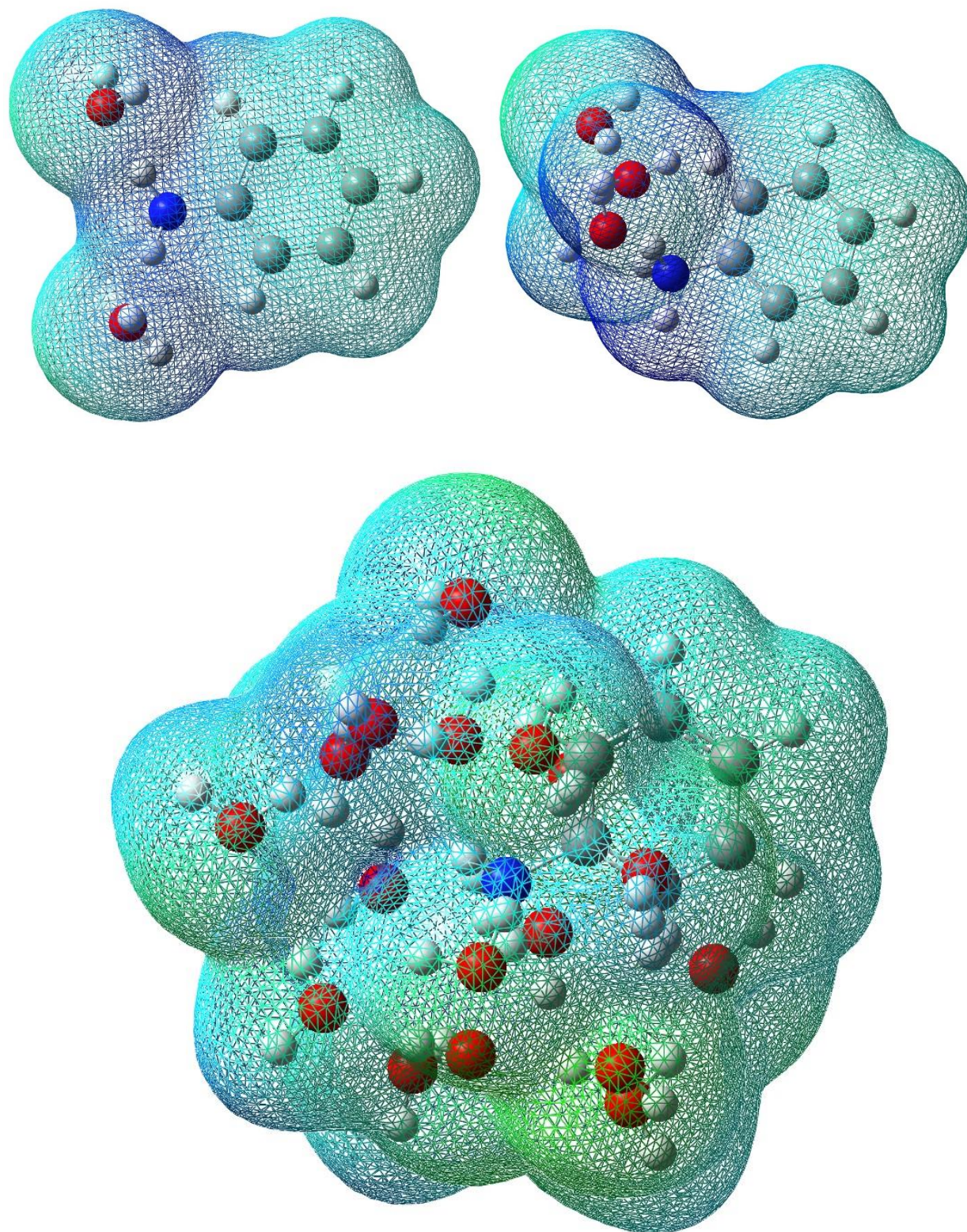
## Analiza elektrostatskog potencijala

Jedan način za provjeru kvalitete dobivenih klastera jest analiza njihove mape elektrostatskog potencijala. Prema dekompozicijskoj analizi energije, najvažnije interakcije između soluta i otapala su elektrostatske.<sup>11</sup> Također, implicitna otapala dobro opisuju nenabijene i stabilne molekule, a značajno griješe kod vrsta gdje je prisutna vrlo nehomogena raspodjela naboja (npr. iona ili nestabilnih vrsta kao što su reakcijski međuprodukti ili prijelazne strukture).<sup>22,23</sup> Prema tome, važan cilj bilo koje klaster-kontinuum metode jest pomoću eksplicitne solvatacije ublažiti nehomogenost raspodjele naboja, odnosno učiniti supermolekulu soluta što sličnijom nenabijenim, odnosno stabilnim vrstama koje implicitno otapalo dobro opisuje.

Uspoređeni su elektrostatski potencijali mapirani na plohu ukupne elektronske gustoće za solute solvatirane samo implicitnim otapalom (SMD), optimalne klasterne dobivene NCU analizom uz blaži i stroži kriterij, te SBFS klasterne. U idealnom slučaju, optimalni klasteri dobiveni NCU analizom trebali bi imati maksimalne, odnosno minimalne vrijednosti elektrostatskog potencijala slične onima u SBFS klasterima, no uz daleko manje molekula otapala. Prema tome, takvi optimalni klasteri sadržavali bi najmanji potrebn broj molekula otapala za pravilan opis mikrosolvatacije. Iz tog razloga, od soluta na kojima je provedena NCU analiza kao modelni soluti odabrani su jedan kation (protonirani anilin) i jedan anion (etenolat). Računi su provedeni na  $\omega$ B97X-D/6-31+G(d,p)/SMD razini teorije. Mape elektrostatskog potencijala prikazane su na slikama 16 i 17 a najveće pozitivne (za kation) i negativne (za anion) vrijednosti na mapama elektrostatskog potencijala nalaze se u tablici 5.



*Slika 16. Elektrostatski potencijal enolatnog aniona (etenolata) mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izvrijednost 0.01). Granice su -0,20 a.u. (tamno crveno) i 0,20 a.u.(tamno plavo)*



Slika 17. Elektrostatski potencijal protoniranog anilina mapiran na plohu jednake elektronske gustoće (izovrijednost 0.01). Granice su -0,23 a.u. (tamno crveno) i 0,23 a.u.(tamno plavo)



Tablica 5. Maksimalne apsolutne vrijednosti elektrostatskog potencijala mapiranog na plohu ukupne elektronske gustoće

Vrsta	SMD	NCU 80% + SMD	90% + SMD	SBFS+SMD
$C_6H_5NH_3^+$	0,25	0,22 (2 H <sub>2</sub> O)	0,22 (3 H <sub>2</sub> O)	0,22 (14 H <sub>2</sub> O)
$CH_2CHO^-$	0,23	0,19 (3 H <sub>2</sub> O)	0,18 (4 H <sub>2</sub> O)	0,17 (12 H <sub>2</sub> O)

Kao što je prikazano na slikama 16 i 17 i u tablici 5, prisutnost broja eksplicitnih molekula vode određenog graničnom NCU analizom kod oba soluta uzrokuje značajno smanjenje nehomogenosti raspodjele naboja, što se očituje u manjim maksimalnim apsolutnim vrijednostima elektrostatskog potencijala. Kod protoniranog anilina maksimalni se iznos elektrostatskog potencijala ne razlikuje kod klastera s 2, 3 i 14 molekula vode (SBFS klastera). Na slici 8 može se vidjeti da je udio klastera s više od dvije molekule vode u ukupnoj populaciji na kojoj je provedena granična NCU analiza veoma malen, što se može povezati s ovim rezultatom. Budući da nakon dodatka dvije molekule vode više nema područja u kojima je elektrostatski potencijal velik, molekule otapala s klasterom, to jest, više ne ostvaruju jake interakcije, te je i implicitno otapalo sposobno pravilno solvatirati supermolekulu.

Sličan se trend pojavljuje i kod enolatnog aniona, gdje je maksimalni apsolutni iznos elektrostatskog potencijala kod klastera s 4 molekule vode tek za 0,01 a.u. manji od onog kod klastera s 3 molekule vode. Kod SBFS klastera s 12 molekula vode iznos elektrostatskog potencijala samo je dodatnih 0,1 a.u. manji. Prema tome, etenolatni anion s 4 molekule vode toliko je dobro solvatiran da će prisustvo još 8 molekula vode uzrokovati jednaku promjenu elektrostatskog potencijala kao i eliminacija četvrte molekule vode.

Kod protoniranog anilina primjena strožeg kriterija nakon granične NCU analize ne dovodi do smanjenja elektrostatskog potencijala u supermolekuli. S druge strane, kod etenolatnog aniona vidljivo je blago poboljšanje, te je primjena strožeg kriterija uputna. Budući da za sve promatrane solute stroži kriterij u optimalnim klasterima predviđa maksimalno jednu molekulu vode više nego li blaži kriterij, primjena strožeg kriterija ne povećava značajno zahtjevnost računa, te bi se, za univerzalnu primjenu, takav kriterij mogao pokazati kao najbolji.

## Zaključak

U sklopu ovog rada upotrebom nove klaster-kontinuum metode proučena je mikrosolvatacija anilina, fenilhidroksilamina i octene kiseline, te njihovih konjugiranih kiselina, odnosno baza u vodi. Pritom je za pronalazak optimalnih klastera soluta s eksplicitnim molekulama otapala upotrijebljena sistematična procedura koja uključuje dvije različite uporabe NCU analize – graničnu i sustavnu NCU analizu.

Sustavnim variranjem parametara *basin hopping Monte Carlo* procedure u programskom paketu GAMESS ubrzan je prvi korak metode – stohastičko generiranje fizikalno smislenih klastera.

Za određivanje molekula otapala potencijalno bitnih za modeliranje mikrosolvatacije upotrijebljen je pristup solvatacijskih bazena funkcionalnih skupina (SBFS) čije radijuse definiraju druge solvatacijske sfere atoma funkcionalnih skupina. Budući da se neke od molekula otapala u završnim klasterima nalaze izvan prve solvatacijske sfere, uzimanje dvije solvatacijske sfere pri konstruiranju SBFS-a pokazalo se nužnim.

Graničnom NCU analizom određen je optimalni broj molekula otapala u klasteru korištenjem dva kriterija temeljena na kumulativnoj raspodjeli klastera. Optimalni broj molekula u klasteru s protoniranim anilinom pronađen je upotrebom blažeg kriterija dok je za etanolatni anion optimalni broj molekula otapala pronađen upotrebom strožeg.

Završnim su klasterima određene standardne Gibbsove energije u vodenoj otopini, te je najstabilnijima proučena konfiguracija. Pokazuje se da molekule vode preferencijalno solvatiraju funkcionalnu skupinu, a imaju i tendenciju stupati u interakcije s aromatskim prstenom. Česti su ciklički obrasci vodikovih veza koji uključuju funkcionalnu skupinu, te lančasti obrasci vodikovih veza pri čemu se molekule vode nalaze između funkcionalne skupine i aromatskog prstena.

Elektrostatski potencijal mapiran na plohu ukupne elektronske gustoće uspoređen je za optimalne klastere, SBFS klastere i solut bez eksplicitnih molekula otapala. Primijećeno je da su molekule otapala u optimalnim klasterima dovoljne da solvatiraju područja na kojima je elektrostatski potencijal najpozitivniji, to jest, najnegativniji.



## Literaturni izvori



# Životopis

## Osobni podatci

Ime i prezime: Matej Bubaš

Datum rođenja: 24. lipnja 1991.

Mjesto rođenja: Varaždin

## Obrazovanje

1998–2006	Prva osnovna škola Varaždin, Varaždin
2006–2010	Prva gimnazija Varaždin, Varaždin
2010–2014	Preddiplomski sveučilišni studij kemije; smjer: istraživački, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Republika Hrvatska
2014–2017	Diplomski sveučilišni studij kemije; smjer: istraživački, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Republika Hrvatska

## Nagrade i priznanja

2013.	Posebna rektorova nagrada za sudjelovanje u 6. Otvorenom danu kemije
2016.	Rektorova nagrada za individualni istraživački rad

## Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2010–2011	Znanstvene čarolije
2013–2016	Otvoreni dan kemije

## Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. M. Bubaš, G. Horvat, Ž. Car, V. Petrović-Peroković, *Određivanje konstante razdjeljenja N-aril supstituiranih 3-hidroksipiridin-4-ona između oktan-1-ola i vode*, X. Susret mladih kemijskih inženjera, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Zagreb, Hrvatska, 2014.
2. M. Bubaš, I. Rončević, Z. Mihalić, *Proučavanje mikrosolvatacije anilina i hidroksilanilina novom klaster-kontinuum metodom solvatacije*, 3. Simpozij studenata kemičara, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska, 2016.



## Literaturni izvori

- 1 C. E. Dykstra *Theory and Applications of Computational Chemistry*, ELSEVIER B. V., Amsterdam, 2005.
- 2 C. P. Kelly, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A*, **100** (2006) 2493-2499.
- 3 C. Reichardt, T. Welton, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley, Weinheim, 2011.
- 4 E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical and Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, California, 2004.
- 5 P. Atkins, J. de Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, OUP Oxford, 2010.
- 6 G. Wulfsberg, *Inorganic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, California, 2000.
- 7 S. Canuto, *Solvation Effects on Molecules and Biomolecules*, Springer, Berlin, 2008.
- 8 C. Reichart, *Pure Appl. Chem.* **54** (1982) 1867-1884.
- 9 R. E. Skyner, J. L. McDonagh, C. R. Groom, T. van Mourik, J. B. O. Mitchell, *Phys.Chem.Chem.Phys.* **17** (2015) 6174-6188.
- 10 C. Reichart, *Pure Appl. Chem.* **54** (1982) 1867-1884.
- 11 K. Kitaura, K. Morokuma *Molecular interactions, Vol 1*, Wiley, Chichester, 1980.
- 12 URL: <https://doi.org/10.1351/goldbook.S05749>; 20.9.2017.
- 13 R. Szabla, J. Šponer, R. W. Góra, *J. Phys. Chem. Lett.*, **6** (2015) 1467–1471.
- 14 D. Rinaldi, J-L. Rivail, *Theor Chim Acta*, **69** (1986) 505-523.
- 15 J. C. Cramer, G. D. Truhlar *Chem Rev*, **99** (1999) 2161-2200.
- 16 M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **117** (2002) 43.
- 17 J. Tomasi, *Theor Chem Acc*, **112** (2004) 184-203.
- 18 J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **105** (2005) 2999-3093.
- 19 B. Mennucci, *WIREs Comput Mol Sci*, **2** (2012) 386-404.
- 20 J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.*, **41** (2008) 760-768.
- 21 C. A. Chamberlin, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **112** (2008) 8651-8655.
- 22 V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **113** (2009) 6378-6396.
- 23 V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **113**, (2009), 4538–4543.
- 24 F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **115** (2011), 14556-14562.
- 25 B. W. McCann, S. McFarland, O. Acevedo, *J. Phys. Chem. A*, **119** (2015) 8724–8733.
- 26 G. Fisicaro, L. Genovese, O. Andreussi, S. Mandal, N. N. Nair, N. Marzari, S. Goedecker, *J. Chem. Theory Comput.*, **13** (2017) 3829–3845.
- 27 J. Zhang, H. Zhang, T. Wu, Q. Wang, D.van der Spoel, *J. Chem. Theory Comput.*, **13** (2017) 1034–1043.
- 28 K. Hardley, C. McCabe, *Molecular simulation*, **38** (2012) 671-681.
- 29 E. Kochanski, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 7869-7873.
- 30 R. M. Levy, E. Gallicchio, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **49** (1998) 531–567.
- 31 A. Eilmes, P. Kubisiak, *J. Phys. Chem. B*, **119** (2015) 13185–13197.
- 32 J. J. Guerard, P. R. Tentscher, M. Seijo, J. Samuel Arey, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **17** (2015) 14811-14826.
- 33 J. R. Perilla, B. C. Goh, C. K. Cassidy, B. Liu, R. C. Bernardi, T. Rudack, H. Yu, Z. Wu, K. Schulten, *Current Opinion in Structural Biology*, **31** 2015 64-74.
- 34 E. Mosconi, J. M. Azpiroz, F. De Angelis, *Chem. Mater.*, **27** (2015) 4885–4892.
- 35 V. Kapil, J. VandeVondele, M. Ceriotti, *J. Chem. Phys.* **144**, (2016) 054111.
- 36 D. Loco, E. Polack, S. Caprascecca, L. Lagardère, F. Lipparini, J-P. Piquemal, B. Mennucci, *J. Chem. Theory Comput.*, **12** (2016), 3654–3661.
- 37 Y. Mao, Y. Shao, J. Dziedzic, C-K. Skylaris, T. Head-Gordon, M. Head-Gordon, *Chem. Theory Comput*, **13**, 1963–1979.
- 38 L. W. Chung, W. M. C. Sameera, R. Ramozzi, A. J. Page, M. Hatanaka, G. P. Petrova, T. V. Harris, X. Li, Z. Ke, F Liu, H-B Li, L. Ding, K. Morokuma, *Chem. Rev.*, **115** (2015) 5678–5796.
- 39 I. Adamovic, *Solvation!*, Doktorski rad, Iowa State University, Arries, Iowa, 2009.
- 40 M. S. Gordon, A. M. Freitag, P. Bandyopadhyay H. J. Jensen, V. Kairys, J. V. Stevens, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 293-307.
- 41 P. K. Gurunathan, A. Acharya, D. Ghosh, D. Kosenkov, I. Kaliman, Y. Shao, A. I. Krylov, L. V. Slipchenko, *J. Phys. Chem. B*, **120** (2016) 6562–6574.
- 42 K. D. Collins, G. W. Neilson, J. E. Enderby, *Biophysical Chemistry*, **128** (2007) 95-104.
- 43 A. S. Thomas, A. H. Elcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 2007, 14887-14898.



- 44 Y. Zhang, P.S. Cremer, *Current Opinion in Chemical Biology*, **10** (2006) 658–663.
- 45 B. Hribar, N. T. Southall, V. Vlachy, K. A. Dill, *J Am Chem Soc.* **124** (2002) 12302–12311.
- 46 S. Moelbert, B. Normand, P. De Los Rios, *Biophysical Chemistry*, **112** (2004) 45–57.
- 47 H. Nymyer, A. E. Garcia, *PNAS*, **100** (2003) 13934–13939.
- 48 L. Ge, L. Bernasconi, P. Hunt, *Phys.Chem. Chem. Phys.*, **15** (2013), 13169–13183.
- 49 D. Laage, J. T. Hynes, *PNAS*, **104** (2007) 11167–11172.
- 50 D. diTomasso, E. Ruiz-Agudo, N. H. de Leeuw, A. Putnis, C. V. Putnis, *Phys.Chem.Chem.Phys.*, **16** (2014) 7772–7785.
- 51 R. Chang, *Physical chemistry for the biosciences*, University Science Books, Sausalito, California, 2005, 153–157.
- 52 J. Fruwert, G. Geiseler, *Z. Chem.* **20** (1980) 157–167.
- 53 J. R. Pliego Jr., J. M. Riveros, *J. Phys. Chem. A*, **105** (2001) 7241–7247.
- 54 J. R. Pliego Jr., J. M. Riveros, *J. Phys. Chem. A*, **106** (2002) 7434–7439.
- 55 J. Ho, M. L. Coote, *Theor Chem Acc* **125** (2010) 3–21.
- 56 A. Marenich, W. Ding, C. J. Cramer D. Truhlar **3** (2012) 1437–1442.
- 57 B. Thapa, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A*, **119** (2015) 5134–5144.
- 58 B. Thapa, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A*, **120** (2016) 8916–8922.
- 59 B. Thapa, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A*, **120** (2016) 5726–5735.
- 60 B. Thapa, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem. A*, **121** (2017) 4698–4706.
- 61 A. Chaudari, *The Journal of Chemical Physics*, **120** (2004) 7464.
- 62 S. M. Bachrach, *J. Phys Chem A*, **118** (2014) 1123–1131.
- 63 S. M. Bachrach, T. T. Nguyen, D. W. Demoin, *J. Phys. Chem. A*, **113** (2009) 6172–6181.
- 64 M. C. Aikens, S. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 12835–12850.
- 65 K. P. Sahu, S. Lee, *J. Mol. Model.*, **14** (2008) 385–392.
- 66 R. Vianello, J. Mavri, *New J. Chem.*, **36** (2012) 954–962.
- 67 V. Bryantsev, *Theor. Chem. Acc.*, **131** (2012) 1250–1264.
- 68 A. H. Steindal, K. Ruud, L. Frediani, K. Aidas, J. Kongsted, *J. Phys. Chem. B*, **115** (2011) 3027–3037.
- 69 E. Fermi, *Rend. Accad. Lincei*, **6** (1927) 602–612.
- 70 L. H. Thomas, *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **23** (1927) 542–561.
- 71 B. Mennucci, *Theor Chem Acc*, **116** (2006) 31–42.
- 72 C. J. Cramer, G. D. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **41** (2008) 760–768.
- 73 B. Mennucci, J. Tomasi, *The Journal of Chemical Physics*, **107** (1997) 3032–3039.
- 74 M. Lewitt, A. Warshel, *Nature* **253** (1975) 694 – 698.
- 75 A. Bizjak, R. Urbic, V. Vlachy, D. A. Dill, *The Journal of Chemical Physics*, **131** (2009) 194504.
- 76 M. S. Gordon, A. M. Freitag, P. Bandyopadhyay H. J. Jensen, V. Kairys, J. V. Stevens, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 293–307.
- 77 C. J. Cramer *Essentials of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, Chirchester, 2002.
- 78 M. J. Mullin, M. S. Gordon, *J. Phys. Chem., B* **113** (2009) 14413–14420.
- 79 N. Haworth, Q. Wang, M. L. Coote, *J. Phys. Chem. A*, **121** (2017) 5217–5225.
- 80 E. Izogodina, C. Y. Lin, M. L. Coote, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **9** (2007) 2507–2516.
- 81 V. Riffet, G. Bouchoux G. Frison, *J. Phys. Chem. B*, **119**, (2015) 11527–11539.
- 82 I. Rončević, *Modeliranje structure i reaktivnosti novom klaster-kontinuum metodom solvatacije*”, Doktorski rad, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2015.
- 83 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.
- 84 URL: [http://nbo6.chem.wisc.edu/webnbo\\_css.htm](http://nbo6.chem.wisc.edu/webnbo_css.htm); 20.9.2017.
- 85 F. Weinhold, C. Landis, *CHEMISTRY EDUCATION: RESEARCH AND PRACTICE IN EUROPE*, **2** (2001) 91–104.
- 86 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.
- 87 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.

88 R. F. Ribeiro, V. A. Marenich, J. C. Cramer, G. D. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **115** (2011) 14556-14562.

89 M. Park, I. Shin, N. J. Singh, K. S. Kim, *J. Phys. Chem. A*, **111** (2007) 10692–10702.

90 B. Kirchner, *ChemPhysChem* **8** (2007) 41-43.