

Debreceni Egyetem
Természettudományi és Technológiai Kar
Szerves Kémiai Tanszék



**Flexibilis molekulák konformációs analízise és
TDDFT-ECD vizsgálata kvantumkémiai módszerekkel**

Készítette: Kovács Tibor, harmadéves Kémia (BSc) hallgató

Témavezető: Dr. Mándi Attila

Konzulens: Dr. Kurtán Tibor

Lezárás dátuma: 2014. december. 2.

Debrecen

2014

Tartalomjegyzék:

Tartalomjegyzék:	1
1. Bevezetés	3
2. Elméleti bevezető.....	4
2.1. CD spektroszkópia ³	4
2.2. Konformációs analízis ⁴	4
2.2.1. Szisztematikus konformációs keresési módszerek	5
2.2.2. Véletlen alapuló konformációs keresési módszerek	7
2.2.3. Magas hőmérsékletű molekuladinamika	9
2.3. Kvantumkémiai számítási módszerek	9
2.3.1. A kvantummechanika ⁶	9
2.3.2. A molekulamechanika és molekuladinamika ⁷	11
2.3.3. A szemi-empirikus számítási módszerek ⁸	12
2.3.4. A Hartree–Fock ⁹ és post-Hartree–Fock számítási funkcionálok ¹⁰	13
2.3.5. A DFT számítási funkcionálok ⁵²	20
2.3.6. A bázisok ⁶²	27
2.4. Abszolút konfiguráció meghatározás CD spektroszkópiával ^{63,64}	30
3. Módszerek.....	34
3.1. Számítástechnikai eszközök	34
3.2. A számításokhoz használt programok	34
3.2.1. Az alkalmazott számítógépes programok	34
3.2.2. Linux héjprogramozás	34
3.4. Vegyületek	35
3.4.1. 2-Aril-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin és 2-aril-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,5-benzodioxepin származékok előállítása ⁷²	35

3.4.2. Nonametoxi-10,15-dihidro-5 <i>H</i> -tribenzo[<i>a,d,g</i>]ciklononén előállítás ^{77,78} ...	38
4. A számítások eredményei, értékelésük és következtetések	39
4.1. 2-Aril-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -1,5-benzodioxepin származék konformációs analízise és CD spektrumának számítása	39
4.2. 2-Aril-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin származék konformációs analízise és CD spektrumának számítása	43
4.3. Nonametoxi-10,15-dihidro-5 <i>H</i> -tribenzo[<i>a,d,g</i>]ciklononén konformációs analízise és CD spektrumának számítása.....	47
5. Összegzés.....	52
6. Köszönetnyilvánítás.....	53
7. Irodalomjegyzék:	54
8. Függelék	60
8.1. A 19 vegyület B3LYP/TZVP szinten PCM oldószermodellel, acetonitrilben optimált konformerei	60
8.2. A 20 vegyület B3LYP/TZVP szinten PCM oldószermodellel, acetonitrilben optimált konformerei	61
8.3. A 24 vegyület B3LYP/6-31G(d) szinten PCM oldószermodellel, acetonitrilben optimált konformerei	62

1. Bevezetés

Erwin Schrödinger 1926-ban publikálta „Quantisierung als Eigenwertproblem” (A kvantálás, mint sajátértékprobléma) című cikkét, amelyben leírja a ma Schrödinger-egyenletként ismert hullámfüggvényt¹. Ez az egyenlet írja le valamennyi részecske mozgását. Bár jelenleg az egyenletet egzaktul maximum hidrogénmolekula-ionra vagyunk képesek megoldani, az informatika fejlődésével lehetőség nyílt a hullámeqyenlet közelítő módszerekkel történő mind pontosabb megoldására, nagyobb rendszerekre is.

Így lehetővé vált az is, hogy a kvantummechanikai számításokat kémiai problémák megoldására használjuk, és molekulák tulajdonságait számolással határozzuk meg. Mára a kvantumkémia az számítástechnika fejlődésének köszönhetően egyenrangú társává vált a kísérleti kémiának, sőt bizonyos esetekben meg is haladja annak pontosságát².

A TDK munkám során flexibilis molekulák konformációs analízisével és ECD spektrumának számításával foglalkoztam, kvantumkémiai módszerekkel. A számolt spektrumnak ugyanis kiemelkedő jelentősége van a molekula abszolút konfigurációjának meghatározásában, főleg, ha nem ismertek szemi-empirikus szabályok az abszolút konfiguráció hozzárendelésére, ilyenkor a számolt spektrum segítségével lehet meghatározni, hogy melyik enantiomer spektrumát mértük le.

A munkám során célom volt a molekulák konformációs analízisének elvégzése, és ECD spektrumuk számítása. Illetve a számolt spektrum összevetése a mért spektrummal és ebből a molekula abszolút konfigurációjára vonatkozó következtetések levonása.

2. Elméleti bevezető

2.1. CD spektroszkópia³

Az optikailag aktív anyagok a síkban polarizált fény polarizációs síkját elforgatják vagy elliptikusan polarizálják. Az optikai aktivitásnak szükséges, de nem elégséges feltétele a molekula kiralitása (ugyanis például a racém elegy optikailag nem aktív). Az optikai aktivitás hátterében a cirkuláris dikroizmus jelensége áll.

A CD (cirkuláris dikroizmus) spektroszkópia során síkban polarizált fényt vezetünk át az optikailag aktív anyagon (a síkban polarizált fény felbontható két azonos amplitúdójú, cirkulárisan balra, illetve jobbra polarizált fény összegére). Az optikailag aktív anyag a síkban polarizált fény egyik komponensét jobban abszorbeálja, mint a másikat, aminek következménye, hogy a síkban polarizált fény elliptikusan polarizálttá válik (ennek mértéke az ellipticitás).

A CD spektroszkópia során abszorbancia változást vagy ellipticitást mérünk a hullámhossz függvényében, amit feldolgozás során a küvettahossz és koncentráció megadásával moláris abszorpciós együttható ($\Delta\epsilon$) változásra alakítunk. Majd ezt a moláris abszorpciós együttható változást a hullámhossz függvényében ábrázolva megkapjuk a CD spektrumot.

2.2. Konformációs analízis⁴

A molekulák fizikai, kémiai és biológiai tulajdonságai alapvetően függnak az atomok térbeli elrendeződésétől, vagyis a konformációtól. A konformációs analízis célja a molekula összes konformációjának, kitüntetve a globális energiaminimumot jelentő konformáció, vagy a legalacsonyabb energiájú konformerek, megkeresése és a molekula konformációs viszonyainak jellemzése. Cél a konformációk energetikai viszonyainak feltérképezése és Boltzmann-eloszlásuk meghatározása is. Ez azért is

fontos, mert a Boltzmann-eloszlás ismeretében, nemcsak az egyes molekulák, hanem a minta makroszkopikus tulajdonságaira (mint amilyen például az ECD spektrum) is vonhatunk le következtetéseket.

A konformációs analízis kezdő és nagyban meghatározó lépése a konformációs keresés, mely során célunk a molekula konformációs terének a felderítése. Erre többfajta módszer is kínálkozik, lehetőség van különböző szisztematikus módszerek alkalmazására, vagy véletlenül alapuló módszerek választására, illetve használható erre a célra magas hőmérsékletű molekuladinamika is.

A konformációs keresés során csak azokat a konformereket keressük, amelyek az egyszeres kötések mentén történő rotációval egymásba átvihetők, hiszen a valóságban csak ezek a konformációs változások következhetnek be, így a molekula csak ezeket a konformációkat veheti fel. A konformációs keresési módszerek alatt általában nem változik egy vegyület sztereokémiája.

2.2.1. Szisztematikus konformációs keresési módszerek

A szisztematikus konformációs keresési módszerek során a molekula konformációs terét szabályos és periodikus konformációs változások által derítjük fel. A keresés során a kötéshosszok és kötésszögek nem változnak (fixálva vannak).

A szisztematikus konformációs keresés első lépése a molekula összes forgatható kötésének a felderítése (a szisztematikus keresések egyik legnagyobb hátránya, hogy a forgatható kötések számának növekedésével jelentős módon nő a számítási erőforrások iránti igény és a számítási idő, ez a jelenség kombinatorikus robbanás néven ismert).

A szisztematikus keresés egyik legegyszerűbb megoldása, ha minden egyes forgatható kötést szisztematikusan forgatunk az egész 360° -os tartományban, majd valamennyi kapott konformert energiaminimalizálási eljárásnak vetünk alá (ez általában molekulamechanikai optimalizálás). A keresésnek akkor van vége, ha valamennyi lehetséges torziós szöggel rendelkező konformer generálva és optimalizálva van.

Másik lehetőség a szisztematikus keresés kivitelezésére a rácskeresés (angolul „grid search”). Ezen típusú keresés során sokkal több konformert generálunk és optimalizálunk, mint a molekula konformációs hiprefelületének minimumai, tehát egy lokális minimumot jelentő szerkezethez több kezdeti szerkezet is tartozik és e

szerkezetek közül igen sok magas energiával rendelkezik. A kombinatorikus robbanás jelensége ennél a keresésfajánál észlelhető a legintenzívebben.

Mélységi keresés során a molekula konformációs terét kereső fák (angolul search tree) segítségével derítjük fel. (A kereső fák széles körben használhatók azon különböző állapotok reprezentálására, melyeket a probléma felvehet.) A mélységi keresés hatékonyságát fokozni lehet olyan szerkezetek elvetésével, melyek megsértenek valamilyen energetikai vagy geometriai kritériumot. Így például a nagy energiát eredményező szterikus kölcsönhatásokat tartalmazó szerkezetek elvethetők az energiaminimalizációs lépés előtt. A szisztematikus keresések hatékonysága tovább növelhető, ha ellenőrizzük a részben szerkesztett konformáció torziós szögeit, mielőtt az összes torziós szöget kijelölnénk.

A szisztematikus keresési módszerek egyik neuralgikus pontja a gyűrűt tartalmazó molekulák analízise. A talán leggyakrabban alkalmazott eljárás, hogy a gyűrűt felbontják, és így mint pszeudo-aciklusos molekula lehet kezelni. Gyakori практика, hogy különböző intramolekuláris paramétereket használva derítjük fel a konformációs teret, ezek a paraméterek gyakran tartalmazzák a gyűrűt záró két atom közötti kötéshosszt a kötésszöggel együtt, olykor más belső paraméterek (például a gyűrűzáró kötés szomszédos torziós szögei) is meg vannak adva. Mivel a gyűrűk szisztematikus keresése igen sok problémát vet fel, ezért gyakran csak az analízis vége felé teszik meg, fontos, hogy a gyűrűt zárjuk mielőtt elvetjük vagy elfogadjuk a szerkezetet. Érdeemes a keresést úgy végezni, hogy a gyűrűt záró atomok a keresés minden szakaszában olyan távolságra legyenek egymástól, hogy a gyűrű zárása megvalósulhasson.

A szisztematikus keresés akkor a leghatékonyabb, ha a kötések egyirányú módon dolgozzuk fel. Ezt úgy biztosíthatjuk, hogy fixálunk egy atomot térben és a hozzá viszonyított, már figyelembe vett atomoknak az elmozdulását nem engedélyezzük. Ez aciklusos molekuláknál azt jelenti, hogy a keresést a molekula végén kezdjük és a keresés végig a láncon mozog. Gyűrűs molekuláknál úgy valósítjuk meg, hogy gyűrűnyitással létrehozunk egy pszeudo-aciklusos molekulát, mintegy közelítő leírásként és csak ezután végezzük el a keresést.

Az utolsó szempont, amit a szisztematikus keresésnél figyelembe vesszünk a rács felbontása és a számítógépes erőforrások közötti egyensúly. Ha túl durva a háló felbontása, fontos minimumok maradhatnak ki a keresésből. A túl finom háló viszont

rendkívül hosszú keresési időt eredményez. A keresés vége felé érdemes figyelembe venni a „nem kötő kritériumot” (non-bond criteria), ami meghatározza, mely szerkezetek lesznek megtartva és melyek elvetve. Ez gyakran csak egy ún. ütközési vizsgálat, vagyis azt vizsgáljuk az atomok nincsenek-e túl közel egymáshoz. Ez a kritérium gyakran elég szerény szintre van állítva, mivel az optimalizálási lépés is kiküszöbölhet néhány jelentéktelen problémát. A gyűrűs molekuláknál a gyűrűzáró kritérium is érintheti az eredményeket.

2.2.2. Véletlenül alapuló konformációs keresési módszerek

A véletlenül alapuló keresési módszerek a szisztematikus keresési módszerek ellentétei. Míg a szisztematikus keresési módszerek kiszámítható módon derítik fel a molekula konformációs terét, addig a véletlenül alapuló módszereknél nem lehet megjósolni a módszer által generált konformációk rendszerét. A véletlenül alapuló módszer egyetlen lépésben képes elmozdulni a konformációs felület egyik régiójából egy teljesen másik régióba. Egy véletlen keresési módszer során bármely atom Descartes koordinátájának megváltoztatásával, vagy bármely egyszeres kötés torziós szögének megváltoztatásával képes felderíteni a konformációs teret. Minden egyes iterációs ciklusban egy vagy több véletlen változtatást eszközölünk az aktuális konformáción, majd a kapott szerkezetet optimalizálási eljárásnak vesszük alá (ez általában itt is molekulamechanika szintű optimalizálást jelent). Ha megtalált konformáció még nem volt legenerálva az előző ciklusok során, akkor tárolásra kerül. Ha már megtalált konformerről van szó a szerkezet nem lesz újra tárolva. Akár már megtalált, akár új szerkezetről van szó, ez a szerkezet lesz a következő iterációs ciklus kezdőpontja. A véletlenül alapuló eljárásokat addig folytatjuk, amíg el nem érjük az iterációk előre meghatározott számát, vagy amíg már nem találunk új konformert (az összes generált konformert legalább 6-szor megtaláltuk).

A Descartes-i és a polárkoordinátás véletlenül alapuló keresés két különböző módja az új szerkezetek generálásának. A Descartes koordinátákat használó módszer egy véletlenszerű mennyiséggel változtatja meg a molekula összes atomjának x, y és z koordinátáit. A polárkoordinátás megoldás pedig a forgatható kötések véletlen módosításával generál új konformációkat, de a kötőszögeket és kötéshosszakat fixen

hagyja. A Descartes koordinátákat használó módszer rendkívül könnyen használható, de rendkívüli mértékben támaszkodik a geometriaoptimalizálási lépésre, mert az így generált konformerek nagyon torzultak és ezért igen nagy energiájúak lehetnek. A polárkoordinátás megoldás előnye, hogy sokkal kevesebb szabadsági fokot kell figyelembe venni, viszont speciális eljárásokat igényel, ha gyűrűs molekulákra kell konformációs keresést végezni. Itt is a szisztematikus keresésnél alkalmazott módszerhez hasonló megoldást használunk. A gyűrűket felbontjuk és a molekulákat pszeudo-aciklikus molekulákként kezeljük. A randomizáció után minden gyűrűre megvizsgáljuk, hogy a gyűrűzáródás lehetséges-e? A polárkoordinátás módszernél lehetőség van rá, hogy az összes polárkoordinátán vagy csak a polárkoordináták egy véletlenszerűen választott részhalmazán végezzünk változtatásokat.

Számtalan módja van, hogy kiválasszuk a bemeneti szerkezetet a keresés következő iterációjához. Egy egyszerű megoldás, ha az előző lépésben kapott szerkezetet használjuk. Egy másik lehetőség, ha véletlenszerűen kiválasztunk egy szerkezetet az előzőekben generáltak közül, súlyozva azokat a struktúrákat, melyek a legkevésbé voltak kiválasztva. Lehetőség van arra is, hogy az eddigi legalacsonyabb energiával rendelkező szerkezetet válasszuk, vagy eltérítsük a választást az alacsonyabb energiájú szerkezetek felé. A Monte Carlo-módszert is gyakran használják a választásra. Minden újonnan generált szerkezet (optimalizálás után) el lesz fogadva következő kezdőpontnak a következő iterációhoz, ha alacsonyabb az energiája, mint az előző szerkezetnek, vagy ha az energiakülönbség Boltzmann-faktor ($\exp[-(E_2-E_1)/k_B T]$) nagyobb, mint egy véletlen szám 0 és 1 között. Ha nem, akkor az előző szerkezetből indulhatunk ki. Nincs alapvető ok, hogy e metódusok közül bármelyiket előnybe részesítsük más metódusokkal szemben, de egyes lejegyzések szerint sokkal hatékonyabbak lehetnek a konformációs tér felderítésében és a globális minimum megtalálásában.

Egy szisztematikus keresésben a folyamatnak mindig van egy meghatározott végpontja, amit elérve figyelembe vettük az összes lehetséges kombinációját a forgatható kötéseknek. Egy véletlen keresésben azonban nincs természetes végpont, tehát soha nem lehetünk egészen biztosak, hogy az összes alacsony energiájú konformert megtaláltuk. Az általános stratégia, hogy addig generálunk szerkezeteket, amíg már nem jutunk új konformerhez. Ez gyakran azt jelenti, hogy minden szerkezet sokszor lett generálva, tehát a véletlen módszer nagy számban bejárta a konformációs

tér minden régióját.

2.2.3. Magas hőmérsékletű molekuladinamika

Extrém flexibilis rendszerek esetén a fentebb már említett módszerekkel történő konformációs keresés kivárhatatlanul hosszú számítási időt, vagy teljesíthetetlenül nagy számítógépes kapacitásokat igényelhet. Ilyen esetben a magas hőmérsékletű molekuladinamika eszköze is a segítségünkre lehet.

Ennek során molekuladinamikai szimulációt végzünk magas, akár 1000 K, hőmérsékleten (a magas hőmérsékletre azért van szükség, hogy a rendszer könnyebben átjusson a kisebb energiagátakon, és így a szimuláció időtartama csökkenjen). A szimuláció során bizonyos időközönként mintát veszünk a rendszerből, majd az így kapott szerkezeteket molekulamechanika szinten optimalizáljuk, majd klaszterezzük. A keresés akkor tekinthető sikeresnek, ha minden egyes konformációt a szimuláció során többször felvett a molekula.⁵

2.3. Kvantumkémiiai számítási módszerek

2.3.1. A kvantummechanika⁶

A makrovilágban, ahol a klasszikus fizika törvényeivel írhatók le különböző jelenségek, a tulajdonságok változása folytonos függvények szerint történik. Ezzel szemben a mikrovilágban a legtöbb tulajdonság ugrásszerűen változik, és csak bizonyos diszkrét értékeket vehetnek fel a tulajdonságok. Ezek leírásával foglalkozik a kvantummechanika.

A kvantummechanikának hat axiómája van, ezek képezik a molekulák kvantummechanikai leírásának alapjait. Az axiómák a következők:

- 1. axióma: A mikrorendszer állapotát egyértelmű állapotfüggvény írja le. Ez a függvény ad számot a rendszeren végzett mindenfajta mérés várható eredményéről.
- 2. axióma: A mérhető fizikai mennyiségekhez a kvantummechanikában lineáris, önadjungált operátorokat rendelünk.

- 3. axióma: Egy fizikai mennyiség mérésel nyerhető értékei megegyeznek a hozzárendelt operátor valamely sajátértékével.
- 4. axióma: Bármely fizikai mennyiség várható értéke, A , az alábbi skalárszorozattal adható meg: $A = \langle \Psi | \hat{A} | \Psi \rangle$ (2.1).
- 5. axióma: A mikrorendszer állapotának időfüggését az ún. Időfüggő Schrödinger-egyenlet adja meg: $i\hbar \frac{\partial \Psi(\tau, t)}{\partial t} = \hat{H} \Psi(\tau, t)$ (2.2).
- 6. axióma: Egy mikrorendszer állapotfüggvénye azonos részecskék felcserélésére nézve antiszimmetrikus, ha részecskék feles spinűek és szimmetrikus, egész spinűek. (Ez a Pauli-elv.)

Mivel a legegyszerűbb rendszerek kvantummechanikai leírása is igen bonyolult és a kémikusokat inkább a nagyobb rendszerek érdeklik, kénytelenek vagyunk bizonyos közelítéseket alkalmazni.

Az első közelítésként említhetjük a nem relativisztikus kvantummechanikai közelítést. A mikrorendszerek állapotának leírása csak a Dirac-egyenlettel lehetséges. Tehát a Schrödinger-egyenlet már önmagában tartalmazza a relativisztikus effektusok elhagyását. A Dirac-egyenletből egyértelműen levezethető spin létezése. A relativisztikus effektusok fontosságának megítélése nem egyszerű feladat, viszont létezik egy viszonylag könnyen mérhető ilyen effektus, a spin-pálya csatolás. A nem relativisztikus elméletben a spin-pálya csatolás bevezetését a tapasztalat teszi szükségessé: spektrumvonalak felhasadását, tehát az elméletből következő degeneráció megszűnését csak így tudjuk értelmezni. A relativisztikus kvantumelméletben a spin-pálya csatolás jelensége automatikusan belefoglaltatott. Ahhoz, hogy a pálya- és spinfüggvények szétválaszthatóak legyenek szükséges, hogy a relativisztikus Hamilton-operátorban a spinoperátort el tudjuk különíteni a nem relativisztikus résztől. A legegyszerűbb közelítés, ha minden szorzat alakú operátort kiírtunk az egyenletből. Ekkor kapjuk a nem relativisztikus egyenleteket és a következőket:

- A spinpályafüggvény szétesik egy pálya- és egy spinfüggvény szorzatára.
- A j kvantumszám helyett megjelenik l és l_s .
- A spintől nem függ az energia, a spin- és pályamomentumok teljesen függetlenek, nincs spin-pálya csatolás.

A kvantumkémia második, az egyik legnagyobb fontosságú, közelítése a Born–Oppenheimer-közelítés. Lényege a mag- és az elektronmozgás szétválasztása. Az atommagok 3-5 nagyságrenddel nehezebbek, mint az elektronok, tehát még az elektronok pillanatszerűen követik a magok elmozdulását, a magok csak nehezen tudják követni az elektronok mozgását. Ebből következő logikus gondolat a két mozgás szétválasztása. Azzal, hogy szétválasztjuk a

magok és az elektronok mozgását, lehetőség nyílik a számolás egyszerűsítésére is. A számolások során gyakran nem oldjuk meg a magmozgások bonyolult Schrödinger-egyenletét, hanem a potenciálminimumokhoz parabolát illesztünk (ez az ún. harmonikus közelítés), ami kellően mély minimum esetén elég jó becslést ad a rezgési frekvenciára. A mai számítógépes kapacitásokkal a nagyon kis molekulák esetét leszámítva, ennél pontosabb számításokra nem vagyunk képesek, illetve a legtöbb esetben nem is éri meg pontosabb számítások elvégzése.

A harmadik, egyben utolsó közelítés az egyelektron módszer. Ennek a közelítésnek a célja, hogy a hullámfüggvényt elektronok szerint szétválasszuk és olyan $\Psi(i)$ egyelektron-hullámfüggvényt kapjunk, mely csak az i -edik elektron koordinátáitól függ, azaz csak három változós. Ahhoz, hogy ezt elérjük, a Hamilton-operátort egyelektronos operátorok összegeként kell felírni. A Hamilton-operatorknak van olyan része, amely nulla, egy illetve két elektron koordinátáitól függ. Első közelítésben úgy is eljárhatnánk, mint a Born–Oppenheimer-közelítés során, tehát egyszerűen kidobnánk a zavaró tagokat, ám ez jelen esetben az elektronok közötti valamennyi kölcsönhatás figyelmen kívül hagyását jelentené. Ezért a következőképpen járunk el: megpróbáljuk a kölcsönhatások valamely átlagát figyelembe venni, vagyis effektív potenciált definiálunk minden egyes elektronra, melyben belefoglaltatik az összes mag valamint az össze többi elektron által létrehozott elektromos tér potenciálja (vagyis tulajdonképpen elhanyagoljuk az elektronkorrelációt). Ez az ún. függetlenrészecske-modell. A függetlenrészecske-modellek akkor adja legjobb közelítést, ha a $V_1^{eff}(i)$ a következő alakú:

$$V_1^{eff}(i) = \sum_{j=1}^n \int \varphi_j(j) \frac{e^2}{r_{ij}} (1 - \widehat{P}_{ij}) \varphi_j(j) d\tau_j = \sum_{j=1}^n \left\langle \varphi_j(j) \left| \frac{e^2}{r_{ij}} (1 - \widehat{P}_{ij}) \varphi_j(j) \right. \right\rangle \quad (2.3)$$

Mivel minden egyes elektron független az összes többi elektrontól így a rá ható potenciál is formálisa egyelektronos (csak egy elektrontól függ), ami nagyban leegyszerűsíti a számolást.

2.3.2. A molekulamechanika és molekuladinamika⁷

A molekulamechanikai és molekuladinamikai módszerek, bár nem a kvantummechanika, hanem a klasszikus mechanika és dinamika összefüggéseit használják, mégis igen hasznos kiegészítői lehetnek a kvantumkémiai számításoknak. Illetve egyedüli lehetőségei a kvantumos módszerekkel már nem vizsgálható óriásmolekulák elméleti úton történő vizsgálatára.

A molekulamechanikai és molekuladinamikai módszerek igen kis számítási

kapacitásokat igényelnek, ezért lehet őket igen nagy rendszerek vizsgálatára használni, cserében viszont pontosságuk meg sem közelíti a kvantumos módszerek pontosságát.

A molekulamechanikai számolások során a molekulák atomjait rugókra függesztett golyókként modellezzük, melyekre a klasszikus mechanika törvényei hatnak (mint például a Hooke törvény).

Ezen számítások során úgynevezett force field-eket használunk, melyek különböző paraméterkészleteket tartalmaznak. Ezen paraméterek, kiegészítve a klasszikus mechanika törvényeit, segítenek a molekulák tulajdonságainak pontosabb számolását, az intra- és intermolekuláris kölcsönhatások modellezését. A paramétereket vagy empirikusan, vagy magas szinten végzett kvantumkémiai számítások segítségével illesztik.

A molekuladinamikai szimulációk során szintén a klasszikus fizika törvényeit használjuk (mint például Newton törvényei). Ezen számítások során a molekulák mozgását szimuláljuk. A számítások során a molekula leírására a már említett force field-eket használjuk, miközben a molekulára különböző erők hatnak. Ezeket a módszereket biomolekulák tulajdonságainak számítására dolgozták ki (mint például fehérjeszálak feltekeredése), de kis átalakítással egyéb szerves molekulák tulajdonságainak számítására is alkalmasak (mint például molekula konformációs terének a felderítése).

2.3.3. A szemi-empirikus számítási módszerek⁸

A szemi-empirikus módszerek az *ab initio* módszerekből fejlődtek ki. Ezen módszerek is igen jelentős paraméterkészletekkel bírnak, de ellenben a molekulamechanikai és molekuladinamikai módszerekkel, itt a paraméterek fő funkciója nem a kísérleti vagy számolt eredmények mind pontosabb visszaadása, hanem bizonyos számolások elvégzése helyett e paramétereket használjuk a további számoláshoz. Ebből következően a szemi-empirikus módszerek számítási kapacitásigénye jóval kisebb, mint az *ab initio* vagy DFT módszereké. Viszont cserébe a kisebb számítási igényért, a módszerek megbízhatósága korlátozott.

A módszerek paraméterkészleteiről azt érdemes tudni, hogy általában csak azon molekulatípusok azon tulajdonságaira adnak elfogadható eredményt, amelyekre

parametrizálva vannak. Hiszen a sokfajta molekulatípus rengetegféle eredményt ad az *ab initio* módszerek számolásai során és ezeket az eredményeket kell paraméterekkel helyettesíteni. Egyes esetekben bizonyos módszerek nemcsak azokra a molekulákra és tulajdonságokra adnak elfogadható eredményt amelyekre parametrizálva vannak, de az esetek túlnyomó többségében az ilyen molekulákra kiugróan rossz eredményeket szolgáltatnak. És sajnos arra sincs garancia, hogy azon molekulatípusokra és tulajdonságokra is helyes eredményt adnak amelyekre parametrizálva vannak, így a szemi-empirikus módszerek eredményeit, célszerű fenntartásokkal kezelni.

A szemi-empirikus módszerek integrált bázisokat tartalmaznak.

2.3.4. A Hartree–Fock⁹ és post-Hartree–Fock számítási funkcionálok¹⁰

Bár a kutatómunka során kevés *ab initio* funkcionált használtam, de mind történelmi, mind gyakorlati jelentőségük miatt fontosnak érzem, ezen funkcionálok bemutatását is.

A HF funkcionál alapja az egyelektronos közelítés. A funkcionál kiindulópontja a következő: meg kell határozni azokat a ϕ_i egyelektronos függvényeket, amelyekből összeállíthatjuk azt a determináns-hullámfüggvényt, amely az általunk vizsgált rendszer energiáját és egyéb tulajdonságait legjobban közelíti. Az így várható energia értéke:

$$E = \langle \Phi | \hat{H} | \Phi \rangle = \langle \Phi | \hat{H}_0 | \Phi \rangle + \left\langle \Phi \left| \sum_{i=1}^n \hat{h}_1(i) \right| \Phi \right\rangle + \left\langle \Phi \left| \sum_i^n \sum_{j < i}^n \hat{h}_2(ij) \right| \Phi \right\rangle, \quad (2.4)$$

ahol Φ a Slater-determináns. A $\hat{H}_0$ konstans, ezért a kifejezés első tagja $E_0 = \hat{H}_0$. Ismert, hogy a determináns a szorzat alakú hullámfüggvények lineáris kombinációja. Mivel a $\hat{h}_1(i)$ operátorok minden egyes szorzatból egy, a $\hat{h}_2(ij)$ pedig két függvényre hatnak, meg kell vizsgálni, mely determinánsok maradnak meg és melyek tűnnek el. A végeredmény a következő lesz:

E

$$\begin{aligned}
&= E_0 + \sum_{i=1}^n \langle \varphi_i(i) | \widehat{h}_1(i) \varphi_i(i) \rangle \\
&+ \sum_i^n < \sum_j^n \left[\langle \varphi_i(i) \varphi_j(j) | \widehat{h}_2(ij) \varphi_i(i) \varphi_j(j) \rangle - \langle \varphi_i(i) \varphi_j(j) | \widehat{h}_2(ij) \varphi_i(j) \varphi_j(i) \rangle \right] \\
&= E_0 + \sum_{i=1}^n \langle \varphi_i(i) | \widehat{h}_1(i) \varphi_i(i) \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \langle \varphi_i(i) \varphi_j(j) | \widehat{h}_2(ij) (1 - \widehat{P}_{ij}) \varphi_i(i) \varphi_j(j) \rangle \quad (2.5)
\end{aligned}$$

A kettős szumma első kifejezése az ún. Coulomb-kölcsönhatás és a második kifejezése az ún. kicserélődési kölcsönhatás egyenlők, tehát kiejtik egymást, ha $i=j$. Emiatt úgy hat a $V_1^{eff}(i)$ potenciál (2.3) az i -ik elektronra, mint egy $n-1$ elektronból álló tér. Az elektronok közötti elektrosztatikus kölcsönhatást a Coulomb-kölcsönhatás írja le, a kicserélődési tag a hullámfüggvény antiszimmetriájának a következménye, ezért nincs klasszikus analógja.

Továbbra is szükségünk van az energia minimumához tartozó ϕ_i függvényekre, ezeket variációs módszerrel találhatók meg. Fontos kikötés, hogy a ϕ_i -k ortonormáltak, így a variációs probléma feltételes variációs feladattá válik. Hogy megoldjuk ezt a feladatot, a $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$ feltételeket egy határozatlan ε_{ij} paraméterrel szorozva hozzáadjuk az energia kifejezéséhez, és ennek a formulának a minimumát keressük, melyet a következő alakban találhatunk meg:

$$\widehat{F}(i) \varphi_i = \sum_j \varepsilon_{ij} \varphi_j \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad (2.6)$$

ahol n az elektronok száma, az $\widehat{F}(i)$ pedig a Fock- operátor, amely a következőképpen néz ki:

$$\widehat{F}(i) = \widehat{h}_1(i) + \sum_{j=1}^n \langle \varphi_j(j) | \widehat{h}_2(ij) (1 - \widehat{P}_{ij}) \varphi_j(j) \rangle \quad (2.7)$$

A (2.6) egyenleteket Hartree–Fock-egyenleteknek nevezzük. Az egyenleteket összeszorozva, mátrix formában is felírhatjuk, a ϕ_i hullámfüggvényeket tartalmazó Φ egy sorvektor, az ε_{ij} paramétereket tartalmazó ε pedig egy négyzetes mátrix. Mivel az ε szimmetrikus, megfelelő hasonlósági transzformációval diagonalizálható. A mátrixegyenlet, melynek komponensei a következők az

$$\hat{F}(i)\phi_i' = \varepsilon_i' \phi_i' \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.8)$$

sajátérték-egyenletek, ezek az ún. kanonikus HF-egyenletek. Ezeket az egyenleteket megoldva kapjuk a keresett determináns hullámfüggvényt és az energiát, amely az ε_i mátrix diagonális elemeinek összegeként adódik.

A kanonikus HF-egyenletek megoldása iterációs módon történik, vagyis felvesszünk egy kezdeti egyelektronos függvénysorozatot, megszerkesztjük a Fock-operátort, majd megoldva egy új egyelektronos függvénysorozatot nyerünk, melyekből újra megszerkesztjük a Fock-operátort és ismételjük az előbbi lépéseket a konvergenciáig. Ha elértük a konvergenciát azt mondjuk, a rendszer következetes önmagához. A módszert SCF (self consistent field) eljárásnak nevezzük.

Fontos megjegyezni, hogy sem a ϕ -függvényeknek, sem a hozzájuk tartozó ε sajátértékeknek nincs fizikai jelentésük, viszont nagyon szemléletes kép rendelhető hozzájuk, ez az MO-modell. Az MO-modell segítségével lehet szemléletes értelmet adni a bázisfüggvényeknek, ezek azok az AO-k amelyek kölcsönhatása, kombinációja szolgáltatja az MO-kat.

A HF funkcionálnál két jelentős egyszerűsítési lehetőség is van. Az egyik egyszerűsítési lehetőség, ha a ϕ_j függvényeket úgy választjuk meg, hogy a molekula szimmetriacsoportjának valamilyen irreducibilis reprezentációjának a bázisát képezzék. A másik egyszerűsítés az ún. megszorításos HF módszer (RHF), melybe a térbeli pályák spin szerint degeneráltak, ennek egy fontos matematikai-számítástechnikai következménye, hogy a megoldandó egyenletek szám a megszorítás nélküli HF (UHF) egyenleteknek a fele, viszont ez csak zárt héjú rendszerekre használható módszer.

Egy másik fontos dolog, hogy az UHF hullámfüggvény nem feltétlenül sajátértéke a spinoperátornak. Az UHF hullámfüggvény nagyon gyakran magasabb multiplicitású

állapotokkal van „szennyezve”. A jelenség rengeteg problémát okozhat, pl. torzíthatja a potenciálfelületet, nem létező minimumokat adhat vagy eltolhatja a TS-ek helyét. A spinfüggvény szennyezettségét az ún. spinprojekcióval szüntethetjük meg.

A HF funkcionállal, még a bázis növelése mellett is csak egy bizonyos pontossággal számolható az energia és a többi tulajdonság, ez az ún. HF limit, ami a HF funkcionállal elérhető legalacsonyabb energia, de ez mindig magasabb, mint a Schrödinger-egyenlet egzakt megoldásából származó energia. Mivel a HF funkcionálnál az elektronok közötti korrelációs energiát hanyagoltuk el, célszerűen úgy léphetünk tovább a HF szintről, hogy valamilyen módon figyelembe vesszük a korrelációs energiát.

A korrelációs energia figyelembe vételének egyik módja, ha sorfejtjük az energiát a következő módon: olyan új determináns-hullámfüggvényeket szerkesztünk, ahol az i -dik betöltött egyelektronos függvényt kicseréljük az a -dik virtuális pályára, tehát formálisan egy elektront az i -dik betöltött pályáról az a -dik üres pályára gerjesztünk. Majd egy másik determinánsban az i -dik és j -dik betöltött pályákat cseréljük az a -dik és b -dik virtuális pályára, és így tovább. Az első determinánst egyszeresen gerjesztett determinánsnak, másodikat kétszeresen gerjesztett determinánsnak nevezzük, és így tovább. Ezzel a módszerrel végtelen sok determináns szerkeszthető és az összes fizikailag létező hullámfüggvény sorbafejthető, tehát az egzakt hullámfüggvény is. A módszer neve konfigurációs kölcsönhatás (CI) módszer.

Az elektronkorreláció számításának rengeteg módja van. Például történhet a konvencionális CI módszerrel, ahol a módszereket a gerjesztés szintjének a figyelembevételével rendszerezük, így beszélhetünk CIS¹¹ (csak egyszeresen gerjesztések), CID^{12,13,14} (csak kétszeresen gerjesztések), CISD^{12,13,14} (egyszeresen és kétszeresen gerjesztések), CISDT (egyszeresen, kétszeresen és háromszorosan gerjesztések)... módszerekről. Bár a minél több gerjesztett determináns figyelembevételével a számítási igény nő, de az energia monoton csökken.

A korrelációs energia perturbációs módszerrel is számolható. A Møller-Plesset perturbációs módszer,¹⁵ avagy többest-perturbációs módszer a következőkön alapul: kiindulunk egy zérus rendű $\widehat{H}^{(0)}$ operátorból (ez célszerűen a HF megoldás) és egy a $\widehat{H}^{(0)}$ -hoz képest kicsi V perturbációs operátorból (célszerűen a zérusrendű és az egzakt Hamilton-operátor különbsége. A funkcionálokat a sorfejtés tagjai szerint MP1¹⁵ (csak egy tag, ami egyenlő a HF energiával), MP2¹⁶ (két tag, HF és egy korrekciós tag),

MP3^{12,17} A korrekciós tagok számával a számítási idő is emelkedik MP4¹⁸ esetén már az MP2 idő 350-szeresére, így az MP4 számítási igényét kompenzálандó gyakran csak bizonyos gerjesztéseket veszünk figyelembe. Így beszélhetünk MP4(DQ), MP4(SDQ) illetve MP4(SDQT) funkcionálokról, az utóbbi természetesen a valódi MP4 módszert jelenti. Az MP2 módszer nagyjából a korrelációs energia 80-90%-át képes figyelembe venni, ami megfelel a CISD szintnek. A módszer előnyei közé tartozik, hogy méretkonzisztens és viszonylag kicsi a számítási igénye, hátránya, hogy nem variációs módszer.

Egy másik lehetőséget nyújt korrelációs számításokra az ún. csatolt klaszter (CC^{19,20}) eljárás. Ami a következőképpen néz ki: a hullámfüggvényt a következő alakba írjuk fel:

$$\Psi = (1 + \widehat{C}_1 + \widehat{C}_2 + \dots) \Phi_0 \quad (2.9)$$

a $\widehat{C}_1$ operátor az összes egyszeresen gerjesztett konfigurációt a $\widehat{C}_2$ operátor az összes kétszeresen gerjesztett konfigurációt, és így tovább állítja elő. Mivel ez így még nem méretkonzisztens a (2.9) a következő exponenciális formába írjuk fel:

$$\Psi = e^{\widehat{T}} \Phi_0, \quad (2.10)$$

ahol $\widehat{T}$ az összes gerjesztetést előállítja, vagyis

$$\widehat{T} = \widehat{T}_1 + \widehat{T}_2 + \widehat{T}_3 + \dots \quad (2.11)$$

A kapott egyenletrendszer megoldása iterációs úton történik, de mivel ez igen hosszadalmas, nehezen lehet CCSD^{21,22,23,24} szint felé jutni a jelentős számítási igények miatt. Mivel egyes esetekben a háromszoros gerjesztetések igen fontos szerepet játszanak több módszert kidolgoztak a CCSDT szint közelítésre. Mint például a CCSDT-1-módszer, amely a háromszoros gerjesztetésekhez tartozó tagok közül csak a legfontosabbakat veszi figyelembe, vagy a CCSD(T)²⁵-módszer melyben a négyszeres gerjesztéshez tartozó lineárkoefficienseket nem iterációs úton számoljuk, hanem $\widehat{T}_2$ koefficiensekből nyerjük. Hasonló módon működik az ötödrendű tagokat is figyelembe

vevő CCSD(TQ) módszer.

A kvadratikus CI (QCI²⁵) módszert a CI-módszert a méret-inkonzisztenciájának kiküszöbölésére fejlesztették. Az eljárás közbelső szintet jelent a CI- és a CC-módszerek között.

A Brueckner- módszer lényege, hogy eddigi módszerekkel szemben, melyek nem a korrelációs módszerhez választották a spin-pályafüggvényeket, hanem a HF determináns-hullámfüggvényt használták, ebben a módszerben az eredeti pályák helyett új pályákat állítunk elő úgy, hogy a belőlük képzett Φ_B determinánsra az első gerjesztett konfigurációk összes lineárkoefficiense nulla legyen. Az így keletkezett pályákat Brueckner-pályáknak nevezzük, a korrelált hullámfüggvényt a következő módon számoljuk:

$$\Psi = \left(1 + \widehat{T}_2 + \frac{1}{2}\widehat{T}_2^2\right) \Phi_B \quad (2.12)$$

A módszer neve BD^{26,27,28} (Brueckner-doubles). Hasonló módon kidolgoztak eljárást a háromszoros gerjesztési korrekciókat tartalmazó BDT, és ennek közelítésére BD(T)²⁷-módszert is.

Ha az alapállapotú elektronkonfiguráció a meghatározó, akkora az eddigi módszerek jó eredményeket adnak, viszont ha a többi elektronkonfiguráció szerepe megnő (például disszociáció esetén), egyre nagyobb hatása lesz a nemdinamikus effektusoknak. Ezen probléma megoldására dolgozták ki a MCSCF²⁹ (multiconfigurational SCF) módszereket. Ezekben a módszerekben determinánsok válogatott sorozatából szerkesztjük meg a hullámfüggvényt. A módszer kijavítja az eddigi módszerek egy másik hibáját is. Az eddigi módszerekben a pályákat a HF-szinten optimalizáltuk, ezzel szemben ezeknél a módszereknél a pályakoefficienseket a CI-koefficiensekkel együtt optimalizáljuk (a fontos konfigurációk kiválasztása természetesen itt is fontos feladat). A megfelelő konfigurációk kiválasztásának egyik lehetősége a CAS-SCF^{30,31,32,33,34,35} (complete active space, SCF) módszer, melynek lényege, hogy kiválasztunk néhányat a betöltött és virtuális pályák közül (ezek adják az aktív teret), és az aktív téren szerkesztjük meg az összes lehetséges konfigurációt. Tehát az aktív térre FCI-számolást végzünk, de az aktívter alatti, kétszeresen betöltött és azok feletti, virtuális pályákhoz nem nyúlunk. A

megfelelő aktív tér kiválasztása döntő fontosságú ennél a módszernél. Ez a módszer így még nem méretkonzisztens, de a méretkonzisztensé tehető, ha az összes vegyértékpályát bevesszük az aktív térbe, ez az ún. full-valence CAS módszer.

A nemdinamikus és dinamikus elektronkorrelációt az ún. MRCI (multireference CI) módszerrel lehet figyelembe venni. A módszer lényege, hogy kiválasztjuk a fontos konfigurációkat (például CAS-SCF-számítás alapján), ezek lesznek a referenciakonfigurációk, majd mindegyikhez generálunk S, D, ... determinánsokat. Így a konfigurációk száma megtöbbszöröződik, de fontos következmény az is, hogy ha egy referencia egyszeresen gerjesztett, akkor a belőle kiinduló kétszeres gerjesztések már az alapállapot háromszoros gerjesztéseit eredményezik. Mivel a teljes CI-sort önkényesen csonkítjuk, a módszer nem lehet méretkonzisztens.

Molekulák gerjesztett állapotainak leírására sikeresen alkalmazhatók az ún. CASPT2³⁶-, CASPT3³⁷-módszerek. Ezekben a módszerekben a CAS hullámfüggvényen másod-, illetve harmadrendű perturbációs számítást végzünk.

Az elektronkorreláció nemcsak magas szintű *ab initio* módszerekkel számolható, hanem több alacsonyabb szintű számolásból is becsülhető. Erre szolgálnak az összetett elméleti kémiai modellek, mint például az elektronkorreláció hatását becsülő G1,^{38,39} G2⁴⁰, G3⁴¹ vagy G4⁴² modellek, vagy a teljes bázis hatását becsülő CBS^{43,44,45,46,47,48,50} (complete basis set) módszerek.

Szintén jó eredmények érhetők el az ún. ONIOM⁵¹ módszerrel, melynek lényege, hogy a rendszert több héjra osztjuk. A belső héj tartalmazza a rendszer számunkra érdekes részét, ahol az általunk vizsgált változás végbe megy. A legkülső héjat valamilyen kis költségű szemi-empirikus vagy molekulamechanikai módszerrel számoljuk, illetve lehetőség van egy közbelső héj létrehozására, melyet valamilyen köztes módszerrel számolunk. Az ONIOM módszer ma már rutinszámításokra használható. A módszer legnagyobb problémája a héjak határain elhelyezkedő kötések modellezése, melyekre általában valamilyen mesterséges atomot (legtöbbször hidrogént) alkalmaznak, melyet a kötésiránynak megfelelően, rögzített skálafaktor által megadott távolságban helyeznek el. Ahogyan változik az eredeti atom vagy atomcsoport távolsága, úgy változik a mesterséges atom távolsága is.

Egy két héjra osztott molekula esetén három számolást végzünk. Először a belső héjra végzünk egy alacsony szintű számolást, majd ezt megismételjük a magasabb

szinten is, ezután az egész rendszerre elvégezzük az alacsonyabb szintű számolást és ezek eredményéből extrapolálunk a rendszer teljes energiájára.

Másik lehetőség magasabb szintű elektronkorreláció becslésére az ún. QM/MM hibrid-funkcionálok alkalmazása. A módszerek célja, hogy egyesítsék a MM módszerek gyorsaságát a QM módszerek pontosságával. A módszer problémája itt is a határok kezelésében rejlik, viszont itt egy fokkal még bonyolultabb a probléma. A MM modellezett rész hatása a QM modellezett részre az atomok helyére helyezett ponttöltésekkel könnyen modellezhető, viszont mivel MM nincsenek bázisfüggvények, a QM rész nem tudja viszont- polarizálni az MM részt. További probléma a határon lévő elektronok hova tartozásának kezelése. Ezt itt is gyakran szuperatomok (legtöbbször hidrogén) segítségével oldják meg.

Bár szerves vegyületek esetén az eredmények jelentős romlása nélkül figyelmen kívül lehet hagyni a relativisztikus hatásokat, de nehéz-atomokat tartalmazó rendszereknél (például Hg, vagy Au tartalmazó molekuláknál) ezen effektusoknak igen jelentős szerepet játszanak. Ilyen effektusok az belső atompályák relativisztikus kontrakciója, vagy a nagy anguláris momentumú d, f, ... pályák relativisztikus expansiója.

A relativisztikus effektusok modellezésére gyakran használt az ún. frozen core eljárás, melynek lényege, hogy az atomi belső pályákat a molekulában is változatlanak tekintjük, még a törzsön kívüli elektronokra az ún. effektív törzspotenciál (effective core potentials, ECP) hat, amely az atommag és az atomtörzs elektronjainak a külső elektronokra ható pszeudo-potenciálja.

2.3.5. A DFT számítási funkcionálok⁵²

Az első Hohenberg–Kohn-tétel kimondja, hogy egy adott elektronsűrűséget a külső potenciál (atommagok elektromos potenciálja) egyértelműen meghatározza. Ha tehát egyértelmű hozzárendelés létezik a külső potenciál, a hullámfüggvény és az elektronsűrűség között, akkor ez a hozzárendelés megfordítható, vagyis léteznie kell egyértelmű hozzárendelésnek az elektronsűrűség és a külső potenciálok között.

A fentiekből igen lényeges következtetés vonható le: egy kvantummechanikai rendszer minden megfigyelhető mennyiségét egyértelműen meghatározza az alapállapot

elektronsűrűsége. Vagyis a rendszer összes mérhető tulajdonsága az alapállapot elektronsűrűségének egyértelmű funkcionálja.

Mint az előbbiekben kiderült, az elektronsűrűség pontosan ugyanazokat az információkat hordozza, mint a hullámfüggvény, de míg a hullámfüggvényhez elméletileg sem rendelhető fizikai tartalom, az elektronsűrűség mérhető fizikai sajátosság. Mivel az elektronsűrűségben is megtalálhatók a hullámfüggvény hordozta információk, lehetővé válik, hogy a hullámegyenleten alapuló számolásokat az elektronsűrűségen alapuló számolásokkal váltsuk ki. Ezek a DFT módszerek, melyek viszonylag kis számítási igényük és meglepően jó eredményeik miatt váltak kedvelté.

A DFT módszerek legfőbb kérdése, hogy adott részecskeszám mellett hogyan számítható az alapállapot elektronsűrűsége, ha a külső potenciált ismerjük. Tehát az *ab initio* módszerekkel szemben, ahol a térben rögzített helyzetű atommagokra építettük fel az elektronfelhőt, a kvantummechanika szabályai segítségével, itt először az n elektronból álló elektronfelhőt képzeljük el és ebbe helyezzük bele az atommagokat és ezen atommagok hatását, mint külső potenciált tekintjük, és ezek alapján csoportosítjuk a rendszer kölcsönhatásait is.

Az elektronsűrűség meghatározására a második Hohenberg–Kohn-tétel nyújt lehetőséget. A tétel szerint mindig létezik egy $E_{HK}[\rho]$ energiafunkcionál, melyre igaz, hogy ha $\rho_0(r)$ az adott rendszer alapállapotának az elektronsűrűsége, és E_0 az alapállapot energiája, akkor $E[\rho] > E_0$ bármely $\rho \neq \rho_0$ „próba”-elektronsűrűségre, és $E[\rho_0] = E_0$.

A fentiekben említett energiafunkcionál formája a következő:

$$E[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r)v(r)dr, \quad (2.13)$$

ahol a $F[\rho]$ a következő:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho]. \quad (2.14)$$

A 2.12 egyenlet megoldása variációs úton lehetséges, keresve a kifejezés minimumát, figyelembe véve, hogy ha az elektronsűrűséget integráljuk az egész térre az elektronok számát kell kapnunk. Így a következő egyenletek adódnak:

$$\delta \left[E_{\text{HK}}[\rho] - \mu \left(\int \rho(r) dr - n \right) \right] = 0, \quad (2.15)$$

melyből a

$$\frac{\delta E_{\text{HK}}[\rho]}{\delta \rho(r)} = \mu \text{ ill. } \frac{\delta F[\rho]}{\delta \rho(r)} + v(r) = \mu. \quad (2.16)$$

A megoldás egyetlen áthághatatlan akadály, hogy $F[\rho]$ -t nem ismerjük. A 2.13 egyenletben szereplő $T[\rho]$ egzaktul számolható, a probléma a $V_{\text{ee}}[\rho]$ -val van melyre csak közelítő formulákat ismerünk.

A probléma megoldására Kohn és Sham fejlesztettek ki eljárást, mely a DFT módszert a kvantumkémiai számítások praktikus eszközévé emelte.

A Kohn-Sham eljárás a következő: kiindulunk egy olyan nem kölcsönható rendszerből, melynek az alapállapothoz tartozó elektronsűrűsége ugyanolyan, mint a kölcsönható rendszeré. Az ilyen rendszer Schrödinger-egyenlete automatikusa szétesik egyelektronos egyenletekre, ezért a hullámfüggvényt egy determináns-hullámfüggvény pontosan leírja, a determinánsban szereplő egyelektronos hullámfüggvényekkel pedig az elektronsűrűség kifejezhető:

$$\rho = \sum_{i=1}^n |\varphi_i|^2 \quad (2.17)$$

A rendszerben az egzakt kinetikus energiafunkcionál az alábbi alakban írható fel:

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^n \left\langle \varphi_i \left| -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \varphi_i \right. \right\rangle \quad (2.18)$$

Ez bár nem a kölcsönható rendszer pontos kinetikus energiafunkcionálja, de nem sokkal tér el attól ezért a továbbiakban ezt használjuk, és az

$$E_c = T_s[\rho] - T[\rho] \quad (2.19)$$

különbséget összevonjuk a kicserélődési résszel:

$$F[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho], \quad (2.20)$$

ahol $J[\rho]$ jelenti a V_{ee} -ből a klasszikus Coulomb-tagot, E_{xc} pedig az ún. kicserélődési-korrelációs funkcionál. Így a (2.16) egyenlet a következőképpen módosul:

$$\frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(r)} + v_{\text{eff}}(r) = \mu, \quad (2.21)$$

ahol

$$v_{\text{eff}}(r) = v(r) + v_{\text{coul}} + v_{xc} = v(r) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(r)}, \quad (2.22)$$

ahol v_{coul} az elektronok közötti Coulomb-potenciál, v_{xc} a kicserélődési és korrelációs potenciál. A $T_s[\rho]$ tehát számítható, $J[\rho]$ elektronsűrűség-függése a klasszikus elektrosztatikából ismert:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \frac{\int \rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} dr dr', \quad (2.23)$$

Viszont az E_{xc} továbbra is ismeretlen. Ennek meghatározása jóval egyszerűbb, ha úgy közelítjük meg a kérdést, hogy hogyan kell megválasztani a φ_i egyelektronos függvényeket, hogy az energiára várható érték minimális legyen. Mivel v_{eff} egyelektronos, a variációs elv alapján következik:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + v_{\text{eff}}(r) \right] \varphi_i = \sum_{j=1}^n \epsilon_{ij} \varphi_j. \quad (2.24)$$

A fenti egyenleten elvégezve a megfelelő hasonlósági transzformációt, mely diagonalizálja az ϵ_{ij} -t kapjuk a kanonikus Kohn–Sham-egyenleteket:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + v_{\text{eff}}(r) \right] \varphi_i = \sum_{j=1}^n \varepsilon'_{ij} \varphi'_j. \quad (2.25)$$

Mivel ez az egyenlet nagyon hasonlít a kanonikus HF-egyenletekre, az SCF iterációs séma is használható. Tehát az is hozzájárul a DFT módszerek népszerűségéhez, hogy használatukhoz nem szükséges új programra, a HF-programok minimális változtatással használhatók.

Bár a Kohn–Sham-egyenletek nagyon hasonlítanak a HF-egyenletekre, tartalmuk azonban alapvetően különbözik. Ettől függetlenül mondhatjuk, hogy a HF-elmélet a sűrűségfunktional elmélet egy speciális esete. A Kohn–Sham-egyenletek megoldásával kapjuk az ún. Kohn–Sham-pályákat, melyekhez, sőt még a belőlük szerkesztett determinánshoz sem, nem rendelhető fizikai kép. Az egyetlen mennyiség, melynek fizikai értelme van, az elektronsűrűség, melyet a Kohn–Sham-pályákból számolhatunk (2.17) alapján. Ha az elektronsűrűséget ismerjük a rendszer energiája már könnyen számolható:

$$E[\rho] = \sum_i \left\langle \varphi_i \left| -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 \varphi_i \right. \right\rangle + \int \rho(r) v(r) dr + \int \rho(r) \frac{1}{r_{ij}} dr + E_{\text{xc}}[\rho]. \quad (2.26)$$

A fentiek alapján látható, hogy a DFT számítások elterjedésének egyik oka az SCF-formalizmus alkalmazhatósága, illetve, hogy jó eredményeket szolgáltatnak viszonylag kevés számítógépes erőforrás felhasználásával. Az egzakt DFT számítások egyetlen és a mai napig fennálló gátja az E_{xc} kicserélődési-korrelációs funkcionál, melyet nem ismerünk.

Az E_{xc} közelítésére több módszert is kidolgoztak. Első közelítésben megvizsgálhatjuk mi az eredménye, ha a teljes E_{xc} elhagyjuk. Ekkor jutunk a Thomas és Fermi által megalkotott modellhez, mely végtelen számú elektronra pontos, de molekuláris rendszerekre használhatatlan.

Egy másik lehetőség, hogy az E_{xc} funkcionált szétválasztjuk egy kicserélődési és egy korrelációs tagra:

$$E_{\text{xc}}[\rho] = E_{\text{x}}[\rho] + E_{\text{c}}[\rho] \quad (2.27)$$

Az $E_x[\rho]$ kicserélődési funkcionál egzakt formáját 1930-ban határozta meg Dirac:

$$E_x^{\text{LDA}} = -\frac{2}{3} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}} dr \quad (2.27)$$

Ezen formulát használó metódusokat nevezzük lokális sűrűség közelítésen (local density approximation, LDA) alapuló módszereknek. (Nyílt héjú rendszerekben az α és β spinű elektronok sűrűsége nem azonos, ekkor a módszert lokális spinsűrűség-közelítésnek (local spin density approximation, LSDA) nevezzük.) Ha a korrelációs tagot elhagyjuk, jutunk a Slater és Gáspár által kidolgozott X_α módszerhez. A Vosko, Wilk és Nusair által kidolgozott LSD közelítésen alapuló funkcionálokat VWN-funkcionáloknak nevezzük.

Az LSD közelítésen alapuló funkcionálok használata kétségen kívül egyszerű, de eredményességük vitatható. Mivel az elektronsűrűség nem homogén, az inhomogenitásokat valamilyen módon figyelembe kell venni. Erre a legegyszerűbb mód, ha a funkcionált formálisan sorba fejtjük az elektronsűrűség szerint. Az így nyert formulákat nemlokális, vagy gradienssel korrigált funkcionáloknak nevezzük.

Az első gradienssel korrigált kicserélődési funkcionált az 1980-as években dolgozták ki. Ma a legismertebb ilyen formula a Becke által 1988-ban kifejlesztett B88 funkcionál:

$$E_x^{\text{B88}} = E_x^{\text{LDA}} - b \int \frac{\rho^{\frac{4}{3}} x^2}{(1 + 6b \sinh^{-1} x)} dr, \quad (2.28)$$

melyben b egy empirikusan illesztett paraméter és x tartalmazza az elektronsűrűség gradiensét:

$$x = \rho^{-\frac{4}{3}} |\nabla \rho|. \quad (2.29)$$

Könnyen belátható, hogy ha a gradiens eltűnik (2.28) az LSD-közelítéshez tart. A fentihez hasonló kifejezést javasolt 1986-ban Perdew és Wang, melyben 3 empirikusan

illesztett paraméter segíti a formula működését, ez a funkcionál PW86 néven ismert.

A 1980-as 1990-es években több gradienssel korrigált korrelációs funkcionált is kifejlesztettek, melyek közül a legismertebbek a Perdew által 1986-ban kifejlesztett P86⁵³, a Lee, Yang, Parr által kifejlesztett LYP,^{54,55} vagy a Perdew és Wang által 1991-ben kifejlesztett PW91^{56,57,58,59,60} funkcionálok.

A HF-módszer egzakt formulát ad a kicserélődési funkcionálok számítására. Mivel ha egy nem kölcsönható rendszert tekintünk, a Kohn–Sham-pályákból alkotott determináns hullámfüggvény a rendszer egzakt sajátfüggvénye, ekkor a kicserélődési energia a HF-elmélet alapján számolható. Ezen alapszanak a hibrid módszerek, amelyekben az E_{cx} számítására HF kicserélődési és DFT kicserélődési-korrelációs funkcionál valamilyen lineáris kombinációját használják:

$$E_{\text{xc}}^{\text{hyb}} = c_{\text{HF}} E_{\text{x}}^{\text{HF}} + c_{\text{DFT}} E_{\text{xc}}^{\text{DFT}} \quad (2.30)$$

Ilyen hibrid funkcionál például a Becke háromparaméteres hibrid funkcionálja, amelynek a felhasznált korrelációs funkcionálok szerint különböző változatai ismertek, mint például a következő, amely PW91 funkcionált tartalmaz:

$$E_{\text{xc}}^{\text{B3PW}} = E_{\text{x}}^{\text{LSDA}} + c_0 (E_{\text{x}}^{\text{HF}} - E_{\text{xc}}^{\text{LSDA}}) + c_{\text{x}} E_{\text{x}}^{\text{B88}} + E_{\text{c}}^{\text{VWN}} + c_{\text{c}} \Delta E_{\text{c}}^{\text{PW}} \quad (2.31)$$

vagy a mai napig legnépszerűbb B3LYP⁶¹ funkcionál, amely a fentihez hasonló módon foglalja magába a LYP funkcionált. A c_0 , c_{x} és c_{c} mennyiségek empirikusan illesztett állandók, melyeket kísérleti ionizációs energiák, protonaffinitások és atomizációs energiák felhasználásával határoztak meg.

A DFT módszerek ma már széles körben elterjedtek. Eredményeik az MP2 eredményeket közelítik, számítási igényük a HF-módszerhez hasonló. Ezek a módszerek az elektronkorrelációt implicit módon foglalják magukba, így nincs szükség egydeterminánson túli determinánsokra. Ennek egyik következménye, hogy ezek a módszerek nem annyira érzékenyek a bázis méretére, mint a magas szintű post-HF-módszerek. A számítógépes algoritmus viszonylag könnyen lineárisra tehető a bázisfüggvények számával, ezáltal nagyobb rendszerek is számíthatók DFT módszerekkel. Ezen módszerek legnagyobb hátrány, hogy még egy *ab initio*

módszernél pontosan tudjuk, milyen távol vagyunk az egzakt megoldástól, addig egy DFT módszernél, mivel nem ismerjük az egzakt kicserélődési-korrelációs funkcionált, elméletileg sincs lehetőség, hogy megbecsüljük az számítási és az egzakt eredmény közötti különbséget.

A DFT módszerek lehetőséget nyújtanak arra is, hogy bizonyos kémiában használat fogalmak egzakt definíciót kapjanak, ilyen például ionizációs energia és az elektronegativitás, vagy az elektronegativitás, melyekre, mivel nem tartoznak a dolgozat témájához, most nem térnék ki.

2.3.6. A bázisok⁶²

A bázis és a funkcionál együtt ad egy teljes DFT módszer, vagy definiál egy *ab initio* elméleti kémiai szintet. A bázis tulajdonképpen azon bázisfüggvények összessége, melyeket a számolás során használunk. Minden kvantummechanikai úton számoló módszernek szüksége van bázisra, a szemi-empirikus módszerek integrált bázist tartalmaznak. Mint már említettem DFT számolások kevésbé érzékenyek a bázis méretére, viszont a magas szintű *ab initio* számolások pontossága nagyban függ a bázisfüggvények számától.

Első ránézésre a bázisfüggvények minősége (néhány formai követelményt kivéve) lényegtelen, mivel a „rossz” bázisfüggvények lineárkoefficiense úgyis elhanyagolhatóan kicsi lesz, így a rendszer automatikusan kiválasztja a megfelelő bázisfüggvényeket. De ha figyelembe vesszük, hogy csak véges számú bázisfüggvényt használhatunk, könnyen belátható, hogy gondosan válogatott bázisfüggvényekkel, sokkal jobb eredményeket tudunk elérni.

Mára már standard bázisok sokasága áll rendelkezésünkre, melyeket a legtöbb kvantumkémiai programcsomag beépítve tartalmaz, csak ki kell választani a megfelelőt. Bár az egyre pontosabb számolásokhoz még ma is fejlesztenek bázisokat.

Egy adott bázis kiválasztásánál több szempontot is figyelembe kell venni, mint például a bázis mérete és hogy mely periódus elemeire tartalmaz megfelelő bázisfüggvényeket. A bázis méretével kapcsolatban felmerül a minimális és a maximális bázis méretének a kérdése. Az egzakt számoláshoz végtelen számú bázisfüggvényt kellene alkalmazni, ami természetesen lehetetlen, de bázis méretében a

határ a csillagos ég, vagy még inkább a rendelkezésre álló számítástechnikai eszközök kapacitása. Minimálisan egy bázisnak legalább annyi bázisfüggvényt kell tartalmaznia, mint amennyi elektront tartalmaz a rendszer, emellett fontos kritérium, hogy az atom gömbszimmetriájának is meg kell maradnia. Külön érdekes kérdés a bázisfüggvények elhelyezése. Ma leggyakrabban az atomon centrált bázisfüggvényeket használunk, mivel így a bázisfüggvények elhelyezése könnyen automatizálható, semmilyen egyéb megfontolást nem igényel. (Bár kétségtelen tény, hogy ha az atomok közé is helyeznénk bázisfüggvényeket nőne a számolás pontossága, de mivel ez elég nehezen automatizálható, az atomok közé helyezett bázisfüggvényektől a legtöbb esetben eltekintünk.)

A bázisfüggvények minősége is érdekes kérdés. Kézenfekvő megoldás, hogy bázisnak a H-atom megoldására kapott analitikus függvényeket használjuk. Ezek hidrogén(szerű) atomokra pontos leírást adnak, de nagyobb rendszereknél olyan az integrálszámítások során olyan nehézségekbe ütközünk, hogy e bázis használatát fel kell adni. De ha $R(r)$ radiális részt egyszerűsítjük, igen jól használható függvényekhez jutunk:

$$\chi_{STO} = N r^{n-1} \exp(-\zeta r) Y_{\ell}^m(\vartheta, \varphi) \quad (2.32)$$

A fenti egyenlet szolgáltatja az ún. Slater típusú pályákat (Slater type orbital, STO), amelyekben az n és ζ variációs paraméterek, az N a normálási tényező és az $Y_{\ell}^m(\vartheta, \varphi)$ gömbfüggvények, melyek azonosak a hidrogénatom gömbfüggvényeivel. Az ilyen módon definiált függvények csak abban különböznek a hidrogénszerű függvényektől, hogy nem rendelkeznek csomógömbbel, de lefutásuk nagyon hasonló a hidrogénszerű függvényekhez. Az 1960-as, 1970-es években nagy népszerűségnek örvendtek, bár a belőlük képzett integrálok kifejtése meglehetősen bonyolult.

Az integrálok nehéz kifejtése miatt, Boys javasolta először az alábbi Gauss típusú függvény használatát:

$$g_{kpq} = N x^k y^p z^q \exp(-\zeta r^2) \quad (2.33)$$

A Gauss-típusú pályák (Gaussian type orbital, GTO) nem adják vissza a hidrogénszerű

függvényeket és az STO-k éles csúcsait az atommagok helyén, az exponenciális függvény vége is túl hirtelen lefutású, tehát rosszabb minőségű függvények, mint a Slater-típusú függvények. De számítástechnikai előnyeik kompenzálják hátrányaikat, így a ma használt bázisok többsége Gauss-függvényeken alapul.

A GTO-k előnye, hogy analitikusan integrálhatók és hogy két GTO szorzata is Gauss-függvény. Ha két Gauss-függvény középpontja különbözik, akkor eredőjük kifejezhető egy új centrumon elhelyezett harmadik Gauss-függvénnyel. Ennek köszönhetően a kételektron-integrálok egyszerűen és gyorsan számíthatók. A könnyű és gyors integrálás ára nagyobb bázis használata. Az STO-k minőségének eléréséhez nagyjából 2-4-szer annyi GTO kell, de az eddigi tapasztalatok szerint így is megéri a GTO-k használata.

Gyakori módszer, hogy az STO-kat GTO-k lineáris kombinációjaként fejezzük ki:

$$\chi_{\text{STO}} = \sum_{i=1}^r d_i g_i \quad (2.34)$$

A g_i függvények a primitív a Gauss-függvények. Az így definiált bázist kontrahált bázisnak nevezzük. Az eljárás legfőbb előnye, hogy a lineárkombináció STO minőségű, de megőrzi a GTO-k számítástechnikai előnyeit.

A bázisokat gyakran egészítjük ki ún. polarizációs és diffúz függvényekkel. A polarizációs függvények a bázisfüggvények deriváltjait szimulálják, olyan bázisfüggvények, amelyekhez tartozó impulzumomentum-kvantumszám (ℓ) nagyobb, mint az atom legfelsőbb betöltött pályáéhoz tartozó. Mivel a deriváltak az atomok helyi környezetéről szolgáltatnak információkat a polarizációs függvények helyettesítik az atomok közé elhelyezett bázisfüggvényeket. A polarizációs függvények a bázist flexibilisebbé teszik, javítják az elektronszerkezet leírását, sokszor nélkülözhetetlenek. Ma vár vannak a polarizációs függvényeket beépítve tartalmazó bázisok is.

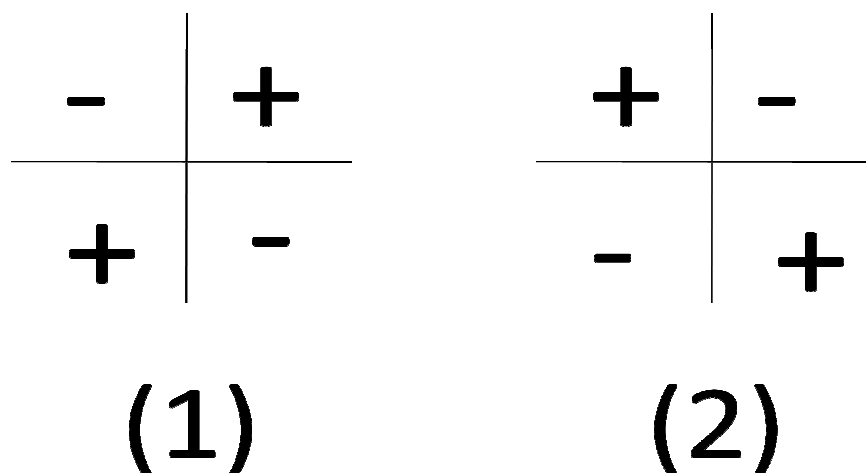
A diffúz függvények kisebb ℓ értékű és kis exponensű függvények, és általában gyengén kölcsönható rendszerek és anionok leírásánál lehetnek hasznosak.

2.4. Abszolút konfiguráció meghatározás CD spektroszkópiával^{63,64}

A CD spektrum keletkezéséről 2.1. alfejezetben már írtam. Most a CD spektrum számolását ismertetem.

Az abszolút konfiguráció CD spektroszkópiával történő meghatározását a fél-empirikus szektor és helicitási szabályok teszik lehetővé. A szektorszabályok esetén az akirális kromofort körülvevő teret szimmetria és csomósíkok vagy csomófelületek által szektorokra osztjuk. A perturbáló csoportok a Cotton-effektus (CE) előjelét az elhelyezkedésüktől függően befolyásolják. A főbb szabályok a következők:

Az oktánsszabály az α -haloketon-szabály kiterjesztése egyéb szubsztituenseket tartalmazó telített gyűrűs ketonokra. Ez a szabály bár empirikus jellegű, de elméleti megfontolásokon nyugszik. A ketocsoportot egy olyan balsodrású koordináta-rendszerben ábrázoljuk, melynek origója a C=O kettőskötés felezési pontjában van és a teret három síkkal nyolc oktánsra osztjuk. Az x,z sík a cikloalkanon gyűrű és a keto-csoport szimmetriasíkja, az y,z sík pedig a π és π^* pályák csomósíkja. A harmadik sík a π^* pálya csomósíkja. A CE előjele az első szektorokban (O nemkötő párfai felfelé) bal, majd jobb felső, bal, majd jobb alsó oktánsokban rendre -,+, -,+. A hátsó szektorokban pont fordítva. A F nem követi az α -haloketonszabályt, vagyis antioktáns viselkedést mutat.



1. ábra: A CE előjele az első (1) és a hátsó (2) oktánsokban

A főbb szabályok másik részét a helicitási szabályok képezik. Ezeket a szabályokat inherensen királis kromoforokra dolgozták ki. Helicitási szabályokat dolgoztak ki enonok, diének, alkének, diszulfidok és helicének kriptikai sajátságainak értelmezésére. Mivel a helicitás konfigurációfüggő a CE előjeléből az abszolút konfiguráció meghatározható.

A CD spektrum számolás elméleti alapjai a következők. A síkban polarizált fény polarizációs síkjának az elforgatásának mértéke arányos a beeső fény mágneses összetevője által indukált elektromos nyomatékkal (β_e). Ez az érték megegyezik a mágneses összetevő által indukált mágneses nyomatékkal (β_m). Tehát $\beta_e = \beta_m = \beta$. β nagyszámú, a térben véletlenszerűen elhelyezkedő molekulák esetén a következő módon számolható:

$$\beta = \frac{2c}{3} \sum_{m \neq n} \frac{\tilde{R}_{mn}}{v_{mn}^2 - v}, \quad (2.35)$$

ahol c a fénysebesség, v_{mn} az m -edik és n -edik elektronállapot közötti frekvencia, v a beeső fény frekvenciája, $\tilde{R}_{mn}$ a rotátorerősség, ami a következőképpen számolható:

$$\tilde{R}_{mn} = \text{Im}(\mathbf{R}_{mn} \mathbf{M}_{mn}), \quad (2.36)$$

ahol

$$\mathbf{M}_{mn} = \int_0^\infty \psi_m^* \mathbf{M} \psi_n dv. \quad (2.37)$$

A fenti képletekben az Im azt jelöli, hogy az utána álló rész képzetes részét kell venni, $\mathbf{R}_{mn}$ a helyoperátor, az $\mathbf{M}_{mn}$ az elektronok pályanyomatékától származó mágneses nyomaték operátora, $\tilde{R}_{mn}$ a következő módon számolható:

Az $\mathbf{R}_{mn}$ és $\mathbf{M}_{mn}$ vektormennyiségek, a rotátorerősség ezen mennyiségek skaláris szorzatától függ. A rotátorerősség a következő egyenlet alapján összefüggésbe hozható a CD-görbe (mn) átmenetéhez tartozó moláris ellipticitással:

$$\tilde{R}_{mn} = 0,2295 \cdot 10^{-38} \int_0^\infty \frac{\Delta \epsilon_{mn}(\lambda)}{\lambda} d\lambda, \quad (2.38)$$

ahol $\Delta \epsilon_{mn}$ az mn elektronátmenethez tartozó moláris ellipticitás és λ a fény hullámhossza.

A rotátorerősség kvantumkémiai meghatározása a következőképpen néz ki. R_{mn} az elektromos átmeneti dipólusnyomaték. A mágneses dipólusnyomaték operátor a Born–Oppenheimer közelítés segítségével a következő:

$$M = \beta_e L, \quad (2.39)$$

ahol β_e a Bohr-magneton, L a pálya impulzusnyomaték. A (2.37) egyenletben szereplő M_{mn} a mágneses átmeneti dipólusmomentum. R_{mn} és M_{mn} egyszerre csak akkor különbözhet nullától, ha a molekula diszimmetrikus, tehát nincs forgási-tükrözési szimmetriatengelye. Ilyenek a királis molekulák.

Az $\tilde{R}_{0n}$ rotátorerősség kiszámításához meg kell határozni az alapállapot, valamint az n -edik gerjesztett állapot hullámfüggvényét. Ennek ismeretében számolhatjuk az elektromos és mágneses átmeneti dipólusnyomatékokat. A számolás során problémát okoz, hogy az M_{mn} számított értéke nem független a koordináta-rendszer kezdőpontjától, de a következő egyenletet felhasználva függetlenné tehető

$$R_{0n} = i \frac{\hbar}{2\pi m(E_n - E_0)} \int \Psi^* P \Psi_n dv, \quad (2.40)$$

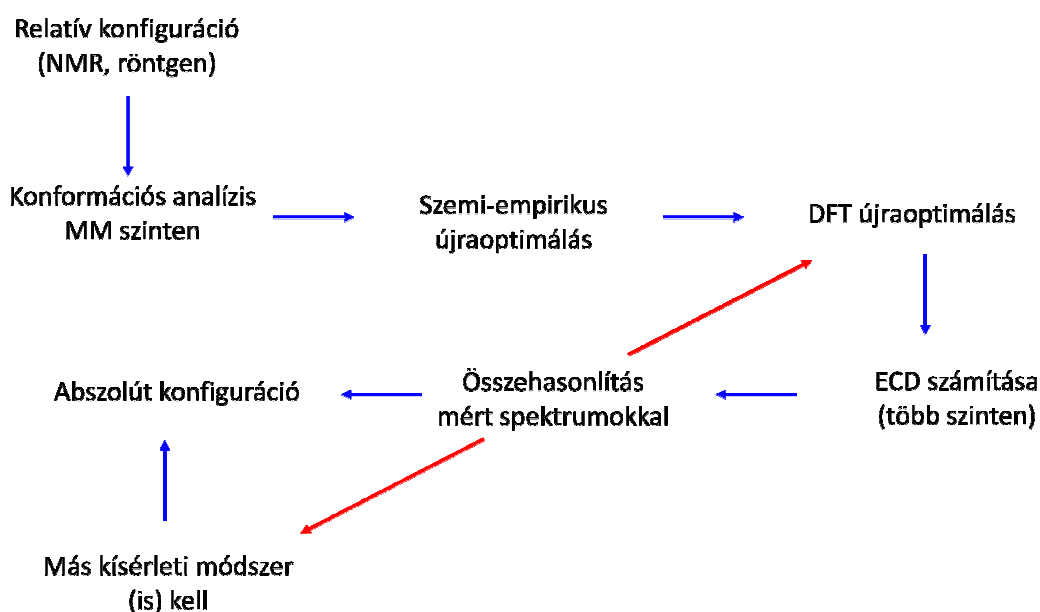
ahol $i = \sqrt{-1}$, $\hbar$ a Plank-állandó, m az elektron tömege, E_0 az alapállapot, E_n az n -edik gerjesztett állapot energiája, P pedig a molekula teljes impulzusoperátora. A fenti egyenlettel ugyanis az elektromos átmeneti nyomatékokat dipólussebesség alakjában számoljuk, és ilyenkor a rotátorerősség kezdőpont invariáns lesz.

A fentiekből kiszámolható valamennyi hullámhosszhoz tartozó moláris ellipticitás, a következő képen: ⁶⁵

$$\Delta \epsilon(\sigma) = \left(\frac{\sigma_0}{2,296 \times 10^{-39} \sqrt{\pi} \Delta \sigma} \right) \times \text{Re} \left(- \left[\frac{\sigma - \sigma_0}{\Delta \sigma} \right]^2 \right), \quad (2.41)$$

ahol $\frac{\sigma_0}{2,296 \times 10^{-39} \sqrt{\pi \Delta \sigma}} * R$ a moláris ellipticitás maximuma, $e\left(-\left[\frac{\sigma - \sigma_0}{\Delta \sigma}\right]^2\right)$ a Gauss-görbe illesztéséhez szükséges formula, R a rotátorerősség. A fenti képlet segítségével összerakott spektrum, esetlegesen szükséges eltolás után, összevethető a mért spektrummal.

A gyakorlatban a TDDFT-ECD-vel történő abszolút konfiguráció meghatározás lépéseit az alábbi ábra illusztrálja.



2. ábra: Az abszolút konfiguráció meghatározása TDDFT-ECD-vel

Optimális esetben a számolás elején ismerjük a vegyület relatív konfigurációját, amit általában NMR vagy röntgen mérésekből nyerünk. A számolás során ezt követi egy szemi-empirikus majd egy DFT szintű újraoptimalás. Az optimált szerkezetekre ezután rotátorerősséget számolunk és a rotátorerősség segítségével kiszámoljuk a spektrumokat, melyeket összevetünk a mért spektrummal. Amennyiben a számolt spektrumok nem mutatnak megfelelő egyezést lehetőség van a szemi-empirikus szinten optimált konformereket más módszerrel újra optimalni, majd újra kiszámítani spektrumokat és újra összevetni a mért spektrummal. Amennyiben még mindig nem megfelelő az egyezés más módszerrel történő optimalás mellett egyéb kísérleti eszközöket is igénybe kell venni az abszolút konfiguráció meghatározásához.

3. Módszerek

3.1. Számítástechnikai eszközök

A számításokat helyi clusteren Intel Core i7 950 és Intel Core i7 980, 12-24 GiB RAM memóriával, valamint 2-4 TiB háttértárral ellátott számítógépekkel, illetve a Debrecenben üzemelő szuperszámítógép⁶⁶ használatával, mely Intel Xeon X5680 (Westmere EP) 6 magos processzorokra épülő cluster architektúrával rendelkező, 1536 processzormaggal, 6 TiB memóriával és 0,5 PiB háttértárral ellátott szuperszámítógép, végeztem.

3.2. A számításokhoz használt programok

3.2.1. Az alkalmazott számítógépes programok

A dolgozat elkészítése során CambridgeSoft ChemDraw⁶⁷ rajzolóprogramot, Molekel⁶⁸ molekula megjelenítő és VMD⁶⁹ programot használtam. A konformációs keresést Schrödinger 2012 MacroModel⁷⁰ programmal végeztem. A számolásokhoz Gaussian09⁷¹ kvantumkémiai programcsomagot használtam.

3.2.2. Linux héjprogramozás

A számításokat Linux típusú operációs rendszer (főként SUSE) alatt futtattam, a Linux típusú operációs rendszerek nyújtotta héjprogramozás lehetőséget nyújt scriptek használatára. A scriptek az adatok kinyerésének, a szükséges inputfájlok generálásának meggyorsítására és az outputfájlok feldolgozásának valamint adatok másolásának megkönnyítésére használhatók. A scriptek bash-ban íródtak, már az előzőekben a kutatócsoportban használt, illetve általam írt scripteket is használtam.

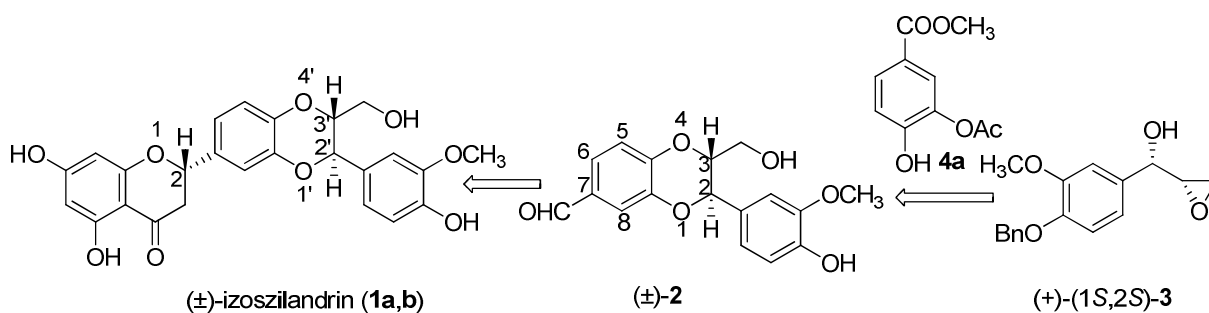
3.3. Az ECD spektroszkópiához használt spektropolariméter

Az ECD spektrumok egy JASCO-810 CD típusú spektropolariméterrel lettek mérve, amely fényforrásként Xe-izzót használ és 163-900 nm tartományban képes ECD spektrumot felvenni. A mérések oldatban történtek és HPLC-ECD méréseket is végeztünk.

3.4. Vegyületek

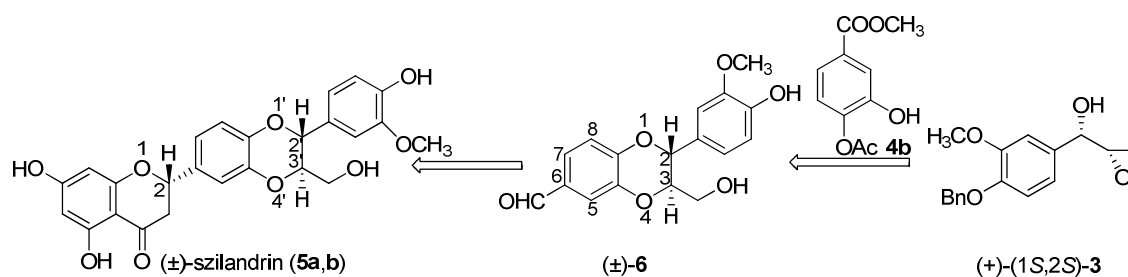
3.4.1. 2-Aril-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin és 2-aryl-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin származékok előállítása⁷²

Kutatócsoportunkban az izoszilandrin flavanolignán származék enantioszelektív szintézisét terveztük elvégezni az alábbi retroszintetikus reakcióséma szerint. Az általam számolt vegyületeket Kertiné dr. Ferenczi Renáta állította elő. Az izoszilandrin egyébként a máriatövis (*Silybum marianum*), természetes májvédő hatású komponense. A szintézis egyik kulcsintermediere a **2** 1,4-benzodioxin származék.



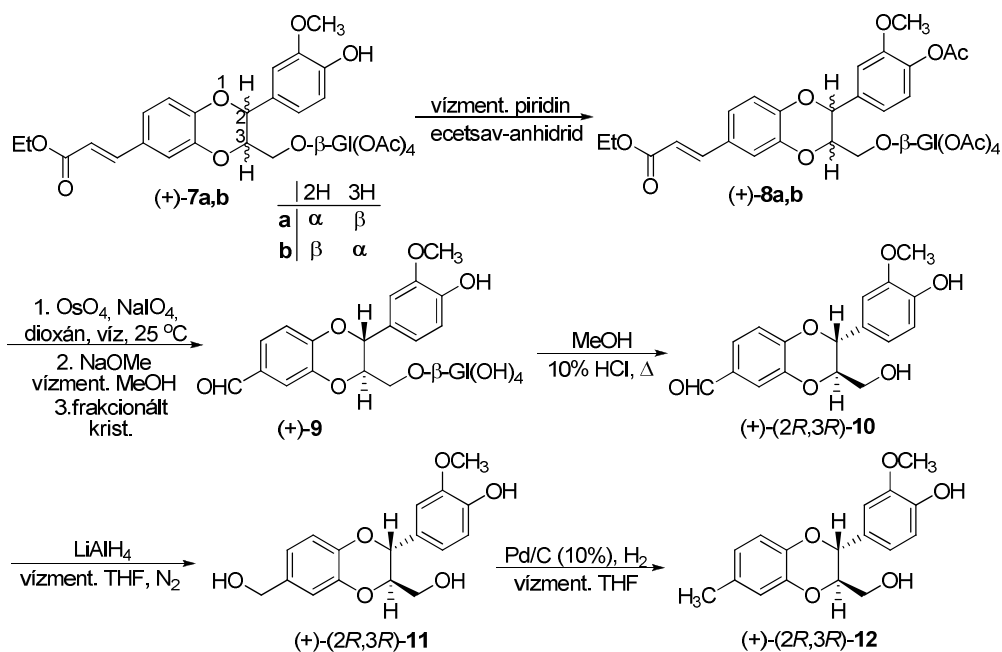
3. ábra: Izoszilandrin előállításának retroszintetikus reakciósémája

A **4a** fenolszármazék acetil védőcsoportjának pozícióját változtatva a regioizomer szilandrin is előállítható.



4. ábra: Szilandrin előállításának retroszintetikus reakciósémája

Az optikailag aktív **12** 1,4-benzodioxin kulcsintermedier előállítása a következő reakciósor szerint zajlott:

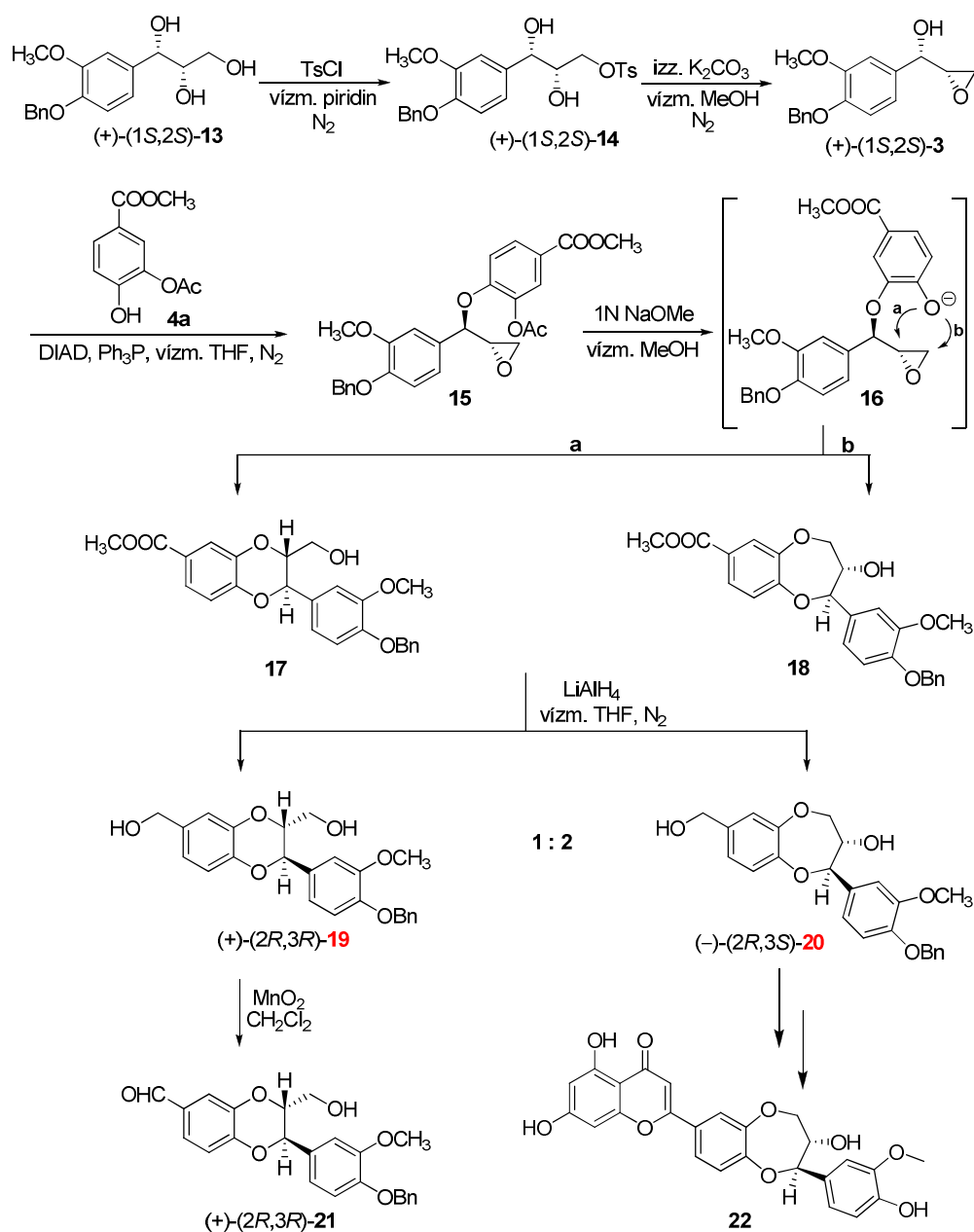


5. ábra: A **12** számú kulcsintermedier előállítása

Az **12** vegyület sztereokémiájának meghatározása a továbbiakban előállított vegyületek sztereokémiájának megállapításához döntő fontosságú volt, mivel abszolút konfigurációja megegyezik az általam számolt **17** vegyülettel.

A vegyületekre létezik helicitási szabály, a vegyület *P* helicitású⁷³, melyhez a fél-empirikus helicitási szabály szerint a 2R,3R abszolút konfiguráció tartozik. Ezt a tényt Hoffka Gyula számolással is megerősítette.⁷⁴

Az általam vizsgált vegyületeket a következő reakciósorban állították elő:



6. ábra: A számolás célvegyületeinek előállítása

A **15** vegyületből az acetil-védőcsoport eltávolításával kétféle gyűrűzárási lehetőség van. Az irodalomban^{75,76} hasonló származékok esetén a hattagú 1,4-benzodioxin származék keletkezését írták le, ezzel szemben mi a héttagú 1,5-

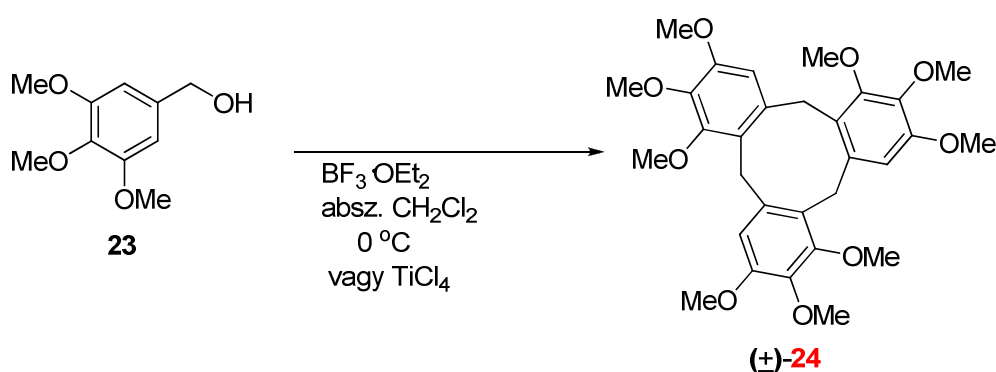
benzodioxepint kaptuk főtermékként, melyeket ezen a szinten nem tudtuk szétválasztani. LAH-os redukciót követően a hidroximetil származékok már elválaszthatóak voltak, e vegyületek sztereokémiájának meghatározása volt az egyik feladatomból, melynek eredményeit a dolgozat keretei között ismertetem.

Ezekre a vegyületekre is ismert helicitási szabály. Mindkét vegyület *P*-helicitású, így a helicitási szabály alapján hozzárendelhető abszolút konfiguráció mindkét esetben *2R,3R*.

A **20** vegyületből több lépésben a **22** flavon egységet tartalmazó falvanolignán típusú vegyületet állítottuk elő, melyről farmakológiai aktivitást feltételeztünk.

3.4.2. Nonametoxi-10,15-dihidro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]ciklononén előállítása^{77,78}

A **24** vegyületet a következő reakcióegyenlet alapján állította elő Pilling Dávid. A reakció során nem a várt terméket (dihidrobenzofurán származék), hanem az alábbi tribenzociklononén származékot kaptuk termékként. A HPLC-ECD vizsgálatok során három csúcsot kaptunk, melyekből kettő mutatott optikai aktivitást. Mivel a mért spektrumok tükörképi viszonyban álltak, ezért két enantiomer szerkezetet feltételeztünk, ezek az elválasztott enantiomerek stabilak és enantiomertiszta formában eltarthatók, csak magasabb hőmérsékleten racemizálódnak. A harmadik csúcs konformereinek akirális szerkezetet feltételeztünk.



7. ábra: A számolás célvegyületének előállítása

A kísérletek során az általam vizsgált **24** vegyülettel analóg tetramer szerkezetet is előállították, de a központi gyűrű fő konformerei ennél a vegyületnél nem választhatók szét.

4. A számítások eredményei, értékelésük és következtetések

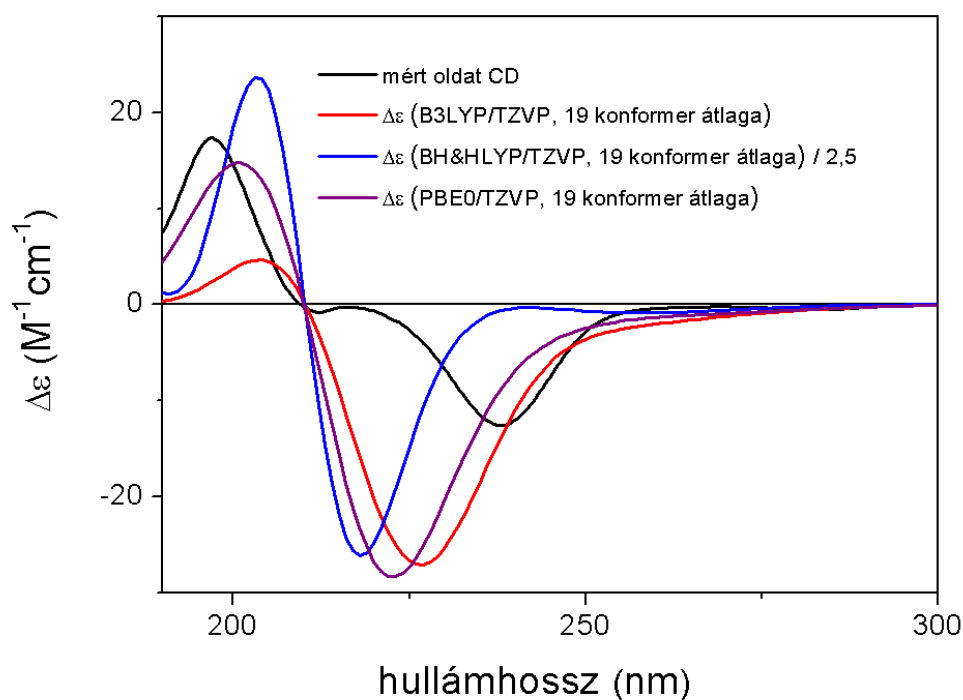
4.1. 2-Aril-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin származék konformációs analízise és CD spektrumának számítása

A **20** molekulán konformációs keresést végeztem, Schrödinger MacroModel programmal; kloroform oldószerben, MMFF⁷⁹ használatával, 21 kJ/mol potenciális energiaablak beállításával 100.000 konformert generáltam, amelyekből 1780 klaszterezett szerkezetet talált a program (nehéz atomokra és OH hidrogénekre klaszterezve). Mivel a legtöbb konformert több százszor megtalálta a program, feltételezhető, hogy az analízis során minden nagy részesedésű szerkezet meg lett találva.⁸⁰

A szerkezeteket szemi-empirikus szinten AM1⁸¹ módszerrel optimaltam, majd klasztereztem a szerkezeteket nehéz atomokra, de a hidroxí és metoxi csoportokat nem vettem figyelembe, mert túl sok volt a konformer és ezek a csoportok nem befolyásolják számottevően a CD spektrum lefutását.^{82,83} Végeredményül 107 klaszterezett szerkezethez jutottam.

A 107 klaszterezett AM1 szerkezetet DFT szinten B3LYP/6-31G(d)⁸⁴ szinten újraoptimalizáltam, majd újraklasztereztem. Így 38 szerkezethez jutottam.

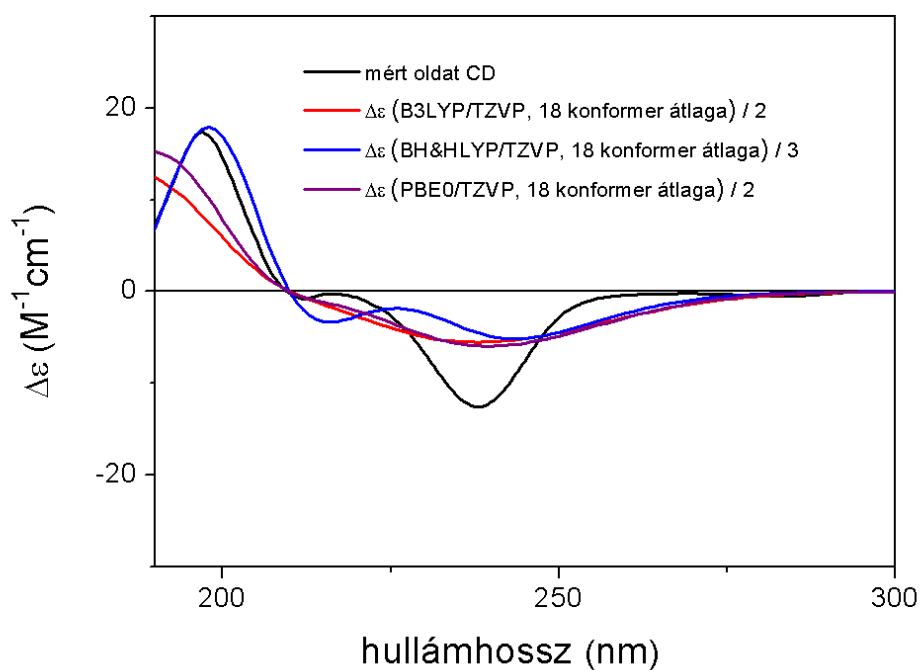
Meghatározva a 38 szerkezet Boltzmann-eloszlását, a 2 %-nál alacsonyabb részesedésű szerkezeteket figyelmen kívül hagytam, így 19 szerkezethez jutottam, melyekre *in vacuo* B3LYP/TZVP⁸⁵, BH&HLYP⁸⁶/TZVP és PBE0^{87,88,89}/TZVP szinten rotátorerősségeket számoltam, és kiszámítottam az ECD spektrumokat.⁶⁵



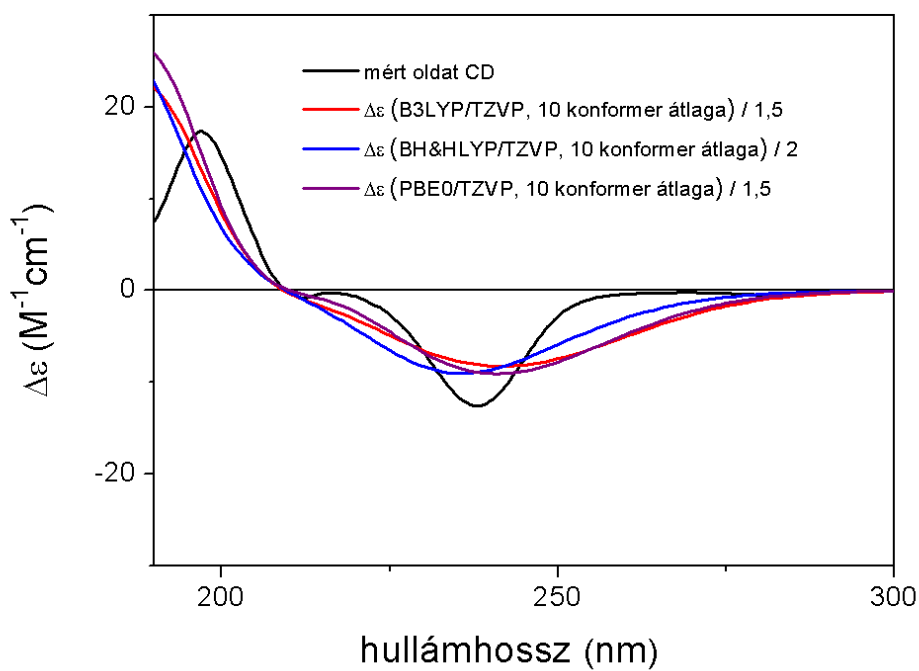
8. ábra: A **20** vegyület *in vacuo* számolt átlag ECD spektrumai

Az *in vacuo* számolt spektrumokon a 210 nm körül jelentkező kis intenzitású átmenetet nem adja vissza, a két nagy intenzitású átmenetet a számolás jól reprodukálja. Mivel nem minden konformer CD-je hasonló és az átlag spektrumok nem adnak vissza minden átmenetet, ezért az abszolút konfiguráció biztosabb meghatározásához a számításokat magasabb szinten, oldószermodell használatával is megismételtem.

A PCM oldószermodellel (acetonitril oldószer) végzett számolás során. A 107 klaszterezett AM1 szerkezetet oldószermodellel újraoptimalizáltam B3LYP/TZVP és B97D^{90,91}/TZVP szinten. Az optimálások és klaszterezés után 20 illetve 25 konformert kaptam. Meghatároztam a szerkezetek Boltzmann-eloszlását és a 2%-nál alacsonyabb részesedésű szerkezeteket figyelmen kívül hagyásával 18 illetve 10 szerkezetre számoltam rotátorerősségeket B3LYP/TZVP, BH&HLYP/TZVP és PBE0/TZVP módszerrel, PCM oldószermodellel acetonitrilben, majd kiszámítottam a spektrumokat.



9. ábra: A **20** vegyület oldószermodell használatával B3LYP/TZVP módszerrel optimált szerkezeteinek átlag ECD spektruma



10. ábra: A **20** vegyület oldószermodell használatával B97D/TZVP módszerrel optimált szerkezeteinek átlag ECD spektruma

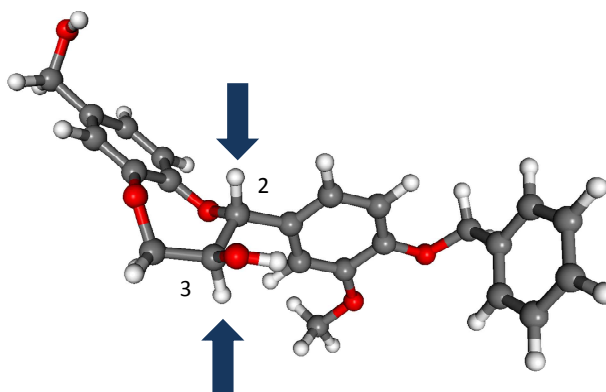
A B3LYP/TZVP módszerrel optimált szerkezetekből számolt átlag CD már jobban visszaadja a kísérleti eredményeket, a BH&HLYP/TZVP eredményei kiválóan adják vissza a kísérleti eredményeket. Az eredmények ismeretében még biztosabban meg lehet mondani a vegyület abszolút konfigurációját.

A B97D/TZVP oldószermodelles optimálás geometriáira számolt átlag CD-n, mint az *in vacuo* számolás esetén a két kis intenzitású átmenet nem jelenik meg, bár némely konformer CD-je jól visszaadja a két kérdéses átmenetet, tehát valószínűleg a B97D funkcionál alábecsüli ezen konformerek részesedését, ezért nem jelentkeznek az átlag CD-n.

Összegezve: a molekulára több módszerrel, több szinten ECD spektrumot számoltam, majd a számolt spektrumot összevetettem a mért adatokkal. A számolásokból nagy biztonsággal megállapítható a molekula abszolút konfigurációja, ami 2*R*,3*S*.

A molekulára NMR méréseket is végeztek a megjelölt két hidrogén relatív konfigurációjának eldöntésére (11. ábra). Ahol a Karplus egyenlet alapján várható kevéssel 10 Hz feletti csatolási állandó helyett, 7.4 Hz-es csatolási állandót mértek. A mért adatok alapján a két hidrogén *cisz* elrendeződésű, de az általunk használt kiindulási anyagokból ismert mechanizmussal, csak a *transz*-diaxiális termék kelezhetett, melyre a számolásokat is végeztem. Ezért a kémiai környezet hatását feltételeztük a meglepően alacsony csatolási állandóban.

- Karplus egyenlet alapján várt: > 10 Hz
- $^3J_{2H,3H}$ (mért): 7.4 Hz
- B3LYP/6-31G(d): 8.6 Hz
- B3LYP/TZVP: 8.7 Hz



11. ábra: A **20** molekula NMR csatolási állandó számolásához használt legalacsonyabb energiájú szerkezet (a nyilak a kérdéses hidrogéneket jelölik)

A kérdés tisztázása érdekében megvizsgáltam az alacsony energiájú konformerekben a kérdéses hidrogénekhez tartozó diéderes szöget. Mivel az összes molekulában a kérdéses diéderes szög hasonló, de kisebb, mint a globális minimumot jelentő konformer 175°-os diéderes szöge, ezért ezen konformer kérdéses hidrogénjeire csatolási állandót számoltam (*in vacuo*), mely B3LYP/6-31G(d) módszerrel 8,6 Hz, B3LYP/TZVP módszerrel 8,7 Hz lett. Így a számolásokkal bizonyítottam, hogy a váratlan csatolási állandóban a kémiai környezet hatása jelenhet meg, és hogy a két kérdéses hidrogén *transz*-diaxiális állásához tartozhat ilyen alacsony csatolási állandó.

4.2. 2-Aril-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin származék konformációs analízise és CD spektrumának számítása

A **19** vegyület számolását itt is konformációs kereséssel kezdtem, Schrödinger MacroModel programmal; mely során kloroform oldószerben, MMFF használatával, 21 kJ/mol potenciális energiaablak beállításával 100.000 konformert generáltam, melyekből 2544 klaszterezett szerkezet készített a program (nehéz atomokra és OH

hidrogénekre klaszterezve). A konformációs keresés itt is teljesnek tekinthető.

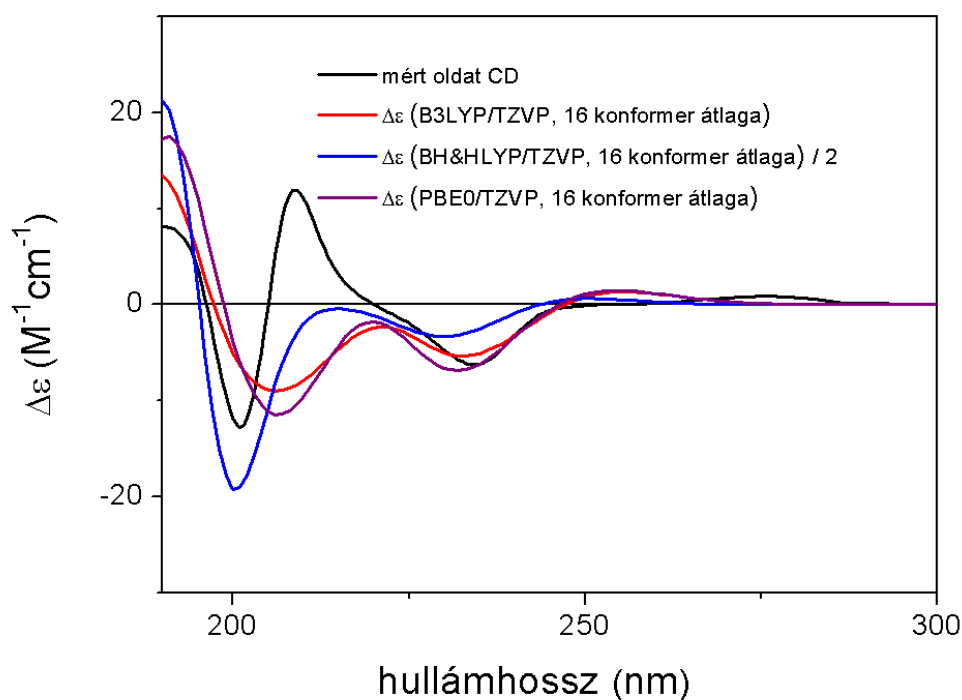
A kapott szerkezeteket szem-empirikus szinten AM1 módszerrel optimalizáltam, majd az optimalizált szerkezeteket klasztereztem a nehéz atomokra, de a benzolgyűrűhöz tartozó hidroxil csoportot és a metoxil csoportot nem vettem figyelembe, mivel nagyon sok volt a konformer, és ezek a csoportok nem befolyásolják számottevően a CD spektrum lefutását.^{81,82} A klaszterezés után 215 szerkezetet kaptam.

A 215 klaszterezett AM1 szerkezetet DFT szinten B3LYP/6-31G(d) módszerrel újraoptimalizáltam, majd újraklasztereztem a szerkezeteket. Így 89 konformert kaptam.

Az így kapott 89 szerkezet Boltzmann-eloszlását figyelembe véve a 2%-nál alacsonyabb részesedésű konformereket levágtam, majd az így 16 szerkezetekre rotátorerősségeket számoltam B3LYP/TZVP, BH&HLYP/TZVP és PBE0/TZVP módszerrel és kiszámítottam a CD spektrumokat.⁶⁵

A számolt vegyületre oldódási problémák miatt, csak DMSO-ban tudtunk ECD spektrumot mérni. A DMSO több átmenetet is leárnyékol, és a DMSO hajlamos molekulakomplexek képzésére, ezáltal megváltoztathatja a spektrum lefutását és megnehezítheti a számolást. Azonban tudtuk, hogy a számolt vegyület sztereokémiájának meg kell egyeznie a **12** vegyületével. A spektrumra is nagyon hasonlót vártunk a **12** vegyületéhez (a DMSO-ban mért értékelhető rész valóban hasonló volt a **12** spektrumához), így e vegyület mért spektrumával vettem össze a számolt spektrumokat.

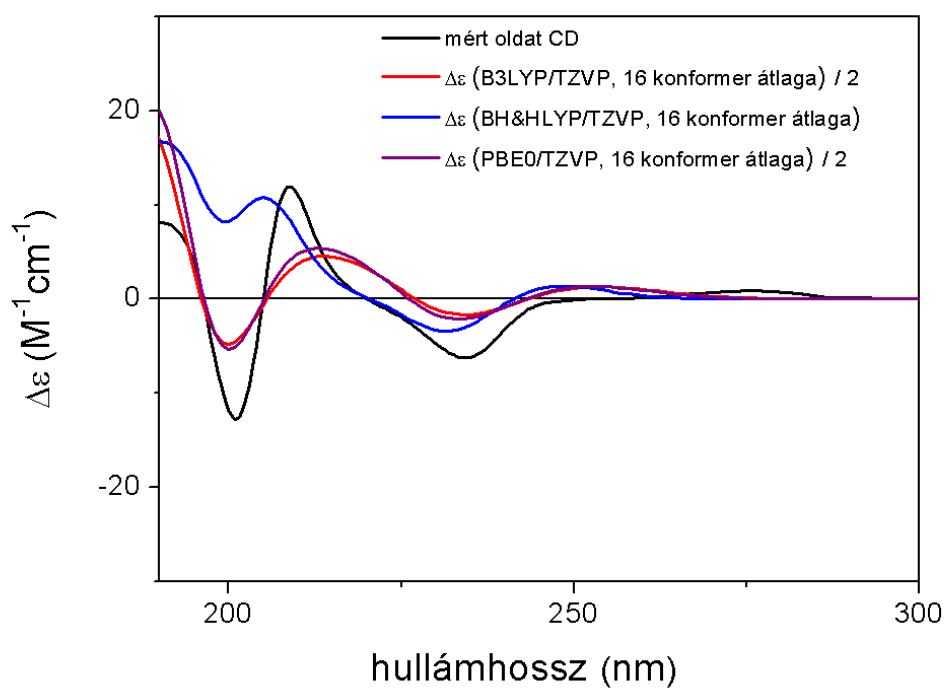
A számolások során a fenti feltevések be is igazolódtak, a számolt spektrumok nagyon hasonlóak a **12** vegyületéhez.



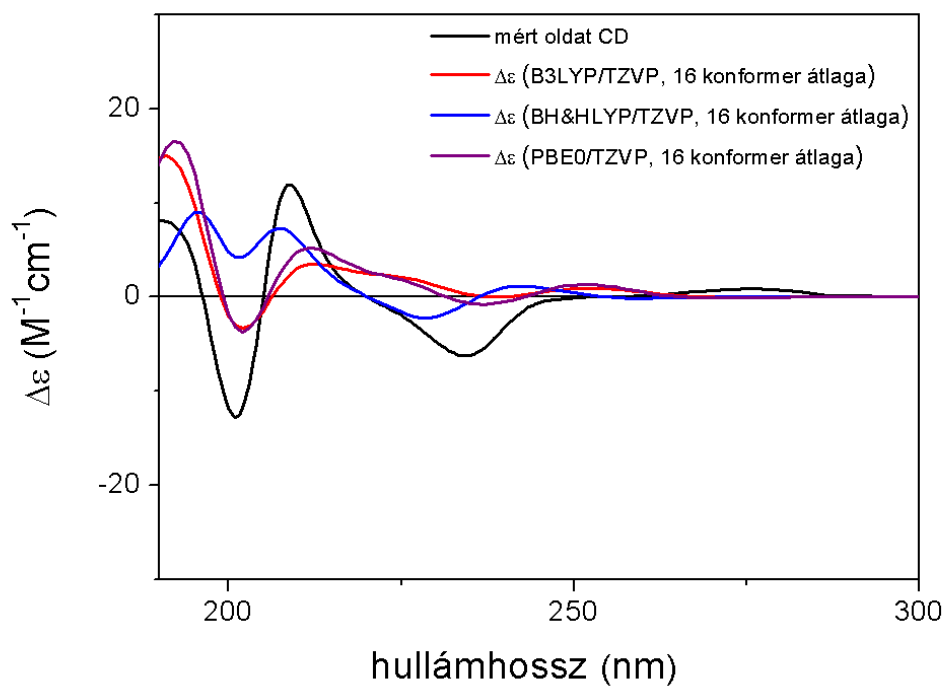
12. ábra: A **19** vegyület *in vacuo* számolt átlag ECD spektrumai

Az *in vacuo* számolások is megfelelő egyezést mutatnak. A jobb egyezés és a biztonságosabb abszolút konfiguráció hozzárendelés érdekében számolásokat oldószermodellel is megismételtem, nagyobb bázissal, több módszerrel optimalva a szerkezeteket.

A PCM oldószermodellel végzett számolást acetonitril oldószerben végeztem. A számolás során a 215 AM1 szerkezetet B3LYP/TZVP és B97D/TZVP módszerekkel optimaltam, majd a szerkezeteket klasztereztem, melynek eredményként B3LYP/TZVP módszerrel 63 konformert, B97D/TZVP módszerrel 69 konformert kaptam. Klaszterezés után a 2% kisebb részesedésű szerkezetek figyelmen kívül hagyásával a B3LYP/TZVP számolásnál 16, míg B97D/TZVP számolásnál szintén 16 szerkezetet kaptam, melyekre CD spektrumot számoltam, több szinten, PCM oldószermodellel, acetonitrilben.



13. ábra: A **19** vegyület oldószermodell használatával B3LYP/TZVP módszerrel optimált szerkezeteinek átlag ECD spektruma



14. ábra: A **19** vegyület oldószermodell használatával B97D/TZVP módszerrel optimált szerkezeteinek átlag ECD spektruma

Az oldószermodellel számolt spektrumok jobban adják vissza a kísérleti eredményeket. Főleg a B3LYP/TZVP és a PBE0/TZVP számolások reprodukálják jól a kísérleti spektrumot. A számítások alapján meghatározható abszolút konfiguráció 2*R*,3*R*, ami megegyezik az elméletileg várt abszolút konfigurációval.⁷³

4.3. Nonametoxi-10,15-dihidro-5*H*-tribenzo[*a,d,g*]ciklononén konformációs analízise és CD spektrumának számítása

A **24** vegyület számolását ezen esetben is konformációs kereséssel kezdtem, mely során kloroform oldószerben MMFF használatával, 42 kJ/mol potenciális energiaablak beállításával 500.000 konformert generáltam, a keresés eredményeként 5749 klaszterezett szerkezetet kaptam.

A konformerek nagy száma miatt nem optimáltam közvetlenül a kapott szerkezeteket, hanem újraklasztereztem a konformációs keresés során kapott konformereket a metoxi csoportok metil részének térállásának figyelmen kívül hagyásával. A klaszterezés eredményeként 16 konformert kaptam.

Az így kapott szerkezeteket több DFT módszer és *ab initio* szinten is optimáltam, de egyik módszer sem becsülte jól a konformerek energiáját. A legvalószínűbb feltételezés, hogy a metoxi csoportok nagy flexibilitása miatt és a konformerek kis energiakülönbsége miatt a MM szinten legalacsonyabb és a magasabb szinten legalacsonyabb konformerek nem azonosak, ennek következtében nem a ténylegesen leggyakoribb konformerek energiáját számoltam ki, így a kísérletitől eltérő konformációs eloszlást kaptam. A számolásokat a metoxi csoportokat klórral helyettesített modellmolekulára is megismételtam, de a konformerek energiaeoszlását így sem sikerült megfelelően becsülni.

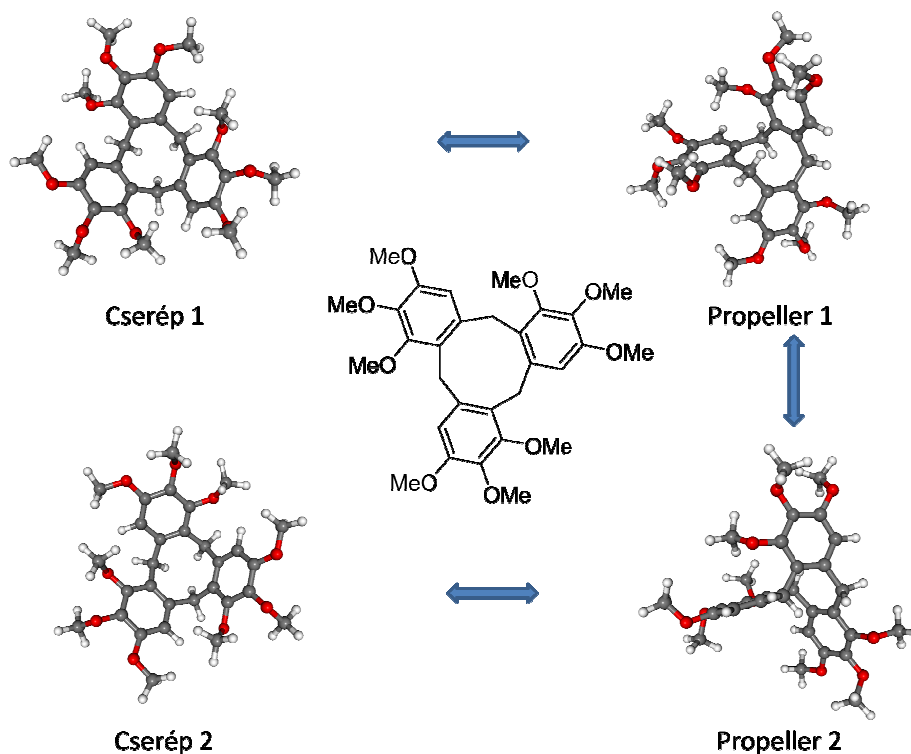
A másik lehetőség, hogy a használt funkcionálok nem írják le megfelelően a konformerek energetikai viszonyait, ennek viszont ellentmond, hogy az általánosan jó eredményeket adó B3LYP és a tőle csak egy korrekciós tagban különböző B97D funkcionálok mellett az újabb, de szintén ígéretesnek mutatkozó M06⁹¹ és M06-2X⁹¹ funkcionálok, és a HF módszer sem reprodukálta a kísérleti eredményeknek megfelelő eloszlást.

A konformációs analízis során kiderült, hogy a központi gyűrűnek 4 fő

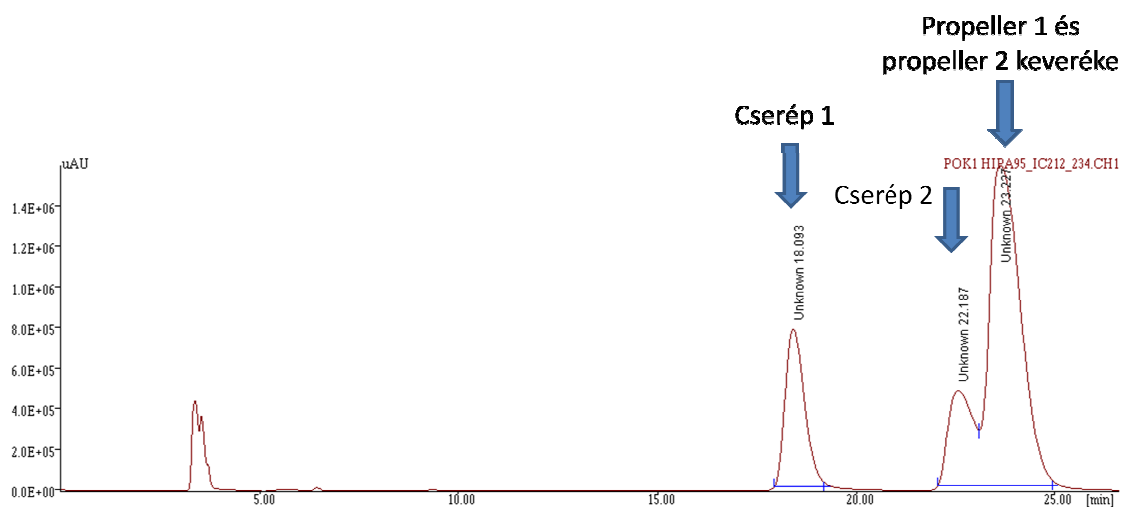
konformációja lehetséges, melyek közül kettő-kettő tükörképi párt alkot. A számolás során kapott adatokból feltételeztem, hogy az energiát nagyban befolyásolja a metoxi csoportok térállása. Ezen adatok felhasználásával, olyan konformereket generáltam melyek metoxi csoportjainak térállása szisztematikusan volt beállítva, majd az így kapott konformereket több módszerrel (szemi-empirikus és DFT szinten) optimalám, de a kísérleti konformer arányt így sem sikerült reprodukálni.

A számítások során kiderült, hogy a HPLC-s elválasztás során kapott három csúcs négy királis konformert takar. Az először eluálódó két csúcs a két cserép alakú konformert tartalmazza, melyek tükörképi viszonyban állnak egymással, a harmadik csúcs két királis propeller alakú szerkezet, melyek szintén tükörképi viszonyban állnak, racém elegye, ezért nem kaptunk CD jelet erre a csúcsra. A két cserép és két propeller alakú fő konformer az alábbi úton alakul át egymásba (15. ábra).

A két cserép konformert már a kísérleti munka elején sikerült szétválasztani és irodalmi adatok alapján hozzárendelni az abszolút konfigurációt. A harmadik csúcsot ekkor még egy CD jelet nem adó konformernek tételeztük fel. A szerkezetek abszolút konfigurációját TDDFT-ECD módszerrel is meghatároztam.



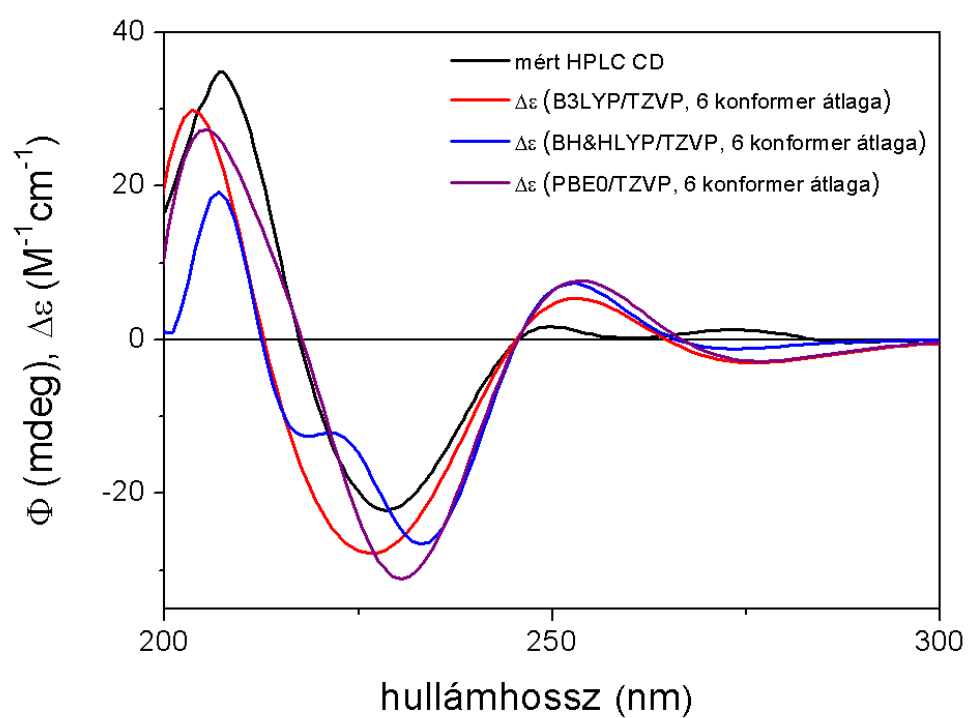
15. ábra: A fő konformerek egymásba alakulása



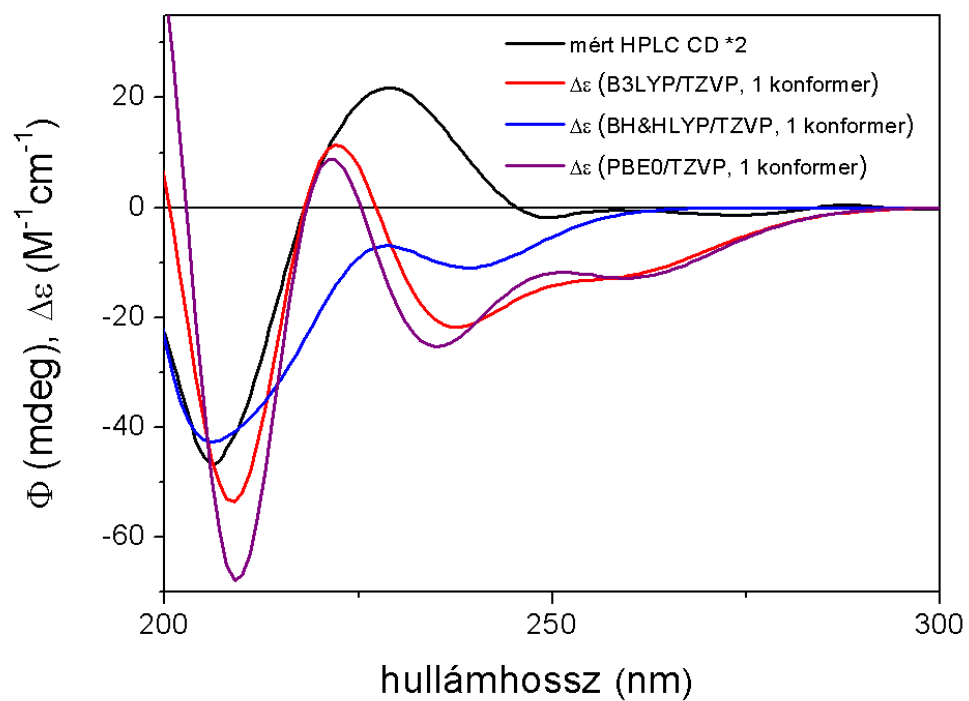
16. ábra: **24** vegyület HPLC-UV kromatogramja Chiralpak IA oszlopon (futtatószer: hexán : izopropanol = 95:5)

A számolás során a fentebb már említett 16 konformert optimáltam, majd szétválogattam őket a főgyűrű 4 fő konformációja szerint és mindegyikre ECD spektrumokat számoltam több szinten. Bár a konformációs analízis a több megközelítés ellenére sem a kísérletinek megfelelő eloszlást adta, a két cserép alakú konformer abszolút konfigurációját sikerült számolással meghatározni. Mivel a propeller alakú konformereket még nem sikerült szétválasztani, azok spektrumát nem közlöm.

A számolás során a szerkezeteket B3LYP/TZVP szinten optimáltam PCM oldószermodellel acetonitril oldószerben, majd több szinten rotátorerősségeket számoltam, szintin PCM oldószermodell alkalmazásával, acetonitrilben.



17. ábra: A cserép 1 konformer ECD spektruma



18 ábra: A cserép 2 konformer ECD spektruma

A mért CD spektrumok tükörképi párok, ami összhangban van azzal, hogy egy enantiomerpárral van dolgunk. A csúcsoakat és zérushelyeket mindkét esetben jól adják vissza a számolások, a számolt spektrumok azért nem mutatnak teljes tükörképi egyezést, mert a konformációs analízist nem sikerült kielégítően megvalósítani. A két konformer abszolút konfigurációja így is meghatározható, miszerint is az elsőként eluálódó cserép 1 konformer *P* helicitású (R_p abszolút konfigurációjú), míg a másodikként eluálódó cserép 2 konformer *M* helicitású (S_p abszolút konfigurációjú). A vegyület külön érdekessége, hogy ilyen típusú vegyületekre nem ismert helicitási szabály, így az abszolút konfiguráció meghatározásához csak saját számításainkat használhatjuk.

A kísérleti munka során érdekes jelenségre lettünk figyelmesek, a két cserép alakú konformer nemcsak elválasztható, hanem enantiomer tiszta formában eltartható és csak magasabb hőmérsékleten (~60°C) racemizálódik. Így figyelmünk a konformációs analízisről a konformációk változása közötti energiagát számítására terelődött.

A kísérleti eredményekből tudtuk, hogy a cserép és a propeller konformerek között jelentős energiagáton keresztül történik a konformációs változás, ezért szétválasztható és tartható el enantiomer tiszta formában. Kérdés a két propeller alakú konformer egymásba alakulásának energiagátja és szétválaszthatósága.

Mivel kvantumkémiailag nehezen végezhető el a molekula konformációs változásainak vizsgálata, ezért a molekuladinamika eszközához nyúltam. Tehát először molekuladinamika szinten terveztem megkeresni a kérdéses konformációs TS-eket és ezekből a TS-ekből kiindulva terveztem DFT szinten is megkeresni azokat. Ehhez flooding technikával próbáltam felderíteni a molekula konformációs terét, majd ebből próbáltam megkeresni Nudged Elastic Band módszerrel a konformációs TS-eket. A TS-eket Nudged Elastic Band módszerrel a DFT szinten számolt 4 fő konformáció között is megpróbáltam megkeresni. A számolások még folyamatban vannak, a részeredmények és az eddigi kísérleti adatok alapján csupán annyi feltételezhető, hogy a két propeller konformer szobahőmérsékleten nem választható el.

A molekuladinamikai számításokat Amber programcsomaggal^{93,94} végeztem, Dr. Komáromi István segítségével.

5. Összegzés

Tudományos diákköri munkám során a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén előállított szerves vegyületek konformációs analízisét és TDDFT-ECD vizsgálatát végeztem el.

A **19** és **20** vegyületek vizsgálata során sikerült a teljes konformációs analízist elvégezni, és több szinten *in vacuo* és PCM oldószermodellel is kiszámoltam az ECD spektrumokat. A számolások segítségével mindkét vegyület esetén sikerült hozzárendelni az abszolút konfigurációt, mely mindkét esetben $2R,3R$. A **20** vegyület esetén a benzodioxin gyűrű két hidrogénjére a vártnál sokkal alacsonyabb NMR csatolási állandót mértek, a váratlan csatolási állandóban a kémiai környezet hatását feltételeztük és ezt számolással meg is erősítettem. A két hidrogén relatív konfigurációja a vártnak megfelelően *transz*-diaxiális.

A **24** vegyület számolása során a konformációs analízist nem sikerült megfelelően elvégezni, ezért a konformációs analízisről a négy fő konformer közötti rotációs energiaigát felderítésére fókuszálódott a figyelmünk. Ezen számolások még folyamatban vannak. A sikertelen konformációs analízis ellenére a két szétválasztott, cserép alakú konformerek abszolút konfigurációját sikerült hozzárendelni, így az elsőként eluálódó cserép alakú konformer helicitása P , abszolút konfigurációja S_p , a másodikként eluálódó cserép alakú konformer helicitása M , abszolút konfigurációja R_p .

6. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. Mándi Attilának és Dr. Kurtán Tibornak, hogy dolgozatom megírását lehetővé tették és értékes szakmai tanácsaikkal segítették munkámat.

Köszönöm Dr. Komáromi Istvánnak a számítások során, elsősorban az NMR és molekuladinamikai számításokban nyújtott szakmai segítségét.

Köszönöm Fekete Attilának a molekuladinamikai számítások során nyújtott segítségét.

Köszönet Dr. Kertiné Ferenczi Renátának és Pilling Dávidnak a vizsgált vegyületek előállításáért.

Köszönöm Tóth Lászlónak és Szappanos Ádámnak az ECD és HPLC-CD méréseket.

Köszönöm Tóthné Dr. Illyés Tünde Zitának az NMR méréseket.

7. Irodalomjegyzék:

¹ Wikipédia: http://hu.wikipedia.org/wiki/Erwin_Schrödinger

² Dr. Náray-Szabó Gábor: Alkalmazott kvantumkémia; Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1979**, ISBN 963 10 2764 3, 7. oldal

³ Dr. Kurtán Tibor: Online HPLC-CD mérés műszeres analitika gyakorlat keretében Debreceni Egyetem, oktatási segédanyag

⁴ Andrew R. Leach: Molecular Modelling, Principles and Applications; Second editions **2001**, ISBN 0-582-38210-6, Pearson Education Limited, 457-508. oldal

⁵ Zs. Jakab, A. Mándi, A. Bordás, A. Bényei, I. Komáromi, L. Lázár, S. Antus, A. Lipták, *Carbohydr. Res.*, **2009**, 344, 2444

⁶ Veszprémi Tamás, Fehér Miklós: A kvantumkémia alapjai és alkalmazása; Műszaki Könyvkiadó, **2002**, ISBN 963 16 2776 4, 42-53. oldal, 76-91. oldal

⁷ Andrew R. Leach: Molecular Modelling, Principles and Applications; Second editions **2001**, ISBN 0-582-38210-6, Pearson Education Limited, 165-247. oldal, 353-406. oldal

⁸ Veszprémi Tamás, Fehér Miklós: A kvantumkémia alapjai és alkalmazása; Műszaki Könyvkiadó, **2002**, ISBN 963 16 2776 4, 229-234. oldal

⁹ C. F. Fischer, *Computer Physics Communication*, 1987, 43, 355

¹⁰ Veszprémi Tamás, Fehér Miklós: A kvantumkémia alapjai és alkalmazása; Műszaki Könyvkiadó, **2002**, ISBN 963 16 2776 4, 104-118. oldal, 126-155. oldal, 161-189. oldal

¹¹ J. B. Foresman, M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.*, **1992**, 96, 135

¹² J. A. Pople, R. Seeger, R. Krishnan, *Int. J. Quantum Chem.*, **1977**, 12, 149

¹³ K. Raghavachari, H. B. Schlegel, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 4654

¹⁴ K. Raghavachari, J. A. Pople, *Int. J. Quantum Chem.*, **1981**, 20, 1067

¹⁵ Chr. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, **1934**, 46, 618

¹⁶ M. Head-Gordon, J. A. Pople, M. J. Frisch, *Chem. Phys. Lett.*, **1988**, 153, 503

¹⁷ J. A. Pople, S. J. Binkley, R. Seeger, *Int. J. Quantum Chem.*, **1976**, 10, 1

¹⁸ K. Raghavachari, J. A. Pople, *Int. J. Quantum Chem.*, **1987**, 14, 91

¹⁹ R. J. Bartlett, G. D. Purvis III, *Int. J. Quantum Chem.*, **1978**, 14, 561

²⁰ J. A. Pople, R. Krishnan, H. B. Schlegel, J. S. Binkley, *Int. J. Quantum Chem.* **1978**,

14, 545

- ²¹ J. Cizek, *Advances in Chemical Physics*, **1969**, 14, 35
- ²² G. D. Purvis III, R. J. Bartlett, *J. Chem. Phys.*, **1982**, 76, 1910
- ²³ G. E. Scuseria, C. L. Janssen, H. F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.*, **1988**, 89, 7382
- ²⁴ G. E. Scuseria, H. F. Schaefer III, *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 3700
- ²⁵ J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, **1987**, 87, 5968
- ²⁶ C. E. Dykstra, *Chem. Phys. Lett.*, **1977**, 45, 466
- ²⁷ N. C. Handy, J. A. Pople, M. Head-Gordon, K. Raghavachari, G. W. Trucks, *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, 165, 185
- ²⁸ R. Kobayashi, N. C. Handy, R. D. Amos, G. W. Trucks, M. J. Fischer, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1991**, 95, 6723
- ²⁹ G. Das, *J. Phys. Chem.*, **1973**, 58, 5104
- ³⁰ D. Hegarty, M. A. Robb, *Mol. Phys.*, **1979**, 38, 1795
- ³¹ R. H. E. Eade, M. A. Robb, *Chem. Phys. Lett.*, **1981**, 83, 362
- ³² H. B. Schlegel, M. A. Robb, *Chem. Phys. Lett.*, **1982**, 93, 43
- ³³ F. Bernardi, A. Bottini, J. J. W. McDougall, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *Far. Symp. Chem. Soc.*, **1984**, 19, 137
- ³⁴ M. J. Frisch, I. N. Ragazos, M. A. Robb, H. B. Schlegel, *Chem. Phys. Lett.*, **1992**, 189, 524
- ³⁵ N. Yamamoto, T. Vreven, M. A. Robb, M. J. Frisch, H. B. Schlegel, *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 250, 373
- ³⁶ K. Andersson, P.-A. Malmqvist, B. O. Roos, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 96, 1218
- ³⁷ H.-J. Werner, *Mol. Phys.*, **1996**, 89, 645
- ³⁸ J. A. Pople, M. Head-Gordon, D. J. Fox, K. Raghavachari, L. A. Curtiss, *J. Chem. Phys.*, **1989**, 90, 5622
- ³⁹ L. A. Curtiss, C. Jones, G. W. Trucks, K. Raghavachari, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1990**, 3, 537
- ⁴⁰ L. A. Curtiss, K. Raghavachari, G. W. Trucks, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1991**, 94, 7221
- ⁴¹ L. A. Curtiss, K. Raghavachari, P. C. Refern, V. Rassolov, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1998**, 109, 7764
- ⁴² L. A. Curtiss, P. C. Refern, K. Raghavachari, *J. Chem. Phys.*, **2007**, 126, 084108

- ⁴³ M. R. Nyden, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **1981**, 75, 1843
- ⁴⁴ G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.*, **1988**, 89, 2193
- ⁴⁵ G. A. Petersson, M. A. Al-Laham, *J. Chem. Phys.*, **1991**, 94, 6081
- ⁴⁶ G. A. Petersson, T. G. Tensfeldt, J. A. Montgomery Jr., *J. Chem. Phys.*, **1991**, 94, 6091
- ⁴⁷ J. A. Montgomery Jr., J. W. Ochterski, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **1994**, 101, 5900
- ⁴⁸ J. W. Ochterski, G. A. Petersson, J. A. Montgomery Jr., *J. Chem. Phys.*, **1996**, 104, 2598
- ⁴⁹ J. A. Montgomery Jr., M. J. Frisch, J. W. Ochterski, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 2822
- ⁵⁰ J. A. Montgomery Jr., M. J. Frisch, J. W. Ochterski, G. A. Petersson, *J. Chem. Phys.*, **2000**, 112, 6532
- ⁵¹ S. Daprich, I. Komáromi, K. S. Byum, K. Morokuma, M. J. Frisch, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1999**, 462, 1
- ⁵² Veszprémi Tamás, Fehér Miklós: A kvantumkémia alapjai és alkalmazása; Műszaki Könyvkiadó, **2002**, ISBN 963 16 2776 4, 192-222. oldal
- ⁵³ J. P. Perdew, *Phys. Rev. B*, **1986**, 33, 8822
- ⁵⁴ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785
- ⁵⁵ B. Miehlich, A. Savin, H. Stoll, H. Peruss, *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, 157, 200
- ⁵⁶ J. P. Perdew, Ed. P. Ziesche, H. Eschrig, *Electronic Structure of Solids '91*, **1991**, 11
- ⁵⁷ J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Sighn, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B*, **1992**, 46, 6671
- ⁵⁸ J. P. Perdew, J. A. Chevary, S. H. Vosko, K. A. Jackson, M. R. Pederson, D. J. Sighn, C. Fiolhais, *Phys. Rev. B*, **1993**, 48, 4978
- ⁵⁹ J. P. Perdew, K. Burke, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **1996**, 54, 16533
- ⁶⁰ K. Burke, J. P. Perdew, Y. Wang, Ed. J. F. Dobson, G. Vignale, M. P. Das, *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*, **1998**
- ⁶¹ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 1372
- ⁶² Veszprémi Tamás, Fehér Miklós: A kvantumkémia alapjai és alkalmazása; Műszaki Könyvkiadó, **2002**, ISBN 963 16 2776 4, 119-125. oldal

- ⁶³ Dr. Náray-Szabó Gábor: Alkalmazott kvantumkémia; Műszaki Könyvkiadó, Budapest, **1979**, ISBN 963 10 2764 3, 176-181. oldal
- ⁶⁴ Hollósi Miklós, Laczkó Ilona, Majer Zsuzsa: A sztereokémia és a krioptikai spektroszkópia alapjai; Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest, **2004**, ISBN 963 19 4959 1, 135-140. oldal
- ⁶⁵ P. J. Stephens, N. Harada, *Chirality*, **2010**, 22, 229
- ⁶⁶ www.niif.hu
- ⁶⁷ ChemDraw, CambridgeSoft, Cambridge, Massachusetts, Amerikai Egyesült Állomok, **2012**
- ⁶⁸ U. Varetto, MOLEKEL 5.4., Swiss National Supercomputing Centre, Manno, Svájc, **2009**
- ⁶⁹ Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K., "VMD - Visual Molecular Dynamics", University of Illinois at Urbana-Champaign, Illinois, Amerikai Egyesült Állomok, **2012**
- ⁷⁰ MacroModel, version 9.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2012**
- ⁷¹ 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, J. E. Peralta Jr., 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, GAUSSIAN 09 (Revision B.01), Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2010**.
- ⁷² Kertiné Ferenczi Renáta: Egyetemi doktori értekezés (Potenciálisan biológiailag aktív flavanolignánok szintézise és szerkezetvizsgálata) Debreceni Egyetem, **2012**.
- ⁷³ S. Antus, E. Baitz-Gács, G. Snatzke, T. S. Tóth, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 633
- ⁷⁴ Hoffka Gyula: Projektmunka (Egy kisméretű heterociklusos származék konformációs

analízise és ECD spektrumának számítása) Debreceni Egyetem, **2014**

⁷⁵ Chen X., Ren X., Peng K., Pan X., Chan A. S. C., Yang T.-K., *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 701

⁷⁶ Gu W., Chen X., Pan X., Chan A. S. C., Yang T.-K., *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, *11*, 2801

⁷⁷ Pilling Dávid: Tudományos Diákköri Dolgozat (1,3-Dihidroizobenzofurán származékok előállítása oxa-Pictet–Spengler reakcióval) Debreceni Egyetem, **2010**

⁷⁸ Y. Ding, B. Li, G. Zhang, *Arkivoc*, **2007**, (XIV) 322

⁷⁹ T. H. Halgren, *J. Comp. Chem.*, **1996**, *17*, 490

⁸⁰ A. K. Ghose, E. P. Jaeger, P. J. Kowalczyk, M. L. Peterson, A. M. Treasurywala, *J. Comput. Chem.*, **1993**, *14*, 1050

⁸¹ M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*(13), 3902

⁸² H. Gao, W. Liu, T. Zhu, X. Mo, A. Mándi, T. Kurtán, J. Li, J. Ai, Q. Gao, D. Li, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 9501

⁸³ X.-F. Hou, S. Yao, A. Mándi, T. Kurtán, C.-P. Tang, C.-Q. Ke, X.-Q. Li, Y. Ye, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2, 460

⁸⁴ G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.*, **1988**, *89*, 2193

⁸⁵ F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, *7*, 3297

⁸⁶ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1372

⁸⁷ J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *J. Chem. Phys.*, **1996**, *77*, 3865

⁸⁸ J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, **1997**, *78*, 1396

⁸⁹ C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 6158

⁹⁰ S. Grimme, *J. Comp. Chem.*, **2006**, *27*, 1787

⁹¹ P. Sun, D. X. Xu, A. Mándi, T. Kurtán, T. J. Li, B. Schulz, W. Zhang, **2013**, *14*, 1050

⁹² Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215

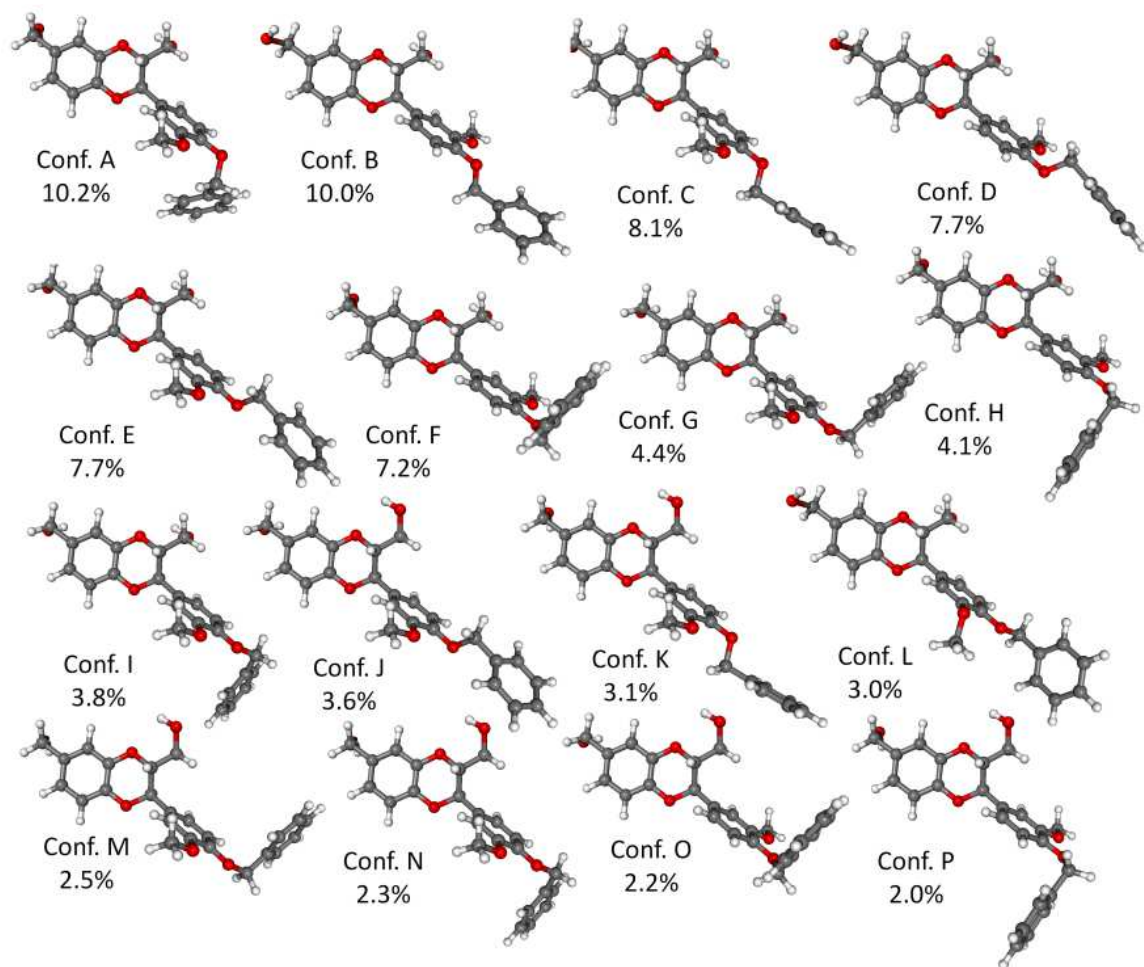
⁹³ D. A. Case, T. A. Darden, T. E. Cheatham III, C. L. Simmerling, J. Wang, R. E. Duke, R. Luo, R. C. Walker, W. Zhang, K. M. Merz, B. Roberts, B. Wang, S. Hayik, A. Roitberg, G. Seabra, I. Kolossváry, K. F. Wong, F. Paesini, J. Vanicek, J. Liu, X. Wu, S. R. Brozell, T. Streinbecher, H. Gohlke, Q. Cai, X. Je, J. Wang, M.-J. Hsieh, G. Cui, D. R. Roe, D. H. Mathews, M. G. Seetin, C. Sagui, V. Babin, T. Luchko, S. Gusarov, A

Kovalenko, P. A. Kollman, **2011**, AMBER11, University of California, San Francisco

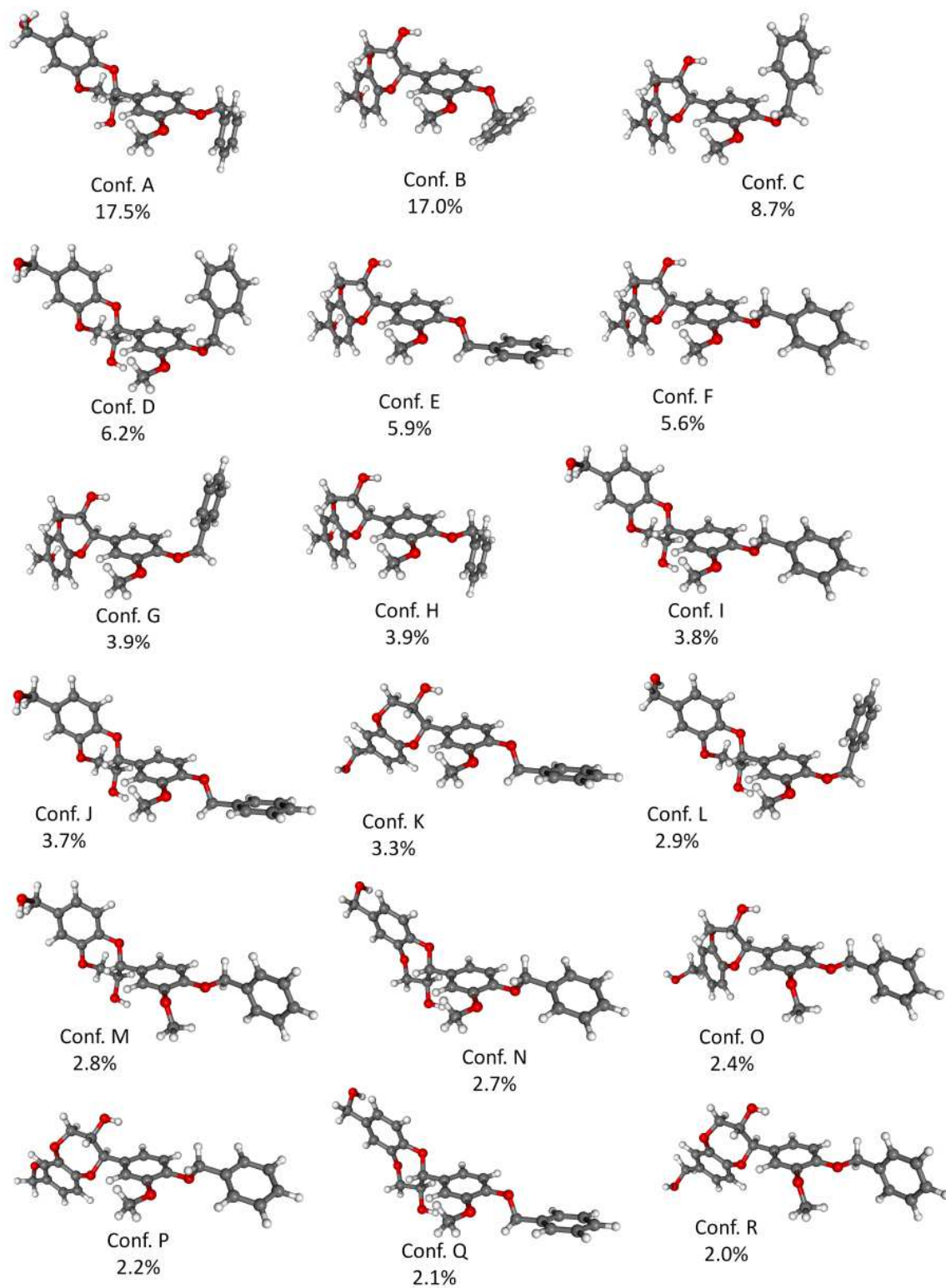
⁹⁴ D. A. Case, V. Babin, J. T. Berryman, R. M. Betz, Q. Cai, D. S. Cerutti, T. E. Cheatham III, T. A. Darden, R. E. Duke, H. Gohlke, A. W. Goetz, S. Gusarov, N. Homeyer, P. Janowski, J. Kaus, I. Kolossváry, A. Kovaleko, T. S. Lee, S. LeGrand, T. Luchko, R. Luo, B. Madej, K. M. Merz, F. Paesini, D. R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, R. Salomon-Ferrer, G. Seabra, C. L. Simmerling, W. Smith, J. Swails, R. C. Walker, J. Wang, R. M. Wolf, X. Wu, P. A. Kollman, **2014**, AMBER14, University of California, San Francisco

8. Függelék

8.1. A **19** vegyület B3LYP/TZVP szinten PCM oldószermodellel, acetonitrilben optimált konformerei

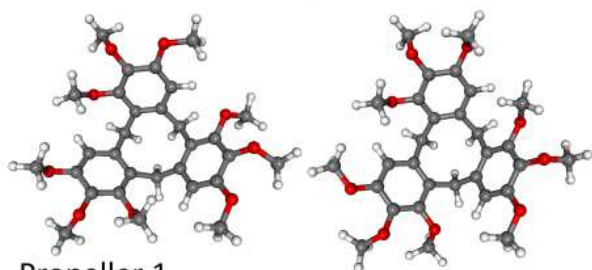
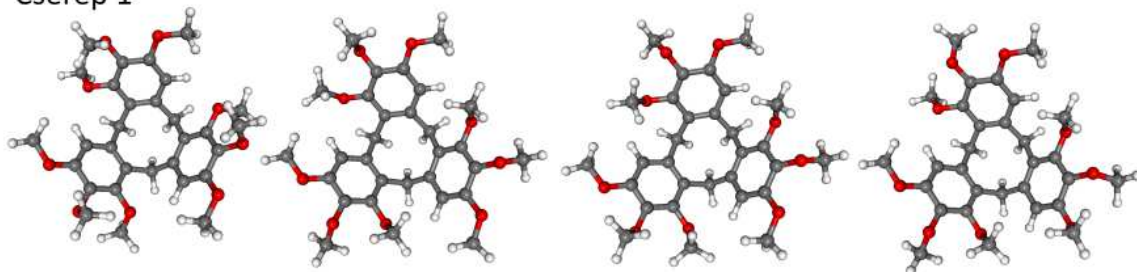


8.2. A **20** vegyület B3LYP/TZVP szinten PCM oldószermodellel, acetonitrilben optimált konformerei

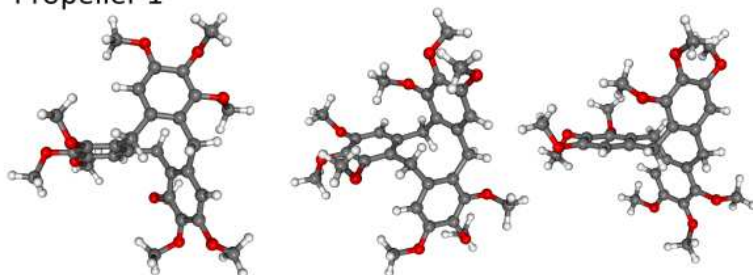


8.3. A **24** vegyület B3LYP/6-31G(d) szinten PCM oldószermodellel, acetonitrilben optimált konformerei

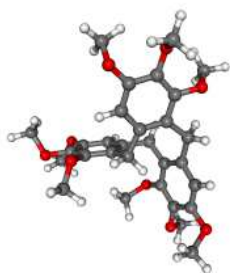
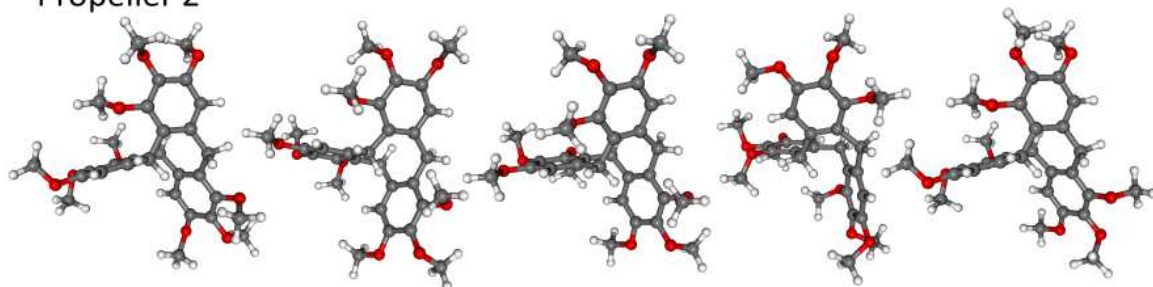
Cserép 1



Propeller 1



Propeller 2



Cserép 2

