

- 7.1 Qualitative Aspekte des Lösungsmiteleinflusses
- 7.2 Kontinuum-Modelle
- 7.3 Explizite Beschreibung des Lösungsmittels

## KAPITEL 7: LÖSUNGSMITTELEINFLUSS





## 7.1 Lösungsmittelleffekte

Lösungsmittel induziert nicht nur quantitative Änderungen der Dynamik (verglichen mit Reaktion in der Gasphase), sondern auch qualitative:

- In polaren Lösungsmitteln: **Stabilisierung von Ionen**  
(relative Energie v. Konfigurationen, z.B.  $\alpha$ -Helix vs.  $\beta$ -Faltblatt von Proteinen, andere Reaktionspfade, ...)
- **Stöße** des gelösten Moleküls mit Lösungsmittelmolekülen
- **Käfig-Effekt**: Lösungsmittel „hülle“ verhindert Separation von Produkten/ Edukten

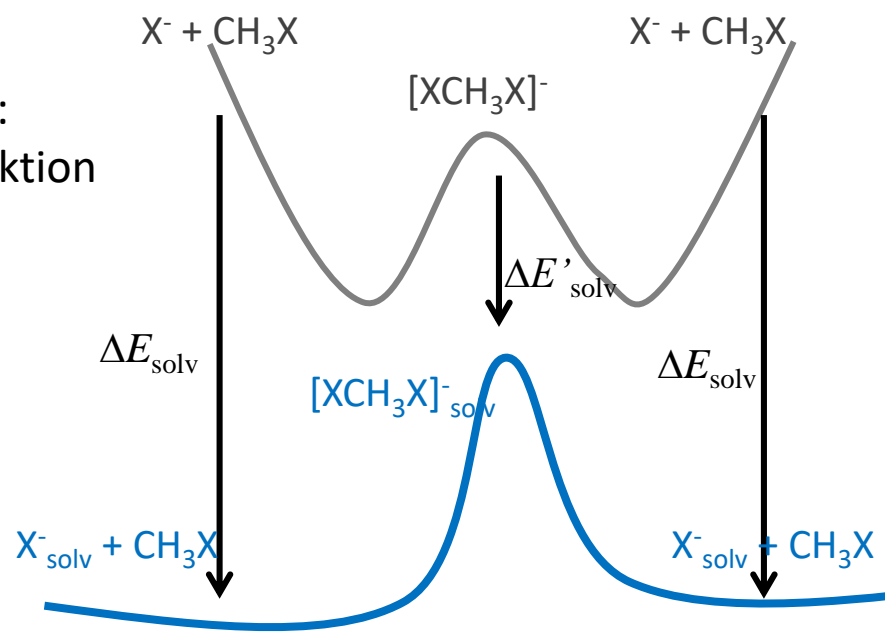


# 7.1 Lösungsmittelleffekte

Lösungsmittel induziert nicht nur quantitative Änderungen der Dynamik (verglichen mit Reaktion in der Gasphase), sondern auch qualitative:

- In polaren Lösungsmitteln: **Stabilisierung von Ionen**
- **Stöße** des gelösten Moleküls mit Lösungsmittelmolekülen
- **Käfig-Effekt:** Lösungsmittel „hülle“ verhindert Separation von Produkten/Edukten

Beispiel:  
S<sub>N</sub>2 Reaktion



*Gasphase:* starke Ion-Molekül-WW; Ion alleine energetisch ungünstiger → stabiles "Tal"

*Flüssige Phase, polares LM:* Ion von Solvathülle umgeben und stabilisiert → energ. Absenkung (fast unabhängig vom Abstand), aber keine besondere Stabilisierung des TS



Lösungsmittel induziert nicht nur quantitative Änderungen der Dynamik (verglichen mit Reaktion in der Gasphase), sondern auch qualitative:

Einfluss auf die Dynamik: Solvat und Lösungsmittel können nicht immer getrennt betrachtet werden.

### Zeitskala I:

*Ballistische* Bewegung: auf sehr kurzen Zeitskalen: Lösungsmittel ist quasi gefroren und bewegt sich kaum. Reaktion ist schnell, aber Lösungsmittel benötigt Zeit, sich anzupassen („zu antworten“).

*Diffusionskontrollierte* Bewegung: System bewegt sich und reagiert langsam in Ort + Energie (Stöße)

### Zeitskala II:

Die Schwingungsfrequenzen des Solvats können an das Lösungsmittel koppeln (Rotation + Translation sowieso)



## Beiträge zur Solvatisierungsenergie:

**Entropie:** für uni-molekulare Reaktionen wenig Unterschied zwischen Gasphase und flüssiger Phase; für bi-molekulare Reaktionen: Entropisch viel günstiger in Lösung (in Gasphase wird ein Translationsfreiheitsgrad bei Formen des TS “verloren”). Beitrag zur Barriere in Lösung kleiner als in Gasphase ( $\sim \exp(\Delta S_{\text{vap}}/R) \approx 100$ )\*

**Enthalpie:** *Elektrostatistischer Beitrag*; Punktladung  $q$  im Zentrum einer Kugel mit Radius  $R$  befindet sich in einem klassischen Dielektrikum mit relativer Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$ .

$$\Delta G_{\text{Solvatisierung}} = -\frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R} \left( \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r} \right)$$

\* Anmerkung: in Wasser orientieren sich die Wassermoleküle um ein Ion; das „kostet“ Entropie



# Lösungsmittel: Solvatisierung; elektrostatisches Modell

## Elektrostatisches Modell

Punktladung  $q$  im Zentrum einer Kugel mit Radius  $R$  befindet sich in einem klassischen Dielektrikum mit relativer Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$ .

Coulomb-Kraft  $F$  zwischen 2 Ladungen mit Abstand  $R$ :

$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi \epsilon R^2} \quad \epsilon_r = \epsilon / \epsilon_0$$

In Medium wird die relative Dielektrizitätskonstante verwendet. Die Coulomb-Kraft ist mit dem negativen des Gradienten des elektrischen Potentials verknüpft:

$$V = \frac{q}{4\pi \epsilon_r \epsilon_0 R}$$

Je polarer das Lösungsmittel, desto höher die Dielektrizitätskonstante und umso kleiner die Kraft, die eine Ladung auf eine andere Ladung in diesem Medium ausübt

Material	Relative dielectric constant, $\epsilon_r$
Vaccum	1.0
Carbon tetrachloride	2.2
Acetone	20.7
Methanol	32.6
Water	78.5



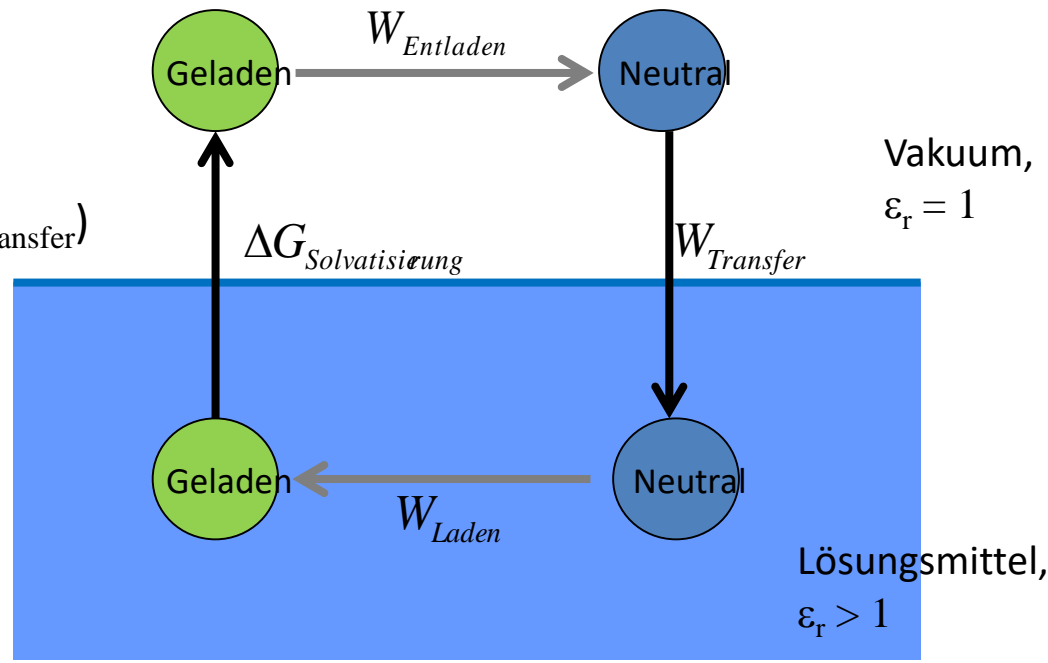
# 7.4 Lösungsmittel: Solvatisierung: Das Born'sche Modell

**Elektrostatistischer Beitrag:** Punktladung  $q$  im Zentrum einer Kugel mit Radius  $R$  befindet sich in einem klassischen Dielektrikum mit relativer Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$ .

$$\Delta G_{\text{Solvatisierung}} = -\frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R} \left( \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r} \right)$$

Herleitung: 4-Schritte:

1. Entladen des Ions (Arbeit:  $W_{\text{Entladung}}$ )
2. Neutrales Teilchen ins LM (Arbeit:  $W_{\text{Transfer}}$ )
3. Laden des neutralen Teilchens (Arbeit:  $W_{\text{Laden}}$ )
4. Ion ins Vakuum ( $W_{\text{Solvatisierung}} = -\Delta G_{\text{Solvatisierung}}$ )





# Lösungsmittel: Solvatisierung: Das Born'sche Modell

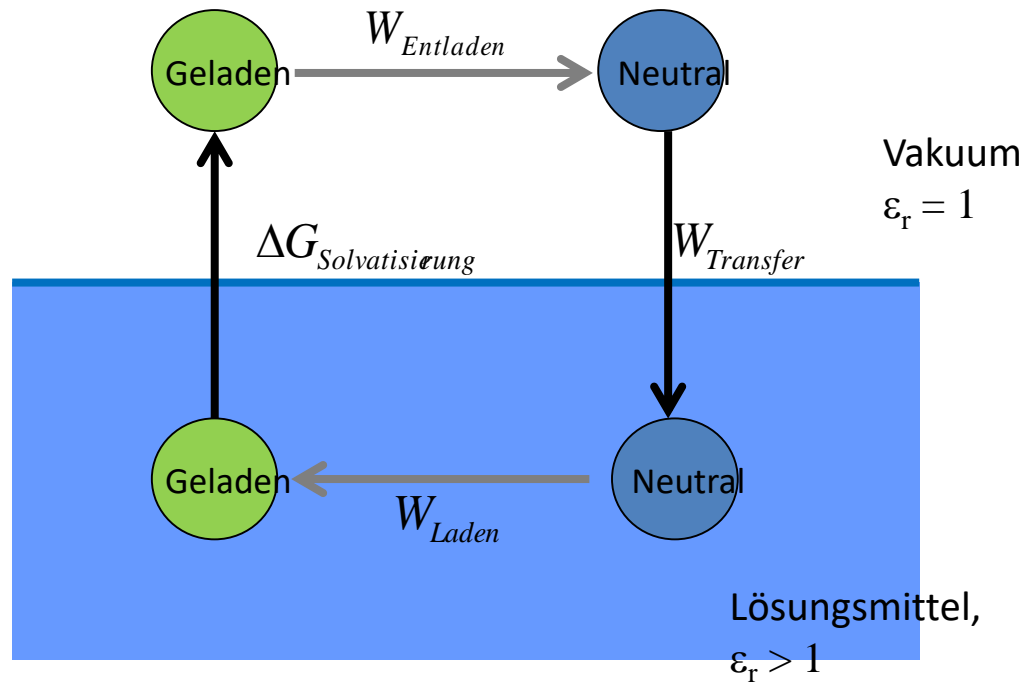
Herleitung: 4-Schritte:

1. Entladen des Ions (Arbeit:  $W_{\text{Entladung}}$ )
2. Neutrales Teilchen ins LM (Arbeit:  $W_{\text{Transfer}}$ )
3. Laden des neutralen Teilchens (Arbeit:  $W_{\text{Laden}}$ )
4. Ion ins Vakuum ( $W_{\text{Solvatisierung}} = -\Delta G_{\text{Solvatisierung}}$ )

$$W_{\text{Entladen}} + W_{\text{Transfer}} + W_{\text{Laden}} - \Delta G_{\text{Solvatisierung}} = 0$$

↑  
kleiner Beitrag

$$W_{\text{Entladen}} + W_{\text{Laden}} = \Delta G_{\text{Solvatisierung}}$$







Herleitung: 4-Schritte:

1. Entladen des Ions (Arbeit:  $W_{\text{Entladung}}$ )
2. Neutrales Teilchen ins LM (Arbeit:  $W_{\text{Transfer}}$ )
3. Laden des neutralen Teilchens (Arbeit:  $W_{\text{Laden}}$ )
4. Ion ins Vakuum ( $W_{\text{Solvatisierung}} = -\Delta G_{\text{Solvatisierung}}$ )

$$W_{\text{Entladen}} + W_{\text{Laden}} = \Delta G_{\text{Solvatisierung}}$$

Evaluierung der Integrale für die Arbeit des Ladens bzw. Entladens:

$$W_{\text{Laden}} = \int_0^q V dq' = \int_0^q \frac{q'}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0 R} dq' = \frac{q^2}{8\pi\epsilon_r\epsilon_0 R}$$

$$W_{\text{Entladen}} = \int_q^0 V dq' = \int_q^0 \frac{q'}{4\pi\epsilon_0 R} dq' = -\frac{q^2}{8\pi\epsilon_0 R}$$

Man erhält den Ausdruck für 1 Ion:

$$\Delta G_{\text{Solvatisierung}} = \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R} \left( 1 - \frac{1}{\epsilon_r} \right) = \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 R} \left( \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r} \right)$$



# 7.1 Lösungsmittel: Solvatisierung: Das Born'sche Modell

(Herleitung, Fortsetzung)

Man erhält den Ausdruck für 1 Ion. Für 1 Mol Ionen wird mit der Avogadrozahl multipliziert:

$$\Delta G_{\text{Solvatisierung}} = -69.0 \frac{q^2}{R} \left( \frac{\epsilon_r - 1}{\epsilon_r} \right) [\text{kcal/mol}] \quad (\text{R in nm})$$

Großer Beitrag der freien Energie zur Solvatisierung und ist daher wichtig bei Reaktionen von Ionen in Lösung.

Vergleich des Born'schen Modells mit dem Experiment? Direkter Vergleich schwierig; wieder Umweg über Enthalpie und Entropie

$$-\Delta S_{\text{Solvatisierung}} = \frac{\partial \Delta G_{\text{Solvatisierung}}}{\partial T} = N_A \frac{q^2}{8\pi\epsilon_0 R} \frac{1}{\epsilon_r^2} \frac{\partial \epsilon_r}{\partial T}$$
$$\Rightarrow \Delta H_{\text{Solvatisierung}} = -N_A \frac{q^2}{8\pi\epsilon_0 R} \left( 1 - \frac{1}{\epsilon_r} - \frac{T}{\epsilon_r} \frac{\partial \epsilon_r}{\partial T} \right)$$



# 7.1 Lösungsmittel: Solvatisierung: Das Born'sche Modell

Vergleich des Born'schen Modells mit dem Experiment? Direkter Vergleich schwierig; wieder Umweg über Enthalpie und Entropie

$$\Delta H_{\text{Solvatisierung}} = -N_A \frac{q^2}{8\pi\epsilon_0 R} \left( 1 - \frac{1}{\epsilon_r} - \frac{T}{\epsilon_r} \frac{\partial \epsilon_r}{\partial T} \right)$$

Was ist  $R$ ? Der Radius des Hohlraums um das Ion, nicht der „echte“ Ionenradius aus Kristalldaten.

Ion	Corrected radius (nm)	$\Delta H_{\text{solvation}}$ (Born model) (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta H_{\text{solvation}}$ (Experiment) (kcal mol <sup>-1</sup> )
Li <sup>+</sup>	0.1316	-126.7	-125.8
Na <sup>+</sup>	0.1680	-99.3	-98.5
K <sup>+</sup>	0.2172	-76.8	-78.4
F <sup>-</sup>	0.1423	-117.2	-119.3
Cl <sup>-</sup>	0.1937	-86.1	-85.3
Br <sup>-</sup>	0.2087	-79.9	-78.8

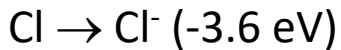
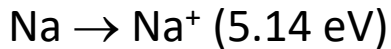
Quelle: Levine, „Molecular Reaction Dynamics“



Veranschaulichung:

NaCl: stabiles Molekül mit Bindungsenergie von 4.26 eV (= 411 kJ/mol) für Dissoziation in neutrale Na und Cl Atome.

Dissoziationsenergie für Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup>: Elektronentransfer:



Kosten: 1.5 eV (145 kJ/mol)

Zusammengerechnete Kosten: NaCl → Na<sup>+</sup> + Cl<sup>-</sup>: 411 kJ/mol + 145 kJ/mol = 556 kJ/mol

In der Gasphase sehr endergonisch!

In Wasser: Hydratisierungsenergien für die Ionen: 775.7 kJ/mol

Hydratisierungsenergie

Na<sup>+</sup>: 398,88

Cl<sup>-</sup>: 376,26 kJ/mol

Hinreichend viel Energie für Bindungsbruch und Bildung von Ionenpaaren in wässriger Lösung.

Gitterenergie NaCl: 754,2 kJ/mol

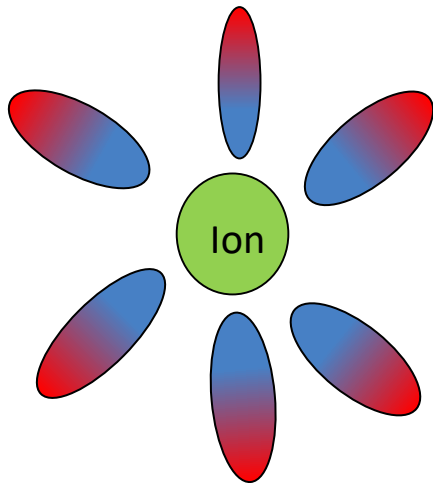


## 7.1 Lösungsmittelleffekte

Im Wasser orientieren sich die  $\text{H}_2\text{O}$  Moleküle in Richtung des Ions (gegensätzliche Ladungen).

→ Struktur der Hydrathülle (auf Kosten der Entropie)

→ Einfaches Bild eines *kontinuierlichen* Dielektrikums ist nicht ganz richtig.



Lösungsmittelmoleküle ordnen sich in Schichten an.

**Erste Hydratationsschale:** rotationsgehinderte Wassermoleküle; Orientierung der Wassermoleküle um das Ion („spezifische Lösungsmittelleffekte“, kurzreichweitig)

Zwischenlage

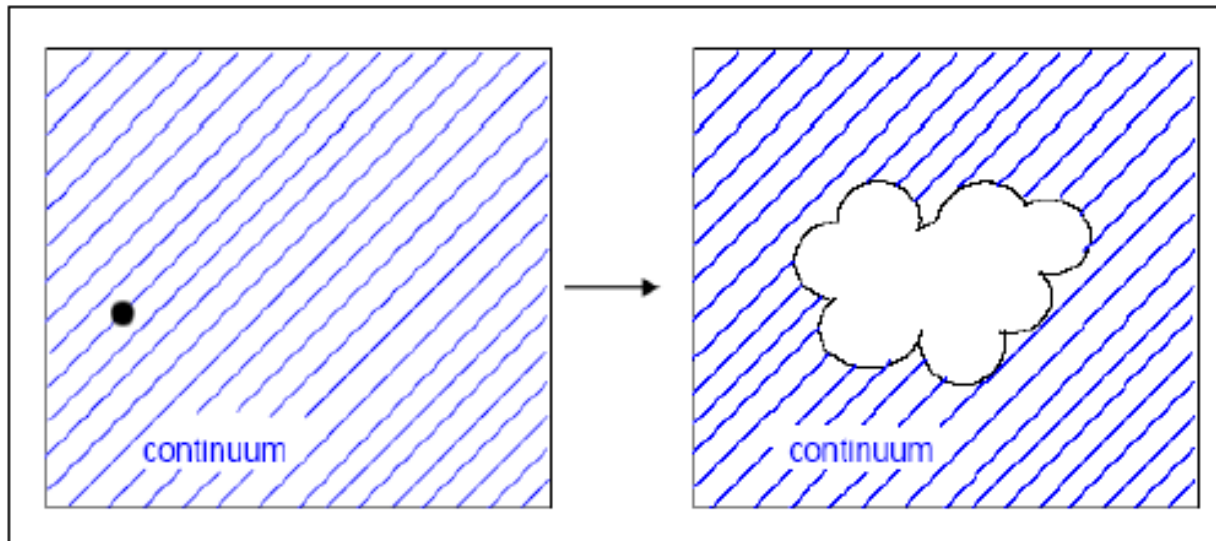
**„Normales“ Wasser;** Abschirmung der Ladung und Polarisierung, ( $\epsilon < 1$ ) (langreichweitig)

Theoretische Beschreibung?



## 7.2 Kontinuumsmodelle

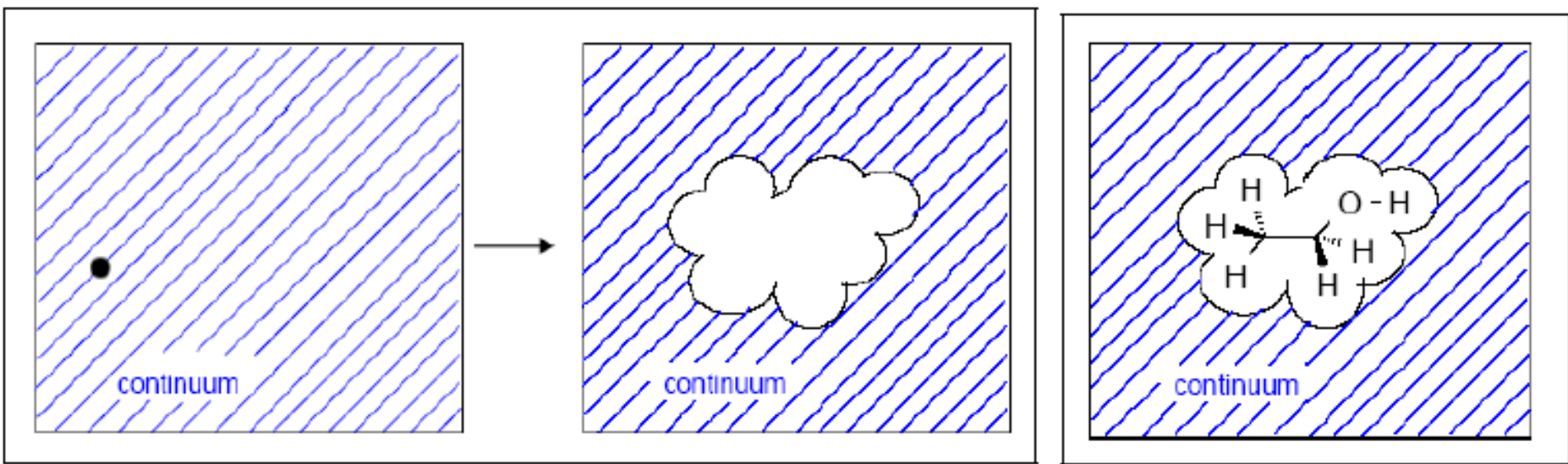
Im **Self-Consistent Reaction Field (SCRF)** Modell wird das Lösungsmittel als uniformes, polarisierbares Medium mit Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$  betrachtet, in dem das Solvat in ein "Loch" (ein Kavität) im Lösungsmittel platziert wird.



**Schritt 1: Erzeugen der Kavität.** Dieser Schritt kostet Energie  $\Delta G_{\text{cav}}$ , da Erniedrigung der Entropie und Reduktion der LM-LM Wechselwirkung

## 7.2 Kontinuumsmodelle

Im **Self-Consistent Reaction Field (SCRF)** Modell wird das Lösungsmittel als uniformes, polarisierbares Medium mit Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$  betrachtet, in dem das Solvat in ein "Loch" (ein Kavität) im Lösungsmittel platziert wird.



**Schritt 2: Platzieren des Solvats in der Kavität.** Dieser Schritt ist energetisch günstig, da van-der-Waals-Wechselwirkung (Dispersion,  $\Delta G_{disp}$ ) und elektrostatische Wechselwirkung (Polarisation, induzierte Ladung,  $\Delta G_{ele}$ ) dazu kommt.



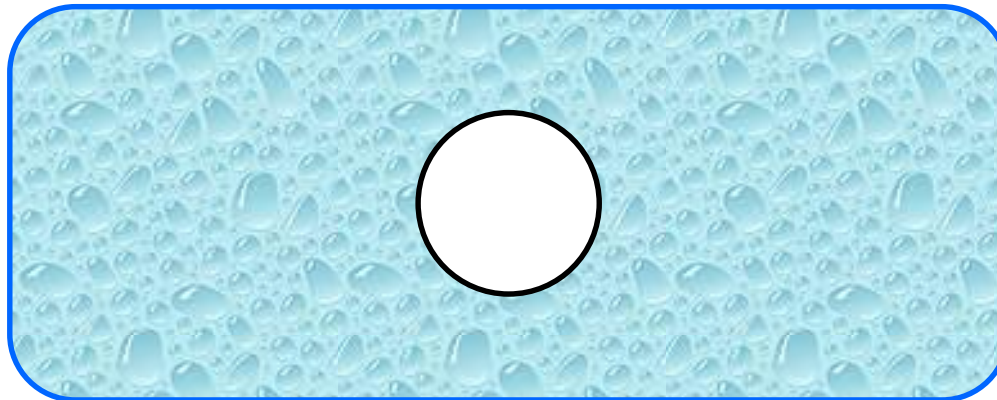
## 7.2 Kontinuumsmodelle

Die freie Lösungsenthalpie  $\Delta G_{\text{solv}}$  ist damit gegeben durch:

$$\Delta G_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{disp}} + \Delta G_{\text{ele}}$$

Die Reaktionsfeldmodelle unterscheiden sich u.a. in der Größe und Form der Kavität, Berechnung des Dispersionsanteils, Beschreibung des Lösungsmittels und des Solvats.

Die einfachste Form der Kavität ist eine Kugel (oder ein Ellipsoid). Dann können die elektrostatischen WW zwischen Molekül und LM analytisch bestimmt werden.

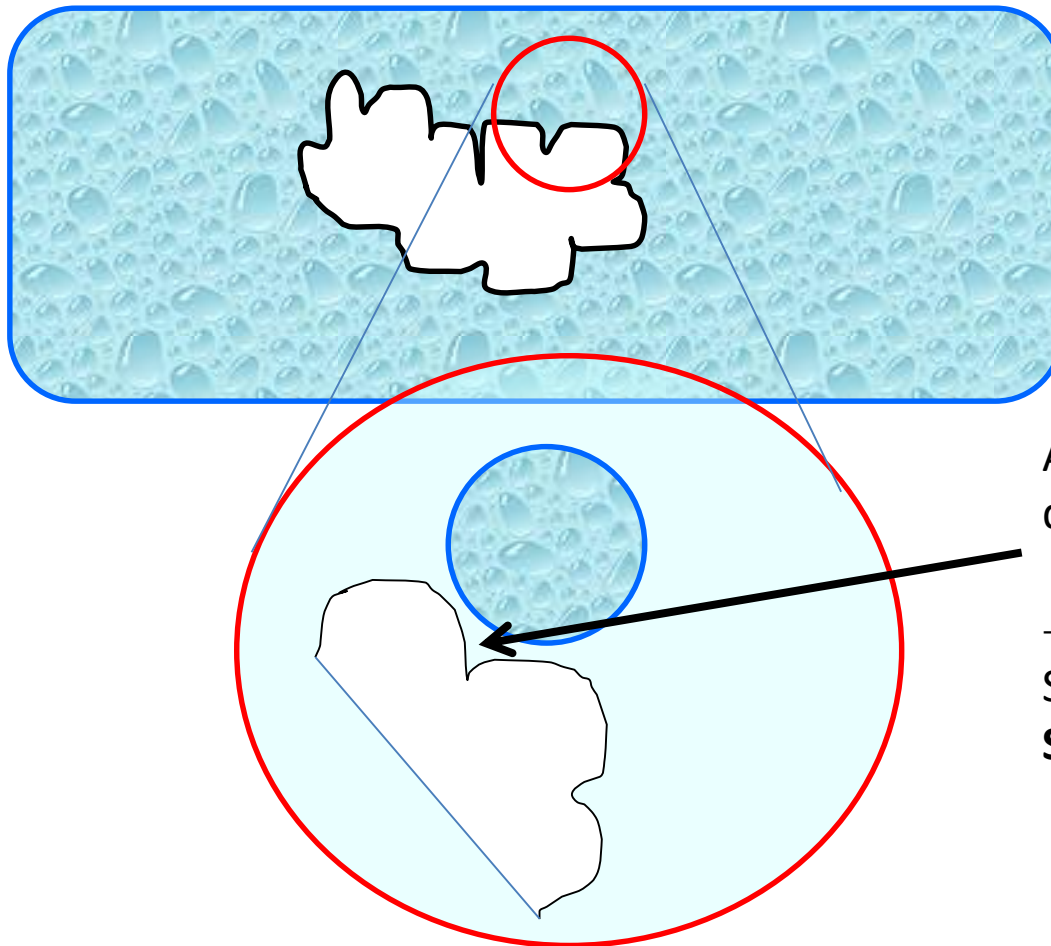






## 7.2 Kontinuummodelle

Verbesserte Modelle für die Kavität: Molekülform, erzeugt durch Kugeln um jedes Atom herum (typischerweise van-der-Waals-Radius  $\times 1.2$ )



An diesen Bereich kommt das LM-Molekül nicht dran.

→ Bessere Beschreibung:  
**SAS (Solvent Assessable Surface)**



## 7.2 Kontinuumsmodelle

Annahme: Die Energie, die zum Erzeugen der Kavität aufgewandt wird + Stabilisierung durch van-der-Waals ist **proportional zur Oberfläche  $S$**  (entweder eine Proportionalitätskonstante oder für jedes Atom extra):

$$\Delta G_{cav} + \Delta G_{disp} = \sum_i^{Atome} \xi_i S_i$$

Anmerkung: Wird die Proportionalitätskonstante für die Atome an Experimente gefittet, sollten keine expliziten LM als Solvathülle zusätzlich verwendet werden.

- Modell funktioniert **gut**, falls elektrostatische Wechselwirkungen dominieren.
- Modell funktioniert **schlecht**, falls das gelöste Molekül mit dem LM wechselwirken kann (z.B. Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Lösungsmittel).

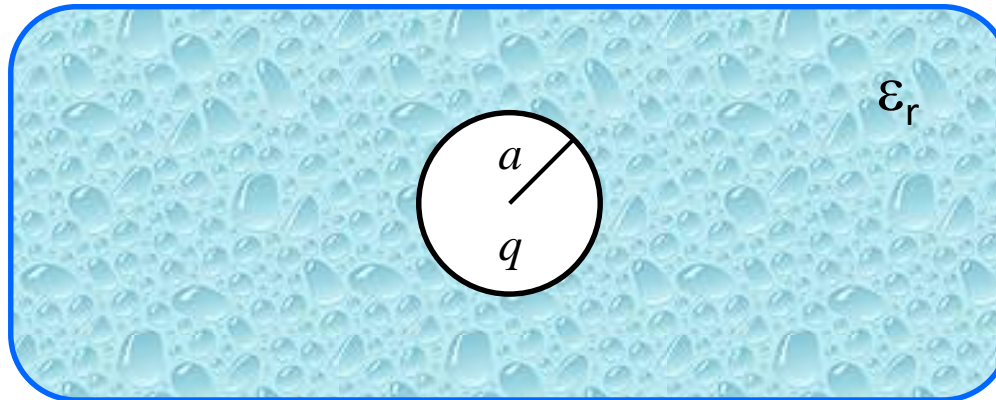


## 7.2 Kontinuumsmodelle

Was ist mit dem Beitrag der elektrostatischen Wechselwirkung,  $\Delta G_{\text{ele}}$  ?

Ladungsdichte auf der Oberfläche der Kavität ist gegeben durch die Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$  und das elektrische Feld  $F$  senkrecht zur Oberfläche.

Für sphärische Kavitäten kann der Ausdruck analytisch bestimmt werden (**Born Modell, 1920**). Nur die Ladung  $q$  in einer kugelförmigen Kavität mit Radius  $a$  wird betrachtet





## Elektrostatistisches Modell (Born-Näherung)

Punktladung  $q$  im Zentrum einer Kugel mit Radius  $a$  befindet sich in einem klassischen Dielektrikum mit relativer Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$ .

Coulomb-Kraft  $F$  zwischen 2 Ladungen mit Abstand  $a$ :

$$F = \frac{q_1 q_2}{4\pi \epsilon a^2} \quad \epsilon_r = \epsilon / \epsilon_0$$

In Medium wird die relative Dielektrizitätskonstante verwendet. Die Coulomb-Kraft ist mit dem negativen des Gradienten des elektrischen Potentials verknüpft:

$$V = \frac{q}{4\pi \epsilon_r \epsilon_0 a}$$

Je polarer das Lösungsmittel, desto höher die Dielektrizitätskonstante und umso kleiner die Kraft, die eine Ladung auf eine andere Ladung in diesem Medium ausübt

Material	Relative dielectric constant, $\epsilon_r$
Vacuum	1.0
Carbon tetrachloride	2.2
Acetone	20.7
Methanol	32.6
Water	78.5



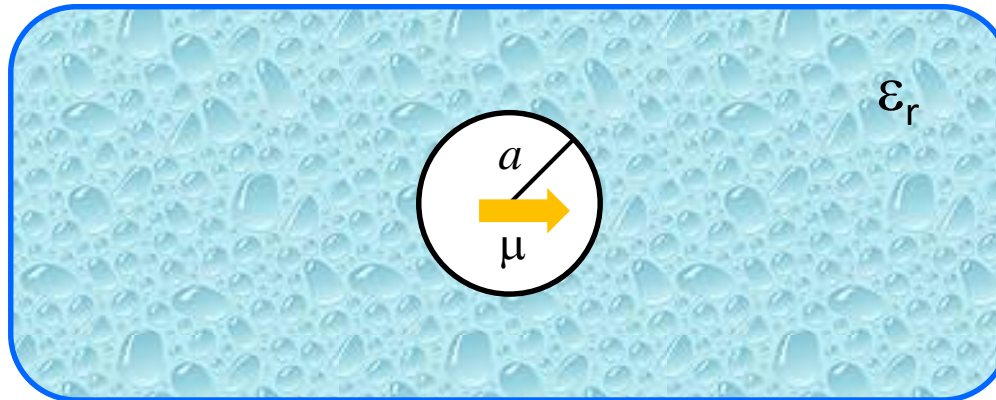
## 7.2 Kontinuumsmodelle

Was ist mit dem Beitrag der elektrostatischen Wechselwirkung,  $\Delta G_{ele}$  ?

Verbesserung des Born-Modells durch **Onsager** (Dipol) und **Kirkwood** (Multipol-Erweiterung) im Jahre 1930.

Der molekulare Dipol  $\mu$  erzeugt Ladung an der Oberfläche der Kavität, auf die das Lösungsmittel „reagiert“ (→ daher der Name „Reaktionsfeld“)

$$\Delta G_{ele} = -\frac{\mu^2}{a^3} \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1}$$

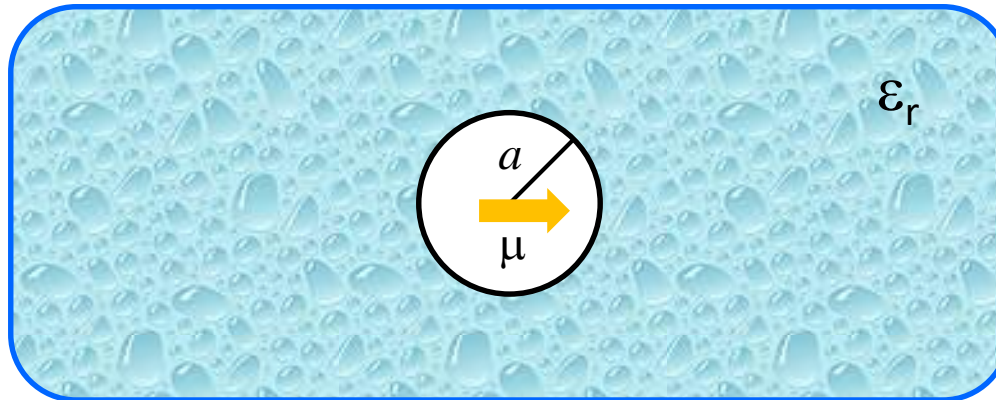




## 7.2 Kontinuumsmodelle

Ein fester molekularer Dipol  $\mu$  beschreibt kein SCRF, da Dipolmoment und Stabilisierung nicht selbst-konsistent berechnet werden. Rückpolarisation des Mediums ändert den molekularen Dipol (abhängig von der Polarisierbarkeit  $\alpha$  des Moleküls)

$$\Delta G_{ele} = -\frac{\mu^2}{a^3} \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \left[ 1 - \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \frac{2\alpha}{a^3} \right]^{-1}$$





## 7.2 Kontinuumsmodelle

Ein fester molekularer Dipol  $\mu$  beschreibt kein SCRF, da Dipolmoment und Stabilisierung nicht selbst-konsistent berechnet werden. Rückpolarisation des Mediums ändert den molekularen Dipol (abhängig von der Polarisierbarkeit  $\alpha$  des Moleküls).

Induzierte Dipole im Medium bringen einen zusätzlichen Term VLM in den Hamilton-Operator ein:

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}_0 + \mathbf{V}_{\text{int}}$$
$$\mathbf{V}_{\text{int}} = - \underbrace{g \cdot \vec{\mu}}_{E_R} \cdot \hat{\mu}$$

$$g = \frac{2(\epsilon_r - 1)}{(2\epsilon_r + 1)a^3}$$

$$\hat{\mu} = - \sum_i \mathbf{r}_i + \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \mathbf{R}_{\alpha}$$

Das Reaktionsfeld  $\mathbf{E}_R$  wird in jedem Schritt aus dem (veränderten) Dipolmoment neu berechnet.



## 7.2 Kontinuumsmodelle

Selbstkonsistente Lösung. Wie implementiert?

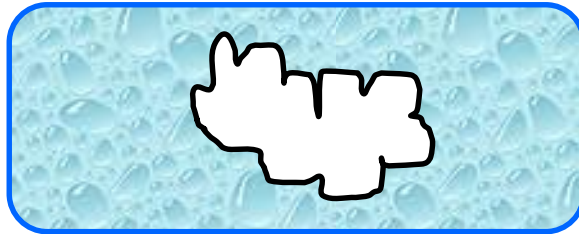
1. Berechnen der Wellenfunktion /**Dichte** ohne Lösungsmittel (im Vakuum),  $\psi^{(0)}, \rho^{(0)}(r), \mathbf{H} = \mathbf{H}_0$
2. Berechnen des **Dipolmoments**  $\vec{\mu}^{(0)} = -\int \rho^{(0)}(\mathbf{r})\mathbf{r} d\mathbf{r} + \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \mathbf{R}_{\alpha}$
3. Berechnen des **Reaktionsfelds** aus dem Dipolmoment  $\vec{\mathbf{E}}_R = -\frac{2(\epsilon_r - 1)}{(2\epsilon_r + 1)a^3} \vec{\mu}^{(0)}$
4. Bestimmen des **Wechselwirkungsoperators**  $\hat{V}_{\text{int}} = \hat{\mu} \cdot \vec{\mathbf{E}}_R$
5. Neuberechnung der Wellenfunktion /**Dichte** im Lösungsmittel  $\psi^{(1)}, \rho^{(1)}(r), \mathbf{H} = \mathbf{H}_0 + \mathbf{V}_{\text{int}}$
6. Zurück zu (2) und Iterieren, bis sich  $\mu, \rho, E_R$  nicht mehr ändern.





### Polarizable Continuum Model (PCM):

- Ersetzen der kugelförmigen Kavität durch eine Form, die der Molekülform angepasst ist (Fläche über van-der-Waals-Radius definiert)



- Detaillierte Beschreibung des **Elektrostatischen Potentials** (nicht nur Punktladung bzw. Dipol)
- Parametrisierung der Kavität /Dispersion



### COnductor-like Screening MOdel (COSMO):

- Auch molekular-geformte Kavitäten
- Detaillierte Beschreibung des **Elektrostatischen Potentials**
- Unterschied zu PCM: Lösungsmittel wird als elektrischer Leiter (*conductor*,  $\epsilon \rightarrow \infty$ ) betrachtet; dann muss das elektrische Feld auf der Oberfläche der Kavität verschwinden. Bei bekannter Verteilung der Ladungen im Molekül lässt sich dann die Abschirm-Ladung an der Fläche bestimmen



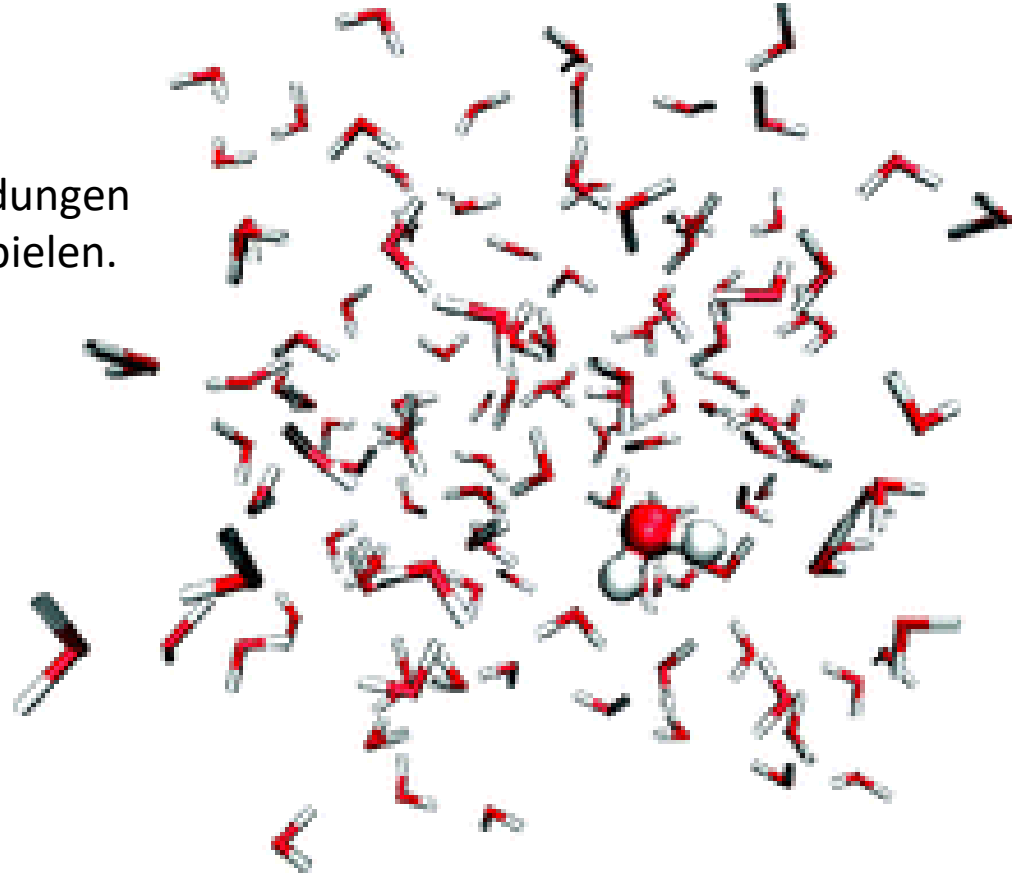
## 7.3 Explizite Beschreibung des LM

### Explizite Beschreibung des Lösungsmittels:

Hinzufügen einzelner / mehrerer Lösungsmittelmoleküle.

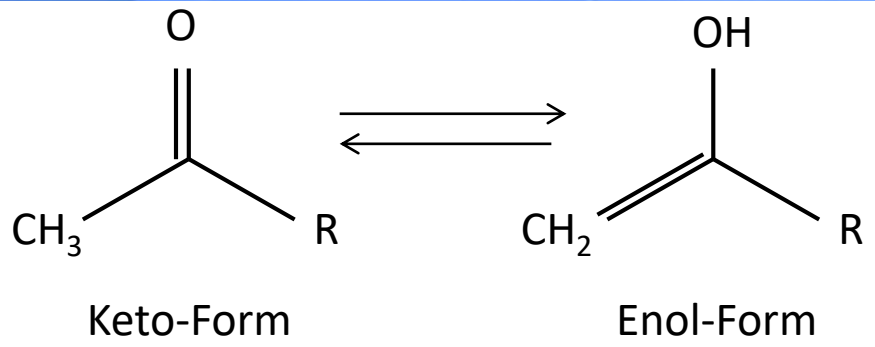
Wann und warum wichtig?

i.d.R. wenn Wasserstoffbrückenbindungen  
mit dem Lösungsmittel eine Rolle spielen.

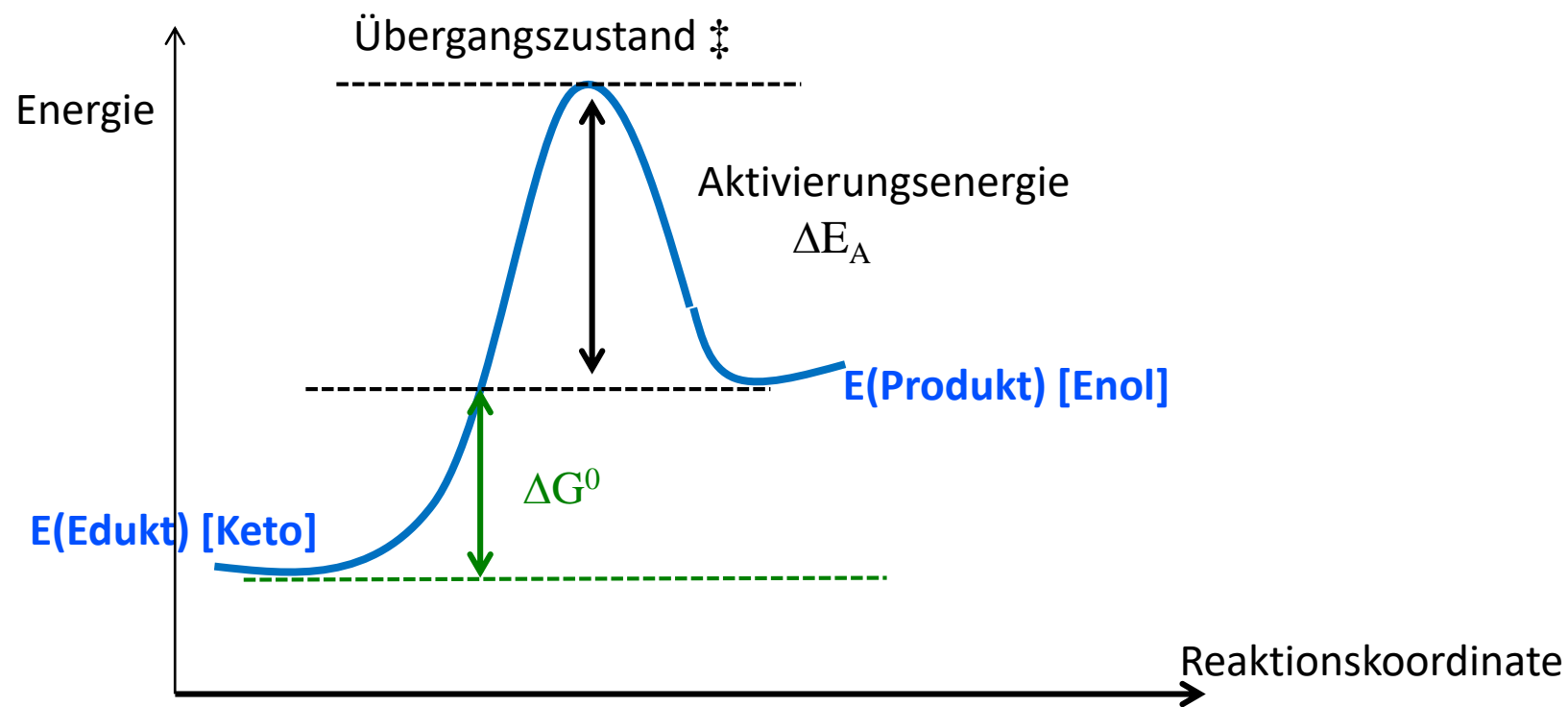




# 7.3 Explizite Beschreibung des LM

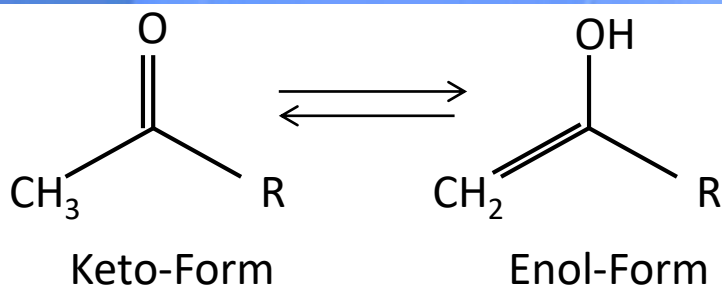


Beispiel: Keto-Enol-Tautomerie





## 7.3 Explizite Beschreibung des LM



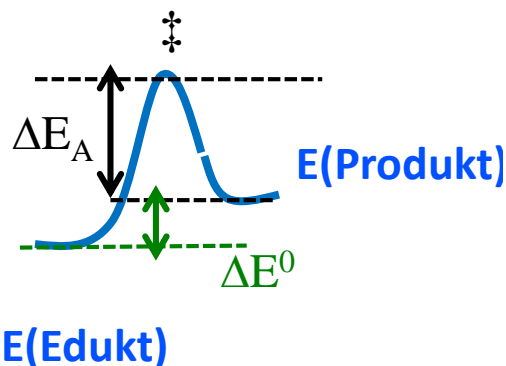
Keto-Enol-Tautomerie;  
 $\sigma$ -Elektron-ziehende Substituenten R erhöhen die Reaktionsbarriere

**Table 1**

Reaction and activation energies, in kcal/mol, for the enolization reaction,  $\text{CH}_3\text{COR} \rightarrow \text{CH}_2\text{CROH}$ , computed with the B3LYP/6-311++g(3df,3pd) method.

R	$\Delta E_r$	$E_{\text{produkt}} - E_{\text{edukt}}$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_A$
	COSMO	Gas phase	COSMO	Gas phase
H	10.8	9.6	71.5	68.8
CH <sub>3</sub>	16.4	11.6	70.4	67.3
NH <sub>2</sub>	28.1	24.3	68.0	66.0
OH	29.7	27.0	77.0	73.4
OCH <sub>3</sub>	29.2	29.3	73.2	72.9
F	26.6	25.4	81.5	77.8
Malonaldehyde	1.9	1.0	57.8	58.6
	2.1 <sup>a</sup>		57.7 <sup>a</sup>	

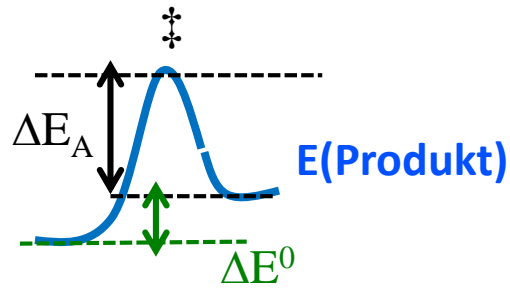
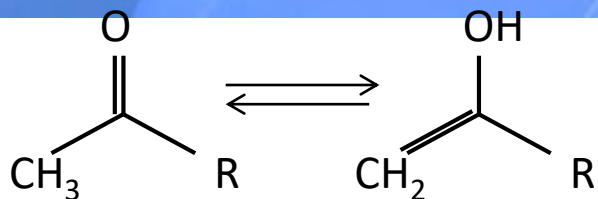
<sup>a</sup> Reported values in Yamabe et al., [22] B3LYP/6-311+g(2d,p)/PCM.



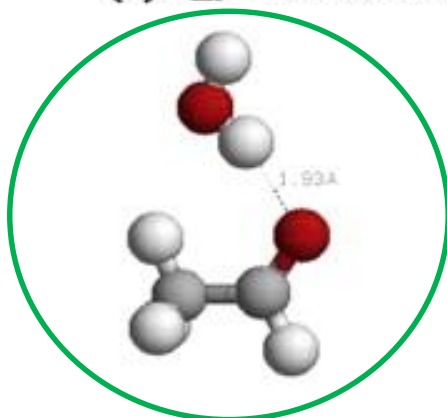
Experiment:  
 $\Delta H^\ddagger = 20 \text{ kcal/mol}$



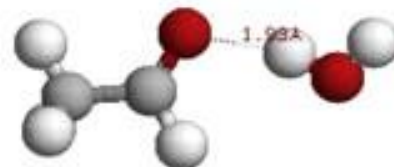
# 7.3 Explizite Beschreibung des LM



(a)  $E_{\text{int}} = -5.3 \text{ kcal/mol}$

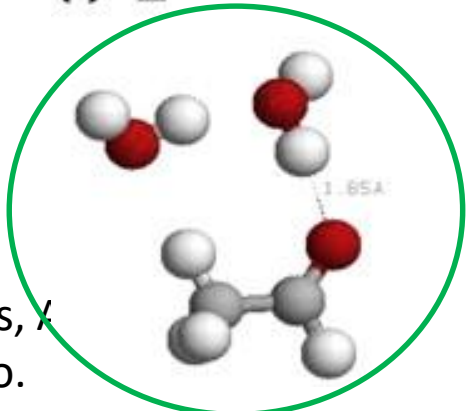


(b)  $E_{\text{int}} = -5.0 \text{ kcal/mol}$

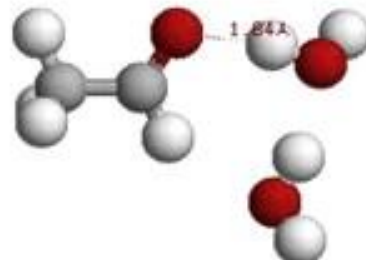


+1 H<sub>2</sub>O Molekül

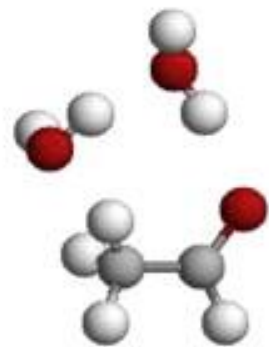
(c)  $E_{\text{int}} = -12.0 \text{ kcal/mol}$



(d)  $E_{\text{int}} = -13.1 \text{ kcal/mol}$



(e)  $E_{\text{int}} = -11.9 \text{ kcal/mol}$

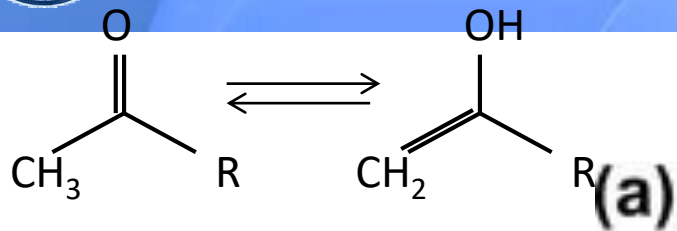


+2 H<sub>2</sub>O Moleküle

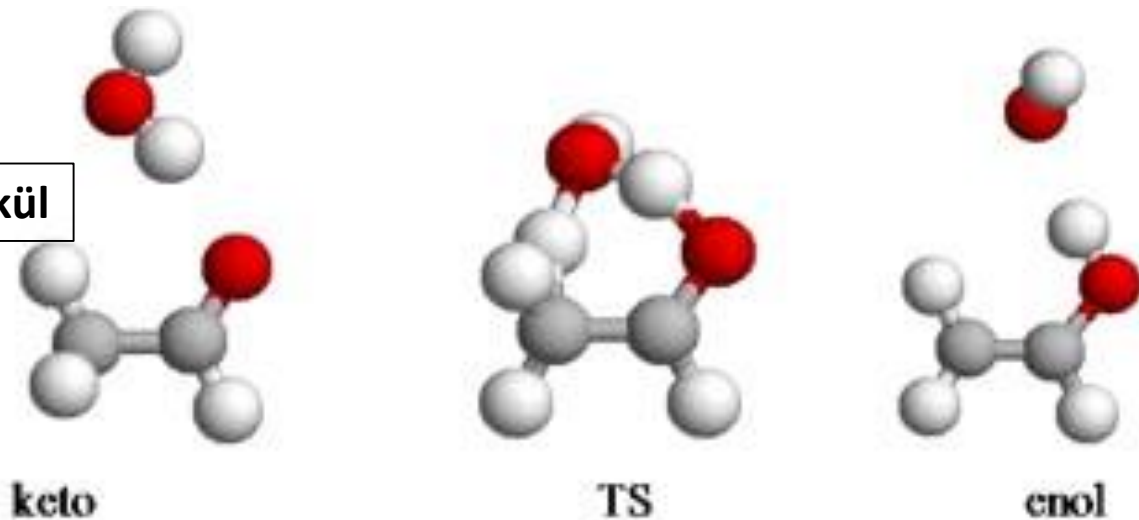
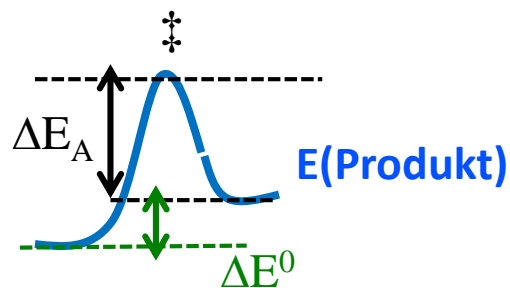
Ref: N. González-Rivas, / Cedillo, Comput. Theo. Chem. 994, 47-53 (2012)



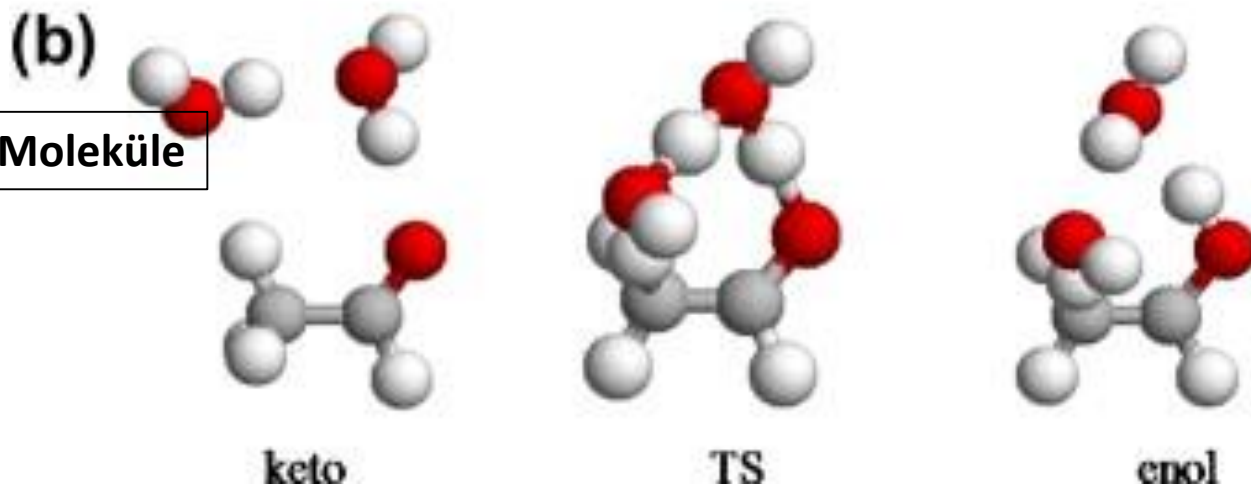
# 7.3 Explizite Beschreibung des LM



+1 H<sub>2</sub>O Molekül



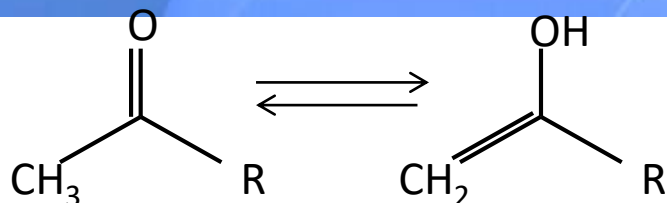
+2 H<sub>2</sub>O Moleküle



Experiment:  
 $\Delta H^\ddagger = 20 \text{ kcal/mol}$



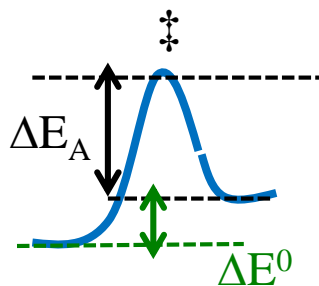
## 7.3 Explizite Beschreibung des LM



**Table 2**

Reaction and activation energies for the enolization reaction of acetaldehyde in gas phase and in solution,

	6-31++g**			
	B3LYP		MP2	
	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$
Gas phase	11.0	69.2	12.9	72.2
One molecule of water	10.1	40.2	11.6	46.1
Two molecules of water	9.0	32.6	9.9	38.5



Experiment:  
 $\Delta H^\ddagger = 20$  kcal/mol

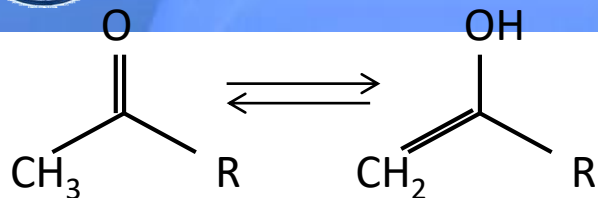
in kcal/mol.

	6-311++g(3df,3pd)			
	B3LYP		MP2	
	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta E_r$	$\Delta E^\ddagger$
	9.6	68.8	9.8	68.3
	9.3	40.5	9.5	41.2
	8.0	33.8	6.9	33.9





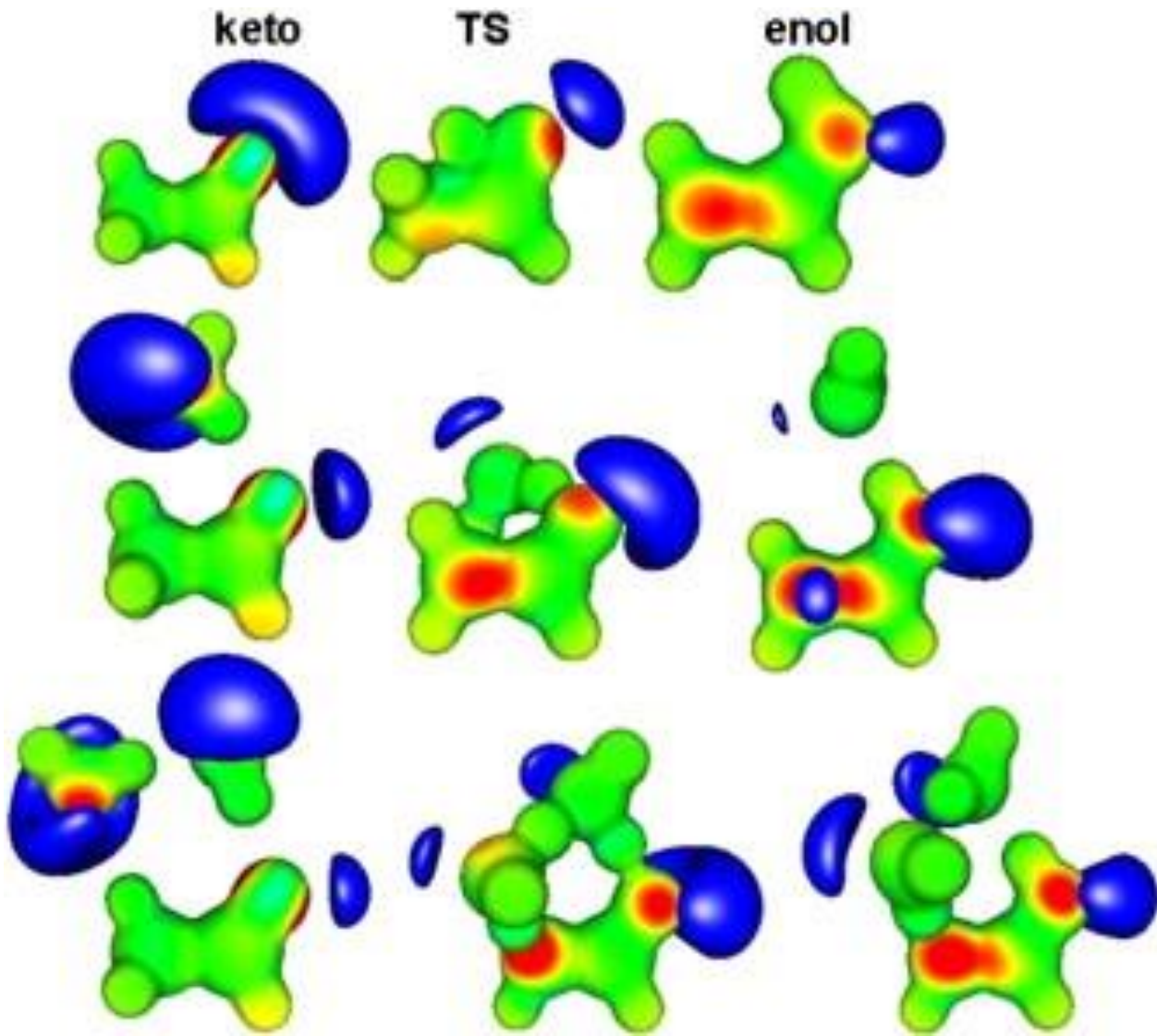
## 7.3 Explizite Beschreibung des LM



Gasphase

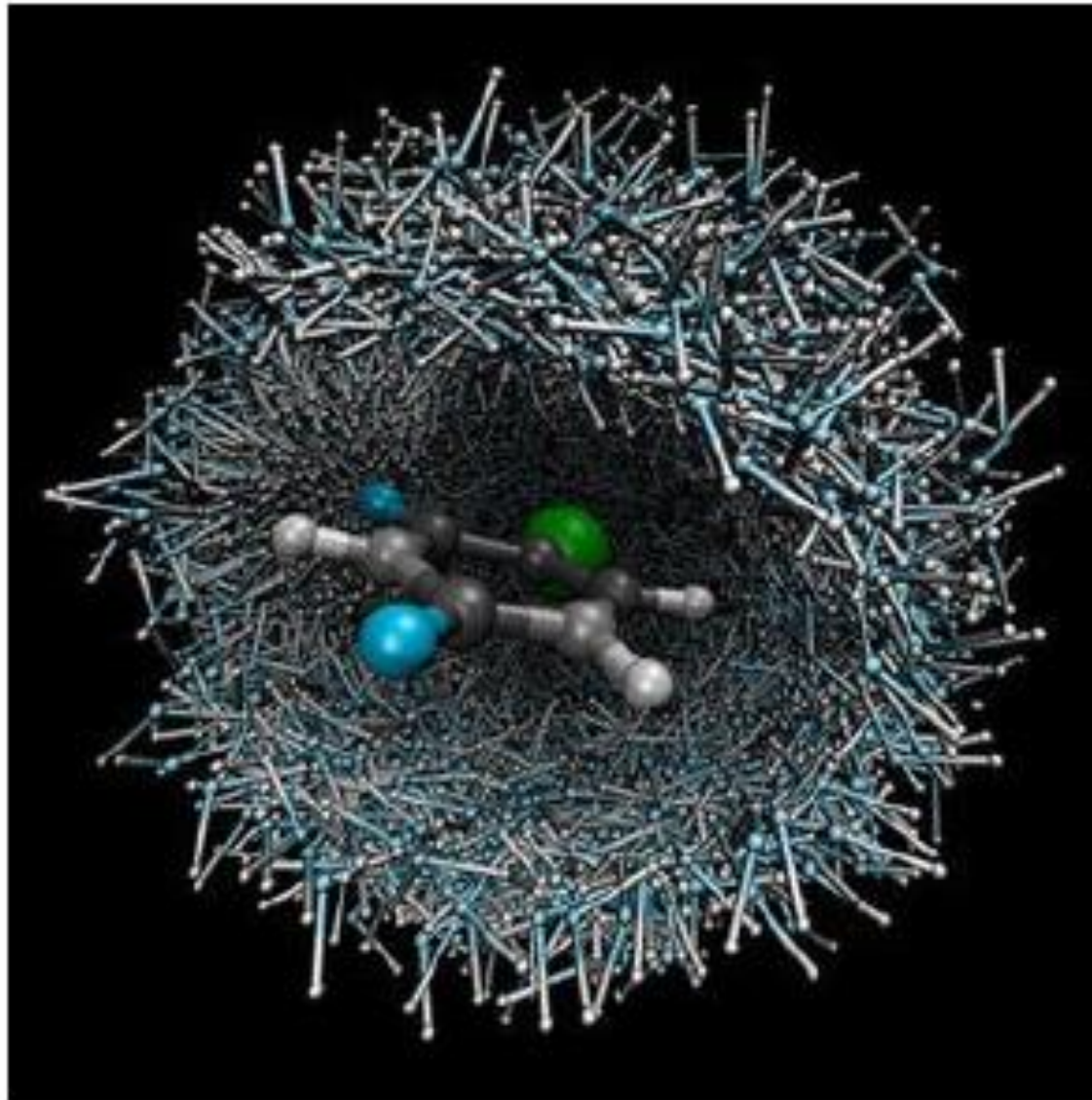
+1 H<sub>2</sub>O Molekül

+2 H<sub>2</sub>O Moleküle



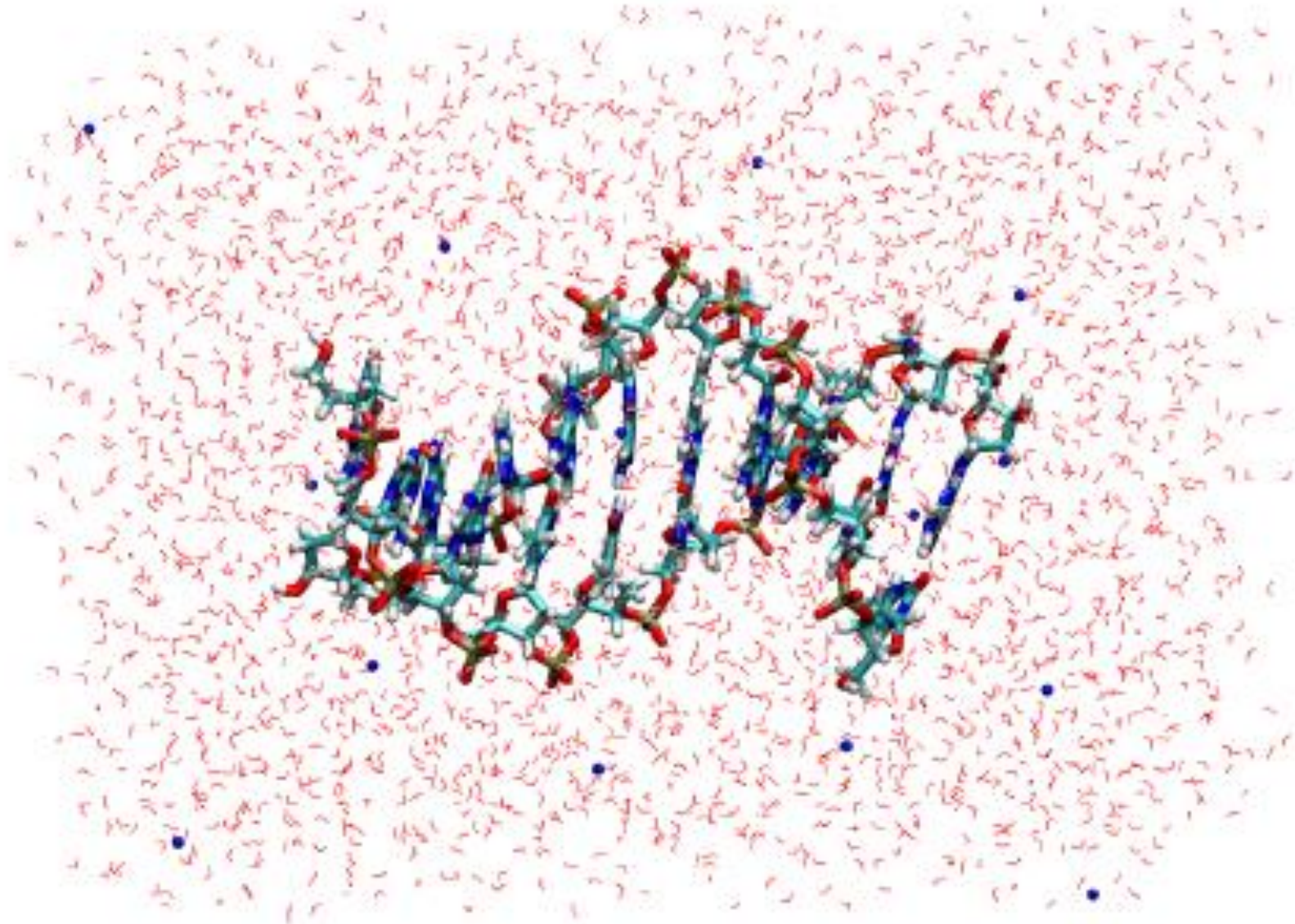


## 7.3 Explizite Beschreibung des LM



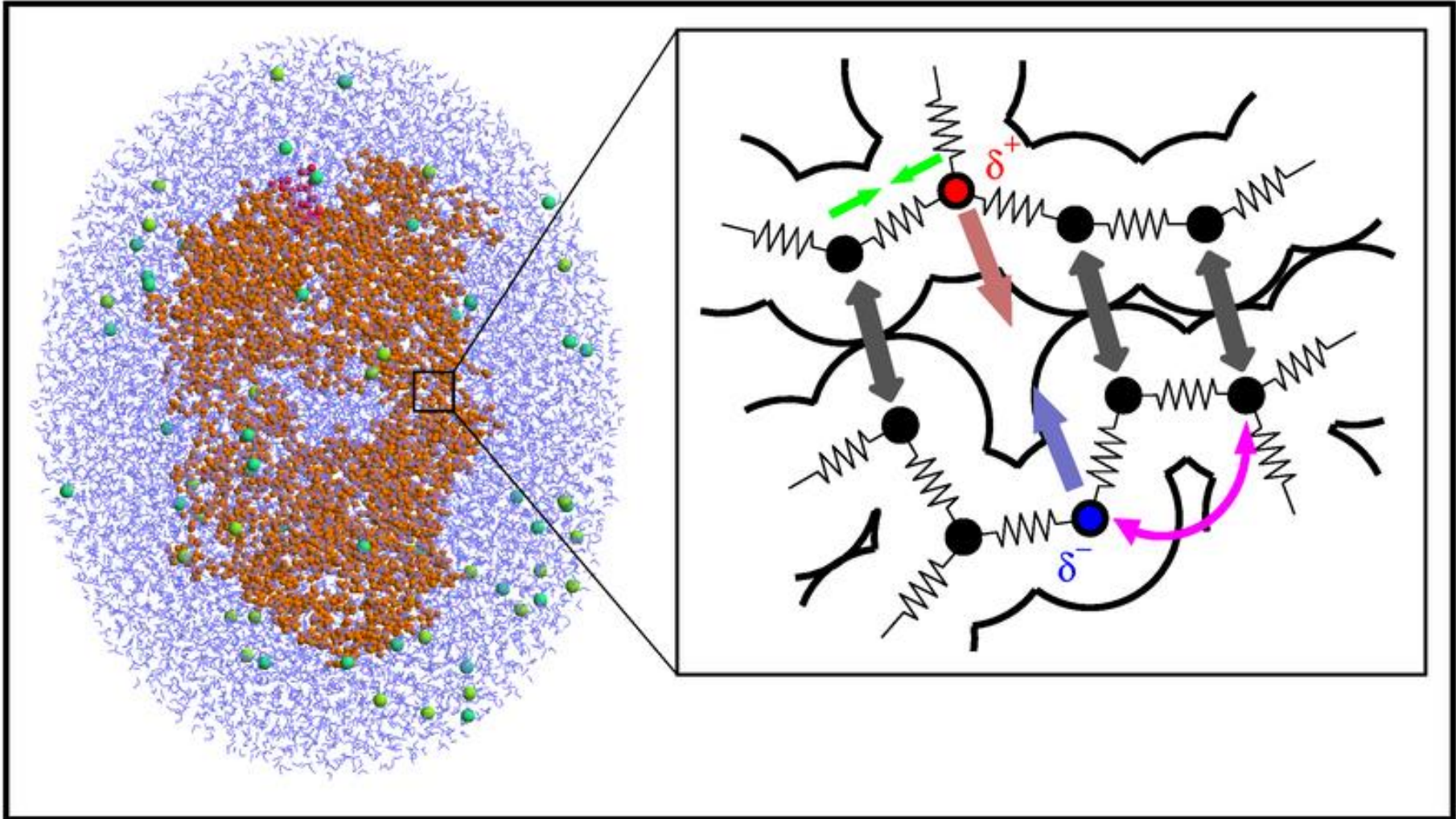


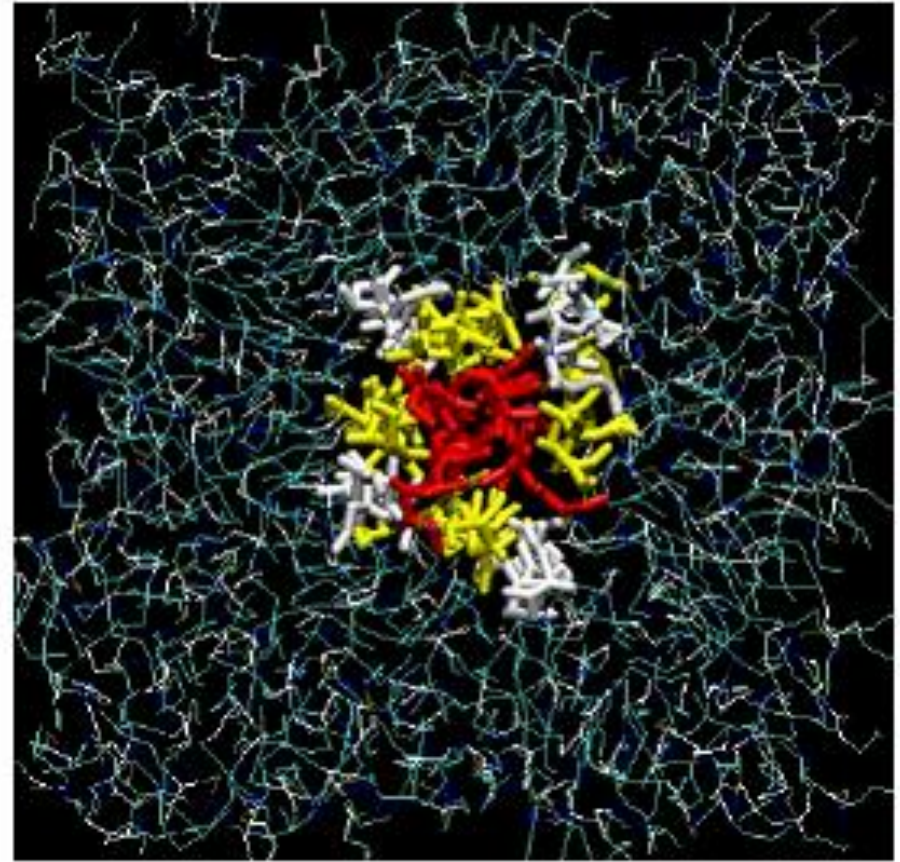
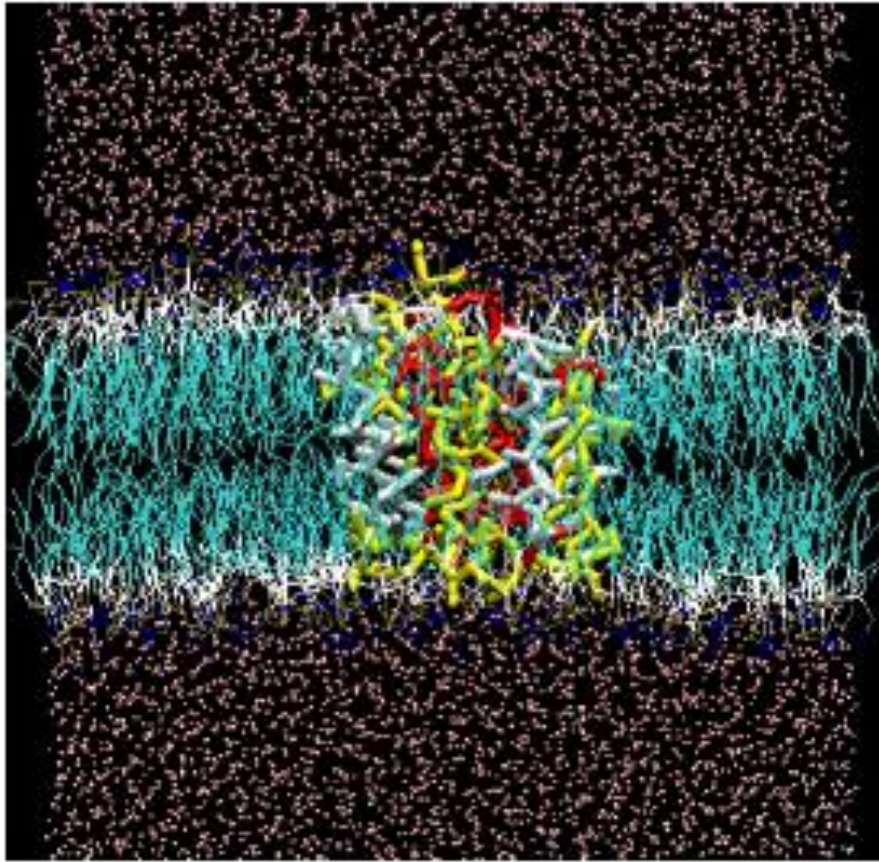
## 7.3 Explizite Beschreibung des LM





# 7.3 Kraftfeldmethode







# Wiederholung: Kraftfeldmethoden: Prinzip

Überlegung: Atome verhalten sich oft sehr ähnlich (z.B. C-H Schwingungen  $2900-3300\text{ cm}^{-1}$ ,  $1.06-1.10\text{ \AA}$ ). Weitere Diversifizierung: noch ähnlicher (Bsp:  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ , ...) → Einteilung in Atom-„Typen“

- Nukleonen und Elektronen werden wie „Atome“ behandelt
- geladene Kugeln
- Wechselwirkungen werden durch Federn dargestellt

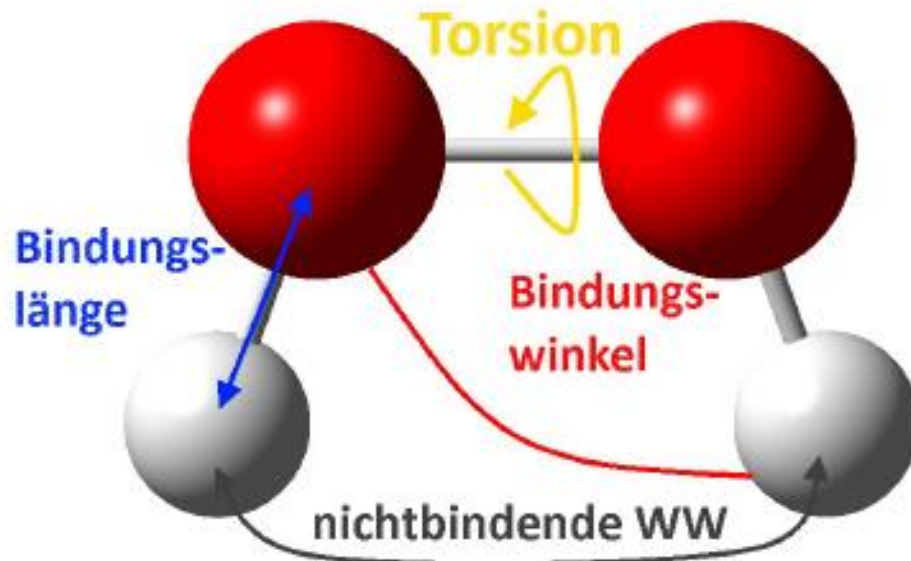


- spezifische Wechselwirkungsparameter



# Wiederholung: Kraftfelder

- Atome werden als Kugeln und Bindungen durch Federn dargestellt
- Bindungen können gestreckt, gebeugt und verdreht werden



$$E_{\text{ges}} = E_{\text{streck}} + E_{\text{beug}} + E_{\text{tors}} + E_{\text{nb}}$$

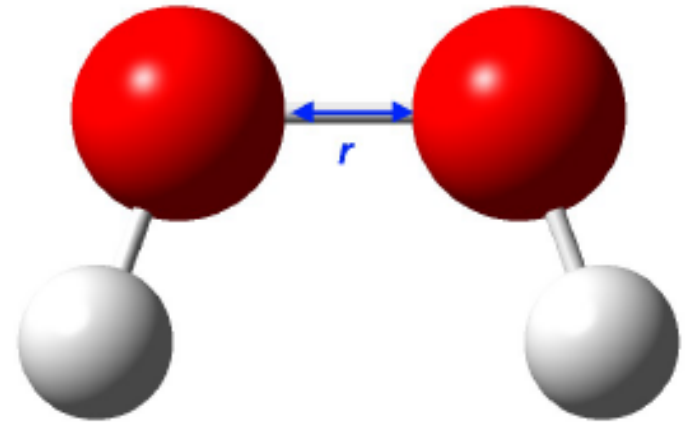


# Wiederholung Kraftfeld: Streckung

Die Energie für die Streckung der Bindungen wird nach dem HOOKSchen Gesetz berechnet.

$$E = \sum_{\text{Bindungen}} k_b (r - r_0)^2$$

$k_b$  Kraftkonstante,  
„Steifheit“ der Feder  
 $r_0$  Gleichgewichtsabstand



Für jedes gebundene Atompaar gibt es einen eindeutigen Parametersatz ( $k_b, r_0$ ) basierend auf dem Atomtyp (C—C, C—H, O—C, ...)



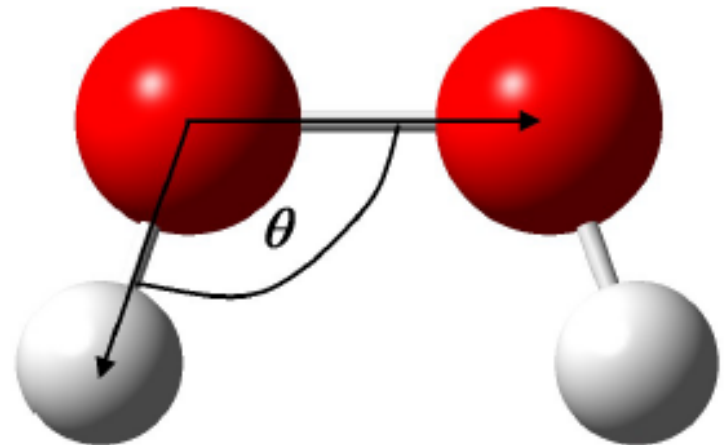


# Wiederholung Kraftfeld: Biegeschwingung

Auch die Energie für das Beugen von Bindungen wird mit dem HOOKSchen Gesetz bestimmt.

$$E = \sum_{\text{Winkel}} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

$k_{\theta}$  Kraftkonstante,  
„Steifheit“ der Feder  
 $\theta_0$  Gleichgewichtswinkel



Für jedes gebundene Atomtripel gibt es einen eindeutigen Parametersatz  $(k_{\theta}, \theta_0)$  basierend auf dem Atomtyp (C–C–C, C–C–H, C–O–C, ...)



# Wiederholung Kraftfeld: Torsion

Korrektur der Energie

Basierend auf einer periodischen Funktion:

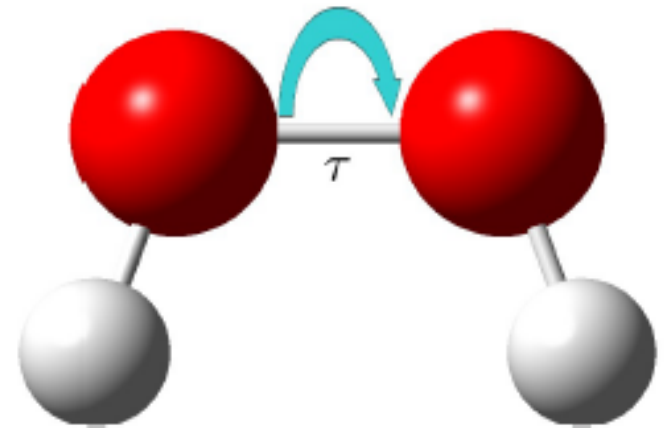
$$E = \sum_{\text{tors}} A (1 + \cos(n\tau + \phi))$$

$A$  Amplitude

$n$  Periodizität  
(Molekülsymmetrie)

$\phi$  Phase

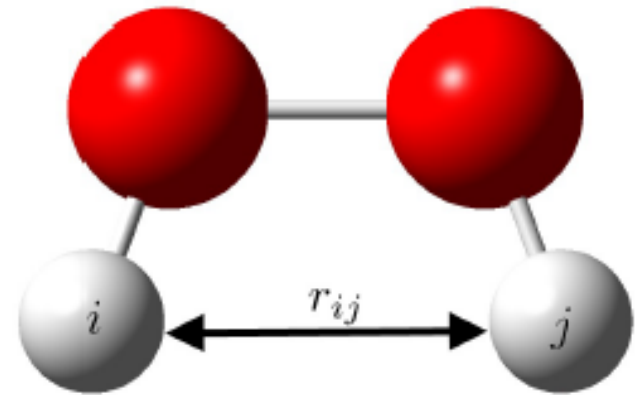
Für jedes gebundene Atomquadrupel gibt es einen eindeutigen Parametersatz basierend auf dem Atomtyp (C-C-C-C, H-C-C-H, C-O-C-N, ...)





# Wiederholung: Nicht-bindende Wechselwirkung

Nichtbindende Wechselwirkung ist die paarweise Summe aller möglichen wechselwirkenden (nichtgebundenen) Atome  $i$  und  $j$ .

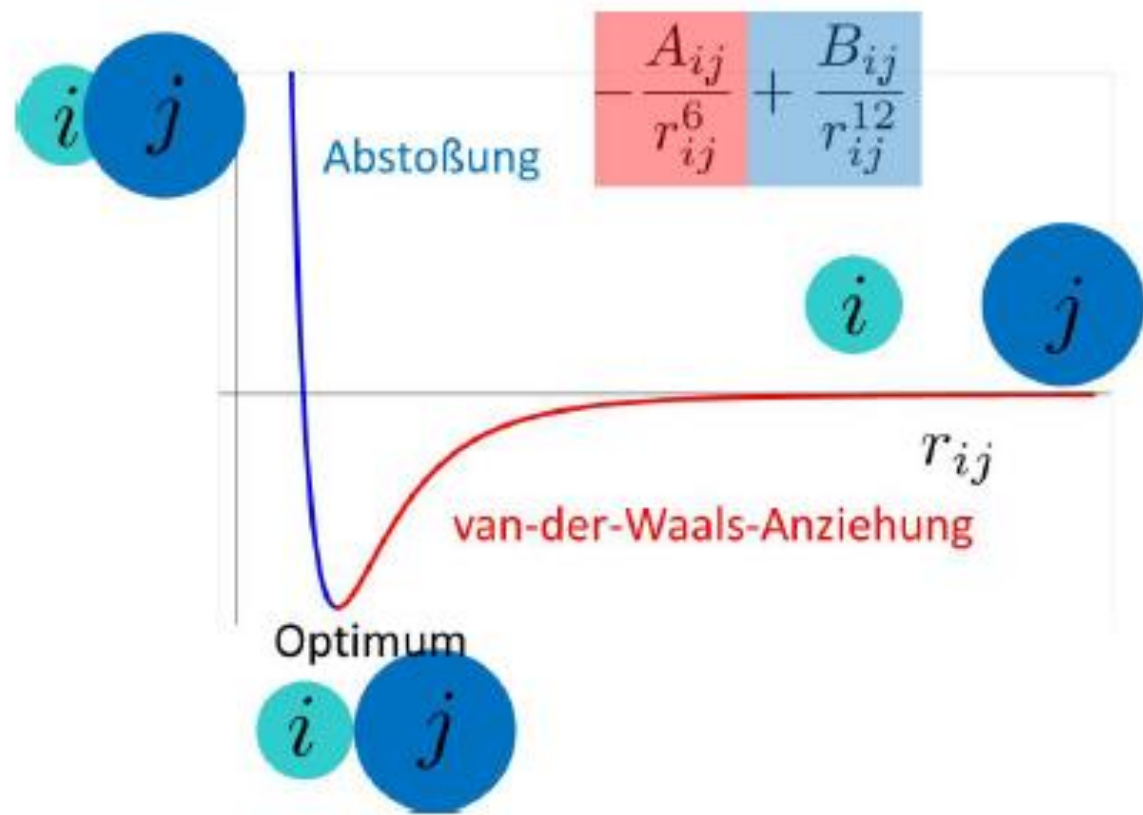


Es tragen verschiedene Beiträge bei:

$$E = \underbrace{\sum_{ij} \left( \underbrace{-\frac{A_{ij}}{r^6}}_{\text{Anziehung}} + \underbrace{\frac{B_{ij}}{r^{12}}}_{\text{Abstoßung}} \right)}_{\text{van der Waals}} + \underbrace{\sum_{ij} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}}_{\text{Coulomb}}_{\text{elektrostatisch}}$$



# Nicht-bindende Wechselwirkung – van der Waals





# Wiederholung: Implementierung

Typ	Beschreibung	Typ	Beschreibung
1	C sp <sup>3</sup> -Kohlenstoff	28	H Enol oder Amid
2	C sp <sup>2</sup> -Kohlenstoff, Alken	48	H Ammonium
3	C sp <sup>2</sup> -Kohlenstoff, Carbonyl, Imin	36	D Deuterium
4	C sp-Kohlenstoff	20	lp lone pair
22	C Cyclopropan	15	S Sulfid (R <sub>2</sub> S)
29	C Radikal	16	S+ Sulfonium (R <sub>3</sub> S <sup>+</sup> )
30	C <sup>+</sup> Kation	17	S Sulfoxid (R <sub>2</sub> SO)
38	C sp <sup>2</sup> -Kohlenstoff, Cyclopropen	18	S Sulfon (R <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> )
50	C sp <sup>2</sup> -Kohlenstoff, aromatisch	42	S sp <sup>2</sup> -Schwefel, Thiophen
56	C sp <sup>3</sup> -Kohlenstoff, Cyclobutan	11	F Fluor(id)
57	C sp <sup>2</sup> -Kohlenstoff, Cyclobuten	12	Cl Chlor(id)
58	C Carbonyl, Cyclobutanon	13	Br Brom(id)
67	C Carbonyl, Cyclopropanon	14	I Iod(id)
68	C Carbonyl, Keten	26	B Bor, trigonal
71	C Keton	27	B Bor, tetraedrisch
8	N sp <sup>3</sup> -Stickstoff	19	Si Silan
9	N sp <sup>2</sup> -Stickstoff, Amid	25	P Phosphan (R <sub>3</sub> P)
10	N sp-Stickstoff	60	P Phosphor (pentavalent)



# Wiederholung: Implementierung

Typ	Beschreibung	Typ	Beschreibung		
37	N	azo- oder Pyridin ( $-N=$ )	51	He	Helium
39	$N^+$	$sp^3$ -Stickstoff, Ammonium ( $R_4N^+$ )	52	Ne	Neon
40	N	$sp^2$ -Stickstoff, Pyrrol	53	Ar	Argon
43	N	Azoxy-, ( $-N=N-O$ )	54	Kr	Krypton
45	N	Azid-, Zentralatom	55	Xe	Xenon
46	N	Nitro-, ( $-NO_2$ )	31	Ge	Germanium
72	N	Imin, Oxim, ( $=N-$ )	32	Sn	Zinn
6	O	$sp^3$ -Sauerstoff	33	Pb	Blei ( $R_4Pb$ )
7	O	$sp^2$ -Sauerstoff, Carbonyl	34	Se	Selen
41	O	$sp^2$ -Sauerstoff, Furan	35	Te	Tellur
47	$O^-$	Carboxylat	59	Mg	Magnesium
49	O	Epoxy	61	Fe	Eisen(II)
69	O	Aminoxid	62	Fe	Eisen(III)
70	O	Keton	63	Ni	Nickel(II)
5	H	Wasserstoff, außer an N oder O	64	Ni	Nickel(III)
21	H	Alkohol (OH)	65	Co	Cobalt(II)
23	H	Amin (NH)	66	Co	Cobalt(III)
24	H	Carboxyl (COOH)			



## 7.3 Kraftfeldmethoden

Für viele Systeme sind **nicht-Gleichgewicht Informationen** wichtig.

Beispiel: **Transportphänomene**, wie wandert ein Substrat zum Reaktionszentrum? Was passiert, wenn das Reaktionszentrum erreicht ist? Ändert sich die Form/Geometrie des Proteins / Enzyms? ...

Des weiteren reicht es oft nicht zu wissen, was ein Molekül alleine macht, sondern was ein MOL an Molekülen macht (→ statistische Thermodynamik). Es müssen die **Bewegungen vieler Moleküle**, die sich evtl. gegenseitig beeinflussen, **simuliert** werden.

Hierzu muss die Bewegung der Moleküle simuliert werden (→ **Molecular Dynamics MD**). Für statistische Informationen wird ein Mittelwert gebildet.

→ **Statistische Thermodynamik**



## 7.3 QM/MM: Idee

Für viele große Systeme ist eine genaue Beschreibung eines Teils des Gesamtsystems besonders wichtig.

Beispiel:

**Enzyme.** Die Beschreibung des sog. aktiven Zentrums des Enzyms (Reaktionszentrum) ist sehr wichtig; Rest ist nur eine Art „Gerüst“.

**Moleküle in Lösung.** Die Beschreibung (chemische Reaktivität, Geometrie, angeregte Zustände) des Moleküls ist wichtig, Lösungsmittel ist nur „Umgebung“.

Idee: Unterteilung des großen Systems in einen kleinen Teil, der **quantenmechanisch** beschrieben wird (DFT, HF, MP2, semiempirische Methoden,...), **QM**, und einen großen Rest, der mit Kraftfeldmethoden beschrieben wird, **MM (molecular mechanics)**.

Die beiden Rechnungen müssen dann noch irgendwie über einen Wechselwirkungsterm gekoppelt werden: **QM/MM**

?



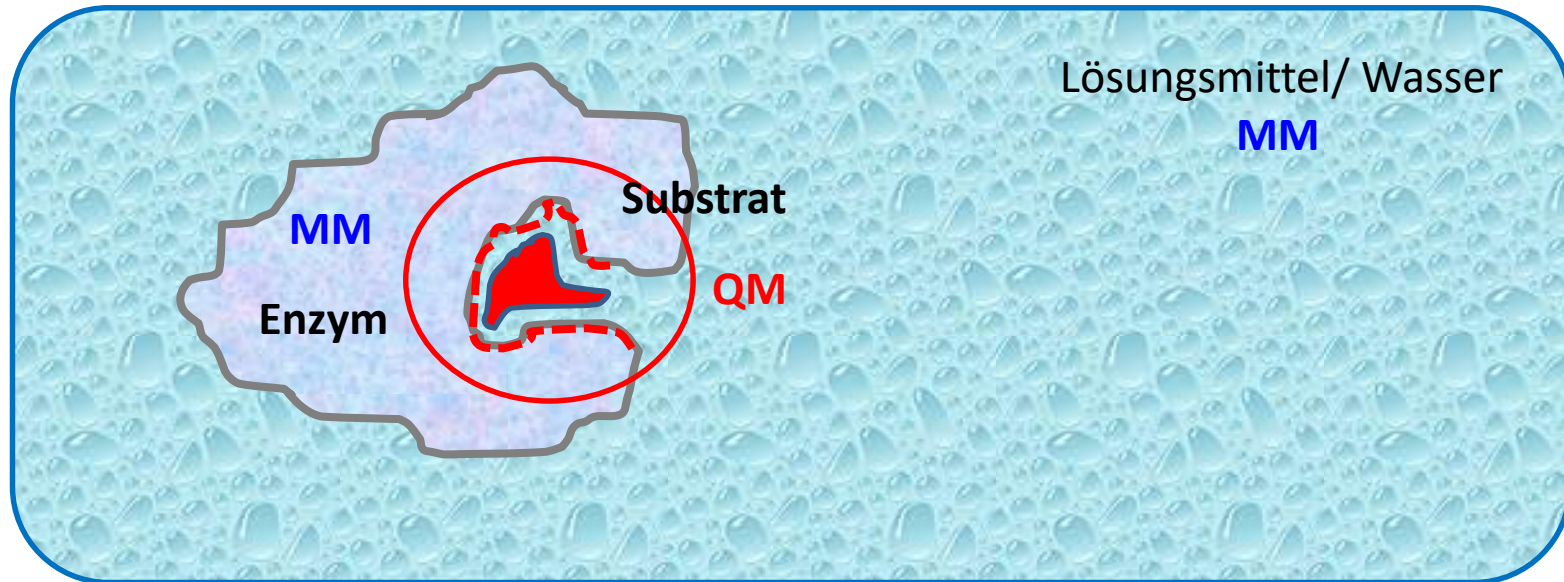


## 7.3 QM/MM Prinzip

### QM/MM:

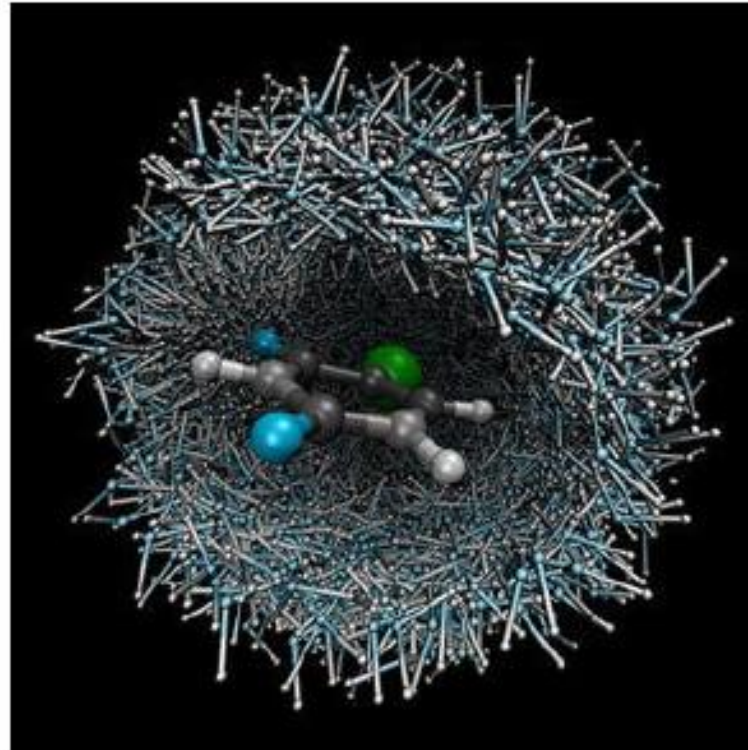
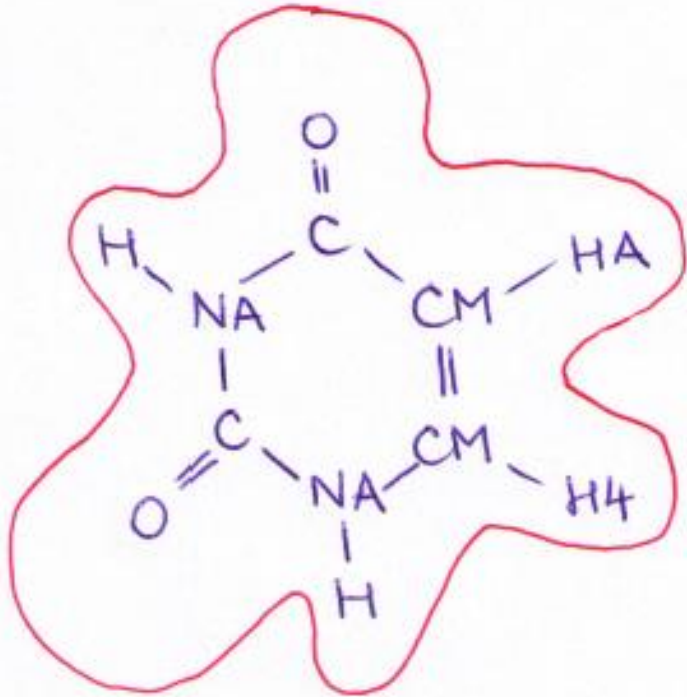
Verwendung von quantenmechanischen Methoden (QM) für den wichtigen /  
interessanten Teil des Systems

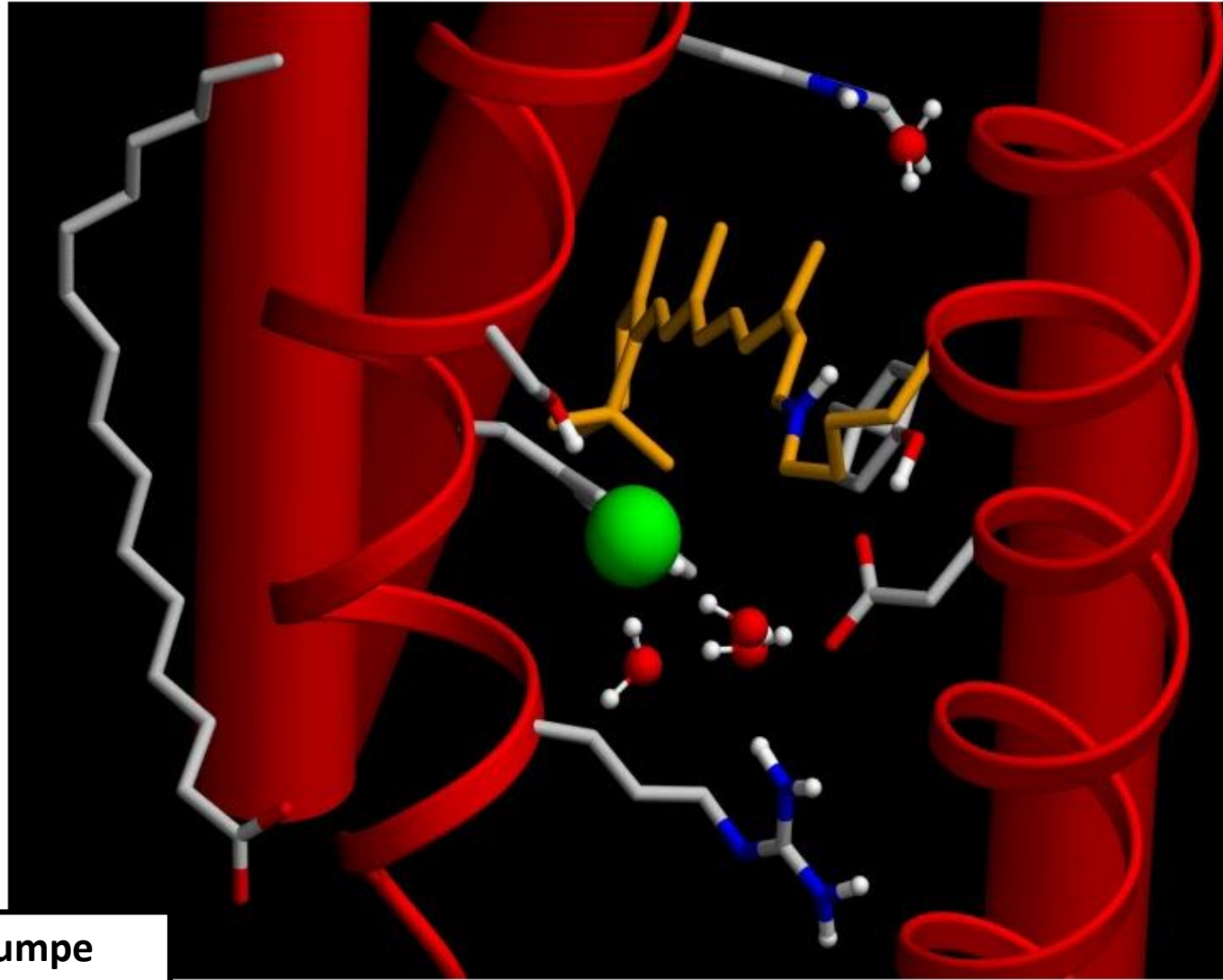
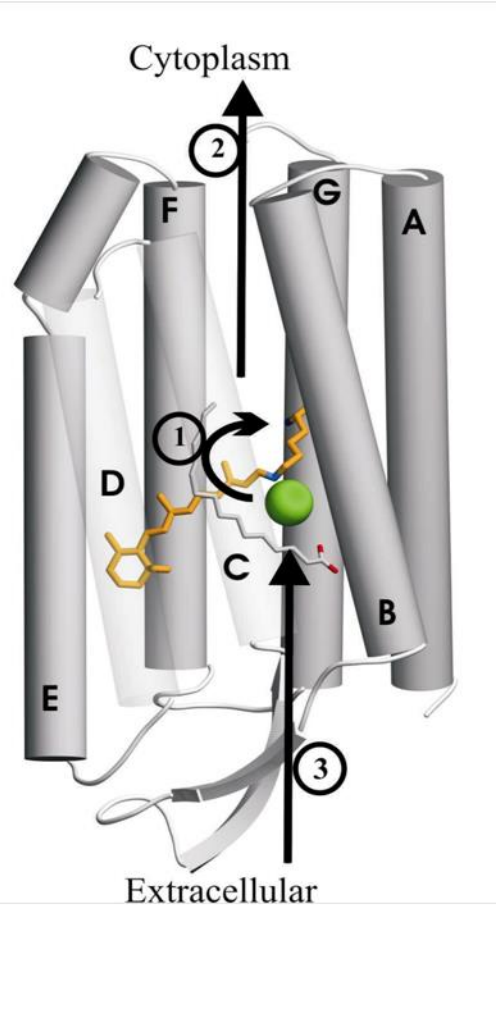
Kraftfeld / Molecular Mechanics (MM) für den Rest des Systems





# 7.3 Anwendungsbeispiele: QM/MM



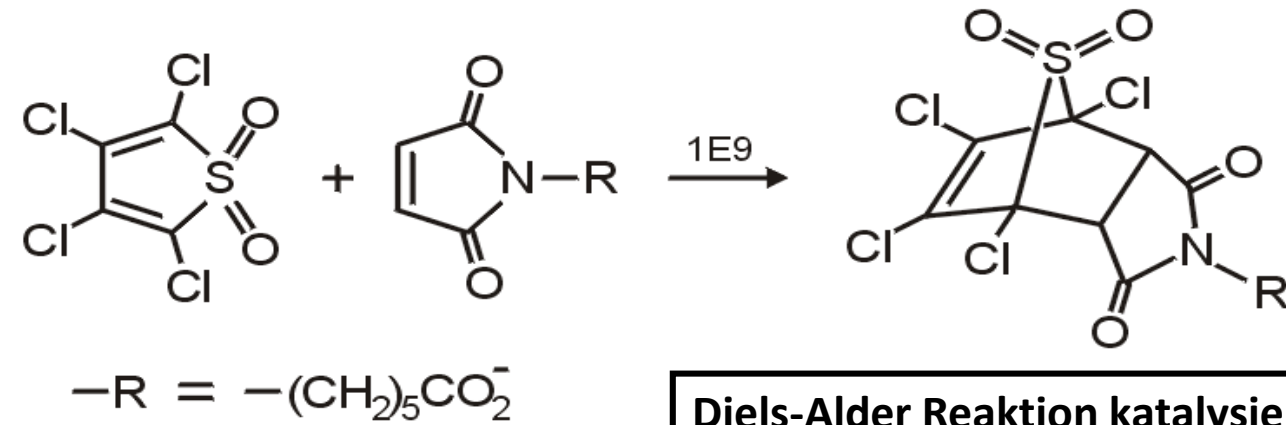


**Halorhodopsin – Chlorid-Pumpe**

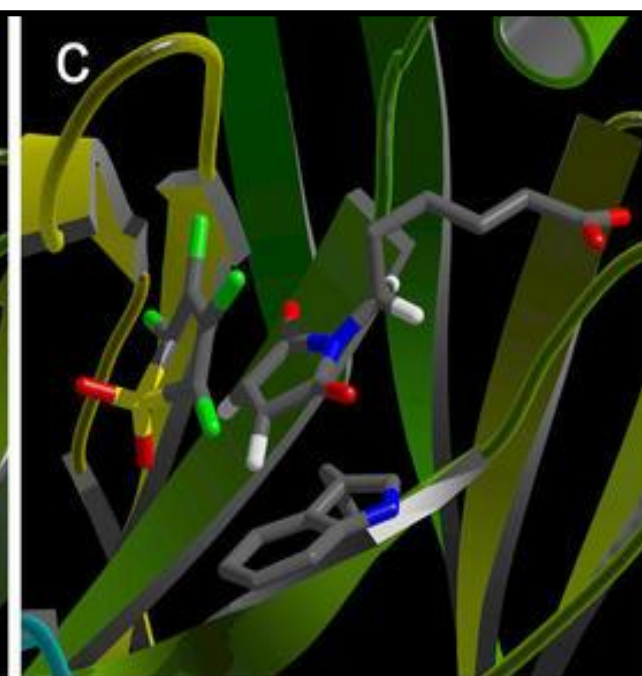
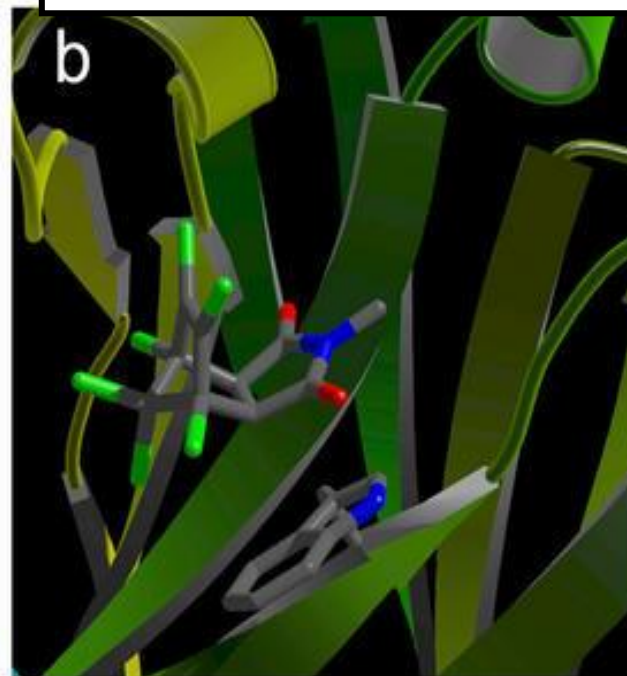
Bild: J. Smith, Heidelberg



# 7.3 Anwendungsbeispiele: QM/MM



**Diels-Alder Reaktion katalysiert durch Enzym 1E9  
(Antikörper-Katalysator)**





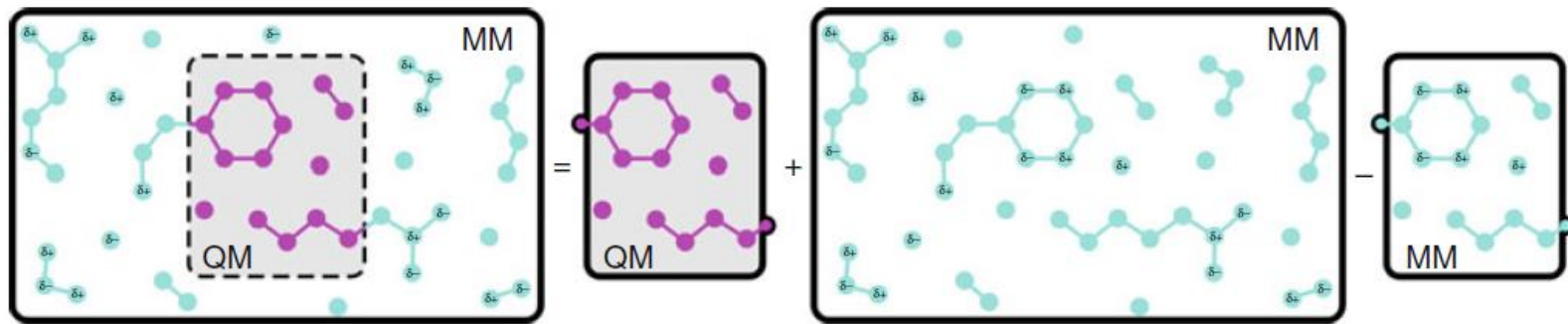
## 7.3 QM/MM: MM Teil

$$\begin{aligned} E_{\text{el}}(\mathbf{R}_1, \dots, \mathbf{R}_N) = & \frac{1}{2} \sum_i^{\text{bonds}} k_i (r_i - r_i^0)^2 + \frac{1}{2} \sum_i^{\text{angles}} k_j^\theta (\theta_j - \theta_j^0)^2 \\ & + \frac{1}{2} \sum_n^{\text{torsions}} \cos(n_n \omega_n - \gamma_n) \\ & + \sum_I \sum_{J>I} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_I q_J}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} \\ & + \sum_I \sum_{J>I} 4\epsilon_{IJ} \left[ \left( \frac{\sigma_{IJ}}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{IJ}}{|\mathbf{R}_I - \mathbf{R}_J|} \right)^6 \right] \end{aligned}$$



# 7.3 Subtraktive QM-MM Kopplung

ONIOM Schema:



$$V_{\text{QM/MM}} = V_{\text{MM}}(\text{MM} + \text{QM}) + V_{\text{QM}}(\text{QM}) - V_{\text{MM}}(\text{QM}).$$



## 7.3 QM/MM Hamiltonian

Effektiver Hamilton-Operator für ein QM/MM System:

$$\hat{H}_{eff} = \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM}$$

QM: Hamilton-Operator des quantenmechanischen Systems (Vakuum), für MM wird die potentielle Energie genommen und QM/MM ist der Wechselwirkungsteil. Gesamtenergie des Systems:

$$E = \langle \Psi_{QM} | \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{QM/MM} | \Psi_{QM} \rangle + V_{MM}$$

Form des Wechselwirkungsteils?



- **Mechanisches Einbetten:**

$$E_{tot} = E_{QM} + E_{MM} + E_{QM/MM}$$

$E_{QM}$  berechnet für das isolierte QM System. Wechselwirkung nur in der Energie

- **Elektrostatisches Einbetten**

$$E_{tot} = E'_{QM} + E_{MM} + E_{QM/MM}$$

$E_{QM}'$  berechnet für das eingebettete QM System.

- **Polarisierbares Einbetten**

$$E_{tot} = E'_{QM} + E'_{MM} + E_{QM/MM}$$

MM Ladungen werden durch das QM-System polarisiert





## 7.3 QM/MM Hamiltonian

Effektiver Hamilton-Operator für ein QM/MM System:

$$\hat{H}_{eff} = \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM}$$

Form des Wechselwirkungsteils?

(Einfachster) Ansatz: **Mechanische Einbettung**. Nur *van-der-Waals Wechselwirkung*:

$$H_{QM/MM} = \sum_{\substack{i \in MM \\ j \in QM}} V_{ij}^{vdW}(r_i, r_j)$$

Gibt hauptsächlich sterische Effekte

(Vorteil): Effekte können auseinander gehalten werden



## 7.3 QM/MM Hamiltonian

Effektiver Hamilton-Operator für ein QM/MM System:

$$\hat{H}_{eff} = \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM}$$

Form des Wechselwirkungsteils?

Ansatz: **Elektrostatische Einbettung**, zusätzlich zu **van-der-Waals Wechselwirkung**:

$$H_{QM/MM} = \sum_{\substack{i \in MM \\ j \in QM}} V_{ij}^{vdW}(r_i, r_j) + \sum_{i \in MM} q_i \int \frac{\rho_{QM}(r)}{|r - r_i|}$$

Es gibt viele verschiedene Einbettungsformen. Gut funktioniert es, Integrale über die QM Ladungsdichte und die diskreten MM Ladungen zu berechnen.



## 7.3 QM/MM Hamiltonian

Effektiver Hamilton-Operator für ein QM/MM System:

$$\hat{H}_{eff} = \hat{H}_{QM} + \hat{H}_{MM} + \hat{H}_{QM/MM}$$

Form des Wechselwirkungsteils?

Ansatz: **Elektrostatische Einbettung**, zusätzlich zu **van-der-Waals Wechselwirkung**:

$$H_{QM/MM} = \sum_{\substack{i \in MM \\ j \in QM}} V_{ij}^{vdW}(r_i, r_j) + \sum_{i \in MM} q_i \int \frac{\rho_{QM}(r)}{|r - r_i|}$$

Es gibt viele verschiedene Einbettungsformen. Gut funktioniert es, Integrale über die QM Ladungsdichte und die diskreten MM Ladungen zu berechnen.



Form des Wechselwirkungsteils?

$$H_{QM/MM} = - \sum_{i \in QM} \sum_{M \in MM} \frac{Q_M}{r_{i,M}} + \sum_{\alpha \in QM} \sum_{M \in MM} \frac{Z_{\alpha} Q_M}{R_{\alpha,M}} + V^{vdW}$$

$i$  = Summe über die QM Elektronen

$M$  = Summe über die MM Partialladungen

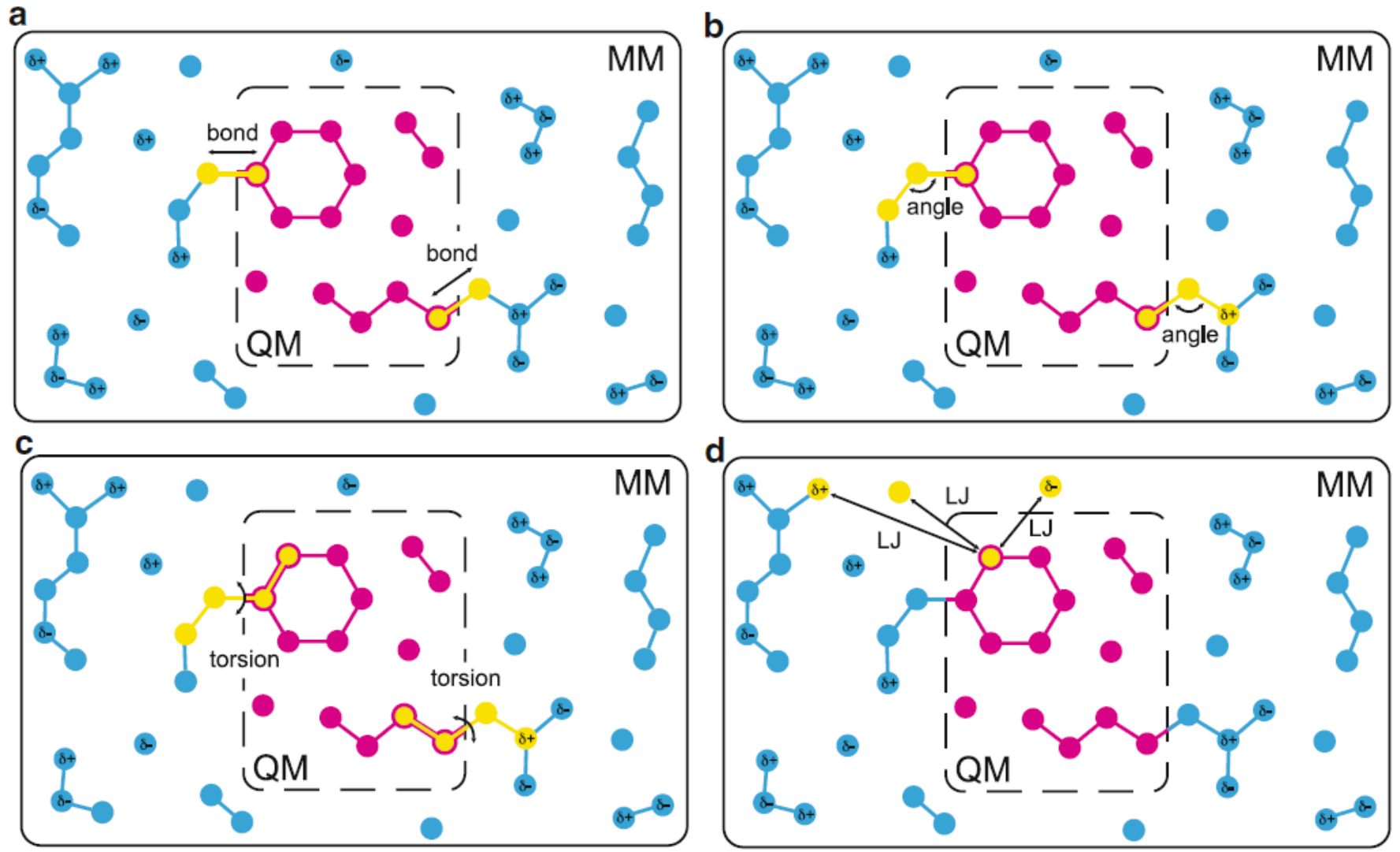
$\alpha$  = Summe über die QM Kerne

1. Term: 1-Elektronen-Wechselwirkung zwischen QM Elektronendichte und MM Partialladungen
2. Term: Coulomb-WW zwischen QM Kernen und MM Ladungen

(Nebenbemerkung: Woher bekommt man die Information über Atomladungen in QM?  
Populationsanalyse? ESP?)



# 7.3 Verknüpfung QM-MM Teil



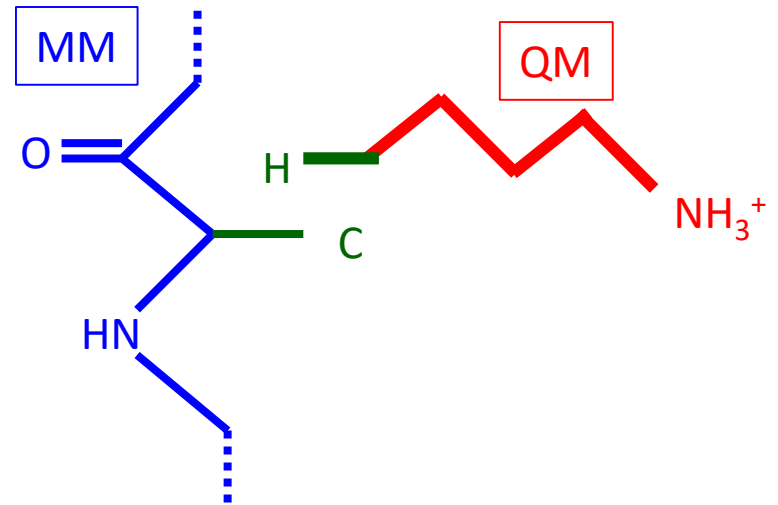
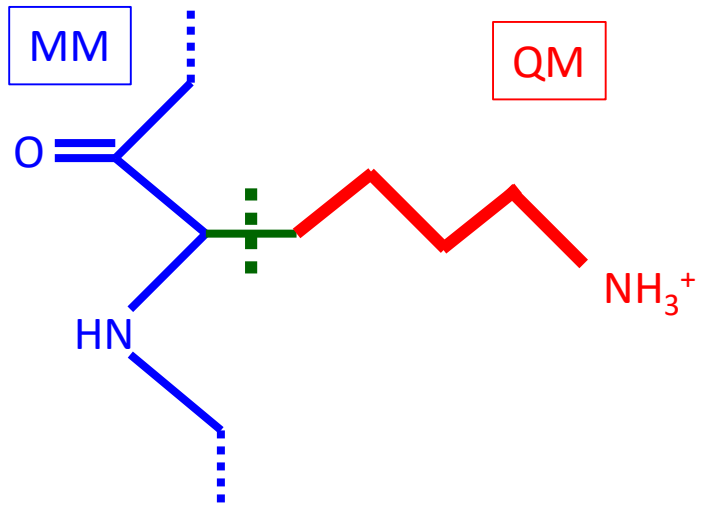


# 7.3 QM/MM Hamiltonian

Was macht man, wenn (**kovalente**) Bindungen zwischen dem QM und dem MM Subsystem vorhanden sind?

Information für Valenzelektronensituation in QM muss richtig sein  
Im MM System muss ein Partner-Atom vorhanden sein, damit die Geometrie kein „loses“ Ende ist.

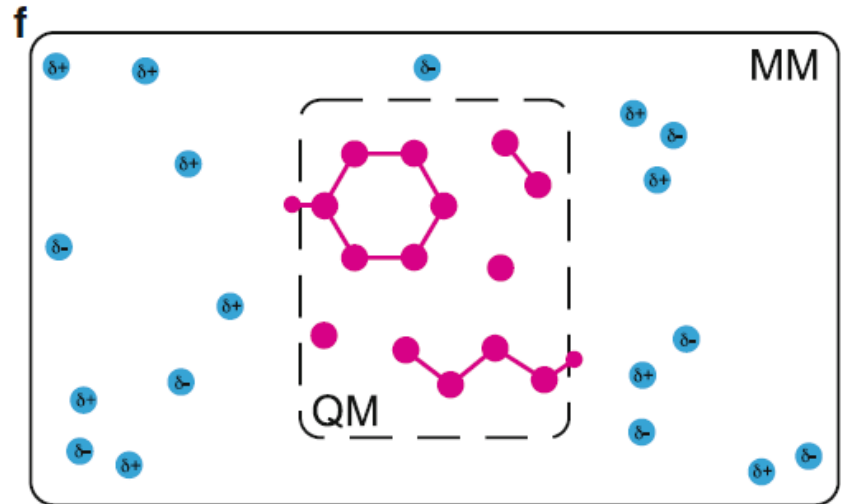
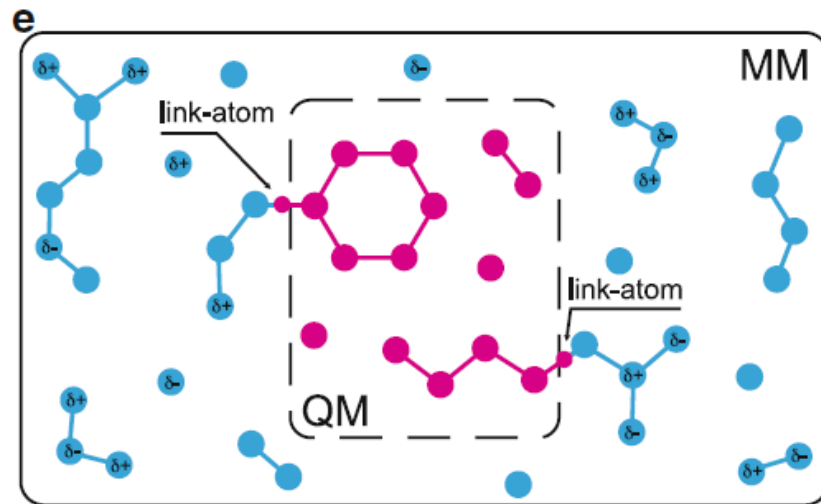
**Verknüpfungs-Atome:** ein **H-Atom** (manchmal auch andere) wird ans lose Ende platziert.



Schema nach Singh und Kollman (1986)



# 7.3 Verknüpfung QM-MM Teil





# 7.3 Verknüpfung QM-MM Teil

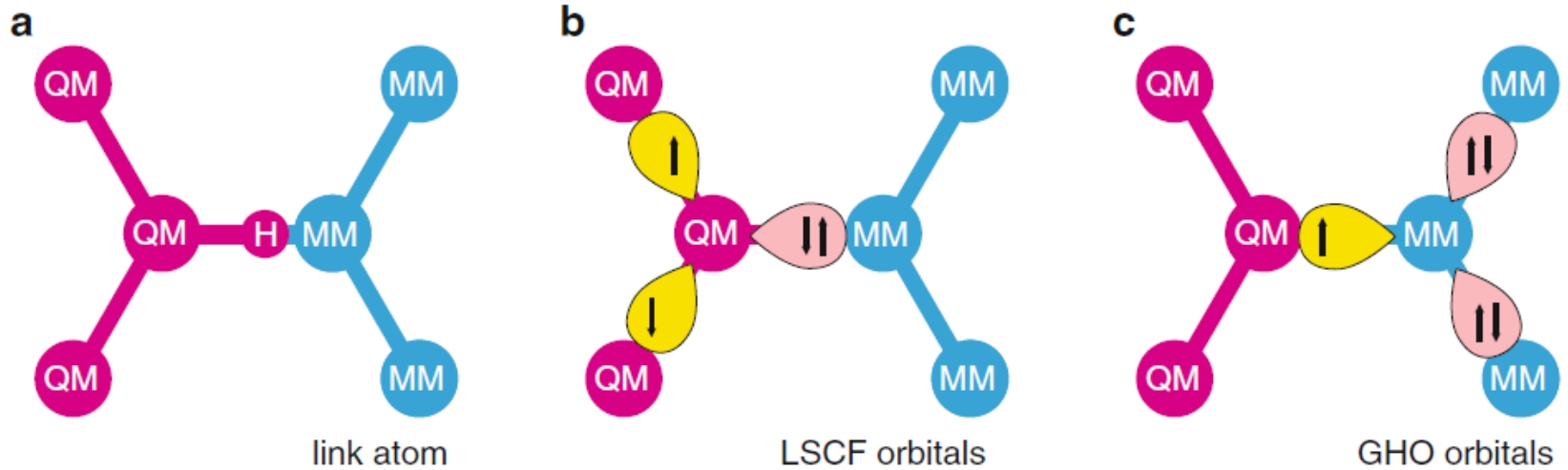


Fig. 5. Different approaches to cap the QM region: link atoms (a) and frozen orbitals (b,c). The hydrogen link atom (a) is placed at an appropriate distance along the QM/MM bond vector and is present only in the QM calculation. In the localized SCF method (b), a set of localized orbitals is placed on the QM atom. During the SCF iterations, the orbital pointing towards the MM atom is double-occupied and frozen, while the other orbitals are single-occupied and optimized. In the generalized hybrid orbital approach (c), a set of localized orbitals is placed on the MM atom. During the SCF interaction, the orbitals pointing towards the other MM atoms are double occupied and frozen, while the orbital pointing towards the QM atom is single-occupied and optimized.





## 7.3 Lösungsmittelleffekte

Lösungsmittel induziert nicht nur quantitative Änderungen der Dynamik (verglichen mit Reaktion in der Gasphase), sondern auch qualitative:

- In polaren Lösungsmitteln: **Stabilisierung von Ionen**  
(relative Energie v. Konfigurationen, andere Reaktionspfade, ...)
- **Stöße** des gelösten Moleküls mit Lösungsmittelmolekülen
- **Käfig-Effekt**: Lösungsmittelhülle verhindert Separation von Produkten/ Edukten

**Self-Consistent Reaction Field (SCRF) Modell**: Lösungsmittel ist uniformes, polarisierbares Medium mit Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$

**Explizite Beschreibung von Lösungsmittelmolekülen**: mehrere Lösungsmittel werden den Rechnungen hinzugefügt (QM, QM/MM oder MM)



## 7.3 Lösungsmittelleffekte

**Self-Consistent Reaction Field (SCRF) Modell:** Lösungsmittel ist uniformes, polarisierbares Medium mit Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$

- Modell funktioniert **gut**, falls elektrostatische Wechselwirkungen dominieren.
- Modell funktioniert **schlecht**, falls das gelöste Molekül mit dem LM wechselwirken kann (z.B. Wasserstoffbrückenbindungen mit dem Lösungsmittel).

**Explizite Beschreibung von Lösungsmittelmolekülen:** mehrere Lösungsmittel werden den Rechnungen hinzugefügt (QM, QM/MM oder MM)