



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Scuola di
Scienze Matematiche
Fisiche e Naturali

Corso di Laurea in Chimica
Curriculum Scienze Chimiche

Dinamica molecolare *ab initio* dell'imidazolo in acqua

Ab initio molecular dynamics of imidazole in water

Relatore:

Gianni Cardini

Correlatore:

Marco Pagliai

Candidato:

Giada Funghi

Anno Accademico 2016/2017

Indice

Introduzione	5
1 Cenni teorici	7
1.1 Teoria del funzionale della densità	7
1.1.1 Approssimazioni per il funzionale di scambio-correlazione	10
1.2 Dinamica Molecolare <i>ab initio</i>	13
1.2.1 Dinamica molecolare Car-Parrinello	14
1.3 Funzione di distribuzione radiale	16
1.4 Trasformata wavelet	18
1.5 Funzione di correlazione	19
2 Dettagli di simulazione	21
2.1 Molecola di imidazolo isolata	21
2.2 Molecola di imidazolo con due molecole di acqua	23
2.3 Simulazione dinamica molecolare Car-Parrinello	24
3 Analisi dati	27
3.1 Analisi strutturale	27
3.1.1 Funzioni di distribuzione radiale a coppie	27
3.1.2 Dinamica del legame a idrogeno	37
3.1.3 Spazio configurazionale del legame ad idrogeno	41
3.1.4 Evoluzione del legame ad idrogeno nel tempo	42
3.2 Analisi vibrazionale	45
3.2.1 Densità degli stati vibrazionali	47
3.2.2 Analisi wavelet	50
4 Conclusioni	53

Introduzione

La molecola di imidazolo, e più in generale l'anello imidazolico, riveste particolare importanza in campo biologico (ad esempio è presente nell'amminoacido istidina e nelle basi azotate puriniche, come l'adenina)[1], farmacologico[2] e tecnologico (ad esempio come agente anticorrosivo) [3, 4].

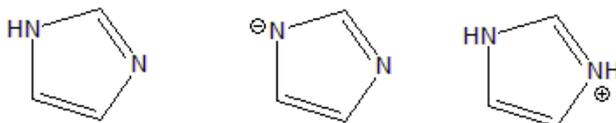


Figura 1: Forma neutra e forme ioniche dell'imidazolo

Da un punto di vista chimico, l'imidazolo è un eterociclo aromatico in cui sono presenti due atomi di azoto che sono coinvolti in differenti legami chimici, come mostrato in Figura 1. La presenza di questi due atomi di azoto conferisce alla molecola interessanti caratteristiche chimiche. Infatti, la molecola ha proprietà anfiprotiche, in quanto NH può cedere H^+ mentre N libero può mettere in compartecipazione il suo doppietto e formare, ad esempio, la specie protonata. Le strutture dell'imidazolo in cui ha perso o accettato un protone sono riportate in Figura 1. Pertanto l'imidazolo libero è una base organica moderatamente forte (pK_a 7.0) e può anche comportarsi come acido debole (pK_a 14.5). Sia il catione che l'anione hanno strutture simmetriche delocalizzate. A pH fisiologico di circa 7.4, si riscontrano concentrazioni apprezzabili sia della specie protonata che di quella neutra: per questo motivo, nei siti attivi degli enzimi sono presenti sia la forma che può agire da acido, sia quella che può agire da base [1].

Data l'importanza del ruolo ricoperto dall'imidazolo negli scambi protonici in ambiente biologico, è fondamentale studiarne il comportamento in soluzione acquosa. Poiché la molecola di imidazolo nella forma neutra può agire sia da accettore di legame ad idrogeno che da donatore, è particolarmente importante lo studio di questa specie. Tuttavia si deve ricordare che a pH neutro la presenza delle due specie è equiparabile, per cui uno studio completo dovrebbe analizzare anche il comportamento della specie protonata [1].

Per descrivere accuratamente l'interazione di tipo legame ad idrogeno vengono usualmente impiegati metodi computazionali che si basano su calcoli quantomeccanici, così da considerare effetti di polarizzazione e trasferimento di carica. Per studiare proprietà strutturali, dinamiche e spettroscopiche dell'imidazolo in acqua sono state eseguite simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* [5], con il metodo Car-Parrinello [6]. In queste simulazioni il potenziale di interazione tra le particelle è calcolato nell'ambito della teoria del funzionale densità [7]. Le simulazioni consentono di seguire l'evoluzione nel tempo dell'interazione di tipo legame ad idrogeno permettendo di ottenere informazioni anche sulla dinamica e non solo sulle proprietà strutturali e spettroscopiche per selezionate forme limite.

Inoltre, è stato recentemente osservato [8] che altri eterocicli aromatici in acqua possono dare luogo ad interazioni di tipo $\text{OH}\cdots\pi$, che sono descritte con maggiore accuratezza introducendo le correzioni per le interazioni di tipo van der Waals in simulazione. Pertanto le simulazioni CPMD sono state condotte anche aggiungendo queste correzioni [9]. Lo studio condotto ha consentito di ricavare una serie di interessanti informazioni riguardo l'effetto di queste interazioni deboli sulle proprietà strutturali e dinamiche dell'imidazolo nella forma neutra in acqua, ed in generale ha mostrato un notevole accordo con recenti misure di scattering di neutroni [10].

Capitolo 1

Cenni teorici

1.1 Teoria del funzionale della densità

Lo studio di sistemi molecolari mediante metodi computazionali può essere eseguito impiegando più livelli di teoria. Uno dei primi approcci per determinare proprietà strutturali e spettroscopiche di molecole è stato quello di Hartree-Fock. Poichè la teoria di Hartree-Fock sottostima la correlazione elettronica [7, 11, 12, 13], non si ottiene un'accurata descrizione di una serie di proprietà molecolari.

Per sopperire al problema della non corretta considerazione della correlazione elettronica, la determinazione delle proprietà di sistemi molecolari può essere ottenuta impiegando metodi post-Hartree-Fock (come ad esempio MP2, Coupled Cluster, etc.) che richiedono maggiori risorse computazionali o, in alternativa, il metodo della teoria del funzionale densità (DFT) che richiede minori risorse computazionali dei metodi post-Hartree-Fock.

Nel metodo DFT la grandezza fondamentale non è più la funzione d'onda come in Hartree-Fock, bensì la densità elettronica $\rho(\mathbf{r})$ in un dato stato quantomeccanico. Quest'ultima è definita come il numero di elettroni per unità di volume:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \dots \int |\psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n)|^2 ds_1 d\mathbf{x}_2 \dots d\mathbf{x}_n$$

con \mathbf{x}_i variabili spaziali e di spin per l'elettrone i -esimo e s_1 variabile di spin dell'elettrone uno. La funzione $\rho(\mathbf{r})$ è una funzione non negativa che dipende solo da tre variabili, (x,y,z) e il cui integrale dà il numero totale degli elettroni del sistema [14].

La teoria del funzionale della densità si basa sui due teoremi di Hohenberg-Kohn:

1. Esiste un potenziale efficace $v(\mathbf{r})$, agente sugli elettroni del sistema, che è determinato, a meno di una costante additiva, dalla densità elettronica $\rho(\mathbf{r})$. Esiste cioè una correlazione biunivoca tra le funzioni d'onda

dello stato fondamentale e le densità elettroniche. Oltre al potenziale, la densità elettronica determina anche il numero di elettroni nel sistema

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N.$$

Quindi, definendo sia il potenziale che il numero di elettroni dalla densità elettronica, si può ricavare la funzione d'onda molecolare del sistema ψ . Si può così affermare che, conoscendo la densità elettronica $\rho(\mathbf{r})$, si possono determinare tutte le proprietà fondamentali del sistema nello stato fondamentale.

2. Data una densità di prova $\tilde{\rho}$ definita positiva in ogni punto tale che il suo integrale dia il numero di elettroni, si ha che il funzionale energia rispetto a questa densità di prova sarà sempre maggiore o uguale al valore esatto E_0 :

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}]$$

Grazie ad essi si può quindi affermare che la densità elettronica dello stato fondamentale (non degenere) di un sistema di elettroni permette di determinare univocamente le proprietà dello stato fondamentale: infatti ogni grandezza fisica osservabile dello stato fondamentale (come l'energia totale) può essere definita come funzionale della densità ($E[\rho]$), per cui vale il teorema variazionale. Quindi, conoscendo il funzionale, dalla sua minimizzazione rispetto alla densità ρ si può ricavare la densità elettronica e da essa si possono successivamente ricavare le osservabili con funzionale noto dello stato fondamentale.

Per applicare i teoremi di Hohenberg-Kohn, sono impiegate le equazioni di Kohn-Sham [15], che dimostrano come l'energia dello stato fondamentale di un sistema a molti elettroni sia ottenibile come il minimo di un funzionale energia della densità elettronica $\rho(\mathbf{r})$.

Il secondo teorema di Hohenberg-Kohn permette l'applicazione del metodo variazionale all'energia del sistema, espressa come funzionale della densità elettronica dello stato fondamentale:

$$\hat{\rho} = |\psi\rangle\langle\psi| \implies \rho(\mathbf{r}) = \langle\mathbf{r}|\psi\rangle\langle\psi|\mathbf{r}\rangle = \psi^*(\mathbf{r})\psi(\mathbf{r})$$

$$E = \langle\psi|\hat{H}|\psi\rangle = E_v[\rho] = T^e[\rho] + V^{ee}[\rho] + V^{Ne}[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})V^{Ne} d\mathbf{r}$$

Dove $T^e[\rho]$ è il funzionale dell'energia cinetica degli elettroni, $V^{ee}[\rho]$ è il funzionale dell'interazione interelettronica, V^{Ne} è il funzionale dell'interazione elettrone-nucleo e $F_{HK} = T^e[\rho] + V^{ee}[\rho]$ è detto "funzionale di Hohenberg-Kohn", che dipende dalla somma dell'energia cinetica degli elettroni e dal potenziale tra gli elettroni, ma non dal potenziale esterno (quindi non dipende dal sistema elettronico in esame). Il metodo di Kohn-Sham cerca di

risolvere il problema variazionale della minimizzazione del funzionale dell'energia grazie alla costruzione del funzionale dell'energia cinetica $T^e[\rho]$, che ha formula esatta:

$$T^e[\rho] = \sum_i^N n_i \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle$$

con ψ_i funzioni spinorbitali e n_i numero di occupazione (per Pauli $0 \leq n_i \leq 1$). Dai teoremi di Hohenberg-Kohn si ha che T^e è funzionale della densità elettronica e può essere scritto per un sistema di N elettroni non interagenti come:

$$T_s^e[\rho(\mathbf{r})] = \sum_i^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle$$

con $\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N \sum_s |\psi_i(\mathbf{r}, s)|^2$, in cui \mathbf{r} e s indicano rispettivamente le coordinate di posizione e di spin elettroniche. Ciò è valido per un sistema di N elettroni non interagenti, quindi nel metodo Kohn-Sham si adotta un hamiltoniano di riferimento con elettroni non interagenti del tipo

$$\mathcal{H}_s = \sum_i^N \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) + \sum_i^N V_s(r_i)$$

in questo modo $\rho(\mathbf{r})$ è esattamente la densità elettronica dello stato fondamentale. Definita una funzione d'onda per lo stato fondamentale, ψ_0 :

$$\psi_0 = \frac{1}{\sqrt{N!}} \det[\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_N]$$

con ψ_i gli N autostati più bassi dell'hamiltoniano monoelettronico \hat{H}_s :

$$\hat{H}_s \psi_i = \left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_s(r) \right] \psi_i = \epsilon_i \psi_i$$

si ha che, per questo hamiltoniano, l'energia cinetica $T_s^e[\rho(\mathbf{r})]$ è data da:

$$T_s^e[\rho(r)] = \langle \psi_s | \sum_i^N \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) | \psi_s \rangle = \sum_i^N \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \psi_i \rangle$$

che però non è l'esatto funzionale dell'energia cinetica di un sistema di elettroni interagenti. Si può definire $V^{ee} = J[\rho] + \text{termine non classico}$, dove $J[\rho]$ è il termine di repulsione classica. Il termine di repulsione non classico è difficile da quantificare ma è di grande importanza. Quindi per un sistema di elettroni interagenti si può riscrivere il funzionale energia come:

$$F_{HK} = T_s^e[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho]$$

con

$$E_{xc}[\rho] = (T^e[\rho] - T_s^e[\rho]) + (V^{ee}[\rho] - J[\rho])$$

dove si è introdotto il funzionale di scambio e correlazione E_{xc} , che contiene la differenza tra le energie cinetiche (che deve essere la più piccola possibile) e la differenza dell'energia di repulsione e l'energia coulombiana. Utilizzando il metodo dei moltiplicatori indeterminati di Lagrange per la minimizzazione del funzionale dell'energia soggetto al vincolo si ottiene il potenziale chimico μ :

$$\mu = v_{eff}(\mathbf{r}) + \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

con

$$\begin{aligned} v_{eff}(\mathbf{r}) &= v(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho[\mathbf{r}]} + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \\ &= v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}(\mathbf{r}) \end{aligned}$$

con

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})}$$

Il metodo Kohn-Sham prevede di calcolare $V_{eff}[v(\mathbf{r})]$ grazie a una densità di carica di prova $\tilde{\rho}$ per poi calcolare una nuova $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$ e risolvere N equazioni monoelettroniche

$$\left[\frac{1}{2} \nabla^2 + V_{eff}(\mathbf{r}) \right] \phi_i = \epsilon_i \phi_i$$

fino all'autoconsistenza. Quindi il metodo Kohn-Sham fornisce una risoluzione per il funzionale dell'energia cinetica $T^e[\rho]$ ma lascia indefinito il funzionale di scambio-correlazione $E_{xc}[\rho]$.

1.1.1 Approssimazioni per il funzionale di scambio-correlazione

Il funzionale di scambio e correlazione esatto non è noto per cui si deve utilizzare una forma approssimata, la prima e più semplice è l'approssimazione della densità locale (LDA):

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho) d\mathbf{r}$$

dove $\varepsilon(\rho)$ indica l'energia di scambio e correlazione per particella in un gas di elettroni uniforme di densità ρ [7, 11]. L'approssimazione di densità locale (LDA) prevede di determinare le proprietà elettroniche come funzionali della densità elettronica applicando localmente le relazioni appropriate per un sistema elettronico omogeneo. Si può quindi riscrivere il potenziale di scambio-correlazione come

$$v_{xc}^{LDA}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \varepsilon(\rho(\mathbf{r})) + \rho(\mathbf{r}) \frac{\partial \varepsilon_{xc}(\rho)}{\partial \rho}$$

e le equazioni di Kohn-Sham per gli orbitali diventano

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + v(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}^{LDA}(\mathbf{r}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i.$$

La soluzione autoconsistente del sistema di equazioni definisce l'approssimazione di densità locale di Kohn-Sham (KS-LDA), cioè il metodo LDA. La funzione $\varepsilon_{xc}(\rho)$ può essere divisa nei contributi di scambio e di correlazione

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho)$$

in cui la parte di scambio è nota per un gas uniforme di elettroni con densità ρ ed equivale al funzionale dell'energia di scambio di Dirac

$$\varepsilon_x(\rho) = -C_x \rho(\mathbf{r})^{\frac{1}{3}} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \rho(\mathbf{r})^{\frac{1}{3}}$$

mentre la parte di correlazione non ha una forma analitica accurata ma soltanto valori accurati in funzione della densità tabulati grazie a calcoli effettuati con il metodo Monte Carlo quantistico [16]. Quindi, confrontando la teoria DFT con l'approssimazione HF, si può osservare come entrambi si basino sull'applicazione di un principio variazionale e sulla risoluzione autoconsistente di funzioni monoelettroniche. Formalmente il funzionale di scambio-correlazione KS sostituisce il termine di scambio HF, ma in esso vi è contenuta anche la differenza tra l'energia cinetica vera di un sistema a molti corpi e l'energia cinetica di un sistema di elettroni non interagenti. Tuttavia, l'applicazione dell'approssimazione LDA comporta alcuni svantaggi: per esempio, nei sistemi finiti, essa genera un comportamento errato del potenziale degli elettroni a lungo raggio. Per un singolo atomo l'andamento del potenziale $V_{xc}(\mathbf{r})$ dovrebbe essere direttamente proporzionale a $\frac{1}{r}$ per $r \rightarrow \infty$, invece con l'approssimazione LDA si ottiene un decadimento esponenziale. Nonostante le energie di coesione siano sovrastimate (maggiori circa del 20%) per solidi e molecole, l'approssimazione LDA sembra dare buoni valori per l'energia di interazione, anche se con andamento errato. L'accuratezza dei risultati ottenuti a livello DFT può essere incrementata impiegando funzionali di correlazione basati sull'approssimazione del gradiente generalizzato (GGA): in questo caso il potenziale non è solo funzionale della sola densità elettronica ma anche della sua derivata prima

$$V_{xc}^{GGA} = V_{xc}^{GGA}[\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r})]$$

Esistono più funzionali di scambio e correlazione di tipo GGA, ma uno dei più impiegati è quello in cui la parte di scambio è dovuta a Becke [17] e quella di correlazione a Lee, Yang e Parr [18]. Il funzionale di scambio introdotto

da Becke (**B88**) è una correzione allo scambio LDA:

$$\begin{aligned} E_x^{B88} &= E_x^{LDA} + \Delta E_x^{B88}, \\ \Delta E_x^{B88} &= -\beta \rho^{\frac{1}{3}} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x}, \\ x &= \frac{|\nabla \rho|}{\rho^{\frac{4}{3}}}, \end{aligned}$$

con β parametro determinato per fit su dati di gas rari. La parte di correlazione, proposta da Lee, Yang e Parr (**LYP**), contiene quattro parametri (a , b , ω e δ) derivanti da fitting su dati riguardanti l'atomo di Elio e le densità di spin up (ρ^+) e spin down (ρ^-):

$$\begin{aligned} E_c^{LYP} &= -4a \frac{\rho^+ \rho^-}{\rho^2 (1 + d\rho^{\frac{1}{3}})} - ab\omega \left\{ \frac{\rho^+ \rho^-}{18} [144(2^{\frac{2}{3}})C_F((\rho^+)^{\frac{8}{3}} + (\rho^-)^{\frac{8}{3}}) + \right. \\ &\quad (47 - 7\delta)|\nabla \rho|^2 - (45 - \delta)(|\nabla \rho^+|^2 + \\ &\quad \left. |\nabla \rho^-|^2) + 2\rho^{-1}(11 - \delta)(\rho^+ |\nabla \rho^+|^2 + \rho^- |\nabla \rho^-|^2) \right\}. \end{aligned}$$

con C_F costante di Fermi. L'uso combinato del funzionale B88 per lo scambio e del funzionale LYP per la correlazione si riassume nell'utilizzo del funzionale **BLYP**, che è quello impiegato nelle simulazioni di dinamica molecolare Car-Parrinello svolte per studiare la dinamica di solvatazione dell'imidazolo in acqua.

A conferma del simile approccio impiegato per eseguire i calcoli di ottimizzazione della funzione d'onda, della geometria e del calcolo di frequenze di vibrazione per la molecola isolata con il programma Gaussian [19] a livello HF e BLYP, sono di seguito riportati gli input per i due metodi. Osservando gli input di Hartree-Fock e del BLYP si nota che l'unica differenza tra i due è la sostituzione della parola chiave HF con BLYP. Come già accennato, si ha che la procedura per i due metodi è analoga, ma la teoria del funzionale della densità permette di considerare la correlazione elettronica.

%Nprocs=4		%Nprocs=4
%chk=imidizolohf.chk		%chk=imidizoloblyp.chk
%mem=1300MB		%mem=1300MB
#P HF/6-311++G(d,p)		#P blyp/6-311++G(d,p)
Opt=(verytight) scf=(tight)		Opt=(verytight) scf=(tight)
Integral(grid=ultrafine) Freq		Integral(grid=ultrafine) Freq
imidazolo hf		imidazolo blyp
0 1		0 1
C -1.58601 3.25665 0.00000		C -1.58601 3.25665 0.00000
N -1.61849 1.94398 0.00000		N -1.61849 1.94398 0.00000
C -0.30558 1.54943 0.00000		C -0.30558 1.54943 0.00000
N -0.30292 3.72515 0.00000		N -0.30292 3.72515 0.00000
C 0.53027 2.64085 0.00000		C 0.53027 2.64085 0.00000
H -2.44616 3.91278 0.00000		H -2.44616 3.91278 0.00000
H -0.02751 4.69753 0.00000		H -0.02751 4.69753 0.00000
H 1.60643 2.73611 0.00000		H 1.60643 2.73611 0.00000
H -0.03340 0.50183 0.00000		H -0.03340 0.50183 0.00000

1.2 Dinamica Molecolare *ab initio*

Per studiare le proprietà strutturali, dinamiche e spettroscopiche dei sistemi di interesse in chimica solitamente è necessario ricorrere a tecniche numeriche di simulazione [5, 20, 21]. Uno dei possibili metodi di indagine è fornito dalla dinamica molecolare. Il teorema ergodico consente di stabilire un collegamento tra dinamica molecolare e meccanica statistica, quindi di individuare una correlazione tra proprietà microscopiche di un sistema e osservabili fisiche macroscopiche. Nelle simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* (AIMD) [5] si combinano la risoluzione del moto delle equazioni proprie della dinamica molecolare con il calcolo della struttura elettronica per descrivere il potenziale di interazione tra le particelle. Ciò rende possibile il calcolo di forze intermolecolari che tengono conto di effetti di polarizzazione e trasferimento di carica e la formazione e la rottura dei legami chimici. Per derivare le suddette forze vengono fatte delle assunzioni di base: il moto degli ioni è trattato classicamente ed è separato dai gradi di libertà elettronici, nell'approssimazione di Born-Oppenheimer. Il metodo *ab initio* utilizzato in questo lavoro di tesi è il metodo della dinamica molecolare Car-Parrinello (CPMD) [6]. Questo metodo ha il vantaggio rispetto alla dinamica molecolare classica di rendere possibile l'uso di potenziali calcolati *ab initio* in ogni

punto dello spazio delle fasi esplorato durante la simulazione. Nel metodo CPMD è necessario eseguire la procedura SCF una sola volta, a differenza di altri metodi, come ad esempio la dinamica molecolare Born-Oppenheimer, che necessitano di ottimizzare la funzione d'onda ad ogni step di simulazione e per ogni configurazione nucleare della dinamica. È così possibile considerare le funzioni d'onda monoelettroniche come variabili dinamiche del moto e risolvere il problema elettronico una sola volta, aumentando però il numero di coordinate indipendenti del sistema.

1.2.1 Dinamica molecolare Car-Parrinello

Nella dinamica molecolare Born-Oppenheimer, per una data configurazione atomica $\{\mathbf{R}_I\}$, il potenziale di interazione è dato dal valore di aspettazione dell'operatore hamiltoniano $\hat{\mathcal{H}}\{\mathbf{R}_I\}$:

$$V(\{\mathbf{R}_I\}) = \langle \Psi_0 | \hat{\mathcal{H}}(\{\mathbf{R}_I\}) | \Psi_0 \rangle$$

con Ψ_0 funzione d'onda dello stato fondamentale del sistema. Nota Ψ_0 e valida l'approssimazione di BO, si applica il teorema di Hellman-Feynman e si ottiene

$$F_I = -\nabla_{\{\mathbf{R}_I\}} V(\mathbf{R}_I) = -\langle \Psi_0 | \nabla_{\mathbf{R}_I} \hat{\mathcal{H}} | \Psi_0 \rangle$$

Il metodo Born-Oppenheimer esegue la dinamica del sistema in tre passaggi:

1. Minimizzare $E_{tot}[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]$ nello spazio degli orbitali di KS $\{\psi_i\}$ così da determinare $V(\{\mathbf{R}_I\})$
2. Calcolare le forze, $-\nabla_{\mathbf{R}_I} V(\{\mathbf{R}_I\})$.
3. Aggiornare la posizione nucleare $\{\mathbf{R}_I(t + \Delta t)\}$ e quindi ripetere il ciclo, tornando al punto 1.

Il vantaggio del metodo CPMD rispetto al metodo BOMD riguarda proprio questo aspetto: esso infatti permette di ottenere le autofunzioni di KS ad ogni passo di dinamica molecolare senza dover ripetere la procedura di autoconsistenza. La procedura di minimizzazione dell'energia elettronica è infatti presente solo al primo step della simulazione, mentre negli intervalli temporali successivi evolvono le ψ soggette al vincolo per il calcolo dell'energia. Quindi, nel metodo CPMD gli orbitali di KS sono trattati come un set di variabili dinamiche che seguono adiabaticamente il moto dei nuclei così da determinare ad ogni istante la superficie di BO dello stato fondamentale del sistema. Si può così scrivere la Lagrangiana estesa:

$$\begin{aligned} \mathcal{L} = & \sum_{i=1}^N \mu \int d\mathbf{r} |\dot{\psi}_i(\mathbf{r})|^2 + \frac{1}{2} \sum_{I=1}^{N_A} M_I \dot{\mathbf{R}}_I^2 - E[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}] + \\ & + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i}^N \Lambda_{ij} \left(\int d\mathbf{r} \psi_i^*(\mathbf{r}) \psi_j(\mathbf{r}) - \delta_{ij} \right). \end{aligned}$$

Applicando i moltiplicatori di Lagrange Λ_{ij} , si introducono le condizioni di ortonormalità degli orbitali ψ_i . Le equazioni del moto di Car-Parrinello possono così essere descritte sia per gli orbitali che per i nuclei tramite le seguenti equazioni:

$$\mu\ddot{\psi}_i = -\frac{\delta E}{\delta \dot{\psi}_i} + \sum_{j=1}^N \Lambda_{ij}\dot{\psi}_j \quad \text{per } i = 1, \dots, N \quad (1.1)$$

$$M_I\ddot{\mathbf{R}}_I = -\frac{\partial E}{\partial \mathbf{R}_I} \quad \text{per } I = 1, \dots, N_A. \quad (1.2)$$

Confrontando la dinamica che viene generata dall'equazione (1.2) con la corretta equazione del moto

$$M_I\ddot{\mathbf{R}}_I = -\nabla_{\mathbf{R}_I} V(\{\mathbf{R}_i\}), \quad \text{per } I = 1, \dots, M.$$

si nota che le traiettorie generate dalle due non coincidono a meno che $E[\{\psi_i\}, \{\mathbf{R}_I\}]$ non sia il minimo istantaneo. Tuttavia si può agire sul parametro μ e sulle condizioni iniziali $\{\psi_i\}_0$ e $\{\mathbf{R}_I\}_0$, affinché la scala temporale dei gradi di libertà elettronici sia molto più breve di quella dei moti nucleari. Così facendo le traiettorie, che inizialmente si trovano sulla superficie di BO, deviano da questa in tempi molto maggiori, a volte anche più lunghi della simulazione stessa. In questo caso si possono considerare nuclei ed elettroni come debolmente accoppiati, con un trasferimento di energia sufficientemente piccolo affinché gli elettroni restino sulla superficie di BO. Analizzando invece la dinamica generata dall'equazione (1.1), considerando i nuclei liberi di muoversi, si vede come l'equazione del moto elettronico riproduce le proprietà dello spettro degli autovalori delle funzioni d'onda. In particolare, per piccole deviazioni dallo stato fondamentale, la dinamica degli orbitali di KS può essere descritta come sovrapposizione di oscillatori di frequenza:

$$\omega_{ij} = \left[\frac{2(\varepsilon_j - \varepsilon_i)}{\mu} \right]^2,$$

con ε_j e ε_i autovalori di un KS di uno stato vuoto e di uno stato occupato, rispettivamente. Si può ritenere valida l'espressione di ω_{ij} anche per simulazioni reali: infatti lo spettro di frequenza calcolato da essa coincide con lo spettro di frequenza della funzione di autocorrelazione delle velocità delle funzioni d'onda per gli orbitali di KS occupati:

$$\gamma(\omega) = \int_0^\infty \cos(\omega t) \sum_i \langle \dot{\psi}_i(0); \dot{\psi}_i(t) \rangle.$$

La frequenza minima che può avere il sistema è $\omega_{min} = \left(\frac{2E_g}{\mu} \right)^{\frac{1}{2}}$, con E_g differenza energetica LUMO-HOMO. Questa differenza tra le frequenze caratteristiche del moto elettronico fittizio e nucleare è fondamentale per il

funzionamento del metodo. L'alta frequenza del moto elettronico infatti assicura che gli elettroni seguano adiabaticamente il moto degli atomi, rendendo trascurabile il trasferimento irreversibile di energia tra gradi di libertà veloci e lenti.

1.3 Funzione di distribuzione radiale

Informazioni strutturali su liquidi puri o molecole in soluzione possono essere ottenute dalle funzioni di distribuzione radiale a coppie, $g(r)$ [20, 21]. Le $g(r)$ consentono, ad esempio, di ricavare informazioni confrontabili con misure sperimentali di scattering elastico di neutroni su fluidi. I risultati ottenuti dalle $g(r)$ possono pertanto descrivere le interazioni che hanno luogo tra le molecole di un liquido o tra soluto e solvente, come ad esempio la caratterizzazione strutturale del legame ad idrogeno durante simulazioni.

In una simulazione, la $g(r)$ è il rapporto tra la densità numerica media $\rho(r)$ a distanza r da tutti gli altri atomi (identici tra loro) e la densità a distanza r da un atomo in un gas ideale, alla stessa densità totale. Per un gas ideale si ottiene una $g(r)$ pari a uno. Ogni deviazione di $g(r)$ dall'unità riflette le correlazioni spaziali tra le particelle dovute alle interazioni intermolecolari.

Si può quindi considerare la $g(r)$ come l'espressione della probabilità di trovare una coppia di atomi a distanza r , relativamente alla probabilità attesa per una distribuzione completamente random alla stessa densità. Nell'insieme canonico (NVT) tale probabilità può essere definita integrando la funzione di distribuzione configurazionale Z_{NVT} sulle posizioni di tutti gli atomi tranne due, incorporando gli appropriati fattori di normalizzazione:

$$g(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{N(N-1)}{\rho^2 Z_{NVT}} \int d\mathbf{r}_3 d\mathbf{r}_4 \dots d\mathbf{r}_N e^{-\beta V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)}$$

Dalla media dell'insieme sulle coppie di atomi si ha, invece:

$$g(r) = \rho^{-2} \left\langle \sum_i \sum_{i \neq j} \delta(\mathbf{r}_i) \delta(\mathbf{r}_j - \mathbf{r}) \right\rangle = \frac{V}{N^2} \left\langle \sum_i \sum_{i \neq j} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_{ij}) \right\rangle$$

Questa forma può essere usata per la valutazione della $g(r)$ nelle simulazioni: in pratica la funzione detta è sostituita da una funzione non nulla in un piccolo range di separazioni così da compilare un istogramma di tutte le coppie che rientrano in un determinato range. Integrando la funzione $g(r)$ su tutte le distanze si ottiene:

$$4\pi\rho \int_0^\infty r^2 g(r) dr = N - 1 \simeq N$$

Da questo integrale della funzione si ottiene il numero totale delle particelle coinvolte nell'interazione; mentre l'integrale della distribuzione radiale sotto

il primo picco fornisce il numero di coordinazione, cioè il numero di particelle coordinate a una particella presa come riferimento nella prima sfera di solvatazione:

$$N_1 = 4\pi\rho \int_0^{r_{min}} r^2 g(r) dr$$

con r_{min} primo minimo nella $g(r)$.

In generale invece si può definire il numero medio delle particelle coordinate a una particella a distanza r come

$$N(r) = 4\pi\rho \int_0^r \tilde{r}^2 g(\tilde{r}) d\tilde{r}$$

Da cui si può vedere che

$$N_1 = N_{min}$$

Introducendo un potenziale nella forma più semplice che determini le particolari proprietà del sistema:

$$U(r^N) = \sum_{i>j}^N u(|r_i - r_j|)$$

con u potenziale di Lennard Jones

$$u(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right]$$

Da cui si può notare che

$$u(\sigma) = 0$$

$$\lim_{r \rightarrow \infty} u(r) = 0$$

$$r_{min} = 2^{\frac{1}{6}} \sigma$$

$$u(r_{min}) = -\epsilon$$

Per ogni particella ci sono $4\pi r^2 \rho g(r) dr$ vicini in un guscio di spessore dr a una distanza r con energia di interazione $u(r)$

$$\left\langle \sum_{i>j=1}^N u(r_{ij}) \right\rangle = \frac{1}{2} N \int dr \rho g(r) u(r)$$

Grazie alle $g(r)$ si può stimare il potenziale di forza media $\omega(r)$

$$g(r) = e^{-\beta\omega(r)}$$

con $\omega(r)$ lavoro reversibile per portare una particella da $r = \infty$ a r . Il lavoro $\omega(r, \beta, \rho)$ dipende da T ($\beta = 1/k_b T$) e dalla densità ρ . Se il processo è in

un insieme NVT, $\omega(r)$ è pari alla variazione di energia libera di Helmholtz. Definendo:

$$\omega(r) = u(r) + \Delta\omega(r)$$

con $u(r)$ lavoro reversibile per spostare la particella nel vuoto e $\Delta\omega(r)$ variazione dell'energia libera di Helmholtz del solvente per spostare le particelle da $|r_1 - r_2| = \infty$ a $|r_1 - r_2| = r$.

Quindi nel limite di basse densità:

$$\lim_{\rho \rightarrow 0} \Delta\omega(r) = 0$$

si ha

$$g(r) = e^{-(\beta u(r))(1+\mathcal{O}(\rho))},$$

mentre per densità maggiori devono essere valutate le deviazioni da $\Delta\omega(r) = 0$. Si possono così ottenere equazioni integrali per $g(r)$ che sono essenzialmente espressioni di campo medio.

1.4 Trasformata wavelet

Le trasformate wavelet consentono di localizzare simultaneamente una serie temporale nei domini della frequenza e del tempo. Queste analisi sono utilizzate per lo studio di serie temporali di variabili discrete $\chi_{n'}$ come per esempio l'evoluzione di una coordinata interna nel tempo [22, 23]:

$$W_n(s) = \sum_{n'=0}^{N-1} \chi_{n'} \psi^* \left[\frac{(n' - n)\delta t}{s} \right]$$

dove s è il fattore di scala e traslazione relativo alla wavelet e n parametro per la variazione temporale. La serie temporale $\chi_{n'}$ viene ottenuta da N osservazioni a intervalli di tempo δt , mentre con ψ viene indicata la wavelet madre, che nelle analisi condotte in questo studio è espressa dalla funzione Morlet:

$$\psi(t) = \frac{1}{\pi^{1/4}} e^{i\omega_0 t} e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}$$

dove il parametro σ determina la risoluzione dello spettro. Per ridurre il tempo di calcolo, le wavelet possono essere risolte nello spazio reciproco passando dal dominio del tempo a quello delle frequenze, usando l'equazione

$$W_n(s) = \sum_{k=0}^{N-1} \hat{\chi}_k \hat{\psi}^*(s\omega_k) e^{i\omega_k n \delta t}$$

dove k è l'indice relativo alla frequenza e ω_k rappresenta la frequenza angolare. I parametri $\hat{\chi}_k$ e $\hat{\psi}$ sono rispettivamente le trasformate di Fourier di $\chi_{n'}$ e di ψ .

Grazie all'utilizzo delle trasformate wavelet è possibile studiare le variazioni della lunghezze di legame (in questo caso del legame intramolecolare tra N e D del sito donatore) durante la simulazione CPMD, permettendo il calcolo della frequenza di vibrazione dello stretching del legame analizzato per ogni step della suddetta simulazione. Quindi l'analisi wavelet dei modi vibrazionali di stretching consente di ottenere maggiori informazioni rispetto a quella Fourier in quanto aiuta la caratterizzazione strutturale e spettroscopica dei legami di interesse nei domini di tempo e frequenza, piuttosto che nel solo dominio della frequenza.

1.5 Funzione di correlazione

La funzione di correlazione $C(t)$ misura come due variabili dinamiche $A(t)$ e $B(t)$ variano relativamente una all'altra nel tempo ed è definita:

$$C(t) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^\tau A(t_0)B(t_0 + t)dt_0,$$

Questo integrale rappresenta una media sulle origini temporali t_0 del prodotto dei valori assunti da A e B che differiscono per un tempo t . Quindi il valore della funzione di correlazione $C(t)$ non dipende dalle origini t_0 . La relazione precedente viene spesso riscritta con la seguente notazione:

$$C(t) = \langle A(t_0)B(t_0 + t) \rangle = \langle A(0); B(t) \rangle$$

in modo da correlare la variabile A al tempo t_0 con il valore di B al tempo $t + t_0$. Quando A e B sono quantità fisiche diverse, C si chiama funzione di cross-correlazione mentre se A e B sono la medesima quantità fisica, C si chiama funzione di autocorrelazione. Questa tipologia di funzioni è di particolare interesse in quanto riesce a correlare un segnale a sé stesso con una sfasatura temporale. Se il segnale è di tipo aleatorio, questo metodo fornisce una misura della regolarità del processo studiato. Infatti, ritardando un segnale contenente componenti di disturbo (come per esempio rumori), può essere osservata la presenza di eventuali periodicità. Inoltre è possibile collegare la funzione di autocorrelazione con la densità spettrale, in quanto quest'ultima è definita come la trasformata di Fourier della prima. Una categoria di particolare interesse sono le funzioni di autocorrelazione delle velocità, che sono definite come:

$$Z(t) = \frac{\sum_{i=1}^N \langle \mathbf{v}_i(t) \cdot \mathbf{v}_i(0) \rangle}{\sum_{i=1}^N \langle \mathbf{v}_i(0) \cdot \mathbf{v}_i(0) \rangle}.$$

All'equilibrio termodinamico inoltre si ha $\sum_{i=1}^N \langle \mathbf{v}_i(0) \cdot \mathbf{v}_i(0) \rangle = 3NkT$, pertanto l'equazione precedente può essere riscritta:

$$Z(t) = \frac{1}{3NkT} \sum_{i=1}^N \langle \mathbf{v}_i(t) \cdot \mathbf{v}_i(0) \rangle.$$

Da queste funzioni è possibile ottenere le densità degli stati vibrazionali, passando dal dominio del tempo a quello della frequenza grazie alla trasformata di Fourier. Dal calcolo di queste densità si possono successivamente determinare le osservabili termodinamiche del sistema in esame. Spesso vengono riportate funzioni di autocorrelazione normalizzate delle fluttuazioni di una grandezza dinamica. Definendo le fluttuazioni

$$\Delta A(t) = A(t) - \langle A \rangle$$

dove con $\langle A \rangle$ si è indicato il valore medio. Si può così riscrivere $C(t)$ come:

$$C(t) = \frac{\langle \Delta A(0); \Delta A(t) \rangle}{\langle \Delta A^2(0) \rangle}$$

che ha il vantaggio di valere 1 a $t = 0$ e 0 a $t = \infty$.

Capitolo 2

Dettagli di simulazione

Le proprietà strutturali dinamiche e spettroscopiche dell'imidazolo in soluzione acquosa sono state studiate con una serie di simulazioni di dinamica molecolare Car-Parrinello su di un sistema costituito da una molecola di imidazolo e 64 molecole di acqua. Per determinare le migliori condizioni operative, inizialmente sono stati considerati sistemi modello: sono stati condotti preliminari calcoli *ab initio* sulla molecola di imidazolo isolata e su un sistema composto dalla molecola di imidazolo e due molecole di acqua, nell'ipotesi che l'eterociclo agisca come accettore e donatore di legame ad idrogeno. Questo approccio ha consentito di stabilire il funzionale per le successive simulazioni CPMD [24, 25].

2.1 Molecola di imidazolo isolata

Inizialmente è stata ottimizzata la struttura della molecola di imidazolo isolata, ottenendo così le distanze e gli angoli di legame con vari funzionali di scambio e correlazione. I funzionali usati sono: B3LYP[26, 27], BLYP [17, 18], PBE0 [28, 29], PBE [30]. La struttura di minima energia è stata calcolata anche a livello HF. Il set di base utilizzato è il 6-311++G(d, p) [31, 32, 33]. Un calcolo analogo è stato esteso anche alla molecola di imidazolo con pseudopotenziali e set di base in onde piane troncato a 85 Ry, come descritto nei dettagli computazionali per le successive simulazioni CPMD [6]. Dai risultati ottenuti si può osservare il buon accordo tra i funzionali BLYP e PBE con i due set di base. I risultati dei calcoli di ottimizzazione sono riportati nella Tabella 2.1 per le lunghezze di legame e nella Tabella 2.2 per gli angoli. La numerazione degli atomi nelle Tabelle 2.1 e 2.2 è quella indicata in Figura 2.1.

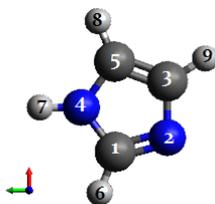


Figura 2.1: Molecola di imidazolo. La numerazione degli atomi è quella impiegata nelle tabelle delle distanze (Tabella 2.1) e degli angoli (Tabella 2.2).

	r_{12}	r_{23}	r_{35}	r_{45}	r_{14}
HF	1.288	1.372	1.351	1.373	1.350
BLYP (CPMD)	1.322	1.387	1.376	1.389	1.377
BLYP	1.326	1.390	1.382	1.392	1.380
B3LYP	1.312	1.377	1.370	1.380	1.367
PBE (CPMD)	1.321	1.380	1.377	1.381	1.370
PBE	1.322	1.381	1.380	1.383	1.372
PBE0	1.309	1.370	1.368	1.372	1.359

Tabella 2.1: Distanze interne della molecola di imidazolo isolata (Å). La funzione d'onda è descritta con il set di base gaussiano 6-311++G(d, p) per i calcoli con il programma Gaussian [19], mentre in quelli CPMD [24] sono state utilizzate onde piane troncate a 85 Ry.

	a_{123}	a_{214}	a_{145}	a_{354}	a_{235}
HF	105.5	112.1	106.8	105.2	110.3
BLYP (CPMD)	105.5	111.3	107.2	105.2	110.6
BLYP	105.5	111.5	107.2	105.1	110.7
B3LYP	105.5	111.5	107.2	105.1	110.6
PBE (CPMD)	105.4	111.4	107.4	105.1	110.7
PBE	105.3	111.5	107.4	105.0	110.8
PBE0	105.4	111.7	107.3	105.0	110.7

Tabella 2.2: Angoli interni della molecola di imidazolo isolata (°). La funzione d'onda è descritta con il set di base gaussiano 6-311++G(d, p) per i calcoli con il programma Gaussian [19], mentre in quelli CPMD [24] sono state utilizzate onde piane troncate a 85 Ry.

2.2 Molecola di imidazolo con due molecole di acqua

Poichè si è interessati a studiare l'interazione dell'imidazolo in soluzione acquosa, sono stati svolti calcoli di ottimizzazione geometrica dell'imidazolo interagente con due molecole di acqua, come mostrato in Figura 2.2. L'ottimizzazione di questo sistema ha portato alla scelta del funzionale da utilizzare successivamente nella simulazione CPMD. Da questi calcoli infatti è stato possibile confrontare i risultati ottenuti con i funzionali BLYP e PBE (sia con basi gaussiane che con onde piane) con funzionali più accurati, quali B3LYP e PBE0, nel determinare non solo proprietà strutturali di una singola molecola, ma anche interazioni intermolecolari. Per la scelta del funzionale di scambio e correlazione sono state esaminate le distanze di interazione di tipo legame a idrogeno tra le due tipologie di azoto presenti nella molecola di imidazolo (accettore e donatore) e le due molecole di acqua impegnate nell'interazione. Come si nota dalla Tabella 2.3, le lunghezze per il legame ad idrogeno ottenute con il funzionale BLYP con basi gaussiane e onde piane presentano variazioni più contenute rispetto a quelle calcolate con il funzionale PBE, e sono in maggior accordo con quelle determinate con il funzionale B3LYP. Pertanto, nella simulazione di CPMD, è stato impiegato il funzionale di scambio e correlazione BLYP. In queste simulazioni la parte di core degli atomi è stata descritta con pseudopotenziali di Martins-Troullier [34], impiegando la decomposizione di Kleinman-Bylander [35], ed espandendo la funzione d'onda con onde piane troncate a 85 Ry.

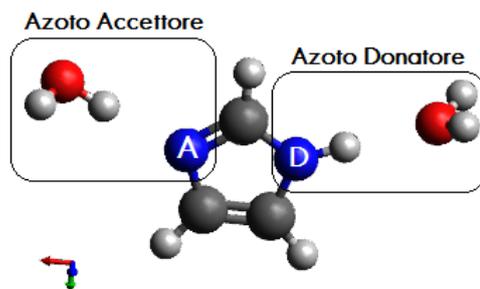


Figura 2.2: Interazione della molecola di imidazolo con due molecole di acqua. La diversa natura dei due atomi di azoto è riportata esplicitamente: il gruppo NH donatore interagisce con l'atomo di ossigeno della molecola di solvente tramite l'atomo di idrogeno, mentre l'atomo di azoto accettore interagisce direttamente con l'atomo di idrogeno dell'acqua.

(Å)	D	A
HF	2.033	2.072
BLYP (CPMD)	1,966	1,909
BLYP	1.951	1.923
B3LYP	1.931	1.918
PBE (CPMD)	1,956	1,862
PBE	1.898	1.870
PBE0	1.847	1.888

Tabella 2.3: Confronto delle distanze delle interazioni di tipo legame a idrogeno ottenute con i diversi funzionali tra gli atomi di azoto della molecola di imidazolo (donatore -D e accettore -A) e le molecole di acqua (Å). La funzione d'onda è descritta con il set di base gaussiano 6-311++G(d, p) per i calcoli con il programma Gaussian [19], mentre in quelli CPMD [24] sono state utilizzate onde piane troncate a 85 Ry.

2.3 Simulazione dinamica molecolare Car-Parrinello

Simulazioni di dinamica molecolare Car-Parrinello sono state eseguite su un sistema deuterato imidazolo-acqua in rapporto 1:64. La simulazione è stata condotta nell'insieme microcanonico (NVE), inizialmente senza e, successivamente, tenendo conto delle correzioni delle interazioni di van der Waals [9]. In entrambi i casi l'espansione delle onde piane è stata troncata a 85 Ry [36], la massa fittizia degli elettroni è stata impostata a 700 au e il sistema è stato termalizzato a 300 K, con un timestep di 5 au (~ 0.12 fs).

Il campione è stato preparato a partire da una simulazione preliminare classica, eseguita con il programma Moldy [37] e avente come input di partenza i parametri proposti da McDonald e Jorgensen [38] per l'imidazolo, come riportato nella Tabella 2.4. Per l'acqua è stato invece usato il modello SPC/E [39]. Determinando il volume attraverso la densità dell'acqua deuterata, questa prima simulazione ha stabilito la dimensione della cella da adoperare: il box utilizzato in tutte le simulazioni è cubico con lato 12.6632 Å.

2.3. SIMULAZIONE DINAMICA MOLECOLARE CAR-PARRINELLO25

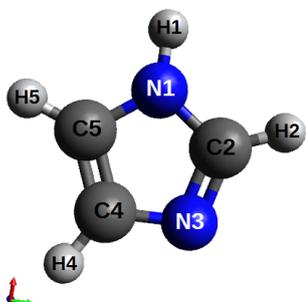


Figura 2.3: Molecola di riferimento

atom	q(e)	σ (Å)	ϵ (kcal/mol)
N1	-0.257	3.250	0.170
C2	0.275	3.550	0.070
N3	-0.563	3.250	0.170
C4	0.185	3.550	0.070
C5	-0.286	3.550	0.070
H1	0.306	0.000	0.000
H2	0.078	2.420	0.030
H4	0.075	2.420	0.030
H5	0.187	2.420	0.030

Tabella 2.4: Parametri di non legame di riferimento impiegati nella simulazione di dinamica molecolare classica.

Per la simulazione nell'insieme NVE senza tenere conto delle interazioni di van der Waals è stata inizialmente effettuata una simulazione per termalizzare il campione a temperatura ambiente di 5.7 ps, mentre la simulazione effettiva ha avuto durata di 34.13 ps. La termalizzazione della simulazione nell'insieme NVE con i parametri di van der Waals è stata avviata dalla precedente quindi sono stati sufficienti 1.2 ps, mentre la simulazione reale è terminata dopo 32.27 ps. I valori medi e la loro deviazione standard per le energie ottenute durante le simulazioni NVE senza e con le correzioni di van der Waals sono riportati in Tabella 2.5 e 2.6, rispettivamente.

NVE	$\langle x \rangle$	$\sqrt{[\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2]}$
Energia cinetica elettronica	0.02	0.2E-02
Temperatura	296.4	13.2
Energia potenziale	-1140.2	0.1E-01
Energia classica	-1139.9	0.2E-02
Energia totale	-1139.9	0.2E-03

Tabella 2.5: Valore medio, $\langle x \rangle$, e sua deviazione ottenuti per la simulazione del sistema imidazolo-acqua nell'insieme NVE senza considerare le interazioni di van der Waals.

NVE con vdW	$\langle x \rangle$	$\sqrt{[\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2]}$
Energia cinetica elettronica	0.02	0.2E-02
Temperatura	290.4	14.0
Energia potenziale	-1140.6	0.1E-01
Energia classica	-1140.3	0.2E-02
Energia totale	-1140.3	0.1E-03

Tabella 2.6: Valore medio, $\langle x \rangle$, e sua deviazione ottenuti per la simulazione del sistema imidazolo-acqua nell'insieme NVE tenendo conto delle interazioni di van der Waals.

Confrontando i valori della temperatura mantenuta nel corso delle simulazioni, si può notare che non sono presenti differenze consistenti quando si introducono le interazioni di van der Waals sui valori dell'energia. È necessario verificare se le interazioni portano a variazioni sulle proprietà determinate a partire dalle simulazioni, come descritto nel capitolo 3, "Analisi dati".

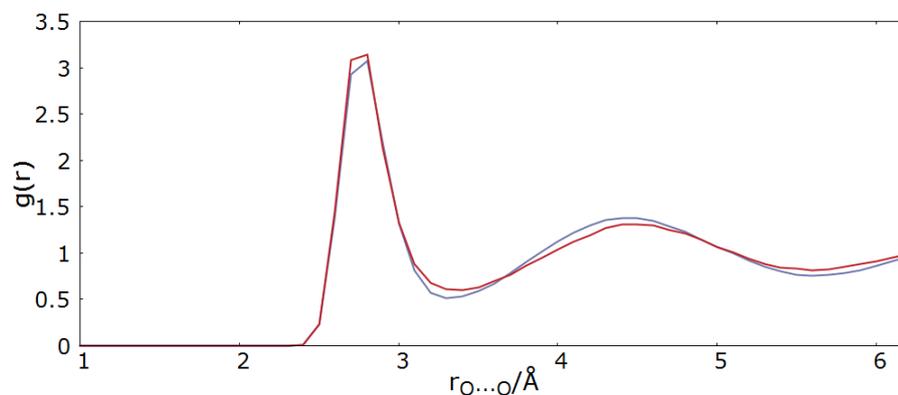
Capitolo 3

Analisi dati

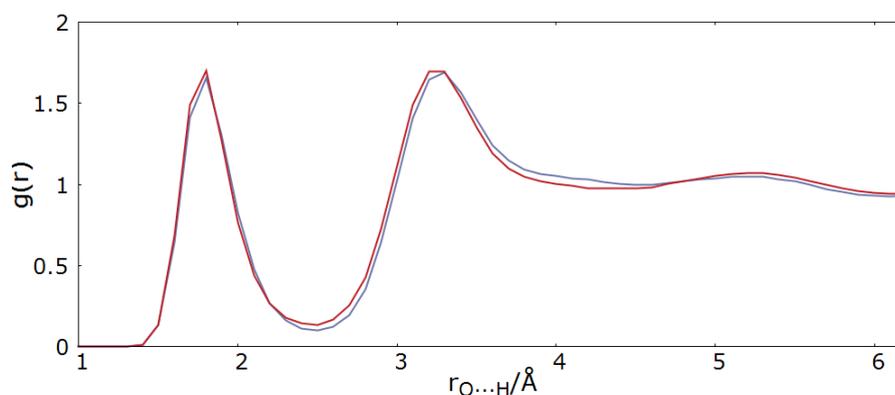
3.1 Analisi strutturale

3.1.1 Funzioni di distribuzione radiale a coppie

Dalla traiettoria delle simulazioni CPMD senza e con le correzioni per le interazioni di van der Waals, sono state calcolate le funzioni di distribuzione radiale $g(r)$ per le interazioni che coinvolgono sia la molecola organica con il solvente, che quelle solvente-solvente. In particolare, sono state indagate le interazioni di tipo legame ad idrogeno tra le molecole del solvente e quelle dell'imidazolo con l'acqua. Le interazioni di tipo van der Waals sono state introdotte perchè per altri sistemi aromatici, come benzene [8] e piridina [40], si possono avere interazioni $H\cdots\pi$, che sono propriamente descritte quando sono introdotte questo tipo di correzioni. Inoltre, già precedenti simulazioni AIMD hanno mostrato come queste interazioni per l'imidazolo in soluzione acquosa consentono una corretta descrizione delle proprietà strutturali, ricavate da misure di scattering di neutroni [10]. Pertanto di seguito sono mostrati i risultati delle $g(r)$ calcolate a partire da simulazioni CPMD con e senza l'utilizzo di tali correzioni.



(a) Interazioni tra gli atomi di ossigeno del solvente.

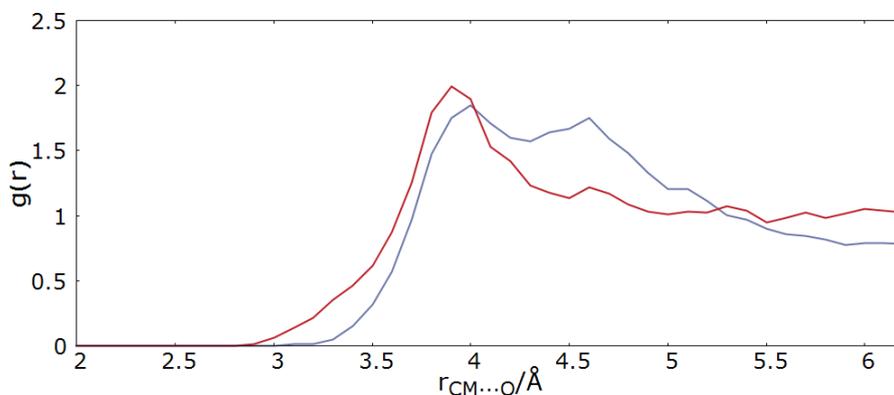


(b) Interazioni tra l'ossigeno e gli atomi di idrogeno del solvente.

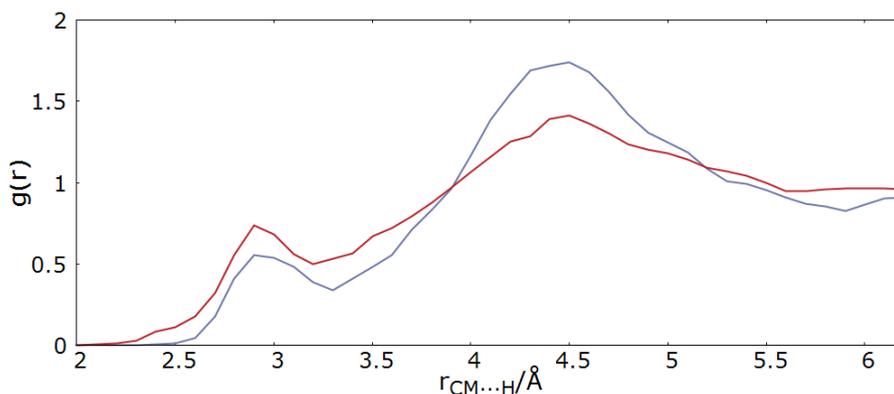
Figura 3.1: Confronto delle $g(r)$ delle interazioni tra molecole di acqua, ottenute da simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* Car-Parrinello nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals. Le curve con i colori blue e rosso si riferiscono rispettivamente ai risultati dell'analisi delle simulazioni CPMD senza e con le correzioni per le interazioni di van der Waals.

Inizialmente sono state analizzate le $g(r)$ per le interazioni ossigeno-ossigeno tra le molecole di acqua (grafico (a), Figura 3.1), per poi caratterizzare le interazioni ossigeno-idrogeno (grafico (b)), e quindi il legame ad idrogeno. Si può innanzitutto notare come non ci sia sostanziale differenza tra le simulazioni condotte con e senza i parametri di van der Waals: ciò conferma l'ipotesi che il legame ad idrogeno sia preponderante in questo sistema e che le interazioni di van der Waals siano invece secondarie. In entrambi i grafici si possono inoltre apprezzare i due picchi relativi alla prima e alla seconda sfera di solvatazione, dovute alle altre molecole di acqua vicine. Si può infine operare un confronto con lo stesso tipo di sistema indagato con $g(r)$ sperimentali, e trovare un riscontro positivo e consistente con esso.

[41, 42, 43].



(a) *Interazione tra il centro di massa dell'imidazolo e l'ossigeno del solvente.*

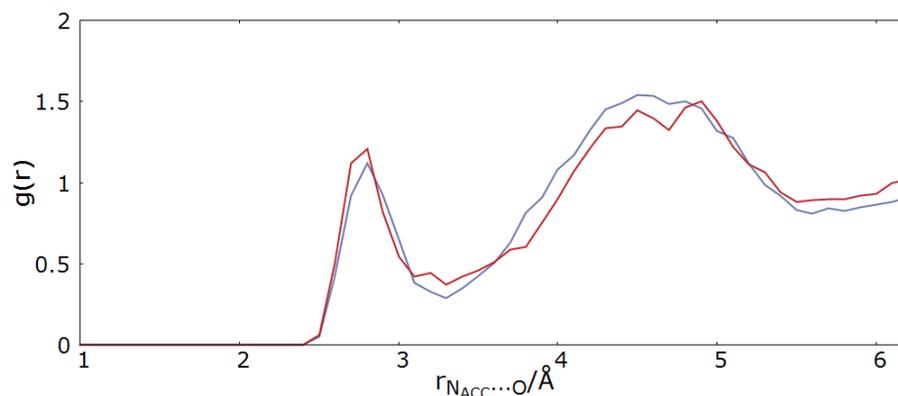


(b) *Interazione tra il centro di massa dell'imidazolo e l'idrogeno del solvente.*

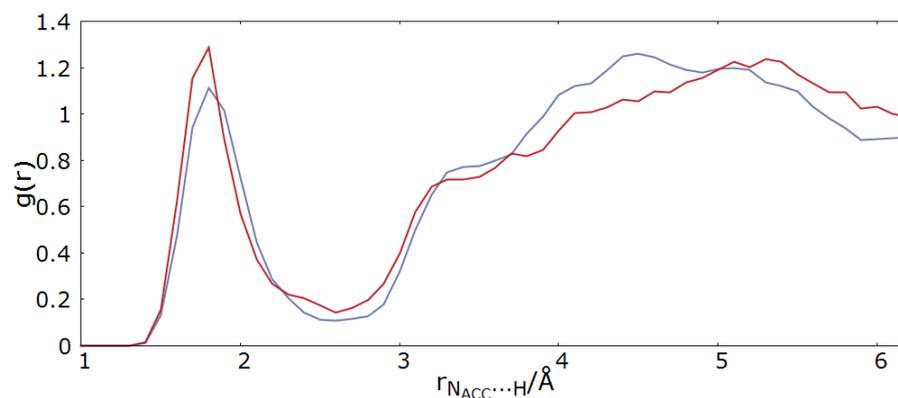
Figura 3.2: Confronto delle $g(r)$ delle interazioni tra il centro di massa della molecola di imidazolo e le molecole di acqua, ottenute da simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* Car-Parrinello nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals. In entrambi i grafici la curva rossa rappresenta la simulazione CPMD con parametri di van der Waals, mentre la curva blue quella senza.

Osservando nell'insieme i grafici di Figura 3.2 relativi al centro di massa dell'imidazolo si può riscontrare invece una sostanziale differenza tra la simulazione con e senza parametri di van der Waals. Nella $g(r)$ relativa alle interazioni con l'ossigeno dell'acqua (a) si nota che nella simulazione senza van der Waals si hanno due picchi di intensità confrontabili, che si sovrappongono. Invece la $g(r)$ ottenuta impiegando i parametri di van der Waals nella simulazione, si nota la presenza di un picco. Per quanto riguarda le interazioni tra il centro dell'anello e gli atomi di idrogeno dell'acqua (grafico (b)) si riporta un andamento analogo nei due casi, con entrambe le

sfere di solvatazione apprezzabili. Da notare come i parametri di van der Waals definiscano meglio il primo picco, piuttosto che il secondo rispetto alla simulazione senza correzioni. Questo ci fa capire che da un punto di vista strutturale le interazioni di tipo van der Waals accentuano l'interazione $H\cdots\pi$, come atteso.



(a) Interazione tra l'azoto accettore dell'imidazolo e l'ossigeno del solvente.

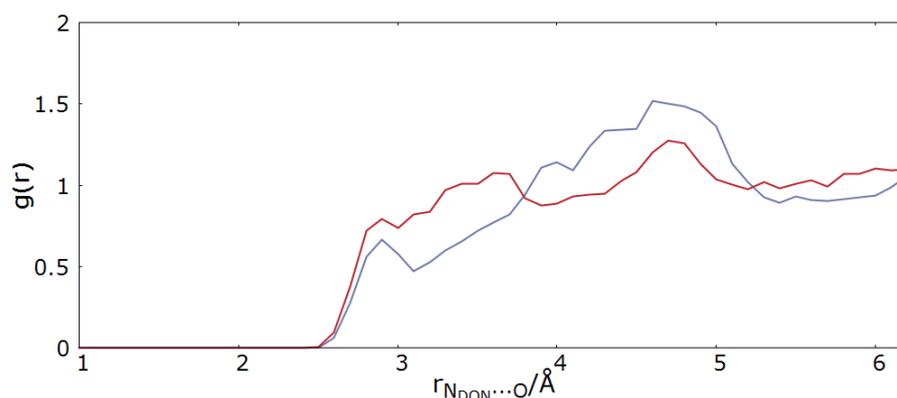


(b) Interazione tra azoto accettore dell'imidazolo e idrogeno del solvente.

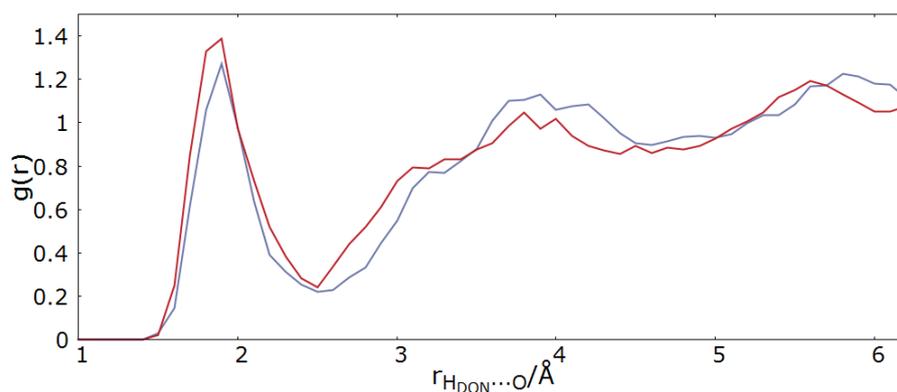
Figura 3.3: Confronto delle $g(r)$ delle interazioni tra l'azoto accettore dell'imidazolo e le molecole di acqua, ottenute da simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* Car-Parrinello nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals. In entrambi i grafici la curva rossa rappresenta la simulazione CPMD con parametri di van der Waals, mentre la curva blue quella senza.

Studiando le interazioni tra l'azoto accettore del legame a idrogeno e le molecole di acqua (Figura 3.3), le interazioni di tipo legame ad idrogeno sono descritte in modo simile: infatti in entrambi i grafici il primo picco, relativo alla prima sfera di solvatazione, è ben definito e il primo minimo è profondo, a conferma che il legame ad idrogeno per l'atomo di azoto accettore è for-

te. Anche il secondo picco nelle $g(r)$ relative alle interazioni tra l'atomo di azoto accettore ed il solvente è analogo. In entrambi i casi le correzioni per le interazioni di tipo van der Waals portano ad una prima sfera di solvatazione maggiormente strutturata, mentre la seconda sfera risulta essere meno strutturata.



(a) Interazione tra l'azoto donatore dell'imidazolo e l'ossigeno del solvente.

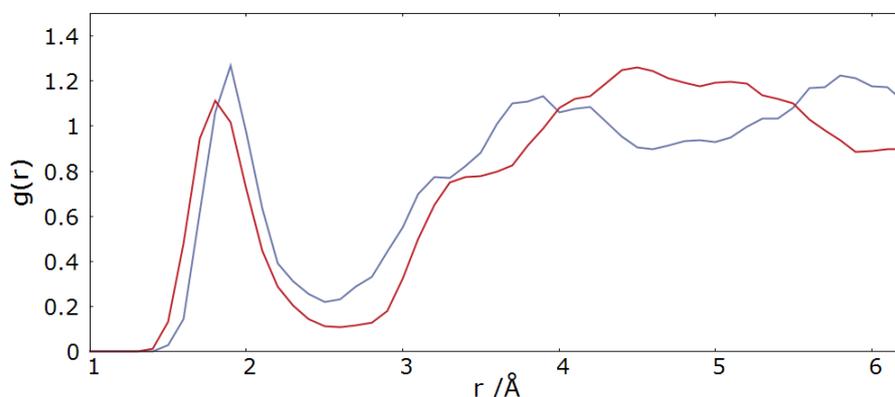


(b) Interazione tra l'idrogeno, legato all'azoto donatore dell'imidazolo, e l'ossigeno del solvente.

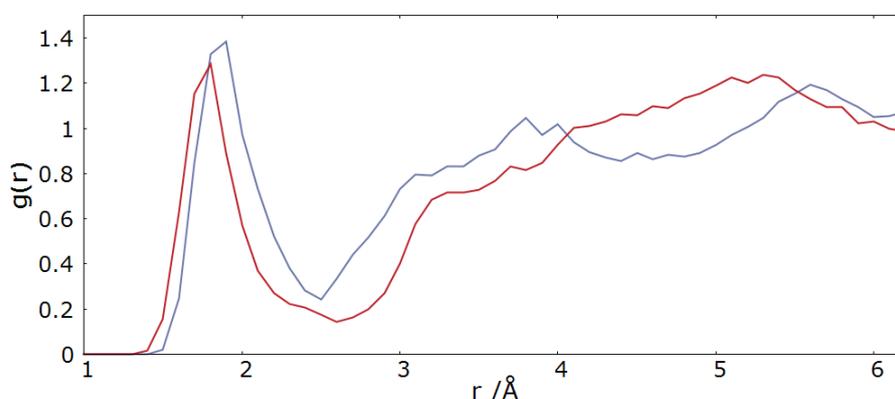
Figura 3.4: Confronto delle $g(r)$ delle interazioni tra il sito donatore dell'imidazolo e le molecole di acqua, ottenute da simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* Car-Parrinello nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals. In entrambi i grafici la curva rossa rappresenta la simulazione CPMD con parametri di van der Waals, mentre la curva blue quella senza.

Le interazioni relative all'atomo di azoto donatore riportate in Figura 3.4 sono rappresentate da $g(r)$ poco definite: nel caso della simulazione senza parametri di correzione si osserva un primo picco di bassa intensità per la prima sfera di solvatazione, seguito da un secondo picco slargato e poco

definito per la seconda sfera di solvatazione, infine il minimo tra i due è poco significativo. Inserendo le correzioni per le van der Waals, si vede come la $g(r)$ sia in generale poco definita e distribuita in un piccolo range di intensità. Quindi il sistema ha forte diffusione e poca struttura. Confrontando questo grafico con quello sempre relativo all'ossigeno di Figura 3.3 si vede come l'intensità del primo picco sia molto inferiore, quasi la metà, nel caso dell'azoto donatore rispetto a quello dell'azoto accettore: ciò dimostra una maggiore forza di legame ad idrogeno nel caso dell'atomo accettore. Concentrando l'attenzione sul grafico (b), si osserva per entrambe le simulazioni un primo picco molto intenso e definito, seguito da un primo minimo molto profondo: questo consente di stabilire la presenza del legame ad idrogeno, che è più stabile per l'interazione relativa all'atomo di azoto accettore. Dopo il minimo, in entrambi i casi, le $g(r)$ sono poco definite, rendendo difficile il riconoscimento del picco della seconda sfera di solvatazione.



(a) Interazioni dell'azoto accettore (curva rossa) e dell'idrogeno legato all'azoto donatore (curva blue) con il solvente, nella simulazione senza parametri di van der Waals.



(b) Interazioni dell'azoto accettore (curva rossa) e dell'idrogeno legato all'azoto donatore (curva blue) con il solvente, nella simulazione con i parametri di van der Waals.

Figura 3.5: Confronto delle $g(r)$ relative alla differenza di interazione dell'azoto accettore e dell'idrogeno dell'azoto donatore con il solvente, ottenute da simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* Car-Parrinello nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals.

Per approfondire l'indagine dei grafici riguardanti i due diversi atomi di azoto dell'imidazolo, si può operare un confronto diretto tra le $g(r)$ dell'azoto accettore e dell'idrogeno legato all'azoto donatore, per entrambe le simulazioni. Concentrando l'attenzione sul primo picco per entrambi i grafici di Figura 3.5, infatti, si può notare come la loro intensità aumenti applicando le correzioni di van der Waals, quindi la loro aggiunta migliora la stima delle interazioni di tipo legame ad idrogeno di entrambi i tipi. Infine si nota la profondità dei minimi: ciò rappresenta la maggior organizzazione delle molecole nel sistema, relativamente alla prima sfera di solvatazione.

Dai dati ottenuti dalle simulazioni svolte sono stati ricavati, oltre alle $g(r)$, anche gli integrali in funzione della distanza dell'interazione, r . Con-

frontando quindi le $g(r)$ con le funzioni $n(r)$ è possibile stabilire il numero di molecole con cui l'elemento analizzato interagisce. Ciò è possibile, ed è anzi opportunità di verifica, per entrambe le simulazioni condotte.

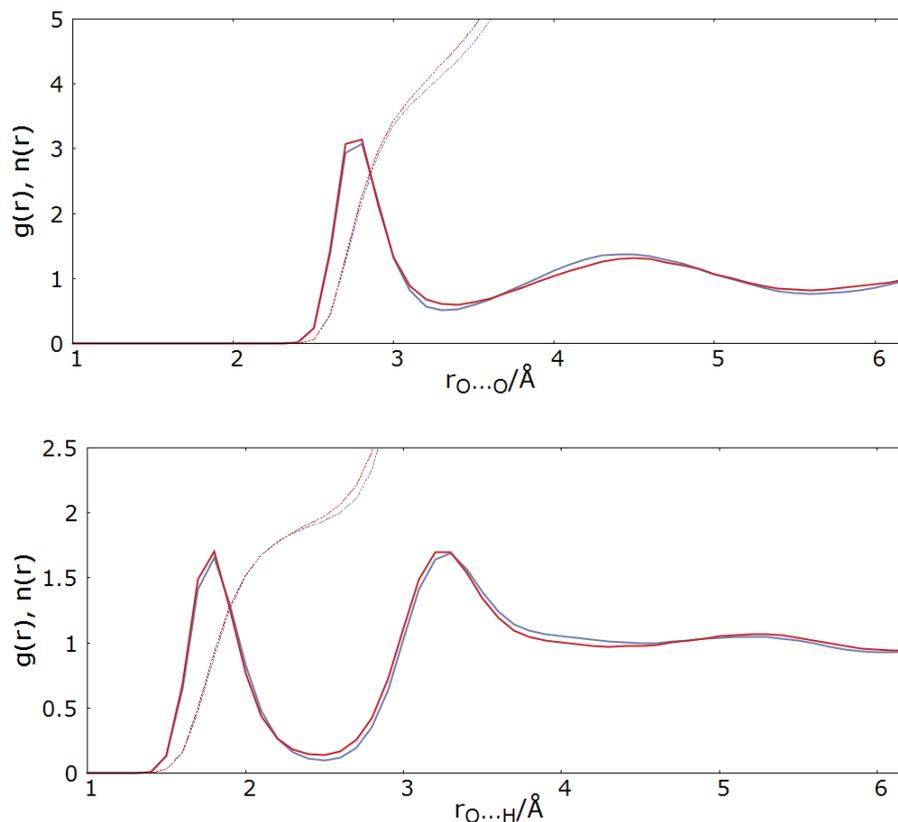
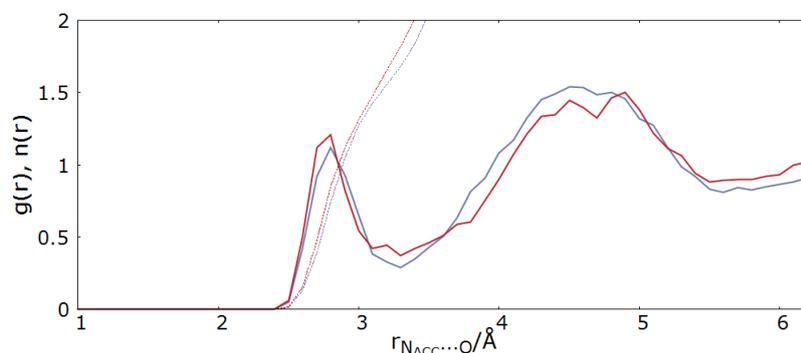


Figura 3.6: Confronto di $g(r)$ e $n(r)$ delle interazioni tra gli atomi dell'acqua, ottenute da simulazioni di dinamica molecolare *ab initio* Car-Parrinello nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals. La curva rossa rappresenta il sistema con parametri di van der Waals, mentre la curva blue rappresenta il sistema senza parametri di van der Waals. In entrambi i grafici la curva continua rappresenta la $g(r)$, mentre la linea tratteggiata rappresenta il numero di coordinazione, $n(r)$, del sistema considerato.

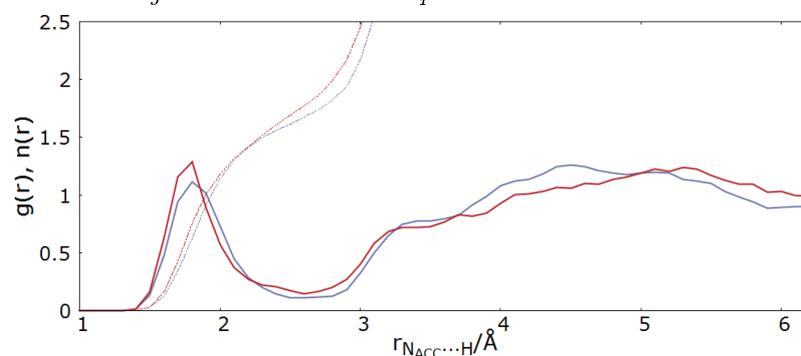
Per le simulazioni relative alle interazioni tra atomi di ossigeno (grafico superiore, Figura 3.6), si può stabilire che mediamente un ossigeno di una molecola di solvente possa interagire con altri quattro atomi di ossigeno appartenenti al solvente, in accordo con l'arrangiamento tridimensionale di tipo tetraedrico presente nell'acqua liquida [41, 44, 45]. I grafici della simulazione condotta senza correzioni sono consistenti con le funzioni ottenute dall'ag-

giunta dei parametri di van der Waals. Per quanto riguarda le interazioni ossigeno-idrogeno (grafico inferiore, Figura 3.6), si può stabilire che un atomo di ossigeno della molecola di acqua interagisce mediamente con ~ 2 atomi di idrogeno di altre molecole di solvente. Anche in questo caso i grafici sono consistenti tra loro.

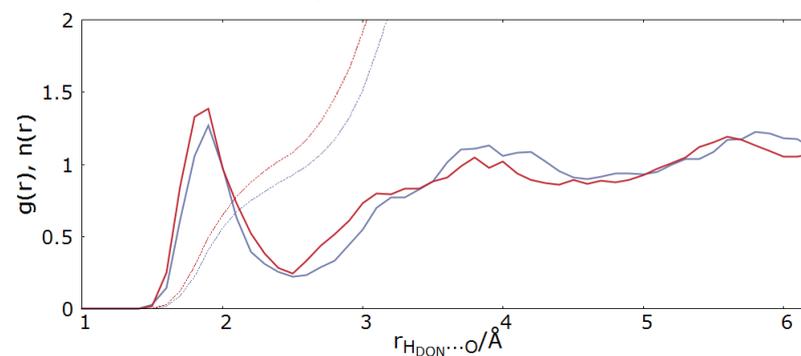
La variazione con la distanza del numero di coordinazione nelle interazioni di tipo legame ad idrogeno accettore o donatore può essere apprezzato analizzando rispettivamente i pannelli (a), (b) e (c) della Figura 3.7. Dalle variazioni delle funzioni di integrazione $n(r)$ riportate nei pannelli (a) e (b) di Figura 3.7, si nota una certa consistenza per la media delle interazioni relative all'azoto accettore, che assumono un valore di ~ 1.8 . Nel caso dell'idrogeno dell'azoto donatore (pannello (c) della Fig. 3.7) la media delle interazioni è pari a 1.22 per la simulazione con i parametri correttivi e 1.08 per la simulazione senza correzioni, mentre la distanza del massimo è 1.9 Å. Dal confronto dei grafici (b) e (c) di Figura 3.7 si osserva come i picchi relativi alla prima sfera di solvatazione siano di intensità confrontabili tra loro, dimostrando che le interazioni di tipo legame ad idrogeno dei due sistemi sono comparabili. Di nuovo si nota come le correzioni di van der Waals aumentino l'intensità del primo picco per entrambi i siti della molecola. Concentrandosi infine sulla curva relativa all'azoto accettore (Figura 3.7, grafico (a) e grafico (b)), si può trovare un riscontro per le distanze del legame ad idrogeno e per i numeri di coordinazione ottenuti. Recenti studi del medesimo sistema, mediante scattering di neutroni [10], confermano i valori ottenuti analizzando le $g(r)$: il numero di coordinazione riportato per l'azoto accettore è 1.7, mentre le distanze del legame ad idrogeno $N_{ACC} \cdots O$ e $N_{ACC} \cdots H$ sono 2.8 e 1.8 Å rispettivamente. Questi valori sperimentali risultano in accordo con quelli relativi alle simulazioni condotte, che sono 2.81 e 1.79 Å rispettivamente. Uno studio precedente di dinamica molecolare classica [46] ha invece mostrato valori leggermente diversi: le distanze dei massimi riportate sono 1.95 Å per il sito accettore e 1.85 Å per il sito donatore, con numeri di coordinazione pari a 1.4 e 1.1 rispettivamente.



(a) Sistema formato dall'azoto accettore dell'imidazolo che interagisce con gli atomi di ossigeno delle molecole di acqua.



(b) Sistema formato dall'azoto accettore dell'imidazolo che interagisce con gli idrogeni delle molecole di acqua.



(c) Sistema formato dall'idrogeno legato all'azoto donatore dell'imidazolo e dagli atomi di ossigeno del solvente.

Figura 3.7: Confronto di $g(r)$ e $n(r)$ delle interazioni tra la molecola di imidazolo e il solvente, ottenuti da simulazioni CPMD nell'insieme microcanonico, tenendo conto o meno delle interazioni di van der Waals. In entrambi i grafici le curve rosse rappresentano il sistema con parametri di van der Waals, mentre le curve blue rappresentano il sistema senza parametri di van der Waals. Le curve continue rappresentano le $g(r)$, mentre le linee tratteggiate rappresentano le funzioni $n(r)$ dei sistemi considerati.

3.1.2 Dinamica del legame a idrogeno

Per caratterizzare maggiormente le interazioni tra le molecole di solvente e l'imidazolo nel sistema considerato, le simulazioni CPMD condotte sono state analizzate calcolando la funzione legame a idrogeno F^{HB} così definita[23, 47]:

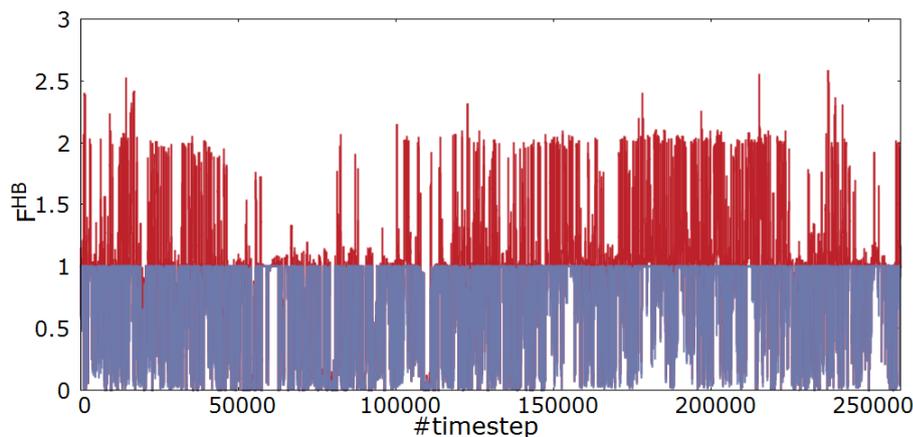
$$F_j^{HB} = A_j(r(t)) \cdot B_j(\theta(t))$$

con $A_j(r(t))$ e $B_j(\theta(t))$ dati da

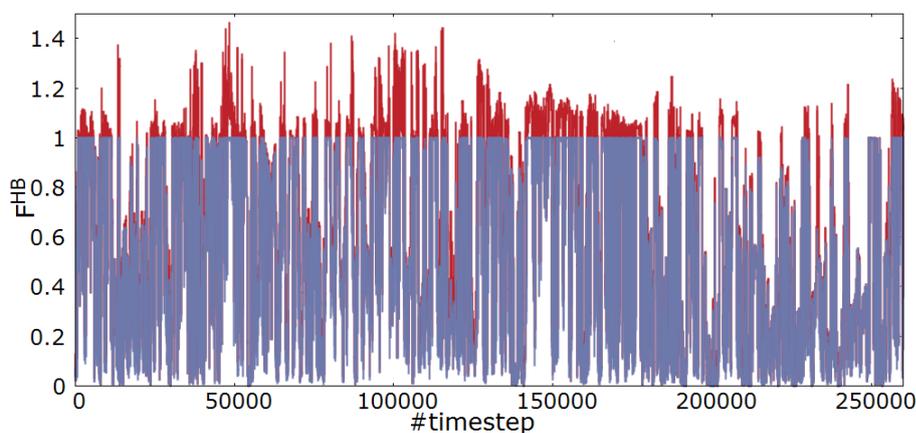
$$\begin{cases} A_j(r(t)) = e^{-\frac{(r_e - r_j(t))^2}{2\sigma_r^2}} & \text{se } (r_e - r_j(t)) < 0 \\ A_j(r(t)) = 1 & \text{se } (r_e - r_j(t)) \geq 0 \\ B_r(\theta(t)) = e^{-\frac{(\theta_e - \theta_j(t))^2}{2\sigma_\theta^2}} & \text{se } (\theta_e - \theta_j(t)) < 0 \\ B_r(\theta(t)) = 1 & \text{se } (\theta_e - \theta_j(t)) \geq 0 \end{cases}$$

I valori dei parametri r_e , θ_e , σ_r e σ_θ sono forniti dagli istogrammi di distanze ed angoli del legame ad idrogeno, r e a. I parametri r_e e θ_e corrispondono alle posizioni del primo picco rispettivamente in $h(r)$ e in $h(\theta)$, dove σ_r e σ_θ sono le semiampiezze prese a metà altezza del primo picco, sempre rispettivamente in $h(r)$ e $h(\theta)$. I parametri $r_j(t)$ e $\theta_j(t)$ rappresentano invece le distanze e gli angoli istantanei coinvolti nell'interazione di tipo legame ad idrogeno tra la molecola di acqua j-esima e i due tipi di azoto dell'imidazolo. Quindi la funzione F_j^{HB} fornisce una stima affidabile della forza del legame a idrogeno considerato: assume valori vicini ad 1 per interazioni forti, mentre va velocemente a zero per valori di $r_j(t)$ e di $\theta_j(t)$ maggiori dei valori di riferimento r_e e θ_e .

Nell'analisi dei dati sono state indagate le funzioni legame a idrogeno per i due diversi atomi di azoto della molecola con il solvente, per entrambe le simulazioni CPMD con e senza correzioni per le interazioni di van der Waals. Per entrambe le simulazioni sono state calcolate sia le funzioni F^{HB} dei singoli legami (F_{MAX}^{HB}) sia le somme della forza dei legami totali ($\sum_j F_j^{HB}$), per ogni timestep e relativamente ai singoli atomi considerati.



(a) Interazioni relative al sito accettore dell'imidazolo con il solvente.



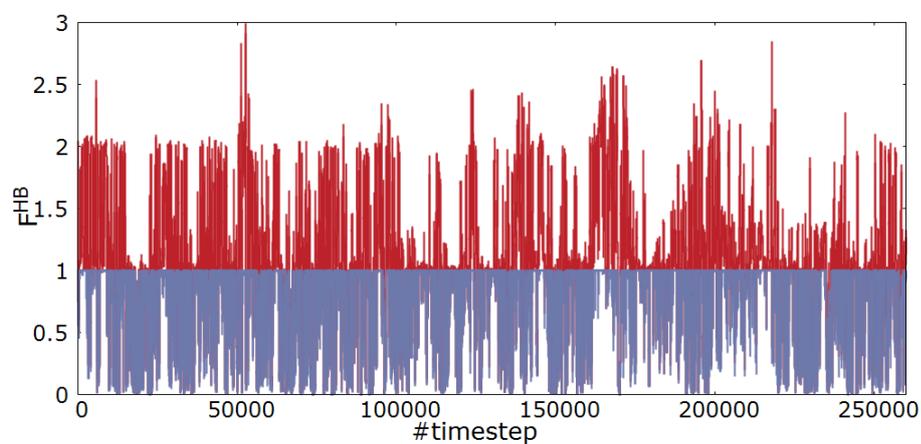
(b) Interazioni relative al sito donatore dell'imidazolo con il solvente.

Figura 3.8: Funzione forza del legame a idrogeno per la simulazione CPMD senza interazioni di van der Waals. Le curve rosse rappresentano la somma della forza dei legami totali in ogni determinato timestep, relativa al singolo atomo. Le curve blue sono relative al massimo della funzione F^{HB} del singolo legame a idrogeno.

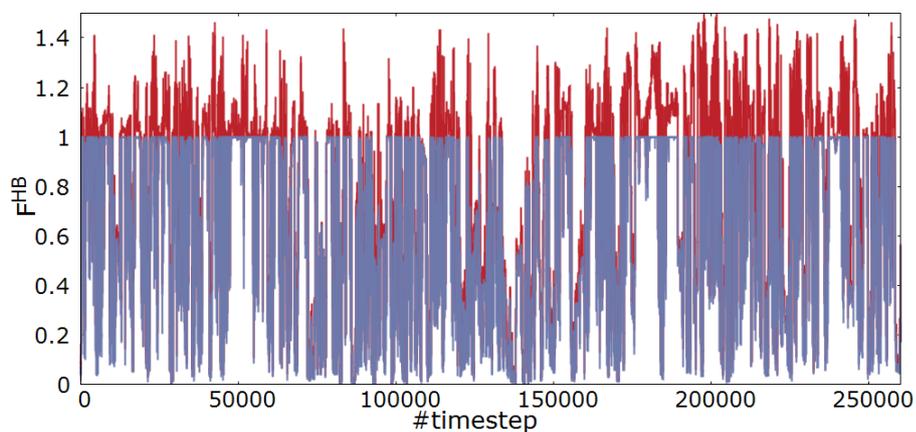
In Figura 3.8 si può notare come le interazioni totali relative al sito accettore siano maggiori rispetto al sito donatore. Questo dimostra come l'azoto accettore possa interagire con un maggior numero di molecole di solvente rispetto all'idrogeno legato all'azoto donatore, in accordo con i risultati ottenuti dall'analisi delle funzioni di distribuzione radiale e dalle misure di scattering di neutroni [10]. Dai valori della F^{HB} si vede come l'azoto accettore sia coinvolto in più di un legame ad idrogeno in contemporanea, questo può essere dovuto o a due molecole di acqua o a una che forma due legami ad idrogeno. Sporadicamente l'azoto accettore prende parte anche a più di due legami ad idrogeno, probabilmente formando legami fuori dal piano del-

la molecola. Al contrario, l'idrogeno donatore forma principalmente un solo legame ad idrogeno con il solvente. Questi risultati mostrano quindi l'importanza delle interazioni direzionali tra l'imidazolo e le molecole del solvente per cui, per effettuare calcoli *ab initio* accurati delle proprietà dell'eterociclo in soluzione usando l'acqua come solvente, non basta limitarsi a modelli di solvente implicito. Nel calcolo devono essere introdotte esplicitamente 1 o 2 molecole di acqua in prossimità dell'azoto accettore, una, come verrà discusso in seguito, in prossimità del donatore ed eventualmente un'altra per l'interazione $H \cdots \pi$. Collegando i risultati ottenuti dalla Figura 3.8 con quelli di Figura 3.7, si può stabilire che il sistema più probabile in cui si trova coinvolto l'azoto accettore è quello in cui forma legami ad idrogeno con più di una molecola di acqua.

Nella simulazione CPMD in cui sono stati introdotti i parametri di van der Waals (Figura 3.9), per entrambi i siti si osserva un aumento generale delle interazioni. In particolare per l'azoto accettore si ha una media delle interazioni totali superiore a quella del sistema precedente e si ottengono anche singoli picchi con valori maggiori per le interazioni con più di due molecole di acqua. Anche per il sito donatore le interazioni totali sono maggiori che nel sistema senza parametri di van der Waals e l'idrogeno interagisce più frequentemente con più di una molecola di solvente.



(a) Interazioni relative al sito accettore dell'imidazolo con il solvente.

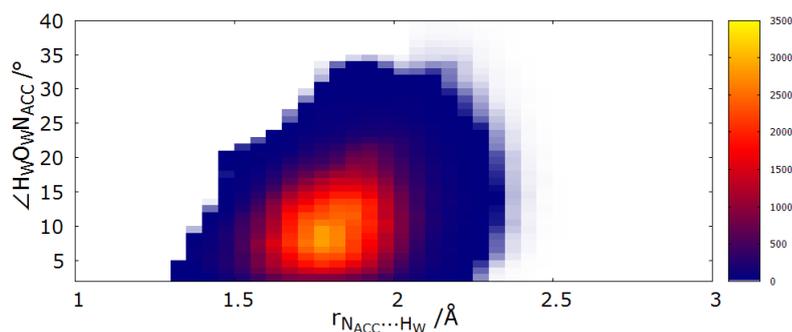


(b) Interazioni relative al sito donatore dell'imidazolo con il solvente.

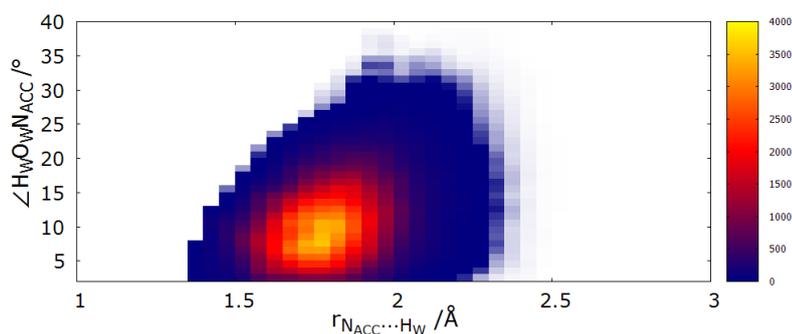
Figura 3.9: Funzione forza del legame a idrogeno per la simulazione CPMD con interazioni di van der Waals. Le curve rosse rappresentano la somma della forza dei legami totali in ogni determinato timestep, relativa al singolo atomo. Le curve blue sono relative al massimo della funzione F^{HB} del singolo legame a idrogeno.

3.1.3 Spazio configurazionale del legame ad idrogeno

Combinando le informazioni derivanti dalle distribuzioni delle distanze e degli angoli nell'analisi delle simulazioni CPMD con la funzione F^{HB} , sono stati ottenuti dei grafici di distribuzione relativi allo spazio configurazionale del legame ad idrogeno, per entrambi i siti di interesse dell'imidazolo.



(a) Simulazione CPMD senza parametri di van der Waals.



(b) Simulazione CPMD con parametri di van der Waals.

Figura 3.10: Spazio configurazionale del legame ad idrogeno per il sito accettore dell'imidazolo. Per il calcolo del grafico i valori inferiori a 10^{-4} di F_j^{HB} sono stati approssimati a zero.

In Figura 3.10 è rappresentata l'interazione dell'azoto accettore con il solvente. In entrambi i sistemi la distribuzione si presenta e si intensifica negli stessi range di distanza di legame. Confrontando i grafici, in (b) si osserva un'interazione maggiore, quindi si verifica che i parametri di van der Waals stabilizzano il legame.

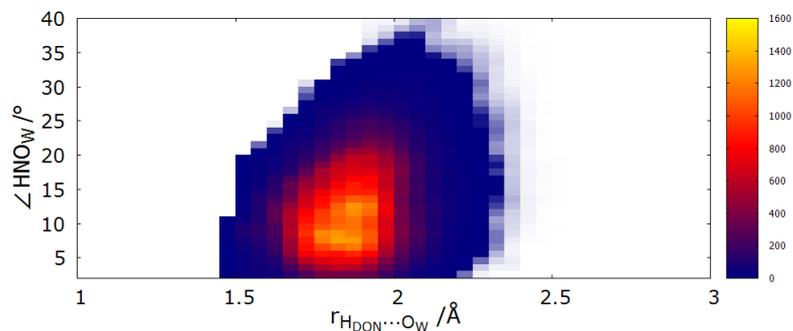
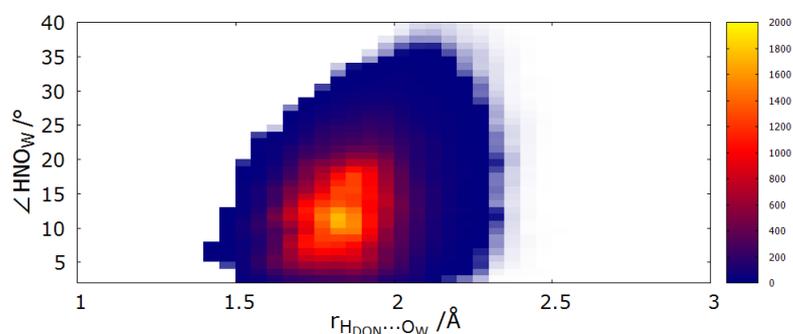
(a) *Simulazione CPMD senza parametri di van der Waals*(b) *Simulazione CPMD con parametri di van der Waals*

Figura 3.11: Spazio configurazionale del legame ad idrogeno per il sito donatore dell'imidazolo. Per il calcolo del grafico i valori inferiori a 10^{-4} di F_j^{HB} sono stati approssimati a zero.

Anche per il sistema dell'idrogeno donatore (Figura 3.11) si conferma come l'utilizzo dei parametri di van der Waals rafforzano le interazioni deboli negli stessi range dello spazio.

3.1.4 Evoluzione del legame ad idrogeno nel tempo

Per caratterizzare maggiormente i legami ad idrogeno instaurati dai due siti di interesse dell'imidazolo, le simulazioni CPMD sono state analizzate in modo da avere una prima stima dei tempi di vita dei legami ad idrogeno. Per fare ciò sono state riportate le interazioni tra la molecola e le singole molecole del solvente rispetto al timestep della simulazione: in questo modo sono stati ottenuti dei grafici intuitivi che presentano sia la quantità che la stabilità delle interazioni per entrambi i sistemi.

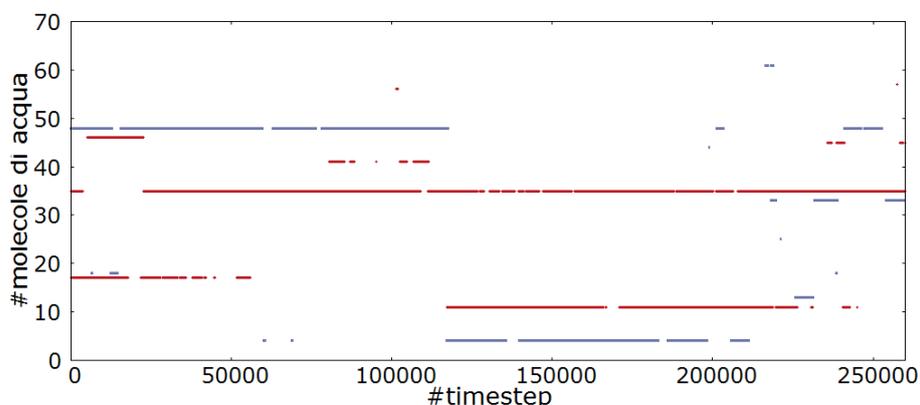
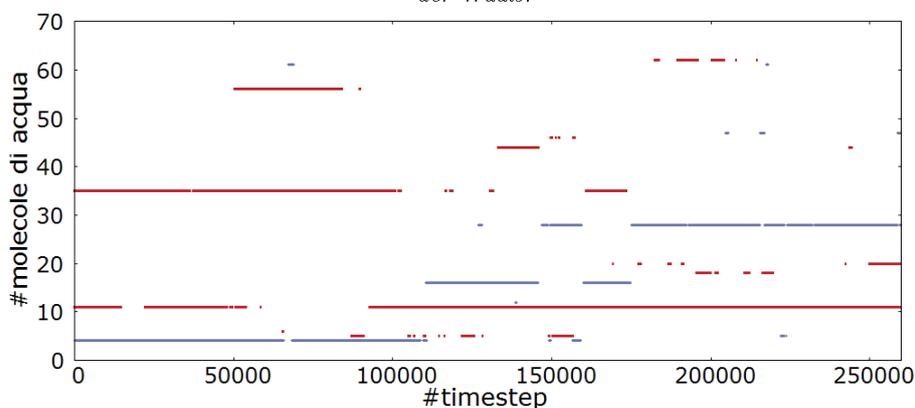
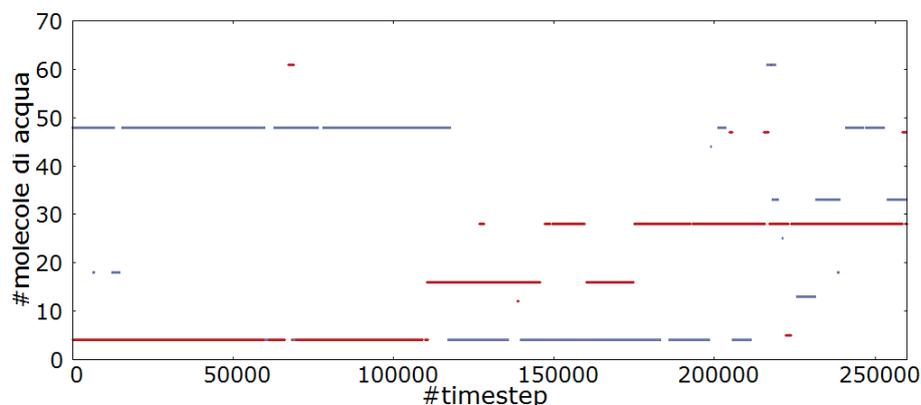
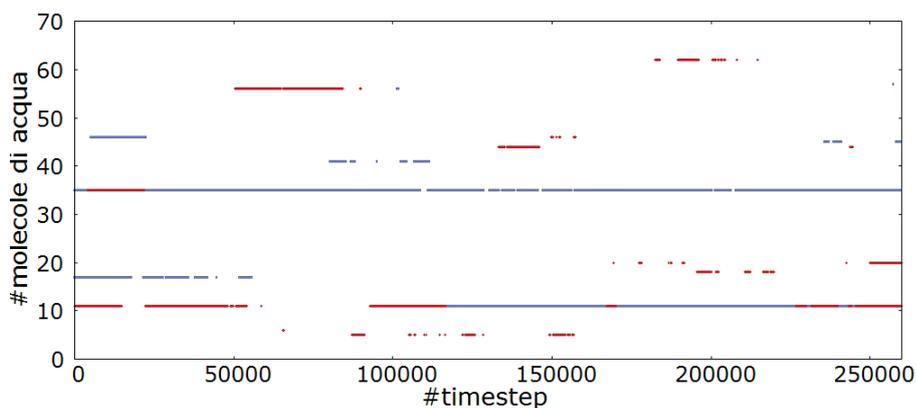
(a) *Simulazione CPMD senza parametri di van der Waals.*(b) *Simulazione CPMD con parametri di van der Waals.*

Figura 3.12: Confronto delle interazioni con il solvente dei due siti dell'imidazolo per entrambe le simulazioni CPMD. Il colore rosso si riferisce alle interazioni dell'azoto accettore, il colore blue a quelle dell'idrogeno dell'azoto donatore. Per il calcolo del grafico i valori inferiori a 10^{-4} di F_j^{HB} sono stati approssimati a zero.

Dalla prima coppia di grafici (Figura 3.12) si nota subito come le interazioni dell'azoto accettore siano ancora una volta più numerose e stabili di quelle del sito donatore, per entrambe le simulazioni. Per quanto riguarda l'inserimento dei parametri di van der Waals, appare chiaro che essi contribuiscano ad aumentare e stabilizzare le interazioni di tipo legame ad idrogeno all'interno del sistema.



(a) *Interazioni relative all'idrogeno legato all'azoto donatore dell'imidazolo con il solvente.*



(b) *Interazioni relative all'azoto accettore dell'imidazolo con il solvente.*

Figura 3.13: Confronto delle interazioni con il solvente per ogni azoto nelle due simulazioni CPMD. Il colore rosso è relativo al sistema NVE con i parametri di van der Waals, il colore blue al sistema NVE senza parametri van der Waals. Per il calcolo del grafico i valori inferiori a 10^{-4} di F_j^{HB} sono stati approssimati a zero.

Guardando quindi singolarmente i siti dell'imidazolo (Figura 3.13) si verifica nuovamente come le interazioni nelle simulazioni CPMD senza parametri van der Waals siano meno stabili e numerose, rispetto al sistema in cui sono state considerate le correzioni. Inoltre si ha ulteriore conferma del fatto che i legami instaurati dall'azoto accettore (~ 1.8) siano più stabili di quelli dell'idrogeno donatore che tende ad interagire con una singola molecola di solvente per volta.

3.2 Analisi vibrazionale

Il range delle frequenze analizzato con maggiore dettaglio a partire dalle simulazioni CPMD è stato selezionato in accordo con i calcoli Gaussian operati per due sistemi deuterati presi come modello e costituiti dalla sola molecola di imidazolo isolata o dalla molecola di imidazolo interagente con due molecole di acqua tramite legame ad idrogeno. I calcoli delle frequenze armoniche sono riportati nelle Tabelle 3.1 e 3.2. Da questi ultimi si individuano le frequenze di interesse per l'ND stretching a 2599.1 cm^{-1} per la molecola isolata e a 2501.3 cm^{-1} per il sistema con due molecole di solvente. L'effetto del solvente sulla frequenza ND stretching è dunque un red shift di circa 100 cm^{-1} . Dal confronto delle frequenze nelle due tabelle, possono essere individuate le vibrazioni interne della molecola isolata e quelle dovute al legame a idrogeno tra l'imidazolo e l'acqua (tenendo conto dello shift delle frequenze causato dal cambiamento di sistema). Per esempio grazie ad esse, si può affermare che in Figura 3.14 le frequenze sotto i 275 cm^{-1} sono attribuibili a vibrazioni intermolecolari dovute all'interazione della molecola con il solvente.

sym	frequencies	IR intensity
a''	375.4	49.2
a''	496.4	18.6
a''	530.0	7.6
a''	549.9	21.5
a''	668.8	0.8
a''	699.3	0.3
a'	748.4	0.7
a'	778.1	10.0
a'	805.6	24.4
a'	900.3	0.4
a'	923.1	1.6
a'	964.9	0.5
a'	1079.3	5.0
a'	1231.1	9.4
a'	1282.3	2.1
a'	1359.6	30.7
a'	1410.1	14.8
a'	2336.3	2.6
a'	2347.3	1.3
a'	2377.7	1.3
a'	2599.1	27.0

Tabella 3.1: Molecola di imidazolo deuterata isolata con funzionale BLYP.

sym	frequencies	IR intensity
<i>a</i>	23.8	5.936
<i>a</i>	32.1	1.8315
<i>a</i>	53.8	7.0208
<i>a</i>	64.2	4.9045
<i>a</i>	70.4	38.2255
<i>a</i>	73.9	9.1582
<i>a</i>	88.9	149.615
<i>a</i>	131.3	7.5173
<i>a</i>	158.8	0.6742
<i>a</i>	200.4	19.7726
<i>a</i>	276.7	44.7482
<i>a</i>	502.6	34.5497
<i>a</i>	520.0	32.7136
<i>a</i>	536.6	24.0901
<i>a</i>	554.4	6.6647
<i>a</i>	583.6	47.6458
<i>a</i>	680.5	0.8004
<i>a</i>	701.1	0.3476
<i>a</i>	754.1	1.1511
<i>a</i>	796.3	17.7831
<i>a</i>	825.0	13.1374
<i>a</i>	905.3	3.3839
<i>a</i>	934.1	7.3602
<i>a</i>	979.0	1.1294
<i>a</i>	1091.7	3.9271
<i>a</i>	1168.1	37.6594
<i>a</i>	1175.1	18.4112
<i>a</i>	1238.9	8.3408
<i>a</i>	1297.5	1.9089
<i>a</i>	1371.0	34.5426
<i>a</i>	1412.7	26.1725
<i>a</i>	2339.6	2.7616
<i>a</i>	2353.2	5.6405
<i>a</i>	2380.3	7.2667
<i>a</i>	2434.9	549.853
<i>a</i>	2501.3	280.164
<i>a</i>	2652.4	9.2182
<i>a</i>	2723.9	44.667
<i>a</i>	2772.1	45.2309

Tabella 3.2: Sistema deuterato con una molecola di imidazolo e due molecole di acqua con funzionale BLYP.

3.2.1 Densità degli stati vibrazionali

Un'informazione sullo spettro vibrazionale può essere ottenuta dai dati delle simulazioni calcolando lo spettro di potenza della funzione di autocorrelazione delle velocità atomiche. Il risultato ottenuto tiene conto nel limite classico dell'anarmonicità meccanica e quindi degli effetti dovuti ad una temperatura finita in una fase condensata. Anche in questo caso le frequenze armoniche possono essere impiegate come linee guida per interpretare gli shift in frequenza e descrivere i modi normali di vibrazione, fornendo informazioni utili per ulteriori studi, come ad esempio, quelli di spettroscopia SERS [48]. Sebbene uno studio più dettagliato dei modi normali di vibrazione richiederebbe un'attenta analisi delle combinazioni di coordinate interne che contribuiscono ai modi normali, spettri calcolati già forniscono un'utile informazione riguardo al fatto che le frequenze di vibrazione in soluzione sono analoghe prendendo o meno in considerazione le correzioni per le van der Waals. Difatti si può notare che le correzioni di van der Waals non contribuiscono alle variazioni in frequenza degli spettri suddetti (Figura 3.14).

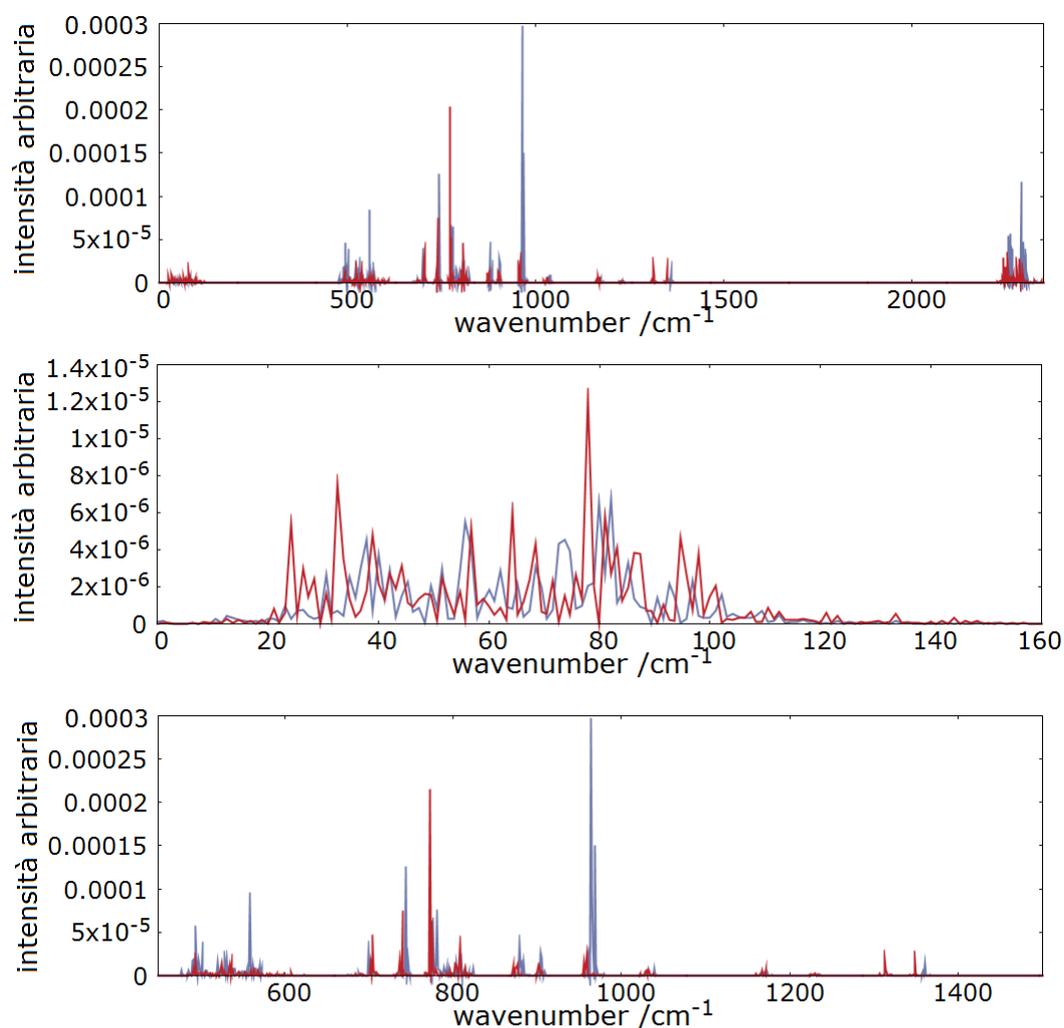


Figura 3.14: Spettro di potenza della funzione di autocorrelazione delle velocità della molecola di imidazolo in soluzione acquosa. Il colore rosso è associato alla simulazione CPMD con parametri di van der Waals, mentre il colore blue è associato alla simulazione CPMD senza parametri di van der Waals.

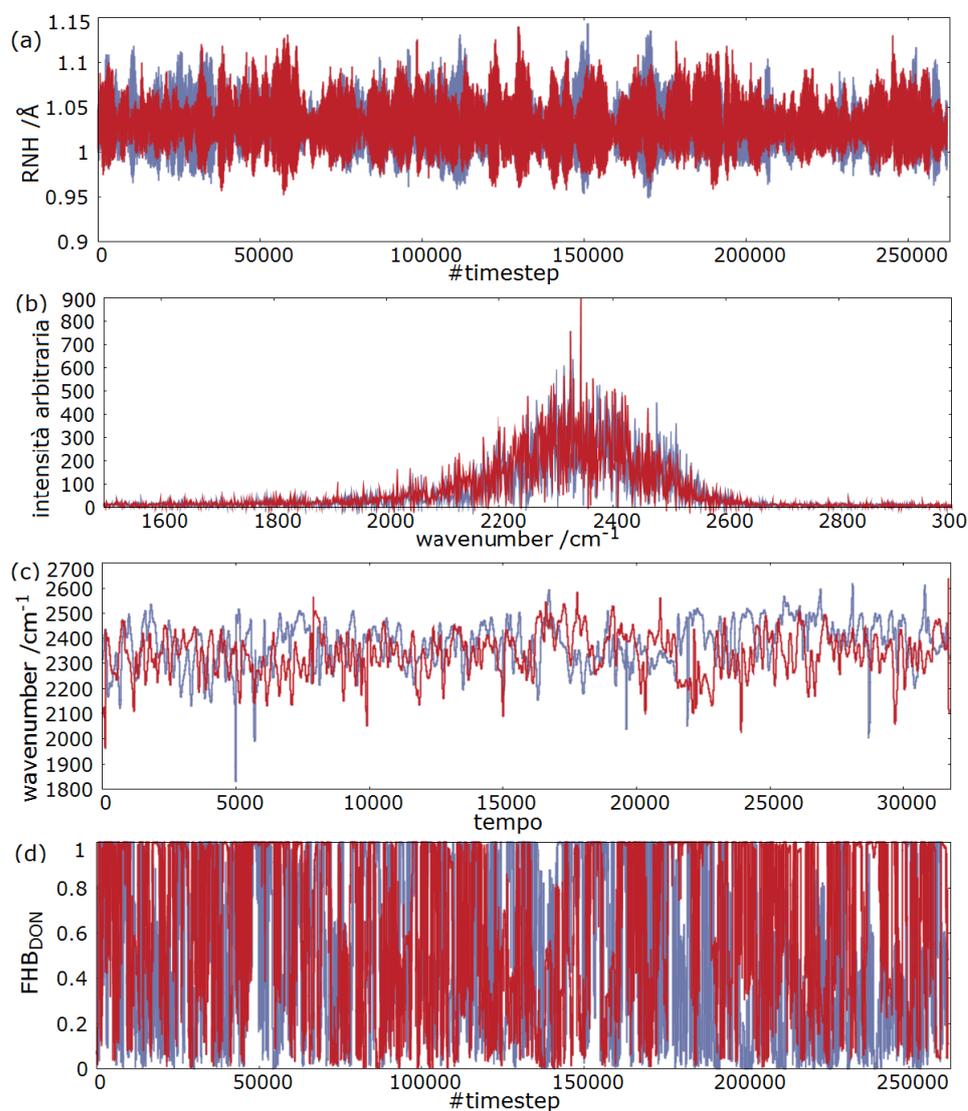


Figura 3.15: Analisi vibrazionale del sito donatore dell'imidazolo. Nel pannello (a) è riportata la variazione della lunghezza del legame ND durante la simulazione. Lo spettro vibrazionale del modo di ND stretching è riportato nel pannello (b). Nel pannello (c) è riportata l'evoluzione temporale della frequenza di vibrazione del modo di ND stretching ottenuta tramite analisi wavelet. Nel pannello (d) sono riportate le funzioni F^{HB} a scopo di confronto con le precedenti analisi. In ogni grafico la curva rossa rappresenta i risultati della simulazione con i parametri di van der Waals, mentre la curva blue quelli relativi alle simulazioni senza parametri di van der Waals.

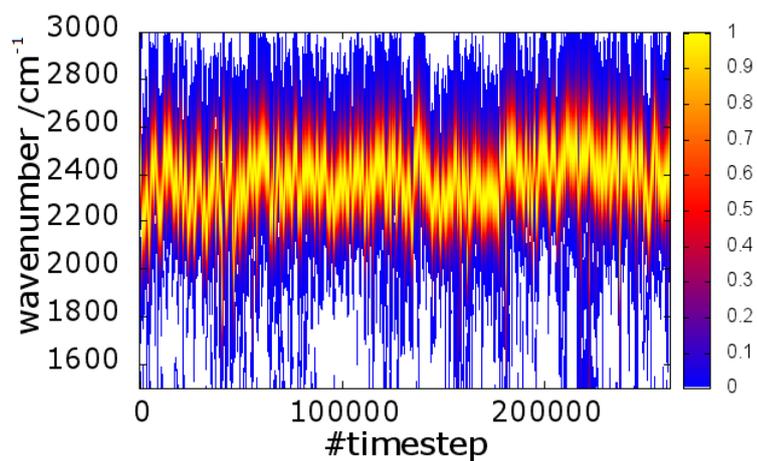
In Figura 3.15 sono riportati i grafici relativi alle interazioni tra ND della molecola e il solvente. In particolare è stato studiato l'effetto del solvente sul

modo di stretching del legame ND. Nel grafico (a) è riportata la variazione di lunghezze del legame ND durante il corso della simulazione, mostrando che le fluttuazioni sono analoghe in presenza o meno delle correzioni per le van der Waals. Dal grafico (b) di Figura 3.15 si nota che la densità degli stati vibrazionali nella regione del modo di stretching ND è analoga nei due casi, in accordo con l'analisi sulla variazione delle lunghezze di legame. Tuttavia, dall'analisi wavelet si vede che nel tempo si possono avere frequenze del modo ND stretching a valori più bassi per il sistema in cui sono state introdotte le correzioni di van der Waals rispetto a quelle senza. Grazie a queste funzioni si ricavano per entrambe le simulazioni, le variazioni della frequenza del modo di stretching ND relativamente al tempo. In questo caso si può notare come i parametri di van der Waals rendano più stabile il legame, come mostrato nel pannello (d) di Figura 3.15 in cui sono riportati i valori della funzione F^{HB} .

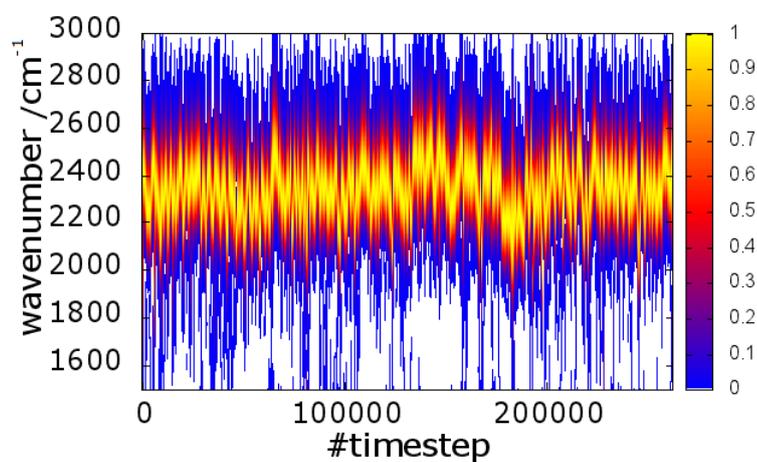
3.2.2 Analisi wavelet

Una descrizione più dettagliata delle frequenze del modo vibrazionale dello stretching ND in funzione del tempo può essere ottenuta calcolando gli spettrogrammi relativi al sito donatore della molecola (Figura 3.16).

In Figura 3.16 si possono osservare le variazioni della frequenza di stretching del legame ND durante la simulazione. In entrambi i sistemi le frequenze di vibrazione del modo di stretching ND sono intorno a 2300 cm^{-1} . Nel grafico (b) di Figura 3.16 le oscillazioni sono più regolari, a conferma della maggior stabilità delle interazioni di tipo legame ad idrogeno, rispetto al grafico (a)(Fig. 3.16).



(a) *Simulazione CPMD senza parametri di van der Waals.*



(b) *Simulazione CPMD con parametri di van der Waals.*

Figura 3.16: Spettrogrammi relativi al legame ND dell'imidazolo.

Capitolo 4

Conclusioni

Lo studio computazionale dell'imidazolo in acqua è stato condotto eseguendo una serie preliminare di calcoli di ottimizzazione geometrica e di frequenze di vibrazione sul sistema composto dal solo eterociclo e per il sistema in cui questo interagisce con due molecole di acqua. Questi calcoli sono stati impiegati come punto di partenza per eseguire simulazioni CPMD [6] di una molecola di imidazolo con 64 molecole di acqua in una cella di simulazione cubica con condizioni periodiche al contorno, descrivendo l'interazione tra le particelle con il funzionale di scambio e correlazione BLYP [17, 18] sia senza che con correzioni per le forze di van der Waals [9]. Queste simulazioni hanno permesso di comprendere l'influenza dei parametri di van der Waals nelle proprietà strutturali e spettroscopiche. In particolare è stato osservato che per quanto riguarda il legame ad idrogeno proprio, i due sistemi presentano risultati simili, mentre per l'analisi delle interazioni di tipo $H \cdots \pi$ tra l'anello e il solvente si ottiene una descrizione maggiormente strutturata quando vengono aggiunte le correzioni per le interazioni di van der Waals. Questo risultato è in accordo con recenti studi su altri sistemi aromatici in soluzione acquosa [8, 40, 46]. L'analisi delle proprietà strutturali ha mostrato che l'atomo di azoto accettore forma un legame ad idrogeno con il solvente più forte di quello di tipo donatore, in accordo con misure di scattering di neutroni [10]. Infine risulta dalle simulazioni che l'atomo di azoto accettore può interagire anche con più di una molecola di acqua. La presenza esplicita di molecole di acqua legate attraverso interazioni direzionali di tipo legame ad idrogeno è quindi necessaria per costruire un modello che riproduca in modo accurato le proprietà spettroscopiche del sistema costituito da imidazolo e acqua.

Bibliografía

- [1] T. L. Gilchrist, *Heterocyclic chemistry*, Prentice Hall, 1997.
- [2] A. Verma, S. Joshi, D. Singh, Imidazole: Having versatile biological activities, *Journal of Chemistry* 2013 (2013) 329412.
- [3] U. Eduok, O. Faye, J. Szpunar, Corrosion inhibition of X70 sheets by a film-forming imidazole derivative at acidic pH, *RSC Advances* 6 (110) (2016) 108777–108790.
- [4] R. L. Camacho-Mendoza, E. Gutiérrez-Moreno, E. Guzmán-Percástegui, E. Aquino-Torres, J. Cruz-Borbolla, J. A. Rodríguez-Avila, J. G. Alvarado-Rodríguez, O. Olvera-Neria, P. Thangarasu, J. L. Medina-Franco, Density functional theory and electrochemical studies: Structure–efficiency relationship on corrosion inhibition, *Journal of Chemical Information and Modeling* 55 (11) (2015) 2391–2402.
- [5] D. Marx, M. Parrinello, Ab initio path integral molecular dynamics: Basic ideas, *The Journal of Chemical Physics* 104 (11) (1996) 4077–4082.
- [6] R. Car, M. Parrinello, Unified approach for molecular dynamics and density-functional theory, *Physical Review Letters* 55 (22) (1985) 2471.
- [7] R. G. Parr, W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*, Vol. 16, Oxford university press, 1989.
- [8] H. Zhao, J. Chang, L. Du, Effect of hydrogen bonding on the spectroscopic properties of molecular complexes with aromatic rings as acceptors, *Computational and Theoretical Chemistry* 1084 (2016) 126–132.
- [9] S. Grimme, Accurate description of van der waals complexes by density functional theory including empirical corrections, *Journal of Computational Chemistry* 25 (12) (2004) 1463–1473.
- [10] E. Duboué-Dijon, P. E. Mason, H. E. Fischer, P. Jungwirth, Changes in the hydration structure of imidazole upon protonation: Neutron scattering and molecular simulations, *The Journal of Chemical Physics* 146 (18) (2017) 185102.

- [11] I. N. Levine, Quantum chemistry, Pearson Prentice Hall Upper Saddle River, NJ, 1991.
- [12] F. Jensen, Introduction to computational chemistry, John Wiley & sons, 1999.
- [13] C. J. Cramer, Essentials of computational chemistry: theories and models, John Wiley & Sons, 2002.
- [14] H. Englisch, R. Englisch, Hohenberg-kohn theorem and non-v-representable densities, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 121 (1-2) (1983) 253–268.
- [15] W. Kohn, L. J. Sham, Self-consistent equations including exchange and correlation effects, *Physical Review* 140 (4A) (1965) A1133.
- [16] D. M. Ceperley, B. Alder, Ground state of the electron gas by a stochastic method, *Physical Review Letters* 45 (7) (1980) 566.
- [17] A. D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Physical Review A* 38 (6) (1988) 3098.
- [18] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical Review B* 37 (2) (1988) 785.
- [19] W. Hehre, W. Lathan, R. Ditchfield, M. D. Newton, J. Pople, Gaussian 70, Quantum Chemistry Program Exchange 236.
- [20] D. Frenkel, B. Smit, Understanding molecular simulation: from algorithms to applications, Vol. 1, Academic press, 2001.
- [21] M. P. Allen, D. J. Tildesley, Computer simulation of liquids, Oxford university press, 1989.
- [22] C. Torrence, G. P. Compo, A practical guide to wavelet analysis, *Bulletin of the American Meteorological Society* 79 (1) (1998) 61–78.
- [23] M. Pagliai, F. Muniz-Miranda, G. Cardini, R. Righini, V. Schettino, Hydrogen bond dynamics of methyl acetate in methanol, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 1 (19) (2010) 2951–2955.
- [24] J. Hutter, A. Curioni, Car-parrinello molecular dynamics on massively parallel computers, *ChemPhysChem* 6 (9) (2005) 1788–1793.
- [25] J. Hutter, A. Curioni, Dual-level parallelism for ab initio molecular dynamics: Reaching teraflop performance with the cpmd code, *Parallel Computing* 31 (1) (2005) 1–17.

- [26] A. D. Becke, Density-functional thermochemistry. iii. the role of exact exchange, *The Journal of Chemical Physics* 98 (7) (1993) 5648–5652.
- [27] S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis, *Canadian Journal of Physics* 58 (8) (1980) 1200–1211.
- [28] C. Adamo, V. Barone, Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The pbe0 model, *The Journal of Chemical Physics* 110 (13) (1999) 6158–6170.
- [29] J. P. Perdew, M. Ernzerhof, K. Burke, Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations, *The Journal of Chemical Physics* 105 (22) (1996) 9982–9985.
- [30] J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, Generalized gradient approximation made simple, *Physical Review Letters* 77 (18) (1996) 3865–3869.
- [31] T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. iii. the 3-21+ g basis set for first-row elements, li–f, *Journal of Computational Chemistry* 4 (3) (1983) 294–301.
- [32] M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, Self-consistent molecular orbital methods 25. supplementary functions for gaussian basis sets, *The Journal of chemical physics* 80 (7) (1984) 3265–3269.
- [33] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, Self-consistent molecular orbital methods. xx. a basis set for correlated wave functions, *The Journal of Chemical Physics* 72 (1) (1980) 650–654.
- [34] N. Troullier, J. L. Martins, Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations, *Physical review B* 43 (3) (1991) 1993–1998.
- [35] L. Kleinman, D. Bylander, Efficacious form for model pseudopotentials, *Physical Review Letters* 48 (20) (1982) 1425–1428.
- [36] I.-F. W. Kuo, C. J. Mundy, M. J. McGrath, J. I. Siepmann, J. Vandevondele, M. Sprik, J. Hutter, B. Chen, M. L. Klein, F. Mohamed, et al., Liquid water from first principles: investigation of different sampling approaches, *The Journal of Physical Chemistry B* 108 (34) (2004) 12990–12998.
- [37] K. Refson, Moldy: a portable molecular dynamics simulation program for serial and parallel computers, *Computer Physics Communications* 126 (3) (2000) 310–329.

- [38] N. A. McDonald, W. L. Jorgensen, Development of an all-atom force field for heterocycles. properties of liquid pyrrole, furan, diazoles, and oxazoles, *The Journal of Physical Chemistry B* 102 (41) (1998) 8049–8059.
- [39] H. Berendsen, J. Grigera, T. Straatsma, The missing term in effective pair potentials, *Journal of Physical Chemistry* 91 (24) (1987) 6269–6271.
- [40] M. Macchiagodena, G. Mancini, M. Pagliai, G. Del Frate, V. Barone, Fine-tuning of atomic point charges: Classical simulations of pyridine in different environments, *Chemical Physics Letters* 677 (2017) 120–126.
- [41] S. Fanetti, A. Lapini, M. Pagliai, M. Citroni, M. Di Donato, S. Scandolo, R. Righini, R. Bini, Structure and dynamics of low-density and high-density liquid water at high pressure, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 5 (1) (2013) 235–240.
- [42] A. K. Soper, M. A. Ricci, Structures of high-density and low-density water, *Physical Review Letters* 84 (13) (2000) 2881–2885.
- [43] A. K. Soper, The radial distribution functions of water as derived from radiation total scattering experiments: is there anything we can say for sure?, *ISRN Physical Chemistry* 2013.
- [44] S. Fanetti, M. Pagliai, M. Citroni, A. Lapini, S. Scandolo, R. Righini, R. Bini, Connecting the water phase diagram to the metastable domain: High-pressure studies in the supercooled regime, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 5 (21) (2014) 3804–3809.
- [45] A. Lapini, M. Pagliai, S. Fanetti, M. Citroni, S. Scandolo, R. Bini, R. Righini, Pressure dependence of hydrogen-bond dynamics in liquid water probed by ultrafast infrared spectroscopy, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 7 (18) (2016) 3579–3584.
- [46] P. I. Nagy, G. Durant, D. A. Smith, Theoretical studies on hydration of pyrrole, imidazole, and protonated imidazole in the gas phase and aqueous solution, *Journal of the American Chemical Society* 115 (7) (1993) 2912–2922.
- [47] M. Pagliai, F. Muniz-Miranda, G. Cardini, R. Righini, V. Schettino, Hydrogen bond dynamics of methyl acetate in methanol, *The Journal of Physical Chemistry Letters* 1 (19) (2010) 2951–2955.
- [48] M. Muniz-Miranda, N. Neto, G. Sbrana, Surface enhanced raman scattering of imidazole adsorbed onto silver colloidal particles, *Journal of Molecular Structure* 267 (1992) 281–286.