

甲酰胺水溶液的分子动力学模拟

沈秋婵 梁婉春 胡兴邦 李浩然*

(浙江大学化学系, 杭州 310027)

摘要: 为了解重要的生化模型甲酰胺在水溶液中的微观结构, 采用全原子力场在全浓度范围内对甲酰胺溶液进行了分子动力学模拟, 得到了溶液的径向分布函数, 分析计算了溶质和溶剂分子间的相互作用, 对甲酰胺和水分子的氢键缔合情况进行了分析. 研究发现羰基侧的 H 原子与水分子能形成 C—H···O 弱相互作用. 在作者早期的研究中发现, 此相互作用对于阻碍甲酰胺的异构化具有重要意义, 特别是当甲酰胺在溶液中含量增大时, 此相互作用更加不能忽视. 全浓度溶液的模拟表明, 甲酰胺在稀浓度区可以促进水局部结构的增强, 随 FM 浓度增加, 由水的自身缔合转变为水与 FM 的交叉缔合, 在 FM 高浓度区, 两者的交叉缔合将逐渐被甲酰胺自身的线状缔合代替.

关键词: 分子动力学模拟; 氢键; 径向分布函数; 甲酰胺

中图分类号: O642

Molecular Dynamics Simulation for Formamide Aqueous Solution

SHEN Qiu-Chan LIANG Wan-Chun HU Xing-Bang LI Hao-Ran*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027, P. R. China)

Abstract: In order to know more about the microcosmic structure of the important biochemical model molecule formamide (FM) in aqueous solution, the Optimized Potentials for Liquid Simulations-All Atom (OPLSAA) model were used in the molecular dynamics (MD) simulation for the aqueous solution of FM in the whole concentration range. The radial distribution functions of the solutions were obtained. The interaction between water molecule and FM molecule was analyzed and calculated. It was found that there was a weak interaction (C—H···O) between the C—H beside the carbonyl of FM and water. The weak interaction could not be ignored, which was suggested to be significant in preventing the tautomerization of FM, especially when the concentration of FM increased in the aqueous solution of FM. By doing the calculation in the whole concentration range of the aqueous solution of FM, it was found that FM could strengthen the local structure of water in water-rich region. As the concentration increased, the association of water itself would be replaced by cross-association between water and FM gradually. In the FM-rich region, it was mainly the linear association of FM itself.

Key Words: MD simulation; Hydrogen bond; Radial distribution functions; Formamide

甲酰胺(formamide FM), 是一种重要的生化模型^[1-2], 其结构中含有一个 C=O, 两个 N—H, 分别是典型的氢键质子受体和给体, 其通过自身缔合可以在分子间形成典型的肽键作用 N—H···O=C^[3]. 甲酰胺和水分子可以形成多种氢键^[4]. 此前, 雷毅等人^[5]对 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)水溶液的研究发现该

体系可以用 H₂O 与 DMF 通过氢键作用形成 1:1 和 1:2 缔合物的化学缔合模型来描述. 而 FM 在氮原子上比 DMF 多了两个活泼氢, 在 FM-H₂O 体系中 H₂O 能自缔, FM 也能自缔, 而且 FM 和 H₂O 还存在各种各样的交叉缔合, 使得缔合体系比 DMF 更为复杂^[6-7]. 作为一种重要的生化模型, 通过系统的研究, 了解甲酰

Received: February 19, 2008; Revised: April 27, 2008; Published on Web: May 26, 2008.

* Corresponding author. Email: lihr@zju.edu.cn; Tel: +86571-87952424.

国家自然科学基金(20573093 和 20773109)资助项目

胺在溶液中的结构和性质,可以帮助我们更好地理解其他复杂的生物分子在溶液中的结构和性质的关系.为此,近年来许多研究者对甲酰胺在溶液中的状态做了大量的研究工作^[8-9].Blanco 等人^[10]用傅立叶变换光谱手段考察了微溶解的甲酰胺及其氢键团簇,证实了甲酰胺水溶液微溶解团簇能够很好地用来研究氢键的协同作用.Wong 等人^[11]用从头计算模拟的方法得到了甲酰胺在溶液和气相中不同结构下的能量、几何学和电荷分布的变化.Lucas 等人^[12]用红外技术深入探讨了甲酰胺与水分子的一种稳定缔合方式是水分子的氧与甲酰胺分子的氨基氢缔合,水分子的氢与甲酰胺分子的氧缔合.水分子在其中既做羰基氧的质子给体,也做氨基的质子受体.Chalupsky^[3]等人分析了甲酰胺分子结构中肽键的构型.这些研究从红外光谱^[12],到核磁共振^[11],再到电子光谱^[13],从纯甲酰胺的气态^[11]到液态^[14],再到甲酰胺的各种溶液^[10],从甲酰胺的分子电荷^[15]、极化^[16]、异构化^[4,17],再到溶解过程^[10],分别从不同的角度探讨了甲酰胺的结构,透过这些研究我们能够逐步深入地了解甲酰胺溶液,从而为最终探索更复杂的生物分子及其性质奠定基础.

然而,对于甲酰胺在溶液中的微观溶液结构仍存在一些疑问.早期我们^[4,17]通过量子化学计算发现在甲酰胺分子周围存在两类完全不同的水合区域:与H相结合的水分子能够促进甲酰胺酮式到烯醇式的异构化反应,而与H'(见图1)相结合的水分子却能阻碍相应的异构化反应.此类酮-醇异构化反应被认为是生物碱基发生变异的基础^[18,19].而甲酰胺(图1)的H'是否能和水分子结合,一直缺少有力的证据.此外,在不同的浓度下,甲酰胺与水的结合存在什么样的区别?为了考查生化模型分子甲酰胺在溶液中的微观结构及其与水分子的相互作用,本文用 Optimized Potentials for Simulations-All Atom (OPLSAA)力场相互作用模型,对 298K 时不同浓度的 FM 水溶液进行了分子动力学模拟,确定了溶液的径向分布函数和氢键网络结构,以及不同 FM 浓

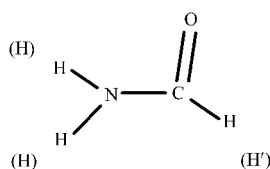


图1 甲酰胺的结构简图以及 MD 模拟中的原子命名
Fig.1 Structure of formamide (FM) and the nomination in the MD simulation

表 1 水和甲酰胺分子的势能参数

Table 1 Potential parameters for water and FM

Atom	σ/nm	$\varepsilon/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	Q/e
SPC OW(H ₂ O)	0.3141	0.1554	-0.8068
HW(H ₂ O)	0.0000	0.0000	0.4034
FM N(NH ₂)	0.3250	0.1700	0.5323
C(C=O)	0.3750	0.1050	0.2650
O(C=O)	0.2960	0.2100	0.1263
H'(O=CH)	0.2420	0.0150	-0.5850
H(NH ₂)	0.0000	0.0000	-0.6351

σ : Lennard-Jones potential parameter of distance(dimension);

ε : Lennard-Jones potential parameter of energy; Q : charge for interactional atoms; SPC: simple point charge

度下甲酰胺和水分子相互作用的氢键缔合情况.

1 分子动力学模拟

1.1 分子模型

甲酰胺(图 1)使用了 OPLSAA 力场^[20],水的模型则采用 SPC(simple point charge)^[21]模型.甲酰胺和水模型的力场参数以及原子类型在表 1 中给出.

1.2 模拟细节

MD 模拟采用二次开发的 Tinker3.9 软件包.计算选择 NPT 系统,温度为 298 K,体系分子数为 512 个,压力为 101.325kPa.溶液的组成和盒子的边长见表 2,混合溶液密度根据实验数据^[22]拟合所得.运动方程的积分采用改进的 Beeman 方法^[23];用 THERMOSTAT NOSE-HOOVER 方法维持体系的温度和

表 2 MD 模拟中粒子数、浓度、密度及对应的立方盒子的边长

Table 2 Number of particles, concentrations, densities and the lengths of box used in MD simulation

N_{FM}	N_{W}	x_{FM}	$\rho/(\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$	l_{box}/nm
0	512	0.000	0.9967	2.486
12	500	0.0234	1.0044	2.509
20	492	0.0391	1.0095	2.523
100	412	0.195	1.0489	2.663
153	359	0.299	1.0672	2.750
192	320	0.375	1.0780	2.811
256	256	0.500	1.0925	2.906
307	205	0.600	1.1017	2.978
384	128	0.750	1.1131	3.081
460	52	0.898	1.1219	3.177
490	22	0.957	1.1249	3.213
512	0	1.000	1.1273	3.239

N_{FM} : number of the FM particles in the simulation box; N_{W} : number of the water particles in the simulation box; $x_{\text{FM}}=N_{\text{FM}}/(N_{\text{FM}}+N_{\text{W}})$;

ρ : density of the FM solution; l_{box} : length of the box

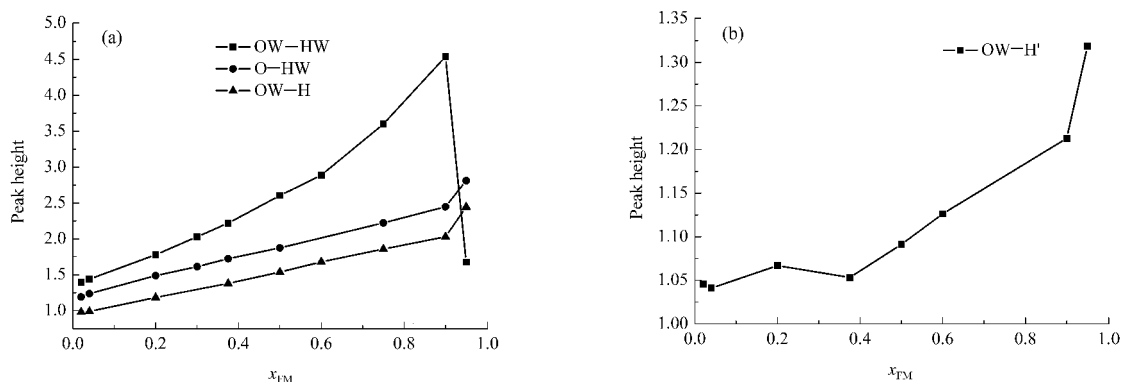


图2 FM-H₂O 体系中径向分布函数 $g(r)$ 第一峰的峰高随 x_{FM} 的变化

Fig.2 The height of the first peak in $g(r)$ vs x_{FM} for the FM-water mixtures

(a) strong hydrogen bond interaction; (b) weak contact

压力^[24]; 采用周期边界条件和球形截断半径; 长程作用力用光滑函数的方法处理^[25]; 所有 FM 分子的键长用 RATTLE 算法限制, 其它参数则保持柔性, 水分子采用 SETTLE 方法处理^[26].

甲酰胺和水分子混合, 当体系能确保势能不随时间发生系统的偏移时, 达到平衡, 可以进行平衡后的采样统计. 时间步长为 1 fs, 每 0.1 ps 取样一次, 平衡后的 100 ps 进行统计分析.

2 结果与讨论

2.1 径向分布函数

溶液结构可以用径向分布函数 $g(r)[x-y]$ 来具体表现. 我们统计分析了径向分布函数第一个主峰的峰高随浓度变化的信息, 并分别以强氢键、C—H...O 弱相互作用列于图 2(a, b) 中. 图 3 为第二主峰的峰高随浓度变化的信息. 与强氢键和 C—H...O 弱相互作用相关的径向分布函数, 及其与溶液浓度的变化关系列于 Supporting Information(www.whxb.pku.

edu.cn) 图 SI 中. 图 2(a) 和图 3(a) 以及图 SI 中, 显示出了较高的第一峰和较短的原子间距离, 这说明了该水溶液中强氢键的相互作用占据着很重要的作用.

在图 2(a) 中可以看到, 水自身缔合的 OW—HW 强氢键和其它两种强氢键作用的原子一样, 第一峰的峰高基本上随着 x_{FM} 浓度的升高而递增的. 将甲酰胺溶液的 $g(r)[OW-HW]$ 与外推纯水的模拟结果^[27] 相比较, 可知在纯水中加入少量甲酰胺, 可以导致峰高的增大, 即溶质使水的结构增强, 更加有序. 实际上, 在很多水溶液中都出现类似的统计结果^[28], 如甲醇^[29]、DMSO^[30] 等. 在甲酰胺极高的浓度下(图 2(a) 中, $x_{FM}=0.957$ 处) 突然出现了一个拐点, $g(r)[OW-HW]$ 突然下降, 而其它的强氢键作用原子对应的 $g(r)[O-HW]$ 和 $g(r)[OW-H]$ 则突然加大了上升的幅度. Lei 等^[31] 在研究 DMF-H₂O 时, $g(r)[OW-HW]$ 和 $g(r)[O-HW]$ 也出现类似的变化, 但是其拐点值都出现在浓度较低的范围. 从表观上来看可以认为, 在 FM 浓度很高的情况下, 甲酰胺和水的缔合趋势增

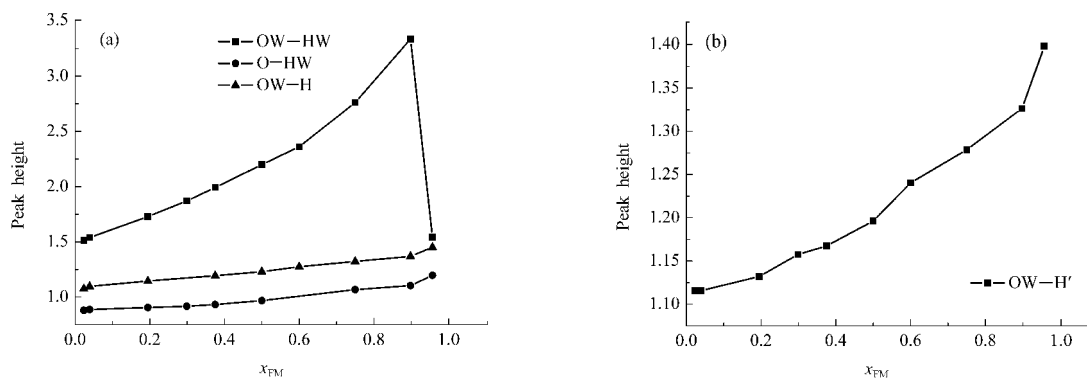


图3 FM-H₂O 体系中径向分布函数 $g(r)$ 第二峰的峰高随 x_{FM} 的变化

Fig.3 The height of the second peak in $g(r)$ vs x_{FM} for the FM-water mixtures

(a) strong hydrogen bond interaction; (b) weak contact

强, 逐渐取代了水分子的自身缔合, 并导致了以上的趋势变化.

图 2(a)中 O—HW 曲线体现了甲酰胺与水交叉缔合的情形, $g(r)[\text{O—HW}]$ 第一峰大都相当明显, 并且峰顶和峰谷落差很大, 这说明该强氢键刚性很强, 弯曲度极低, 因此此峰位置相对比较固定. 图 SI 中我们发现随着水分子的加入, 第二峰之后的波形逐渐变缓和, 说明水分子起到了调整溶液长程结构的作用. 该结论与 Elola 的论述一致^[8]. 图 2(b)和图 3(b)中分别给出了 FM-H₂O 体系中 C—H…O 弱相互作用的 $g(r)[\text{O—H}']$ 的第一、二峰随浓度的变化图. 两峰都很明显, 峰的位置相对较固定, 说明水和甲酰胺羰基旁的 H' 有较为确定的作用方式, 这与我们早期量化计算显示水分子能和 H' 稳定结合的结果相一致^[4,17]. 图 SI 中, 对于 $g(r)$ 随浓度改变的情况, 定性地看, 随着 FM 浓度的增加, 两峰变窄, 趋于尖锐. 但是, 在富水区域氢键距离 0.28 nm 附近并没有出现明显的峰, 这和甲基乙酰胺分子的结果类似^[32], 说明此时 FM 只是非常弱的质子给体, 其形成的 C—H…O 弱相互作用在溶液中并不占主导地位.

从图 2(b)中, 还可以看到, $g(r)[\text{O—H}']$ 的第一个峰高值基本随 FM 浓度增加呈上升趋势, 这说明尽管 O—H' 之间的弱相互作用强度较弱, 但是在考虑甲酰胺水溶液结构的时候, 该作用是不可忽略的, 特别是在甲酰胺含量较高的情况下更是如此. 该结论也与 Blatchford 的研究一致^[9].

2.2 氢键网络分析

氢键网络是对溶液结构进行表征的重要手段, 包括了分子间氢键的类型以及某种特定构型在缔合中所占的百分含量. 氢键的标准采用 Luzar 和 Chandler^[33]所用的几何构型标准做为判据. 例如水分

子形成氢键的标准是: $R(\text{OW}\cdots\text{HW})\leq 0.245\text{ nm}$, $R(\text{OW}\cdots\text{OW})\leq 0.360\text{ nm}$, 角度 $\Phi(\text{HW—OW}\cdots\text{OW})\leq 30^\circ$. 对于 C—H…O 相互作用采用的几何构型标准为: $R(\text{O}\cdots\text{H})< 0.28\text{ nm}$, $0.30\text{ nm}<R(\text{O}\cdots\text{O})< 0.40\text{ nm}$, 成键角度 $\Phi(\text{C—H}\cdots\text{O})> 110^\circ$ ^[30].

当水的氢 HW 担任质子给体的时候, 即对应于 OW—HW 和 O—HW 两种强氢键, 图 4 分别给出了不同缔合数的氢键所占的百分数. 由图可见, 两者的一缔合体所占的百分含量都出现了随浓度先增大后减小的趋势, 而二缔合体则是单纯的递减走势, 三体以上的缔合所占的比例非常小. 在富水区可以看到二聚体所占的百分比大于一聚体, 即此时在水的 OW 和羰基的 O 上, 结合了两个水分子的团簇比例大于只结合了一个水的团簇. 但是, 当甲酰胺浓度增大到一定程度时, 情况逐渐改变为一聚体占优势. 从图中可见, 以上两种强氢键的质子受体 OW 和 O 的“自由度”(没有缔合 HW 的情况)都随着甲酰胺浓度的增大而增大, 也就是说, 水的自身缔合及其与甲酰胺羰基间的强交叉缔合随着浓度增加都是减小的. 此外, 我们早期的量子化学计算结果也表明羰基 O 和氨基 H 与水分子作用形成的氢键 O—HW 和 OW—H 的相互作用能为 $31.51\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ^[4,17].

对于羰基 O 和甲酰胺的 NH 之间的强氢键分析见图 5 所示, O—H 的缔合在团簇中具体代表了甲酰胺的自身缔合. 首先, 与图 4 中明显不同的是羰基上的 O 的“自由度”是随着浓度的增加而降低的, 也就是说在浓度增大的情况下, 越来越多的甲酰胺将参与到自缔当中. 一缔、二缔、三缔的百分比都是随着浓度增加而变大的, 并且一缔的团簇始终占有主导地位. 大量关于甲酰胺溶液的理论 and 实验研究已经表明甲酰胺自身非常容易形成线状结构的缔

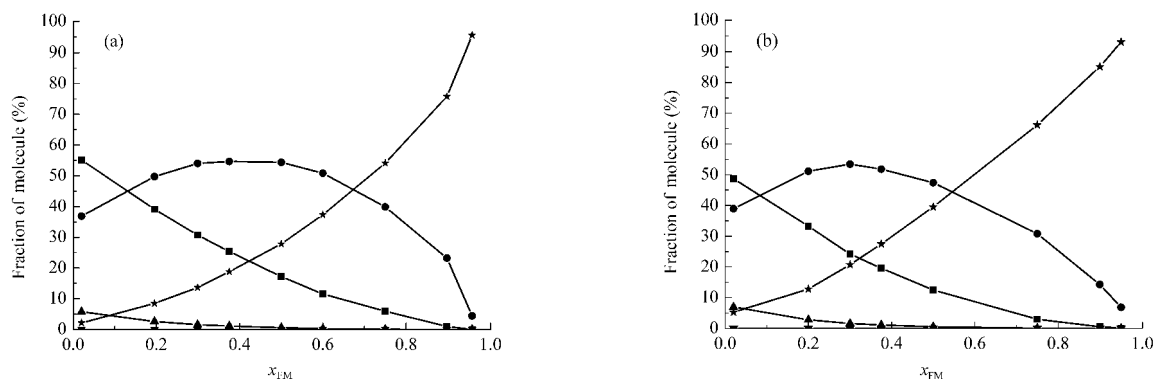


图 4 OW 原子(a)、O 原子(b)分别与 0(★)、1(●)、2(■)、3(▲)和 4(▼)个 HW 原子作用形成氢键的百分数

Fig.4 Fraction of OW atoms (a) and O atoms (b) forming hydrogen bonds with zero (★), one (●), two (■), three (▲), and four (▼) HW atoms

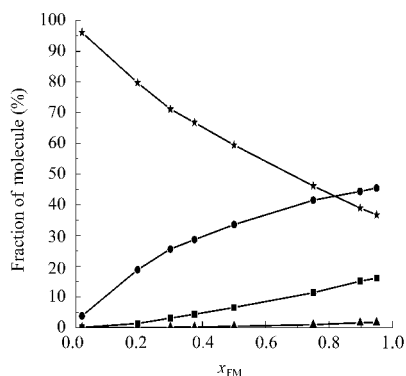


图5 O原子与0(★)、1(●)、2(■)、3(▲)、4(▼)个H原子作用形成氢键的百分数

Fig.5 Fraction (%) of O atoms forming hydrogen bonds with zero (★), one (●), two (■), three (▲) and four (▼) H atoms

合^[6-7], 这种情况, 羰基的O实际上就是只与一个NH形成强氢键, 也就是一缔的团簇. 而在羰基上结合了多个NH的情况, 则可能是一些含量非常低的不规则团簇.

再看OW和H'之间弱相互作用的变化情况(图6), 可以看到OW和图5中O—H氢键中的质子受体O的“自由度”变化趋势一样, OW和H'的相互作用将随着甲酰胺浓度的增加而变得明显, 但是总的趋势并不强. 即使在 x_{FM} 达到95%以上时, 未与H'形成弱相互作用的OW含量仍在80%以上. 值得注意的是, OW—H'的弱相互作用以一聚为主, 多聚的情况基本上不存在. 我们^[4,17]早期的量子化学计算结果也表明OW—H'的弱相互作用能稳定存在, FM羰基O和羰基侧的H'与水分子相互作用能为 $22.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

在图7中, 计算了不同浓度下强氢键和C—H...O

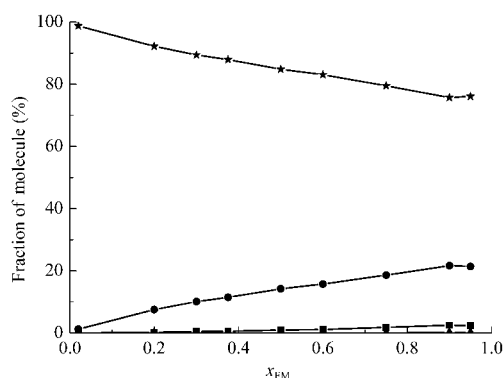


图6 OW原子与(★)、1(●)、2(■)、3(▲)和4(▼)个H'原子形成氢键的百分数

Fig.6 Fraction of OW atoms forming hydrogen bonds with zero (★), one (●), two (■), three (▲), and four (▼) H' atoms

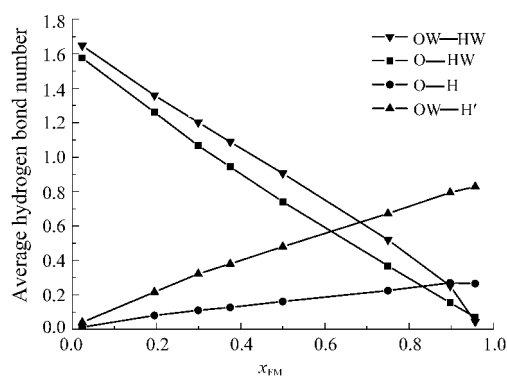


图7 不同浓度下甲酰胺溶液中形成的氢键和弱相互作用加和的统计结果

Fig.7 Total sum of the strong hydrogen bonds and weak interactions in different concentrations of FM aqueous solution

弱相互作用氢键的总数, 可以看到虽然水自缔的OW—HW和溶剂、溶质之间的交叉缔合O—HW是递减的, 但是其总量在大部分浓度范围内都高于甲酰胺自缔形成的O—H和溶剂、溶质间的弱相互作用OW—H', 只有在甲酰胺浓度很高的情况下后两者才逐渐占了上风. 从氢键总数上看, 走强和走弱的趋势具有一定的协同性, 可以猜测, 在甲酰胺浓度很高的时候, 原溶液中以水HW作为质子给体的强缔合被打破, 而形成以甲酰胺自身的线状缔合为主的溶液构型.

3 结论

本论文以甲酰胺水溶液作为生化模型体系, 采用全原子力场在全浓度范围内对溶液进行了分子动力学模拟研究, 分析计算了溶质和溶剂分子间的相互作用, 得到的结论主要有:

(1) MD模拟表明羰基侧的H'与水分子的弱相互作用不能被忽略, 特别是当甲酰胺在溶液中含量较高时;

(2) 甲酰胺在低浓度区促进水局部结构的增强, 随着其浓度的增大, 水的自身缔合将逐步被两者的交叉缔合取代, 而在甲酰胺高浓度区, 甲酰胺将以自身线状缔合的形式为主.

supporting information available freely online at <http://www.whxb.pku.edu.cn>

References

- Angela, N. T.; Nancy, S. T. *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*: 2985
- Bendova, L.; Jurecka, P.; Hobza, P.; Vondrasek, J. *J. Phys. Chem.*

- B*, **2007**, **111**: 9975
- 3 Chalupsky, J.; Vondrasek, J.; Spirko, V. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, **112**: 693
- 4 Liang, W. C.; Li, H. R.; Hu, X. B.; Han, S. J. *J. Phys. Chem. A*, **2004**, **108**: 10219
- 5 Lei, Y.; Li, H. R.; Zhu, L. H. *Acta Chim. Sin.*, **2002**, **60**(10): 1747 [雷毅, 李浩然, 朱龙华. 化学学报, **2002**, **60**(10): 1747]
- 6 Nielsen, O. F.; Lund, P. A.; Praestgaard, E. *J. Chem. Phys.*, **1982**, **77**: 3878
- 7 Cabaleiro-Lago, E. M.; Rios, M. A. *J. Chem. Phys.*, **1999**, **110**: 6782
- 8 Elola, M. D.; Ladanyi, B. M. *J. Chem. Phys.*, **2006**, **125**: 184506
- 9 Blatchford, M. A.; Raveendran, P.; Wallen, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, **124**: 14818
- 10 Blanco, S.; Lopez, C. J.; Lesarri, A.; Alonso, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, **128**: 12111
- 11 Wong, M. W.; Wiberg, K. B.; Frishe, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, **114**: 1645
- 12 Lucas, B.; Lecomte, F.; Reimann, B.; Barth, H. D.; Gregoire, G.; Bouteiller, Y.; Schermann, J. P.; Desfrancois, C. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, **6**: 2600
- 13 Besley, N. A.; Hirst, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, **121**(37): 8559
- 14 Torii, H.; Tasumi, M. *J. Phys. Chem. B*, **1998**, **102**(1): 315
- 15 Ghanty, T. K.; Ghosh, S. K. *J. Phys. Chem. A*, **2000**, **104**(13): 2975
- 16 Elola, M. D.; Ladanyi, B. M. *J. Chem. Phys.*, **2007**, **126**(8): 084504
- 17 Liang, W. C.; Li, H. R.; Hu, X. B.; Han, S. J. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2006**, **22**(7): 797 [梁婉春, 李浩然, 胡兴邦, 韩世钧. 物理化学学报, **2006**, **22**(7): 797]
- 18 Hu, X. B.; Li, H. R.; Ding, J. Y.; Han, S. J. *Biochemistry*, **2004**, **43**: 6361
- 19 Hu, X. B.; Li, H. R.; Liang, W. C.; Han, S. J. *Acta Phys. -Chim. Sin.*, **2005**, **21**(9): 952 [胡兴邦, 李浩然, 梁婉春, 韩世钧. 物理化学学报, **2005**, **21**(9): 952]
- 20 William, L. J.; Carol, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, **107**: 569
- 21 Chialvo, A. A.; Cummings, P. T. *J. Phys. Chem.*, **1996**, **100**: 1309
- 22 Egan, E. P.; Luff, J. B. *J. Chem. Eng. Data*, **1966**, **11**: 194
- 23 Brooks, B. R. Algorithms for molecular dynamics at constant temperature and pressure. DCRT Report: NIH, April 1988: 33
- 24 Evans, D. J.; Holian, B. L. *J. Chem. Phys.*, **1983**, **83**: 4069
- 25 Jorgensen, W. L.; Maxwell, D. S.; Tirado-Rives, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, **118**: 11225
- 26 Duan, Y.; Kumar, S.; Rosenberg, J. M.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.*, **1995**, **16**: 1351
- 27 Zhu, L. H.; Wang, L. Z.; Li, H. R.; Lei, Y.; Pan, H. H.; Han, S. J. *Acta Chim. Sin.*, **2003**, **61**(4): 526 [朱龙华, 王兰州, 李浩然, 雷毅, 潘海华, 韩世钧. 化学学报, **2003**, **61**(4): 526]
- 28 Kovacs, H.; Laaksonen, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, **113**: 5596
- 29 Ferrario, M.; Haughney, M.; McDonald, I. R.; Klein, M. L. *J. Chem. Phys.*, **1990**, **93**: 5156
- 30 Borin, I. A.; Skaf, M. S. *J. Chem. Phys.*, **1999**, **110**: 6412
- 31 Lei, Y.; Li, H. R.; Pan, H. H.; Han, S. J. *J. Phys. Chem. A*, **2003**, **107**: 1574
- 32 Zhang, R.; Li, H. R.; Lei, Y.; Han, S. J. *J. Phys. Chem. B*, **2004**, **108**: 12596
- 33 Luzar, A.; Chandler, D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, **98**: 8160