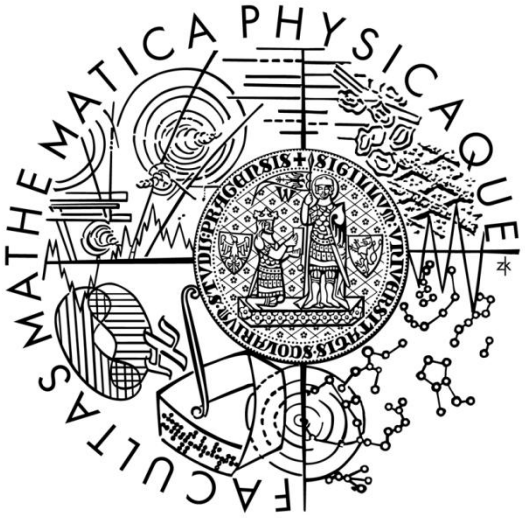
Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Filip Šebesta

Studium interakcí komplexů přechodných kovů s biomolekulami metodami kvantové chemie

Katedra chemické fyziky a optiky

Vedoucí bakalářské práce:
Doc. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.

Studijní program: Fyzika
Studijní obor: Obecná fyzika

Praha 2011

Děkuji rodičům a blízkým za podporu při studiu a svému školiteli Doc. Jaroslavu Burdovi za obětavé vedení bakalářské práce. Dále děkuji Mgr. Milanu Šimánkovi a Mgr. Zdeňku Futerovi za správu výpočetní techniky a Katedře chemické fyziky a optiky za poskytnuté zázemí.

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů literatury a dalších odborných zdrojů.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorského zákona v platném znění, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova v Praze má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona.

V Praze dne 27. 5. 2011

Obsah

1 Úvod 7
2 Teorie 8
2.1 Metody kvantové chemie 8
2.2 Bornova-Oppenheimerova aproximace 8
2.3 Hartree-Fockova aproximace 9
2.4 Roothanovy rovnice 11
2.5 Teorie hustotního funkcionálu 12
2.6 SCF 14
2.7 Pseudopotenciály 15
2.8 Báze 17
2.9 Termochemie 18
2.10 Model polarizovaného kontinua 20
3 Optimalizace 22
3.1 Optimalizace a analyzování systémů 22
3.2 Analýzy 22
4 Výsledky 24
4.1 Geometrie molekul 25
4.1.1 $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ 25
4.1.2 Cyklizace fosfátu 26
4.1.3 Vytvoření koordinačně-kovalentní vazby 35
4.1.4 Supermolekulární modely 36
4.2 Energetické analýzy 39
4.2.1 Asociační energie 39
4.2.2 Termodynamické veličiny reakce 40
5 Závěr 42
6 Citovaná literatura 43
7 Seznam tabulek 46
8 Seznam zkratek 46
9 Přílohy 47
9.1 Pseudopotenciál na Pt 47
9.2 Pseudobáze 48

Název práce: Studium interakcí komplexů přechodných kovů s biomolekulami metodami kvantové chemie
Autor: Filip Šebesta
Katedra: Katedra chemické fyziky a optiky, Ke Karlovu 3, 121 16 Praha 2
Vedoucí: Doc. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.
Katedra chemické fyziky a optiky

Abstrakt:
U platinových komplexů byly stejně jako u mnoha sloučenin dalších tranzitních kovů prokázány protirakovinné účinky. Cílem dnešní medicíny je nahradit používané cisplatinové komplexy látkami, které vykazují méně vedlejších účinků. Tato práce se zabývá reakcí 5'-dGMP (2'-deoxyguanosid-5'-monofosfát) s platičitým komplexem $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ (dach=diaminocyklohexan) za vzniku komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP). Vprůběhu reakce dochází k cyklizaci fosfátu a vytvoření koordinačně-kovalentní vazby mezi platinou a dusíkem N7 guaninu. Zde studujeme geometrie molekul účastnících se jednotlivých fází reakce a sledujeme její průběh z termodynamického hlediska. Optimalizace struktur jsou provedeny na úrovni DFT s funkcionálem B3LYP v bázi 6-31G* v solvatačníim modelu PCM/UA0. Na úrovni B3LYP/6-311++G(2df,2pd) v solvatačním modelu D-PCM/sUAKS byly stanoveny energetické parametry reakce a rozložení nábojové hustoty.

Klíčová slova: platina, guanin, ab initio, substituční reakce, DFT

Title: Computational Study of the Interactions of Transition Metal Complexes with Biomolecules Using Quantum Chemical Methods.
Author: Filip Šebesta
Department: Department of Chemical Physics and Optics, Ke Karlovu 3, 121 16 Prague 2
Supervisor: Doc. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.
Department of Chemical Physics and Optics

Abstract:
It has been proven that platinum complexes are active in anticancer treatment as well as several other transition metals. There is an effort in recent medicine to replace cisplatin complexes by drugs with smaller side effects. This work focuses on the reaction of 5'-dGMP (2'-deoxyguanosine-5'-monophosphate) with a platinum complex $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ (dach=diaminocyclohexane) forming $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) complex. The explored reaction can be divided into two (independent) steps: cyclization of phosphate and substitution reaction where a new complex with coordinate-covalent bond between platinum atom and nitrogen N7 of guanine is formed releasing chloride particle. Here I studied geometry parameters which are important in the above mentioned reaction. The reaction course is observed from the thermodynamic point of view. The structures were optimized at the DFT level with B3LYP functional in basis set 6-31G* and PCM/UA0 solvation model. The energy parameters and electron density distribution were computed at the B3LYP/6-311++G(2df,2pd) level in the D-PCM/sUAKS solvation model.

Keywords: platin, guanine, ab initio, substitution reaction, DFT

1 Úvod

Čerpáno z (1), (2), (3), (4)

Stejně jako u mnoha jiných komplexů tranzitních kovů byly i u komplexů platiny prokázány protirakovinné účinky. Jejich činnost je založena na urychlování oxidace bází DNA a to především guaninu, neboť vykazuje nejnižní redoxní potenciál ze všech bází.

Prvním objeveným komplexem platiny s protirakovinnými účinky se stal zásluhou Barnetta Rosenberga na konci 60. let minulého století komplex cisplatiny cis-$(NH_3)_2PtCl_2$ (cis-diamin-dichloro-platina(II)). V dnešní době se k léčbě rakoviny již běžně využívají chemoterapeutika, jejichž účinnou látku představuje komplex platiny s oxidačním číslem II. Tyto léčiva však vykazují řadu vedlejších účinků a současným cílem je nahradit je látkami na bázi komplexů Pt^{IV}, jejichž typickým představitelem je cis,trans,cis-$[Pt(NH_3)(C_6H_{11}NH_2)((OC(O)CH_3)_2Cl_2]$ (satraplatina). Komplexy Pt^{IV} jsou ale kineticky inertní, a proto se předpokládá, že v organismu musí dojít k jejich redukci na komplexy Pt^{II}, aby bylo dosaženo jejich protirakovinné aktivity. V laboratořích bylo již také již pozorováno přímé navázání komplexů Pt^{IV} na DNA in vitro, ale jeho detailní průběh není stále známý.(1,4)

V současnosti se zkoumá reaktivita několika komplexů Pt^{IV}, jejichž dva ligandy představují vždy chloridové anionty. Nejreaktivnější sloučenině této skupiny odpovídá $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ (dach = diaminocyklohexan), který oxiduje 2'-deoxyguanosid-5'-monofosfát (5'-dGMP) nebo 2'-deoxyguanosid-3'-monofosfát (3'-dGMP). V oxidačním procesu GMP (guanosidmonofosfát) pomocí $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ dochází nejprve k jeho navázání na guanin do pozice N7 a následně k ataku 5'-fosfátu nebo 5'-hydroxylu na uhlík C8 guaninu, kdy dojde k přenosu dvou elektronů a výsledkem reakce je (5'-O-C8)-G a $Pt^{II}(dach)Cl_2$. V případě, že reaktantem byl 5'-GMP, je diester (5'-O-C8)-G dále hydrolizován a výsledný produkt reakce představuje 8-oxo-5'-GMP. Jestliže se $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ naváže na cyklickou strukturu GMP (cGMP), další reakce, při níž dochází k oxidaci, již neprobíhají.

Tato práce se zaměřuje na reakce $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ s 5'-dGMP, jejichž produktem je komplex $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP). Reakce může probíhat různými cestami, přičemž tato studie se zábývá geometrií systémů v průběhu reakce a následně termochemickým průběhem a energetickou bilancí jednotlivých kroků mechanismu, kde si klade za cíl stanovit, zda bude rovnováha celkové reakce a jejich jednotlivých kroků vychýlena na stranu reaktantů či produktů.

2 Teorie

Na podobné téma byla vypracována práce (5), z které je v následujícím textu čerpáno

2.1 Metody kvantové chemie

Kapitoly 2.1 až 2.4 jsou čerpány z (6)

Cílem kvantové chemie je nalezení rovnovážných poloh atomů ve studovaných systémech, objasnění průběhu chemických reakcí, stanovení termodynamických veličin systému, určení disociačních energií, ionizačních potenciálů, určení spekter molekul a dalších veličin vyplývajících z mikroskopické struktury látek pomocí kvantové mechaniky (případně kvantové teorie elektromagnetického pole). Hlavní úkol tedy představuje nalezení řešení stacionární Schrödingerovy rovnice pro mnohočásticovou vlnovou funkci jader a elektronů atomů

$$\hat{H}|\psi\rangle = E|\psi\rangle, \tag{1}$$

v níž E udává energie celého systému a hamiltonián $\hat{H}$ představuje operátor energie, přičemž vzhledem k náročnosti řešení tohoto problému i pro nejjednodušší molekuly užíváme nerelativisticou Schrödingerovu rovnici. Hamiltonián tudíž nezahrnuje výrazy odpovídající spin-spinové a spin-orbitální interakci a má tvar

$$\hat{H} = -\sum_{A=1}^{N}\frac{\Delta_A}{2\,M_A} - \sum_{i=1}^{n}\frac{\Delta_i}{2\,m_e} - \sum_{A=1}^{N}\sum_{i=1}^{n}\frac{Z_A}{|\vec{r}_i - \vec{R}_A|} + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|} + \sum_{A=1}^{N}\sum_{B>A}^{N}\frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A - \vec{R}_B|}, \tag{2}$$

kde první dva členy odpovídají.kinetické složce energiejader resp. elektronů a následující vyjadřují coulombovskou interakci mezi jádry, jádry a elektrony navzájem, přičemž malá písmena popisují veličiny vztažené k elektronům a velká písmena k jádrům. Dosadíme-li ho však do stacionární Schrödingerovy rovnice, učiníme ji analyticky neřešitelnou a je potřeba použít přibližných metod kvantové chemie, jejichž některé příklady jsou uvedeny v následujícím textu.

2.2 Bornova-Oppenheimerova aproximace

V kvantové chemii, jak již bylo řečeno, je systém popisovaný mnohačásticovou vlnovou funkcí tvořen jádry a elektrony, jejichž hmotnosti se však liší minimálně o tři řády. Můžeme tedy vyjít z myšlenky, že rychlé elektrony se pohybují v poli statických jader a naopak jádra vnímají působení elektronů jako interakci s nábojovým oblakem, na jehož změnu reagují jen velmi pomalu. Na základě tohoto předpokladu lze provést separaci proměnných v mnohačásticové vlnové funkci

$$\psi(\vec{r}_{i,}\overrightarrow{R_A}) = u_R(\vec{r}_i)\, v(\overrightarrow{R_A}), \tag{3}$$

čímž získáme elektronovou vlnovou funkci $u_R(\vec{r}_i)$, jež závisí na poloze elektronů a na poloze jader $\overrightarrow{R_A}$ pouze jako na parametru, a vlnovou funkci pro jádra $v(\overrightarrow{R_A})$ závislou na poloze jader $\overrightarrow{R_A}$.

Pro elektrony podle předpokladu uvažujeme Schrödingerovu rovnici ve tvaru

$$\left(-\sum_{i=1}^{n}\frac{\Delta_i}{2\,m_e}-\sum_{A=1}^{N}\sum_{i=1}^{n}\frac{Z_A}{|\vec{r}_i-\vec{R}_A|}+\sum_{i=1}^{n}\sum_{j>i}^{n}\frac{1}{|\vec{r}_i-\vec{r}_j|}+\sum_{A=1}^{N}\sum_{B>A}^{N}\frac{Z_A Z_B}{|\vec{R}_A-\vec{R}_B|}\right)u_R(\vec{r}_i) = U_R u_R(\vec{r}_i)\,, \tag{4}$$

přičemž poté Schrödingerova rovnice pro jádranabývá za předpokladu, že závislost elektronové vlnové funkce na změně polohy jader $\overrightarrow{R_A}$ je zanedbatelná, tvaru

$$\left(-\sum_{A=1}^{N}\frac{\Delta_A}{2\,M_A}+\,U(\vec{r}_i)\right)v(\overrightarrow{R_A}) = E\;v(\overrightarrow{R_A})\,, \tag{5}$$

který nazýváme Bornovou-Oppenheimerovou aproximací.

2.3 Hartree-Fockova aproximace

Při řešení parciálních diferenciálních rovnic představuje vždy podstatné zjednodušení problému možnost rozseparování hledané funkce podle proměnných, což vede při řešení rovnice pro elektrony (4) k ideji, napsat mnohaelektronovou vlnovou funkci jako součin jednoelektronových vlnových funkcí

$$\psi(\vec{r}_{1,}\vec{r}_{2,}\dots,\vec{r}_n) = \psi_1(\vec{r}_1)\,\psi_2(\vec{r}_2)\dots\psi_n(\vec{r}_n)\,, \tag{6}$$

kde hledané jednoelektronové funkce je principiálně možné získat řešením Schrödingerovy rovnice pro pohyb jednoho elektronu v poli ostatních elektronů a jader.

Elektrony mají poločíselný spin a představují tedy fermiony, pro něž je charakteristické, že dva fermiony nemohou současně existovat ve stejném kvantovém stavu, což se odrazí v antisymetrii mnohaelektronové vlnové funkce. Vlnová funkce daná součinem jednoelektronových vlnových funkcí podle vztahu (6)však ještě nemusí splňovat požadavek antisymetrie. Nejjednodušším způsobem, jak ji zaručit, je vzít mnohaelektronovou vlnovou funkci ve tvaru Slaterova determinantu tj.

$$\psi(\vec{r}_{1,}\vec{r}_{2,}\dots,\vec{r}_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}}\sum_{\pi\,\in\,P} sgn\,(\pi)\,\pi\left\{\psi_1(\vec{r}_1)\chi_1(\sigma_{z_1})\dots\,\psi_n(\vec{r}_n)\chi_n(\sigma_{z_n})\right\}, \tag{7}$$

kde jednoelektronové vlnové funkce obsahují prostorovou $\psi_i(\vec{r}_i)$i spinovou část$\chi_i(\sigma_{z_i})$ tj. jsou reprezentovány spinorbitaly a π jsou permutace, přes které se sčítá.

Dosazením mnohaelektronové vlnové funkce ve tvaru Slaterova determinantu do rovnice (4), jež následně ještě vynásobeníme zleva touto vlnovou funkcí, získáváme za předpokladu ortonormality funkcí $\psi_i(\vec{r}_i)$výraz pro elektronovou enegii

$$E = \sum_i H_{ii} + \frac{1}{2}\sum_{j \neq i}\left(J_{ij} - \delta\left(\sigma_{z_i}, \sigma_{z_j}\right) K_{ij}\right), \tag{8}$$

kde člen H_{ii} odpovídá pohybu *i*-tého elektronu v poli jader

$$H_{ii} = \int \psi_i^*(\vec{r}) H^{core}(\vec{r}) \psi_i(\vec{r})\, d\vec{r}\,, \quad H^{core}(\vec{r}_i) \tag{9}$$
$$= -\frac{\Delta_i}{2\, m_e} - \sum_{A=1}^{N} \frac{Z_A}{\left|\vec{r}_i - \vec{R}_A\right|} + \sum_{A=1}^{N}\sum_{B>A}^{N} \frac{Z_A Z_B}{\left|\vec{R}_A - \vec{R}_B\right|}\,,$$

výraz J_{ij}odpovídá coulombovské interakci

$$J_{ij} = \int \psi_i^*(\vec{r}_1)\, \psi_j^*(\vec{r}_2) \frac{1}{r_{ij}} \psi_i(\vec{r}_1)\, \psi_j(\vec{r}_2)\, d\vec{r}_1\, d\vec{r}_2 \tag{10}$$

a K_{ij}je výměnný integrál, který nemá analogii v klasické fyzice

$$K_{ij} = \int \psi_i^*(\vec{r}_1)\, \psi_j^*(\vec{r}_2) \frac{1}{r_{ij}}\, \psi_j(\vec{r}_1)\, \psi_i(\vec{r}_2)\, d\vec{r}_1\, d\vec{r}_2\,. \tag{11}$$

Podmínku minimalizace energie celého systému s ohledem na ortonormalitu vlnových funkcí lze vyjádřit ve tvaru

$$\delta\left[E - \sum_{ij} \varepsilon_{ij}\left(\int \psi_i^*(\vec{r}) \chi_i^+\left(\sigma_{z_i}\right) \psi_j(\vec{r}) \chi_j\left(\sigma_{z_j}\right) - \delta_{ij}\right)\right] = 0\,, \tag{12}$$

který přechází v bázi, v níž se matice ε_{ij} stává diagonální, do podoby

$$-\frac{\Delta_i}{2\, m_e}\psi_i(\vec{r}_1) - \sum_{A=1}^{N} \frac{Z_A}{\left|\vec{r}_i - \vec{R}_A\right|}\psi_i(\vec{r}_1) + \sum_{A=1}^{N}\sum_{B>A}^{N} \frac{Z_A Z_B}{\left|\vec{R}_A - \vec{R}_B\right|}\psi_i(\vec{r}_1) \tag{13}$$
$$+ \sum_{j(\neq i)}\left[\int \frac{\left|\psi_j(\vec{r}_2)\right|^2}{r_{12}} d\,\vec{r}_2\, \psi_i(\vec{r}_1) - \delta\left(\sigma_{z_i}, \sigma_{z_j}\right)\int \frac{\psi_i(\vec{r}_2)\, \psi_j^*(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2\, \psi_j(\vec{r}_1)\right] = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r}_i)\,.$$

Tyto rovnice nazýváme Hartree-Fockovými aoperátor na levé straně rovnice Fockovým operátorem F_i.Pomocí něj můžeme rovnici (13) zapsat ve tvaru vlastního problému

$$F_i\psi_i(\vec{r}_1) = \varepsilon_i\psi_i(\vec{r}_1). \tag{14}$$

Z předešlých vztahů vyplývá, že Hartree-Fockovy rovnice jsou nelineární a nelokální a musí se řešit iterativně metodou SCF (*Self Consistent Field*). Splňují sice požadavek statické korelace a antisymetrie vlnové funkce zaručené užitím vlnové funkce ve tvaru Slaterova determinatu, ale nezahrnují v sobě dynamickou korelaci pohybu elektronů v důsledku coulombovské interakce.

2.4 Roothanovy rovnice

Jednoelektronové vlnové funkce ψ_i zapíšeme jako lineární kombinaci atomových orbitalů Φ_μ lokalizovaných na jednotlivých atomech

$$\psi_i = \sum_\mu c_{\mu i}\,\Phi_\mu, \tag{15}$$

přičemž požadujeme jejich vzájemnou ortonormalitu

$$\langle\psi_i|\psi_j\rangle = \delta_{ij}\,. \tag{16}$$

Po jejich dosazení do rovnice(8) přechází členH_{ii}odpovídající pohybu *i*-tého elektronu v poli jader do tvaru, coulombovský integrál J_{ij} a výměnný integrál K_{ij} do tvaru

$$H_{ii} = \sum_{\mu\nu}\int c^*_{\mu i}\Phi^*_\mu(\vec{r})H^{core}(\vec{r})c_{\nu i}\Phi_\nu\,(\vec{r})d\vec{r} = \sum_{\mu\nu} c^*_{\mu i}\,c_{\nu i}H_{\mu\nu}\,, \tag{17}$$

$$\begin{aligned} J_{ij} = \sum_{\mu,\nu,\lambda,\sigma}\int\int c^*_{\mu i}\Phi^*_\mu(\vec{r}_1)c^*_{\lambda i}\Phi^*_\lambda(\vec{r}_2)\frac{1}{r_{12}}c_{\nu i}\Phi_\nu\,(\vec{r}_1)c_{\sigma i}\Phi_\sigma\,(\vec{r}_2)d\vec{r}_1\,d\vec{r}_2 \\ = \sum_{\mu,\nu,\lambda,\sigma} c^*_{\mu i}c^*_{\lambda j}c_{\nu i}c_{\sigma j}\,(\mu\nu|\lambda\sigma)\,, \end{aligned} \tag{18}$$

$$K_{ij} = \sum_{\mu,\nu,\lambda,\sigma} \int\int c_{\mu i}^{*} \Phi_{\mu}^{*}(\vec{r}_1) c_{\lambda i}^{*} \Phi_{\lambda}^{*}(\vec{r}_2) \frac{1}{r_{12}} c_{\nu i} \Phi_{\nu}(\vec{r}_2) c_{\sigma i} \Phi_{\sigma}(\vec{r}_1) d\vec{r}_1 \, d\vec{r}_2 = \sum_{\mu,\nu,\lambda,\sigma} c_{\mu i}^{*} c_{\lambda j}^{*} c_{\nu i} c_{\sigma j} (\mu\sigma|\lambda\nu) \tag{19}$$

a na pravé straně rovnic získáme součet výrazů

$$\varepsilon_i \sum_{\mu\nu} \int c_{\mu i}^{*} \Phi_{\mu}^{*}(\vec{r}) c_{\nu i} \Phi_{\nu}(\vec{r}) d\vec{r} = \varepsilon_i \sum_{\mu\nu} c_{\mu i}^{*} \, c_{\nu i} S_{\mu\nu} \,, \tag{20}$$

kde $S_{\mu\nu}$ je překryvový integrál tvořící prvky překryvové matice.

V případě uzavřených slupek, kdy celkový spin systému je roven nule a každá jednoelektronová hladina (daná stejnou prostorovou částí vlnové funkce) je obsazena dvěma elektrony s opačným spinem, lze po zavedení matice hustoty definované vztahem

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i} c_{\mu i}^{*} c_{\nu i} \,, \tag{21}$$

kde se sčítá přes všechny obsazené jednoelektronové hladiny, zapsat Hartree-Fockovy rovnice ve tvaru

$$\sum_{\nu} \left\{ H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda,\sigma} P_{\lambda\sigma} \left[(\mu\nu|\lambda\sigma) - \frac{1}{2} (\mu\sigma|\lambda\nu) \right] \right\} c_{\nu i} = \varepsilon_i \sum_{\nu} S_{\mu\nu} c_{\nu i} \,, \tag{22}$$

který označujeme jako Roothanovy rovnice.

S použitím Fockovy matice $F_{\mu\nu}$, jež je definována výrazem ve složených závorkách, můžeme rovnici (22)přepstat v podobě zobecněného vlastního problému

$$\sum_{\nu} \left(F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu} \right) c_{\nu i} = 0 \,. \tag{23}$$

Analogicky s Hartree-Fockovými rovnicemi jsou Roothanovy rovnice nelokální a nelineární, přičemž Fockova matice $F_{\mu\nu}$ závisí na koeficientech $c_{\nu i}$ a je nutné je řešit iterativně metodou SCF.

2.5 Teorie hustotního funkcionálu

Čerpáno z, (6), (7), (8), (9)

Z předchozích kapitol vyplývá, že hlavní úkol představuje nalezení *N*-elektronové vlnové funkce pro systém *N* elektronů ve vnějším poli $v(\vec{r})$ reprezentovaný řešením *3N*-rozměrné Schrödingerovy rovnice. Při použití metody hustotního funkcionálu se tento problém redukuje na nalezení elektronové hustoty $n(\vec{r})$ a funkcionálu elektronové hustoty $E_{XC}[n(\vec{r})]$.

Základy teorie hustotního funkcionálu jsou postaveny na Hohenbergových-Kohnových teorémech, kdy první teorém udává, že každá elektronová hustota základního stavu $n(\vec{r})$ jednoznačně určuje vnější potenciál $v(\vec{r})$, neboli při známém potenciálu $v(\vec{r})$ a Hamiltoniánu pro daný systém stanovuje hustota $n(\vec{r})$ ostatní vlastnosti systému včetně energie systému a vlnových funkcí.

Znění (druhého) Hohenbergova-Kohnova variačního teorému, jež představuje analogii Ritzova variačního principu, říká, že existuje funkcionál $F[n'(\vec{r})]$definovaný pro každou hustotu základního stavu $n'(\vec{r})$ tak, že výraz

$$E_{v(\vec{r})}[n'(\vec{r})] = \int n'(\vec{r})v(\vec{r})\, d\vec{r} + F[n'] \tag{24}$$

má pro daný vnější potenciál $v(\vec{r})$své jediné minimum pro skutečnou hustotu základního stavu $n'(\vec{r}) = n(\vec{r})$. Z fyzikálního pohledu definujeme $F[n'(\vec{r})]$ jako universální funkcionál

$$F[n'(\vec{r})] = \langle\psi_i|\,\hat{T} + \hat{V}_{ee}|\psi_i\rangle, \tag{25}$$

kde ψ_i jsou vlnové funkce odpovídající zakladnímu stavu, které se berou ve tvaru Slaterova determinantu, $\hat{V}_{ee}$ označuje interakci mezi elektrony a $\hat{T}$ představuje kinetickou energii elektronu, čímž veličina $E_{v(\vec{r})}$ nabývá významu celkové energie systému, neboť se pohybuje v nerelativistické aproximaci a elektrony interagují s vnějším polem pouze coulombovsky.

Elektronová hustota je definována vztahem

$$n(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N} |\psi_i(\vec{r})|^2 \tag{26}$$

odkud spolu s normalizační podmínku na vlnové funkce ψ_i získáváme vztah

$$\int n(\vec{r})\, d\vec{r} = N\,, \tag{27}$$

který představuje vazbovou podmínku při řešení variační úlohy (24), jejíž řešení získáváme ve tvaru

$$\frac{\delta F}{\delta n(\vec{r})} + v(\vec{r}) = \mu \tag{28}$$

z kterého vyplývá jednoznačné určení potenciálu $v(\vec{r})$ hustotou základního stavu $n(\vec{r})$.

Po definování výměnné-korelační energie E_{xc} vztahem

$$E_{XC}[n] = F[n] - T[n] - U[n]\,, \tag{29}$$

kde člen $U[n(\vec{r})]$ odpovídá za coulombovskou elektron-elektronové interakci

$$U[n] = \frac{1}{2}\int d\vec{r} \int d\vec{r}' \, \frac{n(\vec{r})\, n(\vec{r}')}{\left|\vec{r} - \overrightarrow{r'}\right|} \tag{30}$$

můžeme zavést Kohn-Shamův efektivní potenciál $v_{eff,}$

$$v_{eff}(\vec{r}) = \; v(\vec{r}) + \int \frac{n\left(\overrightarrow{r'}\right)}{\left|\vec{r} - \overrightarrow{r'}\right|} d\vec{r}' + v_{xc}\,[n(\vec{r})], \tag{31}$$

kde v_{xc} je dáno výrazem

$$v_{xc}\,[n(\vec{r})] = \frac{\delta E_{XC}[n(\vec{r})]}{\delta n(\vec{r})}\,. \tag{32}$$

S jeho využitím lze celý problém formulovovat ve tvaru Kohn-Shamových rovnic

$$\left(-\frac{h^2}{2m}\nabla^2 + \; v_{eff}(\vec{r})\right)\psi_i(\vec{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\vec{r})\,, \tag{33}$$

které jsou opět nelokální a je nutné je řešit iterativně, neboť elektronová hustota $n(\vec{r})$ závisí na vlnových funkcích ψ_i. Na rozdíl od Hartree-Fockových a Roothanových rovnic zahrnují dynamickou korelační energii spjatou s existencí tzv. coulombovské díry okolo elektronů[5]. V praxi je výměnná a korelační energie E_{XC} funkcionál elektronové hustoty αa βelektronů a jejich gradientů (případně vyšších derivací)[8]

$$E_{XC}\big(n(\vec{r})\big) = \; \int f\left(n_\alpha(\vec{r}), n_\beta(\vec{r}), \nabla n_{\alpha(\vec{r})}, \nabla n_\beta(\vec{r})\right) d\vec{r}\,. \tag{34}$$

Obvykle se také využívá tzv. hybridních funkcionálů, které představují lineární kombinaci výměnné a korelační energii z teorie hustotního funkcionálu a výměnné energii získané Hartree-Fockových rovnic tj.

$$E_{hybrid}^{XC} = c_{HF}E_{HF}^{X} + c_{DFT}E_{DFT}^{XC}\,. \tag{35}$$

2.6 SCF

Čerpáno z (6) a (9)

V případě Hartree-Fockových rovnic, Roothanových rovnic i Kohn-Shamových rovnic, jak již bylo zmíněno, se musí řešení hledat interativně, k čemuž slouží metoda SCF z angl. *Self Consistent Field*. Její hlavní myšlenka spočívá v tom, že na počátku učiníme odhad vlnových funkcí pro daných systém, z nich následně podle typu metody

stanovíme matici hustoty nebo elektronovou hustotu a s ní vyřešíme příslušné rovnice. Z vypočtených vlnových funkcí určíme novou matici hustoty či elektronovou hustotu a porovnáme ji s počátečními hodnotami. Pokud se neliší, výpočet končí a hledané řešení představují stanovené vlnové funkce, v opačném případě se výpočet opakuje s nově určenými maticí hustoty nebo hustotou $n(\vec{r})$, přičemž v každém iteračním kroku získáváme přesnější výsledek.

i. Při použití Roothanových rovnic lze popsat průběh iterace v následujících bodech:
ii. Pro bázové vlnové funkce se spočítají překryvové integrály $S_{\mu\nu}$ a jednoelektronové integrál $H_{\mu\nu}$, jejichž hodnoty jsou uloženy na disk a načítány v každém dalším iteračním kroku.
iii. Vyčíslí se dvouelektronové integrályJ_{ij} a K_{ij}.
iv. Provede se prvotní odhad vlnových funkcí na základě jednodušších metod.
v. Sestaví se matice hustoty a následně Fockova matice.
vi. Zobecněný vlastní problém daný rovnicí (23)se transformuje na standartní například pomocí Choleskiho rozkladu a provede se jeho řešení tj. nalezení koeficientů$c_{\nu i}$.
vii. Sestaví se nová matice hustoty.
viii. Určí se, zda jsou splněny podmínky konvergence. Pokud nejsou splněny, vypočítají se ynovu dvouelktronové integrály a sestaví se Fockova matice, čímž se dostáváme do dalšího iteračního kroku, v případě splnění konvergence výpočet končí.

Konvergenční kritéria se v jednotlivých programech liší, přičemž většinou dochází ke kombinaci několika podmínek zároveň. Za dobré kritérium nelze považovat konvergenci elektronové energie, neboť při malém kroku v blízkosti minima se energie mění jen málo. Vhodnou podmínkou je například standardní odchylka prvků matice hustoty v po sobě následujícím *j*-tém a *j+1* kroku

$$\sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu}^{j+1} - P_{\mu\nu}^{j}. \tag{36}$$

Nejvíce výpočetně náročnou část iterace představuje stanovení hodnot dvouelektronových integrálů, přičemž vzhledem k jejich velkému počtu, který řádově odpovídá n^4,se při běžném výpočtu vyčíslují v každém iteračním kroku.Celý výpočet lze podstatně zjednodušita urychlit pro systémy vykazující symetrii.

2.7 Pseudopotenciály

Čerpáno z (10)

V předešlém textu jsme řešili problém souboru atomů pomocí nerelativistické Schrödingerovy rovnice, což je pro lehké atomy opravněné, neboť elektrony se v obalech atomů pohybují řádově nižšími rychlostmi než je rychlost světla. U těžkých atomů se ale rychlost elektronů pohybujících se v blízkosti jader blíží rychlosti světla

a relativistické efekty se stávají nezanedbatelnými a místo nerelativistické Schrödingerovy rovnice bychom měli použít Diracovu rovnici, což by však vedlo k dalšímu zesložitění řešení. Elegantní cesta z tohoto problému vede přes zavedení pseudopotenciálů, kdy popis vnitřních elektronů pomocí vlnových funkcí je nahrazen potenciálem, jehož přesný tvar lze stanovit výpočtem Diracovy rovnice pro daný atom. Oprávněnost použití uvedeného postupu při kvantově chemických výpočtech je dána tím, že vnitřní elektrony se u těžkých atomů neúčastní vazby, a jejich atomové orbitaly zůstávají prakticky nezměněny a navíc dochází k redukci počtu funkcí báze, neboť dále počítáme jen s valenčními elektrony, přičemž rozdělení elektronů na valenční a vnitřní je potřeba provést s ohledem na blízkost jednotlivých energetických hladin a tvar orbitalů.

Vyjdeme-li ze systému popsaného jednou valenční vlnovou funkcí ψ_v a n vlnovými funkcemi ψ_c pro vnitřní elektrony, jež jsou ortonormální a splňují jednoelektronovou Schrödingerovu rovnici

$$\hat{H}_{eff}|\psi_a\rangle = \varepsilon_a|\psi_a\rangle\,, \quad a \in \{v, c\}, \tag{37}$$

můžeme zavést pseudovalenční vlnovou funkci $|\psi_p\rangle$ jako součet valenční vlnové funkce a lineární kombinace vlnových funkcí pro vnitřní elektrony

$$|\psi_p\rangle = |\psi_v\rangle + \sum_{c=1}^{n} k_c|\psi_c\rangle. \tag{38}$$

Následným vyjádřením valenční vlnové funkce$|\psi_v\rangle$ ze vztahu (38) a jejím dosazením do rovnice (37) získáme tzv. Phillipps-Kleinmannovu (PK) rovnici

$$\left(\hat{H}_{eff} + \hat{V}^{PK}\right)|\psi_p\rangle = \varepsilon_v|\psi_p\rangle, \tag{39}$$

kde $\hat{V}^{PK}$ je nelokální a energetický závislý Phillips-Kleinmannův potenciál daný vztahem

$$\hat{V}^{PK} = \sum_{c=1}^{n}(\varepsilon_v - \varepsilon_c)|\psi_c\rangle\langle\psi_c| \tag{40}$$

a ε_va ε_c představují energie stanovené řešením rovnice (37) pro valenční resp. vnitřní elektrony.

Pro atom s více valenčními elektrony lze zavést mnohaelektrová pseudovalenční vlnová funkce $|\Phi_p\rangle$, přičemž systém lze popsat alogicky ke vztahu (39) zobecněnou Phillips-Kleinmannovu rovnicí

$$\left(\hat{H}_v + \hat{V}^{GPK}\right)|\Phi_p\rangle = E_v|\Phi_p\rangle, \tag{41}$$

kde zobecněný Phillips-Kleinmannův$\hat{V}^{GPK}$ potenciál představuje

$$\hat{V}^{GPK} = -\hat{H}_v\hat{P} - \hat{H}_v\hat{P} + \hat{P}\hat{H}_v\hat{P} + E_v\hat{P}. \tag{42}$$

$\hat{P}$ představuje projekční operátor, jehož použitím na $|\Phi_p\rangle$ získáváme jednotlivé vlnové funkce pro vnitřní elektrony.

Vzhledem k nelokálnosti GPK pseudopotenciálu,která vede k iterativnímu řešení problému, jsou v praxi používány k němu co nejvíce podobné lokální pseudopotenciály, jejichž použitím dojde k podstatnému zkrácení výpočetního času. Příklad lokálního nerelativistického skalárního pseudopopotenciálu představuje pseudopotenciál definovaný vztahem

$$V_{ev}(r_i) = -\frac{Z-n}{r_i} + V_L(r_i) + \sum_{l=0}^{L-1} [V_l(r_i) - V_L(r_i)]\, \hat{P}_l(i)\,, \tag{43}$$

kde L-1 je největší moment hybnosti vnitřních elektronů, $\hat{P}_l$projekční operátor

$$\hat{P}_l(i) = \sum_{m=-l}^{m=l} |lm\rangle\langle lm| \tag{44}$$

a potenciály $V_m$jsou dány ve tvaru gaussovských funkcí

$$V_m(r_i) = \sum_k A_{km} r_i^{n_{km}} e^{-a_{km} r_i^2}\,, \quad m = l, L\,. \tag{45}$$

2.8 Báze

Čerpáno z (6) a (9)

Všechny metody kvantově – chemických výpočtů uvedené v předchozích kapitolách, ať se jedná o Hartree-Fockovy rovnice nebo Roothanovy rovnice, vycházejí z variačního principu

$$\delta\left(\frac{\langle\psi|\hat{H}|\psi\rangle}{\langle\psi|\psi\rangle}\right) = 0\,. \tag{46}$$

Na počátku každého výpočtu se musí tedy zvolit parametrizované vlnové funkce, jejichž variováním se následně stanoví parametry odpovídající minimální energii dosažitelné při použití těchto funkcí, přičemž je potřeba rozlišovat lineární a nelineární parametrizaci. Při lineární parametrizace je celková vlnová funkce vytvářena jako lineární kombinace bázových funkcí

$$\psi = \sum_i c_i\, \Phi_i\,, \tag{47}$$

kde c_ipředstavují variační parametry. V ideální případě, kdy je vlnová funkce rozvinuta do úplné báze Hilbertova prostoru, vede použití variačního principu k přesnému určení hodnoty energie systému a příslušných vlnových funkcí. V praxi si však musíme vystačit s konečnými bázemi, a je proto velmi vhodné volit bázové funkce co nejvíce podobné přesným vlnovým funkcím popisujícím náš systém.

Při výpočtech je celková vlnová funkce systému elektronů popisována pomocí Slaterova determinantu(čí součtu více Slaterových determinantů), kde prvky matice jsou tvořeny molekulovýmispinorbitaly,jejichž prostorová část je dána lineární kombinací atomových orbitalů. Tato metoda se označuje jako LCAO z angl. LinearCombinationofAtomic Orbital, přičemž bázové funkce jsou reprezentovány atomovými orbitaly.

K popisu radiální části bázových funkcí lze využít radiálních funkcí vodíku podobného atomu, které se však v praxi nepoužívají, neboť v některých případech vedou na numerickou integraci, na rozdíl od široce používaných gaussovských funkcí, které i se zahrnutím úhlové části vlnové mají obecně tvar

$$g(\alpha,\vec{r}) = cx^l y^m x^n e^{-\alpha r^2}. \tag{48}$$

Jejich velkou přednost představuje fakt, že všechny integrály vyskytující se v maticových elementech lze vypočítat analyticky, což značně zkracuje výpočetní čas a zpřesňuje získané výsledky, přestože gaussovské funkce nemají správné chování v počátku a pro $r\rightarrow\infty$. Zlepšení průběhu funkcí v okolí počátku se může dosáhnout tím, že místo jedné gaussovské funkce vezmeme jejich lineární kombinaci neboli tzv kontrahované gaussovské funkce

$$\Phi = \sum_i d_i g_i\,(\alpha,\vec{r}), \tag{49}$$

kde koeficienty d_i jsou pevně dány a při výpočtech se nemění.[8]

Další možnost charakterizování radiálních bázových funkcí se nabízí v podobě Slaterových funkcí

$$R(r) = (2\zeta)^{n+1/2}[(2n)!]^{-1/2} r^{n-1} e^{-\zeta r}\,, \tag{50}$$

které lépe vystihují fyzikální průběh vlnových funkcí. Výpočet některých integrálů však vede na numerickou integraci, což má za následek prodloužení výpočetního času.[5]

2.9 Termochemie

Čerpáno z (10), (11)

Při stanovování absolutních hodnot stavových veličin (entropie, volné energie, vnitřní energie,...) je nutné vycházet ze statistické fyziky a kvantové mechaniky namísto z termodynamiky, která umožňuje stanovit pouze jejich změny při přechodu systému mezi rovnovážnými polohami. V kvantové chemii se pro tento účel obvykle využívá

metoda kanonického soubouru, kdy si systém může vyměňovat energii s okolím, ale zároveň počet částic je pevně stanoven. Úplnou informaci o souboru poté představuje kanonická partiční suma, jež je dána vztahem

$$z(V,T) = \sum_{i=1}^{\infty} g_i e^{-\beta\varepsilon_i} . \tag{51}$$

kde ε_i je energie *i*-té energetické hladiny a g_i její degenerace. Při použití Born-Oppenheimerovy aproximace lze energii dané hladiny zapsat jako součet translační energie molekuly ε_t, elektronové energie ε_e a energie jader ε_j, kterou v dalším přiblížení zapíšeme jako součet vibrační a rotační energie ε_v a ε_r, čímž dochází k faktorizaci celkové partiční sumy

$$Z(V,T) = (z_t z_r z_v z_e)^N = z^N(V,T) . \tag{52}$$

Odtud také vyplývá, že veškeré termodynamiké veličiny jsou dány uspořádáním atomů v molekule a energetickým stavem, v němž se molekula nachází.

Translační partiční suma z_t je určena integrací Boltzmannova faktoru přes prostor stavů a s využitím disperzní relace $\varepsilon(k) = h^2k^2/8\pi^2\, m$ pro daný objem *V* a teplotu *T* ji obdržíme ve tvaru

$$z_t = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2}\right)^{\frac{3}{2}} . \tag{53}$$

U nesymetrické molekuly existují obecně tři různé hlavní momenty setrvačnosti I_i, jimž odpovídají rotační teploty $\Theta_{r,i}$ určené vztahem $\Theta_{r,i} = h^2/8\pi I_i k_B$. Vyjdeme-li z celkové rotační energie nesymetrického setrvačníku v klasické mechanice, získáme opět integrací přes prostor stavů tvar rotační partiční sumy

$$z_r = \left(\frac{\pi T^3}{\Theta_{r,x}\Theta_{r,y}\Theta_{r,z}}\right)^{1/2} . \tag{54}$$

V případě, že molekula vykazuje symetrii, je celý výraz vydělen počtem prvků symetrie.

Pro nelineární molekuly existuje *3N-6* vibračních módů (pro lineární *3N-5* módů) charakterizovaných příslušnými frekvencemi ν_k, které lze stanovit pomocí druhých derivací energetické hyperplochy pro zoptimalizovanou geometrii molekuly, přičemž celkovou vibrační partiční sumu z_v získáme jako součin *3N-6* resp. *(3N-5)* partičních sum pro harmonické oscilátory s frekvencemi ν_k

$$z_v = \prod_k \frac{e^{-\Theta_{\nu_k}/2T}}{1 - e^{-\Theta_{\nu_k}/2T}} , \tag{55}$$

kde vibrační teplota Θ_{ν_k} je dána vztahem $\Theta_{\nu_k} = h\nu_k/k_B$.

Při teplotách výrazně nižších než disociační teplota molekuly, která řádově odpovídá teplotě 10^4 K, se téměř všechny elektrony nacházejí v základním stavu a příspěvek k elektronové partiční sumě od excitovaných stavů lze zanedbat. Přiřadíme-li základní elektronové hladině nulovou hodnotu, redukuje se partiční elektronová partiční suma z_e daná vztahem (51), kde ε_i jsou energie elektronových hladin, na tvar

$$z_e = g_0 \,, \tag{56}$$

přičemž g_0 představuje spinovou multiplicitu.

Znalost partiční sumy $Z(V,T)$již představuje úplnou termodynamickou informaci, neboť z ní můžeme určit stavovou rovnici pro Helmholtzovu volnou energii podle vztahu

$$F(V,T) = -k_B T \,\mathrm{N} \ln \frac{z(V,T)}{N} - k_B T N \tag{57}$$

která představuje mistrovskou funkci v přirozených proměnných Va T. Odtud lze již snadno s využitím vztahu pro vnitřní energii

$$U(V,T) = -N k_B T^2 \left(\frac{\ln z(V,T)}{\partial T} \right)_V \tag{58}$$

stanovit entropii systému

$$S(V,T) = k_B N + k_B \,\mathrm{N} \ln \frac{z(V,T)}{N} + N k_B T \left(\frac{\ln z(V,T)}{\partial T} \right)_V . \tag{59}$$

2.10 Model polarizovaného kontinua

Čerpáno z (13) a jeho zdrojů

U reakcí, které mají probíhat v živých organismech, je zpravidla cílem stanovit parametry jejího průběhu ve vodném prostředí. Požadované veličiny lze získat pomocí explicitního výpočtu, kdy je studovaný systém obklopen molekulami H_2O, nebo implicitně, kdy zkoumané molekuly jsou umístěny do kavity vytvořené ve zvoleném typu kontinua. V prvním případě ho lze pro malé systémy celý provést kvantově mechanicky, avšak pro větší molekuly je to prakticky. Vzhledem k časové náročnosti explicitního výpočtu je často využíváno modelu implicitního solventu (PCM).

V PCM modelu je kontinuum, které je charakterizováno pomocí relativní permitity ε_r, vystaveno působení elektrického pole buzeného atomy uvnitř kavity, čímž dochází jeho polarizaci. Vzniklé povrchové a objemové náboje poté zpětně interagují svým polem s náboji na molekulách uvnitř kavity. Nábojová hustota na molekulách je tedy závislá na své vlastní hodnotě a řešení musí být hledáno obdobně jako u Hartree-Fockových metodou SCRF (Self Consistent Reaction Field).

Celková Gibbsova energie systému G_{tot} je při použití PCM modelu dána vztahem

$$G_{tot} = G_{el} + G_{cav} + G_{dis} + G_{rep} + G_{trv}, \tag{60}$$

kde G_{el} představuje elektronovou energii se zahrnutím přípsěvku od vzájemného elektrostatického působení kontinua a atomů uvnitř kavity, G_{cav} je energie potřebnou na vybudování kavity, G_{dis} odpovídá působení disperzních sil mezi molekulami v kavitě a kontinuem, G_{rep} je korekce na repulsi mezi nábojovou hustotou systému, která se nachází mimo kavitu, a nábojovou hustotou kontinua a G_{trv} je energie daná translančními, rotačními a vibračními stupni volnosti jader.“

V této práci se využvají modely D-PCM (Dielelectric PCM) a IEF-PCM (Integral equation formalism), kde kontinuum je zcela charakterizováno jeho permitivitou ε_r. Rozložení povrchové náboje na kavitě lze v tomto případě získat řešením Poissonovy rovnice

$$\Delta\phi(r) = -4\pi\frac{\rho(r)}{\varepsilon}. \tag{61}$$

V případě D-PCM modelu jsou okrajové podmínky dány spojitostí elektrického potenciálu a velikostí rozdílu normálových složek elektrické intenzity na rozhraní kavity a dielektria

$$\phi_{in} = \phi_{out} \tag{62}$$

$$\frac{\partial\phi_{in}}{\partial n} = \varepsilon_r\frac{\partial\phi_{out}}{\partial n}, \tag{63}$$

přičemž ϕ_{in} resp. ϕ_{out} značí potenciál, blížíme-li se k rozhraní z oblasti kavity resp. z kotinua. Model IEF-PCM využívá k řešení rovnice Greenových funkcí.

3 Optimalizace

3.1 Optimalizace a analyzování systémů

Vzhledem k velikosti studovaných molekul, kdy do výpočtu pro největší systémy vstupovalo 64 atomů, byly s ohledem na časovou náročnost výpočtů provedeny optimalizace nejprve v plynné fázi na úrovni Hartree-Fockovy metody pro 3 až 8 konformací podle variability systému.Byla použita báze 6-31G*, která kromě minimální báze přidává navíc polarizační funkce s výjimkou lehkých atomů H. Ze zoptimalizovaných struktur se vybraly tři struktury s nejnižší energií a ty se dále ve stejné bázi podrobily optimalizaci metodou DFT s hybridním funkcionálem B3LYP v plynné fázi a následně ve vodném prostředí pomocí metody PCM (Polarizable Continuum Model). Ke konstrukci kavit byla použita metoda UA0 (United Atoms), kde vodíky jsou zahrnuty do společné sféry s těžším atomem, na který jsou vázány. Vodné prostředí je v PCM modelu reprezentováno dielektrikem s relativní permitivitou $\varepsilon_r = 78{,}4$. U systémů zahrnujích platinu (Z=78) bylo vzhledem ke zkrácení výpočetního času a zahrnutí relativistických efektů použito pro tento atom pseudopotenciálu, který je uveden v příloze spolu s příslušnými pseudobázemi.

3.2 Analýzy

Na poslední optimalizace byla provedena frekvenční analýza minim jednotlivých molekul, která sloužila k určení korekcí na Gibbsovu energii. Elektronové energie minim byly stanoveny singlepoint výpočty metodou DFT s funkcionálem B3LYP v bázi 6-31++G (2df,2pd) ve vodném prostředí se započtením repulsních a disperzních energií a kavitačních energií. Ke konstrukci kavity bylo využito modelu UAKS(14). Pro atomy chloru a kyslíkuse v závislosti na jejich parciálních nábojích provedlo přeškálování atomových poloměrů podle rovnice

$$R(X) = R_0(X) - 0,3 \cdot \left| \frac{Q_{act}(X) - Q_{deprot}(X)}{Q_{neutral}(X) - Q_{deprot(X)}} + Q_{fd}(X) \right|,$$

kde R_0 představuje velikost původního poloměru použitého vmodelu UAKS. Q_{act}je parciální náboj na atomu kyslíku či chloru stanovený metodou B3LYP/ 6-31++G** v IEF-PCM/UA0 modelu pomocí NPA analýzy (Natural Population Analysis) a $Q_{neutral}$ resp. Q_{deprot} jsou parciální náboje na atomech chloru a kyslíku v referenčních molekulách, v kterých mají atomy formálně náboj Q_{fn}nulový resp.Q_{fd} = -1. Jejich hodnoty jsou stanoveny stejným způsobem jako v případě parciálního náboje Q_{act} a jsou uvedeny spolu s příslušnými referenčními molekulamiv tabulce A. Škálovací faktor 0,3 je stejný jako při opravě poloměrů formálně záporně nabitých atomů, jak je navrženo autory metody UAKS. Na úrovni SP výpočtů, bez použití g-funkcí, je stanovena nábojová hustota ve vazebných kritických bodech (BPC) metodou Atoms in Molecules(15,16).

Atom	Referenční molekula	Formální náboj Q_f [e]	Parciální náboj na atomu Q [e]
O	CH_3OH	0	-0,79
	OH^-	-1	-1,42
Cl	CH_3Cl	0	-0,11
	Cl^-	-1	-1,00

Tabulka A: Parciální náboje na atomech chloru a kyslíku v referenčních molekulách

Použité programy

Optimalizace geometrií a stanovení elektronových a Gibbsových energií bylo provedeno v programuGaussian 09 (17,18), k výpočtu rozložení elektronové hustoty v systému a stanovení kritických bodů bylo použito programu AIMAll (19) a k vizualizaci struktur programů Molden4.8 (20) a Molekel4.3 (21). Při sepsání práce bylo použito kancelářských balíků OpenOffice.org 3.2 a Microsoft Office 2010 a program pro tvorbu chemických vzorců ACD-ChemSketch 12.0 (22).

4 Výsledky

Ve studované reakci vzniká z 5'-dGMP a platičitého komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ koordinačně-kovalentní sloučenina $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) spolu s H_2O a Cl^- jako vedlejšími produkty reakce. Při přechodu mezi reaktanty a produkty musí proběhnout dva hlavní procesy – cyklizace fosfátové skupiny na cukrfosfátu a vytvoření koordinačně-kovalentní vazby mezi platinou a dusíkem N7 guaninu. V závislosti na jejich pořadí může reakce probíhat dvěma cestami, jak je zobrazeno na schématu 1. V první z nich dochází nejprve k cyklizaci fosfátu na 5'-dGMP, kdy cyklizace fosfátu může proběhnout před nebo po asociaci 5'-dGMP s komplexem $Pt^{IV}(dach)Cl_4$, a následně se cGMP koordinuje na $Pt^{IV}(dach)Cl_4$. Druhou možnost představuje vytvoření asociátu z reaktantů, vznik koordinačně-kovalentní vazby a cyklizace fosfátu na komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP).

V následujících kapitolách se budeme nejprve zabývat změnami v geometrii molekul a rozložení nábojové hustoty při jednotlivých reakcích, přičemž změny jsou sledovány pro struktury odpovídající nalezeným globálním minimům v PCM/UA0 modelu. Druhá část se poté věnuje průběhu reakce z termodynamického hlediska.

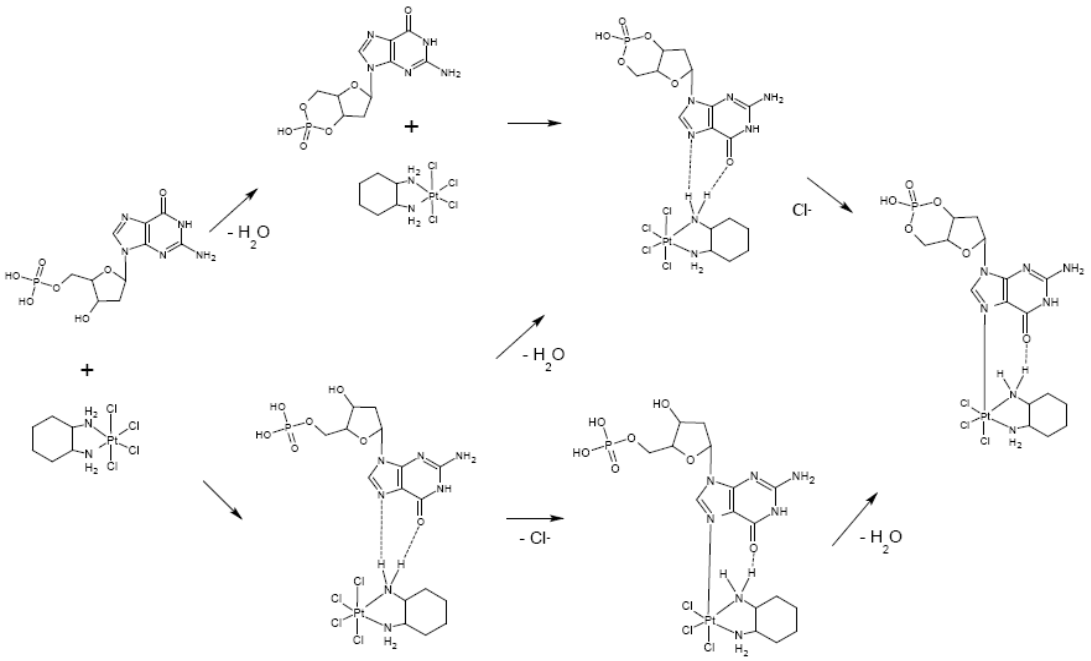


Schéma. 1: Průběh reakce

4.1 Geometrie molekul

Pro atomy 5‘-dGMP a cGMP je použito značení zachycené na schématu 2. Na komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ jsou poté označeny atomy chloru v ekvatoriální rovině Cl (e), atomy chloru v axiální rovině Cl (ax) a dusíky aminoskupin N". Účastní-li se vodíky aminoskupiny vodíkové vazby jsou dusíky označeny N1" a N2". Analogicky jsou značeny i vodíky např. H1‘‘.

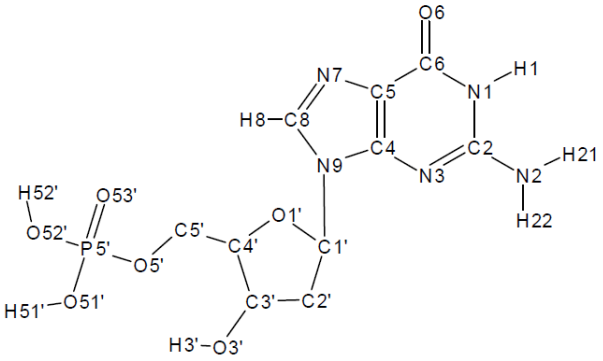
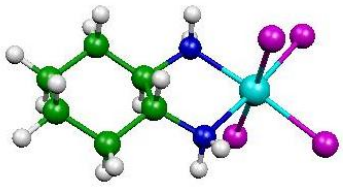


Schéma. 2: Číslování atomů 5 '-dGMP

4.1.1 $Pt^{IV}(dach)Cl_4$

Molekula platičitého komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ je zachycena na obrázku 1. Obsahuje jednu dvojčetnou osu symetrie procházející atomem platiny a středem vazby mezi uhlíky vazanými na dusíky aminoskupin, které leží ve společné rovině spolu s atomy chloru v ekvatoriální poloze. Cyklohexan zaujímá v zoptimalizované struktuře židličkovou konformaci a vazby platiny na chlory v axiální poloze svírají s vazbami platiny na atomy chloru v ekvatoriální poloze úhel 91,0°. Délka vazby platiny na axiální chlory je o 0,01 Å delší než na ekvatoriální chlory, čemuž odpovídá i rozložení parciálního náboje na atomech chloru. Délky vybraných vazeb a hodnoty elektronové hustoty v kritických bodech jsou zapsány v tabulce 1, veliosti parciálních nábojů jsou uvedeny v tabulce 2.



Obr. 1: $Pt^{IV}(dach)Cl_4$

Vazba	Délka [Å]	Elektronová hustota [e/r_b^3]
Pt-Cl (e)	2,365	0,091
Pt-Cl (e)	2,365	0,091
Pt-Cl (ax)	2,375	0,090
Pt-Cl (ax)	2,375	0,090
Pt-N''	2,081	0,120
Pt-N''	2,081	0,120

Tabulka 1: Délky vazeb a elektronová hustota v BCP v komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$

Atom	Parciální náboj [e]
Pt	0,150
Cl (e)	-0,298
Cl (e)	-0,298
Cl (ax)	-0,279
Cl (ax)	-0,279
N''	-0,726
N''	-0,726

Tabulka 2: Parciální náboje v komplexu $Pt_{IV}(dach)Cl_4$

4.1.2 Cyklizace fosfátu

Cyklizací fosfátu na 5'-dGMP, který se nachází v izolovaném stavu nebo je asociován či vázán koordinačně kovalentní vazbou ke komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$, vzniká cGMP..

4.1.2.1 Izolované molekuly 5'-dGMP a cGMP

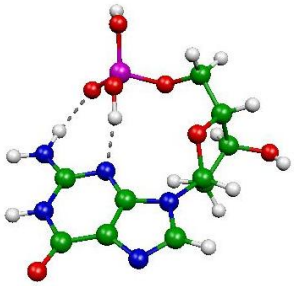
Nalezené minimum izolované molekuly 5'-dGMP je charakterizováno dvěma intramolekulárními vodíkovými můstky mezi vodíkem hydroxylové skupiny fosfátu H51' a dusíkem N3 a vodíkem H21 a kyslíkem fosfátu O53'. Struktury 5'-dGMP a cGMP jsou znázorněny na obrázku 2 resp. 3. U produktu se mění puckering cukru z $_1E$ (C_1-exo) na ^3_4T (C_3-endo-C_4-exo), ale zůstává zachována syn koformace cukrfosfátu.

Vybrané délky vazeb v reaktantu a produktu jsou uvedeny v tabulce 3. Odtud plyne, že cyklizace se projeví jen v oblasti fosfátu a uhlíku C3'. Dochází k prodloužení vazeb mezi fosforem a kyslíkem hydroxylové skupiny o 0,02 Å a vazby C3'-O3' o 0,026 Å a zkrácením vazby fosforu na kyslík O53' o 0,013 Å.

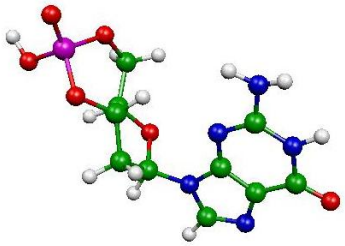
Prodloužení vazby C3'-O3' v cGMP nastává vlivem navázání O3' na fosfor.V případě hydroxylu fosfátu navíc v reaktantu interaguje vodík H51' pomocí vodíkového můstku s dusíkem N3, čímž se na něm indukuje kladný náboj. Tím dochází ke zvýšení elektronové hustoty na kyslíku O51‘ a ve srovnání s produktem ke kratší

vazby k fosforu. Naopak na kyslíku O53', jenž vytváří vodíkovou vazbu s vodíkem H22, dochází k indukci záporného náboje a snížení elektronové hustoty v oblasti jeho vazby k fosforu. Spolu s působením atraktivní síly mezi vodíkem H22 a kyslíkem O53' úbytek elektronové hustoty ve výsledku způsobí prodloužení vazby P5'-O53'.

Odpovídající změny parciálních nábojů jsou patrné z tabulky 4. Odtud také vyplývá, že vytvoření vodíkového můstku mezi O53' a H22 vede ke zvýšení kladného parciálního náboje na fosforu o 0,013 e. Cyklizace také způsobí snížení kladného parciálního náboje na uhlíku C3‘ o 0,014 e.



Obr. 2: 5'-dGMP



Obr. 3: cGMP

Vazba	Délka vazby [Å]		Elektronová hustota [e/r_b^3]	
	Reaktant	Produkt	Reaktant	Produkt
Guanin				
N7-C5	1,385	1,386	0,317	0,316
N7-C8	1,307	1,307	0,376	0,377
O6-C6	1,228	1,230	0,413	0,412
N1-H1	1,022	1,022	0,336	0,337
Fosfát				
N9-C1'	1,452	1,447	0,267	0,271
C3'-O3'	1,419	1,445	0,263	0,238
P-O51‘	1,586	-	0,234	
P-O52‘	1,607	1,618	0,191	0,198
P-O53‘	1,492	1,479	0,244	0,246
P-O5'	1,613	1,614	0,188	0,186
P-O3'	-	1,611	-	0,187
Vodíkové vazby				
N3···H51’	1,749		0,048	
O53‘···H22	1,926		0,027	

Tabulka 3: Změna délek vazeb a BCP při procesu cyklizace fosfátu na izolovaném 5'-dGMP

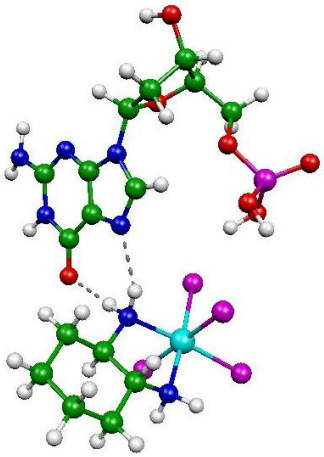
Atom	Parciální náboj [e]	
	Reaktant	Produkt
Guanin		
N7	-0,498	-0,500
C5	-0,060	-0,060
C8	0,216	0,217
O6	-0,653	-0,663
C6	0,665	0,660
N1	-0,646	-0,647
H1	0,468	0,466
Fosfát		
P5'	2,591	2,577
O51'	-1,047	-
O52'	-1,028	-1,0300
O53'	-1,124	-1,095
O5'	-0,868	-0,861
O3'	-0,768	-0,848

Tabulka 4: Změna parciálních nábojů při cyklizaci fosfátu na cGMP

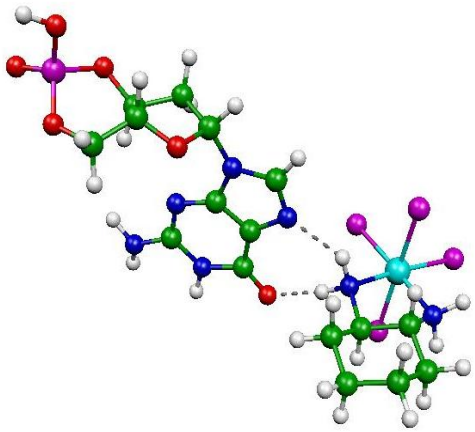
4.1.2.2 Asociáty

Ve struktuře 5'-dGMP asociované k $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ proběhla oproti izolované molekule 5'-dGMP změna syn pozice cukrfosfátu vůči guaninu do pozice anti, čímž došlo k zániku vodíkových můstků mezi vodíkem fosfátu H51' a dusíkem N3 a kyslíkem O53' a vodíkem H22' guaninu. Vodíky fosfátu H51' a H52' interagují s chlory koordinovanými na platinu, jak je znázorněno na obrázku 4. Z elektronové hustoty v kritických bodech (viz tabulka 5) vyplývá, že síla těchto interakcí je stejná jako v případě interakcí kyslíků O5' a O52' a s vodíkem H8. Pro vznik asociátu jsiu však výyznamnější vodíkové můstky mezi guaninovou bází a platinovým komplexem (N7...H11" a O6...H12".) Na cukru se v důsledku změny konformace syn na anti (oproti izolovanému 5'-dGMP) mění puckering na ^3E (C_3-endo).

Asociát cGMP a $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ je zachycen na obrázku 5. Z porovnání vybraných délek vazeb a parciálních nábojů uvedených v tabulce 5 a 6 je vidět, že cyklizací fosfátu se délky vazeb podstatným způsobem nemění a také parciální náboje zůstávají stejné. Výjimku opět představuje snížení kladného náboje na uhlíku C3' o 0,017 e a prodloužení vazby na kyslík C3-O3 o 0,02 Å vlivem vzniku vazby P5'-O3'. U vodíkové vazby mezi H1" a N7 sledujeme její zkrácení o 0,014 Å oproti asociátu s 5'-dGMP z důvodů současné interakce fosfátu s H8 a chloridovými ligandy.



Obr. 4: Asociát 5'-dGMP s $Pt^{IV}(dach)Cl_4$



Obr.5: Asociát cGMP s $Pt^{IV}(dach)Cl_4$

Vazba	Délka vazby [Å]		Elektronová hustota [e/r_b^3]	
	Reaktant	Produkt	Reaktant	Produkt
$Pt^{IV}(dach)Cl_4$				
Pt-Cl (e)	2,384	2,384	0,090	0,091
Pt-Cl (e)	2,367	2,370	0,088	0,087
Pt-Cl(ax)	2,376	2,374	0,090	0,090
Pt-Cl(ax)	2,376	2,374	0,090	0,090
Pt-N1"	2,069	2,070	0,125	0,124
N1"-H1"	1,034	1,034	0,327	0,327
N1"-H1"	1,040	1,400	0,333	0,333
Pt-N2"	2,081	2,079	0,120	0,120
N2"-H2"	1,028	1,028	0,337	0,337
N2"-H2"	1,030	1,030	0,337	0,338
Guanin				
N7-C5	1,387	1,387	0,315	0,315
N7-C8	1,309	1,310	0,373	0,375
C8-H8	1,084	1,079	0,301	0,297
C8-N9	1,385	1,386	0,310	0,310
C4-N9	1,382	1,380	0,317	0,314
C5-C6	1,429	1,427	0,304	0,303
C6-O6	1,243	1,244	0,399	0,401
C6-N1	1,406	1,406	0,299	0,299
N1-H1	1,023	1,023	0,336	0,335
C2-N2	1,353	1,356	0,319	0,342
Cukrfosfát				
N9-C1'	1,463	1,452	0,260	0,268
C3'-O3'	1,420	1,443	0,263	0,237
P5'-O51'	1,608	1,610	0,189	0,190
P5'-O52'	1,609	-	0,190	
P5'-O53'	1,482	1,479	0,249	0,250
P5'-O5'	1,612	1,614	0,189	0,186
P5'-O3'	-	1,619		0,188
Vodíkové vazby				
O6⋯H1"	1,829	1,827	0,036	0,035
N7⋯H1"	2,125	2,111	0,022	0,022
Cl (ax) ⋯H51'	3,076			
Cl (e)⋯H 52'	2,696		0,008	
Cl (ax)⋯H52'	3,103		0,005	
O52'⋯H8	2,713		0,005	
O5'⋯H8	2,674		0,008	

Tabulka 5: Změna délek vazeb a BCP při cyklizaci fosfátu v asociátu

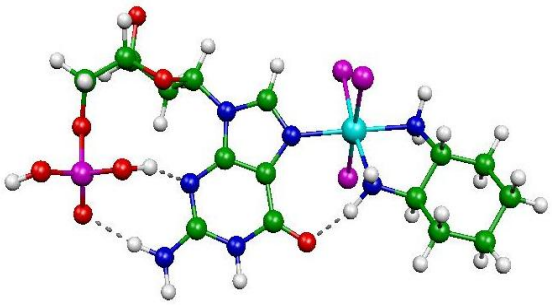
Atom	Parciální náboj [e]	
	Reaktant	Produkt
Pt^{IV}(dach)Cl_4		
Pt	0,161	0,160
Cl (e)	-0,334	-0,336
Cl (e)	-0,307	-0,308
Cl(ax)	-0,284	-0,287
Cl(ax)	-0,287	-0,287
N1"	-0,726	-0,726
H	0,477	0,479
H	0,472	0,468
N2"	-0,723	-0,720
H	0,472	0,487
H	0,482	0,477
Guanin		
N1	-0,633	-0,632
H1	0,473	0,474
C2	0,654	0,658
N2	-0,826	-0,822
H21	0,448	0,444
H22	0,442	0,449
N3	-0,596	-0,605
C4	0,395	0,392
C5	-0,056	-0,051
C6	0,668	0,671
O6	-0,693	-0,687
N7	-0,536	-0,535
C8	0,241	0,244
H8	0,249	0,253
N9	-0,417	-0,419
Fosfát		
P5'	2,576	2,577
O51'	-1,029	-1,030
O52'	-1,035	-
O53'	-1,106	-1,094
O5'	-0,871	-0,860
O3'	-0,768	-0,847

Tabulka 6: Změna parciálních nábojů při cyklizaci fosfátu v asociátu

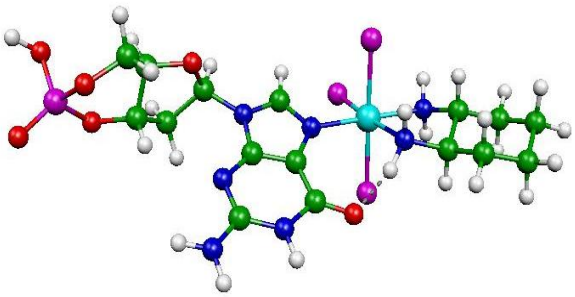
4.1.2.3 Koordinované komplexy GMP s $Pt^{IV}(dach)Cl_4$

Minimum komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP) je charakterizováno intramolekulárními vodíkovými můstky mezi vodíkem H51' hydroxylové skupiny fosfátu a dusíkem N3 guaninu a vodíkem H22 a kyslíkem fosfátu O53',jak je znázorněno na obrázku 6. Při cyklizaci tato koformace vede k analogické změně délek vazeb a parciálních nábojů jako v případě cyklizace izolovaného 5'-dGMP na cGMP.

V oblasti cukrfosfátu se neprojeví, že celý komplex nese kladný náboj 1+, jak je vidět porovnáním tabulek 7 resp. 8, v nichž jsou uvedeny vybrané délky vazeb resp. parciální náboje na zvolených atomech, s odpovídajícími tabulkami 3 resp. 4 pro izolované nebo tabulkami 5, resp. 6 pro asociované reaktanty a produkty. Konformace deoxyribosy přechází při cyklizaci z $_1T^2$ (blíží se C_1-exo)na $_4T^3$ (blíží se C_4-exo).Geometrie $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) je zachycena na obrázku 7.



Obr. 6: $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP)



Obr. 7: $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP)

Vazba	Délka vazby [Å]		Elektronová hustota [e/r_b^3]	
	Reaktant	Produkt	Reaktant	Produkt
$Pt^{IV}(dach)Cl_4$				
Pt-N7	2,078	2,078	0,115	0,115
Pt-Cl(e)	2,377	2,377	0,090	0,090
Pt-Cl(ax)	2,371	2,373	0,091	0,091
Pt-Cl(ax)	2,372	2,371	0,092	0,092
Pt-N1"	2,079	2,078	0,122	0,123
N1"-H1"	1,030	1,030	0,323	0,322
N1"-H1"	1,043	1,044	0,336	0,337
Pt-N2"	2,064	2,065	0,125	0,125
N2"-H2"	1,029	1,029	0,336	0,336
N2"-H2"	1,031	1,031	0,337	0,337
Guanin				
N7-C5	1,400	1,398	0,300	0,299
N7-C8	1,322	1,322	0,359	0,359
C8-H8	1,081	1,081	0,302	0,302
C8-N9	1,359	1,359	0,330	0,331
C4-N9	1,386	1,384	0,313	0,312
C5-C6	1,434	1,435	0,298	0,298
C6-O6	1,239	1,237	0,406	0,404
C6-N1	1,401	1,401	0,303	0,303
N1-H1	1,024	1,025	0,333	0,334
C2-N2	1,341	1,333	0,356	0,350
Cukrfosfát				
N9-C1'	1,465	1,464	0,256	0,258
C3'-O3'	1.422	1.441	0,263	0,239
P5'-O51'	1,593	1,610	0,198	0,190
P5'-O52'	1,603	-	0,192	
P5'-O53'	1,492	1,479	0,244	0,250
P5'-O5'	1,610	1,614	0,189	0,186
P5'-O3'	-	1,621		0,187
Vodíkové vazby				
O6···H1"	1,725	1,716	0,045	0,046
N3···H51'	1,866		0,036	
O53'···H22	1,862		0,031	

Tabulka 7: Změna délek vazeb a BCP při cyklizaci fosfátu v koordinátu

Atom	Parciální náboj [e]	
	Reaktant	Produkt
Pt^{IV}(dach)Cl_4		
Pt	0,306	0,306
Cl(e)	-0,297	-0,299
Cl(ax)	-0,266	-0,259
Cl(ax)	-0,259	-0,266
N1"	-0,726	-0,727
H1"	0,479	0,477
H1"	0,469	0,472
N2"	-0,719	-0,725
H2"	0,477	0,481
H2"	0,487	0,471
Guanin		
N1	-0,623	-0,623
H1	0,485	0,483
C2	0,676	0,666
N2	-0,797	-0,802
H21	0,451	0,453
H22	0,457	0,459
N3	-0,643	-0,595
C4	0,421	0,414
C5	-0,022	-0,024
C6	0,682	0,677
O6	-0,660	-0,667
N7	-0,422	-0,422
C8	0,308	0,309
H8	0,286	0,286
N9	-0,383	-0,391
Fosfát		
P5'	2,594	2,577
O51'	-1,036	-1,029
O52'	-1,026	-
O53'	-1,119	-1,092
O5'	-0,866	-0,859
O3'	-0,779	-0,845

Tabulka 8: Změna parciálních nábojů při cyklizaci fosfátu v koordinátu

4.1.3 Vytvoření koordinačně-kovalentní vazby

Ve studovaném systému sledujeme vytvoření koordinačně kovalentní vazby mezi $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a 5'-dGMP za vzniku $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP) nebo mezi $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a cGMP za vzniku $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP). Vedlejším produktem je chloridový aniont, po jehož oddálení do nekonečna se stává konečný systém kladně nabitým. Pro studované struktury dochází k substituci chloru z ekvatoriální roviny $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ za 5'-dGMP nebo cGMP.

Struktury asociátů vstupujících do reakce, jež jsou zobrazeny na obrázcích 4 a 5, jsou stabilizovány dvěma vodíkovými můstky mezi vodíky aminoskupiny a dusíkem N7 a kyslíkem O6 guaninu. Podle produktů zachycených na obrázcích 6 a 7 je patrné, že při reakci dojde k přerušení vodíkové vazby mezi dusíkem N7 a vodíkem aminoskupiny, stočení roviny guaninu vůči rovině $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ kolem osy, jejíž směr je téměř totožný s vodíkovou vazbou O6-H a vytvoření koordinačně kovalentní vazby. Délka vazby mezi platinou a dusíkem N7 činí 2,077 Å při navázání cGMP a 2,078 Å při navázání 5'-dGMP. K hlavním změnám v délce vazeb dochází zejména na guaninu a to především v okolí dusíku N7. Změny délek vazeb v původním komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ jsou menší než 0,010 Å s výjimkou vazby dusíkem aminoskupiny N1" s vodíkem H1", u kterého dojde k zániku vodíkové vazby na dusík N7. Vybrané délky vazeb jsou uvedeny v tabulce 5 a 7.

Vzhledem k výrazně vyššímu poklesu elektronové hustoty na dusíku N7 než na uhlících C5 a C8 se vazba dusíku N7 na tyto uhlíky prodlouží průměrně o 0,01 Å, avšak největší změnu délky vazby představuje zkrácení vazby mezi uhlíkem C8 a dusíkem N9 o 0,026 Å. Vodíková vazba mezi O6 a H1" se výrazně zkrátí o 0,1 Å. Koordinace guaninu na platinu způsobí mírné zkrácení vazby mezi platinou a chlory v axiální poloze a prodloužení vazby platiny na chlor v ekvatoriální poloze o 0,007 Å.

Při koordinaci $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ s 5'-dGMP přechází puckering cukru z ^3E (C_3-endo) na $_1T^2$ (blíží se C_1-exo). Při koordinaci $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ na cGMP se puckering téměř nemění (z ^3_4T na $_4T^3$).

Odštěpení chloru z ekvatoriální roviny, na němž byl v komplexu průměrně parciální náboj -0,32 e ve formě chloridového aniontu, vede k snížení elektronové hustoty na platině. Elektronový deficit je z velké části kompenzován vytvořením koordinačně-kovalentní vazby platiny na dusík N7 doprovázené odčerpáním záporného náboje z konjugovaného systému π-elektronů guaninu, které se projeví poklesem elektronové hustoty na všech atomech aromatického systému guaninu. Příslušné parciální náboje jsou zapsány v tabulce 6 a 8.

Největší růst kladného parciálního náboje o 0,146 e se podle očekávání objeví na platině a dále nárůst o 0,114 e na dusíku N7 a o 0,065 e na uhlíku C8. Na aminoskupinách dach-ligandu dochází k maximální změně parciální náboje o 0,006 e. Na chlorech vázaných v axiální rovině klesá při koordinaci N7 guaninu velikost záporného parciálního náboje, konkrétně o 0,028 e na chloru ležícímu blíže kyslíku O6 a o 0,020 e v případě chloru v opačné polorovině.

4.1.4 Supermolekulární modely

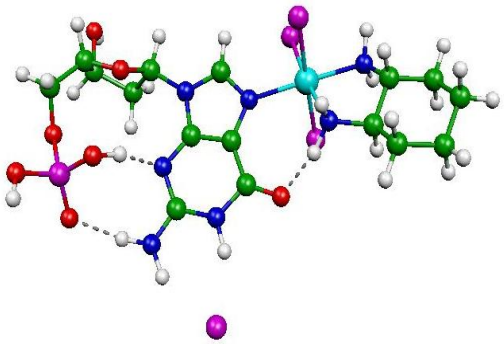
V supermolekulárních modelech chloridového aniontu s navázaným komplexem na GMP, jež jsou zobrazeny na obrázcích 8 a 9, je aniont stabilizován pomocí vodíkových vazeb s kyselými vodíky H1 a H21 guaninu. Jejich délky při interakci aniontu Cl^- s molekulami $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP) a $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) jsou uvedeny v tabulce 9.

Asociát Cl^- s	**Vzdálenosti mezi atomy [Å]**	**Elektronová hustota [e/r_b^3]**
$Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP)		
$Cl^-\cdots$H1	2,199	0,027
$Cl^-\cdots$H21	2,346	0,020
$Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP)		
$Cl^-\cdots$H1	2,219	0,026
$Cl^-\cdots$H21	2,329	0,021

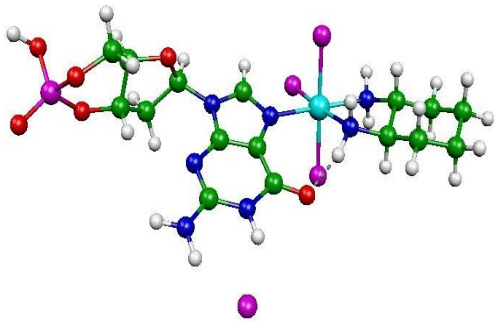
Tabulka 9: Délky vodíkových vazeb chloridového aniontu

Asociát H_2O s	**Vzdálenosti mezi atomy [Å]**	**Elektronová hustota [e/r_b^3]**
cGMP		
(H_2O)H$\cdots$O53'	2,118	0,018
H51'$\cdots$O(H_2O)	1,650	0,054
Asociát cGMP a $Pt^{IV}(dach)Cl_4$		
O53'$\cdots$H(H_2O)	1,929	0,026
(H_2O)O$\cdots$H8	2,307	0,012
(H_2O)O$\cdots$H3'	2,356	0,012
(H_2O)O$\cdots$ H5'	2,650	0,008
$Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP)		
(H_2O)H$\cdots$O53'	1,953	0,024
(H_2O)O$\cdots$H8	2,433	0,009
(H_2O)H$\cdots$Cl (ax)	2,606	0,010
(H_2O)O$\cdots$H5'	2,374	0,011
(H_2O)O$\cdots$H3'	2,332	0,014

Tabulka 10: Vybrané vzdálenosti atomů v asociátech H2O

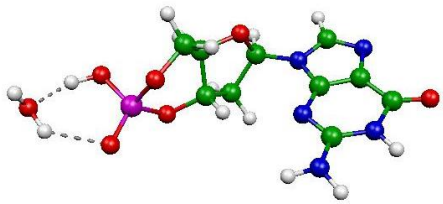


Obr. 8: Supermolekulární systém $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-dGMP) a Cl^-

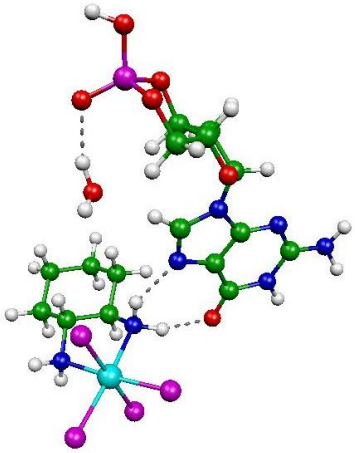


Obr. 9: Supermolekulární systém $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) a Cl^-

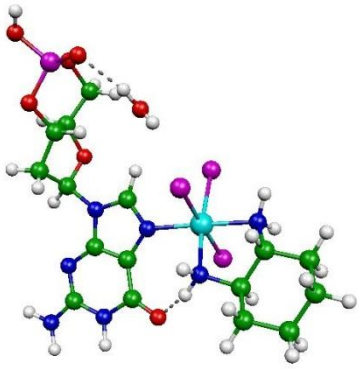
Geometrie asocitáů H_2O jsou zobrazeny na obrázcích 10, 11 a 12. V minimu asociátu H_2O s cGMP je voda stabilizována dvěma vodíkovými můstky O-H. Interakce mezi vodíkem H51 a kylíkem H_2O představuje velmi silnou vazbu, pro niž v kritickém bodě vazby nabývá elektronová hustota hodnoty 0,054 e/r_b^3. V supermolekulárních modelech H_2O s asociátem cGMP a $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ nebo s $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) se H_2O stabilizuje především vodíkovou vazbou s kyslíkem fosfátu O53'. Další interakce kyslíku vody s vodíky H8, H3' a H5' nebo vodíkem H_2O s chlorem vázaným na platinu jsou znatelně slabší absolutní hodnotě parciálního náboje na vodících a chloru menším než 0,30 e znatelně slabší. Jednotlivé vzdálenosti atomů jsou zapsány v tabulce 10.



Obr. 10: Asociát cGMP a H_2O



Obr. 11: Supermolekulární systém H_2O s cGMP a $Pt^{IV}(dach)Cl_4$



Obr. 12: Supermolekulární systém H_2O a$Pt^{IV}(dach)Cl_3$cGMP

U geometrie struktur získaných metodou hustotního funkcionálu B3LYP v plynné fázi dochází při přechodu ke geometriím určených stejnou metodou v PCM modelu ke změně sledovaných délek vazeb maximálně o 0,015 Å, kdy obecně dochází k rozbalení molekuly. Vlivem elektrického pole v okolí molekuly jsou na kavitě indukovány povrchové náboje, které zpětně interagující s atomy molekuly.

Například vlivem záporného parciálního náboje na kyslíku O6 se indukuje na nejbližší části kavity kladný náboj. Mezi kyslíkem a touto oblastí kontina vzniká atraktivní síla,čímž dochází ke zvýšení záporného náboje na kyslíku.To se projeví snížením elektronové hustoty v oblasti vazby a větší repulsí jader. Celkově poté dojde k prodloužení vazby oproti plynné fázi.

Hlavní příspěvek k tomuto efektu představuje atraktivní interakce mezi kontinuem a okrajovými částmi molekuly, která vede k prodlužování vazeb v této oblasti molekuly.Vlivem přípěvku dalších sil daných změnou rozložení elektronové hustoty a posunem jader dochází také ke zkrácení některých vazeb např. vazby platiny na dusíky amino skupin. Změny vybraných délek vazeb a parciálních nábojů při přechodu z plynné fáze do polarizovatelného kontinua jsou pro $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a 5'-dGMP uvedeny v tabulce 11.

	Délka vazby [Å]	
	GP	Solvent
5'-dGMP		
N7-C5	1,382	1,385
N7-C8	1,303	1,307
C6-O6	1,216	1,228
N1-H1	1,014	1,022
P-O51'(H···N3)	1,585	1,586
P-O52'	1,615	1,607
P-O53'	1,488	1,492
P-O5'	1,613	1,613
$Pt^{IV}(dach)Cl_4$		
Pt-Cl (e)	2,331	2,365
Pt-Cl (e)	2,331	2,365
Pt-Cl (ax)	2,373	2,375
Pt-Cl (ax)	2,373	2,375
Pt-N“	2,098	2,081
Pt-N“	2,098	2,081

Tabulka 11: Délky vazeb $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a 5'-dGMP v plynné fázi a solventu

4.2 Energetické analýzy

4.2.1 Asociační energie

Asociační energie E_{AS} je dána jako rozdíl elektronové energie asociátu $E_{ASOCIÁT}$ a součtu elektronových energií izolovaných složek E_{IZOL} neboli $E_{AS} = E_{ASOCIÁT}$-E_{IZOL}.

V tabulce 17 jsou zapsány asociační energie 5'-dGMP a cGMP ke komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a dále asociační energie H_2O resp, Cl^- k systémům vzniklým cyklizací resp, vytvořením koordinačně kovalentní vazby. Jejich hodnoty jsou uvedeny pro solvent i plynnou fázi v tabulce 12.

V D-PCM/UAKS modelu vycházejí pro asociaci H_2O nebo Cl^- s většími molekulami a především pro asociaci přímé nebo cyklické GMP kladné asociační energie. V případě asociace 5'-dGMP s $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ nabývá hodnoty 15,5 kcal/mol, která je o 7,0 kcal/mol větší než u asociace cyklické formy. Rozdíl lze vysvětlit z geometrických struktur asociátu a izolovaných molekul.

Ve struktuře 5'-dGMP při přechodu do asociátu dochází kromě vytvoření vazeb O6···H1" a N7···H1" také k přerušení vodíkových vazeb N3···H51' a O53'···H22 a vzniku slabších interakcí hydroxylů fosfátů s atomy Cl a vodíky H8 a H3. Síla jednotlivých vazeb je patrná z velikostí elektronové hustoty v kritických bodech vazeb uvedených v tabulkách 3 a 5. Pro vodíkový můstkek N3···H51' činí 0,027 e/r_b^3 a pro můstek O53'···H22 0,042 e/r_b^3, zatímco u interakcí fosfátu s atomy chloru nebo vodíkem H8 dosahuje elektronová hustoty maximálně velikosti 0,008 e/r_b^3.

Z asociačních energií H_2O lze rozeznat její odlišnou polohu v asociátu s cGMP a zbylých supermolekulárních modelech. Nahrazení vodíkové vazby mezi H51' a kyslíkem H_2O za interakci kyslíku H_2O s vodíkem H8 a H3' vede v supermolekulárních modelech ke zvýšení asociační energie o 3 kcal/mol oproti asociační energii H_2O. V supermolekulárních modelech Cl^- s molekulami $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) a $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP) se asocační energie pohybuje v rozmezí 3-6 kcal/mol.

V plynné fázi vycházejí všechny asociační energie podle očekávání záporné.Jejich hodnota se pro asociaci cGMP a 5'-dGMP s $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ shoduje rámci 1 kcal/mol, což dle předchozích úvah vypovídá o srovnatelné síle intramolekulárních můstků v molekule 5'-dGMP a interakcí fosfátu s atomy chloru nebo vodíky H8 a H3' v asociátu 5'-dGMP s $Pt^{IV}(dach)Cl_4$. Analogický závěr vyplývá i z porovnání asociačních energií H_2O.

V plynné fázi dostáváme o řád vyšší asociační energie chloridového aniontu v supermolekulárních modelech než v solventu. Na oddálení nabité částice je totiž v plynné fázi nutné vykonat elektrickou práci rovnou $W = q(Cl^-)\,\varphi$, kde φ je potenciál, který vytváří molekula po odebrání chloridového aniontu v místě jeho původní rovnovážné polohy, přičemž parciální náboje na jednotlivých atomech zůstávají stejné jako v asociátu. V solventu však dojde k vytvoření solvatační obálky okolo nabité částice, čímž efektivně poklesne oddalovaný náboj.

Pro získání asociační energii bez započtení elektrické práce potřebné na oddálení nabité částice, která by byla srovnatelná s asociační energií v solventu, by vzhledem k aditivnosti elektrického potenciálu bylo nutné od získané asociační energie odečíst výraz

$$W = q(Cl^-) \sum_i \frac{q_i}{r_i},$$

kde r_i je vzdálenost rovnovážné polohy Cl^- od i-tého atomu molekuly a q_i parciální náboj na tomto atomu. V tabulce 12 jsou uvedeny hodnoty asociačních energií korigované v prvním přiblížení na největší příspěvek vyvolaný parciálním nábojem na jediném atomu, který pro uvažované systémy představuje vodík H1.

Asociát	Solvent D-PCM/UAKS	GP	GP po korekci
	E_{AS} [kcal/mol]	E_{AS} [kcal/mol]	E_{AS} [kcal/mol]
Pt^{IV}(dach)Cl_4 +			
5'-dGMP	15,47	-18,11	
cGMP	8,43	-18,87	
H_2O +			
cGMP	0,67	-17,98	
Asociát cGMP a Pt^{IV}(dach)Cl_4	3,16	-18,71	
Pt^{IV}(dach)Cl_3cGMP	3,88	-17,39	
Cl^- +			
Pt^{IV}(dach)$Cl_3$5'-dGMP	3,61	-94,21	-41,59
Pt^{IV}(dach)Cl_3cGMP	5,77	-99,71	-50,73

Tabulka 12: Asociační energie

4.2.2 Termodynamické veličiny reakce

Studovaná reakce může probíhat různými cestami, jak je znázorněno na schématu 1. Podle 2. Hessova zákona však musí být splněno, že výsledná energetická bilance reakce nezáleží na reakční cestě.

Z termodynamického hlediska se zajímáme pouze o izolované molekuly reaktantů a produktů a zajímavé reakce tedy představují cyklizace 5'-dGMP resp. Pt^{IV}(dach)Cl_3(N7-dGMP) na cGMP resp. Pt^{IV}(dach)Cl_3(N7-cGMP), vytvoření koordinačně-kovalentní vazby mezi 5'-dGMP resp. cGMP za vzniku Pt^{IV}(dach)Cl_3(N7-dGMP) resp, Pt^{IV}(dach)Cl_3(N7-dGMP) a nakonec celková reakce. Cestu, v níž dochází nejprve k cyklizaci fosfátu označíme jako 1. větev.

Reakční energie jednotlivých reakcí v solventu dané jako rozdíly elektronových energií reaktantů a produktů $\Delta E = E_{produkty} - E_{reaktanty}$ jsou uvedeny v tabulce 13 spolu s rozdíly volných Gibbsových energií za standardních podmínek tj, teploty 25°C a tlaku 101,325 kPa definovaných analogicky jako $\Delta G = G_{produkty} - G_{reaktanty}$. Absolutní hodnoty Gibbsovy energie reaktantů a produktů jsou stanoveny

tak, že k elektronovým energiím se přičetly korekce na Gibbsovu volnou energii, kde vibrační stupně volnosti byly získány z frekvenční analýzy na úrovni metody B3LYP/6-31G* v PCM/UA0 modelu. V plynné fázi jsou jejich hodnoty zíkány frekvenční analýzou na úrovni metody B3LYP/6-31G*.

Reakce	Solvent		GP		GP po korekci	
	ΔE [kcal/mol]	*ΔG* [kcal/mol]	*ΔE* [kcal/mol]	*ΔG* [kcal/mol]	*ΔE* [kcal/mol]	*ΔG* [kcal/mol]
1. větev						
Cyklizace fosfátu	10,24	-2,85	25,75	12,33	25,75	12,33
Koordinace	-5,55	0,65	81,85	88,77	30,01	36,92
2. větev						
Koordinace	-3,86	2,79	29,50	15,15	29,50	15,15
Cyklizace fosfátu	8,55	-5,00	78,10	85,95	26,25	34,10
Celková reakce	**4,69**	**-2,21**	**107,60**	**101,10**	**55,76**	**49,25**

Tabulka 13: Reakční energie a změny Gibbsovy energie

Reakční energie cyklizace fosfátu před a po navázání 5'-dGMP na $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ se liší jen o 1,69 kcal/mol a stejný rozdíl ve shodě s 2. Hessovým zákonem získáváme i mezi reakcemi, kde se vytváří koordinačně kovalentní vazby $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ s 5'-dGMP nebo cyklickou formou. Vytvoření koordinačně kovalentní vazby odpovídá v souladu s očekáváním záporná reakční energii, která v první větvi nabývá hodnoty -3,86 kcal/mol a v druhé -5,55 kcal-mol, neboť při navázání molekul nedochází ke vzniku velkých repulsních sil a naopak struktura je navíc stabilizována silnou vodíkovou vazbou mezi kyslíkem O6 a vodíkem aminoskupiny H1". Reakční energie celkové reakce nabývá vzhledem k vyšší cyklizační reakční energii kladné hodnoty 4,69 kcal/mol.

Z hlediska spontánnosti průběhu reakcí, které probíhají za konstantní teploty a tlaku, je důležitější než reakční energie změna Gibbsovy energie. Z principu maximalizace entropie totiž pro tento typ reakcí získáváme princip minimalizace Gibbsovy energie. Odtud vyplývá, že spontánně probíhající reakce jsou charakterizovány poklesem Gibbsovy energie systému.

Pro cyklizaci fosfátu vychází za standardních podmínek záporná změna Gibbsovy energie, což vede k posunutí rovnováhy na stranu produktů. Koordinace 5'-dGMP nebo cGMP na $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ představuje v obou případech endoergickou reakci. Z porování Gibbsových energií těchto reakcí je vidět, že více ve prospěch produktů je rovnováha posunuta v případě, kdy jedním z reaktantů je 5'-dGMP. Pro celkovou reakci vychází záporná hodnota změny Gibbsovy energie -2,21 kcal/mol, což vypovídá o posunutí rovnováhy na stranu produktů.

V plynné fázi dostáváme pro všechny reakce kladné změny Gibbsovy energie, avšak změny energií v průběhu koordinace jsou ovlivněny příspěvkem elektrostatické práce potřebné na odnesení chloridového aniontu, přičemž hodnoty energií po korekci tuto práci provedené stejným způsobem jako u výpočtu asociačních energií jsou uvedeny v tabulce 17.

5 Závěr

Tato práce se zabývá reakcí 5'-dGMPs platičitým komplexem $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ za vzniku komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_3$(N7-cGMP). Reakce v sobě obsahuje dva hlavní procesy- cyklizaci fosfátu na 5'-dGMP a koordinaci platinového komplexu do pozice N7 na guaninu, přičemž substituce GMP probíhá za chlor z ekvatoriální roviny. V závislosti na pořadí cyklizace fosfátu a vytvoření koordinačně kovalentní vazby může reakce probíhat dvěma cestami.

Nejprve byly pro všechny molekuly účastnící se reakce provedeny optimalice jejich struktur na úrovni DFT s použitím funkcionálu B3LYP v bázi 6-31G* v solvatačním modelu PCM/UA0. V tomto modelu byly provedeny frekvenční analýzy vedoucí ke stanovení vibračních stupňů volnosti, které slouží k určení korekcí na Gibbsovu energii. Výsledné hodnoty elektronových energií a rozložení elektronové hustoty byly stanoveny na úrovni metody B3LYP/6·311++G(2df,2pd) v solvatačním modelu D-PCM/sUAKS. Provedené energetické analýzy byly použity ke stanovení termodynamických veličin reakce.

Cyklizace fosfátu se projeví pouze změnou délek vazeb v oblasti fosfátu a uhlíku C3', přičemž dochází především k prodloužení vazby mezi uhlíkem C3' a kyslíkem O3'. Vytvoření koordinačně kovalentní vazby mezi platinou a dusíkem N7 vede ke snížení elektronové hustoty na pětičetném cyklu guaninu, které se projeví zejména zkrácením vazby mezi uhlíkem C8 a dusíkem N9.

Pro asociační energie GMP a $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ i asociační energie H_2O a Cl^- v supermolekulárních modelech dostáváme kladné hodnoty. Při cyklizaci fosfátu dochází k záporné změně Gibbsovy energie, což vede k posunutí rovnováhy na stranu produktů. Naopak při koordinaci komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ na guanin je vzhledem k růstu Gibbsovy energie v jejím průběhu rovnováha posunuta na stranu reaktantů. Celková reakce je ve výsledku exoergická, což z termodynamického hlediska umožňuje její samovolný průběh.

Další cíl ve studiu reakcí GMP s platičitým komplexem $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ představuje zkoumání redoxního mechanismu, kdy vzniká 8-oxo-guanosid monofosfátu a $Pt^{II}(dach)Cl_2$.

6 Citovaná literatura

1. CHOI, Sunhee; VASTAG, Livia; LARRABEE, Yuri C.; PERSONICK, Michelle L.;SCHADBERG Kurt B.; FOWLER, Benjamim J.; SANDWICK, Roger K.; RAWJI , Gulnar. *Importance of Platinum(II)-Assisted Platinum(IV) Substitution for the Oxidation of Guanosine Derivatives by Platinum(IV) Complexes.* Inorganic Chemistry, 2008. Vol. **47**: s. 1352-1360

2. CHOI, Sunhee; VASTAG, Livia; LEUNG, Chin-Hin; BEARD, Adam M.; Darcy E;. LARRABEE, James A. *Kinetics and Mechanism of the Oxidation of Guanosine Derivatives by Pt(IV) Complexes.* Inorganic Chemistry, 2006. Vol. **45**: s. 10108-10114

3. ROSENBERG, Barnett.: *Platinum Complexes for the Treatment of Cancer: Why the Search Goes On*, in *Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*, LIPPERT, B. (Editor), Weinheim, Wiley-VHC, 1978, s.12-15.

4. GALANSKI, Markus; KEPPLER, Bernhard K. *Is reduction required for antitumor activity of platinum(IV) compounds? Characterisation of a platinum(IV)-nucleotide adduct [enPt(OCOCH3)3(5'-GMP] by NMR spectroscopy and EMI-MS,* Inorganica Chimica Acta, 2000. Vol. **300-302**: s. 783-789.

5. GOLAN, Martin.: *Studium reakčního mechanismu interakce bází nukleových kyselins dirhodiovými komplexy aktivními v protirakovinné léčbě metodami kvantové chemie*,Praha, Matematicko-fyzikální fakulta, Univerzita Karlova v Praze, bak. p, 2010

6. SKÁLA, Lubomír: *Kvantová teorie molekul*, Praha, Karolinum, 1995 s. 19-23, 61-67, 93-126, 157-162, 173-180

7. PERDREW, John P.; KURTH, Stefan. *Density Functionals for Nonrelativistic Coulomb Systems in the New Century*, in *A primer in Density Functional Theory,* FIOLHAIS, C.; NOGUEIRA, F.; MARQUES M. Editor., Springer, Heidelberg 2003 s. 1-15.

8. KOHN, W. *Overview of Density Functional Theory*, in *Density functional theory*, GROSS, E.K.U.; DREIZLER, R.M. (Editors.) New York, Plenum Press, 1995 s. 3-7.

9. FORESMAN, James B.; FRISCH, Æleen. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Second ed., Pittsburg, Gaussian, Inc., 1996, .s. 261-264, 272-275

10. CAO, Xiaoyan; DOLG, Michael: *Relativistic Pseudopotentials*, in *Relativistic Methods for Chemists,* BARYSZ, Maria; ISHIKAWA, Yasuyuki (Editors):, Heidelberg, Springer Science, 2010 s. 217 - 222.

11. KVASNICA, Jozef. *Statistická fyzika*, Praha, Academia,1998 s. 67-79, 121-139.

12. OCHTERSKI, Joseph W. *Thermochemistry in Gaussian* [online] Gaussian, Inc. 2000, 13. května 2010 [cit. 2011-03-24]. Dostupný z WWW: <http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo.htm.>

13. ZIMMERMANN, Tomáš. *Theoretical Description of the Metal-ion Interaction With Models of Amino Acids and Oligopeptides.* Praha, Univerzita Karlova v Praze, Matematicko-fyzikální fakulta, dipl. p., 2008, s. 24 - 27

14. BARONE, Vincenzo; COSSI, Maurizio; TOMASI, Jacopo. *A New Definition of Cavities for Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable continuum.* J. Chem. Phys., 1997. **107** s. 3210-3221

15. BADER, Richard F.W . *Theory of Atom in Molecules*: What is an Atom? [online], 1997, 2. prosince 1997 [cit. 2011-05-20]. Dostupný z WWW: <http://www.chemistry.mcmaster.ca/aim/aim_1.html

16. BADER, Richard F.W . *Theory of Atom in Molecules*: What is a Bond? [online], 1997, 2. prosince 1997 [cit. 2011-05-20].Dostupný z WWW: <http://www.chemistry.mcmaster.ca/aim/aim_2.html

Software

*17. Gaussian 09, Revision **A.1***, FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, Jr., J. A.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELLl, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, N. J.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRYEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, Ö.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOSLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009

18. *NBO Version 3.1*, GLENDENING, E. D.; REED, A. E; CARPENTER, J. E; WEINHOLD, F.

19. *AIMAll* (Version 11.05.16), KEITH, Todd A., 2011 (aim.tkgristmill.com)

20. SCHAFTENAAR, G.; NOORDIK, J. H. "Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures", J. Comput.-Aided Mol. Design, 14 (2000) 123-134

21. VARETTO, U. <*MOLEKEL Version*>; Swiss National Supercomputing Centre: Manno (Switzerland)

22. *ACD/ChemSketch Freeware, version 12.00*, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2006.

Seznam tabulek

A. Parciální náboje na atomech chloru a kyslíku v referenčních molekulách 23
1. Délky vazeb elektronová hustota v BCP v komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ 26
2. Parciální náboje v komplexu $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ 26
3. Změna délek vazeb a BCP při procesu cyklizace fosfátu na izolovaném 5'-dGMP 27
4. Změna parciálních nábojů při cyklizaci fosfátu na cGMP 28
5. Změna délek vazeb a BCP při cyklizaci fosfátu v asociátu 30
6. Změna parciálních nábojů přicyklizaci fosfátu v asociátu 31
7. Změna délek vazeb a BCP při cyklizaci fosfátu v koordinátu 33
8. Změna parciálních nábojů při cyklizaci fosfátu v koordinátu 34
9. Délky vodíkových vazeb chloridového aniontu 36
10. Vybrané vzdálenosti atomů v asociátech H_2O 36
11. Délky vazeb $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a 5'-dGMP v plynné fázi a solventu 38
12. Asociační energie 40
13. Reakční energie a změny Gibbsovy energie 41

8 Seznam zkratek

3'-dGMP	2'-deoxyguanosid-3'-monofosfát
5'-dGMP	2'-deoxyguanosid-5'-monofosfát
AIM	Atom in Molecules
B3LYP	Beckeho trojhybridní funkcionál s příspěvkem korelačního funkcionálu Lee-Young-Parr
BCP	vazebný kritický bod
cGMP	cyklický 2'-deoxyguanosid-monofosfát
dach	diaminocyklohexan
DFT	teorie hustotního funkcionálu (Density functional theory)
HF	Hartreeho-Fockova metoda
PCM	model polarizovaného kontinua (Polarizable Continuum Model)
SCF	Self Consistent Field
SCRF	Self Consistent Reaction Field
SP	singlepoint výpočet

9 Přílohy

9.1 Pseudopotenciál na Pt

```
PT  0
PT-ECP   5   60
H POTENTIAL
 1
2        1,00000000       0,00000000
S-H POTENTIAL
 2
2       13,42865100     579,22386100
2        6,71432600      29,66949100
P-H POTENTIAL
 2
2       10,36594400     280,86077400
2        5,18297200      26,74538200
D-H POTENTIAL
 2
2        7,60047900     120,39644400
2        3,80024000      15,81092100
F-H POTENTIAL
 1
2        3,30956900      24,31437600
G-H POTENTIAL
 1
2        5,27728900     -24,21867500
```

9.2 Pseudobáze

6-31G*

```
****
-Pt
 S  3  1,0
   16,559563     -,88494470
   13,892440      1,5011228
    5,8536080     -1,5529012
 S  1  1,0
    1,2873200      1,0000000
 S  1  1,0
     ,60473200      1,0000000
 S  1  1,0
     ,14278300      1,0000000
 S  1  1,0
     ,50969000E-01  1,0000000
 S  1  1,0
     ,15000000E-01  1,0000000
 S  1  1,0
     ,15000000E-01  1,0000000
 P  2  1,0
    7,9251750      4,9530757
    7,3415380     -5,8982100
 P  2  1,0
    1,9125150      ,30474250
    1,0715450      ,71648940
 P  1  1,0
     ,43791700      1,0000000
 P  1  1,0
     ,93621000E-01  1,0000000
 P  1  1,0
     ,27802000E-01  1,0000000
 D  4  1,0
    3,9395310     -,58264390
    3,5877770      ,59225760
    1,2862310      ,47369210
     ,51981400      ,57652020
 D  1  1,0
     ,17471500      1,0000000
 D  1  1,0
     ,50000000E-01  1,0000000
 F  1   1,0
   0,959333  1,00
****
```

6-31++G**

```
****
-Pt
 S  3  1,0
   16,559563     -,88494470
   13,892440      1,5011228
    5,8536080     -1,5529012
 S  1  1,0
    1,2873200      1,0000000
 S  1  1,0
     ,60473200      1,0000000
 S  1  1,0
     ,14278300      1,0000000
 S  1  1,0
     ,50969000E-01  1,0000000
 S  1  1,0
     ,15000000E-01  1,0000000
 S  1  1,0
     ,07500000E-01  1,0000000
 P  2  1,0
    7,9251750      4,9530757
    7,3415380     -5,8982100
 P  2  1,0
    1,9125150      ,30474250
    1,0715450      ,71648940
 P  1  1,0
     ,43791700      1,0000000
 P  1  1,0
     ,93621000E-01  1,0000000
 P  1  1,0
     ,27802000E-01  1,0000000
 P  1  1,0
     ,13000000E-01  1,0000000
 D  4  1,0
    3,9395310     -,58264390
    3,5877770      ,59225760
    1,2862310      ,47369210
     ,51981400      ,57652020
 D  1  1,0
     ,17471500      1,0000000
 D  1  1,0
     ,50000000E-01  1,0000000
 D  1  1,0
     ,25000000E-01  1,0000000
 F  1   1,0
   0,959333  1,00
****
```

6-311++G(2df,2pd)

```
****
-Pt
 S  3  1,0
   16,559563     -,88494470
   13,892440      1,5011228
    5,8536080    -1,5529012
 S  1  1,0
    1,2873200      1,0000000
 S  1  1,0
     ,60473200      1,0000000
 S  1  1,0
     ,14278300      1,0000000
 S  1  1,0
     ,50969000E-01  1,0000000
 S  1  1,0
     ,15000000E-01  1,0000000
 S  1  1,0
     ,07500000E-01  1,0000000
 P  2  1,0
    7,9251750      4,9530757
    7,3415380     -5,8982100
 P  2  1,0
    1,9125150      ,30474250
    1,0715450      ,71648940
 P  1  1,0
     ,43791700      1,0000000
 P  1  1,0
     ,93621000E-01  1,0000000
 P  1  1,0
     ,27802000E-01  1,0000000
 P  1  1,0
     ,13000000E-01  1,0000000
 D  4  1,0
    3,9395310     -,58264390
    3,5877770      ,59225760
    1,2862310      ,47369210
     ,51981400      ,57652020
 D  1  1,0
     ,17471500      1,0000000
 D  1  1,0
     ,50000000E-01  1,0000000
 D  1  1,0
     ,25000000E-01  1,0000000
 F  1   1,0
   1,419333  1,00
 F  1   1,0
    ,466239  1,00
 G  1   1,0
   1,207702  1,00
****
```