

UNIVERZITA KARLOVA v PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra fyzikální a makromolekulární chemie



# VÝVOJ A APLIKACE MOLEKULÁRNÍ DYNAMIKY PRO CHIRÁLNÍ SYSTÉMY

Diplomová práce

Jiří Kessler

Školitel: doc. RNDr. Petr Bouř, DSc.

Praha 2012

## Poděkování

Touto cestou bych chtěl poděkovat doc. RNDr. Petru Bouřovi, DSc. za cenné rady při vedení mé diplomové práce. Dále kolektiv skupiny molekulové spektroskopie za příjemnou pracovní atmosféru a své rodině za podporu během studia.

## Souhrn

Tato diplomová práce pojednává o molekulárně dynamických simulacích roztoků chirálních látek v chirálních rozpouštědlech. Roztoky skládaly z 2,2,2-trifluoro-1-fenyletanolu, 1-fenyletanolu a 1-fenyletanaminu. Byly zkoumány rozdílnosti v NMR vlastnostech různých kombinací absolutních konfigurací rozpuštěné látky a rozpouštědla. Tyto systémy skutečně vykazaly pro různé kombinace absolutních konfigurací rozdíly v radiálních distribučních funkcích a zastoupení konformerů zjištěných pomocí metody WHAM. Tyto zjištěné výsledky zhruba korelovaly s velikostí experimentálních rozdílů NMR posunů. Dále byla v rámci práce vyvinuta metoda selektivního výběru klastrů, která významně snižuje počet klastrů nutných k dosažení konvergované průměrné hodnoty.

**Klíčová slova:** chiralita, molekulární dynamika, nukleární magnetická rezonance

## Summary

The Thesis deals with MD simulations of solutions of chiral solutes in chiral solvents. These solutions consist of 2,2,2-trifluoro-1-phenylethanol, 1-phenylethanol and 1-phenylethamine. The differences in NMR properties between different combinations of solvent and solute absolute configuration were modeled. Indeed, differences in radial distribution functions and conformer abundances of solute calculated by the WHAM method were found. These results correlated with experimental differences in NMR shifts. Additionally, a method of cluster preselection was developed. It significantly decreased the amount of clusters needed for computations of NMR shieldings and hence the computer time.

**Keywords:** chirality, molecular dynamic, nuclear magnetic resonance

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne .....

.....

Jiří Kessler

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Teoretická část</b>	<b>3</b>
2.1	Molekulárně dynamické simulace . . . . .	3
2.1.1	Molekulová dynamika . . . . .	3
2.1.2	Analýza dynamických trajektorií . . . . .	10
2.2	Termodynamické vlastnosti systémů . . . . .	10
2.2.1	Simulované systémy . . . . .	10
2.2.2	Metody vzorkování konfiguračního prostoru . . . . .	12
2.2.3	Určení a kontrola vybraných mechanických veličin . . . . .	13
2.3	Nukleární magnetická rezonance . . . . .	16
<b>3</b>	<b>Metody</b>	<b>20</b>
3.1	Modelové chirální systémy . . . . .	20
3.2	Molekulárně dynamické simulace . . . . .	20
3.2.1	Metoda WHAM . . . . .	21
3.2.2	Analýza klastrů . . . . .	21
3.3	Kvantově chemické výpočty . . . . .	21
3.3.1	Výpočty NMR klastrů . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Výsledky a diskuze</b>	<b>22</b>
4.1	Simulované boxy . . . . .	22
4.2	Reprodukce odlišného chování boxů . . . . .	22
4.2.1	Prosté průměrování klastrů . . . . .	22
4.2.2	Analýza konformací . . . . .	24
4.2.3	Analýza radiálních distribučních funkcí . . . . .	29
4.3	Preselekcce klastrů . . . . .	30
4.3.1	Modelový systém A . . . . .	31
4.3.2	Modelový systém B . . . . .	33
4.3.3	Modelový systém C . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Závěr</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>Seznam symbolů a zkratk</b>	<b>37</b>
<b>7</b>	<b>Použitá literatura</b>	<b>40</b>

# 1 Úvod

Pomocí molekulové dynamiky lze simulovat dynamické chování systému molekul v čase. Umožňuje nám zahrnout explicitně interakce s rozpouštědlem a tím získat informace o systému, které jsou mnohem realističtější než v případě vakuových simulací či modelů s implicitním rozpouštědlem. Jedním z takovýchto zkoumaných systémů mohou být chirální systémy, tj. systémy zahrnující chirální molekuly. Tyto molekuly jsou charakteristické tím, že jejich geometrie jsou vzájemnými zrcadlovými obrazy. Ovšem tyto obrazy nejsou pomocí žádné rotace ztotožnitelné. Vyznačují se stejnými fyzikální i chemickými vlastnostmi s výjimkou interakce s lineárně či cirkulárně polarizovaným zářením a jinými chirálními systémy.

Tyto molekuly jsou tedy normálními chemickými a fyzikálními technikami většinou nerozlišitelné. K analytickému a preparativnímu rozlišení se využívá specifických interakcí chirálních látek s jinou chirální látkou. Dvojice (např. komplex) se stejnou absolutní konfigurací vykazují jiné vlastnosti než dvojice s absolutní konfigurací rozdílnou.

Prostřednictvím molekulové dynamiky pak můžeme předvídat, zda se interakce mezi různými enantiomery takto projeví na rozdílných vlastnostech systémů. Můžeme například simulovat separace enantiomerů na chirálních kolonách. Jednou z možností je simulovat celý průběh eluce [1] či pouze teoreticky určit vazebnou afinitu látky k modelové stacionární fázi, např. [2, 3].

V rámci této práce se pokusím nasimulovat rozdílné chování pro systémy skládající se z různých kombinací tří chirálních látek. Jejich odlišné chování bylo zachyceno pomocí NMR spektroskopie, jež není za normálních podmínek citlivá na chirální látky. Náročnost tohoto úkolu zejména spočívá ve slabosti vzájemné interakce chirálních molekul, a tudíž jsou prostřednictvím molekulární dynamiky obtížněji pozorovatelné. Ovšem při dlouhých a velmi přesných simulacích lze pozorovat rozdíly v uspořádání molekul v okolí rozpuštěné látky či rozdílné zastoupení konformerů v případě odlišných interagujících dvojic. Mým úkolem tedy je postihnout teoreticky rozdíly ve vlastnostech směsí chirálních sloučenin pomocí prostředků molekulové dynamiky.

# 2 Teoretická část

## 2.1 Molekulárně dynamické simulace

### 2.1.1 Molekulová dynamika

Molekulová dynamika (MD) nám umožňuje zachytit dynamické chování molekul v čase. Podle úrovně teorie použité pro silové pole můžeme rozlišit dva hlavní přístupy pro řešení daného problému, a to klasickou [4, 5] a kvantovou molekulární dynamiku. V obou dvou případech řešíme pohyb jader v určitém silovém poli daném interakčním potenciálem. V klasické molekulové dynamice je potenciál empirický.

#### 2.1.1.1 Kvantové molekulově dynamické simulace

Kvantová molekulární dynamika je založena na řešení Schrödingerovy rovnice. Vlnová funkce  $\Psi$  je v rámci Born-Oppenheimerovy aproximace produktem vlnové funkce jader  $\varphi$  a vlnové funkce elektronů  $\chi$  (rov. 2.1). Schrödingerova rovnice pak může být separována na elektronovou a jadernou část (rov. 2.2–2.3), kde  $H_e$  je elektronový Hamiltonián a  $T_n$  je operátor kinetické energie jader,  $E_e$  je potenciální energie, ve které se pohybují jádra,  $E$  je celková energie systému,  $\mathbf{r}$  a  $\mathbf{R}$  značí vektory elektronových a jaderných souřadnic.

$$\Psi = \chi(\mathbf{r}; \mathbf{R})\varphi(\mathbf{R}) \quad (2.1)$$

$$H_e(\mathbf{r}; \mathbf{R})\chi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R})\chi(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (2.2)$$

$$[T_n + E_e(\mathbf{R})]\varphi(\mathbf{R}) = E\varphi(\mathbf{R}) \quad (2.3)$$

Pro mnohé praktické aplikace je kvantová molekulová dynamika příliš náročná na výpočetní výkon. V oblasti kvantové molekulové dynamiky rozlišujeme tzv. kvantovou molekulovou mechaniku a ab initio molekulovou dynamiku. V kvantové dynamice je systém plně řešen pomocí kvantové dynamiky, kdežto při ab initio [6] kvantové dynamice je kvantově určen v každém kroku pomocí DFT (funkcionál elektronové hustoty) metod elektronový potenciál z aktuálních konfigurací jader. Pohyb jader je pak řešen na úrovni klasické mechaniky.

#### 2.1.1.2 Klasické molekulově dynamické simulace

Klasické molekulově dynamické simulace nám umožňují teoreticky zkoumat i řádově větší velké systémy (řádově 10000 atomů) než je tomu v případě kvantově chemických metod (100 atomů). Ovšem toto je možné pouze za předpokladu značného zjednodušení problému, kdy systém popíšeme soustavou pružně spojených hmotných bodů. Jednotlivé systémy jsou pak simulovány za specifických termodynamických podmínek. Z analýzy mikroskopického stavu systému získáme makroskopické veličiny systému.

K popisu dynamického chování systému je zde užito klasického popisu pomocí Newtonových pohybových rovnic. V rámci simulace se zpravidla předpokládá, že empirický interakční potenciál  $U$  je spojitý a diferencovatelný, a tudíž síla působící na částici je dána vztahem 2.4. Vývoj daného systému se pak získá integrací pohybových rovnic (rov. 2.5).

$$\mathbf{f}_i = -\frac{\partial U(\mathbf{R})}{\partial \mathbf{R}_i} \quad (2.4)$$

$$\ddot{\mathbf{R}}_i = \frac{\mathbf{f}_i}{m_i} \quad (2.5)$$

Dané pohybové rovnice lze řešit celou řadou numerických metod. Nejčastěji se užívají převážně dvou hlavních integračních algoritmů a to Verletovy [7] a Gearovy metody [8].

**Verletova metoda** je časově reverzibilní metodou k integraci pohybových rovnic. Můžeme ji odvodit tak, že vyjdeme z nejjednodušší numerické formule pro druhou derivaci (rov. 2.6). Drobným přeuspořádáním tohoto výrazu a zanedbáním chyby  $O(h^2)$  dostaneme vztah 2.7. Jelikož tento vztah vychází ze stavu  $t_0$  a potřebuje ke svému běhu polohu z času  $t_0 - h$ . Tu získáme ze vztahu 2.8, kde ovšem počáteční rychlost musíme dodat jako počáteční podmínku, např. na základě náhodného výběru.

$$\ddot{\mathbf{R}}_i = -\frac{\mathbf{R}_i(t-h) - 2\mathbf{R}_i(t) + \mathbf{R}_i(t+h)}{h^2} + O(h^2) \quad (2.6)$$

$$\mathbf{R}_i(t+h) = 2\mathbf{R}_i(t) - \mathbf{R}_i(t-h) + h^2 \frac{\mathbf{f}_i(t)}{m_i} \quad (2.7)$$

$$\mathbf{R}_i(t_0-h) = 2\mathbf{R}_i(t_0) - h^2 \dot{\mathbf{R}}_i(t_0) + \frac{h^2 \mathbf{f}_i(t_0)}{2 m_i} \quad (2.8)$$

Výše zmíněná Verletova metoda se často uvádí v ekvivalentním znázornění (rov. 2.9–2.10), což můžeme dostat ze vztahu 2.7 za použití vztahu 2.11. V této modifikaci se rychlosti a poloha vypočítává v jiných časových okamžicích. Tato metoda je známa jako metoda "leap-frog". [9]

$$\dot{\mathbf{R}}_i(t + \frac{h}{2}) = \dot{\mathbf{R}}_i(t - \frac{h}{2}) + h \frac{\mathbf{f}_i}{m_i} \quad (2.9)$$

$$\mathbf{R}_i(t+h) = \mathbf{R}_i(t) + h \dot{\mathbf{R}}_i(t + \frac{h}{2}) \quad (2.10)$$

$$\dot{\mathbf{R}}_i(t + \frac{h}{2}) = \frac{\mathbf{R}_i(t+h) - \mathbf{R}_i(t)}{h} + O(h^2) \quad (2.11)$$

**Gearova metoda** se řadí mezi metody typu prediktor-korektor. Je založena na tom, že se v prvním kroku vypočte ze znalosti poloh v předchozích časových úsecích přibližná očekávaná hodnota v čase  $t+h$ , tj. prediktor  $\mathbf{r}_i^p$ . Pro praktické účely se neukládá informace o předchozím



průběhu ve formě poloh, ale pomocí jejich časových derivací s tím, že převod je jednoznačně určen interpolačním polynomem. Tedy v každém integračním kroku máme k dispozici vektor  $\mathbf{R}$  (rov. 2.12).

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} \mathbf{r}_i \\ h\dot{\mathbf{r}}_i \\ \frac{h^2}{2}\ddot{\mathbf{r}}_i \\ \frac{h^3}{3}\dot{\ddot{\mathbf{r}}}_i \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

Tento vektor je pro příklad napsán jen do třetího řádu, a tedy jelikož zanedbáváme čtvrtý řad nazýváme tuto metodu metodou čtvrtého řádu. Z vektoru 2.12 získáme prediktor pomocí vztahu 2.13.

$$\mathbf{R}^p(t+h) = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 2 & 3 \\ 0 & 0 & 1 & 3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \mathbf{R}(t) \quad (2.13)$$

První prvek prediktorového vektoru 2.13 označujeme  $\mathbf{r}_i^p(t+h)$  obsahuje predikci pozice v čase  $t+h$ . Tuto predikovanou vzdálenost použijeme k vyčíslení  $\mathbf{f}_i$  (rov. 2.5) a srovnáme s predikcí téhož členu tj. třetím členem vektoru 2.13 a tím získáme chybu  $Er$  (rov. 2.14). Pomocí této chyby upravíme řešení do konečné podoby pomocí rovnice 2.15, kde koeficienty  $a_0, a_1, a_2, a_3$  jsou charakteristické pro danou metodu a lze je najít v tabulkách.

$$Er = \frac{h^2}{2} \frac{\mathbf{f}_i(t+h)}{m_i} - \frac{h^2}{2} \ddot{\mathbf{r}}_i^p(t+h) \quad (2.14)$$

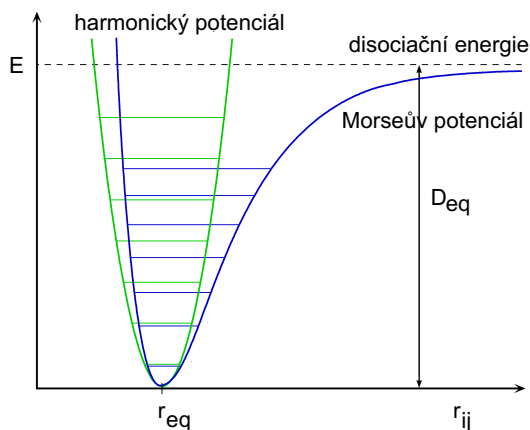
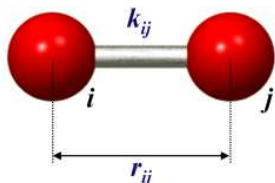
$$\mathbf{R}(t+h) = \mathbf{R}^p(t+h) + \begin{pmatrix} a_0 \\ a_1 \\ a_2 \\ a_3 \end{pmatrix} Er \quad (2.15)$$

**Potenciál** , ve kterém se pohybují jádra atomů, je obvykle určen empirickým přístupem. Parametry pro jednotlivé atomy či skupiny atomů mohou být např. odvozeny na základě regresní analýzy. Empirický potenciál se skládá z několika členů. Jedním z nich je vazebný potenciál udávající interakci mezi atomy spojenými kovalentní vazbou. Můžeme buď tento potenciál uvažovat v harmonické aproximaci, kdy je dán rov. 2.16 či anharmonický Morseův potenciál 2.17. (obr. 2.1) [10] Zde  $K_r$  je silová konstanta pro harmonický vazebně vibrační pohyb a  $r_{eq}$  rovnovážná vzdálenost jader , kdežto  $D_{eq}$  v případě Morseova udává hodnotu disociační energie a parametr  $a$  tuhost vazby.

Dalšími ze členů empirického potenciálu jsou ty, které jsou spojeny s deformací vazebných úhlů v molekule. Vztah pro tento potenciál je uveden v rov 2.18, kde  $K_\theta$  je úhlová silová

$$V_B = \sum_{\text{vazby}} k_{ij} (r_{ij} - r_{eq})^2 \quad (2.16)$$

$$V_B = \sum_{\text{vazby}} D_{eq} [1 - e^{-a(r_{ij} - r_{eq})^2}] \quad (2.17)$$

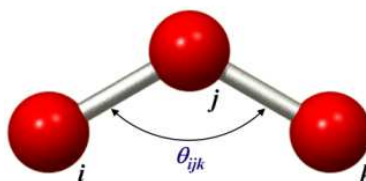


Obrázek 2.1: Morseův potenciál

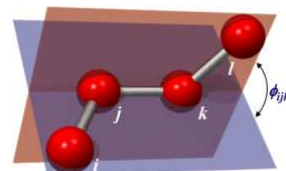
konstanta a  $\theta_{eq}$  rovnovážná hodnota vazebného úhlu. V některých případech se užívá i Urey-Bradleyho potenciálu (rov. 2.19), kdy je mezi ne vazebné atomy přidána virtuální vazba  $r_{ik}$ , která zajišťuje udržení nastavené hodnoty vazebného úhlu, pomocí nastavené vzdálenosti  $r_0$ .

$$V_A = \sum_{\text{hly}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 \quad (2.18)$$

$$V_A = \sum_{\text{hly}} K_{ik}^{UB} (r_{ik} - r_0)^2 \quad (2.19)$$



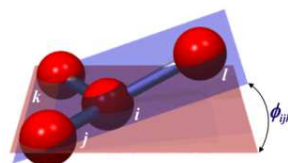
Dalším ze členů potenciálu jsou takové, co zahrnují chování týkající se torzních úhlů. Rozlišujeme dva typy torzních úhlů, tzv. pravé (obr. 2.2) a nepravé torzní úhly (obr. 2.3). Pravé torzní úhly slouží k popisu rotačního pohybu okolo určité vazby, kdežto pomocí nepravých torzních úhlů se zajišťuje udržení skupiny čtyř atomů v jedné poloze. Jejich potenciály jsou popsány v rovnicích 2.20 a 2.21. V těchto vztazích značí  $K_\phi$ ,  $K_i$  příslušné silové konstanty,  $\phi_0$  rovnovážná hodnota nepravé torze a  $\delta$  fázový posun.



Obrázek 2.2: Pravý torzní úhel

$$V_D = \sum_{n=1}^3 K_\phi [1 - \cos(n\phi - \delta)] \quad (2.20)$$

$$V_I = K_I (\phi_{ijkl} - \phi_0)^2 \quad (2.21)$$



Obrázek 2.3: Nepravý torzní úhel

Dále je nutno do potenciálu zahrnout disperzní interakce. Plynou např. z fluktuační nábojových distribucí atomů, které indukují okamžité dipólové momenty, které spolu interagují. Tyto tzv. van der Waalsovské interakce se vyznačují tím, že na velké vzdálenosti působí přitažlivě. Tato přitažlivé interakce odeznívá s šestou mocninou vzdálenosti. Ovšem na malé vzdálenosti je silná odpuzivá interakce, která je daná překryvem elektronových orbitalů. Nejznámějším z těchto disperzních empirických potenciálů je Lennard-Jonesův potenciál [11] (rov. 2.22), kde druhý člen s šestou mocninou popisuje atraktivní interakci a první člen s umocněným na 12 popisuje repulzi. Dvanáctá mocnina je zde pouze proto, že je druhou mocninou členu předchozího. Dále existuje i Buckinghamův potenciál [12] (rov. 2.23, který obsahuje formálně stejný člen jako Lennard-Jonesův potenciál, avšak jeho repulzní část odeznívá exponenciálně.

$$V(r_{ij}) = 4\varepsilon \left[ \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (2.22)$$

$$V(r_{ij}) = A_{ij} \exp \left[ -\frac{r_{ij}}{\rho_{ij}} \right] - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} \quad (2.23)$$

Parametry  $\varepsilon$  a  $\sigma$  jsou často parametrizovány jen pro jednotlivé atomy, a tudíž parametry pro heteroatomovou interakci musíme určit na základě směšovacích pravidel. Můžeme rozlišit tři typy směšovacích pravidel a to geometrické (rov. 2.24-2.25, aritmetické (rov. 2.24-2.26) a vážení pomocí šesté mocniny (rov. 2.27-2.28).

$$\varepsilon_{ij} = \sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \quad (2.24)$$

$$\sigma_{ij} = \sqrt{\sigma_i \sigma_j} \quad (2.25)$$

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i \sigma_j}{2} \quad (2.26)$$

$$\varepsilon_{ij} = \frac{2\sqrt{\varepsilon_i \varepsilon_j} \sigma_i^3 \sigma_j^3}{\sigma_i^6 + \sigma_j^6} \quad (2.27)$$

$$\sigma_{ij} = \left( \frac{\sigma_i^6 + \sigma_j^6}{2} \right)^{\frac{1}{6}} \quad (2.28)$$

Dalšími typy interakcí, které musíme zahrnout, jsou elektrostatické interakce. Potenciál elektrostatického pole můžeme rozepsat ve formě nekonečného multipólového rozvoje v vzdálenosti  $R$  od zdroje. (rov. 2.29). Jednotlivé vybrané členy rozvoje jako jsou monopól, dipól a kvadrupól jsou definovány v rovnicích 2.30-2.32. Souřadnice označené malé  $r$  se vztahují k souřadné ose definované od těžiště molekuly.

$$4\pi\varepsilon_0 V(R) = \frac{q_{tot}}{R} + \frac{1}{R^3} \sum_{\alpha=x,y,z} \mu_\alpha R_\alpha + \frac{1}{R^5} \sum_{\alpha,\beta=x,y,z} Q_{\alpha,\beta} (3R_\alpha R_\beta - \delta_{\alpha\beta} R^2) + \dots \quad (2.29)$$

$$q_{tot} = \sum_i q_i \quad (2.30)$$

$$\mu_\alpha = \sum_i q_i r_{i,\alpha} \quad (2.31)$$

$$Q_{\alpha\beta} = \sum_i q_i (3r_{i,\alpha} r_{i,\beta} - \delta_{\alpha\beta} r_i^2) \quad (2.32)$$

Jak je patrné z multipólového rozvoje vliv jednotlivých členů na elektrostatický potenciál klesá s řádem multipólového momentu. Nejvíce pole ovlivňují náboje, pak dipolové momenty a až velmi málo kvadrupólové momenty. Nejvýznamnější elektrostatickou interakcí je interakce náboje s nábojem, která se řídí klasickým Coulombovým zákonem. (rov. 2.33). Důležité interakce náboje s dipólem (rov. 2.34) a dipólu s dipólem (rov. 2.35).

$$V = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (2.33)$$

$$V = \frac{q_i \mu_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^2} \quad (2.34)$$

$$V = \frac{\mu_i \mu_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^3} \quad (2.35)$$

Dále se někdy do modelů zahrnuje polarizovatelnost, kdy přítomnost nabitě či polární částice elektrostatické pole indukuje dipólový moment, který je uměrný intenzitě elektrického pole  $\mathbf{E}$  přes konstantu úměrnosti nazývanou se polarizovatelnost  $\alpha_i$ . Řešení je trochu náročnější, jelikož je nutno systém řešit iterativně, kdy dipól ovlivní potenciál, čím se ovlivní pole, které opět indukuje jiný dipól. Takto se postupuje dokud se nedocílí konvergence. [13, 14] V některých nepolarizovatelných silových polích, je polarizovatelnost kompenzována tím, že jsou naparametrizovány větší parciální náboje. [15]

U souborů s omezeným počtem částic ,jejichž částice na okraji interagují s menším počtem částic než jejich kolegyně uvnitř boxu, a tudíž v systému se vyskytuje příliš mnoho Toto omezení je možno obejít prostřednictvím tzv. periodických okrajových podmínek, kde náš malý simulovaný systém tvoří primitivní buňku periodicky replikovaného systému. V tomto případě základní buňka na okrajích interaguje se sousedními periodickými replikami. [16]

Ovšem i tak je nutno výpočet interakcí částic nějakým způsobem omezit, jelikož velikost boxu je konečná, a tedy je nutno od určité vzdálenosti s explicitním zahrnutím interakce přestat. Rozlišujeme dva typy interakcí dle jejich rozsahu a to krátko a dlouhodosahové. Jako krátkodosahové se označují ty, jejichž potenciál klesá s vyšší mocninou než je dimenzionalita prostoru. V tomto případě je příspěvek zanedbaný za mezní vzdáleností konečný, a tudíž i chyba vzniklá v rámci tohoto zanedbání je konečná. Ovšem v případě dlouhodosahových interakcí, kdy interakční potenciál klesá s třetí či menší mocninou, je v principu zanedbán nekonečný příspěvek. Jedním z příkladů takových potenciálů je elektrostatický potenciál. Tento

problém se řeší například Ewaldovou sumací [17]. Ta je založena na myšlence, že pro výpočet energie  $N$  nabitých částic je nutné zahrnout všechny periodické obrazy, což je vyjádřeno nekonečnou řadou ve rovnici 2.36.

$$V = \sum_{\mathbf{n}} \sum_{1 \leq i \leq j \leq N} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{|r_i - r_j + \mathbf{n}L|}, \quad (2.36)$$

kde  $L$  je hrana simulační buňky,  $q$  jsou náboje částic a  $\mathbf{n}$  celočíselné vektory. Tato řada je ovšem relativně konvergentní, tj. její součet závisí na pořadí. Seřadíme-li vektory  $\mathbf{n}$  dle jejich velikost viz. rovnice 2.37

$$V = \lim_{s \rightarrow 0} \sum_{\mathbf{n}} \exp(-s\mathbf{n}^2) \sum_{1 \leq i \leq j \leq N} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{|r_i - r_j + \mathbf{n}L|}, \quad (2.37)$$

Limitu v této sumě nahradíme integrálem, který vhodně rozdělíme na dvě části a po aplikaci následujícího postupu dostaneme vztah 2.38

$$V = \sum_{\mathbf{n}} \exp(-s\mathbf{n}^2) \sum_{1 \leq i \leq j \leq N} \frac{q_i q_j \operatorname{Erfc}(\alpha|r_i - r_j + \mathbf{n}L|)}{|r_i - r_j + \mathbf{n}L|} + \sum_{\mathbf{k}, \mathbf{k} \neq 0} \frac{\exp(-\frac{\pi^2 \mathbf{k}^2}{\alpha^2 L^2})}{2L\pi k^2} |Q(\mathbf{k})|^2 + \quad (2.38)$$

$$+ \frac{2\pi}{2\epsilon'_r + 1} \frac{M^2}{L^3} - \frac{\alpha}{\sqrt{\pi}} \sum_{j=1}^N q_j^2$$

Zde  $Q(\mathbf{k})$  (rov. 2.39) je Fourierova transformace nábojového rozložení a  $\mathbf{M}$  je dipólový moment simulační buňky (rov. 2.40). Celý systém je v nekonečnu obklopen dielektrikem o relativní permitivitě  $\epsilon'_r$ . Ve vztahu 2.38 již jak první člen i druhý člen rychle ubývá se vzdálenosti, či hodnotou velikosti vektoru  $\mathbf{k}$  v recipročném prostoru. Jednotlivé mezní parametry jako jsou mezní vzdálenost  $r_c$ , mezní velikost vektoru v recipročném prostoru  $K$ , a separační faktor  $\alpha$  se nastavují přibližně v následující relacích (rov. 2.41–2.43). V současnosti je tato metoda aplikována prostřednictvím mnoha technik. [18, 19]

$$Q(\mathbf{k}) = \sum_{j=1}^N q_j \exp\left(\frac{2\pi i \mathbf{k} \mathbf{r}_j}{L}\right) \quad (2.39)$$

$$\mathbf{M} = \sum_{j=1}^N \mathbf{r}_j q_j \quad (2.40)$$

$$r_c = \frac{L\sqrt{\pi}}{N^{\frac{1}{6}}} \quad (2.41)$$

$$K = \sqrt{\pi} N^{\frac{1}{6}} \quad (2.42)$$

$$\mathbf{M} = \frac{\sqrt{\pi} N^{\frac{1}{6}}}{L} \quad (2.43)$$

Další metodou jak se vypořádat dlouhodobými elektrostatickými interakcemi je metoda reakčního pole. [20] V tomto případě rozdělíme systém na dvě části, tj. před a za mezní

vzdáleností  $r_c$ , kde interakce z touto vzdáleností jsou dány pouze interakcí s dielektrikem. Z těchto úvah dostaneme pro elektrostatické interakce potenciál uvedený v rovnici 2.44.

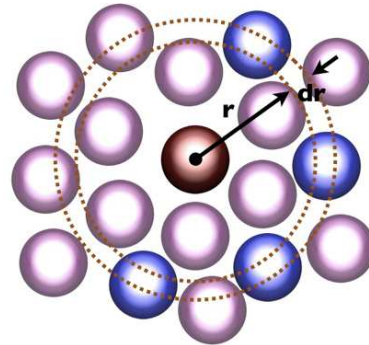
$$V(i, j) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{a \in \{i\}} \sum_{b \in \{j\}} \begin{cases} \frac{q_{i,a}q_{j,b}}{|\mathbf{r}_{i,a} - \mathbf{r}_{j,b}|} \left[ 1 + \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \left( \frac{|\mathbf{r}_{i,a} - \mathbf{r}_{j,b}|}{r_c} \right)^3 \right] & r_{ij} < r_c \\ 0 & r_{ij} > r_c \end{cases} \quad (2.44)$$

## 2.1.2 Analýza dynamických trajektorií

Po proběhnutí molekulárně dynamické simulace obdržíme soubor souřadnic atomů v závislosti na čase. Tyto data můžeme analyzovat různými způsoby. Jednou z možností je konstrukce radiální distribuční funkce. Tato funkce, která se také označuje jako párová korelační funkce  $g(r)$  popisuje jak se hustota mění v závislosti od vzdálenosti od určité referenční částice a je dána vztahem 2.45, kde  $r$  značí vzdálenost od referenční částice a  $\delta(r - r_{ij})$  značí aktuální slupku a  $N$  počet částic (viz. obr. 2.4). Často je distribuční funkce znormalizována pomocí vztahu 2.46. Z praktických MD simulací se získá jako histogram částic v závislosti na vzdálenosti od referenční částice. [21] Další možností je získání informace o prostorové variaci lokální hustoty v závislosti na vzdálenosti od referenční částice či skupiny částic, a to tzv. prostorová distribuční funkce. [22]

$$g(r) = \frac{1}{4\pi^2 N^2} \sum_i \sum_{j \neq i} \langle \delta(r - r_{ij}) \rangle \quad (2.45)$$

$$C \int_0^{\text{inf}} \delta(r - r_{ij}) = 1 \quad (2.46)$$



Obrázek 2.4: Schéma výpočetní slupky pro RDF

## 2.2 Termodynamické vlastnosti systémů

### 2.2.1 Simulované systémy

Molekulární systémy jsou ve statistické termodynamice popsány  $6N$  parametry, kde  $N$  je počet částic systému. Každá částice je popsána pomocí její polohy a rychlosti. A jeden takovýto soubor  $6N$  parametrů tvoří jeden bod fázového prostoru. Vývoj tohoto systému je popsán body v tomto fázovém prostoru a tvoří fázovou trajektorii, která nesmí obsahovat žádné průsečíky se sama sebou, aby byl vývoj systému jednoznačný. Tzv. termodynamické soubory, o kterých bude podrobněji zmíněno níže, jsou podmnožinami fázového prostoru, kdy je systém podroben určitým vazným podmínkám. [23]

**Mikrokanonický soubor** je systém jehož vaznými podmínkami jsou konstantní počet částic, objem systému a energie systému, tzv.  $NVE$  soubor. Tedy každý mikrostav daného systému má stejnou energii a tudíž mají všichni stejnou pravděpodobnost danou pro diskrétní systémy vztahem 2.47. Rovnice 2.48 obsahuje vztah pro entropii jež je charakteristickou veličinou pro mikrokanonický soubor. Entropie pro tento soubor je také termodynamická veličina důležitá pro určení rovnováhy.

$$\pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) = konst \delta(\mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) - E) \quad (2.47)$$

$$S = -k_B \ln \pi \quad (2.48)$$

**Kanonický soubor** je systém jehož vaznými podmínkami jsou konstantní počet částic, objem systému a teplota systému, tzv.  $NVT$  soubor. V tomto systému pravděpodobnost daného mikrostavu určena rovnicí 2.49, kde  $\mathcal{H}$  je Hamiltonián soustavy,  $\mathbf{r}^N$  polohy částic a  $\mathbf{p}^N$  jejich hybnosti. Průměrná veličina nějaké termodynamické veličiny  $X$  je poté dána vztahem 2.50. Rovnice 2.51 obsahuje vztah pro Helmholtzovu energii  $F$  její charakteristickou veličinou pro kanonický soubor, jelikož je tato veličina logaritmičtě závislá na partiční funkci  $Z_{NVT}$ , uvedené v rovnici 2.52. Helmholtzova energie pro tento soubor je také termodynamická veličina důležitá pro určení rovnováhy.

$$\pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) = \frac{\exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)]}{\int \exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)] d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N} \quad (2.49)$$

$$\langle X \rangle = \int X(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) \pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (2.50)$$

$$F = -k_B \ln Z_{NVT} \quad (2.51)$$

$$Z_{NVT} = \frac{1}{N! (2\pi\hbar)^{3N}} \int \exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)] d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (2.52)$$

**Isotermicko-isobarický soubor** je systém jehož vaznými podmínkami jsou konstantní počet částic, tlak systému a teplota systému, tzv.  $NPT$  soubor. Pravděpodobnost v tomto systému je dána rovnicí 2.79, kde  $\mathcal{H}$  je hamiltonián soustavy,  $\mathbf{r}^N$  polohy částic,  $\mathbf{p}^N$  jejich hybnosti,  $p$  tlak systému a  $V$  jeho objem. Obecnou termodynamickou veličinu určíme stejným vztahem jako v případě kanonického systému (rov. 2.54). Charakteristickou veličinou a kriteriem rovnováhy pro tento systém je Gibbsova energie  $G$ , jež je dána vztahem 2.55, kde  $Z_{NPT}$  je partiční funkce (rov. 2.56).

$$\pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) = \frac{\exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) + pV]}{\int \exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) + pV] d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N} \quad (2.53)$$

$$\langle X \rangle = \int X(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) \pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (2.54)$$

$$G = -k_B \ln Z_{NPT} \quad (2.55)$$

$$Z_{NPT} = Z_{NVT} \exp[-\beta pV] \quad (2.56)$$

**Grandkanonický soubor** je systém jehož vaznými podmínkami jsou konstantní počet částic, objem systému a energie systému, tzv.  $\mu VT$  soubor. Pravděpodobnost v tomto systému je dána rovnicí 2.57, kde  $\mathcal{H}$  je Hamiltonián soustavy,  $\mathbf{r}^N$  polohy částic,  $\mathbf{p}^N$  jejich hybnosti,  $p$  tlak systému a  $V$  jeho objem. Obecnou termodynamickou veličinu určíme stejným vztahem jako v případě kanonického systému (rov. 2.58), kde  $Z_{\mu VT}$  je grandkanonická partiční funkce, definovaná rovnicí 2.60.

$$\pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) = \Xi^{-1} \frac{\exp[\beta N \mu]}{N! (2\pi\hbar)^{3N}} \exp[-\beta \mathcal{H}(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)] \quad (2.57)$$

$$\langle X \rangle = \int X(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) \pi(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N) d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \quad (2.58)$$

$$\Omega = -k_B \ln Z_{\mu VT} = F - N\mu = F - G = -pV \quad (2.59)$$

$$Z_{\mu VT} = \sum_{N=0}^{\infty} \exp[\beta N \mu] Z_{NVT} \quad (2.60)$$

## 2.2.2 Metody vzorkování konfiguračního prostoru

Pro správné vzorkování systému je nutné, aby v průběhu simulace bylo dosaženo všech možných mikrostavů systému, tj. co nejlépe prohledat konfigurační prostor. V některých případech jsou některé konfigurace energeticky tak nevýhodné, že jich v průběhu klasické volné MD simulace nelze prakticky dosáhnout. Pro tyto případy byly vyvinuty techniky efektivního skenování prostoru, kdy je konfigurační prostor efektivněji prozkoumán ve směru zkoumané souřadnice  $\xi$ . Tedy v tomto případě zkoumáme potenciál PMF (angl. potential of mean force)  $W(\xi)$ , jež zavedl Kirkwood roku 1935 [24]. Je definován pomocí průměrné distribuční funkce  $\langle \rho(\xi) \rangle$  (rov. 2.61)

$$W(\xi) = W(\xi^*) - k_B T \ln \left[ \frac{\langle \rho(\xi) \rangle}{\langle \rho(\xi^*) \rangle} \right] \quad (2.61)$$

Zde  $\xi^*$  a  $\langle \rho(\xi^*) \rangle$  jsou libovolné konstanty. Průměrnou distribuční funkci dostaneme ze vztahu 2.62, kde  $U(\mathbf{R})$  značí energii systému jako funkci souřadnic  $\mathbf{R}$ . Funkce  $\epsilon'(\mathbf{R})$  popisuje chování ostatních stupňů volnosti mimo pozorovaného  $\epsilon$ .

$$\langle \rho(\xi) \rangle = \frac{\int d\mathbf{R} \delta(\xi'(\mathbf{R}) - \xi) \exp(-\frac{U(\mathbf{R})}{k_B T})}{\int d\mathbf{R} \exp(-\frac{U(\mathbf{R})}{k_B T})} \quad (2.62)$$

Abychom tedy efektivně prozkoumali prostor podle souřadnice  $\xi$ , můžeme provést sérii vázaných simulací, kdy pomocí harmonického vazného potenciálu  $w_i(\xi)$  udržujeme systém v blízkém okolí konkrétní hodnoty souřadnice  $\xi$ . [25]

Jednou z těchto technik je metoda WHAM [26, 27] (angl. weighted histogram analysis method), kdy celkovou nevázanou distribuční funkci  $\langle \rho(\xi) \rangle$  můžeme vyjádřit jako váženou



sumu  $N_w$  vázaných distribučních funkcí  $\langle \rho(\xi) \rangle_{(i)}$  (rov. 2.63), kde  $n_i$  je počet bodů použitých k vytvoření vázané distribuční funkce,  $F_i$  hodnoty Helmholtzových energií jednotlivých simulačních oken, jež jsou dány vztahem 2.64. Soustava těchto dvou rovnic je řešena self-konzistentní metodou, dokud není docíleno konvergence a tím získání finální nevázané distribuční funkce.

$$\langle \rho(\xi) \rangle = \sum_{i=1}^{N_w} n_i \langle \rho(\xi) \rangle_{(i)} \left[ \sum_{j=1}^{N_w} n_j \exp \left( -\frac{w_j(\xi) - F_j}{k_B T} \right) \right]^{-1} \quad (2.63)$$

$$\exp \left[ -\frac{F_i}{k_B T} \right] = \int d\xi \exp \left( -\frac{w_i(\xi)}{k_B T} \right) \langle \rho(\xi) \rangle \quad (2.64)$$

Principiálně podobnou technikou je metoda W-PMF [28], kdy z jednotlivých simulačních oken jsou vyextrahovány jednotlivé nevázané PMF profily  $W_i(\xi)$ , dle rovnice 2.65, kde  $C_i$  značí konstantu, jež je definována prostřednictvím vztahu 2.66. Iterativním řešením těchto dvou rovnic dostaneme jednotlivé hodnoty  $W_i(\xi)$ , ze kterých získáme výsledným potenciál  $W(\xi)$  ze vztahu 2.67.

$$W_i(\xi) = -k_B T \ln[\langle \rho(\xi) \rangle_{(i)}] - w_i(\xi) + C_i \quad (2.65)$$

$$C_i = k_B T \ln[\langle \rho(\xi) \rangle_{(i)}] \quad (2.66)$$

$$W(\xi) = \sum_{i=1}^{N_w} W_i(\xi) \left[ \frac{\langle \rho(\xi) \rangle_{(i)}}{\sum_{j=1}^{N_w} \langle \rho(\xi) \rangle_{(j)}} \right] \quad (2.67)$$

### 2.2.3 Určení a kontrola vybraných mechanických veličin

V rámci simulace lze sledovat několik možných veličin. Kromě potenciální energie  $E_p$ , kterou získáme na základě empirického potenciálu, je to kinetická energie  $E_k$  (rov. 2.68), kde  $m_i$  je hmotnost částice a  $v_i$  její rychlost. Na základě kinetické energie můžeme získat teplotu daného systému  $T$  (rov. 2.69, kde  $k$  je Boltzmanova konstanta a  $N_f$  počet stupňů volnosti daného systému.

$$E_k = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i v_i^2 \quad (2.68)$$

$$T = \frac{2\langle E_k \rangle}{N_f k} \quad (2.69)$$

Simulujeme-li v rámci systémů, ve kterých je nutno držet konstantní teplotu, zavádíme pro tento účel tzv. termostaty. Rozlišujeme několik základních typů a to Berendsenův [29], Andersenův [30], Langevinův [31] a Nose-Hooverův termostat [32].

**Berendsenův termostat** je velmi jednoduchým typem termostatu, který je založen na principu, kdy v pravidelných intervalech  $\tau_T$  jsou rychlosti přeskálovány pomocí faktoru  $\lambda$ . (rov. 2.70) Zde hodnota  $T_0$  značí termostatovanou teplotu a hodnota  $T$  aktuální teplotu. Tento ovšem silně ovlivňuje dynamiku, tj. způsobuje velkou fluktuaci teploty, a také přeskálované rychlosti nereprodukuje Boltzmanovské rozložení.

$$\lambda = \left[ 1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left( \frac{T_0}{T} - 1 \right) \right] \quad (2.70)$$

**Andersenův termostat** je sofistikovanější verzí termostatu, kde dochází k náhodným kolizím mezi simulovaným systémem a tepelným rezervoárem termostatu. Četnost srážek je dána Poissonovým rozdělením s četností srážek  $\nu$ , která je dána následujícím vztahem (rov. 2.71), kde  $\rho$  značí číselnou hustotu systému,  $\kappa$  tepelnou vodivost a  $N$  počet částic. V případě tohoto nedochází k narušení správného statistického rozložení.

$$\nu = \frac{2a\kappa}{3k\rho^{\frac{1}{3}}N^{\frac{2}{3}}} \quad (2.71)$$

**Langevinův termostat** je založen na modifikaci molekulárně dynamických rovnic, kdy zavedeme do systému frikční a náhodnou sílu. Frikční síla je zodpovědná za snižování rychlostí, a tedy za ochlazování systému. Zatímco náhodná síla  $\mathbf{f}'$  systém ohřívá. Vzájemným vybalancováním těchto sil se docílí konstantní teploty systému. Souhrnná rovnice je uvedena ve vztahu 2.72, kde  $\mathbf{R}$  značí polohový vektor,  $\epsilon$  frikční koeficient,  $\mathbf{v}$  rychlost částice.

$$m\ddot{\mathbf{R}} = -\epsilon\mathbf{v} + \mathbf{f}(\mathbf{R}) + \mathbf{f}' \quad (2.72)$$

**Nose-Hooverův termostat** je založen na zavedení termostatu jako dalšího stupně volnosti do soustavy MD rovnic přes frikční faktor  $\epsilon$  (rov. 2.73–2.74), jež je popsán rovnicí 2.75. Zde  $\mathbf{R}_i$  a  $\mathbf{p}_i$  značí polohy a hybnosti částic,  $V$  potenciál,  $T_0$  termostatovanou teplotu a hodnota  $T$  aktuální teplotu a  $g$  počet stupňů volnosti. Síla termostatu určuje jeho asociovaná hmostnost  $Q$

$$\frac{\partial \mathbf{R}_i}{\partial t} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i} \quad (2.73)$$

$$\frac{\partial \mathbf{p}_i}{\partial t} = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{R}_i} - \epsilon \mathbf{p}_i \quad (2.74)$$

$$\dot{\epsilon} = \frac{g \ln T_0}{Q} \left( \frac{T}{T_0} - 1 \right) \quad (2.75)$$

Dalším termodynamickým parametrem, který při simulaci můžeme sledovat je tlak  $p$ . Tlakový tenzor  $\mathbf{P}$  je definován vztahem (rov. 2.76), kde  $\mathbf{\Xi}$  je viriální tenzor a  $\mathbf{E}_{\mathbf{k}}$  tenzor kinetické energie definovaný vztahem 2.78. V isotropním prostředí můžeme poté tlak určit dle rovnice 2.79

$$\mathbf{P} = \frac{2}{V}(\mathbf{E}_k - \mathbf{\Xi}) \quad (2.76)$$

$$\mathbf{\Xi} = -\frac{1}{2} \sum_{i < j} \mathbf{R}_{ij} \otimes \mathbf{F}_{ij} \quad (2.77)$$

$$\mathbf{E}_k = \frac{1}{2} m \mathbf{v} \otimes \mathbf{v} \quad (2.78)$$

$$p = \text{Tr}(\mathbf{P})/3 \quad (2.79)$$

Chceme-li v rámci simulace udržet tlak konstantní, používáme tzv. barostatů. Mezi příklady takovýchto barostatů patří Berendsenův [29] a Andersenův barostat [30].

**Berendsenův barostat** je založen na podobném principu jako Berendsenův termostat, kdy jsou souřadnice atomů  $\mathbf{R}_i$  a hrana boxu systému  $L$  upravovány v časových intervalech  $\tau_p$  dle rovnice 2.80–2.81 pomocí koeficientu  $\alpha$ , který získáme z rovnice 2.82, kde  $\Delta t$  značí časový krok integrátoru.

$$\mathbf{R}_i = \alpha \mathbf{R}_i \quad (2.80)$$

$$L = \alpha L \quad (2.81)$$

$$\alpha = \left[ 1 - \frac{\Delta t}{\tau_p} (p - p_0) \right]^{\frac{1}{3}} \quad (2.82)$$

**Andersenův barostat** je založen na představě působení pístu o hmotnosti  $Q$  na simulovaný systém. Souřadnice atomů molekul jsou dány ve škálovaných souřadnicích  $s_i$ , které jsou vztaheny k neškálovaným souřadnicím prostřednictvím vztahů 2.83–2.84. Pohybové rovnice jsou pak modifikovány tvar (rov. 2.85–2.86).

$$\mathbf{r}_i = V^{\frac{1}{3}} \mathbf{s}_i \quad (2.83)$$

$$\dot{\mathbf{r}}_i = V^{\frac{1}{3}} \dot{\mathbf{s}}_i \quad (2.84)$$

$$\ddot{\mathbf{s}}_i = \frac{\mathbf{f}_i}{m_i V^{\frac{1}{3}}} - \frac{2}{3} \frac{\dot{\mathbf{s}}_i \dot{V}}{V} \quad (2.85)$$

$$\ddot{V}_i = \frac{p - p_{md}}{Q} \quad (2.86)$$

## 2.3 Nukleární magnetická rezonance

Spektroskopie nukleární magnetické rezonance studuje energetické přechody mezi spinovými hladinami jader v homogenním magnetickém poli. Interakce magnetického momentu NMR-aktivního jádra s magnetickým polem  $\mathbf{B}$  je ovlivněno okolními elektrony. Tato skutečnost může být popsána pomocí řešení jednoduchého efektivního spinového Hamiltoniánu [33] (rov. 2.87, kde elektrony nevystupují, a kde jsou jádra reprezentována svými spiny a magnetickými momenty  $\mathbf{M}_K$  (rov. 2.88). V této rovnici značí  $\mathbf{I}_K$  jaderný spinový operátor a  $\gamma_K$  jaderný gyromagnetický poměr. Pro přehlednost jsou všechny následující vztahy uvedeny v atomových jednotkách.

$$H = - \sum_K \gamma_K \hbar \mathbf{B}^T (1 - \sigma_K) \mathbf{I}_K + \frac{1}{2} \sum_{K \neq L} \gamma_K \gamma_L \hbar^2 \mathbf{I}_K^T (\mathbf{D}_{KL} + K_{KL}) \mathbf{I}_L \quad (2.87)$$

$$\mathbf{M}_K = \gamma_K \hbar \mathbf{I}_K \quad (2.88)$$

Ve spinovém Hamiltoniánu (rov. 2.87) byl zaveden jaderný magnetický stínící tenzor  $\sigma_K$ , který popisuje magnetické stínící efekty elektronů, tenzor klasických dipolárních interakcí  $\mathbf{D}_{KL}$ , který popisuje přímou interakci magnetických dipólových momentů jader a tenzor spin-spin interakcí  $\mathbf{K}_{KL}$ , který popisuje nepřímou interakci jaderných dipólů zprostředkovanou elektrony. Pro isotropní systémy dojde k zprůměrování spinového Hamiltoniánu. V důsledku čehož dojde k vymizení tenzoru  $\mathbf{D}_{KL}$ , a tedy pro rotující molekulu v izotropním médiu může být spinový Hamiltonián napsán ve tvaru rovnice 2.89, kde jaderná stínící konstanta a redukovaná konstanta spin-spinového štěpení jsou popsány rovnicemi 2.90 a 2.91. Obvykle se ale ve vyjádření spinového Hamiltoniánu neuvádí redukovaného tenzoru nepřímé spinové interakce, ale tenzoru nepřímé spinové interakce  $\mathbf{J}_{KL}$ , jenž je vztažen k  $\mathbf{K}_{KL}$  podle rovnice 2.92.

$$H_{iso} = - \sum_K \gamma_K \hbar (1 - \sigma_K) B I_{Kz} + \frac{1}{2} \sum_{K \neq L} \gamma_K \gamma_L \hbar^2 K_{KL} \mathbf{I}_K \mathbf{I}_L \quad (2.89)$$

$$\sigma_K = \frac{1}{3} \text{Tr} \sigma_K \quad (2.90)$$

$$K_{KL} = \frac{1}{3} \text{Tr} \mathbf{K}_{KL} \quad (2.91)$$

$$\mathbf{J}_{KL} = h \frac{\gamma_s K}{2\pi} \frac{\gamma_L}{2\pi} \mathbf{K}_{KL} \quad (2.92)$$

Rozvineme-li elektronovou energii v přítomnosti magnetického pole podle magnetické indukce  $\mathbf{B}$  a jaderného magnetického momentu  $\mathbf{M}_K$  okolo nulového pole a magnetického momentu, dostaneme rovnici 2.93, kde členy  $\mathbf{E}^{20}$ ,  $\mathbf{E}_K^{11}$ ,  $\mathbf{E}_{KL}^{02}$  jsou definovány rovnicemi 2.94–2.96.

$$E(\mathbf{B}, \mathbf{M}) = E_0 + \frac{1}{2} \mathbf{B}^T \mathbf{E}^{(20)} \mathbf{B} + \sum_K \mathbf{B}^T \mathbf{E}_K^{(11)} \mathbf{M}_K + \frac{1}{2} \sum_{K \neq L} \mathbf{M}_K^T \mathbf{E}_{KL}^{02} \mathbf{M}_L \quad (2.93)$$

$$\mathbf{E}^{20} = \left( \frac{\partial^2 E(\mathbf{B}, \mathbf{M})}{\partial \mathbf{B}^2} \right)_{\mathbf{B}=0, \mathbf{M}=0} \quad (2.94)$$

$$\mathbf{E}_K^{11} = \left( \frac{\partial^2 E(\mathbf{B}, \mathbf{M})}{\partial \mathbf{B} \partial \mathbf{M}_K} \right)_{\mathbf{B}=0, \mathbf{M}=0} \quad (2.95)$$

$$\mathbf{E}_{KL}^{02} = \left( \frac{\partial^2 E(\mathbf{B}, \mathbf{M})}{\partial \mathbf{M}_K \partial \mathbf{M}_L} \right)_{\mathbf{B}=0, \mathbf{M}=0} \quad (2.96)$$

Porovnáme-li rozvoj energie (rov. 2.93) se spinovým Hamiltoniánem (rov. 2.87), dostane vztahy pro jaderné magnetické stínění (rov. 2.97) a pro redukovaný tenzor spin-spin interakce (rov. 2.98)

$$\boldsymbol{\sigma}_K = \mathbf{E}_K^{(11)} + 1 \quad (2.97)$$

$$\mathbf{K}_{KL} = \mathbf{E}_{KL}^{(02)} - \mathbf{D}_{KL} \quad (2.98)$$

Chceme-li si vyjádřit výše zmíněné derivace, abychom obdrželi příslušné hledané veličiny, musíme uvažovat elektronický Hamiltonián modifikovaný přítomností magnetického pole a magnetického dipólového momentu (rov. 2.99). Elektron s magnetickou poruchou interagují prostřednictvím svého permanentního magnetického momentu (rov. 2.100), kde  $\mu_B$  značí Bohrov magneton definovaný rovnicí 2.101

$$H(\mathbf{B}, \mathbf{M}) = \frac{1}{2} \sum_i \boldsymbol{\pi}_i^2 - \sum_i \mathbf{m}_i \mathbf{B}^{tot}(\mathbf{r}_i) - \sum_{iK} \frac{Z_K}{r_{iK}} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{r_{ij}} + \frac{1}{2} \sum_{K \neq L} \frac{Z_K Z_L}{R_{KL}} - \quad (2.99)$$

$$- \sum_K \mathbf{M}_K \mathbf{B}^{tot}(\mathbf{R}_K) + \sum_{K > L} \mathbf{M}_K^T \mathbf{D}_{KL} \mathbf{M}_L$$

$$\mathbf{m}_i = -g\mu_B \mathbf{s}_i \quad (2.100)$$

$$\mu_B = \frac{e\hbar}{2m_e} \quad (2.101)$$

V tomto modifikovaném Hamiltoniánu byl zaveden operátor kinetického momentu  $\boldsymbol{\pi}_i$ , který je definován rovnicí 2.102. Zde kde  $\mathbf{A}^{tot}$  je vektorový potenciál v pozici elektronu  $i$  takový, jenž reprodukuje magnetickou indukci  $\mathbf{B}^{tot}$  vzniklou v důsledku externího magnetického pole a NMR-aktivního jádra (rov. 2.103).

$$\boldsymbol{\pi}_i = -i\nabla_i + \mathbf{A}^{tot}(\mathbf{r}_i) \quad (2.102)$$

$$\mathbf{B}^{tot}(\mathbf{r}_i) = \nabla_i \times \mathbf{A}^{tot}(\mathbf{r}_i) \quad (2.103)$$

Pro elektronový systém v přítomnosti statického magnetického pole  $\mathbf{B}$  a jaderného momentu  $\mathbf{M}_K$  mohou být vektorový potenciál a magnetická indukce rozloženi do příspěvků magnetického pole a jader (rov. 2.104 a 2.105). Vektorový potenciál  $\mathbf{A}_O(\mathbf{r}_i)$  je vztažen k indukci externího magnetického pole prostřednictvím rovnice 2.106, kde dolní index nula značí vymizení potenciálu v počátku  $\mathbf{O}$ . Příspěvky vektorového potenciálu od jaderných momentů jsou definovány prostřednictvím vztahu 2.107, kde  $\alpha$  značí konstantu hyperjemného štěpení, příspěvek jader k magnetické indukci vztahem 2.108.

$$\mathbf{A}^{tot}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{A}_O(\mathbf{r}_i) + \sum_K \mathbf{A}_K(\mathbf{r}_i) \quad (2.104)$$

$$\mathbf{B}^{tot}(\mathbf{r}_i) = \mathbf{B} + \sum_K \mathbf{B}_K(\mathbf{r}_i) \quad (2.105)$$

$$\mathbf{A}_O(\mathbf{r}_i) = \frac{1}{2} \mathbf{B} \times \mathbf{r}_{iO} \quad (2.106)$$

$$\mathbf{A}_K(\mathbf{r}_i) = \alpha^2 \frac{\mathbf{M}_K \times \mathbf{r}_{iK}}{r_{iK}^3} \quad (2.107)$$

$$\mathbf{B}_K(\mathbf{r}_i) = -\alpha^2 \frac{r_{iK}^2 \mathbf{1} - 3\mathbf{r}_{iK}\mathbf{r}_{iK}^T}{r_{iK}^5} \mathbf{M}_K + \frac{8\pi\alpha^2}{3} \delta(\mathbf{r}_{iK}) \mathbf{M}_K \quad (2.108)$$

Dále si pro úspěšný výpočet NMR spektra potřebujeme vyjádřit první a druhé derivace molekulového elektronové Hamiltoniánu podle indukce magnetického pole a jaderných magnetických momentů. Příspěvky plynoucí z prvním derivace Hamiltoniánů se nazývají paramagnetické a z druhých derivací diamagnetické.

## Paramagnetické příspěvky

Derivujeme-li elektronický Hamiltonián podle magnetické indukce (rov. 2.109) je tato derivace rovna orbitálnímu  $\mathbf{h}_B^{orb}$  (rov. 2.110) a spinovému příspěvku  $\mathbf{h}_B^{spin}$  (rov. 2.111).

$$\frac{dH}{d\mathbf{B}} = \mathbf{h}_B^{orb} + \mathbf{h}_B^{spin} \quad (2.109)$$

$$\mathbf{h}_B^{orb} = \frac{1}{2} \sum_i \mathbf{l}_{iO} \quad (2.110)$$

$$\mathbf{h}_B^{spin} = - \sum_i \mathbf{m}_i \quad (2.111)$$

Orbitální příspěvek plyne s interakce orbitálního pohybu elektronu s externím magnetickým polem prostřednictvím angulárního operátoru  $\mathbf{l}$  a spinový příspěvek prostřednictvím svého spinu. Derivujeme-li Hamiltonián podle jaderného magnetického momentu (rov. 2.112) dostaneme další tři paramagnetické příspěvky. A to jeden zahrnující orbitální pohyb elektronu a dva zahrnující elektronový spin. Prvním z nich je paramagnetický spin-orbitální příspěvek  $\mathbf{h}_B^{psO}$  (rov. 2.113), který zahrnuje interakci jaderných magnetických momentů s orbitálním pohybem elektronů. Spin-dipólový příspěvek  $\mathbf{h}_B^{sd}$  (rov. 2.114) a Fermiho kontaktní

příspevek  $\mathbf{h}_B^{fc}$  (rov. 2.115) zahrnují interakce jaderným magnetických momentů s elektronovými spiny.

$$\frac{dH}{d\mathbf{M}_K} = \mathbf{h}_B^{ps0} + \mathbf{h}_B^{sd} + \mathbf{h}_B^{fc} \quad (2.112)$$

$$\mathbf{h}_B^{ps0} = \alpha \sum_i \frac{\mathbf{I}_{iK}}{r_{iK}^3} \quad (2.113)$$

$$\mathbf{h}_B^{sd} = -\alpha^2 \sum_i \frac{r_{iK}^2 \mathbf{m}_i - 3(\mathbf{m}_i \mathbf{r}_{iK}) \mathbf{r}_{iK}}{r_{iK}^5} \quad (2.114)$$

$$\mathbf{h}_B^{fc} = -\frac{8\pi\alpha^2}{3} \sum_i \delta(\mathbf{r}_{iK}) \mathbf{m}_i \quad (2.115)$$

## Diamagnetické příspěvky

Diamagnetické příspěvky, které dostaneme z druhých derivací Hamiltoniánu, a to konkrétně podél jaderných magnetických momentů nebo jaderného magnetického momentu a indukce externího magnetického pole. Derivujeme-li Hamiltonián podle magnetických momentů jader (rov. 2.116), získáme spin-orbitální diamagnetický příspěvek  $\mathbf{h}_{KL}^{dso}$  (rov. 2.119). V případě derivace Hamiltoniánu podle externího magnetického pole a jaderného magnetického momentu získáme diamagnetický příspěvek  $\mathbf{h}_{BK}^{dia}$  (rov. 2.118) [34].

$$\frac{\partial^2 H}{\partial \mathbf{M}_K \partial \mathbf{M}_L} = -1 + \mathbf{h}_{KL}^{dso} \quad (2.116)$$

$$\frac{\partial^2 H}{\partial \mathbf{B} \partial \mathbf{M}_K} = \mathbf{D}_{KL} + \mathbf{h}_{BK}^{dia} \quad (2.117)$$

$$\mathbf{h}_{BK}^{dia} = \frac{\alpha^2}{2} \sum_i \frac{(\mathbf{r}_{iO} \mathbf{r}_{iK}) \mathbf{l} - \mathbf{r}_{iK} \mathbf{r}_{iO}^T}{r_{iK}^3} \quad (2.118)$$

$$\mathbf{h}_{KL}^{dso} = \frac{\alpha^2}{2} \sum_i \frac{(\mathbf{r}_{iK} \mathbf{r}_{iL}) \mathbf{l} - \mathbf{r}_{iK} \mathbf{r}_{iL}^T}{r_{iK}^3 r_{iL}^3} \quad (2.119)$$

Spojíme-li všechny předchozí paramagnetické a diamagnetické příspěvky a dosadíme je do vztahu pro vlastnost druhého řádu, získáme následující sadu Ramseyho rovnic [35, 36] pro jaderný stínící tenzor  $\boldsymbol{\sigma}$  a tenzor spin-spin interakce  $\mathbf{K}_{KL}$  (rov. 2.120 a 2.121). Zde  $E_{n_S}$  a  $E_{n_T}$  značí energie singletového a tripletového excitovaného stavu a  $0, n_S, n_T$  základní stav, excitovaný singletový stav a excitovaný tripletový stav.

$$\boldsymbol{\sigma}_K = \langle 0 | \mathbf{h}_{BK}^{dia} | 0 \rangle - 2 \sum_{n_S \neq 0} \frac{\langle 0 | \mathbf{h}_B^{orb} | n_S \rangle \langle n_S | (\mathbf{h}_K^{ps0})^T | 0 \rangle}{E_{n_S} - E_0} \quad (2.120)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{K}_{KL} = & \langle 0 | \mathbf{h}_{KL}^{dso} | 0 \rangle - 2 \sum_{n_S \neq 0} \frac{\langle 0 | \mathbf{h}_K^{ps0} | n_S \rangle \langle n_S | (\mathbf{h}_L^{ps0})^T | 0 \rangle}{E_{n_S} - E_0} - \\ & - 2 \sum_{n_T} \frac{\langle 0 | \mathbf{h}_K^{sd} + \mathbf{h}_K^{fc} | n_T \rangle \langle n_T | (\mathbf{h}_L^{sd})^T + (\mathbf{h}_L^{fc})^T | 0 \rangle}{E_{n_T} - E_0} \end{aligned} \quad (2.121)$$

# 3 Metody

## 3.1 Modelové chirální systémy

V rámci práce byly připraveny periodické boxy pro molekulární systémy sestávající se z 2,2,2-trifluoro-1-fenyletanolu (**1**), 1-fenyletanolu (**2**), 1-fenyletanaminu (**3**). Z těchto stavebních prvků byla vytvořeny tři sady boxů. Prvním z nich byl box, dále označovaný **1@3**, jež se sestával 1 molekuly rozpuštěné látky (**1**) a 49 molekul látky (**3**) jako solventu, a jehož hrana byla 22,06 Å. Druhý zkoumaný box s hranou 22,34 Å, dále označovaný **2@1** byl složen z 1 molekuly rozpuštěné látky **2** a 49 molekul látky **1** jako solventu. Poslední box s hranou 22,06 Å, jež se sestával s 1 molekuly rozpuštěné látky **2** 49 molekul rozpouštědla **3**, tj. box **1@3**. Pro každý těchto boxů byly připraveny 4 variace lišící se kombinací absolutní konfigurace rozpuštěné látky a rozpouštědla. Každý box byl vytvořen ze samotných molekul programu packmol [37] a takto vytvořené soubory geometrií byly dále zpracovány.

## 3.2 Molekulárně dynamické simulace

Pro molekulárně dynamické simulace byl zvolen programový balík Amber10 [38] a Gromacs [39] 4.5.X. V obou případech bylo použito silové pole GAFF [40]. Výchozí geometrie byly získány prostřednictvím programu Gaussian09 [41], kdy všechny 3 výchozí molekuly byly zoptimalizovány na DFT úrovni prostřednictvím B3LYP-D [42, 43] funkcionálu se sadou bazových funkcí 6-31G\*\*. Na takto optimalizovaných strukturách byly parciální náboje nabitovány na elektrostatický potenciál dle Merz-Singh-Kollman schematu [44]. Elektrostatický potenciál z přechodného výpočtu byl nabitován metodou RESP [45] pomocí programu Antechamber [46].

Z výsledných přípravných souborů byly připraveny vstupní geometrické a topologické soubory pro běh v programu Amber, ve kterém zminimalizované geometrie byly použity pro výstavbu boxů. Tyto boxy byla následně zminimalizovány a zekvilibrovány pomocí 1 ns molekulárně dynamického běhu v kanonickém souboru s krokem 1 fs při teplotě 300 K. Následně proběhl 100 ns produkční běh kanonickém souboru s krokem 1 fs za teploty 300 K. Pro kontrolu teploty byl použit Langevinův termostat. Na všech produkčních molekulárně dynamických trajektoriích byly vyrobeny radiální distribuční funkce vůči jednotlivým atomům rozpuštěné látky. Dále byly vygenerovány prostorové distribuční funkce vůči molekule rozpuštěné látky.



### 3.2.1 Metoda WHAM

Konformace jednotlivých rozpuštěných látek byly prozkoumány pomocí tzv. deštníkového vzorkování po reakční cestě, jež zahrnovala zahrnoval torzi hydroxylové skupiny definovanou atomy 13 12 6 5, viz. obr. 4.2 str. 23. Celkově bylo po celém intervalu tohoto torzního úhlu vyrobeno 11 histogramů, z nichž každý byl vyroben z 400 ns produkčního běhu v kanonickém souboru s krokem 1 fs, kdy byla hodnota úhlu držena na nastavené hodnotě pomocí přidaného vazebného harmonického potenciálu se silovou konstantou 0.018 kcal/mol/rad<sup>2</sup>. Následně byly histogramy zpracovány metodou WHAM prostřednictvím přídavného programu Amberu (<http://membrane.urmc.rochester.edu/content/wham>).

### 3.2.2 Analýza klastrů

Nejprve byly všechny klastry (10000) otočeny tak, aby v každém z nich měla rozpuštěná látka stejnou orientaci. Poté byla vypočtena hmotnostně, nábojově a atomově vážená hustota v okolí rozpuštěné látky na kartézské ekvidistantní mříži s krokem 0.25 Å. Aby byla obdržena vyhlazenější distribuce, bylo zahrnuto také 26 sousedních buněk. Příspěvek hustoty do konkrétní cely byl vypočítán jako  $\rho_i = \frac{\mathbf{w}v_i}{v_i^2}$ , kde  $\mathbf{w}$  určuje pozici atomu vůči středu buňky  $i$ . Příspěvek k buňce  $m$  byl získán jako  $\rho_m = \sum_{i=1, \rho_i > 0}^{26} \frac{1-\rho_i}{N}$ , kde negativní hodnoty  $\rho_i$  byly ignorovány a počet kladných distribucí  $N = \sum_{i=1, \rho_i > 0}^{26} 1$ . Nakonec byly jednotlivé příspěvky renormalizovány podle toho zda se jednalo o atomovou, hmotnostní nebo nábojovou hustotu.

U každého klastru byla vyhlazená hustota  $\rho_c$  porovnána s průměrnou hustotou klastrů  $\rho_{ave} = \sum_{c=1}^M \frac{\rho_c}{M}$ , kde  $M$  je počet klastrů. Bezrozměrný rozdíl byl vypočten podle rovnice 3.1, kde suma probíhá přes všechny mřížkové body. Hustota dále než 7 Å od rozpuštěné látky nebyla uvažována.

$$\Delta\rho = \sum_i \frac{(\rho_{c,i} - \rho_{ave,i})\rho_{ave,i}}{\sqrt{(\sum_i \rho_{c,i}\rho_{c,i})}\sqrt{(\rho_{ave,i}\rho_{ave,i})}} \quad (3.1)$$

## 3.3 Kvantově chemické výpočty

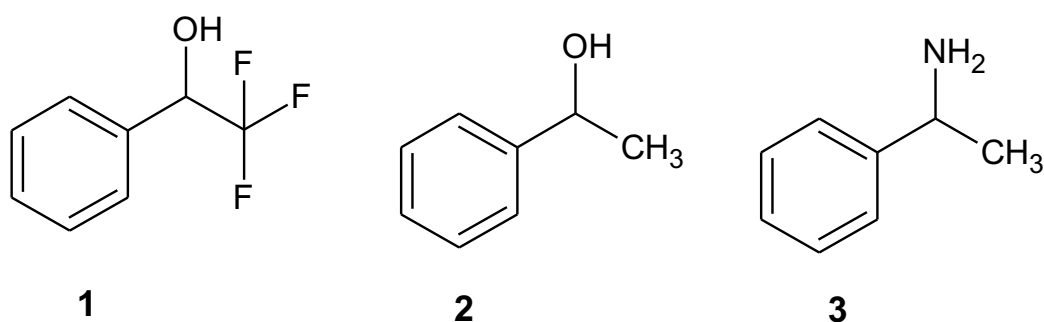
### 3.3.1 Výpočty NMR klastrů

Po proběhnutí 10 ns molekulární dynamiky s krokem 1 fs v kanonickém souboru o teplotě 300 K, bylo y z dané trajektorie vyextrahováno 10000 klastrů, jímž ústředním prvkem byla molekula rozpuštěné látky. V klastru byla dále obsažena solvatační vrstva do vzdálenosti 9 Å od rozpuštěné látky. Jednotlivé klastry byly zoptimalizovány pomocí minimalizace molekulární mechanikou a bylo vypočteno jejich NMR stínění DFT metodou BPW91 [47] se sadou básových funkcí 3-21G.

# 4 Výsledky a diskuze

## 4.1 Simulované boxy

V průběhu práce byly simulovány tři druhy molekulárních systémů. Jednalo se o systémy, jež obsahovaly tyto tři molekuly, a to 2,2,2-trifluoro-1-fenyletanolu (**1**), 1-fenyletanol (**2**), 1-fenyletanamin (**3**). Motivací pro jejich zkoumání bylo, že tyto molekuly pokud byly rozpuštěny jedny ve druhých, tak byly od nich naměřeny jiná  $^1\text{H}$ -NMR spektra pro R a S enantiomer, resp. pokud byl rozpuštěn racemát v chirálně čistém rozpouštědle bylo pozorováno zdvojení některých signálů.



Obrázek 4.1: Vzorce zkoumaných látek

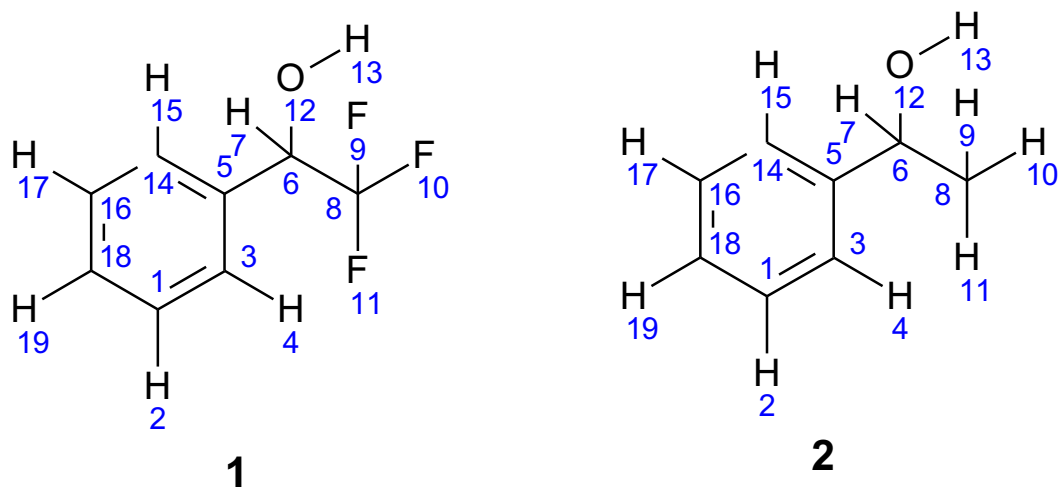
## 4.2 Reprodukce odlišného chování boxů

Ke zkoumání rozdílného chování látek byl použito různých postupů. Ústředním motivem každé z nich je využití metod molekulární dynamiky. Bylo užito o přímočarého průměrování kvantově chemicky vypočítaných NMR posunů jednotlivých clusterů extrahovaných z bodů dynamické trajektorie, analýzu rozdílu v zastoupení konformací či porovnání změn v prostorové uspořádání v okolí rozpuštěné látky.

### 4.2.1 Prosté průměrování klastrů

Zprůměrované NMR stínění pro tři sady chirálních kombinací nedávaly příliš dobré výsledky. V průběhu tohoto výpočtu byly simulovány stínění rozpuštěné látky **1** a **2** v boxech **1@3**, **2@1** a **2@3**. Jelikož všechny simulovaná látky **1–3** jsou chirální, označil jsem boxy prefixem, jehož první písmeno značí absolutní konfiguraci rozpuštěné látky a druhé absolutní konfiguraci rozpouštědla. Tudíž kód **rs-1@3** značí boxy látky **1** a **3**, kde rozpuštěná látka **1** má absolutní konfiguraci R a látka **3**, vystupující jako rozpouštědlo, má absolutní konfiguraci S.

Na obou molekulách **1** i **2** jsem simuloval 12 NMR stínění. Tyto signály pocházely z následujících atomů látky **1** a **2**. (obr. 4.2)



Obrázek 4.2: Číslování molekuly **1** a **2**

V molekulách **1** i **2** se nachází několik chemicky ekvivalentních atomů, které poskytují stejný NMR signál a tudíž jejich hodnoty byly v simulaci zprůměrovány do jedné. V následující tabulkách 4.1 a 4.2 je přehled přiřazení čísel atomů k příslušným signálům.

Tabulka 4.1: Přiřazení signálů k atomům pro **1**

signál	číslo atomů	druh atomů
1	9,10,11	F
2	8	C
3	6	C
4	5	C
5	18	C
6	3,14	C
7	1,16	C
8	7	H
9	13	H
10	4,15	H
11	2,17	H
12	19	H

Tabulka 4.2: Přiřazení signálů k atomům pro **2**

signál	číslo atomů	druh atomů
1	9,10,11	H
2	8	C
3	6	C
4	5	C
5	18	C
6	3,14	C
7	1,16	C
8	7	H
9	13	H
10	4,15	H
11	2,17	H
12	19	H

V případě boxů všech modelových systémů průměrné hodnoty stínění měly příliš vysoké hodnoty nejistoty a ani trend jejich středních hodnot se nejevil uspokojivý. Výsledky shrnuje tabulka 4.3, kde jsou shrnuty vypočtené rozdíly jejich teoretických stínění  $\Delta\delta_{teor}$  a jejich naměřené experimentální hodnoty  $\delta_S - \delta_R$  jsou shrnuty v tabulce 4.3. Z uvedených dat je patrné, že příliš na experimentální data vypočtená nesedí. V případě boxu **2@1** jsou teoretické rozdíly nejenom příliš vysoké, ale ani nedrží trend znaménka rozdílů chemických

posunů. V případě boxu **1@3** je možné hovořit alespoň o zachování znaménkového trendu, avšak absolutní hodnoty rozdílů jsou stále příliš vysoké. U boxu **2@3** byl v případě signálu 8 a 2 zachován znaménkový trend a vcelku i velikost rozdílů chemických posunů byla u těchto signálů blízká. Ovšem v případě signálu 1 nebyl zjištěn na rozdíl od experimentu žádný rozdíl.

Tabulka 4.3: Experimentální a teoretické rozdíly NMR posunů

rozp. látka	rozpouštědlo	signál	$\delta_S - \delta_R [ppm]$	$\Delta\delta_{teor} [ppm]$
2	1	1	-0,05	0,10
		8	0,01	0,41
		3	-0,03	0,40
		2	0,06	0,02
		4	0,05	0,86
1	3	1	-0,05	-0,33
		8	-0,01	-0,10
		3	-0,04	-0,14
		4	-0,03	-0,29
2	3	8	-0,01	-0,02
		1	-0,01	0,00
		2	-0,04	-0,04

## 4.2.2 Analýza konformací

Analýza konformací v závislosti na typu boxu byla motivována neuspokojivostí výsledků vzešlých z prostého průměrování jednotlivých klastrů, a tudíž bylo nutné hledat jiný přístup, jak simulací zjistit odlišnosti mezi jednotlivými kombinacemi absolutní konfigurace rozpuštěné látky a rozpouštědla. V případě WHAM profilů, pro box **1@3**, jsem získal rozdíl v energetických profilech pro torzi definovanou atomy s čísly 13 12 6 5 (obr. 4.2 str. 23), kterou se lišili jednotlivé konformery rozpuštěné látky **1**. (obr. 4.3) v závislosti na absolutní konfiguraci molekuly rozpouštědla, zde látky **3**.

Z výše uvedeného profilu vyplývá, že látka může zaujímat tři různé konformery, a to konformer **a** s hodnotou torzního úhlu  $-158^\circ$ , konformer **b** s úhlem  $-55^\circ$  a **c** s úhlem  $70^\circ$ . Hodnoty torzních úhlů jsou uvedeny pro molekulu s absolutní konfigurací R, v případě jeho enantiomeru s konfigurací S jsou hodnoty stejné pouze s opačným znaménkem, což plně v souladu s chemickou nerozlišitelností enantiomerů. Konvergenční profil pro rozdíl mezi energií konformeru a v prostředí, které má stejnou absolutní konfiguraci jako molekula rozpouštědla a v prostředí s absolutní konfigurací rozdílnou, je uveden pro konformer **a** na obrázku 4.4 a pro konformer **b** na obrázku 4.5.

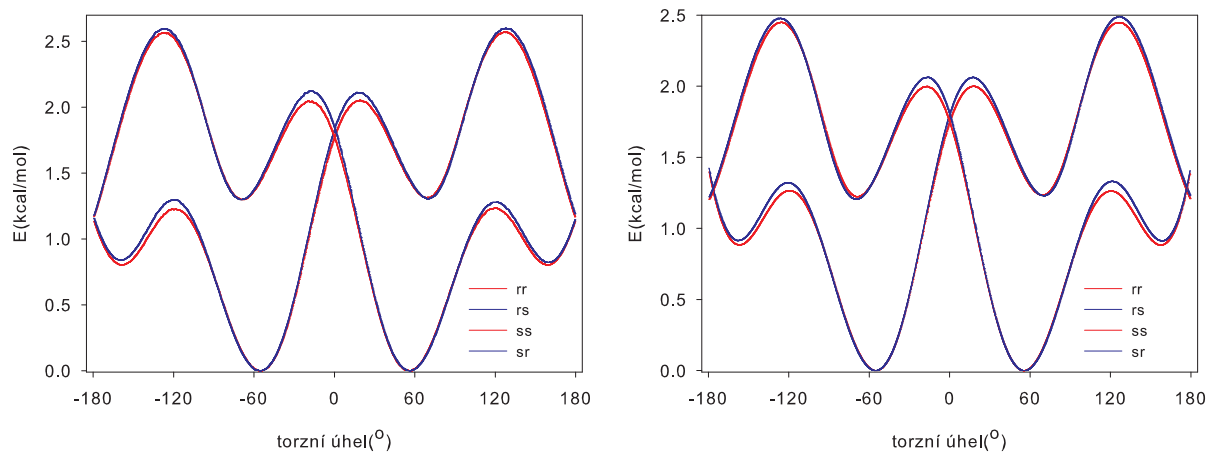
Z průběhu obou konvergenčních profilů pro konformer **a** vyplývá, že energetické rozdíly se blíží k přibližně stejné hodnotě  $-0.03$  kcal/mol, avšak konvergenční profil pro simulaci v Gro-

macsu vykazuje výrazněji větší oscilace, než je tomu v případě simulace v Amberu, kde je pozorováno větší ustálení. V případě konvergenční rozdílů energií pro konformer **b** (obr. 4.5) se prostřednictvím simulace v programu Gromacs nepodařilo zjistit žádný energetický rozdíl. Z profilu je patrné, že hodnota osciluje kolem nuly. Na rozdíl od předchozí situace simulace v programu Amber poskytla hodnotu energetického rozdílu přibližně 0,01 kcal/mol, která se ke v závěru konvergenčního profilu vcelku ustálila.

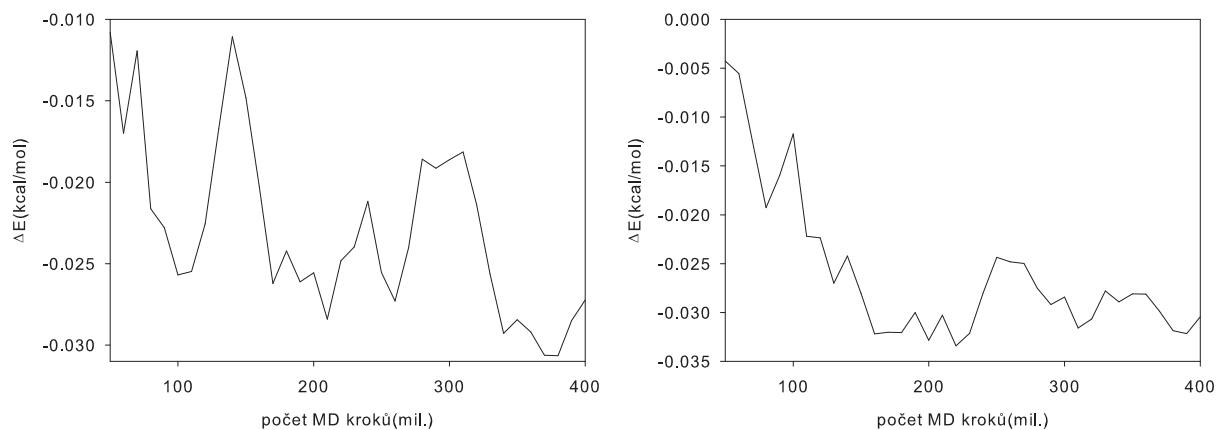
V případě WHAM profilů, pro box **2@1**, jsem získal rozdíl v energetických profilech pro torzi definovanou atomy s čísly 13 12 6 5 (obr. 4.2 str. 23), kterou se lišili jednotlivé konformery rozpuštěné látky **2**. (obr. 4.6) v závislosti na absolutní konfiguraci molekuly rozpouštědla, zde látky **1**. Z průběhu profilu je patrné, že molekula se nachází ve třech konformer. Konformer **a** má velikost torzního úhlu  $-170^\circ$ , pro konformer **b**  $-58^\circ$  a pro konformer **c**  $66^\circ$ .

Srovnám-li konvergenční profil rozdílů energií pro konformer **a** (obr. 4.7), je možné vidět, že rozdíl energií se v obou v případech blíží k hodnotě 0,06 kcal/mol. Konvergence obou profilů, jak v případě Amberu i Gromacsu, se ukázala jako vcelku dobrá. V případě konvergenčního profilu pro konformer **c** se ukázalo, že simulací v programu Gromacs se nezjistil žádný energetický rozdíl, jelikož tato hodnota dokonvergovala k nule. Naproti tomu simulace v programu Amber se docílilo energetického rozdílu  $-0,04$  kcal/mol (obr. 4.8).

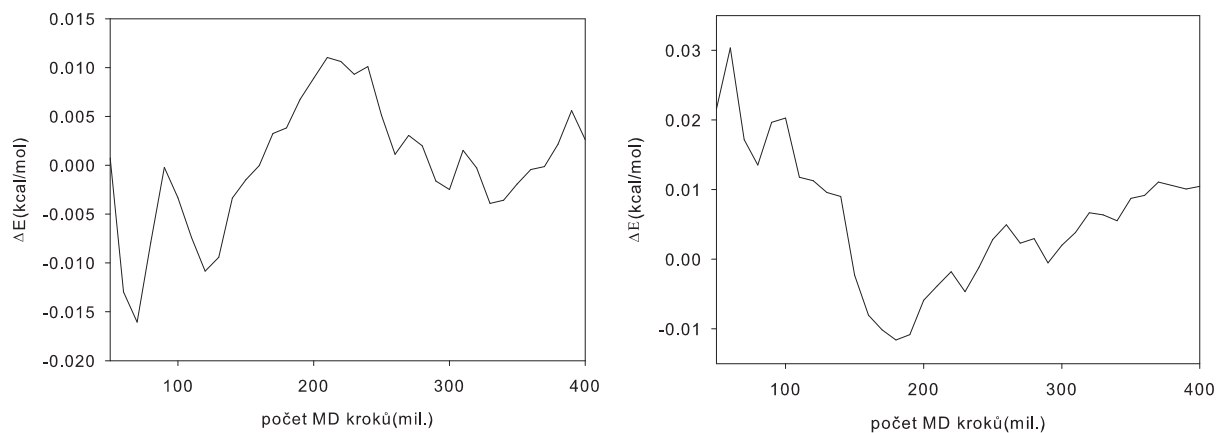
V případě posledního boxu **2@3** byly energetické rozdíly nejméně průkazné ze všech zkoumaných boxů. Z energetického profilu (obr. 4.9) v závislosti na stejné torzi jako v případě předchozího boxu vyplynuly stejné konformery jako v případě boxu **2@1**. Simulace v programu Amber neposkytla žádné viditelné rozdíly. Oba dva konvergenční profily skončily u nuly (obr. 4.10 a 4.11). Na rozdíl od předchozího případu simulace v programu Gromacs vedla k energetickým rozdílům. V případě konformeru **a** byl energetický rozdíl přibližně 0,015 kcal/mol a konvergenční profil byl vcelku ustálen (obr. 4.10). Také v případě konformeru **c** byl konvergenční profil dobře ustálen a rozdíl energií byl 0,01 kcal/mol (obr. 4.11).



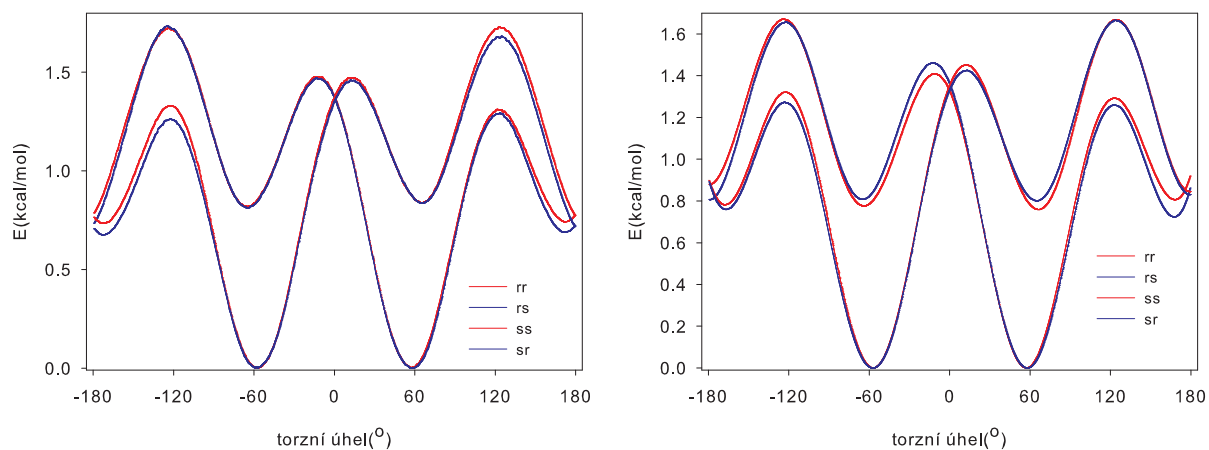
Obrázek 4.3: Energetický profil molekuly **1** pro box **1@3** v závislosti na torzním úhlu ze simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



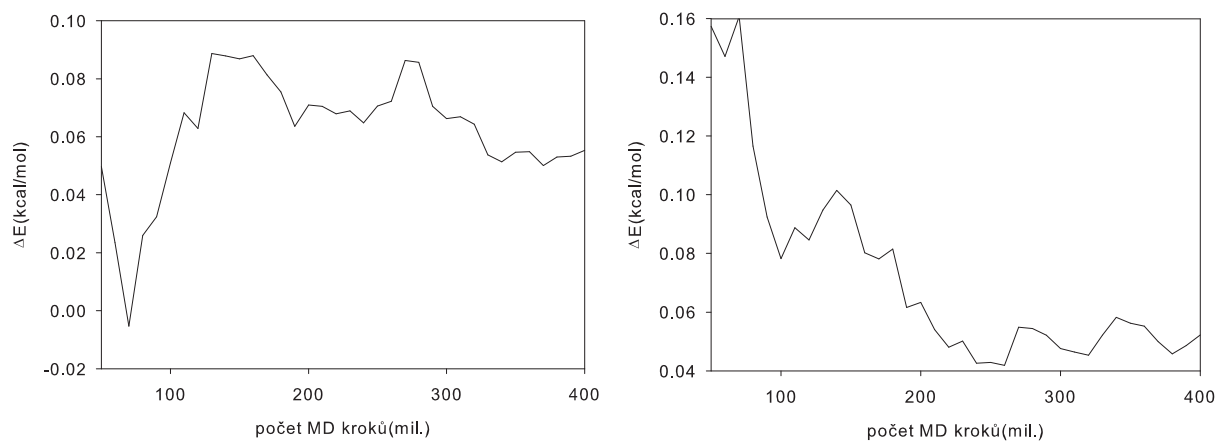
Obrázek 4.4: Závislost rozdílu energií konformeru **a** molekuly **1** pro box **1@3** v závislosti na délce simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



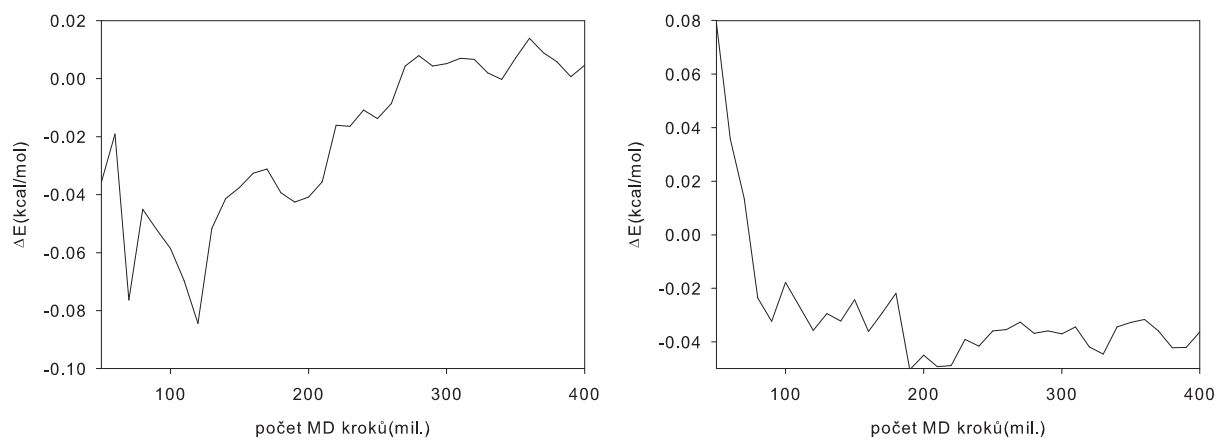
Obrázek 4.5: Závislost rozdílu energií konformeru **b** molekuly **1** pro box **1@3** v závislosti na délce simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



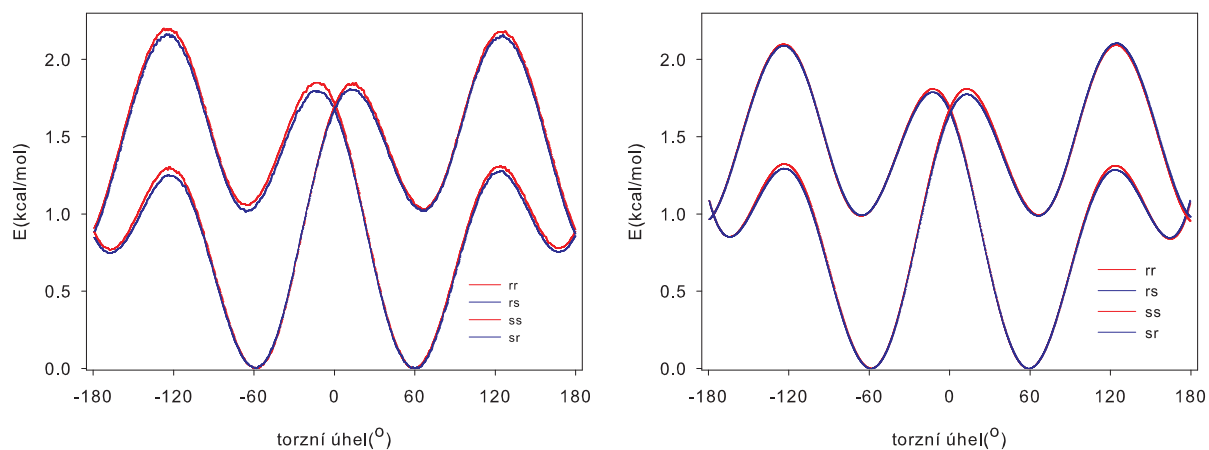
Obrázek 4.6: Energetický profil molekuly **2** pro box **2@1** v závislosti na torzním úhlu ze simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



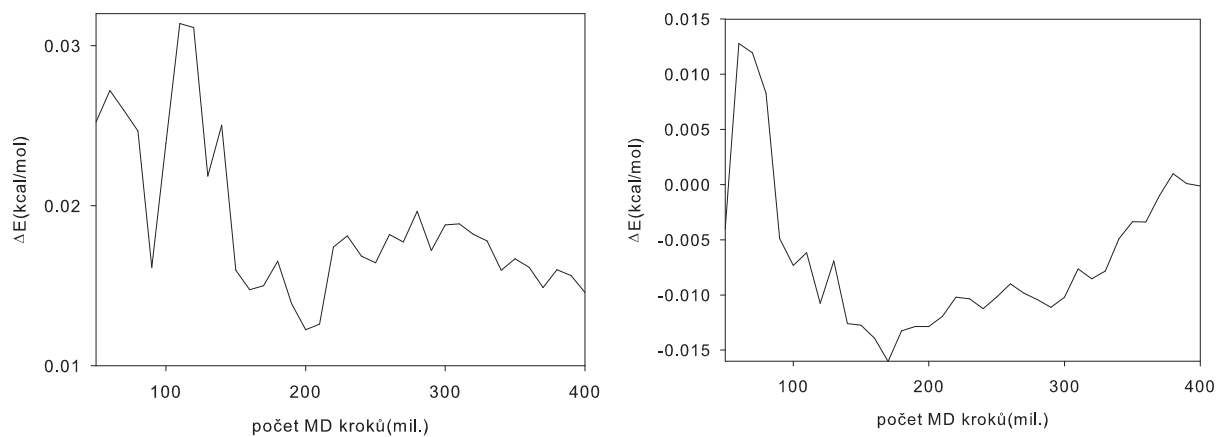
Obrázek 4.7: Závislost rozdílu energií konformeru **a** molekuly **2** pro box **2@1** v závislosti na délce simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



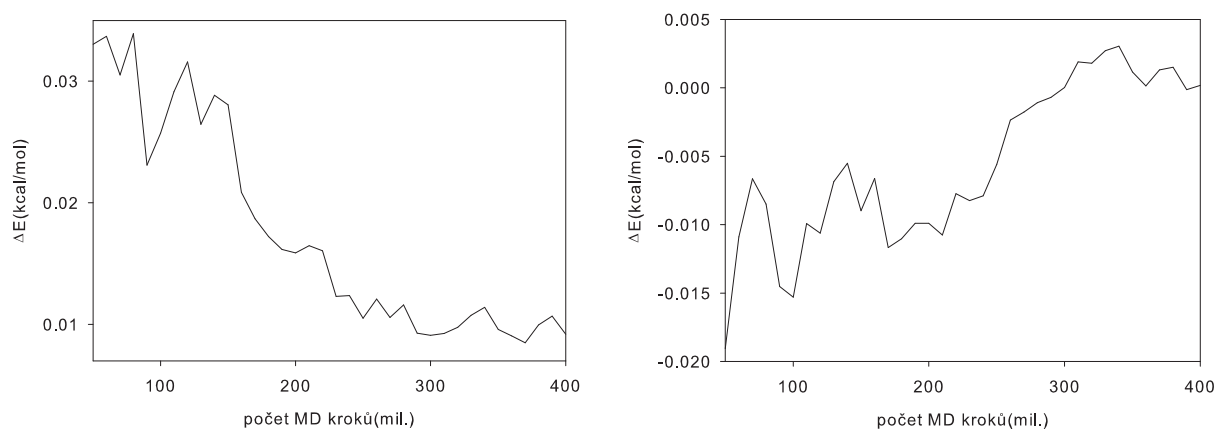
Obrázek 4.8: Závislost rozdílu energií konformeru **c** molekuly **2** pro box **2@1** v závislosti na délce simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



Obrázek 4.9: Energetický profil molekuly **2** pro box **2@3** v závislosti na torzním úhlu ze simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



Obrázek 4.10: Závislost rozdílu energií konformeru **a** molekuly **2** pro box **2@3** v závislosti na délce simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)

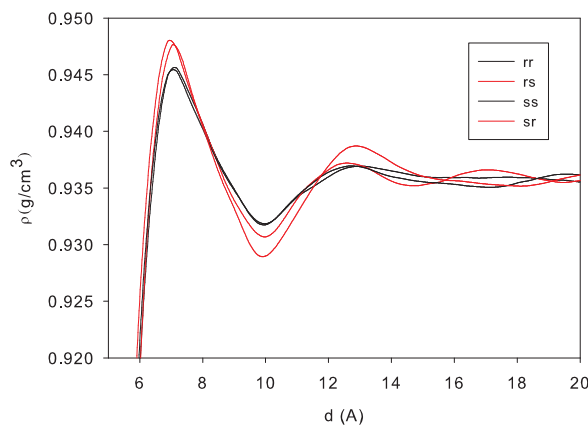


Obrázek 4.11: Závislost rozdílu energií konformeru **c** molekuly **2** pro box **2@3** v závislosti na délce simulace v programu Amber (vpravo) a Gromacs (vlevo)



### 4.2.3 Analýza radiálních distribučních funkcí

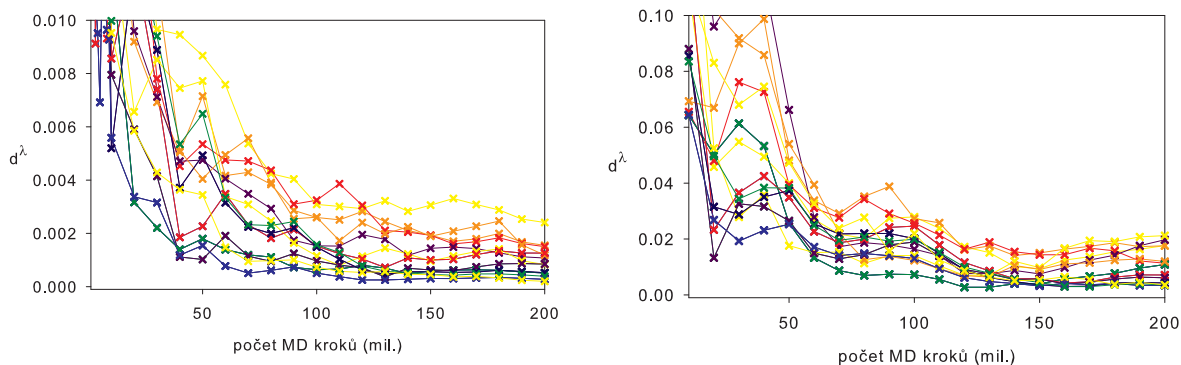
Dalším z parametrů pomocí nichž jsem hledal rozdíl v struktuře chirálních boxů s různou kombinací absolutních konfigurací byly radiální distribuční funkce. V tomto případě jsem hledal jejich rozdíly pro různé kombinace, kde jsem pro kombinaci stejných absolutních konfigurací rozpuštěné látky a rozpouštědla obdržel jinou radiální distribuční funkci než pro kombinaci rozdílných absolutních konfigurací rozpuštěné látky a rozpouštědla, viz např. obrázek 4.12.



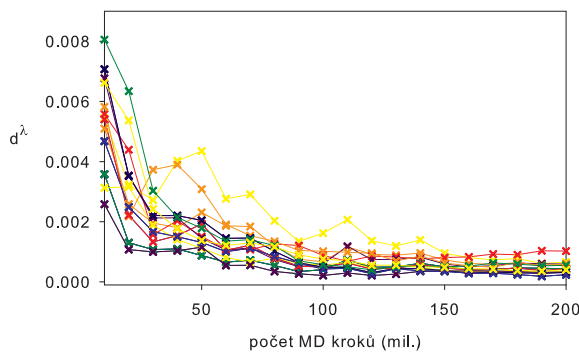
Obrázek 4.12: Příklad rozdílu v radiálních distribučních funkcích

K posouzení míry odlišnosti daných radiálních distribučních funkcí (RDF) jsem využil vztah 4.1, kde  $d^\lambda$  značí daný hodnotící parametr, který dostanu jako integrál rozdílu radiálních distribučních  $g(r)$  pro různé kombinace absolutních konfigurací rozpuštěné látky a rozpouštědla. Tímto způsobem zanalyzované skupiny radiálních distribučních funkcí byly v závislosti na délce molekulárně dynamického běhu vyneseny do grafu, kde byla sledována jejich konvergence. Z průběhu všech konvergenčních profilů (obr. 4.13–4.14) vyplývá, že rozdílový vyhodnocovací parametr  $d^\lambda$  se ustaluje na koncové hodnotě již po 130 mil. krocích v případě všech sledovaných boxů. Srovnám-li je mezi sebou, je patrné, že nejvyšší rozdíl je v případě boxu **2@1** a nejmenší u boxu **2@3**. Toto zjištění koresponduje s experimentálními hodnotami NMR posunů, kdy bylo u systému, jež reprezentuje box **2@1** pozorovány největší rozdíly u nejvíce atomů a u boxu **2@3** nejmenší rozdíly u nejméně atomů.

$$d^\lambda = \frac{1}{4} \left[ \int_{d_1}^{d_2} (g_{S@S}^\lambda(r) - g_{R@S}^\lambda(r))^2 dr + \int_{d_1}^{d_2} (g_{R@R}^\lambda(r) - g_{R@S}^\lambda(r))^2 dr + \right. \quad (4.1) \\ \left. + \int_{d_1}^{d_2} (g_{S@S}^\lambda(r) - g_{S@R}^\lambda(r))^2 dr + \int_{d_1}^{d_2} (g_{R@R}^\lambda(r) - g_{S@R}^\lambda(r))^2 dr \right]$$



Obrázek 4.13: Konvergenční profil rozdílů RDF pro box **1@3** (vlevo) a **2@1** (vpravo) pro jednotlivé atomy rozpuštěné látky

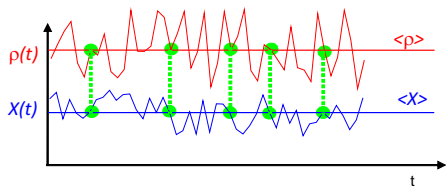


Obrázek 4.14: Konvergenční profil rozdílů RDF pro box **2@3** pro jednotlivé atomy rozpuštěné látky

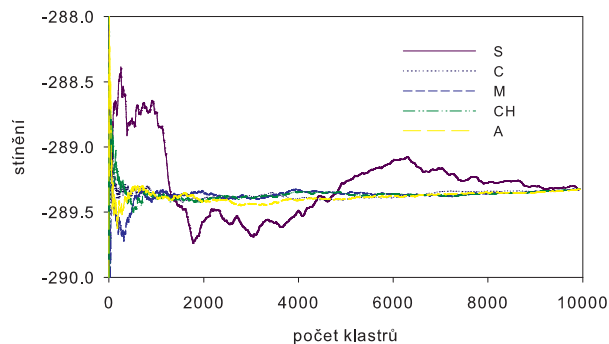
### 4.3 Preselekcce klastrů

Vzhledem k tomu, že při přímočarém průměrování přes všechny vyextrahované klastry průměrné hodnoty příslušných NMR stínění konvergovaly velmi pomalu, přistoupil jsem k záměrnému výběru klastrů. Tato metoda je založena na výběru podle blízkosti lokální hustoty v přesně definovaném okolí rozpuštěné látky k průměrné hustotě klastrů, zjištěné na základě prostorové distribuční funkce. Tento způsob vychází z úvahy, že klastry, které budou svou hustotou blízko průměrné hustotě  $\rho$ , budou mít i určitou vlastnost blízko průměrné  $X$  (obr. 4.15).

Klastry byly seřazeny dle několika způsobů. Prvním z nich byla analýza na základě prostorové distribuční funkce vyrobené pouze z atomů uhlíku (způsob C). Druhým způsobem byla hustota na základě hmotnostně vážených atomů (dále M), třetí nábojová hustota (dále CH) a poslední číselná hustota (dále A). Z takto seřazených klastrů vykazovaly průměry NMR stínění klastrů povětšinou mnohem lepší konvergenci vzhledem ke konečnému průměru než v případě přímočarého průměrování (S). Měřítkem konvergence byl integrál  $d$  absolutní hodnoty rozdílu aktuální hodnoty průměru od konečného průměru, viz. rovnice 4.2. Takto



Obrázek 4.15: Vztah hustoty a veličin a jejich průměrných hodnot



Obrázek 4.16: Vývoj průměrné hodnoty stínění na počtu klastrů

získaný integrál byl zrelativizován dělením hodnotou integrálu pro přímočaré průměrování. Tento vyhodnocovací parametr srovnává odchylku aktuální hodnoty průměru NMR stínění  $\sigma_{ave}(r)$  od konečné hodnoty průměru  $\sigma_{ave}(N)$ . Menší hodnota parametru tedy znamená lepší konvergenci, jelikož hodnota méně se odchyluje od průměrné hodnoty, a tudíž integrál je absolutní hodnoty odchylky je menší (viz. obr. 4.16).

$$d = \int_1^N |\sigma_{ave}(r) - \sigma_{ave}(N)| dr \quad (4.2)$$

### 4.3.1 Modelový systém A

V případě boxu rr-1@3 vykazoval vzorek 10000 klastrů zlepšení konvergence v případě všech typů NMR signálů (tabulka 4.4 vlevo). Tato tabulka srovnává tzv. relativní integrály, které jsem definoval jako podíl integrálu specifického řazení klastrů vůči integrálu sériově řazených klastrů. Tedy první sloupec pro sériově řazené klastry má vždy číslo 1. Z průměrných hodnot relativních integrálů je vidět, že nejlepší konvergenci pro tento box vykázalo řazení na základě nábojově vážených atomů (CH), kdy průměrná hodnota činila 0,27, ovšem celkem stejné hodnoty jsem obdržel i pro hmotnostně vážený výběr M (0,28) a nevážený průměr A (0,31). Trochu odlehlejší hodnotu 0,42 jsem získal pro případ, kdy se v potaz braly pouze uhlíkové atomy (C).

V případě boxu rs-1@3 vykazoval vzorek 10000 klastrů podobné trendy jako v případě předchozího boxu rr-1@3. Opět byly jednotlivé typy řazení klastrů vcelku srovnatelné (tabulka 4.4 vpravo), zejména ty zahrnující všechny atomy v boxu. Tentokrát nejlepší průměrný integrál vykázal nevážený výběr A s hodnotou 0,29, avšak blízkou hodnotu vykazoval i nábojově vážený výběr CH a hmotnostně vážený výběr M s hodnotami 0,30 a 0,31. Opět nejmenší známky zlepšení vykazoval uhlíkový výběr C s hodnotou 0,50.

Výsledky obdržené na boxu sr-1@3 (tabulka 4.5 vlevo) se kvalitativně držely trendu nastaveného boxy rr-1@3 a rs-1@3. Jen v tomto případě již s větším rozdílem se jako nejlepší způsob řazení klastrů ukázala nevážená metoda A s hodnotou 0,23. Srovnatelnou

hodnotu měli metody CH a M s hodnotami 0,28 a 0,29. Nejhorší se opět ukázala metoda C s hodnotou 0,36.

V případě boxu ss-1@3 se výsledky (tabulka 4.5 vpravo) trochu odlišovaly od předchozího případu, kdy signál číslo 5 nevykazoval pro žádný případ zlepšení, což se dá vysvětlit jako náhodná chyba v jinak celku jasném trendu zlepšování konvergence. V tomto případě jsou průměrné relativní integrály zkráceny odchylkou signálu 5, kdy nejlepší hodnota vychází pro metodu C s hodnotou 0,39, dále 0,51 pro metodu A, 0,56 pro metodu CH a 0,58 pro metodu M. Neuvažují-li v průměru signál 5, zůstává pořadí metod stejné, jen hodnoty se zmenší na 0,33 pro metodu C, 0,39 pro metodu A, 0,40 pro metodu CH a 0,43 pro metodu M.

Tabulka 4.4: Relativní integrály konvergence pro box rr-1@3 (vlevo) a rs-1@3 (vpravo)

signál	S	C	M	CH	A	S	C	M	CH	A
1	1,00	0,23	0,24	0,25	0,31	1,00	0,62	0,59	0,62	0,46
2	1,00	0,18	0,13	0,21	0,24	1,00	0,56	0,35	0,33	0,24
3	1,00	0,27	0,40	0,34	0,33	1,00	0,24	0,11	0,15	0,22
4	1,00	0,23	0,14	0,08	0,22	1,00	0,20	0,16	0,24	0,34
5	1,00	0,29	0,25	0,24	0,32	1,00	0,90	0,47	0,47	0,42
6	1,00	0,58	0,57	0,57	0,53	1,00	0,16	0,18	0,23	0,15
7	1,00	1,15	0,43	0,30	0,35	1,00	0,96	0,32	0,24	0,31
8	1,00	0,22	0,31	0,30	0,22	1,00	0,58	0,23	0,23	0,21
9	1,00	0,18	0,15	0,16	0,17	1,00	0,25	0,23	0,15	0,31
10	1,00	0,69	0,41	0,40	0,24	1,00	0,76	0,59	0,54	0,17
11	1,00	0,45	0,12	0,14	0,28	1,00	0,40	0,23	0,21	0,20
12	1,00	0,57	0,18	0,18	0,46	1,00	0,44	0,29	0,23	0,45
průměr	1,00	0,42	0,28	0,27	0,31	1,00	0,58	0,31	0,30	0,29

Tabulka 4.5: Relativní integrál konvergence pro box sr-1@3 (vlevo) a ss-1@3 (vpravo)

signál	S	C	M	CH	A	S	C	M	CH	A
1	1,00	0,62	0,36	0,27	0,22	1,00	0,24	0,40	0,41	0,39
2	1,00	0,30	0,23	0,26	0,24	1,00	0,08	0,19	0,21	0,23
3	1,00	0,41	0,44	0,39	0,20	1,00	0,12	0,29	0,26	0,13
4	1,00	0,41	0,21	0,16	0,22	1,00	0,28	0,40	0,40	0,53
5	1,00	0,23	0,30	0,22	0,26	1,00	1,01	2,27	2,26	1,89
6	1,00	0,24	0,28	0,28	0,35	1,00	0,45	0,45	0,38	0,19
7	1,00	0,76	0,35	0,44	0,47	1,00	0,48	0,67	0,57	0,89
8	1,00	0,51	0,19	0,19	0,24	1,00	0,29	0,78	0,64	0,25
9	1,00	0,16	0,13	0,10	0,07	1,00	0,55	0,27	0,40	0,81
10	1,00	0,36	0,29	0,35	0,15	1,00	0,64	0,41	0,34	0,22
11	1,00	0,16	0,41	0,42	0,17	1,00	0,26	0,38	0,36	0,24
12	1,00	0,19	0,28	0,27	0,15	1,00	0,28	0,45	0,44	0,40
	1,00	0,36	0,29	0,28	0,23	1,00	0,39	0,58	0,56	0,51

### 4.3.2 Modelový systém B

Jako v případě boxu **1@3** tak i 10000 klastrů boxu **2@1** v případě aplikace výběrové procedury poskytuje zlepšení konvergenčních kritérií průměru oproti přímočarému průměrování. V případě boxu **rr-2@1** došlo ve všech případech preselekce k zlepšení konvergence k průměru (tab. 4.6 vlevo) s výjimkou metody C u signálu 9. kde je hodnota mírně přes 1 (1,09). Největší zlepšení vykázala metoda CH, s průměrnou hodnotou 0,32. Za ní jsou s lehkým odstupem metody A a M s hodnotou 0,34. Nejhorší výsledek měla metoda C s průměrnou hodnotou 0,50.

Box **rs-2@1** také vykázal velké zlepšení oproti přímočarému průměrování (tab. 4.6 vpravo). Nejlépe v tomto případě vyšla metoda M s průměrnou hodnotou 0,16, o trochu hůře dopadla metoda CH s hodnotou 0,17. Další metody C a A vykázaly průměrnou hodnotu 0,22 a 0,24. V případě tohoto boxu se nevyskytly žádné odlehle výsledky.

V případě boxu **sr-2@1** se opět nevyskytly žádné odlehle hodnoty jako v případě boxu **rs-2@1** a také došlo k celkovému zlepšení konvergence (tab. 4.7 vlevo). Nejlépe v tomto případě vyšla metoda A s průměrnou hodnotou 0,16, o něco hůře dopadla metoda C s průměrnou hodnotou 0,18, dále vykázaly metody M A CH průměrné hodnoty 0,21 a 0,20.

V případě boxu **ss-2@1** došlo ve většině případů k zlepšení konvergence s výjimkou signálu 5 a 6, který vykazoval mírně vyšší hodnoty (tab. 4.7 vpravo). Nejlépe v tomto případě vyšla metoda C s průměrnou hodnotou 0,32, dále metoda A s hodnotou 0,42, metoda CH s hodnotou 0,56 a metoda M s hodnotou 0,58.

Tabulka 4.6: Relativní integrály konvergence pro box **rr-2@1** (vlevo) a box **rs-2@1** (vpravo)

signál	S	C	M	CH	A	S	C	M	CH	A
1	1,00	0,14	0,39	0,38	0,10	1,00	0,07	0,16	0,17	0,04
2	1,00	0,63	0,10	0,09	0,18	1,00	0,24	0,16	0,13	0,40
3	1,00	0,52	0,37	0,35	0,48	1,00	0,31	0,28	0,36	0,51
4	1,00	0,64	0,39	0,34	0,32	1,00	0,06	0,05	0,06	0,11
5	1,00	0,21	0,48	0,44	0,13	1,00	0,16	0,11	0,11	0,12
6	1,00	0,23	0,29	0,25	0,11	1,00	0,23	0,28	0,24	0,21
7	1,00	0,33	0,39	0,35	0,25	1,00	0,31	0,29	0,33	0,65
8	1,00	0,50	0,38	0,39	0,42	1,00	0,09	0,13	0,14	0,11
9	1,00	1,06	0,73	0,72	0,91	1,00	0,07	0,04	0,05	0,05
10	1,00	0,61	0,16	0,20	0,46	1,00	0,21	0,02	0,02	0,14
11	1,00	0,47	0,15	0,13	0,36	1,00	0,38	0,16	0,16	0,26
12	1,00	0,64	0,23	0,19	0,40	1,00	0,54	0,22	0,23	0,33
průměr	1,00	0,50	0,34	0,32	0,34	1,00	0,22	0,16	0,17	0,24

Tabulka 4.7: Relativní integrály konvergence pro box sr-**2@1** (vlevo) a box ss-**2@1** (vpravo)

signál	S	C	M	CH	A	S	C	M	CH	A
1	1,00	0,10	0,41	0,36	0,06	1,00	0,12	0,75	0,68	0,25
2	1,00	0,07	0,09	0,06	0,17	1,00	0,35	0,24	0,26	0,29
3	1,00	0,25	0,35	0,34	0,12	1,00	0,27	0,51	0,51	0,47
4	1,00	0,26	0,36	0,31	0,07	1,00	0,43	0,66	0,63	0,55
5	1,00	0,15	0,24	0,25	0,09	1,00	0,22	1,22	1,14	0,71
6	1,00	0,13	0,07	0,06	0,06	1,00	1,19	1,19	1,08	0,99
7	1,00	0,58	0,10	0,15	0,53	1,00	0,06	0,18	0,17	0,23
8	1,00	0,05	0,31	0,28	0,03	1,00	0,22	0,66	0,64	0,53
9	1,00	0,22	0,06	0,14	0,54	1,00	0,24	0,89	0,86	0,63
10	1,00	0,07	0,26	0,23	0,03	1,00	0,39	0,32	0,35	0,20
11	1,00	0,11	0,07	0,05	0,06	1,00	0,35	0,36	0,37	0,20
12	1,00	0,18	0,23	0,20	0,09	1,00	0,11	0,09	0,11	0,13
průměr	1,00	0,18	0,21	0,20	0,16	1,00	0,32	0,58	0,56	0,43

### 4.3.3 Modelový systém C

V případě sady boxů **2@3** se konvergence v případě preselekce v průměru zlepšila od případu přímočarého průměrování. U boxu rr-**2@3** v souladu s trendem v celém souboru boxu došlo také k zlepšení konvergence s výjimkou odlehlých hodnot v případě signálů 2 a 8 (tab. 4.8 vlevo). Nejlépe vyšla zde metoda A s průměrnou hodnotou 0,43. O něco horší byla metoda C s hodnotou 0,46, dále metoda CH s hodnotou 0,61 a M s hodnotou 0,67. Neuvažují-li do průměru odlehlé signály 2 a 8 vyjde jako nejlepší metoda C s hodnotou 0,37, dále metoda A s hodnotou 0,38, metoda CH s hodnotou 0,47 a metoda M s hodnotou 0,52.

V případě boxu rs-**2@3** došlo k zlepšení konvergence s výjimkou u odlehlých hodnot u signálů 3 a 5 (tab. 4.8 vpravo). Nejlépe v tomto případě vyšla metoda A s průměrnou hodnotou 0,44, dále se umístila metoda C s hodnotou 0,50 a metody M a CH s hodnotou 0,55. Zanedbám-li v průměru odlehlé signály 3 a 5, vyjde jako nejlepší metoda A s průměrnou hodnotou 0,36, dále metoda CH s hodnotou 0,36, metoda M s hodnotou 0,40 a metoda C s hodnotou 0,48.

V případě boxu sr-**2@3** došlo k celkovému zlepšení konvergence s absencí jakýchkoli odlehlých hodnot (tab. 4.9 vlevo). Jako nejlepší vyšla metoda M s průměrnou hodnotou 0,32, dále metoda CH a A s hodnotou 0,33 a metoda M s hodnotou 0,37.

Box ss-**2@3** se opět jako předchozí box rs-**2@3** vykazoval zlepšením konvergence s výjimkou signálů 3 a 5 (tab. 4.9 vpravo). Jako nejlepší v tomto případě vyšla metoda C s průměrnou hodnotou 0,42, dále metoda A s hodnotou 0,48, metoda CH s hodnotou 0,65 a metoda M s hodnotou 0,68. Zanedbám-li v průměru odlehlé hodnoty signálů 3 a 5, vyjde jako nejlepší opět metoda C s hodnotou 0,40, dále metoda A s hodnotou 0,42. Jen v případě metoda CH a M dojde k prohození pořadí, kdy metoda M má hodnotou 0,47 a metoda CH hodnotu 0,50.

Tabulka 4.8: Relativní integrály konvergence pro box rr-2@3 (vlevo) a box rs-2@3 (vpravo)

signál	S	C	M	CH	A	S	C	M	CH	A
1	1,00	0,28	0,54	0,57	0,24	1,00	0,31	0,30	0,23	0,26
2	1,00	0,95	1,42	1,18	0,64	1,00	0,64	0,95	0,78	0,31
3	1,00	0,38	0,50	0,45	0,53	1,00	0,52	1,27	1,07	0,50
4	1,00	0,18	0,45	0,33	0,29	1,00	0,42	0,31	0,27	0,27
5	1,00	0,55	0,92	0,81	0,35	1,00	0,76	1,31	1,82	1,08
6	1,00	0,70	0,70	0,68	0,70	1,00	0,16	0,36	0,30	0,18
7	1,00	0,60	1,11	0,93	0,49	1,00	0,48	0,61	0,61	1,02
8	1,00	0,84	1,42	1,45	0,73	1,00	0,29	0,21	0,21	0,23
9	1,00	0,46	0,17	0,16	0,14	1,00	0,66	0,19	0,15	0,36
10	1,00	0,16	0,39	0,26	0,49	1,00	0,38	0,37	0,49	0,42
11	1,00	0,22	0,29	0,34	0,42	1,00	0,90	0,54	0,46	0,37
12	1,00	0,18	0,12	0,13	0,18	1,00	0,52	0,21	0,18	0,22
průměr	1,00	0,46	0,67	0,61	0,43	1,00	0,50	0,55	0,55	0,44

Tabulka 4.9: Relativní integrály konvergence pro box sr-2@3 (vlevo) a box ss-2@3 (vpravo)

signál	S	C	M	CH	A	S	C	M	CH	A
1	1,00	0,61	0,52	0,58	0,47	1,00	0,35	0,17	0,17	0,15
2	1,00	0,48	0,63	0,60	0,39	1,00	0,52	0,38	0,46	0,36
3	1,00	0,33	0,36	0,33	0,15	1,00	0,54	1,75	1,31	0,45
4	1,00	0,18	0,19	0,16	0,27	1,00	0,47	0,34	0,39	0,45
5	1,00	0,29	0,35	0,34	0,25	1,00	0,51	1,75	1,50	1,10
6	1,00	0,80	0,27	0,33	0,65	1,00	0,57	0,61	0,42	0,59
7	1,00	0,40	0,30	0,30	0,27	1,00	0,40	0,89	1,08	0,65
8	1,00	0,25	0,31	0,34	0,45	1,00	0,27	0,48	0,54	0,46
9	1,00	0,14	0,26	0,27	0,46	1,00	0,55	0,13	0,14	0,23
10	1,00	0,21	0,16	0,23	0,20	1,00	0,49	0,57	0,58	0,42
11	1,00	0,46	0,26	0,23	0,24	1,00	0,18	0,60	0,71	0,51
12	1,00	0,34	0,30	0,22	0,21	1,00	0,21	0,53	0,52	0,37
průměr	1,00	0,37	0,32	0,33	0,33	1,00	0,42	0,68	0,65	0,48

Z výše uvedených tabulek shrnující konvergenci vyplývá, že metoda preselekcce klastrů ve většina případů výrazně zlepšuje konvergenci daných veličin. Tedy je tuto metodu možné použít k výběru menšího vzorku, jež bude reprezentovat celý systém a v budoucnu tento menší vzorek zpracovat lepší výpočetní metodou a tím dostat lepší výsledky.

## 5 Závěr

V rámci této práce jsem teoreticky prozkoumal odlišné fyzikální chování chirálních systémů tvořených roztokem chirálních látek v chirálním rozpouštědle. Všechny modelové systémy vykázaly ve větší či menší míře odlišné chování pro různé kombinace absolutní konfigurací rozpuštěné látky a rozpouštědla. Prozkoumal jsem rozdíly v rámci vypočtených NMR posunů, získaných z klastrů extrahovaných z molekulárně dynamické simulace. Tento přístup se ukázal jako nevyhovující z hlediska reprodukce experimentální posunů. Důvodem mohlo být jednak malý počet klastrů a také nedostatek výpočetního času.

Dále jsem analyzoval rozdíly v rámci radiálních distribučních funkcí a zastoupení konformerů. V případě analýzy rozdílů v radiálních distribučních funkcí jsem získal rozdíly, jejichž velikost byla již v souladu s velikostí experimentálních NMR posunů. Stejného trendu jsem docílil i v případě analýzy konformací z průběhu Helmholtzovy energie, získané metodou WHAM, kde ovšem konvergence u některých simulací nebyla zcela uspokojivá. V rámci výpočtu NMR posunů z geometrií získaných molekulární dynamikou, byla vyvinuta metodou selektivního výběru klastrů na základě jejich blízkosti k průměrné hustotě systémů. Tato metoda výrazně urychlila konvergenci systému cca 10 krát.



# 6 Seznam symbolů a zkratek

$L$  hrana simulační buňky.

$\epsilon'_r$  relativní permitivita dielektrika v nekonečnu.

$t_0$  počáteční čas.

$D_{eq}$  disociační energie.

$E_e$  elektronová energie.

$E_k$  kinetická energie.

$E_p$  potenciální energie.

$F$  Helmholtzova energie.

$G$  Gibbsova energie.

$H_e$  elektronový Hamiltonián.

$K$  mezní velikost vektoru v reciprokém prostoru.

$K_r$  vazebná silová konstanta.

$K_\phi$  silová konstanta pro pravou torzi.

$K_\theta$  silová konstanta pro deformaci vazebného úhlu.

$K_i$  silová konstanta pro nepravou torzi.

$N_f$  počet stupňů volnosti.

$O(h^2)$  numerická chyba druhého řádu.

$Q(\mathbf{k})$  Fourierova transformace nábojového rozložení.

$T_n$  operátor kinetické energie jader.

$U$  interakční potenciál.

$Z_{NPT}$  isotermicko-isobarická partiční funkce.

$Z_{NVT}$  kanonická partiční funkce.

$Z_{\mu VT}$  grandkanonická partiční funkce.

$\Psi$  celková vlnová funkce molekuly.

$\alpha$  separační faktor.

$\alpha_i$  polarizovatelnost.

$E$  intezita elektrického pole.

$M$  dipólový moment simulační buňky.

$\mathbf{R}$  jaderné souřadnice.  
 $\mathbf{k}$  vektor v reciprokém prostoru.  
 $\mathbf{n}$  celočíselný vektor.  
 $\mathbf{r}$  vektor elektronových souřadnic.  
 $\chi$  elektronová vlnová funkce.  
 $\delta$  fázový posun potenciálu pravé torze.  
 $\gamma_K$  jaderný gyromagnetický poměr.  
 $\kappa$  tepelná vodivost.  
 $\mathbf{A}^{tot}$  vektorový potenciál.  
 $\mathbf{B}$  magnetická indukce.  
 $\mathbf{D}_{KL}$  tenzor klasické dipolární interakce.  
 $\mathbf{E}_k$  tenzor kinetické energie.  
 $\mathbf{I}_K$  jaderný spinový operátor.  
 $\mathbf{J}_{KL}$  tenzor spin-spin interakce.  
 $\mathbf{K}_{KL}$  redukovaný tenzor spin-spin interakce.  
 $\mathbf{M}_K$  magnetický dipólový moment.  
 $\Xi$  viriálový tenzor.  
 $\pi_i$  operátor kinetického momentu.  
 $\sigma_K$  jaderný magnetický stínící tenzor.  
 $\mu_B$  jaderný magnetický stínící tenzor.  
 $\phi_0$  rovnovážná hodnota nepravé torze.  
 $\rho$  číselná hustota systému.  
 $\sigma$  parametr sigma Lennard-Jonesova potenciálu.  
 $\sigma_{ave}(r)$  průměr chemických stínění.  
 $\theta_{eq}$  rovnovážná hodnota vazebného úhlu.  
 $\varepsilon$  parametr epsilon Lennard-Jonesova potenciálu.  
 $\varphi$  jaderná vlnová funkce.  
 $a$  síla vazby Morseova potenciálu.  
 $g(r)$  párová korelační funkce.

$h$  numerický krok.

$p$  tlak.

$q$  náboje částic.

$r_0$  rovnovážná vzdálenost.

$r_c$  mezní vzdálenost.

$r_{eq}$  rovnovážná vzdálenost jader.

$r_{ik}$  vzdálenost mezi atomy  $i$  a  $k$ .

$E$  celková energie systému.

$T$  termodynamická teplota.

**A** metoda řazení klastrů podle číselné lokální hustoty.

**C** metoda řazení klastrů podle lokální hustoty uhlíkových atomů.

**CH** metoda řazení klastrů podle nábojové lokální hustoty.

**DFT** teorie funkcionálu elektronové hustoty.

**M** metoda řazení klastrů podle hmotnostně vážené lokální hustoty.

**MD** molekulární dynamika.

**NMR** nukleární magnetická rezonance.

**PMF** angl. potential of mean force.

**RDF** párová radiální distribuční funkce.

**S** metoda přímočarého průměrování klastrů.

**WHAM** metoda vážených histogramů.

## 7 Použitá literatura

- [1] Šebestík, J.; Bouř, P. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *451*, 233–236.
- [2] Zhao, C. F.; Diemert, S.; Cann, N. M. *J. Chromatogr., A* **2009**, *1216*, 5968–5978.
- [3] Choi, Y.-H.; Yang, C.-H.; Kim, H.-W.; Jung, S. *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 393–397.
- [4] Alder, B. J.; Wainwright, T. E. *J. Chem. Phys.* **1959**, *31*, 459–466.
- [5] Rahman, A. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, A405–A411.
- [6] Car, R.; Parrinello, M. *Phys. Rev.* **1985**, *55*, 2471.
- [7] Verlet, L. *Phys. Rev.* **1967**, *159*, 98–103.
- [8] Evans, D. J.; Morriss, J. P. *Comput. Phys. Rev.* **1984**, *1*, 297–.
- [9] Hockney, R. W.; Goel, S. P.; Eastwood, J. *J. Comp. Phys.* **1974**, *14*, 148–158.
- [10] Morse, P. M. *Phys. Rev.* **1929**, *34*, 57–64.
- [11] Lennard-Jones, J. E. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1924**, *106*, 463–477.
- [12] Buckingham, R. A. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences* **1938**, *168*, 264–283.
- [13] Ponder, J. W.; Case, D. A. *Adv. Prot. Chem.* **2003**, *66*, 27–85.
- [14] Warshel, A.; Sharma, P. K.; Kato, M.; Parson, W. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1764*, 1647–1676.
- [15] Berendsen, H. J. C.; Grigera, J. R.; Straatsma, T. P. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6269–6271.
- [16] Adams, D.; Adams, E. ands Hills, G. *Mol. Phys.* **1979**, *38*, 387–400.
- [17] Ewald, P. *Ann. Phys.* **1921**, *64*, 253–287.
- [18] Darden, T. and York, D.; Pedersen, L. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 10089–10092.
- [19] Essman, U.; Perera, L.; Berkowitz, M. L. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 8577–8593.
- [20] Tironi, I. G.; Sperb, R.; Smith, P. E.; Van Gunsteren, W. F. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 5451–5459.
- [21] Allen, M. P.; Tildesly, D. J. *Computer Simulation of Liquids*; Oxford University Press: New York: 1987.
- [22] Svishchev, I. M.; Kusalik, P. G. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3049–3058.
- [23] McQuarrie, D. A. *Statistical Mechanics*; New York: Harper & Row: 1976.
- [24] Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 300–313.
- [25] Torrie, G.; Valleau, J. *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *28*, 578–581.

- [26] Roux, B. *Comput. Phys. Commun.* **1995**, *91*, 275–282.
- [27] Kumar, S.; Rosenberg, J. M.; Bouzida, D.; Swendsen, R. H.; Kollman, P. A. *J. Comput. Chem.* **1992**, *13*, 1011–1021.
- [28] Woolf, T. B.; Roux, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5916–5926.
- [29] Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; Van Gunsteren, W. F.; DiNola, A.; Haak, J. R. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 3684–3690.
- [30] Andersen, H. C. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 2384–2393.
- [31] Grest, G. S.; Kremer, K. *Phys. Rev. A* **1986**, *33*, 3628–3631.
- [32] Nosé, S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 511–519.
- [33] Abragam, A. *The Principles of Nuclear Magnetic Resonance*; Oxford University Press:Oxford: 1961.
- [34] Helgaker, T.; Jaszunski, M.; Ruud, K. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 293–352.
- [35] Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1950**, *78*, 699–703.
- [36] Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1953**, *91*, 303–307.
- [37] Martínez, L.; Andrade, R.; Birgin, E. G.; Martínez, J. M. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2157–2164.
- [38] Case, D. A. *et al.* “AMBER 10”, 2008.
- [39] Hess, B.; Kutzner, C.; van der Spoel, D.; Lindahl, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 435–447.
- [40] Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1157–1174.
- [41] Frisch, M. J. *et al.* “Gaussian 09, Revision B.01”, 2009.
- [42] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
- [43] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [44] Sokalski,; Sneddon, S. F. *J. Mol. Graphics Modell* **1991**, *9*, 74–77.
- [45] Bayly, C. I.; Cieplak, P.; Cornell, W.; Kollman, P. A. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 10269–10280.
- [46] Wang, J.; Wang, W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Mol. Graphics Modell.* **2006**, *25*, 247–260.
- [47] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.