

Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta

DIPLOMOVÁ PRÁCE



Filip Šebesta

Studium elektronových vlastností a reakčních mechanismů komplexů Pt(IV) metodami kvantové chemie

Katedra chemické fyziky a optiky

Vedoucí diplomové práce:
Prof. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.

Studijní program: Fyzika
Studijní obor: Biofyzika a chemická fyzika

Praha, 2013

Děkuji rodičům a blízkým za podporu při studiu a svému školiteli Prof. Jaroslavu Burdovi za obětavé vedení diplomové práce. Dále děkuji RNDr. Zdeňku Futerovi Ph.D. za správu výpočetní techniky a Katedře chemické fyziky a optiky za poskytnuté zázemí.

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou 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 22. dubna 2013

Název práce: Studium elektronových vlastností a reakčních mechanismů komplexů Pt(IV) metodami kvantové chemie.
Autor: Filip Šebesta
Katedra: Katedra chemické fyziky a optiky, Ke Karlovu 3, 121 16 Praha 2
Vedoucí: Prof. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.
Katedra chemické fyziky a optiky
E-mail vedoucího: burda@karlov.mff.cuni.cz

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'-deoxyguanosin-5'-monofosfát) a cGMP (cyklický 2'-deoxyguanosinmonofosfát) s platičtým komplexem Pt^{IV}(dach)Cl₄ (dach=diaminocyklohexan). V oxidačním procesu GMP pomocí tetraplatiny dochází nejprve k jeho navázání na guanin do pozice N7. Následuje nukleofilní atak 5'-fosfátu nebo 5'-hydroxyly na uhlík C8 guaninu, kdy dojde k přenosu dvou elektronů a výsledkem reakce je 8-oxo-guanin a Pt^{II}(dach)Cl₂. Vzniklý Pt(II) komplex narozdíl od kineticky inertního reaktantu vykazuje protirakovinnou aktivitu. U cGMP končí mechanismus substituční reakcí za vzniku Pt^{IV}(dach)Cl₃(N7-cGMP). Optimalizace struktur jsou provedeny na úrovni DFT s funkcioálem B3LYP v bázi 6-31G(d) s použitím implicitního solvatačního modelu IEFPCM/UA0. Na úrovni B3LYP/6-311++G(2df,2pd) v solvatačním modelu IEFPCM/sUAKS byly dále stanoveny energetické parametry reakce. Nakonec byly ze znalosti tranzitních stavů určeny rychlostní konstanty a porovnány s experimentálními hodnotami.

Klíčová slova: platina, guanin, rakovina, redukční mechanismus, DFT

Title: Quantum chemical study of the electron properties of various platinum(IV) complexes and their reaction mechanisms
Author: Filip Šebesta
Department: Department of Chemical Physics and Optics, Ke Karlovu 3, 121 16 Prague 2
Supervisor: Prof. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.
Department of Chemical Physics and Optics
Supervisor's E-mail: burda@karlov.mff.cuni.cz

Abstract:

It has been proven that platinum complexes are active in anticancer treatment as well as several other transition metals complexes. 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) and cGMP (cyclic 2'-deoxyguanosine-monophosphate) with a platinum complex Pt^{IV}(dach)Cl₄ (dach=diaminocyclohexane). In these two cases the Pt(IV) complex is only reduced in the presence of 5'-dGMP. The first part of the explored mechanism is the substitution reaction where a coordinate-covalent bond between platinum and nitrogen N7 of guanine is formed. In the next step oxygen of phosphate group is transferred to the C8 site. Subsequently the Pt(IV) complex is reduced. The final products represent 8-oxo-GMP and Pt^{II}(dach)Cl₂, which are active in anticancer treatment in comparison with the kinetically inert reactant. The substitution of a chloride anion ends the reaction path for cGMP forming Pt^{IV}(dach)Cl₃(N7-cGMP) complex. The structures were optimized at the DFT level with B3LYP functional in the basis set 6-31G(d) and PCM/UA0 solvation model. The energy parameters were computed at the B3LYP/6-311++G(2df,2pd) level in the IEFPCM/sUAKS solvation model. Finally, the rate constants were determined and compared with experimental data.

Keywords: platinum, guanine, cancer, reduction mechanism, DFT

Obsah

1	Úvod.....	6
2	Teorie.....	7
2.1	Metody kvantové chemie	7
2.2	Bornova-Oppenheimerova aproximace.....	7
2.3	Hartree-Fockova aproximace	8
2.4	Roothanovy rovnice	10
2.5	Teorie hustotního funkcionálu.....	11
2.6	SCF.....	13
2.7	Báze	14
2.8	Relativistická teorie hustotního funkcionálu a ZORA	15
2.9	Pseudopotenciály	17
2.10	QM/MM	18
2.11	Termochemie	23
2.12	Výpočty volné energie a chemická kinetika.....	24
2.13	Model polarizovaného kontinua	27
2.14	Natural bond orbitals (NBO).....	28
2.15	ETS-NOCV analýza	30
3	Výpočetní detaily	32
4	Výsledky a diskuse.....	34
4.1	Reaktanty.....	34
4.2	Substituční reakce.....	37
4.2.1	Přímý asociační mechanismus	39
4.2.2	Basolův-Pearsonův autokatalytický mechanismus	41
4.2.3	Energetický průběh substituční reakce a změny v elektronové hustotě.....	43
4.3	Redukční část reakčního mechanismu.....	49
4.3.1	Kolmé uspořádání	49
4.3.2	Redukce při ekvatoriální konfiguraci 5'-dGMP v komplexu	52
4.3.3	Energetická bilance redukčního kroku.....	56
4.4	Hydrolýza 5'-dGMP-anhydridu.....	59
5	Závěr	62
6	Použitá literatura	63
7	Seznam obrázků, grafů a tabulek	66
8	Seznam zkratk	69
9	Přílohy	70

1 Úvod

Stejně jako u mnoha jiných komplexů tranzitních kovů byly i u komplexů platiny prokázány protirakovinné účinky.

Prvním objeveným komplexem platiny s protirakovinnými účinky se stal zásluhou Barnetta Rosenberga na konci 60. let minulého století komplex cisplatiny $\text{cis}-(\text{NH}_3)_2\text{PtCl}_2$ (cis-diamino-dichloro-platina(II)). (1) 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- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2)((\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)_2\text{Cl}_2)]$ (satraplatina). $\text{Pt}(\text{IV})$ komplexy jsou ale kineticky inertní, a proto se předpokládá, že v organismu musí dojít k jejich redukci na $\text{Pt}(\text{II})$ komplexy, aby bylo dosaženo jejich protirakovinné aktivity.

V laboratořích bylo již také pozorováno přímé navázání komplexů $\text{Pt}(\text{IV})$ na DNA in vitro, ale jeho detailní průběh není stále známý. (2) (3) Na základě DFT studie provedené skupinou prof. J. Burdy bylo prokázáno, že aktivační mechanismus zahrnující dvoukrokovou hydrataci podobně jako u cisplatiny je velmi málo pravděpodobný. (4)

V současnosti se zkoumá reaktivita několika $\text{Pt}(\text{IV})$ komplexů, jejichž dva ligandy představují vždy chloridové anionty. Nejreaktivnější sloučenině této skupiny odpovídá $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ (dach = diaminocyklohexan), který oxiduje 2'-deoxyguanosin-5'-monofosfát (5'-dGMP) nebo 2'-deoxyguanosin-3'-monofosfát (3'-dGMP). V oxidačním procesu GMP (2'-deoxyguanosinmonofosfát) pomocí $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ dochází nejprve k jeho navázání na guanin do pozice N7. Následuje nukleofilní ataku 5'-fosfátu nebo 5'-hydroxyly na uhlík C8 guaninu, kdy dojde k přenosu dvou elektronů a výsledkem reakce je (5'-O-C8)-G a $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$. V případě, že reaktantem byl 5'-GMP, je anhydrid (5'-O-C8)-G dále hydrolyzován a výsledný produkt reakce představuje 8-oxo-5'-dGMP. Jestliže se $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ naváže na cyklickou strukturu GMP (cGMP), další reakce, při níž dochází k oxidaci, již neprobíhají. (5)

Tato práce se zaměřuje především na reakci $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ s 5'-dGMP, při které dochází k potřebné redukci na $\text{Pt}(\text{II})$ komplex. Okrajově se také zabývá studiem interakce tetraplatiny s cGMP vedoucí ke vzniku molekuly $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_3\text{cGMP}$. V prvním kroku reakce, substituci chloridové ligandu, studujeme přímý asociační a Basolův-Pearsonův autokatalytický mechanismus. (5) V druhém případě navíc srovnáváme jeho průběh i pro komplexy $\text{Pt}(\text{N},\text{N}-\text{NH}_2\text{CH}_3\text{CH}_3\text{NH}_2)\text{Cl}_4$ a $\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$. Dále si klademe za cíl stanovit, zda navázání dGMP bude probíhat do axiální nebo ekvatoriální pozice $\text{Pt}(\text{IV})$ komplexu a sledovat rozdíly ve vývoji jednotlivých konfigurací v dalších fázích reakce. V průběhu mechanismu se věnujeme porovnání geometrií systémů a změnám v rozložení jejich elektronové hustoty. Nakonec určíme energetickou bilanci jednotlivých kroků mechanismu a jim odpovídající rychlostní konstanty, které porovnáme s experimentálními hodnotami.

2 Teorie

V následujícím textu je čerpáno z mé bakalářské práce (6) a jejich zdrojů, přičemž představuje první kroky při studiu výše uvedené reakce. Kapitoly 2.1 až 2.4 jsou čerpány z (7), kapitola 2.5 z ref. (7), (8), (9), (10), kapitoly 2.6 a 2.7 z ref. (7) a (10), kapitola 2.8 z ref. (11), kapitola 2.9 z ref. (12), kapitola 2.10 z ref. (13), (14), (15), (16), (17), (18), kapitola 2.11 z ref. (19), (20), kapitola 2.12 z ref. (21), (22), (23), (24), kapitola 2.13 z ref. (25) a jeho zdrojů, kapitola 2.14 z ref. (26), (27), kapitola 2.15 z ref. (28).

2.1 Metody kvantové chemie

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 mnohočástečnou vlnovou funkci jader a elektronů atomů

$$\hat{H}|\psi\rangle = E|\psi\rangle, \quad (1)$$

v níž E udává energie celého systému a hamiltonián \hat{H} představuje operátor energie, přičemž užíváme nerelativistickou Schrödingerovu rovnici. Hamiltonián tudíž nezahrnuje výrazy odpovídající spin-spinové a spin-orbitální interakci a má tvar

$$\begin{aligned} \hat{H} = & - \sum_{A=1}^N \frac{\Delta_A}{2 M_A} - \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2 m_e} - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \\ & + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|}, \end{aligned} \quad (2)$$

kde první dva členy odpovídají kinetické složce energie jader 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 je však do stacionární Schrödingerovy rovnice, učiníme ji analyticky neřešitelnou a je potřeba použít přibližných metod kvantové chemie.

2.2 Bornova-Oppenheimerova aproximace

V kvantové chemii, jak již bylo řečeno, je systém popisovaný mnohočástečnou 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 mnohočástečné vlnové funkci

$$\psi(\mathbf{r}_i, \mathbf{R}_A) = u_{\mathbf{R}}(\mathbf{r}_i) v(\mathbf{R}_A), \quad (3)$$

čímž získáme vlnovou funkci pro jádra $v(\mathbf{R}_A)$ závislou na souřadnicích jader \mathbf{R}_A a elektronovou vlnovou funkci $u_R(\mathbf{r}_i)$, jež závisí pouze na polohách elektronů a pozice jader \mathbf{R}_A v ní vystupují jen jako parametry.

Pro elektrony podle předpokladu uvažujeme Schrödingerovu rovnici ve tvaru

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

a Schrödingerova rovnice pro jádra nabývá za předpokladu, že elektronové vlnové funkce se se změnou polohy jader \mathbf{R}_A mění velmi pomalu, tvaru

$$\left(-\sum_{A=1}^N \frac{\Delta_A}{2M_A} + U(\mathbf{r}_i) \right) v(\mathbf{R}_A) = E v(\mathbf{R}_A), \quad (5)$$

Tuto separaci elektronového a jaderného problému nazýváme Bornovou-Oppenheimerovou aproximací.

2.3 Hartree-Fockova aproximace

Již na konci 20. let minulého století přišel Douglas Hartree s myšlenkou, jak zjednodušit řešení elektronové rovnice (4). Navrhl, aby se na každý elektron nahlíželo samostatně a vzájemné párové silové interakce elektronů byly nahrazeny pomocí efektivního pole ostatních elektronů působícího na daný uvažovaný elektron. Tento přístup vede k separaci mnohaelektronové vlnové funkce na součin jedoelektronových vlnových funkcí

$$\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n) = \psi_1(\mathbf{r}_1) \psi_2(\mathbf{r}_2) \dots \psi_n(\mathbf{r}_n) \quad (6)$$

a řešení rovnice (4) lze najít iterativní cestou.

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 jedoelektronových vlnových funkcí podle vztahu (6) však požadavek antisymetrie nespĺňuje. Nejjednodušším způsobem, jak ji zaručit, je vzít mnohaelektronovou vlnovou funkci ve tvaru Slaterova determinantu tj.

$$\psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \sum_{\pi \in P} \text{sgn}(\pi) \pi \{ \psi_1(\mathbf{r}_1) \chi_1(\sigma_{z_1}) \dots \psi_n(\mathbf{r}_n) \chi_n(\sigma_{z_n}) \}, \quad (7)$$

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

Dosazením mnohaelektronové vlnové funkce ve tvaru Slaterova determinantu do rovnice (4), získáváme za předpokladu ortonormality funkcí $\psi_i(\mathbf{r}_i)$ výraz pro

elektronovou energii

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

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

$$H_{ii} = \int \psi_i^*(\mathbf{r}) H^{core}(\mathbf{r}) \psi_i(\mathbf{r}) d\mathbf{r},$$

$$H^{core}(\mathbf{r}) = -\frac{\Delta}{2m_e} - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|}, \quad (9)$$

výraz J_{ij} udává coulombovskou interakci

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

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

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

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

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

Provedeme-li unitární transformaci předchozího vztahu, po níž se matice ε_{ij} stává diagonální, je splnění podmínky (12) dáno řešením rovnice

$$-\frac{\Delta_i}{2m_e} \psi_i(\mathbf{r}_1) - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|} \psi_i(\mathbf{r}_1) + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} \psi_i(\mathbf{r}_1)$$

$$+ \sum_{j(\neq i)} \left[\int \frac{|\psi_j(\mathbf{r}_2)|^2}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 \psi_i(\mathbf{r}_1) \right. \quad (13)$$

$$\left. - \delta(\sigma_{z_i}, \sigma_{z_j}) \int \frac{\psi_i(\mathbf{r}_2) \psi_j^*(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 \psi_j(\mathbf{r}_1) \right] = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}_1).$$

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

$$F_i \psi_i(\mathbf{r}_1) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}_1). \quad (14)$$

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

2.4 Roothanovy rovnice

Jednoelektronové vlnové funkce ψ_i z předešlých vztahů můžeme zapsat jako lineární kombinaci atomových orbitalů Φ_μ lokalizovaných na jednotlivých atomech

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \Phi_{\mu}, \quad (15)$$

příčemž požadujeme jejich vzájemnou ortonormalitu

$$\langle \psi_i | \psi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (16)$$

Dosazením vztahu (15) do rovnic (8) – (10) obdržíme člen H_{ii} odpovídající pohybu i -tého elektronu v poli jader, coulombovský integrál J_{ij} a výměnný integrál K_{ij} ve tvaru

$$H_{ii} = \sum_{\mu\nu} \int c_{\mu i}^* \Phi_{\mu}^*(\mathbf{r}) H^{core}(\mathbf{r}) c_{\nu i} \Phi_{\nu}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \sum_{\mu\nu} c_{\mu i}^* c_{\nu i} H_{\mu\nu}, \quad (17)$$

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

$$\begin{aligned} K_{ij} &= \sum_{\mu,\nu,\lambda,\sigma} \int \int c_{\mu i}^* \Phi_{\mu}^*(\mathbf{r}_1) c_{\lambda i}^* \Phi_{\lambda}^*(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} c_{\nu i} \Phi_{\nu}(\mathbf{r}_2) c_{\sigma i} \Phi_{\sigma}(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \\ &= \sum_{\mu,\nu,\lambda,\sigma} c_{\mu i}^* c_{\lambda j}^* c_{\nu i} c_{\sigma j} (\mu\sigma | \lambda\nu). \end{aligned} \quad (19)$$

a skalární součin $\langle \psi_i | \psi_i \rangle$ lze vyjádřit pomocí elementů $S_{\mu\nu}$ překryvové matice atomových orbitalů

$$\langle \psi_i | \psi_i \rangle = \sum_{\mu\nu} \int c_{\mu i}^* \Phi_{\mu}^*(\mathbf{r}) c_{\nu i} \Phi_{\nu}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \sum_{\mu\nu} c_{\mu i}^* c_{\nu i} S_{\mu\nu}. \quad (20)$$

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

definované vztahem

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i c_{\mu i}^* c_{\nu i}, \quad (21)$$

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

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

Tento vztah 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

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu i} = 0. \quad (23)$$

Analogicky s Hartreeho-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

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

Základy teorie hustotního funkcionálu jsou postaveny na Hohenbergových-Kohnových teorémech, kdy první teorém udává, že každá elektronová hustota základního stavu $n(\mathbf{r})$ jednoznačně určuje vnější potenciál $v(\mathbf{r})$, neboli při známém potenciálu $v(\mathbf{r})$ a hamiltoniánu pro daný systém stanovuje hustota $n(\mathbf{r})$ 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 $F[n'(\mathbf{r})]$ definovaný pro každou hustotu základního stavu $n'(\mathbf{r})$ tak, že výraz

$$E_{v(\mathbf{r})}[n'(\mathbf{r})] = \int n'(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[n'] \quad (24)$$

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

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

kde ψ_i jsou vlnové funkce odpovídající základnímu stavu, které se berou ve tvaru Slaterova determinantu, \hat{V}_{ee} označuje interakci mezi elektrony a \hat{T} představuje

operátor kinetické energie elektronu. Veličina $E_{v(\mathbf{r})}$ nabývá pro uvedený funkcionál významu celkové energie systému, neboť se pohybuje v nerelativistické aproximaci a elektrony interagují s vnějším polem pouze coulombovsky.

Elektronová hustota je definována vztahem

$$n(\mathbf{r}) = \sum_{i=1} |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (26)$$

odkud s užitím normalizační podmínky na vlnové funkce ψ_i získáváme vztah

$$\int n(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N, \quad (27)$$

který představuje vazbovou podmínku při řešení variační úlohy (24). Řešení rovnice (24) poté získáváme ve tvaru

$$\frac{\delta F}{\delta n(\mathbf{r})} + v(\mathbf{r}) = \mu, \quad (28)$$

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

Po definování výměnné-korelační energie E_{xc} vztahem

$$E_{xc}[n] = F[n] - T[n] - U[n], \quad (29)$$

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

$$U[n] = \frac{1}{2} \int d\mathbf{r} \int d\mathbf{r}' \frac{n(\mathbf{r})n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}, \quad (30)$$

můžeme zavést Kohnův-Shamův efektivní potenciál v_{eff} ,

$$v_{eff}(\mathbf{r}) = v(\mathbf{r}) + \int \frac{n(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + v_{xc}[n(\mathbf{r})], \quad (31)$$

kde v_{xc} je dáno výrazem

$$v_{xc}[n(\mathbf{r})] = \frac{\delta E_{xc}[n(\mathbf{r})]}{\delta n(\mathbf{r})}. \quad (32)$$

S jeho využitím lze celý problém formulovat ve tvaru Kohnových-Shamových rovnic

$$\left(-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + v_{eff}(\mathbf{r}) \right) \psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}), \quad (33)$$

které je opět nutné řešit iterativně, neboť elektronová hustota $n(\mathbf{r})$ závisí na vlnových funkcích ψ_i . Na rozdíl od Hartreeho-Fockových a Roothanových rovnic

zahrnují dynamickou korelační energii spjatou s existencí tzv. coulombovské díry okolo elektronů. (7) V praxi je výměnná a korelační energie E_{XC} funkcional elektronové hustoty α a β elektronů a jejich gradientů (případně vyšších derivací). (10)

$$E_{XC}(n(\mathbf{r})) = \int f(n_\alpha(\mathbf{r}), n_\beta(\mathbf{r}), \nabla n_\alpha(\mathbf{r}), \nabla n_\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r}. \quad (34)$$

Obvykle se také využívá tzv. hybridních funkcionalů, které představují lineární kombinaci korelačně-výměnné energie z teorie hustotního funkcionalu a části výměnné energie získané z Hartreeho-Fockových rovnic tj.

$$E_{hybrid}^{XC} = c_{HF} E_{HF}^X + c_{XC} E_{XC}. \quad (35)$$

2.6 SCF

V případě Hartreeho-Fockových rovnic, Roothanových rovnic i Kohnových-Shamových rovnic, jak již bylo zmíněno, se musí řešení hledat iterativně, 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 liší o méně, než je dáno konvergenčním kritériem, výpočet končí a hledané řešení představují stanovené vlnové funkce. V opačném případě se výpočet opakuje s nově určenými maticí hustoty nebo hustotou $n(\mathbf{r})$.

Při použití Roothanových rovnic lze popsat průběh iterace v následujících bodech:

- i. Pro báze vlnové funkce se spočítají překryvové integrály $S_{\mu\nu}$ a jednoelektronové integrály $H_{\mu\nu}$ a vyčíslí se dvouelektronové integrály J_{ij} a K_{ij} .
- ii. Proveďte se prvotní odhad vlnových funkcí na základě jednodušších metod.
- iii. Sestaví se matice hustoty a následně Fockova matice.
- iv. Zobecněný vlastní problém daný rovnicí (23) se transformuje například pomocí Choleskiho rozkladu a provede se jeho řešení tj. nalezení koeficientů $c_{\nu i}$.
- v. Sestaví se nová matice hustoty.
- vi. Určí se, zda jsou splněny podmínky konvergence. Pokud nejsou splněny, vypočítají se znovu dvouelektronové integrály a sestaví se nová 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

$${}^{j+1}P_{\mu\nu} - {}^jP_{\mu\nu}. \quad (36)$$

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 vyčísľují v každém iteračním kroku. Celý výpočet lze podstatně zjednodušit a urychlit pro systémy, u nichž lze nalézt prvky symetrie.

2.7 Báze

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

$$\delta \left(\frac{\langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle}{\langle \psi | \psi \rangle} \right) = 0. \quad (37)$$

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

$$\psi = \sum_i c_i \Phi_i, \quad (38)$$

kde c_i představují variační parametry. V ideálním 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 báзовé funkce co nejvíce podobné atomovým orbitalům.

Při výpočtech je celková vlnová funkce systému elektronů popisována pomocí Slaterova determinantu (či součtu více Slaterových determinantů), který je dán vztahem (7) Prostorová část molekulových spinorbitalů je přitom dána lineární kombinací atomových orbitalů. Tato metoda se označuje jako LCAO z angl. Linear Combination of Atomic Orbital, přičemž báзовé funkce odpovídají atomovým orbitalům.

K popisu radiální části báзовých funkcí lze využít radiálních funkcí vodíku podobného atomu. Ty však často vedou na příliš složitou numerickou integraci na rozdíl od široce používaných gaussovských funkcí, které lze i se zahrnutím úhlové části vlnové zapsat obecně ve tvaru

$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^l y^m x^n e^{-\alpha r^2}. \quad (39)$$

Tyto funkce však nemají správné chování v počátku a pro $r \rightarrow \infty$. Zlepšení jejich průběhu v okolí počátku se může dosáhnout tím, že místo jedné gaussovské funkce vezmeme jejich lineární kombinaci neboli tzv. kontrahované gaussovské funkce

$$\Phi = \sum_i d_i g_i(\alpha, \mathbf{r}), \quad (40)$$

kde koeficienty d_i jsou pevně dány a při výpočtech se nemění. (10)

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

$$R(r) = (2\zeta)^{n+1/2} [(2n)!]^{-1/2} r^{n-1} e^{-\zeta r} , \quad (41)$$

kteří lépe vystihují fyzikální průběh vlnových funkcí.

2.8 Relativistická teorie hustotního funkcionálu a ZORA

V předešlém textu jsme řešili problém souboru atomů pomocí nerelativistické Schrödingerovy rovnice, což je pro lehké atomy více méně oprávněné, 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. V takovém případě je potřeba vnitřní elektrony popsat pomocí pseudopotenciálu nebo místo Schrödingerovy rovnice řešit Diracovu rovnici

$$\sum_i^N (c\boldsymbol{\alpha} \cdot \boldsymbol{\pi}_i + \beta c^2 + v(\mathbf{r}_i, t)) + \sum_{i < j} U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) , \quad (42)$$

kde $\boldsymbol{\pi} = (\mathbf{p} - \mathbf{A}(\mathbf{r}, t)/c)$ je kinematický impuls, c rychlost světla, $v(\mathbf{r}, t)$ vnější skalární potenciál, $\mathbf{A}(\mathbf{r}, t)$ vnější vektorový potenciál a $U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)$ odpovídá vzájemné elektron-elektronové interakci. Matice $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ a β odpovídají 4×4 maticím

$$\alpha_i = \begin{pmatrix} 0 & \sigma_i \\ \sigma_i & 0 \end{pmatrix} , \quad \beta = \begin{pmatrix} I & 0 \\ 0 & -I \end{pmatrix} , \quad (43)$$

kde σ_i jsou Pauliho matice a I jednotková matice řádu 2.

Obdobně jako v případě nerelativistickém přístupu, kde platí 1. Hohenbergův teorém, tak v relativistickém přiblížení existuje jednoznačná vzájemná korespondence mezi vlnovou funkcí základního stavu, čtyř-proudem $j_R^\mu(\mathbf{r})$ a vnějším potenciálem $V_{ext}^\mu(\mathbf{r}) = (v_{ext}(\mathbf{r}), \mathbf{A}_{ext}(\mathbf{r}))$. Celková energie je poté dána funkcionálem čtyř-proudu $E[j]$ a správný čtyř-proud $j_R^\mu(\mathbf{r})$ ji minimalizuje za podmínky zachování náboje Q a čtyř-proudu $j_R^\mu(\mathbf{r})$

$$\sum_\mu \partial_\mu j_R^\mu(\mathbf{r}) = 0 \quad (44)$$

$$\frac{1}{c} \int j_R^0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = Q . \quad (45)$$

Analogicky s Kohnovými-Shamovými rovnicemi (33) lze psát jednoelektronové rovnice pro bispinory základního stavu ψ_i

$$\{c\boldsymbol{\alpha} \cdot \boldsymbol{\pi} + \beta c^2 + v(\mathbf{r})\} \psi_i(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \psi_i(\mathbf{r}) , \quad (46)$$

kde je kinematický impuls dán vztahem $\boldsymbol{\pi} = (\mathbf{p} + \mathbf{A}_s(\mathbf{r}, t)/c)$ a pro skalární a vektorovou část efektivního potenciálu $V_s^\mu(\mathbf{r})=(v_s(\mathbf{r}), \mathbf{A}_s(\mathbf{r}))$ platí

$$v_s(\mathbf{r}) = v_{ext}(\mathbf{r}) + \int d\mathbf{r}' \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + v_{xc}(\mathbf{r}) \quad (47)$$

$$\mathbf{A}_s(\mathbf{r}) = \mathbf{A}_{ext}(\mathbf{r}) + \int d\mathbf{r}' \frac{\mathbf{j}_T(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} + \mathbf{A}_{xc}(\mathbf{r}) \quad (48)$$

Členy postupně odpovídají vnějšímu potenciálu, coulombické interakci a poslední člen udává výměnně-korelační potenciál.

Řešení Diracovy rovnice však představuje poměrně složitý problém, a proto se využívá četných aproximací. Provedeme-li kalibrační transformaci $v_s \rightarrow v_s - c^2$ můžeme Diracovu rovnici zapsat ve tvaru

$$H^D \begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} v_s & c\boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{\pi} \\ c\boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{\pi} & v_s - c^2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} = \varepsilon \begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} \quad (49)$$

kde ϕ označuje komponentu s kladnou energií a χ komponentu se zápornou energií. Hamiltonián lze dále pomocí Foldyho-Wouthuysenovy unitární transformace UH^DU^+ převést na blokově-diagonální tvar H^B . Blokově diagonální uspořádání je automaticky zaručeno splněním rovnice

$$U \begin{pmatrix} \phi \\ \chi \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \phi^{FW} \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (50)$$

Porovnáním posledních dvou rovnic (49) a (50) můžeme stanovit tvar unitární matice U .

Horní levý blok matice UH^DU^+ se označuje jako Foldyho-Wouthuysenův hamiltonián H^{FW} a řeší rovnici $H^{FW}\phi^{FW} = \varepsilon\phi^{FW}$ pro stejné energie ε jako v rovnici (49). Rozvedeme-li výraz $(2c^2 + \varepsilon - v_s)^{-1}$ do řady v členech $\varepsilon/(2c^2 - v_s)$, přechází Foldyho-Wouthuysenův hamiltonián H^{FW} v nultém řádu na hamiltonián

$$H^{ZORA} = \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{\pi} \frac{c^2}{2c^2 - v_s} \boldsymbol{\sigma} \cdot \boldsymbol{\pi} + v_s. \quad (51)$$

Tato aproximace platí pro částice s nepříliš vysokou rychlostí a zanedbává se v ní spřažení mezi oběma komponentami, neboť po započtení pouze prvního členu rozvoje operátoru $(2c^2 + \varepsilon - v_s)^{-1}$ nevede transformace k přesně blokově diagonálnímu tvaru hamiltoniánu.

2.9 Pseudopotenciály

Výpočetně méně náročná cesta při řešení systémů s těžkými atomy vede přes zavedení pseudopotenciálů, kdy je popis vnitřních elektronů pomocí vlnových funkcí nahrazen potenciálem. Jeho přesný tvar lze stanovit výpočtem výše uvedené Diracovy rovnice pro daný atom. Oprávněnost použití uvedeného postupu při kvantově chemických výpočtech spočívá v tom, že vnitřní elektrony se u těžkých atomů neúčastní vazby a jejich atomové orbitály zůstávají prakticky nezměněny. 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

$$\hat{H}_{eff}|\psi_a\rangle = \varepsilon_a|\psi_a\rangle, \quad a \in \{v, c\}, \quad (52)$$

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

$$|\psi_p\rangle = |\psi_v\rangle + \sum_{c=1}^n k_c |\psi_c\rangle. \quad (53)$$

Následným vyjádřením valenční vlnové funkce $|\psi_v\rangle$ ze vztahu (53) a jejím dosazením do rovnice (52) získáme tzv. Phillips-Kleinmannovu (PK) rovnici

$$(\hat{H}_{eff} + \hat{V}^{PK})|\psi_p\rangle = \varepsilon_v|\psi_p\rangle, \quad (54)$$

kde \hat{V}^{PK} je nelokální a energeticky závislý Phillipsův-Kleinmannův potenciál daný vztahem

$$\hat{V}^{PK} = \sum_{c=1}^n (\varepsilon_v - \varepsilon_c) |\psi_c\rangle\langle\psi_c|. \quad (55)$$

ε_v a ε_c představují energie stanovené řešením rovnice (52) pro valenční resp. vnitřní elektrony.

Pro atom s více valenčními elektrony lze zavést mnohaelektronovou pseudovalenční vlnovou funkci $|\Phi_p\rangle$, přičemž systém lze popsat alogicky ke vztahu (54) zobecněnou Phillipsovu-Kleinmannovu rovnicí

$$(\hat{H}_v + \hat{V}^{GPK})|\Phi_p\rangle = E_v|\Phi_p\rangle, \quad (56)$$

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

$$\hat{V}^{GPK} = -\hat{H}_v\hat{P} - \hat{P}\hat{H}_v + \hat{P}\hat{H}_v\hat{P} + E_v\hat{P}. \quad (57)$$

\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 pseudopotenciálu uvádí vztah

$$V_{ev}(r_i) = -\frac{Z-n}{r_i} + V_L(r_i) + \sum_{l=0}^{L-1} [V_l(r_i) - V_L(r_i)] \hat{P}_l(i), \quad (58)$$

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

$$\hat{P}_l(i) = \sum_{m=-l}^{m=l} |lm\rangle\langle lm| \quad (59)$$

a potenciály V_m jsou dány ve tvaru gaussovských funkcí

$$V_m(r_i) = \sum_k A_{km} r_i^{n_{km}} e^{-a_{km} r_i^2}, \quad m = l, L. \quad (60)$$

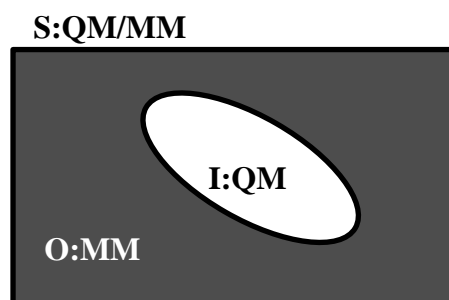
2.10 QM/MM

Hybridní QM/MM metoda v sobě spojuje výhody přesnosti kvantově-chemických výpočtů a možnosti řešit rozsáhlé systémy pomocí molekulové mechaniky. Zlepšuje se tak možnost studia funkce aktivních míst enzymů, interkalací malých sloučenin do organických makromolekul nebo čistě chování systému v explicitním solventu.

Během QM/MM simulace je systém rozdělen na molekulově mechanickou část O a jednu nebo více kvantově-mechanických oblastí I (viz obrázek 1), v nichž zpravidla probíhají chemické reakce. Hamiltonián pro celkový systém lze napsat ve tvaru

$$H = H_{MM}(O) + H_{QM}(I + L) + H_{MM-QM}(O, I), \quad (61)$$

kde první dva členy odpovídají zvlášť silovému působení v molekulově mechanické oblasti a zvlášť v kvantově-chemické a poslední člen udává vzájemnou interakci mezi těmito částmi.



Chem. Int. Ed. 2009, V. 48, pp 1198–1229

Obrázek 1: Rozdělení systému na MM a QM oblast

Vzhledem k členům v silovém poli v sobě interakční člen obsahuje vazebnou složku E_B , elektrostatickou interakci E_{elst} a příspěvek od van der Waalsových sil E_{vdW}

$$E_{MM-QM} = E_B + E_{elst} + E_{vdW} \quad (62)$$

Příspěvek od vazebné interakce se projeví ve chvíli, kdy hranice mezi oblastmi systému prochází kovalentní vazbou mezi atomem Q v QM oblasti a atomem M v MM prostoru. V takovém případě bychom mohli uvažovat o homolytickém nebo nehomolytickém štěpení vazby, avšak tento přístup není přesný. V kvantové části proto bývá vazba zachována.

Jednu z metod, jak dosáhnout zachování valence, představuje navázání tzv. „link“ atomu L na atom Q. Obvykle se jedná o atom vodíku, ale lze použít i malé skupiny např. methyl. Spolu s jeho navázáním však vnášíme do systému i nové stupně volnosti a navíc musíme dbát na to, abychom nenarušili správné elektrostatické působení mezi QM a MM oblastí. Nové nezávislé stupně volnosti lze ale vhodnou volbou polohy atomu L vůči ostatním atomům učinit závislými na původních stupních volnosti. Pozice atomu L je přitom zpravidla volena na spojnici atomů M a Q a je dána vztahem

$$\mathbf{r}(L) = \mathbf{r}(M) + \alpha (\mathbf{r}(Q) - \mathbf{r}(M)), \quad (63)$$

kde α odpovídá škálovacímu faktoru.

Elektrostatické působení mezi oblastmi O a I zahrneme nejjednodušeji na úrovni molekulové dynamiky jako interakci bodových nábojů a případně vyšších členů multipólového rozvoje. V QM části tedy musíme určit příslušné multipóly z elektronové hustoty, která však není ovlivněna náboji MM oblasti. Tento přístup označujeme jako mechanický embedding.

Sofistikovanější, ale více výpočetně náročný způsob představuje přidání elektrostatických interakčních členů mezi MM a QM prostorem do kvantového hamiltoniánu

$$H = \sum_{i \in I} \sum_{J \in O} \frac{q_J}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_J|} + \sum_{a \in I+L} \sum_{J \in O} \frac{q_J Q_a}{|\mathbf{R}_a - \mathbf{R}_J|}, \quad (64)$$

kde první a druhý člen postupně vyjadřuje elektrostatickou interakci bodových nábojů q_J v MM části nejprve s elektrony a poté s náboji jader Q_a v QM oblasti (včetně „link“ atomu). \mathbf{R} označuje souřadnice jader v QM a atomů v MM části a \mathbf{r} souřadnice elektronů. Díky tomu dosáhneme oproti předchozímu přístupu polarizace elektronové hustoty. Abychom zároveň docílili i ovlivnění nábojové hustoty v MM prostoru, musíme pro molekulovou dynamiku využít polarizovatelných silových polí. Působením elektrického pole \mathbf{E} v nich vzniká indukovaný elektrický dipól $\boldsymbol{\mu}$ stanovený jako

$$\boldsymbol{\mu} = \vec{\boldsymbol{\alpha}} \mathbf{E}, \quad (65)$$

kde $\vec{\boldsymbol{\alpha}}$ je tenzor polarizovatelnosti. Elektronová hustota v QM oblasti přitom přispívá k elektrickému poli \mathbf{E} , čímž mění indukovaný dipól $\boldsymbol{\mu}$.

Výše popsaný přístup k výpočtu celkové energie je označován jako aditivní. Existuje i ekvivalentní subtraktivní formulace, kde k energii celého systému spočítané molekulovou mechanikou $E_{MM}(O+I)$ je přičtena kvantově-mechanicky určená energie QM oblasti $E_{QM}(I+L)$. Současně však musí být odečtena energie této oblasti $E_{MM}(I+L)$ stanovená na základě silového pole a výsledný vztah má tvar

$$E = E_{MM}(O + I) + E_{QM}(I + L) - E_{MM}(I + L) \quad (66)$$

Pro kvantově-chemický výpočet energie můžeme teoreticky zvolit libovolný přístup pomocí HF, Møllerovy-Plessetovy poruchové teorie případně více determinantního přiblížení (CASSCF) nebo velmi často pomocí teorie hustotního funkcionálu. Je však potřeba zvážit výpočetní náročnost dané metody, neboť právě kvantově-chemická část výpočtu udává časovou náročnost celé QM/MM simulace.

Stanovení energie v molekulové mechanice probíhá na základě silového pole, jehož parametry jsou získány buď z experimentálních dat nebo ab-initio výpočtů. Jednotlivé příspěvky se dělí na vazebné – vazebné délky, vazebné úhly, dihedrální úhly, nevlastní torze - a nevazebné.

Vazby mezi atomy jsou velmi často popsány v harmonické aproximaci, kdy se využívá rozvoje potenciálu $U(\mathbf{r})$ kolem rovnovážné délky vazby r_{eq} do druhého řádu. Člen pro popis vazebné délky E_B v ní nabývá tvaru

$$E_B(r) = \frac{k_B}{2} (r - r_{eq})^2, \quad (67)$$

kde k_B je vazebná silová konstanta.. Harmonický potenciál je vhodný také ke stanovení energie vazebného úhlu Φ_{ijk}

$$E_A(\Phi_{ijk}) = \frac{k_A}{2} (\Phi_{ijk} - \Phi_0)^2, \quad (68)$$

kde Φ_0 je jeho rovnovážná velikost a k_A příslušná silová konstanta.

Vzhledem k periodickým vlastnostem potenciálu popisujícího dihedrální úhly φ_{ijkl} má v silových polích člen pro charakterizaci torzních úhlů s rovnovážnou velikostí φ_0 tvar kosinové řady

$$E_D(\varphi_{ijkl}) = \sum_n k_D (1 + \cos(n\varphi_{ijkl} - \varphi_0)), \quad (69)$$

kde n vyjadřuje počet minim. Planární uspořádání atomů i,j,k a centrálního atomu l, na něž se zbylé tři váží, lze dále stabilizovat například pomocí harmonického potenciálu pro nevlastní dihedrální úhel (CHARM inverze)

$$E_I(\Phi_{ijkl}^I) = \frac{k_I}{2} (\Phi_{ijkl}^I - \Phi_0^I)^2, \quad (70)$$

Nevazebná část silového pole v sobě zahrnuje elektrostatický člen a van der Waalsovou interakci. Elektrostatické působení je většinou vyjádřeno coulombickou interakcí mezi bodovými náboji q_i na N atomech s meziatomovými vzdálenostmi r_{ij}

$$E_{elst} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{i,j>i}^N \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (71)$$

případně interakcí s vyššími členy multipólového rozvoje např. náboj-dipólové či dipól-dipólové působení. Pro popis van der Waalsových sil se používá Lennard-Jonesův potenciál

$$E_{L-J} = \sum_{i,j>i}^N \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (72)$$

kde σ_{ij} udává lokalizaci jámy a ϵ_{ij} její hloubku. Atraktivní část úměrná r^{-6} odpovídá van der Waalsovým disperzním silám a repulzní člen úměrný r^{-12} charakterizuje Pauliho repulzi danou překryvem orbitalů.

Vývoj systému N částic s polohami \mathbf{r}_i a hybnostmi \mathbf{p}_i je v molekulové dynamice dán řešením Newtonových pohybových rovnic

$$\frac{\partial \mathbf{r}_i}{\partial t} = \frac{\mathbf{p}_i}{m_i}, \quad \frac{\partial \mathbf{p}_i}{\partial t} = \mathbf{F}_i, \quad (73)$$

kde m_i je jejich hmotnost a sílu \mathbf{F}_i získáme jako záporně vzatý gradient potenciálu V daného zvoleným silovým polem v místě \mathbf{r}_i . Jejich integrací obdržíme propagátor pro časovou evoluci souboru. Operátor stanovený prostou integrací a současnou diskretizací času však porušuje princip mikroskopické reverzibility a je nutné jej symetrizovat v čase. Jeden z takových propagátorů představuje Leap Frog

$$\begin{aligned} \mathbf{r}(t + \delta t) &= \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) \delta t, \\ \mathbf{v}\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) &= \mathbf{v}\left(t - \frac{\delta t}{2}\right) + \mathbf{a}(t) \delta t, \quad \mathbf{a}(t) = \frac{\mathbf{F}(t)}{m} \end{aligned} \quad (74)$$

kdy polohy částic $\mathbf{r}_i(t)$ a jejich zrychlení $\mathbf{a}_i(t)$ jsou vypočítávány v celých krocích δt a rychlosti $\mathbf{v}_i(t)$ v půlkrocích. Numericky stabilnější alternativa je známa pod názvem Velocity Verlet

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t) \delta t + \mathbf{a}(t) (\delta t)^2, \quad \mathbf{a}(t) = \frac{\mathbf{F}(t)}{m}, \quad (75)$$

kde poloha částice v následém kroku $t + \delta t$ je stanovena z polohy $\mathbf{r}_i(t)$, rychlosti $\mathbf{v}_i(t)$ a zrychlení $\mathbf{a}_i(t)$ v čase t . Rychlost $\mathbf{v}_i(t)$ se však určuje symetricky vzhledem k současnému a předchozímu kroku

$$\mathbf{v}\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) = \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \mathbf{a}(t) \delta t, \quad \mathbf{v}(t + \delta t) = \mathbf{v}\left(t + \frac{\delta t}{2}\right) + \frac{1}{2} \mathbf{a}(t + \delta t) \delta t. \quad (76)$$

Přesným řešením Newtonových pohybových rovnic získáváme systém, v němž se zachovává celková energie. Experimenty však často probíhají za konstantní teploty a tlaku, a proto se v simulacích tyto veličiny udržují pomocí termostatů a barostatů.

Termodynamická teplota T statistického souboru N částic s hmotnostmi m_i je dána ekvipartičním teorémem

$$\frac{3}{2} N k_b T = \langle E_{kin} \rangle = \left\langle \sum_i^N \frac{1}{2} m_i v_i^2 \right\rangle, \quad (77)$$

kde k_b je Boltzmannova konstanta. Odtud vidíme, že požadované teploty můžeme dosáhnout přímým škálováním rychlostí částic v_i , čímž však narušujeme jejich kanonické rozdělení. Lepší přístup představuje Berendsenův termostat, kdy výsledné teploty T_0 dosáhneme až po jistém čase. Změnu teploty ΔT během jednoho kroku tedy můžeme položit úměrnou rozdílu současné teploty T a koncové teploty T_0

$$\frac{dT}{dt} = \frac{T - T_0}{\tau}, \quad (78)$$

kde τ vyjadřuje sílu vazby mezi termostatem a systémem. Teplota T se tedy mění s časem exponenciálně a škálovací faktor λ má pro dynamiku s časovým krokem δt tvar

$$\lambda = \left[1 + \frac{\delta t}{\tau} \left(\frac{T_0}{T} - 1 \right) \right]^{1/2}. \quad (79)$$

Pro velká τ se již rozdělení rychlostí s dostatečnou přesností blíží Maxwellovu-Boltzmannovu rozdělení.

Správné kanonické rozdělení generuje Langevinův termostat, při jehož použití celkovou sílu $\mathbf{F}_i(\mathbf{r})$ působící na jednotlivé atomy vyjadřuje vztah

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{r}) = \mathbf{f}_i(\mathbf{r}) - \xi \mathbf{v}_i + \mathbf{f}'_i, \quad (80)$$

kde $\mathbf{f}(\mathbf{r})$ je síla daná použitým interakčním potenciálem. Dosažení správného rozdělení a teploty je zajištěno vhodným nastavením náhodné síly \mathbf{f}' a třecí síly $-\xi \mathbf{v}$, konkrétně třecího koeficientu ξ , čehož je docíleno splněním disipačně-flukтуаční relace pro varianci σ^2 náhodné síly \mathbf{f}'

$$\sigma_i^2 = 2m_i \xi_i k_b T / \delta t. \quad (81)$$

Uzavřeme-li výše zmíněný soubor do boxu o objemu V , lze z viriálového teorému určit vztah pro tlak p působící na jeho stěny

$$pV = N k_b T - \frac{1}{3} \left\langle \sum_i^N \mathbf{F}_i \mathbf{r}_i \right\rangle, \quad (82)$$

kde \mathbf{r}_i a \mathbf{F}_i odpovídají poloze i -té částice a síle na ni působící.

Analogicky s Berendsenovým termostatem můžeme zavést Berendsenův barostat, kde je změna tlaku úměrná rozdílu současného a výsledného tlaku. Splnění uvedené závislosti vede na škálování objem boxu v jednotlivých krocích dynamiky faktorem

$$\mu = \left[1 + \frac{\delta t}{\tau_p} (P - P_0) \right]^{1/2}, \quad (83)$$

kde τ_p vypovídá o síle interakce mezi barostatem a systémem.

2.11 Termochemie

Při stanovení absolutních hodnot stavových veličin (entropie, volné energie, vnitřní energie,...) vycházíme v kvantové chemii ze statistické fyziky. Pro tento účel se obvykle využívá kanonického souboru, 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

$$z(V, T) = \sum_{i=1}^{\infty} g_i e^{-\beta \varepsilon_i}. \quad (84)$$

kde ε_i je energie i -té energetické hladiny a g_i její degenerace. Při použití Bornovy-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

$$Z(V, T) = (z_t z_r z_v z_e)^N = z^N(V, T). \quad (85)$$

Odtud také vyplývá, že veškeré termodynamické 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 $\varepsilon(k) = \hbar^2 k^2 / 8\pi^2 m$. Pro daný objem V a teplotu T ji obdržíme ve tvaru

$$z_t = \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{\frac{3}{2}}. \quad (86)$$

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

$$z_r = \left(\frac{\pi T^3}{\Theta_{r,x} \Theta_{r,y} \Theta_{r,z}} \right)^{1/2}. \quad (87)$$

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

$$z_v = \prod_k \frac{e^{-\theta_{\nu_k}/2T}}{1 - e^{-\theta_{\nu_k}/2T}}, \quad (88)$$

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 jich většina nachází v základním stavu a příspěvek k elektronové partiční sumě od excitovaných stavů lze zanedbat. Přiřadíme-li základní elektronové hladině nulovou hodnotu, redukuje se elektronová partiční suma z_e daná vztahem (84), kde ε_i jsou energie elektronových hladin, na tvar

$$z_e = g_0, \quad (89)$$

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

$$F(V, T) = -k_B T N \ln \frac{z(V, T)}{N} - k_B T N, \quad (90)$$

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

$$U(V, T) = -Nk_B T^2 \left(\frac{\partial \ln z(V, T)}{\partial T} \right)_V \quad (91)$$

stanovit entropii systému

$$S(V, T) = k_B N + k_B N \ln \frac{z(V, T)}{N} + Nk_B T \left(\frac{\partial \ln z(V, T)}{\partial T} \right)_V. \quad (92)$$

2.12 Výpočty volné energie a chemická kinetika

Při určování reakčních mechanismů jde však především o stanovení rozdílů volné energie ΔF mezi dvěma stavy A (výchozí) a B (koncový)

$$\Delta F_{AB} = F_B - F_A = -k_B T \ln \frac{Z_B(V, T)}{Z_A(V, T)}. \quad (93)$$

Příslušné partiční sumy $Z_A(V, T)$ a $Z_B(V, T)$ zde mají tvar

$$Z(\xi) = \frac{\int \delta[\xi(\mathbf{r}) - \xi] e^{-\beta E} d^N \mathbf{r}}{\int e^{-\beta E} d^N \mathbf{r}}, \quad (94)$$

kde sčítání probíhá díky delta funkci přes všechny stupně volnosti s výjimkou toho, který udává cestu ξ mezi stavy A a B. Vztah (94) můžeme také interpretovat jako rozdělení hustoty stavů $P(\xi)$ podél ξ

$$P(\xi) = Z(\xi) d\xi. \quad (95)$$

Příslušný stupeň volnosti lze v hamiltoniánu soustavy fixovat pomocí parametru λ . Splníme-li podmínku, že se hamiltonián koncového stavu $H_B(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_B)$ a výchozího stavu $H_A(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A)$ od sebe liší jen malou poruchou, můžeme zapsat energii produktu B pomocí malého přírůstku ΔE_{AB} k energii reaktantů A

$$E_B(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_B) = E_A(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A) + \Delta E_{AB}(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A, \lambda_B). \quad (96)$$

Využitím vzorce (93) dostáváme vztah

$$\begin{aligned} \Delta F_{AB} &= -k_b T \ln \frac{\iint d\mathbf{p} d\mathbf{r} e^{-\beta \Delta E(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A, \lambda_B)} e^{-\beta E(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A)}}{\iint d\mathbf{p} d\mathbf{r} e^{-\beta E(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A)}} \\ &= -k_b T \ln \langle e^{-\beta \Delta E(\mathbf{r}, \mathbf{p}; \lambda_A, \lambda_B)} \rangle_{\lambda_A}, \end{aligned} \quad (97)$$

podle kterého lze stanovit změnu volné energie středováním rozdílu energií ΔE_{AB} přes stupně volnosti výchozího stavu A.

Pro dosažení malé poruchy v hamiltoniánu je většinou potřeba rozdělit cestu mezi body A a B na n oken a v nich spočítat jednotlivé přírůstky ΔF_i . Vhodná cesta se spojitým přechodem je v takovém případě charakterizována hamiltoniámem

$$H(\lambda) = \lambda H_A + (1 - \lambda) H_B. \quad (98)$$

Vzorkování prostoru v oblasti i nepříliš vysokých bariér je přímým provedením molekulové dynamiky prakticky neproveditelné. Projití všech stavů podél reakční koordináty ξ lze ale zařídit postupným přidáním patřičně zvolených harmonických potenciálů V_i do bodů ξ_i se správnou silovou konstantou

$$V_i(\xi) = \frac{k_\xi}{2} |\xi - \xi_i^{ref}|^2 \quad (99)$$

k celkovému interakčnímu potenciálu. Tento postup bývá označován jako metoda umbrella sampling. Reakční koordinátu jsme nyní rozdělili na n oken, v nichž celková energie E_i^b odpovídá součtu původní energie E_i^u a vloženého potenciálu V_i . (pozn. veličiny ovlivněné potenciálem V_i se v dalším textu označují indexem b (biased) a reálné indexem u (unbiased).) Současně pro hustotu stavů vychýlených systémů P_i^b podél koordináty dostáváme na základě vzorců (94) a (95) vztah

$$P_i^b(\xi) = \frac{\int \delta[\xi'(\mathbf{r}) - \xi] e^{[-\beta[E^u(\mathbf{r}) + V_i(\xi'(\mathbf{r}))]]} d^N \mathbf{r}}{\int e^{[-\beta[E^u(\mathbf{r}) + V_i(\xi'(\mathbf{r}))]]} d^N \mathbf{r}}. \quad (100)$$

S jeho využitím můžeme reálnou hustotu stavů P_i^u vyjádřit ve tvaru

$$P_i^u(\xi) = P_i^b(\xi) e^{\beta V_i(\xi)} \langle e^{-\beta V_i(\xi)} \rangle, \quad (101)$$

kde středování výrazu $\langle e^{-\beta V_i(\xi)} \rangle$ probíhá přes všechny stupně volnosti.

Uvážíme-li, že na základě vztahu (95) platí $F_i^u(\xi) = -k_b T \ln P_i^u(\xi)$, lze volnou energii $F_i^u(\xi)$ vyjádřit jako

$$F_i^u(\xi) = -\frac{1}{\beta} (\ln P_i^b(\xi) + \ln \langle e^{-\beta V_i(\xi)} \rangle) - V_i(\xi). \quad (102)$$

Jeden z přístupů jak analyzovat simulace využívající umbrella sampling představuje metoda vážených histogramů. Pro její použití je nutné splnit předpoklad, že sousední rozdělení vzniklá přidáním potenciálů V_i a V_{i+1} se navzájem překrývají. Smysl metody totiž spočívá v minimalizaci statistické odchylky výsledného rozdělení daného váženým průměrem hustot P_i^u

$$P^u(\xi) = \sum_i^n p_i(\xi) P_i^u(\xi) \quad (103)$$

vzhledem k vahám p_i za podmínky $\sum p_i = 1$. Označíme-li $A_i = -\beta^{-1} \ln \langle e^{-\beta V_i(\xi)} \rangle$, potom váhy p_i odpovídající nejmenší statistické odchylce mají tvar

$$p_i(\xi) = \frac{N_i e^{-\beta(V_i(\xi) - A_i)}}{\sum_{j=1}^n N_j e^{-\beta(V_j(\xi) - A_j)}}, \quad (104)$$

kde N_i udává počet hodnot v i -tém okně. Pro veličinu A_i zároveň platí vztah

$$e^{-\beta A_i} = \int P^u(\xi) e^{-\beta V_i(\xi)} d\xi. \quad (105)$$

Vložíme-li její počáteční odhad do vzorce (104), poté jsme iterativním řešením rovnic (103) – (105) schopni určit váhy p_i .

Reakci za konstantní teploty T a tlaku p je nejlépe popsat pomocí Gibbsovy energie definované vztahem

$$G = F + pV = U - TS + pV, \quad (106)$$

kde F je Helmholtzova volná energie, U vnitřní energie, S entropie a V objem systému. Z principu maximalizace entropie S totiž vyplývá, že celková Gibbsova energie izolovaného souboru částic se za výše uvedených podmínek minimalizuje. Jinými slovy na základě její velikosti pro daný systém a jemu blížká uspořádání můžeme hovořit o stabilitě tohoto stavu.

U reakce se obvykle zajímáme o její rychlost a množství látky, které v ní vzniká. Poměr reaktantů a produktů charakterizuje rovnovážná konstanta K , kterou lze vyjádřit pomocí rozdílu Gibbsovy energie ΔG výchozího a koncového stavu reakce

$$K = e^{-\frac{\Delta G}{RT}}, \quad (107)$$

kde R je univerzální plynová konstanta a T termodynamická teplota systému.

Rychlostní konstantu v porovnání s rovnovážnou již nelze získat z termodynamické studie. V chemické kinetice je definována jako konstanta úměrnosti mezi rychlostí reakce a součinem okamžitých koncentrací výchozích látek a v kvantově-chemických či molekulově-mechanických simulacích se k jejímu určení využívá Eyringovy teorie tranzitního stavu. Její předpoklad spočívá v tom, že na energetické hyperploše reakce probíhá pouze podél reakční koordináty procházející nejnižším sedlovým bodem oddělujícím počáteční a koncové minimum. Nejvyšší bod na reakční koordinátě je označován jako tranzitní stav. Uváží-li se poté hustota stavů v sedlovém bodě, které vedou k přechodu od reaktantů k produktům, a hustota stavů odpovídající výchozím látkám, lze dospět ke vztahu pro rychlostní konstantu

$$k(T) = \frac{k_b T}{h} e^{-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}, \quad (108)$$

kde h je Planckova konstanta a ΔG^\ddagger rozdíl Gibbsovy energie tranzitního stavu a reaktantů.

Pro oprávněné využití předešlého vztahu v případě, že reakční koordináta prochází přes více sedlových bodů, musí jednotlivé meziproducty představovat dlouho žijící stavy. Další předpoklad platnosti teorie tranzitního stavu je totiž dán kanonickým rozdělením stavů v oblasti minim. Eyringův přístup také selhává při vysokých teplotách, kdy jsou dostatečně obsazeny i hladiny s vyššími energiemi a nelze předpokládat přechod pouze přes jeden sedlový bod.

2.13 Model polarizovaného kontinua

U reakcí, které mají probíhat v živých organismech, je zpravidla cílem stanovit parametry jejího průběhu ve vodném prostředí. Požadované veličiny lze získat pomocí výpočtu s explicitními molekulami vody nebo s implicitním solventem (PCM), 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 nemožné.

V PCM modelu je kontinuum, které je charakterizováno pomocí relativní permitivity ϵ_r , vystaveno působení elektrického pole buzeného atomy uvnitř kavity, čímž dochází k 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 Hartreeho-Fockových rovnic metodou SCRF (Self Consistent Reaction Field).

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

$$G_{tot} = G_{el} + G_{cav} + G_{dis} + G_{rep} + G_{trv}, \quad (109)$$

kde G_{el} představuje elektronovou energii se zahrnutím příspěvku vzájemného elektrostatického působení kontinua a atomů uvnitř kavity, G_{cav} je energie potřebná 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 využívají modely D-PCM (Dielectric PCM) a IEF-PCM (Integral equation formalism), kde kontinuum je zcela charakterizováno svojí permitivitou ϵ_r . Rozložení povrchové náboje na kavitě lze v tomto případě získat řešením Poissonovy rovnice

$$\Delta\phi(\mathbf{r}) = -4\pi \frac{\rho(\mathbf{r})}{\epsilon}. \quad (110)$$

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

$$\phi_{in} = \phi_{out} \quad (111)$$

$$\frac{\partial\phi_{in}}{\partial n} = \epsilon_r \frac{\partial\phi_{out}}{\partial n}, \quad (112)$$

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

2.14 Natural bond orbitals (NBO)

Řešením elektronové Schrödingerovy rovnice získáme delokalizované orbitály, jež však neodpovídají chemické představě elektronových párů lokalizovaných na příslušném jádře nebo vazbě. Podle Lewisovy teorie chceme nalézt orbitály s maximálním obsazovacím číslem, které by korespondovaly s jednotlivými elektronovými páry. Takové orbitály jsou v literatuře označovány jako přirozené. a postup vedoucí k získání jednotlivých typů takových orbitalů - přirozených atomových orbitalů (NAO), přirozených hybridních orbitalů (NHO) a přirozených vazebných orbitalů (NBO) si ukážeme v následujícím textu..

Nyní je vhodné přejít od popisu systému pomocí vlnové funkce $\psi(\mathbf{r})$ k jednoelektronové redukované hustotě

$$\gamma(1|1') = N \int \psi(1,2,\dots,N)\psi^*(1',2,\dots,N) d2\dots dN, \quad (113)$$

kteřou rozvedeme do báze atomových orbitalů. Diagonální členy Γ_{ii} vzniklé matice redukované hustoty Γ vyjadřují obsazovací čísla příslušných atomových orbitalů, která chceme pro obsazené orbitály maximalizovat. Jednotlivé typy orbitalů se liší prostorem, na kterém se maximalizace provádí.

Seřadíme-li bázi atomových orbitalů tak, že postupně za sebou následují báze funkce f_A lokalizované vždy na stejném centru A, získáme na diagonále matice Γ bloky Γ_{AA} odpovídající projekci celkové redukované hustoty do prostoru

generovaného funkcemi f_A . Přirozené atomové orbitály n_A dostaneme diagonalizací jednotlivých bloků Γ_{AA} s ohledem na příslušnou překryvovou matici

$$\Gamma_{AA} n_i^A = p_i^A S_{AA} n_i^A \quad (114)$$

jako lineární kombinaci atomových orbitalů lokalizovaných na příslušném atomu. V tomto případě tedy probíhá maximalizace na jednotlivých podprostorech příslušejících k danému centru.

Rozšíříme-li prostor pro maximalizaci na prostor daný bází na dvou atomech A a B dostáváme se k přirozeným hybridním orbitalům. Před samotnou diagonalizací (opět vzhledem k příslušné překryvové matici $S^{(AB)}$) odpovídající matice $\Gamma^{(AB)}$ odečteme hustotu příslušející volným párům na atomech A a B tj. přirozených atomových orbitalů n^A a n^B s obsazovacím číslem p^A blízkým dvěma

$$\Gamma'^{(AB)} = \Gamma^{(AB)} - \sum_{A,B} p_i^A h_i^A h_i^A. \quad (115)$$

Získané orbitály $h^{(AB)}$, které jsou dvakrát obsazené, lze dekomponovat na část h_A lokalizovanou na atomu A a část h_B lokalizovanou na atomu B. Výsledné hybridní orbitály získáme ortogonalizací příslušných orbitalů n^A a h^A na daném centru A. Tím získáváme atomové orbitály, které jsou polarizovány ve směru vazeb a odpovídají Lewisově představě.

Přechodem k přirozeným vazebným orbitalům (NBO) získáváme kromě jednocentrových orbitalů i dvojcentrové. Nyní si jednoelektronovou redukovanou hustotu rozvedeme do báze NHO. Diagonalizací podmatic ${}^h\Gamma^{(AB)}$ (s ohledem na ${}^hS^{(AB)}$) pro všechny dvojice atomů A,B v této bázi získáváme NBO, které lze zapsat ve tvaru

$$\Omega_{AB} = ah^A + bh^B \quad (116)$$

splňující normalizační podmínku $a^2 + b^2 = 1$. Podle velikosti koeficientů a a b a atomové slupky se jedná o:

- 1) **vnitřní elektronový pár** - jeden z kvadrátů koeficientů a^2 a b^2 je větší než 95%, vnitřní slupka
- 2) **volný valenční pár** - jeden z kvadrátů koeficientů a^2 a b^2 je větší než 95%, valenční slupka
- 3) **vazebný pár** – ani jeden z kvadrátů koeficientů a^2 a b^2 není větší než 95%
- 4) **antivazebný pár** - vzniká jako ortogonální doplněk ke každému vazebnému páru (orbitály h_A a h_B se sčítají v protifázi) - $\Omega_{AB}^* = bh^A - ah^B$
- 5) **Rydbergovy stavy** - odpovídají 1-centrovým orbitalům, které vzniknou jako doplněk k předchozím typům orbitalům, tak aby byl pokryt prostor generovaný původními bázovými funkcemi

Parciální náboje označované jako přirozené atomové náboje Q_A obdržíme jako rozdíl protonového čísla Z_A a stopy diagonálního bloku matice hustoty Γ_{AA} příslušejícího k centru A (odpovídající počtu elektronů na atomu A)

$$Q_A = Z_A - Tr \Gamma_{AA} . \quad (117)$$

2.15 ETS-NOCV analýza

Vazbu lze studovat nejen z pohledu změny rozložení elektronové hustoty, v čemž spočívá například její analýza pomocí přirozených vazebných orbitalů, ale také z hlediska změny energie celkového systému. Metoda ETS-NOCV kombinuje oba přístupy dohromady. V rozšířené teorii tranzitního stavu (ETS) je celkové interakční energii ΔE_{int}^{AB} dvou fragmentů A a B s energiemi E_A a E_B rozloženo podle vztahu

$$\Delta E_{int}^{AB} = E_{AB} - E_A - E_B = \Delta E_{def} + \Delta E_{elstat} + \Delta E_{Pauli} + \Delta E_{orb} , \quad (118)$$

kde E_{AB} odpovídá energii výsledného komplexu.

Příspěvek ΔE_{def} udává energii potřebnou na přechod optimálních struktur částí A a B do uspořádání, v kterém se nachází ve výsledné sloučenině AB. Jeden fragment v tuto chvíli leží nekonečně daleko od druhého. Elektrostatickou interakci vzniklou jejich následným posunutím do optimálních pozic v molekule AB, při kterém se však nemění rozložení elektronových hustot ρ^A a ρ^B , vyjadřuje člen ΔE_{elst} . Zároveň jejich přiblížením dochází také k přírůstkem výměnně-korelační energie ΔE_{XC} . Nyní lze stále celkovou vlnovou funkci Ψ^S zapsat v symetrickém tvaru součinu vlnových funkcí jednotlivých částí, což však odporuje faktu, že popisujeme fermiony.

Antisymetrizovanou vlnovou funkci Ψ^0 a jí odpovídající hustotu ρ^0 získáme pomocí Löwdinovy ortogonalizace obsazených orbitalů χ_i na fragmentech A a B . Rozdíl energií $\Delta \tilde{E}_{Pauli}$ daných vlnovými funkcemi Ψ^0 a Ψ^S lze potom vyjádřit pomocí Kohnových-Shamových maticových elementů $F_{ij}[\rho^T]$ pro hustotu $\rho^T = 1/2 \rho^0 - 1/2 \rho^A - 1/2 \rho^B$ přesně uprostřed přechodu mezi hustotami ρ^0 a $\rho^A + \rho^B$

$$\Delta \tilde{E}_{Pauli} = \sum_i^{occ} \sum_j^{occ} \Delta P_{ij}^{Pauli} F_{ij}[\rho^T] , \quad (119)$$

kde $\Delta P_{ij}^{Pauli} = S_{ij} - \delta_{ij}$ je Pauliho (deformační) matice hustoty daná překryvovou maticí S_{ij} orbitalů χ_i . Pauliho repulzně-výměnný člen ΔE_{Pauli} je poté dán součtem příspěvků ΔE_{XC} a $\Delta \tilde{E}_{Pauli}$.

Poslední člen ΔE_{orb} vyjadřuje pokles energie docílený tím, že umožníme elektronům přejít do původně virtuálních orbitalů χ_{iv} . Odpovídající změnu hustoty $\Delta \rho_{orb}$ můžeme zapsat pomocí matice deformační hustoty definované vztahem

$$\Delta \rho^{orb} = \rho - \rho^0 = \sum_{\mu} \sum_{\nu} \Delta P_{\mu\nu}^{orb} \lambda_{\mu} \lambda_{\nu} , \quad (120)$$

kde ρ je elektronová hustota základního stavu molekuly AB. Ortonormální bázi orbitalů λ_i obdržíme separovanou Löwdinovou ortogonalizací na původně

obsazených orbitalech χ_i a virtuálních orbitalech χ_{iv} , po které ještě následuje Schmitova ortogonalizace získaných virtuálních orbitalů vzhledem k obsazeným. S pomocí matice deformační hustoty můžeme zavést další typ přirozených orbitalů ETS-NOCV jako její vlastní vektory na prostoru generovaného množinou λ_i

$$\Delta P^{orb} \psi_i = v_i \psi_i, \quad \psi_i = \sum_j c_{ij} \lambda_j \quad (121)$$

kde c_{ij} jsou příslušné rozvojové koeficienty do uvedené báze. Výsledek představují páry orbitalů, jimž odpovídající vlastní hodnoty v_k se liší pouze znaménkem. Díky tomu můžeme psát deformační hustotu $\Delta \rho^{orb}$ ve tvaru

$$\Delta \rho^{orb}(r) = \sum_{k=1}^{N/2} v_k [\psi_{-k}^2(r) + \psi_k^2(r)] \quad (122)$$

a energii ΔE_{orb} v této bázi vyjádřit vztahem

$$\Delta E_{orb} = Tr(\Delta P^{orb} F^{TS}) = \sum_{k=1}^{N/2} v_k [F_{-k,-k}[\rho^{TS}] + F_{k,k}[\rho^{TS}]] = \sum_{k=1}^{N/2} \Delta E_k^{orb}, \quad (123)$$

kde $F_{i,i}$ jsou maticové elementy funkcionálu hustoty ρ^{TS} v „tranzitním stavu“ mezi hustotami ρ a ρ^0 analogicky se vztahem (119). Jednotlivé páry ψ_k, ψ_{-k} charakterizují kanály pro tok elektronové hustoty během vzniku vazby mezi částmi A a B, kdy současně jsme schopni určit jim odpovídající energetický příspěvek ΔE_k^{orb} .

3 Výpočetní detaily

Optimalizace geometrií a zpřesňující výpočty jejich energií byly provedeny v kvantově-chemickém programu Gaussian 09. (29) Termodynamicky stabilní struktury studovaného mechanismu byly nejprve zoptimalizovány v plynné fázi na DFT úrovni s hybridním funkciónálem B3LYP v bázi 6-31G(d). Vnitřní elektrony atomu platiny byly z důvodu zahrnutí relativistických efektů popsány pomocí lokálního stuttgartského-drážďanského pseudopotenciálu (MWB-60). Podle počtu stupňů volnosti jednotlivých systémů se tímto způsobem pro každý z nich připravilo až dvanáct konformerů, z nichž tři nejstabilnější byly dále optimalizovány ve vodném prostředí na stejné úrovni teorie. Voda byla ve výpočtu popsána pomocí implicitního modelu solventu IEFPCM a kavita kolem systému byla vytvořena podle modelu UA0 (United Atom Model). V něm vzniká kavita sjednocením sfér kolem jednotlivých atomů, přičemž vodíky nejsou uvažovány samostatně a jsou začleněny do jedné sféry spolu s těžším atomem, na který jsou vázány. Tranzitní stavy a meziproducty byly přímo optimalizovány v implicitním solventu.

U nejstabilnějších nalezených geometrií (v případě blízkosti energií několika struktur i více komplexů) byly provedeny zpřesňující singlepoint výpočty (SP) energií, pro něž byla na základě předchozích prací v naší skupině (30) využita opět DFT teorie s funkciónálem B3LYP, tripple- ζ báze 6-311++G(2df,2pd) a model implicitního solventu IEFPCM se škálovanými UAKS kavitami.

V klasickém UAKS modelu jsou v porovnání s UA0 modelem poloměry jednotlivých sfér stanovovány nejen na základě druhu atomu, ale také podle jeho hybridizace, okolních atomů a formálního náboje. (31) V případě škálované modelu je změna poloměru s formálním nábojem nahrazena lineárním škálováním poloměru R vzhledem k aktuálnímu náboji na daném atomu (spolu i s na něj vázanými vodíky)

$$R(X) = R_0(X) - \gamma \cdot \left| \frac{Q_{act}(X) - Q_{dep}(X)}{Q_{ref}(X) - Q_{dep}(X)} + Q_{fd}(X) \right|, \quad (124)$$

kde R_0 je původní poloměr v UAKS modelu bez započtení korekcí na formální náboj a škálovací faktor γ je obdobně převzat ze stejného modelu. Q_{act} odpovídá aktuálnímu náboji na skupině, Q_{dep} náboji samostatné skupiny (např. -1 pro OH) a Q_{ref} jejímu náboji v referenční molekule, která vznikne navázáním methylu k uvažované skupině. Poslední člen Q_{fd} představuje formální náboj skupiny. K výpočtu jednotlivých nábojů byla použita NPA analýza (Natural Population analysis) vlnové funkce stanovené pro zoptimalizovanou geometrii SP výpočtem na úrovni B3LYP/6-31++G(d,p) v modelu implicitního solventu IEFPCM/UAKS. NBO analýza byla provedena v programu NBO.5 (stand alone module). (32) Škálování se neprovádí pro skupiny uhlíku, dusíku a kovy. Pro škálování poloměru sféry na keto skupině byla použita extrapolace závislosti poloměru sféry hydroxylové skupiny na jejím aktuálním náboji. U studovaného systému jsme neměnili ani původní UAKS kavitu pro fosfátovou skupinu, neboť zmenšení poloměrů sfér sp² kyslíků (použita opět extrapolace pro škálování OH) vedlo k příliš velkému posílení interakce fosfátu se solventem. Náboje Q_{ref} pro jednotlivé funkční skupiny spolu se škálovacím faktorem γ jsou uvedeny v tabulce 1.

Skupina	γ	$Q_{dep} (= Q_{fd})[e]$	Referenční molekula	$Q_{ref}[e]$
OH ⁻	0,30	-1	CH ₃ OH	-0,297
H ₂ O	0,26	0	CH ₃ OH ₂ ⁺	0,555
Cl ⁻	0,30	-1	CH ₃ Cl	-0,118

Tabulka 1: Referenční náboje pro škálování sfér při tvorbě kavit

Pro udržení vyvážené báze byla také báze pseudoorbitalů na atomu platiny rozšířena o vhodné polarizační a difúzní funkce. Konkrétně při použití tripple- ζ báze 6-311++G(2df,2pd) byly přidány gaussiány s exponenciálním faktorem $\alpha_s(\text{Pt})=0.0075$, $\alpha_p(\text{Pt})=0.013$, $\alpha_d(\text{Pt})=0.025$, $\alpha_{f1}(\text{Pt})=1.419333$, $\alpha_{f2}(\text{Pt})=0.466239$, $\alpha_g(\text{Pt})=1.207702$; u double- ζ báze 6-31++G(d,p) $\alpha_s(\text{Pt})=0.0075$, $\alpha_p(\text{Pt})=0.013$, $\alpha_d(\text{Pt})=0.025$, $\alpha_f(\text{Pt})=0.025$. Použité báze pseudoorbitalů i s pseudopotenciálem jsou uvedeny v příloze A a B.

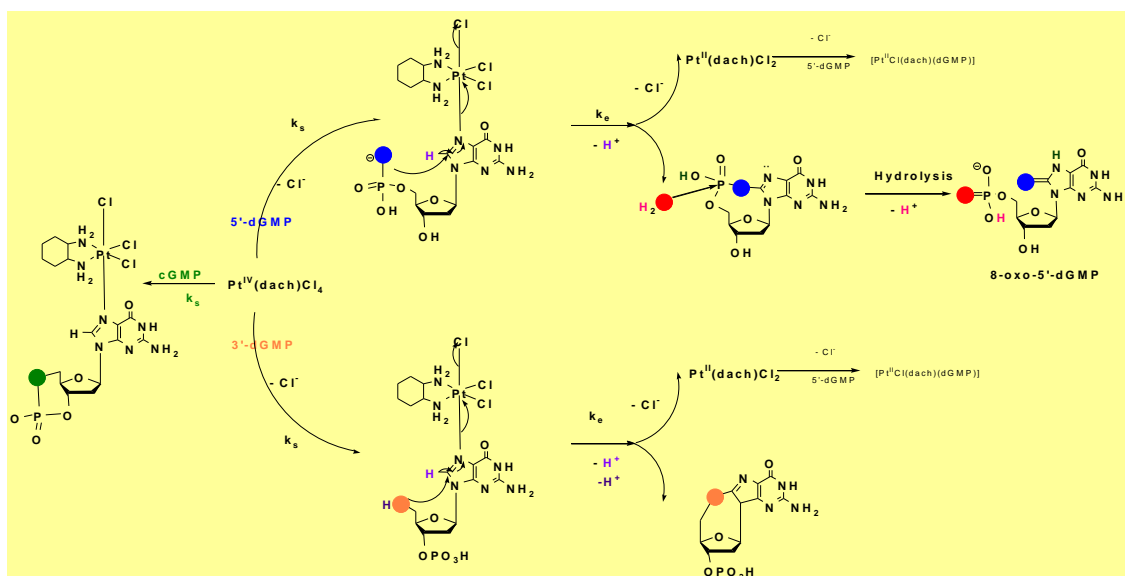
Gibbsova energie je stanovena jako součet výsledné elektronové energie a příspěvků od stupňů volnosti při teplotě 298,15 K dle vztahu (94), kdy vibrační partiční suma byla určena na základě frekvenční analýzy na optimalizační úrovni.

Analýza získané elektronové hustoty na vybraných strukturách byla provedena v programu AIMAll (33) a ADF2012.01 (34), (35), (36), kdy byly stanoveny vazebné kritické body a vazebné příspěvky pomocí ETS-NOCV analýzy. (37), (38) Pro SP výpočty na zoptimalizovaných strukturách byl v programu ADF použit hybridní funkcionál B3LYP-D3 s Grimmeho disperzním členem spolu s bází TZ2P. Relativistické korekce byly započteny na úrovni skalární části ZORA hamiltoniánu. Pro popis vodného prostředí byl zvolen model implicitního solventu COSMO, přičemž kavita byla vytvořena shodně se škálovaným UAKS modelem. Parciální náboje uvedené v následujícím textu jsou shodné s náboji použitými ke škálování kavit.

Pro vizualizaci byly použity programy Molden 5.0 (39), Molekel 4.3 (40) a ADF View. Chemické vzorce byly vytvořeny v programu ChemSketch 12.00 (41) a diplomová práce byla sepsána s pomocí kancelářských balíků Microsoft Word 2010 a Libre Office3.3.

4 Výsledky a diskuse

Jak již bylo řečeno v úvodu, v této práci se zabýváme především studiem interakce Pt(IV) komplexu $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ s guanosin monofosfátem (GMP), při které dochází k redukci Pt(IV) komplexu na $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$. Schéma mechanismu reakce navrženého prof. Sunhee Choi je znázorněno na obrázku 2. Zde se zaměřujeme na větve mechanismu, v nichž vystupují 5'-dGMP a cGMP.



Choi, S et al.: *Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1773-1781

Obrázek 2: Schéma celkového mechanismu reakce dGMP s $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$

4.1 Reaktanty

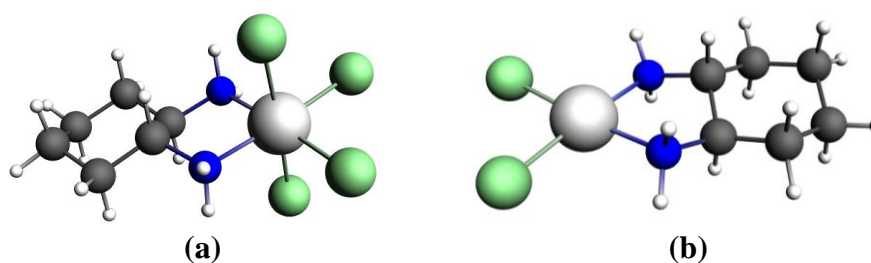
Reaktant představuje komplex $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$. (vi Tato molekula vykazuje stejně jako produkt $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$ C2 symetrii. Osa symetrie prochází atomem platiny a půlí úhel N-Pt-N. Na základě vazebných energií axiálních a ekvatoriálních chlorů na platinu uvedených v tabulce 2 vidíme, že síla koordinačně-kovalentní vazby atomů Cl v daných pozicích je srovnatelná. Stejný fakt plyne i ze srovnání délek vazeb (axiální je o 0,01 Å delší) a velikosti elektronové hustoty v jim příslušejících vazebných kritických bodů (BCP). V případě ekvatoriálního chloru je totiž Jahn-Tellerův efekt daný přítomností amino skupiny v trans pozici kompenzován slabší elektrostatickou stabilizací, jak plyne z rozkladu vazebné energie pro příslušné typy chlorů (viz tabulka 2). S tím koresponduje i velikost záporných parciálních nábojů, která je na chloru v ekvatoriální pozici o 0,010 e větší.

Porovnáme-li sílu vazby atomů Cl na platínu v reaktantu a produktu, dostáváme, že v molekule $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$ vazba Pt-Cl mírně slabší. Z AIM analýzy totiž získáváme o $0,006 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ nižší hodnotu elektronovou hustotu v BCP oproti vazbě Pt-Cl(ekvatoriální) v Pt^{IV} komplexu. Velikost parciálního náboje na atomech Cl

číni v produktu $-0,612 e$ a je tedy o $0,15 e$ menší ve srovnání s reaktantem. Na samotné platini v Pt(IV) komplexu poté nabývá parciální náboj hodnoty $0,990 e$ a v Pt(II) $0,551 e$. Obě struktury jsou zobrazeny na obrázku 3.

	Cl (a)-Pt(IV)	Cl(e)-Pt(IV)	Cl-Pt(II)
Délka vazby [Å]	2,375	2,365	2,369
Elektronová hustota v BCP [$e \cdot r_b^{-3}$]	0,0903	0,0918	0,0852
Parciální náboje na Cl [e]	-0,456	-0,466	-0,613
Celková orbitální energie* [kcal·mol ⁻¹]	-82,43	-95,07	-64,83
Sterická energie* [kcal·mol ⁻¹]	-84,17	-67,86	-85,68

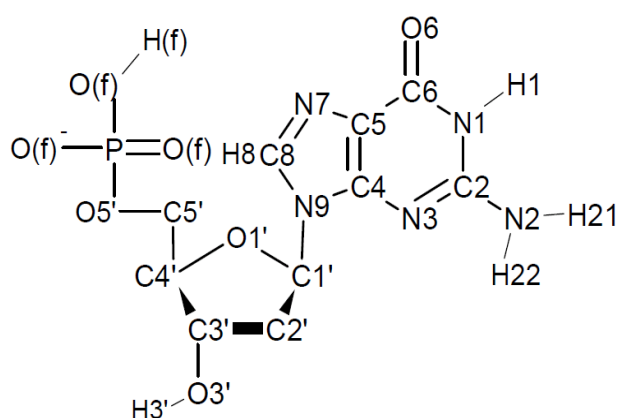
Tabulka 2: Parametry pro Pt-Cl vazby v komplexech Pt^{IV}(dach)Cl₄ a Pt^{II}(dach)Cl₂



Obrázek 3: Komplexy Pt^{IV}(dach)Cl₄ (a) a Pt^{II}(dach)Cl₂ (b)

V následujícím textu budeme u Pt(IV) komplexu značit ekvatoriální chlory Cl(e), axiální Cl(a) a dusíky a vodíky amino skupin N'' a H''. Dále ještě zavedeme číslování aminoskupin. Jestliže se v jejím okolí bude nacházet kyslík O6 guaninu, přidáme k názvu číslici 1 (N1'' a H1''), v případě malé vzdálenosti od fosfátu číslici 2.

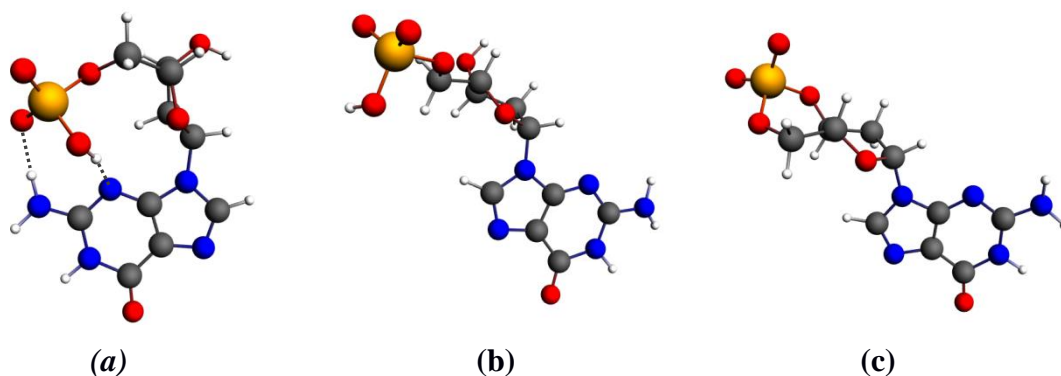
Druhý reaktant představuje jedna z forem guanosin monofosfátu - 3'-dGMP, 5'-dGMP a cGMP, přičemž reakcí s 3'-dGMP se v této práci zabývat nebudeme. Značení atomů guanosidu je znázorněno na obrázku 4.



Obrázek 4: Značení atomů v guanosidu

U nejstabilnější námi stanovené konformace 5'-dGMP (A) se nachází deoxyribosafosfát v syn pozici. Strukturu charakterizují dvě intramolekulární vodíkové vazby mezi fosfátem a guaninem. První H-vazba mezi kyslíkem fosfátu O(f) a vodíkem H22 na guaninu je dlouhá 1,772 Å a elektronová hustota v BCP nabývá velikosti $0,0391 \text{ e} \cdot \text{r}_b^{-3}$. Druhá mezi vodíkem hydroxyly fosfátu H(f) a dusíkem N3 představuje slabší z nich ($\rho = 0,0332 \text{ e} \cdot \text{r}_b^{-3}$ v BCP) a její délka činí 1,889 Å. V porovnání s anti konformací 5'-dGMP (B) je o $2,2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ stabilnější a obě dvě jsou zobrazeny na obrázku 5. V sacharidovém cyklu se atomy u struktury (A) nachází v E_1 (C_1 -exo) uspořádání a pro geometrii (B) v E_4 (C_4 -exo) konformaci. V obou případech se jedná o β -anomery.

U cGMP představuje stabilnější strukturu anti konformace, neboť cyklizace fosfátové skupiny znemožní vytvoření intramolekulárních vodíkových vazeb $O(f) \cdots H22$ a $N3 \cdots H(f)$ v porovnání se syn konformací 5'-dGMP. Rozdíl Gibbsovy energie vůči syn uspořádání cGMP však činí pouze $0,7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Vzájemná poloha vazby $C4'-C5'$ a glykosidické vazby opět odpovídá β -anomeru. U deoxyribosy pozorujeme puckering 3T_2 (C_2 -exo- C_3 -endo), přičemž ostatní geometrické parametry jsou podobné jako u 5'-dGMP (B).



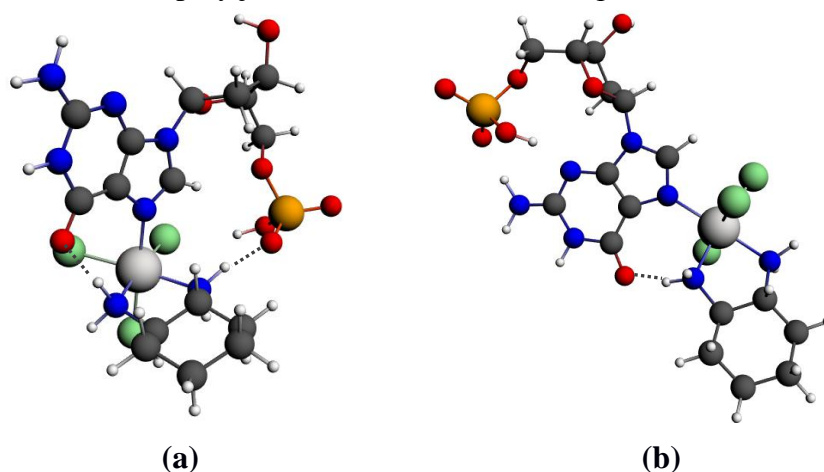
Obrázek 5: (a) Syn a (b) anti konformace 5'-dGMP a (c) trans-cGMP

Celý reakční mechanismus lze rozdělit na tři části. První část představuje substituční reakce, při níž dochází k navázání guaninu přes koordinačně-kovalentní vazbu Pt-N7 na Pt(IV) komplex místo jednoho z chloridových ligandů. V následujícím kroku proběhne redukce na Pt(II) komplex, kdy nejprve dojde k nukleofilnímu útoku kyslíku fosfátové skupiny O(f) na uhlík C8. Oxidačně-redukční reakce je ukončena hydrolyzou vzniklého anhydridu na 8-oxo-5'-dGMP.

4.2 Substituční reakce

U molekuly Pt^{IV}(dach)Cl₄ můžeme teoreticky uvažovat navázání guanosidu do axiální nebo ekvatoriální pozice komplexu za vzniku Pt^{IV}(dach)Cl₃(N7-5'-dGMP). Axiální uspořádání (viz obrázek 6a) dovoluje vytvoření vodíkových můstků k oběma amino skupinám DACH ligandů. První z nich se účastní kyslík O6 a druhé kyslík fosfátu O(f), přičemž obě jsou silnější než původní vodíkové vazby u syn konformace 5'-dGMP. Elektronová hustota v BCP u každé z nich je minimálně o 0,0095 e·r_b⁻³ větší. Jejich délky činí 1,691 Å (O6) a 1,657 Å (O(f)). S přechodem konformace 5'-dGMP ze syn do anti se mění také puckeringu cukru na E₄ (C₄-exo) (odpovídá konformaci (B) reaktantu).

Energeticky nejnižší položená určená struktura pro navázání 5'-dGMP do ekvatoriální pozice zachovává na rozdíl od předchozí struktury syn konformaci guanosidu a dále se stabilizuje pomocí vodíkové vazby mezi kyslíkem O6 a vodíkem aminoskupiny H1". U původních vodíkových vazeb v 5'-dGMP se navázání na Pt(IV) komplex projevuje zkrácením můstku O(f)··H22 o 0,063 Å. Naopak vzdálenost mezi vodíkem hydroxyly fosfátu H(f) a dusíkem N3 se prodlouží o 0,085 Å (viz obr. 6b), čemuž odpovídá i změna ρ v BCP. Síla interakce mezi kyslíkem O6 a vodíkem H1" aminoskupiny je srovnatelná s axiálním uspořádáním.



Obrázek 6: Izolované produkty substituční reakce, (a) axiální konfigurace 5'-dGMP v komplexu a (b) ekvatoriální

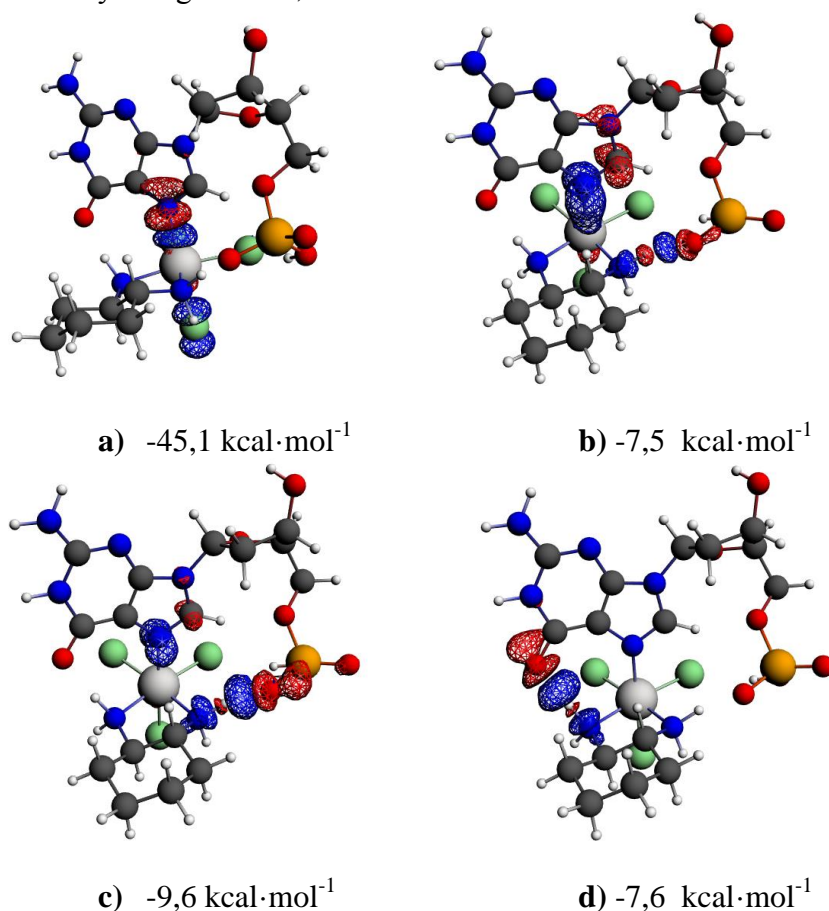
V kolmém uspořádání má vazba Pt-N7 délku 2,100 Å a $\rho = 0,1105 \text{ e} \cdot \text{r}_b^{-3}$ v BCP. V případě navázání guanosidu do ekvatoriální pozice se již silněji projevuje Jahn-Tellerův efekt a vazba Pt-N7 je o 0,028 Å kratší a elektronová hustota v BCP o 0,0058 e·r_b⁻³ větší. Z ETS-NOCV analýzy vazebné energie 5'-dGMP na Pt(IV) komplex dále plyne, že hlavní příspěvek k orbitální energii odpovídající vytvoření σ -vazbě Pt-N7 (viz obrázek 7a) je pro tuto konfiguraci o 14 kcal·mol⁻¹ více stabilizující. Jahn-Tellerův efekt způsobí při vazbě guanosidu do axiální pozice také

zesílení vazby platiny na axiální chlor, což se projeví jejím zkrácením o 0,019 Å a růstem ρ v BCP o 0,0041 $e \cdot r_b^{-3}$.

	Axiální	Ekvatoriální
Délka vazby Pt-N7 [Å]	2,101	2,075
El. hustota v BCP [$e \cdot r_b^{-3}$]	0,1096	0,1163
Celková orbitální energie* [kcal·mol ⁻¹]	-84,1	-83,3
Sterická energie* [kcal·mol ⁻¹]	-95,2	-54,7
E _{orb} vedoucího člen v ETS-NOCV [kcal·mol ⁻¹]	-45,1	-59,0
Délka vazby O6···H1" [Å]	1,689	1,709
Délka vazby O(f)···H2" [Å]	1,653	-

Tabulka 3: Srovnání axiální a ekvatoriální konfigurace Pt^{IV}(dach)Cl₃(N7-5'-dGMP)

Druhý člen v rozkladu deformační hustoty v ETS-NOCV analýze (vazebné energie 5'-dGMP na tetraplatinu) poté udává přenos elektronové hustoty především z uhlíku C8 na dusík N7, jak je zobrazeno na obrázku 7b. Následující nejvyšší příspěvky (viz obrázky 7c a 7d) korespondují se vznikem vodíkových vazeb mezi původním Pt(IV) komplexem a 5'-dGMP. Jim příslušející energie se pohybují v rozmezí -9,6 – -7,5 kcal·mol⁻¹ a jsou v souladu svým poměrem s velikostí ρ v odpovídajících BCP. Údaje o zmíněných vazbách jsou shrnuty v tabulce 3. Ve výsledku se rovinné uspořádání nachází energeticky o 1,8 kcal·mol⁻¹ níže a stejně i rozdíl Gibbsovy energie činí 0,6 kcal·mol⁻¹.

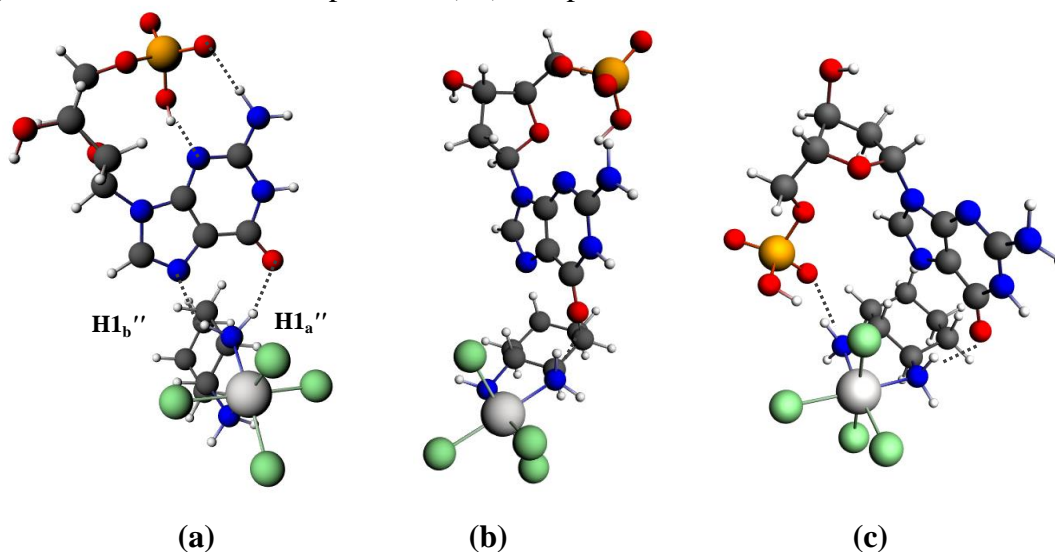


Obrázek 7: Čtyři nejvýznamnější příspěvky k orbitální energii a jejich energetické příspěvky (v případě a) odpovídá hladina 0,004 $e \cdot r_b^{-3}$, v ostatních 0,001 $e \cdot r_b^{-3}$)

Po navázání cGMP na Pt(IV) komplex může vzniknout pouze jeden vodíkový můstek mezi kyslíkem O6 a vodíkem amino skupiny H1". Jeho parametry nabývají podobných hodnot jako v případě 5'-dGMP. Obdobně i délka vazby Pt-N7 se liší podstatněji jen při nahrazení chloru z axiální pozice, kde dochází ke zkrácení na 2,05 Å oproti 2,10 Å u 5'-dGMP. U necyklické formy totiž pravděpodobně dochází k prodloužení vazby Pt-N7, aby se umožnilo přiblížení fosfátové skupiny k vodíku H2". Z energetického hlediska je rovnováha u cGMP znovu posunuta na stranu rovinného uspořádání ($\Delta G = 2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$).

4.2.1 Přímý asociační mechanismus

Pro samostatný průběh reakce jsme zkoumali přímý asociační mechanismus a Basolův-Pearsonův autokatalytický mechanismus (2), pro který byla studována i reakce s $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{en})\text{Cl}_4$ a $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$. V prvně uvedené cestě představuje reaktant asociát 5'-dGMP a $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$. V jeho uspořádání s nejnižší stanovenou energií je guanosid vázán k Pt(IV) komplexu pomocí vodíkových můstků (viz obrázek 8a), kterých se účastní kyslík O6 a dusík N7 guaninu spolu s oběma vodíky H1" na amino skupině platinového komplexu. Jejich délka činí 1,826 Å pro $\text{O6}\cdots\text{H1}_a''$ a 2,057 Å pro $\text{N7}\cdots\text{H1}_b''$. Syn konformace 5'-dGMP přitom zůstává stejná jako u izolovaného reaktantu. Toto uspořádání zároveň odpovídá reakčnímu minimu pro navázání guanosidu do ekvatoriální pozice Pt(IV) komplexu.

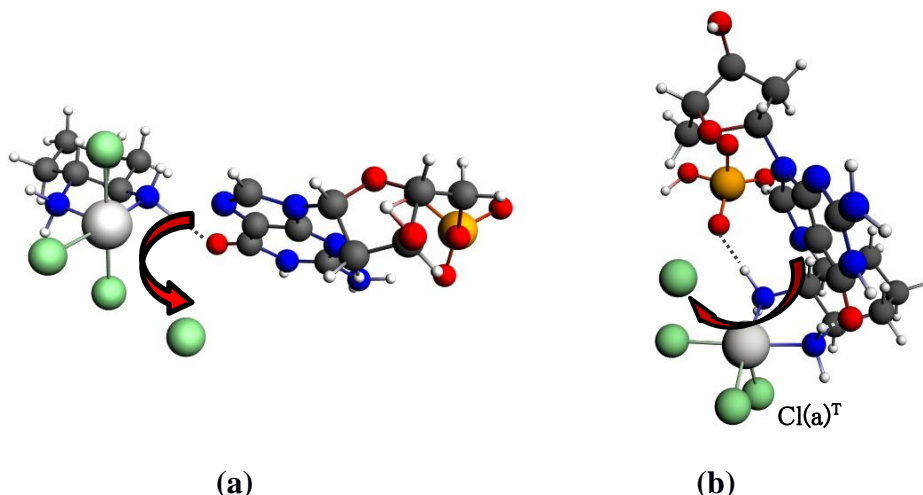


Obrázek 8: Reaktanty v přímém asociačním mechanismu pro navázání do ekvatoriální (a) a axiální pozice – (b) syn konformace, (c) anti konformace

U reaktantu pro substituci do kolmé pozice se pro syn konformaci 5'-dGMP vytváří pouze jeden vodíkový můstek $\text{O6}\cdots\text{H1}''$, který má srovnatelnou délku 1,814 Å jako v předešlé struktuře. Jak je vidět z geometrie na obrázku 8b, vzniku vazby $\text{N7}\cdots\text{H2}''$ v asociátu brání jednak blízká přítomnost axiálního chloru a dále také vzdálenost vodíků H1" a H2" mířících nad rovinu komplexu. Pro současné vytvoření silných vodíkových můstků $\text{O6}\cdots\text{H1}''$ a $\text{N7}\cdots\text{H2}''$ by musel být v guaninu kyslík O6 vzdálen od dusíku N7 o více než 2,5 Å oproti skutečnosti. Rozdíl Gibbsovy energie vzhledem k reaktantu pro navázání do ekvatoriální pozici činí 2,3 $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Syn konformací se při dalším průběhu reakce zabývat nebudeme, neboť jsme pro ni dosud nenalezli odpovídající tranzitní stav. Vzhledem obecně k velké výšce

bariér (téměř $50 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) u přímého asociačního mechanismu však uspořádání cukrfosfátové skupiny nemá vliv na stanovení výsledného průběhu reakce (viz kapitola 4.2.3) a k ukázání příslušné výšky bariéry využijeme při substituci do axiální pozice anti konformeru. Ten se sice nachází ještě o $2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ energeticky výše než syn konformer a v porovnání s reakčním minimem bude v roztoku zastoupen ve velmi malé míře, ale pro řádový odhad velikosti aktivační energie pro navázání do axiální pozice ho můžeme použít. Anti konformer je znázorněn na obrázku 8c.



Obrázek 9: Tranzitní stavy při substituci 5'-dGMP do ekvatoriální (a) a do axiální (b) roviny Pt(IV) komplexu

V tranzitním stavu (TS) pro jednotlivé systémy nabývá vzdálenost odcházejícího chloru Cl_O a atomu Pt nabývá hodnot z intervalu $3,9 \text{ \AA} - 4,5 \text{ \AA}$, jak je vidět v tabulce 4. Současně se u rovinného uspořádání dostává dusíku N7 do vzdálenosti $3,45 \text{ \AA}$ od platiny a svírá spolu s atomy Pt a Cl_O úhel 64° . Pro substituci do axiální pozice je poté délka spojnice Pt-N7 v TS $3,87 \text{ \AA}$ (5'-dGMP) resp. $4,05 \text{ \AA}$ (cGMP) a úhel N7-Pt- Cl_O nabývá velikosti $59,8^\circ$ resp. $58,9^\circ$. Obě struktury jsou zobrazeny na obrázku 9.

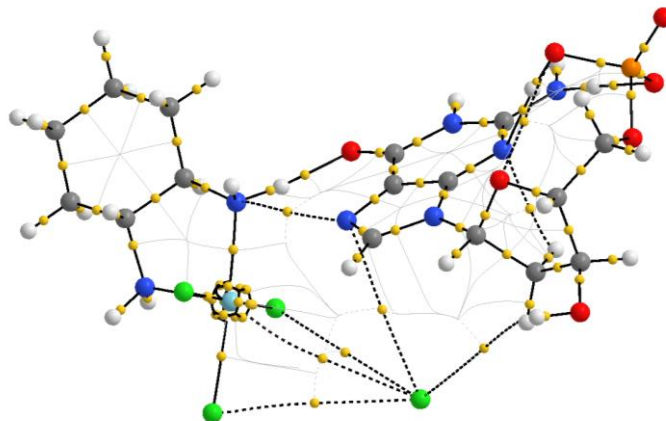
	Vzdálenosti [\AA] (úhly [$^\circ$])			
	Axiální		Ekvatoriální	
	5'-dGMP (anti)	cGMP	5'-dGMP (syn))	cGMP
Pt-N7	3,865	4,045	3,449	3,454
Pt- Cl_O	3,985	4,490	4,490	4,341
N7-Pt- Cl_O	59,8	58,9	64,2	63,8
Pt- Cl(a)^T	2,297	2,284	2,368	2,378

Tabulka 4: Geometrické parametry pro TS u přímého asociačního mechanismu

Při odtržení axiálního chloru dochází zároveň ke zkrácení délky vazby mezi druhým axiálním chlorem Cl(a)^T a platinou o $0,08 \text{ \AA}$ pro 5'-dGMP, resp. $0,09 \text{ \AA}$ pro cGMP. S tím je spojen i pokles záporného náboje na atomu Cl(a)^T o $0,25 \text{ e}$ (donuje) vůči reaktantu, který kompenzuje snížení elektronové hustoty na atomu platiny způsobené odchodem druhého axiálního chloridového ligandu. Ve výsledku v TS vzroste parciální náboj na platině z $1,00 \text{ e}$ na $1,08 \text{ e}$. V rovinném uspořádání již však dusík N2" donuje méně (změna jeho parciálního náboje je $0,12 \text{ e}$) a parciální náboj na platině se tak zvětší o $1,12 \text{ e}$. U ostatních vázaných chlorů se ve všech případech

pohybuje délka vazby na platinu v rozmezí 2,35 Å až 2,38 Å a jejich parciální náboje se výrazně nezvyšují - maximálně o 0,03 e.

Z provedené AIM analýzy TS pro ekvatoriální navázání syn konformace 5'-dGMP vidíme na obrázku 10, že existuje vazebný kritický bod mezi Pt a Cl_O, ale ne mezi Pt a dusíkem N7. Nalezený TS tedy leží někde na rozhraní disociačního a přímého asociačního mechanismu, neboť ze záporného vibračního módu je jasně patrné současné přibližování guaninu spolu s oddálováním chloru.

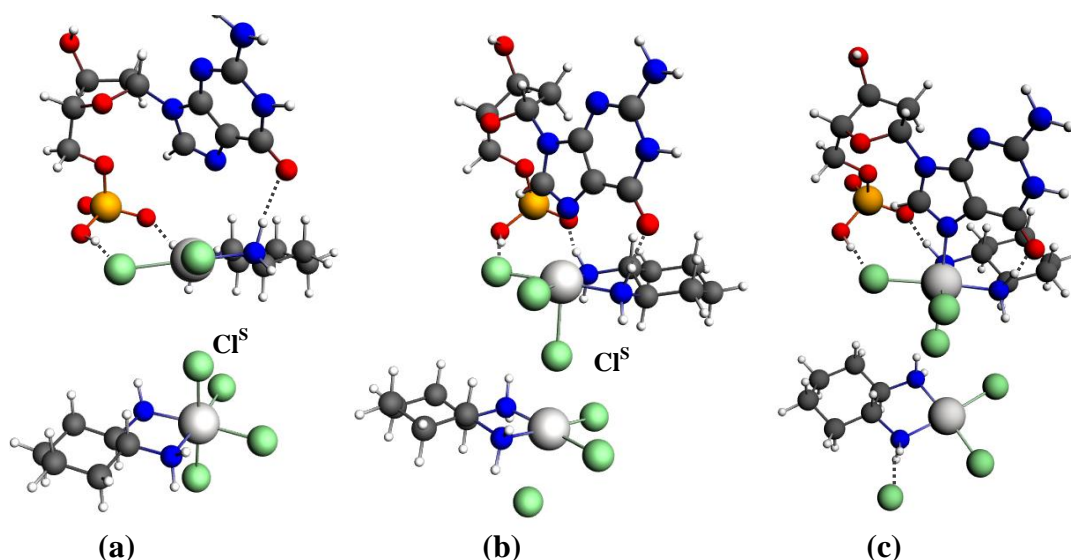


Obrázek 10: Kritické vazebné body pro TS asociačního mechanismu pro substituci syn konformace 5'-dGMP do ekvatoriální pozice Pt komplexu

4.2.2 Basolův-Pearsonův autokatalytický mechanismus

V případě autokatalytického Basolova-Pearsonova mechanismu tvoří reaktant asociát dGMP s Pt^{II}(dach)Cl₂, ke kterému přistupuje z opačné strany, než je vázán dGMP, komplex Pt^{IV}(dach)Cl₄. Struktura je zachycena na obrázku 11a (pozn. při popisu geometrii se budeme věnovat pouze substituci 5'-dGMP, neboť pro cGMP dostáváme analogické výsledky). Atomy platiny a axiální chlory leží nad sebou a úhel Pt – Cl^S - Pt (viz obrázek 11a) má velikost 170°. Cyklohexyldiaminové ligandy se zároveň v systému orientují tak, aby se dosáhlo stabilizace struktury pomocí vzájemné dipól-dipólové interakce. Roviny komplexů jsou přitom vůči sobě mírně skloněny a vzdálenost atomů Pt činí 6,130 Å. Velikost dipólového momentu v izolovaných molekulách nabývá velikosti 19,0 Debye pro Pt(II) komplex a 18,5 Debye pro Pt(IV) komplex. Z pohledu elektronové energie je na optimalizační úrovni asociační energie Pt(IV) komplexu ke zbylé části reaktantu -1,7 kcal·mol⁻¹, avšak entropický příspěvek posune Gibbsovu volnou energii na hodnotu 9,0 kcal·mol⁻¹.

Komplex Pt^{II}(dach)Cl₂ interaguje s 5'-dGMP analogickým způsobem jako v reaktantu pro substituci přímým asociačním mechanismem do axiální polohy. Pro strukturu s cukrfofosátovou skupinou v anti pozici přispívá ke snížení celkové energie též vodíkový můstek mezi vodíkem fosfátu H(f) a atomem Cl v Pt(II) komplexu. Jeho délka je 2,28 Å a elektronová hustota v BCP nabývá hodnoty 0,0216 e·r_b⁻³. Ta ukazuje na nižší pevnost této vazby v porovnání s H-vazbou O6···H1", v jejímž BCP je $\rho = 0,0245 \text{ e} \cdot \text{r}_b^{-3}$. Ve výsledku představuje syn konformer o 1,2 kcal·mol⁻¹ energeticky výhodnější geometrii, ale vzhledem k nižší aktivační energii bude reakce probíhat přednostně pro anti konformaci.



Obrázek 11: Průběh autokatalytického mechanismu pro anti konformaci 5'-dGMP, (a) reaktant, (b) TS, (c) produkt

V TS (viz obrázek 11b) dochází k záměně oxidačních stavů Pt atomů. Změnu způsobí přechod chloridového aniontu $\text{Cl}^{\text{S-}}$ z platičitého komplexu na platnatý a současně navázání 5'-dGMP do volné axiální pozice Pt(II) komplexu. Druhý axiální chloridový ligand na původním Pt(IV) komplexu zároveň přechází do roztoku.

Vazebné délky [Å] a ρ v BCP [$e \cdot r_b^{-3}$]			
	Reaktant	TS	Produkt
Pt(II)-Pt(IV)	6,118	5,153	6,111
Pt(II)-Cl^S	3,767	2,548	2,356
$\rho(\text{Pt(II)-Cl}^{\text{S}})$	0,0062	0,0679	0,0951
Pt(IV)-Cl^S	2,357	2,607	3,847
$\rho(\text{Pt(IV)-Cl}^{\text{S}})$	0,0913	0,0597	0,0054
Pt(II)-N7	3,698	2,459	2,104
$\rho(\text{Pt(II)-N7})$	0,0056	0,0514	0,1097
Pt(IV)-Cl_o(a)	2,381	2,770	4,281
$\rho(\text{Pt(II)-Cl(a)})$	0,0892	0,0409	-
Pt(II)-Cl(e)*	2,387	2,396	2,385
Pt(IV)-Cl(e)*	2,366	2,380	2,377
Pt(II)-Cl^S - Pt(IV) [°]	169,5	177,3	159,7

Tabulka 5: Významné geometrické údaje v průběhu autokatalytického mechanismu pro (anti) 5'-dgmp A $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$. Údaj u atomů Pt značí oxidační stav v reaktantu. *- průměrná hodnota pro oba chloxy vázané na daný atom platiny

Vzdálenost mezi atomy platiny se v TS zkrátí na 5,166 Å (viz tabulka 5) a u úhlu Pt – Cl^S – Pt dojde k jeho napřimení, kdy nabývá velikosti 178° (pozn. pokud se liší hodnoty pro anti konformaci od syn o více než 0,02 Å, jsou v následujícím textu uvedeny v závorkách). Na shodné přímce leží také dusík N7 a vzdálenost Pt-N7 činí 2,395 Å (2,459 Å). To ale neplatí o chloridovém aniontu odcházejícím do roztoku, který míří mezi vodíky aminoskupin komplexu a vzdálenost Pt-Cl je 2,912 Å

(2,770 Å). Podíváme-li se nyní na atom Cl^S, vidíme, že délka jeho vazby na původní atom Pt(II) 2,491 Å (2,548 Å) je již o 1,8 Å (0,6 Å) kratší v porovnání s vazbou na druhý atom platiny. Z uvedených údajů v tabulce 5 tedy vyplývá, že TS pro anti konformer 5'-dGMP se již více blíží produktům a především že TS pro obě uspořádání: 5'-dGMP i cGMP je charakterizován vzdáleností d(Pt-Pt) = (5,160 ± 0,007) Å.

Díky posílení vodíkových vazeb mezi Pt^{II}(dach)Cl₂ a guanosem oproti reaktantu se stává v TS anti konformer energeticky výhodnějším a rozdíl Gibbsovy volné energie vůči syn uspořádání činí 2,6 kcal·mol⁻¹. Největší změnu představuje zkrácení můstku O6···H1" o 0,21 Å u anti konformeru, s čímž je spojen i nárůst elektronové hustoty v jeho BCP o 0,0155 e·r_b⁻³.

Získaný produkt tvoří asociát komplexů Pt^{IV}(dach)Cl₃(N7-5'-dGMP), Pt^{II}(dach)Cl₂ a Cl^S. V jeho optimální geometrii se vzdálenost atomů platiny vrátí na hodnotu 6,05 Å (6,11 Å) a úhel Pt – Cl^S – Pt dosahuje velikosti 168° (160°). Chloridový aniont je asociován u amino skupiny Pt(II) komplexu pomocí vodíkového můstku o délce 2,20 Å. Přechod z TS k produktům vede k dalšímu zkrácení nyní již intramolekulárních vodíkových vazeb O6···H1" a O(f)···H2" zhruba o 0,07 Å pro každou z nich. Díky tomu se anti konformer ještě více stabilizuje oproti syn uspořádání a rozdíl Gibbsových energií představuje 4,2 kcal·mol⁻¹.

Následně jsme v komplexech nahradili cyklohexan-1,2-diaminový ligand nejprve ethan-1,2-diaminovým, čímž jsme v reaktantu obdrželi molekuly Pt^{II}(en)Cl₂ a Pt^{IV}(en)Cl₄, a nakonec jsme analogický reakční mechanismus studovali pro cisplatinu a její Pt(IV) derivát. V prvním případě se odebrání cyklohexanových částí na uspořádání platinových komplexů s 5'-dGMP prakticky neprojevovalo, neboť změny vzdáleností se pohybují zhruba do 0,01 Å. Výjimku představuje produkt pro anti konformer 5'-dGMP, kdy dochází k většímu vzájemnému sklonění rovin Pt komplexů vůči sobě. Úhel Pt – Cl^S – Pt se pro uvedený systém zmenší na 158° a vzdálenost atomů platiny se zvětší na 6,182 Å.

Díky volnosti amino skupin v cisplatině oproti dříve uvedeným komplexům je v reaktantu u těchto molekul možné zároveň s ostatními vodíkovými vazbami vytvořit i můstek N7···H2" o délce 1,957 Å (1,927 Å) a tím ho i více energeticky ustálit. Následně v TS u syn uspořádání na 5'-dGMP leží kyslík O6 mezi amino skupinami cisplatinu a interaguje současně s oběma vodíky H1" a H2". Jejich vzdálenost činí 1,95 Å. U reaktantů i TS dochází obecně k mírnému zkrácení vzdálenosti mezi atomy platiny (v průměru o 0,02 Å) a navíc se v TS atom chloru Cl^S nachází ve středu spojnice atomů platiny. Ve srovnání s navázáním 5'-dGMP na komplex Pt^{II}(en)Cl₂ se zkrátí také vazba Pt-N7 o 0,02 Å.

4.2.3 Energetický průběh substituční reakce a změny v elektronové hustotě

Nejprve se zaměříme na substituční reakci z pohledu termodynamiky a chemické kinetiky. Poměr reaktantů pro navázání syn konformace 5'-dGMP do ekvatoriální pozice komplexu Pt^{IV}(dach)Cl₄ vzhledem k výchozímu stavu pro její substituci do axiální pozice vyjadřuje u přímého asociačního mechanismu velikost rovnovážné konstanty K = 51. Zastoupení anti konformací je přitom asi 60 krát až 100 krát menší vzhledem k syn uspořádání na 5'-dGMP. Pro autokatalytický mechanismus činí tento poměr přibližně jen 0,7.

U produktů s vazbou Pt-N7 v axiální pozici představují o 4-6 kcal·mol⁻¹ výhodnější struktury anti konformery, které umožňují stabilizaci geometrie skrze vodíkový můstek O(f)···H1". Pro substituci do ekvatoriální pozice dostáváme přesně opačné výsledky. Srovnáme-li nakonec energeticky nejstabilnější izolované produkty pro obě konfigurace 5'-dGMP na platině, dostáváme z termodynamického hlediska, že by v roztoku mělo být přítomno asi 3 krát méně molekul s kolmým uspořádáním.

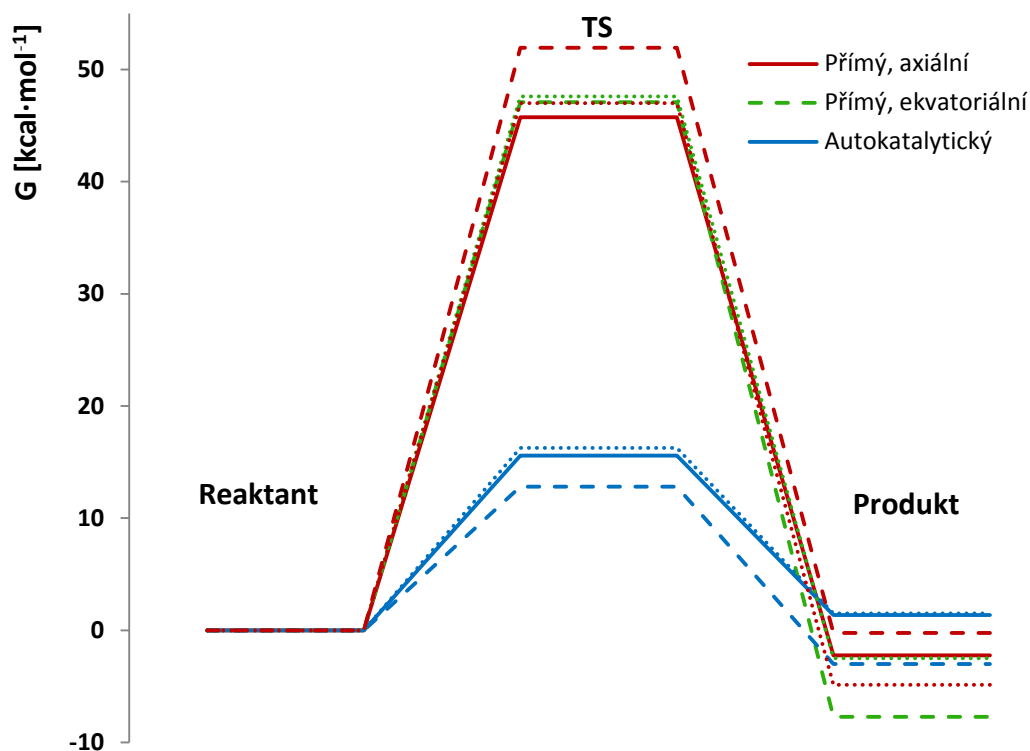
Na základě termodynamických dat představuje první část mechanismu exotermní a současně endergonickou reakci. Odpovídající rozdíl Gibbsovy energie se ve většině případů pohybuje v rozmezí 0,5-2,0 kcal·mol⁻¹. Rovnováha se přitom posouvá méně na stranu produktů pro cGMP, a to především v kolmém uspořádání. Celková změna elektronové a Gibbsovy volné energie je uvedena v tabulce 6.

	B3LYP/6-31G(d)		B3LYP/6-311++G(2df,2pd)	
	E [kcal·mol ⁻¹]	G [kcal·mol ⁻¹]	E [kcal·mol ⁻¹]	G [kcal·mol ⁻¹]
5'-dGMP (ekv)	-5,7	0,4	-5,5	0,6
5'-dGMP (ax)	-6,8	-1,8	-3,7	1,2
cGMP (ekv)	-5,2	1,0	-4,3	1,9
cGMP (ax)	-4,8	2,0	-2,3	4,4

Tabulka 6: Termodynamické charakteristiky substituční reakce

Pro tuto reakci je však mnohem důležitější výška energetických bariér u jednotlivých mechanismů. Energetický profil reakce pro popisované cesty při navázání 5'-dGMP a cGMP na komplex Pt^{IV}(dach)Cl₄ je zobrazen v grafu 1. Z něj vidíme, že přechod k produktům skrze přímý asociační mechanismus bude probíhat pouze s velmi nízkou pravděpodobností. V příslušném TS totiž pozorujeme u studovaných struktur zvýšení Gibbsovy energie zhruba o 47 kcal·mol⁻¹ oproti reaktantům, čemuž odpovídá řádově rychlostní konstanta $k = 10^{-22} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. V případě substituce anti konformace 5'-dGMP do ekvatoriální pozice komplexu je bariéra ještě o 5 kcal·mol⁻¹ vyšší, neboť v TS se dostává fosfát do blízkosti axiálního chloru.

U autokatalytického mechanismu dosahují bariéry výrazně nižší výšky. Pro syn uspořádání 5'-dGMP a cGMP činí přibližně 16 kcal·mol⁻¹. Pro anti konformaci ale díky větší stabilizaci jeho TS vůči reaktantu obdržíme o 3 kcal·mol⁻¹ menší hodnotu. Získané energie ΔG^\ddagger se tedy blíží experimentální hodnotě 16,6 kcal·mol⁻¹ ($k = 4,47 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) (5) a spolu s odpovídajícími rychlostními konstantami jsou shrnuty v tabulce 7. Celkově z těchto dat plyne, že komplex, u něž se 5'-dGMP váže dusíkem N7 do ekvatoriální pozice, bude vznikat s velmi malou pravděpodobností a přednostně se bude díky autokatalytickému mechanismu tvořit komplex s kolmým uspořádáním. Stanovený poznatek se opět shoduje s experimentem, kdy v laboratořích pozorovali v roztoku pouze kolmé uspořádání.

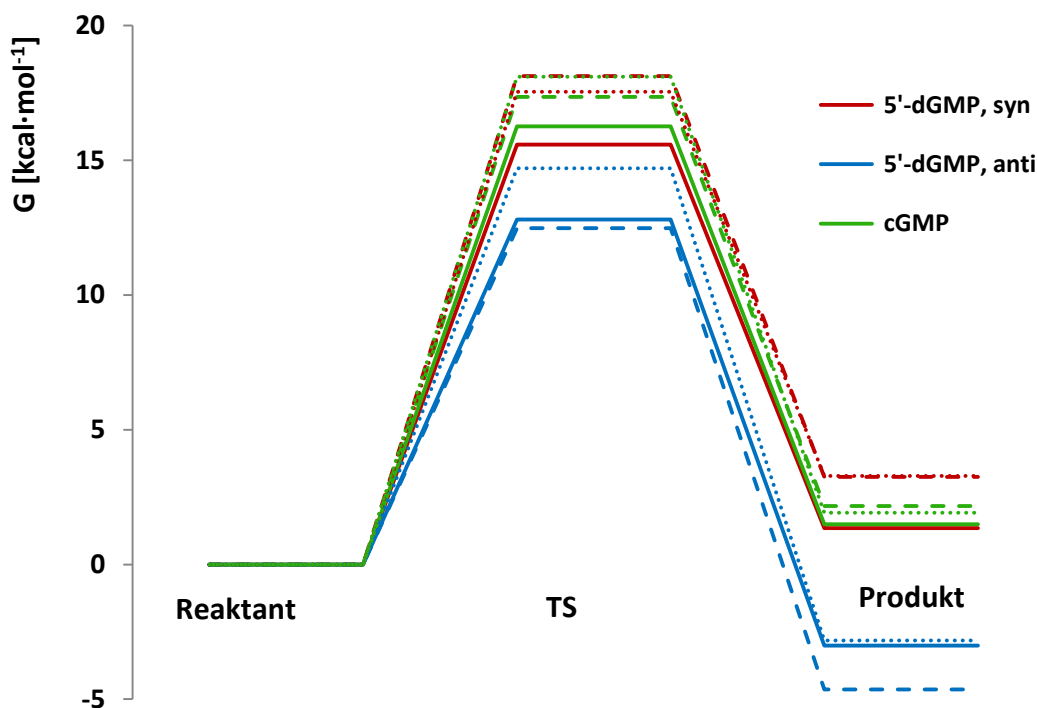


Graf 1: Srovnání mechanismů u substituční reakce (plná čára - 5'-dGMP (syn), čárkovaná - 5'-dGMP (anti), tečkovaná –cGMP)

		$\Delta E^{\neq a)}$	$\Delta G^{\neq a)}$	$k [M^{-1} \cdot s^{-1}]$	$\Delta E^{a)}$	$\Delta G^{a)}$
Pt^{IV}(dach)Cl₄						
<i>Autokatalytický</i>	5'-dGMP ^(S)	13,5	15,6	2,33	1,3	1,3
	5'-dGMP ^(A)	10,8	12,8	$2,59 \cdot 10^3$	-2,2	-3,0
	cGMP	14,4	16,3	7,48	0,9	1,5
<i>Přímý asociační axiální</i>	5'-dGMP ^(A)	47,7	47,1	$1,90 \cdot 10^{-22}$	-8,3	-7,7
	cGMP	47,1	47,6	$7,87 \cdot 10^{-23}$	-4,5	-2,5
<i>Přímý asociační ekvatoriální</i>	5'-dGMP ^(S)	45,9	45,8	$1,79 \cdot 10^{-21}$	-4,0	-2,2
	5'-dGMP ^(A)	51,9	51,9	$5,25 \cdot 10^{-26}$	-2,2	-0,2
	cGMP	46,5	47,0	$2,13 \cdot 10^{-22}$	-6,7	-4,9
Experiment (5)	5'-dGMP		16,6	4,47		
Pt^{IV}(en)Cl₄						
<i>Autokatalytický</i>	5'-dGMP ^(S)	13,4	18,1	$3,20 \cdot 10^{-1}$	1,0	3,3
	5'-dGMP ^(A)	10,1	12,5	$4,45 \cdot 10^3$	-4,4	-4,6
	cGMP	13,2	17,3	1,20	-0,6	2,2
Pt^{IV}(NH₃)₂Cl₄						
<i>Autokatalytický</i>	5'-dGMP ^(S)	14,8	17,5	$8,66 \cdot 10^{-1}$	0,4	3,3
	5'-dGMP ^(A)	12,3	14,7	$1,03 \cdot 10^2$	-3,6	-2,8
	cGMP	15,4	18,1	$3,39 \cdot 10^{-1}$	1,0	1,9

Tabulka 7: Energetické parametry substituční reakce, (S) – syn konformace, (A) – anti konformace, a) v kcal·mol⁻¹

Nakonec ještě srovnáme velikosti bariér při autokatalytickém mechanismu pro molekuly $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$, $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{en})\text{Cl}_4$ a $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$. Jak již bylo řečeno, nahrazením cyklohexandiaminového ligandu ethandiaminovým se téměř nemění základní geometrie ani reaktantu, ani TS, což logicky vede i ke skoro totožným aktivačním energiím. Jen pro syn konformaci 5'-dGMP dochází k nárůstu rozdílu Gibbsovy energie G^\ddagger o $2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, přestože změna elektronové energie zůstává zachována. U posledního studovaného systému, komplexu $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$, se díky větší stabilizaci reaktantů zvětší aktivační energie systematicky o $1-2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Energetické profily jednotlivých reakcí jsou vyneseny v grafu 2 a energetické parametry průběhu reakce jsou uvedeny v tabulce 7.



Graf 2: Porovnání průběhu autokatalytického mechanismu pro komplexy $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ (plné čáry), $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{en})\text{Cl}_4$ (čárkované) a $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$ (tečkované)

Z hlediska rozložení elektronové hustoty se budeme u přímého asociačního mechanismu zabývat porovnáním substituce syn konformeru 5'-dGMP do ekvatoriální pozice $\text{Pt}(\text{IV})$ komplexu (R) a anti konformace 5'-dGMP do axiální polohy (K), pro niž budeme hodnoty uvádět v závorkách. Podívejme se nejprve na chování parciálního náboje na atomu platiny. Přechodem do TS narůstá jeho hodnota z $0,997 \text{ e}$ na $1,124 \text{ e}$ ($1,082 \text{ e}$). V produktu se ale u obou uspořádání dostáváme zhruba na stejnou hodnotu $1,07 \text{ e}$, jak můžeme zjistit z tabulky 8. Rozdíl v TS je částečně způsoben polohou odcházejícího chloridového aniontu. V uspořádání R se totiž jedná o téměř s komplexem neinteragující iont Cl^- s parciálním nábojem $-0,97 \text{ e}$. U druhého systému vazba na atom Pt zůstává alespoň z části zachována a parciální náboj na odcházejícím Cl^- činí $-0,87 \text{ e}$. Hlavní důvod však představuje schopnost donace elektronů z atomů v trans poloze vůči místu, do kterého probíhá substituce. Pro strukturu K jím je atom Cl, jenž poměrně ochotně poskytne elektrony, čímž se jeho parciální náboj zvýší o $0,23 \text{ e}$. U struktury R lze pozorovat na příslušném dusíku $\text{N}2''$ změnu jen o $0,14 \text{ e}$.

	Parciální náboj [e]					
	Axiální (5'-dGMP (anti))			Rovinná (5'-dGMP (syn))		
	Reaktant	TS	Produkt	Reaktant	TS	Produkt
Pt	0,997	1,082	1,078	0,997	1,124	1,069
Cl(e)	-0,482	-0,455	-0,482	-0,469 ^{a)}	-0,979 ^{a)}	-0,909 ^{a)}
Cl(e)	-0,497	-0,474	-0,473	-0,499	-0,457	-0,470
Cl(a)	-0,463	-0,224	-0,422	-0,461	-0,431	-0,448
Cl(a)	-0,442 ^{a)}	-0,872 ^{a)}	-0,905 ^{a)}	-0,457	-0,444	-0,436
N''	-0,787	-0,805	-0,782	-0,805	-0,805	-0,791
N''	-0,791	-0,807	-0,797	-0,791 ^{b)}	-0,654 ^{b)}	-0,777 ^{b)}
N7	3,698	2,459	2,104	-0,473	-0,798	-0,941
C8	0,006	0,051	0,110	0,017	-0,009	0,018
Guanin	0,006	0,068	0,095	0,985	0,887	0,568

Tabulka 8: Změna parciálních nábojů při přímém asociačním mechanismu, a) odcházející chlor, b) dusík v trans poloze k místu substituce

Náboj na guaninu se podstatně mění až s přechodem z TS k produktům, kdy dochází k vytvoření koordinačně-kovalentní vazby Pt-N7. Uvedený nárůst kladného náboje během reakce představuje 0,22 e. Největší zvětšení parciálního náboje v oblasti báze o 0,06 e zaznamenáváme u uhlíku C8. Tento přenos náboje můžeme vidět i na obrázku 8 zobrazující první a druhý nejvyšší příspěvek k orbitální energii při rozkladu vazebné energie guanosidu a Pt(IV) komplexu. Zároveň je pokles náboje na uhlíku C8 velmi důležitý pro následující krok mechanismu, neboť usnadní nukleofilní atak fosfátu právě do tohoto místa.

V případě autokatalytického mechanismu vidíme jasně průběh disproportionace ze změny elektronové hustoty na atomech platiny i ekvatoriálních chlorů. Hodnoty jejich parciálních nábojů jsou shrnuty v tabulce 9. Konkrétně parciální náboj na atomech Cl(e) se v TS blíží aritmetickému průměru jejich velikostí v reaktantu a produktu. Mimo jiné dochází v TS také ke zvýšení parciálního náboje o 0,05 e u chloru Cl^S, který přechází mezi komplexy.

	Parciální náboj [e]		
	Reaktant	TS	Produkt
Pt(II)	0,591	0,941	1,073
Pt(IV)	0,985	0,887	0,568
Cl(e)* (Pt(II))	-0,622	-0,560	-0,471
Cl(e)* (Pt(IV))	-0,466	-0,565	-0,616
Cl ^S	-0,437	-0,389	-0,411
Cl(a)	-0,473	-0,798	-0,941
N7	0,017	-0,009	0,018
C8	0,013	0,050	0,081
Guanin	-0,244	-0,146	0,063
Petičlenný cyklus (včetně H8)	-0,120	-0,075	0,046

Tabulka 9: Změna parciálních nábojů v průběhu autokatalytického mechanismu pro 5'-dGMP (anti). Údaj u atomů Pt značí oxidační stav v reaktantu. * - průměrná hodnota pro ekvatoriální chloridové ligandy vázané na stejném atomu Pt

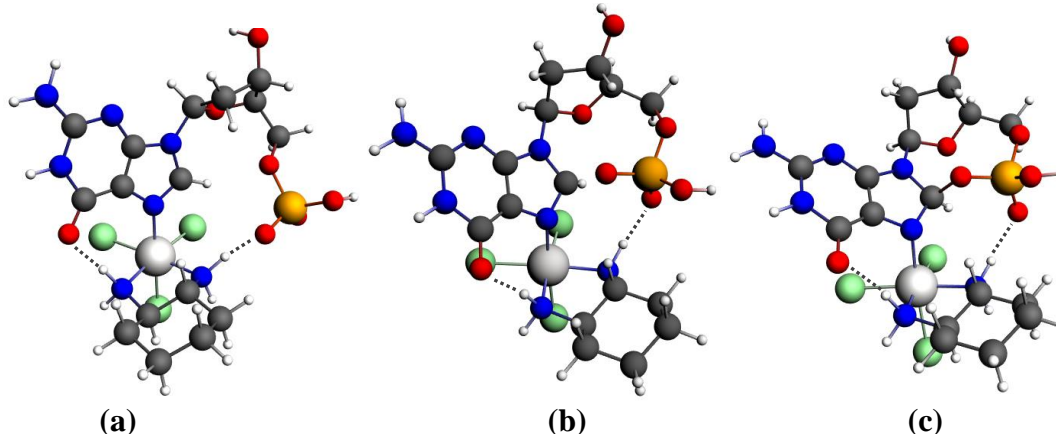
Zde se narozdíl od přímého asociacího mechanismu, který je téměř disociačním, projeví nárůst kladného náboje na guaninu už v TS. Změna představuje jednu třetinu z celkového rozdílu 0,31 e mezi výchozím a koncovým stavem tj. náboj guaninu se mění z -0,24 e na -0,15 e. Porovnáme-li souhrnný přenos elektronů z guaninu u produktů s odpovídající hodnotou pro uspořádání K v druhém mechanismu, zjistíme, že elektronová hustota na pětičlenném cyklu poklesne u obou struktur zhruba stejně. U zbylých atomů guaninu je přenos elektronů v případě přímého asociacího mechanismu výrazně nižší z důvodu přítomnosti chloridového aniontu mezi vodíky H1 a H21.

4.3 Redukční část reakčního mechanismu

V druhém kroku mechanismu probíhá redukce Pt(IV) komplexu na Pt(II). Nejprve dochází ve struktuře Pt^{IV}(dach)Cl₃(N7-5'-dGMP) k nukleofilnímu ataku skupiny vázané na C5' konci do pozice uhlíku C8. U molekuly 5'-dGMP představuje zmíněnou skupinu fosfát. V případě cGMP však nemůže uvedená reakce vzhledem k jeho struktuře proběhnout a reakční mechanismus v této větvi končí substituční reakcí. Pro 5'-dGMP vzniká meziproduct (MP_1), u nějž současně existuje koordinačně-kovalentní vazba Pt-N7 a vazba mezi kyslíkem fosfátu a uhlíkem C8. Následné odštěpení axiálních ligandů vede k redukci komplexu na platnatý. Pro počáteční kolmé uspořádání dostáváme jako produkty molekuly Pt^{II}(dach)Cl₂, 5'-dGMP-anhydrid a chloridový aniont. Váže-li se 5'-dGMP dusíkem N7 do ekvatoriální pozice Pt komplexu, zůstává vazba Pt-N7 zachována a produkty tvoří Pt^{IV}(dach)Cl(N7-5'-dGMP-anhydrid) dva anionty Cl⁻.

4.3.1 Kolmé uspořádání

Reakční minimum (viz obrázek 12a) pro axiální kofiguraci se liší od příslušné nejstabilnější stanovené geometrie, která je popsána na začátku kapitoly 4.2, jen pozicí vodíku H(f) na fosfátové skupině. V následujícím TS_1 (viz obrázek 12b) se přiblíží kyslík fosfátu do vzdálenosti 1,715 Å, čímž se začíná narušovat aromatická struktura pětičlenného kruhu guaninu. Vlivem počínající změny hybridizace uhlíku C8 a dusíku N7 sp² na sp³ se prodlouží vazby N7-C8 o 0,068 Å a C8-N9 o 0,046 Å a vodík H8 se vytočí z roviny guaninu o úhel β = 31,4°. Zároveň se guanin odkloní z kolmého uspořádání směrem chloridovým ligandům v cisplatinové rovině Pt komplexu, což udává zmenšení úhlu α (Pt-N7-(střed vazby C4-N9)) z 167,8° v reaktantu na 139,8° v TS_1. Tato změna se v literatuře běžně jako pyramidalizace N7 pozice. Mění se také konformace cukru z E₃ (C₃-exo) na ⁴E (C₄-endo).



Obrázek 12: Vznik vazby C8-O8, (a) reaktant, (b) TS_1, (c) MP_1

V meziproductu MP_1, který je znázorněn na obrázku 12c, je již vytvořena vazba C8-O8 o délce 1,484 Å. Ta vykazuje větší pevnost v porovnání s vazbou O8-P, jak plyne z $\rho(\text{C8-O8}) = 0,2226 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ a $\rho(\text{O8-P}) = 0,1922 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ v odpovídajících BCP. Současně dochází k dokončení trendů ve změnách geometrie spojených s hybridizací uhlíku C8 a dusíku N7. Úhel α se zmenší o 10° a o stejnou velikost se zvětší úhel β. Vazby na uhlík C8 v pětičlenném cyklu se dále prodlouží o 0,05 Å.

Vznik vazby C8-O8 způsobí přenos náboje z fosfátu především na chloridové ligandy komplexu. Náboj na fosfátu vzroste o 0,53 e, na platině a jejich sousedních

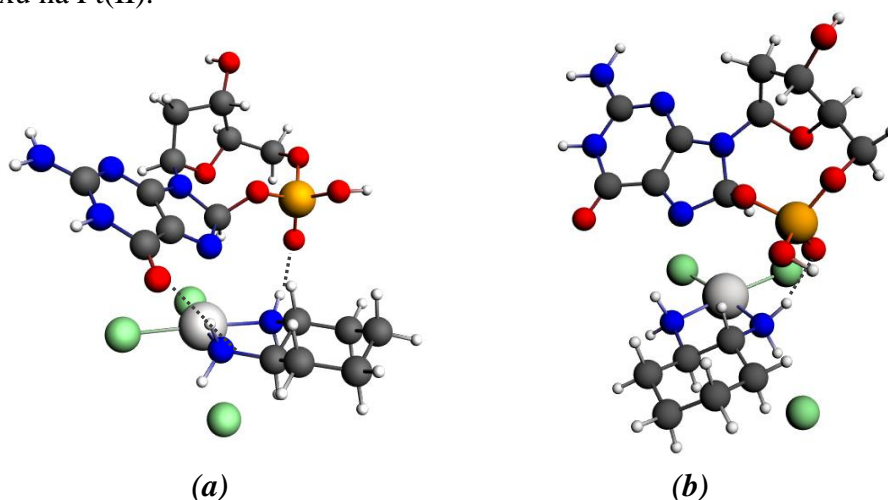
Vazebné délky [Å] a ρ v BCP [$e \cdot r_b^{-3}$]					
	Reaktant	TS_1	MP_1	TS_2	Produkt
Koordinačně-kovalentní vazby					
Cl(a)-Pt	2,356	2,433	2,518	3,011	4,298
ρ v BCP	0,0944	0,0798	0,0670	0,0259	-
Cl(e)-Pt (k O6)	2,382	2,377	2,381	2,389	2,381
ρ v BCP	0,0889	0,0889	0,0875	0,0834	0,0833
Cl(e)-Pt	2,381	2,384	2,388	2,388	2,390
ρ v BCP	0,0893	0,0875	0,0862	0,0838	0,0808
Pt-N7	2,100	2,114	2,171	2,545	3,813
ρ v BCP	0,1105	0,1127	0,1029	0,0479	-
Vazby v guanosidu					
N7-C8	1,330	1,398	1,453	1,486	1,468
ρ v BCP	0,3531	0,3186	0,2876	0,2797	0,2784
N7-C5	1,403	1,401	1,387	1,320	1,275
ρ v BCP	0,2965	0,3017	0,3124	0,3607	0,3972
C8-N9	1,352	1,398	1,440	1,462	1,482
ρ v BCP	0,3327	0,3112	0,2871	0,2735	0,2617
C8-O8	-	1,715	1,484	1,431	1,393
ρ v BCP	-	0,1297	0,2227	0,2535	0,2765
P-O8 (O(f))	1,501	1,567	1,603	1,621	1,644
ρ v BCP	0,2388	0,2093	0,1023	0,1835	0,1719
C8-H8	1,075	1,077	1,081	1,085	1,096
ρ v BCP	0,3073	0,3139	0,3129	0,3093	0,2992
Významné úhly [°]					
	Reaktant	TS_1	MP_1	TS_2	Produkt
H8-C8-(střed C4-C5)	177,5	148,6	138,3	129,9	120,3
O8-C8-(střed C4-C5)	-	111,0	113,7	119,2	127,5
Pt-N7-(střed N9-C4)	167,8	139,8	129,6	-	-
Parciální náboje [e]					
	Reaktant	TS_1	MP_1	TS_2	Produkt
Pt	1,077	1,073	1,046	0,866	0,554
Cl(e)	-0,478	-0,495	-0,516	-0,578	-0,565
Cl(e) (k O6)	-0,472	-0,493	-0,515	-0,591	-0,623
Cl(a)	-0,419	-0,536	-0,622	-0,858	-0,941
N1''	-0,782	-0,790	-0,795	-0,817	-0,813
N2''	-0,798	-0,797	-0,803	-0,825	-0,843
Suma předešlých	-1,872	-2,038	-2,206	-2,802	-3,231
C5	-0,039	-0,052	-0,057	0,035	0,154
N7	-0,504	-0,594	-0,581	-0,428	-0,341
C8	0,301	0,385	0,396	0,391	0,405
Guanin	0,067	-0,121	-0,093	0,465	0,937
Pětičlenný cyklus (s H8)	0,051	-0,022	-0,007	0,308	0,602
Fosfát	-1,259	-0,883	-0,732	-0,680	-0,718

Tabulka 10: Geometrické parametry struktur, elektronová hustota v BCP pro významné vazby a parciální náboje v jednotlivých bodech redukčního kroku pro axiální konfiguraci

atomech se dohromady zmenší o 0,40 e. Největší pokles parciálního náboje oproti výchozímu stavu o 0,20 e zaznamenáváme na axiálním chloru. Popsané změny v rozložení elektronové hustoty jsou spojeny s prodloužením koordinačně-kovalentních vazeb axiálních ligandů - o 0,16 Å pro Pt-Cl(a) a o 0,07 Å pro Pt-N7.

S uvedeným zvětšením délek je spjato i významné snížení elektronové hustoty v BCP, které činí pro koordinačně-kovalentní vazbu Pt-Cl(a) téměř jednu třetinu její původní hodnoty $0,0944 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ v reakčním minimu a pro vazbu N7-C8 více než jednu šestinu její velikosti $0,3531 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ v reakčním minimu. Zmíněná skutečnost koresponduje s narušením aromaticity v pětičlenném cyklu. Při přechodu komplexu do MP_1 klesá též jeho stabilizace díky intramolekulárním vodíkovým vazbám, neboť jejich délka se v průměru zvětší o 0,21 Å. U můstku O6...H1" to vede ke snížení ρ v BCP skoro o třetinu vůči reaktantu na hodnotu $0,0351 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$.

Nárůst elektronové hustoty na axiálních ligandech usnadní jejich odštěpení. V následujícím tranzitním stavu (TS_2) je vzdálenost Pt-Cl(a) a Pt-N7 3,011 Å resp. 2,545 Å, kde pro ρ v jejich BCP dostáváme zhruba o $0,05 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ nižší velikost oproti MP_1. Oddálení 5'-dGMP-anhydridu od Pt komplexu se podle očekávání projeví také na délce vodíkových vazeb, jež jsou v tomto bodě mechanismu větší než 2 Å. Nadále pokračuje stáčení vodíku H8 mimo rovinu guaninu, do níž naopak míří kyslík O8. Délka vazby C8-H8 se přitom do této chvíle změnila vzhledem k výchozí struktuře pouze o 0,01 Å a vzdálenost C8-O8 činí 1,431 Å. Největší rozdíl délek vazeb v guaninu pro tento krok odpovídá zkrácení spojnice atomů N7 a C5, s čímž koresponduje nárůst ρ v jejím BCP o $0,048 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$. Zásadním rysem je snížení parciálního náboje na atomu platiny o 0,18 e a na ekvatoriálních chlorech zhruba o 0,07 e. To ukazuje, že právě v této části mechanismu dochází k redukci Pt(IV) komplexu na Pt(II).



Obrázek 13: Oddálení axiálních ligandů, (a) TS_2, (b) produkt

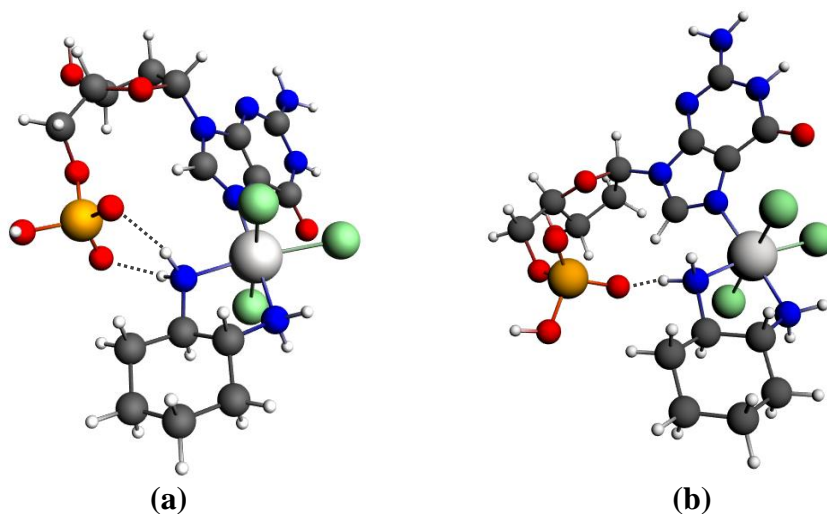
Produkt tvoří 5'-dGMP-anhydrid, jenž je asociován s komplexem $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$ skrze vodíkovou vazbu O(f)...H2" a interakci atomu N7 a O6 s vodíkem H1", kde vzhledem k jejich vzájemné vzdálenosti větší než 2,5 Å již nelze hovořit o vodíkových můstcích. Jeho geometrie je znázorněna na obrázku 13b. Održený chloridový aniont interaguje s vodíkem H2" ($d(\text{H2}'' \cdots \text{Cl}) = 2,229 \text{ Å}$). Současně na Pt(II) komplexu dochází pro jednu koordinačně kovalentní vazbu Pt-Cl(e) ke zkrácení velikosti na 2,372 Å odpovídající přibližně její délce v izolované molekule. Druhá však stále měří 2,381 Å. Významně se také zmenší, jak již bylo uvedeno u TS_2, vzdálenost mezi atomy N7 a C5. Fosfát se nakonec v produktu ustálí v pozici, kdy se atomy C8 a O8 dostanou do vzájemné vzdálenosti 1,393 Å a jejich spojnice svírá

s rovinou guaninu úhel $52,5^\circ$. Zároveň O8-P nabývá délky 1,644 Å. Délka vazby mezi uhlíkem C8 a vodíkem H8 se výrazněji zkrátí (o 0,01 Å) právě až s přechodem z TS_2 k produktu. Oslabení vazby je též patrné z poklesu ρ o $0,011 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ v jejím BCP.

Redukci Pt komplexu potvrzuje zmenšení parciálního náboje platiny téměř na poloviční hodnotu 0,55 e vzhledem k jeho velikosti 1,05 e v meziprojektu. U ekvatoriálních chlorů současně dojde poklesu o 0,1 e a celková změna náboje platiny, chloridových ligandů a dusíku N" v amino skupinách komplexu přitom činí -1,03 e. Narozdíl od první poloviny redukční části mechanismu nedochází k přenosu elektronů z fosfátu, jehož náboj se zde výrazně nemění, ale z aromatického systému guaninu. Velikost změny náboje v této oblasti přesně koresponduje se zmíněným poklesem na Pt komplexu, přičemž 60% z uvedené hodnoty pochází z pětičlenného cyklu. Snížení elektronové hustoty však proběhne u všech atomů guaninu s výjimkou dusíku N1, na němž se zachovává s malou odchylkou její původní hodnota. Naopak největší nárůst náboje o více než 0,2 e pozorujeme na dusíku N7 a uhlíku C5. Jeho zvětšení je v uvedeném případě částečně spjato s přechodem elektronů do oblasti jejich vazby, jak plyne ρ v BCP.

4.3.2 Redukce při ekvatoriální konfiguraci 5'-dGMP v komplexu

Při navázání 5'-dGMP do ekvatoriální pozice komplexu je reakční minimum charakterizováno interakcí kyslíků fosfátu s vodíky H2" amino skupiny původního Pt(IV) komplexu. Existují zde dvě konformace, jež se liší otočením deoxyribosového cyklu vzhledem k rovině guaninu. Pozice deoxyribosy zároveň udává, z které strany bude k uhlíku C8 přistupovat fosfát. V uspořádání I (viz obrázek 14a) nabývá torzní úhel O1'-C1'-N9-C8 velikosti $-13,1^\circ$ a pro geometrii II (viz obrázek 14b) hodnoty $49,3^\circ$. V obou strukturách je poloha roviny guaninu vůči cisplatinové rovině komplexu pevně dána především snahou o minimalizaci repulzní síly mezi kyslíkem O6 a chloridovými ligandy. Konkrétně otočení roviny guaninu vzhledem k ekvatoriálnímu chloridovému ligandu Cl(e) kolem vazby Pt-N7 činí u uspořádání I $41,3^\circ$ (měřen torzní úhel C6-N7-Pt-Cl(e), který budeme dále značit γ) a atomy C5, N7 a Pt spolu svírají úhel $131,3^\circ$. Pro geometrii II získáváme podobné hodnoty. Změnu uvedených úhlů v průběhu celého redukčního kroku lze sledovat v tabulce 11.



Obrázek 14: Uspořádání I (a) a II (b) reaktantu při navázání 5'-dGMP do ekvatoriální pozice

Konformace I dává vzniknout dvěma vodíkovým můstkům O(f)···H2" o délce 1,882 Å a 1,852 Å, zatímco v druhém případě se vytváří pouze jedna silnější vodíková vazba O(f)···H2", která je 1,632 Å dlouhá. Ve struktuře I se také nalézá rozdílný puckering cukru ³E (C₃-endo) v porovnání s konformací deoxyribosy E₄ (C₄-exo) v geometrii II. Celkově rozdíl Gibbsovy energie konformací I a II činí jen 0,4 kcal·mol⁻¹ ve prospěch uspořádání II. To se však nachází energeticky o 6,5 kcal·mol⁻¹ (na optimalizační úrovni o 2,5 kcal·mol⁻¹) výše ve srovnání s nejstabilnější geometrií pro navázání 5'-dGMP do ekvatoriální pozice Pt(IV) komplexu (popsaná na začátku kapitoly 4. 2). V ní narozdíl od reakčních minim I a II interaguje s amino skupinou vázanou na atom Pt kyslík O6 a 5'-dGMP se nachází v syn konformaci. Kdybychom však z této nejstabilnější struktury vytvořili reaktant změnou konformace 5'-dGMP ze syn na anti (chceme dostat fosfát do blízkosti uhlíku C8), vzroste u ní Gibbsova volná energie o 9 kcal·mol⁻¹. Pozici fosfátu totiž není možné v oblasti chloridových ligandů stabilizovat pomocí silných vodíkových vazeb.

I za předpokladu, že po substituční reakci získáme poměrně velké množství struktur s 5'-dGMP navázaným v ekvatoriální pozici Pt(IV) komplexu, bude zastoupení reakčních minim s ekvatoriální konfigurací 5'-dGMP velmi nízké. Výsledná reakční cesta tedy bude s vysokou pravděpodobností probíhat podél jiné koordináty. V následujícím textu se budeme zabývat dalším vývojem geometrie I pouze pro srovnání s kolmým uspořádáním.

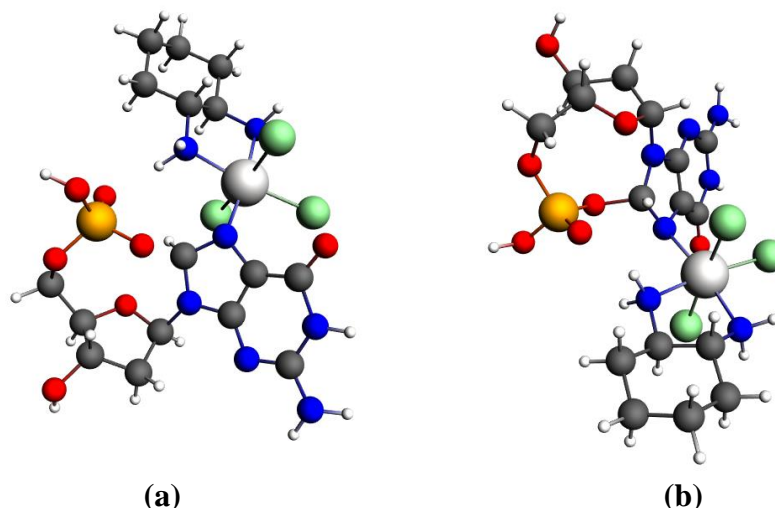
Významné úhly [°]					
	Reaktant	TS_1	MP_1	TS_2	Produkt
Uspořádání I					
H8-C8-(střed C4-C5)	177,9	143,6	135,6	131,7	122,1
O8-C8-(střed C4-C5)	-	116,6	118,2	118,8	125,1
Pt-N7-(střed N9-C4)	167,2	139,3	131,7	145,1	173,0
O6-N7-Pt-Cl(e)	41,3	30,2	25,2	30,9	108,5

Tabulka 11: Změna význačných úhlů při ekvatoriální konfiguraci 5'-dGMP v Pt komplexu

V TS₁ znázorněném na obrázku 15a se kyslík fosfátu dostává oproti kolmému uspořádání o 0,043 Å blíže k uhlíku C8. U geometrií současně pozorujeme podle očekávání podobné rozdíly způsobené měnicí se hybridizací jako v předešlém případě s tím, že zkracování vazby N7-C5 je menší. Údaje o význačných vazbách a změny parciálního náboje na atomech během redukční části mechanismu můžeme sledovat v tabulce 12. Sklonění roviny guaninu vůči vazbě Pt-N7 popsané úhlem α způsobí zároveň její otočení kolem této spojnice o 11°. Důvod představuje opět zachování pozice kyslíku O6 vzhledem k chloridovým ligandům. Otočením fosfátu ke guaninu rovněž zaniká u struktury I jeden vodíkový můstek O(f)···H2".

Vazebné délky [Å] a ρ v BCP [$e \cdot r_b^{-3}$]					
	Reaktant	TS_1	MP_1	TS_2	Produkt
Koordinčně-kovalentní vazby					
Cl(a)-Pt (k O6)	2,372	2,393	2,405	3,034	4,203
ρ v BCP	0,0916	0,0872	0,0847	0,0257	-
Cl(a)-Pt	2,382	2,389	2,396	2,563	-
ρ v BCP	0,0896	0,0875	0,0859	0,0625	-
Cl(e)-Pt	2,384	2,375	2,378	3,381	2,360
ρ v BCP	0,0888	0,0896	0,0885	0,0865	0,0893
Pt-N7	2,086	2,109	2,138	2,082	2,018
ρ v BCP	0,1137	0,1143	0,1100	0,1159	0,1242
Vazby v guanosidu					
N7-C8	1,332	1,409	1,452	1,469	1,494
ρ v BCP	0,3522	0,3127	0,2884	0,2778	0,2607
N7-C5	1,402	1,409	1,401	1,355	1,289
ρ v BCP	0,2976	0,2968	0,3037	0,3334	0,3799
C8-N9	1,355	1,403	1,438	1,449	1,464
ρ v BCP	0,3309	0,3077	0,2882	0,2818	0,2735
C8-O8	-	1,672	1,496	1,448	1,389
ρ v BCP	-	0,1434	0,2165	0,2483	0,2820
P-O8 (O(f))	1,512	1,574	1,601	1,618	1,646
ρ v BCP	0,2291	0,2060	0,1931	0,1849	0,1722
C8-H8	1,081	1,078	1,081	1,086	1,096
ρ v BCP	0,3021	0,3138	0,3127	0,3088	0,3003
Parciální náboje [e]					
	Reaktant	TS_1	MP_1	TS_2	Produkt
Pt	1,081	1,064	1,045	1,024	0,686
Cl(e)	-0,479	-0,483	-0,495	-0,539	-0,566
Cl(a)	-0,436	-0,473	-0,491	-0,608	-0,859
Cl(a) (k O6)	-0,453	-0,467	-0,489	-0,807	-0,922
N1"	-0,813	-0,804	-0,806	-0,817	-0,831
N2"	-0,776	-0,816	-0,836	-0,841	-0,836
Suma předešlých	-1,876	-1,978	-2,072	-2,588	-3,329
C5	-0,035	-0,049	-0,056	0,041	0,203
N7	-0,485	-0,585	-0,583	-0,522	-0,427
C8	0,275	0,384	0,394	0,406	0,433
Guanin	0,001	-0,190	-0,188	0,267	0,900
Pětičlenný cyklus (s H8)	0,024	-0,056	-0,060	0,190	0,627
Fosfát	-1,230	-0,867	-0,751	-0,704	-0,712

Tabulka 12: Parametry vazeb a parciální náboje v průběhu redukčního kroku pro ekvatoriální konfiguraci



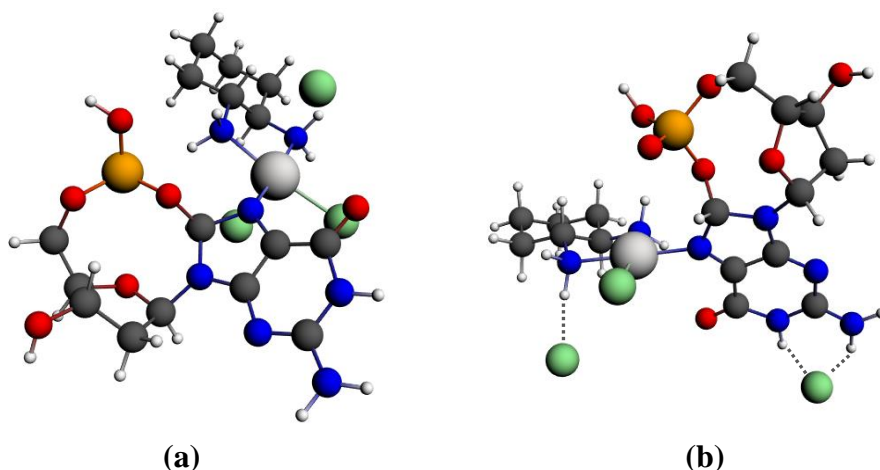
Obrázek 15: Vytvoření vazby C8-O8 pro uspořádání I, (a) TS_1, (b) MP_1

Délka vazby C8-O8 v meziprojektu činí 1,496 Å, což vůči kolmé konfiguraci představuje prodloužení o 0,012 Å. Její vytvoření však sebou nenese výrazné oslabení vazby mezi platinou a axiálními ligandy. Vzdálenost Pt-Cl se pro chlor mířící směrem ke kyslíku O6 zvětší o 0,033 Å a pro atom Cl v opačné rovině dokonce jen o 0,014 Å. Z koordinačně-kovalentních vazeb se nejvíce zvětší vzdálenost na dusík N7 o 0,05 Å. V guaninu se znovu nejvýznamněji prodlužují vazby uhlíku C8 – konkrétně N7-C8 o 0,08 Å a N9-C8 o 0,12 Å. Obecně posuny ve struktuře při přechodu od reaktantu do meziprojektu jsou vzhledem ke kolmému uspořádání menší nebo srovnatelné.

V souladu s předcházejícím odstavcem nedochází k příliš velkému poklesu elektronové hustoty v okolí atomu platiny. Nejvíce se sníží parciální náboj na dusíku N7 (o 0,10 e) a následně na dusíku N1" (o 0,06 e), který se vůči němu nachází v trans pozici. Na samotném atomu platiny se jeho velikost zmenší o 0,036 e. Odtud je patrné, že tok elektronů z fosfátu směřuje především na dusík N7 a ligand v jeho trans pozici.

Navržená cesta pokračuje do TS_2 (viz obrázek 16a), kde odcházejí axiální chloridové ligandy. Jejich vzdalování však není symetrické. Koordinačně-kovalentní vazba mezi platinou a chlorem mířícím ke kyslíku O6 se stává výrazně slabší. Její délka činí 3,034 Å. Nejlépe o tom vypovídá velikost elektronové hustoty v BCP, jež je pro tuto vazbu téměř 2,5 krát nižší v porovnání s $\rho = 0,0625 \text{ e} \cdot r_b^{-3}$ pro druhý atom Cl. Vazba Pt-N7, která se v meziprojektu prodloužila na 2,138 Å, se zde dostává zhruba na svou velikost 2,082 Å v reaktantu. Obdobně s odchodem axiálních ligandů je spjat i návrat k vzájemnému uspořádání roviny guaninu a cisplatinové roviny, která přibližně odpovídá jejich pozici v TS_1.

Přestože u navázání GMP do ekvatoriální pozice nezaniká v TS_2 vazba Pt-N7, mění se poměry v pětičlenném cyklu guaninu analogicky s kolmým uspořádáním. Z toho plyne že uvedené změny nesouvisí významně s rozštěpením koordinačně-kovalentní vazby, ale především se snížením elektronové hustoty na guaninu. Nárůst kladného náboje na pětičlenném cyklu guaninu (včetně vodíku H8) při přechodu z MP_1 do TS_2 přitom činí 0,3 e pro struktury s navázaným guanosem v ekvatoriální i axiální pozici. S ním spjatý pokles parciálního náboje na atomu platiny v transitním stavu TS_2 však činí jen 0,02 e oproti MP_1. U ekvatoriálního chloridového ligandu se již tato změna projeví výrazněji.



Obrázek 16: Održení axiálních chlorů, (a) TS_2 (b) produkt

V produktu celkový náboj guaninu vzroste oproti MP_1 o 1,09 e, zatímco na platině, původních chloridových ligandech a dusících N" se celkově zmenší o -1,25 e. Naopak náboj fosfátové skupiny se při odtržení axiálních ligandů už výrazně nemění.

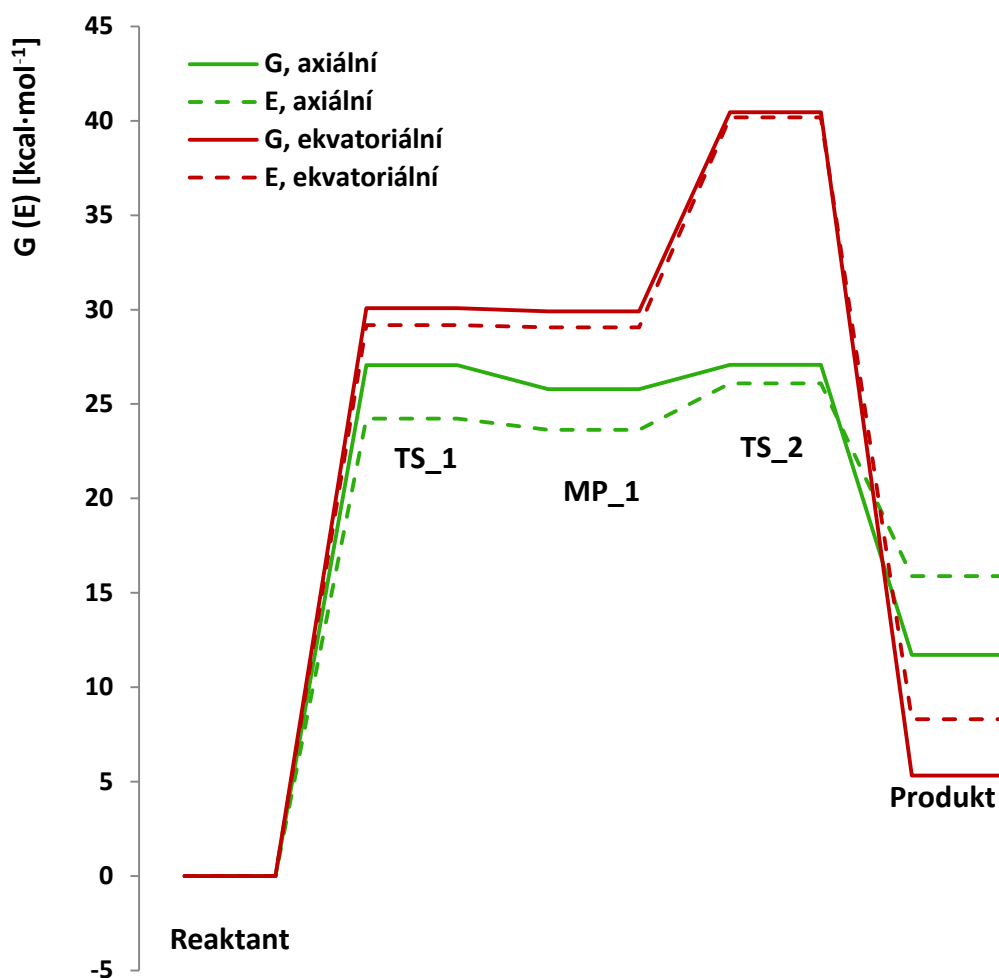
Pro výsledný komplex $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}(\text{N7-5'-dGMP-anhydrid})$ představuje vzhledem k nepřítomnosti axiálních chlorů nejstabilnější geometrii kolmé uspořádání guaninu a cisplatinové roviny. V této vzájemné poloze totiž dosáhneme nejmenší repulze mezi ekvatoriálním chlorem a kyslíky fosfátu a zároveň i kyslíkem O6. Přesnější informaci o geometrii podávají úhly α a γ uvedené v tabulce 11. Vazba Pt-N7 se vůči reaktantu zkrátí o 0,078 Å a nabývá velikosti 2,018 Å. U ekvatoriálního chloru je vzdálenost od atomu platiny o 0,009 Å menší než v izolované molekule $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$. Porovnáme-li také parciální náboje platiny a chloridového ligandu u nyní diskutovaného komplexu vzhledem k systému $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$, pozorujeme, že získáme podstatně vyšší hodnoty – pro Pt o 0,14 e a pro Cl o 0,05 e.

U 5'-dGMP-anhydridu činí v produktu délka vzniklé vazby C8-O8 1,389 Å a úhly, které s rovinou guaninu svírají vazby C8-O8 a C8-H8, nabývají velikosti 54,9° resp. 57,9. Se stejným trendem jako u kolmého uspořádání se mění i polohy atomů v oblasti guaninu při přechodu z TS_2 k produktům. Výjimku představuje vazba N7-C8, která je nakonec v molekule $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}(\text{N7-5'-dGMP-anhydrid})$ o 0,03 Å větší než v izolovaném anhydridu. Uvolněný chloridový aniont se dostává mezi vodíky H1 a H21 guaninu, zatímco druhý aniont leží u amino skupiny vzniklého Pt(II) komplexu. V průměru měří jejich vodíkové můstky 2,17 Å.

4.3.3 Energetická bilance redukčního kroku

U kolmého uspořádání činí rozdíl Gibbsovy volné energie stanoveného celkového a reakčního minima, která se vzájemně liší pouze polohou vodíku na fosfátu, 0,8 kcal·mol⁻¹. V roztoku se tak budou uvedené struktury vyskytovat přibližně v poměru 4:1. Následný vznik vazby C8-O8 představuje rozhodující krok z hlediska rychlosti průběhu celé reakce. Stanovená výška energetické bariéry $G^\ddagger = 27,1$ kcal·mol⁻¹ je v porovnání s experimentální hodnotou (23,8±3,1) kcal·mol⁻¹ (5) o 3,6 kcal·mol⁻¹ větší, přičemž na optimalizační úrovni činí 21,9 kcal·mol⁻¹. Na rychlostní konstantě se to projeví snížením o tři řády oproti její velikosti určené laboratorním měřením.

Finální model tedy příliš zvětšuje hodnotu aktivační energie. Její stanovení přitom silně závisí na správné velikosti kavity v oblasti fosfátu. Z počátku jsme proto škálovali i poloměry sfér kolem atomů kyslíků O(f) podle vztahu (128) (extrapolovali jsme ze závislosti poloměr OH⁻). Ukázalo se však, že tím dochází k přílišné preferenci interakce fosfátu se solventem před tvorbou vodíkových můstků. Zároveň použití kavit sestavených na základě modelu UA0 k optimalizaci systémů nemusí vést k dosažení jejich správné geometrie. Prostor pro zlepšení tedy představuje použití jiné kavity při optimalizaci a nalezení správného škálování pro atomy fosfátu.



Graf 3: Energetický profil redukční části mechanismu pro komplex s 5'-dGMP navázaným v ekvatoriální (červeně) a axiální (zeleně) pozici

Konfigurace na Pt	ΔE_1^\ddagger [kcal·mol ⁻¹]	ΔG_1^\ddagger [kcal·mol ⁻¹]	k_1 [s ⁻¹]	ΔE_2^\ddagger [kcal·mol ⁻¹]	ΔG_2^\ddagger [kcal·mol ⁻¹]	k_2 [s ⁻¹]
Axiální	24,3	27,1	$9,05 \cdot 10^{-8}$	2,5	1,3	$7,00 \cdot 10^{11}$
Ekvatoriální (uspořádání I)	29,2	30,1	$5,53 \cdot 10^{-10}$	11,1	10,5	$1,17 \cdot 10^5$

Tabulka 13: Výšky bariér a rychlostní konstanty v redukční části mechanismu

Přechodem z TS₁ k meziproduktu se Gibbsova volná energie sníží jen mírně

o $1,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ a o stejnou velikost se opět zvýší v TS_2 (vůči MP_1). Rozdíl však spočívá v tom, že počínaje TS_1 až do konce redukční části mechanismu vzrůstá entropie systému. Tento trend je způsoben postupným oddalováním axiálních ligandů, které vede k rozpadu komplexu na menší části.

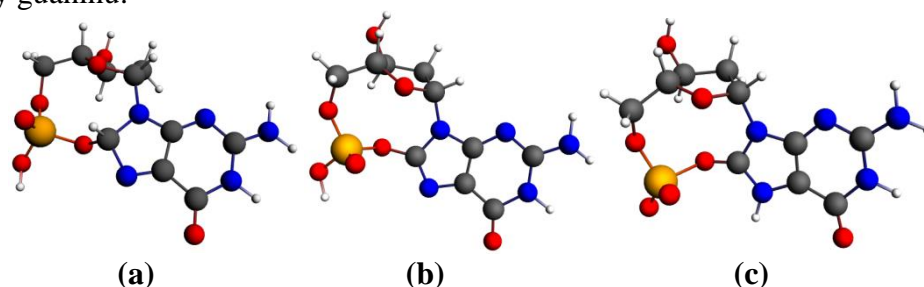
U produktů sice Gibbsova energie poklesne oproti předcházejícímu tranzitnímu stavu o $15,3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, ale stále zůstává o $11,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ výše než reaktant. K zmíněnému snížení Gibbovy energie při přechodu z TS_2 k produktům přitom přispívá ze 60% pokles elektronové energie. Výsledné exergonické zabarvení celého redukčního kroku způsobí až rozpad asociátu na izolované molekuly, kterému v konečném modelu odpovídá pokles Gibbovy energie o $25 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Její vysoká změna může být zapříčiněna nesprávnými geometriemi systémů v důsledku použití kavitačního modelu UA0, což se nejvíce projeví právě u asociačních energií. Z termodynamického pohledu se jedná souhrnně o endotermní reakci ($\Delta E = 6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), neboť velké množství energie se dále uvolní deprotonací 5'-dGMP-anhydridu v posledním kroku mechanismu. Reakční profil pro ekvatoriální i axiální konfiguraci 5'-dGMP je vykreslen v grafu 3 a velikosti bariér spolu s rychlostními konstantami jsou uvedeny v tabulce 13.

Podíváme-li se pro srovnání na komplexy s 5'-dGMP navázaným v ekvatoriální pozici dostáme obecně v průběhu redukčního části vyšší energetické bariéry ve srovnání s kolmým uspořádáním. U tranzitního stavu TS_1 představuje zmíněný rozdíl $3,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Odtud vidíme, že i kdyby se v roztoku vyskytovalo větší množství reakčních minim s 5'-dGMP v ekvatoriální pozici, tak v redukční části mechanismu by opět výrazně rychleji p reakce pro kolmé uspořádání. Dále změna Gibbovy energie u geometrie I spojená s přechodem z tranzitního stavu k MP_1 činí pouze $0,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, takže by dalo hovořit spíše o jedné velké bariéře pro celý redukční krok.

V meziprojektu MP_1 nedochází vytvořením vazby C8-O8 k významnému nárůstu záporného náboje na axiálních chlorech, což by vedlo k usnadnění jejich odtržení. Následující tranzitní stav TS_2 se tedy nachází energeticky o $11,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ výše. Porovnáme-li nakonec produkty (v asociátu) s odpovídajícím nejstabilnějším strukturou $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_3(\text{N7-5'-dGMP})$ pro Pt komplexy s 5'-dGMP navázaným v ekvatoriální a axiální pozici, dostáváme u obou větví přibližně stejný rozdíl Gibbovy volné energie.

4.4 Hydrolýza 5'-dGMP-anhydridu

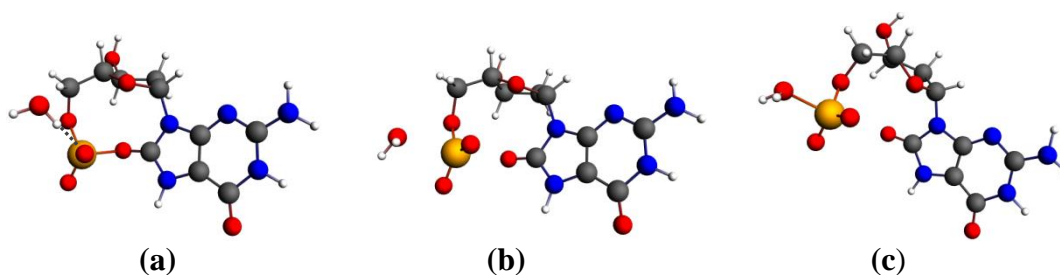
Poslední část reakčního mechanismu představuje hydrolyza vazby P-O8 v molekule 5'-dGMP-anhydridu (5'-dGMP-A) zobrazeného na obrázku 17a. Díky přenosu elektronů z 5'-dGMP během redukční kroku mechanismu činí nyní celkový náboj anhydridu 1 e. To vede u systému ke snaze o jeho snížení odtržením protonu H8, jehož pK_A nabývá hodnoty -10,2. Slabá vazba vodíku H8 je totiž způsobena především tendencí struktury o přechod uhlíku C8 zpět k hybridizaci sp^2 a obnovení aromaticity pětičlenného cyklu guaninu. Pro srovnání pro vodík fosfátu získáváme velikost pK_A 5,4. Jak je patrné z tabulky 14, oddálením protonu z pozice H8 se délky vazeb v guaninu vrátí na své původní hodnoty v izolované molekule 5'-dGMP. Hlavně se zkrátí vazba N7-C8 z 1,46 Å na 1,30 Å. Délky ostatních vazeb v pětičlenném kruhu se poté mění zhruba o 0,10 Å a vazba C8-O8 se dostává do roviny guaninu.



Obrázek 17: 5'-dGMP-anhydrid, (a) s vodíky H8 a H(f), (b) jen s vodíkem fosfátu H(f) a (c) pouze s vodíkem H7

Většina vzniklých struktur s vodíkem na fosfátové skupině (viz obrázek 17b) skupině přechází na uspořádání (viz obrázek 17c), kde se vodík (H7) váže na dusík N7 a fosfát je deprotonovaný. Rozdíl Gibbsových energií uvedených struktur představuje $6,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, což odpovídá jejich zastoupení v roztoku přibližně v poměru 1:3000. Vodík H7 je v nové struktuře pevně vázán k anhydridu a jeho pK_A činí 10,6. Spolu s přechodem protonu dochází k výraznému posílení vazby C8-O8. Její délka se zkrátí z 1,38 Å na 1,29 Å a ρ se v jejím BCP zvětší o $0,048 \text{ e}\cdot r_b^{-3}$.

Z pohledu elektronové hustoty se deprotonace a následný přenos protonu z fosfátu na dusík N7 nejvíce projeví zvýšením parciálního náboje uhlíku C8 z 0,17 e na 0,62 e. Jeho nejvýraznější pokles současně zaznamenáváme na dusíku N7, který však není spojen s navázáním vodíku H7, nýbrž se změnou hybridizace uhlíku C8 (změna proběhne při odtržení H8, jak je vidět z tabulky 14). Náboj guaninu (i s vodíkem H7) se celkově sníží o 0,18 e a u fosfátové skupiny (stále i s O8) z -0,72 e na -1,43 e díky uvolnění vodíku H(f).



Obrázek 18: Průběh vlastní hydrolyzy vazby P-O8, (a) Re_H, (b) TS_H a (c) meziproduct MP_H

Pro samotnou hydrolyzu představuje klíčový krok navázání vodíku H7, díky kterému dojde k zesílení vazby C8-O8 a zároveň k oslabení vazby P-O8. Konkrétně se elektronová hustota v BCP(P-O8) zmenší o $0,046 e \cdot r_b^{-3}$. V reaktantu (Re_H) interaguje vodík vody s kyslíkem O(f) a její vlastní kyslík směřuje k vodíku H5', jak je znázorněno na obrázku 18a. Vzniklá vodíková vazba O(f)···H(H₂O) měří 1,825 Å. S přechodem do tranzitního stavu (TS_H), znázorněn na obrázku 18b, se kyslík vody stočí nad atom fosforu a jejich vzdálenost činí 2,347 Å. Zároveň vzdálenost fosforu P a kyslíku O8 nabývá téměř stejné hodnoty a úhel O(H₂O)-P-O8 má velikosti 170,9°. Parciální náboj na fosforu se přitom podstatně nemění a jeho hodnota činí v TS_H 2,53 e. U kyslíků O(f) s sp² hybridizací dochází současně ke zvýšení jejich parciálního náboje o 0,04 e stejně jako v případě atomu O8.

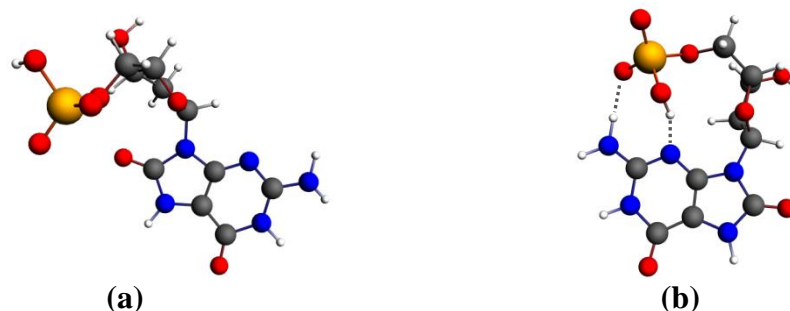
Vazebné délky [Å] a ρ v BCP [$e \cdot r_b^{-3}$]						
	5'-dGMP-A			TS	8-oxo-	5'-dGMP
	s H8 H(f)	s H(f)	s H7		5'-dGMP	
C8-O8	1,395	1,382	1,294	1,246	1,228	-
ρ v BCP	0,2767	0,3063	0,3542	0,3992	0,4149	-
P-O8	1,649	1,645	1,805	2,380	-	-
ρ v BCP	0,172	0,1624	0,1169	0,0387	-	-
N7-C8	1,464	1,299	1,34	1,364	1,373	1,308
ρ v BCP	0,2808	0,3839	0,3494	0,3326	0,3262	0,3758
N7-C5	1,276	1,389	1,391	1,394	1,398	1,386
ρ v BCP	0,3965	0,3096	0,2991	0,2993	0,2974	0,3157
C8-N9	1,484	1,386	1,366	1,397	1,418	1,389
ρ v BCP	0,2592	0,3223	0,3339	0,312	0,2986	0,307
N7-H7	-	-	1,022	1,017	1,015	-
ρ v BCP	-	-	0,332	0,3368	0,3385	-
C4-C5	1,479	1,393	1,382	1,382	1,382	1,394
ρ v BCP	0,2798	0,3236	0,3313	0,3313	0,3311	0,3280
C4-N9	1,484	1,382	1,393	1,389	1,387	1,38
ρ v BCP	0,3541	0,3108	0,3066	0,311	0,3115	0,3144

Parciální náboje [e]						
C4	0,486	0,485	0,412	0,412	0,427	0,394
C5	0,154	0,143	-0,036	-0,044	-0,051	-0,074
N7	-0,341	-0,330	-0,541	-0,596	-0,638	-0,525
H7	0,000	0,000	0,524	0,506	0,555	-
C8	0,405	0,393	0,841	0,839	0,824	0,219
O8	-0,844	-0,839	-0,785	-0,745	-0,769	-
N9	-0,416	-0,417	-0,431	-0,467	-0,472	-0,424
8-oxo-guanin	0,093	0,091	-0,036	-0,199	-0,286	-0,285 ^{a)}
P	2,645	2,612	2,548	2,527	2,591	2,583
Fosfát	-0,718	-0,657	-1,425	-1,307^{b)}	-1,338	-1,303

Tabulka 14: Změna parametrů vazeb a parciálních nábojů v průběhu hydrolyzy, a) guanin, b) stále s O8, ale bez H₂O

V meziprojektu (MP_H), znázorněném na obrázku 18c, je molekula vody již vázaná na atom fosforu, ale elektronová hustota v BCP vazby O(H₂O)-P nabývá stále nízké hodnoty $0,0862 e \cdot r_b^{-3}$. K posílení této vazby dochází až odstěpením jednoho z vodíků ze struktury H₂O ve formě protonu, jejichž pK_A odpovídá hodnotě -10,0.

U vzniklého produktu – 8-oxo-5'-dGMP (viz obrázek 19a) míří fosfát do roztoku a puckering cukru se mění z 3E (C_3 -endo) na 3T_4 (C_3 -endo- C_4 -exo). Nejstabilnější nalezená geometrie poté odpovídá v souladu s 5'-dGMP syn konformaci, kde se mezi fosfátem a oxo-guaninem tvoří vodíkové můstky $O(f)\cdots H22$ a $N3\cdots H(f)$ o délce 1,769 Å resp. 1,924 Å (znázorněno na obrázku 19b). Rozdíl Gibbsovy energie popsanych struktur přitom činí 1,3 kcal·mol⁻¹.



Obrázek 19: Anti (a) a syn (b) konformace 8-oxo-5'-dGMP

S rozštěpením vazby P-O8 se podle očekávání zesílí interakce mezi uhlíkem C8 kyslíkem O8. Za celý průběh vlastní hydrolýzy se vazba C8-O8 zkrátí o 0,066 Å a elektronová hustota v BCP vzroste o 0,061 e·r_b⁻³. Z AIM analýzy současně plyne, že je s tím spjato oslabení vazeb N7-C8 a C8-N9. Změna uspořádání dvojných vazeb na guaninu se projeví také snížením parciálního náboje na dusících N7 o 0,097 e a N9 o 0,041 e. U celkového náboje fosfátu poté vede hydrolýza k návratu zhruba na jeho původní velikost -1,3 e a v izolované molekule 5'-dGMP, jak plyne z hodnot nábojů zapsaných v tabulce 14.

Z termodynamického pohledu představuje poslední krok mechanismu (počínaje deprotonací) silně exotermní a exergonickou reakci ($\Delta G = -18,9$ kcal). Vysoká změna elektronové energie o -30,5 kcal·mol⁻¹ je spojena především s odštěpením protonu H8, kdy dochází v systému k jejímu poklesu o 13,9 kcal·mol⁻¹. U vlastní hydrolýzy je rovnováha mírně posunuta na stranu reaktantů ($\Delta G = 1,1$ kcal) díky velkému zápornému entropickému členu 10,3 kcal·mol⁻¹. Shrnutí termodynamických parametrů reakce je uvedeno v tabulce 15.

	ΔE [kcal·mol ⁻¹]	ΔG [kcal·mol ⁻¹]
Deprotonace a přenos protonu	-19,4	-20,0
Vlastní hydrolýza	-11,1	1,1
Celkově	-30,5	-18,9

Tabulka 15: Termodynamické parametry hydrolýzy

Energetická bariéra při štěpení vazby P-O8 v popsáném uspořádání má poměrně malou výšku 9,7 kcal·mol⁻¹, což odpovídá rychlostní konstantě 4,6·10⁵ M⁻¹·s⁻¹. Pro srovnání jsme kromě přitahování vody směrem od uhlíku C5' zkusili též její přibližování od dusíku N7. V tomto případě však vychází rozdíl Gibbsovy výchozího a tranzitního stavu o 12,2 kcal·mol⁻¹ větší. Nakonec ještě jednou zmíníme důležitost přítomnosti vodíku H7. Provedeme-li totiž určení aktivační energie u struktur popsanych v předešlých odstavcích (Re_H a TS_H), které však neobsahují vodík H7, dostáváme na optimalizační úrovni bariéru o 20,6 kcal·mol⁻¹ vyšší.

5 Závěr

V této práci jsme sestavili mechanismus reakce tetraplatiny s 5'-dGMP a cGMP podle schématu navrženého prof. Sunhee Choi. Nejprve byly pro všechny molekuly účastníci se reakce provedeny optimalizace jejich struktur na úrovni DFT s použitím funkcionálu B3LYP v bázi 6-31G* v solvatačním modelu IEFPCM/UA0, na níž jsme také získali příspěvky ke Gibbsově energii od jednotlivých stupňů volnosti při teplotě 298,15 K. Výsledné hodnoty elektronových energií byly stanoveny na úrovni metody B3LYP/ 6-311++G(2df,2pd) v solvatačním modelu IEFPCM/sUAOKS. Provedené energetické analýzy byly použity k určení termodynamických veličin a rychlostních konstant pro jednotlivé části mechanismu.

V první části reakce jsme ukázali, že nahrazení chloru v Pt(IV) komplexu guanosidem bude probíhat přímým asociačním mechanismem jen s velmi malou pravděpodobností. Naopak pro Basolův-Pearsonův autokatalytický mechanismus dostáváme nízké aktivační energie, které se blíží experimentálním hodnotám. Preferovanou cestou tedy vznikají pouze struktury, v nichž je dGMP vázán do axiální pozice Pt komplexu. Druhá konfigurace se tedy nebude v roztoku téměř vůbec vyskytovat, přestože z pohledu termodynamiky představuje mírně energeticky výhodnější geometrii. Dále jsme u profilů Gibbsovy volné energie autokatalytické reakce získali podobný průběh pro komplexy $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$, $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{en})\text{Cl}_4$ a $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$, kdy se výšky bariér liší pro konkrétní formu dGMP maximálně o $2,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Substituční reakce vede k poklesu celkového náboje na guaninu, který se nejvíce projeví u uhlíku C8. Tato skutečnost v nadcházejícím kroku usnadní nukleofilní atak 5'-fosfátu do pozice C8. Při vytvoření vazby C8-O8 dochází k narušení aromatické povahy pětičlenného cyklu a přenosu elektronů z fosfátu do okolí platiny, především na dusík N7 a ligand, který je vůči němu v trans pozici. V případě navázání 5'-dGMP do axiální pozice Pt komplexu tato změna výrazným způsobem napomůže k odtržení axiálních ligandů.

Vznik vazby C8-O8 představuje klíčový krok z hlediska rychlosti průběhu celé reakce. Pro tento proces jsme výpočtem s Pt komplexem, kde je 5'-dGMP navázaný v axiální pozici, stanovili velikost energetické bariéry $27,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Ta je v porovnání s experimentálně určenou hodnotou přibližně o $3,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ vyšší. Vzhledem k námi vypočítané výšce bariéry by však reakce téměř neprobíhala. Ve výsledku je redukční část mechanismu spojena s poklesem Gibbsovy energie systému. Exergonické zabarvení tohoto kroku je přitom dáno především nárůstem entropie při rozpadu komplexu.

Během poslední fáze reakce dochází k uvolnění energie z 5'-dGMP-anhydridu. Její největší množství získáme odtržením vodíku H8, které vede k obnovení aromatického charakteru pětičlenného cyklu guaninu. U vlastní hydrolyzy anhydridu je poté rovnováha mírně vychýlena na stranu reaktantů, přestože je spojena s poměrně velkým poklesem entalpie.

V součtu je reakce komplexu $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ s 5'-dGMP vedoucí k jeho redukci silně exotermní ($\Delta E = -25,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) a exergonická ($\Delta G = -31,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Rychlost jejího průběhu však významně ovlivňuje velikost aktivačních energií v průběhu redukční části mechanismu.

Další cíl ve studiu reakcí tetraplatiny s dGMP představuje stanovení reakčního mechanismu pro 3'-dGMP. Po dokončení výpočtů s implicitním solventem by mělo dojít k jeho nahrazení explicitním vodným prostředím a opětovnému stanovení energetických parametrů celé reakce pomocí QM/MM výpočtů.

6 Použitá literatura a software

1. **Rosenberg, B.** Platinum Complexes for the Treatment of Cancer: Why the Search Goes On. [ed.] B. Lippert. *Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug*. Weinheim : Wiley-VHC, 1978, pp. 12-15.
2. **Choi, S.; Vastag, L.; Larrabee, Y. C.; Personick, M. L.; Schadberg, K. B.; Fowler, B. J.; Sandwick, R. K.; Rawji, G.** Importance of Platinum(II)-Assisted Platinum(IV) Substitution for the Oxidation of Guanosine Derivatives by Platinum(IV) Complexes. *Inorganic Chemistry*. 2008, Vol. 47, pp. 1352-1360.
3. **Galanski, M. and Keppler, B. K.** Is reduction required for antitumor activity of platinum(IV) compounds? Characterisation of a platinum(IV)-nucleotide adduct [enPt(OOCOCH₃)₃(5'-GMP)] by NMR spectroscopy and EMI-MS. *Inorganica Chimica Acta*. 2000, Vols. 300-302, pp. 783-789.
4. **Bradáč, O., Zimmermann, T. and Burda, J. V.** Can Satraplatin be hydrated before the reduction process occurs? The DFT computational study. *J Mol Model*. 2012.
5. **Choi, S.; Vastag, L.; Leung, C.; Beard, A. M.; Larrabee, J. A.** Kinetics and Mechanism of the Oxidation of Guanosine Derivatives by Pt(IV) Complexes. *Inorganic Chemistry*. 2006, Vol. 45, pp. 10108-10114.
6. **Šebesta, F.** *Studium interakcí komplexů přechodných kovů s biomolekulami metodami kvantové chemie*. Praha : Univerzita Karlova v Praze, Matematicko-fyzikální fakulta, dipl. p., 2011.
7. **Skála, L.** *Kvantová teorie molekul*. Praha : Karolinum, 1995. pp. 19-23,61-67,93-126,157-162,173-180.
8. **Perdrew, J. P. and Kurth, S.** Density Functionals for Nonrelativistic Coulomb Systems in the New Century. [ed.] C. Fiolhais, F. Nogueira and M. Marques. *A Primer in Density Functional Theory*. Heidelberg : Springer, 2003, pp. 1-15.
9. **Kohn, W.** Overview of Density Functional Theory. [ed.] E. K. U. Gross and R. M. Dreizler. *Density Functional Theory*. New York : Plenum Press, 1995, pp. 3-7.
10. **Foresman, J. B. and Frisch, Æ.** *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Second. Pittsburg : Gaussian, Inc., 1996. pp. 261-264, 272-275.
11. **Romaniello, P.** *Time-Dependent Current-Density-Functional Theory for Metals*. Groningen : University of Groningen, Materials Science Centre, Ph.D. Thesis, 2006. pp. 69-76.
12. **Cao, X. and Dolg, M.** Relativistic Pseudopotentials. [ed.] Maria Barysz and Yasuyuki Ishikawa. *Relativistic Methods for Chemists*. Heidelberg : Springer Science, 2010, pp. 217-222.
13. **Senn, H. M. and Thiel, W.** QM/MM Methods for Biomolecular Systems. *Chem. Int. Ed.* 2009, Vol. 48, pp. 1198-1229.
14. **van der Spoel, D., Lindahl, E.; Hess, B.; van Buuren, A. R.; Apol, E.; Meulenhoff, P.J.; Tieleman, D.P.; Sijbers, A. L. T. M.; Feenstra, K. A.; van Drunen, R.; Berendsen, H. J. C.** Gromacs User Manual version 4.5.6. *Gromacs*. [Online] 2010. [Cited: January 10, 2013.] <http://www.gromacs.org/@api/deki/files/190/=manual-4.5.6.pdf>.
15. **Leach, A. R.** *Molecular modelling: principles and applications*. Harlow : Pearson Education, 2001.

16. **Berendsen, H. J. C., Postma, J. P. M., van Gunsteren, W. F., DiNola, A. and Haak, J. R.** Molecular dynamics with coupling to man external bath. *J. Chem. Phys.* 1984, Vol. 81, pp. 3684-3690.
17. **van Gunsteren, W. F., Berendsen, H.J.C.** A Leap-frog Algorithm for Stochastic Dynamics. *Molecular Simulation.* 1988, Vol. 1, pp. 173-185.
18. **Futera, Z.** *Interaction of Metal Cations in Bioorganic Environment, Computational Study Using Quantum Mechanics and Molecular Mechanics Tools.* Praha : Univerzita Karlova v Praze, Matematicko-fyzikální fakulta, Ph.D. práce, 2012.
19. **Ochterski, J. W.** Thermochemistry in Gaussian. *Official Gaussian website.* [Online] Gaussian, Inc. 2000, September 18, 2012. [Cited: March 1, 2013.] http://www.gaussian.com/g_whitepap/thermo.htm.
20. **Kvasnica, J.** *Statistická fyzika.* Praha : Academia, 1998. pp. 67-79, 121-139.
21. **Singh, U. C.; Brown, F. K.; Bash, P. A.; Kollman, P. A.** An Approach to the Application of Free Energy Perturbation Methods Using Molecular Dynamics: Applications to the Transformations of $\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_3$, $\text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$, Glycine \rightarrow Alanine, and Alanine \rightarrow Phenylalanine in Aqueous in Solution and to $\text{H}_3\text{O}^+(\text{H}_2\text{O})_3 \rightarrow \text{NH}_4^+(\text{H}_2\text{O})_3$ in the Gas Phase. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, Vol. 109, pp. 1607-1614.
22. **Souaille, M. and Roux, B.** Extension to the weighted histogram analysis method: combining umbrella sampling with free energy calculations. *Computer Physics Communications.* 2001, Vol. 135, pp. 40-57.
23. **Eyring, H.** The Activated Complex in Chemical Reactions. *J Chem Phys.* 1935, Vol. 3, pp. 107-115.
24. Transition State Theory. *Wikipedia, the free encyclopedia.* [Online] January 13, 2013. [Cited: March 8, 2013.] http://en.wikipedia.org/wiki/Transition_state_theory.
25. **Zimmermann, T.** *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. pp. 24-27.
26. **Reed, A. E. and Weinhold, F.** Natural bond orbital analysis of near-Hartree-Fock water dimer. *J. Chem. Phys.* 1983, Vol. 78, pp. 4066-4073.
27. What Are NBOs (and Other "Natural"-Type Orbitals)? *Natural Bond Orbital, NBO 5* Homepage.* [Online] January 25, 2010. [Cited: February 27, 2013.] http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/web_nbo.htm.
28. **Mitoraj, M. P., Michalak, A. and Ziegler, T.** A Combined Charge and Energy Decomposition Scheme for Bond Analysis. *J. Chem. Theory Comput.* 2009, Vol. 5, pp. 962-975.
29. **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.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; 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.; Zakrzewski, 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 09, Revision A.1*, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009..

30. **Zimmermann, T. and Burda, J. V.** Charge-scaled cavities in polarizable continuum model: Determination of acid dissociation constants for platinum-amino acid complexes. *J. Chem. Phys.* 2009, Vol. 131.

31. **Barone, V., Cossi, M. and Tomasi, J.** A New Definition of Cavities for Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable continuum. *J. Chem. Phys.* 1997, Vol. 107, pp. 3210-3221.

32. **Glendening, E. D., Badenhoop, J. K., Reed, A. E., Carpenter, J. E., Bohmann, J. A., Morales, C. M. and Weinhold, F.** *NBO5.0*. Madison : Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, 2001.

33. **Keith, T. A.** *AIMAll (Version 11.08.23)*, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2011 (aim.tkgristmill.com).

34. **te Velde, G., Bickelhaupt, F. M., Baerends, E. J., Fonseca Guerra, C., van Gisbergen, S. J. A., Snijders, J. G. and Ziegler, T.** Chemistry in ADF. *J. Comput. Chem.* 2001, Vol. 22, pp. 931-967.

35. **Fonseca Guerra, C., Snijders, J. G., te Velde, G. and Baerends, E. J.** Towards an order-N DFT method. *Theor. Chem. Acc.* 1998, Vol. 99, pp. 391-403.

36. *ADF2012*, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands, <http://www.scm.com>.

37. **Bader, R. F.W.** What is a bond? *Theory of Atoms in Molecules*. [Online] December 2, 1997. [Cited: March 7, 2013.] http://www.chemistry.mcmaster.ca/aim/aim_2.html.

38. —. What is an Atom? *Theory of Atoms in Molecules*. [Online] December 2, 1997. [Cited: March 6, 2013.] http://www.chemistry.mcmaster.ca/aim/aim_1.html.

39. **Schaftenaar, G. and Noordik, J. H.** Molden: a pre- and post-processing program for molecular and electronic structures. *J. Comput. - Aided Mol. Design.* 2000, Vol. 14, pp. 123-124.

40. **Flükiger, P., Lüthi, H. P., Portmann, S. and Weber, J.** *MOLEKEL 4.3*, Swiss Center for Scientific Computing, Manno, Switzerland, 2002.

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

7 Seznam obrázků, grafů a tabulek

Obrázky:

Obrázek 1: Rozdělení systému na MM a QM oblast	18
Obrázek 2: Schéma celkového mechanismu reakce dGMP s $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$	34
Obrázek 3: Komplexy $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ (a) a $\text{Pt}^{\text{II}}(\text{dach})\text{Cl}_2$ (b)	35
Obrázek 4: Značení atomů v guanosidu	35
Obrázek 5: (a) Syn a (b) anti konformace 5'-dGMP a (c) trans-cGMP	36
Obrázek 6: Izolované produkty substituční reakce, (a) axiální konfigurace 5'-dGMP v komplexu a (b) ekvatoriální	37
Obrázek 7: Čtyři nejvýznamnější příspěvky k orbitální energii a jejich energetické příspěvky	38
Obrázek 8: Reaktanty v přímém asociačním mechanismu pro navázání do ekvatoriální (a) a axiální pozice – (b) syn konformace, (c) anti konformace	39
Obrázek 9: Tranzitní stavy při substituci 5'-dGMP do ekvatoriální (a) a do axiální (b) roviny $\text{Pt}(\text{IV})$ komplexu	40
Obrázek 10: Kritické vazebné body pro TS asociačního mechanismu pro substituci syn konformace 5'-dGMP do ekvatoriální pozice Pt komplexu	41
Obrázek 11: Průběh autokatalytického mechanismu pro anti konformaci 5'-dGMP, (a) reaktant, (b) TS, (c) produkt	42
Obrázek 12: Vznik vazby C8-O8, (a) reaktant, (b) TS_1, (c) MP_1	49
Obrázek 13: Oddálení axiálních ligandů, (a) TS_2, (b) produkt	51
Obrázek 14: Uspořádání I (a) a II (b) reaktantu při navázání 5'-dGMP do ekvatoriální pozice	52
Obrázek 15: Vytvoření vazby C8-O8 pro uspořádání I, (a) TS_1, (b) MP_1	55
Obrázek 16: Održení axiálních chlorů, (a) TS_2 (b) produkt	56
Obrázek 17: 5'-dGMP-anhydrid, (a) s vodíky H8 a H(f), (b) jen s vodíkem fosfátu H(f) a (c) pouze s vodíkem H7)	59
Obrázek 18: Průběh vlastní hydrolyzy vazby P-O8, (a) Re_H, (b) TS_H a (c) meziprodukt MP_H ..	59
Obrázek 19: Anti (a) a syn (b) konformace 8-oxo-5'-dGMP	61

Grafy:

Graf 1: Srovnání mechanismů u substituční reakce pro dGMP	45
Graf 2: Porovnání průběhu autokatalytického mechanismu pro komplexy $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{dach})\text{Cl}_4$ (plně čáry), $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{en})\text{Cl}_4$ (čárkované) a $\text{Pt}^{\text{IV}}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_4$ (tečkované)	46
Graf 3: Energetický profil redukční části mechanismu pro komplex s 5'-dGMP navázaným v ekvatoriální (červeně) a axiální (zeleně) pozici	57

Tabulky:

Tabulka 1: Referenční náboje pro škálování sfér při tvorbě kavit	33
Tabulka 2: Parametry pro Pt-Cl vazby v komplexech $Pt^{IV}(dach)Cl_4$ a $Pt^{II}(dach)Cl_2$	35
Tabulka 3: Srovnání axiální a ekvatoriální konfigurace $Pt^{IV}(dach)Cl_3(N7-5'-dGMP)$	38
Tabulka 4: Geometrické parametry pro TS u přímého asociačního mechanismu	40
Tabulka 5: Významné geometrické údaje v průběhu autokatalytického mechanismu pro (anti) 5'-dGMP a $Pt^{IV}(dach)Cl_4$	42
Tabulka 6: Termodynamické charakteristiky substituční reakce	44
Tabulka 7: Energetické parametry substituční reakce,	45
Tabulka 8: Změna parciálních nábojů při přímém asociačním mechanismu,	47
Tabulka 9: Změna parciálních nábojů v průběhu autokatalytického mechanismu pro 5'-dGMP (anti)	47
Tabulka 10: Geometrické parametry struktur, elektronová hustota v BCP pro významné vazby a parciální náboje v jednotlivých bodech redukčního kroku pro axiální konfiguraci	50
Tabulka 11: Změna význačných úhlů v při ekvatoriální konfiguraci	53
Tabulka 12: Parametry vazeb a parciální náboje v průběhu redukčního kroku pro ekvatoriální konfiguraci	54
Tabulka 13: Výšky bariér a rychlostní konstanty v redukční části mechanismu	57
Tabulka 14: Změna parametrů vazeb a parciálních nábojů v průběhu hydrolýzy,	60
Tabulka 15: Termodynamické parametry hydrolýzy	61

8 Seznam zkratk

3'-dGMP	2'-deoxyguanosid-3'-monofosfát
5'-dGMP	2'-deoxyguanosid-5'-monofosfát
cGMP	cyklický 2'-deoxyguanosid-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	diaminocyklohexanový ligand
DFT	teorie hustotního funkcionálu (Density functional theory)
en	ethan-1,2-diaminový ligand
ETS	Extended Transition State
IEFPCM	integrální forma PCM (Integral Equation Form of PCM)
HF	Hartreeho-Fockova metoda
MP	meziprodukt
NBO	přirozené vazebné orbitaly (Natural Bonding Orbitals)
NOCV	Natural Orbitals for Chemical Valence
NPA	přirozená populační analýza (Natural Population Analysis)
PCM	model polarizovaného kontinua (Polarizable Continuum Model)
SCF	Self Consistent Field
SCRFF	Self Consistent Reaction Field
SP	singlepoint výpočet
TS	tranzitní stav
UA0	model pro tvorbu kavit, kde jsou vodíky v jedné sféře s těžším atomem, na který jsou vázány United Atom Topological Model
UAKS	podobný model pro tvorbu kavit jako UA0, kde však poloměr sfér závisí i na hybridizaci atomu, okolních atomech a formálním náboji

9 Přílohy

A) Báze pseudoorbitalů

6-31G(d)

-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 -5,8264390
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(d,p)

-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
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 -5,8264390
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

B) Pseudopotencial

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

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