

Univerzita Karlova v Praze
Matematicko-fyzikální fakulta



DIPLOMOVÁ PRÁCE

Luděk Michera

STUDIUM ELEKTRONOVÝCH VLASTNOSTÍ PT KOMPLEXŮ
METODAMI KVANTOVÉ MECHANIKY

Katedra chemické fyziky a optiky

Vedoucí diplomové práce:

Doc. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, CSc.

Studijní program: Biofyzika a chemická fyzika

Děkuji své rodině a přátelům za podporu během studia, své snoubence za trpělivost a morální podporu během psaní této práce, Doc. RNDr. Ing. Jaroslavu Burdovi, CSc. a Mgr. Tomášovi Zimmermannovi za rady a inspiraci při psaní této práce.

Prohlašuji, že jsem svou diplomovou práci napsal samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů. Souhlasím se zapůjčováním práce.

V Praze, 16. srpna 2006

Luděk Michera

Název práce: Studium elektronových vlastností Pt komplexů metodami kvantové mechaniky.

Autor: Luděk Michera

Katedra: Katedra chemické fyziky a optiky, Ke Karlovu 3, 121 16 Praha 2

Vedoucí diplomové práce: Doc. RNDr. Jaroslav Burda, CSc.

E-mail vedoucího: burda@karlov.mff.cuni.cz

Abstrakt: V této práci byla studována reakce tří hydrátů cisplatiny s aminokyselinou glycinem. Jako modely pro jedno a dvoj-hydratované reaktanty byly vybrány čtvercově planární komplexy $cis-[Pt(NH_3)_2(X)(H_2O)]^+$, $X \in \{Cl, OH, w\}$. Použita byla metoda DFT s hybridním funkcionálem B3LYP. Výpočty byly provedeny jak v gas-phase tak i za použití modelu polarizovaného kontinua – COSMO. Práce zahrnuje přístup izolovaných molekul, který nezahrnuje interakci mezi jednotlivými molekulami a supermolekulární přístup, který tuto interakci zahrnuje a reakci popisuje přesněji. Spočteny byli reakční, vazebné a asociační energie. Basis set superposition error byl korigován countepoise procedurou. Prvním krokem reakce je substituce vodného ligandu glycinem. Tato fáze je ve všech přiblíženích a strukturách exotermní. V druhé fázi dochází k eliminaci dalšího ligandu platinového komplexu a vzniku chelátového komplexu. V této fázi bylo uvažováno s možným transferem protonu z molekuly komplexu na eliminovaný ligand. Ve všech případech, kdy je tento transfer výhodný k němu dochází z kyslíku glycinu. Tato fáze, stejně jako celková reakce, je exotermní pouze pro dvakrát hydrované komplexy.

Klíčová slova: cisplatina, DFT, ab initio, glycin, chelát

Title: Theoretical Study of Electronic Properties of Platinum Complexes by Methods of Quantum Mechanics.

Author: Luděk Michera

Department: Department of Chemical Physics and Optics, Ke Karlovu 3, 121 16 Praha 2

Supervisor: Doc. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, CSc.

Supervisor's E-mail address: burda@karlov.mff.cuni.cz

Abstract: Interactions of three hydrated cisplatin complexes with glycine were explored. The square-planar $cis-[Pt(NH_3)_2(X)(H_2O)]^+$, $X \in \{Cl, OH, w\}$ were chosen as models for mono- and dihydrated reactants. Theoretical calculations using DFT techniques with B3LYP functional were performed. Both gas-phase and polarizable continuum model (in COSMO version) were employed for the reaction energies and bonding energies determinations in approach of isolated molecules, which does not include interaction between individual molecules, as well as supermolecular one, which includes these interactions and describes reaction much better. Basis set superposition error was corrected by counterpoise procedure. First step of the reaction is a substitution of aqua ligand by glycine. This step is exothermic for all tested structures in all approaches. In the second step of the reaction, another ligand is eliminated and chelate complex is forming. Transfer of a proton to ligand, which is eliminated, was included. This step as well as the whole reaction is exothermic only for dihydrated form of reactants.

Keywords: cisplatin, DFT, ab initio, glycine, chelate

Obsah

Obsah	3
1. Úvod	6
2. Teoretický úvod	9
2.1 Použité jednotky	9
2.2 Kvantově-chemický formalismus, Schrödingerova rovnice.....	9
2.3 Born-Oppenheimerova aproximace.....	10
2.4 Hartreeho-Fockova metoda.....	11
2.4.1 Molekulové orbitaly – LCAO.....	13
2.4.2 Báze atomových orbitalů - Slaterovy a gaussovské funkce	14
2.4.3 Polarizační a difúzní funkce.....	15
2.4.4 Iterační schéma SCF	15
2.4.5 Optimalizace geometrie.....	16
2.4.6 Pseudopotenciály	16
2.5 Metoda funkcionálu hustoty – DFT	18
2.5.1 Hohenbergovy-Kohnovy teoremy	19
2.5.2 Kohn-Shamova teorie.....	21
2.5.3 Aproximace výměnného korelačního funkcionálu.....	22
2.6.4 Přehled vybraných hustotních funkcionálů	23
2.6.5 Obecné vlastnosti DFT metod.....	25
2.7 Reakční teplo.....	25
2.8 Supermolekulární přístup	25
2.9 Basis Set Superposition Error	26
2.10 Populační analýzy	26

2.10.1 Mullikenova populační analýza	27
2.10.2 Natural Population Analysis (NPA)	28
2.11 Solvatační model COSMO	29
2.11.1 Tvorba kavity.....	29
2.11.2 Volná molekulární energie	30
2.11.3 Derivace volných energií.....	32
3. Výpočetní metody	34
3.1 Optimalizace geometrií.....	34
3.2 Single-Point výpočty	34
4. Použitý software.....	36
5. Výsledky.....	37
5.1 Přiblížení neinteragujících molekul.....	38
1. fáze reakce.....	38
5.1.1 Reaktanty – hydráty cisplatiny a glycin.....	38
5.1.2 Produkty – komplex PtDAClGly a voda.	42
5.1.3 Produkty – komplex PtDAOHGly a voda.....	45
5.1.4 Produkty – komplex PtDAwGly a voda.	48
2. fáze reakce.....	52
5.1.5 Produkty – komplex PtDAGly(H) a chlór(-ovodík).....	54
5.1.6 Produkty – komplex PtDAGly a voda.....	55
5.1.7 Produkty – komplex PtDAGlyH a voda.....	57
5.2 Supermolekulární přístup.....	60
1. fáze reakce.....	60
5.2.1 Reaktanty – supermolekula {PtDAClw + glycin}.....	60
5.2.2 Produkty – supermolekula {PtDAClGly + voda}.....	63

5.2.3	<i>Reaktanty – supermolekula {PtDAOHw + glycin}</i>	65
5.2.4	<i>Produkty – supermolekula {PtDAOHGly + voda}</i>	68
5.2.5	<i>Reaktanty – supermolekula {PtDAw + glycin}</i>	70
5.2.6	<i>Produkty – supermolekula {PtDAwGly + voda}</i>	73
2.	fáze reakce	76
5.2.7	<i>Produkty – supermolekula {PtDAGly + chlór(-ovodík)}</i>	76
5.2.8	<i>Produkty – supermolekula {PtDAGly + voda/hydroxid}</i>	79
5.2.9	<i>Produkty – supermolekula {PtDAGly + voda}</i>	81
5.3	Energetika reakcí	84
5.3.1	<i>Přiblížení jednotlivých molekul</i>	84
5.3.2	<i>Supermolekulární přístup</i>	85
6.	Závěr	87
7.	Použitá literatura	89
8.	Přílohy	91
8.1	Pseudobáze	91
8.1.1	<i>Pseudobáze pro atom platiny</i>	91
8.1.2	<i>Pseudobáze pro atom chlóru</i>	92
8.2	Pseudopotenciály	94
8.2.1	<i>Pseudopotenciál pro atom platiny</i>	94
8.2.2	<i>Pseudopotenciál pro atom chlóru</i>	95

1. Úvod

Cisplatina $cis-[Pt^{II}(NH_3)_2(Cl)_2]$ byla poprvé syntetizována M. Peyronem v roce 1845. V roce 1893 Alfred Werner od sebe rozpoznal *cis-* a *trans-* izomery. V šedesátých letech 20. století Barnett Rosenberg, profesor biofyziky a chemie na mitchiganské státní univerzitě, studoval vliv elektrických polí na růst bakterií *Escherichia coli* (*E. coli*). Použil při tom platinové elektrody, o kterých se domníval, že jsou vůči živým organismům inertní. Pozoroval zastavení dělení buněk, avšak zvětšení jejich délky – až 300x. To však nebylo způsobeno elektrickým polem, ale chemickými sloučeninami, které vznikaly v okolí platinových elektrod vlivem elektrolytických dějů. Později se ukázalo, že nejzajímavější z nich je cisplatina.

Po tomto objevu začal Rosenberg studovat vliv cisplatiny na růst savčích buněk. Pomocí cisplatiny byly vyléčeny umělé nádory Sarcoma 180 a Leukemia L1210 implantované myším. Následně se uskutečnilo mnoho dalších studií, které vyvrcholily v roce 1978 schválením cisplatiny lékem na rakovinu pohlavně-močového ústrojí Americkým úřadem pro potraviny a léky (FDA). V dnešní době je cisplatina spolu se svým analogem karboplatinou (komplex *cis*-diamminocyklobutandikarboxylátoplastnatý) jedním z nejčastěji užívaných protinádorových léčiv. Používá se především k léčbě rakoviny pohlavně-močového ústrojí, nádorů plic, krku a hlavy. Mezi hlavní problémy během léčby patří mnoho vedlejších účinků, zejména problémy s tvorbou krve, poškození ledvin a vnitřního ucha, zvracení. Mnoho typů nádorů je vůči cisplatině rezistentních - například nádory prsu a tlustého střeva, které bohužel patří k nejrozšířenějším. I původně citlivé nádorové buňky se stávají po jisté době rezistentními.

V krevní plasmě, kde je koncentrace chloridových iontů přibližně 104 mM, se cisplatina nachází v nepříliš reaktivní formě $cis-[Pt^{II}(NH_3)_2(Cl)_2]$. I v této formě však může docházet k reakcím s proteiny a ostatními molekulami.

V buněčném jádře, při koncentraci chloridových iontů přibližně 4 mM, dochází k hydrataci a vzniku reaktivnějších komplexů - chloro-aqua, hydroxo-aqua a diaqua. Tyto komplexy pak reagují s proteiny, peptidy a DNA.

Přesný mechanismus cytostatických efektů cisplatiny a jejích derivátů není doposud znám. Jako hlavní se uvažuje vytvoření chelátu s DNA – tvorba crosslinku mezi dvěma sousedními basemi. Nejčastěji, v 70% případů, vzniká mezi N(7) na po sobě následujících guaninových basích. V 20% se tvoří můstek mezi guaninem a adeninem po sobě jdoucích v jednom řetězci, zbytek pak připadá na můstky mezi oběma vlákny DNA, spojení řetězce s proteinem nebo jinou molekulou. V případě můstku mezi dvěma basemi dochází k změně struktury DNA, kterou se buňka snaží opravit. Oprava je zajišťována systémem excisní nukleotidové opravy(NER). K úsekům cisplatinou poškozené DNA se váže mnoho buněčných proteinů, které mohou blokovat opravu poškození, případně může být vazbou k těmto místům DNA narušena jejich normální činnost v buňce, což může být pro buňku letální. Buňka při větším, nezvratném poškození provádí programovanou buněčnou smrt.

Další teorie účinku uvažuje, že u nádorů způsobených viry, kdy pravděpodobně dochází k částečné expresi virové DNA, může cisplatina zvýšit expresi genů viru v latentním stadiu a tím umožnit rozpoznání nádorových buněk imunitním systémem.

Zastoupení různě hydratovaných forem cisplatiny závisí na koncentraci chloridových iontů. V krevní plazmě, kde je koncentrace chloridových iontů vyšší, převažuje nehydratovaná cisplatina s dvěma Cl^- , zatímco v buněčném jádře převažují dihydroxo- a hydroxochlorido-cisplatina. Dvakrát hydratovaný komplex $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ se nachází v poměrech řádově 1:1 000 – 10 000 vůči všem typům komplexů.

Nejreaktivnějším místem komplexu je aqua ligand. Vazba platiny s hydroxylem je pevná a hydroxo ligand, převažující v hydratovaných komplexech při vysokém pH, je skoro nereaktivní. Za téměř 90% reakcí

cisplatiny a N(7) inosinu v roztocích při pH 7,4 a koncentraci chloridových iontů 4 mM jsou zodpovědné hydroxo-aqua a chloro-aqua komplexy[1].

Hlavním obsahem této práce je studium reakce různě hydratovaných forem cisplatiny $cis-[Pt(NH_3)_2(Cl)(H_2O)]^+$, $cis-[Pt(NH_3)_2(OH)(H_2O)]^+$ a $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ s glycinem. Studium této reakce je prováděno pomocí kvantově-chemických metod zprostředkovanými programy Gaussian 98 a Gaussian 03. Daná reakce je studována jak ve vakuu, tak ve vodném prostředí, které je representováno solvatačním modelem COSMO.

2. Teoretický úvod

2.1 Použité jednotky

V oblasti kvantově-chemických výpočtu je výhodné používat namísto jednotek SI, jednotky atomové. Jednotkou délky v atomových jednotkách je Bohr, jednotkou energie Hartree, náboj a hmotnost elektronu e má hodnotu 1, také hodnota $\hbar = h/2\pi$ je v atomových jednotkách rovna 1. Pro délku se často používá Angström, $1\text{Å} = 10^{-10}\text{m}$ a pro energii kcal/mol, $1\text{kcal/mol} = 4,1868 \cdot 10^3 \text{J/mol}$. Do SI se tyto jednotky převádějí podle vztahů uvedených v Tabulce 2.1.

Tabulka 2.1

Veličina	Převodní faktor do SI	Hodnota převodního faktoru v SI
Délka	a_0	$5,2918 \cdot 10^{-11}\text{m}$
Energie	Hartree	$4,3598 \cdot 10^{-18}\text{J}$
Náboj	e	$1,6022 \cdot 10^{-19}\text{C}$
Hmotnost	m_e	$9,1095 \cdot 10^{-31}\text{kg}$
h	\hbar	$1,0546 \cdot 10^{-34}\text{J}\cdot\text{s}$

2.2 Kvantově-chemický formalismus, Schrödingerova rovnice

Podkladem pro tuto kapitolu byly především knihy [2,3,4,5].

Kvantová chemie je aplikací kvantové mechaniky pro výpočet vlastností atomů a molekul, které popisuje jako systémy elektronů a (bodových) jader. Většina kvantově-chemických metod se zabývá numerickým řešením nerelativistické stacionární *Schrödingerovy rovnice*

$$\hat{H}\Psi = E\Psi, \quad (1)$$

kteřá nerelativisticky popisuje daný systém. \hat{H} je Hamiltonův operátor (hamiltonián), E jeho vlastní hodnota a Ψ je příslušná vlnová funkce. Hamiltonián systému elektronů a jader z rovnice (1), zapsaný v atomových

jednotkách, má tvar

$$H = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (2)$$

kde malé indexy i a j se vztahují k elektronům, velké A a B k jádrům, r_{ij} je vzdálenost elektronů i a j , r_{iA} vzdálenost i -tého elektronu od A -tého jádra a r_{AB} vzdálenost jader A a B . M_A je hmotnost jádra A v atomových jednotkách a Z_A je jeho náboj.

Rovnici (1) tedy můžeme pomoci (2) rozepsat na

$$\left(-\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \Delta_A - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right) \Psi = E\Psi. \quad (3)$$

2.3 Born-Oppenheimerova aproximace

Jelikož hmotnost elektronů je minimálně o tři řády menší než hmotnost jader, můžeme v prvním přiblížení počítat s pohybem elektronů pouze v poli pevných jader. Tato úvaha nám značně zjednodušuje řešení rovnice (3), jelikož umožňuje separovat proměnné a vlnovou funkci psát ve tvaru

$$\Psi(r_i, R_A) = \Phi_{R_A}^{el}(r_i) \Phi^{nuc}(R_A), \quad (4)$$

kde $\Phi^{nuc}(R_A)$ je vlnová funkce jader a $\Phi_{R_A}^{el}(r_i)$ representuje vlnovou funkci elektronů, která je na polohách jader R_A závislá pouze parametricky. Elektronová vlnová funkce splňuje Schrödingerovu rovnici s fixní polohou jader

$$\left(-\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{Ai}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \right) \Phi_{R_A}^{el}(r_i) = \varepsilon_{R_A} \Phi_{R_A}^{el}(r_i), \quad (5)$$

kde ε_{R_A} je vlastní hodnota energie elektronového oblaku s polohami jader jako parametry. Budeme-li dále předpokládat, že pro elektronovou vlnovou funkci platí podmínky

hledáním řešení ve tvaru *Slaterova determinantu*

$$\Phi(x_1 \dots x_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(x_1) & \dots & \chi_N(x_1) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(x_N) & \dots & \chi_N(x_N) \end{vmatrix}. \quad (9)$$

Po dosazení tohoto tvaru do rovnice (5) se původní mnohaelektronový problém rozpadne na sadu N navzájem provázaných jednoelektronových rovnic

$$\hat{f}(i) \chi(x_i) = \varepsilon(i) \chi(x_i). \quad (10)$$

Fockův operátor \hat{f} se od původního hamiltoniánu liší v nahrazení členů r_{ij}^{-1} efektivním potenciálem \hat{v}^{HF} .

$$\hat{f}(i) = \hat{h}(i) + \hat{v}^{HF}(i), \quad (11)$$

kde jednotlivé operátory značí

$$\hat{h}(i) = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A}{r_{iA}}, \quad (12)$$

$$\hat{v}^{HF}(i) = \sum_b (J_b(i) - K_b(i)), \quad (13)$$

kde J_b jsou coulombovské a K_b výměnné integrály

$$J_b(i) \chi_a(i) = \left[\int d\mathbf{x}_k \chi_b^*(k) r_{ik}^{-1} \chi_b(k) \right] \chi_a(i), \quad (14)$$

$$K_b(i) \chi_a(i) = \left[\int d\mathbf{x}_k \chi_b^*(k) r_{ik}^{-1} \chi_a(k) \right] \chi_b(i). \quad (15)$$

Hartreeho-fockovy rovnice (10) lze s pomocí právě zavedených operátorů přepsat do tvaru

$$\left[\hat{h}(i) + \sum_b^{\text{occ.}} J_b(i) - K_b(i) \right] \chi(x_i) = \varepsilon(i) \chi(x_i). \quad (16)$$

Pro vlastní čísla Fockova operátoru dostáváme výraz

$$\varepsilon_i = \langle \chi_i | h | \chi_i \rangle + \sum_b (\langle \chi_i | J_b | \chi_i \rangle - \langle \chi_i | K_b | \chi_i \rangle) = \langle i | h | i \rangle + \sum_b \langle ib | | ib \rangle. \quad (17)$$

Celková energie molekuly v Hartreeho-Fockově přiblížení je tedy rovna

$$E_{HF}^0 = \sum_i \varepsilon_i - \frac{1}{2} \sum_i \sum_b \langle ib | | ib \rangle. \quad (18)$$

Energii (18) spočtenou v případě použití úplné báze nazýváme energií *Hartreeho-Fockovy limity*.

Vzhledem k závislosti operátoru na vlastních funkcích je nutné řešit Hartree-Fockovy rovnice iterativně (procedura SCF).

Každý elektron se tedy z pohledu Hartree-Fockovy metody pohybuje nezávisle (díky separaci proměnných v determinantu), zároveň ale přispívá k efektivnímu poli, pocíťovanému ostatními elektrony. Vynechání pohybové (dynamické) korelace elektronů je vážný nedostatek HF metody.

2.4.1 Molekulové orbitály – LCAO

Zavedení jednoelektronových spinorbitalů výrazně zjednodušilo práci s vlnovou funkcí. Spinorbitály jsou však stále složité objekty, které se například nedají analyticky integrovat. K tomu je potřeba odstranit spinovou komponentu. Po úpravě příslušných vztahů lze místo nich zavést molekulové orbitály $\psi_i(r)$, které se dále dají rozvést do řady

$$\psi_i = \sum_{\mu} C_{i\mu} \phi_{\mu}, \quad (19)$$

kde ϕ_{μ} jsou už jednoduché analytické funkce, tvořící úplný systém. Teoreticky by šlo použít rovinných vln nebo řešení pro atom vodíku. Zkušenosti ukazují, že nejvhodnější bázi $\{\phi_{\mu}\}$ tvoří atomové orbitály lokalizované na jednotlivých jádrech, neboť vlnová funkce si v blízkosti jádra zachovává atomární charakter. Atomové orbitály lokalizované na různých jádrech však mají na rozdíl od molekulových orbitalů obecně nenulový překryv. Do rozvoje

(19) stačí pro dobrý popis orbitalu zahrnout jen relativně malý počet funkcí ϕ_μ , což je zásadní pro rychlost výpočtu.

2.4.2 Báze atomových orbitalů - Slaterovy a gaussovské funkce

Atomové orbitály se skládají z úhlových a radiálních částí

$$\phi_\mu = Y_{lm}(\Theta, \varphi) R_{nl}(r). \quad (20)$$

Jako úhlová část se používají reálné kulové funkce (přidružené Legendrovy polynomy). Jako radiální část funkce "vodíkového" typu (přidružené Laguerrovy polynomy). Jelikož výpočty s nimi jsou obtížné, je vhodné je aproximovat buď funkcemi *Slaterova*

$$R(r) = (2\xi)^{n+1/2} [(2n)!]^{-1/2} r^{n-1} e^{(-\xi r)}, \quad (21)$$

nebo *Gaussova* typu

$$R(r) = N r^n e^{-a(r-r_A)^2}, \quad (22)$$

kde koeficienty ξ a a jsou kladná reálná čísla a r je vzdálenost od jádra. Slaterovy funkce mají tvar velice podobný radiálním funkcím pro vodíku podobný atom a správným způsobem reprezentují jejich chování jak pro $r \rightarrow 0$ tak pro $r \rightarrow \infty$.

Přesto se k výpočtům téměř výhradně používají gaussovské funkce, které tyto vlastnosti nemají. Jejich největší výhodou je možnost jednoduchého analytického výpočtu všech potřebných maticových elementů. To plyne z jejich obecných vlastností. Součin dvou gaussovských funkcí zůstává gaussovská funkce, lokalizovaná na spojnici původních center.

Jejich nevýhodou je jak již bylo řečeno špatné chování v nekonečnu – rychlý pokles a v počátku – spojitost derivace. Tyto nedostatky lze částečně potlačit tzv. kontrakcí – vhodnou lineární kombinací více gaussovských funkcí získáme přesnější funkci, jejíž rozvojové koeficienty jsou při optimalizaci pevné.

2.4.3 Polarizační a difúzní funkce

Báze složená pouze z obsazených atomových orbitalů je nedostačující zejména při popisu geometrií mimo minimum, což je samozřejmě případ energetických hyperploch. Proto se přidávají další báze funkce, aby toto chování zlepšily. Polarizační funkce jsou atomové orbitály s vyšším kvantovým číslem l než je základní stav.

Difúzní funkce mají malý exponent a , dovolují proto popsat slabě vázané elektrony ve velké vzdálenosti od jádra. Dominantní efekt těchto funkcí se projeví jejich lokalizací na těžkých atomech.

2.4.4 Iterační schéma SCF

V předchozích kapitolách byly stručně popsány všechny důležité kroky vedoucí k přibližnému řešení Schrödingerovy rovnice (1). Nyní je nutné optimalizovat rozvojové koeficienty $C_{i\mu}$ z (19) tak, aby bylo nalezeno minimum energie (18). Optimalizační proces probíhá následovně:

- Vstupními parametry jsou souřadnice jader $\{R_A\}$, jejich hmotnosti $\{M_A\}$, náboje $\{Z_A\}$, celkový počet elektronů a sada báze funkcí $\{\phi_\mu\}$.
- Nejprve je potřeba udělat počáteční odhad orbitalů (19) a použitím (13) vypočítat efektivní potenciál $\hat{v}^{\text{HF}}(i)$ a ten dosadit do (11).
- Řešením rovnice (16) nalezneme nové orbitály, jejichž opětovným dosazením do (13) získáme nové efektivní pole.
- Tento postup opakujeme, dokud není dosaženo tzv. *self-konzistence*, tj. dokud se nepřestanou měnit koeficienty $C_{i\mu}$ - neboli dokud spinorbitály generující *Fockův operátor* nejsou shodné s jeho vlastními funkcemi.

2.4.5 Optimalizace geometrie

Nalezení minima energie elektronového oblaku pro danou konformaci jader je jedno z mnoha využití kvantové chemie. Další velice úspěšnou aplikací ab-initio výpočtů je předpověď stabilních konformací molekul. Možnost analytického výpočtu derivací celkové energie vůči souřadnicím jader umožňuje gradientovou optimalizaci molekulové geometrie.

Většina dnešních ab-initio výpočetních programů umožňuje analytický i numerický výpočet těchto derivací. Standardním přístupem pro výpočet geometrií jsou první derivace spočteny analyticky a z nich pak numericky druhé. V každém kroku geometrické optimalizace tedy proběhne SCF procedura, následuje výpočet derivací a na jejich základě je zvolen vektor posunu jader systému. Tento postup se opakuje, dokud není pokles energie menší než zvolená mez. Výsledkem je geometrie lokálního energetického minima. Tento postup však nezaručuje nalezení globálního minima.

2.4.6 Pseudopotenciály

U těžších atomů ($\sim Z > 54$) se elektrony ve vnitřních slupkách pohybují vysokými rychlostmi a je u nich třeba do výpočtů zahrnout i relativistické efekty. Tento problém je do značné míry možno řešit použitím pseudopotenciálů. Jejich principem je zahrnutí vlivů elektronů z vnitřních (core) slupek do dalšího členu hamiltoniánu – pseudopotenciálu a provedení explicitních ab-initio výpočtů pouze s elektrony z valenčních slupek. Tento postup zjednodušuje výpočet i tím, že pomáhá řešit další problém, a to množství elektronů, pro které potřebujeme bázové funkce, výpočet maticových prvků atp.

Pseudopotenciály se odvozují na základě přesných relativistických výpočtů pro dané atomy. Jejich použití pro výpočty v případě molekul umožňuje fakt, že vnitřní slupky těžkých atomů v jednotlivých sloučeninách se od atomových liší jen velmi málo.

Obecný tvar pseudopotenciálu lze určit například užitím variačního principu. Hledáme-li minimum funkcionálu

$$E[\chi_v] = \langle \chi_v | \hat{H} | \chi_v \rangle, \quad (23)$$

kde \hat{H} je libovolný hermitovský operátor, za současného splnění podmínek ortogonality pro testovací funkci χ_v :

$$\langle \chi_v | \chi_c \rangle = 0, \quad c = 1..n, \quad c \neq v, \quad (24)$$

kde $\{\chi_v\}$ úplná je množina ortonormálních funkcí v Hilbertově prostoru, a normovací podmínky

$$\langle \chi_v | \chi_v \rangle = 1. \quad (25)$$

Je-li $\hat{P} = \sum_c |\chi_c\rangle\langle\chi_c|$ projekční operátor na podprostor generovaný funkcemi $\{\chi_c\}$, pak pro libovolnou funkci ξ funkce

$$\chi_v = (1 - \hat{P})\xi \quad (26)$$

splňuje podmínky ortogonality (24). Řešení variační úlohy (23) s normovací podmínkou (25) a s funkcí χ_v ve tvaru (26) vede k rovnici

$$(\hat{H} + \hat{W})\xi = \varepsilon_v \xi, \quad (27)$$

kde ε_v je lagrangeův multiplikátor a pseudopotenciál \hat{W} má tvar

$$\hat{W} = -\hat{H}\hat{P} - \hat{P}\hat{H} + \hat{P}\hat{H}\hat{P} + \varepsilon_v\hat{P}. \quad (28)$$

Je-li hermitovským operátorem v (23) Fockův operátor \hat{f} a množina $\{\chi_c\}$ množina n - core vlastních funkcí \hat{f} s nejnižšími hodnotami vlastních čísel ε_0 , lze výraz (28) upravit do tvaru

$$\hat{W} = \sum_{c=1}^n (\varepsilon_v - \varepsilon_c) |\chi_c\rangle\langle\chi_c|. \quad (29)$$

Do pseudopotenciálu se zahrnují také aproximace dvuelektronových integrálů \hat{f} s elektrony vnitřní slupky. V této práci použitý pseudopotenciál pak nabývá tvaru

$$\hat{W} = -\frac{Z - N_c}{r} + \sum_{\tau} \hat{W}_l(l) \hat{P}_l, \quad (30)$$

kde

$$\hat{P}_l = \sum_{m=-l}^l |Y_{lm}\rangle \langle Y_{lm}| \quad (31)$$

je projekční operátor na podprostor vlastních funkcí orbitálního momentu odpovídajících vedlejšímu kvantovému číslu l . Operátor \hat{W}_l ve vztahu (30) lze vyjádřit pomocí rozvoje gaussovských funkcí

$$\hat{W}_l(r) = \sum_{\tau} c_{\tau} \frac{e^{-\alpha_{\tau} r^2}}{r^{n_{\tau}}}. \quad (32)$$

2.5 Metoda funkcionálu hustoty – DFT

V posledních letech se pro kvantově-chemické výpočty často používá metoda funkcionálu hustoty (DFT). Umožňuje s relativně nízkou výpočetní náročností zahrnout efekty, které pomíjí Hartee-Fockova aproximace a dobře se uplatňuje při výpočtech s tranzitními kovy.

Teorie hustotního funkcionálu se od ostatních ab initio metod liší tím, že se v principu jedná o přesný model libovolného elektronového systému. Místo spinorbitalů k popisu používá jedinou funkci prostorových souřadnic – *elektronovou hustotu*. Již z názvu je patrné, že se jedná o veličinu udávající množství elektronů v jednotce objemu. Je definována vztahem

$$\rho(r) = N \int |\Phi^{elec}(x_1, x_2, \dots, x_N)|^2 dx_2 \dots dx_N \quad (33)$$

a splňuje

$$\int \rho(r) dr = N \quad a \quad \rho(r) \geq 0. \quad (34)$$

Myšlenka reprezentace mnohaelektronového systému jednoelektronovou hustotou není nová. Počátky této teorie lze nalézt už v pracích Thomase, Fermiho a Diraca z konce dvacátých let minulého století. Že lze pomocí $\rho(r)$ zcela popsat systém v základním stavu ukázali v roce 1964 Kohn a Sham [6]. Širokého využití v kvantové chemii se metodám založeným na DFT dostalo až v osmdesátých letech minulého století. Na rozdíl od většiny ostatních metod, není DFT založena na Hartreeho-Fockově aproximaci, ačkoliv v jejím formalismu lze HF velmi dobře reprezentovat.

2.5.1 Hohenbergovy-Kohnovy teorémy

Uvažujme systém N nerelativistických, interagujících elektronů popsaných hamiltoniánem

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{U} + \hat{V}, \quad (35)$$

kde

$$\hat{T} \equiv -\frac{1}{2} \sum_j \Delta_j^2, \quad (36)$$

$$\hat{V} \equiv \sum_j v(r_j), \quad (37)$$

$$\hat{U} \equiv \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{|r_i - r_j|}. \quad (38)$$

Jednočasticový operátor \hat{V} je zde zaveden obecně a kromě atrakce elektronů a jader může zahrnovat i další jednoelektronové členy jako například interakci s vnějším magnetickým polem.

Základními pilíři DFT jsou následující dva teorémy Hohenberga a Kohna.

1. teorém říká

elektronová hustota příslušející nedegenerovanému základnímu stavu systému jednoznačně určuje vnější potenciál až na aditivní konstantu.

(39)

Pokud funkce $\rho(r)$ splňuje (34), pak podle 1. Hohenbergova-Kohnova teorému (39) jednoznačně určuje hamiltonián systému a tím i všechny jeho vlastnosti, předně přesnou vlnovou funkci základního stavu Φ_0 a k ní příslušející energii ε_0 , ale i elektrickou polarizovatelnost atp.

2. teorém říká

Energie základního stavu může být získána variačně. Hustota, která minimalizuje energii základního stavu, je přesnou hustotou základního stavu.

(40)

Pro danou $\rho(r)$ definujeme funkcionál

$$\varepsilon[\rho] = \int v(r)\rho(r)dr + F^{HK}[\rho], \quad (41)$$

kde

$$\begin{aligned} F^{HK}[\rho] &= \langle \Phi[\rho] | \hat{T} + \hat{U} | \Phi[\rho] \rangle \\ &= T[\rho] + U[\rho]. \end{aligned} \quad (42)$$

Princip minima energie pak zní

$$\varepsilon[\rho] \geq \varepsilon[\rho_0] \equiv \varepsilon_0. \quad (43)$$

Funkcionál $F^{HK}[\rho]$ z definice nezávisí na vnějším potenciálu $v(r)$. Z toho plyne, že pokud tento potenciál, ať už přesně, či přibližně známe, můžeme tuto metodu aplikovat na libovolný elektronový systém. Výše uvedené teorémy navíc zaručují existenci přesné teorie, což je velice silnou motivací pro další výzkum v této oblasti. Nalezení přesného $F^{HK}[\rho]$, tedy funkcionálů \hat{T} a \hat{U} je však velmi obtížné. V současné době existuje pouze několik jeho více či méně dobrých aproximací. Nepřesnost zejména v případě určení hodnoty funkcionálu

kinetické energie dlouhou dobu znemožňovala použití teorie ke kvantitativním předpovědím v případě molekul. Postup, který umožňuje zahrnout velkou část $T[\rho]$ exaktně, se nazývá Kohn-Shamova teorie.

2.5.2 Kohn-Shamova teorie

Nejprve přeskupíme členy v původním Hohenbergově-Kohnově funkcionálu (42)

$$F^{KS}[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho'(r)}{|r-r'|} dr dr' + E_{xc}[\rho(r)]. \quad (44)$$

Místo problematické celkové kinetické energie $T[\rho]$ zde vystupuje kinetická energie neinteragujícího elektronového systému $T_s[\rho(r)]$, která je dobrým přiblížením $T[\rho]$. Druhý člen je klasický coulombický člen přispívající k interakční energii $U[\rho]$.

Veličina $E_{xc}[\rho(r)]$ je vztahem (44) definována a nazývá se výměnná korelační energie a zahrnuje korekci self-interakce elektronu v předchozím členu a všechny další efekty nezahrnuté v předchozích členech, tj. výměnnou interakci, dynamickou elektronovou korelaci a rozdíl mezi kinetickou energií skutečného systému a kinetickou energií systému neinteragujících elektronů $T[\rho(r)] - T_s[\rho(r)]$. Pokud člen $E_{xc}[\rho(r)]$ vynecháme, fyzikální význam teorie bude identický s Hartreeho aproximací.

Princip Kohn-Shamovy metody spočívá v návratu k jednoelektronový spinorbitalům φ_i , na které klademe pouze podmínku ortonormality

$$\int \varphi_i^*(x)\varphi_j(x)dx = \delta_{ij}. \quad (45)$$

Uplatněním variačního principu $\delta E[\rho] = 0$ s vazbou (45) dostáváme podobně jako u HF rovnic sadu Kohn-Shamových rovnic (KS):

$$\left(-\frac{1}{2}\Delta + v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + v_{xc}(r) - \varepsilon_j \right) \varphi_j(r) = 0 \quad (46)$$

$$\rho(r) = \sum_{j=1}^N |\varphi_j(r)|^2 \quad (47)$$

$$v_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}, \quad (48)$$

které se od Hartreeho rovnic liší pouze zahrnutím členu $v_{xc}(r)$. Tuto soustavu lokálních diferenciálních rovnic je nutné řešit stejně jako v případě Hartree-Fockových rovnic SCF procedurou. Výpočetní práce vykonaná navíc oproti HF je minimální. Principiálně jsou KS rovnice přesným popisem mnohaelektronového systému. Jedinou chybou, které se dopouštíme, je aproximace funkcionálu $E_{xc}[\rho(r)]$.

Energie základního stavu není podobně jako v případě HF rovnic dána prostým součtem orbitálních energií. Platí vztah analogický ke vztahu (18)

$$E_0^{KS} = \sum_{j=1}^N \varepsilon_j - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' - \int v_{xc}(r)\rho(r) dr + E_{xc}[\rho(r)]. \quad (49)$$

Na rozdíl od HF nemají orbitální energie ε_j , a jim příslušné *Kohn-Shamovy* orbitaly φ_j přesnou fyzikální interpretaci. S jednou výjimkou: Pro izolované systémy ($v(\infty) = 0$) nejvyšší vlastní číslo ε_N omezuje asymptotický pokles $|\varphi_N|^2$ a $\rho(r)$ a tak může být označen za protějšek k přesnému, mnohačasticovému, ionizačnímu potenciálu.

2.5.3 Aproximace výměnného korelačního funkcionálu

K uvedení této teorie do praxe potřebujeme dobrou aproximaci funkcionálu $E_{xc}[\rho(r)]$. Nejjednodušší aproximací, a překvapivě použitelnou, je *aproximace lokální hustoty* (LDA)

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{xc}[\rho(r)]\rho(r)dr, \quad (50)$$

kde $\varepsilon_{xc}(\rho)$ je výměnná korelační energie homogenního interagujícího elektronového plynu vztažená na jednu částici. Tato energie je známa s vysokou přesností ($\sim 0,1\%$). LDA lze považovat za přesnou v případě, že elektronová hustota se mění v prostoru pomalu. Z málo známých důvodu je však LDA překvapivě přesná pro většinu fyzikálních i chemických aplikací, kde výše uvedený předpoklad neplatí. KS orbitály jsou většinou při použití LDA velmi podobné HF orbitalům.

Ukazuje se, že pokud v teorii Kohn-Shamových rovnic respektujeme spin a k elektronové hustotě $\rho = \rho^\alpha + \rho^\beta$ zavedeme i spinovou hustotu $Q = \rho^\alpha - \rho^\beta$, dojdeme ke znatelně lepším výsledkům. Tato aproximace se nazývá *aproximace lokální spinové hustoty* (LSDA). Jelikož ke zlepšení dochází i u *closed-shell* systémů, naskytá se otázka, čím je způsobené. Odpověď tkví v přibližnosti funkcionálu $E_{xc}[\rho]$. Zavedeme-li dvě hustotní funkce místo jedné, získáváme lepší aproximaci skutečné výměnné korelační energie. Výpočetní cena za tato zobecnění není příliš vysoká. Další výhodou LSDA je možnost popsat systém ve vnějším magnetickém poli.

Tato aproximace je v současnosti nejpoužívanějším základním modelem výměnného korelačního funkcionálu $E_{xc}[\rho]$. Pokročilejší metody jsou obvykle formulovány jako opravy této aproximace ve tvaru tzv. *zobecněné gradientové aproximace* – GGA

$$\Delta E_{xc}^{GGA}[\rho(r)] = \int f_{xc}(\rho(r), |\nabla\rho(r)|)dr, \quad (51)$$

kde $f_{xc}(\rho, |\nabla\rho|)$ je vhodně zvolená funkce elektronové hustoty a jejího gradientu.

2.6.4 Přehled vybraných hustotních funkcionálů

Již ve dvacátých letech minulého století Thomas s Fermim odvodili na

základě jednoduchých termodynamických úvah o ideálním elektronovém plynu vztah mezi elektronovou hustotou a kinetickou energií

$$T[\rho] = C_F \int \rho^{\frac{5}{3}}(r) dr, \quad (52)$$

kde

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{\frac{2}{3}} \doteq 2,871. \quad (53)$$

Tento integrál je přiblížením funkcionálu $T_s[\rho]$ z Kohn-Shamovy teorie (44). Následně Diraca analogicky odvodil výměnný funkcionál

$$K_D[\rho] = C_x \int \rho^{\frac{4}{3}}(r) dr, \quad (54)$$

kde

$$C_x = \frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \doteq 0,736. \quad (55)$$

Většina výpočtu v této práci byla provedena za použití hybridního funkcionálu *B3LYP*, jež kombinuje Beckeho 1993 tří-parametrový výměnný funkcionál [8] s korelačním funkcionářem autorů Leeho, Yanga a Parra 1988 [9] tak jak je implementován v programových balících Gaussian 98 a 03:

$$E_{xc} = (1 - a_0) E_x^{Slater} + a_0 E_x^{HF} + a_x \Delta E_x^{B88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c \Delta E_c^{LYP}, \quad (56)$$

kde E_x^{HF} je výměnný integrál vystupující v Hartree-Fockově aproximaci, E_x^{Slater} je Slaterova 1951 aproximace tohoto výměnného členu (ekvivalentní k výměnné části E_x^{LSDA}), E_x^{B88} je Beckeho 1988 gradientová korekce pro výměnnou část LSDA, E_c^{VWN} je Voskův-Wilkeho-Nussairův 1980 LSDA korelační funkcionál a E_c^{LYP} je Leeho-Yangova-Parrova gradientová korekce pro korelační funkcionál LSDA. Hodnoty parametrů byly naitovány na

$$a_0 = 0,20 \quad a_x = 0,72 \quad a_c = 0,81. \quad (57)$$

2.6.5 Obecné vlastnosti DFT metod

Již v úvodu byla nastíněna odlišnost DFT přístupu, jeho výhody a nevýhody. Je důležité si uvědomit, že i s těmi nejnovějšími modely výměnných a korelačních integrálů dává DFT metoda srovnatelné nebo horší výsledky ve srovnání s jinými pokročilými metodami. Její výhoda tkví jinde – v nízké výpočetní náročnosti.

Narozdíl od klasických metod, které mají vysokou složitost $\sim 10^4 - 10^7$, roste složitost u DFT metod pouze jako $O(N^2)$ a v současné době dochází k rozvíjení a zdokonalování algoritmů pracujících s lineární složitostí, s jejichž pomocí bude možno počítat i velké struktury – řádově tisíce atomů.

Mezi hlavní problémy DFT metod patří přeceňování meziatomových vzdáleností a fakt, že ačkoliv jsou neustále vyvíjeny lepší aproximace výměnných a korelačních funkcionalů, stále neexistuje systematický přístup, kterým by bylo možno dosáhnout libovolné přesnosti.

Při zpracovávání této kapitoly bylo čerpáno kromě citovaných zdrojů především z přehledové práce [11].

2.7 Reakční teplo

Reakční teplo ΔH definujeme jako teplo, které soustava přijme, uskuteční-li se reakce v jednotkovém rozsahu a teplota reakční směsi zůstane konstantní. V rámci použitých přiblížení určíme ΔH jako rozdíl energií reaktantů a produktů

$$\Delta H = E_{\text{prod}} - E_{\text{reak}} \quad (58)$$

2.8 Supermolekulární přístup

Nejjednodušeji můžeme energii reaktantů (resp. produktů) ve vztahu (58) chápat jako prostý součet energií jednotlivých, tedy neinteragujících, molekul

$$E_{reak} = \sum_1^m E_i, \quad (59)$$

kde m je počet látek do reakce vstupujících (resp. z reakce vystupujících).

Přesnější je tzv. supermolekulární přístup. V tomto přiblížení studujeme celý systém reaktantů (resp. produktů) najednou jako systém interagujících molekul. Celkovou energii tedy dostáváme pouze jediným ab-initio výpočtem. Tento postup je výpočetně výrazně náročnější, ale lépe popisuje průběh reakce.

2.9 Basis Set Superposition Error

Při použití supermolekulárního přístupu, je interakční energie molekul, bez zahrnutí deformační korekce, rovna

$$E^{int} = E^{super} - \Sigma E^{mol}, \quad (60)$$

kde E^{super} je energie supermolekuly a E^{mol} energie izolovaných molekul se stejnou geometrií, jakou mají v supermolekule. Při určování E^{int} ab-initio metodami je třeba počítat s jevem známým jako *basis set superposition error*, daným tím, že při reálných výpočtech je E^{mol} fakticky počítána v jiné bázi než E^{super} . Tato chyba se eliminuje takzvanou *counterpoise* procedurou. Její podstatou je použití všech bazových funkcí supermolekuly k výpočtu energií jednotlivých molekul E^{mol} . Tedy i bazových funkcí lokalizovaných v místech jader atomů ostatních molekul supermolekuly.

2.10 Populační analýzy

Na rozdíl od celkové elektronové hustoty, není možné měřit náboj na jednotlivých atomech v molekule. Rozdělení elektronové hustoty jednotlivých atomů není jednoznačné. Existuje několik přístupů, jak tyto náboje spočítat. Nejjednodušší z nich je *Mullikenova populační analýza*.

2.10.1 Mullikenova populační analýza

Podle této teorie se náboj na atomu definuje jako suma příspěvků od báзовých orbitalů lokalizovaných na daném atomu. Elektronová hustota v *closed-shell* systémech má tvar

$$\hat{\rho}(r) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\chi_i(r)|^2. \quad (61)$$

Dosažením rozvoje molekulových orbitalů LCAO (19) do výrazu (61) dostaneme vztah

$$\hat{\rho}(r) = \sum_{\mu\nu} \left[2 \sum_{i=1}^{N/2} C_{\mu i} C_{\nu i}^* \right] \phi_{\mu}(r) \phi_{\nu}(r)^* = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \phi_{\mu}(r) \phi_{\nu}(r)^*, \quad (62)$$

kde $P_{\mu\nu}$ je maticová reprezentace operátoru elektronové hustoty $\hat{\rho}(r)$ v bázi atomových orbitalů.

Definujeme-li překryvovou matici $S_{\mu\nu}$ je jako

$$S_{\nu\mu} = \int dr_k \phi_{\mu}(r_k) \phi_{\nu}(r_k)^*, \quad (63)$$

můžeme výraz pro celkový počet elektronů

$$N = 2 \sum_{i=1}^{N/2} \int |\Psi_i(r)|^2 dr \quad (64)$$

vyjádřit pomocí matic hustoty a překryvu ve tvaru

$$N = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} S_{\nu\mu} = \sum_{\mu} (PS)_{\mu\mu} = \text{tr}(PS). \quad (65)$$

Pro Mullikenův náboj q_A na atomu A tak dostáváme výraz

$$q_A = Z_A - \sum_{\mu \in A} (PS)_{\mu\mu}, \quad (66)$$

kde sčítáme přes všechny báзовé funkce centrované na atomu A.

Tato jednoduchá a výpočetně nenáročná metoda má tři hlavní nedostatky. Špatně popisuje vazby iontového charakteru, elektronové hustoty mohou

vycházet záporné a výsledky silně závisí na použité bázi.

2.10.2 Natural Population Analysis (NPA)

Tato metoda, navržená A. Reddem, R. Weinstockem a F. Weinholdem [10], potlačuje všechny tři hlavní nedostatky Mullikenovy metody. Jejím principem je konstrukce tzv. přirozených atomových orbitalů (*natural atomic orbitals*). Tyto orbitaly získáme následovně.

V prvním kroku jsou diagonalizovány blokové podmatice $\Gamma(x_1, x'_1)$, které jsou definovány takto

$$\Gamma(x_1, x'_1) = n \int \psi^*(x_1, \dots, x_n) \psi(x'_1, \dots, x_n) dx_2 \dots dx_n. \quad (67)$$

Diagonalizací Γ je získán nový set atomových orbitalů $\{\phi_i\}$ řazených podle obsazovacích čísel. Následně od sebe oddělíme dva sety orbitalů. Minimální bázi, která obsahuje populované orbitaly atomu v izolovaném stavu, a *Rydbergovy orbitaly*. Ty jsou neobsazené, pokud je atom izolovaný. Když je však atom vázán v molekule, není populace těchto stavů vysoká, ale je obvykle nenulová.

Dalším krokem je vážená symetrická ortogonalizace všech funkcí minimálního setu, která slouží k odstranění překryvu funkcí centrovanych na různých jádrech – jako váhový faktor slouží obsazení orbitalů

$$w_i = \iint \phi_i^*(x_1) \Gamma(x_1, x'_1) \phi_i(x'_1) dx_1 dx'_1. \quad (68)$$

Ortogonalizaci lze symbolicky vyjádřit jako

$$\{\phi_i^w\} = \widehat{W} \{\phi_i\}, \quad (69)$$

kde $\{\phi_i^w\}$ minimalizuje výraz

$$\sum_i w_i \|\phi_i^w - \phi_i\|^2. \quad (70)$$

Následně provedeme Gramm-Schmidtovu orthogonalizaci Rydbergovských funkcí vzhledem k minimální bázi všech atomů

$$\{\phi_{iR}^{(S)}\} = \hat{S}\{\phi_{iR}\}. \quad (71)$$

A nakonec provedeme váženou ortogonalizaci Gramm-Schmidtovsky ortogonalizovaných Rydbergovských funkcí vůči sobě

$$\{\xi_{iR}^{(W)}\} = \hat{W}\{\xi_{iR}^{(S)}\}. \quad (72)$$

Tento ortogonalizační proces se nazývá *WSW*. Výsledné přirozené orbitály jsou vlastními funkcemi blokových podmatic matice příslušejících jednotlivým atomům a příslušné vlastní hodnoty udávají jejich populace.

2.11 Solvatační model COSMO

Standardem většiny ab-initio výpočetních programů jsou výpočty prováděné ve vakuu. V případě, že chceme zahrnout vliv prostředí – solventu, máme dvě možnosti. Buď použijeme explicitní molekuly rozpouštědla kolem zkoumaného atomu, molekuly atd., nebo použijeme implicitní prostředí rozpouštědla. Při psaní této kapitoly bylo kromě citovaných pramenů použito prací [12,13,14,15].

2.11.1 Tvorba kavity

Molekuly rozpouštědla jsou uloženy v pevné kavitě. Prvním krokem je tedy její vytvoření. Nejprve se vytvářejí sféry kolem těžkých atomů solvátu o poloměru spjatým s van der Waalsovým poloměrem daného atomu. Ten je zpravidla modifikován faktorem 1,2. Vodíky jsou obklopeny sférami těžkých atomů, ke kterým jsou vázány. Toto tvoření kavity se nazývá *GEPOL* procedura. Dále je povrch vyhlazen dalšími sférami, které již nejsou centrovány na atomech, ale mají za úkol vyhladit hrany mezi jednotlivými sférami. Následně je povrch rozdělen na malé plošky zvané *tesserae*, které jsou získány projekcí do

stěn mnohostěnnů vepsaných do jednotlivých sfér. Tesserae, které jsou celé v jiných sférách, nejsou pro další výpočty zahrnuty.

2.11.2 Volná molekulární energie

Vliv solventu chápeme jako poruchu k molekulárnímu hamiltoniánu,

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{V}, \quad (73)$$

kde \hat{H}_0 je původní molekulární hamiltonián v gas-phase, a operátor poruchy \hat{V} popisuje interakci rozpouštědla se solvátém, lineárně závislou na vlnové funkci molekuly. SCF procedura vede k variační minimalizaci volné energie molekuly G

$$G = \langle \Psi | \hat{H}_0 | \Psi \rangle + \frac{1}{2} \langle \Psi | \hat{V} | \Psi \rangle. \quad (74)$$

Na každé tesserae i je lokalizován polarizační náboj q_i . Vzhledem k vazebné podmínce plynoucí z Poissonovy rovnice pro systémy vodičového typu

$$\hat{V}(\vec{r}) + \sum_i^{\text{tesserae}} \hat{V}_{q_i}(\vec{r}) = 0, \quad (75)$$

kde \hat{V} a \hat{V}_{q_i} jsou elektrostatické potenciály vzhledem k polarizačním nábojům solvátu a solventu, a \vec{r} je bod na povrchu. Vektor polarizačních nábojů Q je určen rovnicí

$$\mathbf{A}Q = -V, \quad (76)$$

kde vektor V obsahuje elektrostatický potenciál vůči solvátu na povrchu kavity (plochy mnohostěnu - tesserae), a elementy matice A jsou

$$A_{ii} = 1,07 \sqrt{\frac{4\pi}{S_i}} \quad (77)$$

$$A_{ij} = \frac{1}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}, \quad (78)$$

kde S_i je plocha tesserae.

Simulujeme-li rozpouštědlo s relativní permitivitou ϵ , jsou polarizační náboje modifikovány faktorem tak, aby splňovaly Gaussův zákon. Modifikované náboje jsou rovny

$$\mathbf{q} = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon} \mathbf{Q}. \quad (79)$$

Pro přehlednost je výhodné separovat potenciál vzniklý od jader solvátu V^N a elektronů V^e definováním dvou setů nábojů

$$\mathbf{A}\mathbf{Q}^N = -\mathbf{V}^N; \quad \mathbf{q}^N = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon} \mathbf{Q}^N, \quad (80)$$

$$\mathbf{A}\mathbf{Q}^e = -\mathbf{V}^e; \quad \mathbf{q}^e = \frac{\epsilon - 1}{\epsilon} \mathbf{Q}^e. \quad (81)$$

V maticové reprezentaci s konečnou bází můžeme molekulární hamiltonián v přítomnosti solventu rozepsat jako

$$\mathbf{H} = \mathbf{H}^0 + \frac{1}{2}(\mathbf{j} + \mathbf{y}) + \frac{1}{2}\mathbf{X} + \frac{1}{2}U_{NN}, \quad (82)$$

kde

$$\mathbf{H}^0 = \mathbf{h}^0 + \frac{1}{2}\mathbf{G}^0 + V_{NN} \quad (83)$$

je hamiltonián pro izolovanou molekulu, a \mathbf{j} , \mathbf{x} , \mathbf{y} a U_{NN} reprezentují interakce mezi \mathbf{q}^e a jádru solvátu, \mathbf{q}^N a elektrony solvátu, \mathbf{q}^e a elektrony resp. \mathbf{q}^N a jádru.

Odpovídající Fockova matice má tvar

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}^0 + \frac{1}{2}(\mathbf{j} + \mathbf{y}) + \mathbf{X}, \quad (84)$$

$$\mathbf{F}^0 = \mathbf{h}^0 + \mathbf{G}^0. \quad (85)$$

S těmito rovnicemi je možné provést iterativní výpočet formálně ekvivalentní s běžnou SCF procedurou pro izolované molekuly, vedoucí k self-

konzistentním polarizačním nábojům a vlnové funkci solvátu.

Hamiltonián (82) je pak možné použít jak pro HF výpočty tak pro DFT metody.

Celkový polarizační náboj na povrchu kavity je v souladu s Gaussovým zákonem roven

$$\sum_i q_i^N = q_{gauss}^N = -\frac{\epsilon - 1}{1} \sum_n^{nuclei} Z_n, \quad (86)$$

$$\sum_i q_i^e = q_{gauss}^e = -\frac{\epsilon - 1}{1} N^e, \quad (87)$$

kde Z_n je atomové číslo atomu n a N^e počet elektronů solvátu.

S ohledem na rovnici (74) můžeme volnou molekulární energii v solventu psát jako

$$G_{es} = \langle \Psi | \hat{H}_0 | \Psi \rangle + \Delta G_{es}, \quad (88)$$

$$\Delta G_{es} = \frac{1}{2} \sum_i^{tesserae} (q_i^e + q_i^N) (V_i^e + V_i^N) = \frac{1}{2} \sum_i^{tesserae} q_i V_i, \quad (89)$$

kde index es značí, že počítáme pouze s elektrostatickou interakcí. Zahrnutím i neelektrostatických členů dostáváme pro volnou energii vztah

$$G = G_{es} + G_{cav} + G_{dis} + G_{rep}, \quad (90)$$

kde G_{cav} je počítána pomocí rovnic odvozených Pierottim[16] adaptovanými na případ nesférických kavit[17]. Disperzní a repulzní termy G_{dis} a G_{rep} jsou počítány podle Florisovi a Tomasiho procedury[18,19] s parametry navrženými Cailletem a Claveriem[20].

2.11.3 Derivace volných energií

Derivace volných energií mohou být napsány jako

$$G^\alpha = G_{es}^\alpha + G_{cav}^\alpha + G_{dis}^\alpha + G_{rep}^\alpha, \quad (91)$$

kde α značí parciální derivaci podle polohy jader. Derivace neelektrostatických složek jsou zanedbatelné a v COSMO jsou částečně nebo úplně ignorovány. Derivace elektrostatického příspěvku je rovna

$$G_{es}^{\alpha} = \left[\langle \Psi | \hat{H}_0 | \Psi \rangle \right]^{\alpha} + \Delta G_{es}^{\alpha}. \quad (92)$$

Spočtené derivace jsou využívány ve standardním optimalizační proceduře k vypočtení solvent-solvátové relaxace.

3. Výpočetní metody

3.1 Optimalizace geometrií

Všechny systémy studované v této práci byly *closed-shell*, tedy systémy se sudým počtem elektronů. Všechny systémy byly popsány singletní vlnovou funkcí.

Nejdříve byly počáteční geometrie optimalizovány metodou DFT s hybridním funkcionálem B3LYP za použití pseudobází a pseudopotenciálů pro platinu a chlór. Použité pseudopotenciály a pseudobáze jsou uvedeny v přílohách – viz kapitola 8. Pro ostatní atomy byla použita báze 6-31+G*. Tyto výpočty byly provedeny nejprve v *gas-phase*.

Získané geometrie pak byly reoptimalizovány v poli COSMO, které reprezentuje vodné prostředí. Běh byl nastaven na 30 optimalizačních kroků, během kterých dochází ke zrelaxování molekuly v novém prostředí.

Ze získaných lokálních minim pro dané struktury bylo určeno minimum globální.

3.2 Single-Point výpočty

Na získaných globálních minimech byly provedeny single-point výpočty. Byla použita metoda DFT s hybridním funkcionálem B3LYP za použití rozsáhlejších pseudobází a pseudopotenciálů pro platinu a chlór, než jaké byly použity při optimalizaci. Použité pseudobáze jsou ekvivalentní s bází 6-311++G(2df,2pd), použitou pro ostatní atomy.

Reakce byla studována ve dvou přiblíženích.

- V přiblížení neinteragujících molekul, kde jsou jednotlivé molekuly dané fáze reakce počítány samostatně. Neuvažuje se tedy jejich vzájemná interakce.
- V přiblížení supermolekul. V tomto případě jsou reaktanty případně

produkty reakce studovány jako systém interagujících molekul – tzv. supermolekula.

Spočteny byly celkové energie. V přiblížení neinteragujících molekul byly spočteny vazebné energie jednotlivých ligandů. V přiblížení supermolekul byly spočteny stabilizační energie. *Basis Set Superposition Error* byl korigován pomocí *counterpoise* procedury.

S užitím hustot pravděpodobnosti výskytu elektronů získaných při těchto výpočtech byly také provedeny nábojové analýzy metodou NPA. Byly spočteny a vygenerovány plochy stejné elektronové hustoty a na tomto povrchu vypočten elektrostatický potenciál.

4. Použitý software

Ab-initio výpočty prezentované v této práci byly provedeny pomocí kvantově-chemických programů Gaussian 98 a Gaussian 03. Pro přípravu vstupních geometrií a k vizualizaci získaných dat byl použit program Molden 4.2 a Molekel 4.3. K následnému zpracování obrazových materiálů byl použit program Adobe Photoshop CS2 a Gimp. Ke zpracování vypočtených hodnot a napsání této práce bylo použito kancelářských balíků OpenOffice.org 2.0 a Microsoft Office 2003.

5. Výsledky

V následující části jsou uvedeny a diskutovány získané výsledky. Na obrázcích je použito následujícího barevného označení. Platinový atom je vyveden žlutě, kyslík červeně, chlór fialově. Uhlíkům přináleží zelená, dusíku modrá a vodíkové atomy jsou šedé.

Jednotlivé struktury jsou v grafech uspořádány na ose x vzestupně podle energie. Body v grafu značí rozdíl energie oproti minimální konformaci, popřípadě prostou energii komplexu. Délky vodíkových můstků jsou měřeny od protonu donoru k jádru akceptoru. Vzdálenosti jsou udávány v Angströmech(Å) a náboje v jednotkách náboje elektronu e .

Pro zjednodušení je v následujícím textu použito tohoto značení: $PtDAClw$ odpovídá $cis-[Pt(NH_3)_2(Cl)(H_2O)]^+$, $PtDAOHw$ $cis-[Pt(NH_3)_2(OH)(H_2O)]^+$ a $PtDA dw$ $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$ a obdobně $PtDAClGly$ $cis-[Pt(NH_3)_2(Cl)(gly)]^+$ atd.

Pokud je zmiňován amino ligand *trans*, A-1 resp. A_1 je tím míněn amino ligand v pozici *trans* vůči aqua resp. glycin ligandu. Druhý aminoligand je značen *cis*, A-2 resp. A_2 .

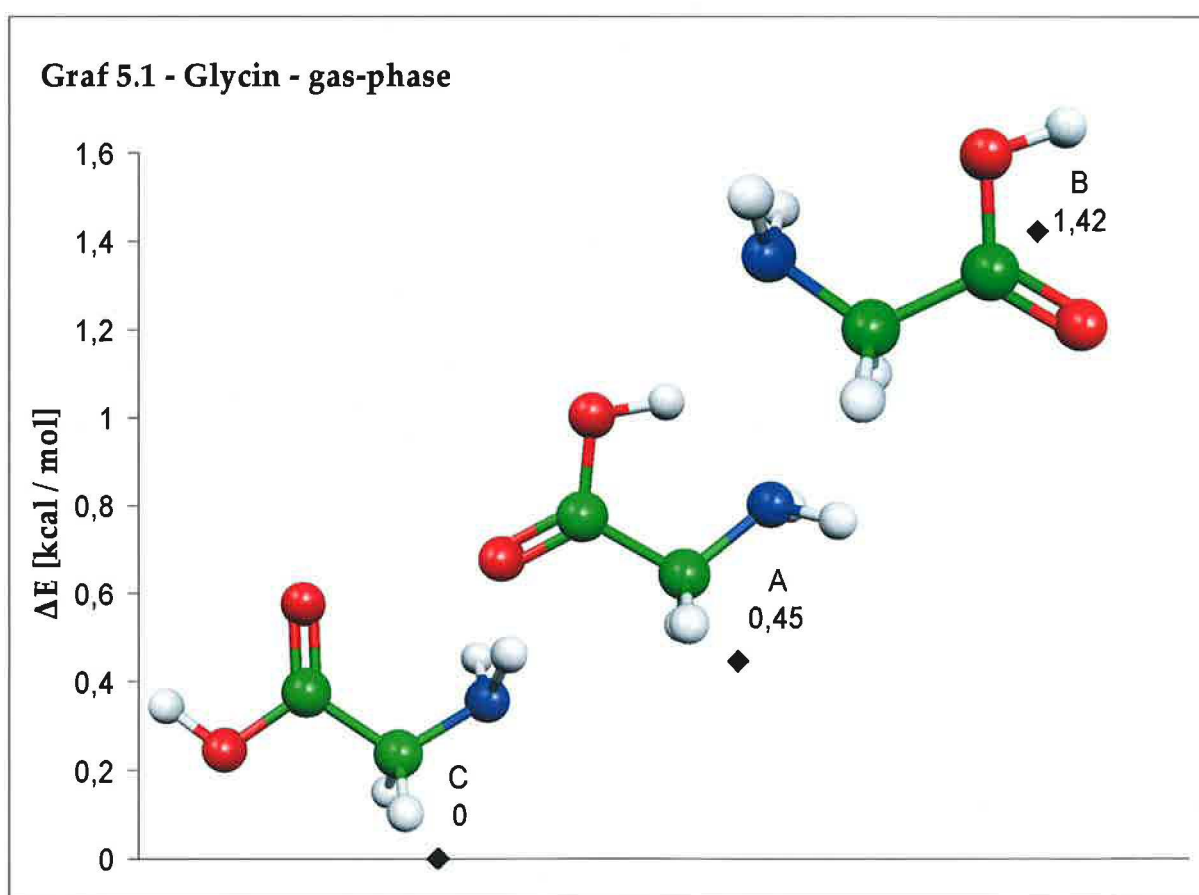
5.1 Přiblížení neinteragujících molekul

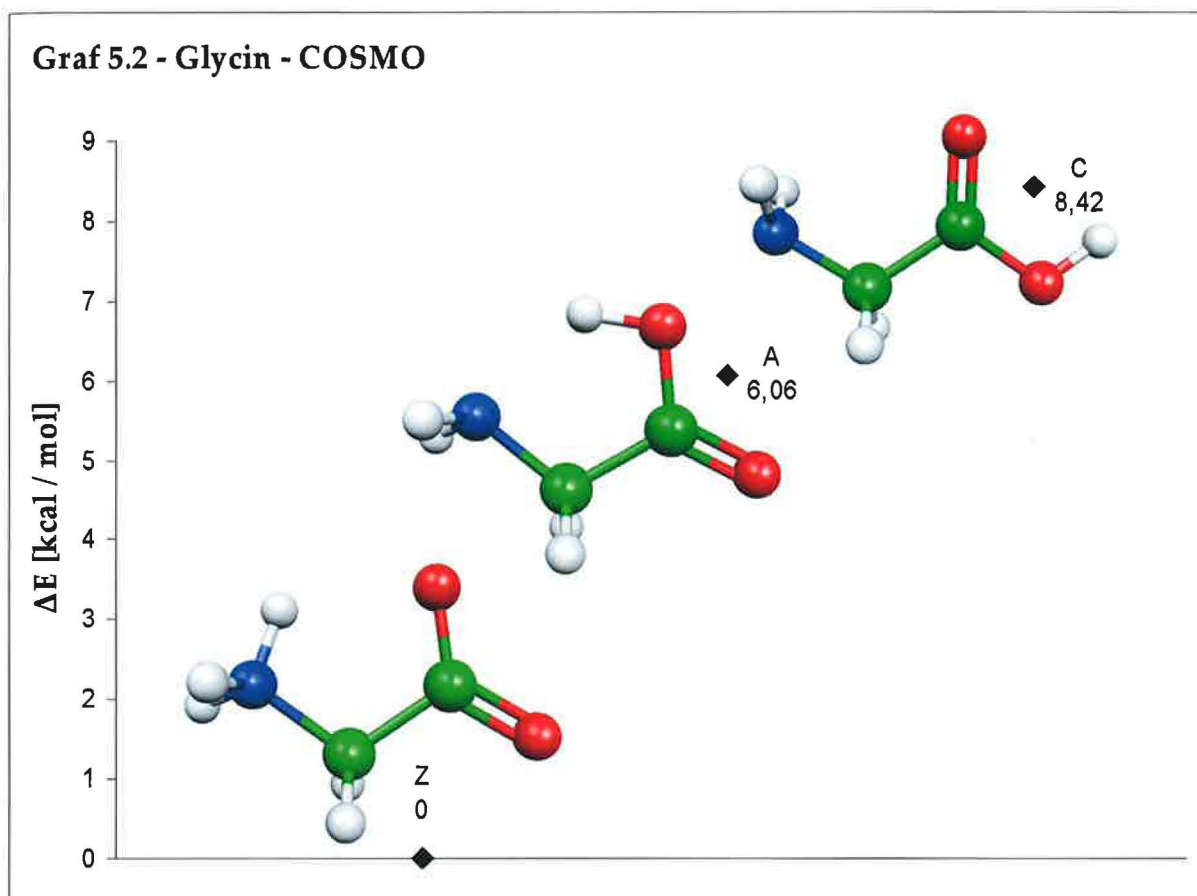
1. fáze reakce

5.1.1 Reaktanty – hydráty cisplatiny a glycin.

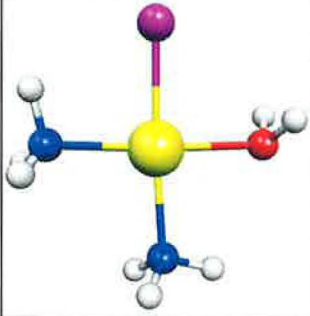
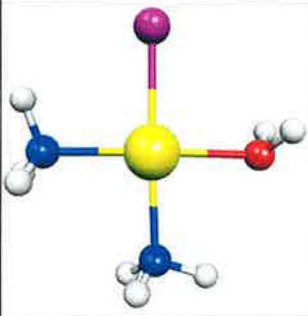
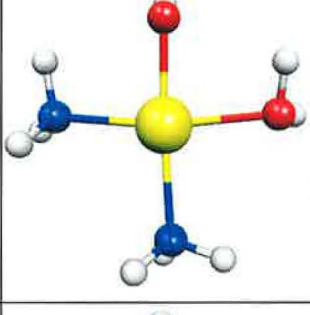
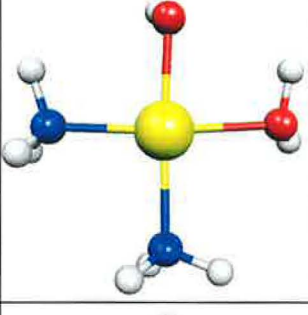
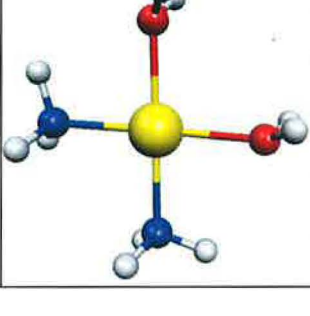
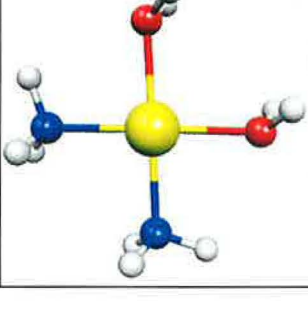
Výchozí geometrie glycinu, které byly použity k optimalizaci, vycházely ze známých lokálních minim. Použito bylo 5 konformací - čtyři neutrální *A*, *B*, *C*, *D* a zwitterion *Z*. Struktury se třemi nejnižšími energiemi, jejich geometrie a rozdíly v energiích jsou znázorněny v grafu 5.1 a 5.2. V gas-phase byla optimální konformace *C*, zatímco ve vodném prostředí zwitterion *Z*.

V COSMO jsou patrné větší rozdíly energií, než jak je tomu ve vakuu. To je způsobeno stabilitou zwitterionové struktury, která má minimum výrazněji níže než ostatní struktury. Ve vakuu je zwitterion nestabilní a přechází na strukturu *A*.





Druhým reaktantem v této reakci je molekula $cis-[Pt(NH_3)_2(X)(H_2O)]^{+/2+}$, kde $(X) \in \{(Cl)^-, (OH)^-, (H_2O)\}$. V případě aqua ligandu má komplex náboj 2+, jinak pouze 1+. Optimalizované geometrie a k ním příslušné energie jsou uvedeny v tabulce 5.1.

Tab 5.1	gas-phase		COSMO	
Komplex	Geometrie	E [hartree]	Geometrie	E [hartree]
<i>PtDAwCl</i>		-323,812		-323,931
<i>PtDAwOH</i>		-384,594		-384,708
<i>PtDAw</i>		-384,815		-385,146

Délky vazeb a vazebné energie jednotlivých hydrátů cisplatiny jsou uvedeny v tabulce 5.2.

Tab 5.2	gas-phase			COSMO		
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	vazebná energie [kcal /mol]	délka vazby [Å]	náboj [e]	vazebná energie [kcal /mol]
PtDAClw						
A-1	2,040	-0,909	-70,88	2,029	-0,909	-69,85
A-2	2,122	-0,975	-51,48	2,066	-0,946	-57,01
Cl	2,299	-0,451	-269,09	2,354	-0,614	-59,03
W	2,113	-0,856	-40,61	2,107	-0,873	-34,48
(Pt)	-	0,645	-	-	0,668	-
PtDAOHw						
A-1	2,038	-0,909	-67,10	2,028	-0,895	-65,48
A-2	2,129	-0,972	-50,93	2,090	-0,952	-53,03
OH	1,970	-0,992	-312,70	2,005	-1,079	-89,76
W	2,108	-0,858	-38,01	2,104	-0,873	-31,21
(Pt)	-	0,761	-	-	0,752	-
PtDAdw						
A-1	2,044	-0,897	-88,54	2,026	-0,891	-75,65
A-2	2,044	-0,897	-88,54	2,026	-0,891	-75,64
W-1	2,111	-0,892	-51,64	2,099	-0,883	-39,32
W-2	2,111	-0,892	-51,64	2,099	-0,883	-39,32
(Pt)	-	0,819	-	-	0,788	-

Parciální náboj na platině je nejnižší v komplexu *PtDAdw*, což je způsobeno tím, že voda je z možných elektronových donorů, vyskytujících se v námi zkoumaných komplexech, nejhorší. Nejlepším donorem je naopak chlór, následovaný hydroxidovým kyslíkem. Náboje na platině v ostatních komplexech tomuto pořadí odpovídají.

Po zahrnutí solvátu dochází ke zkrácení vazeb a současnému snížení vazebných energií. To je způsobeno dvěma protichůdnými efekty. Dochází k interakci elektronových oblaků vodíků se solvátém, což způsobuje větší donační potenciál těžkých atomů, který by měl sám o sobě za následek nárůst parciálního náboje na platině, zkrácení vazeb a nárůst vazebné energie. Posílení vazeb však až na výjimky nepozorujeme. To je způsobeno vlivem solvátu, který potlačuje elektrostatickou část vazebné interakce. K posílení vazeb dochází u amino ligandů v pozici *trans* vůči chóru resp. hydroxidu v komplexech

PtDAClw resp. PtDAOHw. Toto posílení je způsobeno výrazným snížením koordinační energie protějšší vazby. Ta má totiž v gas-phase významnou elektrostatickou složku danou tím, že vázané ligandy nesou výrazný záporný náboj. Voda v komplexu PtDAdw je naopak neutrální a díky tomu zde žádné výrazné změny po zahrnutí vodného prostředí nenastávají.

Nejreaktivnějším místem komplexů je aqua ligand. První fáze reakce, substituce aqua ligandu glycinem, tedy bude probíhat na něm. Všechny substituční reakce první fáze reakce jsou jak v gas-phase, tak v modelu COSMO v přiblížení neinteragujících molekul exotermní.

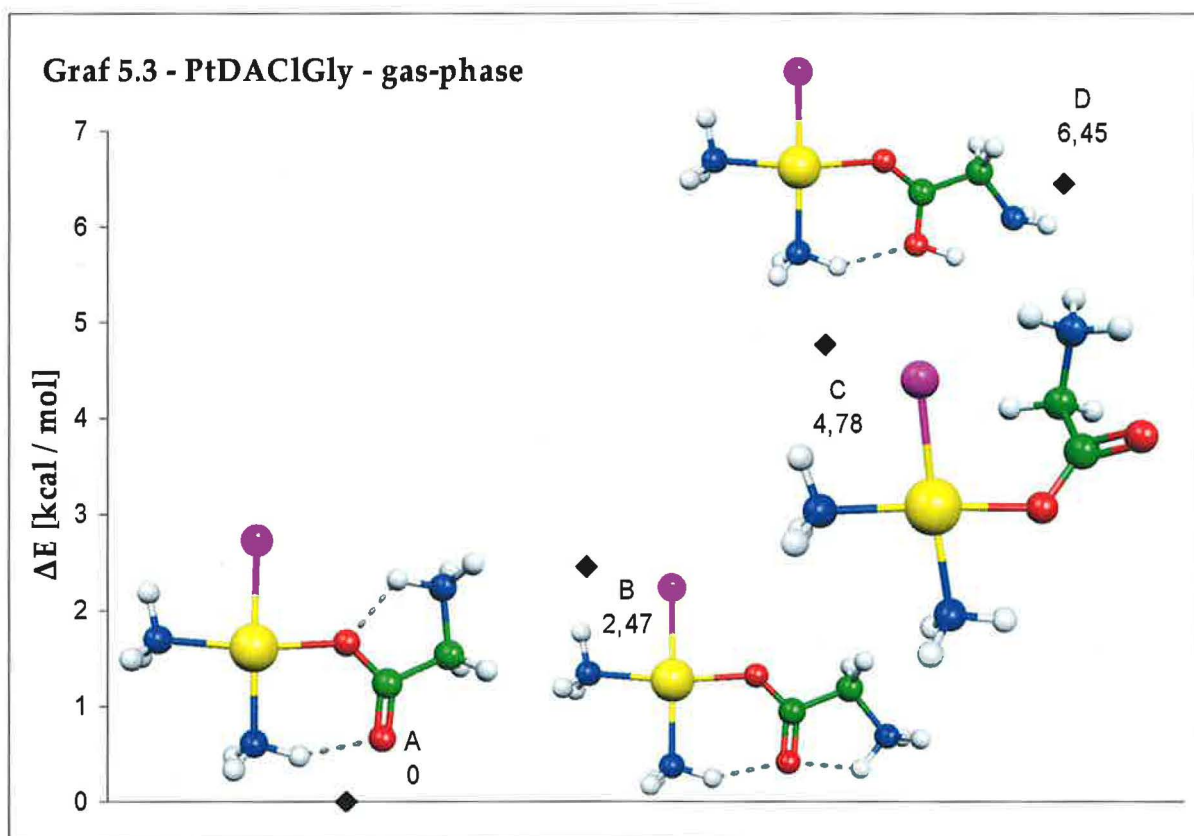
5.1.2 Produkty – komplex *PtDAClGly* a voda.

Produktem 1. fáze reakce je molekula vody a komplex *PtDAClGly*. Jeho geometrie s minimální energií je rozdílná v gas-phase a COSMO. Rozdíl je v orientaci aminoskupiny glycinu. V případě gas-phase směřuje ke kyslíku, kterým je glycin vázán k platině. V COSMO je tomu naopak, směřuje k karbonylovému kyslíku viz grafy 5.3 a 5.4. Energeticky výhodný je zde transfer protonu z atomu kyslíku na atom dusíku glycinu. Mezi hydroxylovým kyslíkem glycinu a vodíkem vázaným k A_1 ligandu se tvoří v obou případech vodíkový můstek o délce $d=1,90\text{\AA}$.

Gas-phase

Přehled geometrií a rozdílů energií jednotlivých konformerů vůči globálnímu minimu je znázorněn v grafu 5.3. Po substituci dochází ke změně vzdáleností mezi platinou na ní koordinovanými ligandy. Jelikož glycinový kyslík má charakter hydroxidového kyslíku a je tedy lepším donorem než kyslík vody, dochází ke zkrácení vazby $Pt-O$ z $2,113\text{\AA}$ na $2,043\text{\AA}$. V reakci na to dochází k prodloužení vazby platiny a protějššího dusíku o $0,02\text{\AA}$. Vzdálenost $Pt-Cl$ se zvětšuje o $0,03\text{\AA}$. Dusík v poloze trans vůči chlóru se naopak o $0,02\text{\AA}$ přibližuje.

Dochází též ke změnám vazebných úhlů. Nejpatrnější je to na dvojici úhlů $Cl-Pt-O$ a A_2-Pt-O . V komplexu $PtDAClw$ je velikost úhlu mezi chlorem a kyslíkem $Cl-Pt-O$ rovna $89,3^\circ$, zatímco v $PtDAClGly$ jen $85,4^\circ$. Úhel A_2-Pt-O se během reakce mění z $87,1^\circ$ na 93° . Přestože elektrostatické efekty mezi kyslíkem a chlórem by měly způsobit opačnou změnu – odklon kyslíku glycinu od záporně nabitého chlóru, dochází k příklonu. To je způsobeno prostorovými důvody v opačné části komplexu v důsledku silnější interakce mezi amino ligandem A_2 a karbonylovým kyslíkem glycinu. Rozdíly v distribuci nábojů na platině a ligandech získané metodou NPA jsou minimální. Největší změna nastává na chlóru, kde dojde k poklesu o $0,05e$.



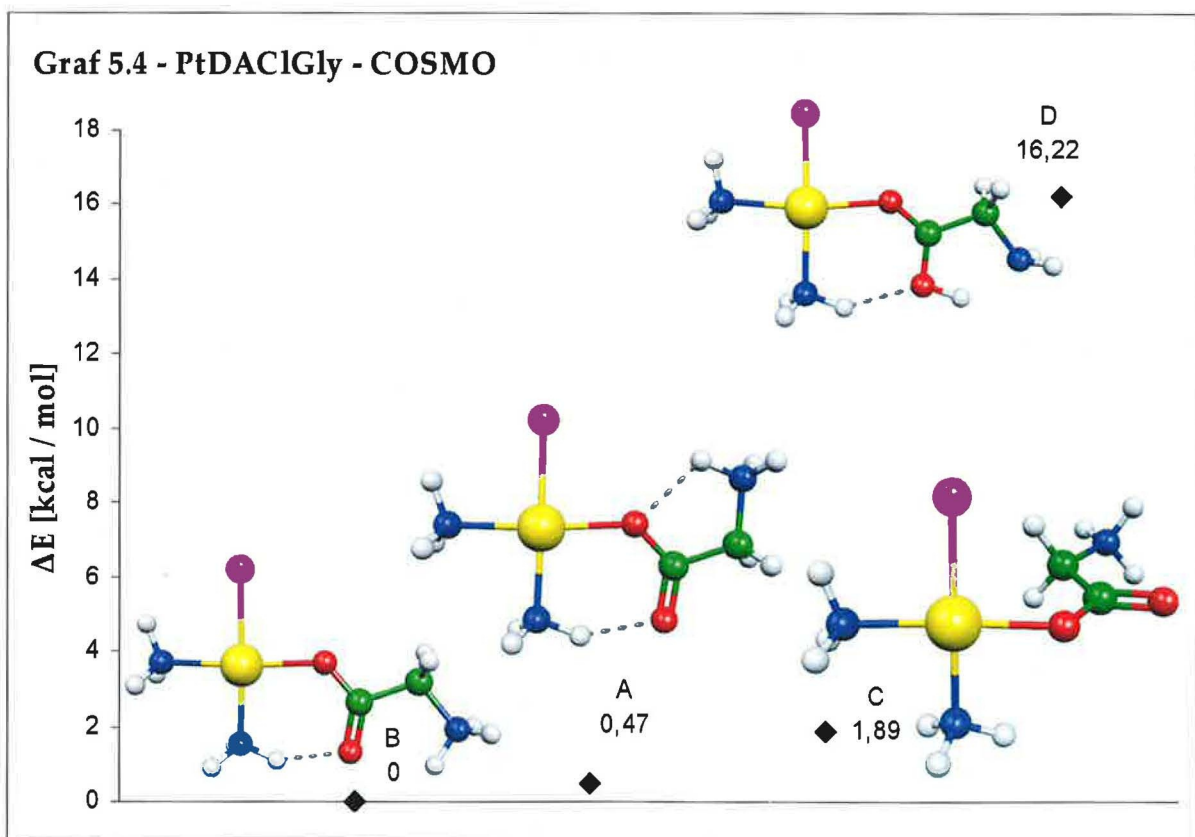
COSMO

Přehled čtyř konformací s nejnižšími energiemi a jejich rozdíly jsou znázorněny v grafu 5.4. Na rozdíl od gas-phase minimalizuje energii v COSMO

struktura B. Ta má na rozdíl od struktury A aminoskupinu glycinu orientovanou ke karbonylovému kyslíku. Výhodnost transferu protonu je zde možno popsat i kvantitativně. Struktury B a D (viz graf 5.4) se liší pouze polohou protonu, který je v případě B přenesen z kyslíku na aminoskupinu. Energetický rozdíl mezi těmito dvěma strukturami, tedy energetická výhodnost přenosu, je více než 16 kcal/mol.

Změny v geometrii mezi komplexy *PtDAClw* a *PtDAClGly* v COSMO jsou analogické se změnami v gas-phase. Přiblížení kyslíku k platini není tak výrazné jako v gas-phase. Dochází ke zkrácení vazby *Pt-O* pouze o 0,04Å.

V komplexu *PtDAClw* je velikost úhlu mezi chlorem a kyslíkem *Cl-Pt-O* rovna 91,9°, zatímco v *PtDAClGly* se rovná 86,7°. Úhel A_1-Pt-O se během reakce mění z 86,3° na 94,9°. Tyto změny probíhají ze stejných důvodů jako v gas-phase. Rozdíly v distribuci nábojů podle NPA jsou zde ještě menší než v gas-phase. Dochází zde pouze k nepatrnému přesunu elektronové hustoty na kyslík glycinu.



5.1.3 Produkty – komplex *PtDAOHGly* a voda.

Produktem 1. fáze reakce je molekula vody a komplex *PtDAOHGly*. Konformace komplexu o nejnižší energii je shodná v gas-phase i COSMO. Obdobně jako u komplexu *PtDACIGly*, i zde je energeticky výhodný transfer protonu z atomu kyslíku na atom dusíku aminokyseliny, který je vidět u třech struktur s nejnižší energií.

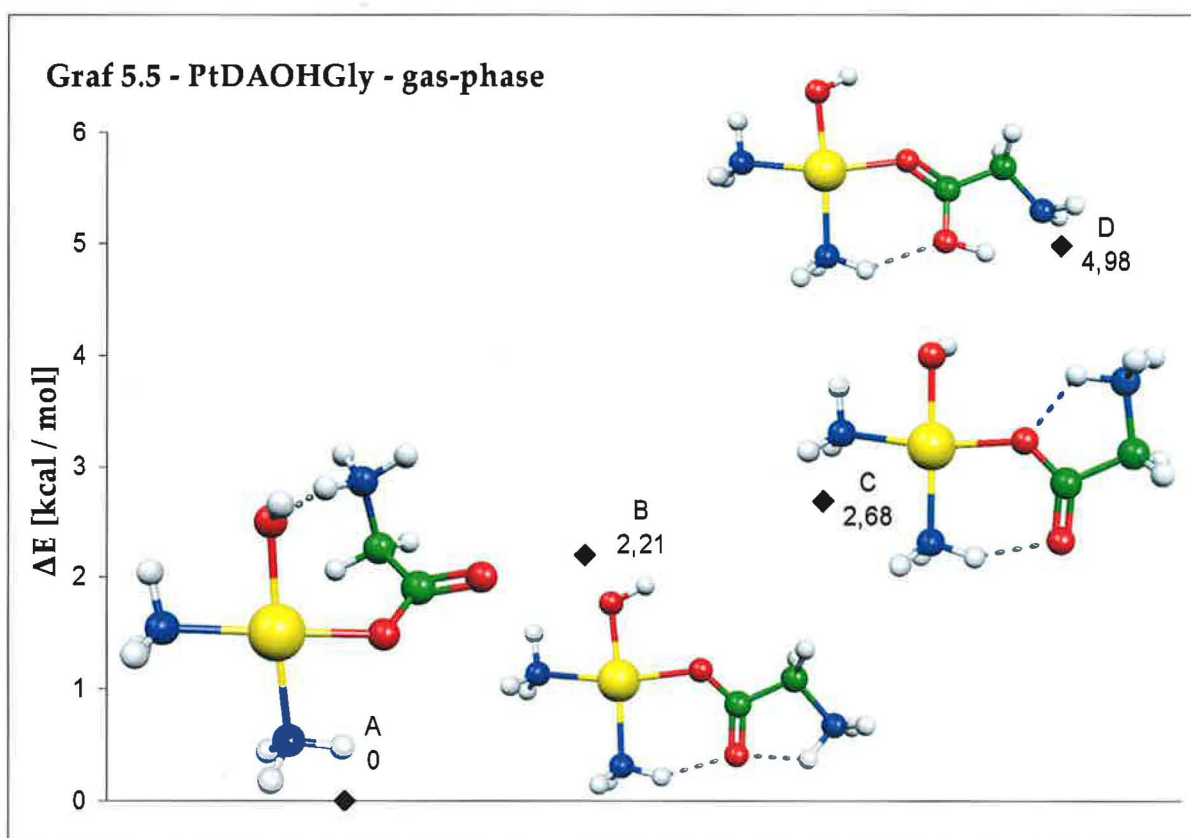
Gas-phase

U struktury s nejnižší energií dochází k výrazným změnám v geometrii oproti komplexu *PtDAOHw*. Příčinou je to, že glycin, který u většiny stabilních konformací leží v přibližně stejné rovině s cisplatinou, zde leží v rovině skoro kolmé. Mezi kyslíkem hydroxy ligandu a vodíkem aminoskupiny glycinu vzniká vodíkový můstek o délce 1,54Å.

Dochází ke zkrácení vazeb mezi *cis* amino ligandem a platinou o 0,05Å, což s sebou přináší posílení vazby o 5,51kcal/mol, a mezi kyslíkem aqua ligandu respektive glycinu a platiny o 0,09Å. Záměna vody za glycin taktéž posiluje vazbu *Pt–O* a zvyšuje vazebnou energii o 58,9kcal/mol na 96,9kcal/mol. Naopak vzdálenost *trans* amino ligandu od platiny se zvětšuje o 0,04Å a oslabuje vazbu o 12,4kcal/mol.

Úhlové deformace jsou ještě výraznější. Nejvíce je to vidět na dvojici úhlů *OH–Pt–O* a *A₂–Pt–O*. V komplexu *PtDAOHw* je velikost úhlu mezi hydroxylovým ligandem a kyslíkem glycinu *OH–Pt–O* rovna 84,5°, zatímco v *PtDAOHGly* je tento úhel roven 95,2°. Úhel *A₂–Pt–O* se během reakce mění z 91,7° na 81,6°. Tyto změny jsou dány tím, že v oblasti *OH* ligandu dochází k interakci mezi hydroxidovým ligandem a aminoskupinou glycinu. Naopak v okolí amino ligandu *A₂* je oproti komplexu *PtDACIGly* dostatek místa a aminoligand se může od druhého aminoligandu odklonit. Dihedrál ní úhel karboxylového uhlíku vůči rovině cisplatiny je 12°. Dihedrál ní úhel alfa uhlíku vůči téže rovině je 37,7°.

Oproti komplexu *PtDAClGly*, kde je náboj na platině $0,668e$, je zde na platině lokalizován náboj $0,752e$, což je důsledkem slabší donace hydroxidu vůči chlóru. Změny v distribuci nábojů na platině a ligandech oproti komplexu *PtDAOHw* jsou podle NPA minimální. Největší změna nastává na *cis*-amino ligandu, kde dochází ke změně z $-0,972e$ na $-0,937e$. O stejný rozdíl dochází naopak k prohloubení záporného náboje na kyslíku hydroxylového ligandu, z původních $-0,992e$ na $-1,033e$.



COSMO

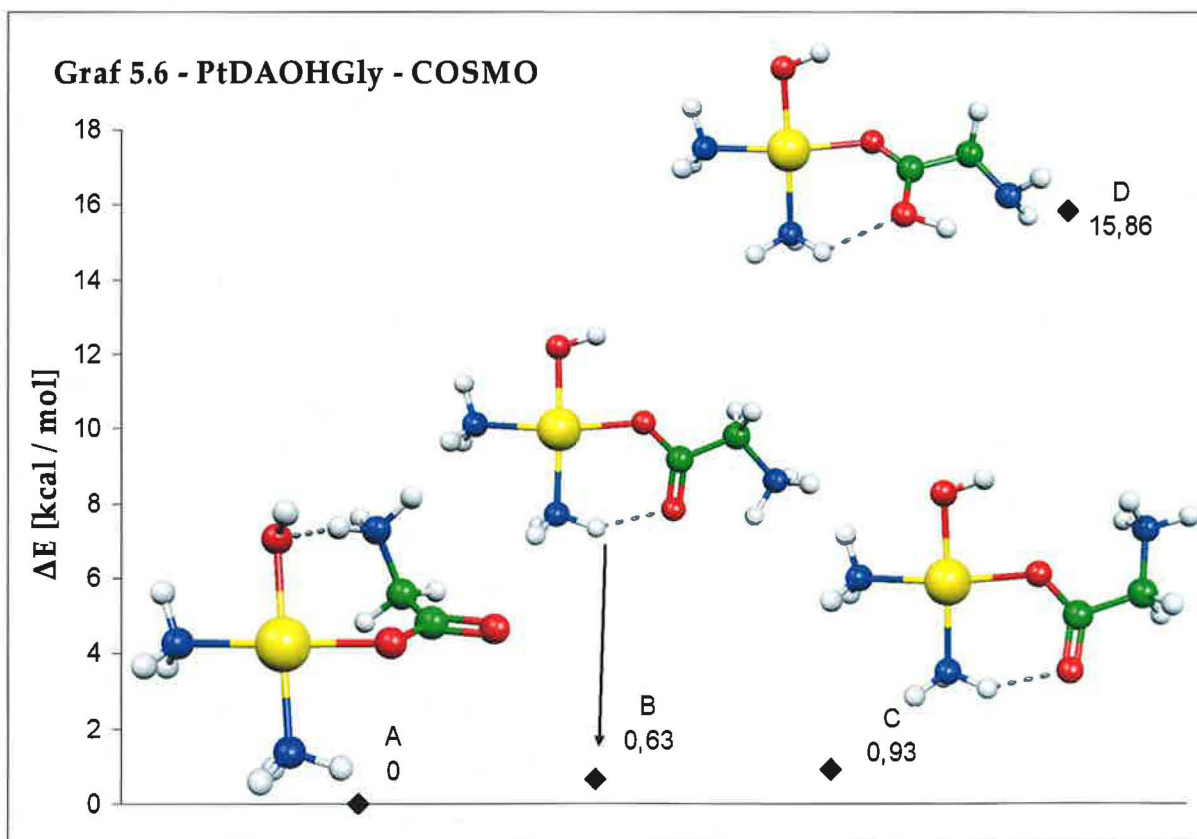
Pořadí jednotlivých konformerů podle energie je totožné s gas-phase. Mezi prvními třemi jsou energetické rozestupy menší, avšak stále patrné, zatímco struktura *D* je již výrazně nad minimem. Přehled konformací se čtyřmi nejnižšími energiemi je uveden v grafu 5.6. Opět se ukazuje energetická výhodnost transferu protonu z kyslíku na aminoskupinu glycinu, který nastává

u třech struktur s nejnižší energií. Doprovází ho snížení energie o přibližně 15kcal/mol, které je pozorovatelné mezi strukturami B a D, viz graf 5.6.

Délka vodíkového můstku stabilizujícího glycin je u struktury A rovna 1,59Å. Podobně jako v případě reakce v gas-phase zde dochází během substituce k obdobným změnám délek vazeb. Například zkrácení délky vazby mezi *cis*-amino ligandem a platinou, které je v případě gas-phase 0,05Å, je zde 0,02Å. Záměna vody za glycin taktéž posiluje vazbu a zvyšuje vazebnou energii z 31kcal/mol na 56kcal/mol.

Také úhlové deformace jsou zde nižší než v gas-phase. Velikost úhlu $OH - Pt - O$ je před substitucí rovna 85°, zatímco v komplexu $PtDAOHGly$ měří tento úhel 93°. Úhel $A_2 - Pt - O$ se během reakce mění z 94° na 86,8°. Dihedrání úhel karboxylového uhlíku vůči rovině cisplatiny je v COSMO ještě větší než v gas-phase – 17°. Dihedrání úhel alfa uhlíku vůči téže rovině je roven 40°.

Změny v rozložení nábojů zde kvalitativně kopírují průběh reakce v gas-phase. Kvantitativně jde, podobně jako u změn meziatomových vzdáleností, o poloviční změny ve srovnání s gas-phase.



5.1.4 Produkty – komplex *PtDAwGly* a voda.

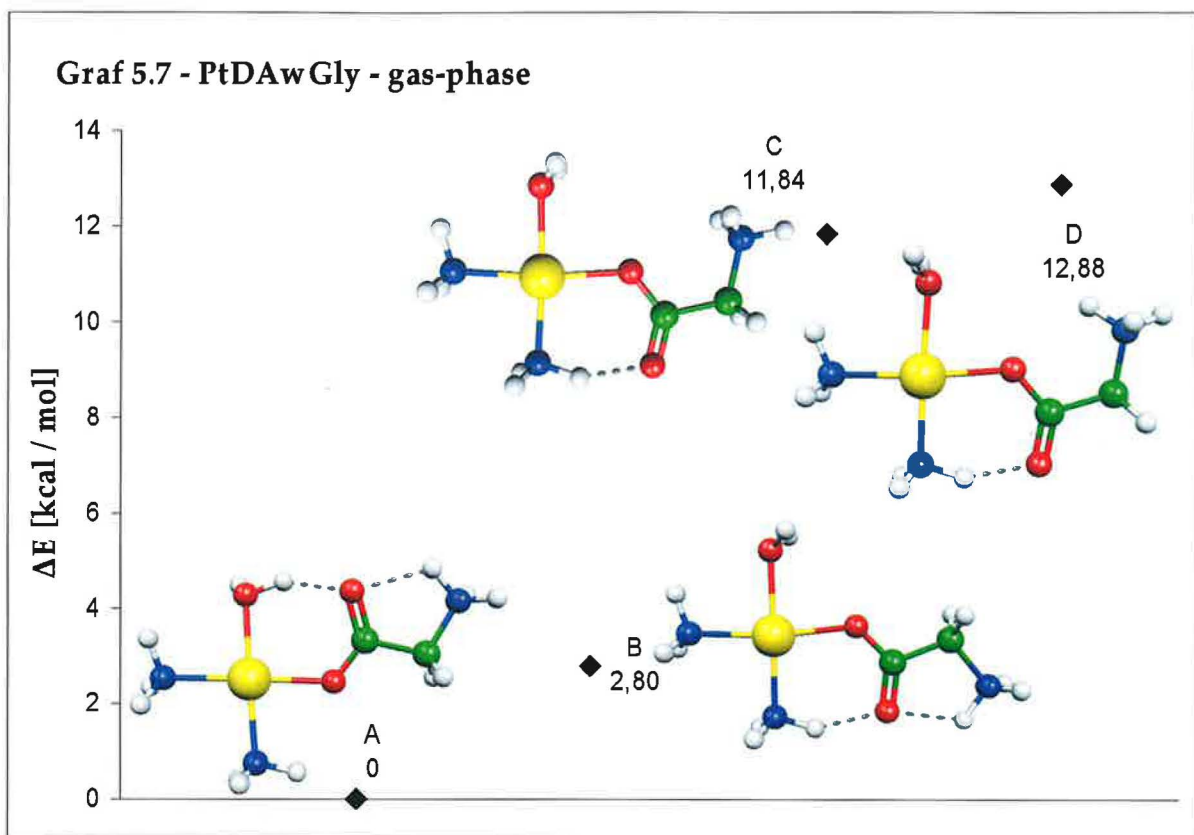
Produktem 1. fáze reakce je komplex *PtDAwGly* a molekula vody. Konformace komplexu o nejnižší energii je shodná v gas-phase i COSMO. Pořadí ostatních konformací se liší. Jako v obou předchozích případech je i zde energeticky výhodný transfer protonu z atomu kyslíku na atom dusíku glycinu, který byl pozorován u všech zkoumaných struktur.

Gas-phase

Na rozdíl od komplexu *PtDAOHGly* zde nedochází k „vytrčení“ glycinu mimo rovinu cisplatiny. Komplex *PtDAwGly* si zachovává přibližně planární uspořádání. Dihedrální úhel karboxylového uhlíku vůči rovině cisplatiny přibližně 4,5°. Dihedrální úhel alfa uhlíku vůči téže rovině je roven 4°.

Nejnižší energii má struktura tvořící vodíkový můstek mezi vodíkem aqua ligandu a karboxylovým uhlíkem glycinu. Délka tohoto můstku je 1,68Å. Během reakce nedochází k zásadním změnám geometrie platinového komplexu. Největší rozdíl v délkách vazeb mezi komplexy *PtDAw* a *PtDAwGly* je u vazby kyslíku, který je substituován. Jde o zkrácení vazby o 0,05Å. Pro srovnání – změna délky této vazby byla u *PtDAClGly* 0,07Å a u *PtDAOHGly* 0,09Å. O 0,03Å se prodlužuje vazba mezi kyslíkem aqua ligandu a k němu vázanému vodíku, který figuruje ve vodíkovém můstku. Ostatní změny jsou pod ±0,02Å.

V komplexu *PtDAw* byly oba úhly mezi amino a aqua ligandy $A_1 - Pt - W_1$ a $A_2 - Pt - W_2$ rovny 85,3°. Během reakce je substituován ligand W_2 . Úhel $A_1 - Pt - W_1$ se mění jen nepatrně na 86,4°. Druhý úhel se mění zásadněji na 94,8°, což je změna o 9,4°. To je zapříčiněno vzniklým vodíkovým můstkem, který se tvoří mezi W_1 ligandem a glycinem.



COSMO

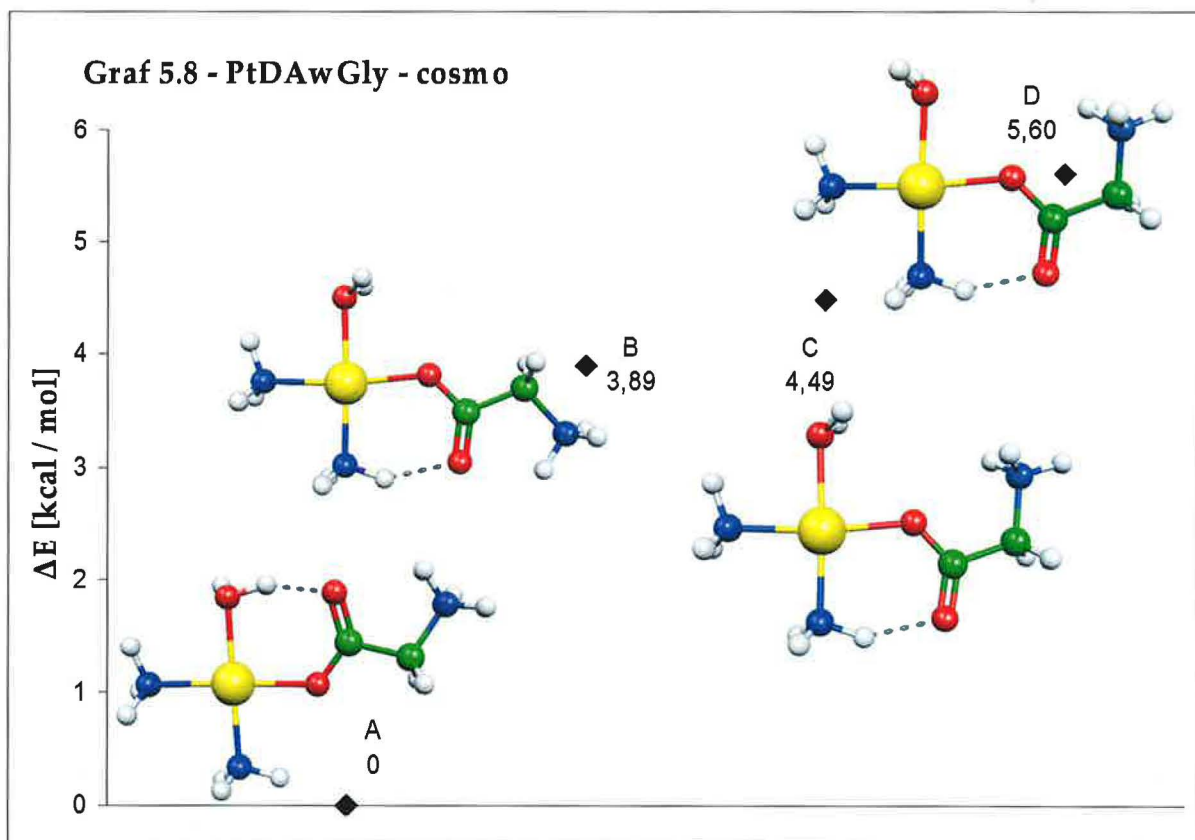
Pořadí konformací komplexu *PtDAwGly* podle energie je v COSMO stejné jako v gas-phase. Minimální struktura opět tvoří vodíkový můstek mezi karbonylovým kyslíkem a vodíkem *trans*-amino ligandu platiny. Jeho délka je 1,66Å, což je o 0,02Å méně než v gas-phase.

Stejně jako v gas-phase, ani v COSMO nedochází k zásadním změnám geometrie komplexu vůči výchozímu stavu. Největší rozdíl ve vazebných délkách je mezi platinou a glycinovým kyslíkem. Původní vazba o délce 2,099Å se po substituci zkrátila o 0,04Å. Vzdálenost vodíku, figurujícího ve vodíkovém můstku, od kyslíku se po jeho vytvoření zvětšila z 0,977Å na 1,007Å. Vzdálenosti ostatních ligandů koordinovaných k platini se změnily o 0,001 – 0,002Å.

Dle NPA nedošlo k výrazným změnám v rozložení náboje na ligandech ani platini. Náboj na platini je o 0,01e menší, než na obdobné struktuře v gas-phase. Tento rozdíl odpovídá i velikosti změny náboje na platini během prvního kroku

reakce.

V gas-phase byla pozorována výrazná změna v úhlech mezi jednotlivými ligandy. Tady je tato změna několikrát menší. V gas-phase byly oba úhly mezi amino a aqua ligandy $A_1 - Pt - W_1$ a $A_2 - Pt - W_2$ rovny $85,3^\circ$ a došlo ke změnám o $1,1^\circ$ resp. $9,4^\circ$. Zde jsou velikosti těchto úhlů před reakcí $86,4^\circ$ resp. $86,5^\circ$. Po substituci jsou pak rovny $87,2^\circ$ resp. $85,1^\circ$, což je změna o $0,8^\circ$ resp. $0,4^\circ$.



Shrnutí geometrických a energetických charakteristik pro produkty první fáze reakce je uvedeno v tabulce 5.3.

Tab 5.3	gas-phase			cosmo		
Ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	vazebná energie [kcal /mol]	délka vazby [Å]	náboj [e]	vazebná energie [kcal /mol]
PtDAClGly						
A-1	2,055	-0,915	-61,39	2,046	-0,887	-60,60
A-2	2,106	-0,979	-54,20	2,065	-0,937	-56,03
Cl	2,325	-0,504	-237,29	2,371	-0,594	-50,60
Gly	2,043	N/A	-77,83	2,067	N/A	-52,31
(Pt)	-	0,673	-		0,668	-
PtDAOHGly						
A-1	2,073	-0,934	-54,73	2,042	-0,910	-58,75
A-2	2,082	-0,937	-56,44	2,071	-0,934	-54,55
OH	2,033	-1,033	-311,61	2,033	-1,056	-101,64
Gly	2,023	-0,745	-96,89	2,062	-0,753	-56,03
(Pt)	-	0,763	-	-	0,756	-
PtDAwGly						
A-1	2,069	-0,927	-71,92	2,047	-0,917	-67,93
A-2	2,052	-0,909	-74,55	2,035	-0,900	-68,96
W	2,087	-0,875	-51,52	2,094	-0,894	-41,46
Gly	2,058	-0,701	-129,95	2,061	-0,719	-68,32
(Pt)	-	0,801	-		0,775	-

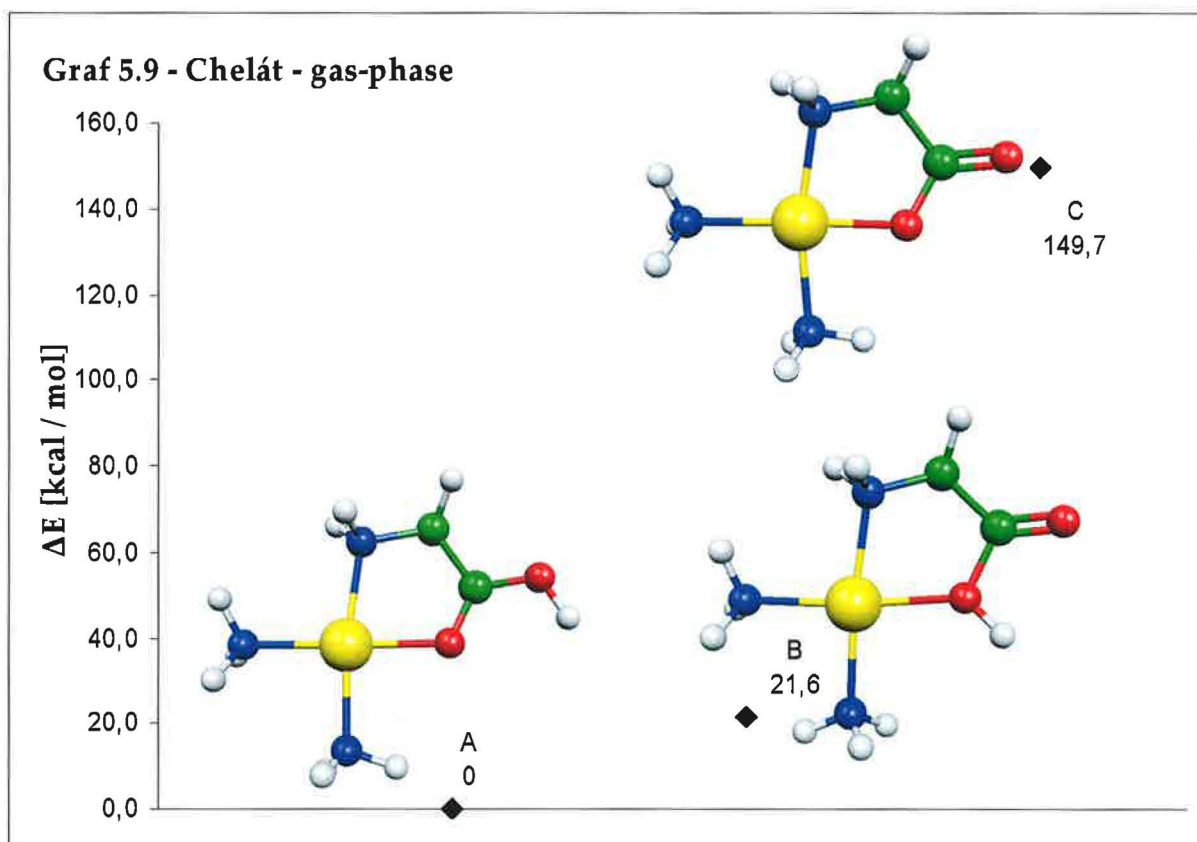
U komplexů PtDAClGly v gas-phase i v COSMO NPA analýza na glycinové části selhala, proto v tabulce nejsou uvedeny hodnoty parciálního náboje na kyslících glycinu.

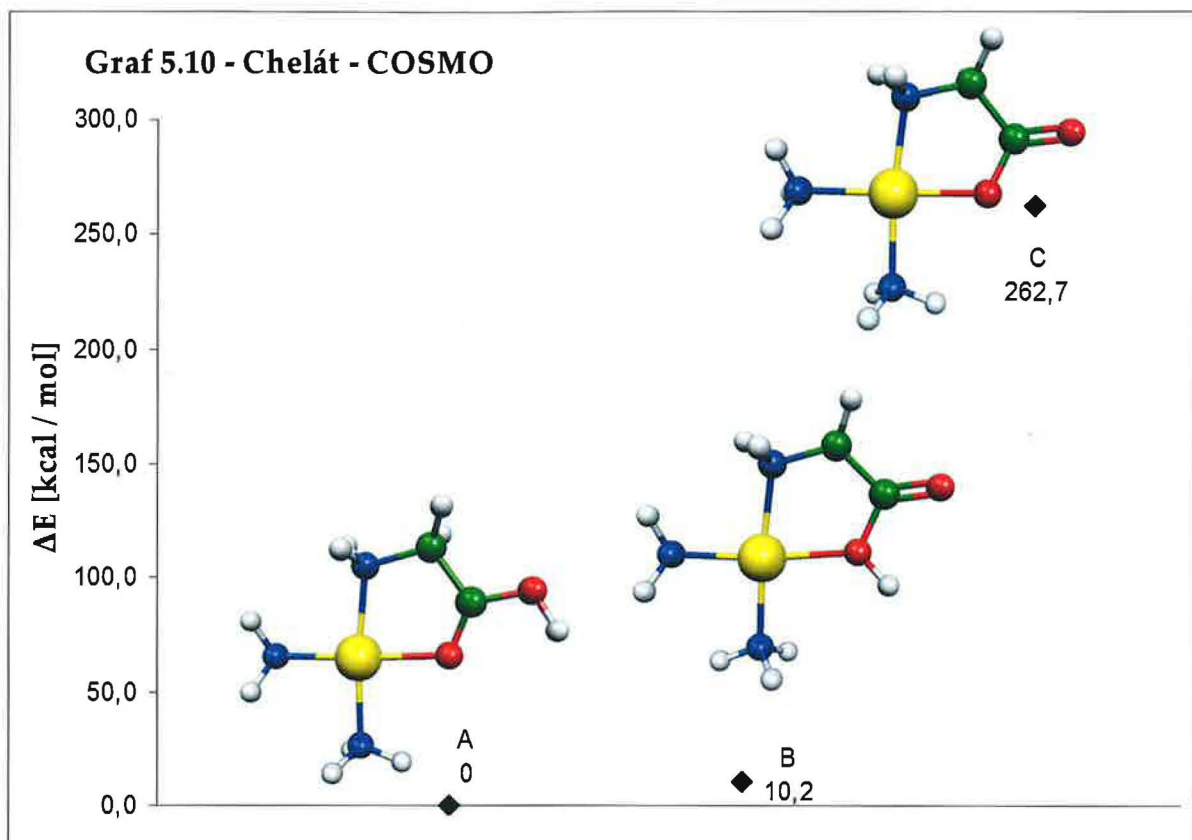
Obdobně jako v přehledové tabulce 5.2 je i z tabulky 5.3 patrná donační síla jednotlivých ligandů. Nejnížší parciální náboj na platině je v komplexu *PtDAClGly*, což odpovídá tomu, že chlór je nejlepší elektronový donor. Donační síla ligandů dále klesá přes hydroxid až k nejslabší vodě.

2. fáze reakce

Reaktanty 2. kroku reakce jsou produkty předcházejícího stupně reakce. Viz kapitoly 5.1.2 – 5.1.4.

Hlavním produktem druhé fáze reakce je chelátová struktura vzniklá eliminací dalšího ligandu z komplexu reaktantu. Tři struktury s nejnižší energií, dvě 2+ nabitě a jedna 1+, jsou zobrazeny v grafech 5.9 a 5.10. Struktura C, s nábojem 1+, má o jeden proton na glycinu méně. Ten přechází na ligand který je jím substituován. V případě *PtDAClGly* tak vzniká chlorovodík. V případě *PtDAOHGly* voda.





ligand	gas-phase			cosmo		
	délka vazby [Å]	náboj [e]	vazebná energie [kcal /mol]	délka vazby [Å]	náboj [e]	vazebná energie [kcal /mol]
Chelát - C						
A-1	2,121	-0,958	-50,98	2,07	-0,927	-60,13
A-2	2,084	-0,942	-60,80	2,07	-0,937	-58,37
Gly-N	2,074	-0,769	-353,41	2,065	-0,763	-207,26
Gly-O	1,978	-0,724		2,030	-0,748	
(Pt)	-	0,715	-	-	0,714	-
Chelát - A						
A-1	2,072	-0,922	-74,97	2,042	-0,904	-63,93
A-2	2,081	-0,934	-76,88	2,065	-0,933	-71,64
Gly-N	2,099	-0,777	-150,19	2,079	-0,769	-109,28
Gly-O	2,050	-0,619		2,067	-0,629	
(Pt)	-	0,761	-	-	0,738	-

5.1.5 Produkty – komplex *PtDAGly(H)* a chlór(-ovodík).

Přenos protonu z glycinu na chlór snižuje ve vakuu součet energií chelátu(1+) a chlorovodíku oproti chelátu(2+) s anionem chlóru o 178kcal/mol. V COSMO je o 7kcal/mol výhodnější dvojice chelát(2+) s nepřeneseným protonem a chloridový anion.

Gas-phase

Součet energií produktů minimalizuje kombinace chlorovodík a chelát v konformaci C. Optimální geometrie chlorovodíku je s meziatomovou vzdáleností vodíku od chlóru 1,31Å.

Geometrie komplexu se oproti *PtDACIGly* výrazně mění. Glycin se váže aminoskupinou místo chloridového ligandu. Vazebná délka *Pt-N* je 2,074Å což je o 0,25Å méně, než byla původní délka vazby mezi platinou a chlórem. Amino ligand, který je v opozici vůči tomuto dusíku, se k platině přibližuje o 0,02Å a dochází tím k posílení vazby o přibližně 6,6kcal/mol. Vzdálenost *Pt-O_{gly}* se zkracuje o 0,07Å na 1,978Å. Vazba mezi *trans* amino ligandem a platinou se zvětšuje o 0,07Å na 2,121Å, čemuž odpovídá pokles vazebné energie o 10,4kcal/mol.

Dusík substituující chlór, který původně svíral s *trans*-amino ligandem úhel 86,9°, se od amino ligandu úhlově vzdálil o více než 10°, na 97,9°. Naopak hydroxylový kyslík glycinu, který svíral s *cis*-amino ligandem úhel 93°, se k němu o necelých 10° přiblížil. Toto přiblížení je dáno změnou polohy glycinu v důsledku vzniku vazby *Pt-N_{gly}* a repulzí obou amino ligandu. Úhel *N_{gly}-Pt-O* je roven 83,4°, což odpovídá 85,4° mezi chlórem a kyslíkem v komplexu *PtDACIGly*.

V komplexu *PtDAwGly* byl náboj na chlóru -0,504e. Po substituci je jeho náboj v chlorovodíku roven -0,256e. Náboj dusíku po navázání na platinu je -0,769e, což je o 0,27e méně než původní náboj na chlóru. Náboj na platině je o

0,04e větší než v původním komplexu. Z toho plyne, že dusík je o něco horší elektronový donor než chlór.

COSMO

Na rozdíl od gas-phase není v COSMO výhodný transfer protonu z aminoskupiny glycinu na chlór. Energeticky výhodnější je tedy dvojice chloridový anion a chelát *PtDAGlyH* v konformaci A. To je způsobeno vodným prostředím s $\epsilon = 78,3$, které zeslabuje elektrostatickou interakci, a práce na odtržení chloridového anionu od komplexu 2+ nabitého je tak výrazně menší.

V porovnání s komplexem *PtDACIGly* nedochází ke změnám ve vazebných délkách větších než 0,01Å. Jediným rozdílem je vazebná vzdálenost *Pt-N*, která činí 2,079Å oproti původní vazebné vzdálenosti *Pt-Cl* 2,371Å.

Podobně jako v gas-phase úhel mezi dvěma amino ligandy se v průběhu reakce výrazně nemění. Ostatní úhly se nemění tolik jako v předchozím případě. Úhel mezi *trans*-amino ligandem a dusíkem glycinu se mění o 7,3° na 96,4°. Pro srovnání změna stejného úhlu v gas-phase byla o více než 10°. Úhel, který svírají vazby *cis*-amino ligandu a kyslíku s platinou, se změnil z 94,9° na 92,6°.

Po uzavření chelátového kruhu dochází zvětšení náboje na platině o 0,07e – z 0,668e na 0,738e, což je způsobeno stejným efektem, který již byl diskutován výše. Záporný náboj na *trans* aminoligandu se zvětšil o 0,02e z -0,887e na -0,904e. Náboj na *cis*-amino ligandu zůstává beze změn.

5.1.6 Produkty – komplex *PtDAGly* a voda.

Na rozdíl od komplexu *PtDACIGly* komplex *PtDAOHGly* preferuje jak v gas-phase, tak v COSMO transfer protonu na hydroxid za vzniku vody. V případě gas-phase je to výhodnější o 243kcal/mol, v případě COSMO o 48kcal/mol.

Gas-phase

Produktem této fáze reakce je molekula vody a chelát *PtDAGly* v konformaci C. Komplex *PtDAOHGly* má výrazně jinou geometrii oproti jiným obdobným komplexům viz graf 5.5. Proto během reakce dochází k výrazným změnám v geometrii.

Po substituci hydroxidu dusíkem dochází k prodloužení vazebné délky tohoto ligandu z 2,033Å na 2,074Å. Dochází též ke zkrácení vazby mezi platinou a kyslíkem z původních 2,023Å na 1,978Å, tedy o 0,05Å. Jako reakce na toto zkrácení, dochází k prodloužení protější vazby, tedy vazby platiny s amino ligandem, o stejnou vzdálenost.

Během reakce je substituován kyslík hydroxylového ligandu s nábojem -1,033e za dusík s nábojem -0,769e. Došlo tedy v tomto místě k poklesu záporného náboje o 0,26e. Před uzavřením chelátového kruhu měl dusík v glycinu náboj -0,720e. Záporný náboj na kyslíku glycinu se snížil o 0,02e z -0,745e na -0,724e. Toto snížení je způsobeno indukčním efektem dusíku, který si přes glycinovou kostru stahuje záporný náboj na sebe. Naopak došlo ke zvětšení záporného náboje na dusíku v poloze *trans* vůči tomuto kyslíku o stejnou hodnotu a to z -0,934e na -0,958e.

Úhel $OH - Pt - O_{gly}$ je v původním komplexu *PtDAOHGly* tupý, rovný 95,2°. Po substituci dochází k výraznému zostření úhlu $N_{gly} - Pt - O_{gly}$ až na 83,4°, což je dáno jednoduše tím, že dochází k uzavření pětičlenného cyklu. Úhel se $A_2 - Pt - O$ mění z 81,5° na 83,9°.

Molekula dostává výrazně planárnější charakter. Dihedrální úhel karboxylového uhlíku vůči rovině cisplatiny, který je v původním komplexu roven 12° je zde roven 4,5°. Dihedrální úhel alfa uhlíku vůči téže rovině je roven 6,2°, namísto původních 37,7°.

COSMO

Produktem reakce je stejně jako v gas-phase molekula vody a chelát

PtDAGly v konformaci C. Jelikož i v COSMO má komplex *PtDAOHGly* výrazně jinou geometrii oproti jiným obdobným komplexům, viz graf 5.6, dochází i zde k podobným změnám v geometrii.

Po substituci hydroxyly dusíkem dochází k prodloužení vazebné délky tohoto ligandu o 0,03Å z 2,033Å na 2,065Å. Dochází též ke zkrácení vazby mezi platinou a kyslíkem z původních 2,062Å na 2,030Å, tedy o 0,03Å. Tato vazba je o 0,05Å delší než vakuu. Jako reakce na toto zkrácení dochází k prodloužení protější vazby, tedy vazby platiny s aminoligandem, o stejnou vzdálenost. Tato vazba je pak naopak o 0,05Å delší než odpovídající vazba ve vakuu.

Kyslík s nábojem -1,056e je substituován dusíkem s nábojem -0,763e, tedy atomem se záporným nábojem o 0,29e menším. Záporný náboj na hydroxylovém kyslíku glycinu se snížil o 0,03e z -0,753e na -0,748e. Naopak došlo ke zvětšení záporného náboje na dusíku v poloze trans vůči tomuto kyslíku o 0,02e a to z -0,910e na -0,927e.

Úhel $OH - Pt - O_{gly}$ je v původním komplexu *PtDAOHGly* tupý, rovný 93°. Po substituci dochází k jeho výraznému zmenšení až na 82,6°. Úhel $A_2 - Pt - O$ se mění z 86,8° na 90,8°.

Molekula dostává obdobně jako v gas-phase výrazně planárnější charakter. Dihedrál ní úhel karbonylového uhlíku vůči rovině cisplatiny, který je v původním komplexu roven 17,1°, je zde roven 4,3°. Dihedrál ní úhel alfa uhlíku vůči téže rovině je roven 17°, namísto původních 41,7°.

5.1.7 Produkty – komplex *PtDAGlyH* a voda.

V případě substituce neutrálního aqua ligandu neexistuje žádný důvod pro přenos protonu. Nejvýhodnějšími produkty jsou tedy molekula vody a chelát *PtDAGlyH* v konformaci A.

Gas-phase

Po substituci vody dusíkem dochází k prodloužení vazebné délky tohoto

ligandu z 2,087Å na 2,099Å. Amino ligand v pozici trans vůči tomuto dusíku se od platiny vzdaluje o 0,03Å z 2,052Å na 2,081Å. Dochází též ke zkrácení vazby mezi platinou a kyslíkem z původních 2,058Å na 2,050Å, tedy o 0,01Å.

Během reakce byl substituován kyslík s nábojem $-0,875e$ za dusík, na kterém je po reakci lokalizován náboj $-0,777e$. Došlo tedy v tomto místě k poklesu záporného náboje o $0,1e$. Záporný náboj na hydroxylovém kyslíku glycinu se snížil o $0,08e$ na $-0,619e$. Naopak došlo ke zvětšení záporného náboje na dusíku v poloze trans vůči tomuto kyslíku o $0,02e$ na $-0,934e$. Jelikož dusík je lepším elektronovým donorem než hydroxidový kyslík, dochází na platině k poklesu náboje a to o $0,04e$.

Aminoligand v poloze *cis* vůči glycinu se od glycinu oddaluje. Úhel $O_{gly} - Pt - A_2$ se zvětšuje z $83,5^\circ$ na $90,1^\circ$. Naopak oproti původní vodě, která svírala s A_1 úhel $86,4^\circ$, jí substituující dusík svírá s amino ligandem A_1 úhel $97,6^\circ$.

Obdobně jako komplex PtDAwGly i chelát PtDAGlyH si zachovává přibližně planární charakter. Dihedrál ní úhel karbonylového uhlíku vůči rovině cisplatiny je roven přibližně $3,2^\circ$ oproti $4,8^\circ$ v komplexu PtDAwGly.

COSMO

Po substituci vody dusíkem dochází na rozdíl od gas-phase, kde došlo k prodloužení o $0,01\text{\AA}$, ke zkrácení vazebné délky tohoto ligandu z $2,094\text{\AA}$ na $2,079\text{\AA}$. Amino ligand v pozici trans se k platině přibližuje z $2,047\text{\AA}$ na $2,042\text{\AA}$. Kyslík, kterým je vázán glycin se naopak nepatrně vzdaluje. Z $2,061\text{\AA}$ na $2,067\text{\AA}$. Což je opět opačná změna než v gas-phase, kde došlo k přiblížení o $0,01\text{\AA}$. Všechny změny jsou tedy do $0,02\text{\AA}$.

Změny v distribuci náboje jsou dle NPA naopak velmi podobné jako ve vakuu. Na kyslíku, který je substituován během reakce dochází ke změně z $-0,894e$ na $-0,769e$, což je zeslabení záporného náboje o $0,13e$ – ve vakuu nastala změna o $0,10e$. Záporný náboj na kyslíku vázajícím glycin se snížil z $-0,719e$ na

-0,629e, což představuje pokles o 0,09e – ve vakuu šlo o pokles o 0,08e. Dochází též k poklesu kladného náboje na platině z 0,775e na 0,738e, tedy o 0,04e, což představuje shodný pokles jako v případě gas-phase.

Změny ve velikostech úhlů mezi jednotlivými ligandy jsou analogické se změnami v gas-phase. Úhel $O_{gly} - Pt - A_2$ se zvětšuje z 85,1° na 92,6°. Úhel $N_{gly} - Pt - A_1$ se zvětšuje z 87,2° na 96,4°.

Obdobně jako komplex *PtDAwGly* i chelát *PtDAGlyH* si zachovává přibližně planární charakter. Dihedrální úhel karboxylového uhlíku vůči rovině cisplatiny je roven přibližně 3,2° oproti 4,6° v komplexu *PtDAwGly*.

5.2 Supermolekulární přístup

1. fáze reakce

Reaktanty jsou supermolekuly tvořené z komplexu $PtDAwX^+$, kde $X \in \{(Cl)^-, (OH)^-, (H_2O)\}$, a glycinu. Pro každý ligand X bylo zkoumáno cca 20 různých konformerů. Z nich byly do přehledových grafů vybrány vždy 4 s nejnižší energií. V grafech je dále znázorněn rozdíl energií jednotlivých konformací oproti globálnímu minimu.

Produktem této fáze reakce jsou supermolekuly tvořené komplexem $PtDAXGly$ a vodou, která je glycinem substituována. Obdobně jako pro reaktanty bylo zkoumáno více konformací. Zde je to přibližně 10. V grafech jsou zachyceny 3 až 4 konformace s nejnižší energií a jejich rozdíl oproti globálnímu minimu.

5.2.1 Reaktanty – supermolekula $\{PtDAwCl + glycin\}$.

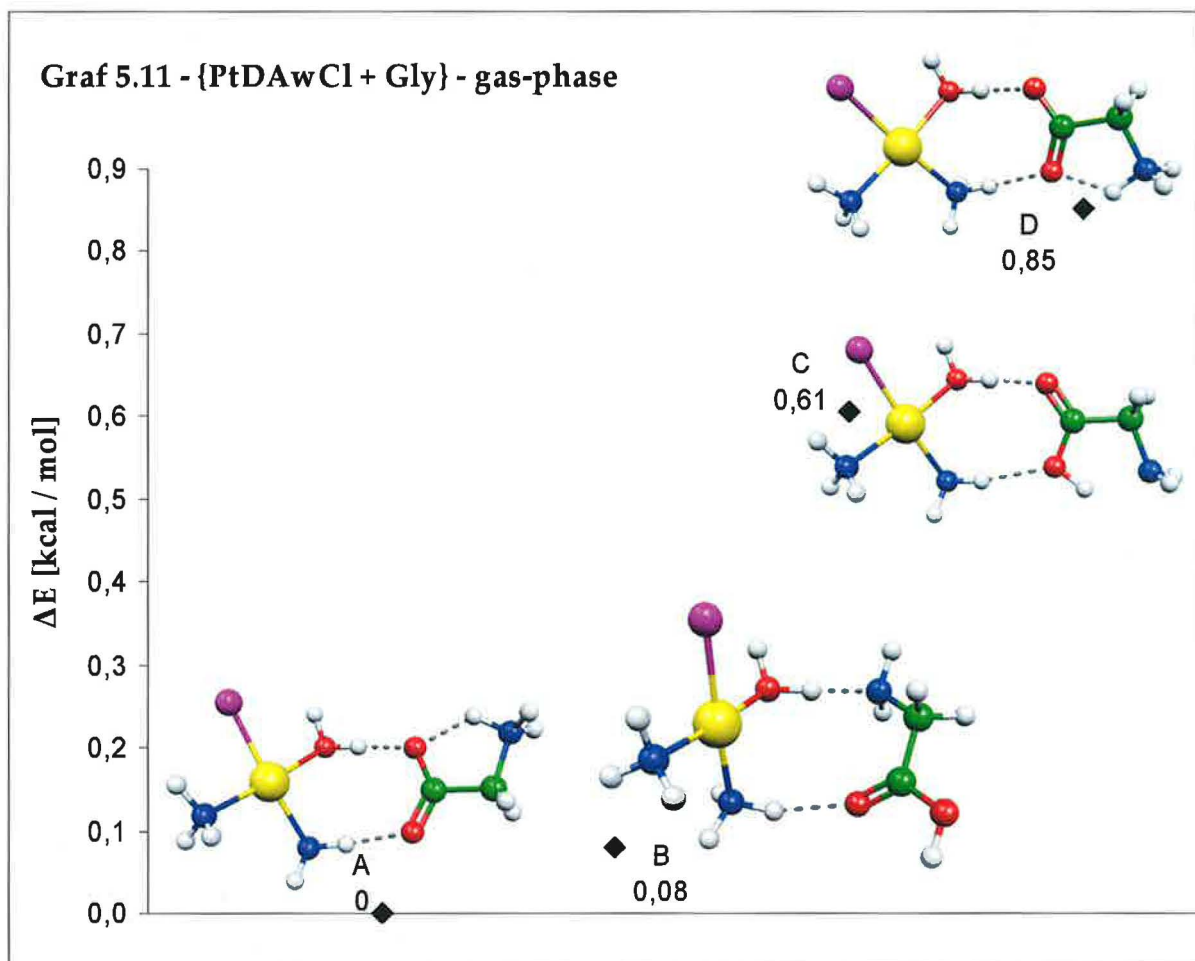
Reaktantem je v této fázi reakce supermolekula tvořená komplexem $PtDAwCl^+$ a glycinem. Minimální geometrie jsou si v gas-phase i COSMO velmi podobné. Jsou stabilizovány analogickými vodíkovými můstky, liší se jen v orientaci aminoskupiny glycinu. Ta je v případě gas-phase orientována k hydroxylovému kyslíku, zatímco v COSMO ke karbonylovému kyslíku. V grafu 5.11 a 5.12 jsou znázorněny 4 konfigurace supermolekul s nejnižší energií.

Geometrické parametry a náboje na jednotlivých ligandech jsou shrnuty v tabulce 5.4. V posledním řádku jsou uvedeny délky vodíkových můstků mezi ligandy komplexu a glycinem resp. náboj platině.

Gas-phase

Čtyři konfigurace supermolekuly $\{PtDAwCl + Gly\}$ s nejnižší energií jsou znázorněny v grafu 5.11. U konformace s minimální energií se tvoří tři vodíkové

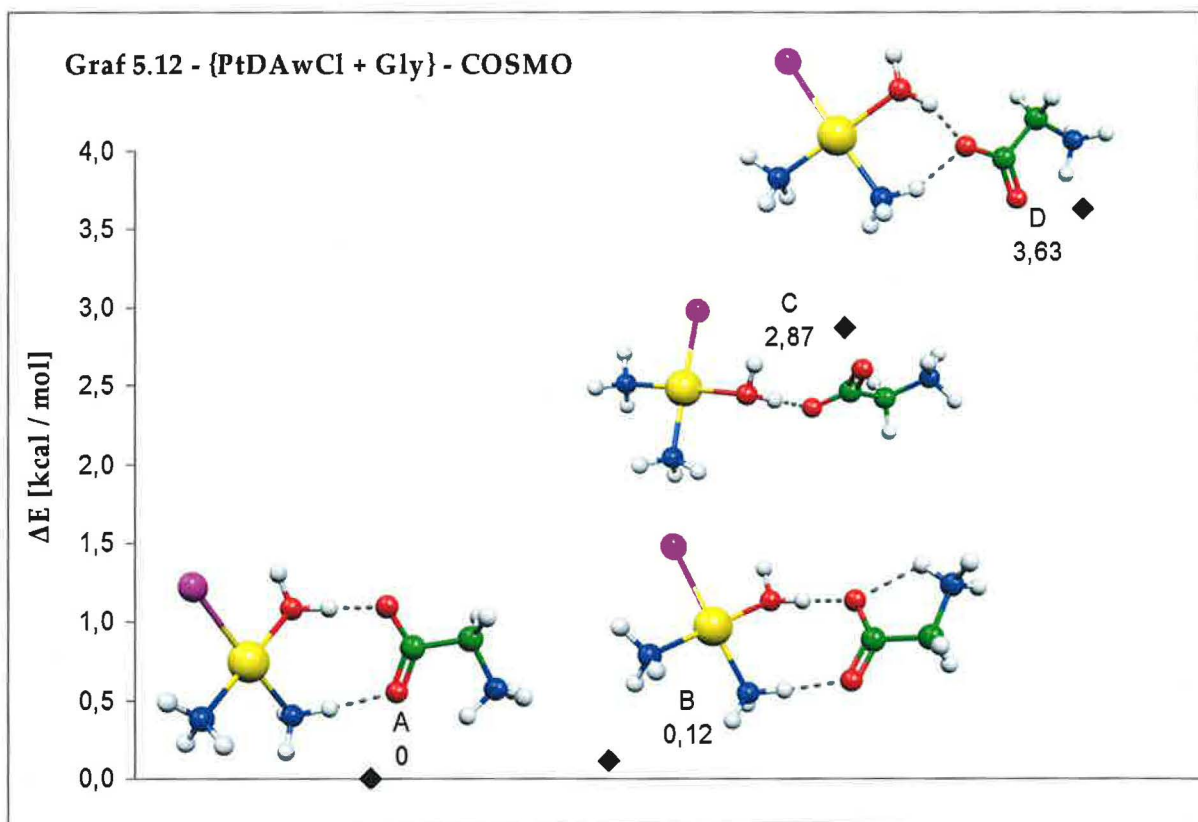
můstky stabilizující supermolekulu. První, o délce 1,596Å vzniká mezi hydroxylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aqua ligandu platinového komplexu. Druhý vzniká mezi karbonylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aminoligandu A_2 . Jeho délka je 1,820Å. Třetí, o délce 1,747Å vzniká mezi kyslíkem glycinu a vodíkem aminoskupiny glycinu. Stabilizační energie mezi oběma molekulami je přibližně -27,6kcal/mol.



COSMO

V grafu 5.12 jsou znázorněny 4 konformace supermolekuly *PtDAwCl + Gly* s nejnižší energií. Obdobně jako v gas-phase je i v COSMO supermolekula stabilizována dvěma vodíkovými můstky mezi oběma kyslíky glycinu a vodíky na aqua a amino ligandu. První má délku 1,553Å oproti 1,596Å v případě gas-phase, druhá 1,880Å oproti 1,820Å. Relativní zkrácení prvního můstku není

dáno vlivem solventu, jako je tomu u prodloužení druhého můstku, ale tím, že se nejedná o srovnání analogických můstků. Ve vakuu je totiž aminoskupina glycinu orientována směrem k hydroxidovému kyslíku, zatímco v COSMO ke kyslíku karbonylovému. Třetí vodíkový můstek, který vzniká mezi kyslíkem glycinu a touto aminoskupinou, tak ovlivňuje v gas-phase a COSMO odlišné můstky. Stabilizační energie mezi oběmi molekulami je rovna přibližně -24,5kcal/mol, což je přibližně o 3kcal/mol méně než ve vakuu.



{PtDAwCl + Gly}				
Tab 5.4	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,051	-0,911	2,037	-0,901
A-2	2,100	-0,982	2,065	-0,951
Cl	2,318	-0,502	2,365	-0,611
W	2,072	-0,879	2,083	-0,907
Gly	1,596 / 1,820	0,658	1,553 / 1,880	0,664

5.2.2 Produkty – supermolekula {PtDAClGly + voda}.

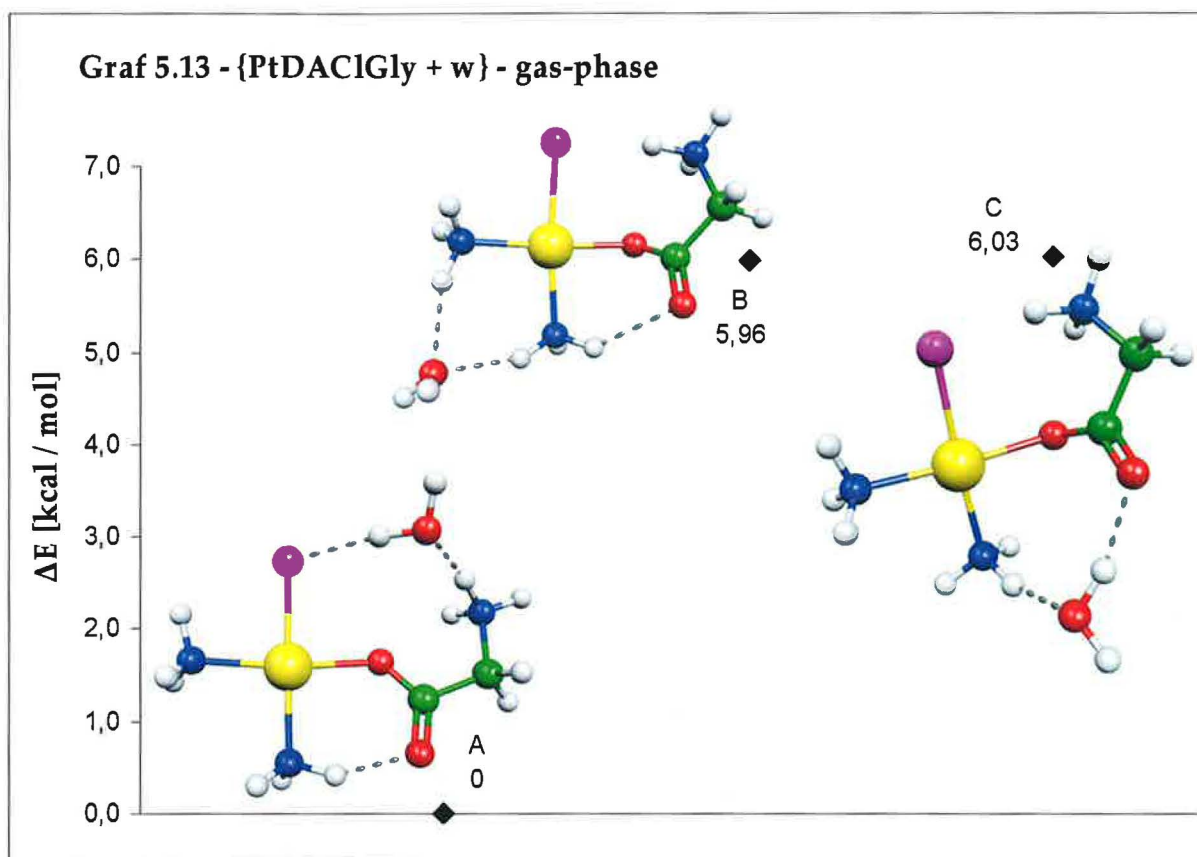
Produktem této fáze reakce je supermolekula tvořená komplexem PtDAClGly^{*} a vodou, která je glycinem substituována. Geometrie 3 konformací s nejnižšími energiemi jsou uvedeny v grafech 5.13 a 5.14. Ostatní zkoumané konformace přešly při optimalizaci na ně. Délky vazeb jednotlivých ligandů a náboje na nich jsou uvedeny v tabulce 5.5.

Gas-phase

V grafu 5.13 jsou znázorněny 3 konformace supermolekuly {PtDAClGly+w} s nejnižší energií. U supermolekuly v globálním minimu se tvoří tři vodíkové můstky, které ji stabilizují. Dva stabilizují molekulu vody mezi chlórem a aminoskupinou glycinu, zatímco třetí váže karboxylový kyslík glycinu k amino ligandu v poloze *cis* vůči glycinu. Délka můstku mezi chlórem a vodou je 2,220Å. Délka druhého můstku vázajícího vodu je 1,643Å. Můstek mezi karboxylovým kyslíkem a amino ligandem je dlouhý 1,838Å. Asociační energie vody je rovna přibližně -21,2kcal/mol.

Přestože můstek mezi chlórem a vodou je velice slabý, struktura která ho tvoří, je globálním minimem. Vysoká asociační energie je dána druhým můstkem vázajícím vodu k aminoskupině glycinu, který je velmi krátký. Jeho délka je pouhých 1,643Å, zatímco můstky vázající vodu mezi oběma aminovými ligandy u struktury B, jsou oba dlouhé přes 2Å.

Přítomnost molekuly vody nijak výrazně nemění geometrii komplexu PtDAClGly ve srovnání s analogickým komplexem v přiblížení neinteragujících molekul. Největší změnou je délka vazby Pt–Cl, která je v supermolekule o 0,02Å větší.

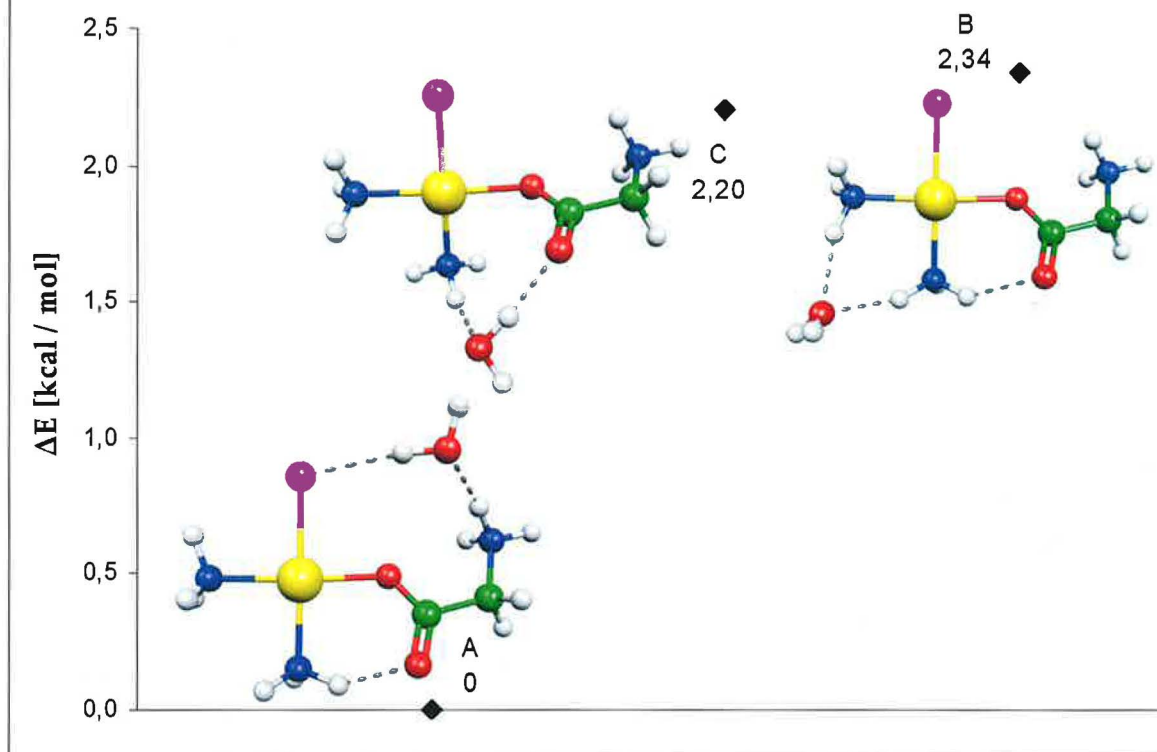


COSMO

V grafu 5.14 jsou znázorněny 3 konformace supermolekuly $\{PtDAClGly + w\}$ s nejnižší energií. Konformace globálního minima v COSMO je totožná s minimální konformací v gas-phase. Supermolekula je stabilizována třemi analogickými vodíkovými můstky. Dva stabilizují molekulu vody mezi chlórem a aminoskupinou glycinu, zatímco třetí váže karboxylový kyslík glycinu k amino ligandu v poloze *cis* vůči glycinu. Délka můstku mezi chlórem a vodou je 2,286Å. Délka druhého můstku vzájemného vodu je 1,772Å. Můstek vzájemný karboxylový kyslík a amino ligand je dlouhý 1,951Å.

Změny způsobené přítomností molekuly vody jsou v COSMO ještě menší než v gas-phase.

Graf 5.14 - {PtDAClGly + w} - COSMO



{PtDAClGly + w}				
Tab 5.5	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,063	-0,920	2,049	-0,912
A-2	2,093	-0,971	2,063	-0,940
Cl	2,342	-0,514	2,376	-0,603
W	2,047	-0,735	2,062	-0,733
Gly / Pt	2,220 / 1,643 / 1,838	0,679	2,286 / 1,772 / 1,951	0,674

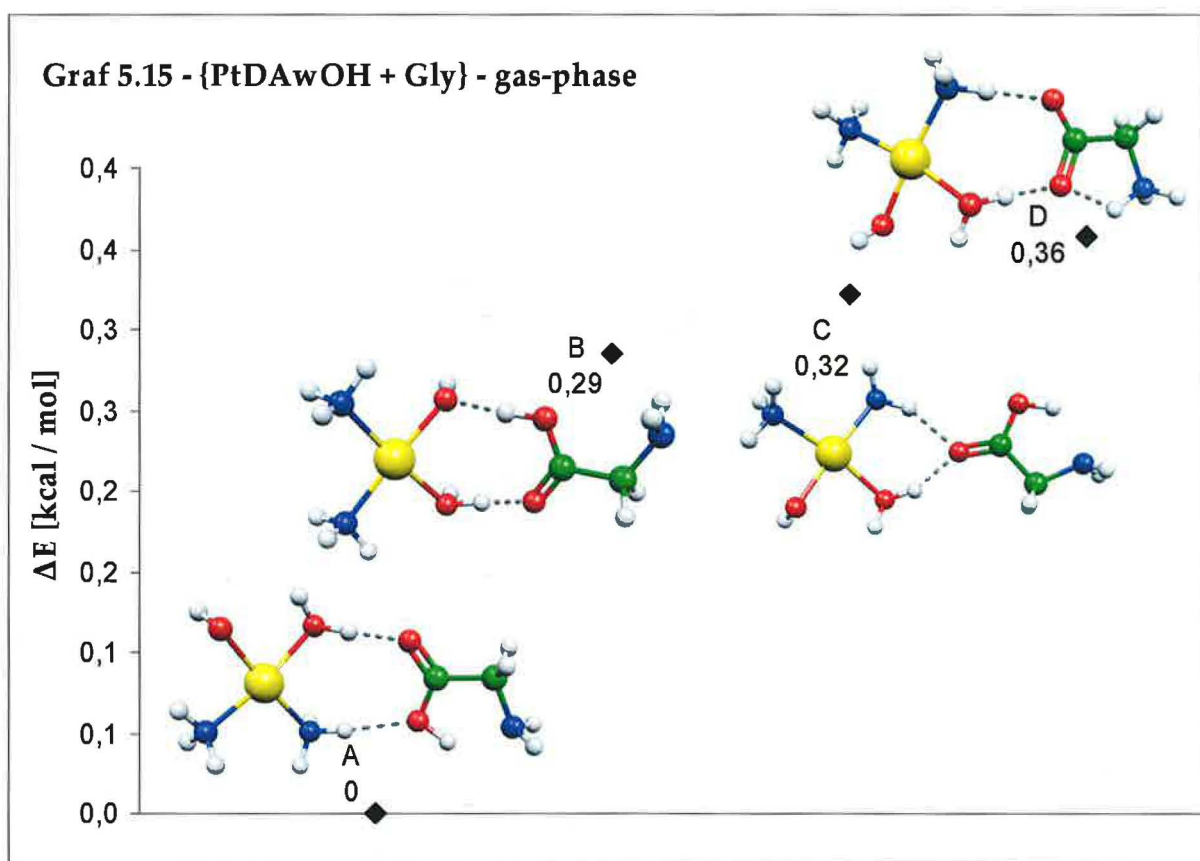
5.2.3 Reaktanty – supermolekula {PtDAOHw + glycin}.

Reaktantem je supermolekula tvořená komplexem $PtDAwOH^+$ a glycinem. Konformace s minimální energií je v gas-phase i COSMO podobná. Liší se pouze vodíkem, který je v COSMO přenesen z hydroxylového kyslíku glycinu

na dusík. 4 konformace s nejnižší energií jsou znázorněny v grafech 5.15 a 5.16. Geometrické parametry a náboje na jednotlivých ligandech jsou shrnuty v tabulce 5.6.

Gas-phase

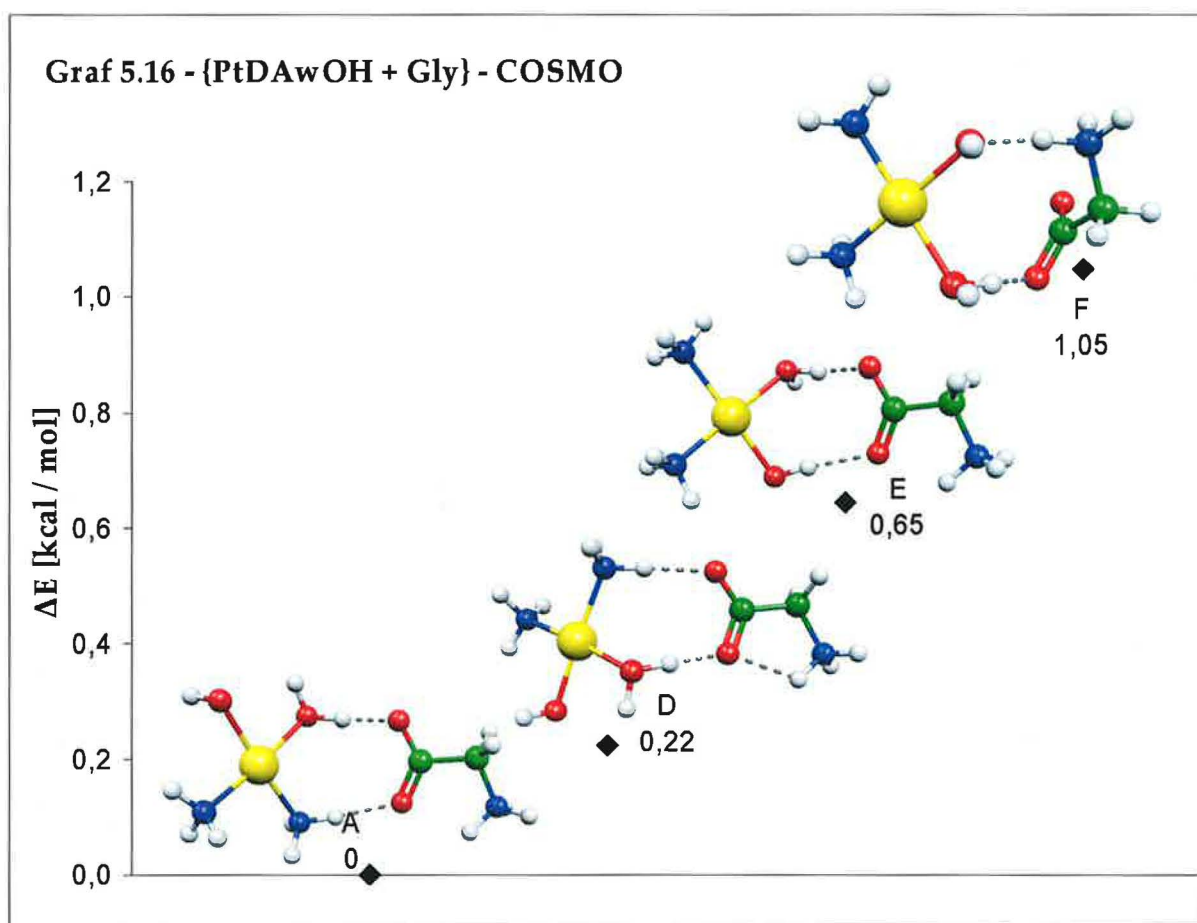
V grafu 5.15 jsou znázorněny 4 konformace supermolekuly s nejnižší energií. U konformace s minimální energií se tvoří dva vodíkové můstky stabilizující supermolekulu. První vzniká mezi karbonylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aqua ligandu platinového komplexu. Jeho délka je 1,674Å. Druhý, o délce 2,110Å vzniká mezi hydroxylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aminoligandu A_2 .



COSMO

V grafu 5.16 jsou znázorněny 4 konformace supermolekuly s nejnižší energií. U konformace s minimální energií dochází k rozdělení od gas-phase k transferu

protonu z hydroxylového kyslíku na aminoskupiny glycinu. Tvoří se zde obdobné vodíkové můstky. První, mezi karbonylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aqua ligandu platinového komplexu, o délce 1,576Å. Druhý, mezi hydroxylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aminoligandu A₂, o délce 1,907Å. Přestože jsme čekali prodloužení vodíkových vazeb v důsledku přítomnosti vysoce polárního solventu, dochází k relativnímu zkrácení vodíkových můstků oproti odpovídající supermolekule v gas-phase. To je způsobeno rozdílnou konformací glycinu v obou supermolekulách.



PtDAOHw + Gly				
Tab 5.6	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,046	-0,921	2,035	-0,906
A-2	2,124	-0,977	2,084	-0,963
OH	1,977	-0,999	2,015	-1,091
W	2,076	-0,876	2,082	-0,910
Gly / Pt	1,674 / 2,110	0,756	1,567 / 1,907	0,744

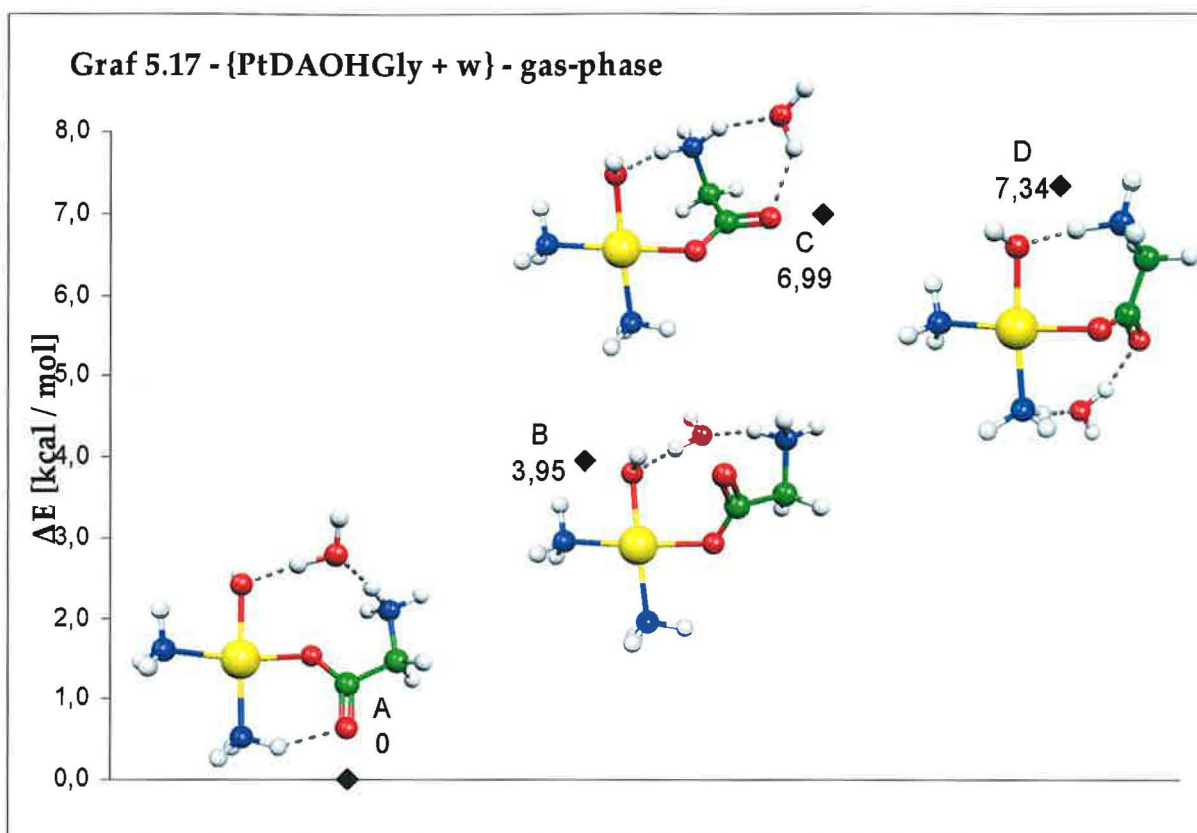
5.2.4 Produkty – supermolekula {PtDAOHGly + voda}.

Produktem této fáze reakce je supermolekula tvořená komplexem PtDAOHGly a vodou. Geometrie 4 konformací s nejnižšími energiemi jsou uvedeny v grafech 5.17 a 5.18. Délky vazeb jednotlivých ligandů a náboje na nich jsou uvedeny v tabulce 5.7.

Gas-phase

Čtyři supermolekuly s nejnižší energií jsou vyneseny do grafu 5.17. U konformace s minimální energií se vytvářejí tři vodíkové můstky stabilizující komplex. Dva váží vodu mezi hydroxylovým ligandem a aminoskupinou glycinu. Třetí se tvoří mezi karbonylovým uhlíkem glycinu a vodíkem aminoligandu platinového komplexu. Můstek mezi vodou a hydroxylovým kyslíkem je dlouhý 1,647Å, můstek mezi vodou a aminem glycinu 1,598Å. Můstek mezi vodíkem aminoligandu a karboxylovým kyslíkem má délku 1,676Å. Stabilizační energie vody je přibližně -28,54kcal/mol.

Molekula vody favorizuje jinou konformaci komplexu, než která je globálním minimem v přiblížení jednotlivých molekul. Konformace A odpovídá konformaci C z přiblížení jednotlivých molekul, která je přibližně o 2,7kcal/mol nad globálním minimem (viz graf 5.5).

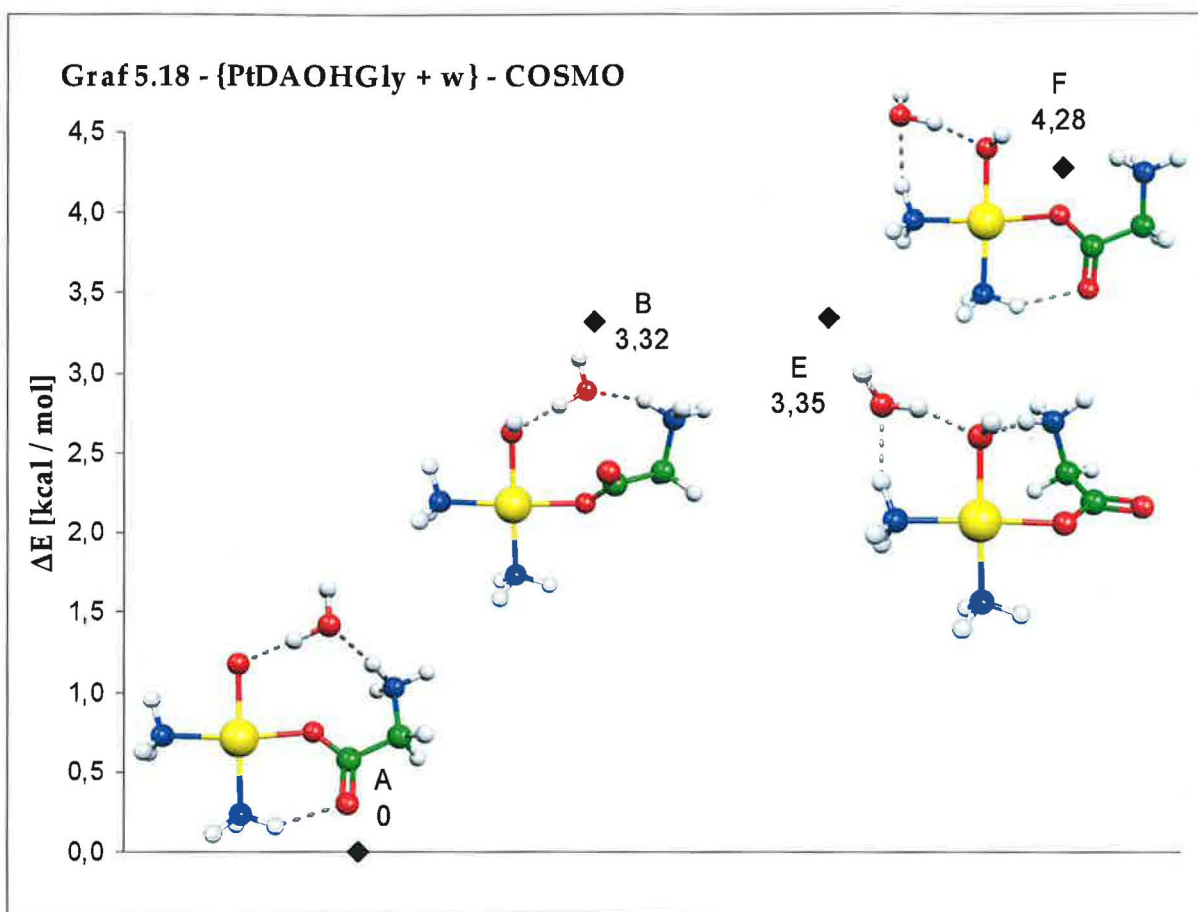


COSMO

V grafu 5.18 jsou znázorněny 4 konfigurace supermolekuly s nejnižší energií. Konformace s nejnižší energií je obdobná jako v gas-phase – voda je vázána mezi hydroxylovým ligandem a aminoskupinou glycinu dvěma vodíkovými můstky o délkách 1,693Å resp. 1,761Å. Můstky jsou tedy o 0,05Å resp. 0,16Å delší, což je způsobeno vlivem polárního solvátu. Můstek mezi vodíkem amino ligandu a karboxylovým kyslíkem má délku 2,007Å.

Asociační energie vody je rovna -16,37kcal/mol, o cca 11kcal/mol méně než ve vakuu.

Během substituce dochází ke zkrácení vazby mezi platinou a aqua ligandem z původní vzdálenosti 2,082Å na 2,056Å. Protější amino ligand se naopak od platiny vzdaluje o 0,01Å. Vazebná vzdálenost mezi hydroxylovým ligandem a platinou se zvětšuje o 0,02Å. Naopak aminoligand v pozici trans vůči ní se přibližuje o 0,01Å.



PtDAOHGly + w				
Tab 5.7	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,055	-0,924	2,042	-0,949
A-2	2,094	-0,964	2,075	-0,913
OH	2,014	-1,030	2,032	-1,073
Gly	2,048	-0,743	2,056	-0,736
W / Pt	1,647 / 1,598	0,771	1,697 / 1,761	0,751

5.2.5 Reaktanty – supermolekula {PtDA dw + glycin}.

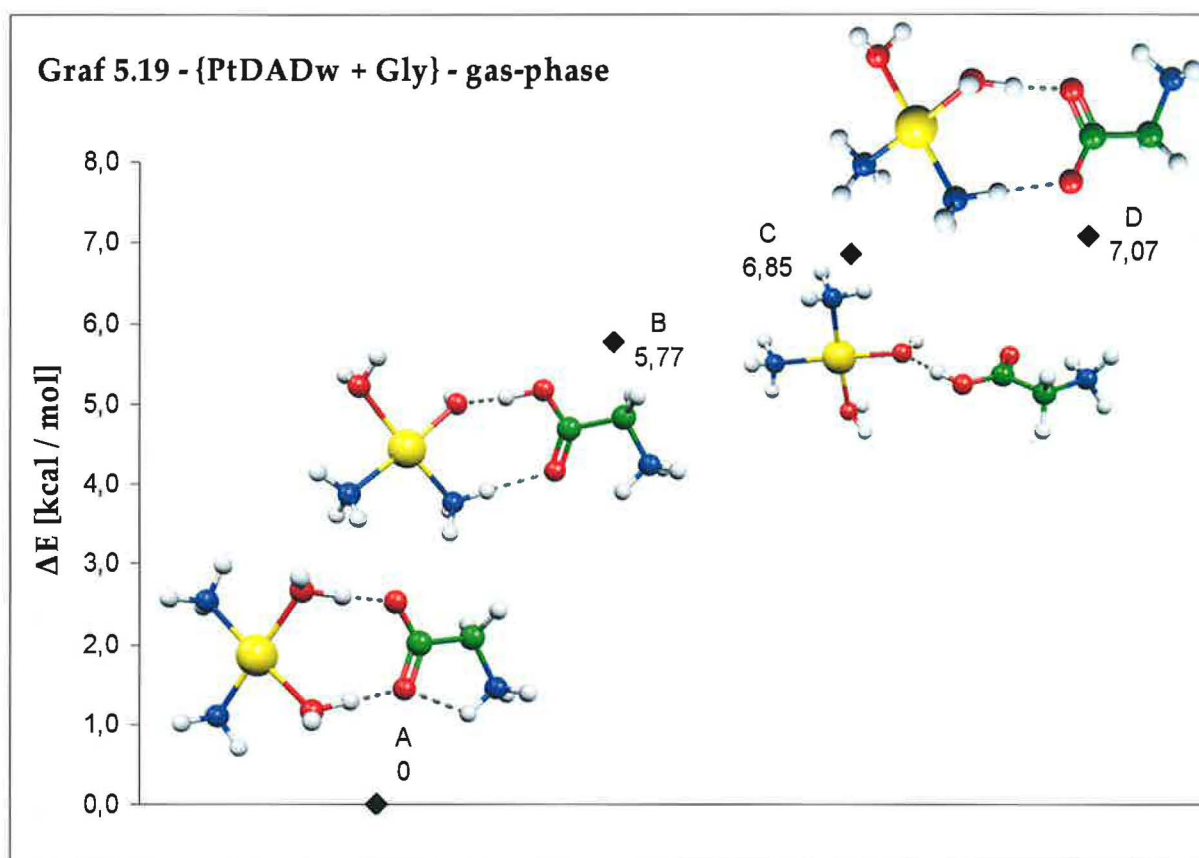
Reaktantem je supermolekula tvořená komplexem $PtDAw^{2+}$ a glycinem. Globální minima supermolekul reaktantů si jsou v gas-phase a COSMO velmi podobné. Liší se pouze vodíkovým můstkem mezi vodíkem aminoskupiny glycinu a karbonylovým kyslíkem, který se tvoří pouze v gas-phase.

Čtyři konformace s nejnižšími energiemi jsou znázorněny v grafech 5.19 a 5.20. Geometrické parametry a náboje na jednotlivých ligandech jsou shrnuty v

tabulce 5.8. V posledním řádku jsou uvedeny délky vodíkových můstek a náboj na platině.

Gas-phase

V grafu 5.19 jsou znázorněny 4 supermolekuly {PtDA_{dw} + Gly} s nejnižšími energiemi. U konformace globálního minima se tvoří tři vodíkové můstky stabilizující supermolekulu. Dva k sobě poutají komplex PtDA_{dw}²⁺ s glycinem a třetí stabilizuje glycin vazbou mezi vodíkem aminoskupiny a karbonylovým kyslíkem. Můstek vážící karbonylový kyslík glycinu s vodíkem aqua ligandu W₂ platinového komplexu má délku 1,513Å. Druhý, o délce 1,449Å vzniká mezi hydroxylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aqua ligandu W₁. Intermolekulární můstek v glycinu je dlouhý 1,949Å. Asociační energie je rovna 93,1kcal/mol! Tato vysoká interakční energie je příčinou nízké exotermnosti této fáze reakce vůči analogické reakci zkoumané v přiblížení jednotlivých molekul. Reakční teplo je v přiblížení jednotlivých molekul rovno -47,76kcal/mol v gas-phase (resp. -18,31kcal/mol v COSMO). Zatímco v přiblížení supermolekul pouze -7,41kcal/mol v gas-phase (resp. -3,87 v COSMO).



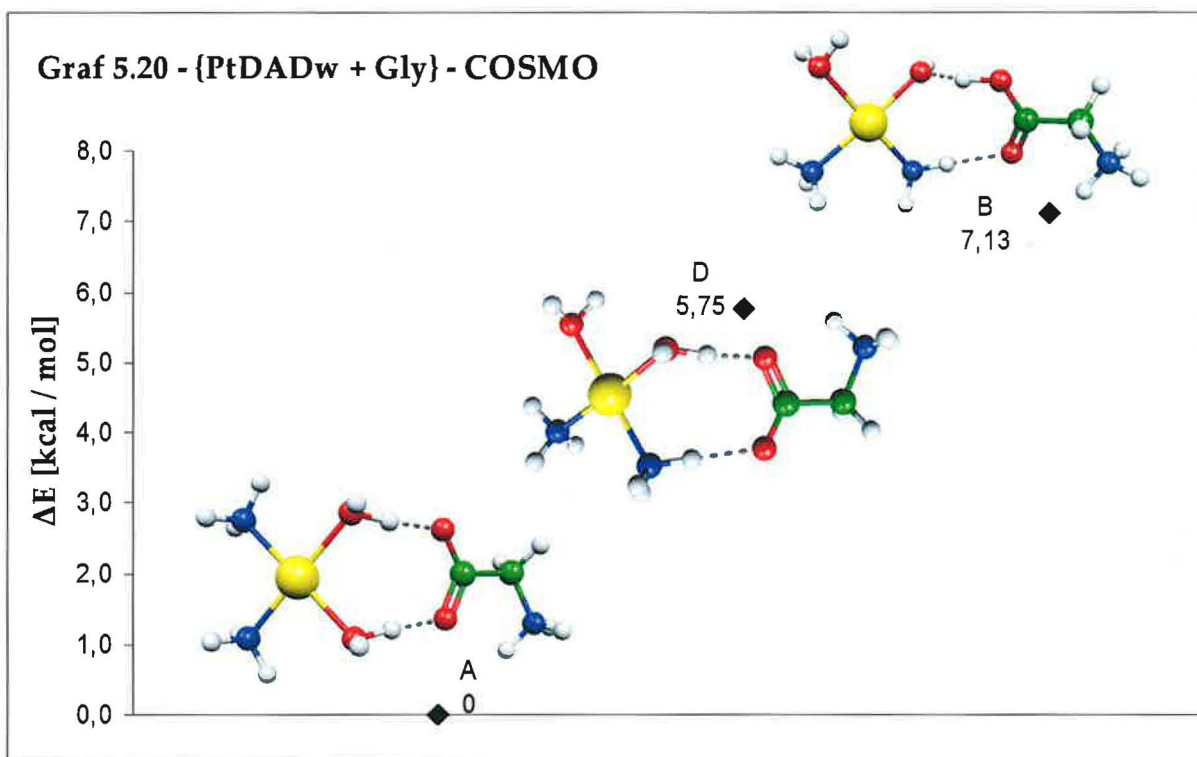
COSMO

Tři supermolekuly s nejnižšími energiemi jsou znázorněny v grafu 5.20. U struktury B dochází k přenosu protonu z aqua ligandu na kyslík glycinu. Vzniká tak supermolekula tvořená 1+ nabitým komplexem $PtDAdw^+$ a 1+ nabitým glycinem.

U konformace s minimální energií se na rozdíl od gas-phase tvoří jen 2 vodíkové můstky stabilizující supermolekulu. Poutají k sobě komplex $PtDAdw^{2+}$ a glycin. První, mezi karbonylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aqua ligandu W_2 platinového komplexu, o délce 1,565Å. Druhý, o délce 1,544Å, vzniká mezi hydroxylovým kyslíkem glycinu a vodíkem aqua ligandu W_1 .

Asociační energie vody je rovna 36,1kcal/mol. To je o přibližně 57kcal/mol méně než ve vakuu. Toto snížení je způsobeno vodným prostředím, které ϵ -krát snižuje elektrostatickou složku vazebné interakce oproti gas-phase. I tak je ale tato asociační energie mnohem vyšší než u supermolekul reaktantů

s chloridovým či hydroxylovým ligandem. Reakce je exotermická, ale ve srovnání s přiblížením jednotlivých molekul výrazně slaběji (viz srovnání v předchozím odstavci).



{PtDAw + Gly}				
Tab 5.8	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,056	-0,913	2,035	-0,902
A-2	2,060	-0,919	2,035	-0,902
W-1	2,059	-0,906	2,079	-0,912
W-2	2,072	-0,905	2,08	-0,910
Gly / Pt	1,449 / 1,513 / 1,949	0,793	1,544 / 1,565	0,774

5.2.6 Produkty – supermolekula {PtDAwGly + voda}.

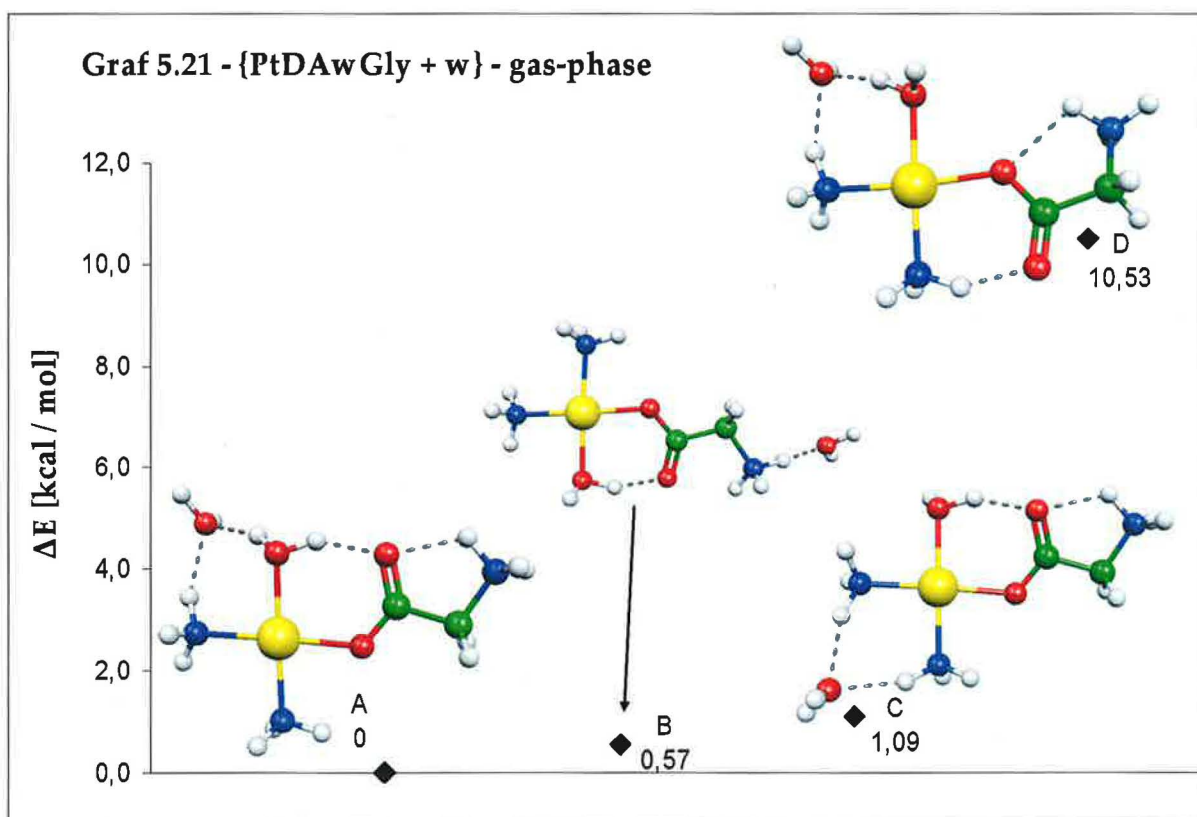
Produktem této fáze reakce je supermolekula tvořená komplexem $PtDAwGly^{2+}$ a vodou, která je glycinem substituována. Geometrie 4 konformací s nejnižšími energiemi jsou uvedeny v grafech 5.21 a 5.22. Ostatní zkoumané konformace přešly při optimalizaci na ně. Délky vazeb jednotlivých ligandů a

náboje na nich jsou uvedeny v tabulce 5.10.

Gas-phase

V grafu 5.21 jsou znázorněny 4 konformace supermolekuly $\{PtDAwGly^{2+} + w\}$ s nejnižšími energiemi. U supermolekuly s nejnižší energií se tvoří čtyři vodíkové můstky, které ji stabilizují. Dva stabilizují molekulu vody mezi aqua a amino ligandem A_1 . Jejich délky jsou 1,776Å a 2,070Å. Třetí můstek váže karbonylový kyslík glycinu s vodíkem glycinové aminoskupiny a má délku 1,949Å. Poslední o délce 1,732Å k sobě váže karbonylový kyslík glycinu a vodík aqua ligandu W_1 . Stabilizační energie vody je přibližně -22,2kcal/mol.

Zahrnutí molekuly vody nemá výrazný vliv na geometrii komplexu ve srovnání s komplexem $PtDAwGly$ v přiblížení jednotlivých molekul. Jediným větším rozdílem je délka vazby $Pt-W$, která je v supermolekule o 0,02Å kratší.

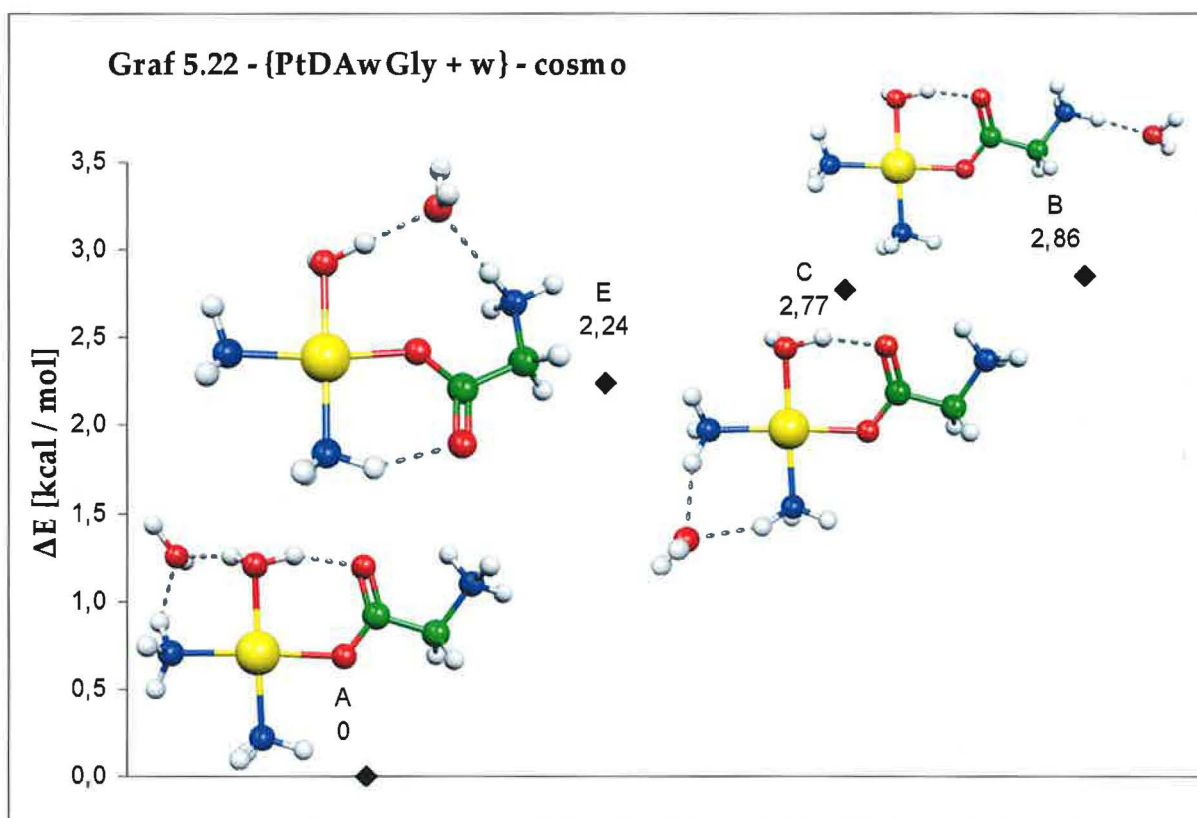


COSMO

V grafu 5.22 jsou znázorněny 4 konfigurace supermolekuly $\{PtDAwGly^{2+} +$

w) s nejnižšími energiemi. U supermolekuly s nejnižší energií se tvoří tři vodíkové můstky, které ji stabilizují. Dva stabilizují molekulu vody mezi aqua ligandem a aminoskupinou glycinu. Jejich délky jsou 1,732Å a 2,059Å. Třetí můstek váže karbonylový kyslík glycinu s vodíkem aqua ligandu a má délku 1,721Å. Stabilizační energie vody je rovna -11,8kcal/mol, což je přibližně o 11kcal/mol méně než v gas-phase.

Obdobně jako v gas-phase zahrnutí molekuly vody má vliv zejména na délku vazby Pt–W, která je v supermolekule o 0,01Å kratší než v komplexu PtDAwGly.



{PtDAwGly + w}				
Tab 5.9	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,067	-0,934	2,051	-0,926
A-2	2,057	-0,915	2,038	-0,905
W-1	2,068	-0,893	2,085	-0,910
O-Gly	2,060	-0,706	2,058	-0,722
Gly / Pt	1,776 / 2,070	0,802	1,732 / 2,059	0,771

2. fáze reakce

Reaktanty zde jsou produkty předchozí fáze – viz kapitoly 5.2.2, 5.2.4 a 5.2.6. Produktem jsou supermolekuly tvořené chelátovou strukturou *PtDAGly(H)* vzniklou eliminací dalšího ligandu z komplexu reaktantu a molekulou tvořenou eliminovaným ligandem. V některých případech dochází k transferu protonu z glycinu na substituovaný ligand. Například z Cl^- vzniká chlorovodík, z OH^- pak voda. Tento přenos není vždy výhodný. Molekula vody, která byla součástí supermolekul produktů v předchozí fázi reakce, není v supermolekulách v této fázi reakce zahrnuta.

5.2.7 Produkty – supermolekula {*PtDAGly* + chlór(-ovodík)}.

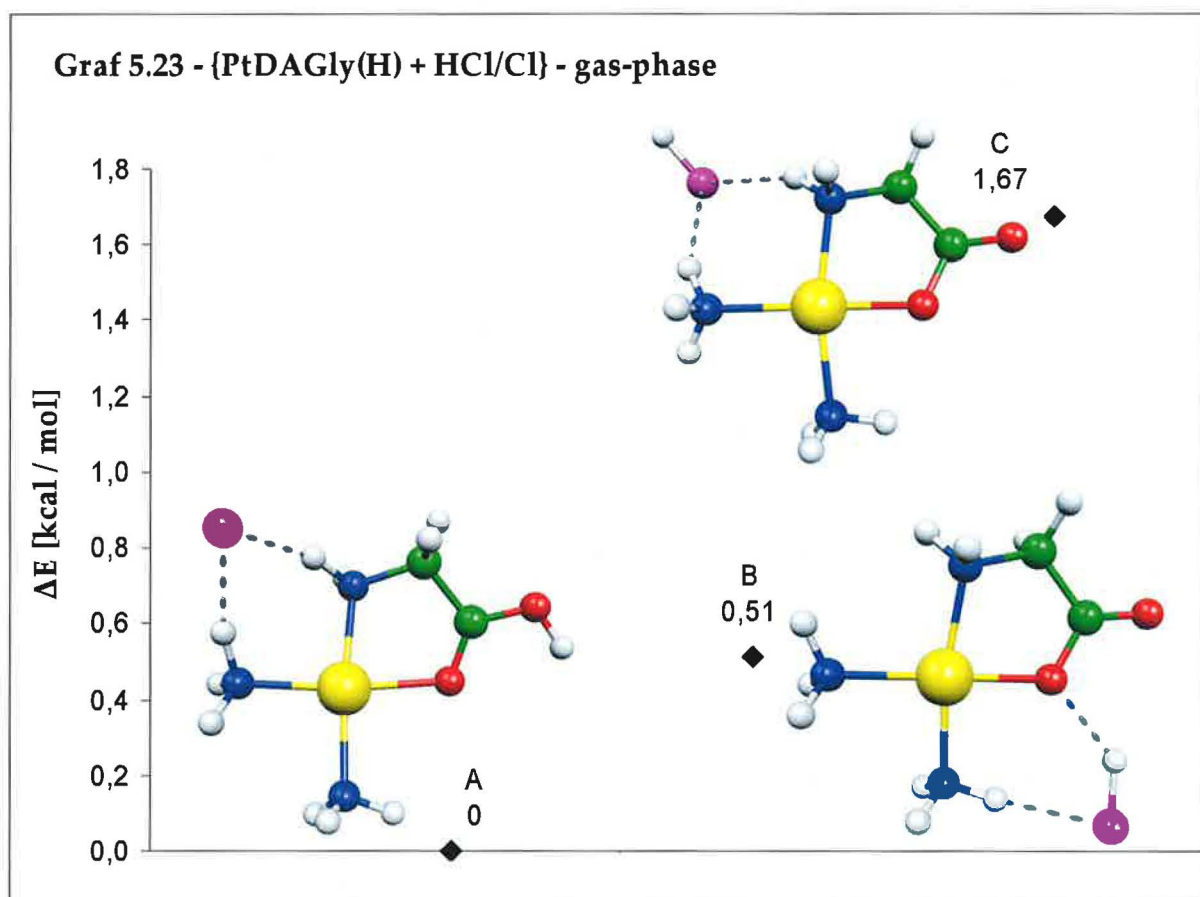
Produktem této fáze reakce je supermolekula tvořená chelátem *PtDAGlyH²⁺* resp. *PtDAGly⁺* a anionem chlóru Cl^- resp. molekulou chlorovodíku. Geometrie 3 konformací s nejnižšími energiemi jsou uvedeny v grafech 5.23 a 5.24. Z grafů je patrné, že v obou přístupech není výhodný transfer protonu z glycinu na chloridový anion. Konformace s minimální energií jsou v gas-phase i COSMO totožné. V tabulce 5.10 je přehled délek vazeb jednotlivých ligandů a náboje na nich.

Gas-phase

V grafu 5.23 jsou znázorněny tři konformace supermolekuly s nejnižšími energiemi. Struktury A a C se liší pouze přeneseným vodíkem z glycinu na chloridový anion. Energeticky nejvýhodnější je struktura s nepřeneseným protonem a chloridovým anionem lokalizovaným mezi aminoligandem A_1 a aminoskupinou glycinu, vázaným dvěma vodíkovými můstky o délkách 1,957Å a 1,883Å. Stabilizační energie chloridového anionu je přibližně -193,9kcal/mol. Tak vysoká hodnota je dána tím, že jde o interakci 2+ a 1-nabitých struktur. V COSMO, kde je stejná situace, je tato energie díky vysoké

relativní permitivitě vody rovna pouze -14,5kcal/mol.

V přiblížení neinteragujících molekul byla energeticky výhodnější dvojice s protonem přeneseným na chlór viz kapitola 5.1.5.



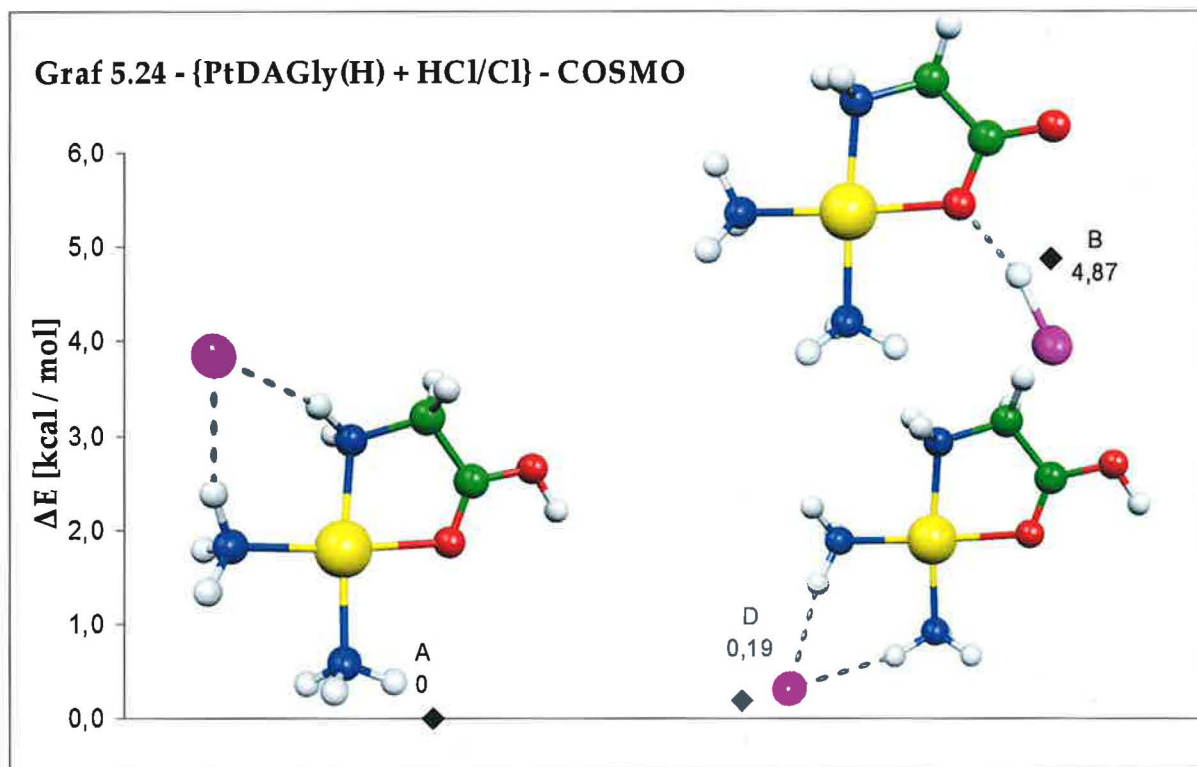
COSMO

V grafu 5.24 jsou znázorněny tři konformace supermolekuly s nejnižšími energiemi. Energeticky nejvýhodnější je zde, obdobně jako v gas-phase, struktura s nepřeneseným protonem a chloridovým anionem lokalizovaným mezi aminoligandem A_1 a aminoskupinou glycinu, vázaným dvěma vodíkovými můstky o délkách 2,311Å a 2,233Å. Pro srovnání – ve vakuu šlo o 1,957Å a 1,883Å. Stabilizační energie chloridového anionu je rovna přibližně -14,5kcal/mol.

Geometrie komplexu supermolekuly globálního minima je totožná s konformací chelátu A z přiblížení neinteragujících molekul. Oproti této

struktúre dochází ke zkrácení vazby $Pt-N_{Gly}$ o 0,015Å a vazby $Pt-A_1$ o 0,004Å. Naopak vazba $Pt-O_{gly}$ se přibližně o 0,01Å prodlužuje.

Důvodem přiblížení dusíků k platině je přítomnost chloridového anionu, který se váže k vodíku aminoskupiny. Dusík tak může více donovat platinu a vázat se k ní blíže. Naopak kyslík, který je slabším elektronovým donorem, se v reakci na to od platiny vzdaluje.



PtDAGly+Cl				
Tab 5.10	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,042	-0,953	2,038	-0,920
A-2	2,099	-0,950	2,07	-0,938
N	2,056	-0,810	2,07	-0,792
O	2,095	-0,635	2,082	-0,632
(Pt/Cl)	1,883 / 1,957	0,723	2,311 / 2,233	0,728

5.2.8 Produkty – supermolekula {PtDAGly + voda/hydroxid}.

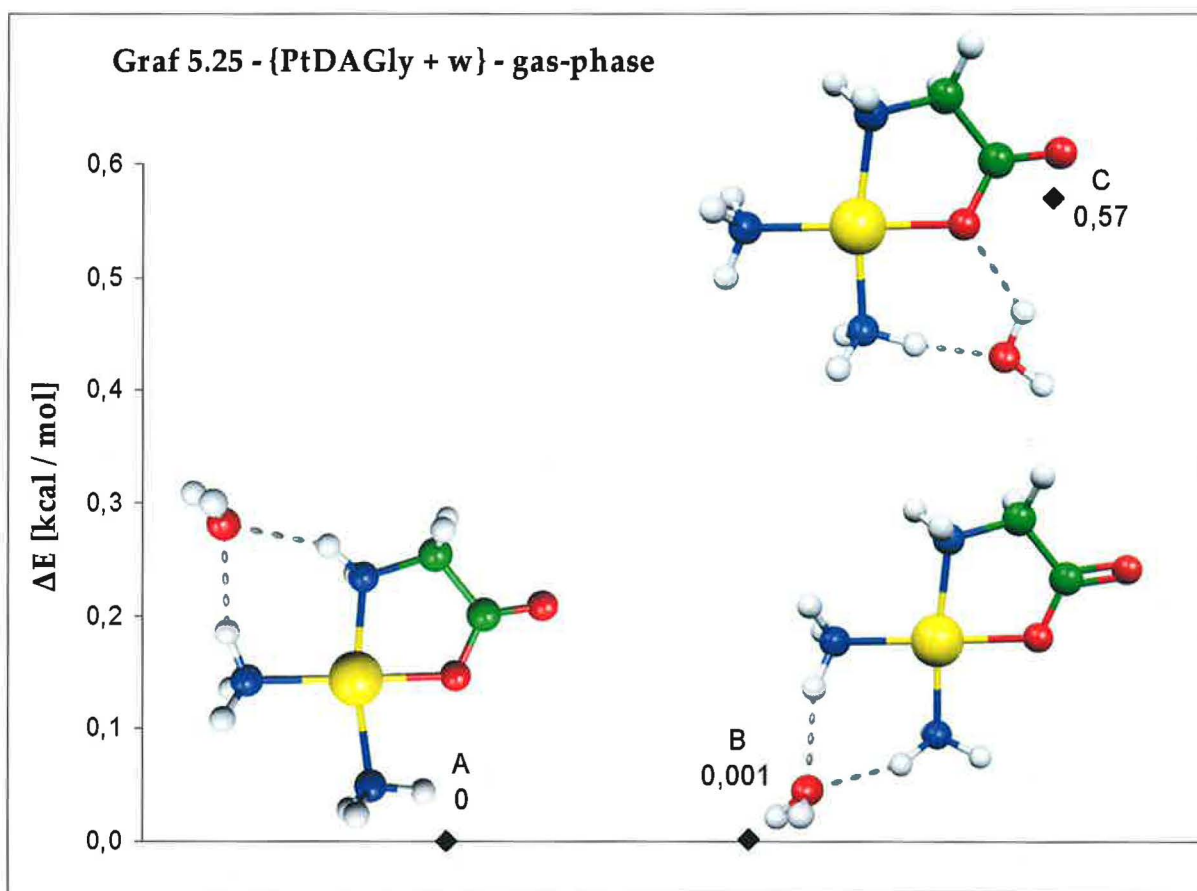
Produktem této fáze reakce je supermolekula tvořená chelátem $PtDAGlyH^{2+}$ resp. $PtDAGly^+$ a hydroxidem resp. molekulou vody. Geometrie 3 konformací s nejnižšími energiemi jsou uvedeny v grafech 5.25 a 5.26. U všech šesti zobrazených struktur dochází k transferu protonu na hydroxid za vzniku vody. Nejvýhodnější je transfer protonu z kyslíku glycinu. V tabulce 5.11 je přehled délek vazeb jednotlivých ligandů a nábojů na nich.

Gas-phase

V grafu 5.25 jsou znázorněny tři konformace supermolekuly s nejnižšími energiemi. Mezi dvěma nejnižší položenými strukturami je energetický rozdíl roven pouze 0,01kcal/mol. U konformace A je molekula vody stabilizována dvěma vodíkovými můstky. Ty vznikají mezi kyslíkem vody a vodíky jednak amino ligandu A_1 resp. aminoskupiny glycinu. Jejich délky jsou 2,033Å a 2,090Å. Proton, který je přenesen na hydroxid, pochází ve všech případech z kyslíku glycinu. Stabilizační energie vody je rovna přibližně -14,2kcal/mol.

U konformace B je voda vázána můstky o délkách 2,031Å a 2,054Å k vodíkům amino ligandů A_1 a A_2 . Stabilizační energie je v tomto případě -14,5kcal/mol.

Molekula vody lokalizovaná mezi amino ligandem A_1 a aminoskupinou glycinu má za následek zkrácení vazeb $Pt-A_1$ a $Pt-N_{gly}$ oproti komplexu bez zahrnuté vody o 0,01Å. Naopak vazba $Pt-O_{gly}$ se přibližně o 0,01Å prodlužuje. Ke zkrácení vazeb mezi platinou a dusíky aminoskupin dochází z důvodu popisovaného v předchozí kapitole.



COSMO

V grafu 5.26 jsou znázorněny tři konformace supermolekuly s nejnižšími energiemi. Energeticky nejvýhodnější je zde, obdobně jako v gas-phase, struktura s protonem přeneseným na hydroxid. Voda je zde koordinována mezi amino ligandy A_1 a A_2 . Je vázána dvěma vodíkovými můstky o délkách 1,911Å a 2,004Å. Stabilizační energie vody je rovna -16,4kcal/mol, což je přibližně o 2 kcal/mol více než ve vakuu.

PDAGly+w				
Tab 5.11	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,110	-0,967	2,064	-0,936
A-2	2,087	-0,945	2,07	-0,944
N	2,064	-0,773	2,068	-0,765
O	1,985	-0,728	2,035	-0,750
(Pt/w)	2,033 / 2,090	0,708	1,991 / 2,004	0,708

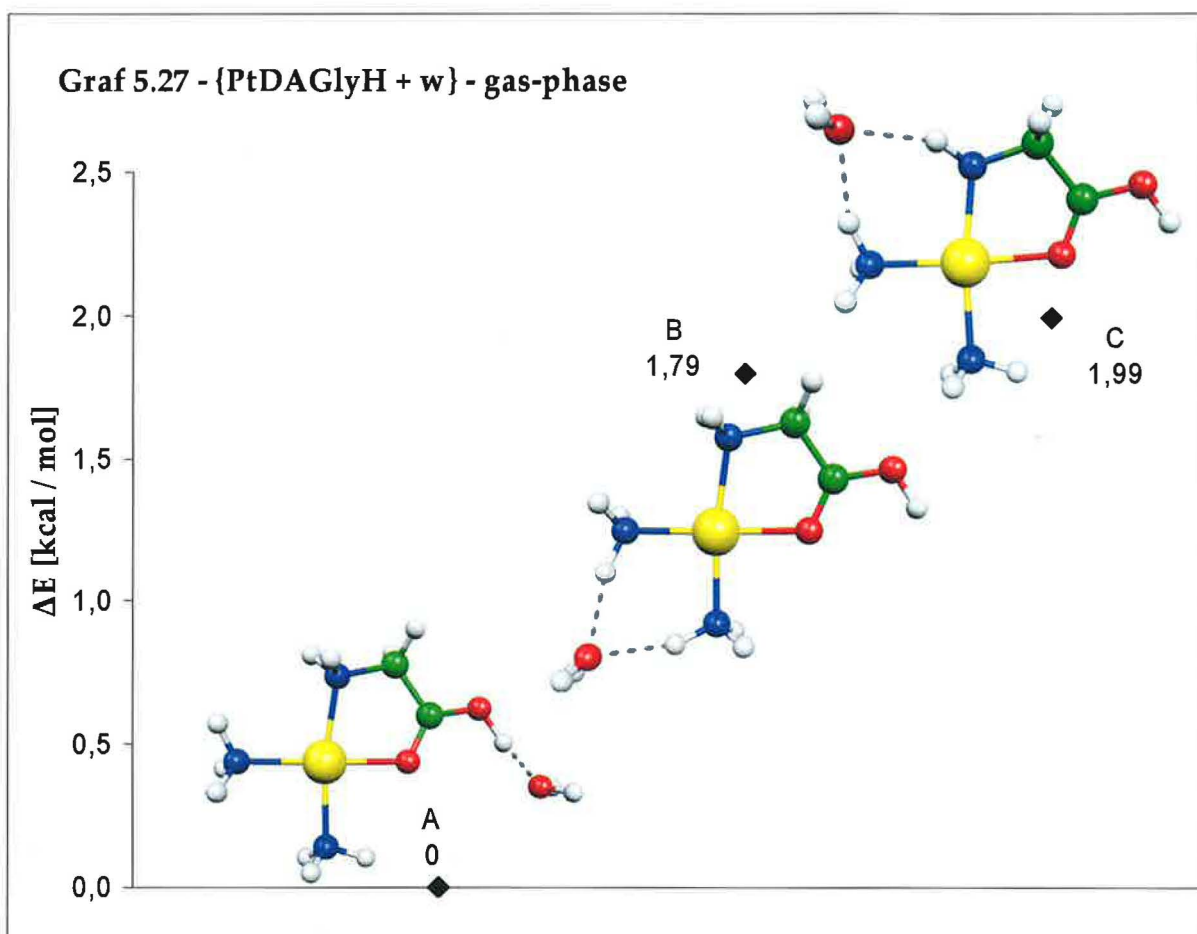
5.2.9 Produkty – supermolekula {PtDAGly + voda}.

Produktem této fáze reakce je supermolekula tvořená chelátem $PtDAGlyH^{2+}$ a molekulou vody. Geometrie 3 konformací s nejnižšími energiemi jsou uvedeny v grafech 5.27 a 5.28. Jelikož druhým substituovaným ligandem je opět voda, nemá zde význam transfer protonu. Komplex tedy zůstává $2+$ nabitý. V tabulce 5.12 je přehled délek vazeb jednotlivých ligandů a náboje na nich.

Gas-phase

V grafu 5.27 jsou znázorněny tři konformace supermolekuly s nejnižšími energiemi. Zásadní rozdíly mezi jednotlivými strukturami jsou pouze v umístění molekuly vody. Nejvýhodnější pozice je mimo komplex, pouze s jedním vodíkovým můstkem mezi vodíkem hydroxylového kyslíku glycinu a kyslíkem vody o délce pouze 1,474Å. Stabilizační energie supermolekuly je rovna přibližně -27,3kcal/mol. Přestože v předchozím případě byla voda stabilizována dvěma vodíkovými vazbami, byla její stabilizační energie pouze -14kcal/mol. Tento rozdíl je způsoben tím, že v předchozím případě byly obě vazby daleko delší - 2,033Å a 2,090Å.

Přítomností molekuly vody vázané k vodíku hydroxylového kyslíku glycinu dochází k nárůstu záporného náboje na karbonylovém kyslíku a ke zkrácení vazby mezi jím a platinou o 0,016Å oproti komplexu bez zahrnuté molekuly vody. Naopak aminoligand v poloze trans se od platiny o 0,09Å vzdaluje.



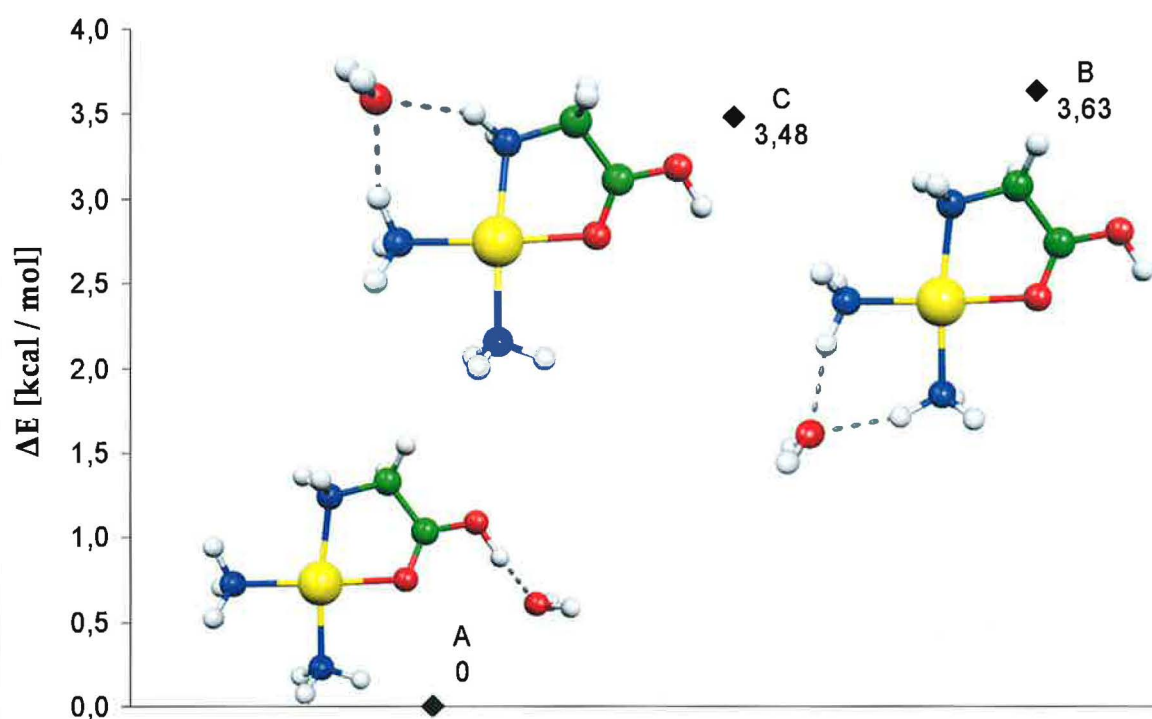
COSMO

V grafu 5.28 jsou znázorněny tři konformace supermolekuly s nejnižšími energiemi. Energeticky nejvýhodnější je, obdobně jako v gas-phase, struktura s molekulou vody vázanou jedním vodíkovým můstkem k vodíku hydroxy kyslíku glycinu. Délka tohoto můstku je 1,490Å, což je o přibližně o 0,02Å více než ve vakuu. Stabilizační energie vody je rovna -14,5kcal/mol, což je zhruba o 13kcal/mol méně než ve vakuu.

Z toho lze usuzovat, že relativně velká stabilizační energie ve vakuu, není dána pouze krátkou vzdáleností ale i tím, že se jedná o interakci 2+ nabitého komplexu s kyslíkem vody.

Přítomnost molekuly vody vázané k vodíku hydroxylového kyslíku glycinu ovlivňuje komplex obdobně jako v gas-phase. Změny jsou však vlivem solvátu menší.

Graf 5.28 - {PtDAGlyH + w} - COSMO



PtDAGly+w				
Tab 5.11	gas-phase		COSMO	
ligand	délka vazby [Å]	náboj [e]	délka vazby [Å]	náboj [e]
A-1	2,080	-0,929	2,038	-0,879
A-2	2,082	-0,935	2,063	-0,932
N	2,090	-0,774	2,072	-0,767
O	2,034	-0,638	2,057	-0,654
(Pt/w)	1,474	0,754	1,490	0,716

5.3 Energetika reakcí

Energetická bilance reakce je v přiblížení neinteragujících molekul rovna rozdílu sum energií produktu a reaktantů dané reakce. V supermolekulárním přiblížení je rovna rozdílu energií supermolekuly produktů a supermolekuly reaktantu. Reakční teplo celé reakce je vypočtené jako součet reakčních tepel jednotlivých fází reakce.

V tabulce 5.12 je shrnuta energetická bilance reakcí v přiblížení neinteragujících molekul, v tabulce 5.13 je shrnuta energetická bilance v přiblížení supermolekul. Tučně je zvýrazněna celková bilance dané reakce. V řádcích jsou uvedeny jednotlivé kroky reakcí, ve sloupcích pak odpovídající energie. V prvním sloupci označeném ΔE^{opt} jsou uvedeny energie v přiblížení DFT v bázi 6-31+G*, ve druhém sloupci označeném ΔE^{SP} jsou energie z DFT single point výpočtů v bázi 6-31++G(2df,2pd). Ve třetím a čtvrtém sloupci jsou obdobné energie z výpočtu v COSMO. Hodnoty diskutované v následujících kapitolách jsou výsledky získané ze single-point výpočtů.

5.3.1 Přiblížení jednotlivých molekul

První fáze reakce je pro všechny zkoumané ligandy exotermní jak v gas-phase tak v COSMO. Nejvíce exotermní je reakce PtDAdw s glycinem. Její reakční teplo je rovno -47,76kcal/mol v gas-phase a -18,31kcal/mol v COSMO. Naopak, nejméně exotermická je reakce PtDAOHw s glycinem, jejíž reakční teplo je -13,06kcal/mol ve vakuu a -10,54kcal/mol v COSMO.

Druhá fáze reakce je pro všechny komplexy až na výjimku komplexů s hydroxylovým ligandem v COSMO endotermická. Reakční teplo eliminační reakce PtDAOHGly v COSMO je rovno -11,57kcal/mol. Ve vakuu je tato reakce mírně endotermická s reakčním teplem rovným 0,58kcal/mol. Nejvíce endotermická je reakce PtDACIGly s reakčním teplem rovným 24,81kcal/mol. ve vakuu resp. 16,99kcal/mol v COSMO.

Celkově je reakce exotermická jen pro dihydratované komplexy. Pro komplex $PtDAClw$ je endotermická s reakčním teplem 0,88kcal/mol ve vakuu a 6,18kcal/mol v COSMO. Reakce komplexu $PtDAOHw$ je více exotermická v COSMO než v gas-phase. Její reakční teplo je ve vakuu rovno -12,48kcal/mol, zatímco v COSMO -22,11kcal/mol. Reakce $PtDAdw$ je naopak více exotermní v gas-phase, kde je její reakční teplo -24,71kcal/mol, zatímco v COSMO pouze -11,09kcal/mol.

Tab 5.12

Reakce	ΔE^{opt}	ΔE^{SP}	ΔE_{COSMO}^{opt}	ΔE_{COSMO}^{SP}
$PtDAClw + Gly \rightarrow PtDAClGly + w$	-15,03	-13,93	-9,52	-10,82
$PtDAClGly \rightarrow PtDAGly + HCl$	25,07	24,81	16,25	16,99
$PtDAClw + Gly \rightarrow PtDAGly + HCl + w$	10,04	10,88	6,72	6,18
$PtDAOHw + Gly \rightarrow PtDAOHGly + w$	-14,60	-13,06	-9,73	-10,54
$PtDAOHGly \rightarrow PtDAGly + w$	4,19	0,58	-9,13	-11,57
$PtDAOHw + Gly \rightarrow PtDAGly + w + w$	-10,41	-12,48	-18,86	-22,11
$PtDAdw + Gly \rightarrow PtDAwGly + w$	-49,09	-47,76	-17,27	-18,31
$PtDAwGly \rightarrow PtDAGly + w$	27,77	23,05	10,65	7,22
$PtDAdw + Gly \rightarrow PtDAGlyH + w + w$	-21,32	-24,71	-6,62	-11,09

5.3.2 Supermolekulární přístup

První fáze reakce je obdobně jako v přístupu jednotlivých molekul pro všechny testované ligandy exotermní. Reakční teplo je u všech vyšší než v přiblížení jednotlivých molekul. To je dáno zahrnutím asociačních energií.

K největší změně dochází u reakce komplexu $PtDAdw$ ve vakuu. V supermolekule $\{PtDAdw + Gly\}$ se tvoří silná interakce mezi kyslíky glycinu a vodíky obou aqua ligandů komplexu $PtDAdw$. Dva vzniklé vodíkové můstky o délkách 1,449Å a 1,513Å stabilizují komplex o přibližně -93kcal/mol! Stabilizační

energie v supermolekulách $\{PtDACl(OH)w + Gly\}$ je pro srovnání rovna pouze -27kcal/mol. Díky této silné interakci je první fáze reakce komplexu $PtDAw$ nejméně exotermní ze všech zkoumaných. V COSMO, kde dochází k výraznému snížení elektrostatické části této interakce, je asociační energie rovna přibližně -36kcal/mol, oproti obdobné interakci v supermolekulách s OH^- a Cl^- ligandy rovné -22kcal/mol resp. -24kcal/mol.

Nejvíce exotermická je první fáze reakce pro komplex $PtDAOHw$. Reakční teplo je rovné -10,38kcal/mol v gas-phase resp. -6,18kcal/mol v COSMO.

Druhá fáze reakce je exotermní pouze pro komplexy $PtDAOHGly$ a $PtDAwGly$. Reakční teplo endotermní reakce komplexu $PtDAClGly$ je rovno ve vakuu 9,08kcal/mol, v COSMO 6,70kcal/mol.

Celkově je nejvíce exotermní je reakce $\{PtDAOHw+Gly\} \rightarrow \{PtDAGly+w+w\}$ s reakčním teplem ve vakuu rovným -23,82kcal/mol. Její reakční teplo v COSMO je rovno -21,10kcal/mol. Reakce $\{PtDAClw+Gly\} \rightarrow \{PtDAGly+HCl+w\}$ je celkově endotermická s reakčním teplem ve vakuu rovným 9,08kcal/mol a v COSMO 6,70kcal/mol.

Tab 5.13

Reakce	ΔE^{opt}	ΔE^{SP}	ΔE_{COSMO}^{opt}	ΔE_{COSMO}^{SP}
$\{PtDAClw+Gly\} \rightarrow \{PtDAClGly+w\}$	-8,25	-7,48	-2,80	-2,97
$PtDAClGly \rightarrow \{PtDAGly+HCl\}$	17,39	16,55	10,04	9,67
$\{PtDAClw+Gly\} \rightarrow \{PtDAGly+HCl+w\}$	9,14	9,08	7,25	6,70
$\{PtDAOHw+Gly\} \rightarrow \{PtDAOHGly+w\}$	-13,23	-10,38	-6,53	-6,18
$PtDAOHGly \rightarrow \{PtDAGly+w\}$	-11,99	-13,43	-13,34	-14,92
$\{PtDAOHw+Gly\} \rightarrow \{PtDAGly+w+w\}$	-25,21	-23,82	-19,87	-21,10
$\{PtDAw+Gly\} \rightarrow \{PtDAwGly+w\}$	-7,66	-7,42	-3,90	-3,87
$PtDAwGly \rightarrow \{PtDAGly+w\}$	1,88	-1,07	-7,09	-4,76
$\{PtDAw+Gly\} \rightarrow \{PtDAGlyH+w+w\}$	-5,78	-8,49	-10,98	-8,63

6. Závěr

V této práci byla studována reakce hydrátů cisplatiny s aminokyselinou glycinem. Jako modely pro jedno a dvoj-hydratované reaktanty byly vybrány čtvercově planární komplexy $cis-[Pt(NH_3)_2(Cl)(H_2O)]^+$, $cis-[Pt(NH_3)_2(OH)(H_2O)]^+$ a $cis-[Pt(NH_3)_2(H_2O)_2]^{2+}$. Výpočty byly provedeny jak v gas-phase tak i za použití modelu polarizovaného kontinua – COSMO. Použita byla metoda DFT s funkcionálem B3LYP. Práce zahrnuje dva přístupy. Jednak přístup jednotlivých molekul zanedbávající vzájemnou interakci a jednak supermolekulární přístup, který tuto interakci zahrnuje.

Spočteny byly celkové energie. V přiblížení neinteragujících molekul byly spočteny vazebné energie jednotlivých ligandů. V přiblížení supermolekul byly spočteny stabilizační energie.

S užitím hustot pravděpodobnosti výskytu elektronů získaných při těchto výpočtech byly také provedeny nábojové analýzy metodou NPA. Byly spočteny a vygenerovány plochy stejné elektronové hustoty a na tomto povrchu vypočten elektrostatický potenciál.

Reakce byla studována ve dvou krocích. V prvním kroku došlo k substituci aqua ligandu platinového komplexu glycinem. Tato reakce je ve všech zkoumaných přiblíženích exotermní.

Ve druhé fázi reakce dochází k eliminaci dalšího ligandu a vzniká chelátová struktura. V této fázi počítalo i s možným transferem protonu z molekuly komplexu na eliminovaný ligand. Tento transfer je výhodný v případě jednotlivých molekul u komplexů *PtDACIGly* a *PtDAOHGly* ve vakuu, kde energetická výhodnost u komplexu *PtDACIGly* je rovna -177,9kcal/mol a v případě *PtDAOHGly* -243,0kcal/mol. V případě komplexu *PtDAOHGly* je tento přenos výhodný i v COSMO, kde snižuje celkovou energii produktů o 48,1kcal/mol. V supermolekulárním přístupu byla možnost tohoto transferu také uvažována. Oproti přiblížení neinteragujících molekul je

v supermolekulárním přístupu transfer výhodný pouze u komplexu *PtDAOHGly*. Ve všech případech je transfer nejvýhodnější z hydroxylového kyslíku glycinu.

Dalším možným pokračováním výpočtů je zahrnutí tranzitních stavů, umožňující studovat také kinetiku těchto reakcí. Získané výsledky bude možné v budoucnu použít jako vstupní data k takovým výpočtům.

7. Použitá literatura

- [1] Lippert B. (Ed.), Cisplatin, WHCA, WILEY-VCH, 1999
- [2] Davidov A. S., Kvantová mechanika, SPN, 1978
- [3] Fišer J., Úvod do kvantové chemie, Academia, 1983
- [4] Čárský P., Urban M., Ab initio výpočty v chemii, SNTL, 1985
- [5] Szabo A., Ostlund N. S., Modern Quantum Chemistry, Dover Publications, 1996
- [6] Kohn, W.; Sham, L. J. Phys. Rev. A 1965, 140, 1133-1138.
- [7] Kohn W., Becke A. D., Parr R. G., J. Phys. Chem. 1996, 100, 12974-12980
- [8] Becke A. D., J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648-5652.
- [9] Lee C., Yang W., Parr R. G., Phys. rev., 785 (1988), B37
- [10] Alan E. Reed, Robert B. Wienstock, Frank Weinhold, J. Chem. Phys. 82(2), 1985, 735-746
- [11] Kohn W. Becke A. D., Parr R. G., J. Phys. Chem. 1996, 100, 12974-12980.
- [12] Bonaccorsi R., Palla P., Tomasi J. , J. Am. Chem. SOC. 1984, 106, 1945-1950
- [13] Tomasi J., Cammi R., Mennucci B., I. J. of Quantum Chem., 75, 1999, 783-803
- [14] Cramer Christopher J., Essentials of Computational Chemistry, Wiley, 2003
- [15] Barone V., Cossi M., J. Phys. Chem. A 1998, 102, 1995-2001
- [16] Pierotti, R. A. Chem. ReV. 76, 1976, 76, 717.
- [17] Cossi, M., Barone, V., Cammi, R., Tomasi, J. Chem. Phys. Lett. 1996, 255, 327.
- [18] Floris, F. M., Tomasi, J. J. Comput. Chem. 1986, 10, 616.
- [19] Floris, F. M., Tomasi, J., Pascual-Ahuir, J. L. J. Comput. Chem.

1991, 12, 784.

[20] Caillet, J., Claverie, P. *Acta Crystallogr.* 1978, B34, 3266.

8. Přílohy

8.1 Pseudobáze

Tyto pseudobáze pro atomy platiny a chlóru byly použity jako součásti bází 6-31+G* a 6-311++G(2df,2pd). Pseudobáze jsou uvedeny ve formátu programu Gaussian, v prvním sloupci jsou uvedeny koeficienty exponenciely a ve druhém rozvojové koeficienty.

8.1.1 Pseudobáze pro atom platiny

Následující pseudobáze byla použita pro optimalizační výpočty.

```
S 3 1.0
  16.559563  -0.88494470
  13.892440   1.5011228
   5.8536080 -1.5529012
S 1 1.0
  1.2873200  1.0000000
S 1 1.0
  .60473200  1.0000000
S 1 1.0
  .14278300  1.0000000
S 1 1.0
  .50969000E-01 1.0000000
S 1 1.0
  .15000000E-01 1.0000000
S 1 1.0
  .07500000E-01 1.0000000
P 2 1.0
  7.9251750   4.9530757
  7.3415380  -5.8982100
P 2 1.0
  1.9125150   .30474250
  1.0715450   .71648940
P 1 1.0
  .43791700  1.0000000
P 1 1.0
  .93621000E-01 1.0000000
P 1 1.0
  .27802000E-01 1.0000000
```

```

P 1 1.0
  .13000000E-01 1.0000000
D 4 1.0
  3.9395310 -.58264390
  3.5877770 .59225760
  1.2862310 .47369210
  .51981400 .57652020
D 1 1.0
  .17471500 1.0000000
D 1 1.0
  .50000000E-01 1.0000000
D 1 1.0
  .25000000E-01 1.0000000
F 1 1.0
  0.98035907 1.00

```

Pro single-point výpočty byl poslední odstavec z výše uvedené pseudobáze nahrazen následujícími třemi odstavci:

```

F 1 1.0
  1.419333 1.00
F 1 1.0
  .466239 1.00
G 1 1.0
  1.207702 1.00

```

8.1.2 Pseudobáze pro atom chlóru

Následující pseudobáze byla použita pro optimalizační výpočty.

```

S 3 1.0
  14.073076000 0.020345000
  2.331565000 -0.289223000
  0.507100000 0.630367000
S 1 1.0
  0.182433000 1.000000000
S 1 1.0
  0.090000000 1.000000000
P 3 1.0
  3.353129000 -0.041552000
  0.785686000 0.399748000
  0.267454000 0.591829000
P 1 1.0

```


0.078275000 1.000000000
P 1 1.0
0.015477000 1.000000000
P 1 1.0
0.007500000 1.000000000
D 1 1.0
0.61834526 1.00

Pro single-point výpočty byl poslední odstavec z výše uvedené pseudobáze nahrazen následujícími třemi odstavci:

D 1 1.00
0.1500000000D+01 0.1000000000D+01
D 1 1.00
0.3750000000D+00 0.1000000000D+01
F 1 1.00
0.7000000000D+00 0.1000000000D+01

8.2 Pseudopotenciály

Pseudopotenciály jsou uvedeny ve formátu programu Gaussian. V odstavcích odpovídajících úhlovým projekčním operátorům v (30). Nejprve je uvedena nejvyšší hodnota indexu k v rovnici (32), ve druhém sloupci je uvedena hodnota koeficientu exponenciely α_i , a ve třetím sloupci hodnota rozvojového koeficientu c_i .

8.2.1 Pseudopotenciál pro atom platiny

```
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
```

8.2.2 Pseudopotenciál pro atom chlóru

Cl 0

Cl_10_mwb 3 10

F

1

2 1.0000000 0.00000000

S - F

2

2 6.3943000 33.13663200

2 3.1971000 16.27072800

P - F

2

2 5.6207000 24.41699300