

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**Přírodovědecká fakulta**

**Katedra anorganické chemie**



**Stabilita komplexních sloučenin platiny a mechanismy  
jejich izomerací a hydrolýzy: kvantově-chemická studie**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**Autor práce:**

Thuy Duong Nguyenová

**Studijní program:**

Chemie

**Studijní obor:**

Bioanorganická chemie

**Forma studia:**

Prezenční

**Vedoucí práce:**

doc. RNDr. Michal Čajan, Ph.D.

**Olomouc 2020**



## **Bibliografická identifikace**

Jméno a příjmení autora:	Thuy Duong Nguyenová
Název práce:	Stabilita komplexních sloučenin platiny a mechanismy jejich izomerací a hydrolýzy: kvantově-chemická studie
Typ práce:	Bakalářská
Pracoviště:	Katedra anorganické chemie Přírodovědecká fakulta Univerzita Palackého v Olomouci
Vedoucí práce:	doc. RNDr. Michal Čajan, Ph.D
Rok obhajoby práce:	2020
Počet stran:	71
Jazyk:	Čeština

## **Abstrakt**

Hydrolýza představuje jeden z klíčových faktorů v působení chemoterapeutik v prostředí lidského organismu, jelikož jejím prostřednictvím dochází k aktivaci těchto léčiv. Porozumění mechanismům hydrolýzy je proto důležité při hodnocení a volbě vhodného chemoterapeutického kandidáta. Tato bakalářská práce je primárně zaměřena na potenciálně kancerostatické komplexní sloučeniny platiny a jejich mechanismy hydrolýzy. Teoretická část obsahuje stručná pojednání na téma biologicky aktivních komplexních sloučenin přechodných kovů, mechanismů hydrolýz a izomerací čtvercově-planárních komplexních sloučenin a základních principů a metod výpočetní chemie. Praktická část bakalářské práce se pak zabývá studiem mechanismů hydrolýzy několika vybraných platnatých komplexů s potenciální protinádorovou aktivitou metodami kvantové chemie. Na základě vypočítaných dat byly detailně popsány strukturní a energetické změny v průběhu hydrolýzy.

## **Klíčová slova**

komplexní sloučeniny, biologická aktivita, protinádorová aktivita, platina, hydrolýza, kvantová chemie, DFT metody, tranzitní stav





## **Bibliographical identification**

Author's first name and surname: Thuy Duong Nguyenová  
Title: Stability, isomerism, and hydrolysis mechanisms  
of platinum coordination compounds:  
quantum-chemical study  
Type of thesis: Bachelor  
Department: Department of Inorganic Chemistry  
Faculty of Science  
Palacký University in Olomouc  
Supervisor: doc. RNDr. Michal Čajan, Ph. D  
Year of presentation: 2020  
Number of pages: 71  
Language: Czech

## **Abstract**

Hydrolysis is one of the key factors for the action of chemotherapeutics in the human body, as it activates these drugs. Understanding the hydrolysis mechanisms is therefore important when evaluating and choosing a suitable chemotherapeutic candidate. This bachelor thesis is mainly focused on potentially cancerostatic platinum coordination compounds and their hydrolysis mechanisms. The theoretical part consists of brief essays about biologically active coordination compounds of transition metals, hydrolysis and isomerization mechanisms of square planar coordination compounds and basic principles and methods of computational chemistry. The practical part of the bachelor thesis is based on study of hydrolysis mechanisms of several selected platinum(II) complexes with potential anticancer activity by quantum chemical methods. Based on the computed data, structural and energetic changes during hydrolysis were described in detail.

## **Keywords**

coordination compounds, biological activity, anticancer activity, platinum, hydrolysis, quantum chemistry, DFT methods, transition state



Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením doc. RNDr. Michala Čajana, Ph.D. Veškeré literární prameny a informace, které byly v práci využity, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Souhlasím s tím, aby práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry anorganické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne .....

Podpis .....



## **Poděkování**

Tímto děkuji svému vedoucímu doc. RNDr. Michalu Čajanovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady a věnovaný čas při řešení této bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala Katedře anorganické chemie Univerzity Palackého v Olomouci za poskytnutí příjemného studijního zázemí. V neposlední řadě děkuji své rodině, příteli a přátelům za veškerou podporu během studia.



# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>Teoretická část</b>	<b>15</b>
	<i>2.1 Biologicky aktivní komplexní sloučeniny přechodných kovů</i>	15
	<i>2.2 Hydrolýza</i>	20
	<b>2.2.1 Mechanismus hydrolýzy čtvercově-planárních komplexů</b>	21
	<b>2.2.2 Pentakoordinovaný metastabilní meziprodukt hydrolýzy</b>	24
	<i>2.3 Izomerie</i>	24
	<b>2.3.1. Mechanismus izomerace čtvercově-planárních komplexů</b>	24
	<i>2.4 Výpočetní chemie</i>	25
	2.4.1 Molekulová mechanika	26
	2.4.2 Kvantová mechanika	28
	2.4.3 Ab initio metody	29
	2.4.4 Semiempirické metody	30
	2.4.5 Teorie funkcionálu elektronové hustoty	31
	<i>2.5 Hyperplocha potenciální energie</i>	32
	2.5.1 Optimalizace geometrie	33
	<i>2.6 Teorie tranzitního stavu</i>	34
	2.6.1 Lokalizace tranzitního stavu	34
	<i>2.7 Průběh chemické reakce</i>	35
<b>3</b>	<b>Výsledky a diskuze</b>	<b>37</b>
	<i>3.1 Metody</i>	38
	<i>3.2 Mechanismus hydrolýzy</i>	39
	3.2.1 Monomolekulární nukleofilní substituce	39
	3.2.2 Bimolekulární nukleofilní substituce	39
	3.2.3 Optimalizované geometrie	41
	3.2.4 Tranzitní stavy	41
	3.2.5 Strukturní změny v průběhu hydrolýzy	42
	3.2.6 Energetický průběh hydrolýz	58
<b>4</b>	<b>Závěr</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>Reference</b>	<b>63</b>





# 1 Úvod

Komplexní sloučeniny přechodných kovů pro své pozoruhodné biologické aktivity našly uplatnění v medicíně a jejich vývoj a studium je jedním ze základních pilířů bioanorganické chemie<sup>1</sup>. Početnou skupinu metaloterapeutik představují komplexní sloučeniny s protinádorovou aktivitou primárně na bázi platiny<sup>2</sup>, dále např. palladia<sup>3</sup>, ruthenia<sup>4</sup> či zlata<sup>5</sup>. Sloučeniny zlata se také používají k léčbě revmatoidní artritidy<sup>6</sup> a za zmínku stojí i komplexní sloučeniny vanadu, které se využívají při léčbě diabetes<sup>7</sup>.

Jedním z klíčových faktorů v působení chemoterapeutik v prostředí lidského organismu je jejich hydrolýza. Porozumění mechanismům hydrolýzy je důležité z hlediska následných strukturních přeměn daných sloučenin na účinné hydrolyzované formy s příslušnou biologickou aktivitou. Při experimentálním studiu mechanismů hydrolýzy jakožto obvykle velmi rychle probíhajícího děje lze narazit na mnoho úskalí, jež mohou souviset s různými omezeními z hlediska technické stránky, ale také s obtížnou proveditelností experimentu v praxi. S rozvojem výpočetní chemie se naskytla možnost získat velmi přesný obrázek o možných mechanismech hydrolýzy, srovnatelný s experimentálními výsledky. Tato kombinace experimentálního a teoretického přístupu ke studiu biologicky aktivních komplexních sloučenin je značně důležitá pro jejich potenciální klinický úspěch. Získané výsledky mají velký význam ve fázi navrhování léčiva a mohou posloužit při hodnocení a volbě vhodného chemoterapeutického kandidáta.

Cílem této bakalářské práce bylo vypracovat literární rešerši na téma hydrolýzy čtvercově-planárních komplexních sloučenin platiny s potenciální kancerostatickou aktivitou a studia jejich mechanismů, a dále se pokusit analyzovat možné mechanismy hydrolýzy vybraných platnatých komplexních sloučenin. Teoretická část této bakalářské práce obsahuje obecné pojednání o biologicky aktivních komplexních sloučeninách přechodných kovů, popis mechanismu hydrolýzy čtvercově-planárních komplexních sloučenin, a také stručný komentář věnovaný principům výpočetní chemie a jejím základním metodám. Praktická část bakalářské práce je následně zaměřena na studium mechanismů hydrolýzy několika konkrétních komplexů platiny pomocí analýzy hyperploch potenciální energie metodami kvantové chemie.



## 2 Teoretická část

### 2.1 Biologicky aktivní komplexní sloučeniny přechodných kovů

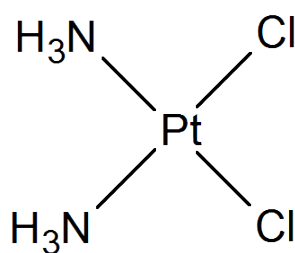
Koordinační chemie poskytuje velké množství potenciálních metaloterapeutik se specifickými mechanismy působení<sup>1,8-10</sup>, avšak pouze několik z nich úspěšně podstoupilo klinické testy a je nyní používáno v praxi. V rámci bioanorganické chemie je současný výzkum zaměřen na studium a přípravu široké škály perspektivních terapeutických komplexních sloučenin s vylepšenými biologickými účinky za současného snížení jejich negativních vedlejších účinků na lidský organismus.

Významnou skupinu metaloléciv historicky tvoří komplexní sloučeniny platiny. Platina je význačná svou reaktivitou s mnoha organickými i anorganickými molekulami či ionty za vzniku spousty pozoruhodných komplexů<sup>11</sup>. *Cisplatina* (diamminodichloridoplatnatý komplex  $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ , Obrázek 1) je od objevu její cytostatické aktivity roku 1960<sup>12</sup> považovaná za jedno z nejstěžejnějších protinádorových metaloterapeutik, a stala se tak průkopníkem v oblasti léčiv na bázi přechodných kovů. I přes obrovský klinický úspěch využívání *cisplatin*y doprovází mnoho limitací, jako je značná míra toxicity, omezená rozpustnost ve vodném prostředí či častá rezistence nádorových buněk<sup>13-15</sup>. Existence těchto nežádoucích účinků se stala hnací silou pro modifikaci a vývoj nových chemoterapeutik s cílem překonat rezistenci nádorových tkání vůči *cisplatině* a vytvořit účinnější a méně škodlivá léčiva.

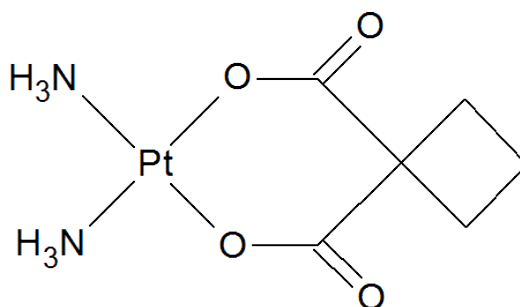
Další celosvětově používaná kancerostatika odvozená od *cisplatin*y jsou *karboplatina*<sup>16</sup> (Obrázek 2) či *oxaliplatina*<sup>17</sup> (Obrázek 3). Existují i další deriváty *cisplatin*y, které prošly klinickými testy a jsou v praxi využívány pouze na území Asie, jako např. *nedaplatina*<sup>18</sup> v Japonsku, *lobaplatina*<sup>19</sup> v Číně či *heptaplatina*<sup>20</sup> v Jižní Koreji.

Mimo platnaté komplexy byla rovněž studována proléciva s atomem platiny v inertnějším oxidačním stavu +IV<sup>21-23</sup>. Komplexy Pt(IV) s oktaedrickou geometrií a nízkospinovou konfigurací elektronů  $d^6$  jsou relativně odolné vůči substituci. V důsledku toho vykazují sníženou reaktivitu s biologickými nukleofily a zvýšenou stabilitu v tělních tekutinách, a mají tak potenciál dosáhnout buněčného cíle bez předchozí transformace. Díky dostatečné stabilitě se degradace v gastrointestinálním traktu jeví méně pravděpodobná, a tudíž velkou výhodou představuje možnost perorálního podání<sup>24</sup>. Aktivace platičitých proléciv by potenciálně mohla proběhnout až v samotných místech nádoru, čímž by se snížila nežádoucí toxicita mimo cílový nádor, a vylepšily by se tak jejich farmakologické vlastnosti<sup>21</sup>.

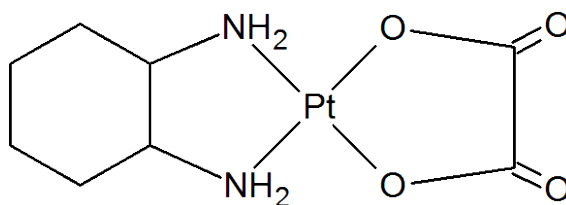
Ligandy v axiálních polohách platičitého komplexu mohou být různě modifikovány s cílem zvýšit selektivitu vůči nádorovým tkáním, zvýšit rozpustnost proléčiva v biologickém prostředí či inhibovat reakce spojené s rezistencí nádorových buněk<sup>21</sup>. Proléčiva jsou následně aktivována extracelulární či intracelulární redukcí *in vivo* za eliminace axiálních ligandů a vzniku cytotoxických platnatých léčiv se čtvercově-planární geometrií<sup>22</sup>. Zástupcem Pt(IV) analogu *cisplatinu* je *satraplatina* (bis(acetato)ammin-dichloridocyklohexylaminplatičitý komplex, Obrázek 4), která se zatím nachází ve fázi klinického testování<sup>24-26</sup>.



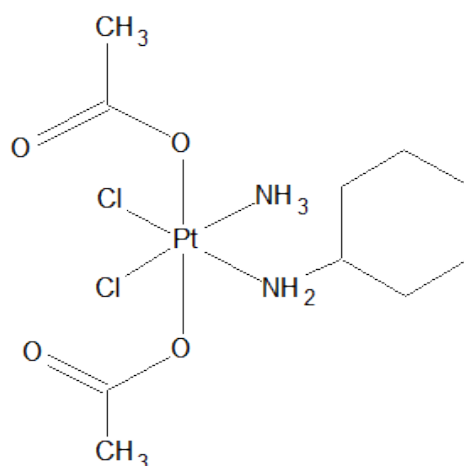
**Obrázek 1:** *Cisplatinu*, *cis*-diammin-dichloridoplatnatý komplex



**Obrázek 2:** *Karboplatina*, *cis*-diammin-cyklobutan-1,1-dikarboxylatoplatnatý komplex



**Obrázek 3:** *Oxaliplatinu*, cyklohexan-1,2-diamin-oxalatoplatnatý komplex



**Obrázek 4:** *Satraplatina*, bis(acetato)ammin-dichloridocyklohexylaminplatičitý komplex

Vedle kancerostatik založených na bázi platiny je věnována pozornost také syntéze protinádorových komplexních sloučenin jiných přechodných prvků, která může poskytnout sloučeniny s širším rozsahem terapeutických účinků, nižší toxicitou a schopností léčit i nádory rezistentní vůči léčivům používaným v současnosti<sup>9,10,27</sup>.

V současné době se v onkologické praxi prozatím využívají pouze komplexy obsahující platinu, avšak sloučeniny některých přechodných kovů, jako je palladium<sup>3</sup>, ruthenium<sup>28</sup>, titan<sup>29</sup> či zlato<sup>5</sup>, se prokázaly jako vhodné kandidáti pro klinické testování.

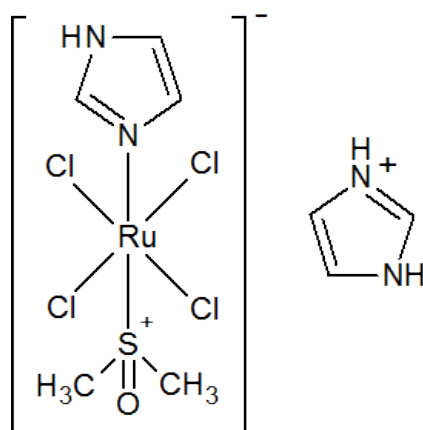
Vzhledem k chemické podobnosti palladia a platiny byly studovány palladnaté analogy komplexů, jako jsou např. *cis*-[Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] a *cis*-[Pd(DACH)Cl<sub>2</sub>], kde DACH = 1,2-diamincyklohexan<sup>3,30,31</sup>. Nicméně ve srovnání s platnatými komplexy probíhá hydrolyza těchto palladnatých analogů mnohem rychleji. V roztoku velmi ochotně disociují na reaktivní částice, které *in vivo* interagují s mnoha biomolekulami, a v důsledku toho nejsou schopny dosáhnout požadovaných farmakologických cílových míst působení v organismu. *Cis*-[Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] navíc podléhá izomeraci v kancerostaticky neaktivní *trans*-[Pd(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Jako řešení se nabízí příprava Pd(II) komplexních sloučenin s vhodnější odstupující skupinou a jejich stabilizace pomocí silně koordinovaného N-ligandu<sup>31</sup>.

Mezi komplexními sloučeninami ruthenia vyvstali dva velmi nadějní zástupci s cytostatickými účinky, NAMI-A (imidazolium *trans*-tetrachlorido(1H-imidazol)-(S-dimethylsulfoxid)ruthenitý komplex (ImH)(*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(Im)(DMSO)]), Obrázek 5) a KP-1019 (indazolium *trans*-tetrachloridobis(1H-indazol)ruthenitý komplex (InH)(*trans*-[RuCl<sub>4</sub>(In)<sub>2</sub>], Obrázek 6), resp. jeho sodná sůl pod označením NKP-1339<sup>32</sup>. Tyto strukturně podobné komplexní Ru(III) sloučeniny, které se dostaly až do klinických studií,

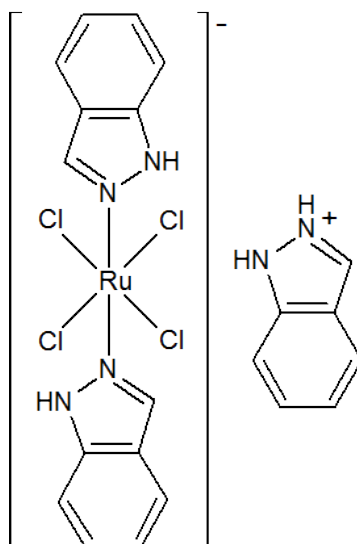
se v hypoxickém prostředí cílových nádorových buněk redukuje na reaktivnější Ru(II) sloučeniny, čímž se aktivuje jejich biologický účinek. Klinické testování NAMI-A bylo ukončeno z důvodu nízké aktivity na jedné straně a poměrně vysoké toxicity na straně druhé<sup>33,34</sup>. Další potenciální sloučeniny ruthenia představují polosendvičové komplexní sloučeniny s rutheniem v oxidačním stavu +II s obecnou strukturou  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-aren})(\text{N},\text{N}')\text{X}]^+$ , které taktéž vykazují protinádorovou aktivitu<sup>4,28,31,32,35</sup>.

První komplex na bázi titanu, jehož protinádorové účinky byly klinicky testovány, byl *budotitan* (diethoxybis(1-fenylbutan-1,3-dionato)titanický komplex, Obrázek 7)<sup>36,37</sup>. Kancerostatickou aktivitu vykazoval také titanocen se sendvičovou strukturou (bis( $\eta^5$ -cyklopentadienyl)titanický dichlorid  $[\text{TiCp}_2\text{Cl}_2]$ , kde Cp = cyklopentadienyl)<sup>29,38</sup>, avšak klinické testy obou výše uvedených sloučenin titanu byly pozastaveny kvůli velké míře toxicity<sup>33</sup>.

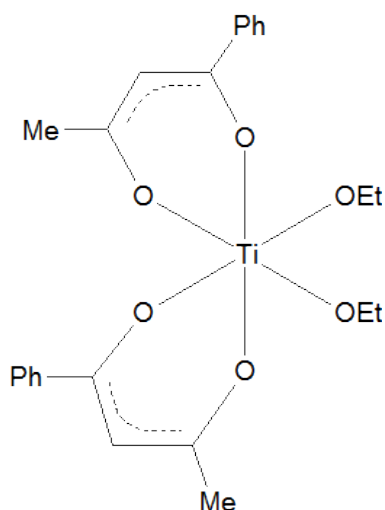
Čtvercově-planární komplexy Au(III), jež jsou izoelektronové s Pt(II), se rovněž projeví jako potenciálně využitelné v rámci nádorové terapie, jako např. dichlorid bis(diethylentriamin)-chloridozlatitý  $[\text{Au}(\text{dien})_2\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , kde dien = diethylentriamin, či dichlorid terpyridin-chloridozlatitý  $[\text{Au}(\text{terpy})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ , kde terpy = terpyridin. Ve srovnání s jejich platnatými analogy jsou však zlatité komplexy méně stabilní kvůli jejich snadné hydrolyze a redukci na kovové zlato ve fyziologickém prostředí<sup>5,31</sup>.



**Obrázek 5:** NAMI-A, imidazolium *trans*-tetrachlorido(1H-imidazol)-(S-dimethylsulfoxid)ruthenitý komplex



**Obrázek 6:** KP-1019,  
indazolium *trans*-tetrachlorido-bis(1H-indazol)ruthenitý komplex

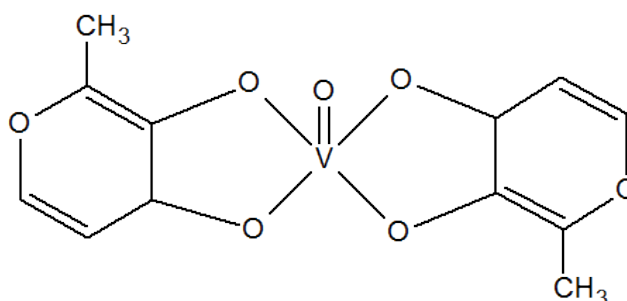


**Obrázek 7:** *Budotitan*, diethoxybis(1-fenylbutan-1,3-dionato)titaničitý komplex

Kromě kancerostatických léčiv jsou v lékařství hojně využívány i komplexní sloučeniny s jinými biologickými účinky. Sloučenina zlata *auranofin*<sup>6</sup> (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glukopyranosyl(triethylfosfin)zlatný komplex) se využívá pro léčbu revmatoidní artritidy a představuje bezpečnější, orálně používanou alternativu ve srovnání s intramuskulárně podávanými injekcemi obsahujícími zlatné sloučeniny<sup>39,40</sup>. *Auranofin* projevil značné účinky i proti viru HIV<sup>41</sup>. Komplexy na bázi fosfinů zlata byly také studovány pro jejich možné protinádorové účinky<sup>42</sup>.

U vanadu bylo prokázáno, že zvyšuje účinky inzulínu v těle, a jeho sloučeniny se tudíž jeví jako potenciální metaloterapeutika pro léčbu diabetu<sup>43</sup>. Mezi tyto sloučeniny patří např. bis(maltolato)oxovanadičitý komplex (BMOV, Obrázek 8) či bis(pikolinato)oxovanadičitý komplex (VPA), jejichž velkou výhodou je možnost orálního podání, díky čemuž se nabízí jako možné náhražky nepříjemných inzulínových injekcí, které se v současné terapii používají<sup>7</sup>. Studie na zvířatech poskytly přesvědčivý důkaz antidiabetických účinků vanadu, avšak jeho úloha při kontrole lidského diabetu nebyla doposud jednoznačně stanovena<sup>44</sup>.

Pro působení výše uvedených metaloléčiv je zásadní jejich hydrolýza v prostředí lidského organismu a pomocí hydrolýzy jejich následná přeměna v biologicky aktivní formy.



**Obrázek 8:** BMOV, bis(maltolato)oxovanadičitý komplex

## 2.2 Hydrolýza

Hydrolýza představuje jeden z dějů klíčových pro aktivitu biologicky aktivních sloučenin v prostředí biologických systémů. Prostřednictvím hydrolýzy zpravidla dochází k aktivaci těchto látek, čímž je umožněno jejich působení v lidském organismu. Kupříkladu protinádorová aktivita komplexních sloučenin platiny je dána jejich schopností kovalentně se vázat se na dusíkaté báze (konkrétně guanin a adenin) nukleových kyselin, čímž nevratně poškodí jejich strukturu a následně vyvolají apoptózu v cílových rakovinných buňkách<sup>15,45</sup>. Před samotnou interakcí s DNA však molekula léčiva nejprve podléhá hydrolýze *in vivo*, při které jsou odstupující skupiny komplexu (nejčastěji halogenidy) substituovány molekulami vody<sup>13</sup>.

Hydrolýza je rychlost určujícím krokem pro aktivaci léčiva a následnou tvorbu aduktu M-DNA<sup>46-49</sup>. Kinetika substituce ligandů vázaných na centrální atom hraje klíčovou roli v aktivitě metaloterapeutických komplexních sloučenin. Dle modelů na bázi *cisplatin*, ligandy s N-donorovým atomem jsou vůči substituci inertní, zatímco halogenidové ligandy



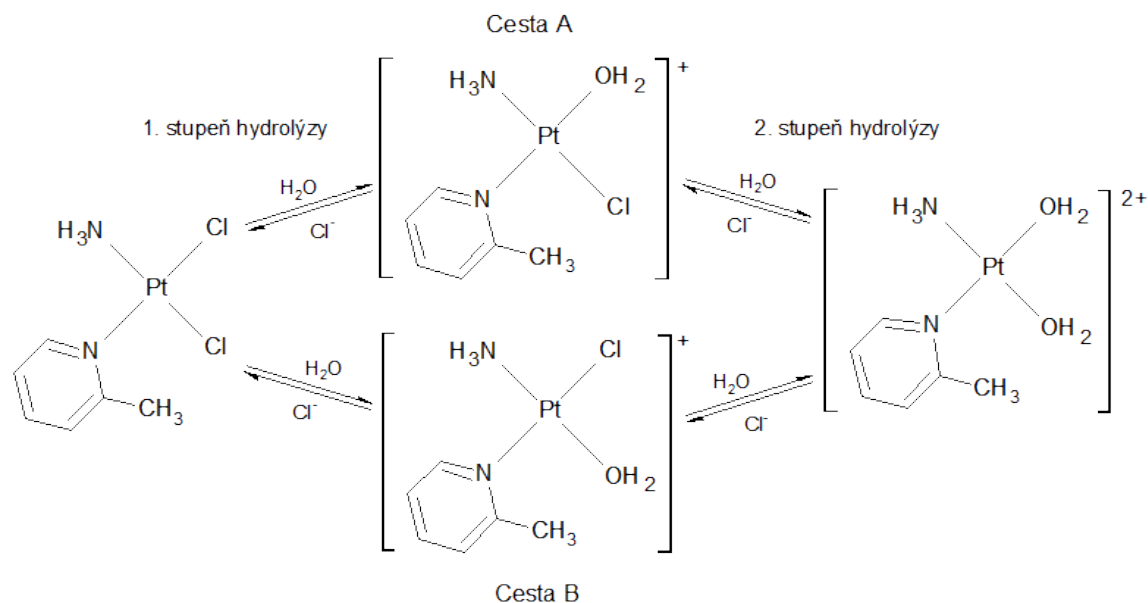
ve fyziologických podmínkách podléhají substituci. Při vazbě atomu platiny na bázi DNA nedochází přímo k substituci halogenidu, ale navázání probíhá prostřednictvím aquakomplexu<sup>45,46,50</sup>, jež se ukázal jako více reaktivní vůči dusíkatým bázím, než je tomu tak u odpovídajícího halogenidokomplexu<sup>51</sup>. Koordinovaná molekula vody je totiž snadněji nahraditelná silnějším nukleofilem. V souvislosti s tím se monohydratovaný komplex *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> ve srovnání s *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] projevil jako více cytotoxický na základě větší akumulace platiny v buňkách a početnější tvorby aduktu s DNA<sup>51,52</sup>.

### 2.2.1 Mechanismus hydrolyzy čtvercově-planárních komplexů

Teoretické studium čtvercově-planárních platnatých komplexů pomocí kvantově-chemických DFT metod poukazuje na dvoustupňový proces hydrolyzy<sup>50,53–57</sup>. V případě komplexu s obecnou strukturou *cis*-[MNN'X<sub>2</sub>], za přítomnosti dvou odlišných N-ligandů a dvou odstupujících ligandů X, se nabízí dvě možné reakční cesty hydrolyzy, a to vždy substituce jednoho odstupujícího ligandu molekulou vody následovaná substitucí druhého odstupujícího ligandu (Obrázek 9). Substituce probíhá přes deformovaný trigonálně-bipyramidální přechodný stav, přičemž centrální atom kovu, odstupující ligand a vstupující molekula vody se spolu nacházejí v jedné ekvatoriální rovině s malým úhlem X–Pt–OH<sub>2</sub> ≈ 70°, charakteristickým pro nukleofilní substituce platnatých komplexů. Tento malý úhel minimalizuje odpuzování mezi d-elektrony kovu a elektronovými páry vstupující a odstupující skupiny<sup>50,53,54</sup>. K minimalizaci odpuzování u tranzitního stavu přispívají také změny v délkách vazeb mezi kovem a odstupujícím, resp. vstupujícím ligandem, které byly zjištěny jako značně delší než v příslušném reaktantu, resp. produktu, a to o 0,3 Å pro vazbu Pt-Cl (odstupující ligand) a o 0,4 Å pro vazbu Pt-O (vstupující ligand) u příkladu *cis*platiny<sup>49</sup>.

Na základě studií Yong Zhang a kol.<sup>58</sup> pomocí DFT metod bylo dále zjištěno, že nejdůležitější strukturní změny v průběhu hydrolyzy se projevují v délce vazby mezi kovem a odstupujícím ligandem, v délce vazby mezi kovem a vstupujícím ligandem, ve vazebném úhlu odstupující ligand-kov-vstupující ligand, ve vazebném úhlu odstupující ligand-kov-substituce nezúčastněný ligand v ekvatoriální rovině a ve vazebném úhlu vstupující ligand-kov-substituce nezúčastněný ligand v ekvatoriální rovině. Všechny tyto parametry poukazují na to, že k zásadním strukturním změnám v průběhu hydrolyzy dochází v ekvatoriálně rovině přechodné trigonální bipyramidy. Kromě strukturních změn dochází v ekvatoriální rovině také k významným změnám v rozložení elektrického náboje.

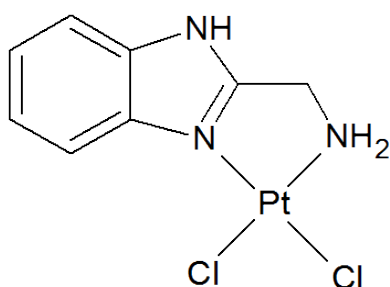
Výše popsané charakteristiky mechanismu hydrolýzy odpovídají bimolekulární nukleofilní substituci. Koexistence slabých vazeb odstupující skupiny a vstupující molekuly vody s centrálním atomem platiny v pentakoordinovaném tranzitním stavu naznačují asociativní mechanismus<sup>57-59</sup>.



**Obrázek 9:** Schematické naznačení možného průběhu hydrolýzy komplexu  $cis\text{-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)\text{Cl}_2(2\text{-methylpyridin})]$

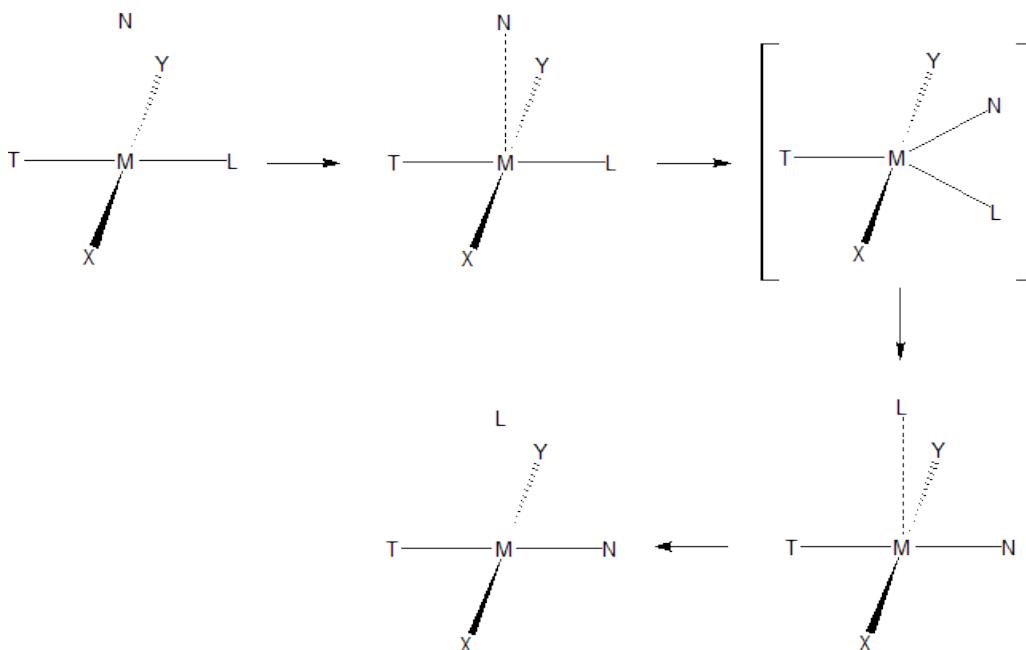
Z energetického hlediska je aktivační bariéra pro první krok hydrolýzy zpravidla menší než při druhém kroku za vzniku diaquakomplexu<sup>53-55</sup>. Např. pro *cisplatinu* byly zjištěny aktivační energie 24,5 kcal/mol pro první krok hydrolýzy a 33,2 kcal/mol pro druhý krok<sup>60</sup>. Možnou příčinou vyšší energetické bariéry u druhého kroku hydrolýzy je v případě *cisplatiny* potřeba dalšího množství energie k odstranění chloridového ligandu z již pozitivně nabitého monoaquakomplexu<sup>50</sup>.

Důležitým faktorem s potenciálním vlivem na mechanismus hydrolýzy je *trans*-efekt<sup>61</sup>. Mitra a kol. při studiu hydrolýzy komplexu  $[\text{Pt}(\text{AMBIM})\text{Cl}_2]$ <sup>50</sup> (Obrázek 10), kde AMBIM = 2-aminomethylbenzimidazol, došli k závěru, že při hydrolýze představuje energeticky výhodnější cestu ta, při které dochází nejprve k substituci chloridového ligandu v *trans* poloze vůči benzimidazolovému atomu dusíku, který má větší *trans*-efekt, a posléze až k substituci chloridového ligandu v *trans* poloze vůči atomu dusíku aminoskupiny.



**Obrázek 10:**  $[\text{Pt}(\text{AMBIM})\text{Cl}_2]$ , 2-aminomethylbenzimidazol-dichloridoplatnatý komplex

Cooper a kol.<sup>59</sup> navrhli obecný mechanismus bimolekulární nukleofilní substituce na čtvercově-planárních platnatých komplexů dle Obrázku 11. Předpokládaný asociativní mechanismus zpočátku probíhá přistoupením molekuly nukleofilu za vzniku slabého čtvercově-pyramidálního komplexu a následně pokračuje přeměnou geometrie na deformovaný trigonálně-bipyramidální tranzitní tvar, přičemž M = kov, N = nukleofil, L = odstupující skupina, T = ligand nezúčastněný na substituci v ekvatoriální rovině a X a Y = ligandy nezúčastněné na substituci v axiální rovině. Práce Coopera a kol. dále poukazuje na relativně malý úhel N-M-L (okolo 70-85°) a prodloužené vazebné délky v ekvatoriální rovině vzhledem k délkám vazeb v rovnovážném stavu.



**Obrázek 11:** Mechanismus bimolekulární nukleofilní substituce u čtvercově-planárního komplexu přechodného kovu

## 2.2.2 Pentakoordinovaný metastabilní meziprodukt hydrolýzy

Kromě výše popsaného mechanismu, jenž probíhá jedнокrokově přes trigonálně-bipyramidální tranzitní stav, se také v průběhu hydrolýzy nabízí možnost existence pentakoordinovaného metastabilního meziproduktu. Jeden z hlavních argumentů podporujících tuto možnost se opírá o existenci jiných stabilních pentakoordinovaných nízkospinových komplexů  $d^8$  kovů jako např.  $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$  či  $[\text{Pt}(\text{SnCl}_3)_5]^{62}$ . Tyto komplexy však obsahují silné  $\pi$ -akceptorové ligandy ( $\text{CO}$ ,  $\text{SnCl}_3^-$ ), zatímco u převážně  $\sigma$ -donorových ligandů *cisplatin* ( $\text{NH}_3$  a  $\text{Cl}^-$ ) nebyly pentakoordinované meziprodukty prokázány<sup>49,63–65</sup>. Doposud tedy neexistují žádné experimentální či teoretické studie mechanismů substituce čtvercově-planárních komplexních sloučenin  $d^8$  kovů s  $\sigma$ -donorovými ligandy, které by prokazovaly existenci pentakoordinovaných metastabilních meziproduktů.

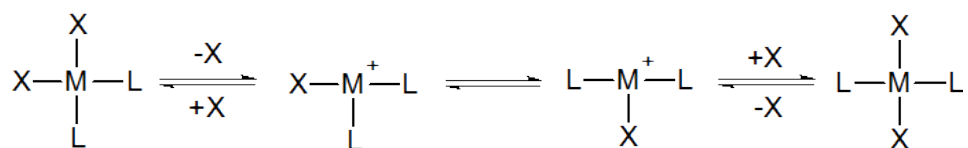
## 2.3 Izomerie

U čtvercově-planárních komplexů  $d^8$  přechodných kovů  $\text{Rh}(\text{I})$ ,  $\text{Ir}(\text{I})$ ,  $\text{Pd}(\text{II})$ ,  $\text{Pt}(\text{III})$  a  $\text{Au}(\text{III})$  lze rozlišovat izomery v uspořádání *cis* a *trans*. Studium těchto geometrických izomerů je primárně zaměřeno na komplexy  $\text{Pt}(\text{II})$  a  $\text{Pd}(\text{II})$  vzhledem k snadné přípravě komplexů typu  $[\text{ML}_2\text{X}_2]$ , kde  $\text{M} = \text{Pt}$  či  $\text{Pd}$ ,  $\text{L} =$  neutrální ligandy a  $\text{X} =$  aniontové ligandy<sup>66</sup>. Právě tato izomerie, jež se vyskytuje u terapeuticky potenciálních čtvercově-planárních komplexních sloučenin, může mít vliv na jejich biologickou aktivitu<sup>30,48</sup>.

### 2.3.1. Mechanismus izomerace čtvercově-planárních komplexů

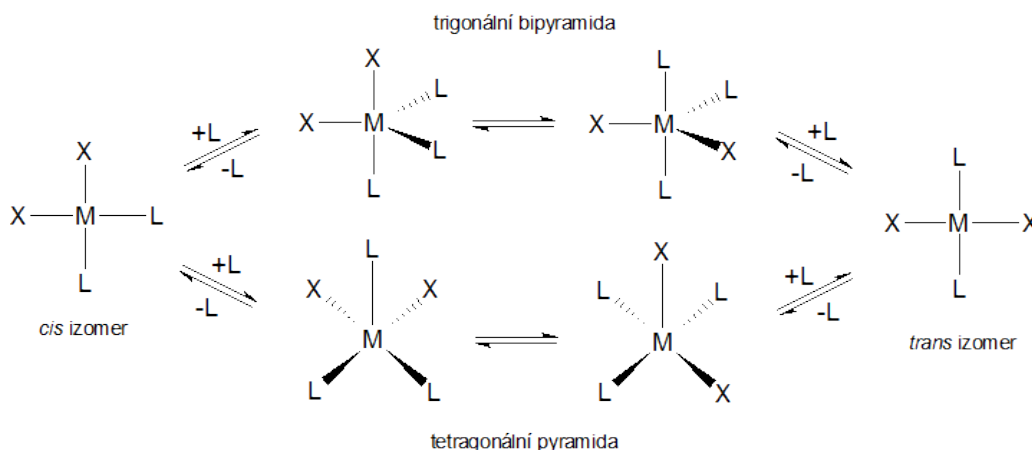
Pro izomeraci čtvercově-planárních komplexů se obecně nabízí dva základní mechanismy, a to eliminačně-adiční a adičně-eliminační mechanismus.

U prvně jmenovaného, eliminačně-adičního mechanismu (Obrázek 12) se předpokládá eliminace některého z ligandů v *cis* komplexu, následné přeuspořádání zbylých koordinovaných ligandů a opětovná koordinace ligandu za vzniku druhého geometrického izomeru, *trans*. Meziproduktem tohoto mechanismu je nejpravděpodobněji trikoordinovaný komplex T-tvaru<sup>67</sup>.



**Obrázek 12:** Eliminačně-adiční mechanismus izomerace

V případě adičně-eliminačního mechanismu (Obrázek 13) se předpokládá průběh izomerace přes pentakoordinovaný meziprodukt. Konkrétně se uvažuje navázání dalšího ligandu (nejčastěji molekula rozpouštědla) na centrální atom *cis*-komplexu za zvýšení koordinačního čísla ze čtyř na pět, přesmyk a opětovné odštěpení ligandu za vzniku komplexu s původní čtvercově-planární geometrií, avšak již v opačném, *trans*, uspořádání. Pentakoordinovaný meziprodukt může zaujímat tvar tetragonální pyramidy či trigonální bipyramidy<sup>68–70</sup>.



**Obrázek 13:** Adičně-eliminační mechanismus izomerace

Vzhledem k tomu, že jsou čtvercově-planární komplexy  $d^8$  kovů s 16 valenčními elektrony elektronově-deficitní, jako více pravděpodobný mechanismus se jeví druhý zmiňovaný, adičně-eliminační mechanismus za vzniku další donor-akceptorové vazby, a tudíž vzniku stabilnějšího, elektronově-nasyceného meziproduktu o 18 elektronech.

## 2.4 Výpočetní chemie

Výpočetní chemie se zabývá modelováním a počítačovou simulací struktury a vlastností chemických systémů, jako jsou organické a anorganické molekuly, biomolekuly, polymery, léčiva atd., a popisem či predikcí jejich chování teoretickými metodami<sup>71</sup>. Tyto metody se využívají jak k popisu experimentálně měřitelných, kvalitativních i kvantitativních veličin, tak často i k předpovězení veličin problematicky měřitelných či zcela neměřitelných v praxi<sup>72,73</sup>. Výpočetní chemie byla jedním z jejich průkopníků, A. J. Hopfingerem, definovaná jako „kvantitativní modelování chemického chování na počítači metodami teoretické chemie“<sup>74</sup>.

Jak již bylo řečeno výše, teoretická či výpočetní chemie je schopna poskytnout informace o vlastnostech a chování systému, které se experimentálními metodami obtížně získávají či se nedají získat vůbec. Příkladem takových informací jsou uspořádání atomů systému s velmi krátkou dobou existence, tedy např. struktury reaktivních intermediátů nebo tranzitních stavů<sup>75,76</sup>. Dále počítačová chemie umožňuje studium systémů za extrémních podmínek, kterých nelze dosáhnout v laboratoři, jako je velmi vysoká teplota či tlak. Jiným velkým přínosem výpočetní chemie je možnost vyhodnocení různých alternativ týkajících se experimentu (reaktanty, podmínky reakce, reakční prostředí apod.) před jeho samotným uskutečněním s cílem efektivněji využít čas a dostupné zdroje<sup>72</sup>.

Díky značnému rozvoji počítačového hardwaru i softwaru se stala výpočetní chemie velmi atraktivní, široce aplikovanou disciplínou, kterou lze využít k řešení mnoha chemických (studium struktury a vlastností chemických systémů<sup>77,78</sup>, konformačních změn<sup>79,80</sup>, reakčních mechanismů<sup>81,82</sup> apod.) a biochemických (studium kinetiky a mechanismů enzymové katalýzy<sup>83–85</sup> atd.) problémů. Na druhou stranu je třeba říci, že existují také její jisté nevýhody, jako je obtížná či zcela nemožná „simulace“ reálných experimentálních podmínek, časově a hardwarově náročné studium rozsáhlejších systémů apod.

#### 2.4.1 Molekulová mechanika

Molekulová mechanika představuje jeden z hlavních nástrojů teoretické chemie, který popisuje molekulu jako soubor atomů, jejichž vzájemné interakce, vazebné i nevazebné, lze popsat newtonovskou mechanikou<sup>72,86</sup>. Je založena na principech klasické fyziky, která se zabývá makroskopickými tělesy a stav těchto objektů popisuje pomocí jejich polohy a hybnosti<sup>87</sup>.

V případě velkých systémů obsahujících stovky atomů se vzhledem k jejich složitosti nabízí právě molekulová mechanika, která je ve srovnání s kvantovou mechanikou principiálně jednodušší a procesně výrazně nenáročnější<sup>72</sup>. Molekulová mechanika nebere v potaz vnitřní strukturu atomů a k výpočtu nevyužívá vlnovou funkci ani elektronovou hustotu, nýbrž vyjadřuje energii systému pomocí jednoduchých algebraických rovnic, které obecně reprezentují vztah mezi strukturou systému a jeho energií<sup>72,73</sup>. Soubor těchto rovnic s jejich přidruženými konstantami se nazývá silové pole (FF, z angl. force field)<sup>82</sup>:

$$E_{FF} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{el}$$

Silové pole vyjadřuje celkovou energii systému ( $E_{FF}$ ) a obvykle se dělí na složky energie týkající se interakcí vazebných a nevazebných. Mezi vazebné interakce spadají energetické příspěvky související s deformací vazebných délek ( $E_{str}$ ), vazebných úhlů ( $E_{bend}$ ) a torzních úhlů ( $E_{tors}$ ). Do nevazebných interakcí jsou pak zahrnuty energetické příspěvky van der Waalsových sil ( $E_{vdw}$ ) a elektrostatických interakcí ( $E_{el}$ )<sup>72,86,88</sup>.

Různá silová pole se pak liší počtem výrazů v souboru rovnic, složitostí daných výrazů a způsobem, jakým byly získány přidružené konstanty<sup>73</sup>. Řešením těchto rovnic se hledá takové vzájemné prostorové uspořádání atomů, pro které je energie systému nejnižší. Velikost energie ovlivňují právě vzájemné interakce mezi atomy, přičemž výsledný stav je obecně kompromisem maximalizujícím atraktivní interakce a minimalizujícím interakce repulzivní<sup>71,86</sup>.

Výpočty molekulové mechaniky jsou rychlé a efektivní, na druhou stranu však jejich jednoduchá fyzikální koncepce a empirický charakter přináší také mnoho nedostatků a omezenou aplikovatelnost, která především pramení z neschopnosti pracovat s elektronovou strukturou, a tudíž i s vlastnostmi, které na ní „zásadněji“ závisí<sup>72,73,88</sup>. Molekulovou mechaniku lze proto aplikovat pouze na systémy v základním stavu, nikoliv ve stavu excitovaném, nelze s její pomocí detailněji studovat reakční mechanismy apod.

Přesných výsledků je u molekulové mechaniky možno dosáhnout pouze v případě správně parametrizovaných systémů<sup>73</sup>. Molekuly se strukturou značně odlišnou od referenčních systémů, jež byly použity k definování silového pole, nelze spolehlivě studovat. Pro takovéto systémy je nutné určit parametry nové, které se dají získat fitováním dostupných experimentálních dat či dat z velmi přesných *ab initio* kvantově-chemických výpočtů. Dále vzhledem k tomu, že jsou chemické vazby explicitně zahrnuty v silovém poli, nelze také pomocí molekulové mechaniky zkoumat reakce, při kterých vazby v systému vznikají či zanikají<sup>72,86</sup>. Molekulová mechanika je důležitým nástrojem především biochemiků a molekulárních biologů, kterým nabízí možnost studovat velké chemické systémy, jako jsou proteiny a segmenty DNA<sup>73</sup>.

## 2.4.2 Kvantová mechanika

Kvantová mechanika je druhým pilířem výpočetní chemie a zabývá se částicemi na atomární a subatomární úrovni či jejich soubory. Právě na atomární a subatomární úrovni, má-li být správně popsána, nelze zanedbat dualistický (vlnový a korpuskulární) charakter pohybového stavu a dalších vlastností částic. V tomto smyslu kvantová mechanika rozšiřuje mechaniku klasickou. Oproti molekulové mechanice není stav mikročástic determinován jejich polohou a hybností, nýbrž vlnovou funkcí<sup>89</sup>. Vlnovou funkci lze určit pomocí Schrödingerovy rovnice, hlavního postulátu kvantové chemie<sup>72,73</sup>.

Schrödingerovu rovnici vyjadřujeme v její nejjednodušší formě takto<sup>90</sup>:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

kde  $\hat{H}$  je Hamiltonův operátor a pro systém složený z  $n$  elektronů a  $N$  jader má tvar:

$$\hat{H} = T_e + T_n + V_{en} + V_{nn}$$

přičemž  $T_e$  je kinetická energie elektronů,  $T_n$  kinetická energie jader,  $V_{en}$  potenciální energie elektrostatické interakce mezi elektrony a jádry,  $V_{ee}$  potenciální energie elektrostatické interakce mezi elektrony a  $V_{nn}$  potenciální energie elektrostatické interakce mezi jádry. Člen  $E$  ve Schrödingerově rovnici představuje energii systému, který je popsán vlnovou funkcí  $\Psi$ . Řešením Schrödingerovy rovnice se následně získají stacionární stavy  $\Psi_k$  s diskrétními hodnotami energie  $E_k$ <sup>72</sup>.

Metody kvantové chemie jsou obecně vhodné k popisu geometrie, elektronové struktury a energetiky známých i doposud nepřipravených sloučenin, a dále vlastností či procesů závislých na detailní znalosti elektronové struktury. Lze je v zásadě rozdělit do tří základních skupin, a to na metody *ab initio*, metody semiempirické a metody založené na teorii funkcionálu hustoty (DFT, z angl. density functional theory)<sup>91</sup>. *Ab initio* metody přímo řeší Schrödingerovu rovnici za využití různých aproximací<sup>87</sup>. U semiempirických metod je ve výpočtech uvažována pouze část elektronů, obvykle elektrony valenční, zatímco jádro a ostatní elektrony jsou řešeny prostřednictvím empiricky získaných konstant<sup>73</sup>. DFT metody se od *ab initio* a semiempirických metod fundamentálně liší rozdílným přístupem, který se namísto hledání vlnové funkce primárně zaměřuje na elektronovou hustotu<sup>87</sup>.

Výběr vhodné metody závisí na velikosti studovaného systému, vlastnostech, které hodláme analyzovat, hardwarovém a softwarovém vybavení a v neposlední řadě také na odbornosti uživatele<sup>72</sup>.



### 2.4.3 Ab initio metody

Termín *ab initio* pochází z latiny a v překladu znamená „od počátku“<sup>87</sup>, což vystihuje charakter těchto metod, které přímo vycházejí z teoretických předpokladů, bez zahrnutí experimentálních dat<sup>71,86</sup>. Na tyto metody lze pohlížet jako na aproximativní kvantově-chemické výpočetní metody využívající různé, většinou matematické aproximace<sup>87</sup>. Mezi nejběžnější *ab initio* metody lze zařadit Hartree-Fockovu metodu<sup>92,93</sup>, metodu konfigurační interakce (CI, z angl. configuration interaction)<sup>94</sup>, Møller-Plessetovu poruchovou metodu (MP)<sup>95</sup> či metodu spřažených klastrů (CC, z angl. coupled clusters)<sup>96</sup>, přičemž poslední tři zmíněné metody se řadí do skupiny tzv. post-HF metod (viz dále)<sup>73</sup>.

Důležitým krokem každé *ab initio* metody je výběr vhodné sady bází, což je sada funkcí používaných k popisu tvaru atomových orbitalů<sup>71</sup>. Velikost dané báze určuje počet orbitalů, jež budou při výpočtech uvažovány, což má také následně vliv na správnost a přesnost získaných výsledků. Je zřejmé, že ideální výsledek by mohl být dosažen použitím nekonečně velké báze, avšak u takových výpočtů by se rovněž nekonečně znásobily i hardwarové a časové nároky. Proto je výběr báze určitým kompromisem mezi správností a efektivností výpočtů<sup>72</sup>.

Kromě volby vhodné báze může mít značný vliv na kvalitu výsledků také zahrnutí relativistického efektu, který se projevuje u rychle se pohybujících částic mikrosvěta a spočívá v tom, že čím více se jejich rychlost blíží rychlosti světla, tím větší je jejich hmotnost<sup>73</sup>. Vliv relativistického efektu závisí na protonovém čísle. Zatímco u lehkých prvků jsou přitažlivé síly mezi jádrem a elektronovým obalem malé, jádra těžších prvků obsahující větší množství protonů již elektrony přitahují velkou mírou, a tudíž elektrony v okolí takového jádra dosahují mnohem větších rychlostí, blížících se rychlosti světla<sup>97,98</sup>. Pro správný popis chování těžších prvků je tedy uvažování tohoto efektu zásadní, jelikož v opačném případě lze získat výsledky se značnou chybou. Naopak u lehkých prvků je příspěvek k energii systému pramenící z relativistického efektu relativně malý a zahrnutí tohoto efektu není nutné, jelikož kvalita výsledku se zlepší pouze minimálně, zatímco výpočetní čas bude výrazně delší<sup>73</sup>.

Hlavní nevýhodou *ab initio* metod je jejich nákladnost, jelikož tyto metody, v závislosti na míře aproximací, volbě báze a charakteru analyzovaného problému, mohou vyžadovat značné množství výpočetního času a prostoru pro dočasné ukládání dat<sup>73</sup>. Obecným cílem je dosažení optimálních výsledků za využití přiměřeného času a nákladů.

### 2.4.3.1 Hartree-Fockova metoda

Nejběžnější *ab initio* metodou je Hartree-Fockova (zkráceně HF) metoda<sup>92,93</sup>. Hartree-Fockova metoda využívá aproximace uvažující model elektronu ve zprůměrovaném elektromagnetickém poli, vytvořeným kladně nabitým jádrem a všemi ostatními záporně nabitými elektrony, pročež se tato metoda řadí mezi metody self-konzistentního pole (SCF, z angl. self-consistent field)<sup>98</sup>. Toto elektromagnetické pole zastupuje pouze zprůměrovaný efekt všech částic, a dochází tedy k zanedbání vzájemných interakcí mezi elektrony<sup>73</sup>. V důsledku toho je získaná hodnota energie pomocí HF metody vždy vyšší o hodnotu tzv. korelační energie oproti skutečné energii systému<sup>72,86</sup>.

Použitím dostatečně velkýchází je možné vypočítanou energii snížit až ke tzv. Hartree-Fockově limitě, která představuje nejnižší hodnotu energie systému, jež lze HF metodou dosáhnout<sup>87</sup>. Ke skutečné hodnotě energie se také lze přiblížit díky již výše vyjmenovaným post-HF metodám, které se využívají po dokončené HF kalkulaci a které už uvažují vzájemnou interakci mezi elektrony, a tudíž korelují a zpřesňují původní výsledky poskytnuté HF metodou<sup>72,73</sup>.

### 2.4.4 Semiempirické metody

Semiempirické metody představují modifikaci Hartree-Fockových kalkulací, u kterých největší podíl výpočetního času zabírají matematické operace s integrály. Aproximací či úplným zanedbáním některých z těchto integrálů lze značně snížit časovou náročnost výpočtů<sup>86,98</sup>, aniž by, v případě výpočtu některých parametrů, došlo k zásadnímu ovlivnění přesnosti získaných informací. Semiempirické metody toho dosahují částečně tím, že ve výpočtech zvažují pouze valenční elektrony systému a ostatní elektrony ve vnitřních vrstvách elektronového obalu začleňují k atomovému jádru<sup>87</sup>. Opodstatněním této aproximace je fakt, že předmětem zkoumání bývají právě elektrony ve valenční vrstvě, protože právě ty se dominantně podílí na vzniku chemických vazeb a dalších fyzikálně-chemických a chemických vlastnostech molekul a jejich souborů<sup>73</sup>. Částečnou empirickou parametrizaci semiempirické metody, podobně jako metody molekulově-mechanické, získávají „přizpůsobením“ výsledků experimentálními datům či datům získanými velmi přesnými *ab initio* kvantově-chemickými výpočty<sup>86</sup>. Tyto parametry pak nahrazují integrály vyloučené z výpočtů<sup>88</sup>.

Výhodou semiempirických metod je, že jsou značně rychlejší než *ab initio* výpočty. Na druhou stranu nemusí být jejich výsledky natolik spolehlivé. Pokud se jedná o výpočet molekuly podobné molekulám v databázi, použitým k parametrizaci metody, pak mohou být výsledky velice příznivé, což platí také u výpočtů molekulové mechaniky. Avšak v případě velké odlišnosti od parametrizační sady lze očekávat většinou neuspokojivé výsledky<sup>73,87</sup>.

#### 2.4.5 Teorie funkcionálu elektronové hustoty

Metody teorie funkcionálu elektronové hustoty (DFT, z angl. density functional theory)<sup>91</sup> představují určitou alternativu klasických *ab initio* metod. Jsou zpravidla rychlejší, v některých případech i přesnější<sup>87</sup>. DFT metody, stejně jako HF metody, taktéž využívají model zprůměrovaného elektromagnetického pole<sup>86</sup>, ale v porovnání s *ab initio* SCF metodami studují zkoumané systémy rozdílným způsobem<sup>91</sup>.

Celková energie systému je u DFT metod namísto vlnové funkce určena rozložením elektronové hustoty<sup>87</sup>. Zatímco u *ab initio* metod se hledá elektronová vlnová funkce odpovídající nejnižší energii systému a na základě této vlnové funkce se získává struktura, DFT metody naopak napřed hledají distribuci elektronové hustoty, jež odpovídá nejnižší energii a na základě takto nalezené hustoty dopočítávají vlnovou funkci a z ní vyplývající strukturu systému<sup>72,86</sup>.

DFT metody vyjadřují energii pomocí funkcionálu elektronové hustoty<sup>73</sup>. Funkcionál je obecně zobrazení prostoru funkcí na prostor čísel, tudíž prvkům dané funkce přiřazuje určité číslo<sup>71,87</sup>. Elektronová hustota v tomto případě představuje funkci a funkcionál energii v závislosti na elektronové hustotě<sup>86</sup>.

Energie funkcionálu je daná součtem příspěvků kinetické energie uvažovaných částic (elektronů a jader), potenciální energie těchto částic a repulzní energie mezi elektrony<sup>86</sup>. Poslední energetickým příspěvkem je tzv. výměnná korelační energie, která reprezentuje příspěvky energie pocházející z výměnných interakcí. Konkrétní funkcionál následně určuje, jakým způsobem jsou počítány jednotlivé energetické příspěvky. Existuje velké množství různých funkcionálů, které mají své výhody a nevýhody<sup>13</sup>. Některé byly vyvinuty ze základů kvantové mechaniky, některé pracují s parametrizačními funkcemi, existují tedy v podstatě *ab initio* a semiempirické verze DFT metod<sup>87</sup>.

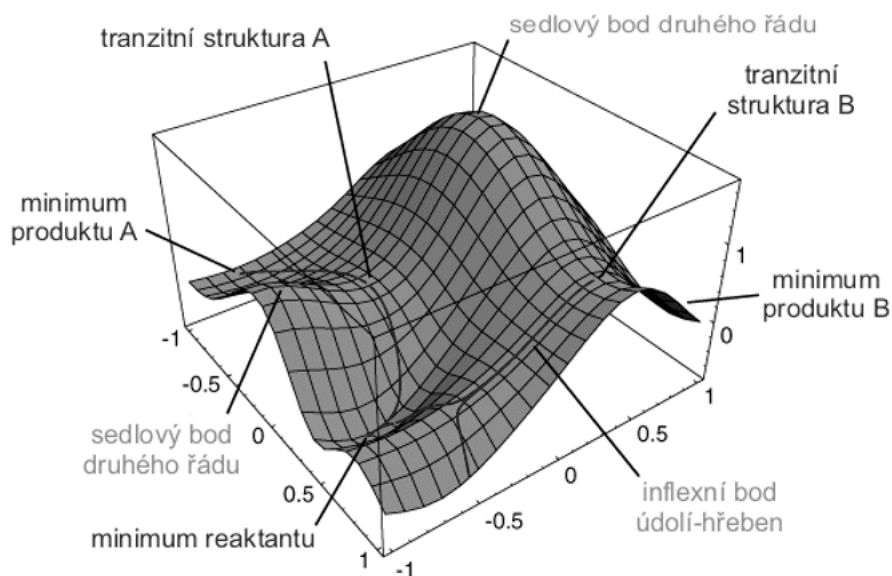
Nejjednodušší model představuje aproximace lokální hustoty (LDA, z angl. local density approximation), která je navržena pro systémy, kde je elektronová hustota značně homogenní<sup>86,87</sup>. Funkcionály odvozené od této aproximace pracují pouze s velikostí elektronové hustoty a nazývají se funkcionály lokální. Složitější funkcionály pak pracují jak s elektronovou hustotou, tak i s jejím gradientem, a nazývají se gradientově-korelované<sup>86,98</sup>. Jako příklad lze uvést funkcionál BLYP tvořený jednoparametrovým Beckeho gradientově-korelovaným výměnným funkcionálem (B)<sup>99</sup> a gradientově-korelovaným korelačním funkcionálem Leeho, Yanga a Parra (LYP)<sup>100</sup>.

Vedle výše zmíněných typů funkcionálů existují ještě tzv. hybridní funkcionály, které kombinují HF metodu s DFT přístupem. Pomocí těchto funkcionálů jsou výpočty přesnější a rychlejší než při samotném použití HF či DFT metody. Příkladem hybridního funkcionálu je tříparametrový B3LYP, který kombinuje prvky HF (Beckeho parametry) spolu s prvky DFT (již výše uvedený funkcionál Leeho, Yanga a Parra).

## 2.5 Hyperplocha potenciální energie

Závislost potenciální energie systému na jeho geometrii popisuje hyperplocha potenciální energie (PES, z angl. potential energy surface, Obrázek 14). Každý bod této plochy představuje určité uspořádání atomů o daných souřadnicích, kterému přísluší hodnota energie odpovídající výšce povrchu v tomto bodu<sup>71</sup>. Pro dvouatomovou molekulu je PES dvojrozměrnou funkcí závislosti potenciální energie na meziatomové vzdálenosti, pro větší systémy se pak PES stává funkcí vícerozměrnou. V případě nelineární molekuly o  $N$  atomech se bude jednat o  $3N - 6$  rozměrný prostor<sup>88,101</sup>.

Rovnovážné geometrie reaktantů, produktů a meziproductů se nacházejí v tzv. minimech hyperplochy, které poznáme tak, že posun na hyperploše od minima jakýmkoli směrem vede ke konfiguraci systému s vyšší energií<sup>88</sup>. Minimum může být buď lokální, tj. nejnižší bod PES v určité oblasti hyperplochy, či globální, tj. nejnižší minimum na celé hyperploše<sup>71,88</sup>. Mimo to se dají také lokalizovat tranzitní stavy, které se nacházejí v sedlových bodech a reprezentují energeticky nejnáročnější geometrické uspořádání na cestě mezi dvěma sousedícími minimy<sup>86,101</sup>. Jejich geometrie je z principu nestabilní. V důsledku toho se systém v oblasti tranzitního stavu nachází velmi krátce (v řádech femtosekund), samotný tranzitní stav nelze izolovat a je jen velmi obtížně detekovatelný<sup>102</sup>.



**Obrázek 14:** Hyperplocha potenciální energie<sup>103</sup>

### 2.5.1 Optimalizace geometrie

Geometrická struktura a hodnota energie odpovídající minimům a sedlovým bodům se dá zjistit buď experimentálně (v případě tranzitních stavů je v drtivě většině výsledkem odhad) či se dá vypočítat teoreticky. Metodami molekulové a kvantové mechaniky lze v současnosti dosáhnout přesnosti určení srovnatelné s experimentálním provedením<sup>88</sup>. Primárním krokem při studiu molekul pomocí výpočetních metod je optimalizace geometrie zkoumaných systémů, tedy geometrie v dané oblasti PES s minimální energií<sup>73,101</sup>. Pomocí optimalizace se pak lokalizují minima (reaktanty, produkty, meziprodukty) a sedlové body (tranzitní stavy). V minimech hyperplochy je první derivace energie, známá jako gradient, nulová vzhledem ke všem souřadnicím<sup>71</sup>. Sedlové body jsou minimy funkce energie ve všech souřadnicích s výjimkou jediné, jež představuje maximum. Jedná se o nejvyšší bod na spojnici dvou minim<sup>88</sup>. Minima a sedlové body hyperplochy se označují jako stacionární body, kdy minimum je stacionární bod 0. řádu, sedlový bod pak stacionární bod 1. řádu. Optimalizací se obvykle lokalizuje stacionární bod nejbližší k geometrii, ze které optimalizace začala. Je tedy třeba počítat, že při optimalizaci s cílem nalezení energetického minima se nabízí několik možností: nalezení globálního minima, lokálního minima nebo sedlového bodu<sup>71,101</sup>.

Samotná optimalizace nedokáže určit povahu stacionárního bodu. Pro jeho charakterizaci je nutné provést derivaci výše diskutované funkční závislosti a výpočet vibračních frekvencí optimalizované geometrie. Při identifikaci stacionárního bodu se frekvence s hodnotou menší než nula označuje jako frekvence imaginární<sup>101</sup>. Imaginární frekvence signalizuje sedlový bod, a počet těchto frekvencí  $n$  pak odpovídá sedlovému bodu  $n$ -tého řádu<sup>71</sup>. Vibrační spektrum minima na PES (reaktant, produkt, meziprodukt) tedy neobsahuje žádnou imaginární frekvenci, vibrační spektrum sedlového bodu 1. řádu (tranzitní stav) právě jednu<sup>101</sup>.

## 2.6 Teorie tranzitního stavu

Teorie tranzitního stavu (neboli také teorie aktivovaného komplexu) přepokládá, že reakce mezi molekulami A a B probíhá přes seskupení atomů těchto reagujících molekul, zvané tranzitní stav či aktivovaný komplex. Tranzitní stav pak představuje určitou konfiguraci, ze kterého se systém může rozpadnout zpět na reaktanty nebo se naopak přeměnit na produkty. Z energetického hlediska reakce probíhá z jednoho energetického minima (reaktanty) do druhého energetického minima (produkty) přes přechodné energetické maximum (tranzitní stav)<sup>89,101</sup>.

### 2.6.1 Lokalizace tranzitního stavu

Tranzitní stavy odpovídají stacionárním bodům 1. řádu a nacházejí se na hyperploše potenciální energie v sedlovém bodě, který je energetickým maximem v jediném směru, odpovídajícím reakční cestě mezi reaktanty a produkty, a minimem ve všech ostatních směrech<sup>71,88</sup>.

Při hledání rovnovážných struktur výchozích látek a produktů, tedy minim na PES, lze po hyperploše v závislosti na změně energie postupovat jakýmkoliv směrem vedoucím k nižší energii. Avšak při hledání struktury tranzitního stavu odpovídajícího sedlovému bodu nelze postupovat libovolným směrem, který by vedl k vyšší energii, nýbrž je třeba také sledovat okolí daného směru. V opačném případě bychom pravděpodobně našli některý z fyzikálně nereálných sedlových bodů vyššího řádu<sup>71,88</sup>.

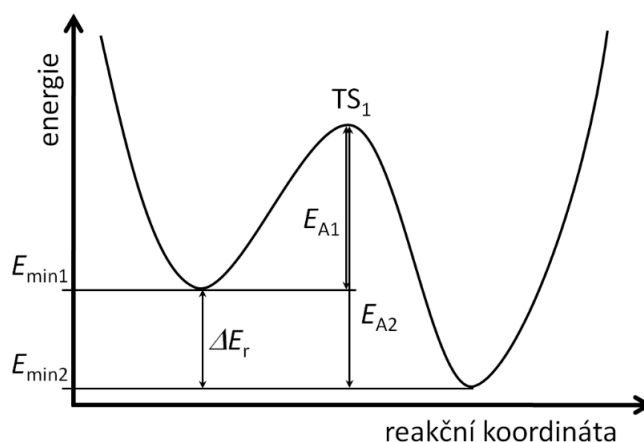
Jak již bylo zmíněno výše, základním kritériem pro charakterizaci stacionárního bodu je přítomnost či nepřítomnost imaginárních frekvencí ve vypočteném vibračním spektru. Ve spektru skutečných struktur (reaktant, produkt, meziprodukt) jsou přítomny jen kladné (reálné) vibrace, avšak u tranzitního stavu lze kromě kladných vibrací zaregistrovat

právě jednu vibraci zápornou, která odpovídá vzniku, resp. zániku chemické vazby při přeměně reaktantu na produkt. Tato imaginární frekvence také určuje směr reakční koordináty od tranzitního stavu k výchozím látkám a produktům<sup>101</sup>.

Z hlediska výpočetní chemie je charakterizace struktury tranzitních stavů obtížnější než u rovnovážných struktur. Nižší úrovně teorie, kam řadíme semiempirické metody, metody DFT využívající aproximaci lokální hustoty (LDA) či *ab initio* metody s malými sadami bází, nemusí popisovat tranzitní struktury tak přesně, jak popisují rovnovážné geometrie<sup>73</sup>.

## 2.7 Průběh chemické reakce

Kromě samotného lokalizování tranzitního stavu chemické reakce nás může mimo jiné zajímat průběh přeměny systému z jednoho minima do druhého z hlediska strukturního či energetického. Závislost potenciální energie na reakční koordinátě, kterou vytvoříme propojením bodů hyperplochy odpovídajících geometrii reaktantů, produktů a tranzitního stavu, je možné znázornit strukturní a energetické změny průběhu chemické reakce<sup>88</sup> (Obrázek 15).

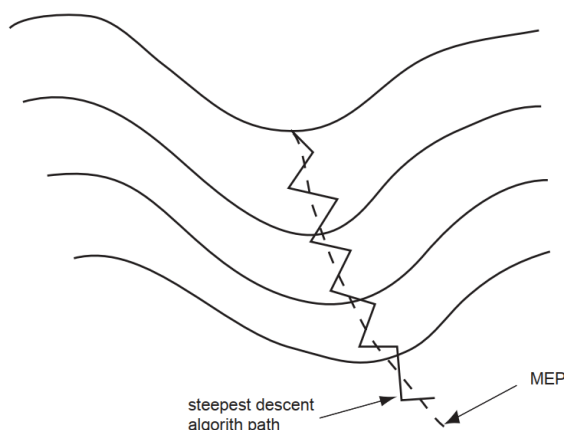


**Obrázek 15:** Závislost potenciální energie na reakční koordinátě.

$E_{min1}$  je energie reaktantů,  $E_{min2}$  je energie produktů,  
 $\Delta E_r$  je energetický rozdíl mezi reaktanty a produkty,  
 $E_{A1}$  a  $E_{A2}$  jsou aktivační energie v příslušném reakčním směru.<sup>101</sup>

V případě, že byl nalezen sedlový bod odpovídající tranzitnímu stavu, je možné určit směr reakční koordináty od tranzitního stavu dolů k reaktantům na jedné straně a k produktům na straně druhé. Od tranzitního stavu k minimům může vést mnoho různých cest. Intrinzní reakční koordináta (IRC, z angl. intrinsic reaction coordinate) je nejstrmější cesta, kterou by částice sestupovala nekonečně malými kroky ze sedlového bodu

k minimům. Směr této křivky určuje vektor odpovídající imaginární frekvenci tranzitního stavu. Metoda nejstrmějšího sestupu s vhodnou velikostí kroků obvykle poskytne cestu, která osciluje kolem cesty minimální energie (MEP, z angl. minimal energy path), jak je znázorněno na Obrázku 16. Takto zjištěná reakční cesta je pro nás přijatelná v případě, že chceme lokalizovat minima co nejefektivněji. Požadujeme-li skutečnou reakční cestu či její lepší aproximaci, jsou potřeba určité korekce<sup>73,88</sup>.



**Obrázek 16:** Metoda nejstrmějšího sestupu poskytuje reakční cestu z tranzitního bodu k minimu, která osciluje kolem skutečné cesty minimální energie (MEP)<sup>73</sup>

Reakční koordináta popisuje strukturní děje probíhající při chemické reakci, jako jsou změny vazebných délek, vazebných úhlů, štěpení vazeb a vznik vazeb nových. Z hlediska energetického potenciální energie systému v průběhu reakce nejprve vzrůstá k maximu, které odpovídá hodnotě aktivační energie  $E_a$ . Aktivační energie  $E_a$  představuje minimální energii, kterou musí molekuly reaktantů při vzájemné srážce mít, aby mohly překonat tzv. energetickou bariéru a přejít na molekuly produktů. Aktivovaný komplex pak přesněji odpovídá souboru atomů v oblasti maxima potenciální energie reakční koordináty a tranzitní stav představuje samotné maximum. Potenciální energie systému po přechodu maxima klesá k hodnotám odpovídajícím potenciální energii produktů (viz Obrázek 15)<sup>89</sup>.

Analýza či předpověď průběhu chemické reakce a nalezení vztahu mezi strukturou a energií systému tak představují jeden z významných cílů výpočetní chemie. Pomocí analýzy teoreticky získaných údajů s dostupnými experimentálními hodnotami je pak možné rozhodnout, zda je uvažovaný mechanismus reakce možný či nikoliv<sup>98</sup>.



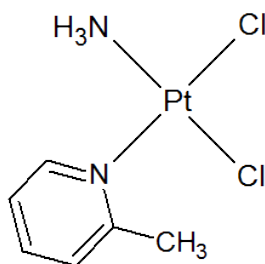
### 3 Výsledky a diskuze

Pro studium mechanismů hydrolyzy a tranzitních stavů byly vybrány čtyři platnaté komplexy s čtvercově-planární geometrií. Obecně se jednalo o *cis* a *trans* komplexy typu  $[MNN'X_2]$ , přičemž M je atom platiny, N a N' jsou dva různé monodentátní ligandy s N-donorovým atomem a X jsou halogenidové ligandy. Konkrétně byly ke studiu zvoleny komplexy *cis*- $[Pt(NH_3)Cl_2(2\text{-methylpyridin})]$  (**1**) (Obrázek 17), *cis*- $[Pt(NH_3)I_2(2\text{-methylpyridin})]$  (**2**) (Obrázek 18), *trans*- $[Pt(NH_3)Cl_2(2\text{-methylpyridin})]$  (**3**) (Obrázek 19) a *trans*- $[Pt(NH_3)I_2(2\text{-methylpyridin})]$  (**4**) (Obrázek 20) připravené a studované na Přírodovědecké fakultě Univerzity Palackého v Olomouci.

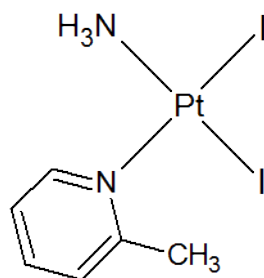
Výpočty byly provedeny programem Gaussian09<sup>104</sup>. Pro modelování vstupních geometrií a vizualizaci získaných výsledků byl použit program GaussView 5.0<sup>105</sup>. Vlastní obrázky a schémata byla nakreslena v programu ChemSketch<sup>106</sup>. Pro výpočty byla použita metoda DFT s hybridním tříparametrovým funkciónem B3LYP, který kombinuje prvky HF (Beckeho parametry) a DFT metody (funkcionál Leeho, Yanga a Parra). Dále byla pro výpočty zvolena báze def2-QVZP, kterou lze použít pro prvky vodík až lanthan a hafnium až radon. Báze def2-QVZP obsahuje polarizační funkci, jež zahrnuje do výpočtů atomové orbitály s vedlejším kvantovým číslem o jednu jednotku vyšším, než jaké se nacházejí v základním stavu<sup>72</sup>.

Jak bude popsáno níže, pro studium mechanismů hydrolyzy byl uvažován její průběh skrze pentakoordinované tranzitní stavy ve tvaru deformované trigonální bipyramidy. Pentakoordinovaný metastabilní meziprodukt nebyl v našem případě nalezen.

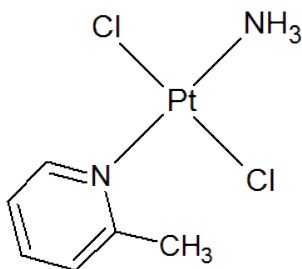
Při substituci jednotlivých ligandů se zároveň předpokládalo, že vstupující ligand bezprostředně nahrazuje konkrétní odstupující ligand, a zaujímá tak ve výsledném produktu jeho pozici. Vzhledem k výše uvažovaným skutečnostem se jevila inverze ligandů v rámci přechodného stavu nepravděpodobná. Provedené analýzy strukturních změn také nenaznačily tendenci studovaných systémů v rámci lokalizovaných tranzitních stavů izomeraci podléhat.



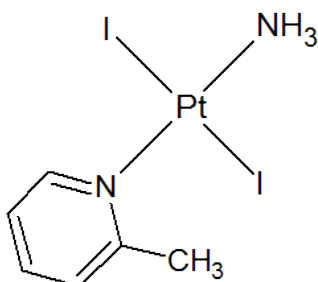
**Obrázek 17:** Komplex **1**, *cis*-ammin-dichlorido-(2-methylpyridin)platnatý komplex



**Obrázek 18:** Komplex 2, *cis*-ammin-dijodido-(2-methylpyridin)platnatý komplex



**Obrázek 19:** Komplex 3, *trans*-ammin-dichlorido-(2-methylpyridin)platnatý komplex



**Obrázek 20:** Komplex 4, *trans*-ammin-dijodido-(2-methylpyridin)platnatý komplex

### 3.1 Metody

Pro studium průběhu hydrolyzy bylo nejprve potřeba určit geometrie všech reaktantů, produktů, meziproduktů a tranzitních stavů analyzovaných mechanismů. Výpočty byly provedeny v programu Gaussian09 výše zmíněnou metodou pomocí příkazů *opt*, *ts* a *freq*. Pomocí prvního příkazu *opt* byly optimalizovány geometrie všech reaktantů, meziproduktů a produktů jako energetická minima na hyperploše potenciální energie. Příkaz *ts* představuje specifikaci příkazu *opt*, skrze kterou byly optimalizovány geometrie tranzitních stavů odpovídajících sedlovým bodům 1. řádu na hyperploše potenciální energie. Validace toho, zda se opravdu jednalo o energetické minima, byla provedena pomocí vibrační analýzy, při které všechny hodnoty nalezených frekvencí byly kladné. Skutečnost, že byly lokalizovány sedlové body 1. řádu, byla potvrzena přítomností právě jedné imaginární (záporné) frekvence v infračerveném spektru získaném vibrační analýzou. Vibrační analýza byla u finálních geometrií provedena na základě příkazu *freq*.

## 3.2 Mechanismus hydrolýzy

Pro průběh hydrolýzy čtvercově-planárních komplexních sloučenin se nabízí dva možné mechanismy nukleofilní substituce, a to monomolekulární nukleofilní substituce ( $S_N1$ ) či bimolekulární nukleofilní substituce ( $S_N2$ ).

### 3.2.1 Monomolekulární nukleofilní substituce

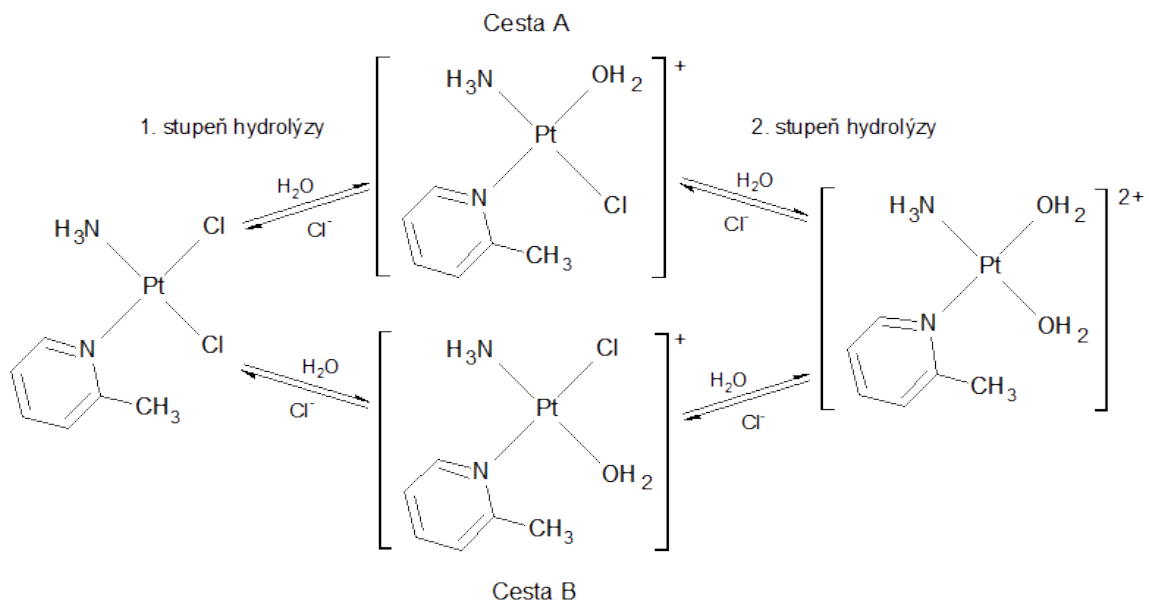
U mechanismu monomolekulární nukleofilní substituce ( $S_N1$ ) se předpokládá, že v prvním kroku dochází k eliminaci odstupujícího ligandu za vzniku meziprojektu s koordinačním číslem o jednotku nižší. Následně pak dochází k navázání nového, vstupujícího ligandu na koordinačně nenasycený centrální atom za vzniku systému s původním koordinačním číslem čtyři a příslušnou, v našem případě čtvercově-planární geometrií.

Naprostá většina dosavadních prací<sup>49,50,53,55,56,59</sup> zabývajících se hydrolýzou čtvercově-planárních sloučenin platiny však poukazuje na průběh hydrolýzy prostřednictvím mechanismu bimolekulární nukleofilní substituce. Z toho důvodu se praktická část bakalářské práce, vzhledem k rozsahu studované problematiky, zaměřuje pouze na studium hydrolýzy probíhající  $S_N2$  mechanismem, jež se oproti  $S_N1$  mechanismu jeví jako výrazně pravděpodobnější.

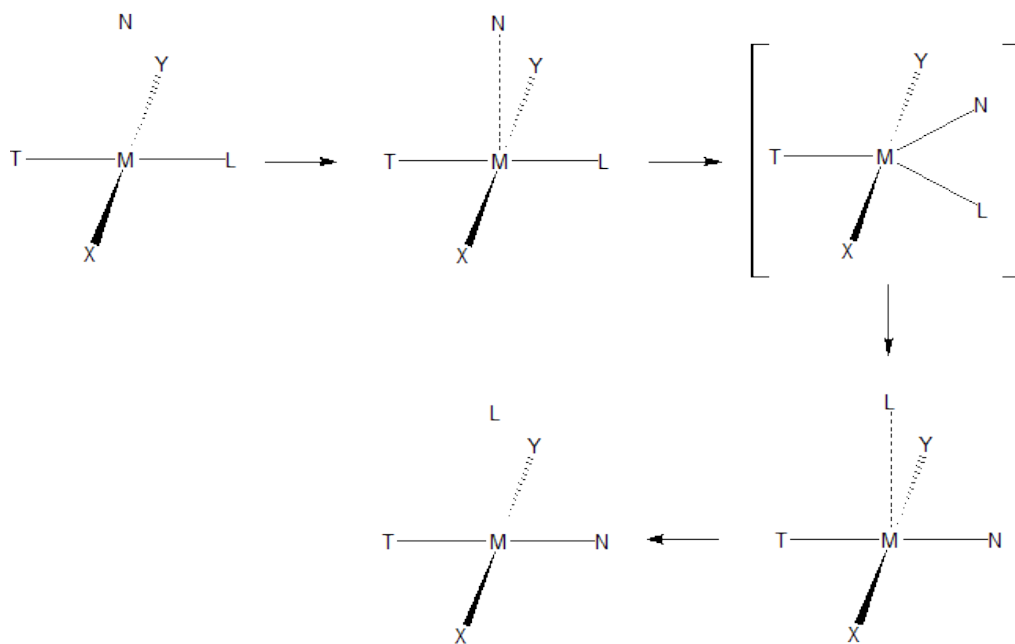
### 3.2.2 Bimolekulární nukleofilní substituce

V případě mechanismu bimolekulární nukleofilní substituce ( $S_N2$ ) se předpokládá atak vstupujícího ligandu na centrální atom za současné koexistence vazby centrálního atomu s následně odstupujícím ligandem a za vzniku tranzitního stavu s koordinačním číslem o jednotku vyšší. Současně dochází ke změně planární geometrie komplexu na přechodnou geometrii odpovídající přibližně trigonální bipyramidě. Poté následuje uvolnění odstupujícího ligandu z tranzitního stavu a komplex nabývá původní čtvercově-planární geometrie (viz Obrázek 11).

U studovaných komplexů platiny (Obrázek 17-20) je uvažována dvoustupňová hydrolýza za vzniku monoakvakomplexu jakožto meziprojektu a finálního diaquakomplexu. V případě *cis* komplexů, *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] a *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)I<sub>2</sub>(2-methylpyridin)], pak může hydrolýza probíhat dvěma možnými cestami (**A** a **B**) (viz Obrázek 9).



**Obrázek 9:** Schematické naznačení možného průběhu hydrolyzy komplexu **1**, *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)]



**Obrázek 11:** Mechanismus bimolekulární nukleofilní substituce u čtvercově-planárního komplexu přechodného kovu

### 3.2.3 Optimalizované geometrie

Geometrie všech reaktantů (**R**), tranzitních stavů (**TS**), meziproductů (**MP**) a produktů (**P**) účastnících se hydrolyzy jednotlivých komplexů *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] (**1**), *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] (**2**), *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] (**3**) a *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] (**4**) byly optimalizovány na úrovni B3LYP s bází def2-QVZP (Obrázek 21-46). Optimalizace struktur všech reaktantů, produktů a meziproductů vycházely z předpokládané čtvercově-planární geometrie komplexu s tetrakoordinovaným centrálním atomem platiny, přičemž vazby sousedících ligandů ležící v jedné rovině vzájemně svíraly úhel přibližně 90°. Reaktanty, meziproducty i produkty byly uvažovány jako systémy složené z vlastního čtvercově-planárního komplexu a molekuly vody (přístupující ligand) nebo halogenidového aniontu (odstupující ligand) umístěnými na vzdálenost cca 10 Å ve směru kolmém na rovinu čtvercové koordinační sféry. Přístupující, příp. odstupující ligandy nejsou na níže uvedených obrázcích věnovaných **R**, **MP** a **P** z praktických důvodů zobrazeny.

Charakter jednotlivých stacionárních bodů byl ověřen provedením vibrační analýzy, kdy vibrační spektra reaktantů, produktů a meziproductů neobsahovala žádnou imaginární frekvenci, spektra tranzitních stavů potom právě jednu imaginární frekvenci s vibrací odpovídající současnému štěpení a vzniku klíčových vazeb. Optimalizované geometrie byly následně strukturně charakterizovány pomocí hodnot vazebných délek a úhlů (v oblasti chromoforu) (Tabulka 2-21).

### 3.2.4 Tranzitní stavy

Klíčovou částí studie byla lokalizace tranzitních stavů. Jejich optimalizace pro jednotlivé reakce vycházely z předpokládaných geometrií s pentakoordinovaným centrálním atomem Pt. Vznikající a zanikající vazba vzájemně svíraly úhel přibližně 70° a obě vazebné délky byly oproti normálním hodnotám prodlouženy o cca 0,3-0,6 Å. Finální optimalizované geometrie tranzitních stavů jednotlivých komplexů byly vesměs v souladu s předpokládaným tvarem deformované trigonální bipyramidy (viz obrázky optimalizovaných **TS** níže). V Tabulce 1 jsou uvedeny úhly mezi odstupující skupinou, vstupující skupinou a centrálním atomem platiny v jednotlivých tranzitních stavech komplexů, jejichž malé hodnoty jsou rovněž charakteristické pro předpokládaný mechanismus bimolekulární nukleofilní substituce. Struktury tranzitních stavů, a také

všech dalších zúčastněných systémů, byly charakterizovány pomocí vazebných délek a úhlů, jež jsou uvedeny v Tabulkách 2-21.

**Tabulka 1:** Hodnoty zjištěných úhlů X–Pt–OH<sub>2</sub> v optimalizovaných tranzitních stavech jednotlivých komplexů

	Komplex 1	Komplex 2	Komplex 3	Komplex 4
úhel X–Pt–OH <sub>2</sub> (°) pro <b>TS1</b>	A) 67,921 B) 66,218	A) 81,405 B) 78,652	64,867	66,967
úhel X–Pt–OH <sub>2</sub> (°) pro <b>TS2</b>	A) 68,354 B) 67,026	A) 78,563 B) 70,417	64,975	67,031

### 3.2.5 Strukturní změny v průběhu hydrolyzy

V souladu s výše uvedeným schématem 9 byly v případě komplexů *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] a *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)I<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] uvažovány dvě možné reakční cesty, **A** a **B**, zatímco u komplexů *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)] a *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)I<sub>2</sub>(2-methylpyridin)], vzhledem k jejich značné symetrii, byla uvažována pouze jedna reakční cesta.

V případě komplexu **1** se odstupující chloridový ligand spolu se vstupující molekulou vody nachází v ekvatoriální rovině a s centrálním atomem platiny svírají malý úhel Cl–Pt–OH<sub>2</sub> = 67,921° pro **1TS1A** a 66,218° pro **1TS1B**. Dále u tranzitních stavů **1TS1A** a **1TS1B** byly zpozorovány výrazné změny vazebných délek mezi atomem platiny a odstupujícím chloridem, resp. vstupující molekulou vody ve srovnání s danými vazebnými délkami v příslušném reaktantu **1R**, resp. meziproduktech **1MPA** a **1MPB**. Konkrétně bylo zaznamenáno prodloužení vazebné délky  $\Delta d(\text{Pt-Cl}) = +0,476 \text{ \AA}$  (pro cestu **A**) a  $+0,553 \text{ \AA}$  (pro cestu **B**) a zkrácení vazebné délky  $\Delta d(\text{Pt-OH}_2) = -0,349 \text{ \AA}$  (pro cestu **A**) a  $-0,304 \text{ \AA}$  (pro cestu **B**). Obě výše uvedené charakteristiky tranzitního stavu, malý vazebný úhel X–Pt–OH<sub>2</sub> a prodloužení vazeb Pt–X a Pt–H<sub>2</sub>O, jsou typické pro nukleofilní substituci a minimalizují odpuzování mezi d-elektrony platiny a elektronovými páry odstupujícího halogenidu a kyslíku vstupující molekuly vody.

Při přechodu **1R** na **1TS1A** a **1TS1B** také došlo k nepatrným změnám délky vazeb mezi centrálním atomem a ligandy přímo nezúčastněných na substituci. Pro **1TS1A**  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = -0,046 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = -0,016 \text{ \AA}$  a  $\Delta d(\text{Pt-Cl2}) = +0,008 \text{ \AA}$  a pro **1TS1B**  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = +0,007 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = -0,035 \text{ \AA}$  a  $\Delta d(\text{Pt-Cl1}) = -0,001 \text{ \AA}$ . Porovnáním

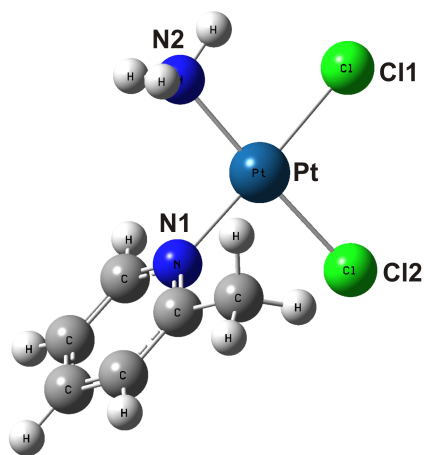
geometrií **1TS1A** a **1MPA** byly zjištěny opět nepřilíš výrazné změny vazebných délek  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = -0,016 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = +0,030 \text{ \AA}$  a  $\Delta d(\text{Pt-Cl2}) = -0,029 \text{ \AA}$ . Mezi **1TS1B** a **1MPB** došlo ke změnám  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = +0,006 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = -0,038 \text{ \AA}$  a  $\Delta d(\text{Pt-Cl1}) = -0,019 \text{ \AA}$ .

Ve druhém stupni hydrolyzy u tranzitního stavu **1TS2A** činil úhel mezi odstupujícím atomem chloru a vstupující molekulou vody  $\text{Cl-Pt-OH}_2 = 68,354^\circ$ , u **1TS2B** pak  $67,026^\circ$ . Porovnáním geometrií **1MPA** a **1TS2A** byly zpozorovány změny  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = -0,003 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = -0,014 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-Cl2}) = +0,543 \text{ \AA}$  (odstupující skupina) a  $\Delta d(\text{Pt-O1}) = -0,005 \text{ \AA}$ . Při přeměně **1MPB** na **1TS2B** došlo ke změnám  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = -0,050 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = +0,002 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-Cl1}) = +0,501 \text{ \AA}$  (odstupující skupina) a  $\Delta d(\text{Pt-O2}) = -0,015 \text{ \AA}$ .

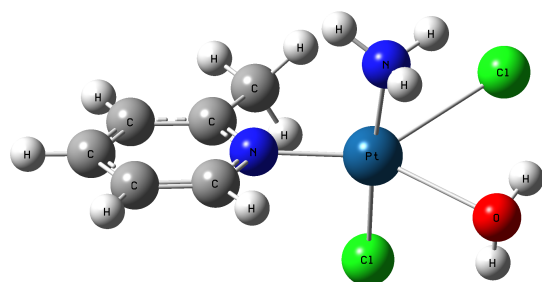
Srovnáním geometrií tranzitních stavů **1TS2A** a **1TS2B** s geometrií výsledného produktu **1P** byly zjištěny změny vazebných délek  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = +0,006 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = -0,070 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-O1}) = +0,011 \text{ \AA}$  a  $\Delta d(\text{Pt-O2}) = -0,303 \text{ \AA}$  (vstupující skupina) pro **1TS2A** a  $\Delta d(\text{Pt-N1}) = -0,022 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-N2}) = +0,001 \text{ \AA}$ ,  $\Delta d(\text{Pt-O1}) = -0,275 \text{ \AA}$  (vstupující skupina) a  $\Delta d(\text{Pt-O2}) = +0,017 \text{ \AA}$  pro **1TS2B**.

Mezi centrálním atomem a ligandy přímo nezúčastněných na substituci došlo v průběhu obou kroků hydrolyzy všech studovaných komplexů pouze k nepatrným změnám vazebných délek. Z důvodu jejich nepřilíš velkého významu není detailnímu popisu těchto strukturálních změn dále věnována zásadní pozornost.

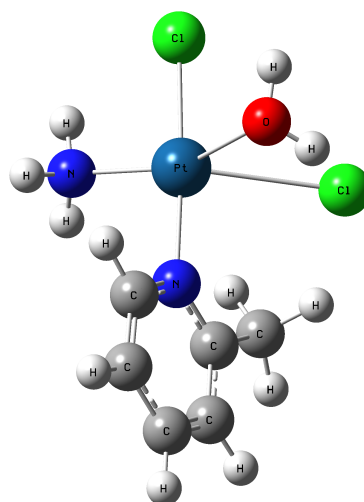
Číslování jednotlivých koordinovaných atomů v oblasti chromoforu je uvedeno pouze u obrázků reaktantů **R**. U zbývajících struktur tranzitních stavů (**TS**), meziproduktů (**MP**) a produktů (**P**) platí, že atom O vstupující molekuly vody přebírá číslování halogenidového ligandu, jež bezprostředně substituuje.



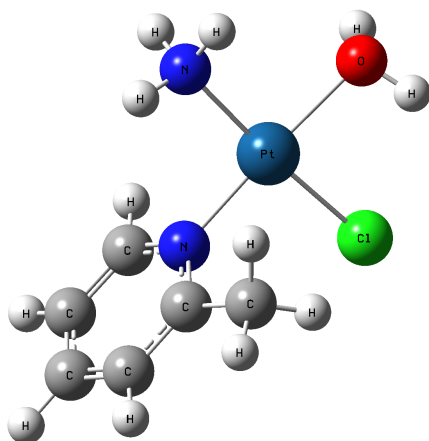
**Obrázek 21: 1R**



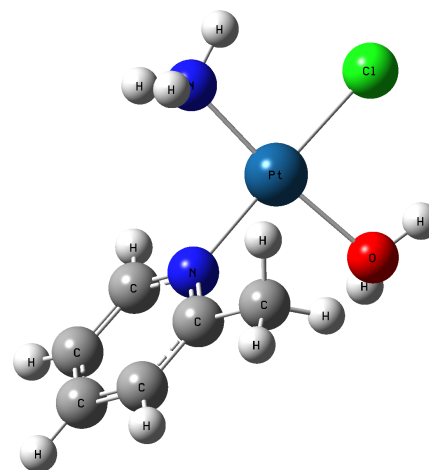
Obrázek 22: 1TS1A



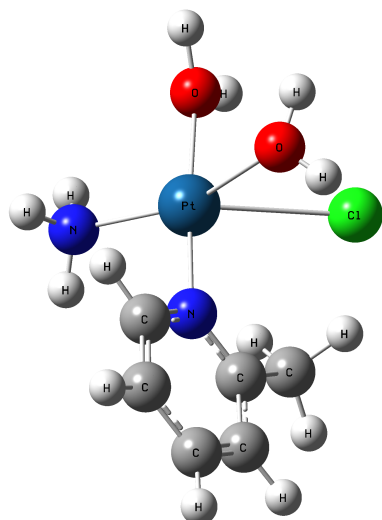
Obrázek 23: 1TS1B



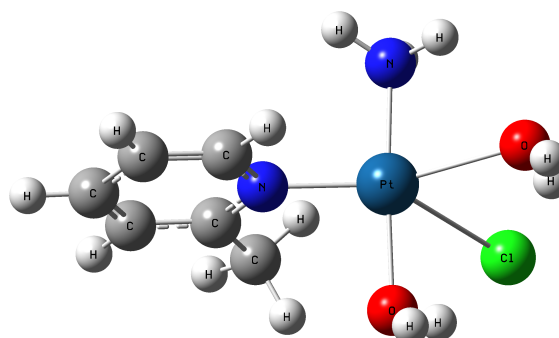
Obrázek 24: 1MPA



Obrázek 25: 1MPB

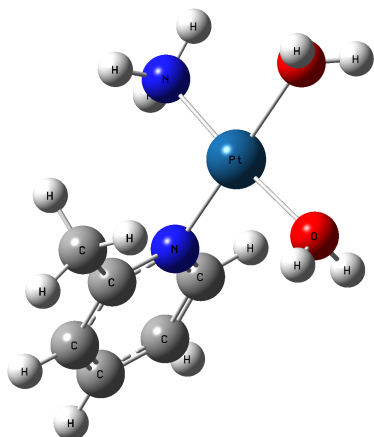


Obrázek 26: 1TS2A



Obrázek 27: 1TS2B





**Obrázek 28: 1P**

**Tabulka 2:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v reaktantu **1R**

<b>1R</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,074
R (Pt–N2)	2,111
R (Pt–Cl1)	2,312
R (Pt–Cl2)	2,307
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	94,909
A (N1–Pt–Cl2)	87,523
A (N2–Pt–Cl1)	83,489
A (Cl1–Pt–Cl2)	94,071

**Tabulka 3:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitních stavech **1TS1A**, **1TS1B**

<b>1TS1A</b>		<b>1TS1B</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)	Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,028	R (Pt–N1)	2,081
R (Pt–N2)	2,095	R (Pt–N2)	2,076
R (Pt–Cl1)	2,788	R (Pt–Cl1)	2,311
R (Pt–Cl2)	2,315	R (Pt–Cl2)	2,860
R (Pt–O1)	2,470	R (Pt–O2)	2,410
Vazebný úhel	Hodnota (°)	Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	94,505	A (N1–Pt–N2)	93,244
A (N1–Pt–Cl1)	141,808	A (N1–Pt–Cl1)	176,516
A (N1–Pt–Cl2)	89,738	A (N1–Pt–Cl2)	88,455
A (N1–Pt–O1)	150,078	A (N1–Pt–O2)	95,825
A (N2–Pt–Cl1)	74,534	A (N2–Pt–Cl1)	84,253
A (N2–Pt–Cl2)	175,577	A (N2–Pt–Cl2)	141,664
A (N2–Pt–O1)	91,659	A (N2–Pt–O2)	151,011
A (Cl1–Pt–Cl2)	102,816	A (Cl1–Pt–Cl2)	95,012
A (Cl1–Pt–O1)	67,921	A (Cl1–Pt–O2)	85,287
A (Cl2–Pt–O1)	84,030	A (Cl2–Pt–O2)	66,218

**Tabulka 4:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v meziproduktech **1MPA**, **1MPB**

<b>1MPA</b>		<b>1MPB</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)	Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,012	R (Pt–N1)	2,087
R (Pt–N2)	2,125	R (Pt–N2)	2,038
R (Pt–Cl2)	2,286	R (Pt–Cl1)	2,292
R (Pt–O1)	2,121	R (Pt–O2)	2,106
Vazebný úhel	Hodnota (°)	Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	92,035	A (N1–Pt–N2)	93,296
A (N1–Pt–Cl2)	91,927	A (N1–Pt–O2)	92,211
A (N2–Pt–O1)	91,073	A (N2–Pt–Cl1)	88,762
A (Cl2–Pt–O1)	84,959	A (Cl1–Pt–O2)	85,742

**Tabulka 5:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitních stavech **1TS2A**, **1TS2B**

<b>1TS2A</b>		<b>1TS2B</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)	Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,009	R (Pt–N1)	2,037
R (Pt–N2)	2,111	R (Pt–N2)	2,040
R (Pt–Cl2)	2,829	R (Pt–Cl1)	2,793
R (Pt–O1)	2,116	R (Pt–O1)	2,402
R (Pt–O2)	2,411	R (Pt–O2)	2,091
Vazebný úhel	Hodnota (°)	Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	92,946	A (N1–Pt–N2)	93,362
A (N1–Pt–Cl2)	93,986	A (N1–Pt–Cl1)	136,437
A (N1–Pt–O1)	176,012	A (N1–Pt–O1)	156,525
A (N1–Pt–O2)	90,324	A (N1–Pt–O2)	90,337
A (N2–Pt–Cl2)	136,548	A (N2–Pt–Cl1)	103,922
A (N2–Pt–O1)	90,126	A (N2–Pt–O1)	78,242
A (N2–Pt–O2)	154,402	A (N2–Pt–O2)	174,187
A (Cl2–Pt–O1)	82,033	A (Cl1–Pt–O1)	67,026
A (Cl2–Pt–O2)	68,354	A (Cl1–Pt–O2)	70,361
A (O1–Pt–O2)	87,996	A (O1–Pt–O2)	99,977

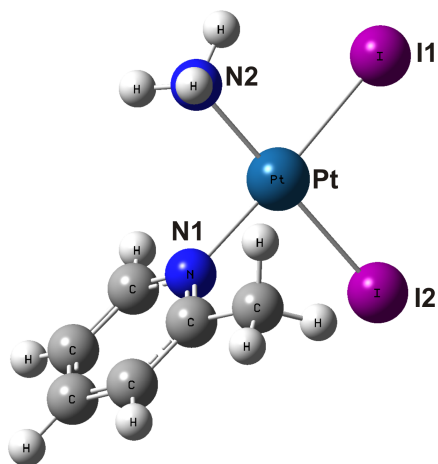
**Tabulka 6:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v produktu **1P**

<b>1P</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,015
R (Pt–N2)	2,041
R (Pt–O1)	2,127
R (Pt–O2)	2,108
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	91,445
A (N1–Pt–O2)	92,433
A (N2–Pt–O1)	87,230
A (O1–Pt–O2)	88,857

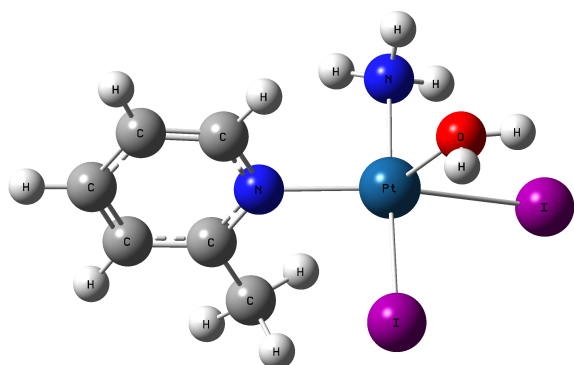
U komplexu **2** je odstupující skupinou jodidový ligand, který se vstupující molekulou vody a centrálním atomem platiny v ekvatoriální rovině svírá úhel I–Pt–OH<sub>2</sub> = 81,405° v případě **2TS1A** a 78,652° v případě **2TS1B**. U tranzitních stavů **2TS1A** a **2TS1B** byly zaznamenány změny vazebných délek mezi atomem platiny a odstupující atomem jodu, ve srovnání s geometrií reaktantu **2R**. Konkrétně došlo k prodloužení vazebné délky  $\Delta d(\text{Pt-I1}) = + 0,288 \text{ \AA}$  (pro cestu **A**) a  $\Delta d(\text{Pt-I2}) = + 0,303 \text{ \AA}$  (pro cestu **B**). Porovnáním geometrií tranzitních stavů **2TS1A** a **2TS1B** s geometriemi příslušných meziproductů **2MPA** a **2MPB** nebyly zjištěny změny vazebných délek mezi vstupující molekulou vody a atomem platiny podobného charakteru jako v případě předchozího komplexu **1**. Změny činily  $\Delta d(\text{Pt-O1}) = + 0,118 \text{ \AA}$  (pro cestu **A**) a  $\Delta d(\text{Pt-O2}) = - 0,036 \text{ \AA}$  (pro cestu **B**).

Ve druhém stupni hydrolyzy u tranzitního stavu **2TS2A** byl úhel mezi odstupujícím jodidem a vstupující molekulou vody I–Pt–OH<sub>2</sub> = 78,563° a u tranzitního stavu **2TS2B** 70,417°. Porovnáním dvojic geometrií **2MPA** s **2TS2A**, a také **2MPB** s **2TS2B** bylo zpozorováno výrazné prodloužení vazby mezi odstupujícím atomem jodu a centrálním atomem platiny  $\Delta d(\text{Pt-I2}) = + 0,324 \text{ \AA}$  (pro cestu **A**) a  $\Delta d(\text{Pt-I1}) = + 0,537 \text{ \AA}$  (pro cestu **B**).

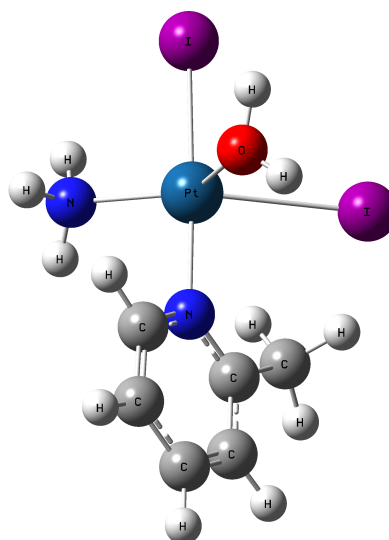
Srovnáním geometrií tranzitních stavů **2TS2A** a **2TS2B** s geometrií výsledného produktu **2P** byly zjištěny významné změny vazebných délek pouze u vazby kyslíku vstupující molekuly vody s centrálním atomem platiny, a to  $\Delta d(\text{Pt-O2}) = - 0,037 \text{ \AA}$  (v případě cesty **A**) a  $\Delta d(\text{Pt-O1}) = - 0,217 \text{ \AA}$  (v případě cesty **B**).



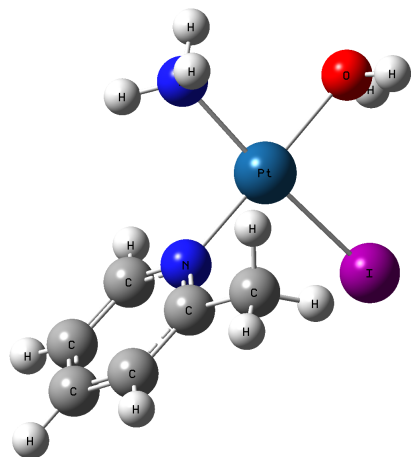
Obrázek 29: **2R**



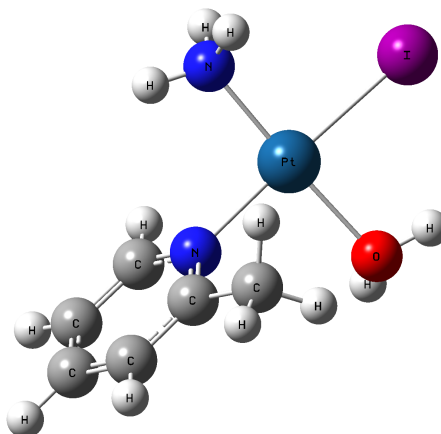
Obrázek 30: 2TS1A



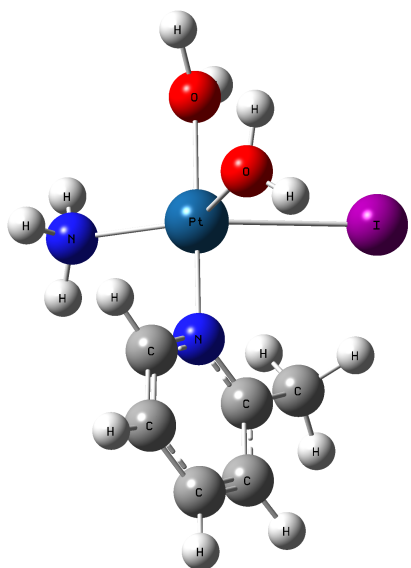
Obrázek 31: 2TS1B



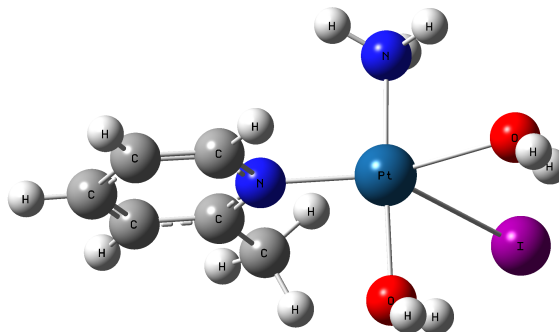
Obrázek 32: 2MPA



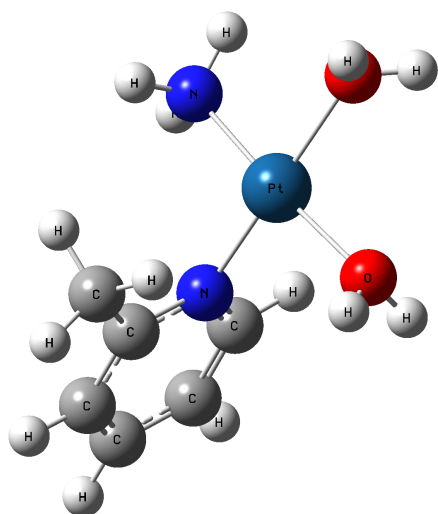
Obrázek 33: 2MPB



Obrázek 34: 2TS2A



Obrázek 35: 2TS2B



**Obrázek 36: 2P**

**Tabulka 7: Hodnoty vazebných délek a úhlů v reaktantu 2R**

<b>2R</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,110
R (Pt–N2)	2,150
R (Pt–I1)	2,617
R (Pt–I2)	2,616
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	91,758
A (N2–Pt–I1)	85,729
A (I1–Pt–I2)	93,786
A (I2–Pt–N1)	88,706

**Tabulka 8: Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitních stavech 2TS1A, 2TS1B**

<b>2TS1A</b>		<b>2TS1B</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)	Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,163	R (Pt–N1)	2,109
R (Pt–N2)	2,129	R (Pt–N2)	2,149
R (Pt–I1)	2,905	R (Pt–I1)	2,618
R (Pt–I2)	2,636	R (Pt–I2)	2,919
R (Pt–O1)	2,010	R (Pt–O2)	2,145
Vazebný úhel	Hodnota (°)	Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	90,302	A (N1–Pt–N2)	92,396
A (N1–Pt–I1)	151,562	A (N1–Pt–I1)	177,664
A (N1–Pt–I2)	91,789	A (N1–Pt–I2)	88,543
A (N1–Pt–O1)	126,150	A (N1–Pt–O2)	91,388
A (N2–Pt–I1)	81,411	A (N2–Pt–I1)	85,646
A (N2–Pt–I2)	177,902	A (N2–Pt–I2)	145,885
A (N2–Pt–O1)	91,031	A (N2–Pt–O2)	135,362

A (I1–Pt–I2)	96,808	A (I1–Pt–I2)	93,793
A (I1–Pt–O1)	81,405	A (I1–Pt–O2)	89,117
A (I2–Pt–O1)	87,597	A (I2–Pt–O2)	78,652

**Tabulka 9:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v meziproduktech **2MPA**, **2MPB**

<b>2MPA</b>		<b>2MPB</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)	Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,013	R (Pt–N1)	2,121
R (Pt–N2)	2,163	R (Pt–N2)	2,040
R (Pt–I2)	2,595	R (Pt–I1)	2,606
R (Pt–O1)	2,128	R (Pt–O2)	2,109
Vazebný úhel	Hodnota (°)	Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	92,123	A (N1–Pt–N2)	92,236
A (N1–Pt–I2)	92,213	A (N1–Pt–I1)	90,394
A (N2–Pt–O1)	87,854	A (N2–Pt–O2)	90,110
A (I2–Pt–O1)	87,732	A (I1–Pt–O2)	87,278

**Tabulka 10:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitních stavech **2TS2A**, **2TS2B**

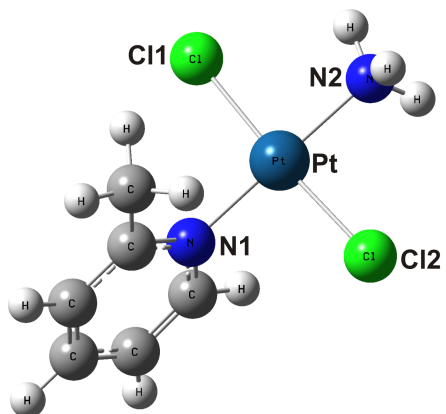
<b>2TS2A</b>		<b>2TS2B</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)	Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,013	R (Pt–N1)	2,053
R (Pt–N2)	2,163	R (Pt–N2)	2,037
R (Pt–I2)	2,919	R (Pt–I1)	3,143
R (Pt–O1)	2,128	R (Pt–O1)	2,344
R (Pt–O2)	2,145	R (Pt–O2)	2,097
Vazebný úhel	Hodnota (°)	Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	92,374	A (N1–Pt–N2)	93,191
A (N1–Pt–I2)	92,119	A (N1–Pt–I1)	131,577
A (N1–Pt–O1)	179,807	A (N1–Pt–O1)	158,005
A (N1–Pt–O2)	91,120	A (N1–Pt–O2)	89,452
A (N2–Pt–I2)	145,592	A (N2–Pt–I1)	100,614
A (N2–Pt–O1)	87,800	A (N2–Pt–O1)	80,496
A (N2–Pt–O2)	135,400	A (N2–Pt–O2)	174,888
A (I2–Pt–O1)	87,784	A (I1–Pt–O1)	70,417
A (I2–Pt–O2)	78,563	A (I1–Pt–O2)	74,394
A (O1–Pt–O2)	88,697	A (O1–Pt–O2)	98,595

**Tabulka 11:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v produktu **2P**

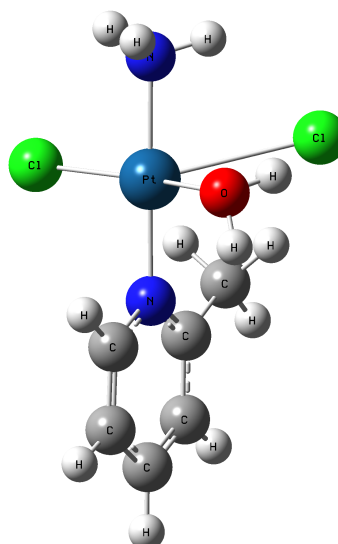
<b>2P</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,015
R (Pt–N2)	2,041
R (Pt–O1)	2,127
R (Pt–O2)	2,108
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	91,445
A (N1–Pt–O1)	92,433
A (N2–Pt–O1)	87,230
A (O1–Pt–O2)	88,857

V tranzitním stavu **3TS1** komplexu **3** svírá odstupující chloridový ligand se vstupující molekulou vody a atomem platiny úhel  $\text{Cl–Pt–OH}_2 = 64,867^\circ$ . Mezi geometrií reaktantu **3R** a tranzitního stavu **3TS1** bylo zaznamenáno prodloužení vazby mezi odstupující atomem chloru a centrálním atomem platiny  $\Delta d(\text{Pt–Cl1}) = + 0,561 \text{ Å}$ . Analogicky srovnáním struktur tranzitního stavu **3TS1** a meziprojektu **3MP** bylo zjištěno zkrácení vazebné délky mezi kyslíkem vstupující molekuly vody a atomem platiny  $\Delta d(\text{Pt–O1}) = - 0,298 \text{ Å}$ .

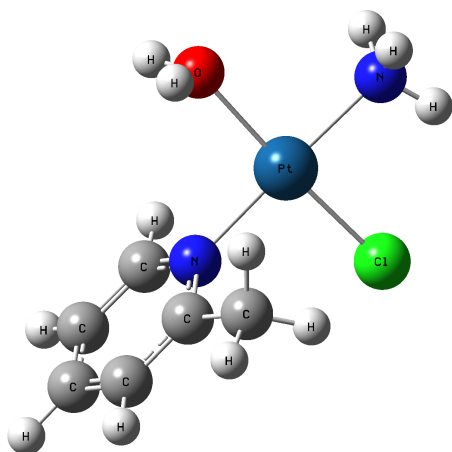
Ve druhém stupni hydrolyzy u tranzitního stavu **3TS2** činil úhel mezi odstupujícím chloridem a vstupující molekulou vody  $\text{Cl–Pt–OH}_2 = 64,975^\circ$ . Při porovnání struktury meziprojektu **3MP** a druhého tranzitního stavu **3TS2** bylo naopak oproti předchozím případům zjištěno zkrácení vazby mezi odstupujícím chloridovým ligandem a centrálním atomem platiny  $\Delta d(\text{Pt–Cl2}) = - 0,103 \text{ Å}$ . Přeměnou tranzitního stavu **3TS2** na výsledný produkt hydrolyzy **3P** došlo ke zkrácení vazby kyslíku vstupující molekuly vody s atomem platiny  $\Delta d(\text{Pt–O2}) = - 0,427 \text{ Å}$ .



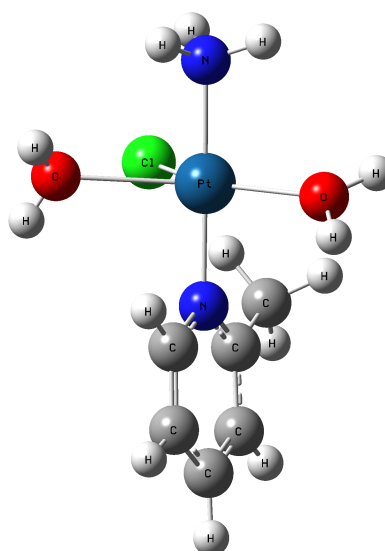
Obrázek 37: 3R



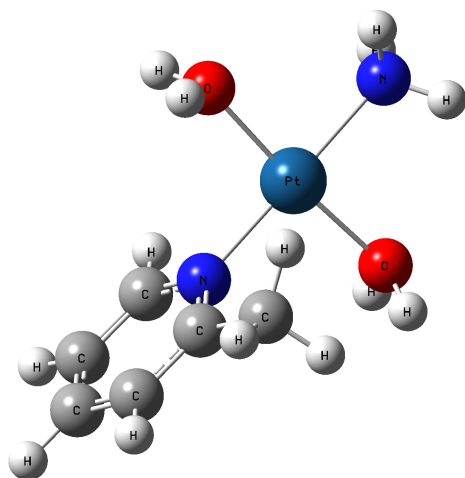
Obrázek 38: 3TS1



Obrázek 39: 3MP



Obrázek 40: 3TS2



Obrázek 41: 3P



**Tabulka 12:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v reaktantu **3R**

<b>3R</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,041
R (Pt-N2)	2,065
R (Pt-Cl1)	2,342
R (Pt-Cl2)	2,335
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-Cl1)	92,578
A (N1-Pt-Cl2)	91,535
A (N2-Pt-Cl1)	87,544
A (N2-Pt-Cl2)	88,322

**Tabulka 13:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitním **3TS1**

<b>3TS1</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,042
R (Pt-N2)	2,057
R (Pt-Cl1)	2,903
R (Pt-Cl2)	2,303
R (Pt-O1)	2,479
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-N2)	179,330
A (N1-Pt-Cl1)	102,817
A (N1-Pt-Cl2)	91,209
A (N1-Pt-O1)	92,162
A (N2-Pt-Cl1)	76,513
A (N2-Pt-Cl2)	89,295
A (N2-Pt-O1)	87,571
A (Cl1-Pt-Cl2)	138,428
A (Cl1-Pt-O1)	64,867
A (Cl2-Pt-O1)	154,524

**Tabulka 14:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v meziprojektu **3MP**

<b>3MP</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,050
R (Pt-N2)	2,081
R (Pt-Cl2)	2,259
R (Pt-O1)	2,181
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-Cl2)	90,561
A (N1-Pt-O1)	92,814
A (N2-Pt-Cl2)	87,144
A (N2-Pt-O1)	89,473

**Tabulka 15:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitním stavu **3TS2**

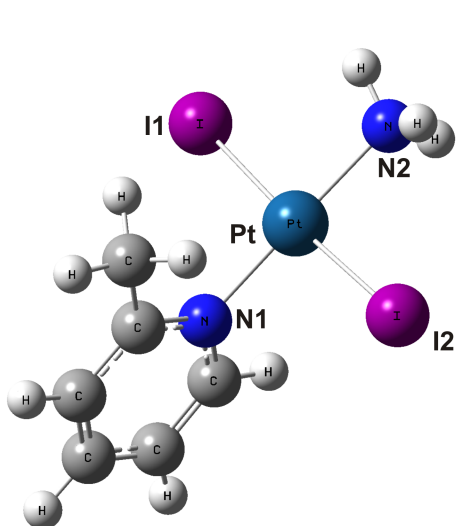
<b>3TS2</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt–N1)	2,058
R (Pt–N2)	2,079
R (Pt–Cl2)	2,156
R (Pt–O1)	2,199
R (Pt–O2)	2,492
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1–Pt–N2)	178,790
A (N1–Pt–Cl2)	92,259
A (N1–Pt–O1)	88,087
A (N1–Pt–O2)	92,186
A (N2–Pt–Cl2)	88,580
A (N2–Pt–O1)	91,797
A (N2–Pt–O2)	87,378
A (Cl2–Pt–O1)	141,615
A (Cl2–Pt–O2)	64,975
A (O1–Pt–O2)	153,396

**Tabulka 16:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v produktu **3P**

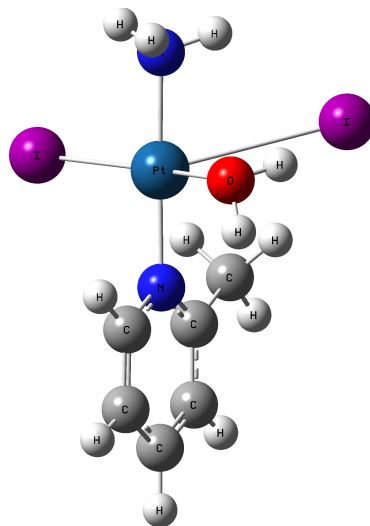
<b>3P</b>	
Vazebná délka	Hodnota
R (Pt–N1)	2,054
R (Pt–N2)	2,100
R (Pt–O1)	2,066
R (Pt–O2)	2,065
Vazebný úhel	Hodnota
A (N1–Pt–O1)	92,048
A (N1–Pt–O2)	92,444
A (N2–Pt–O1)	87,813
A (N2–Pt–O2)	87,692

V případě komplexu **4** byl v tranzitním stavu **4TS1** naměřen úhel mezi odstupujícím jodidovým ligandem, vstupující molekulou vody a centrálním atomem platiny  $I-Pt-OH_2 = 66.967^\circ$ . Porovnáním struktury výchozího reaktantu **4R** a prvního tranzitního stavu **4TS1** bylo zjištěno prodloužení vazby mezi odstupujícím jodidem a atomem platiny  $\Delta d(Pt-I) = + 0,689 \text{ Å}$ . Při porovnání struktur tranzitního stavu **4TS1** a výsledného meziprojektu **4MP** bylo zaznamenáno zkrácení vazebné délky mezi kyslíkem vstupující molekuly vody a centrální atomem platiny  $\Delta d(Pt-O1) = - 0,215 \text{ Å}$ .

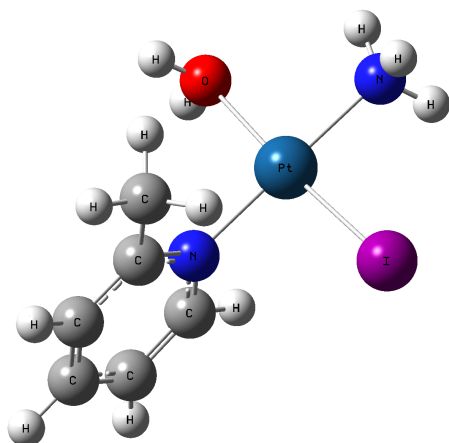
U druhého stupně hydrolyzy byl v tranzitním stavu **4TS2** úhel mezi odstupujícím jodidem a vstupující molekulou vody  $I-Pt-OH_2 = 67,031^\circ$ . Porovnáním geometrie meziprojektu **4MP** a druhého tranzitního stavu **4TS2** bylo zaznamenáno významné prodloužení vazby mezi odstupujícím atomem jodu a centrálním atomem platiny  $\Delta d(Pt-I_2) = +0,779 \text{ \AA}$ . Při přeměně tranzitního stavu **4TS2** na finální produkt hydrolyzy **4P** došlo opět ke zkrácení vazby kyslíku vstupující molekuly vody s centrálním atomem platiny  $\Delta d(Pt-O_2) = -0,385 \text{ \AA}$ .



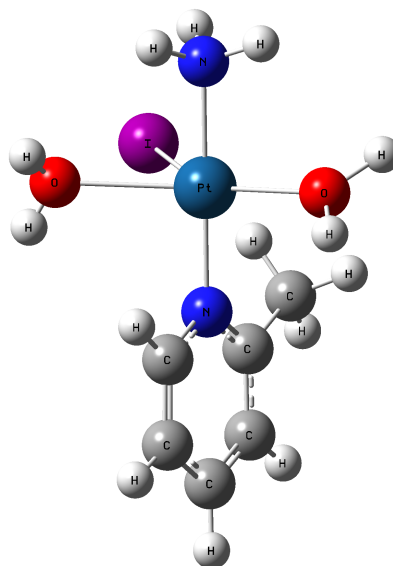
Obrázek 42: 4R



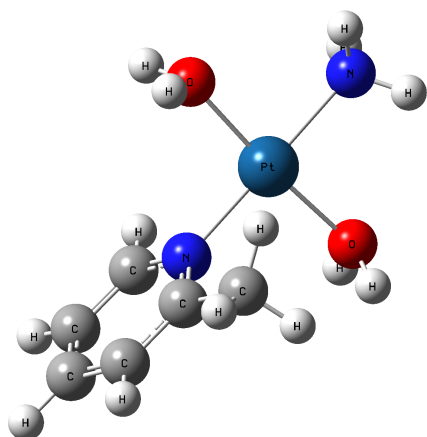
Obrázek 43: 4TS1



Obrázek 44: 4MP



Obrázek 45: 4TS2



**Obrázek 46: 4P**

**Tabulka 17: Hodnoty vazebných délek a úhlů v reaktantu 4R**

<b>4R</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,044
R (Pt-N2)	2,077
R (Pt-I1)	2,663
R (Pt-I2)	2,664
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-I1)	91,783
A (N1-Pt-I2)	91,781
A (N2-Pt-I1))	88,287
A (N2-Pt-I2)	88,153

**Tabulka 18: Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitním stavu 4TS1**

<b>4TS1</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,047
R (Pt-N2)	2,066
R (Pt-I1)	3,352
R (Pt-I2)	2,605
R (Pt-O1)	2,463
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-N2)	177,810
A (N1-Pt-I1)	103,108
A (N1-Pt-I2)	91,907
A (N1-Pt-O1)	91,906
A (N2-Pt-I1)	76,125
A (N2-Pt-I2)	90,039
A (N2-Pt-O1)	85,906
A (I1-Pt-I2)	135,787
A (I1-Pt-O1)	66,967
A (I2-Pt-O1)	154,849

**Tabulka 19:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v meziprojektu **4MP**

<b>4MP</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,049
R (Pt-N2)	2,083
R (Pt-I1)	2,569
R (Pt-O1)	2,248
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-I1)	91,252
A (N1-Pt-O1)	92,802
A (N2-Pt-I1)	88,905
A (N2-Pt-O1)	87,015

**Tabulka 20:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v tranzitním stavu **4TS2**

<b>4TS2</b>	
Vazebná délka	Hodnota (Å)
R (Pt-N1)	2,050
R (Pt-N2)	2,081
R (Pt-I2)	3,348
R (Pt-O1)	2,248
R (Pt-O2)	2,450
Vazebný úhel	Hodnota (°)
A (N1-Pt-N2)	179,662
A (N1-Pt-I2)	91,883
A (N1-Pt-O1)	92,802
A (N1-Pt-O2)	91,385
A (N2-Pt-I2)	88,446
A (N2-Pt-O1)	87,015
A (N2-Pt-O2)	88,761
A (I2-Pt-O1)	136,040
A (I2-Pt-O2)	67,031
A (O1-Pt-O2)	156,297

**Tabulka 21:** Hodnoty vazebných délek a úhlů v produktu **4P**

<b>4P</b>	
Vazebná délka	Hodnota
R (Pt-N1)	2,054
R (Pt-N2)	2,100
R (Pt-O1)	2,066
R (Pt-O2)	2,065
Vazebný úhel	Hodnota
A (N1-Pt-O1)	92,048
A (N1-Pt-O2)	92,444
A (N2-Pt-O1)	87,813
A (N2-Pt-O2)	87,692

### 3.2.6 Energetický průběh hydrolyz

Optimalizacemi byly rovněž získány absolutní hodnoty energií všech systémů, jež se zúčastňují hydrolyz daných komplexů. Na základě těchto absolutních hodnot byly vypočítány energetické rozdíly  $\Delta E_r$  mezi jednotlivými reaktanty a meziprodukty, příp. produkty, a dále také aktivační energie  $E_a$  pro oba stupně hydrolyz jednotlivých komplexů. Vypočítané hodnoty výše uvedených veličin jsou uvedeny v tabulkách 23-26.

Hodnota energetického rozdílu mezi **1R** a **1MP1A** byla zjištěna jako  $\Delta E_r = 23,927$  kJ/mol a mezi **1R** a **1MP1B** jako  $\Delta E_r = 357,544$  kJ/mol. Aktivační energie pro první stupeň hydrolyz činila  $E_{a1} = 73,320$  kJ/mol (pro cestu **A**) a  $E_{a1} = 131,517$  kJ/mol (pro cestu **B**). Rozdíl energií mezi **1MP1A** a **1P** činil  $\Delta E_r = 753,093$  kJ/mol a mezi **1MP1B** a **1P**  $\Delta E_r = 763,648$  kJ/mol. Energetická bariéra druhého stupně hydrolyz činila  $E_{a2} = 242,197$  kJ/mol pro cestu **A** a  $E_{a2} = 132,066$  kJ/mol pro cestu **B**.

**Tabulka 23:** Hodnoty  $\Delta E_r$  a  $E_a$  pro hydrolyz komplexu **1**

Komplex <b>1</b>	1. stupeň hydrolyz		2. stupeň hydrolyz	
	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a1}$ (kJ/mol)	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a2}$ (kJ/mol)
cesta A	23,927	73,320	753,093	242,197
cesta B	357,544	131,517	763,648	132,066

U komplexu **2** činil energetický rozdíl mezi **2R** a **2MP1A**  $\Delta E_r = 67,389$  kJ/mol a mezi **2R** a **2MP1B**  $\Delta E_r = 305,758$  kJ/mol. Aktivační energie pro první stupeň hydrolyz u komplexu **2** činila  $E_{a1} = 74,010$  kJ/mol (pro cestu **A**) a  $E_{a1} = 264,648$  kJ/mol (pro cestu **B**). Energetický rozdíl mezi **2MP1A** a **2P** činil  $\Delta E_r = 150,891$  kJ/mol a mezi **2MP2B** a **2P**  $\Delta E_r = 105,646$  kJ/mol. Energetická bariéra druhého stupně hydrolyz činila  $E_{a2} = 486,795$  kJ/mol (pro cestu **A**) a  $E_{a2} = 107,140$  kJ/mol (pro cestu **B**).

**Tabulka 24:** Hodnoty  $\Delta E_r$  a  $E_a$  pro hydrolyz komplexu **2**

Komplex <b>2</b>	1. stupeň hydrolyz		2. stupeň hydrolyz	
	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a1}$ (kJ/mol)	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a2}$ (kJ/mol)
cesta A	67,389	74,010	150,891	486,795
cesta B	305,758	264,648	105,646	107,140

V případě komplexu **3** byl zjištěn rozdíl energií reaktantu **3R** a meziprojektu **3MP**  $\Delta E_r = 433,173$  kJ/mol. Aktivační energie pro první stupeň hydrolyzy činila  $E_{a1} = 101,294$  kJ/mol. Energetický rozdíl mezi meziprojektu **3MP** a finálním produktem **3P** činil  $\Delta E_r = 625,158$  kJ/mol. Aktivační energie pro druhý stupeň hydrolyzy činila  $E_{a2} = 319,192$  kJ/mol.

**Tabulka 25:** Hodnoty  $\Delta E_r$  a  $E_a$  pro hydrolyzu komplexu **3**

Komplex <b>3</b>	1. stupeň hydrolyzy		2. stupeň hydrolyzy	
	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a1}$ (kJ/mol)	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a2}$ (kJ/mol)
	433,173	101,294	625,158	319,192

Pro komplex **4** činil energetický rozdíl mezi reaktantem **4R** a meziprojektu **4MP**  $\Delta E_r = 96,569$  kJ/mol. Aktivační energie pro první stupeň hydrolyzy činila  $E_{a1} = 92,848$  kJ/mol. Rozdíl energií meziprojektu **4MP** a produktu **4P** činil  $\Delta E_r = 685,819$  kJ/mol. Aktivační energie pro druhý stupeň hydrolyzy činila  $E_{a2} = 446,252$  kJ/mol.

**Tabulka 26:** Hodnoty  $\Delta E_r$  a  $E_a$  pro hydrolyzu komplexu **4**

Komplex <b>4</b>	1. stupeň hydrolyzy		2. stupeň hydrolyzy	
	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a1}$ (kJ/mol)	$\Delta E_r$ (kJ/mol)	$E_{a2}$ (kJ/mol)
	96,569	92,848	685,819	446,252

K výše uvedenému je třeba konstatovat, že v některých případech jsou získané hodnoty energií značně nadhodnocené. Příčinu tohoto stavu lze přičíst problémům s optimalizací systémů simulujících výchozí látky, meziprojektu a produkty reprezentované komplexem a „nekonečně“ vzdáleným ligandem zahajujícím či ukončujícím substituci. Tyto systémy obecně vykazovaly problémy se stabilitou v rámci SCF procedury. Možným, a stále probíhajícím řešením, je aplikace robustnějších matematických postupů. Ty jsou nicméně výpočetně řádově náročnější.





## 4 Závěr

Bakalářská práce je primárně zaměřena na komplexní sloučeniny platiny a jejich mechanismy hydrolýzy. V rámci teoretické části byla vypracována literární rešerše na téma biologicky aktivních komplexních sloučenin přechodných kovů, mechanismů hydrolýzy a izomerací čtvercově-planárních komplexních sloučenin, především komplexních sloučenin platiny s potenciální protinádorovou aktivitou, a dále základních principů a metod výpočetní chemie.

Praktická část bakalářské práce se pak zabývá studiem mechanismů hydrolýzy několika vybraných platnatých komplexů metodami kvantové chemie. Cílem praktické části bylo se seznámit se základy výpočetní chemie a následně pomocí ní se pokusit determinovat možné reakční mechanismy hydrolýzy a struktury příslušných tranzitních stavů prostřednictvím analýzy hyperplochy potenciální energie.

Konkrétně byly studovány mechanismy hydrolýzy čtyř modelových komplexů: *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)], *cis*-[Pt(NH<sub>3</sub>)I<sub>2</sub>(2-methylpyridin)], *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>(2-methylpyridin)], a *trans*-[Pt(NH<sub>3</sub>)I<sub>2</sub>(2-methylpyridin)]. Do úvahy byl vzat mechanismus bimolekulární nukleofilní substituce (S<sub>N</sub>2) z důvodu jeho značně větší pravděpodobnosti oproti substituci monomolekulární (S<sub>N</sub>1). Izomerace v průběhu hydrolýzy se nepředpokládala. Všechny výpočty byly provedeny v programu Gaussian09. Na úrovni B3LYP s bází def2-QVZP byly optimalizovány geometrie všech reaktantů, tranzitních stavů, meziproductů a produktů účastnících se hydrolýzy jednotlivých komplexů. Optimalizované struktury byly následně strukturně charakterizovány hodnotami klíčových vazebných délek a úhlů. Geometrie identifikovaných tranzitních stavů obecně odpovídaly předpokládanému tvaru deformované trigonální bipyramidy.

Na základě vypočítaných dat byly detailně popsány strukturní a energetické změny v průběhu hydrolýzy. Ze získaných hodnot energií všech účastněných systémů byly sestaveny energetické profily hydrolýz daných komplexů. Kvantifikace energetiky těchto změn v důsledku problémů týkajících se simulací některých reakčních situací nebyla zcela uspokojivě vyřešena, na optimalizaci metodik a eliminaci těchto se nicméně nadále pracuje.



## 5 Reference

1. Ronconi, L. & Sadler, P. J. Using coordination chemistry to design new medicines. *Coord. Chem. Rev.* **251**, 1633–1648 (2007).
2. Deo, K. M. *et al.* Platinum coordination compounds with potent anticancer activity. *Coord. Chem. Rev.* **375**, 148–163 (2018).
3. Abu-Surrah, A. S., Al-Sa'doni, H. H. & Abdalla, M. Y. Palladium-based chemotherapeutic agents: Routes toward complexes with good antitumor activity. *Cancer Ther.* **6**, 1–10 (2008).
4. Bratsos, I., Jedner, S., Gianferrara, T. & Alessio, E. Ruthenium Anticancer Compounds: Challenges and Expectations. *Chimia (Aarau)*. **61**, 692–697 (2007).
5. Gabbiani, C., Casini, A. & Messori, L. Gold(III) Compounds as Anticancer Drugs. *Gold Bull.* **40**, 73–81 (2007).
6. Chaffman, M., Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. & Avery, G. S. Auranofin: A Preliminary Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* **27**, 378–424 (1984).
7. Thompson, K. H., McNeill, J. H. & Orvig, C. Vanadium Compounds as Insulin Mimics. *Chem. Rev.* **99**, 2561–2571 (1999).
8. Jones, C. J. & Thornback, J. R. *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*. (The Royal Society of Chemistry, 2007).
9. Casini, A. Exploring the mechanisms of metal-based pharmacological agents via an integrated approach. *J. Inorg. Biochem.* **109**, 97–106 (2012).
10. Sadler, P. J. & Guo, Z. Metal complexes in medicine: Design and mechanism of action. *Pure Appl. Chem.* **70**, 863–871 (1998).
11. Dedieu, A. Theoretical Studies in Palladium and Platinum Molecular Chemistry. *Chem. Rev.* **100**, 543–600 (2000).
12. Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J. E. & Mansour, V. H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents. *Nature* **222**, 385–386 (1969).
13. Dasari, S. & Bernard Tchounwou, P. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur. J. Pharmacol.* **740**, 364–378 (2014).
14. Rabik, C. A. & Dolan, M. E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat. Rev.* **33**, 9–23 (2007).

15. Marques, M. P. M. *et al.* A molecular view of cisplatin's mode of action: interplay with DNA bases and acquired resistance. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **17**, 5155–5171 (2015).
16. Wagstaff, A. J., Ward, A., Benfield, P. & Heel, R. C. Carboplatin: A Preliminary Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Treatment of Cancer. *Drugs* **37**, 162–190 (1989).
17. Culy, C. R., Clemett, D. & Wiseman, L. R. Oxaliplatin: A review of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer and its Potential in Other Malignancies. *Drugs* **60**, 895–924 (2000).
18. Shimada, M., Itamochi, H. & Kigawa, J. Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy. *Cancer Manag. Res.* **5**, 67–76 (2013).
19. McKeage, M. J. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug. *Expert Opin. Investig. Drugs* **10**, 119–128 (2001).
20. Liu, W. *et al.* A Novel Water-Soluble Heptaplatin Analogue with Improved Antitumor Activity and Reduced Toxicity. *Inorg. Chem.* **50**, 5324–5326 (2011).
21. Ritacco, I., Mazzone, G., Russo, N. & Sicilia, E. Investigation of the Inertness to Hydrolysis of Platinum(IV) Prodrugs. *Inorg. Chem.* **55**, 1580–1586 (2016).
22. Wexselblatt, E. & Gibson, D. What do we know about the reduction of Pt(IV) prodrugs? *J. Inorg. Biochem.* **117**, 220–229 (2012).
23. Wosikowski, K. *et al.* Preclinical antitumor activity of the oral platinum analog satraplatin. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **60**, 589–600 (2007).
24. Bhargava, A. & Vaishampayan, U. N. Satraplatin: leading the new generation of oral platinum agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* **18**, 1787–1797 (2009).
25. Choy, H., Park, C. & Yao, M. Current Status and Future Prospects for Satraplatin, an Oral Platinum Analogue. *Clin. Cancer Res.* **14**, 1633–1638 (2008).
26. Kelland, L. R. An update on satraplatin: the first orally available platinum anticancer drug. *Expert Opin. Investig. Drugs* **9**, 1373–1382 (2000).
27. Baile, M. B., Kolhe, N. S., Deotarse, P. P., Jain, A. S. & Kulkarni, A. A. Metal Ion Complex -Potential Anticancer Drug- A Review. *Int. J. Pharma Res. Rev.* **4**, 59–66 (2015).
28. Levina, A., Mitra, A. & Lay, P. A. Recent developments in ruthenium anticancer drugs. *Metallomics* **1**, 458–470 (2009).

29. Caruso, F., Rossi, M. & Pettinari, C. Anticancer titanium agents. *Expert Opin. Ther. Pat.* **11**, 969–979 (2001).
30. Butour, J. L., Wimmer, S., Wimmer, F. & Castan, P. Palladium(II) compounds with potential antitumour properties and their platinum analogues: a comparative study of the reaction of some erotic acid derivatives with DNA in vitro. *Chem. Biol. Interact.* **104**, 165–178 (1997).
31. Lazarević, T., Rilak, A. & Bugarčić, Ž. D. Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives. *Eur. J. Med. Chem.* **142**, 8–31 (2017).
32. Alessio, E. & Messori, L. NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry. *Molecules* **24**, 1–20 (2019).
33. Casini, A., Vessières, A. & Meier-Menches, S. M. *Metal-based Anticancer Agents*. (The Royal Society of Chemistry, 2019).
34. Leijen, S. *et al.* Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy. *Invest. New Drugs* **33**, 201–214 (2015).
35. Zeng, L. *et al.* The development of anticancer ruthenium(II) complexes: from single molecule compounds to nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.* **46**, 5771–5804 (2017).
36. Schilling, T. *et al.* Clinical phase I and pharmacokinetic trial of the new titanium complex budotitane. *Invest. New Drugs* **13**, 327–332 (1996).
37. Heim, M. E., Flechtner, H. & Keppler, B. K. Clinical Studies with Budotitane – A New Non-Platinum Metal Complex for Cancer Therapy. in *Ruthenium and Other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy (Progress in Clinical Biochemistry and Medicine book series)* vol. 10 217–223 (1989).
38. Caruso, F. & Rossi, M. Antitumor Titanium Compounds. *Mini-Reviews Med. Chem.* **4**, 49–60 (2004).
39. Blocka, K. Auranofin Versus Injectable Gold: Comparison of Pharmacokinetic Properties. *Am. J. Med.* **75**, 114–122 (1983).
40. Gottlieb, N. L. Comparison of the Kinetics of Parenteral and Oral Gold. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* **51**, 10–14 (1983).
41. Fonteh, P. N., Keter, F. K. & Meyer, D. HIV therapeutic possibilities of gold compounds. *Biometals* **23**, 185–196 (2010).

42. Carlos Lima, J. & Rodriguez, L. Phosphine-Gold(I) Compounds as Anticancer Agents: General Description and Mechanisms of Action. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **11**, 921–928 (2012).
43. Cam, M. C., Brownsey, R. W. & McNeill, J. H. Mechanisms of vanadium action: insulin-mimetic or insulin-enhancing agent? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **78**, 829–847 (2000).
44. Srivastava, A. K. & Mehdi, M. Z. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of vanadium compounds. *Diabet. Med.* **22**, 2–13 (2004).
45. Sherman, S. E. & Lippard, S. J. Structural Aspects of Platinum Anticancer Drug Interactions with DNA. *Chem. Rev.* **87**, 1153–1181 (1987).
46. Johnson, N. P., Hoeschele, J. D. & Rahn, R. O. Kinetic analysis of the in vitro binding of radioactive cis- and trans-dichlorodiammineplatinum(II) to DNA. *Chem. Biol. Interact.* **30**, 151–169 (1980).
47. Ushay, H. M., Tullius, T. D. & Lippard, S. J. Inhibition of the BamHI Cleavage and Unwinding of pBR322 Deoxyribonucleic Acid by the Antitumor Drug cis-Dichlorodiammineplatinum(II). *Biochemistry* **20**, 3744–3748 (1981).
48. Bancroft, D. P., Lepre, C. A. & Lippard, S. J. <sup>195</sup>Pt NMR Kinetic and Mechanistic Studies of cis- and trans-Diamminechloroplatinum(II) Binding to DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 6860–6871 (1990).
49. Chval, Z. & Sip, M. Pentacoordinated transition states of cisplatin hydrolysis – ab initio study. *J. Mol. Struct.* **532**, 59–68 (2000).
50. Mitra, I., Reddy B., V. P., Mukherjee, S., Linert, W. & Moi, S. C. Hydrolysis theory based on density functional studies for cytotoxic Pt(II) and Pd(II) complexes with benzimidazole derivative. *Chem. Phys. Lett.* **678**, 250–258 (2017).
51. Yachnin, J. R., Wallin, I., Lewensohn, R., Sirzén, F. & Ehrsson, H. The kinetics and cytotoxicity of cisplatin and its monohydrated complex. *Cancer Lett.* **132**, 175–180 (1998).
52. Shirazi, F. H. *et al.* Cytotoxicity, Accumulation, and Efflux of Cisplatin and Its Metabolites in Human Ovarian Carcinoma Cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **140**, 211–218 (1996).
53. Mukherjee, S., Reddy B., V. P., Mitra, I., Linert, W. & Moi, S. C. Hydrolysis mechanism of (N,N) chelated cytotoxic Pt/Pd(II)-dichloro complexes: A theoretical approach. *Chem. Phys. Lett.* **678**, 241–249 (2017).

54. Venkata, P. R. B. *et al.* A theoretical investigation on hydrolysis mechanism of biologically relevant Pt(II)/Pd(II) complexes with  $\sigma$ -donor and  $\pi$ -acceptor carrier ligand. *Chem. Phys. Lett.* **657**, 148–155 (2016).
55. Banerjee, S., Sengupta, P. S. & Mukherjee, A. K. trans-Platinum anticancer drug AMD443: A detailed theoretical study by DFT-TST method on the hydrolysis mechanism. *Chem. Phys. Lett.* **497**, 142–148 (2010).
56. Banerjee, S., Sengupta, P. S. & Mukherjee, A. K. A detailed theoretical DFT study of the hydrolysis mechanism of orally active anticancer drug ZD0473. *Chem. Phys. Lett.* **487**, 108–115 (2010).
57. Alberto, M. E., Lucas, M. F. A., Pavelka, M. & Russo, N. The Second-Generation Anticancer Drug Nedaplatin: A Theoretical Investigation on the Hydrolysis Mechanism. *J. Phys. Chem. B* **113**, 14473–14479 (2009).
58. Zhang, Y., Guo, Z. & You, X.-Z. Hydrolysis Theory for Cisplatin and Its Analogues Based on Density Functional Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 9378–9387 (2001).
59. Cooper, J. & Ziegler, T. A Density Functional Study of  $S_N2$  Substitution at Square-Planar Platinum(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **41**, 6614–6622 (2002).
60. Raber, J., Zhu, C. & Eriksson, L. A. Activation of anti-cancer drug cisplatin – Is the activated complex fully aquated? *Mol. Phys.* **102**, 2537–2544 (2004).
61. Lin, Z. & Hall, M. B. Theoretical Studies of Inorganic and Organometallic Reaction Mechanisms. 2. The Trans Effect in Square-Planar Platinum(II) and Rhodium(I) Substitution Reactions. *Inorg. Chem.* **30**, 646–651 (1991).
62. Langford, C. H. & Gray, H. B. *Ligand Substitution Processes*. (W. A. Benjamin, Inc., 1966).
63. Chval, Z., Sip, M. & Burda, J. V. The Trans Effect in Square-Planar Platinum(II) Complexes – A Density Functional Study. *J. Comput. Chem.* **29**, 2370–2381 (2008).
64. Kozelka, J. Hydrolysis of chlorido complexes of  $d^8$  metals: Old models, new facts. *Inorganica Chim. Acta* **495**, 1–8 (2019).
65. Lau, J. K.-C. & Ensing, B. Hydrolysis of cisplatin – a first-principles metadynamics study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 10348–10355 (2010).
66. Anderson, G. K. & Cross, R. J. Isomerisation Mechanisms of Square-Planar Complexes. *Chem. Soc. Rev.* **9**, 185–215 (1980).
67. Minniti, D. Uncatalyzed *Cis-Trans* Isomerization of Bis(pentafluorophenyl)bis(tetrahydrothiophen)palladium (II) Complexes in

- Chlorogorm: Evidence for a Dissociative Mechanism. *Inorg. Chem.* **33**, 2631–2634 (1994).
68. Casado, A. L. & Espinet, P. On the Configuration Resulting from Oxidative Addition of RX to Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> and the Mechanism of the *cis*-to-*trans* Isomerization of [PdRX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Complexes (R = Aryl, X = Halide). *Organometallics* **17**, 954–959 (1998).
  69. Cooper, D. G. & Powell, J. Mechanistic Studies of Isomerization Reactions of Tetragonal Planar Tertiary Phosphine Complexes of Palladium(II). *Can. J. Chem.* **51**, 1634–1644 (1973).
  70. Cross, R. J. Ligand substitution reactions of square-planar molecules. *Chem. Soc. Rev.* **14**, 197–223 (1985).
  71. Ramachandran, K. I., Deepa, G. & Namboori, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*. (Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008).
  72. Remko, M. *Molekulové modelovanie: Princípy a aplikácie*. (Slovak Academic Press, s.r.o., 2000).
  73. Young, D. C. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. (Jonh Wiley & Sons, Inc., 2001).
  74. Hopfinger, A. J. Computer-Assisted Drug Design. *J. Med. Chem.* **28**, 1133–1139 (1985).
  75. Lightstone, F. C. & Bruice, T. C. Separation of Ground State and Transition State Effects in Intramolecular and Enzymatic Reactions. 2. A Theoretical Study of the Formation of Transition States in Cyclic Anhydride Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 9103–9113 (1997).
  76. Poirier, R. A., Wang, Y. & Westaway, K. C. A Theoretical Study of the Relationship between Secondary  $\alpha$ -Deuterium Kinetic Isotope Effects and the Structure of S<sub>N</sub>2 Transition States. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 2526–2533 (1994).
  77. Sadlej, J., Buch, V., Kazimirski, J. K. & Buck, U. Theoretical Study of Structure and Spectra of Cage Clusters (H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, n = 7–10. *J. Phys. Chem. A* **103**, 4933–4947 (1999).
  78. Kampa, M., Lubitz, W., Van Gastel, M. & Neese, F. Computational study of the electronic structure and magnetic properties of the Ni-C state in [NiFe] hydrogenases including the second coordination sphere. *J. Biol. Inorg. Chem.* **17**, 1269–1281 (2012).



79. Lipkowitz, K. B. *et al.* Structure and Conformation of 1,4-Dihydrobenzene, 1,4-Dihydronaphthalene, and 9,10-Dihydroanthracene. A Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **47**, 1002–1005 (1982).
80. Kleinpeter, E. & Holzberger, A. Theoretical study of conformation and dynamic behaviour of [3.3]orthocyclophane and heterocyclic analogues. *Tetrahedron* **57**, 6941–6946 (2001).
81. Hwang, D. Y. & Mebel, A. M. Reaction Mechanism of N<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> Conversion to NH<sub>3</sub>: A Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A* **107**, 2865–2874 (2003).
82. Wong, M. W., Pross, A. & Radom, L. Comparison of the Addition of CH<sub>3</sub>\* CH<sub>2</sub>OH\*, and CH<sub>2</sub>CN\* Radicals to Substituted Alkenes: A Theoretical Study of the Reaction Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 6284–6292 (1994).
83. Hopmann, K. H. & Himo, F. Theoretical Study of the Full Reaction Mechanism of Human Soluble Epoxide Hydrolase. *Chem. - A Eur. J.* **12**, 6898–6909 (2006).
84. Hopmann, K. H., Hallberg, B. M. & Himo, F. Catalytic Mechanism of Limonene Epoxide Hydrolase, A Theoretical Study. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 14339–14347 (2005).
85. Himo, F., Eriksson, L. A., Maseras, F. & Siegbahn, P. E. M. Catalytic mechanism of galactose oxidase: A theoretical study. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 8031–8036 (2000).
86. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*. (Jonh Wiley & Sons Ltd, 2007).
87. Slavíček, P., Muchová, E., Hollas, D., Svoboda, V. & Svoboda, O. Kvantová chemie: První čtení. <http://photox.vscht.cz/files/kvantova-chemie-ver1.pdf>.
88. Leach, A. R. *Molecular Modelling, Principles and Applications*. (Pearson Education Limited, 2001).
89. Atkins, P. & Paula, J. de. *Fyzikální chemie*. (Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2013).
90. Schrödinger, E. Quantisierung als Eigenwertproblem. *Ann. Phys.* **79**, 361–376 (1926).
91. Hohenberg, P. & Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas\*. *Phys. Rev.* **136**, 864–871 (1964).
92. Hartree, D. R. The Wave Mechanics of an Atom with a Non-Coulomb Central Field. Part I. Theory and Methods. *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* **24**, 89–110 (1928).
93. Fock, V. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Phys.* **61**, 126–148 (1930).

94. Sherrill, D. C. & Schaefer III., H. F. The Configuration Interaction Method: Advances in Highly Correlated Approaches. *Adv. Quantum Chem.* **34**, 143–269 (1999).
95. Møller, C. & Plesset, M. S. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys. Rev.* **46**, 618–622 (1934).
96. Bartlett, R. J. Coupled-cluster Approach to Molecular Structure and Spectra: A Step toward Predictive Quantum Chemistry. *J. Phys. Chem.* **93**, 1697–1708 (1989).
97. Pyykkö, P. Relativistic Effects in Chemistry: More Common Than You Thought. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **63**, 45–64 (2012).
98. Bouř, P. Základy kvantových výpočtů vlastností molekul: Poznámky k přednášce. <http://hanicka.uochb.cas.cz/~bour/prednaska/skripta.pdf>.
99. Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **38**, 3098–3100 (1988).
100. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988).
101. Šišťák, L., Ončák, M. & Slavíček, P. Stručný úvod do teoretické a počítačové chemie. [https://ufch.vscht.cz/files/uzel/0013999/Prirucka\\_TeorChem.pdf](https://ufch.vscht.cz/files/uzel/0013999/Prirucka_TeorChem.pdf).
102. Zewail, A. H. Femtosecond Transition-state Dynamics. *Farraday Discuss. Chem. Soc.* **91**, 207–237 (1991).
103. Kubáček, P. Základy fyzikální chemie: Multimediální elektronický výukový materiál. [https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/js11/fyz\\_chem/web/molekuly/PES\\_fig.htm](https://is.muni.cz/do/rect/el/estud/prif/js11/fyz_chem/web/molekuly/PES_fig.htm) (2011).
104. Gaussian 09, Revision A.02. Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Petersson, G.A., Nakatsuji, H., Li, X., Caricato, M., Marenich, A., Bloino, J., Janesko, B.G., Gomperts, R., Mennucci, B., Hratchian, H.P., Ortiz, J.V., Izmaylov, A.F., Sonnenberg, J.L., Williams-Young, D., Ding, F., Lipparini, F., Egidi, F., Goings, J., Peng, B., Petrone, A., Henderson, T., Ranasinghe, D., Zakrzewski, V.G., Gao, J., Rega, N., Zheng, G., Liang, W., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Throssell, K., Montgomery, Jr., J.A., Peralta, J.E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd,

- J.J., Brothers, E., Kudin, K.N., Staroverov, V.N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J.C., Iyengar, S.S., Tomasi, J., Cossi, M., Millam, J.M., Klene, M., Adamo, C., Cammi, R., Ochterski, J.W., Martin, R.L., Morokuma, K., Farkas, O., Foresman, J.B. & Fox, D.J. Gaussian, Inc., Wallingford CT (2016).
105. GaussView 5.0. Dennington II, R. D., Keith, T.D. & Millam, J.M. Gaussian, Inc., Wallingford, CT (2008).
106. ACD/Chemsketch (Freeware). Advanced Chemistry Development, Inc. (2012).