

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA CHEMICKÁ
ÚSTAV CHEMIE MATERIÁLU

FACULTY OF CHEMISTRY
INSTITUTE OF MATERIALS SCIENCE

MOLEKULOVÉ MODELOVÁNÍ – STRUKTURA A VLASTNOSTI CYKLICKÝCH ESTERŮ

MOLECULAR MODELLING – STRUCTURE AND PROPERTIES OF CYCLIC ESTERS

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

EVA KUBÍČKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

RNDr. LUKÁŠ RICHTERA, Ph.D.

BRNO 2014



Vysoké učení technické v Brně
Fakulta chemická
Purkyňova 464/118, 61200 Brno 12

Zadání bakalářské práce

Číslo bakalářské práce:	FCH-BAK0763/2013	Akademický rok: 2013/2014
Ústav:	Ústav chemie materiálů	
Student(ka):	Eva Kubíčková	
Studijní program:	Chemie a chemické technologie (B2801)	
Studijní obor:	Chemie, technologie a vlastnosti materiálů (2808R016)	
Vedoucí práce	RNDr. Lukáš Richtera, Ph.D.	
Konzultanti:	Ing. Eva Kulovaná	

Název bakalářské práce:

Molekulové modelování – struktura a vlastnosti cyklických esterů a karbonátů

Zadání bakalářské práce:

S využitím softwarů pro molekulové modelování jako ArgusLab nebo PC GAMESS/Firefly budou navrženy modely několika vybraných cyklických esterů typu laktid, glykolid a epsilon-kaprolakton a cyklických karbonátů typu trimethylen karbonát (1,3-dioxan-2-on). Nejdříve bude provedena jejich geometrická optimalizace a budou vypočítány některé obecné vlastnosti (energie a tvar molekulových orbitalů, mapy elektrostatických potenciálů), případně budou napředikovány vybrané spektroskopické vlastnosti. Z optimalizovaných struktur již známých sloučenin budou zjištěny vazebné úhly a vazebné vzdálenosti a tato data budou srovnána s daty získanými z CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre).

Termín odevzdání bakalářské práce: 23.5.2014

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu a v elektronické formě vedoucímu bakalářské práce. Toto zadání je přílohou bakalářské práce.

Eva Kubíčková
Student(ka)

RNDr. Lukáš Richtera, Ph.D.
Vedoucí práce

prof. RNDr. Josef Jančář, CSc.
Ředitel ústavu

V Brně, dne 31.1.2014

prof. Ing. Jaromír Havlica, DrSc.
Děkan fakulty

Abstrakt

Molekulové modelování umožňuje předpovídat chování a napomáhá při jinak obtížné interpretaci experimentálních dat. Záměrem našeho studia byla predikce vybraných vlastností cy-klických esterů a predikce jejich struktur.

Byla provedena vizualizace vybraných molekulových orbitalů a map elektrostatických potenciálů a elektronových hustot. Následně pomocí počítačových programů byly získány teoretické vazebné délky a úhly vybraných cyklických esterů. S využitím těchto dat byly studovány faktory ovlivňující schopnost polymerizace cyklických esterů. Dále byly studovány termodynamické faktory pro sérii laktonů o různé velikosti kruhu ovlivňující schopnost polymerizovat. Studium těchto faktorů pomáhá odhadnout chování a schopnost těchto sloučenin polymerovat.

Abstract

Molecular modelling enable to predict the behavior and assist to interpret experimental data. The aim of our study was the prediction of selected properties of cyclic esters and prediction of their structures.

The visualization of selected molecular orbitals and electrostatic potential-mapped electron density surface was made. Subsequently, bond distances and bond angles of selected cyclic esters were obtained. Factors affecting the ring-opening polymerization of cyclic esters were studied with usage of these data. The thermodynamic factors influencing the ability of polymerization were studied and for series of lactones of different ring sizes. Study of these factors helps to estimate the behavior and the ability of these compounds to polymerize.

Klíčová slova

cyklicé estery, ϵ -caprolactone, schopnost polymerizovat, *ab initio* metody

Keywords

cyclic esters, ϵ -kaprolakton, polymerizability, *ab initio* methods

KUBÍČKOVÁ E. *Molekulové modelování – struktura a vlastnosti cyklických esterů*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2014. 43 s. Vedoucí bakalářské práce RNDr. Lukáš Richtera, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že tato bakalářská práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Všechny zdroje, prameny a literaturu, které jsem při vypracování používala nebo z nich čerpala, v práci řádně cituji s uvedením úplného odkazu na příslušný zdroj.

.....

Poděkování

Chtěla bych velmi poděkovat mému vedoucímu RNDr. Lukáši Richterovi, Ph.D. za jeho vedení, trpělivost a cenné rady, dále pak konzultantce Ing. Evě Kulované za věnovaný čas a mnoho užitečných rad. Dále chci moc poděkovat mým nejbližším za obrovskou podporu při studiu.

Obsah

1	Úvod.....	6
2	Teoretická část	7
2.1	Laktony.....	7
2.1.1	Syntéza laktonů	7
2.1.2	Syntéza laktidů	8
2.2	Polyestery	8
2.3	ϵ -kaprolakton a jeho polymer	9
2.4	Laktid.....	9
2.5	Syntéza polyesterů	10
2.5.1	Polykondenzace.....	10
2.5.2	Polymerace laktonů za otevření kruhu	11
2.5.3	Kationtový mechanismus	12
2.5.4	Aniontový mechanismus	13
2.5.5	Koordinačně inzerční mechanismus.....	13
2.6	Katalyzátory polymerizace za otevření kruhu	15
2.6.1	Alkoholáty lanthanoidů	16
2.6.2	Amidinové a guanidinové báze	16
2.6.3	Karbenové katalyzátory.....	17
2.7	Enzymatická polymerace.....	17
2.7.1	Výhody enzymové katalýzy	18
3	Molekulové modelování	19
3.1.1	Souřadnicový systém.....	19
3.1.2	Plocha potenciální energie	19
3.2	Kvantová mechanika	22
3.2.1	Schrödingerova rovnice.....	22
3.2.2	Operátory.....	23
3.2.3	Born-Oppenheimerova Aproximace	23
3.2.4	Hartree-Fockova aproximace	24
3.2.5	Báze.....	24
3.2.6	Metody ab initio	25
3.2.7	Korelační energie	25
3.2.8	Semiempirické metody.....	26

3.2.9	Metody AM1 a PM3	26
3.2.10	Metody funkcionální elektronové hustoty.....	27
3.3	Molekulová mechanika.....	27
3.3.1	Minimalizace energie	28
3.3.2	Využití a omezení molekulové mechaniky	30
4	Arguslab.....	30
4.1	Popis uživatelského rozhraní aplikace.....	30
4.2	Ukázka práce s programem na molekule ϵ -kaprolaktonu.....	32
4.2.1	Metody výpočtů.....	34
4.2.2	Zobrazování molekulových orbitalů	35
4.2.3	Mapy elektronových hustot.....	37
5	Závěr	39
	Literatura	40

1 Úvod

Molekulové modelování je nepostradatelným nástrojem chemického výzkumu. Důvodem proč molekulové modelování vzniklo, je předpověď fyzikálně-chemického chování molekul a makromolekul. Moderní metody molekulového modelování slouží k předpovědi průběhu mechanismu reakce, mimo jiné jsou prostředkem při projektování nových léčiv. Molekulové modelování umožňuje určit energetické rozdíly mezi konformery, zhodnotit vliv rozpouštědla na konformaci anebo chemickou reakci. Bakalářská práce popisuje základní principy metody počítačové chemie (molekulová mechanika, kvantová mechanika, metody potenciální elektronové hustoty).

Tradiční aplikace syntetických polymerů jsou založeny na jejich odolnosti vůči přirozené degradaci (hydrolyzou, fotooxidací, biodegradací). Rápidní vzrůst spotřeby těchto polymerů v poslední době vedl k problémům spojených s jejich likvidací. Současně je nutné chránit životní prostředí a tak nahrazovat materiály zatěžující ekologii jinými materiály, ekologicky šetrnějšími [36].

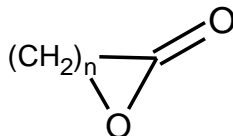
Polymerů pocházejících z obnovitelných zdrojů je celá řada. Jedním takovým je i polymer kyseliny mléčné polylaktid (PLA). Jedná se o polyester, který je vyrobitelný z 100% obnovitelných zdrojů jako kukuřice, brambory, biomasa a jiné [37].

Polyestery patří mezi polymery běžně využívané v praxi. Díky vynikajícím vlastnostem těchto materiálů a jejich degradaci disponují mnohými aplikacemi a využitím od textilu, obalových materiálů na mikroelektroniku až po nosiče léčiv. Chemie a technologie polymerů patří mezi velmi rozvíjející se obory a v budoucnu lze přepokládat velký rozvoj biologicky degradovatelných polymerů syntetizovaných z obnovitelných zdrojů [1].

2 Teoretická část

2.1 Laktony

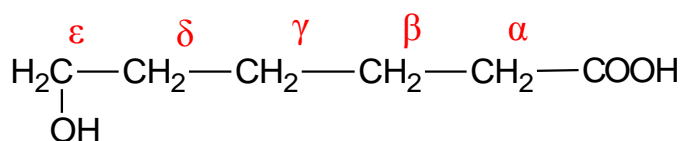
Laktony jsou cyklické vnitřní estery hydroxykarboxylových kyselin s obecným vzorcem (obr. 1).



Obr. 1: Obecný vzorec laktonu.

Lokant, udávající polohu hydroxylové skupiny v kyselině, je uváděn v názvu cyklického monomeru (obr. 2) [38].

Stabilita laktonů, a tím i jejich schopnost polymerizovat, souvisí s napětím vazeb v cyklu (u malých cyklů tzv. Bayerovo pnutí, které vzniká z deformace valenčních úhlu), se sterickými zábranami (u více než sedmičlenných cyklů) a dále s přítomností substituentů na cyklu [2]. Obecně vzrůstá stabilita laktonů v pořadí $\beta < \varepsilon < \delta < \gamma$ [3]. Schopnost polymerace ovlivňuje také povaha a struktura monomeru např. substituenty na kruhu schopnost polymerace snižují [4].



Obr. 2: Pořadí lokantů na atomech uhlíku v hydroxykarboxylové kyselině. Převzato z [5].

2.1.1 Syntéza laktonů

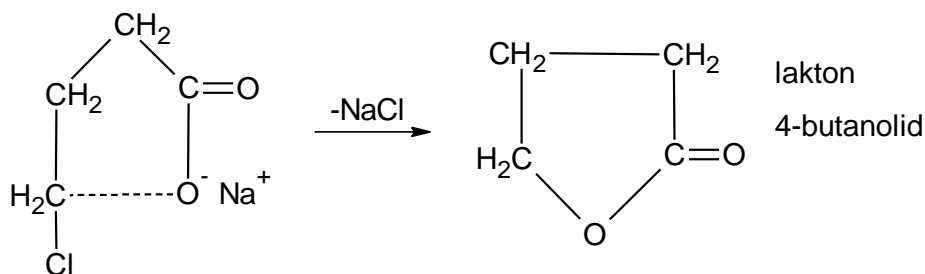
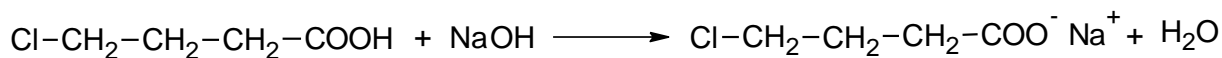
Výchozí sloučeniny pro přípravu laktonů a laktidů jsou deriváty karboxylových kyselin. Tyto deriváty mají na svém uhlovodíkovém zbytku vázané skupiny ovlivňující celkové vlastnosti kyseliny. Jedná se především o halogenkyseliny a hydroxykyseliny. To, jestli vznikne lakton nebo laktid, se odvíjí od polohy, na které je substituována vázaná skupina. Pokud je halogen v poloze γ - a δ - tak při zahřívání s alkalickými hydroxidy vznikají laktony. Dochází k intramolekulární substituci halogenu aniontem karboxylové skupiny za vzniku cyklických esterů s pětičlenným či šestičlenným kruhem. Mechanismus je znázorněn na obr. 3 [5].

Názvy laktonů se tvoří z názvů necyklického uhlovodíku se stejným počtem uhlíku jako má příslušná hydroxykyselina+zakončení+olid. Číslování začíná u karbonylového uhlíku a pokračuje po uhlovodíkovém skeletu. Příklad názvu laktonů je 4-butanolid na obr. 3.

Pokud výchozí sloučeninou pro vznik laktonu je hydroxykyselina, její vlastnosti budou rovněž záviset na vzdálenosti hydroxylové skupiny od skupiny karboxylové. Laktony jsou ochotně tvořeny intramolekulární esterifikací γ - a δ - hydroxykyselin [5].

Mezi nejpoužívanější laktony pro přípravu polyesterů patří ε -kaprolakton, cyklický ester kyseliny mléčné, cyklický ester kyseliny glykolové, δ -varelolakton a jiné.

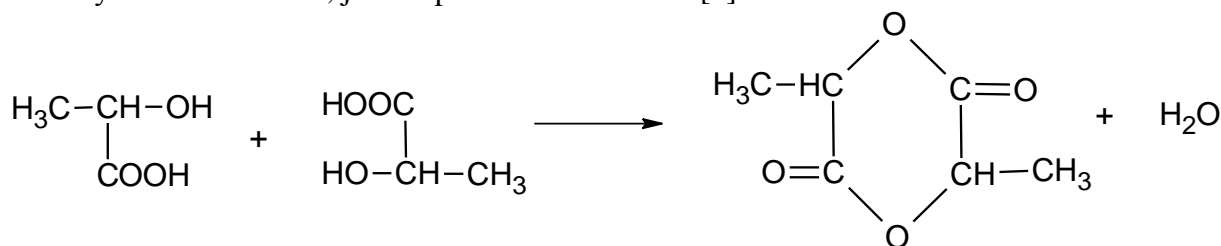
Monomerní cyklické estery kyselin mléčné a glykolové se vyrábějí zahříváním příslušné kyseliny za kontrolovatelných podmínek, ϵ -kaprolakton se vyrábí Bayer-Villigerovou oxidací cyklohexanonu v prostředí kyseliny peroxyoctové [13].



Obr. č. 3: Mechanismus reakce vzniku laktonu z halogenkyseliny. Převzato z [5].

2.1.2 Syntéza laktidů

Laktidy jsou tvořeny zahříváním α -hydroxykyselin, přičemž dochází k intramolekulární autokatalytické kondenzaci, jak lze pozorovat na obr. 4. [5].



Obr. 4: Intramolekulární autokatalytická kondenzace za vzniku laktidu [5].

2.2 Polyestery

Alifatickým polyesterům je v posledních desetiletích věnována velká pozornost díky jejich biologické rozložitelnosti a biokompatibilitě. Alifatické polyestery jsou používány pro biomedicínské aplikace jako nosiče pro řízené uvolňování léků a biologicky odbouratelné chirurgické stehy [6].

Charakteristickým znakem polyesterů je přítomnost esterových vazeb $-\text{CO}(\text{O})-$ v hlavním polymerním řetězci. Tato skupina polymerů patří právě v důsledku možnosti hydrolyzy esterových vazeb mezi důležité zástupce biologicky rozložitelných polymerů. Mezi významné zástupce biodegradovatelných alifatických polyesterů pocházející z obnovitelných zdrojů patří především kyselina polymléčná a polyglykolová [7].

Alifatické polyestery byly dlouho na okraji zájmu, a to především z důvodu jejich hydrolytické nestability. Až v 60. letech 20. století bylo navrženo použití alifatických polyesterů jako vstřebatelného šicího materiálu v chirurgii. Zájem se soustředil na biokompatibilní polymery odvozené od α -hydroxykyselin, zvláště na homopolymery a kopolymery kyseliny mléčné a glykolové. V dnešní době mají tyto sloučeniny široké využití nejen v chirurgii, ortopedii,

tkáňovém inženýrství a při formulaci léčivých přípravků, ale také při výrobě biodegradabilních předmětů s ekologickým akcentem [8].

Lineární polyestery se používají k výrobě textilních vláken nejčastěji ve směsi s bavlnou. Vyrábějí se z nich lana, sítě a čalounění v autech [9,10].

Poprvé byly alifatické polyestery syntetizovány pomocí „step-growth“ polykondenzace s přísnými požadavky na stechiometrii reaktantů, vysokou teplotu a vakuum pro získání vysokomolekulárních polymerů. Dnes je polymerace laktonů za otevření kruhů méně náročná [15].

Polyestery se vyrábějí polykondenzací diolu s dikyselinou nebo polymerací cyklických esterů za otevření kruhu. Kondenzační polymerace poskytují širší škálu polymerních struktur, avšak efektivnějším způsobem jak získat alifatické polyestery je ROP cyklických esterů. ROP probíhá za mírnějších podmínek a nevznikají při ní malé molekuly vedlejších produktů. Termodynamickou hnací silou polymerace za otevření kruhu je entropie, která umožňuje překonat pnutí v kruhu, které je pro všechny polymerace nepříznivé [11]. Polyestery jsou polymery se stupňovitým růstem, protože každá vazba polymeru se tvoří nezávisle na jiných [31].

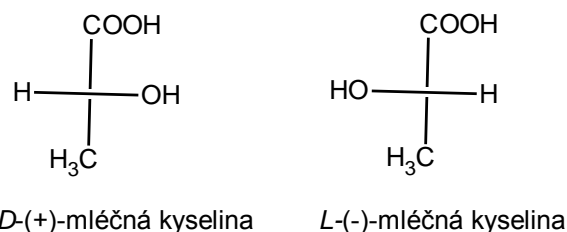
2.3 ϵ -kaprolakton a jeho polymer

Výroba ϵ -kaprolaktonu probíhá oxidací cyklohexanovou kyselinou peroxooctovou v prostředí acetonu, nebo katalytickou dehydrogenací hexan-1,6-diolu [3].

Polymer tohoto cyklického esteru se nazývá ϵ -polykaprolakton a značí se zkratkou PCL. Jedná se o biodegradabilní polyester, který se připravuje polymerací za otevření kruhu a vzniká tak semi-krystalický polymer s teplotou tání 59 °C. Jeho využití je široké, uplatňuje se jako obalový materiál a v biomedicině např. jako nosič léku s kontrolovaným uvolňováním účinných látek [44].

2.4 Laktid

Laktid je cyklický ester kyseliny mléčné. Kyselina mléčná (2-hydroxy propanová) se získává fermentací obnovitelných zdrojů jako jsou kukuřice nebo cukrová řepa [43]. Je to středně silná kyselina vykazující optickou aktivitu. To je způsobeno tím, že má ve své molekule asymetrický uhlík. Vyskytuje se ve dvou isomerech, tzv. enantiomerech (obr. 5) [42].

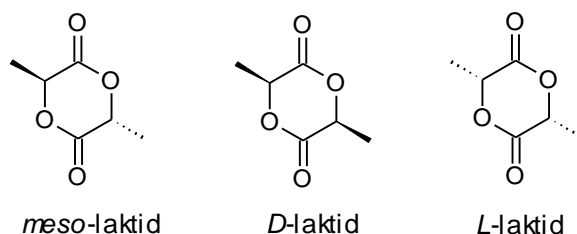


Obr. 5: Enantiomery kyseliny mléčné. Převzato z [42].

Označení *D*, *L* (resp. +, -) označují směr otáčení roviny polarizovaného světla, kdy *D* značí pravotočivý stereoisomer a *L* levotočivý. Další způsob označení izomerů je pomocí Cahn-Ingold-Prelogovy projekce, která popisuje absolutní konfiguraci molekuly a jednotlivé isomery se značí písmeny R a S.

Směsi obou enantiomerů v poměru 1:1 se říká racemát a označujeme ho zpravidla symbolem *DL*. Oba enatiomery mají stejné fyzikální vlastnosti, liší se ve schopnosti stáčet rovinu polarizovaného světla [42].

Také cyklický ester této kyseliny se vyskytuje ve dvou diastereomerních formách: *meso*-laktid a *D, L*-laktid, také nazývaný *rac*-laktid (obr. 6) [43].



Obr. 6: Stereoisomery laktidu. Převzato z [43].

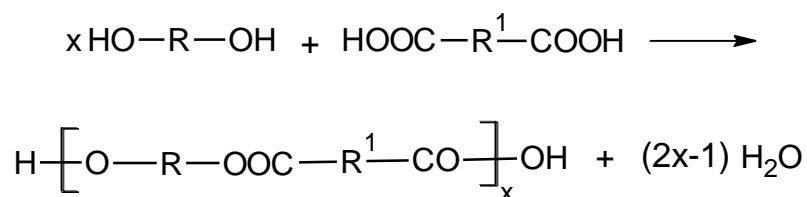
Polyester lze syntetizovat přímou katalytickou polykondenzací za sníženého tlaku, azeotropickou polykondenzací, polymerací v pevném stavu nebo polymerací za otevření kruhu. Posledně jmenovaná metoda je nerozšířenější. Je používána pro přípravu PLLA o vysoké molární hmotnosti s vysokým stupněm stereoregularity. PLLA je syntetizována z laktidů, cyklických dimerů kyseliny mléčné, které se získávají z nízkomolekulárních oligomerů za vysoké teploty a nízkého tlaku v přítomnosti katalyzátoru.

V medicíně jsou často využívány nosiče léčiv na bázi homopolymerů a kopolymerů kyseliny mléčné a glykolové, do nichž se inkorporují léčiva používaná při léčbě nádorových onemocnění, drogové závislosti, infekcí, vakuinách, pro řízené uvolňování růstových hormonů v tkáňovém inženýrství. Nejčastěji používaným nosiči jsou například poly(laktidy-*co*-glykolidy) [8].

2.5 Syntéza polyesterů

2.5.1 Polykondenzace

Postupná polymerace je založena na kondenzaci hydroxykyseliny nebo směsi dikyselin a diolů. Hlavními nevýhodami této metody jsou vysoká teplota a dlouhá doba reakce, které mohou vést k vedlejším reakcím jako je například racemizace. Poskytuje poměrně malé molekulové hmotnosti produktů ($M_n < 30\text{kDa}$) [12]. V průběhu polykondenzace vzniká vedle polymeru jako vedlejší produkt voda, kterou je nutné odstraňovat pro zajištění jak vyšší konverze, tak vyšší molekulové hmotnosti produktu. Pro odstraňování vody ze systému je však nutné použití vakua či vyšších polymeračních teplot. Výchozí monomery jsou za vyšší teploty často nestabilní a mohou podlehnout dehydrataci či dekarboxylaci během polykondenzace [22].



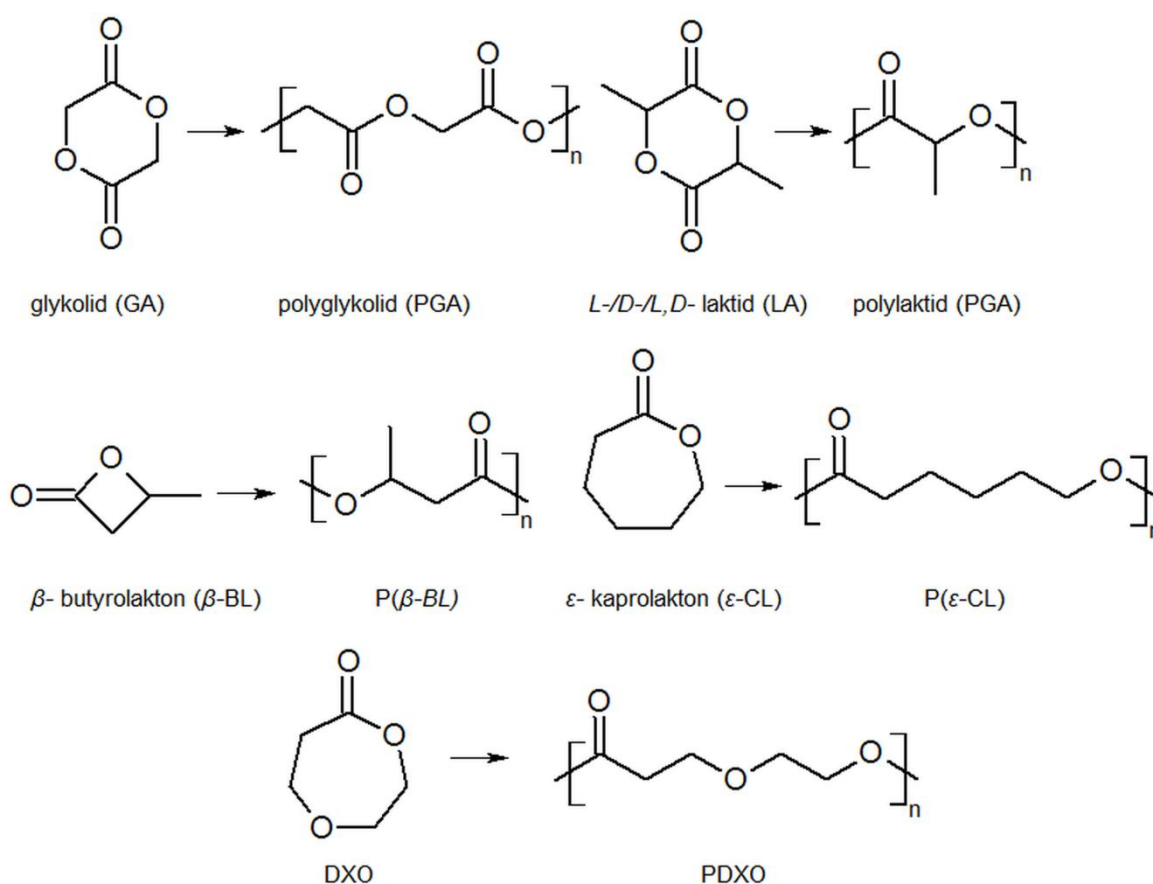
Obr. 7: Princip polykondenzace diolů a dikarboxylových kyselin za vzniku polyesterů. Převzato z [14].

2.5.2 Polymerace laktonů za otevření kruhu

Vysokomolekulární alifatické polyestery se připravují pomocí polymerací laktonů za otevření kruhu. Polymerace probíhá u laktonů s různou velikostí kruhu, s chráněnou nebo nechráněnou funkční skupinou [12]. Jako první studoval ROP mechanismy laktonů Carothers a kol. v roce 1932 [33]. Polymeraci za otevření kruhu obecně ovlivňuje pnutí kruhu. S rostoucí velikostí kruhu cyklických laktonů se tento vliv znatelně snižuje. Hnací silou polymerační reakce makrolaktonů jako např. ω -pentadekalaktony (PDL) je převážně entropie [15].

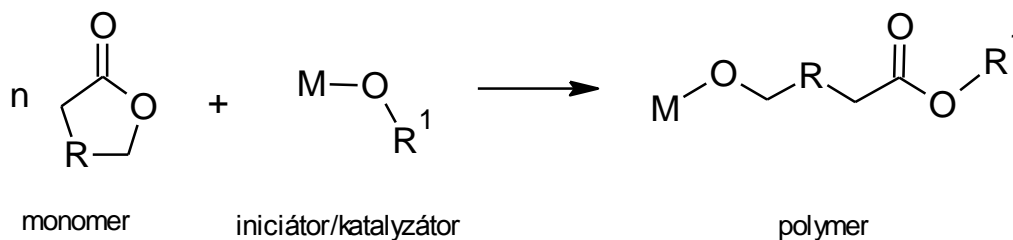
Pomocí ROP laktonů, laktidů a glykolidů lze připravit vysokomolekulární (ko)polyestery s požadovanými koncovými skupinami i pokročilé makromolekulární struktury (blokové, roubované a hvězdicovité) [33]. Během polymerace probíhá minimum vedlejších reakcí za kontroly molekulových hmotností polymerů pomocí poměru $[\text{Monomer}]_0/[\text{Iniciátor}]_0$ a za vzniku produktů s nízkým indexem polydisperzity [34].

Polymerace se obvykle provádí buď v roztoku (tetrahydrofuran, 1,4-dioxan nebo toluen) nebo pomocí blokové polymerace. Teplota blokové polymerace se pohybuje v rozmezí od 100–150 °C, zatímco v roztoku jen okolo 0 až 25 °C. Významné polyestery pro biomedicínské účely jsou odvozeny ze struktur glykolidu (GA), laktidu (LA), β -butyrolaktonu (β -BL), ϵ -kaprolaktonu (ϵ -CL) a 1,5-dioxepanu-2-one (DXO). Struktury těchto polymerů a monomerů jsou uvedeny na obr. 8 [13].



Obr. 8: Struktury některých laktonů a alifatických polyesterů. Převzato z [14].

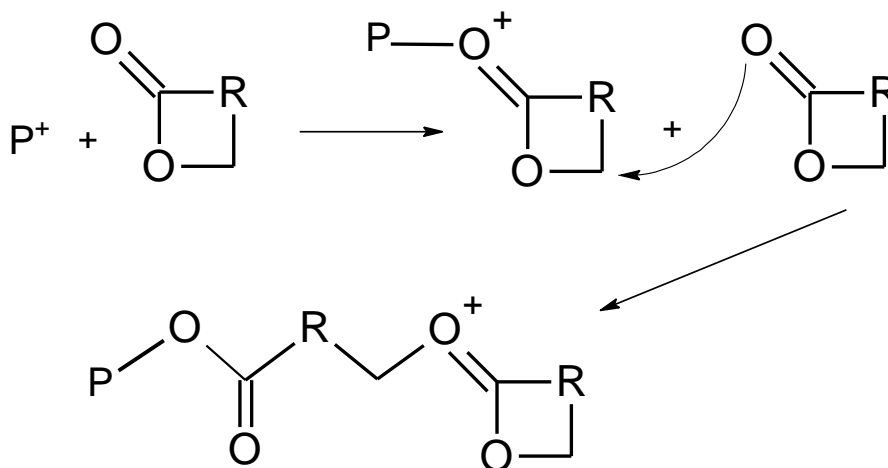
Laktony reagují v přítomnosti katalyzátoru a iniciátorů. Obecné schéma reakce je vyznačeno na obr. 9. Každá makromolekula obsahuje jeden konec řetězce ukončený skupinou vzniklou při terminační reakci katalyzátoru a terminačního činidla a jeden konec s funkční skupinou, kterou nese iniciátor. Mechanismus polymerace závisí na druhu iniciátoru. Tři hlavní mechanismy jsou karbokationtový, aniontový a koordinačně inserční. Polyestery o vysoké molekulové hmotnosti ($M_n > 30\text{kDa}$) byly připraveny jen pomocí aniontového a koordinačně inserčního mechanismu [13,14].



Obr. 9: Mechanismus ROP cyklických esterů, $R=(\text{CH}_2)_{0,3}$, $R=(\text{CHR}^1)$. Převzato z [14].

2.5.3 Kationtový mechanismus

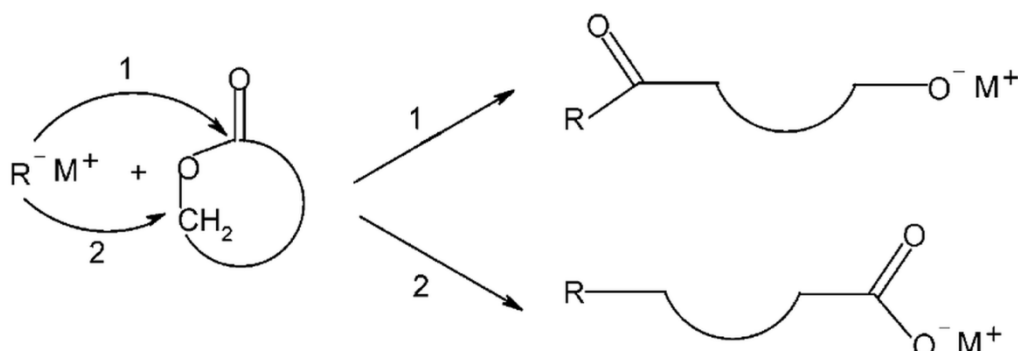
Polymerace probíhající kationtovým mechanismem zahrnuje tvorbu kladně nabitých částic, které jsou následně napadeny monomerem. Celý proces probíhá S_N2 mechanismem. Mechanismus je znázorněn na obr. 10 [14]. Při tomto mechanismu jsou často získány jen nízkomolekulární produkty, protože dochází intramolekulárním transesterifikačním reakcím (cyklizace), dále také k přenosu protonu [13]. Mezi iniciátory kationtové ROP patří protické kyseliny (HCl, RSO_3H), Lewisovy kyseliny (AlCl_3 , BF_3 , ZnCl_2) [14].



Obr. 10: Mechanismus kationtové polymerace. Převzato z [14].

2.5.4 Aniontový mechanismus

Alkalické kovy, oxidy alkalických kovů, komplexy naftalenidů alkalických kovů s crown ethery jsou vhodnými a efektivními iniciátory pro aniontový mechanismus. V závislosti na reakčních podmínkách, na typu iniciátoru a monomerů může polymerace probíhat živým nebo neživým mechanismem. Reakce je iniciována nukleofilním napadením negativně nabitého iniciátoru na uhlík karbonylové skupiny nebo na vazbu alkyl–oxid. Celý mechanismus vede k tvorbě lineárního polyesteru. Aniontový mechanismus β -laktonů probíhá podle schémat, které jsou uvedeny na obr. 11. Polymerace β -laktonu zahájená slabou bází probíhá štěpením vazby alkyl–oxid a následně vznikají karboxylová růstová centra. To není v souladu s mechanismem polymerace iniciované silnou bází, jako jsou například alkoxidy alkalických kovů [13].



Obr. 11: Iniclace polymerace za otevření kruhu pomocí aniontových iniciátorů. [13]

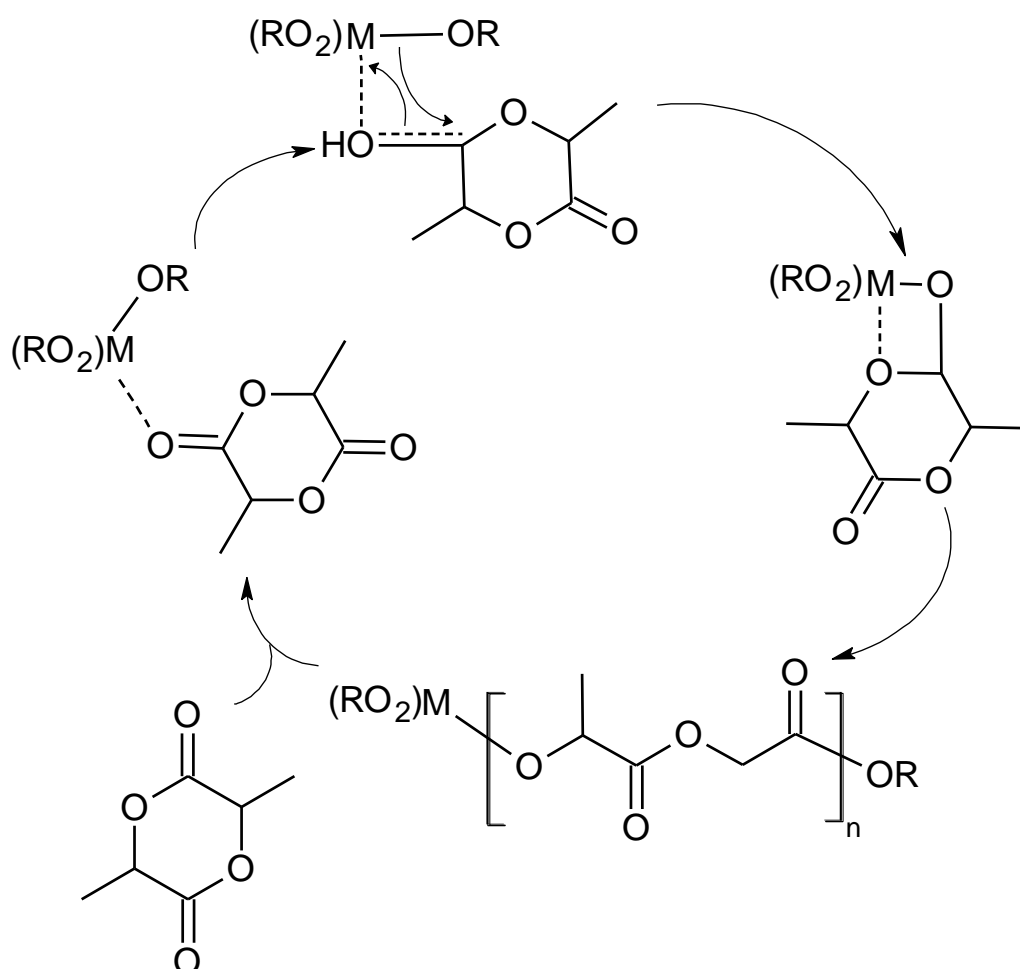
Jedlinski a kolektiv zkoumali polymerizaci β -propiolaktону a β -butyrolaktónu pomocí methoxidu draselného a *tert*-butyoxidu draselného s 18-crown-6-ether jako iniciátorů. Jejich studie dokázala, že odštěpení acyl-oxidu monomeru probíhá nejprve za vzniku esteru β -alkoxidu draselného, který při následné polymeraci dále poskytuje hydroxid draselný a nenasycený ester. Hydroxid draselný pak reaguje s další molekulou β -laktonu, kde opět dochází ke štěpení acyl–oxidu až k vytvoření karboxylátového iontu a hydroxylových skupin na konci [13].

Živou aniontovou ROP čtyřčlenných a pětičlenných laktonů lze získat dobře definované homopolymery a kopolymery o vysoké molekulové hmotnosti. Polymerace u větších laktonů jako je ϵ -kaprolakton probíhá reakcí aniontu s karbonylovým uhlíkem za rozštěpení vazby acyl–oxid. Tento krok vede k vytvoření alkoxidového růstového centra [13].

2.5.5 Koordinačně inzerční mechanismus

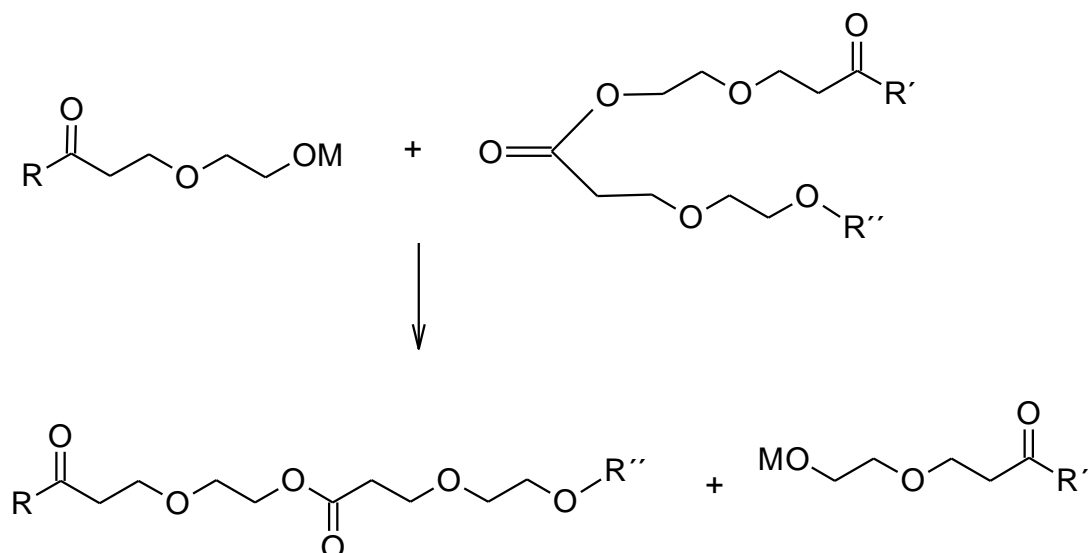
Koordinačně inzerční mechanismus se používá pro přípravu alifatických polyesterů s dobře definovanou strukturou. Mezi nejčastěji používané iniciátory patří alkoxidy a karboxyláty hliníku a cínu. Alkoxidy kovů nebo karboxyláty jsou zde koordinační iniciátory s neobsazenými *d*-orbitaly. Ve srovnání s alkoxidy jsou karboxyláty slabší nukleofily. Alkoxidy se chovají spíše jako katalyzátory a proto se používají společně s alkoholy jako ko-iniciátory [13]. Koordinačně inzerční mechanismus probíhá tak, že monomer se naváže na kovové centrum a dále následuje inzerce monomeru do vazby kov–oxid přes acyl–oxidovou vazbu při zachování konfigurace. Mechanismus a jeho průběh je znázorněn na obr. 12 [11].

ROP laktonů s organokovovými iniciátory při vysokých teplotách vede k intermolekulární i intramolekulární transesterifikaci. Oběma způsoby lze zvýšit polydisperzitu polyesterů, která je nežádoucí. Příklad intermolekulární transesterifikace je uveden na obr. 13 [13].



Obr. 12: Koordinačně-inzerční mechanismus laktidu s použitím kov-alkoxidových katalyzátorů. Převzato z [11].

ROP laktonů s organokovovými iniciátory při vysokých teplotách vede k intermolekulární i intramolekulární transesterifikaci. Oběma způsoby lze zvýšit polydisperzitu polyesterů, která je nežádoucí. Příklad intermolekulární transesterifikace je uveden na následujícím obr. 13. [13]



Obr. 13: Intermolekulární transesterifikace v průběhu polymerace za otevření kruhu. Převzato z [13].

2.6 Katalyzátory polymerizace za otevření kruhu

Různé katalyzátory včetně organokovových sloučenin jako jsou kovové alkoxydly (lithium, hliník, titan, železo), karboxyláty (cín oktanoáty) byly zkoumány pro polykondenzace a ROP procesy. Monomery cyklických esterů a laktidů mohou být aktivovány pomocí jednoduchých Lewisových kyselin [6]. Mezi nepoužívanější iniciátory patří alkoholy a karboxyláty cínu a hliníku. Tyto sloučeniny jsou schopné produkovat stereoregulární polymery, které mají úzkou distribuci molekulových hmotností, kontrolovanou molekulovou hmotnost a dobře definované koncové skupiny. Karboxyláty jsou slabší nukleofily oproti alkoholátům, proto jsou často používány společně se sloučeninou obsahující vodík (např. alkohol), která vystupuje jako koiniciátor. Koordinace acyklického kyslíku monomeru k atomu kovu má za následek polarizaci karbonylové vazby a tedy i vyšší afinitu uhlíku karbonylové skupiny monomeru vůči nukleofilnímu ataku [13].

Velmi účinný katalyzátor pro otevření kruhu *L*-laktidu, ϵ -kaprolaktonu a δ -valerolaktonu je zinek-oktanoát $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ [6]. V průmyslovém měřítku je zinek-oktanoát vedle cínu-oktanoátu nejvíce používaným katalyzátorem pro polymeraci *D*, *L*-laktidů. Díky nízké toxicitě zinku a jeho sloučenin jsou tyto katalyzátory vhodné pro syntézu polyesterů využitelných v medicínských či farmaceutických aplikacích [13].

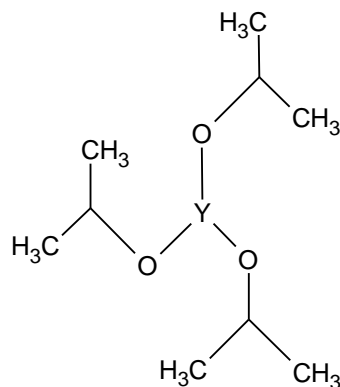
V rámci použití polyesterů pro biomedicínské účely je v posledních letech snaha rozvíjet nové výzkumné aktivity založené na používání netoxických, nekovových katalyzátorů jako jsou dimethylaminopyridin (DMAP), *N*-heterocyklické karbeny (NHC-karbeny), guanidiny, amidiny a další [15].

Dalšími známými katalyzátory jsou alkoholáty hliníku např. $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$. Výhodou ve srovnání s alkoholáty cínu je neuplatňování nežádoucích intermolekulárních transesterifikací až do teploty 150 °C [32].

2.6.1 Alkoholáty lanthanoidů

První alkoholáty lanthanoidů byly použity pro ROP ϵ -CL na začátku 90. let 20. století. Pomocí těchto sloučenin byly syntetizovány blokové kopolymery ϵ -CL s nepolárním ethenem, tetrahydrofuranem (THF) a methylmethakrylátem [16].

Tyto iniciátory obecně patří mezi silné Lewisovy kyseliny a mají poměrně velké iontové poloměry usnadňující syntézu komplexů se stericky objemnými ligandy [17].

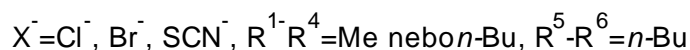
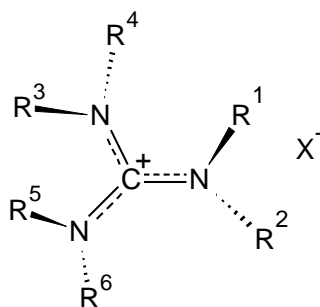


Obr. 14: Alkoxid yttria $Y(O_2C_4H_9)_3$ [17].

2.6.2 Amidinové a guanidinové báze

Percec a spol. zkoušeli hexaalkyl-guanidinové deriváty (HAG) pro polymerace laktonů bez přítomnosti rozpouštědla při 120 °C. Tyto deriváty jsou tepelně stálé, reaktivní sloučeniny, které mohou být snadno připraveny s velkým výtěžkem z ekonomicky dostupných tetraalkyl-guanidinů. Při polymeraci je pomocí těchto derivátů, které jsou ve formě volných lipofilních iontových párů, stabilizován kationt delokalizací kladného náboje na třech atomech dusíku.

Pokud se jedná o aniontový typ mechanismu, velmi důležitými faktory ovlivňující průběh polymerace jsou schopnost iniciátoru otevřít kruh první molekuly a schopnost iontového páru uskutečnit propagaci alkoholátového meziprojektu. Výhodou tohoto způsobu polymerace je efektivní syntéza polyesterů. Díky své stabilitě a téměř žádné toxicitě jsou guanidinové soli vhodnými katalyzátory pro syntézu polylaktonů [18].



Obr. 15. Hexaalkyl-guanidiniové soli (HAGs) [18].

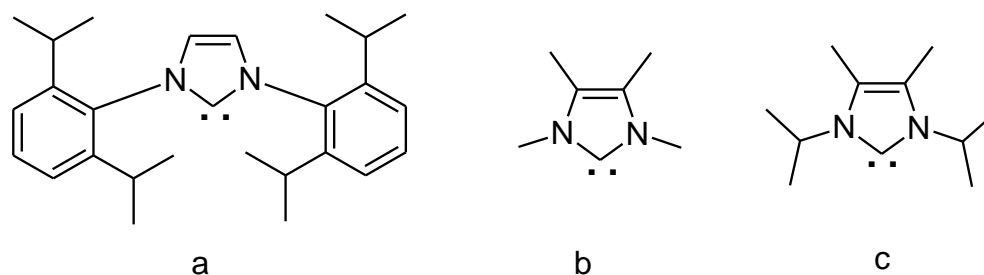
2.6.3 Karbenové katalyzátory

Výzkum karbenů jako katalyzátorů pro ROP cyklických esterů je v současné době velmi aktuální téma. Počátkem 90. let 20. století Arduengo a kol. izolovali a charakterizovali první stabilní karbeny na bázi imidazol-2-ylidenu a imidazolin-2. [19].

Jako katalyzátory jsou využívány především N-heterocyklické karbeny (NHC), které patří mezi silná nukleofilní činidla [19]. Při polymeraci katalyzované NHC mohou být uplatňovány dva typy mechanismů; mechanismus analogický s ROP cyklických esterů katalyzovanou enzymy a dále aniontový mechanismus. Alder a kol. navrhli uplatnění aniontového mechanismu z důvodu vysoké bazicity karbenu ($pK_a = 24$ v dimethylsulfoxidu). Při tomto mechanismu dochází k protonizaci karbenu iniciujícím alkoholem a následně k nukleofilní adici aniontu vzniklého z alkoholu ke vznikajícímu polymernímu řetězci.

Conner, Nyce a kol. uprostředňují monomer-aktivující typ mechanismu, během kterého nukleofilní NHC aktivuje monomer vůči ataku iniciujícího alkoholu [20,21].

Kamber a spol. zkoumali polymerační chování tří NHC-karbenových sloučenin s rozdílnými substituenty (obr. 16) v přítomnosti benzylalkoholu pro polymeraci ϵ -kaprolaktonu za laboratorní teploty v roztoku THF [39].



Obr. 16: 1,3-bis(2,6-diisopropylfenyl)imidazol-2-yliden (a) 1,3,4,5-tetramethylimidazol-2-yliden (b) a 1,3-diisopropyl-4,5-dimethylimidazol-2-yliden (c) [39]

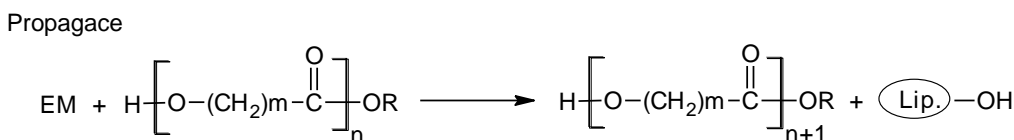
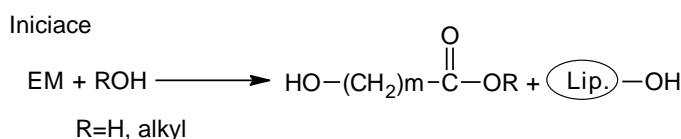
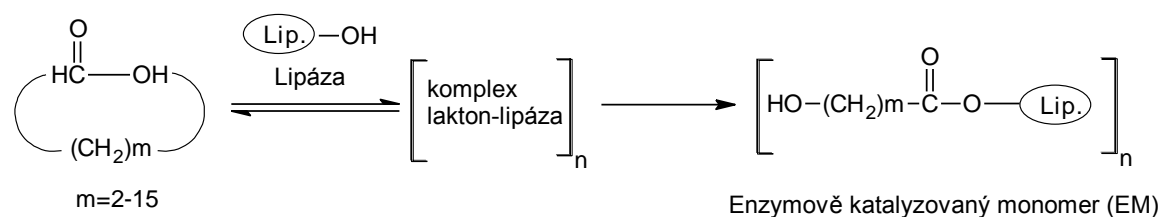
2.7 Enzymatická polymerace

Jak již bylo řečeno v předchozím odstavci, pro biomedicínské aplikace je nezbytná dostupnost nekontaminovaných alifatických polyesterů. Enzymatická polymerace je vhodná alternativa pro produkci neznečištěných alifatických polymerů.

První zprávy o enzymatické ROP ϵ -kaprolaktonu v organických rozpouštědlech byly publikovány v roce 1993, dvěma vědeckými skupinami Kobayashi a kolektiv a Knani a kolektiv. Jedná se tedy o problematiku poměrně aktuální. Jsou známy některé lipázy jako vhodné katalyzátory [15]. Lipázy jsou enzymy, které katalyzují hydrolýzu esterů mastných kyselin nejčastěji ve vodném prostředí, v živých organismech. Některé lipázy jsou stabilní v organických rozpouštědlech a mohou být použity jako katalyzátory pro esterifikační reakce. Lipázy katalyzují ROP laktonů, cyklických diesterů (laktidů) a cyklických karbonátů. Schopnost lipáz syntetizovat polyestery a polykarbonáty závisí na tom, jak reagují se substrátem; jsou poměrně stabilní v organických rozpouštědlech, a tak v závislosti na použitém rozpouštědle mohou být použity k hydrolýze esteru nebo k syntéze polyesterů. Laktony, laktidy a karbonáty s velikostí kruhu 4-17 polymerují s použitím lipáz, které pocházejí z různých zdrojů. Nečastěji využíva-

nými lipázy jsou lipázy druhu *Candida antarctica*, komerčně známa pod názvem Novozyme-435 [23]. Kabayashi a kol. studovali několik druhů lipáz. Polymerace byly pomalé (333 K, 48 h), nejvyššího výtěžku dosáhli s *Candida antarctica*, nejdelší řetězce produkovala *Pseudomonas cepacia* [35].

Všeobecně podobně jako chemické katalyzátory tak i lipázy poskytují produkty s vyšší molekulovou hmotností než kondenzační polymerace hydroxykyselin. Zpravidla mnohočlenné laktony reagují rychleji než méněčlenné, u chemické polymerace za otevření kruhu lze pozorovat opačný děj. Určujícím krokem rychlosti polymerace je utvoření komplexu laktón-lipáza, což je výhodnější pro hydrofobní mnohočlenné laktony. Schéma enzymatické polymerace je znázorněno na obr. 17. Klíčovým krokem je reakce lipázy s laktónem, která vede k vytvoření meziprojektu acyl-enzym, který dále reaguje s vodou, alkoholy nebo s hydroxylovou skupinou na konci alifatického řetězce během iniciace a propagace [22].



Obr. 17: Mechanismus enzymatické polymerace za otevření kruhu. Převzato z [23].

2.7.1 Výhody enzymové katalýzy

Výhody enzymové katalýzy jsou:

- Reakce probíhají za mírných reakčních podmínek, tj. teploty, tlaku a pH atd. s vysokou enantio- a regio- selektivitou.
- Enzymy se získávají z obnovitelných zdrojů. Jsou to recyklovatelné materiály šetrné k životnímu prostředí.
- Enzymově katalyzované procesy lze získat polymery s dobře definovanou strukturou.
- Použití lipázy jako katalyzátorů nevyžaduje odstranění vody.
- V malých laktonech s velikostí kruhu 4–7 se uplatňuje pnutí kruhu a tak snadno polymerují pomocí organokovových katalyzátorů, ovšem polymerace laktónů s větší velikostí kruhu je pomalá. Navíc jsou získávány polymery o nízké molekulové hmotnosti [23].

3 Molekulové modelování

Molekulové modelování je dnes nepostradatelným nástrojem pro studium struktury a vlastností molekul. Často bývá špatně vykládán význam pojmů „teoretická chemie“, „počítačová chemie“ a „molekulové modelování“. Teoretická chemie je často považována za synonymum kvantové mechaniky, zatímco počítačová chemie nezahrnuje pouze kvantovou mechaniku, ale také molekulovou mechaniku, minimalizace energie, simulace, konformační analýzy a další základní metody, které vedou k pochopení a predikci chování molekulového systému. Metody teoretické chemie, počítačová chemie a grafické pomůcky se pak označují společným pojmem molekulové modelování [26].

V současnosti se počítačová chemie využívá ze tří hlavních důvodů. Pomáhá poskytnout informaci, která se nedá získat experimentální metodou a tím pochopit specifické chování daného systému. Umožňuje vědcům vyhodnotit více alternativ (reaktanty, podmínky, reakce apod.) předtím, než se uskuteční experiment. A za třetí, počítačové metody se mohou využít na studium systémů za extrémních podmínek, které se nedají dosáhnout v laboratoři (velmi vysoké tlaky a teploty) [25].

Pro potřeby chemie můžeme současný stav charakterizovat tak, že standardními metodami kvantové chemie dokážeme předpovídat délky chemických vazeb s přesností kolem 0,01 Å a získávat změny energie při chemických reakcích s přesností a spolehlivostí, které jsou k užítku pro praktické účely chemie. Rovněž pokud jde o spektroskopii, jsou výsledky dostatečně spolehlivé pro předpovědi vibračních, NMR spekter a elektronických spekter. Pro malé molekuly se harmonické vibrační frekvence běžně počítají s přesností kolem 10–20 cm⁻¹ [24].

3.1.1 Souřadnicový systém

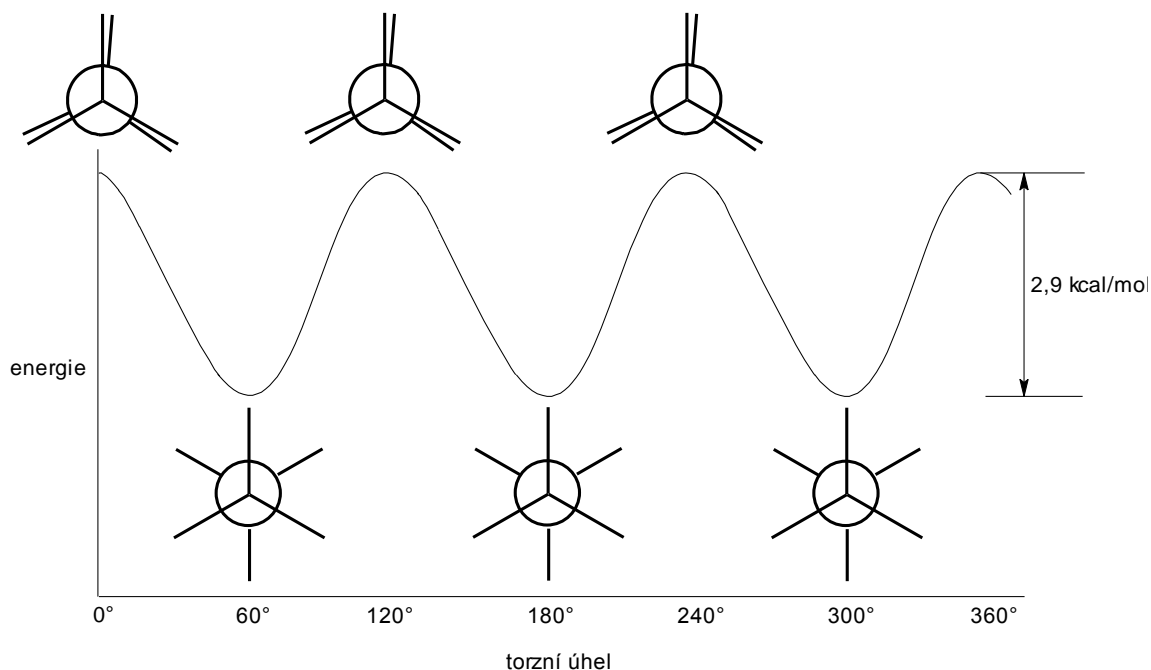
Velmi důležitou věcí je specifikovat polohu atomu nebo molekul v systému modelovacího programu. Mohou být použity dva běžné způsoby. Nejjednodušším způsobem je specifikovat všechny přítomné atomy do Kartézských souřadnic (x , y , z). Druhým způsobem je použití vnitřních souřadnic, ve kterých je popsána poloha každého atomu ve vztahu k jiným atomům v systému. Vnitřní souřadnice jsou obvykle zapsány jako z -matice. Vnitřní souřadnice většinou popisují polohu atomu v jedné molekule, naopak Kartézské souřadnice jsou vhodnější při popisu jednotlivých molekul. Vnitřní souřadnice jsou běžně používány pro programy, které pracují s kvantovou mechanikou, zatímco molekulová mechanika pro výpočty využívá Kartézské souřadnice [26].

3.1.2 Plocha potenciální energie

Způsob, kterým se mění energie systému při malých změnách struktury, je dána jeho plochou potenciální energie. Plocha potenciální energie je matematická funkce, která spojuje molekulovou strukturu a výslednou energii. Pro dvouatomové molekuly je plocha potenciální energie dvourozměrnou funkcí závislosti celkové energie na meziatomové vzdálenosti. Pro větší systémy je vícerozměrná. Každý bod plochy potenciální energie odpovídá konkrétním hodnotám dvou strukturních proměnných a reprezentuje tak strukturu molekuly s hodnotou danou tvarem plochy potenciální energie. Znázorněná plocha potenciální energie na obr. 18 má tři minima. Minimum může být *lokální*, t.j. nejnižší bod PES v určité omezené oblasti, anebo *globální*, tj. nejnižší minimum na PES. Minima odpovídají rovnovážným struk-

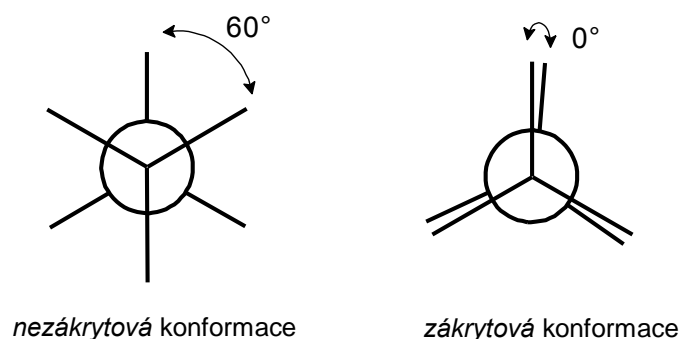
turám systému. Vrcholy na PES odpovídají maximům ve všech směrech. *Sedlovým bodem* se označuje takový bod PES, který je minimem v jednom směru a maximem v jiném směru. Minima se obvykle vymezují pomocí optimalizace geometrie. Optimalizovat se však také dají přechodné stavy [25].

Jako příklad uvedeme změnu potenciální energie ethanu v závislosti na dihedrálním úhlu, který svírají roviny C–C–H a H–C–C. Kolem vazby C–C můžeme otáčet o 360° methylové skupiny, získáme tak tři stejné struktury s minimem energie a tři struktury s maximem energie (obr. 18). Tyto prostorové uspořádání nazýváme konformace [27].



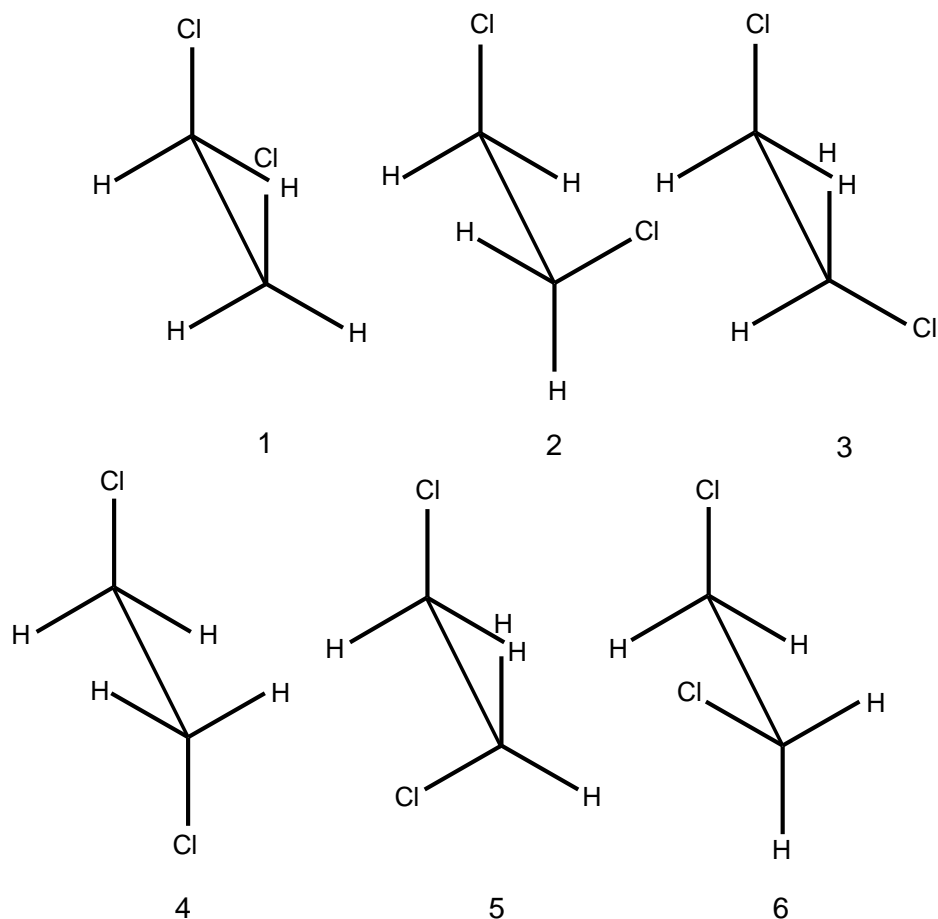
Obr. 18: Závislost změny potenciální energie ethanu na dihedrálním úhlu. Převzato z [27].

Struktura s minimem energie se nazývá *nezákrytová* konformace a hodnota dihedrálního úhlu je 60°. Naopak struktura s vyšší energií má hodnotu dihedrálního úhlu 0° a konformace se jmenuje *zákrytová* (obr. 19). Potenciální energie obou konformací se liší o 2,9 kcal·mol⁻¹ (12 kJ·mol⁻¹), což je hodnota získaná experimentálně.



Obr. 19: Konformace ethanu.

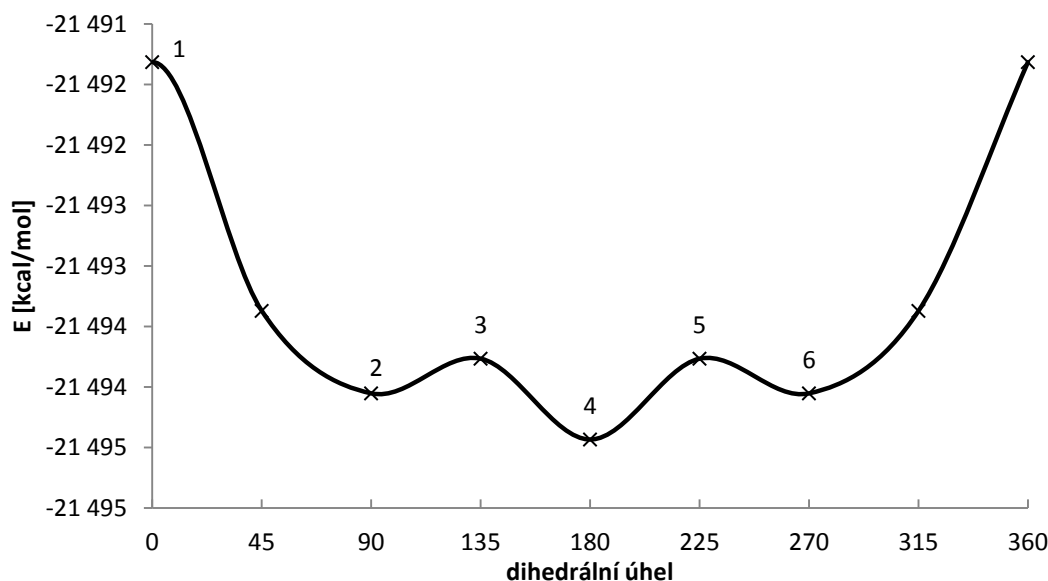
Pro lepší názornost uvedeme další příklad na molekule 1,2-dichlorethanu. Minimum a maximum na křivce závislosti potenciální energie molekuly dichlorethanu budou odpovídat následující konformace (obr. 20) Tyto konformace a rozdíly mezi jejich potenciální energií lze pozorovat na grafu č. 1.¹ V grafu jsou zaznačena tři minima a maxima, která se liší svou energií a strukturou konformerů.



Obr. 20: Konformace 1,2-dichlorethanu.

Nejstabilnější je konformace, jejíž úhel je roven 180° , protože má nejnižší hodnotu energie. Konformace s blízkou hodnotou úhlu 90° mají stejnou energii a struktura konformerů je identická. Totéž platí pro konformery, jejichž dihedrální úhel odpovídá přibližně 135° .

¹ Závislost uvedená v grafu 1 byla získána teoretickým výpočtem pomocí Hartree-Fockovy metody. Nejdříve byla v programu ArgusLab nakreslena molekula 1,2-dichlorethanu. Následně byla provedena optimalizace, zvolen dihedrální úhel (celkem 6) a spuštěn výpočet *single point*. Dihedrální úhel byl měněn o 45° .



Graf 1: Závislost potenciální energie na dihedráním úhlu 1,2-dichlorethanu¹

3.2 Kvantová mechanika

3.2.1 Schrödingerova rovnice

Nejdůležitější operátorovou rovnicí v kvantové chemii je Schrödingerova rovnice, kterou v roce 1925 formuloval Erwin Schrödinger.

Časově závislá forma této rovnice má tvar

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m} \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) + \hat{V} \right\} \Psi(\mathbf{r}, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(\mathbf{r}, t)}{\partial t}$$

\hbar je Planckova konstanta, redukovaná 2π , i je imanigární jednotka. Ψ je vlnová funkce, která popisuje pohyb elementárních částic a m je hmotnost elementární částice, \mathbf{r} je dán polohovým vektorem $\mathbf{r} = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$ a čas (t) pod vlivem vnějšího pole V . Pokud vnější potenciál \hat{V} je nezávislý na čase, pak vlnová funkce může být zapsána jako součin prostorové části a časové části. Rovnici pak lze psát v časově nezávislé formě

$$\left\{ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V} \right\} \Psi(\mathbf{r}) = E\Psi(\mathbf{r})$$

Kde E je energie elementární částice, ∇^2 je Laplaceův operátor ve tvaru

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

Hamiltonův operátor v Schrödingerově rovnici zapisujeme zkráceně jako $H\Psi$, který má tvar

$$H = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V}$$

Nejobecnějším tvarem a nejúpornějším tvarem rovnice pak bude zápis [26].

$$H\Psi = E\Psi$$

3.2.2 Operátory

Operátor hraje velmi důležitou úlohu v kvantové mechanice. Operátorem rozumíme symbol pro provedení určité matematické operace. Je to předpis jak získat nějakou funkci z funkce jiné. Nejběžněji používaný operátor pro výpočet pravděpodobné hodnoty energie je Hamiltonův operátor, H . Energii můžeme vypočítat pomocí následujících integrálů

$$E = \frac{\int \Psi^* H \Psi d\tau}{\int \Psi^* \Psi d\tau}$$

Komplexní zápis (Ψ^*) nám říká, že vlnová funkce může být komplexní číslo. Jestliže je vlnová funkce normalizovaná, pak jmenovatel v rovnici je roven nule. Hamiltonův operátor je složen ze dvou částí, které zahrnují příspěvky kinetických a potenciálních energií na celkové energii. Operátor kinetické energie je

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2$$

Pro elektron v izolovaném atomu nebo molekule, se operátor potenciální energie skládá z elektrostatických interakcí mezi elektrony a jádrem, interakcí mezi elektronem a dalšími elektrony. Pro elektron a jádro s Z protony operátor pro potenciální energii je tedy [26].

$$\hat{V} = -\frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}$$

Schrödingerova rovnice může přesně vyřešit jen některé problémy jako je harmonický oscilátor a další. Je tedy potřebné zavést určité požadavky při řešení rovnice. Jestliže integrujeme pravděpodobnost nalezení částice v celém prostoru, pak výsledek musí být 1, protože elementární částice někde musí být:

$$\int \Psi^* \Psi d\tau = 1$$

Vlnovým funkcím, které splňují tuto podmínku, se říká normalizované. Dalším běžným požadavkem je, aby řešení rovnice bylo v ortogonálním tvaru:

$$\int \Psi_m^* \Psi_n d\tau = 0 \quad (m \neq n)$$

Pro jednodušší způsob, jak vyjádřit jak ortogonalitu různých vlnových funkcí a podmínky normalizace se používá *Kronecker delta*:

$$\int \Psi_m^* \Psi_n d\tau = \delta_{mn}$$

Kronecker delta se rovná 1 pokud $m = n$, 0 když $m \neq n$ [26].

3.2.3 Born-Oppenheimerova Aproximace

Born-Oppenheimerova aproximace je jedním ze způsobů jak zjednodušit Schrödingerovou rovnici pro molekulární systémy. Prvním krokem při řešení Schrödingerovy rovnice je oddělení pohybu jader od pohybu elektronů. To je založeno na předpokladu, že jádra se pohybují ve srovnání s elektrony (rychlost světla) mnohem pomaleji. Toto zjednodušení postačuje k řešení elektronové Schrödingerovy rovnice [27].

3.2.4 Hartree-Fockova aproximace

Tato aproximace předpokládá, že elektrony se pohybují nezávisle na sobě. V praxi se jednotlivé elektrony omezují na funkce nazývané molekulové orbitály. Celková vlnová funkce se zapisuje ve tvaru jediného determinantu (tzv. Slaterův determinant). Z principu antisymetrie vyplývá, že vlnová funkce musí změnit znaménko při výměně souřadnic dvou elektronů.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(1) & \chi_2(1) & \dots & \chi_n(1) \\ \chi_1(2) & \chi_2(2) & \dots & \chi_n(2) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \chi_1(N) & \chi_2(N) & \dots & \chi_n(N) \end{vmatrix}$$

χ_i je spinoorbital, který tvoří prostorovou funkci neboli molekulový orbital ψ_i a funkci spinu α a β .

Soubor molekulových orbitalů s nejnižší energií, byl získán pomocí procedury, která je známa jako metoda SCF (angl. Self Consistent Field) neboli metoda selfkonzistentního pole. Tato procedura se využívá také při řešení Hartreeho-Fockových rovnic. SCF metody jsou vyjádřeny rovnicí ve tvaru

$$f(i)\chi(x_i) = \epsilon\chi(x_i)$$

Fockův operátor může být zapsán

$$f(i) = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v^{\text{eff}}(i)$$

x_i je prostorová souřadnice nebo spin elektronu i , χ jsou spinoorbitály a v^{eff} je efektivní potenciál vyjádřen elektronem i . Tento potenciál závisí na spinoorbitálech ostatních elektronů [27].

3.2.5 Báze

Báze je soubor funkcí, nejčastěji gausiánů typu s, p, d, f, centrovaných na jádrech atomů molekuly, který v lineární kombinaci použijeme pro vyjádření molekulových orbitalů. Atomové orbitály byly nejprve aplikovány v *ab initio* výpočtech pro Slaterův typ orbitalů (STOs). V případě, že atomové orbitály se nacházejí v různých atomech, jsou tří- až čtyř-centrové integrály obtížné řešitelné. Proto byl Slaterův orbital nahrazen Gaussovým orbitalem (GTOs). Výhodou těchto funkcí je, že můžeme vyjádřit jediný Gausián, který se nachází vedle spojnice středů dvou Gausiánů. Nicméně i tyto funkce mají své nedostatky. Proto se využívá lineární kombinace Gausiánských funkcí, kde se každá lineární kombinace zapisuje ve tvaru

$$\phi_u = \sum d_{i\mu} \phi_i(\alpha_{i\mu})$$

L je počet funkcí v expanzi, $d_{i\mu}$ koeficient Gausiánské funkce a $\alpha_{i\mu}$ je exponent.

Báze obsahují kontrahované Gausiánské funkce. Gausiánské rozšíření má 2 parametry: koeficient a exponent. Tyto parametry jsou během výpočtů konstantní [26].

Minimální báze obsahují minimálně jednu kontrahovanou Gaussiánskou funkci pro každý obsazený atomový orbital. Nejběžnější sadou báze je STO-nG (Slaterův orbital), kde každý atomový orbital minimální báze je sestaven kontrakcí n počtu Gaussiánských funkcí.

Double zeta valence (DZV) obsahuje dvakrát více bazických funkcí než minimální báze. SCF metoda vypočítá automaticky koeficienty funkcí v bázi.

Split valence je báze, která obsahuje jednu funkci pro vnitřní slupky orbitalů, ale zároveň zdvojnásobuje počet funkcí pro popis valenčních elektronů. Právě valenční elektrony ovlivňují chemické vlastnosti. Tyto báze se označují 3-21G. To znamená, že tato báze používá kontrakci tří Gaussiánských funkcí pro atomové orbitály elektronů vnitřních elektronových obalů. Valenční atomové orbitály jsou popsány funkcemi složenými ze dvou a jedné Gaussiánské funkce. Další báze tohoto druhu jsou také 4-31G a 6-31G.

Další typem bázi jsou *báze s polarizačními funkcemi*. Tyto báze obsahují funkce pro atomové orbitály s vyšším vedlejším kvantovým číslem. Pro vodík odpovídají p -orbitalům a pro první a druhou řadu prvků d orbitalům. Hvězdička* na konci zápisu báze označuje polarizační funkci. 6-31G* je 6-31G báze s polarizačními funkcemi pro molekuly s těžkými atomy. Dvě hvězdičky** popisují polarizační funkce pro atom vodíku a hélia.

Báze *s difúzními funkcemi* jsou určeny pro anionty a kationty. Tato sada bázi je označena znaménkem +. Pokud jsou difúzní funkce použity pro atom vodíku, nebo těžkých kovů, značí se ++ [29].

3.2.6 Metody *ab initio*

Výpočty s metodami *ab initio* vycházejí ze základních přírodních zákonů, jmenovitě teoretické fyziky bez použití dalších, nefyzikálních předpokladů a empirických aproximací [24].

Metody jsou založené na zákonech kvantové mechaniky a na fyzikálních konstantách (rychlost světla, Planckova konstanta, součtu hmotnosti a nábojů elementárních částic). *Ab initio* metody jsou náročné na výpočetní čas. Proto se využívají především pro molekuly, které obsahují jen několik desítek atomů [40].

Základním rysem nerelativistických a relativistických *ab initio* je řešení mnohočásticové Schrödingerovy rovnice, při níž nezanedbáváme žádné integrály a ani si jejich výpočet neulehčujeme pomocí aproximativních výrazů. Při použití těchto metod musíme uvažovat vlnovou funkci v určité zvolené matematické formě, protože nelze získat vlnovou funkci pro mnohačásticové molekulové systémy řešením Schrödingerovy rovnice. Přesnost výsledků pak záleží na vhodnosti této formy a jejím rozsahu a také na tom, co nám dovolí počítač, který máme k dispozici [24].

3.2.7 Korelační energie

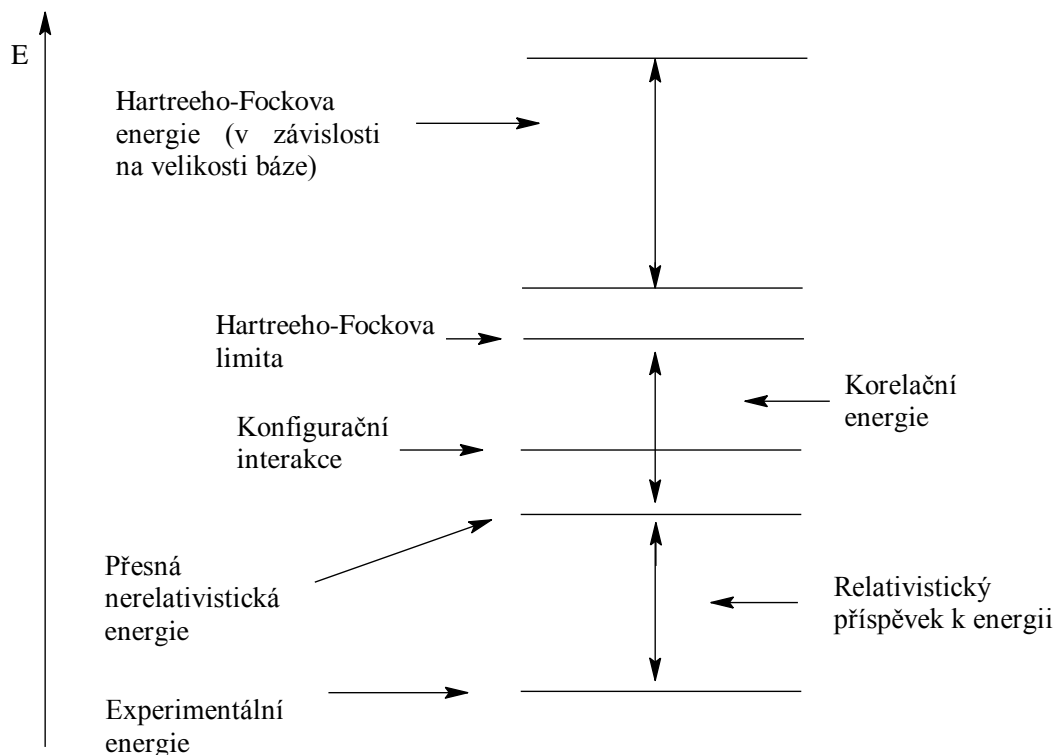
Kvantitativně můžeme velikost korelační energie vyjádřit podle vztahu

$$E_{cor} = E - E_{HFL}$$

E_{HFL} je Hartreeho-Fockova limita, je tedy nejnižší hodnotou energie, kterou je možné v rámci Hartreeho-Fockovy metody dosáhnout. Rozdíl mezi experimentálně nalezenou energií a nejnižší nerelativistickou energií E se nazývá relativistický příspěvek k energii (obr. 21) a je funkcí atomového čísla Z a pro lehké atomy je relativně malá. Nejčastěji se korelační

energie počítá pomocí metody konfigurační interakce. Byly vyvinuty i další metody např. Møllerova–Plessetova poruchová teorie [25].

Korelační energie je tedy přesně definována jako rozdíl přesné energie a energie dané výpočtem SCF při použití stejné báze. Přesnou energií se rozumí přesné řešení Schrödingerovy rovnice. Při snaze přiblížit se je nutné doplnit nějakým způsobem chybějící korelační energii, t.j. přesněji, než je tomu v SCF, respektovat mezielektronovou repulsi. [24]



Obr. 21: Energetická stupnice a korelační energie. Převzato z [25].

3.2.8 Semiempirické metody

Semiempirické metody v minulosti umožňovaly urychlit výpočty a jejich lehčí zvládnutí v případě studia velkých nesymetrických organických molekul. Rozdíl oproti *ab initio* metodám spočívá v použití parametrů, které jsou odvozené z experimentálních údajů, na místo výpočetně náročných prvků hamiltoniánu. Mezi nejznámější a dnes používanými semiempirickými metodami patří metody MNDO, AM1 a PM3 [25].

3.2.9 Metody AM1 a PM3

Metoda AM1 (tzv. Austin Model 1) je jedna z metod vyvinutých vědeckým kolektivem profesora Dewara, která měla posloužit k eliminaci defektů metody MNDO. Tyto nedostatky spočívaly v přecenění repulze mezi nevazebnými atomy. K zabránění těchto defektů byly zahrnuty další členy do výrazu pro core-core repulzní energii, přičemž ostatní parametry metody MNDO zůstaly nezměněné. Paralelně s Dewarovou skupinou Stewart vyvinul metodu PM3 (tzv. Parametric Method Number 3). Metoda je založena na stejných principech jako metoda AM1, ale na optimalizaci parametrů Stewart použil automatickou proceduru [25].

3.2.10 Metody funkcionální elektronové hustoty

Metody funkcionální elektronové hustoty DFT (angl. Density Functional Theory) jsou alternativou k tradičním metodám *ab initio*. V podstatě jsou založené také na bezparametrové teorii, využívají modely SCF elektronové struktury průměrného pole a rozdílným způsobem v porovnání s *ab initio* SCF metodami) řeší problém elektronové korelace. Tyto předpoklady vedou k novému souboru jedoelektronových rovnic, řešení které způsobuje podstatné snížení nároků na počítačový čas v porovnání s tradiční Hartreeho-Fockovou metodou. Metoda potenciální elektronové hustoty se výhodně používají na studium velkých systémů [25].

V současné době popularita DFT metod narůstá. Metoda je úsporná a její přesnost je postačující pro mnohé chemické aplikace. Užitečná je zejména při aplikacích na větší molekulové systémy [24].

3.3 Molekulová mechanika

Molekulová mechanika popisuje molekuly z hlediska „vázaných atomů“, které byly deformovány neváznými van der Waalovými a Coulombickými interakcemi. Výhoda molekulové mechaniky závisí na vysokém stupni převoditelnosti geometrických parametrů z jedné molekuly na jinou, stejně jako předvídatelná závislost parametrů na atomové hybridizaci. Celková energie molekuly je složena z několika příspěvků energie.

$$E^{\text{strain}} = \sum_A^{\text{bonds}} E_A^{\text{stretch}} + \sum_A^{\text{bondangles}} E_A^{\text{bend}} + \sum_A^{\text{torsionangles}} E_A^{\text{torsion}} + \sum_A \sum_B^{\text{non-bondedatoms}} E_{AB}^{\text{non-bonded}}$$

První tři členy v rovnici zahrnují všechny „vazby“, „vazebné úhly“ a „torzní úhly“. Informace o vázání je u molekulové mechaniky součástí vstupu na rozdíl od kvantové mechaniky, kde je součástí výstupu. Poslední člen reprezentuje nevázné a elektrostatické interakce mezi atomy.

Příspěvky přispívající k deformaci délky vazby a vazebného úhlu reprezentuje Hookův zákon

$$E^{\text{stretch}}(r) = \frac{1}{2} k^{\text{stretch}} (r - r^{\text{eq}})^2$$

$$E^{\text{bend}}(\alpha) = \frac{1}{2} k^{\text{bend}} (\alpha - \alpha^{\text{eq}})^2$$

r a α jsou vazebná vzdálenost a úhel, r^{eq} a α^{eq} jsou referenční vazebná vzdálenost a úhel, které jsou převzaté z experimentu nebo z kvantové chemických výpočtů, k^{stretch} a k^{bend} jsou silové konstanty deformace délky vazby a vazebného úhlu, respektive parametry [27].

Příspěvek související s deformací torzního úhlu se dá vyjádřit pomocí Fourierova rozvoje $E^{\text{torze}}(\omega) = k^{\text{torze1}} [1 - \cos(\omega - \omega^{\text{eq}})] + k^{\text{torze2}} [1 - \cos 2(\omega - \omega^{\text{eq}})] + k^{\text{torze3}} [1 - \cos 3(\omega - \omega^{\text{eq}})]$

ω je torzní úhel, ω^{eq} je referenční torzní úhel.

Nevazebné interakce zahrnují van der Waalsove a Coulombické interakce. Van der Waalsové síly jsou složeny z přitažlivé a odpuzivé složky

$$E^{\text{VDW}}(r) = \varepsilon \left[\left(\frac{r^\circ}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r^\circ}{r} \right)^6 \right]$$

r je nevazebná vzdálenost, ε a r° jsou parametry.

Interakce mezi náboji atomů jsou dány coulombickým vztahem

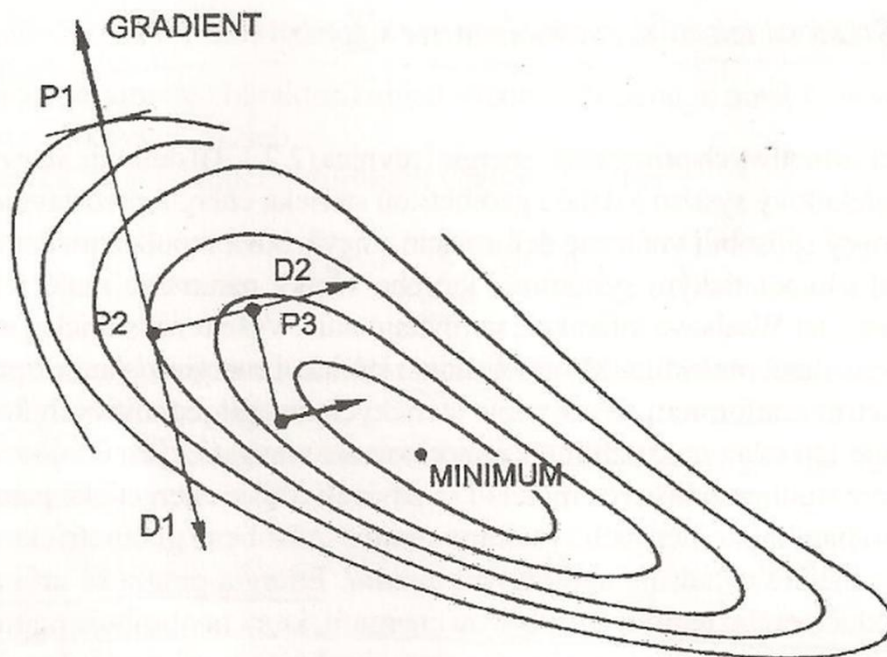
$$E^{\text{Coulombic}}(r) = \frac{qq'}{r}$$

r je meziatomová délka, qq' jsou náboje na atomech (např. získané z kvantověchemického výpočtu). Součet nábojů na atomech musí být roven celkovému náboji. Pokud se rovná 0 jedná se o neutrální molekulu [27].

3.3.1 Minimalizace energie

Mezi metody, které se využívají pro minimalizaci energie, patří metoda simplex a metoda prudkého poklesu. Vzhledem k vícenásobnému vyhodnocování výstupní energie je pro kvantověchemické výpočty vhodnější metoda simplex. Nicméně, pro tyto výpočty je metoda prudkého poklesu vhodnější. Tato metoda obvykle nevyžaduje vyhodnocování funkcí v příliš velké míře, ty pak mohou pomaleji konvergovat v případě, že obsahují silnou vazbu mezi dvěma a více souřadnicemi [25].

Metoda prudkého poklesu je založena na hledání směru od daného bodu na ploše energie, ve kterém se energie nejvíce snižuje. Tento směr odpovídá opačnému směru vektoru gradientu v tomto bodě. Metoda prudkého poklesu je znázorněna na obr. 22. Počátečním bodem je bod P1 a směr odchylky D1 je tedy opačný. Minima podél D1 se dosáhne v bodě P2. Druhá odchylka se vypočítá ve směru D2 a dosáhne se minima P3. Takto se pokračuje až k dosažení minima energie. V mnoha případech se metoda prudkého poklesu používá jako vstupní optimalizace, po které následuje minimalizace s dokonalejší metodou. Touto metodou může být metoda konjugovaného gradientu, která je náročnější na kapacitu počítače. S výhodou se používá pro větší systémy, delší čas optimalizace je vykompenzován efektivnější konvergencí konjugovaného gradientu do minima. Další podobnou metodou je Powellova metoda. Je rychlejší při hledání konvergence a uplatňuje se při řešení různých problémů, ale není vhodná na minimalizaci struktur získaných z konformační analýzy, protože torzní úhly se mohou během optimalizace změnit [25].



Obr. 22: Metoda prudkého poklesu [25].

Na rozdíl od předcházejících metod, které pracují jen na základě první derivace, Newtonův-Raphsonův algoritmus patří mezi metody druhé derivace. Tato metoda je velmi efektivní a poskytuje přesné minima [25].

Metody první derivace označují, kde leží minimum a hodnota gradientu udává sklon. Druhá derivace označuje zakřivení funkce, což je informace, která může předvídat, kde bude funkce měnit směr (např. minimum nebo jiný stacionární bod). Newtonova-Raphsonova metoda je nejjednodušší z metod druhé derivace. Využívá Taylorova rozvoje rozšířeného o člen x_k :

$$\widehat{V}(x) = \widehat{V}(x_k) + (x - x_k)\widehat{V}'(x_k) + (x - x_k)^2\widehat{V}''(x_k)/2 + \dots$$

První derivace $\widehat{V}(x)$:

$$\widehat{V}'(x) = x\widehat{V}'(x_k) + (x - x_k)\widehat{V}''(x_k)$$

Jestliže se jedná o kvadratickou rovnici, druhá derivace je všude stejná, a tak $\widehat{V}''(x) = \widehat{V}''(x_k)$. V minimu $(x = x^*)\widehat{V}'(x^*) = 0$ a tak:

$$x^* = x_k - \widehat{V}'(x_k)/\widehat{V}''(x_k)$$

Pro komplexnější funkci: $x^* = x_k - \widehat{V}'(x_k)\widehat{V}''^{-1}(x_k)$

$\widehat{V}''^{-1}(x_k)$ je inverzní Hessianská matice druhé derivace.

Pro větší molekuly může být výpočet náročný na počítačový čas. Proto je tato metoda vhodnější pro malé molekuly (obvykle méně než 100 atomů) [26].

3.3.2 Využití a omezení molekulové mechaniky

Hlavní výhodou molekulové mechaniky je její jednoduchost. S výjimkou velmi malých systémů, čas potřebný pro výpočet roste s druhou mocninou počtu atomů. Význam van der Waalsových a Coulombických interakcí klesá se zvyšující se meziatomovou vzdáleností. Pro dostatečně velké molekuly se čas potřebný pro výpočet lineárně zvyšuje s velikostí molekul. Metody molekulové mechaniky mohou být snadno aplikovány na molekuly, které obsahují několik tisíc atomů [27].

Metody molekulové mechaniky tedy mohou poskytnout některé výhody oproti kvantové mechanice. Nicméně využití molekulové mechaniky je omezeno, protože tato metoda poskytuje méně přesné výsledky. Metoda se v současnosti používá na určení rovnovážné geometrie molekul, relativní stability jednotlivých konformerů. Výpočty neposkytují informace o rozdělení elektronů v molekulách. S využitím výsledků z kvantově-chemických výpočtů nebo experimentálních dat lze tyto systémy parametrizovat. Závěrem můžeme říci, že kvalita dat získaných pomocí molekulové mechaniky závisí na dobře zvolených parametrech [27].

4 Arguslab

Arguslab je výpočetní chemický program pro modelování molekul, který lze bezplatně stáhnout. Program poskytuje základní funkce pro modelování, minimalizace energie, vizualizace a výpočty běžných molekulových indexů. Program také nabízí možnost výpočtu elektronických spekter [28]. Program vyvinul se svým týmem Mark Thomas, Ph. D. [41].

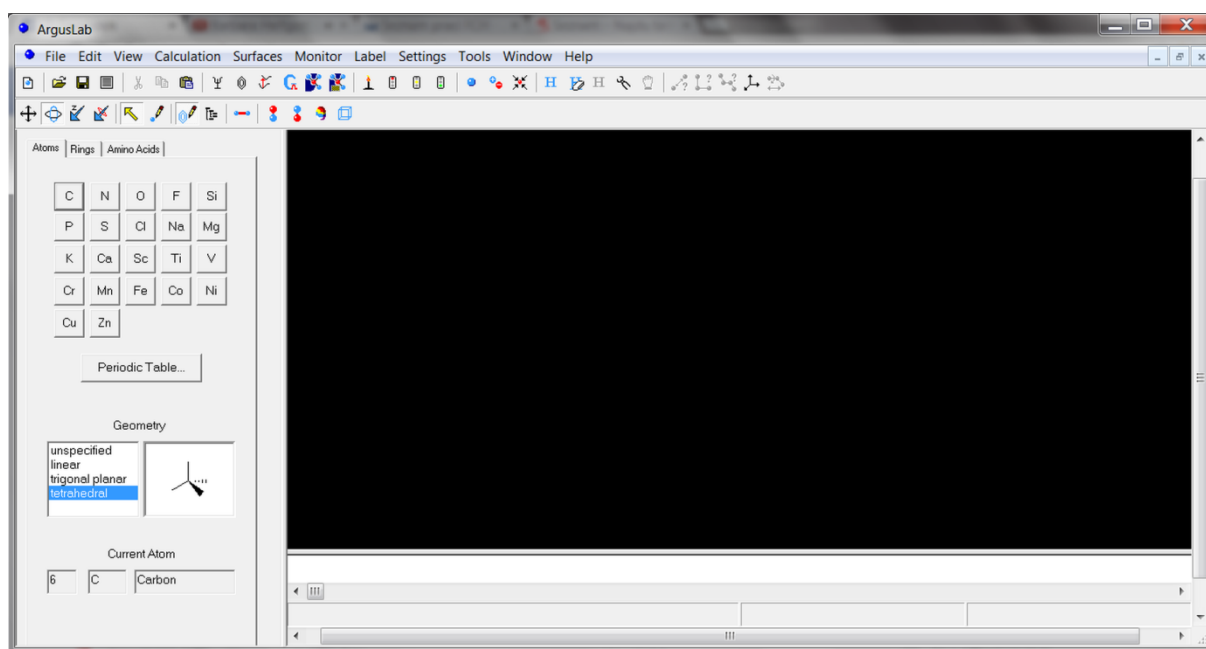
4.1 Popis uživatelského rozhraní aplikace

Uživatelské rozhraní obsahuje menu a dvě nástrojové lišty. Dále se zde nachází panel se třemi záložkami. Zvolením nového projektu se otevře pracovní plocha.

Menu zahrnuje nástroje pro celkovou práci s programem. Pomocí ikonky první nástrojové lišty může uživatel spustit výpočet geometrické optimalizace, elektronového absorpčního spektra nebo energie selfkonzistentní pole. Vlevo jsou ikonky pro rychlé ukládání a otevírání souborů, a na druhé straně se nachází možnosti pro zobrazování vodíkových atomů, vazebných úhlů a délek. Ve druhé nástrojové liště jsou ikonky pro tvorbu molekul a manipulaci s jejími atomy a vazbami.















Prostor pod lištami je rozdělen na pracovní plochu, kde se vykresluje daná molekula, a na levé straně je panel se třemi záložkami. První z nich, která se nazývá *Atoms*, obsahuje periodickou tabulku prvků, kde lze volit jednotlivé prvky. Také zde můžeme nastavit základní typy uspořádání vazeb v atomu. Další záložka uživateli nabízí přednastavené cyklické struktury některých organických sloučenin. Třetí záložka je věnována strukturám aminokyselin.

Vzhled uživatelského rozhraní programu je znázorněno na obr. 23 a seznam nejdůležitějších ikoněk v tabulce 1.





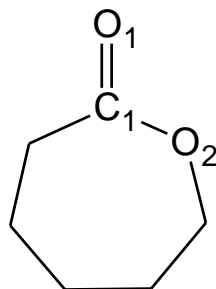
Obr. 23: Vzhled uživatelského rozhraní programu ArgusLab.

Tabulka 1: Seznam ikonek

	přepínání módu vložení atomu
	automatické vazby
	přepínání módu otáčení molekuly
	přepínání módu posouvání molekuly
	přepínání módu přibližování molekuly
	zapnutí a vypnutí módu výběru
	vazebný úhel
	vazebná délka
	přidání vodíkových atomů
	jednoduchá optimalizace
	zobrazení dat z posledního výpočtu
	spuštění výpočtů
	nastavení parametrů pro výpočty energií
	nastavení parametrů pro geometrickou optimalizaci


4.2 Ukázka práce s programem na molekule ϵ -kaprolaktonu

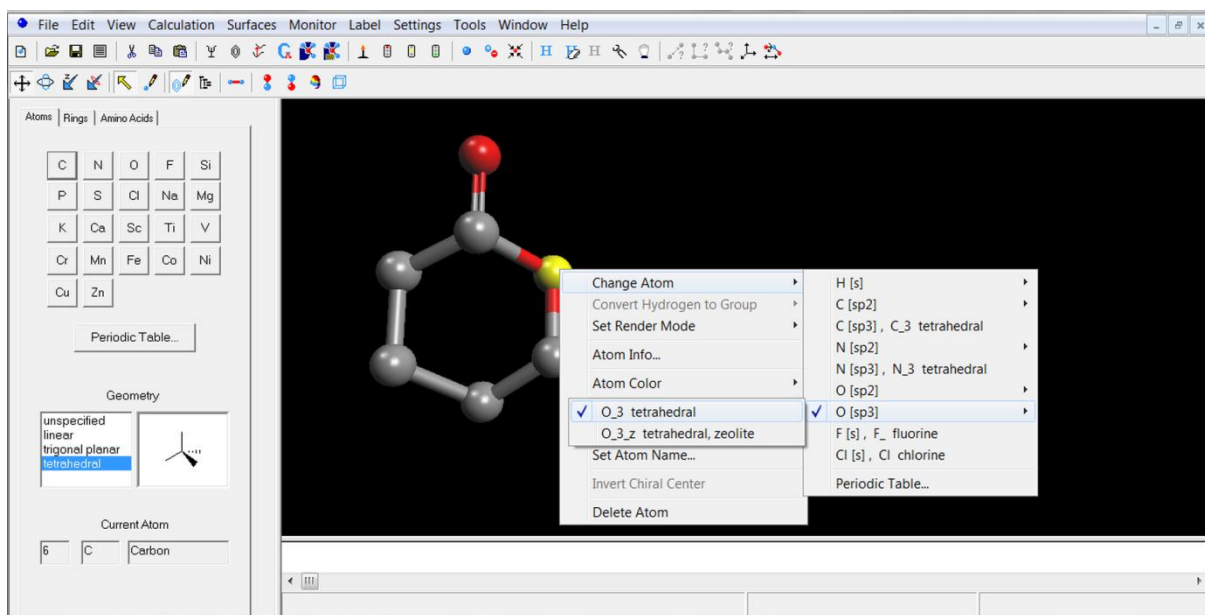
Práci s programem Arguslab si ukážeme na molekule ϵ -kaprolaktonu (obr. 24). Myši najedeme na ikonku  a pravým tlačítkem vložíme uhlíkový atom. Atomu uhlíku je automaticky nastaveno tetraedrické uspořádání vazeb. Případně to lze změnit v levém panelu se záložkami. Současně jsou zapnuté automatické vazby , které spojí při dalším kliknutí pravým tlačítkem dva atomy uhlíku.



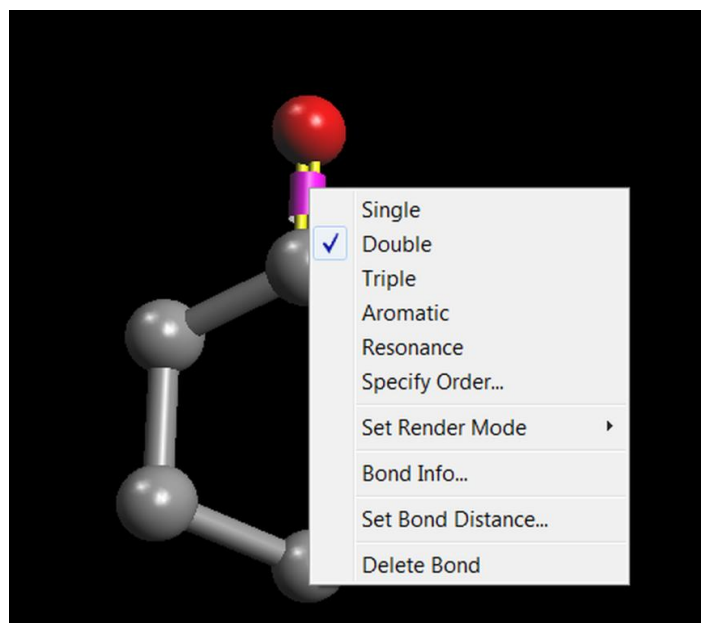
Obr. 24: Označení atomů v ϵ -kaprolaktonu.

Vložíme celkem sedm uhlíkových atomů do kruhu a poslední atom spojíme s atomem, který jsme vložili jako první. Na ten dále vložíme ještě jeden atom uhlíku. Pro uhlíkové atomy použijeme hybridizaci sp^3 .



Změnu atomu uhlíku můžeme provést v menu *Edit/Add atoms/Periodic Table* a vybrat prvek, který potřebujeme, v našem případě je to kyslík s hybridizací sp^3 . Nebo v módu výběru  klikneme levým tlačítkem na atom uhlíku (po označení bude žlutý) a pravým tlačítkem *Change atom/Periodic Table* vložíme požadovaný atom (obr. 25). Pro kyslík O1 na uhlíku C1 použijeme hybridizaci sp^2 . Dále musíme změnit jednoduchou vazbu na dvojnou. To provedeme tak, že klikneme na vazbu, kterou chceme změnit pravým tlačítkem (obr. 26).

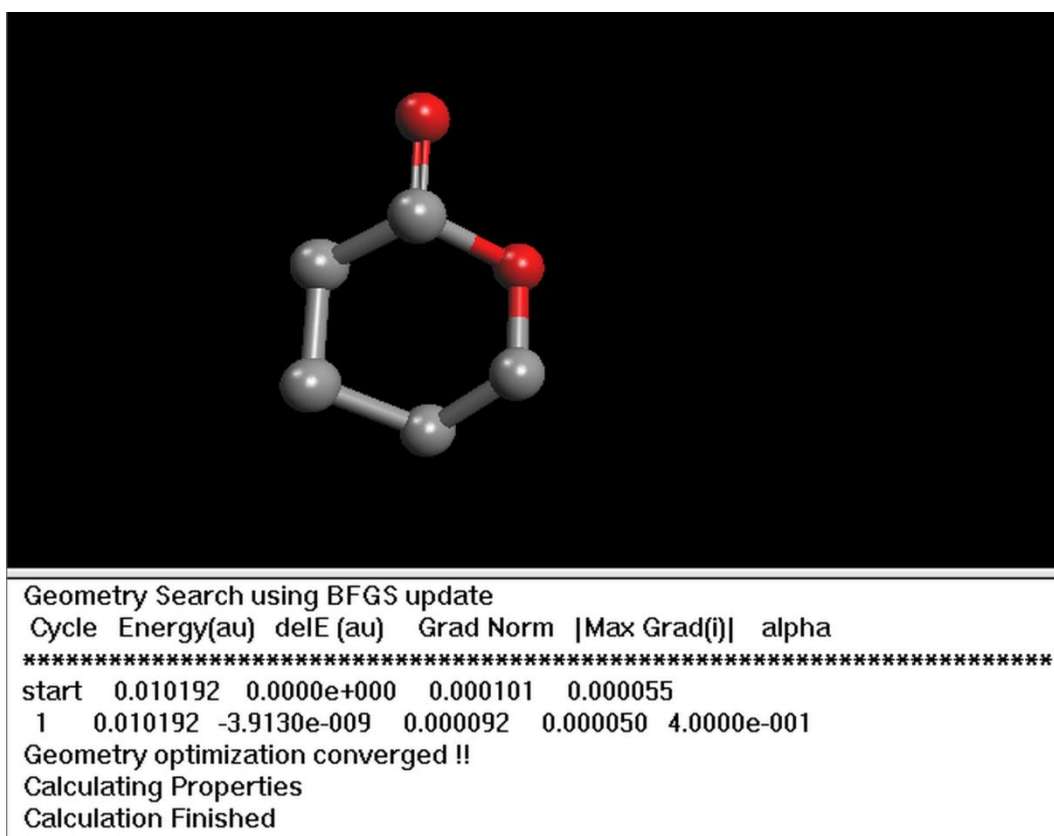


Obr. 25: změna atomu v programu ArgusLab.







Obr. 26: změna typu vazby.

Soubor uložíme v menu *File/Save As*. Vytvořenou molekulu zoptimalizujeme pomocí molekulové mechaniky použitím ikony  a výsledky výpočtu si můžeme prohlédnout v okně pod obrázkem molekuly (obr. 27). Přesnější informace o výsledcích výpočtu zjistíme pomocí ikony , (nebo v menu *Edit/Latest output file*). Výchozí souřadnice molekuly můžete zjistit v oddíle *Input Atomic Information*, zatímco spočítané v oddíle *Final Geometry*.




Obr. 27: Výsledky výpočtu po jednoduché optimalizaci.

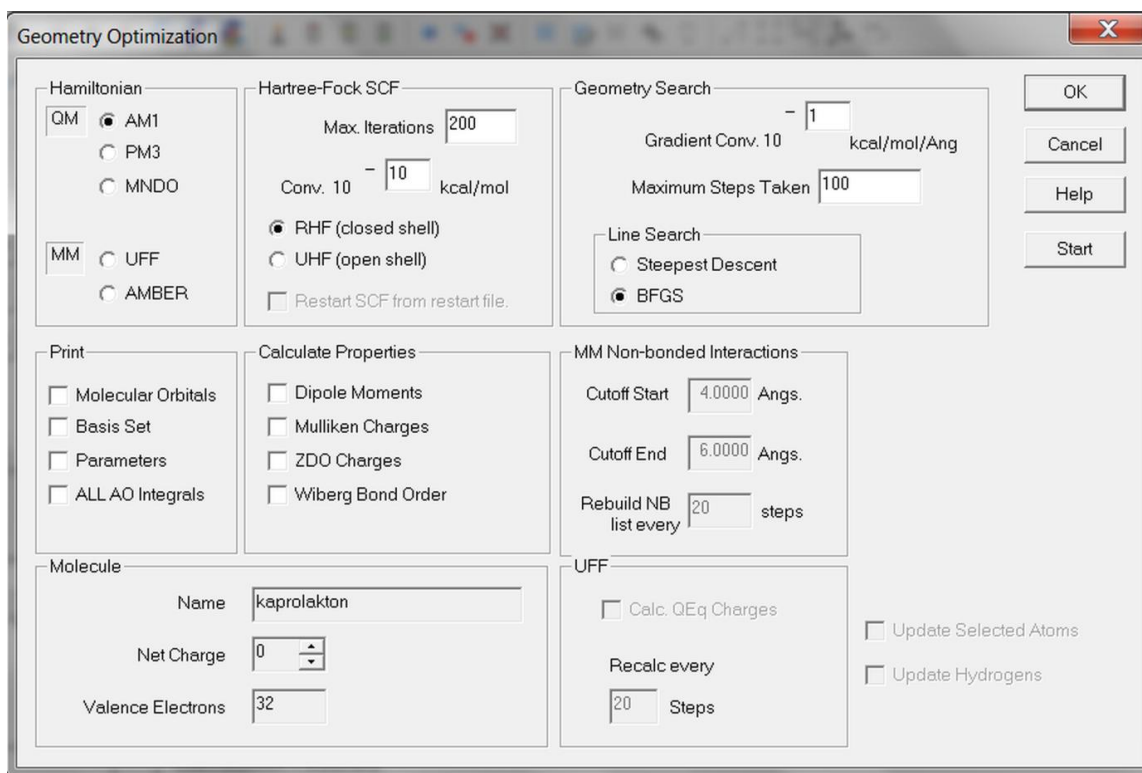
Můžeme také nechat zobrazit vodíkové atomy v menu *Edit/Add Hydrogens* anebo pomocí ikonky . Molekulu opět zoptimalizujeme pomocí molekulové mechaniky nebo v menu *Edit/Clean geometry*. Pro zjištění vazebné délky a úhlu nejdříve klikneme na ikonku  a označíme atom levým tlačítkem myši, stiskneme a držíme klávesu Ctrl, následně označíme druhý atom. Po kliknutí na ikonku  se nám zobrazí vazebná délka. (vazebné délky jsou uváděny v Angstretech). Pokud chceme znát vazebný úhel, obdobným způsobem označíme tři atomy a zmáčkneme ikonku .

4.2.1 Metody výpočtů

V programu jsou na výběr dvě hlavní metody výpočtů. Jednou z nich je molekulová mechanika, která dává nejméně přesné výsledky. Metodou molekulové metody je UFF (Universal Force Field). Pro přesnější výsledky je lepší použít semiempirické metody využívající kvantovou mechaniku. Mezi tyto metody, které využívá program, patří AM1, PM3 a MNDO.

Molekula ϵ -kapolaktonu byla v kapitole 4.2 zoptimalizovaná nejjednodušší metodou a to molekulovou mechanikou. Nyní molekulu namodelujeme pomocí semiempirických metod.

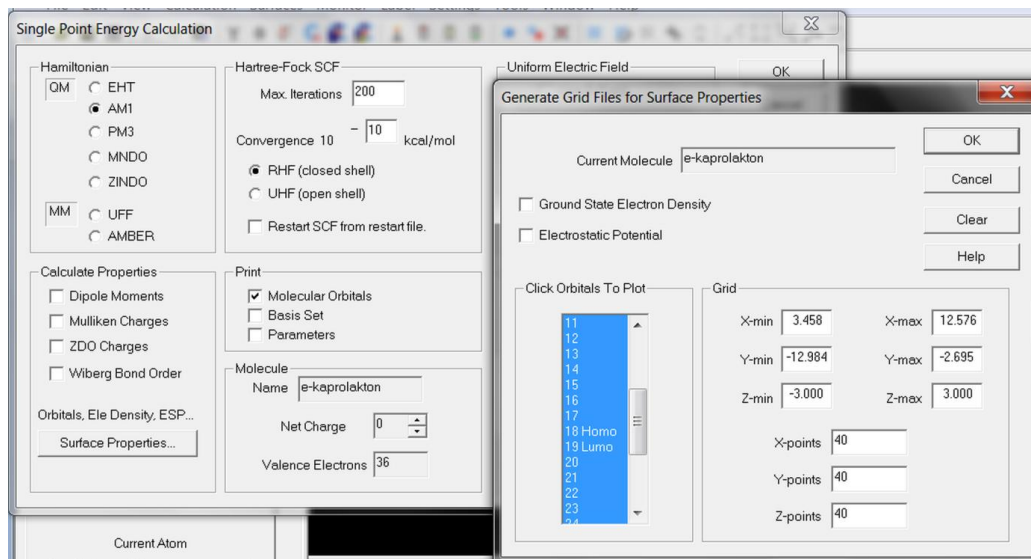
Klikneme na ikonku  (v menu *Calculation/Optimize Geometry*), zvolíme možnost AM1 v *Hamiltonian QM* (obr. 28) a potvrdíme volbu zmáčknutím tlačítka OK. Můžeme zvolit i jiné z uvedených metod.



Obr. 28: Dialogové okno nastavení parametrů pro geometrickou optimalizaci.

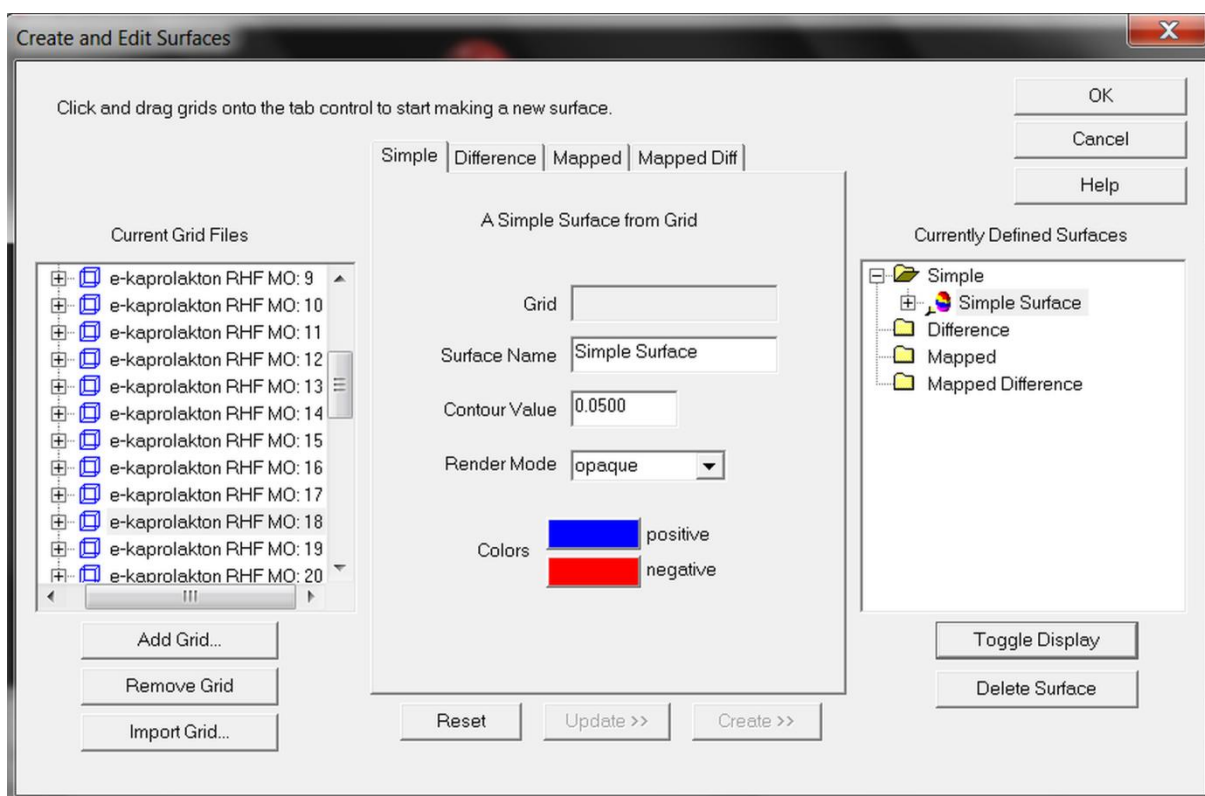
4.2.2 Zobrazování molekulových orbitalů

Pro zobrazování molekulových orbitalů klikneme na ikonku Ψ (v menu *Calculation/Energy*), v dialogovém okně *Single Point Calculation* vybereme například metodu PM3, v okně *Print* zatrhneme *Molecular orbital* a v *Orbitals, Ele Density* zvolíme možnost *Surface Properties*. Následně se objeví okno *Generate Grid Files for Surface Properties*. Zaklikneme všech 32 molekulových orbitalů, potvrdíme OK (obr. 29) a spustíme výpočet pomocí ikonky



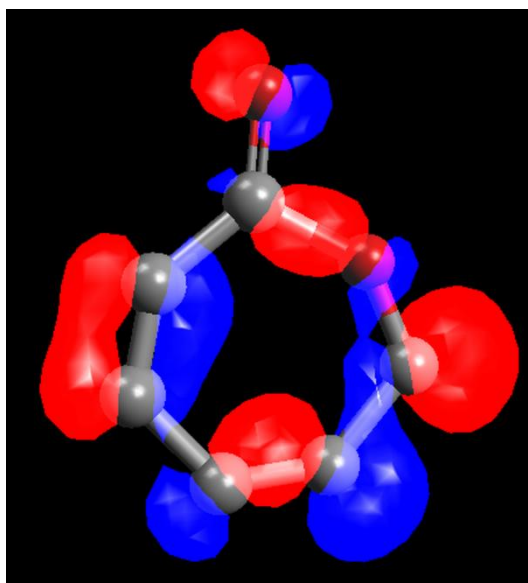
Obr. č. 29: Zobrazování molekulových orbitalů.

Po skončení výpočtu zvolíme menu *Surfaces/Make Surfaces*. Vybereme záložku *Simple* a v okně *Current Grid Files* klikneme na RHF MOs a levým tlačítkem přetáhneme spočítaná data do políčka *Grid*. Nejdůležitějšími orbitály jsou HOMO a LUMO orbitály. HOMO je nejvyšší obsazený molekulový orbital a LUMO nejnižší neobsazený orbital. Rozdíl energie mezi těmito dvěma orbitály odpovídá minimu energie, které je nutné k přenosu elektronu z hladiny HOMO do hladiny LUMO. Pokud je energetický rozdíl malý, jsou molekuly velmi reaktivní. V molekule ϵ -kaprolaktonu orbitalu HOMO odpovídá molekulový orbital 18 a orbitalu LUMO molekulový orbital 19. V okně *Currently Defined Surfaces* ve složce *Simple* tedy zatrhneme molekulový orbital 18 a stiskneme *Toggle Display* (obr. 30).

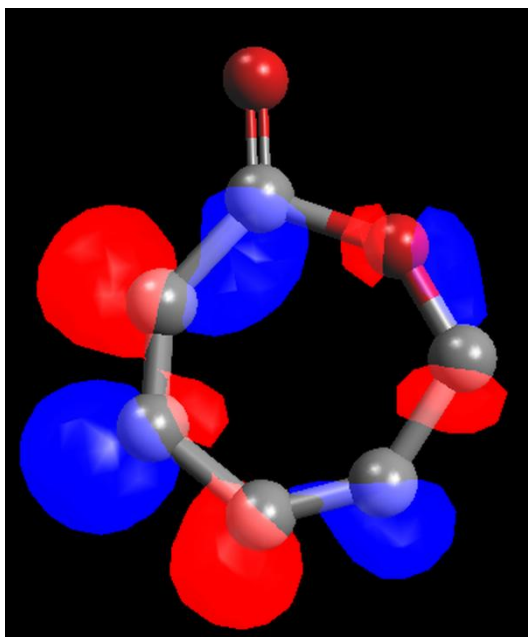


Obr. 30: Vizualizace molekulových orbitalů.

Pravým tlačítkem myši označíme molekulový orbital a v menu vybereme *Modify surface*. Průhlednost molekulových orbitalů nastavíme v *Render style* změnou z *opaque* na *transparent*. Orbital HOMO vidíme na obr. 31. Orbital HOMO porovnáme s orbitalem LUMO (obr. 32).




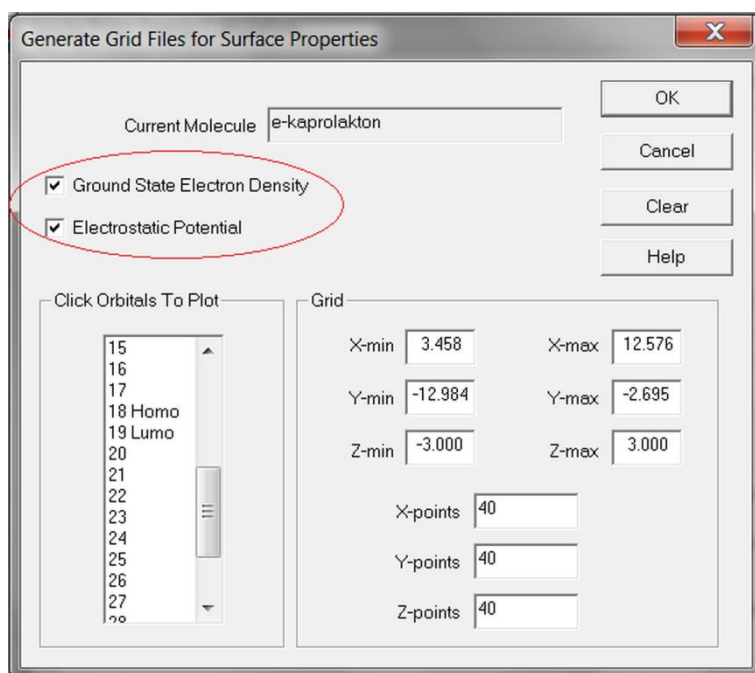
Obr. 31: HOMO orbital molekul ϵ -kaprolaktonu.



Obr. 32: LUMO orbital molekuly ϵ -kaprolaktonu.

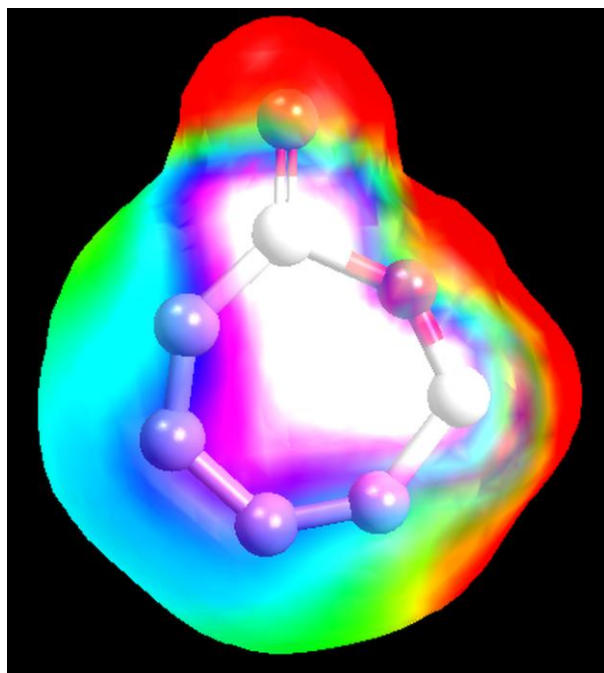
4.2.3 Mapy elektronových hustot

Program dále disponuje aplikacemi, které umožňují zobrazovat mapy elektronových hustot. Použijeme k tomu ikonku Ψ a v okně *Single Point Calculation* vybereme v *Orbitals, Ele Density* možnost *Surface Properties*. Objeví se okno *Generate Grid Files for Surface Properties*. Zaklikneme možnosti *Ground State Electron Density* a *Electrostatic Potential*. Potvrdíme tlačítkem OK a spustíme výpočet .



Obr. 33: Zobrazování map elektronových hustot.

Po skončení výpočtu v menu vybereme *Surfaces/Make Surfaces*. Zvolíme záložku *Mapped* a v okně *Current Grid Files* klikneme na *Electron Density* a levým tlačítkem myši přetáhneme spočítaná data do horního okénka *Main (Grid 1)*. Totéž opakujeme s *Electrostatic Potential*, který přetáhneme do spodního okénka *Mapped (Grid 2)*. Poté zatrhneme políčko *Create*. Upravíme hodnoty maximálního potenciálu na 0,08 a minimálního potenciálu na -0,02, změníme *Contour Value* na 0,01 *Grid 1* a změníme *Render Mode* na *transparent*. Až změny dokončíme, klikneme na *Update*. Tvar povrchu udává elektronová hustota a barvy určuje elektrostatický potenciál.



Obr. 34: Mapa elektronové hustoty ϵ -kaprolaktonu.

5 Závěr

Laktony a laktidy jsou vnitřní estery hydroxykarboxylových kyselin a jsou využívány pro syntézu biodegradabilních polyesterů šetrných k životnímu prostředí. První část bakalářské práce pojednává o přípravě a základních vlastnostech těchto sloučenin.

Tato práce je především literární rešerší, která pojednává o různých mechanismech propagace ROP klasifikovaných podle použitého iniciačního systému a dále také konkrétních iniciátoru či katalyzátoru polymerace. Nejvhodnější metodou syntézy ϵ -kaprolaktonu a ostatních cyklických esterů s definovanou molekulovou hmotností je polymerace za otevření kruhu. Vysokomolekulární, dobře definované polylaktony lze připravit pomocí aniontového a koordinačně-inzerčního typu ROP, zatímco u kationtového typu dochází intramolekulárních transesterifikačních interakcím a jsou získávány nízkomolekulární polyestery. Pomocí enzymové katalýzy lze také připravit polymery s dobře definovanou strukturou, enzymy pro katalýzu jsou získávány z obnovitelných zdrojů, reakce probíhají za mírných podmínek a vedou k polymerům s vyšší molekulovou hmotností.

Další část se zabývá teorií molekulového modelování. Byly popsány základní metody a principy kvantové mechaniky, molekulové mechaniky a semiempirické metody.

Poslední část je zpracována jako průvodce práce s programem ArgusLab. Základní funkce a možnosti, které program poskytuje, jsou názorně předvedeny na molekule ϵ -kaprolaktonu. Práce tedy slouží k seznámení s výše uvedenými sloučeninami a jako návod k práci s nimi v programu ArgusLab. Namodelovanou molekulu ϵ -kaprolaktonu spolu s ostatními cyklickými estery lze použít jako vstup pro následné výpočty. V rámci dalšího studia lze pokračovat v predikci chování těchto sloučenin a průběhu mechanismu polymerace pomocí programů, které využívají dokonalejší metody molekulového modelování.

Literatura

- [1] LAPČÍK, L., RAAB, M. *Nauka o materiálech II*. Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, 2001. ISBN 80-238-6527-7.
- [2] W., Saiyasombat, Molloy R., Nicholson M. T., Johnson F. A., M. Ward I. a Poshya-chinda S. Ring strain and polymerizability of cyclic esters. *Polymer*. 1998, č. 39, s. 5581-5585.
Dostupné z: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032386197103706.
- [3] MAROUŠEK, V., *Chemie a technologie monomerů*. Vydavatelství VŠCHT, Praha 2005. 177 s. ISBN 80-7080-134-4.
- [4] ODIAN, George. *Principles of Polymerization*. 4th ed Hoboken: Wiley-interscience, 2004, s. 812, ISBN 04-712-7400-3.
- [5] POTÁČEK, Milan. *Organická chemie pro biology 1*. vyd. Brno: Masarykovy univerzita, 1995. 208 s. ISBN 80-210-1125-4.
- [6] GOWDA, Ravikumar R.; CHAKRABORTY, Debashis. Zinc acetate as a catalyst for the bulk ring opening polymerization of cyclic esters and lactide. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. 2010, č. 333. s. 167-172.
Dostupné z: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1381116910004231>>.
- [7] DECHY-CABARET, Odile, MARTIN VACA, Blanca, BOURISSOU, Didier. Controlled Ring-Opening polymerization of Lactide and Glycolide. *Chemical Reviews*. 2004, č. 104, s. 6147-6176.
- [8] ŠNEJDROVÁ, E., DITTRICH, M. Poly(α -hydroxykyseliny) jako nosiče léčiv. *Chem. Listy* č. 105. 2011, s. 27–33.
- [9] KRICHEVSKI, G. Textile materials made from polyesters fibres: a most difficult material to color. *Fibre chemistry*. 2001, č. 33, s. 364-367. ISSN 0015-0541.
- [10] HEGDE, R., et. al.: *Polyesters fibers* [online]. [cit. 1. 5. 2014]. Dostupný z: <<http://web.utk.edu/~mse/Textiles/Polyester%20fiber.htm>>.
- [11] THOMAS, Christophe M. Stereocontrolled ring-opening polymerization of cyclic esters: synthesis of new polyester microstructures. *Chemical Society Reviews*. 2009, vol. 39, issue 1, s. 165. DOI: 10.1039/B810065A. Dostupné z: <http://xlink.rsc.org/?DOI=b810065a>
- [12] SEYEDNEJAD, Hajar, GHASSEMI Amir H., VAN NOSTRUM, Cornelus F Tina VERMONDEN a Wim E. HENNINK. Functional aliphatic polyesters for biomedical and pharmaceutical applications. *Journal of Controlled Release*. 2011, vol. 152, issue 1, s. 168-176.
- [13] ALBERTSSON, Ann-Christine a Indra K. VARMA. Recent Developments in Ring Opening Polymerization of Lactones for Biomedical Applications: synthesis of new polyester microstructures. *Biomacromolecules*. 2003, vol. 4, issue 6, s. 1466-1486.
- [14] ALBERTSSON, A. *Degradable aliphatic polyesters*. Berlin: Springer, 2002. 179 p. ISBN 3-540-42249-8.
- [15] PASCUAL Ana, LEIZA Jose R., MECERREYES David, Acid catalyzed polymerization of macrolactones in bulk and aqueous miniemulsion: Ring opening vs. condensation, *European Polymer Journal*, Vol. 49, Issue 6, June 2013, p. 1601-1609, ISSN 0014-3057.

- [16] STRIDSBERG, K., RYNER, M., ALBERTSSON, A. Controlled ROP: Polymers with designed macromolecular architecture. *Advances in polymer science: Degradable aliphatic polyesters*. 2000, vol. 157, pp. 41-65.
- [17] AGARWAL, S., et al. Rare earth metal initiated ROP of lactones. *Macromolecular rapid communications*. 2000, vol. 21, p. 195-212.
- [18] LI, H., et al. Polymerization of lactides and lactones by metal-free initiators. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 2005, vol. 44, pp. 8641-8643.
- [19] DOVE, A., et al. N-heterocyclic carbenes: effective organic catalysts for living polymerization. *Polymer*. 2006, vol. 47, pp. 4018-4025.
- [20] CONNOR, E., et al. First example of N-heterocyclic carbenes as catalysts for living polymerization: Organocatalytic ROP of cyclic esters. *Journal of the American chemical society*. 2003, vol. 125, pp. 3046-3056.
- [21] ALDER, R., ALLEN, P., WILLIAMS, S. Stable carbenes as strong bases. *Journal of the Chemical society*. 2002, vol. 124, pp. 914-915.
- [22] JEROME, R. a LECOMTE. Recent advances in the synthesis of aliphatic polyesters by ring-opening polymerization. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008-06-10, vol. 60, s. 1056-1076.
- [23] ALBERTSSON, A. a SRIVASTAVA. Recent developments in enzyme-catalyzed ring-opening polymerization. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008-06-10, vol. 60, s. 1077-1093.
Dostupné z: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X08000574>>
- [24] ČÁRSKÝ, P., URBAN, M., Ab initio výpočty po 28 letech. *Chem. Listy*. 2008, č. 102, s. 865-872.
- [25] REMKO, Milan. *Molekulové modelovanie: princípy a aplikácie*. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000. ISBN 80-889-0862-0.
- [26] Leach, A. R.: *Molecular Modelling: Principles and Application*. 2nd ed. Harlow: Pearson Education Limited, 2001. 744 p. ISBN 0-582-38210-6.
- [27] Hehre, W. J.: *A guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. 2003. ISBN 1-890661-18-X.
- [28] JANDERKA, Pavel. Molekulové modelování a teoretická chemie na PC [online], *Chem. Listy*, 2000, č. 94, s. 28-38.
Dostupné online: <http://www.chemicke listy.cz/docs/full/2000_01_05.pdf>
- [29] KULOVANÁ, E. *Molecular modelling – structure and properties of carbene-based catalysts*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2010. 62p.
- [30] *ArgusLab* [computer program] Ver. 4.0.1.1997 [cit. 1.5. 2014]. Dostupné z <<http://www.arguslab.com/index.htm>>
- [31] MCMURRY, J.: *Organic chemistry*. 6rd ed. California: Brooks/Cole, a Thompson Learning Company, 2004. p. ISBN 0534389996.
- [32] KRICHELDORF, H., BERL, M., SCHARGNAL, N. Poly(lactones) 9 polymerization mechanism of metal alkoxide: initiated polymerizations of lactide and various lactones. *Macromolecules*. 1988, vol. 21, pp. 286-293.
- [33] DUDA, A., PENCZEK, S. Mechanisms of aliphatic polyesters formation. *Biopolymers: Polyesters II – Properties and chemical synthesis*. 2002, vol. 3b, pp. 371-430.

- [34] AGARWAL, S., et al. Rare earth metal initiated ROP of lactones. *Macromolecular rapid communications*, 2000, vol. 21, pp. 195-212.
- [35] KUČERA, M. *Vznik makromolekul II.: Nové poznatky o zákonitech tvorby polymerů*. 1. vyd. Vysoké učení technické v Brně: Vutium, 2003. 124 s. ISBN 80-214-2126-6.
- [36] BLACKBURN, R. S., et al. *Biodegradable and sustainable fibres*. 2005. 464 s. ISBN 1-85573-916-X
- [37] DOMB, Abraham J., KOST, Joseph, WISEMAN, David M. *Handbook of Biodegradable Polymers*. vol. 7. Amsterdam: [s.n.], 1997, s. 3-21. ISBN 90-5702-153-6.
- [38] FIRK, J., *Názvoslovní organické chemie*. [s.l.]: Rubico, 2004. 244 s. ISBN 978-80-7346-088-4.
- [39] KAMBER, Nahrain E., et al. N-Heterocyclic Carbenes for the Organocatalytic Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone. *Macromolecules*. 2009, no. 42, s. 1634-1639.
- [40] FORESMAN, J. B., FRISCH, AE.: *Exploring Chemistry with Electronic Methods*. 2nd ed. Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc., 1996. Li, 302 p. ISBN 0-9636769-3-8.
- [41] THOMSON, Mark. ArgusLab [online]. 2014 [cit. 5. 5. 2014]. Dostupné z: <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>
- [42] SVOBODA, Jiří. Et al. *Organická chemie I*. 1. vyd. Praha: VŠCHT Praha, 2005. s. 65-66. ISBN 80-7080-561-7.
- [43] DECHY-CABARET, Odile; MARTIN-VACA, Blanca; BOURISSOU, Didier. Controlled ring-opening polymerization of lactide and glycolide. *Chemical Reviews*, 2004, vol.104 p. 6147-6176.
- [44] PITT, C., MARKS, T., SCHINDLER, A. *In controlled release of bioactive materials*. Baker R., Ed. New York: Academic press, 1980.

Seznam zkratek

PLLA	polymer kyseliny <i>L</i> -mléčné
PLA	polylaktid
ROP	polymerace za otevření kruhu
PDL	ω -pentadecalaktony
GA	glykolid
LA	laktid
β -BL	β -butyrolakton
ε -CL	ε -kaprolakton
DXO	1,5-ioxepan-2-one
DMAP	dimetyhlaminopyridin
NHC-karbeny	N-heterocyklické karbeny
THF	tetrahydrofuran
HAG	hexaalkyl-guanidinové deriváty
PES	plocha potenciální energie
SCF	selfkonzistentní pole
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap