

Estudis QM i QM/MM en sistemes orgànics i bioinorgànics

(*QM and QM/MM studies on organic and bioinorganic systems*)

Alfons Nonell-Canals

En els darrers anys, les millores tant a nivell de maquinari com a nivell de programari han suposat un gran avenç per la química computacional, ajudant-la a estar cada vegada més a prop dels problemes reals de la química i la bioquímica.

Així doncs, si fins fa uns anys per descriure un sistema només es podia fer amb un nombre molt limitat d'àtoms, actualment la millor eficiència dels mètodes de mecànica quàntica (QM) i la possibilitat de fer càlculs híbrids (QM/MM), barrejant la mecànica quàntica amb la molecular (MM), fan créixer enormement les possibilitats de càlcul.

En aquesta tesi es recullen alguns exemples d'aplicacions dels mètodes QM i QM/MM de la química computacional en diferents situacions de sistemes orgànics i de sistemes bioinorgànics.

Estabilitat de les [4]helicenoquinones

Els helicens són unes estructures d'anells aromàtics condensats. L'helicè més petit és el fenantrè, que té tres anells. Degut als efectes electrònics i estèrics de la molècula i els seus possibles substituents, les estructures de quatre o més anells no són planes podent adoptar el que es coneix com a forma *P* (o *plus*), si l'hèlix que formen els anells des del més proper a l'observador segueix el sentit de les agulles del rellotge o *M* (o *minus*), si el sentit és l'oposat. Si la barrera d'interconversió entre ambdues estructures és prou alta, els dos enantiòmers poden ser separats.

L'estudi presentat calcula els canvis en aquesta barrera en funció dels substituents en R_1 , R_2 i R_3 , sobretot R_1 (a l'interior d'un dels anells extrems). Els càlculs s'han dut a terme amb el paquet Gaussian03, fent primer una optimització de cada estructura amb el mètode AM1 i, posteriorment, cada mínim i estat de transició han estat optimitzats amb el mètode Becke3LYP fent servir les bases 6-31G(d).

Els resultats mostren com la planaritat de la molècula (relacionada amb el substituent en R_1) té un paper decisiu en l'estabilitat de l'estat de transició ja que una molècula

més plana fa augmentar la inestabilitat dels carbonis sp^3 que té l'estructura, incrementant l'energia de l'estat de transició respecte els reactius i, per tant, dificultant la interconversió entre ambdós enantiòmers. Com a resum, es pot concloure que l'efecte del substituent a R_1 és merament estèric tenint una barrera més baixa en el cas del OMe, seguida del metil, el i -Pr i, finalment, el t -But, que té la barrera més alta. Per altra banda, els resultats també conclouen que el paper del substituent en R_2 és electrònic, i produeix un lleu increment en la barrera.

Síntesi asimètrica de [5]helicenoquinones

En els darrers passos de la síntesi de les [5]helicenoquinones cal dur a terme una aromatització d'un dels anells, l'anell B. Treballs experimentals han demostrat que el producte d'aquesta aromatització pot tenir dues conformacions: P o M (com tots els helicens) i que aquesta podria venir determinada pels substituents de l'helicè que s'està oxidant.

Així doncs, si l'aromatització es fa en helicens bisubstituïts per grups metil, el producte final té conformació M , mentre que si els substituents són TBDMS, el producte final té conformació P .

Això podria ser degut a que hi ha dues conformacions de l'intermedi dihidro[5]helicenoquinona i en funció de quina forma sigui oxidada (aromatització) el producte final tindrà una conformació o un altra. El conformer I de l'intermedi condueix al producte final amb conformació P mentre que l'intermedi II originarà un producte amb la conformació M .

El treball teòric ha consistit en calcular el procés d'aromatització de l'anell B en dos models de dihidro[5]helicenoquinona, l'un bisubstituït per grups metil i un altre amb TBDMS. Com a agents oxidants s'han emprat la p -benzoquinona i el DDQ. Primerament s'ha calculat la reacció model d'oxidació del 1,4-ciclohexadiè amb quinona, ja que el 1,4-ciclohexadiè és un model reduït de l'anell B. Una vegada determinat el mètode de càlcul, Unrestricted Becke3LYP, s'ha aïllat l'etapa limitant de l'oxidació del dihidro[5]helicenoquinona amb quinona per tal de centrar tots els estudis en aquesta etapa, que correspon a la transferència del primer hidrogen éssent aquest el del carboni

extern de l'anell B.

En ambdós models, substituït amb metil o amb TBDMS, d'intermedi, el confòrmer més estable és el II. Quan es calculen les barreres d'oxidació dels intermedis, els resultats conclouen que l'aromatització de l'intermedi bisubstituït per metils condueix al producte *M* ja que aquest és el que té les barreres més baixes. En canvi, els models calculats per l'intermedi bisubstituït amb TBDMS condueixen cap a la forma *P*.

Sals de guanidini com a organocatalitzadors

La guanidina és un grup funcional molt important des del punt de vista biològic ja que, d'entre d'altres funcions, estabilitza l'estructura terciària de les proteïnes. En química, la seva estructura i *pKa* fa que sigui emprat com a base forta i com a catalitzador asimètric.

L'estudi presentat és la síntesi d'aminoàcids quaternaris a partir d'un anell d'azalactona substituïda convenientment i catalitzada per un derivat bicíclic de la guanidina. En el primer pas de la reacció, el catalitzador extreu un hidrògen del carboni *sp*² del grup enolat de l'azalactona i es forma un adducte intermedi entre el substrat i el catalitzador. Posteriorment, l'azalactona és atacada en el mateix carboni, del que se n'ha extret l'hidrogen, per un acrilat de metil provocant una obertura enantioselectiva de l'anell de l'azalactona. Experimentalment, d'aquesta reacció s'obté majoritàriament el producte en la conformació *S*.

L'observació de models d'aquest adducte intermedi fa suposar que la conformació majoritària del producte ve determinada per la posició de l'azalactona que quedi menys impedida per ser atacada per l'acrilat de metil. L'estabilitat de diferents adductes ha estat estudiada computacionalment.

Primerament s'ha dut a terme un estudi del mecanisme pel que es forma aquest adducte intermedi. Els models teòrics mostren que la interacció més favorable entre substrat i catalitzador és aquella en que la interacció té lloc amb el grup enolat del substrat. L'anàlisi del sistema real s'ha dut a terme amb una prèvia recerca conformacional amb Macromodel, seguida d'una optimització lliure del sistema fent ús del mètode

híbrid QM/MM ONIOM.

Els resultats exposats mostren, primer de tot, que la interacció entre el substrat i el catal·litzador s'estabilitza per l'oxigen de l'enolat de l'azalactona. En segon lloc, la disposició més estable de l'intermedi és aquella que conduirà cap als productes S.

Selenoproteïnes

Les selenoproteïnes són unes proteïnes que es caracteritzen per tenir un aminoàcid especial, anomenat selenocisteïna, a la seva cadena peptídica. La selenocisteïna és un aminoàcid que, per ser inserit a la proteïna, necessita un complex mecanisme de traducció diferent al de la resta dels 20 aminoàcids proteïnogènics.

L'efecte d'aquest aminoàcid ha estat estudiat en dos enzims de la família de les formiat deshidrogenasa (FDH), la FDHh, de *E. coli*, i la W-FDH, de *D. gigas*. L'única diferència entre ambdós enzims és que el primer té un àtom de molibdè que, en el segon, és substituït per tungstè.

Aquests enzims catal·litzen l'oxidació d'un anió formiat a diòxid de carboni en una reacció de tipus redox que allibera dos electrons i un protó. La primera part del cicle catal·lític és l'oxidació del formiat i la segona la regeneració de l'enzim, caracteritzada per la re-oxidació del metall, que ha estat reduït en la primera etapa.

S'han estudiat models del centre actiu de l'enzim amb seleni i amb sofre (per comparar la selenocisteïna i la cisteïna) i molibdè i tungstè per a conèixer quin efecte té el metall. Per fer-ho s'han realitzat optimitzacions en fase gas amb el funcional Becke3LYP amb el paquet Gaussian03 i, posteriorment, s'han fet càlculs puntuals d'energia amb el mètode PCM per a conèixer l'efecte del solvent.

La principal diferència entre el seleni i el sofre és que, mentre que l'oxidació del formiat està més afavorida amb sofre, la regeneració de l'enzim és molt millor en els models amb seleni. Comparant els dos metalls, molibdè i tungstè, els models amb tungstè presenten (tant pel seleni com pel sofre) una barrera més elevada en l'oxidació del formiat i una barrera inferior en la regeneració de l'enzim, en comparació amb els models amb molibdè.