

Modelització molecular de complexos dels
metalls de transició amb el mètode híbrid
imomm. de l'organometàlica a la
bioinorgànica

Guadalupe Barea
Tesi Doctoral

al Miquel i la Duna

agraïments

Vull expressar la meua gratitud a aquelles persones que han col·laborat en aquesta memòria de recerca:

als meus directors de tesi Agustí Lledós i Feliu Maseras, pel «pool» de coneixements que han compartit amb mi, pel seu entusiasme, pel seu suport logístic i impressionant tracte personal. Ha estat un plaer treballar (i no) amb vosaltres,

a la meua família, pel seu suport en tot moment, sovint oferint comprensió quan els motius eren incomprensibles,

al Professor Yves Jean, per la seva aportació d'idees a aquest projecte,

als membres de la Unitat de Química Física, perquè fan que la investigació sigui estimulante des del primer contacte,

als companys de despatx i resta de matxaques, per fer que la investigació sigui posada sota sospita i per fer-la agradable,

al Jean Didier, per entusiasmar-se amb tot el que fa olor a ciència i el que no en fa,

a l'OAID, per proporcionar-me els medis per poder acabar aquest projecte i començar-ne un altre,

als amics.

Les impressions són sempre dures. Les impressores uns estris a exterminar. Però aquesta vegada diverses persones l'han feta més suportable. En Joan, deixa-m'ho dir, per l'ajut en les correccions lingüístiques i els interessants comentaris de disseny. El Mo, per les bombolles, els trasllats d'estrils exterminables i el seu suport a totes hores (també a altes hores). En Xavier i col. per un oportúnssim sopar.

I sempre, pour tout, toujours, al Miquel.

Índex

PRIMERA PART: INTRODUCCIÓ

1. Mètodes teòrics per a l'estudi de sistemes amb metalls de transició	3
1.1. Mètodes de la Mecànica Quàntica	4
1.2. Mètodes de la Mecànica Molecular	6
1.3. Mètodes híbrids MQ/MM	8
1.4. El mètode híbrid IMOMM	10
2. Objectius	13

SEGONA PART: RESULTATS I DISCUSSIÓ

3. De l'Organometàl·lica	17
3.1. Els efectes estèrics	17
3.2. Quantificació dels efectes estèrics amb el mètode híbrid IMOMM	18
3.2.1. Els complexos $\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2$	20
3.2.2. Els complexos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$	24
4. ... a la Bioinorgànica	29
4.1. El grup hemo	30
4.1.1. Modelització del grup hemo i hemoglobina amb el mètode híbrid IMOMM	33
4.2. Els enzims catalases i peroxidases	37
4.2.1. Els intermedis oxoferril	39
4.2.2. Viabilitat de possibles intermedis en el mecanisme de catalases i peroxidases	43
4.2.3. Conjunts de funcions de base	46
4.3. Els enzims citocrom P-450	50
4.3.1. La reacció d'epoxidació d'olefines amb PhIO	52
5. Conclusions	55

TERCERA PART: PUBLICACIONS

I. <i>Theoretical evaluation of steric effects in $\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2$ complexes with the IMOMM method</i>	59
II. <i>Cis, trans, cis or all-cis geometry in d^0 octahedral complexes. An IMOMM study of the role of steric effects</i>	67
III. <i>Theoretical modeling of the heme group with a hibrid QM/MM method</i>	75
IV. <i>Theoretical assessment on the viability of possible intermediates in the reaction mechanism of catalases and peroxidases</i>	91
V. <i>Unexpectedly large basis set effects on the binding of O_2 to heme complexes</i>	103
VI. <i>Theoretical study of the reaction mechanism of epoxidation of alkenes with iodosylbenzene</i>	115
BIBLIOGRAFIA	127
APÈNDIX. Altres publicacions	135



Primera part

Introducció



1. Mètodes teòrics per a l'estudi de sistemes amb metalls de transició

Els compostos de coordinació dels metalls de transició [1] i els compostos organometàl·lics [2] ofereixen al químic un ampli ventall d'estructures, amb una diversitat de propietats i reactivitats desbordant. La química d'aquests compostos obre les portes al descobriment de nous processos i comportaments químics, i això fa que hagin tingut i continuïn tenint un fort impacte en la biologia i la tecnologia química. Les aplicacions d'aquests compostos es veuen ampliades a camps com la quimioteràpia i la síntesi de nous narcòtics per a la medicina gràcies a les seves propietats catalítiques.

La química teòrica en aquest camp es troba en una situació intermèdia entre la teoria computacional i la teoria conceptual que elabora la ment del químic. En aquest aspecte, la relació entre càlculs i experiència és el que ambdós camps necessiten per entendre i predir trets estructurals i de reactivitat. És aquesta interdisciplina la que permet abastar un rang de camps de treball tan extens: molècules de petita i mitjana grandària, àtoms pesants i efectes relativistes, sistemes biològics, estructura molecular i reactivitat, interaccions moleculars i dinàmica molecular, espectroscòpia i fotofísica. En aquest sentit, la disponibilitat creixent de programes comercials i l'augment en la potència de càlcul, han portat a un interès creixent en la modelització molecular basada en càlculs teòrics. La possibilitat de dur a terme l'estudi teòric dels sistemes reals en paral·lel o fins i tot abans del treball experimental està començant a deixar de ser una utopia. La modelització molecular entesa com la simulació per ordinador d'estructures i processos químics s'està desenvolupant a gran velocitat. Les eines de la química teòrica s'estan convertint així en una tècnica més a l'abast del químic per obtenir resultats quantitius a nivell molecular, els quals són difícilment assolibles per altres mètodes. Actualment, la modelització molecular és així usada en la

interpretació de resultats experimentals i el disseny de nous materials amb les propietats desitjades. Des de l'àrea de la química inorgànica arriben exemples com l'estudi de la interacció d'ions metàl·lics amb proteïnes i ADN, lligands ió-selectius i catalitzadors estereoespecífics.

La base de la modelització molecular és que totes les propietats moleculars importants, tals com estabilitat, reactivitat i propietats electròniques, estan relacionades amb l'estructura. Són diversos els enfocaments d'aquesta modelització des del punt de vista computacional que permeten calcular estructures i una o més propietats addicionals: càlculs ab initio, diferents mètodes semiempírics, mecànica molecular... En qualsevol cas, cal establir un model molecular en iniciar l'estudi del sistema real, ja sia basat en estructures cristal·lines apropiades o derivat de l'ús de qualsevol altra tècnica que proporcionï, per al compost estudiat, nocions sobre la seva estructura que permetin establir-ne un model.

L'estudi teòric de sistemes amb metalls de transició s'ha desenvolupat en dues orientacions que històricament han tingut molt pocs punts en comú. D'una banda trobem els mètodes que tenen els seus fonaments en la mecànica quàntica i, de l'altra, els basats en la mecànica molecular. Són aquests els dos mètodes computacionals que han estat més àmpliament usats i que adopten visions diferents i complementàries respecte la modelització molecular.

A continuació exposem un breu resum, que no pretén ser exhaustiu dels mètodes més àmpliament utilitzats en l'estudi d'aquests sistemes. Els lectors interessats poden consultar llibres especialitzats [3,4,5] per a presentacions més detallades.

1.1. Mètodes de la Mecànica Quàntica

La química quàntica ha reeixit de manera molt exitosa en l'estudi de molècules de petita i mitjana grandària i ha permès l'estudi de propietats com la geometria i energies de l'estat fonamental i d'estats de transició, preferències conformacionals, superfícies de potencial i camins i velocitats de reacció [6,7]. Ha estat també aplicada a l'estudi de complexos amb metalls de transició [8,9,10],

i gràcies a l'augment de les possibilitats computacionals, l'estudi de sistemes que contenen metalls pesants continua essent una àrea d'elevada activitat. Malgrat tot, l'estudi d'aquest tipus de sistemes topa amb diverses dificultats: d'una banda problemes intrínsecs com la quasi degeneració de l'estat electrònic fonamental, efectes relativistes... i d'altra banda problemes que provenen de la grandària dels sistemes, que sovint contenen lligands voluminosos.

A causa que l'energia de correlació electrònica, malgrat ésser una petita fracció de l'energia total, és d'una magnitud comparable a l'associada a processos químics com barreres de rotació, dissociació i activació, s'haurà d'incloure als càlculs de sistemes amb metalls de transició fins i tot per a una descripció qualitativa. A més, hi ha una acceptació general del fet que, per tal d'obtenir resultats acurats, cal introduir correlació dinàmica [4]. Essent aquest l'estat de la qüestió, si s'utilitzen mètodes ab initio per a l'estudi de sistemes amb metalls de transició, cal anar més enllà de l'aproximació HF [11,12] i usar mètodes post-HF (MP [13], MCSCF [14], CI [15]) o mètodes basats en la teoria del funcional de la densitat [16,17]. L'ús d'aquests mètodes proporciona dades molt acurades però són computacionalment molt costosos i sovint esdevenen prohibitius quan el sistema estudiat conté lligands voluminosos. Així, en el cas de molècules grans, els càlculs ab initio són encara massa lents, especialment en el càlcul de parts d'hipersuperfícies per tal de seguir el curs d'una reacció química. Els costos són especialment alts quan la precisió desitjada només es pot obtenir usant bases exteses.

Evidentment, aquest obstacle no fa que es deixin d'estudiar sistemes químics d'interès massa grans per ser calculats en la seva totalitat. Ara bé, el químic teòric ha de recórrer a estratègies alternatives.

Quan les interaccions que determinen el comportament d'un sistema són fonamentalment metall-ligand, on una bona descripció de l'estructura electrònica de l'enllaç és suficient, s'han obtingut excel·lents resultats realitzant càlculs sobre sistemes model que redueixen el nombre d'àtoms per simplificació dels lligands del sistema real [8,17]. Tradicionalment, s'ha optat per reemplaçar qualsevol substituent R dels àtoms directament units al metall per àtoms d'hidrogen. Així, per exemple, PR_3 esdevé PH_3 sigui quina sigui la naturalesa de R. D'aquesta manera, es poden reproduir les interaccions metall-ligand amb una elevada precisió, però l'estudi de problemes on siguin importants les interaccions lligand-ligand no es pot abordar per aquesta via.

Una alternativa als mètodes ab initio és l'ús de procediments semiempírics

SCF-MO que han donat bons resultats, si bé de manera qualitativa. Molts dels mètodes SCF-MO són modificacions de l'esquema Pariser-Parr-Pople que suposen diferents graus d'aproximació en les integrals bielectròniques (MINDO, INDO...) En aquest sentit, existeixen diferents intents per estendre la seva aplicabilitat mitjançant la introducció de parametrització de metalls de transició i nous algorismes [18,19,20]. Un dels últims intents en aquest sentit el trobem en el mètode PM3(tm) [21], que incorpora paràmetres per a alguns metalls de transició. Els resultats apunten a una bona descripció de les geometries, si bé és menys eficient en la reproducció de les energies. Aquest fet no és en absolut sorprenent si tenim en compte que la parametrització s'ha portat a terme en base a dades geomètriques i no calors de formació, moments dipolars o potencials d'ionització. En tot cas, es tracta d'un mètode potencialment molt útil gràcies al seu baix cost computacional, però la seva validesa s'ha de contrastar cas a cas [22]. També l'aproximació Hückel extès-MO [23,24] ha tingut la seva aplicació a causa del seu baix cost computacional i pel fet que els resultats que proporciona són fàcils d'interpretar.

La utilització de la teoria del funcional de la densitat (DFT) [25] és un procediment alternatiu als mètodes ab initio tradicionals que permet el càlcul de l'energia d'un sistema a partir de la seva densitat electrònica. La seva aplicació dins la química quàntica es remunta a finals dels anys 80 i les nombroses aplicacions que presenta fan d'ell un mètode excel·lent [16,17].

1.2. Mètodes de la Mecànica Molecular

Els mètodes de la mecànica molecular (MM) proposen un enfocament completament diferent de l'avaluació de les propietats dels sistemes químics. La descripció dels sistemes s'obté tenint en compte totes les forces entre tots els àtoms, que es calculen amb aproximacions de la mecànica clàssica. Així, els àtoms enllaçats es tracten com si estiguessin units per una molla i les interaccions no enllaçants es calculen a partir de forces atractives i repulsives que, juntes, reproduïxen la corba de van der Waals [26-28]. Els paràmetres que defineixen la força de la molla o els pendents de les corbes de van der Waals es deriven de magnituds experimentals. És a dir, la superfície d'energia potencial no es calcula

completament amb funcions teòriques sinó usant funcions amb paràmetres obtinguts empíricament per tal de reproduir les dades experimentals i és, per tant, totalment dependent d'aquestes.

Al llarg dels últims cinquanta anys, la mecànica molecular ha esdevingut una eina vastament usada per tal de quantificar l'efecte de les demandes estèriques en l'estructura molecular, estructura conformacional, diferències energètiques entre les conformacions d'una molècula i interaccions enllaçants entre molècules [5].

Per tal que la MM sigui útil en el disseny de nous compostos i en la interpretació de resultats experimentals, els compostos han de pertànyer a una classe per a la qual el model de MM estigui ben definit. Això suposa un problema en el cas dels compostos que contenen elements de transició, ja que les bases de dades disponibles per a aquests compostos són molt més escasses que per a compostos orgànics, mentre que aquests sistemes presenten precisament una varietat de coordinacions i tipus d'enllaç molt més extensa que la que es pot trobar en química orgànica [29,30]. El fet que molts d'aquests sistemes siguin fluxionals indica l'existència d'un equilibri entre diferents modes d'enllaç que els models de la MM no són capaços de reproduir. A més, la premisa que suposa que la naturalesa de l'enllaç no canvia amb l'estructura pot no ser vàlida quan tenim interaccions π entre el metall i el lligand, o quan hi ha un equilibri entre dos estats d'espín d'energies similars.

S'han fet esforços per dissenyar un camp de forces vàlid per a tots els àtoms [31] però el factor de la parametrització pesa en excés com per fer-ne real l'ús universal. Una alternativa és crear camps de forces específics per a famílies de compostos [32], cosa que proporciona excel·lents resultats, però requereix un esforç important i sense utilitat per a d'altres compostos.

La complementarietat dels dos grans tipus de càlcul descrits (MQ i MM) és evident: l'estructura d'un compost i, per tant, les seves propietats, són conseqüència dels efectes electrònics i estèrics a què estan sotmesos els àtoms que el formen. Aquest fet porta inevitablement a l'intent de combinar-los en un mateix esquema per tal d'aprofitar les diferents potencialitats en l'estudi teòric dels sistemes químics on per separat resulten ineficaços.

1.3. Mètodes híbrids MQ/MM

La idea darrera els mètodes híbrids MQ/MM és la de superar les limitacions dels mètodes de la MQ i la MM en base a utilitzar les seves descripcions a parts diferents de la mateixa molècula. Així, les parts *difícils*, aquelles que contenen àtoms no parametritzats en MM, interaccions poc freqüents o àtoms que participen directament en l'estat de transició d'una reacció, són calculades amb la metodologia de la MQ, mentre que les parts *fàcils*, que contenen àtoms ben parametritzats i interaccions simples, es calculen per la via més econòmica que ofereix la MM. L'energia total del sistema es calcula com la suma de l'energia de la part calculada amb mètodes quàntics ($E_{MQ}(MQ)$), l'energia de la part calculada amb mètodes de la MM ($E_{MM}(MM)$) i les energies d'interacció entre les dues parts calculades amb els dos mètodes ($E_{MQ}(MQ/MM)$ i $E_{MM}(MQ/MM)$).

El terme $E_{MQ}(MQ/MM)$ compta l'efecte que tenen els àtoms representats a la part de MM sobre l'energia quàntica del sistema. En el cas dels complexos dels metalls de transició es tracta bàsicament dels efectes electrònics dels substituents dels lligands sobre el centre metàl·lic. Com que els àtoms dels substituents dels lligands no formen part del càlcul quàntic, aquest efecte es pot introduir d'alguna altra manera i la seva reproducció dóna lloc a diferents formalismes. Un dels més simples es basa en situar càrregues electrostàtiques a les posicions dels àtoms de la part de MM [33], mentre que altres, més elaborats, hi situen orbitals localitzats [34-37].

El terme $E_{MM}(QM/MM)$ compta l'efecte que tenen els àtoms de la part calculada quànticament sobre l'energia MM del sistema. En el cas dels complexos dels metalls de transició, aquest terme serà bàsicament l'efecte del metall sobre els àtoms de la part de MM a causa de la seva grandària. Per tal de calcular-lo, es parametritzen els àtoms de la part quàntica amb el mateix camp de forces que s'utilitza en la part de MM.

Els primers intents de combinació de càlculs MQ i MM han consistit en portar a terme una optimització energètica amb mètodes MQ en el sistema model i, després, amb l'esquelet quàntic congelat, fer un càlcul de MM introduint els lligands reals. Aquests mètodes tenen l'avantatge de la simplicitat ja que només cal fer córrer dos programes estàndard per separat i, posteriorment, sumar les energies, cosa que es pot fer a mà. Aquest procediment proporciona, per exemple,

una via de quantificació de les interaccions lligand-lligand al llarg d'un camí de reacció, però no és capaç de considerar canvis en aquest camí induïts per aquestes interaccions perquè la geometria quàntica es manté congelada. En altres paraules, aquesta metodologia funciona només quan les interaccions lligand-lligand són una petita pertorbació de les interaccions metall-lligand, que han de ser dominants.

Hi ha també mètodes híbrids que es deriven de la MM i que inclouen idees que són especialment útils per al tractament del tipus de problemes en què s'usa normalment MM. Per exemple, en la part de mecànica quàntica s'apliquen aproximacions semiempíriques per tal de mantenir un cost computacional reduït. En la mateixa línia, aquests mètodes introdueixen nous paràmetres i no es dedica especial atenció a reduir el nombre de càlculs de mecànica quàntica semiempírics requerits en el curs d'una optimització d'energia.

La següent generació de mètodes va un pas més enllà, integrant càlculs de MQ i MM en un mateix cicle d'optimització. És a dir, en un procés iteratiu, la geometria de la part quàntica es corregeix per tal de tenir en compte els efectes dels àtoms de la part de mecànica molecular i la geometria resultant és la que obté el millor compromís entre la distribució òptima segons la part de MQ i l'òptima segons la part de MM [38-41].

El mètode híbrid IMOMM, desenvolupat per Maseras i Morokuma [42-45], forma part d'aquesta generació i està especialment indicat per a l'aplicació a problemes tractats habitualment amb mètodes ab initio, evita la introducció de nous paràmetres i intenta reduir el nombre de variables geomètriques tant com sigui possible. La pèrdua de precisió respecte algorismes derivats d'un punt de vista més pur de MM és àmpliament compensada per la seva aplicació a qualsevol molècula sense necessitat d'introduir noves parametritzacions. D'altra banda, si existeix error, en principi serà menor que l'associat als tradicionals esquemes de modelització usats en càlculs ab initio purs.

1.4. El mètode híbrid IMOMM

La idea general del mètode IMOMM és donar el mateix pes a les interaccions metall-ligand i lligand-ligand en el curs de l'optimització de l'energia en base a addicionar de manera consistent els resultats ab initio i de mecànica molecular, tant pel que fa als gradients com a l'energia. Es definirà automàticament una hipersuperfície d'energia potencial MQ + MM amb els seus punts estacionaris satisfent la condició de gradient nul.

Per tal de comprendre la filosofia del mètode es prendrà com a exemple una molècula de la forma $M(P(CH_3)_3)_2$. Aquest seria un exemple de complex real i, el procediment usual als càlculs ab initio consistiria en realitzar càlculs sobre el complex model $M(PH_3)_2$. En un càlcul IMOMM d'aquest hipotètic sistema, es divideixen els àtoms del complex real i model en quatre conjunts, cadascun d'ells amb les corresponents coordenades (veieu la Figura 1, on es representa aquesta partició per a la molècula exemple):

Conjunt 1: Constituint per aquells àtoms que són presents, com a tals, als dos complexos, real i model i que es vol optimitzar a nivell de MQ, a un cost més elevat. En l'exemple, són els àtoms M i P i les seves posicions es defineixen amb el conjunt de coordenades R_1 .

Conjunt 2: Àtoms del complex model que són substituïts per àtoms reals al càlcul complet. En l'exemple, són els àtoms d'hidrogen units als fòsfors. Les seves coordenades, R_2 , es defineixen en relació als àtoms del conjunt 1, i durant el procés d'optimització MQ les distàncies respecte aquest últim conjunt es mantenen fixes a un valor raonable (per exemple, les distàncies d'equilibri del camp de forces MM emprat).

Conjunt 3: Àtoms del complex real que han estat substituïts al model pels àtoms del conjunt 2. En l'exemple són els àtoms de carboni units als fòsfors. Les seves coordenades es poden expressar en funció de R_1 i R_2 . Es fixa que l'enllaç R_1-R_3 es trobi exactament en la perllongació de l'enllaç R_1-R_2 corresponent, i la distància R_1-R_3 es congela.

Conjunt 4: Àtoms que només són presents al complex real i completament absents al model. En l'exemple són els àtoms d'hidrogen units als carbonis, i les seves posicions es defineixen amb el conjunt de coordenades R_4 .

El mètode IMOMM ignora la contribució quàntica directa a l'energia provinent de la interacció de les parts ab initio i MM ($E_{MQ}(MQ/MM)$), és a dir, no introdueix els efectes electrònics dels lligands. L'efecte dels lligands sobre la geometria descrita a la part MQ s'introdueix de manera indirecta per les distorsions de geometria que indueixen.

Per tal d'evitar introduir cap interacció dues vegades en el càlcul de l'energia total, les interaccions calculades mitjançant el mètode MQ se suprimeixen en el tractament MM de tot el sistema, i a l'inrevés. Així, les interaccions entre els àtoms que constitueixen el conjunt 1 són calculades exclusivament a nivell MQ i, anàlogament, les interaccions entre els àtoms del conjunt 4 només s'avaluen a nivell MM. Pel que fa a la resta d'interaccions, se segueix el criteri de mantenir només les contribucions MM en què intervé almenys un àtom del conjunt 4. Aquelles que no compleixen aquest requisit no s'inclouen en el càlcul (les energies i els gradients corresponents s'igualen a zero).

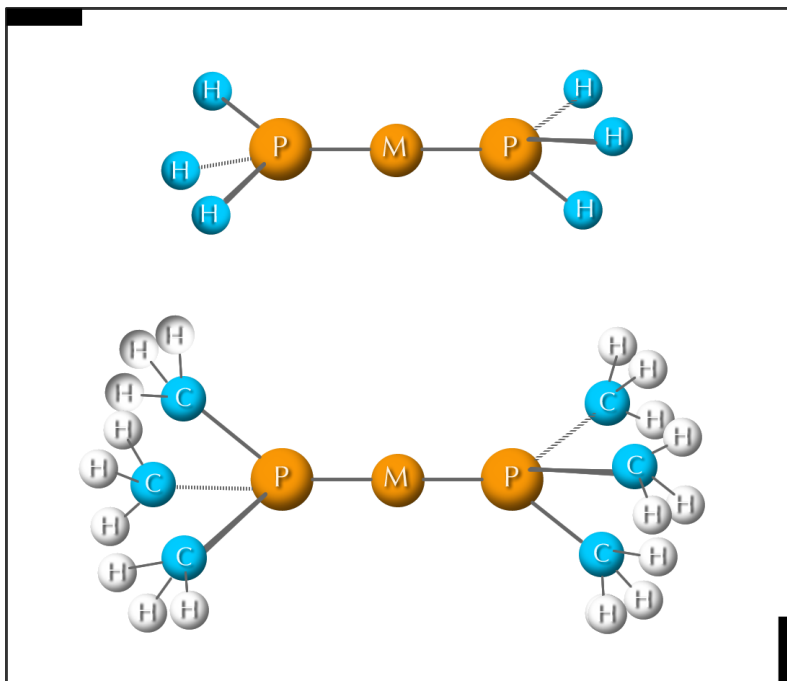


Figura 1. Representació de la partició MQ/MM utilitzada per a un càlcul IMOMM de la hipotètica molècula $M(P(CH_3)_3)_2$. La imatge superior representa la part de la molècula que es calcula de manera quàntica. En color taronja representem els àtoms que constitueixen el conjunt 1, en blau, els àtoms connectors (conjunts 2 i 3 per les parts MQ i MM respectivament) i en blanc, els àtoms del conjunt 4.

El procés d'optimització en la metodologia IMOMM no consisteix en una sèrie d'optimitzacions MQ i MM successives de diferents parts de la molècula, sinó que es tracta d'una successió de macroiteracions dins les quals s'inclou un procés microiteratiu, de manera que es busca un mínim en l'energia total del

sistema. Podeu veure un diagrama de flux per a les optimitzacions IMOMM a la Figura 2.

Un dels punts forts de la mecànica molecular i, per tant, també dels mètodes híbrids MQ/MM és la reproducció dels efectes estèrics entesos com els requeriments espacials imposats pels lligands com a conseqüència de la seva grandària. Creiem que el següent capítol, que constitueix la primera part dels resultats, il·lustra la potencialitat del mètode IMOMM en la detecció i localització dels efectes estèrics.

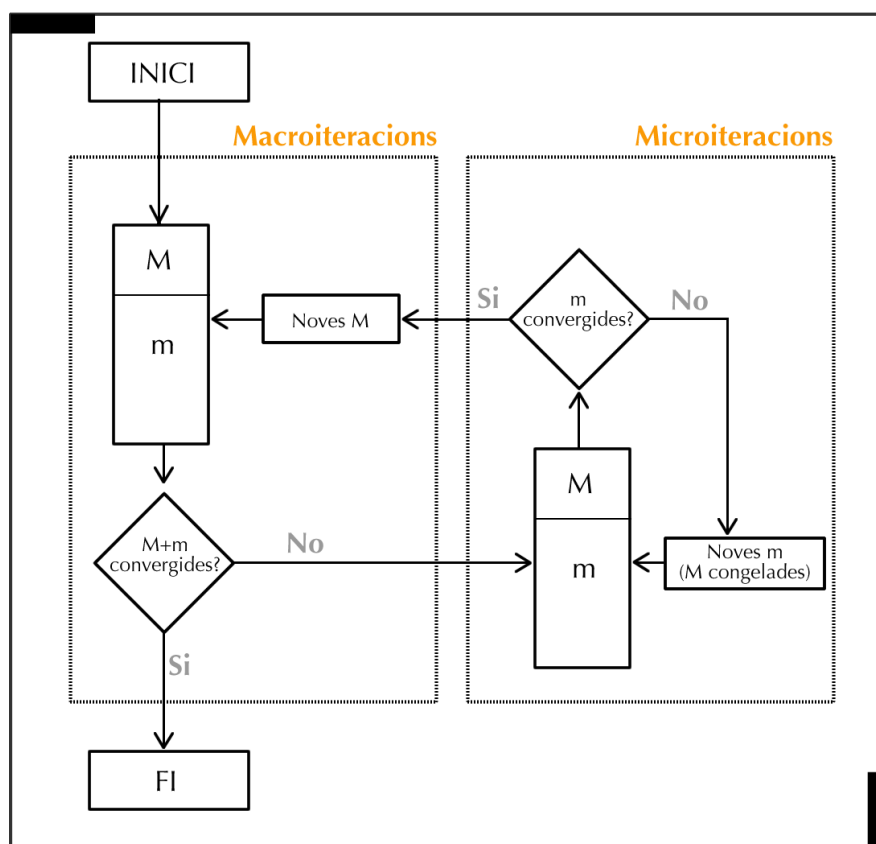


Figura 2. Diagrama de flux d'un esquema d'optimització que utilitza microiteracions.



2. Objectius

El repàs de les aproximacions computacionals a l'estudi dels complexos de metalls de transició que s'ha fet en el capítol anterior mostra les grans possibilitats que en principi ofereixen els mètodes híbrids MQ/MM. Tanmateix, l'aplicació d'aquests mètodes als metalls de transició és encara recent i requereix una avaluació inicial de les seves limitacions.

L'objectiu fonamental d'aquesta tesi és explorar la validesa del mètode híbrid IMOMM en la correcta representació química dels sistemes dels metalls de transició i aplicar-ho a problemes químics d'interès. Amb aquesta idea, estudiarem representants de dues grans famílies de compostos dels metalls de transició: compostos organometàl·lics i compostos bioinorgànics.

En primer lloc s'ha dut a terme l'estudi d'una sèrie de compostos organometàl·lics. Una de les característiques computacionalment més costoses de representar correctament en complexos de metalls de transició de certa grandària la constitueixen els efectes estèrics, a causa que per tal de reproduir-los adequadament és necessari incloure al complex model tots els àtoms que el constitueixen, cosa que, sovint, fa impracticable el seu estudi amb mètodes ab initio purs. En aquest sentit, els mètodes híbrids i, en concret, el mètode IMOMM, poden ser de gran utilitat. Cal demostrar, però, la seva validesa en la representació de la geometria i energia dels sistemes estudiats de manera que la preferència conformacional d'un complex pugui ser expressada en termes de repulsions estèriques i energies relatives. És aquest un primer punt important que resoldrem en base a contrastacions amb dades experimentals i que ens permetrà l'extrapolació metodològica a complexos en què aquestes dades manquin. Es poden trobar compostos organometàl·lics en què l'efecte dels substituents en els lligands és d'una naturalesa clarament estèrica. Aquest tipus de compostos són ideals per a l'avaluació de les prestacions del mètode IMOMM i per aquest motiu se n'han estudiat dos en detall. Els resultats es presenten als **articles I i II** d'aquesta tesi.

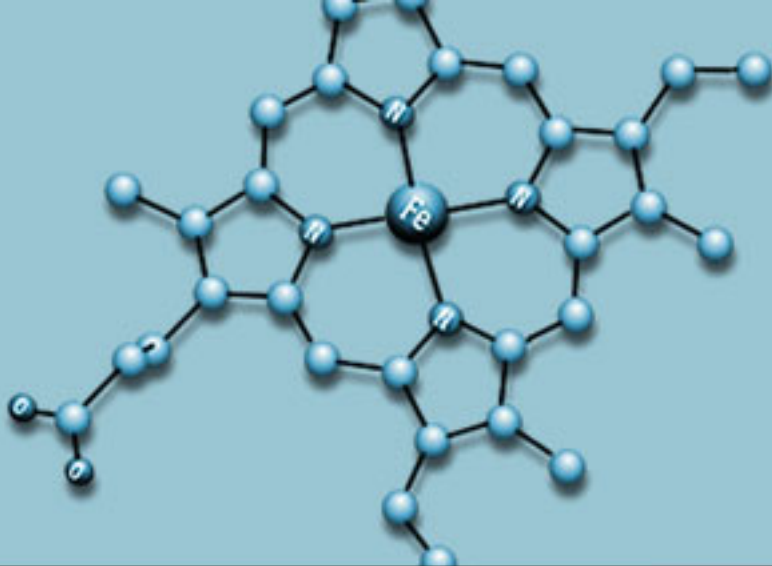
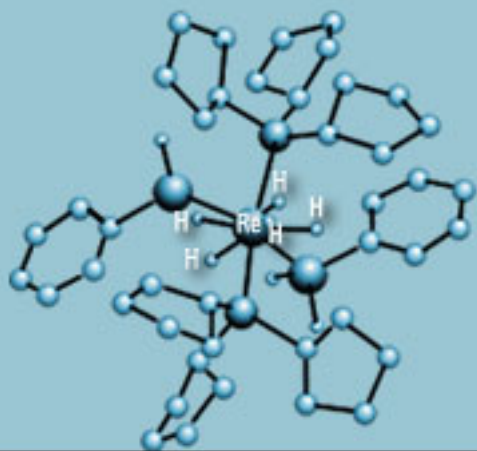
Per tal que l'atribució a una determinada preferència conformacional sigui útil en el disseny de nous compostos amb les propietats desitjades és útil, també, una localització i quantificació dels efectes electrònics i estèrics que la determinen. Amb aquesta finalitat, definirem i explorarem una metodologia de treball aplicable a qualsevol tipus de compost.

L'impressionant interès que ha despertat la biomimètica com a modelització *in vitro* de sistemes biològics que contenen metalls de transició ha fet que nombrosos grups de químics teòrics s'embranchessin en el seu estudi. Però malgrat la simplificació que sovint comporta la biomimètica, la complexa naturalesa dels sistemes biològics fa que els models biomimètics continuïn essent exemples de complexos computacionalment massa costosos per a ser estudiats amb els mètodes *ab initio* purs.

La seva complexitat electrònica fa necessària una descripció quàntica, però l'elevat nombre d'àtoms que són determinants en l'estructura els fa computacionalment molt costosos. Un exemple d'aquesta dicotomia és la representació del grup hemo, present a diverses famílies de compostos bioinorgànics. Es tracta d'una unitat electrònicament complexa, formada per més de 60 àtoms, dels quals quasi 40 són fonamentals per a la seva correcta descripció. Malgrat ser un nombre d'àtoms que actualment és factible per a un càlcul *ab initio* pur, si la nostra intenció és realitzar un estudi de mecanismes de reacció, en què el nombre de complexos a estudiar es pot disparar, qualsevol simplificació en la descripció necessària serà benvinguda. Així doncs, ens trobem, de nou, davant d'un problema idoni per ser abordat amb la metodologia IMOMM. També en aquest cas serà necessari un test que permeti contrastar els resultats obtinguts amb dades experimentals. Els resultats d'aquesta modelització es presenten a l'**article III**.

Un cop calibrada la validesa de la modelització del grup hemo, podem abordar l'estudi de sistemes biomimètics que el continguin emprant el mateix model.

Aquest és el cas dels enzims catalasa i peroxidases, i citocroms P-450. Hem abordat l'estudi d'aquests sistemes desde diferents punts de vista. Els resultats obtinguts es presenten als **articles IV i VI**.



Segona part

Resultats i discussió



3. De l'Organometà·lica ...

3. 1. Els efectes estèrics

El concepte d'efectes estèrics, útil si bé no rigorós, apareix a mitjans dels 1850 en un intent de racionalitzar els patrons de reactivitat en termes d'estructura química. La quantificació d'aquests efectes s'ha aplicat a la interpretació de propietats químiques i físiques, des de l'estudi de comportaments fluxionals [46] a la comprensió de dades espectroscòpiques [47-49].

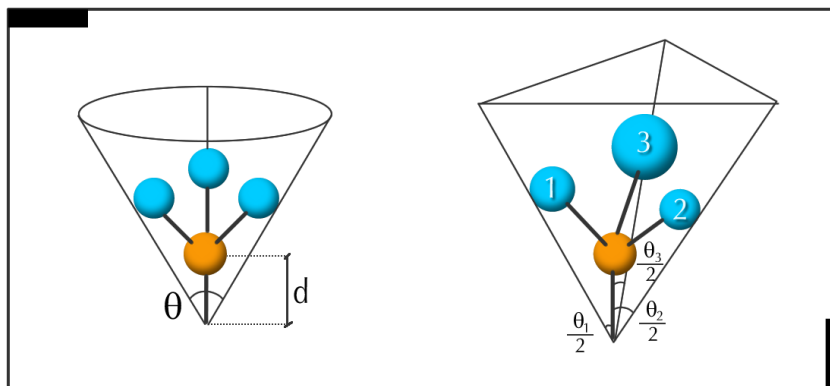
Des del punt de vista experimental, la quantificació dels efectes estèrics es veu dificultada pel fet que no és possible mesurar físicament la grandària dels lligands. Això no ha impedit, però, que apareguessin diferents mètodes indirectes basats en mesures experimentals de velocitat de reacció [50] o espectrocòpia RMN [51]. En la química dels compostos amb metalls de transició, però, el concepte més àmpliament utilitzat és el d'angles cònics introduït per Tolman l'any 1977 [52] i les seves variants [53]. Aquest mètode proporciona relacions de grandària entre els lligands, essent, per tant, un mètode de classificació relativa.

Es defineix l'angle cònic com l'angle del vèrtex d'un con cilíndric centrat a una distància d de l'àtom central en direcció al metall i que passa per la cara externa de l'esfera definida pel radi de van der Waals dels àtoms més externs del lligand. Aquest mètode, pensat inicialment per fosfines amb els tres substituents iguals, és fàcil d'aplicar quan els lligands són simètrics. Per a lligands asimètrics, l'angle cònic total es defineix com el promig de la suma dels semivèrtexs dels angles per a cada substituent. La Figura 3 mostra una representació dels angles cònics de Tolman.

El mètode dels angles cònics, elegant en la seva simplicitat i utilitat, té diverses limitacions, a saber: (i) no contempla la variació de l'angle cònic amb les diferents conformacions dels lligands, (ii) l'assumpció de simetria cònica dels

l·ligands i (iii) la no-intervenci3 de la resta de l·ligands de la mol·lecula en la determinaci3 dels angles de cadascun. Les diferents variants del m·tode s3n intents de minimitzar les limitacions primera i segona; la tercera sembla una limitaci3 infranquejable per aquest procediment.

Figura 3. Representaci3 esquemàtica de l'angle c3nic per a fosfines amb els tres substituents iguals (esquerra) i amb els tres substituents diferents (dreta).



Des del punt de vista te3ric, i en concret en el camp de la mecànica molecular, Brown [54] proposa la utilitzaci3 d'una energia repulsiva del l·ligand E_r definida en termes d'interaccions de van der Waals 1-4 repulsives entre els àtoms del complex.

Així, malgrat l'àmplia utilitzaci3 del terme efectes estèrics en la interpretaci3 d'estructures i reactivitat en la química dels compostos dels metalls de transici3, encara s'està lluny d'haver assolit un esquema clar de quantificaci3 d'aquests i d'una separaci3 dels efectes estèrics i electrònics.

3.2. Quantificaci3 dels efectes estèrics amb el m·tode híbrid IMOMM

El m·tode IMOMM, com a m·tode híbrid MQ/MM, proporciona eines per a la quantificaci3 del pes relatiu dels efectes estèrics i electrònics en l'estructura d'un sistema. A més, la mecànica molecular ens permetrà realitzar una partici3 dels efectes estèrics segons la seva naturalesa, en concret, permet obtenir valors d'energia d'interacci3 de van der Waals (anomenades també interaccions 1-4 no

enllaçants) que ens donaran una idea de com d'impedida està la molècula.

Per tal de fer aquesta quantificació proposem un mètode, desenvolupat a l'**article I** d'aquesta tesi, en què, mitjançant unes optimitzacions parcials de geometria, s'analitzen quines interaccions considerades amb el mètode IMOMM són les responsables de la distorsió geomètrica respecte el sistema model que calcularíem amb mètodes ab initio pur emprant la simplificació dels lligands. L'esquema computacional proposat consisteix a seguir els següents passos:

1. Optimització completa de la geometria del sistema real amb el mètode IMOMM.

2. Optimització completa de la geometria del sistema model amb mètodes ab initio.

3. Separació de les variables geomètriques del sistema model en dos grups, un que conté les variables que es vol analitzar i un que conté la resta de variables.

Aquest punt és important perquè permet triar per al primer grup aquelles variables que es veuen distorsionades amb la introducció dels lligands reals, i permet excloure'n les que no són importants pel seu significat físic i que podrien influir en l'anàlisi. Un exemple típic seria la rotació del lligand PH_3 entorn l'enllaç M-P.

4. Optimització parcial de geometria del sistema real amb el mètode IMOMM amb les variables geomètriques escollides al punt anterior fixades als valors que adopten en l'optimització ab initio del complex model.

Aquesta optimització portarà a la geometria que el sistema real adoptaria si no existissin efectes estèrics causats pels lligands. L'energia d'aquesta optimització serà necessàriament superior a l'energia del complex optimitzat de forma completa, i aquesta diferència energètica és l'associada als efectes estèrics.

5. Comparació dels resultats obtinguts als passos 1 (optimització IMOMM completa) i 4 (optimització restringida).

La diferència entre aquestes dues optimitzacions, associada als efectes

estèrics, es podrà descomposar aleshores en dues contribucions: MQ i MM. La mecànica molecular introduïda al mètode IMOMM permet fer, a més, la descomposició de la contribució MM en els termes que la componen: van der Waals, bending, torsional... Això fa que es pugui arribar a assignar grups d'àtoms com els responsables de la distorsió geomètrica que experimenta el sistema amb la introducció dels lligands reals.

Aquest esquema, exposat per primera vegada a l'**article I** d'aquesta tesi, (pàg. 59) pretén donar una idea de la potencialitat del mètode IMOMM en la quantificació dels efectes estèrics. Els **articles I i II** són dues aplicacions d'aquesta metodologia a la comprensió de dos tipus diferents de compostos en què els efectes estèrics són fonamentals per tal de determinar-ne l'estructura.

3.2.1. Els complexos $\text{ReH}_5(\text{PR}_3)_2(\text{SiR}_3)_2$

La química dels compostos dels metalls de transició amb àtoms d'hidrogen a l'esfera de coordinació coneix, des de fa ja un cert temps, un desenvolupament espectacular [9,55-58]. No és aliè a aquest fet el descobriment dels complexos amb hidrogen molecular, que ha obert noves fronteres dins el camp de l'activació d'enllaços sigma. En efecte, al concepte clàssic de lligands hidrur s'hi suma el de lligands dihidrogen. Aquest tipus de compostos han representat un important camp de recerca tant experimental com teòric a causa de la seva capacitat per catalitzar reaccions d'hidrogenació i deshidrogenació. Durant els últims anys, s'ha renovat l'interès per la química d'aquests sistemes per diferents motius, especialment l'existència de compostos dihidrogen i les anomalies als espectres ^1H -RMN dels complexos polihidrur a causa de l'acoblament per bescanvi quàntic.

Des del punt de vista teòric, els compostos amb hidrogen a l'esfera de coordinació representen un camp de treball amb prometedores perspectives. Quant a la determinació estructural, ofereixen alhora molta informació i manca de resultats concloents, una situació ideal per a l'estudi teòric. L'accés a l'espectroscòpia ^1H -RMN per a qualsevol químic experimental proveeix el químic teòric d'informació abundant del comportament en solució d'aquests compostos. Així, per exemple, els valors de les J_{HH} i $T_1(\text{min})$ continuen essent una de les

pautes més importants per discernir entre les estructures dihidrogen/dihidruir/dihidrogen elongat. Però aquesta informació és insuficient per poder fer una determinació estructural completa i la diferència de densitats electròniques entorn l'àtom metàl·lic i l'hidrogen és de tal magnitud que la precisió de la difracció de raigs X no aconsegueix determinar la posició dels hidrògens. La tècnica alternativa de difracció de neutrons, on la interacció amb la radiació que té lloc és a través dels nuclis (i per tant s'obté una millor relació entre els àtoms) requereix un monocristall de grandària i qualitat considerables, que poques síntesis permeten obtenir, i accés a uns aparells que són poc abundants.

Durant els últims anys s'han portat a terme nombrosos estudis per tal d'investigar la possibilitat que alguns polihidrurs dels metalls de transició puguin ser del tipus no-clàssic, és a dir, que continguin lligands dihidrogen. Cal una informació acurada de les posicions dels hidrògens per tal de discernir el model de coordinació d'aquests. En aquesta direcció, s'han investigat polihidrurs de reni amb nombres de coordinació elevats. Un estudi per difracció de neutrons [59] del complex $\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2$ ha mostrat de forma concloent la seva naturalesa de pentahidruir. Dades de difracció de raigs X del complex relacionat $\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph}_2)_2$ [59] fan pensar que també es tracta d'un pentahidruir.

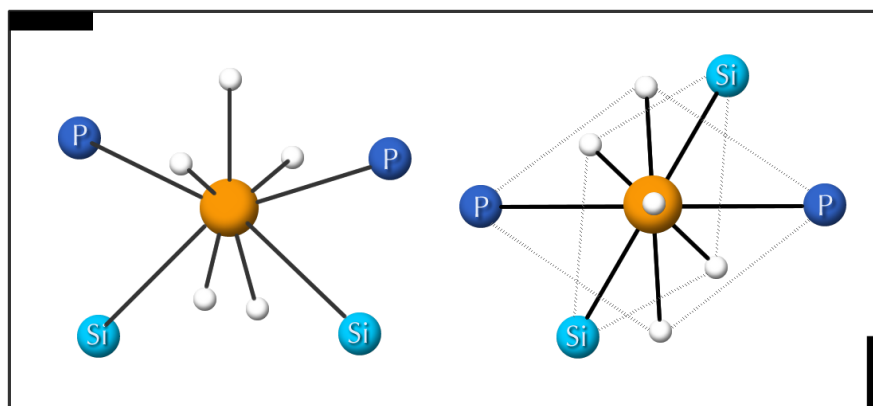
D'altra banda, s'ha investigat la possibilitat que en polihidrurs amb nombre de coordinació elevat i que presentin lligands voluminosos es pugui donar una disminució del nombre de coordinació, amb la conseqüent disminució de les interaccions estèriques, a través de la formació de lligands dihidrogen. Així, Crabtree i col. [60] suggereixen l'estructura $\eta^2\text{-H}_2$ per al compost $\text{ReH}_5(\text{disil})(\text{PPh}_3)_2$, essent $\text{disil}=1,2\text{-Bis}(\text{dimetilsilil})\text{benzè}$, el primer polihidruir que conté un quelat bis(silil); és a dir, l'adopció d'una coordinació 8 enfront la coordinació 9 per a aquest polihidruir que catalitza la deshidrogenació d'alcans en presència de tert-butilè. La interpretació d'aquests fets és que el quelat força una proximitat tal entre dos dels lligands hidruir que el compost s'estabilitza amb la formació d'un enllaç H-H.

L'**article 1** d'aquesta tesi presenta l'estudi teòric dels complexos $\text{ReH}_5(\text{PPh}_2)_2(\text{SiHPh}_2)_2$ (**1**) i $\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph}_2)_2$ (**2**) amb el mètode IMOMM. La disponibilitat de dades de difracció de neutrons per al complex **1** fa que serveixi d'eina per calibrar la qualitat del mètode IMOMM en la descripció de geometries i per confirmar o contradir la geometria proposada per al complex **2** en base a dades de difracció de raigs X. Es dedica especial esforç a l'anàlisi dels efectes estèrics, la seva quantificació i naturalesa. La prolongació d'aquest estudi serà

l'aplicació de la mateixa metodologia a l'estudi del complex quelat per tal de determinar-ne l'estructura i destriar els efectes que la provoquen. Exposem aquí els resultats més rellevants i adrecem el lector a l'article per a una anàlisi més exhaustiva.

Per tal de realitzar la quantificació dels efectes estèrics en els dos sistemes considerats, iniciem l'estudi realitzant optimitzacions completes de geometria en els sistemes reals i model amb les metodologies IMOMM i ab initio pur respectivament. En aquests càlculs es fa palesa la millora en la reproducció de les geometries del mètode IMOMM enfront els càlculs ab initio convencionals.

Figura 4. Esquema de la geometria entorn el metall al complex model $\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2$. A la orientació de la dreta es pot observar la forma ròmbica de les cares.



El càlcul ab initio sobre el sistema model $\text{ReH}_5(\text{PH}_3)_2(\text{SiH}_3)_2$ es mostra efectiu en la descripció de la geometria de coordinació del metall, i reproduïx la distribució dels lligands en un prisma ròmbic monoapuntat d'acord amb els resultats experimentals i tal com es mostra a la Figura 4. D'altra banda, i a causa de la simplificació dels lligands a què ens veiem obligats a fer en aquest tipus de càlcul, és incapaç de reproduir les diferències en els valors dels angles d'enllaç causats pels diferents requisits espacials que imposen els diferents lligands als complexos **1** i **2**. No és aquest el cas dels càlculs IMOMM, que es realitzen sobre els sistemes reals, sense simplificació dels lligands. Així, les geometries obtingudes amb aquesta metodologia mostren un grau de concordança molt elevat amb les geometries determinades experimentalment amb una millora estadísticament significativa respecte el càlcul ab initio pur. Concretament, la introducció dels lligands reals als càlculs IMOMM permet la reproducció de la

diferència entre els complexos **1** i **2** en l'angle d'enllaç Si-Re-Si. Experimentalment, es troba que aquest angle és 20.0 graus més gran per al complex **1** que per al complex **2**; amb el mètode IMOMM es troba un diferència de 12.7 graus en el mateix sentit.

Les variables escollides per dur a terme les optimitzacions parcials de geometria són les coordenades que defineixen la posició del metall i tots els àtoms que hi estan directament enllaçats.

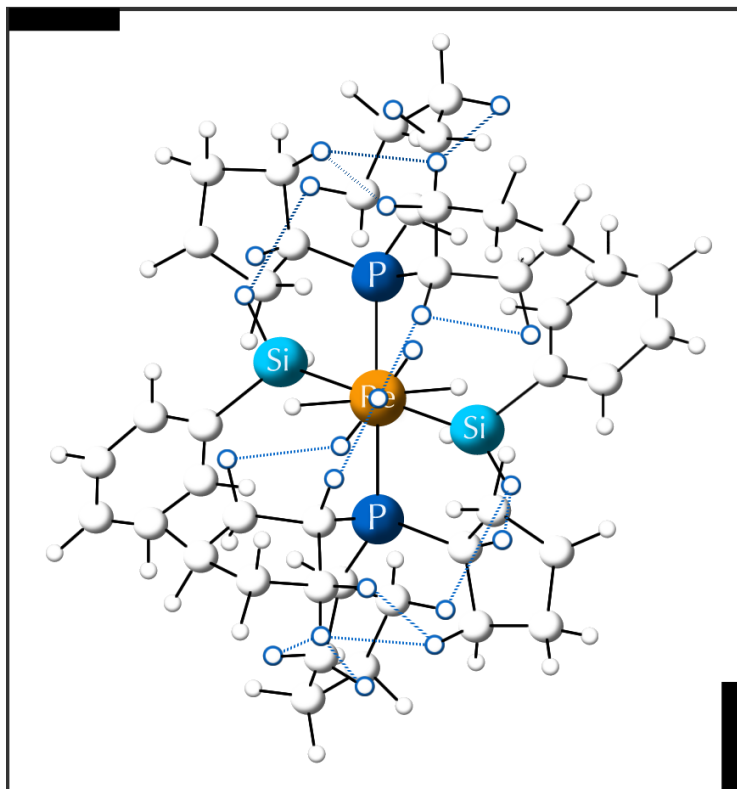


Figura 5. Interaccions de van der Waals més importants per al complex $\text{ReH}_5(\text{PCyp}_3)_2(\text{SiH}_2\text{Ph})_2$

La comparació de les energies totals a les optimitzacions IMOMM completes i restringides als complexos **1** i **2** mostra que els efectes estèrics són significativament més importants al complex **2**, ja que la diferència entre l'energia de l'optimització completa i restringida és més gran en aquest complex (7.3 kcal/mol enfront les 4.9 kcal/mol per al complex **1**). És a dir, les repulsions estèriques entre dos grups PPh^iPr_3 i dos grups SiHPh_2 són menors que les que hi ha entre dos grups PCyp₃ i dos grups SiH₂Ph. La importància de la distorsió geomètrica que

experimenta el complex **2** es veu reflectida també en la descomposició d'aquestes diferències energètiques en les seves contribucions electrònica i estèrica. Així, mentre que el complex **1** té pràcticament la mateixa energia MO en les optimitzacions completa i restringida, el complex **2** es desestabilitza 3.5 kcal/mol en l'optimització restringida en la mateixa contribució.

La contribució MM de la diferència d'energia entre les optimitzacions parcial i completa es pot descomposar en els termes que la formen en el camp de forces utilitzat (MM3). D'aquesta manera, podem veure quines són les interaccions més importants en la distorsió dels sistemes. Tant per al complex **1** com per al **2**, les principals interaccions es deuen a les contribucions de van der Waals i tensió angular, per aquest ordre. Una tria de les més importants (les que superen un determinat valor) i la seva agrupació segons el lligand al qual pertanyen ens aporta nova informació. La Figura 5 mostra les interaccions de van der Waals més importants per al complex **2**. Per a aquest complex, trobem que l'estabilització estèrica que es produeix quan es deixa optimitzar de forma completa està associada essencialment a la relaxació de repulsions estèriques entre els lligands fosfina i silil. Aquesta relaxació comporta també una reorganització dels lligands fosfina, en la que també participa la relaxació de les interaccions de tensió angular. Al complex **1**, on les interaccions són numèricament menors i es troben més repartides entre els lligands, l'anàlisi no és tan evident. Podem destacar, però, que la contribució més important en la relaxació està relacionada amb el parell de lligands silil, cosa que es posa de manifest en l'obertura de l'angle Si-Re-Si en passar del model ab initio (100.8°) al model IMOMM (113.8°).

3.2.2. Els complexos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$

Els complexos $\text{MoO}_2\text{Cl}_2\text{L}_2$ presenten sempre una geometria octahèdrica distorsionada amb una disposició cis dels lligands oxo. En la majoria dels casos, els lligands aniònics X es disposen en configuració trans i els lligands neutres L en cis, de manera que la configuració d'aquests sistemes s'acostuma a descriure com cis,trans,cis. L'any 1993 es va trobar que un dels complexos d'aquesta família, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$ (tmen=N,N,N',N'-tetrametiletildiamina), mostra una configuració tot-cis dels lligands inèdita fins aleshores [61]. Aquesta configuració

es va atribuir en un primer moment a les repulsions estèriques entre els substituents metil del lligand *tmen* i els lligands clorur que hi haurien si el complex adoptés la configuració habitual *cis,trans,cis*. Però la validesa d'aquesta afirmació va trontollar en comprovar que un complex de la mateixa família, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{'But-dab})$ ('But-dab = N,N'-di-tert-butil-1,4-diaza-1,3-butadiè), que previsiblement hauria de presentar la mateixa problemàtica a causa de voluminosos grups terbutil com a substituents del lligand L, no compleix l'expectativa i presenta una configuració *cis,trans,cis* [61].

L'objectiu de l'estudi que presentem a continuació i dóna lloc a l'**article II** d'aquesta tesi és destriar quins són els efectes electrònics i estèrics en la determinació de la geometria resultant per a aquests dos complexos, $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})$ i $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{'But-dab})$.

Amb aquesta finalitat, optimitzem primerament els complexos sense substitucions als lligands L en les dues configuracions: *cis,trans,cis* i *tot-cis*. Aquesta optimització ens portarà a la preferència configuracional electrònica de cada complex. Posteriorment, introduïm els substituents dels lligands L i en realitzem optimitzacions IMOMM de geometria per tal d'avaluar la influència dels efectes estèrics.

Els complexos estudiats en els càlculs *ab initio* purs contenen com a lligand axial L, NH_3 , $\text{NH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH}$ i $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, on els dos últims són els lligands 'But-dab i *tmen* respectivament, sense substitucions i que, per tant, constitueixen representacions tradicionals *ab initio*. En els tres casos trobem que la geometria més estable correspon a la configuració *cis,trans,cis*, fet que es correspon amb la realitat en el cas dels lligands NH_3 i 'But-dab. En canvi, en els cas del complex amb L=*tmen*, la geometria determinada experimentalment presenta una configuració *tot-cis*, de manera que el lligand $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ no el representa correctament. A més, així com la geometria del complex model amb $\text{NH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH}$ està en excel·lent acord amb l'experimental que representa, la geometria *tot-cis* amb $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ no ho està tant amb la seva respectiva. Veiem aquí una primera indicació de la possible importància dels efectes estèrics en la geometria dels complexos reals que intentarem confirmar a partir de càlculs IMOMM sobre els sistemes reals.

Realitzem, doncs, càlculs IMOMM dels sistemes reals $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{'But-dab})_2$ i $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})_2$ introduint els substituents dels lligands $\text{NH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{NH}$ i $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ respectivament amb mecànica molecular. En aquest cas sí trobem

que les estabilitats relatives de les configuracions cis,trans,cis i tot-cis corresponen a les determinades experimentalment, fet que va acompanyat d'una millora en la geometria del complex $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})_2$.

Com en el cas dels complexos de reni exposats a l'apartat anterior, podem aprofitar les característiques del mètode IMOMM per tal d'esbrinar quines són les participacions quàntica i de mecànica molecular en l'estabilitat de les diferents configuracions. Seguint el mateix esquema computacional, trobem que en el cas del complex $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})_2$ la configuració tot-cis està afavorida 2.4 kcal/mol respecte la cis,trans,cis. Aquestes 2.4 kcal/mol provenen de 4.8 kcal/mol d'estabilització de la geometria tot-cis per part de contribucions de MM i 2.4 kcal/mol de desestabilització provinents de la part de MQ. En el cas del lligand 'But-dab, malgrat que les interaccions estèriques afavoreixen la geometria tot-cis en 2.9 kcal/mol, no són suficients per compensar les contribucions electròniques, que afavoreixen la configuració cis,trans,cis en 7.8 kcal/mol. Així doncs, hi ha sempre una preferència electrònica intrínseca per la configuració cis,trans,cis, però aquesta és significativament més forta en el cas del lligand 'But-dab.

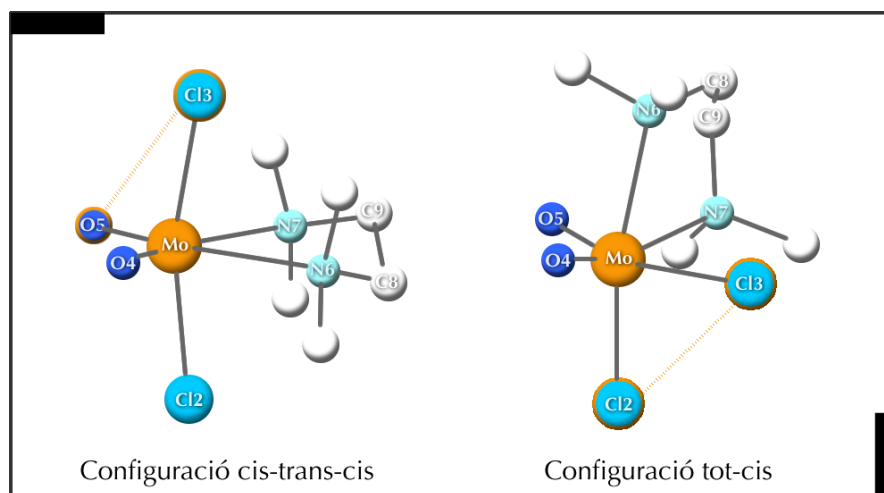


Figura 6. Interaccions de van der Waals més importants per al complex $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})_2$.

Podem, també en aquest cas, anar un pas més enllà en l'anàlisi i detectar on es localitzen les repulsions estèriques més importants pel cas del complex $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{tmen})_2$. Trobem que, tant en el cas de la configuració tot-cis com la

cis,trans,cis, les interaccions estèriques més importants provenen del terme que el camp de forces MM3 assigna a les repulsions estèriques: les contribucions de van der Waals diferents de les 1-4. D'entre aquestes, destaquen especialment les existents entre els àtoms Cl3 i O5 pel complex cis,trans,cis i Cl2 i Cl3 pel complex tot-cis (veure representació a la Figura 6). L'explicació a la desestabilització de l'isòmer cis,trans,cis respecte el tot-cis la trobem, doncs, en què les repulsions entre dos lligands clorur són sempre superiors a les d'un lligand clorur i un oxo.

