

DESARROLLO DE ALGORITMO PARA LA PREDICCIÓN ESTRUCTURAL Y ESTABILIDAD ENERGÉTICA DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE ZN(II)

Pascua Diego A., Naso Luciana G., Lavecchia Martín J.

CEQUINOR (CONICET-CCT La Plata, Fac. de Ciencias Exactas - UNLP), Bvd. 120 N°1465, 1900 La Plata.
diegoagustin.pascua@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Química de coordinación es importante desde el punto de vista biológico, tanto por la presencia de metales en metaloproteínas como en la obtención de metalofármacos. La resolución de las estructuras cristalinas en muchos casos resulta difícil y existe la necesidad de utilizar metodologías de predicción computacional de estructuras cristalinas. Por esta razón se planteó el desarrollo de un programa, basado en métodos de mecánica molecular y métodos cuánticos, que permita la generación automática de estructuras de complejos de Zn(II) con ligandos orgánicos y establezca un orden de estabilidad para una determinada estequiometría[1].

METODOLOGÍA

- El programa se escribió en lenguaje Python, obteniendo todas las estructuras posibles para un conjunto dado de ligandos;
- Las estructuras generadas son de geometría ideales tetraédrica, bipirámide trigonal, pirámide cuadrada y octaédrica. La distancia al Zn(II) se define de acuerdo al elemento a enlazar;
- La generación de las estructuras se realizó utilizando el campo de fuerza UFF provisto por la herramienta Open Babel;
- Se calculó la entalpía de reacción ($\Delta H_r = H_f(\text{complejo}) - \sum H_f(\text{ligandos})$) de las estructuras empleando el hamiltoniano semi-empírico PM6 del programa MOPAC. Además, se realizó una optimización adicional de dichas estructuras con PM6 con el fin de explorar una mejora en la predicción respecto al método de mecánica molecular.
- Se estudió un conjunto de prueba de complejos de Zn(II), de los cuales se cuenta con la estructura experimental, con la finalidad de verificar y validar la capacidad predictiva del programa.

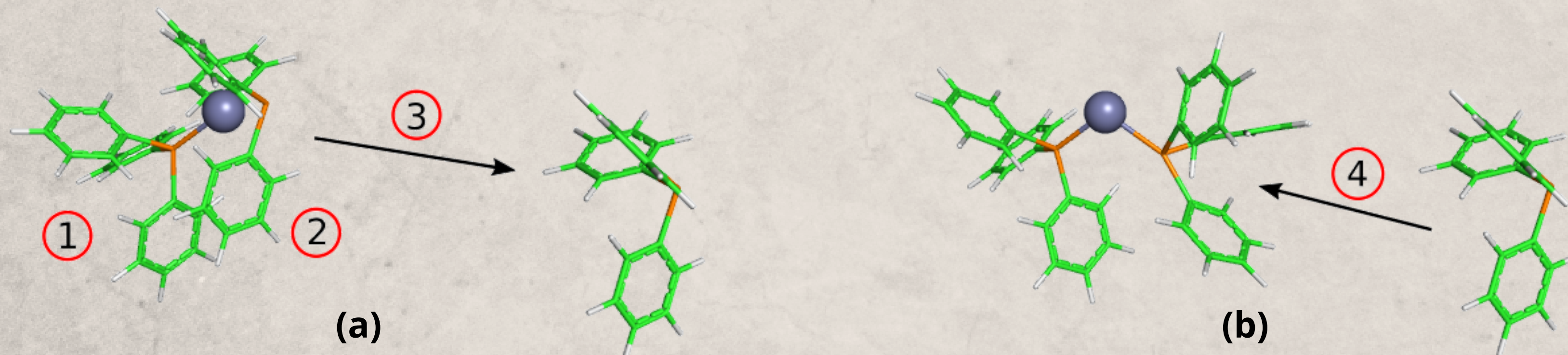


Figura 1: Etapas en la generación de las estructuras. Un vídeo del proceso puede verse en: <https://cutt.ly/dfZSNeF>, donde se emplearon cloruro y trifenilfosfano como ligandos.

(a) 1: se añadió y desplazó el primer ligando a su ubicación de coordinación; 2: se añade el nuevo ligando; 3: se aleja en un sólo paso en la dirección del vector posición sin optimizar la geometría.

(b) 4: el ligando se desplaza en etapas, optimizando la geometría en cada una, hacia su posición de coordinación.

RESULTADOS

La comparación de las estructuras experimentales con las coincidentes generadas por los distintos métodos indicó que la optimización mediante mecánica molecular produce geometrías ligeramente más próximas a la estructura experimental respecto a los métodos semi-empíricos (ver cuadro 1).

Los resultados de estabilidad energética, de acuerdo a la entalpía de reacción, señalan que tanto el método de mecánica molecular y la subsiguiente optimización con PM6 ubican a las estructuras generadas correspondientes con las estructuras experimentales entre las de menor energía, siendo los resultados, en general, similares entre ambos métodos. Se observa, además, que realizando una clasificación considerando solamente las estructuras con la misma estequiometría o con la misma coordinación que el complejo experimental, el posicionamiento de la estructura generada respectiva mejora considerablemente (ver cuadro 2).

Hill Formula	Coordinación	MM			SE		
		Global	Estequiometría	Coordinación	Global	Estequiometría	Coordinación
C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O _{0.5} Zn	4	6 / 99	1 / 7	3 / 11	10 / 99	1 / 7	3 / 11
C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ Zn	4	1 / 14	1 / 2	1 / 5	2 / 14	1 / 2	2 / 5
C ₃₆ H ₃₀ Cl ₂ P ₂ Zn	4	2 / 39	1 / 1	2 / 5	2 / 39	1 / 1	1 / 5
C ₃₈ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ Zn	4	26 / 458	3 / 41	7 / 41	5 / 458	1 / 41	4 / 41
C ₁₄ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₉ Zn	5	4 / 115	4 / 42	1 / 40	12 / 115	12 / 42	5 / 40
C ₂₅ H ₃₁ Cl ₂ N ₃ Zn	5	67 / 208	1 / 18	47 / 134	84 / 208	8 / 18	54 / 134
C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₅ Zn	5	17 / 1736	1 / 88	11 / 1137	269 / 1736	5 / 88	175 / 1137
C ₄₉ H ₄₀ N ₄ OZn	5	102 / 399	1 / 30	78 / 274	212 / 399	2 / 30	152 / 274
C ₇ H ₁₃ N ₇ S ₂ Zn	5	797 / 2682	9 / 600	631 / 1903	1755 / 2682	87 / 600	1275 / 1903
C ₁₀ H ₁₄ O ₁₀ Zn	6	89 / 188	3 / 6	31 / 50	12 / 188	1 / 6	6 / 50
C ₁₂ H ₁₉ N ₄ O _{6.5} Zn	6	41 / 304	8 / 26	14 / 77	91 / 304	11 / 26	30 / 77
C ₄₆ H ₄₆ N ₁₂ O ₆ Zn	6	1 / 8	1 / 2	1 / 2	1 / 8	1 / 2	1 / 2
C ₄₈ H ₅₄ N ₄ O ₂ Zn	6	3 / 16	3 / 4	1 / 5	3 / 16	1 / 4	1 / 5

Cuadro 2: Posición de la estructura coincidente con la experimental / Total de estructuras. Global contempla todas las estructuras generadas, estequiometría y coordinación a todas las estructuras de estequiometría y coordinación coincidente con la experimental, respectivamente, para los métodos de mecánica molecular (MM) y semi-empírico (SE).

REFERENCIAS

- 1) Pascua Diego A., Naso Luciana G., Lavecchia Martín J., Automatic Complex Generator v1.1, 9 Apr 2021, <https://gitlab.com/nippurdelagash/automatic-complex-generator>

Hill Formula	MM	SE
C ₁₈ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O _{0.5} Zn	2.606	2.107
C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ Zn	0.491	0.811
C ₃₆ H ₃₀ Cl ₂ P ₂ Zn	2.365	1.100
C ₃₈ H ₃₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ Zn	3.785	4.006
C ₁₄ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₉ Zn	0.237	0.371
C ₂₅ H ₃₁ Cl ₂ N ₃ Zn	1.129	1.438
C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₅ Zn	3.182	2.205
C ₄₉ H ₄₀ N ₄ OZn	0.459	0.268
C ₇ H ₁₃ N ₇ S ₂ Zn	0.701	0.739
C ₁₀ H ₁₄ O ₁₀ Zn	0.662	4.718
C ₁₂ H ₁₉ N ₄ O _{6.5} Zn	0.814	0.948
C ₄₆ H ₄₆ N ₁₂ O ₆ Zn	1.250	1.357
C ₄₈ H ₅₄ N ₄ O ₂ Zn	1.565	1.351

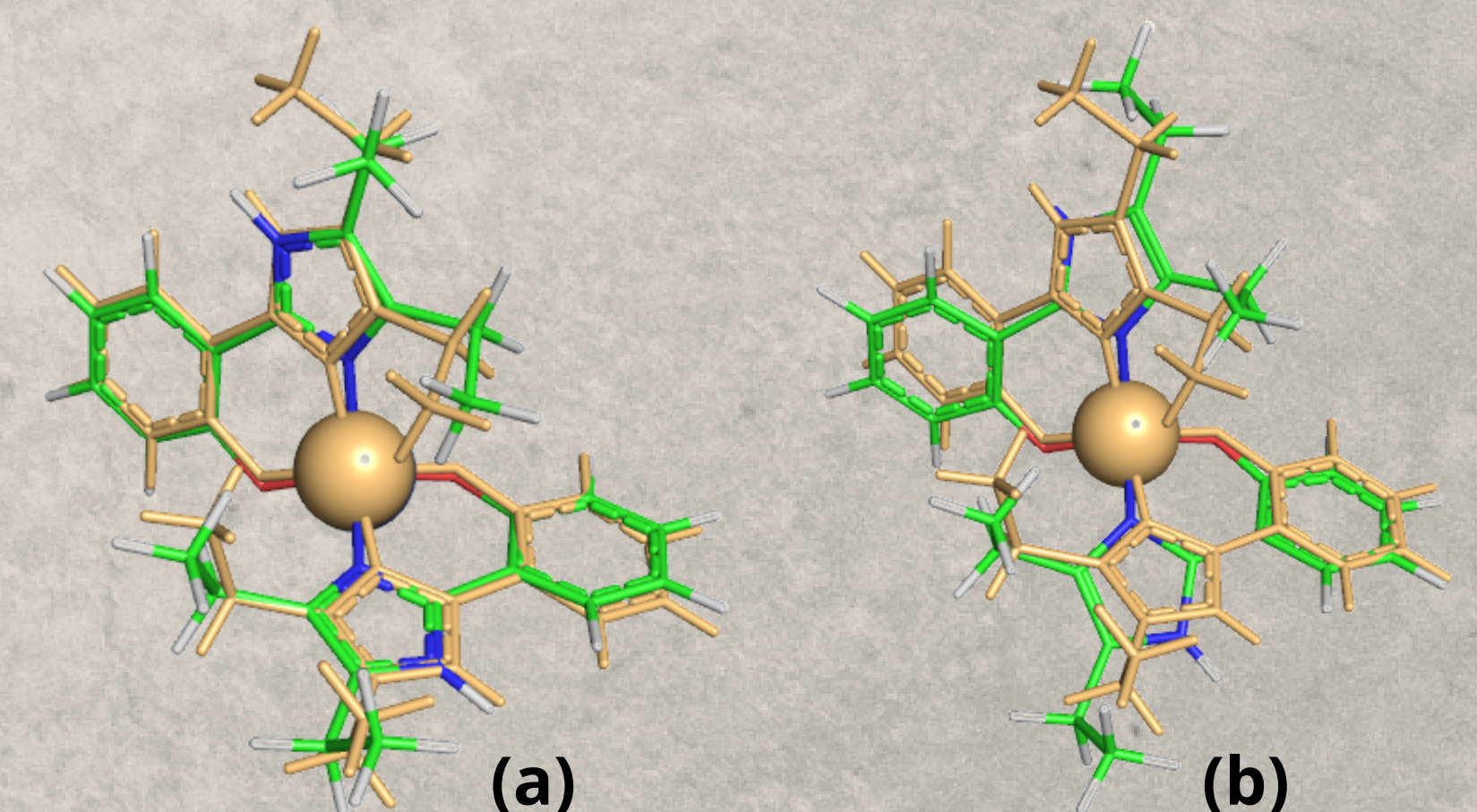


Figura 2: Ejemplo de superposición estructural entre la estructura experimental y la correspondiente generada, para el caso C₂₆H₃₀N₄O₂Zn. A la derecha (a) se aprecia la comparación con la estructura obtenida por el método de mecánica molecular, y a la izquierda (b) por el método semi-empírico.

Cuadro 1: Comparación, de acuerdo a valores de RMSD (Å), de la estructura experimental con la correspondiente obtenida por el método de mecánica molecular (MM) y semi-empírico (SE).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La metodología seleccionada para generar estructuras, empleando métodos de mecánica molecular y métodos semi-empíricos, presenta resultados prometedores para predecir posibles complejos de Zn(II). Esta información, combinada con conocimientos previos y/o alguna técnica complementaria, sería de gran utilidad para aquellos casos donde no ha sido posible determinar experimentalmente la estructura. Adicionalmente, la posibilidad de generar estructuras podrían aprovecharse como punto de inicio para otros métodos de simulación de mayor costo computacional.

A futuro, se plantea la posibilidad de explorar modelos de solvente, realizar una exploración conformacional de los complejos formados, incluir complejos con más de un centro de Zn(II), expandir el uso a otros metales e investigar aplicaciones en metaloproteínas.