

RESUM

En aquest treball es realitza un estudi exhaustiu dels diferents oligòmers que constitueixen la melanina, així com de les seves propietats per absorbir llum en tot l'espectre visible. Per fer l'estudi s'empren càlculs computacionals utilitzant el DFT (Teoria del Funcional de la Densitat) i també el TD-DFT (el funcional dependent del temps) per al càlcul dels estats excitats. En concret s'utilitza el funcional CAM-B3LYP i com a base de càlcul 6-311G*.

Primerament es realitza una introducció explicant què és la melanina i quina és la seva tasca principal: és una molècula foto-protectora i com a tal ens protegeix dels rajos UV, evitant així possibles càncers de pell.

Tot seguit es presenten les estructures que es treballaran a l'estudi tot comentant els aspectes més rellevants que s'han tingut en compte. En aquest punt també es defineixen els objectius del treball.

Després es troben les energies de les diferents estructures (monòmers, dímers, trímers i tetràmers) i en el cas dels trímers i tetràmers es busca l'isòmer més estable. Un cop obtingut l'isòmer més estable en cada cas, es realitzen oxidacions sobre aquests i s'estudien les estructures des de l'estat d'oxidació 0 fins a l'estat d'oxidació 4. En el cas dels trímers només s'arriba a l'estat d'oxidació 2 ja que aquestes estructures no tenen més posicions per a oxidarse.

A continuació es realitza un anàlisi de les diferents absorcions que presenta cada estructura i es comparen les diferents estructures. Amb aquestes dades es representen espectres d'absorció per tal de poder-los comparar amb l'espectre d'absorció de la melanina en la seva forma natural. També es representen els orbitals HOMO i LUMO d'una molècula en concret per tal d'estudiar quin comportament té l'estructura electrònica dels oligòmers. En aquest treball però, no es realitza un estudi gaire en detall d'aquest aspecte, sinó que simplement serà la base per a poder realitzar un altre treball posteriorment.

Finalment s'extreuen les conclusions de l'estudi que s'ha realitzat i es comenta com es podria seguir l'estudi per poder tenir una informació més completa de l'estructura més bàsica de la melanina.

RESUMEN

En este trabajo se realiza un estudio exhaustivo de los diferentes oligómeros que constituyen la melanina, así como de sus propiedades para absorber luz en todo el espectro visible. Para hacer el estudio se utilizan cálculos computacionales utilizando el DFT (Teoría del Funcional de la Densidad) y también el TD-DFT (el funcional dependiente del tiempo) para el cálculo del estado excitado. En concreto se utiliza el funcional CAM-B3LYP i cómo base de cálculo 6-311G*.

En primer lugar, se realiza una introducción explicando qué es la melanina i cuál es su función principal: es una molécula foto-protectora y como tal nos protege de los rayos UV, evitando así posibles cánceres de piel.

Acto seguido se presentan las estructuras que se van a trabajar en el estudio, comentando los aspectos más relevantes que se han tenido en cuenta. En este punto también se definen los objetivos del trabajo.

Después se determinan las energías de las diferentes estructuras (monómeros, dímeros, trímeros y tetrámeros) y en el caso de los trímeros y tetrámeros se busca el isómero más estable. Una vez obtenido el isómero más estable en cada caso, se realizan oxidaciones sobre éstos y se estudian las estructuras desde el estado de oxidación 0 hasta el estado de oxidación 4. Para los trímeros sólo se realizan oxidaciones hasta el estado de oxidación 2 ya que no tienen más posiciones que se puedan oxidar.

A continuación, se realiza un análisis de las diferentes absorciones que presenta cada estructura y se comparan los resultados de las diferentes estructuras. Con estos datos se representan espectros de absorción para poder compararlos con el gráfico de absorción de la melanina en su forma natural.

También se representan los orbitales HOMO y LUMO de una molécula en concreto para poder estudiar qué comportamiento tiene la estructura electrónica de los oligómeros. Sin embargo, en este trabajo no se realiza un estudio detallado de este aspecto, sino que solamente será la base para poder realizar otro trabajo posteriormente.

Finalmente se sacan las conclusiones del estudio que se ha realizado y se comenta de qué manera se podría seguir el estudio para poder tener una información más completa de la estructura más básica de la melanina.

SUMMARY

In this work, we have an exhaustive study of different melanin oligomers as well as their properties to absorb light in the whole visible spectrum. To carry out this study, computational calculations using DFT (Density Functional Theory) and TD-DFT (Time Dependent DFT) for the excited state are used. Is used the functional CAM-B3LYP and as a calculation base 6-311G*.

First, we do an introduction to explain what is melanin and which is its principal function: it's a photo protecting molecule that protects us from the UV rays avoiding possible skin cancers.

Next are the structures that will be studied in the study, discussing the most relevant aspects that have been considered. At this point, the objectives of the work are also defined.

Then we find the energies of the different structures (monomers, dimers, trimers and tetramers) and in the case of trimers and tetramers, the most stable isomer is identified. Once the most stable isomer is found in each case, oxidation is performed on them and the structures are studied from oxidation state 0 to oxidation state 4. In the case of trimmers, they reach only the oxidation state 2 since these structures do not have more positions to oxidize.

Next, we present an analysis of the different absorptions that each structure presents and compare the results for the structures. With these data, absorption spectra are represented to compare them with the absorption spectrum of melanin in its natural form.

Moreover, HOMO and LUMO orbitals of one molecule are represented to study which behavior has the electronic structure of the oligomers. However, in this work a very detailed study of this aspect is not carried out, but it will simply be the basis for further work.

Finally, the conclusions of the study are extracted and it is commented on how the study could be followed to have a more complete information on the most basic structure of melanin.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	2
1.1. Rellevància biològica de la melanina	2
1.2. Estructures considerades per a l'estudi	3
2. OBJECTIVES	12
3. MÈTODES COMPUTACIONALS	13
3.1. DFT: idees bàsiques	13
3.2. TD-DFT, en què consisteix?	15
3.3. Càlculs que es realitzen en aquest estudi	16
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ	17
4.1. Estructures optimitzades dels oligòmers	17
4.1.1. Estat d'oxidació 0	17
4.1.2. Estat d'oxidació 1	19
4.1.3. Estat d'oxidació 2	20
4.1.4. Estat d'oxidació 3	22
4.1.5. Estat d'oxidació 4	23
4.2. Absorcions dels oligòmers	24
4.2.1. Càlcul dels espectres d'absorció	24
4.2.2. Orbitals HOMO – LUMO	28
4.3. Ètica i sostenibilitat	29
5. CONCLUSIONS	29
6. BIBLIOGRAFIA	30

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Rellevància biològica de la melanina

La melanina és un pigment, derivat de l'aminoàcid tirosina, que es troba present en plantes i animals. Biològicament es coneix amb el nom Eumelanina, el qual es tracta d'un polímer format per àcid carboxílic dihidroxiindol (DHICA) i les seves formes reduïdes (DHI). En la seva forma natural és de color negre ja que absorbeix llum al llarg de tot l'espectre visible.

Aquest pigment és de vital importància per als éssers humans degut a la seva capacitat foto-protectora. La melanina pot absorbir les radiacions UV que produeixen danys a l'ADN i transformar-ne l'energia en forma de calor. Això permet que no es formin tants radicals lliures i també permet prevenir un possible càncer de pell.

A dia d'avui es desconeix encara l'estructura exacta de la Eumelanina perquè forma estructures cristal·lines amorfes que no es poden sotmetre a cristal·lografia de raig X, però diverses investigacions han pogut afirmar que es tracta d'oligòmers formats per 5,6-dihidroxiindol (DHI) i 2-àcid carboxílic-5,6-dihidroxiindol (DHICA). Aquest estudi es centra en discutir les diferents estructures constituïdes per la molècula de DHI i les seves formes oxidades.

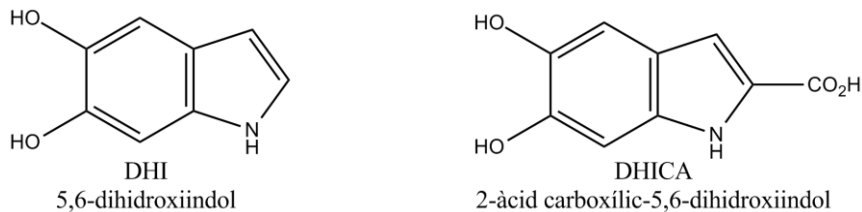


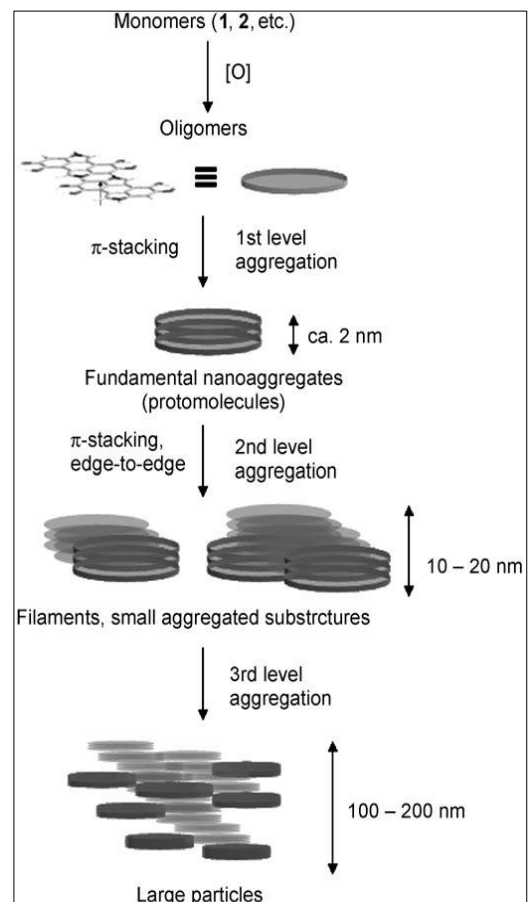
Figura 1. Estructures del DHI i el DHICA.

El mecanisme d'unió tampoc es coneix exactament però s'especula que hi pot haver diversos punts d'unió entre els oligòmers o bé interaccions- π entre els anells indol.

En estudis previs s'ha demostrat que hi ha varis nivells d'agregació (**Figura 2**)^[1]. En el primer nivell els monòmers de DHI que es troben enllaçats entre ells formant estructures de dímers, trímers o tetràmers, que es comentaran més endavant, s'atrauen mitjançant interaccions- π . Es troben separats entre 3.2-4.0 Å segons la literatura^[2]. Després es poden apilar fins aconseguir una grandària d'uns 2nm.

En el segon nivell d'agregació interaccionen les capes formades en el primer nivell. D'aquesta manera es forma una estructura la qual pot tenir entre 10-20nm de grandària.^[1]

Figura 2. Diferents nivells d'agregació de la Eumelanina.^[1]



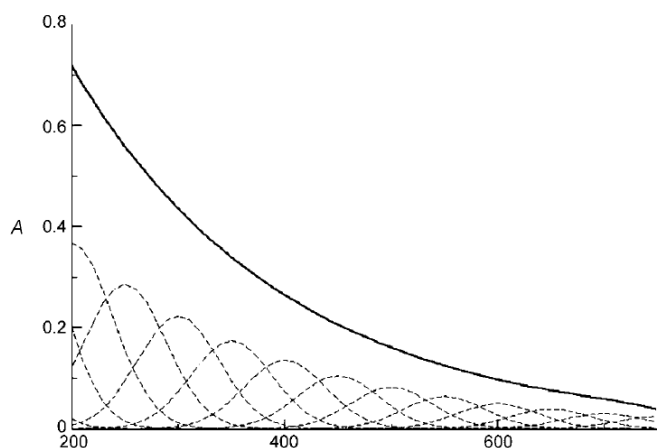


Figura 3. Diagrama d'absorció de la Eumelanina com a polímer. [1]

Tal i com s'ha comentat al principi d'aquest apartat la Eumelanina té la capacitat de captar la llum UV. Per aquest motiu s'han realitzat diversos estudis amb diferents formes de la Eumelanina com també dels monòmers, dímers, trímers i tetràmers dels quals més endavant es presentaran les estructures. La melanina presenta una banda d'absorció molt ampla que va més enllà dels 800nm (veure **Figura 3**). S'ha postulat que aquesta banda tan ampla (**Figura 3**) prové d'absorpcions de diferents elements de la melanina:

oligòmers en diferents estats d'oxidació.

L'absorció s'estén fins a longituds d'ona molt altes. Això dona a la melanina el seu color negre, la qual cosa és important perquè implica que protegeix a l'individu de tot l'espectre solar.

Al diagrama de la **Figura 3**, es pot observar que quan els oligòmers absorbeixen a longituds d'ona més curtes (entre 200 i 400nm) pateixen unes transicions més intenses. D'altra banda, si els monòmers absorbeixen a longituds d'ona més grans (més de 500nm) les transicions són menys intenses.

1.2. Estructures considerades per a l'estudi

L'objectiu principal d'aquest treball és estudiar oligòmers (monòmers fins a tetràmers) de la melanina i determinar la seva contribució a l'espectre.

La química computacional ens dona la possibilitat d'estudiar l'absorció de diferents components (*building blocks*) per relacionar l'estructura amb l'activitat d'aquesta. N'hi ha precedents com són els estudis de Deniz Tuna^[2] i col·laboradors i també Barbara Marchetti^[3] i col·laboradors. Aquests estudis però, tracten poques molècules en canvi aquí es farà un estudi més sistemàtic i exhaustiu. Posarem especial atenció a quins elements absorbeixen a longituds d'ona més altes ja que els monòmers ho fan a longituds d'ona significativament més baixes.

Dit això, en aquest apartat es presenten les diferents estructures que han estat objecte d'estudi. Cal dir que la nomenclatura que s'ha adoptat per anomenar els diferents compostos no és estrictament la de la IUPAC, sinó que s'ha utilitzat una nomenclatura simplificada per facilitar la comprensió de l'estudi. La nomenclatura utilitzada es comenta més endavant en aquest apartat. Com s'ha comentat anteriorment hi ha diversos punts d'unió entre oligòmers si parlem d'un enllaç senzill C-C. Com es pot observar a la **Figura 4**, es poden formar diversos dímers a partir de la forma DHI:

- 2,2'-dímer¹

¹ Aquest dímer només s'esmenta aquí però no s'utilitzarà en aquest estudi ja que els altres dos dímers són més comuns. [1]

- 2,4'-dímer
- 2,7'-dímer

També es pot apreciar que de cada dímer se'n deriven els conseqüents trímers:

A partir del 2,4'-dímer s'obtenen el (2,4')-(4,2'')-trímer (**trímer 1**) i el (4,2')-(2,7'')-trímer (**trímer 2**), cadascun amb els seus isòmers conformationals.

D'altra banda, a partir del 2,7'-dímer s'obtenen el (3,3')-(2,7'')-trímer (**trímer 3**) i el (2,3')-(7,2'')-trímer (**trímer 4**), també amb els seus respectius isòmers conformationals.²

Cadascun d'aquests trímers podrà formar quatre isòmers diferents que tindran la mateixa connectivitat entre ells. Les estructures es poden veure a la **Figura 5**.

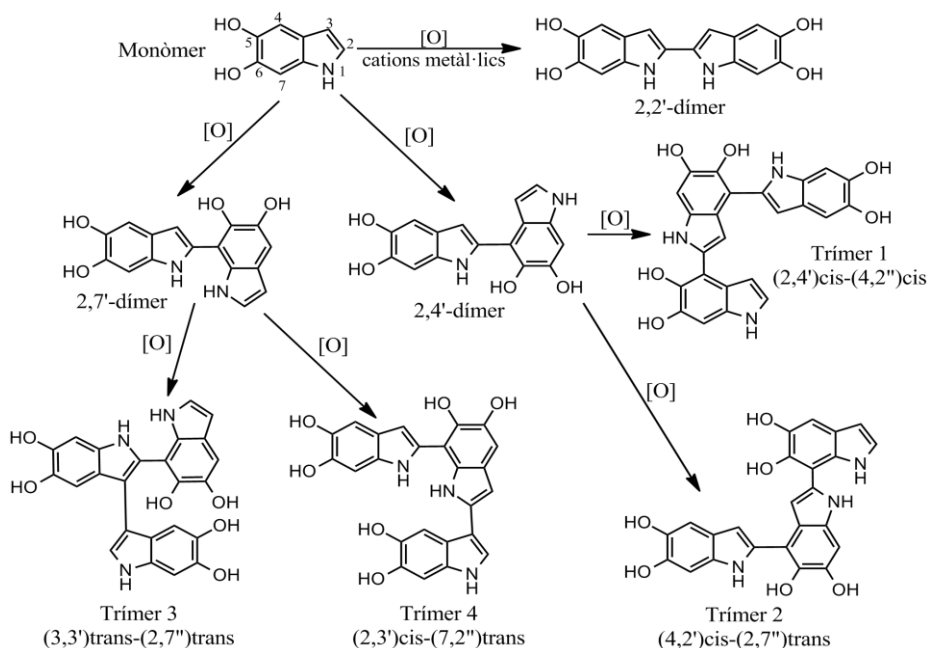


Figura 4. Estructures del monòmer, dímers i trímers.

Tal i com es pot observar a la **Figura 5** cada enllaç es caracteritza com a *cis* o *trans* per tal de diferenciar cada isòmer conformational. El criteri per adoptar aquesta nomenclatura és el següent:

- S'observen els dos monòmers que estan enllaçats i es comprova la posició relativa dels grups amina i hidroxil que estan més propers (segons l'enllaç corresponent en cada cas).
- S'anomenaran *cis* aquells compostos en els quals el grup amina i hidroxil es trobin en la mateixa orientació. En canvi si presenten orientacions diferents s'anomenaran *trans*.
- Per exemple: en el cas del trímer 1b, l'enllaç (2,4') presenta un grup amina i un grup hidroxil amb orientacions diferents, per tant serà *trans*. Però en l'enllaç (4,2'') els grups anteriors es troben en la mateixa orientació, per tant serà *cis*.

² La nomenclatura que s'adopta pels trímers es fa agafant com a primer monòmer el monòmer central per tal de simplificar-ne la manera d'anomenar-los.

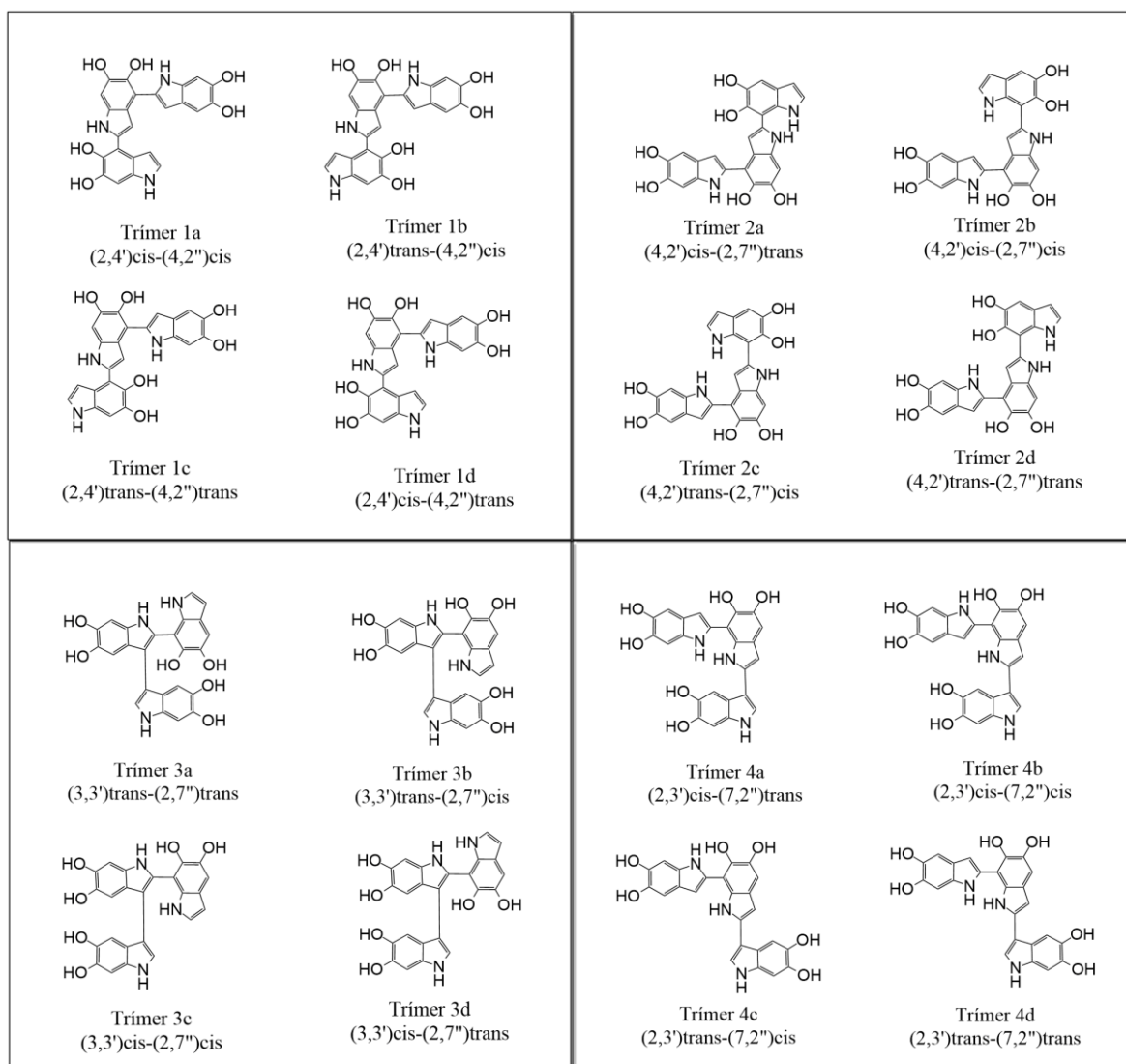


Figura 5. Estructures dels diferents isòmers conformationals de cada trímer.

A la **Figura 6** es presenten les diferents estructures dels tetràmers, que s'obtenen després d'afegir un monòmer a cadascun dels trímers que hem vist a la **Figura 5**.

En cada cas es manté la nomenclatura *cis* o *trans* en afegir el quart monòmer però l'ordre d'anomenar-los és diferent. Tal i com es pot apreciar a la **Figura 6** en el cas dels tetràmers provinents del trímer 2 els dos primers monòmers s'anomenen (2,4'') i en canvi en el trímer corresponent s'anomenen (4,2'). Això és degut a que en aquest cas el monòmer que s'introdueix queda enllaçat amb el de més a l'esquerra i el que en el trímer era el monòmer central ara passa ser el tercer monòmer.

Ara bé, es coneix que la Eumelanina no només conté la forma hidroxilada dels monòmers sinó que també hi ha presents les seves formes oxidades. Per tal de realitzar un estudi més complet, en aquest treball s'inclouen les diverses formes oxidades dels trímers i els tetràmers. Aquestes estructures serviran de punt de partida per originar els diferents estats d'agregació mitjançant interaccions π .

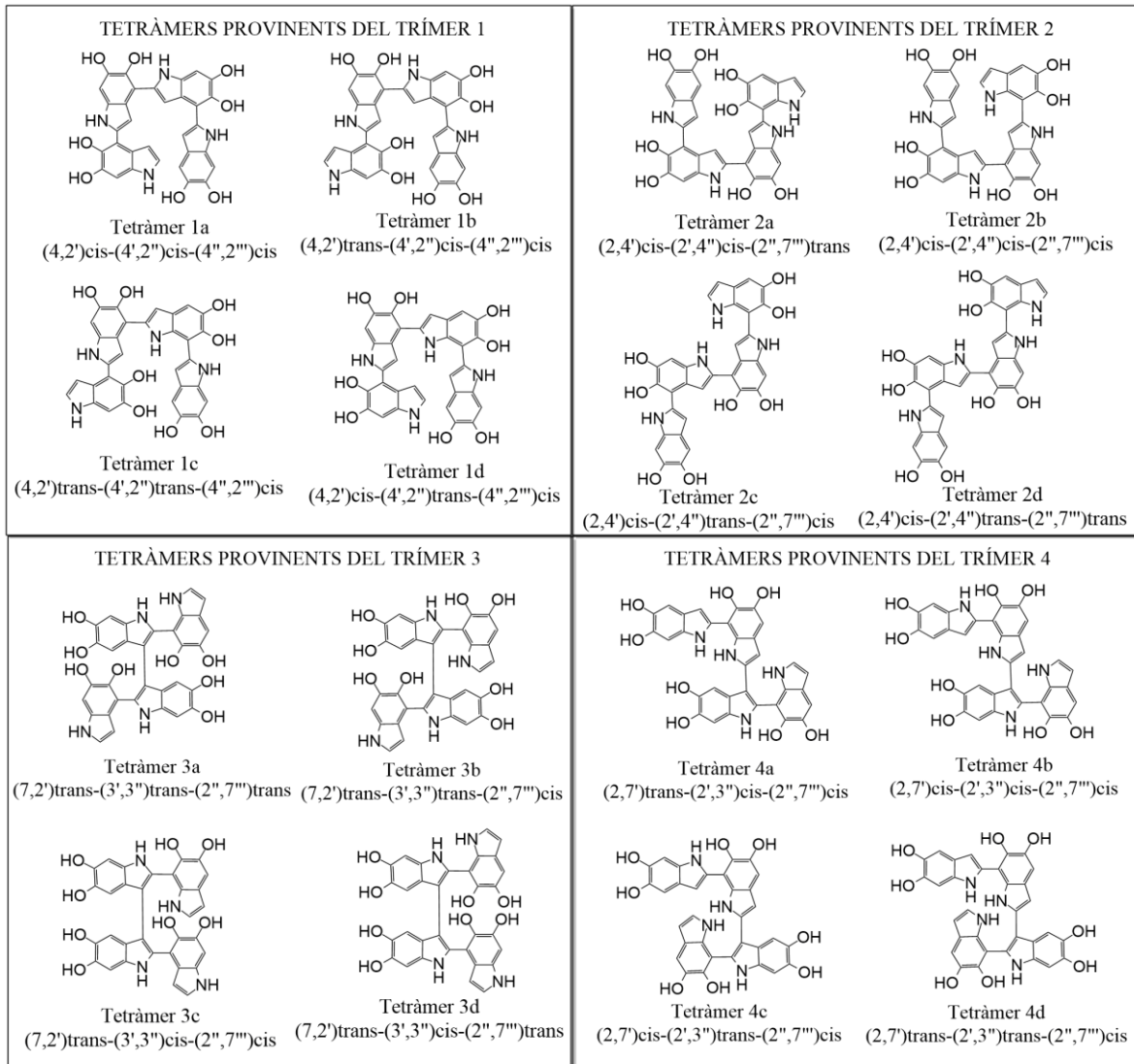


Figura 6. Estructura dels tetràmers obtinguts a partir dels corresponents trímers.

Per començar es tractaran les possibles oxidacions dels trímers ja que aquests poden patir una sola oxidació o bé una oxidació doble. En el cas de la primera oxidació s'agafaran com a punts de partida aquelles oxidacions sobre el dímer del qual deriva cada trímer, és a dir, dels dímers (2,4') i (2,7'). D'aquesta manera s'obtenen els trímers oxidats que es poden observar a la **Figura 7**.

Aquests trímers poden patir una altra oxidació i llavors sorgeixen diferents isòmers de cadascun d'ells.

Com a criteri per generar les estructures, s'intenta estendre la conjugació de tal manera que afecti els 3 monòmers que acaben formant el trímer. Tenint en compte aquest criteri, les estructures proposades són les que s'observen a la **Figura 8**.

Tal i com es pot observar cada trímer té dos isòmers conformacionals, dels quals només un de cada parella d'isòmers pot estendre la conjugació pels tres monòmers, amb excepció del trímer 4, on l'oxidació només afecta a dos d'aquests.

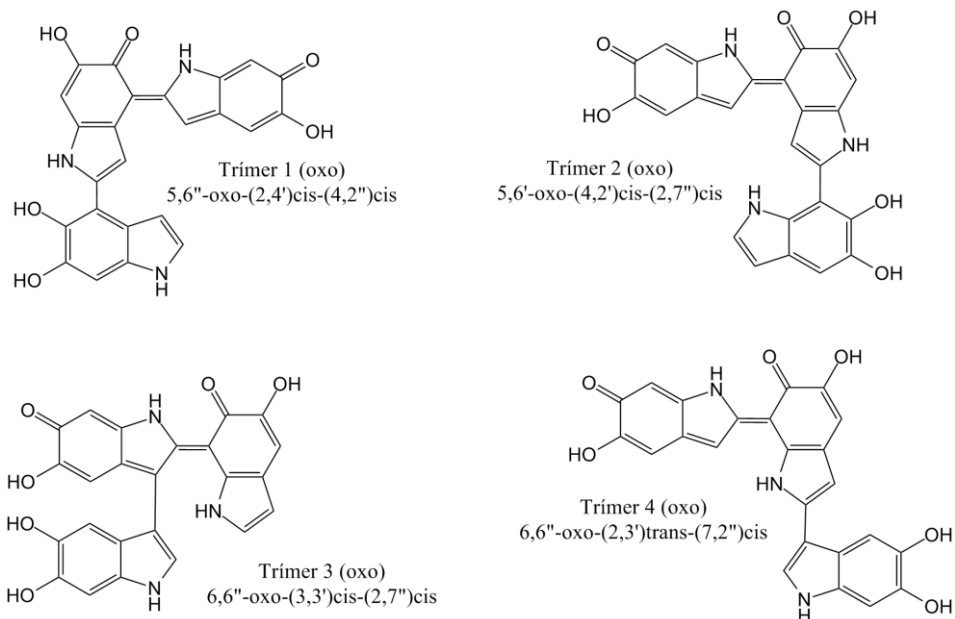


Figura 7. Estructures dels trímers després de realitzar-se una primera oxidació.

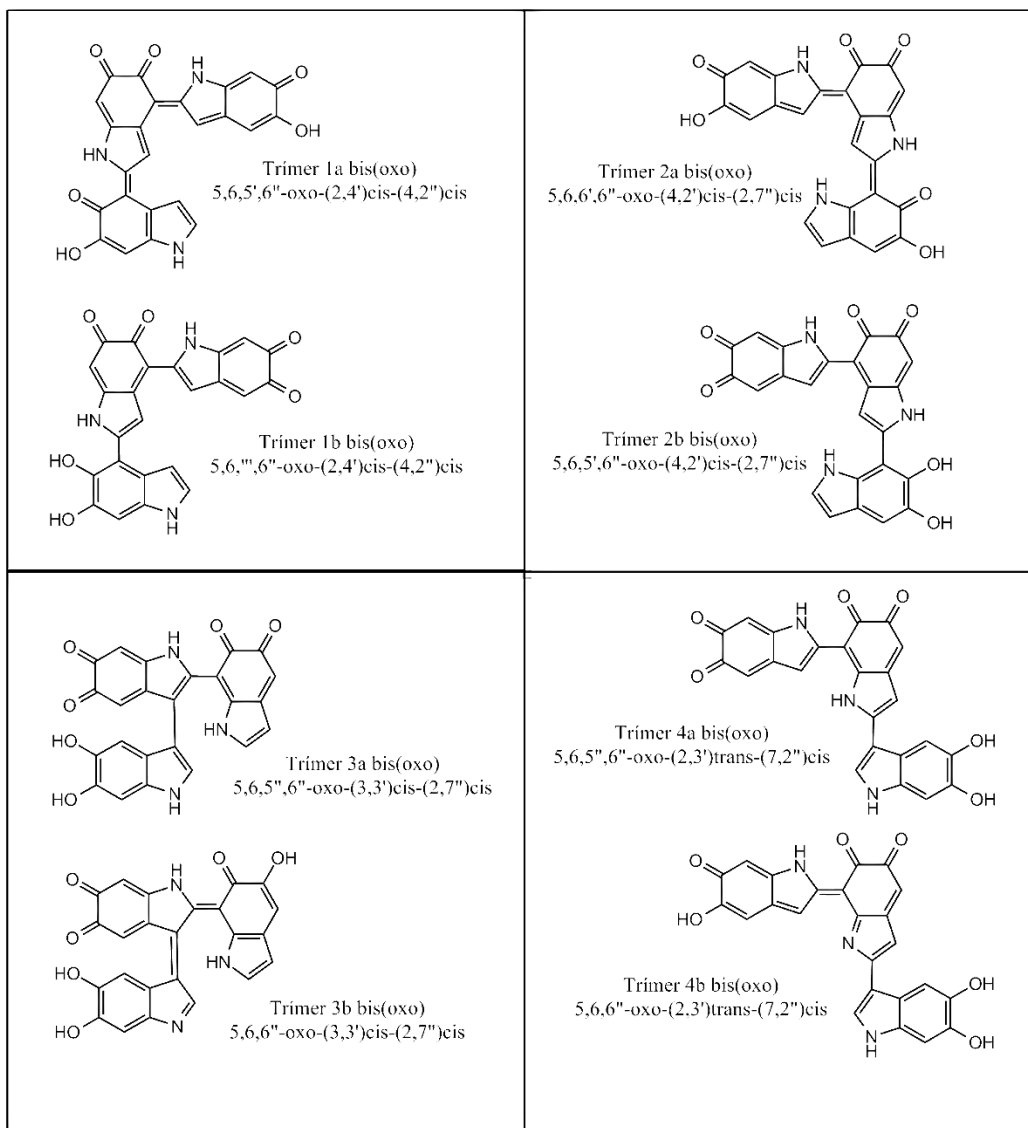


Figura 8. Estructures dels trímers després de la segona oxidació.

Per continuar amb l'estudi es presenten les estructures dels tetràmers, els quals podran patir fins a tres oxidacions successives. També passarà el mateix fenomen que en els trímers, sorgiran diferents isòmers en realitzar la segona i tercera oxidació, però en arribar a la quarta i última només hi haurà una opció d'expandir la conjugació de tal manera que es vegin afectats els quatre monòmers que formen el tetràmer.

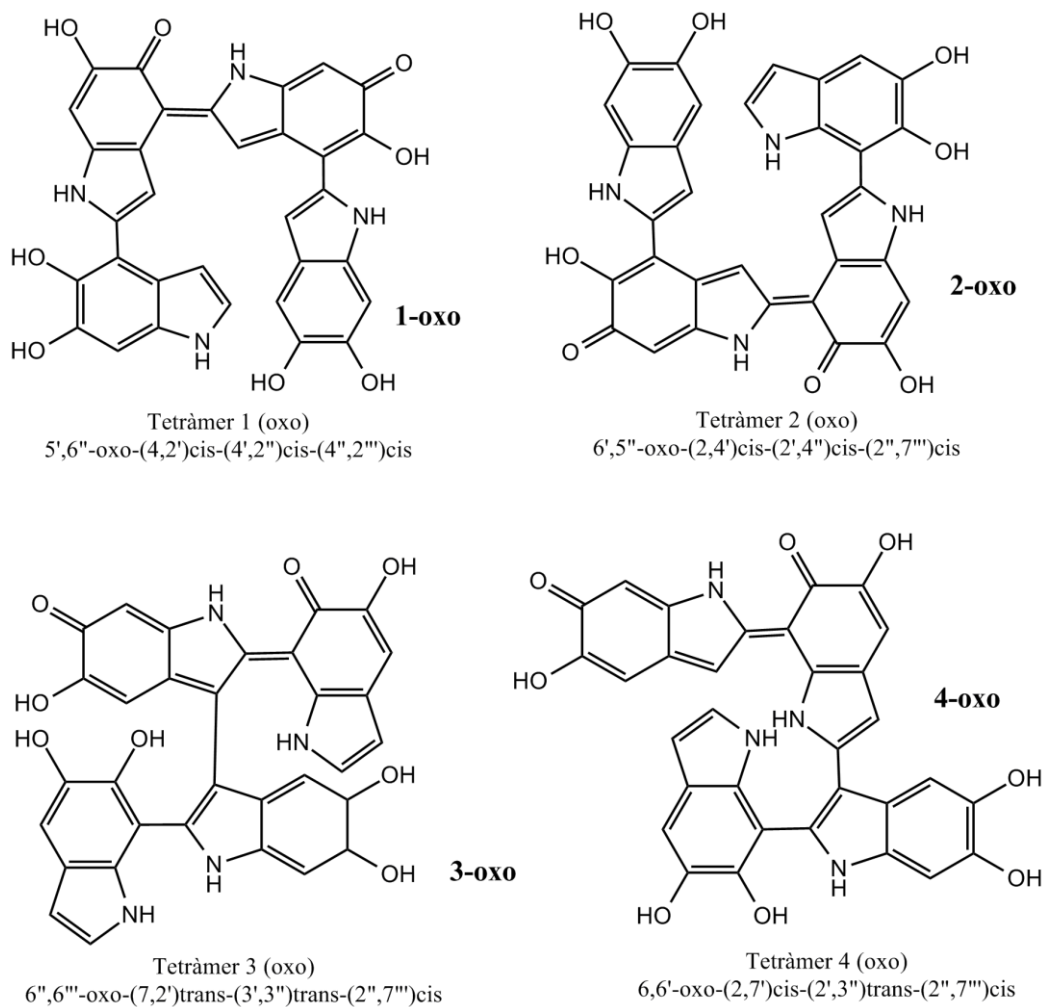


Figura 9. Estructures dels tetràmers després de la primera oxidació.

A la **Figura 9** es pot veure com queden les estructures oxidades de cada tetràmer³.

Com es pot observar, en els tetràmers **1-oxo** i **2-oxo** s'han oxidat els monòmers que es troben units per les posicions 2,4. D'altra banda, en els tetràmers **3-oxo** i **4-oxo** s'han oxidat els monòmers que s'enllacen a través de les posicions 2,7.

A continuació es realitza una segona oxidació sobre cada tetràmer. En aquest cas però, tal i com s'ha comentat anteriorment, sorgeixen 3 isòmers per cadascun dels tetràmers degut a l'efecte de la conjugació i també a que, evidentment, hi ha més d'una posició que pot patir una oxidació.

És necessari esmentar que alguns dels isòmers de la **Figura 10** poden patir un procés de tautomerització mitjançant un intercanvi de protons entre un oxigen i un nitrogen de la

³ Per cada tetràmer només s'ha tingut en compte l'isòmer més estable de cadascun segons les energies relatives que presenten. Per veure el perquè de la tria consultar l'apartat de resultats i conclusions.

molècula. No obstant això, per poder simplificar el posterior anàlisi de resultats s'ha optat per representar només les oxidacions i no els tautòmers.

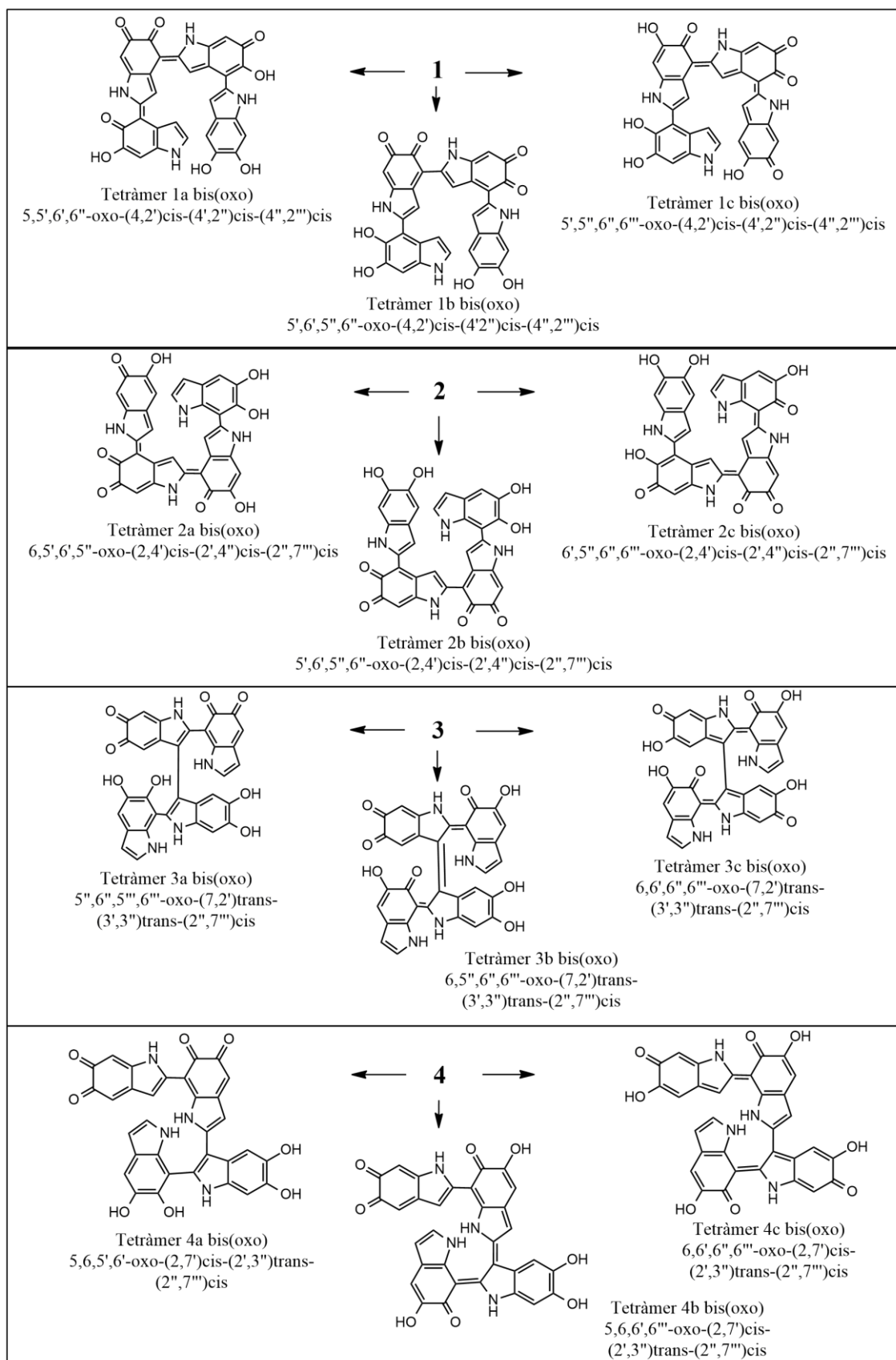


Figura 10. Estructures dels tetràmers obtinguts mitjançant la segona oxidació.

Un altre tipus d'estructures són les que es poden obtenir a partir d'una tercera oxidació. En aquest cas, les estructures seleccionades presenten la conjugació més estesa possible per tal que aquesta afecti a tots els monòmers de la molècula, tal i com es pot apreciar a la **Figura 11**.

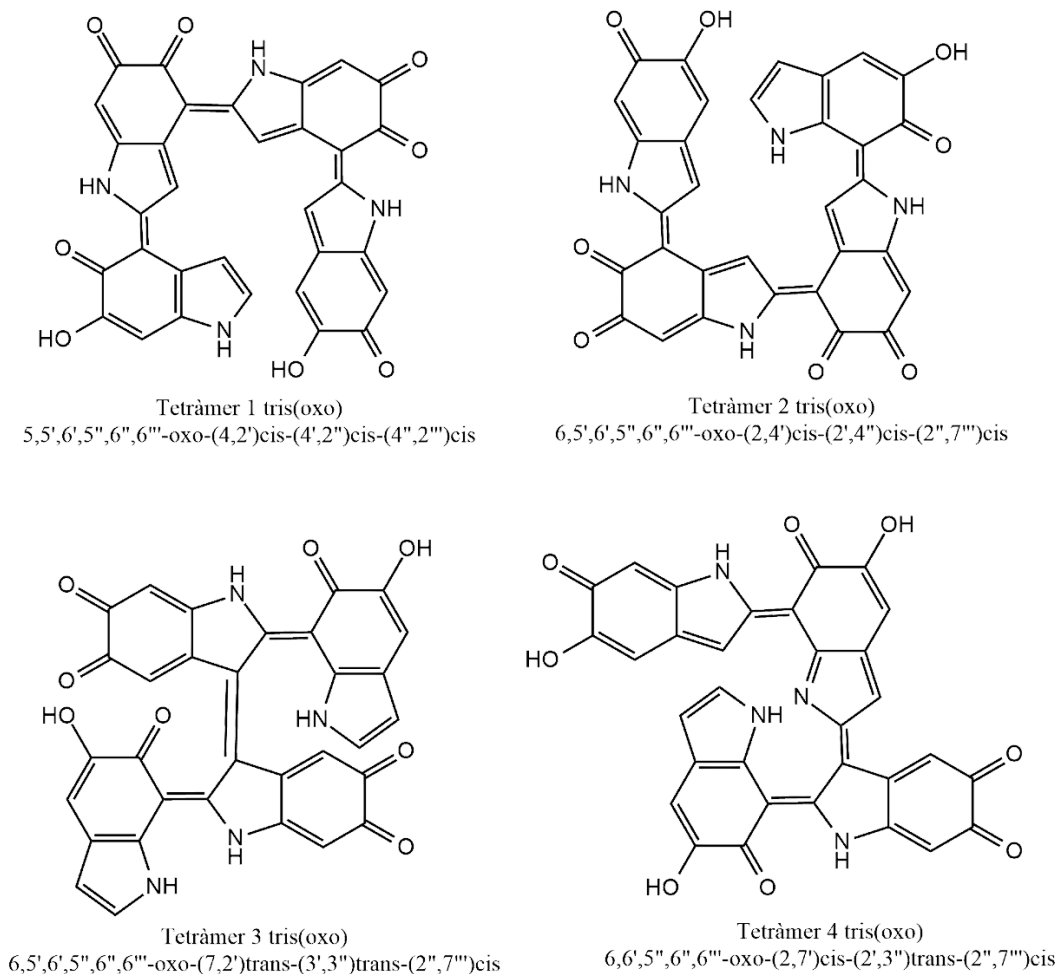


Figura 11. Estructures dels tetràmers després de la tercera oxidació.

Aquestes estructures poden tenir dos isòmers cadascuna depenent de com es realitzi la oxidació anterior o bé si es realitzen les respectives tautomeritzacions. Aquestes es poden observar a la **Figura 12**.

Finalment, a la **Figura 13** es presenten les estructures que poden tenir els tetràmers després de la quarta i última oxidació possible.

Evidentment en aquest estat d'oxidació tots els tetràmers han perdut els seus grups hidroxil i ara tots són grups cetona. La raó és que a cada oxidació que es realitza es perden dos protons. Aquest fet es pot apreciar clarament si es comparen les estructures de les figures **11** i **13**.

Un cop introduïdes les estructures amb les quals es treballarà procedim a especificar els objectius del treball. A continuació procedirem a explicar mètodes computacionals que s'han utilitzat per optimitzar les geometries i determinar l'estabilitat relativa de les molècules i el seu espectre d'absorció.

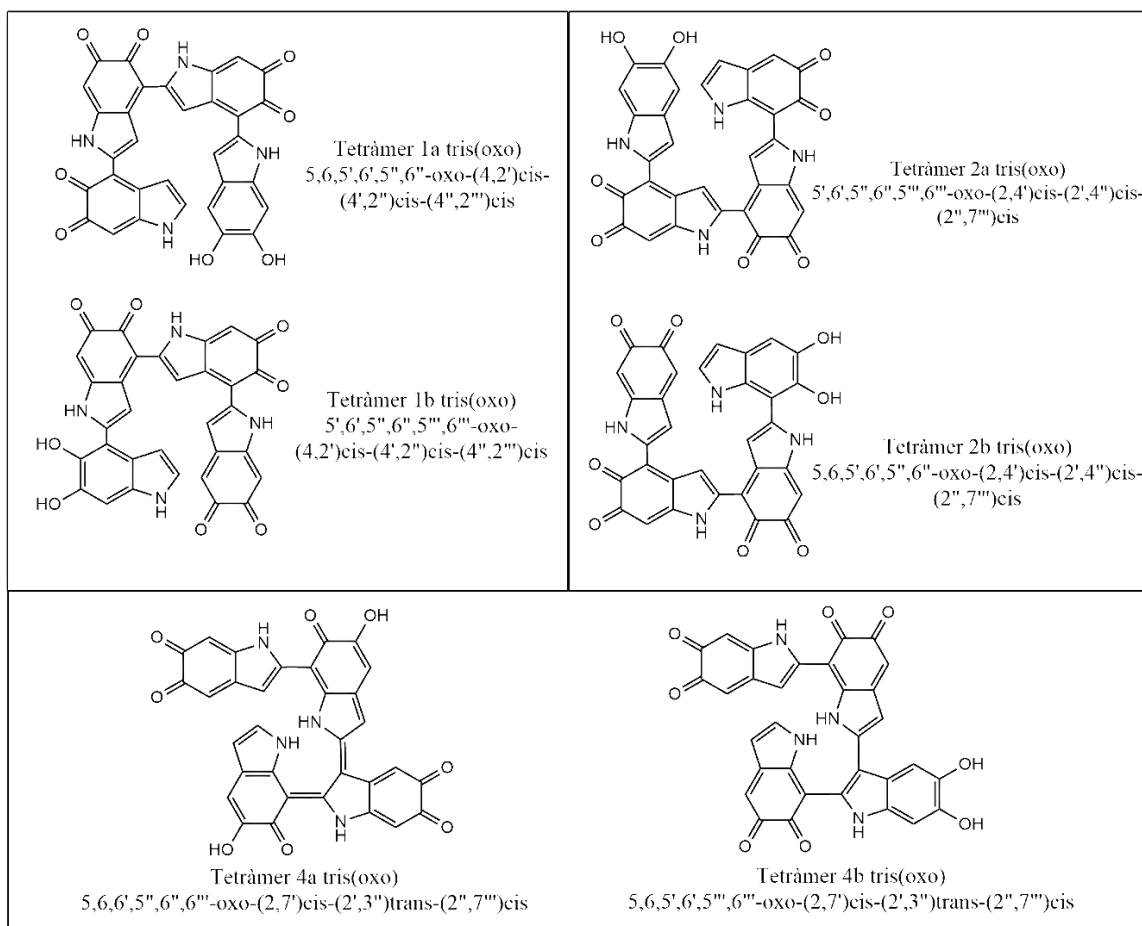


Figura 12. Estructures dels tautòmers dels tetràmers tris(oxo) amb les respectives nomenclatures.

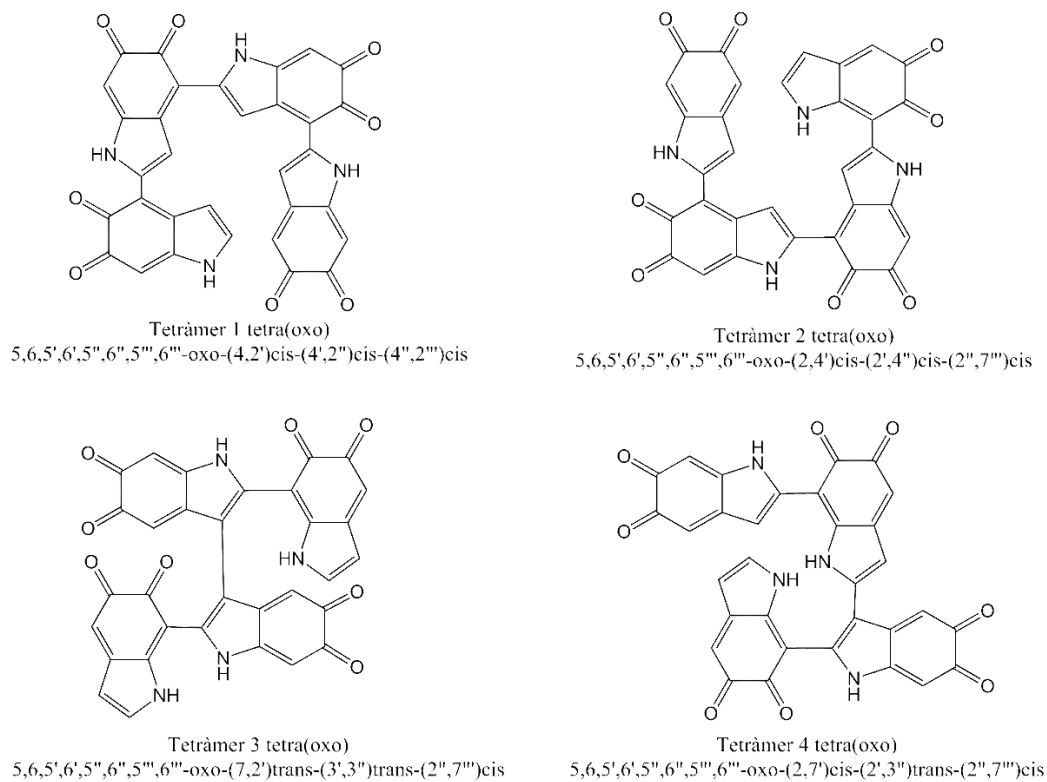


Figura 13. Estructures dels tetràmers després de la quarta i última oxidació.

2. OBJECTIVES

The main objective of this study is to determine the excitation spectra of different melanin constituents (*building blocks*) to explain the appearance of long wave length absorptions in the spectrum of natural melanin. To this end, we have the following specific objectives:

To obtain and optimize different structures (*building blocks*) of melanin oligomers, starting from the most basic one (monomer) to finally achieve tetramers. Constitutional isomers and the different oxidation states are going to be considered. In addition, to compare the energies of each oligomer with its isomers, in case of having them.

To construct π -stacked structures from the optimized oligomers.

To study the UV/vis absorption spectrum of the different proposed structures and to comment how the variance of structure or oxidation degree affects to the energy transitions.

Finally, to relate the electronic structure (orbitals) of the *building blocks* with those absorption properties, through a results analysis.

All the objectives will be achieved using computational methods.

3. MÈTODES COMPUTACIONALS

3.1. DFT: idees bàsiques

La teoria del funcional de densitat és un mètode mecanicoquàntic el qual s'utilitza per estudiar l'estructura electrònica de les molècules i permet determinar l'energia de les molècules. A partir d'això podem conèixer quin és l'estat de menor energia. Per tant és útil per a predir quina serà la geometria optimitzada d'una molècula.

L'energia electrònica s'obté resolent l'equació de Schrödinger independent del temps, tot utilitzant com a variable la densitat electrònica, $n(\mathbf{r})$. Aquesta variable compleix el requeriment que $n(\mathbf{r}) d^3r$ és la probabilitat de trobar qualsevol electró en un volum d^3r al voltant de \mathbf{r} .

$$E\psi = H\psi \quad (1)$$

where

$$H = \underbrace{-\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2}_{\text{KE of electrons}} - \underbrace{\sum_k \frac{\hbar^2}{2m_k} \nabla_k^2}_{\text{KE of nuclei}} - \underbrace{\sum_i \sum_k \frac{e^2 Z_k}{r_{ik}}}_{\text{Coulombic attraction between nuclei and electrons}} + \underbrace{\sum_i \sum_j \frac{e^2}{r_{ij}}}_{\text{Coulombic repulsion between electrons}} + \underbrace{\sum_k \sum_l \frac{Z_k Z_l e^2}{r_{kl}}}_{\text{Coulombic repulsion between nuclei}} \quad (2)$$

L'expressió **(1)** és l'equació de Schrödinger independent del temps i l'expressió **(2)** ens permet veure com es descriu el hamiltonià de l'equació de Schrödinger. ^[4]

El primer i segon terme del hamiltonià equivalen a les energies cinètiques dels electrons i nuclis, respectivament.

El tercer terme és l'atracció entre nucli i electrons. El quart representa la repulsió entre electrons i l'últim terme és la repulsió entre nuclis.

La dificultat a l'hora de calcular aquest hamiltonià és el quart terme: la repulsió entre tots els electrons del sistema. És evident que serà complicat tenir en compte tots els electrons a la vegada. Per aquest motiu es van dissenyar alguns mètodes per poder donar uns valors aproximats a aquest terme.

El primer mètode consistia en tenir en compte tots els electrons del sistema. D'aquesta manera van sorgir els mètodes *ab initio*. Aquests, però, són complicats de realitzar i a més són cars computacionalment parlant ja que els càlculs són bastant llargs.

El segon mètode consisteix en substituir la posició dels electrons per la densitat de tots ells, fent així una mitjana de tots els electrons del sistema. Això va donar lloc al que actualment es coneix com a DFT. Aquest mètode simplifica molt la resolució de l'equació de Schrödinger.

Hi va haver diferents fases per a desenvolupar aquest mètode i els models que es van seguir s'anomenen a continuació.

El primer model de DFT desenvolupat per Thomas i Fermi es basava en realitzar una aproximació de l'energia cinètica dels electrons a partir de la densitat electrònica. Aquest model, però, donava resultats no massa correctes per a molècules més grans.

Més endavant Hohenberg i Kohn^[5] van donar una justificació formal per utilitzar la densitat electrònica mitjançant dos teoremes:

- El primer diu que existeix una correlació entre la densitat electrònica i el potencial extern, és a dir, que l'energia del sistema ve donada només per la densitat electrònica.
- El segon esmenta que una aproximació a la densitat electrònica dona energies superiors a les reals.

$$F[\rho] = T[\rho] + J[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad (3)$$

L'equació (3) descriu el funcional universal, $F[\rho]$, el qual ve donat per els següents termes: el terme $T[\rho]$ és la contribució de l'energia cinètica, que equival als dos primers termes de l'equació (2); el terme $J[\rho]$ és la contribució de la interacció clàssica de Coulomb, que correspon al tercer terme de l'equació (2). Finalment el terme $E_{ncl}[\rho]$ és la contribució de la part no-clàssica que equival als dos últims termes de l'equació (2).

Kohn i Sham^[5] van millorar l'equació (3) mitjançant unes lleugeres modificacions. Primerament van redefinir el valor de l'energia cinètica utilitzant un valor aproximat. Aquest nou valor es defineix com a $T_S[\rho]$. D'aquesta manera s'aconsegueix la següent expressió:

$$F[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (4)$$

A més a més s'inclou un paràmetre $E_{xc}[\rho]$, que és el coeficient de correlació i bescanvi. Aquest inclou un conjunt d'electrons que no interaccionen. Amb altres paraules, aquest paràmetre inclou tot el que és desconegut.

$$E_{XC}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_S[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (5)$$

El terme $E_{ee}[\rho]$ és la contribució de la interacció electró-electró.

$$E[\rho] = T_S[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] + E_{Ne}[\rho] \quad (6)$$

L'últim pas que es plantegen Kohn i Sham és com determinar els orbitals en un sistema en el qual no hi ha interacció. Per això es substitueixen els paràmetres que hem vist anteriorment a l'equació (6), on $E_{Ne}[\rho]$ és la contribució de la interacció nucli-electró. Aquesta equació ens indica el valor de l'energia en el sistema que presenta interacció.

$$\begin{aligned}
 E[\rho] = & T_S[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{XC}[\rho] + \int V_{Ne}\rho(\vec{r}) d\vec{r} = \\
 & -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \psi_i | \nabla^2 | \psi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N \int \int |\psi_i(\vec{r}_1)|^2 \frac{1}{r_{12}} |\psi_j(\vec{r}_2)|^2 d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{XC}[\rho] - \\
 & - \sum_i^N \int \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} |\psi_i(\vec{r}_1)|^2 d\vec{r}_1.
 \end{aligned} \tag{7}$$

Finalment a partir de l'equació (7) si posem la condició que els orbitals s'omplin per obtenir una energia mínima s'obtenen les expressions de Kohn i Sham, que són les que s'utilitzen a l'hora de realitzar els càlculs.

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + \left[\int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} + V_{XC}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \right] \right) \psi_i = \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 + V_S(\vec{r}_1) \right) \psi_i = \epsilon_i \psi_i \tag{8}$$

$$V_S(\vec{r}_1) = \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{XC}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \tag{9}$$

Així doncs, aquests són els dos grans mètodes que hi ha per a resoldre l'equació de Schrödinger independentment del temps.

3.2. TD-DFT, en què consisteix?

Per calcular els espectres d'absorció, en aquest treball s'ha emprat el mètode computacional del TD-DFT, o el que és el mateix, el mètode DFT explicat a l'apartat anterior però ara depenent del temps (Time Dependent).

Amb aquest mètode es poden calcular les transicions d'una molècula en passar del seu estat fonamental a l'estat excitat electrònicament. També es poden obtenir els orbitals moleculars i els NTO's (Natural Transition Orbitals).

El funcionament d'aquest mètode és relativament senzill: excitar una molècula mitjançant un camp electromagnètic, és a dir, mitjançant la incidència d'un fotó sobre la molècula. Un cop s'ha fet incidir el fotó es mesura la resposta del sistema i per fer-ho s'empra com a punt de partida l'equació (8) però amb una lleugera modificació: el terme $V_{eff}(r,t)$, que correspon al potencial depenent del temps.^[6]

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + U_{eff}(\mathbf{r}, t) \right] Y(\mathbf{r}, t) = i \frac{\partial}{\partial t} Y(\mathbf{r}, t) \tag{10}$$

Aquest terme que s'introdueix inclou l'energia del fotó incidit ($h\nu$).

En solucionar l'equació (10) s'obté una solució que només considera la resposta lineal de la densitat, tot aplicant sobre la solució la transformada de Fourier, per poder passar el temps a freqüència.

L'equació de treball per el mètode TD-DFT és la següent:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{A} & \mathbf{B} \\ \mathbf{B} & \mathbf{A} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{X} \\ \mathbf{Y} \end{pmatrix} = \omega \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{X} \\ \mathbf{Y} \end{pmatrix} \quad (11)$$

l'equació del mètode CIS (Configuration Interaction Singles) és:

$$\mathbf{H}_{\text{ele}} \mathbf{C} = \omega \mathbf{C} \quad (12)$$

Els dos mètodes parteixen de diferents bases conceptuals però les equacions de treball acaben sent molt similars. Les principals diferències entre els dos mètodes són:

- El CIS utilitza el terme H_{ele} que només té en compte excitacions monoelectròniques. En canvi el TD-DFT té en compte aquestes (A) i també excitacions majors i des-excitacions (B).
- Utilitzen Hamiltonians diferents: DFT i el HF (Hartree Fock). L'avantatge del TD-DFT és que el Hamiltonià DFT inclou una aproximació a la correlació electrònica i el HF no.

3.3. Càlculs que es realitzen en aquest estudi

Un cop explicat el mètode depenent del temps es presenten els càlculs que s'han realitzat en aquest estudi per tal d'obtenir els resultats que posteriorment s'analitzaran.

Primerament s'han realitzat les optimitzacions utilitzant la teoria del funcional de la densitat (DFT) mitjançant el funcional CAM-B3LYP i com a base de càlcul 6-311G*. Els càlculs es realitzen en fase gas perquè les proves fetes en alguns casos mostren que el dissolvent no té gaire influència.

En segon lloc, s'han trobat les transicions per a cada molècula. S'ha utilitzat el mètode TD-DFT a partir dels càlculs amb el funcional CAM-B3LYP/6-311G*.

Finalment s'han generat els orbitals HOMO i LUMO d'una molècula en concret per poder comentar els canvis entre un i altre i donar així una explicació del que s'observa.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

4.1. Estructures optimitzades dels oligòmers

4.1.1. Estat d'oxidació 0

A l'hora de construir les estructures dels oligòmers s'ha comprovat que molts d'ells tenen varis isòmers constitucionals, depenent de cada tipus de molècula. És per això que ha estat necessària una comparació de les energies entre els diferents isòmers.

Tal com es descriu a la introducció, per a realitzar aquest estudi s'ha partit de dos dímers que presenten diferent connectivitat, o dit d'una altra manera, són isòmers constitucionals. Aquests són els dímers (2,4') i (2,7'), que són les connectivitats més comunes per als oligòmers de la melanina tal i com s'esmenta en altres articles.^[7]

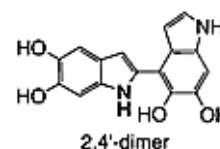
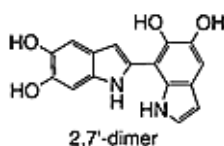


Figura 13. Representació dels dímers (2,7') i (2,4') de les estructures 5,6-dihidroxiindol.

En oligomeritzar els dímers anteriors s'obtenen els trímers de la **Figura 4**, i al mateix temps aquests trímers presenten diferents isòmers conformacionals. En concret, cadascun dels quatre trímers presenta quatre isòmers, tal i com es pot observar a la **Figura 5**.

Un cop obtinguts tots els isòmers es determina quin d'ells té l'energia més baixa per tal de saber quin podria ser el més abundant. D'aquesta manera es pot acotar la recerca i seguir treballant només amb els isòmers més estables.

Taula 1. Comparació de les energies entre isòmers per a cada trímer.

Trímer	E_{abs} (Hartree)	E_{rel} (kcal/mol)	Proporció respecte el més estable de cada isòmer
1a	-1540.0141	0	-
1b	-1540.0095	2.9	0.0076
1c	-1540.0057	5.3	0.0001
1d	-1540.0093	3.0	0.0062
2a	-1540.0116	4.3	0.0007
2b	-1540.0184	0	-
2c	-1540.0142	2.7	0.0109
2d	-1540.0077	6.7	1E-05
3a	-1540.0031	5.3	0.0001
3b	-1540.0104	0.7	0.2455
3c	-1540.0115	0	-
3d	-1540.0030	5.3	0.0001
4a	-1540.0115	2.7	0.0105
4b	-1540.0153	0.3	0.3880
4c	-1540.0158	0	-
4d	-1540.0094	4.0	0.0011

A la **Taula 1** hi ha representats els valors de les energies, en Hartree, per a cada trímer així com les energies relatives respecte l'isòmer més estable en cada cas. El que s'ha dut a terme és

comparar les energies de l'isòmer més estable amb les energies dels altres isòmers. En tots els casos l'isòmer més estable és el que es troba marcat en un color més fosc.

D'aquesta manera es pot saber quin isòmer de cada trímer és el que té l'energia més baixa i també s'indica la proporció respecte al més estable en què es troben els altres isòmers.

Per a poder estimar la proporció de cada espècie s'ha utilitzat la següent expressió, tenint en compte un sistema amb dos isòmers:

Sistema: $A \leftrightarrow B$ on la $K_{eq} = \frac{[B]}{[A]} = e^{-\Delta E/RT}$ entenen A com la molècula més estable. Per tant K_{eq} representa la concentració relativa de B respecte A.

$$e^{-\frac{\Delta E}{RT}} \quad (8)$$

Taula 2. Valors i unitats dels paràmetres de l'expressió (8).

Paràmetre	Valor	Unitats
ΔE	Difereix en cada parella d'isòmers	kcal/mol
R	0.001986	kcal/K·mol
T	298	K

Així doncs podem fer una altra taula que inclogui només els isòmers més estables i les proporcions respecte tots els altres isòmers.

Taula 3. Energies i proporcions dels trímers més estables en cada cas en comparació amb els altres isòmers.

Trímer	Energia (Hartree)	Proporció de l'isòmer X respecte el més estable			
		a	b	c	d
1a	-1540.0141	1	0.0076	0.0001	0.0062
2b	-1540.0184	0.0007	1	0.0109	1E-05
3c	-1540.0115	0.0001	0.2455	1	0.0001
4c	-1540.0158	0.0105	0.3880	1	0.0011

Tal i com es pot veure a la **Taula 3**, no només podem saber quin és l'isòmer més estable per a cada conformació sinó que també podem observar quina és la conformació més estable. En el cas d'aquests trímers s'aprecia que l'isòmer constitucional de menor energia, i per tant més estable, és el trímer 2b.

Un cop trobades les estructures més estables podem partir d'aquestes a l'hora de realitzar les oxidacions ja que així posarem uns límits a l'estudi que es realitza.

Tot seguit es confeccionen les estructures dels tetràmers, novament partint de tots els trímers de la **Figura 5**. D'aquesta manera podem comprovar si els isòmers que abans eren els més estables ho continuen sent en afegir un altre monòmer. Podem veure les estructures dels tetràmers a la **Figura 6**.

A la **Taula 4** s'hi recullen les dades d'energia en Hartree dels tetràmers més estables i les seves proporcions amb els altres isòmers de cadascun.

Es pot apreciar com en afegir un altre monòmer els isòmers que eren els més estables com a trímers també ho són com a tetràmers, a excepció d'un, el trímer 3.

En el cas dels tetràmers que provenen del trímer 3 l'isòmer més estable és el tetràmer 3b, mentre que pel cas dels trímers el més estable era el trímer 3c.

Tenint en compte això, a l'hora de realitzar les oxidacions caldrà tenir en compte que en el cas del trímer es partirà de l'isòmer 3c i pel cas del tetràmer es partirà de l'isòmer 3b.

Taula 4. Comparació de les energies entre isòmers per a cada tetràmer. En cada isòmer conformacional el més estable es troba marcat en un color més fosc.

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)	Proporció respecte el més estable de cada isòmer
1a	-2052.9611	0	-
1b	-2052.9572	2.5	0.0156
1c	-2052.9510	6.3	2E-05
1d	-2052.9547	4.0	0.0010
2a	-2052.9577	4.2	0.0008
2b	-2052.9644	0	-
2c	-2052.9555	5.6	8E-05
2d	-2052.9543	6.4	2E-05
3a	-2052.9412	10.5	2E-08
3b	-2052.9580	0	-
3c	-2052.9541	2.4	0.0169
3d	-2052.9461	7.4	3E-06
4a	-2052.9585	5.0	0.0001
4b	-2052.9621	2.8	0.0084
4c	-2052.9666	0	-
4d	-2052.9630	2.3	0.0218

Taula 5. Energies i proporcions dels tetràmers més estables en cada cas en comparació amb els altres isòmers.

Tetràmer	Energia (Hartree)	Proporció de l'isòmer X respecte el més estable			
		a	b	c	d
1a	-2052.9611	1	0.0156	2E-05	0.001
2b	-2052.9644	0.0008	1	8E-05	2E-05
3b	-2052.9580	2E-08	1	0.0169	3E-06
4c	-2052.9666	0.0001	0.0084	1	0.0218

En el cas dels tetràmers s'observa com l'isòmer constitucional més estable és el tetràmer 4c, el qual té l'energia més baixa de tots els tetràmers de la **Taula 5**. Així doncs, amb els resultats obtinguts en aquest apartat podem passar a oxidar les estructures que hem considerat com a més estables.

4.1.2. Estat d'oxidació 1

Un cop obtingudes les estructures bàsiques de trímers i tetràmers es procedeix a realitzar la primera oxidació sobre tots els isòmers d'ambdós oligòmers.

Començarem analitzant els trímers, per als quals només tindrem en compte una manera d'oxidar-los en cada isòmer. En cada cas s'han oxidat les posicions 5 o 6 dels monòmers que es troben units per les posicions (2,4'), en el cas dels trímers 1 i 2, i els que estan units per les

posicions (2,7'), en el cas dels trímers 3 i 4. És a dir, s'han oxidat els monòmers que corresponien als dímers dels quals parteixen els trímers comentats. Les estructures que se'n deriven de les oxidacions es poden observar a la **Figura 7**.

Taula 6. Valors d'energia per a cada isòmer constitucional dels trímers amb estat d'oxidació 1 i proporció respecte l'isòmer més estable.

Trímer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)	Proporció respecte l'isòmer més estable
1 oxo	-1538.7897	1.7	0.057
2 oxo	-1538.7924	0	-
3 oxo	-1538.7803	7.6	3E-06
4 oxo	-1538.7862	3.9	1E-03

En realitzar la primera oxidació sobre els trímers podem veure com el trímer 2 oxo és el més estable per sobre de tots els altres isòmers. Això es pot comprovar a partir dels valors de la **Taula 6**, on s'hi observa com els isòmers 1,3 i 4 oxo es troben en proporcions inferiors respecte el trímer 2 oxo.

Tot seguit s'analitzen els tetràmers que tenen estat d'oxidació 1 (**Figura 9**), que seran els trímers anteriors però incorporant un monòmer de més. És a dir, que els monòmers implicats en la oxidació de cada espècie seran els mateixos que en el cas dels trímers.

Taula 7. Valors d'energia per a cada isòmer constitucional dels tetràmers amb estat d'oxidació 1 i proporció respecte l'isòmer més estable.

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)	Proporció respecte l'isòmer més estable
1 oxo	-2051.7368	1.2	0.134
2 oxo	-2051.7387	0	-
3 oxo	-2051.7273	7.1	6E-06
4 oxo	-2051.7385	0.1	0.447

En el cas dels tetràmers quan es realitza la oxidació l'isòmer més estable també és el que prové del 2. Això és degut que en oxidar les mateixes posicions en trímers i tetràmers aleshores l'estructura no varia molt i per això les energies relatives de cada compost són comparables amb les dels trímers en estat d'oxidació 1.

4.1.3. Estat d'oxidació 2

En aquest apartat es comentarà quins dels trímers i tetràmers que presenten estat d'oxidació 2 són més estables.

Aquesta vegada, però, ens basem en una altra hipòtesi per a realitzar les oxidacions: si en oxidar l'oligòmer aconseguim estendre la conjugació per a tota l'estructura (de manera que es vegin afectats els tres o quatre monòmers i per tant que tinguin enllaços dobles entre ells), obtindrem una estructura més rígida i per tant l'absorció serà a major energia, o el que és el mateix, a menor longitud d'ona.

Comencem doncs pels trímers bis(oxo), per als quals es poden observar les seves estructures a la **Figura 8**. En aquest cas tenim dos isòmers conformacionals per a cada trímer.

Taula 8. Valors d'energia per a cada isòmer constitucional dels trímers amb estat d'oxidació 2 i comparació amb l'isòmer més estable.

Trímer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)	Proporció respecte l'isòmer més estable
1a bis(oxo)	-1537.5651	0	-
1b bis(oxo)	-1537.5468	11.5	4E-09
2a bis(oxo)	-1537.5637	0.9	0.2266
2b bis(oxo)	-1537.5487	10.3	3E-08
3a bis(oxo)	-1537.5387	16.6	7E-13
3b bis(oxo)	-1537.5159	30.9	2E-23
4a bis(oxo)	-1537.5477	10.9	1E-08
4b bis(oxo)	-1537.5617	2.1	0.0271

Si observem els valors de la **Taula 8** podem veure com l'isòmer que es troba en major proporció respecte tots els altres és el trímer 1a bis(oxo). També ho podem comprovar observant l'energia de cada trímer i es detecta que aquest presenta l'energia més baixa, per tant és el compost més estable.

També podem comprovar si la hipòtesi plantejada és correcta, i és que si observem les estructures 1, 2 i 4 (veure **Figura 8**) en tots els casos l'isòmer que presenta dobles enllaços entre monòmers és el que té l'energia més baixa.

El cas especial es dona per l'estructura 3 on l'isòmer que presenta dobles enllaços entre els monòmers és l'isòmer "b", però com es pot comprovar aquest té una energia superior a l'altre isòmer. Això es deu a que hi ha impediments estèrics que tensionen la molècula i provoquen un augment de la seva energia.

Si a més s'hi afegeixen dobles enllaços encara serà una molècula més rígida i amb una energia superior.

Taula 9. Valors d'energia dels isòmers constitucionals dels tetràmers en estat d'oxidació 2.

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)
1a bis(oxo)	-2050.5117	2.1
1b bis(oxo)	-2050.5003	9.2
1c bis(oxo)	-2050.5133	1.1
2a bis(oxo)	-2050.5150	0
2b bis(oxo)	-2050.5014	8.5
2c bis(oxo)	-2050.5097	3.3
3a bis(oxo)	-2050.4890	16.3
3b bis(oxo)	-2050.4900	15.7
3c bis(oxo)	-2050.4844	19.2
4a bis(oxo)	-2050.4996	9.7
4b bis(oxo)	-2050.4729	26.4
4c bis(oxo)	-2050.5026	7.8

A continuació es mostren els valors d'energia pel cas dels tetràmers (**Taula 9**). En aquest cas com que cada tipus de tetràmer té tres isòmers diferents (**Figura 10**) només es representarà la taula amb els valors de les energies. Com que a les taules anteriors ja ha quedat demostrat que l'isòmer que té l'energia més baixa també és el que es troba en major proporció aleshores s'ha decidit obviar aquesta part.

Així doncs, si s'observa la **Taula 9** es comprova que el tetràmer amb una energia més baixa i per tant en major proporció és el tetràmer 2a bis(oxo).

4.1.4. Estat d'oxidació 3

Tal i com s'ha comentat a la introducció els trímers només poden patir fins a dues oxidacions i per tant en aquest apartat i el següent només es parlarà de tetràmers.

Pel que fa als tetràmers en estat d'oxidació 3 es representen a la **Figura 11** i les seves energies són les que s'observen a la **Taula 10**.

Taula 10. *Valors d'energia per als tetràmers en estat d'oxidació 3.*

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)
1 tris(oxo)	-2049.2887	0
2 tris(oxo)	-2049.2868	1.2
3 tris(oxo)	-2049.2490	24.9
4 tris(oxo)	-2049.2483	25.4

En aquest cas l'isòmer que té menor energia és el tetràmer 1 tris(oxo), per tant serà el més estable de tots ells.

A la introducció s'ha comentat que aquests tetràmers poden patir certes tautomeritzacions i és per això que s'han generat les respectives estructures, tal i com es pot apreciar a la **Figura 14**.

Per obtenir aquests tautòmers s'ha partit dels respectius tetràmers tris(oxo) però se n'ha variat la conjugació dels dobles enllaços. Aquests no afecten a tots els monòmers que formen l'oligòmer sinó que només afecten a tres de les quatre estructures internes de la molècula. Només hi ha una excepció que és el tetràmer 4a tris(oxo), el qual tautomeritza sobre el grup amina.

Es pot comprovar com a la **Figura 12** no s'han inclòs els tautòmers del tetràmer 3 tris(oxo). Els motius són que en tots els apartats anteriors aquesta estructura sempre ha estat la més alta en energia, i com a tal serà la que estigui més en tensió. Aleshores se'n pot deduir que no és una estructura massa estable i per tant no es tindrà en compte ni ara ni a l'hora de realitzar la quarta i última oxidació. A més, hi ha un altre factor pel qual no es tindrà en compte però es comentarà a l'apartat 4.2. quan es parli de les absorcions.

Ara doncs es comentaran les energies d'aquestes estructures amb l'ajuda de la **Taula 11**.

Taula 11. *Valors d'energia per als isòmers dels tetràmers tris(oxo).*

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)
1a tris(oxo)	-2049.2602	3.4
1b tris(oxo)	-2049.2656	0
2a tris(oxo)	-2049.2625	1.9
2b tris(oxo)	-2049.2647	0.6
4a tris(oxo)	-2049.2393	16.5
4b tris(oxo)	-2049.2567	5.6

En aquests tres casos els isòmers "b" són més estables que no pas els isòmers "a", la qual cosa fa pensar que les densitats de càrrega hi juguen un paper important ja que si s'observa la **Figura 14** no hi ha massa diferències entre les estructures.

Només varien els grups hidroxil que s'oxiden en cada cas i depenent del moment dipolar de la molècula i la densitat de càrrega es podrà acabar de discutir els resultats obtinguts. Per poder realitzar un millor anàlisi es fa una taula amb els tetràmers tris(oxo) juntament amb els seus isòmers.

Taula 12. Valors d'energia per als tetràmers en estat d'oxidació 3 juntament amb els seus isòmers.

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)
1 tris(oxo)	-2049.2887	0
1a tris(oxo)	-2049.2602	17.9
1b tris(oxo)	-2049.2656	14.5
2 tris(oxo)	-2049.2868	1.2
2a tris(oxo)	-2049.2625	16.4
2b tris(oxo)	-2049.2647	15.1
4 tris(oxo)	-2049.2483	25.4
4a tris(oxo)	-2049.2393	30.1
4b tris(oxo)	-2049.2567	20.1

En els casos 1 i 2 els primers tetràmers són els més estables i en canvi en el cas 4 el tetràmer 4b és el més estable. L'explicació definitiva d'aquest fet es realitza a l'apartat 4.2. on s'analitzen les absorcions de les molècules.

A continuació, i ja per acabar amb l'anàlisi de les geometries, es passa a explicar què succeeix quan es fa la quarta i última oxidació sobre els tetràmers.

4.1.5. Estat d'oxidació 4

Les últimes estructures que es tracten en aquest estudi són els tetràmers en estat d'oxidació 4. Tal i com s'ha comentat a l'apartat 4.1.4. el tetràmer 3 no s'oxidarà ja que s'ha comprovat que té molta menys estabilitat energètica que no pas els altres tetràmers. Així doncs, si un es fixa en la **Figura 13** es pot comprovar que s'ha representat el tetràmer 3 però no serà objecte d'estudi en aquest cas.

Taula 13. Valors d'energia per als tetràmers en estat d'oxidació 4.

Tetràmer	E _{abs} (Hartree)	E _{rel} (kcal/mol)
1 tetra(oxo)	-2048.0288	0
2 tetra(oxo)	-2048.0278	0.6
4 tetra(oxo)	-2048.0108	11.3

En aquest cas es pot observar com el tetràmer en estat d'oxidació 4 energèticament més estable és el tetràmer 1 tetra(oxo).

4.2. Absorcions dels oligòmers

4.2.1. Càlcul dels espectres d'absorció

Per tal de poder estudiar si les estructures proposades tenen o no un comportament similar a la Eumelanina, es proposa observar les propietats d'absorció d'aquestes molècules i comparar-les posteriorment amb les propietats d'absorció de la Eumelanina. Es farà realitzant espectres d'absorció i comparant els resultats amb la **Figura 3**.

Primerament s'han realitzat les excitacions per a obtenir l'energia i força de l'oscil·lador per a 12 transicions i amb els resultats obtinguts s'han pogut calcular els coeficients d'absorció (ϵ) per poder-ho representar en un gràfic.

$$\epsilon(\tilde{\nu}) = \sum_{i=1}^n \epsilon_i(\tilde{\nu}) = \sum_{i=1}^n \left(1.3062974 \times 10^8 \cdot \frac{f_i}{\sigma} \exp \left[- \left(\frac{\tilde{\nu} - \tilde{\nu}_i}{\sigma} \right)^2 \right] \right) \quad (9)$$

S'ha utilitzat l'expressió (9) per a obtenir el valor de ϵ per a cada longitud d'ona compresa entre 100 i 900nm, tot utilitzant els valors de les absorcions calculades computacionalment juntament amb les intensitats relatives de cadascuna, el paràmetre f , força de l'oscil·lador.

El paràmetre σ indica la desviació estàndard que s'ha agafat per a realitzar el càlcul. En aquest estudi s'ha marcat que la desviació estàndard sigui de 0.1 eV o el que és el mateix, que l'amplada de banda sigui d'uns 10nm aproximadament. Això es fa per tal d'obtenir uns espectres amb bandes més ben definides.

Cal esmentar que el paràmetre σ es pot reescriure de la següent manera: $\sigma = 0.1 \text{ eV} = 1/12398\text{nm}$.

Aquesta re-definició del paràmetre σ és el que permet fer el càlcul de l'expressió (9) i que l'amplada de banda sigui d'uns 10nm aproximadament.

Per tal de simplificar les taules que vénen a continuació s'agafen només les tres primeres transicions per a cada oligòmer. D'aquesta manera s'obté la **Taula 14** per als trímers i tetràmers en estat d'oxidació 0.

En tots els casos excepte el trímer 3, les transicions no superen els 400nm però tot i això són força intenses si s'observen els valors de f de la taula (cal recordar que aquest paràmetre pren valors entre 0 i 1 normalment, tot i que en algun cas es pot superar el valor de 1 si la transició és molt intensa).

Per tant, si es comparen aquests valors, amb l'ajuda de la **Figura 19**, amb els que s'obtenen per realitzar el gràfic de la **Figura 3**, es pot comprovar com és necessària alguna modificació per tal de poder absorbir a longituds d'ona més elevades i poder reproduir millor l'espectre d'absorció de l'Eumelanina.

A la **Figura 19** també s'hi inclouen els espectres del monòmer i dels dímers (2,4') i (2,7'). Al monòmer es pot apreciar clarament com les transicions més intenses són a la zona dels 200nm. En canvi els dímers tenen una transició intensa a la zona dels 300nm.

D'altra banda els trímers presenten una transició molt intensa a 300nm i una altra de no tant intensa però igualment a tenir en compte a la zona de 350nm. I el mateix succeeix en el cas dels tetràmers.

Taula 14. Primeres tres transicions per a trímers i tetràmers en estat d'oxidació 0 juntament amb les forces d'oscil·lador de cada transició, representades pel paràmetre f .

Estat d'oxidació = 0						
Transició	Primera		Segona		Tercera	
Trímer	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f
1a	334.41	0.7722	302.91	0.4264	278.07	0.0601
1b	333.07	0.8549	300.21	0.394	279.36	0.0536
1c	329.88	0.823	303.95	0.4256	277.94	0.1199
1d	331.85	0.7172	307.08	0.4462	276.7	0.0475
2a	327.79	0.8317	297.21	0.3932	280.35	0.0498
2b	326.68	0.8071	299.59	0.3862	278.11	0.1229
2c	320.77	0.7591	300.96	0.4353	276.55	0.1171
2d	323.84	0.7943	299.13	0.4389	277.78	0.0826
3a	292.09	0.3925	278.01	0.2545	271.39	0.1065
3b	436.39	0.2033	381.3	0.0457	315.94	0.0431
3c	437.45	0.215	381.77	0.0434	313.7	0.0432
3d	291.07	0.4452	273.39	0.2294	270.32	0.1103
4a	299.12	0.5739	294.7	0.481	271.41	0.0402
4b	300.47	0.6733	294.78	0.3898	269.98	0.0664
4c	300.57	0.7292	298.72	0.4174	268.96	0.117
4d	298.65	0.48	294.07	0.681	270.55	0.0926
Tetràmer						
1a	354.53	0.4287	315.05	1.0606	303.97	0.1767
1b	354.24	0.4542	312.78	1.0373	301.53	0.1903
1c	345.29	1.2138	313.83	0.1348	302.42	0.5447
1d	345.17	1.1545	316.51	0.1373	303.11	0.5354
2a	353.21	0.4846	313.3	0.9198	301.11	0.228
2b	348.97	0.4821	312.37	0.984	302.22	0.1666
2c	337.15	1.0961	310.98	0.1626	301.72	0.5553
2d	344.62	1.1188	311.7	0.1913	299.9	0.5379
3a	300.99	0.534	291.72	0.2207	280.01	0.3311
3b	302.06	0.4246	291.01	0.1668	279.82	0.4826
3c	301.63	0.3299	284.78	0.3846	280.82	0.1015
3d	302.79	0.0873	283.57	0.6516	276.01	0.0001
4a	318.06	0.4643	298.68	0.7041	291.31	0.3402
4b	308.91	0.5294	301.24	0.6329	291.15	0.4314
4c	318.35	0.2089	301.95	0.6211	291.89	0.5673
4d	321.66	0.2107	305.1	0.3911	293.45	0.6025

Al gràfic es representa la mitjana de cadascun dels oligòmers per tal de simplificar-ne la lectura.

A continuació es tracten els trímers i tetràmers en estat d'oxidació 1, els quals presenten les transicions que es recullen a la **Taula 15**.

En aquest cas es pot veure com en oxidar una vegada s'aconsegueix arribar a absorcions de fins a 650nm, però també s'observa com han disminuït en intensitat, que ja era el que s'esperava si es compara amb la **Figura 3**.

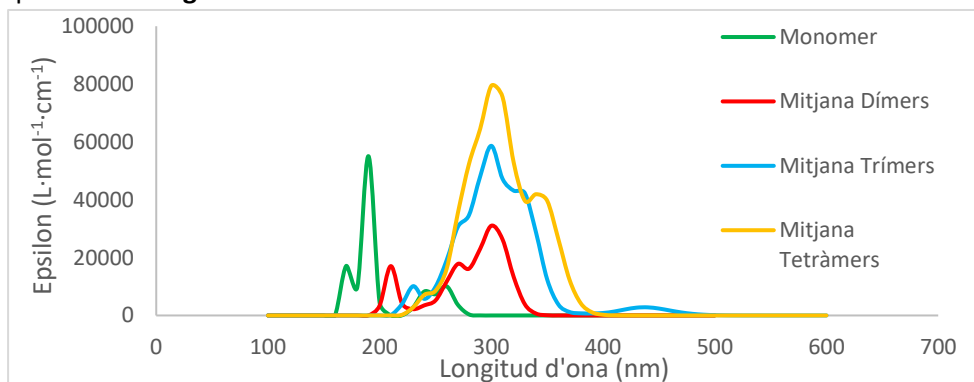


Figura 19. Gràfic de les absorcions del monòmer i també les mitjanes de dímers, trímers i tetràmers en estat d'oxidació 0. En el cas de trímers i tetràmers la mitjana es fa dels més estables. S'han agafat els valors de la **Taula 14** i també les transicions 4-12 que no estan representades a l'estudi però sí que s'han calculat computacionalment.

Taula 15. Transicions dels trímers i tetràmers en estat d'oxidació 1 juntament amb les forces d'oscil·lador, paràmetre f . El trímer 1(oxo) prové del trímer 1a; el trímer 2(oxo) prové del trímer 2b; els trímers 3(oxo) i 4(oxo) provenen dels trímers 3c i 4c respectivament. D'altra banda, el tetràmer 1(oxo) prové del tetràmer 1a; els tetràmer 2(oxo) i 3(oxo) provenen dels tetràmers 2b i 3b respectivament; el tetràmer 4(oxo) prové del tetràmer 4c.

Estat d'oxidació = 1						
Transició	Primera		Segona		Tercera	
Trímer	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f
1	622.2	0.1397	505.14	0.015	422.24	0.7763
2	613.69	0.1518	505.13	0.0087	417.69	0.7674
3	604.56	0.2201	536.87	0.0381	412.57	0.2295
4	663.51	0.3228	502.33	0.0049	413.3	0.4906
Tetràmer						
1	656.38	0.1485	609.28	0.0075	442.75	0.5656
2	650.5	0.1456	615.47	0.0233	438.65	0.5134
3	615.78	0.2196	539.66	0.0121	437.31	0.0154
4	661.82	0.2332	500.22	0.0051	437.38	0.0195

Si s'analitza la **Figura 20** es pot apreciar que tant trímers com tetràmers tenen absorcions a 300nm, 450nm i 650nm, tot i que aquestes últimes no són tant intenses.

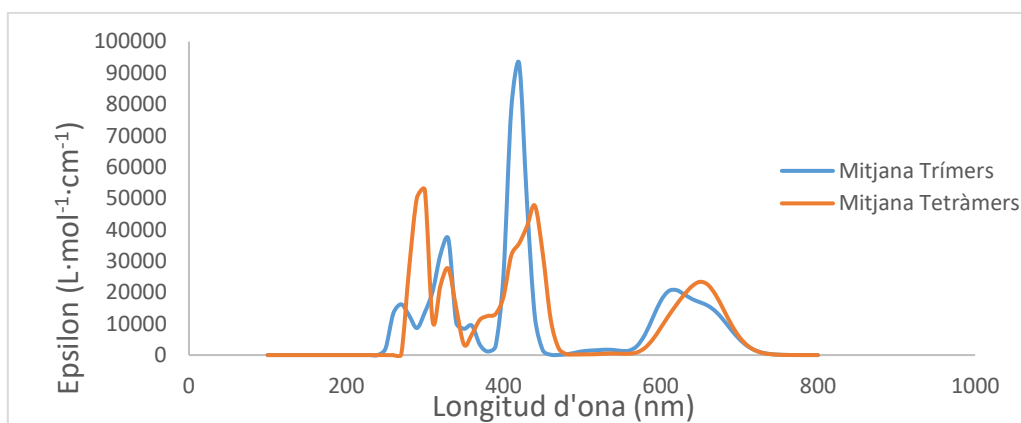


Figura 20. Gràfic de les absorcions mitjanes de trímers i tetràmers en estat d'oxidació 1. S'han agafat els valors de la **Taula 15** i també les transicions 4-12 que no estan representades a l'estudi però sí que s'han calculat computacionalment.

Tot seguit es realitza la segona oxidació i s'estudia el seu efecte sobre les absorcions de les molècules. A la **Taula 16** s'observa que els trímers aconseguixen absorcions fins als 700nm i en canvi els tetràmers poden arribar a absorbir fins als 885nm. També, com passava en el cas de les espècies mono oxidades, a major longitud d'ona menys intenses són les transicions que es produeixen.

Finalment a la **Taula 17** es presenten els valors de les transicions per als tetràmers que es troben en estats d'oxidació 3 i 4. Quan estan en estat d'oxidació 3 poden arribar a tenir transicions al voltant dels 1000nm però, com s'ha comentat en l'apartat **4.1.4**, els isòmers més estables en cada cas aquí es comprova que són els que tenen absorcions entre 600-650nm. Això fa plantejar-se que la Eumelanina està formada per les espècies més abundants en cada cas i a més té algunes formes oxidades que li donen la capacitat d'absorbir a majors longituds d'ona.

A la **Taula 17** també s'hi representa el tetràmer 3, però es comprova que té una absorció a menor longitud d'ona.

Taula 16. Primeres tres transicions per a trímers i tetràmers en estat d'oxidació 2 juntament amb les forces d'oscil·lador de cada transició, representades pel paràmetre *f*. Cada isòmer constitucional prové del més estable de l'estat d'oxidació anterior.

Estat d'oxidació = 2						
Transició	Primera		Segona		Tercera	
Trímer	Longitud d'ona (nm)	<i>f</i>	Longitud d'ona (nm)	<i>f</i>	Longitud d'ona (nm)	<i>f</i>
1a	586.56	0.3028	509.65	0.0014	481.87	0.053
1b	705.28	0.1583	577.04	0.0001	560.68	0.0677
2a	634.7	0.2902	515.63	0.0298	504.45	0.0632
2b	691.05	0.1529	579.63	0	553.17	0.0766
3a	640.53	0.0902	577.52	0.0002	539.86	0.0284
3b	701.88	0.0767	556.88	0.0026	531.35	0.0126
4a	598.44	0.1142	575.95	0.0002	534.05	0.0062
4b	544.22	0.1284	515.4	0.0286	466.3	0.3373
Tetràmer						
1a	671.88	0.0138	599.43	0.241	494.84	0.0564
1b	885.82	0.1653	643.71	0.1184	567.72	0.0626
1c	670.66	0.1606	530.96	0.0107	508.39	0.0513
2a	654.47	0.1789	522.69	0.005	508.96	0.0367
2b	882.69	0.1686	638.79	0.1114	561.41	0.08
2c	696.92	0.0207	646.78	0.2226	520.72	0.0979
3a	647.33	0.0921	570.6	0.0001	554.71	0.0325
3b	537.71	0.0002	497.45	0.1494	421.42	0.0568
3c	803.88	0.0004	631.59	0.161	620.02	0.2613
4a	618.19	0.0997	568.37	0.0002	545.99	0.0084
4b	862.33	0.1472	643.25	0.0718	576.44	0.0001
4c	645.54	0.0464	580.14	0.4944	566.5	0.0484

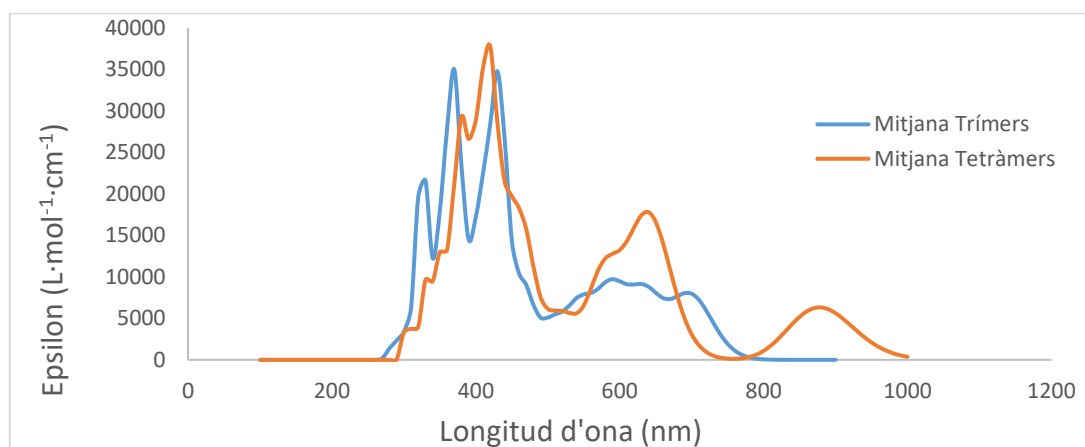


Figura 21. Gràfic de les absorcions mitjanes de trímers i tetràmers, més estables, en estat d'oxidació 2. S'han agafat els valors de la **Taula 16** i també les transicions 4-12 que no estan representades a l'estudi però sí que s'han calculat computacionalment.

L'última dada rellevant de la **Taula 17** és que en realitzar-se la quarta oxidació s'aconsegueix que els oligòmers puguin absorbir fins més enllà dels 800nm menys en el cas del tetràmer 4 tetra(oxo).

D'aquesta manera es confirmen les hipòtesis que s'han plantejat al llarg de l'estudi i és que els oligòmers més estables energèticament són els que formen, en la major part, la molècula d'Eumelanina. A més, en menor proporció, també hi ha presents les espècies oxidades dels oligòmers més estables.

Taula 17. Primeres tres transicions per a trímers i tetràmers en estat d'oxidació 3 i 4 juntament amb les forces d'oscil·lador de cada transició, representades pel paràmetre f . Cada isòmer constitucional prové del més estable de l'estat d'oxidació anterior.

Estat d'oxidació = 3						
Transició	Primera		Segona		Tercera	
Tetràmer	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f
1	608.62	0.1392	523.81	0.1211	520.63	0.1102
1a	1079.18	0.0921	724.38	0.0871	665.71	0.2096
1b	831.07	0.1266	626.08	0.198	583.73	0.0438
2	650.94	0.1254	553.91	0.1794	527.82	0.0127
2a	964.4	0.1082	706.01	0.0987	620.56	0.1689
2b	821.83	0.1219	618.26	0.1974	582.45	0.0507
3	577.69	0	542.74	0.0051	540.13	0.0057
4	856.42	0.1307	613.94	0.0692	576.97	0.0635
4a	752.68	0.0703	641.21	0.0611	584.97	0
4b	639.15	0.0389	619.29	0.1391	580.65	0.0001

Estat d'oxidació = 4						
Transició	Primera		Segona		Tercera	
Tetràmer	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f	Longitud d'ona (nm)	f
1	882.95	0.1009	733.64	0.0188	645.75	0.2532
2	836.17	0.1127	652.92	0.0402	619.05	0.238
4	644.29	0.0281	602.2	0.0807	595.01	0.057

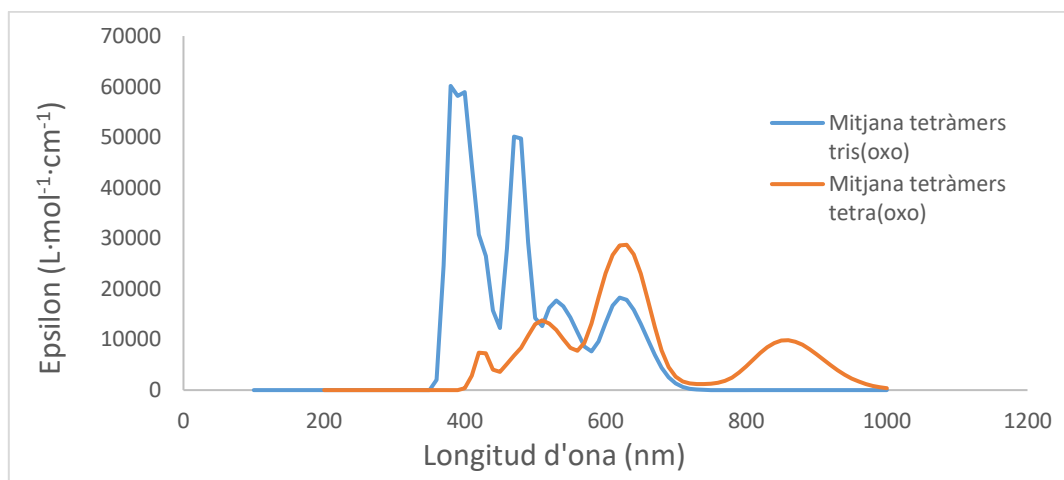


Figura 22. Gràfic de les absorcions mitjanes de tetràmers tris(oxo), els més estables, i tetràmers tetra(oxo). S'han agafat els valors de la **Taula 17** i també les transicions 4-12 que no estan representades a l'estudi però sí que s'han calculat computacionalment.

En el gràfic anterior s'observa com els tetràmers en estat d'oxidació 4 sí que absorbeixen a majors longituds d'ona però també ho fan amb menys intensitat. Per tant aquestes estructures poden estar presents a la melanina natural però en menor proporció.

4.2.2. Orbitals HOMO – LUMO

S'ha realitzat un estudi per a tots els tetràmers en els diferents estats d'oxidació i s'ha comprovat que el comportament en tots els casos és molt similar. Per aquest motiu només es representen els orbitals per una molècula en concret: el tetràmer 1 tris(oxo).

La característica principal d'aquests tetràmers és la que es pot observar a la **Figura 22**. Hi ha una transferència de càrrega durant l'excitació sobre la molècula.

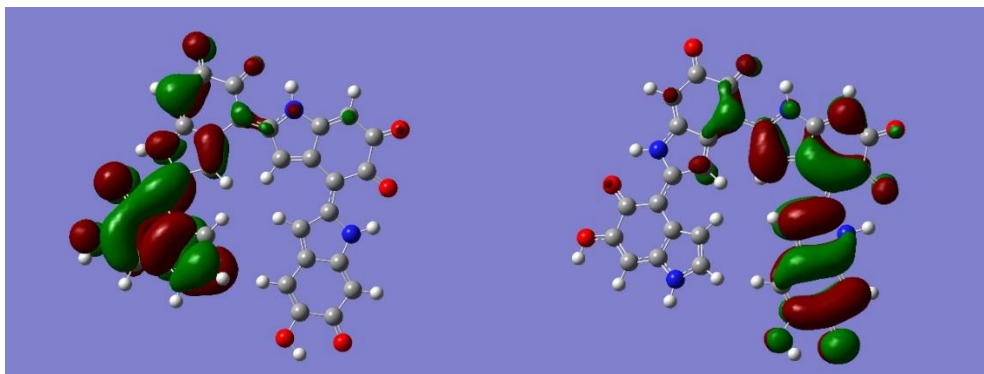


Figura 23. Orbitals HOMO-LUMO del tetràmer 1 tris(oxo): A l'esquerra orbital HOMO, a la dreta orbital LUMO.

No s'ha estudiat la qüestió més en profunditat però un dels objectius per continuar l'estudi seria investigar la importància d'aquesta característica.

4.3. Ètica i sostenibilitat

Si es comenten els criteris ètics d'aquest treball podem dir que la química computacional és sostenible ja que no es generen residus. La raó és òbvia: no es necessiten reactius químics per realitzar l'estudi.

5. CONCLUSIONS

The structures of different *building blocks* have been determined. In addition, their relative stability has been studied to evaluate their contribution to natural melanin.

Furthermore, it has been determined that the main factor that influences the absorption at higher wavelengths is the oxidation of the oligomers. However, the extent of conjugation does not play as important a role. That statement implies that oxidized forms are present in natural melanin and are responsible of the absorption at higher wavelengths.

Finally, it has been determined that natural melanin is composed by the most stable oligomers (tetramers mainly) in a high proportion, but in a little proportion there are some oxidized forms.

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] d'Ischia, M., Napolitano, A., Pezzella, A., Meredith, P., & Sarna, T. (2009). Chemical and Structural Diversity in Eumelanins: Unexplored Bio-Optoelectronic Materials. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48(22), 3914-3921.
- [2] Tuna, D., Udvarhelyi, A., Sobolewski, A. L., Domcke, W., & Domratcheva, T. (2016). Onset of the electronic absorption spectra of isolated and π -stacked oligomers of 5, 6-dihydroxyindole: an ab initio study of the building blocks of eumelanin. *J. Phys. Chem. B*, 120(14), 3493-3502.
- [3] Marchetti, B., & Karsili, T. N. (2016). Theoretical insights into the photo-protective mechanisms of natural biological sunscreens: building blocks of eumelanin and pheomelanin. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18(5), 3644-3658.
- [4] See, E., & Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*.
- [5] Burke, K., & Wagner, L. O. (2013). DFT in a nutshell. *Int. J. Quantum Chem.*, 113(2), 96-101.
- [6] Dreuw, A., & Head-Gordon, M. (2005). Single-reference ab initio methods for the calculation of excited states of large molecules. *Chem. Rev.*, 105(11), 4009-4037.
- [7] Meredith, P., & Sarna, T. (2006). The physical and chemical properties of eumelanin. *Pigment Cell. Res.*, 19(6), 572-594.