



Investigaciones Computacionales de Estructura y Reactividad

Grupo QUOREX

Universidad de Extremadura



**V JORNADAS DE SUPERCOMPUTACIÓN
Y AVANCES EN TECNOLOGÍA**
Cáceres, 19-20 Noviembre, 2012

SUPERCOMPUTACIÓN: Por qué?, Para qué?

“The fundamental laws necessary for the mathematical treatment of a large part of physics and the whole of chemistry are thus completely known, and the difficulty lies only in the fact that application of these laws leads to *equations that are too complex to be solved*”

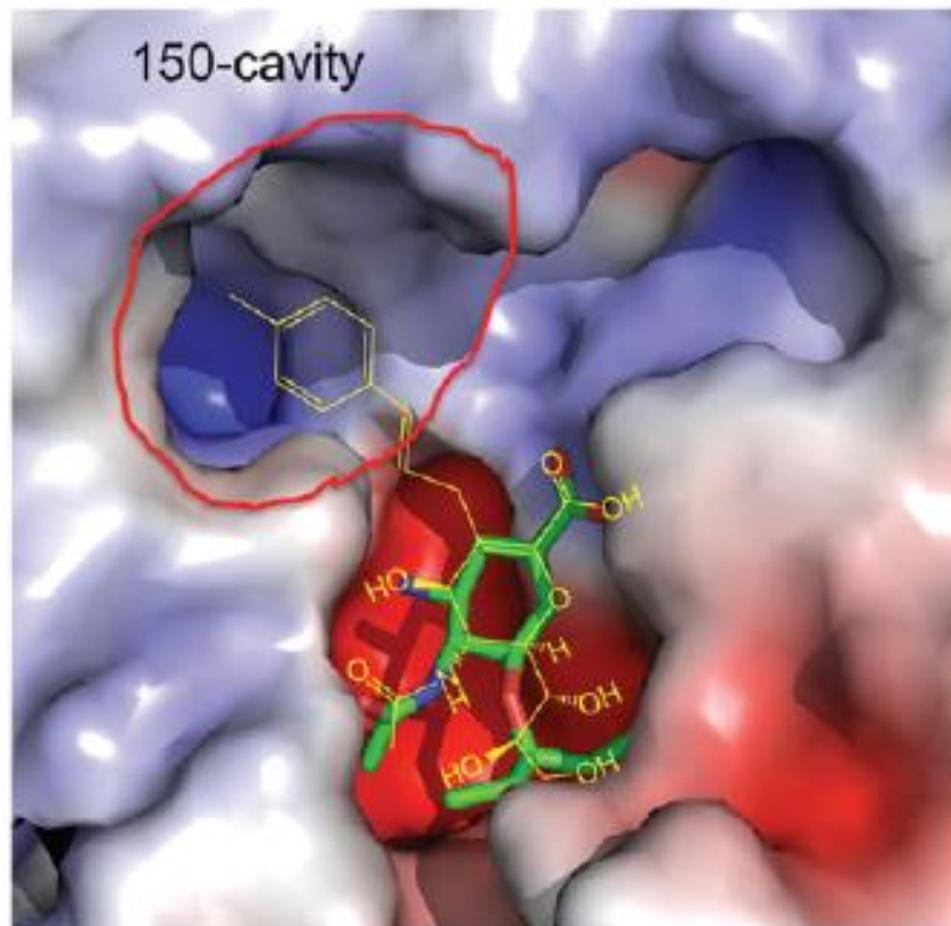
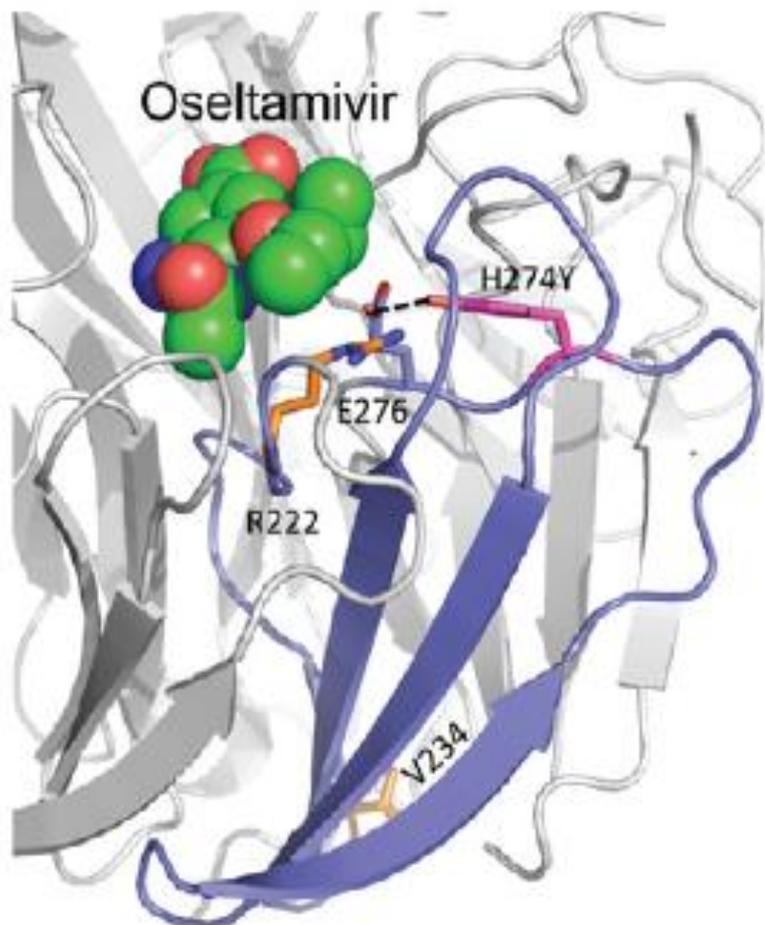
(Paul Dirac, 1929)

Modelos Químicos (“Quantum Chemical Models”)GAUSSIAN!



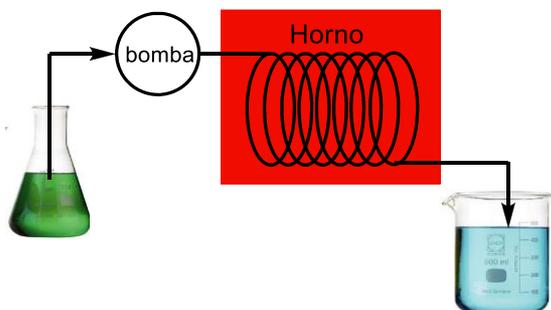
John Pople (1925-2004)
Premio Nobel Química (1998)

Method \ Basis	HF	MP2	MP3	MP4	QCI	FCI
STO-3G	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6-31G	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6-31G(d)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6-31+G(d)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6-311+G(d)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
6-311+G(2df)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
∞	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Basis \ Method	HF	MP2	MP3	MP4	QCI	FCI



Síntesis de Heterociclos mediante Pirólisis en Flujo

Evaluación de la reactividad mediante cálculos DFT

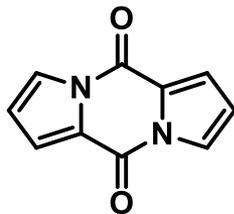
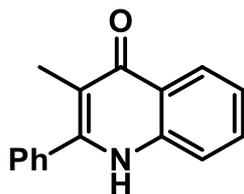
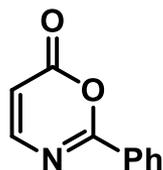
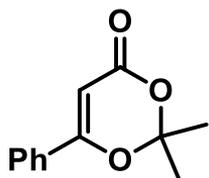


Técnicas de Pirólisis en Flujo

- Temperaturas muy elevadas (350 °C en disolución; > 1000 °C en vacío)
- Reacciones en segundos (“flash”)
- Pureza y rendimientos elevados



Ejemplos de interés:



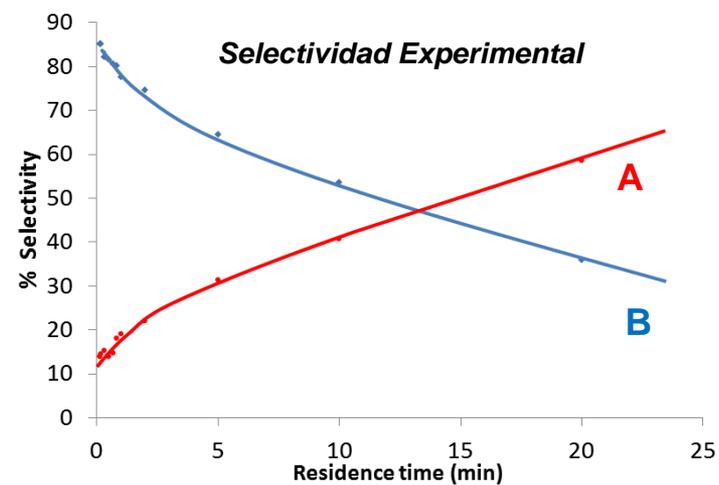
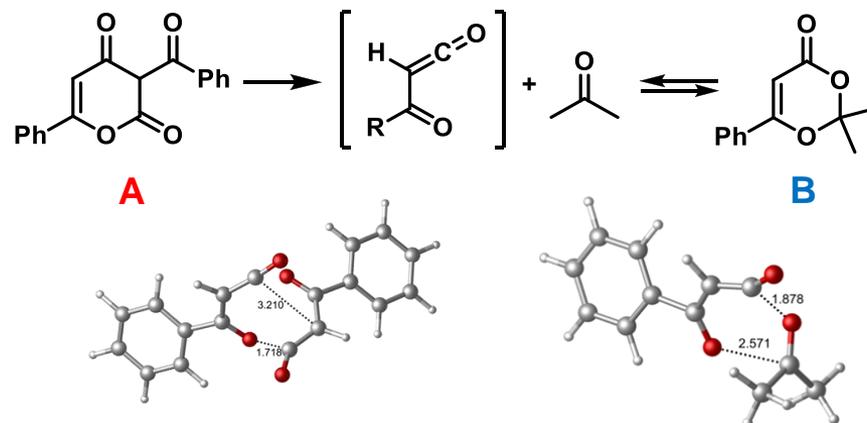
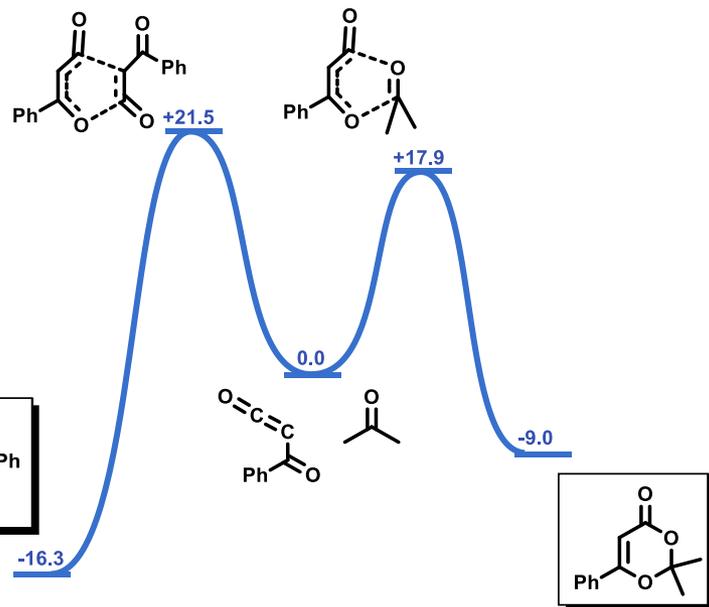
Cálculos DFT

- Selectividad
- Energía requerida
- Temperatura de reacción
- Carácter predictivo

Síntesis de Heterociclos mediante Pirólisis en Flujo

Caso de estudio: Selectividad en la pirólisis de derivados del ácido de Meldrum

Caso de control cinético y termodinámico

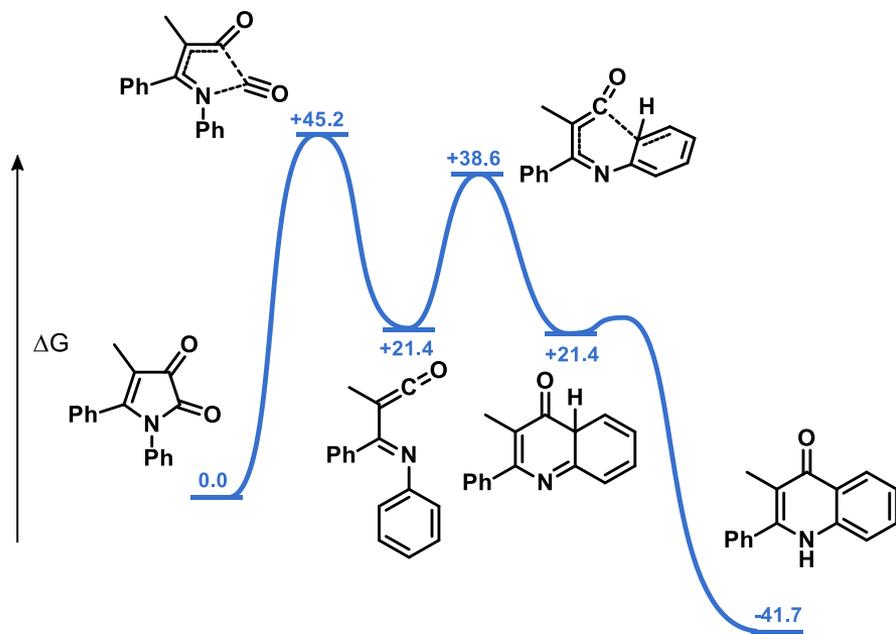


Cálculos en LUSITANIA

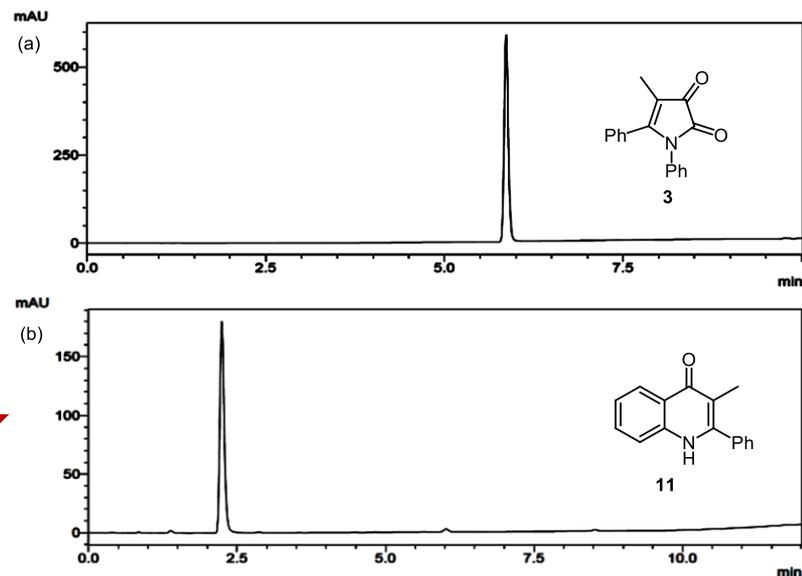
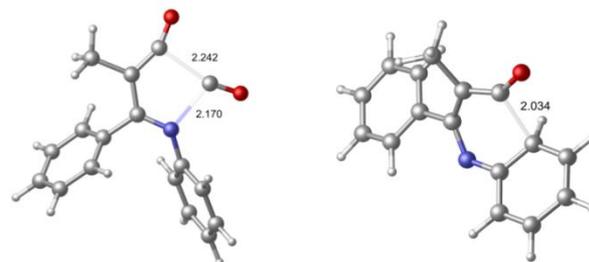
- M06-2X/6-311G(d,p)
- Simulación del disolvente
- Racionalización de la selectividad experimental

Síntesis de Heterociclos mediante Pirólisis en Flujo

Caso de estudio: Formación de Quinolonas de elevada pureza



Rápida formación del producto tras la extrusión de CO



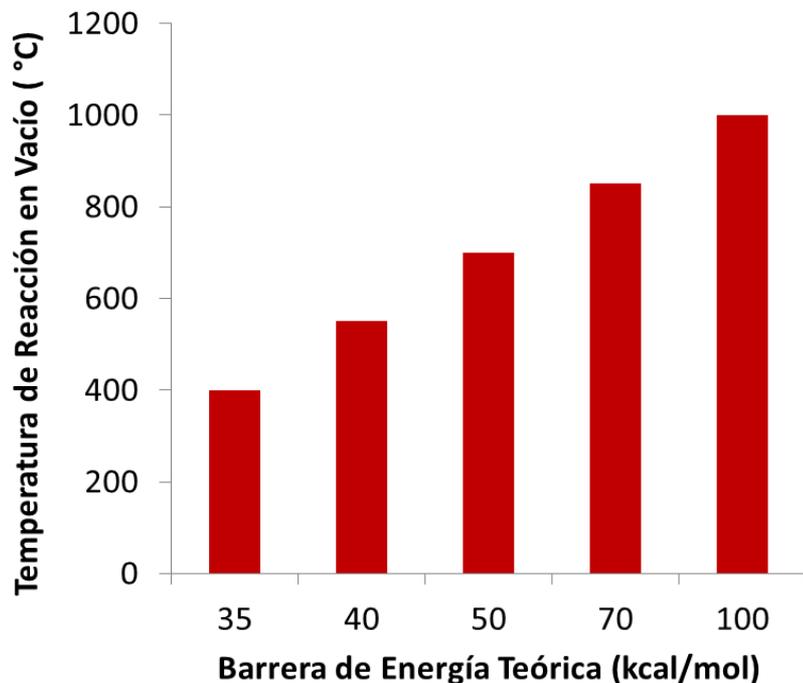
Pirólisis en
flujo a 340 °C

Cálculos en LUSITANIA

- M06-2X/6-311G(d,p)
- Simulación del disolvente
- Racionalización de la reactividad

Síntesis de Heterociclos mediante Pirólisis en Flujo

Relación entre la reactividad experimental y teórica



Análisis DFT como apoyo a la Síntesis a elevadas Temperaturas:

- Correlación entre temperaturas requeridas y barreras de energía teórica
- Explicación de la reactividad y selectividad experimental
- Carácter predictivo

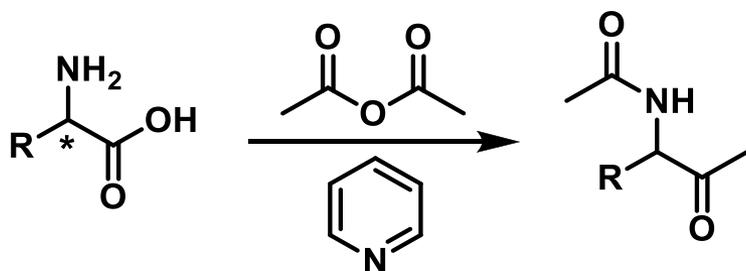
Cálculos en LUSITANIA

- M06-2X/6-311G(d,p)
- Simulación del disolvente
- Racionalización de la reactividad

“Esta herramienta permite predecir si una transformación es factible, y la temperatura requerida”

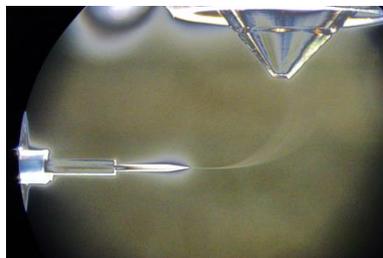
Reacción de Dakin-West

Estudio teórico y experimental del mecanismo



Reacción de Dakin-West

- Transformación de aminoácidos en aminocetonas
- Reactivos baratos y fáciles de obtener
- Pérdida de la información quiral



Técnica ESI-MS/MS

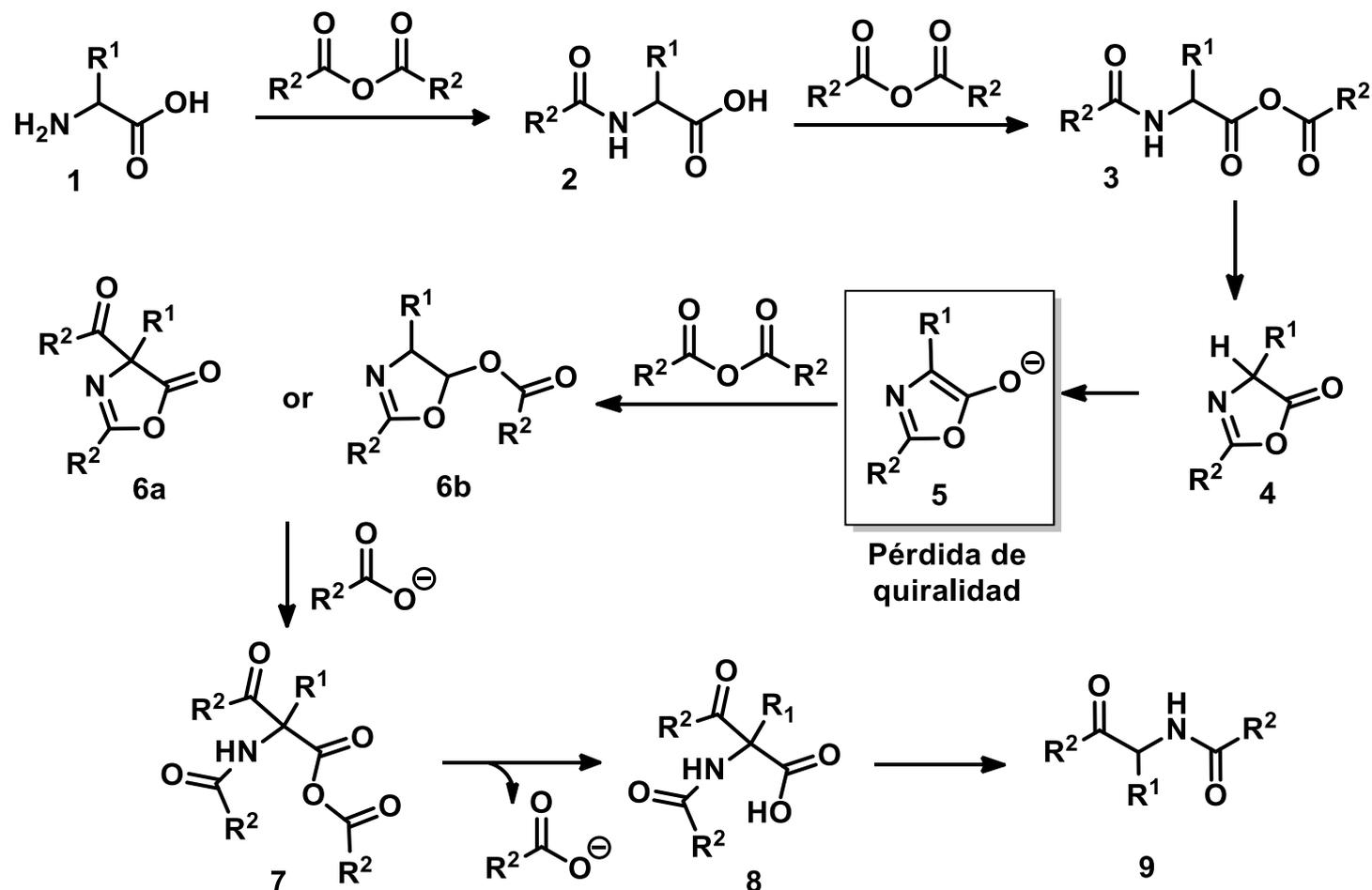
- Captura de intermedios ionizables
- Caracterización mediante MS
- Información "in situ" sobre el mecanismo

Cálculos DFT

- Estados de transición
- Energías de activación
- Simulación de mecanismos alternativos

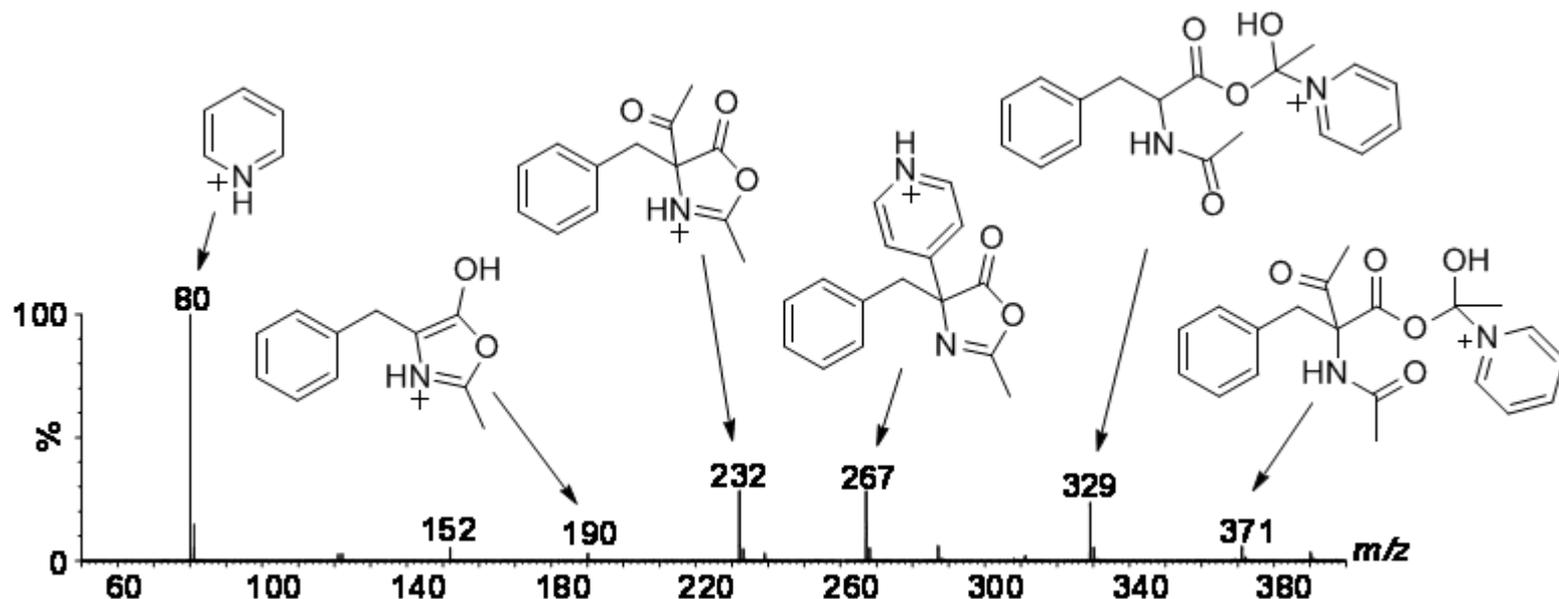
Reacción de Dakin-West

Mecanismo propuesto

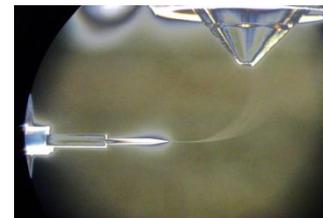


Reacción de Dakin-West

Intermedios capturados mediante ESI-(MS/MS)

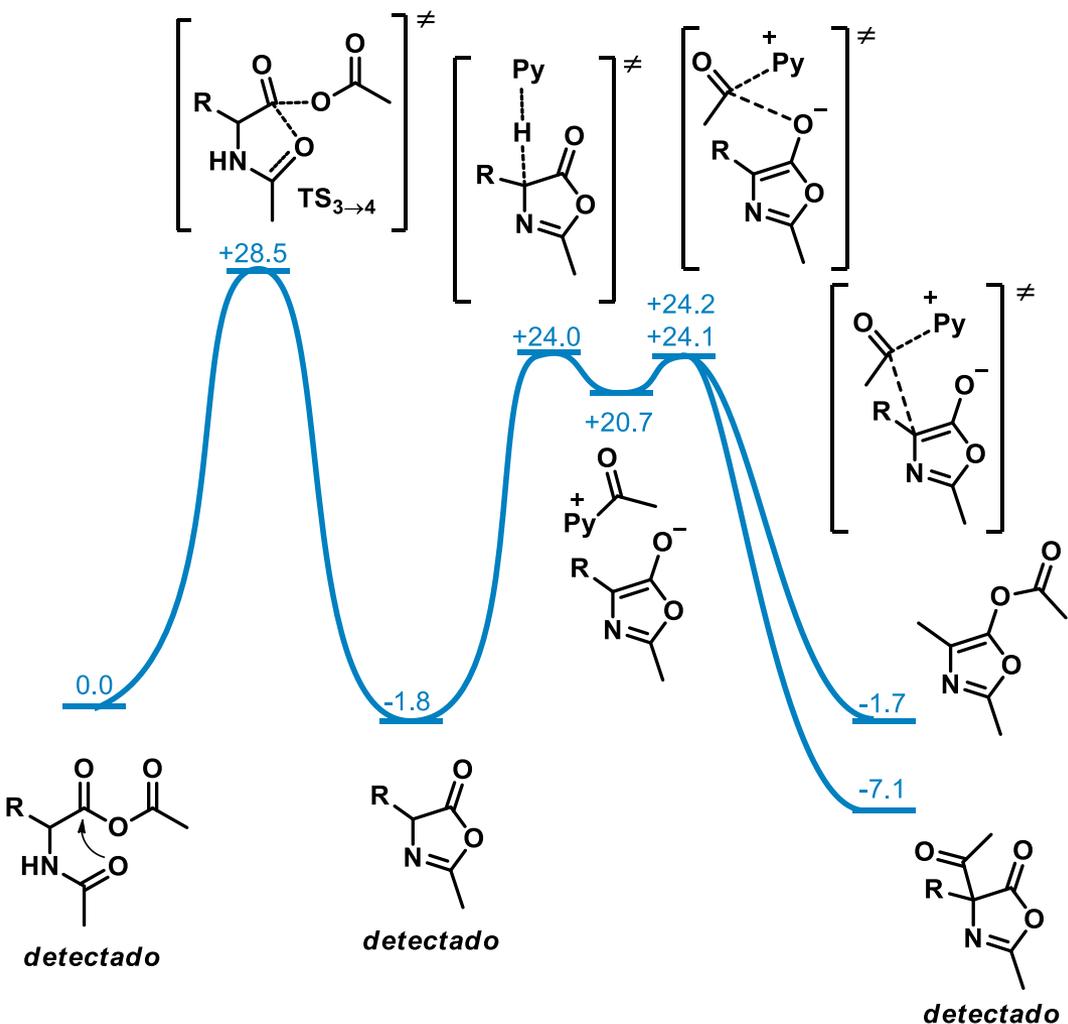


- Intermedios clave en la pérdida de quiralidad: m/z 190 y 232
- Intermedio de Steglich : m/z 267
- Otros intermedios: m/z 329, 371
- Caracterizados individualmente mediante ms/ms tándem



Reacción de Dakin-West

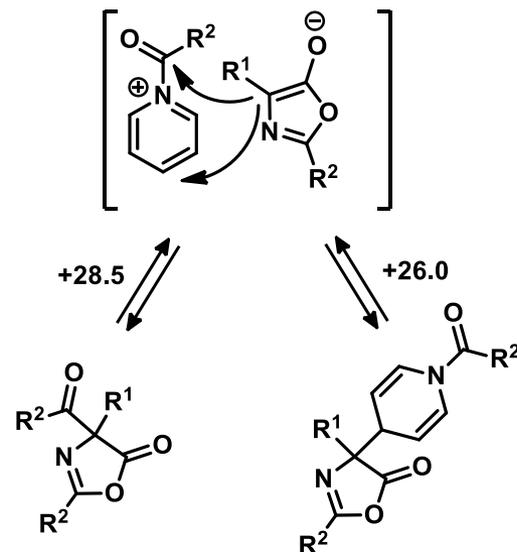
Interpretación teórica del mecanismo



Perfil de Energía

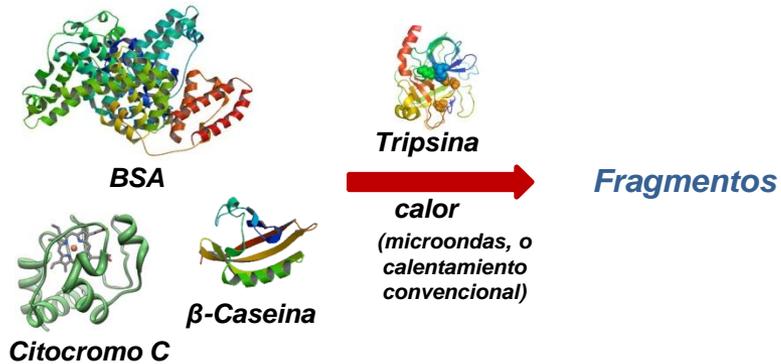
- Los intermedios más estables son detectados en ESI/MS
- Ciclación etapa clave
- C-acilación favorecida

Detección del intermedio de Steglich



Efecto de Microondas en la Digestión Enzimática

¿Existen diferencias en la actividad de las enzimas cuando las muestras son irradiadas con microondas?

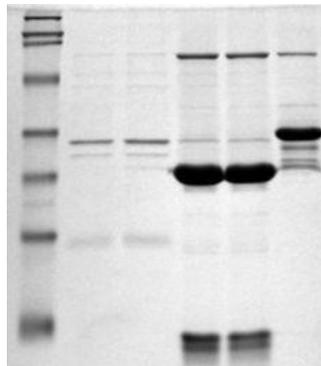


Digestión enzimática de proteínas

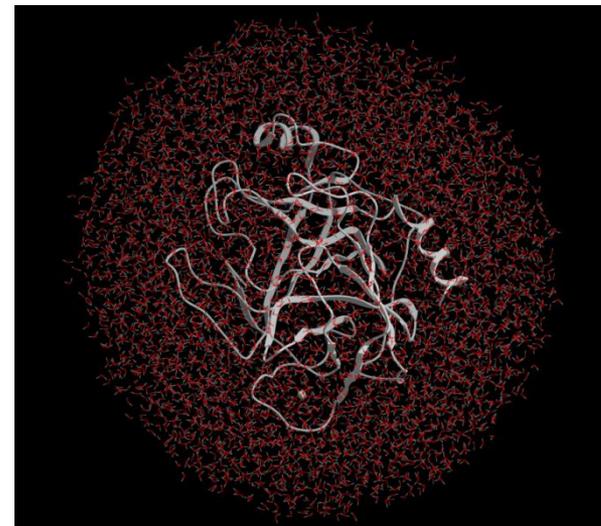
- Degradación de estructuras proteínicas por efecto de enzimas (peptidasas)
- Tripsina, pepsina, quimotripsina , etc.
- Actúan en nuestro sistema digestivo
- Temperaturas óptimas (37-50 °C)



MALDI-TOF



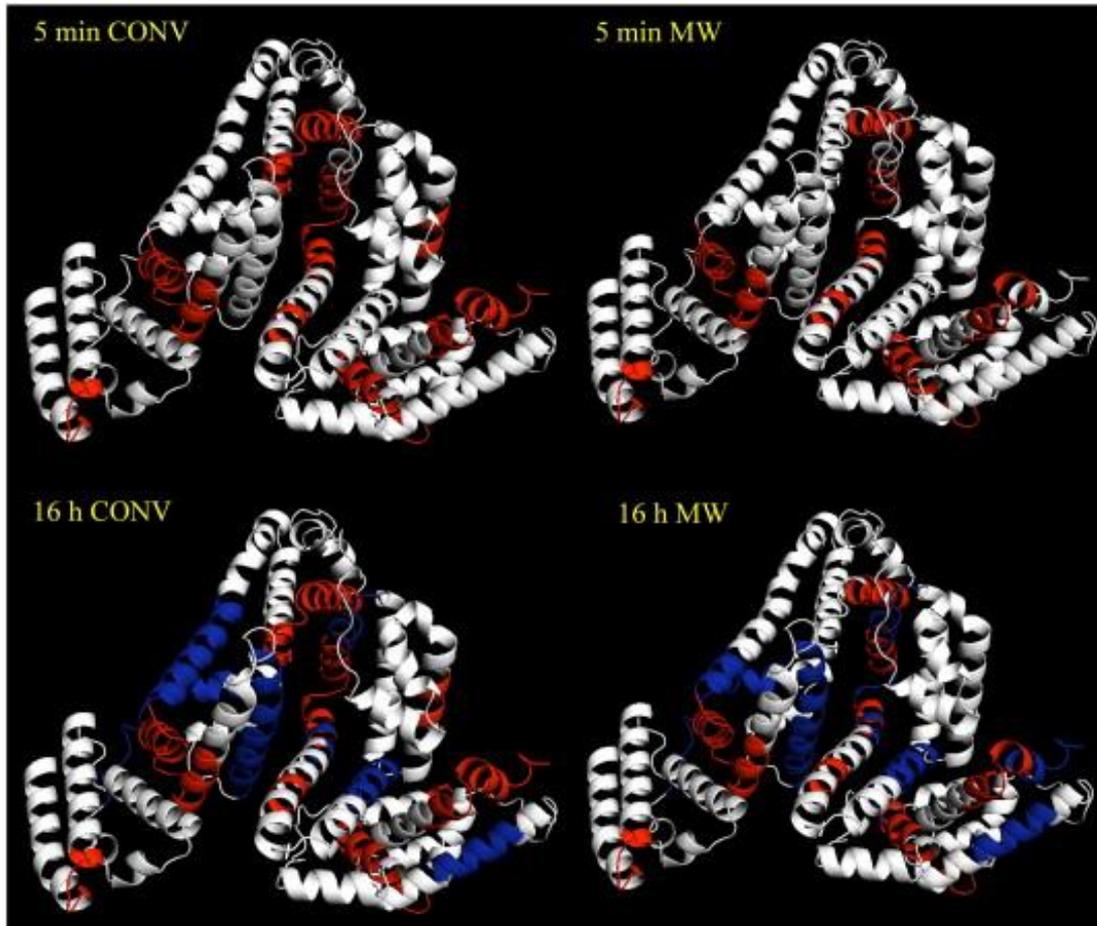
SDS-Page



Modelo
computacional
de la tripsina

Efecto de Microondas en la Digestión Enzimática

Comparación de Resultados de Calentamiento Convencional y MO



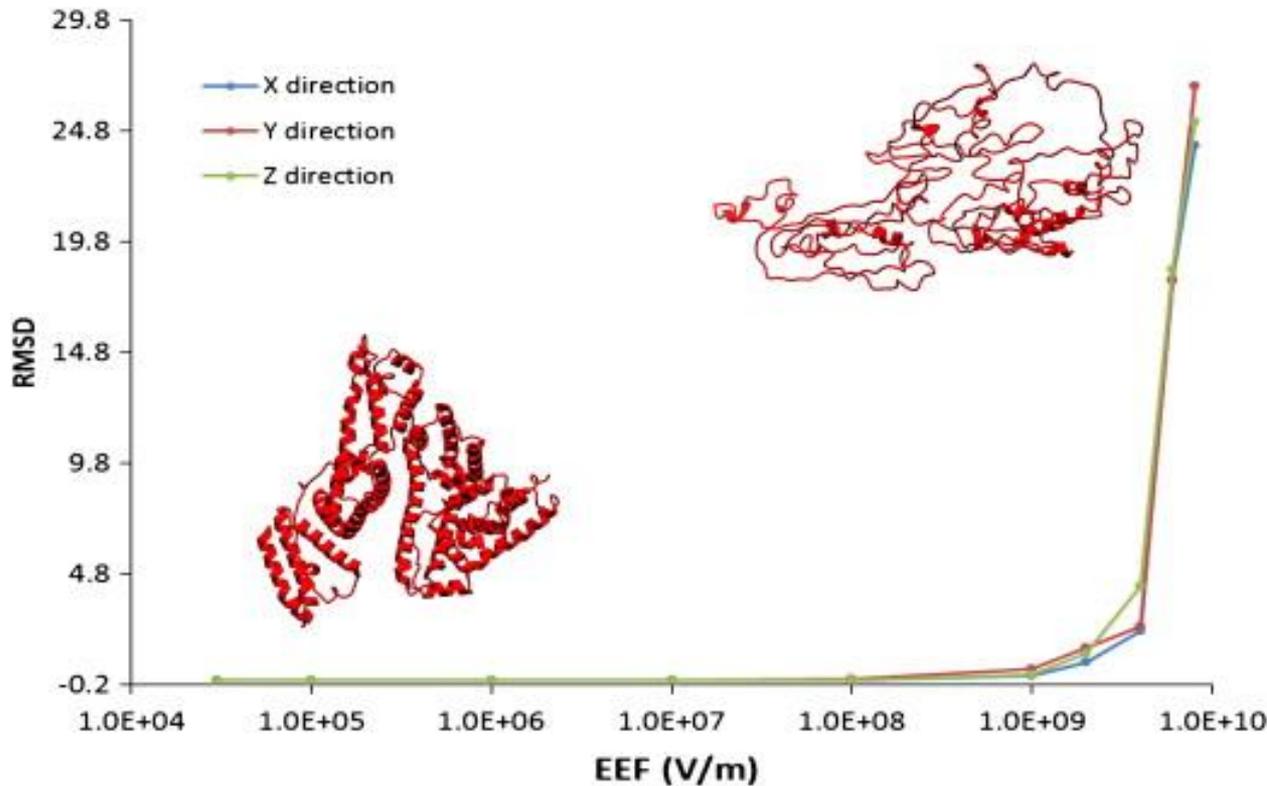
- *Mismas fragmentaciones con o sin irradiación*
- *Independiente de la duración de la irradiación (5 min, 16 h)*
- *C-acilación favorecida*

Técnicas empleadas

- *SDS-Page*
(electroforesis en gel)
- *MALDI-TOF-MS*
(desorción/ionización láser asistida por matriz con detección de iones)

Efecto de Microondas en la Digestión Enzimática

Modelización Teórica del Efecto de Campos Eléctricos



Modelo

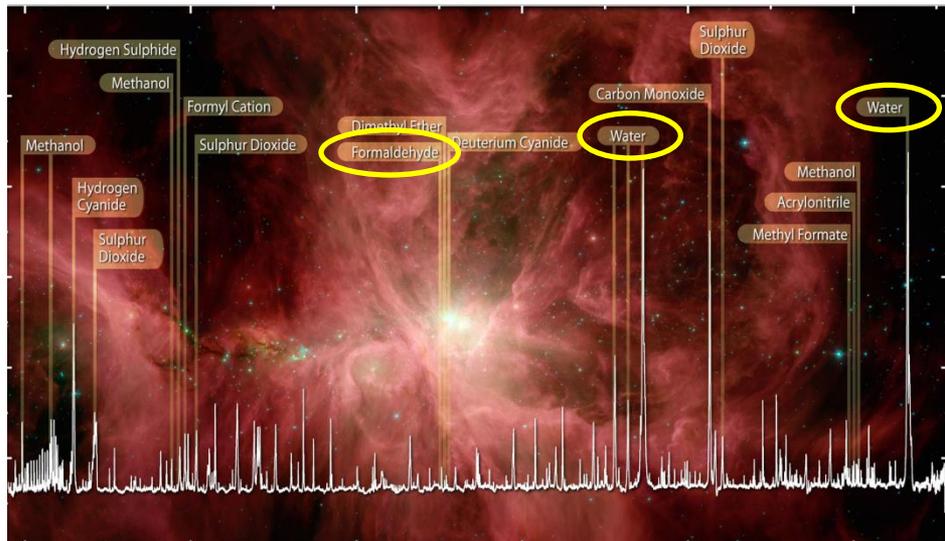
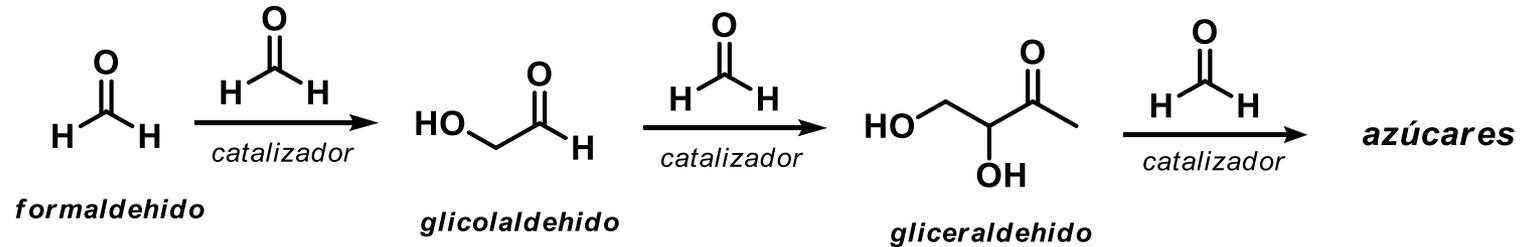
- Mecánica molecular
- Efecto de disolvente incluido
- Aplicación de campos eléctricos crecientes

Intensidad del campo generado durante irradiación con MO

“El campo generado por el microondas, es 4-5 órdenes de magnitud menor al necesario (teórico) para cambiar la estructura de la proteína”

Origen de los primeros Azúcares y su Quiralidad

Reacción de la Formosa Catalizada por Dipéptidos

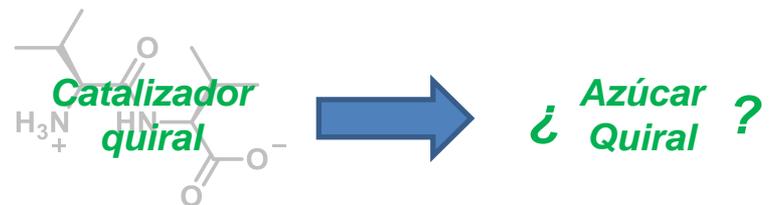


Espectro IR de la Nebulosa de Orión

Compuestos orgánicos sencillos como formaldehido abundan en el espacio exterior, en condiciones abióticas

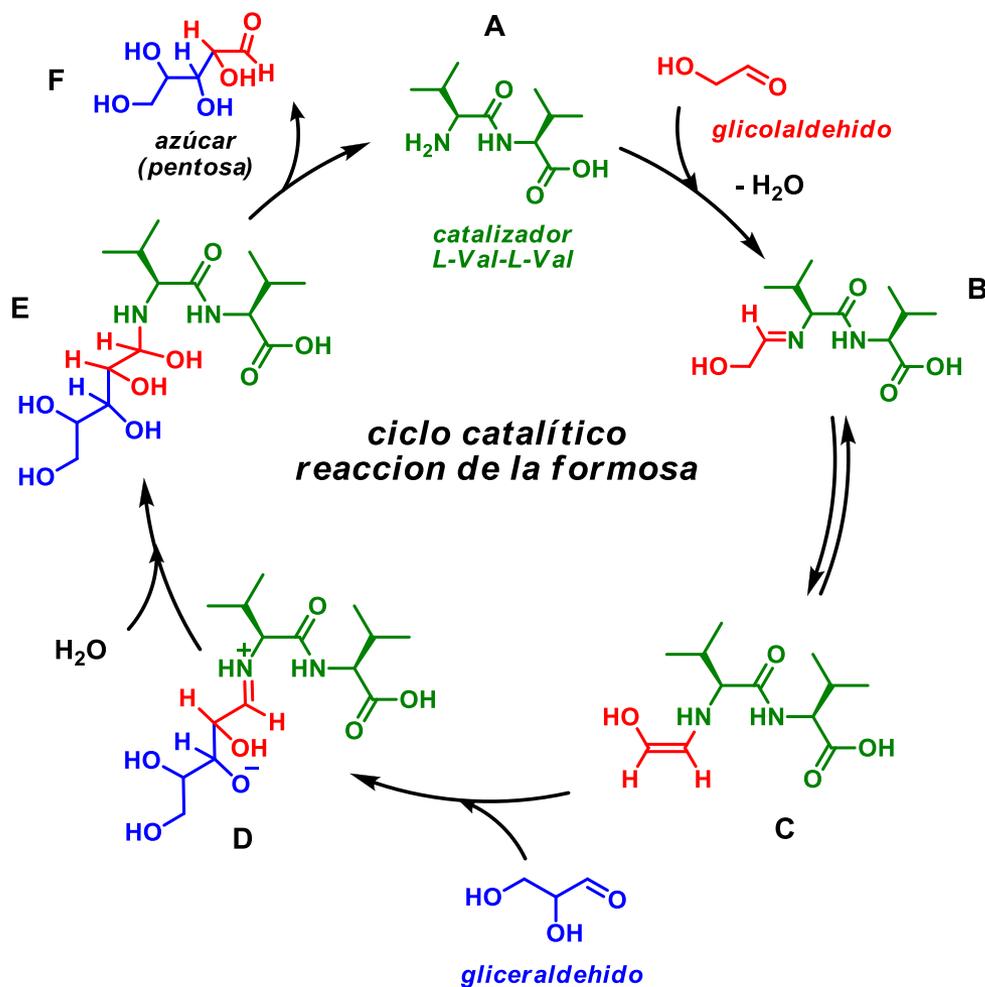
Reacción de la Formosa

- Formación de azúcares a partir de moléculas sencillas (formaldehido)
- Reacción tipo aldólica catalizada por bases
- Puede darse en las condiciones que tendría una Tierra primitiva (agua, temperatura ambiente, etc.)

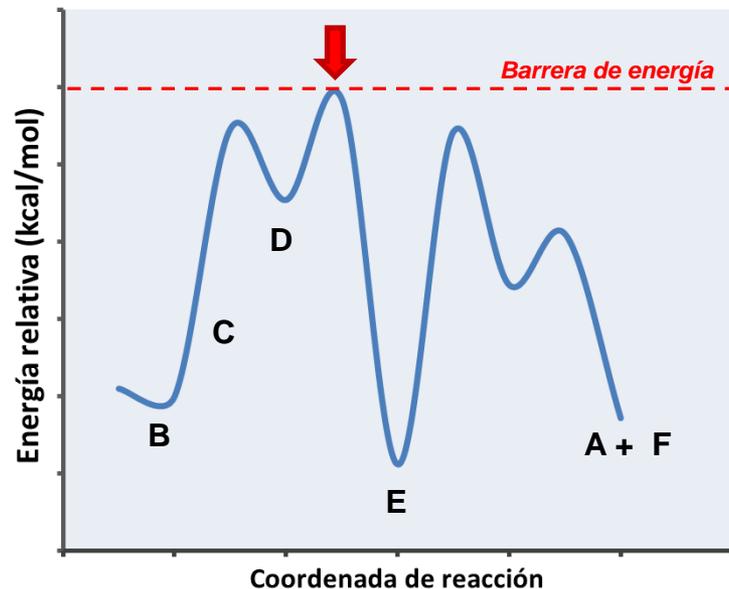


Origen de los primeros Azúcares y su Quiralidad

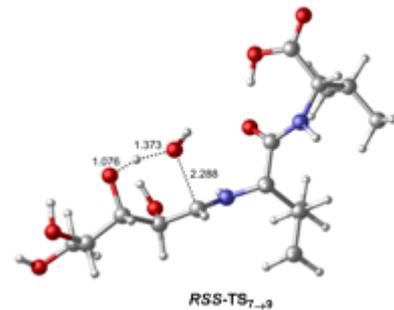
Estudio teórico del ciclo catalítico



Perfil de energía para el caso de la Arabinosa

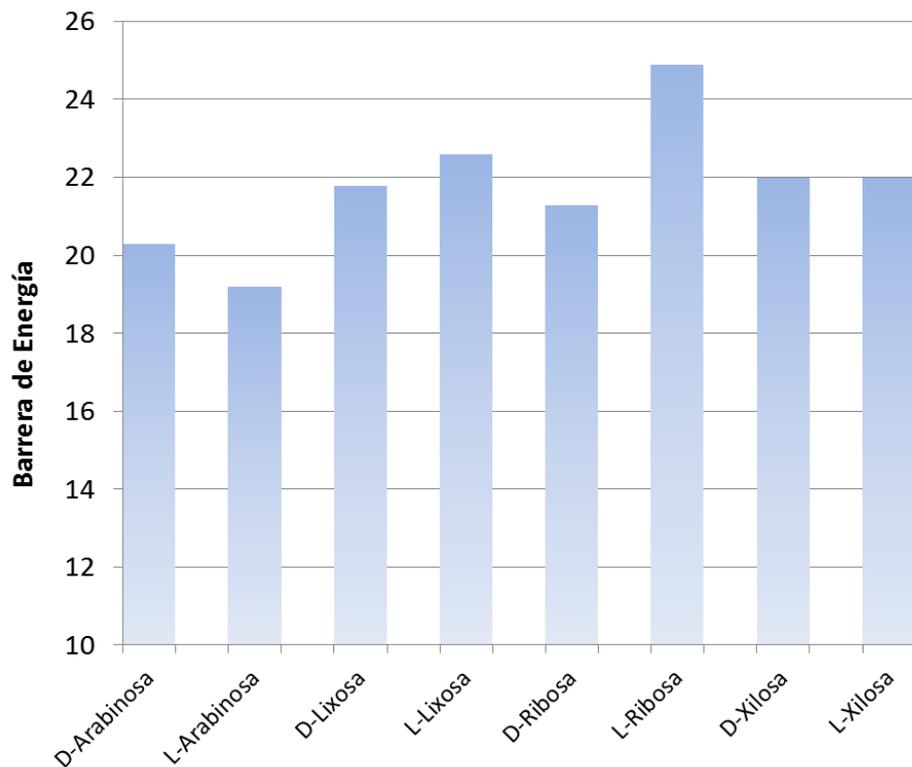


➤ Etapa clave: hidrólisis D → E



Origen de los primeros Azúcares y su Quiralidad

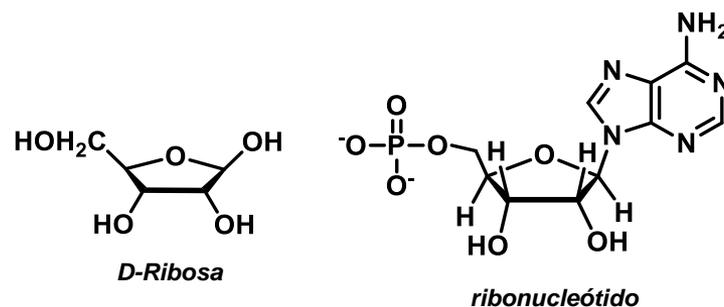
Análisis de las Barreras de Energía en la Etapa Clave



Estereoselección

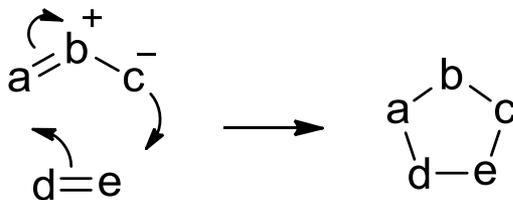
- *L-Arabinosa es el azúcar favorecido*
- *Importante estereoselección de la D-Ribosa sobre L-Ribosa*
- *Isómero D también favorecido para Xilosa*

“Los datos teóricos obtenidos (con LUSITANIA) concuerdan con los hallazgos experimentales anteriormente descritos”

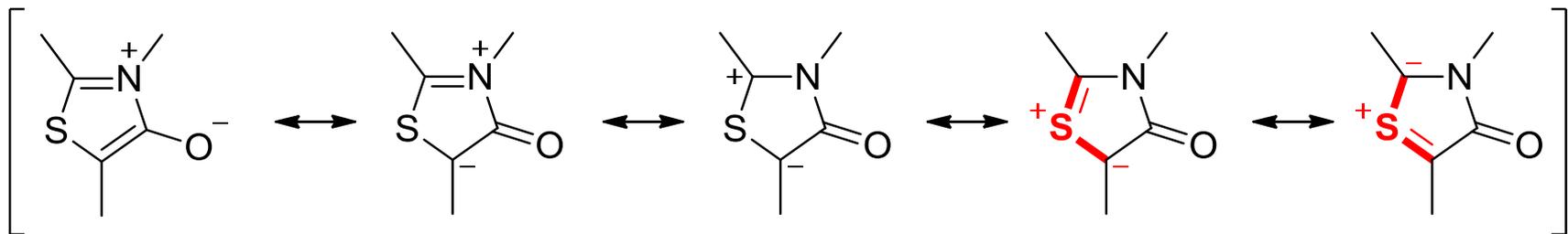


Tionación de tioisomünchnonas. Evidencia de una cicloadición 1,3-dipolar no concertada

Mecanismo concertado aceptado para una cicloadición 1,3-dipolar

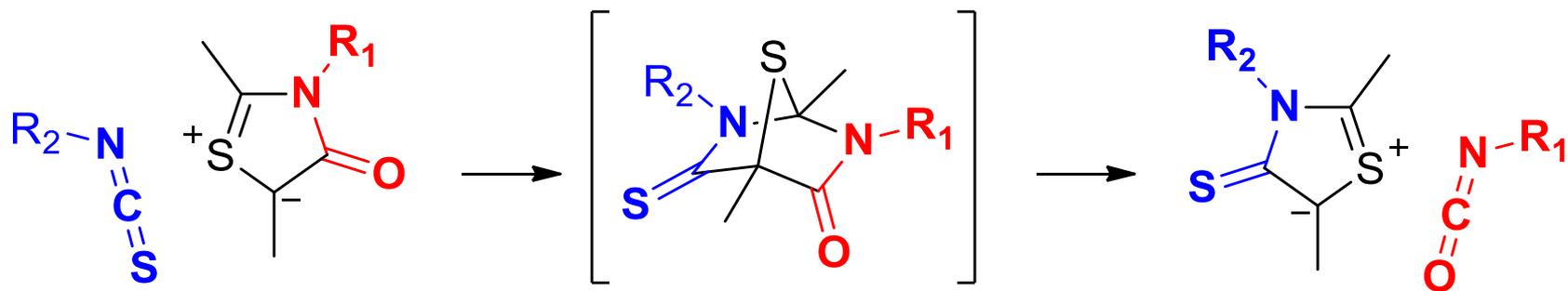


Tioisomünchnonas: 1,3-dipolos heterocíclicos

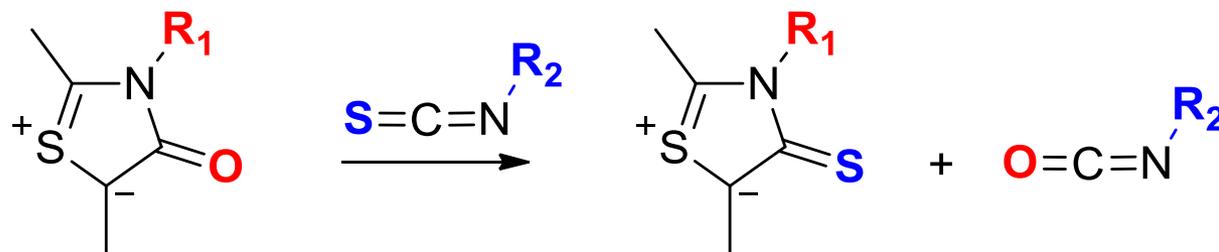


Tionación de tioisomünchnonas. Evidencia de una cicloadición 1,3-dipolar no concertada

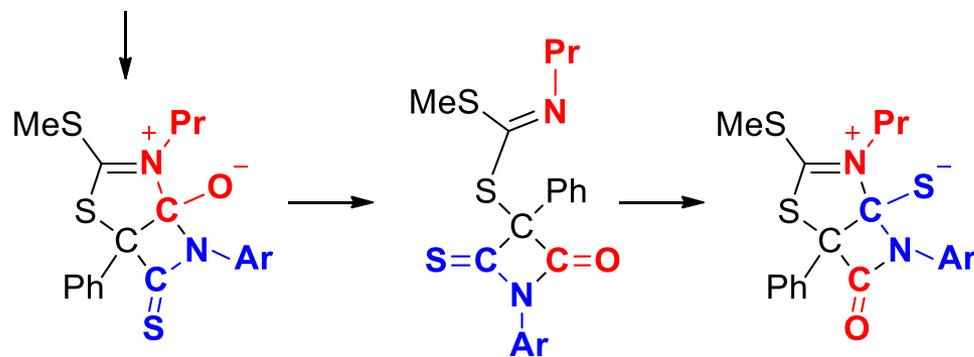
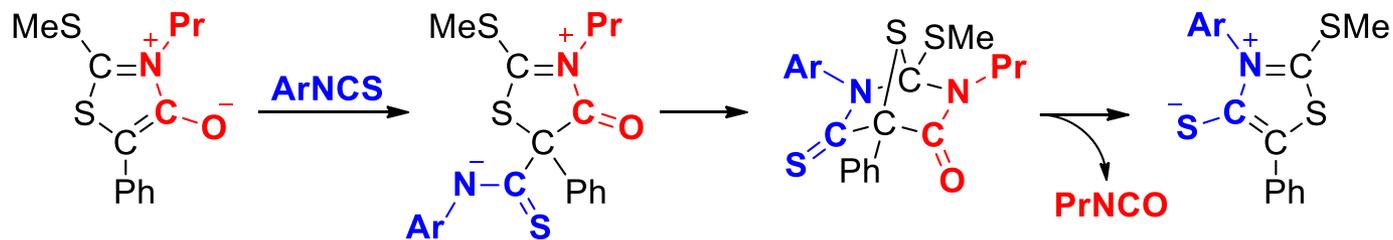
Cicloadición de tioisomünchnonas con isotiocianatos: Resultado esperado



Cicloadición de tioisomünchnonas con isotiocianatos: Resultado encontrado

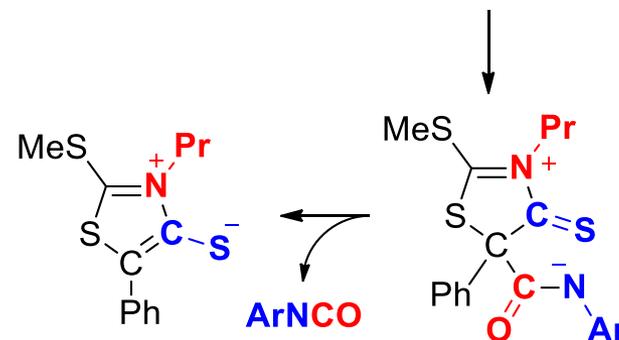


Tionación de tioisomünchnonas. Evidencia de una cicloadición 1,3-dipolar no concertada



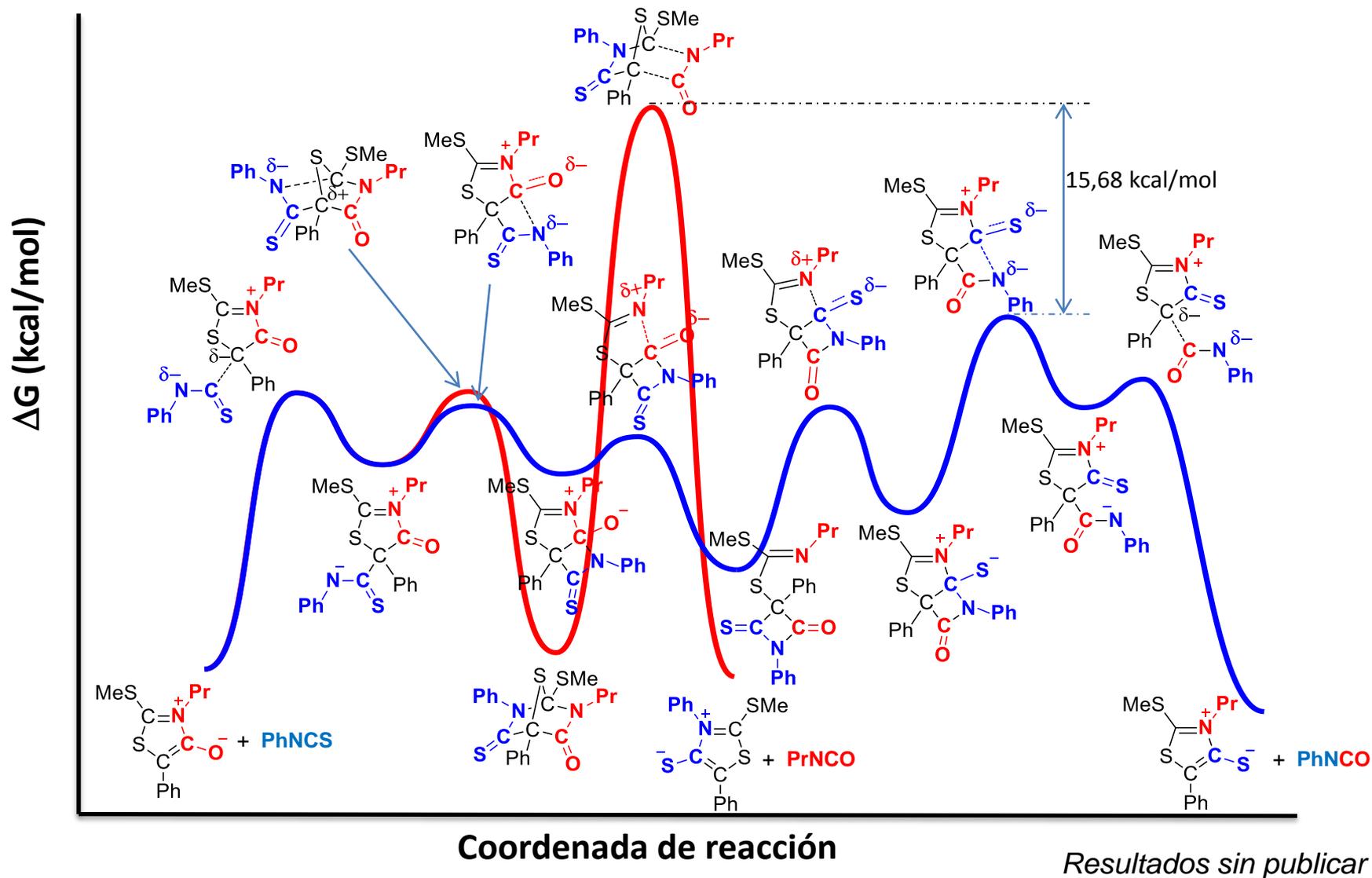
Cálculos DFT [M06-2X/6-311+G(d,p); tolueno]

- Simulación de mecanismos alternativos
- Determinación de todas las estructuras de transición
- Barreras de energía



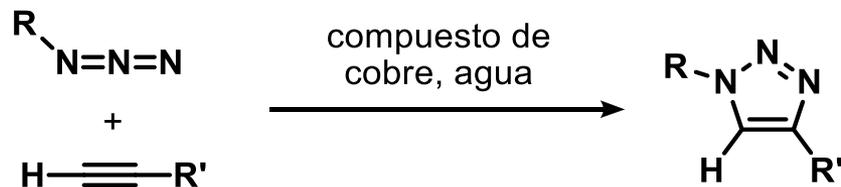
Resultados sin publicar

Tionación de tioisomünchnonas. Evidencia de una cicloadición 1,3-dipolar no concertada



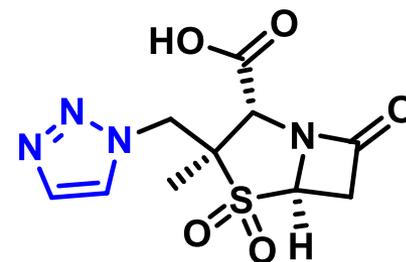
Reacción "Click" de Formación de Triazoles

Catálisis con cobre: proceso sencillo, eficaz y selectivo

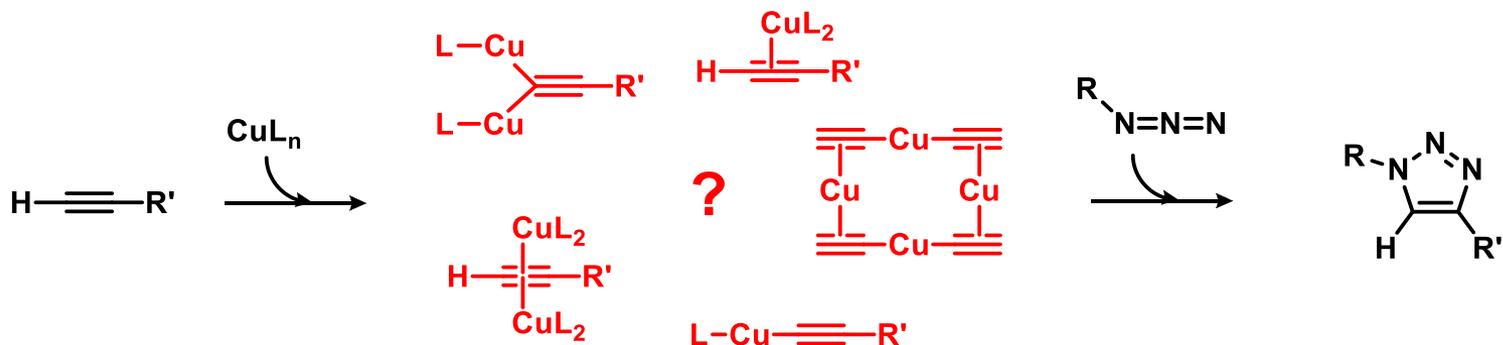


Triazoles

- *Compuestos de gran importancia biológica*
- *Preparación de antibióticos y fungicidas*
- *Preparación por adición de azidas y alquinos*



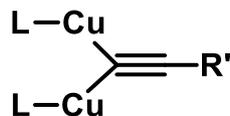
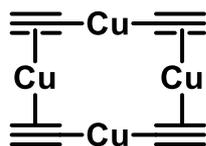
¿Cuál es la naturaleza de los intermedios?



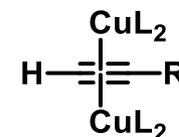
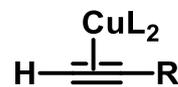
Reacción "Click" de Formación de Triazoles

Evaluación de los posibles intermedios

Acetiluros

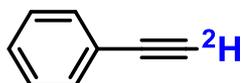
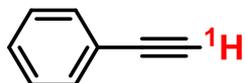


Complejos π



Marcaje isotópico

- Empleo de reactivos enriquecidos con ciertos isótopos
- Prueba experimental de la naturaleza del mecanismo e intermedios
- Permite determinar cómo se unen cobre y reactivo

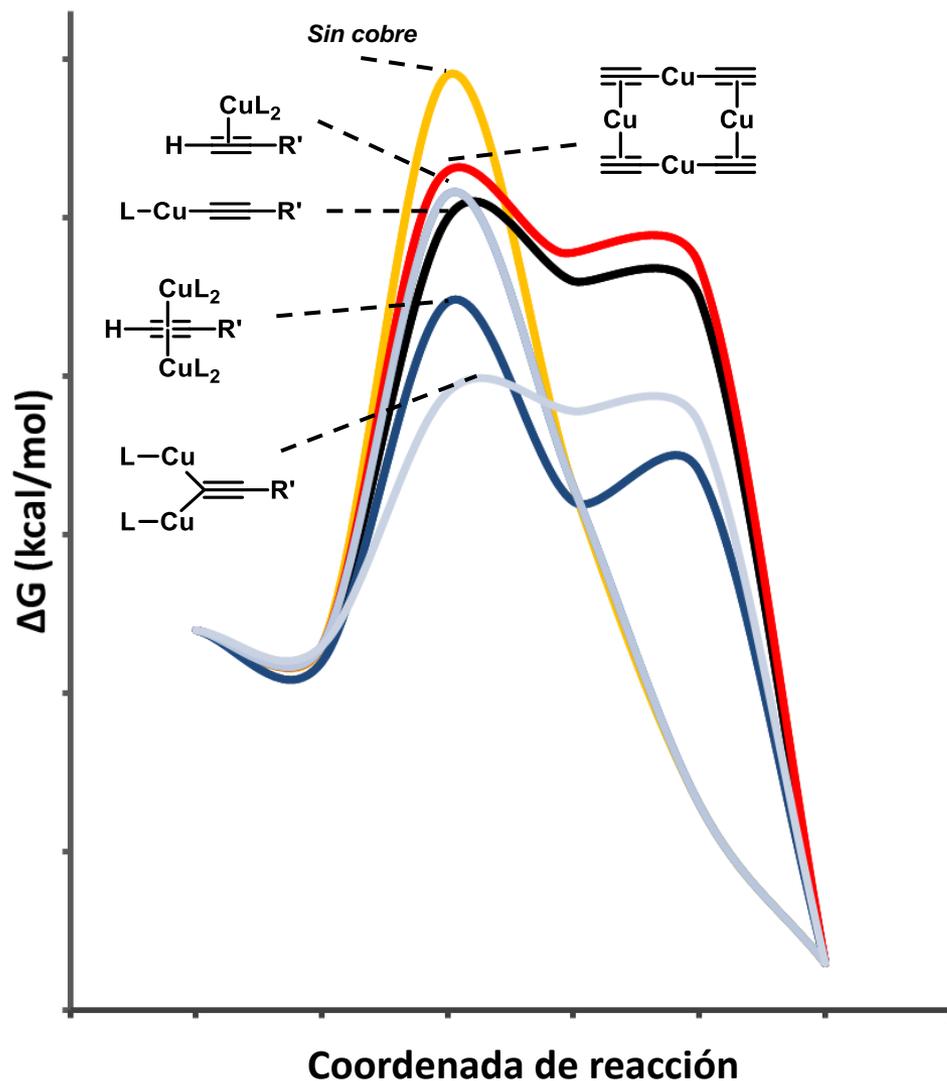


Cálculos DFT

- Simulación de todos los posibles mecanismos
- Cálculo de energías de activación

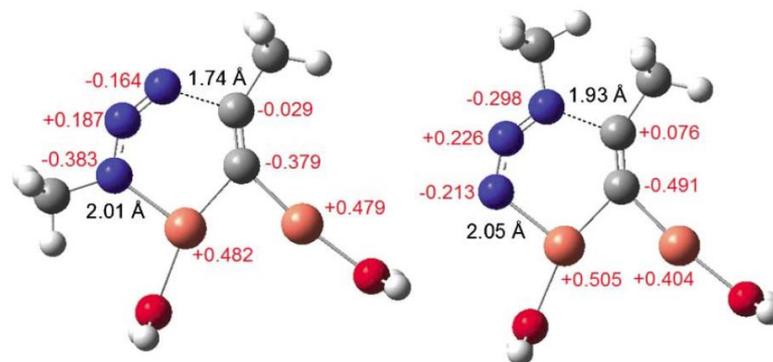
Reacción "Click" de Formación de Triazoles

Modelización del mecanismo para cada intermedio



Acetiluro con Átomos de Cobre

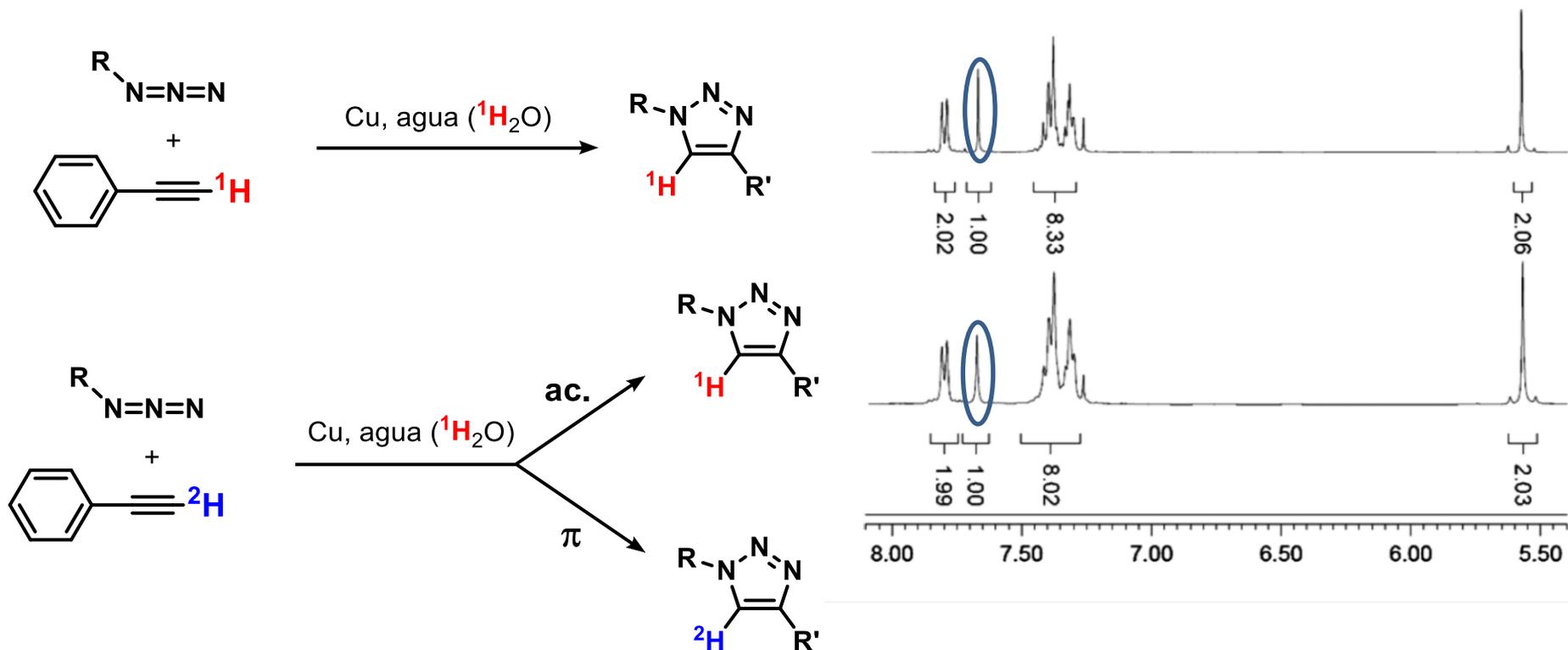
- Sistema con la menor barrera de energía
- Explica la cinética de segundo orden para el metal
- Explica la selectividad de la reacción



Estructura de los estados de transición más probables

Reacción "Click" de Formación de Triazoles

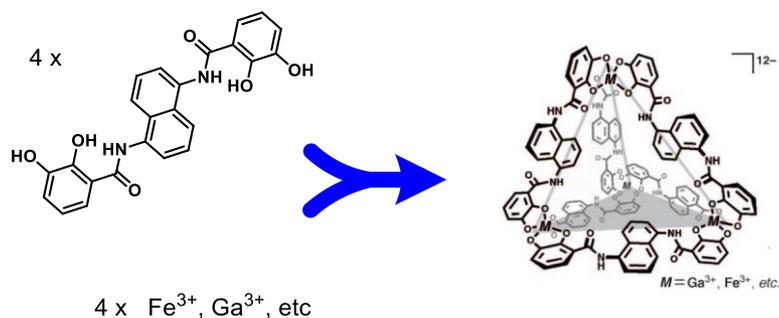
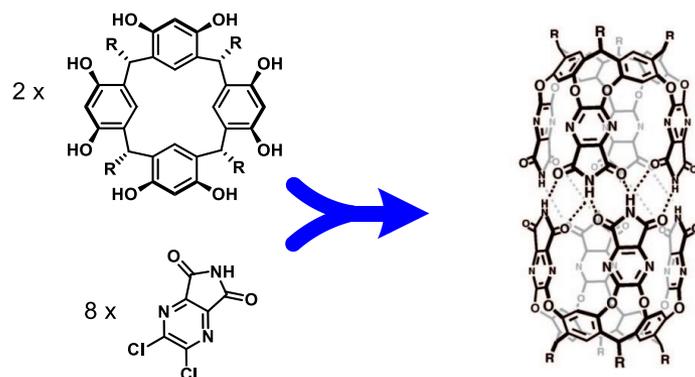
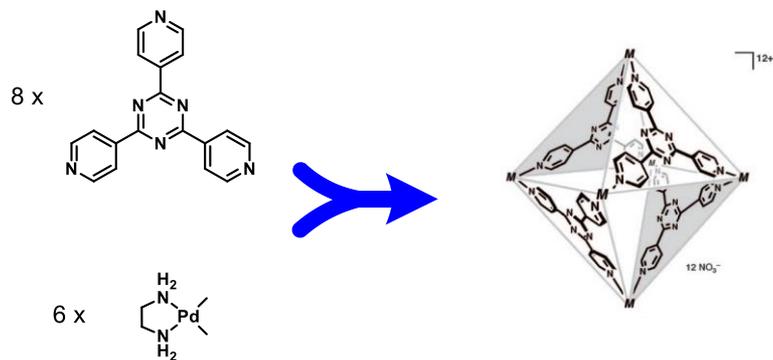
Experiencias de marcaje isotópico



- Espectros de ^1H -RMN muestran el intercambio con protones del agua
- La participación de intermedios tipo acetiluro queda demostrada

Catálisis mediante "Cápsulas" Moleculares

Creación de cavidades a nivel molecular para alojar reacciones

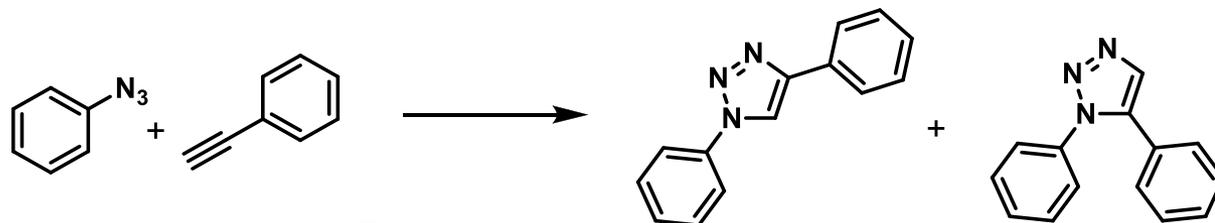


Autoensamblaje

- *Ensamblaje mediante coordinación con metales o puentes de hidrógeno*
- *Variedad de tamaños y formas*
- *Fuerzas de ensamblaje débiles: sistemas dinámicos*
- *Alta afinidad de determinados reactivos: confinamiento en la cápsula → reacción*

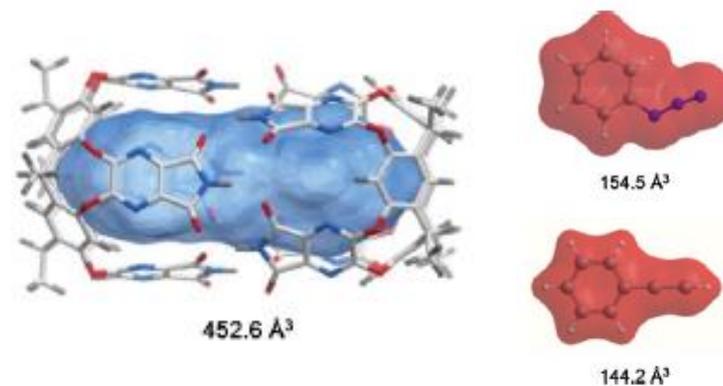
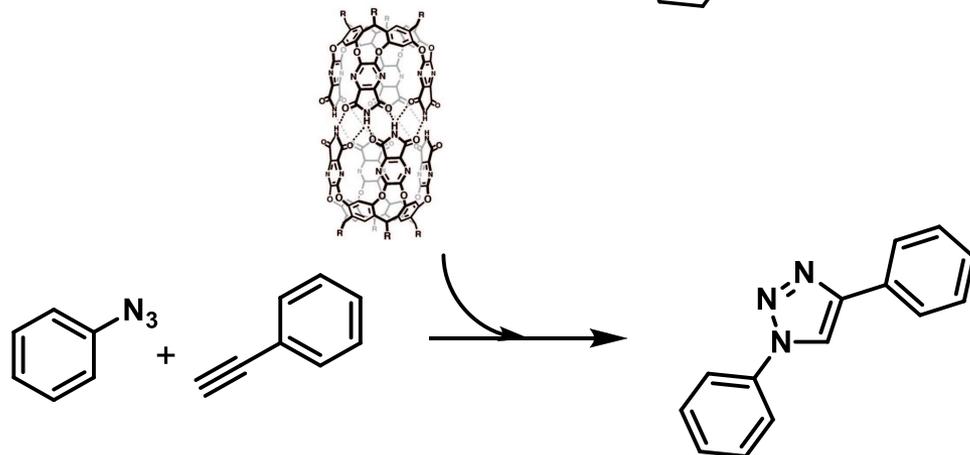
Catálisis mediante "Cápsulas" Moleculares

Caso de estudio: reacción "click" para formar triazoles



Reacción problemática

- Muy lenta
- Falta de selectividad: mezcla de productos!



Tamaño adecuado para alojar una reacción

Adición de una cápsula molecular

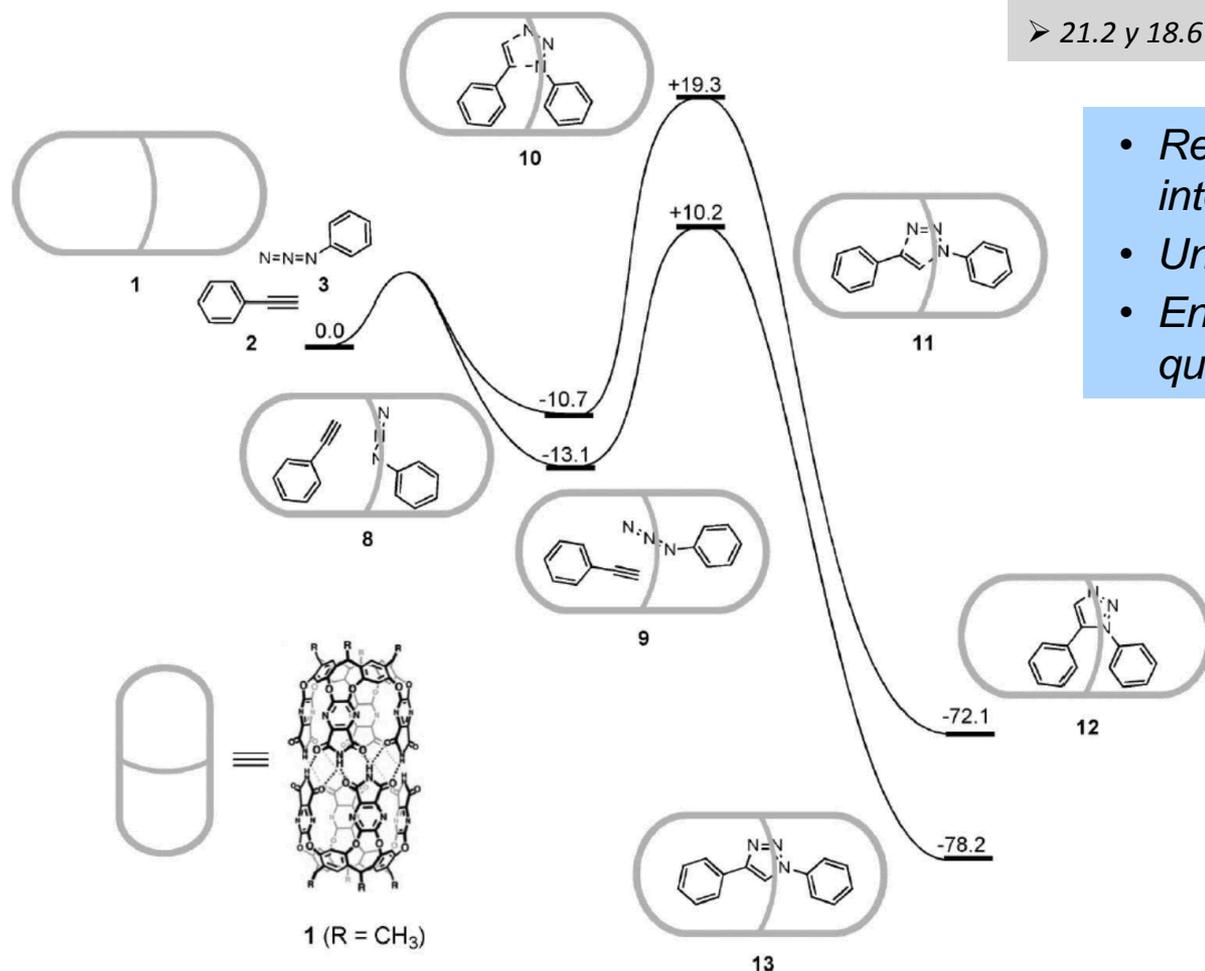
- Reacción completamente selectiva
- Unas 1000 veces más rápida!
- Alta afinidad de determinados reactivos: confinamiento en la cápsula → reacción

Catálisis mediante "Cápsulas" Moleculares

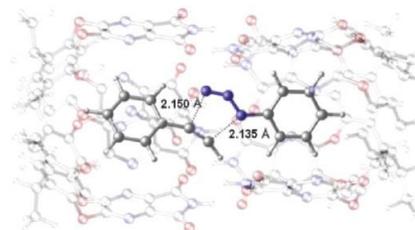
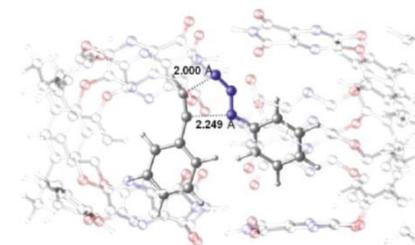
Caso de estudio: reacción "click" para formar triazoles

Barreras de energía sin cápsula

➤ 21.2 y 18.6 kcal/mol para las dos posibles reacciones



- Reactivos estabilizados en el interior de la cápsula
- Un sólo producto es favorecido
- Energía necesaria mucho menor que en ausencia de la cápsula



Why Supercomputers?

“**Yellowstone**”, one of the World’s top 20 fastest supercomputers, began operations on October 2012.

It will be used to investigate complex geoscience research questions about weather, earthquakes, and climate change.

Located in Wyoming, the site has the advantage of **adequate electrical power** available for a new data center, as well as **physical space** for future expansion



Agradecimientos

Dr. Martín Ávalos

Dr. Reyes Babiano

Dr. David Cantillo (Graz, AT)

Dr. José Luis Jiménez

Dr. R. Fernando Martínez (Oxford, UK)

Dr. Juan C. Palacios

Dr. José Luis Bravo

MCINN/FEDER: Proyecto CTQ2010-18938/BQU

Junta-Extremadura/FEDER: Grant GR10049

