

RESÚMENES DE TESIS DOCTORALES

Como venimos haciendo en los últimos números, indicamos en primer lugar la relación de Tesis Doctorales leídas a partir de la última ya mencionada y, a continuación, los resúmenes cuyos autores nos han hecho llegar.

Sección de Físicas

• D. Daniel Rodríguez Pérez: *"Contribución al estudio de la formación de depósitos de partículas submicrónicas mediante técnicas de simulación discreta"*.

DIRECTOR: Dr. J. Carlos Antoranz Callejo.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

FECHA DE LECTURA: 28 de noviembre de 2005.

• D. David García Aldea: *"Desarrollo y estudio de funcionales cinéticos de la densidad electrónica"*.

DIRECTOR: Dr. José Enrique Alvarellos Bermejo.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude*.

FECHA DE LECTURA: 23 de junio de 2006.

• D. Miguel Ángel de la Casa de Julián: *"Resonancia dependiente del tamaño del sistema y atenuación de ondas espirales en medios excitables"*.

DIRECTOR: Dr. F. Javier de la Rubia Sánchez.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude*.

FECHA DE LECTURA: 10 de octubre de 2006.

Sección de Matemáticas

• D. Rubén Vígara Benito: *"Representación de 3-variedades por esferas de Dehn rellenantes"*.

DIRECTOR: Dr. José M.^a Montesinos Amilibia.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

FECHA DE LECTURA: 10 de febrero de 2006.

• D. José Luis García Heras: *"Construcción de polígonos hiperbólicos y aplicación a las regiones fundamentales de grupos cristalográficos no euclídeos"*.

DIRECTOR: Dr. Ernesto Martínez García.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

FECHA DE LECTURA: 16 de junio de 2006.

• D.^a Raquel Águeda Maté: *"El Espacio de Schottky de género 2"*.

DIRECTORES: Dr. Ernesto Martínez García y Dra. Caroline Series.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

FECHA DE LECTURA: 29 de junio de 2006.

Sección de Químicas

• D.^a Esther Asedegbega Nieto: *"Hidrogenaciones selectivas sobre catalizadores metálicos (Ru, Ni, Cu) soportados en grafito"*.

DIRECTORES: Dr. Antonio Guerrero Ruiz y Dra. Inmaculada Rodríguez Ramos.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

FECHA DE LECTURA: 16 de diciembre de 2005.

• D. Fernando Herranz Rabanal: *"Receptores sintéticos: Estudio teórico y experimental de su interacción con ureas"*.

DIRECTORAS: Dra. Rosa M.^a Claramunt Vallespí y Dra. M.^a Dolores Santa María Gutiérrez.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude*.

FECHA DE LECTURA: 16 de febrero de 2006.

• D.^a Cristina Díaz Morillo: *"2-Metilennorbornanos C1-sustituidos derivados de alcanfor y fencona: Nuevas aplicaciones en síntesis estereoselectiva"*.

DIRECTORES: Dr. Enrique Teso Villar, Dra. Amelia García Fraile y Dr. Santiago de la Moya Cerero.

CALIFICACIÓN: Sobresaliente *cum laude*.

FECHA DE LECTURA: 5 de mayo de 2006.

Dinámicas poblacionales en biología

D. Carlos Escudero Liébana. Autor
D. F. Javier de la Rubia Sánchez. Director
Departamento de Física Fundamental
Fecha de lectura: 15 de marzo de 2005
Calificación: Sobresaliente *cum laude*

El objeto de esta tesis doctoral ha sido el estudio de la dinámica de cierto tipo de poblaciones bio-

lógicas. Aunque se trata de un problema que ha sido tradicionalmente estudiado desde el punto de vista

de la ecología, su carácter cuantitativo hace que sea posible considerarlo desde un punto de vista teórico más propio de ciencias como la física o la matemática. En concreto, el objeto de estudio de una dinámica poblacional es la evolución, tanto espacial como temporal, de la densidad de la población bajo consideración y la determinación de su tendencia al crecimiento o a la desaparición.

La historia del análisis matemático de las dinámicas ecológicas es larga, y ha dado lugar a modelos ya clásicos como los de Malthus-Verhulst y Lotka-Volterra. Este tipo de modelos ha sido muy útil para entender algunas de las propiedades de las poblaciones, pero, como toda teoría, tiene su rango de validez. Una de las mayores suposiciones de estos modelos es el asumir una densidad continua, mientras que el número real de constituyentes de la población ha de ser entero. Esta aproximación falla cuando las densidades son bajas y se hace necesario un nuevo tipo de descripción matemática. Ejemplo estereotípico de este problema es la dinámica de una población cercana a la extinción. En este caso, las densidades son bajas por definición y no está justificado el uso de modelos continuos.

Uno de los problemas estudiados en la tesis ha sido la interrelación entre el tamaño del hábitat de una especie natural y sus probabilidades de

extinción. Los modelos tradicionales han sido substituidos en este caso por otros más sofisticados, consistentes en teorías cuánticas de campos y ecuaciones diferenciales estocásticas, capaces de describir, de forma matemática no ambigua, el carácter discreto de la población. Este análisis ha revelado que el tamaño del hábitat necesario para que la especie sobreviviese era muy superior al predicho por las teorías continuas, conclusión que puede afectar a la manera de diseñar estrategias de protección de especies naturales.

Otro ejemplo de aplicación más concreto de esta teoría ha sido el estudio de la aparición de epidemias del virus del Hanta. Este virus es común en ciertas regiones del continente americano, donde se transmite frecuentemente entre ratones, inmunes a esta enfermedad. Sin embargo, esta afección puede transmitirse a los seres humanos por medio del contacto con los roedores, para quienes resulta en fiebres hemorrá-

gicas y en una alta probabilidad de fallecimiento. El origen de una epidemia involucra igualmente un número bajo de individuos infectados, y, por lo tanto, es necesario un análisis por medio de ecuaciones diferenciales estocásticas. Éste nos ha revelado la estructura del mecanismo de nucleación de la epidemia, y nos ha permitido identificar varias fases que aparecen en la misma. En este caso, el análisis se ha extendido también al efecto de la evolución estacional, ya que numerosos trabajos de campo han mostrado una fuerte conexión entre la variación climática y la aparición de epidemias. En este caso, mediante el análisis del sistema dinámico que modela el problema hemos comprobado que el transcurso de las estaciones puede facilitar la aparición de brotes de la enfermedad. Estos resultados teóricos clarifican ciertos aspectos de la transmisión de la enfermedad y podrían tener relevancia en el desarrollo de estrategias de prevención.

Desarrollo y estudio de funcionales cinéticos de la densidad electrónica

D. David García Aldea. Autor
D. José Enrique Alvarellos Bermejo. Director
Departamento de Física Fundamental
Fecha de lectura: 23 de junio de 2006
Calificación: Sobresaliente *cum laude*

INTRODUCCIÓN. CÁLCULOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

El problema del cálculo de la estructura electrónica es de capital importancia tanto en física como en química. Gracias al desarrollo de la mecánica cuántica durante el primer tercio del siglo pasado, disponemos de una poderosa herramienta para la descripción de los sistemas microscópicos. Virtualmente, la ecuación para el hamiltoniano de cualquier sistema de interacciones conocidas puede ser escrita exacta-

mente dentro de la formulación de la mecánica cuántica. Olvidándonos de la estructura nuclear y atendiendo sólo a las interacciones entre los núcleos y los electrones —cuyas interacciones son perfectamente conocidas y de tipo coulombiano— podemos ver que esto comprende un gran número de sistemas de los estudiados en física y química: átomos, moléculas, clusters, cristales,... Si pudiéramos resolver dicho hamiltoniano, podríamos hallar todas las propiedades mensurables de un sistema dado. El problema es que dicho hamiltoniano sólo puede

ser resuelto exactamente para sistemas extremadamente sencillos como el átomo de hidrógeno. La ambición por sobrepasar esta imposibilidad ha generado la formulación de numerosos métodos aproximados con la intención de resolver la ecuación de autovalores del hamiltoniano, que es una ecuación de Schrödinger independiente del tiempo. Éstos son los ampliamente utilizados métodos de Hartree-Fock, Möller-Plesset, interacción de configuraciones, etc. Dichos métodos pueden resolver aproximadamente la ecuación de Schrödinger, pero tienen un coste computacional que escala muy desfavorablemente con el número de electrones del sistema. Esto implica que si bien pueden ser aplicados en tiempos razonables a sistemas con pocos electrones, se manifiestan inútiles para sistemas grandes, siendo intratables los cálculos que implican unos cuantos miles de electrones. Así, cálculos sobre moléculas bioló-

gicas de tamaño apreciable —como las proteínas— o sobre superceldas grandes no son planteables.

TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD

La teoría del funcional de la densidad (DFT) es hoy en día la herramienta estrella en el cálculo de estructura electrónica. A diferencia de los métodos mencionados anteriormente no trata a los electrones individualmente, sino que adjudica todo el protagonismo a la densidad electrónica del sistema. De este modo, se plantea que el estado fundamental de un sistema de electrones queda totalmente determinado con el conocimiento de la densidad electrónica y se demuestra que existe un funcional de la energía total que, minimizado, suministra tanto la energía del estado fundamental, como la densidad electrónica. Este resultado es demostrado por **Hohenberg y Kohn** en 1964. Dicho funcional es desconocido por lo que, un año después, **Kohn y Sham** propusieron el método que lleva su nombre y que consigue calcular exactamente gran parte de la energía. De nuevo, el problema es que dicho método implica el uso de funciones monoeléctricas y llegamos de nuevo al engoroso escollo del escalamiento con el tamaño del sistema. Como alternativa a este método, el esquema denominado “orbital-free” pretende recoger el espíritu de la formulación original de la teoría y formular un funcional que no dependa de funciones monoeléctricas, sino únicamente de la densidad electrónica. Los esfuerzos de la comunidad científica en este tema de investigación han sido relativamente escasos comparados con los realizados en las aproximaciones en el esquema Kohn-Sham pero resulta atractivo principalmente por dos motivos. En primer lugar, existen preguntas teóricas básicas acerca del objeto matemático que constituye el funcional cuya existencia ha sido demostrada pero cuya forma es desconocida. En segundo lugar, existe un

enorme interés de carácter práctico, mientras que todos los métodos mencionados adolecen del problema del escalamiento, el esquema “orbital-free” al depender de la densidad electrónica exclusivamente tendría la ventaja de presentar un escalamiento con el tamaño del sistema mucho más ventajoso. De hecho, es potencialmente posible encontrar un escalamiento de tipo lineal en aproximaciones a dicho funcional.

ESTUDIO LOCAL DE LOS FUNCIONALES CINÉTICOS

El funcional de la energía total, dentro del esquema de Kohn-Sham, queda dividido en cuatro partes:

$$E[n(\mathbf{r})] = T_s[n(\mathbf{r})] + V[n(\mathbf{r})] + J[n(\mathbf{r})] + Exc[n(\mathbf{r})]$$

donde $T_s[n(\mathbf{r})]$ es un funcional de la densidad electrónica $n(\mathbf{r})$ que tiene el valor de la energía cinética de un sistema ficticio no interactuante que genere la misma densidad electrónica que el sistema interactuante. $V[n(\mathbf{r})]$ es la energía que tienen los electrones por estar sometidos al campo creado externo creado por los núcleos. $J[n(\mathbf{r})]$ es la llamada energía de Hartree que corresponde a la repulsión electrostática clásica de la densidad electrónica y, por último, $Exc[n(\mathbf{r})]$ es el denominado funcional de intercambio-correlación que recoge todos los efectos de carácter cuántico que no están recogidos en el funcional cinético. Mientras que $V[n(\mathbf{r})]$ y $J[n(\mathbf{r})]$ son conocidos explícitamente en función exclusivamente de la densidad electrónica, el funcional de intercambio-correlación ha de ser aproximado, pero representa un término de al menos un orden de magnitud menor que los otros tres. Por último, el funcional cinético puede ser calculado exactamente pero haciendo uso de funciones monoeléctricas y es, por tanto, el que implica el mayor costo computacional.

En el esquema “orbital-free” el funcional cinético es aproximado. En el trabajo de esta tesis doctoral

hemos realizado una exhaustiva recopilación de los funcionales cinéticos formulados hasta la fecha. Estos funcionales habitualmente han sido puestos a prueba atendiendo a las energías totales que son capaces de producir comparando éstas con el resultado exacto obtenido mediante el método de Kohn-Sham. En este trabajo se ha desarrollado un método que es capaz de testar los funcionales atendiendo a su comportamiento local. Para ello, es necesario tener conocimiento de la densidad de energía cinética en todo punto del espacio. Hemos tenido que desarrollar una medida que comparase las densidades de energía cinética exactas obtenidas mediante el método de Kohn-Sham, con las aproximadas obtenidas con los funcionales formulados. Además, ha sido imprescindible lograr que dicha medida sea independiente del tamaño del sistema y aproximadamente constante para cada funcional.

Este método de estudio que hemos desarrollado ha sido aplicado al estudio de los funcionales semilocales. Los funcionales semilocales son las aproximaciones más simples al funcional cinético. Estos funcionales corrigen al funcional de Thomas-Fermi, que es denominado aproximación local, mediante la introducción de una dependencia del funcional no sólo en la densidad electrónica local, sino también en el gradiente de la propia densidad. Estos funcionales manifiestan ciertas patologías de las cuales la principal es el hecho de no exhibir estructura cuántica en los perfiles de densidad electrónica que generan variacionalmente. Sin embargo, las energías obtenidas con ellos comparan relativamente bien con las exactas; de hecho, habitualmente se encuentran discrepancias inferiores al 1%. Los errores típicos que comete el funcional de Thomas-Fermi son del orden de una subestimación del 10%.

Sometidos los funcionales semilocales al método desarrollado encontramos un resultado sorprendente. Frente a la sistemática mejora que presentan estos funcionales en relación con el funcional de Tho-

mas-Fermi en la estimación de energías totales, nos encontramos con que empeoran sistemáticamente la calidad local; encontramos valores más desfavorables para el factor de calidad local de un funcional que hemos desarrollado. Éste es un resultado importante no reportado con anterioridad. Parece ser que las correcciones al funcional de Thomas-Fermi colocan la densidad de energía cinética adicional en regiones erróneas del espacio, y de este modo, por cancelación de errores, se mejoran las energías totales pero se empeora la calidad local. Es probable que la incapacidad para recuperar los efectos cuánticos esté relacionada con este hecho, a la vez que se pone de manifiesto que el funcional de Thomas-Fermi puede no ser el punto de partida ideal para el diseño de funcionales cinéticos.

DESARROLLO DE FUNCIONALES CINÉTICOS

Los funcionales cinéticos más sofisticados son los denominados funcionales no locales. En ellos no se tiene en cuenta únicamente la densidad electrónica en un determinado punto para evaluar la contribución a la densidad de energía cinética, sino que se tiene en cuenta el valor de la densidad electrónica en todos los otros puntos del espacio. Hasta el momento, los funcionales cinéticos más sofisticados son aquellos que reproducen la función respuesta lineal del gas de electrones libres.

Estos funcionales ofrecen como resultados buenas energías totales y la obtención de una estructura de capas incipiente, poniendo de manifiesto que son capaces de recuperar, al menos en parte, los efectos cuánticos que deben plasmarse en la densidad electrónica.

Las funcionales no locales construidos hasta la fecha incluyen siempre dos partes semilocales: el funcional de Thomas-Fermi, que es exacto para el gas de electrones libres, y el funcional de von Weizsäcker, que lo es para sistemas con una o dos partículas ocupando un único estado espacial. Finalmente, también incluyen una parte que es estrictamente no local que se basa en la forma matemática del funcional de Thomas-Fermi. En el trabajo de esta tesis hemos desarrollado nuevos funcionales cinéticos que reproducen la función respuesta lineal del gas de electrones libres siguiendo dos vías diferentes.

En primer lugar, hemos sistematizado la expresión matemática que pueden tener todos los funcionales no locales formulados en la literatura y hemos particularizado dicha expresión al diseño de una nueva familia de funcionales con parte no local de forma matemática tipo Thomas-Fermi. Estos funcionales se han construido de un modo diferente a los existentes, aunando las características deseables de ellos. Así hemos conseguido una familia funcional que puede ser utilizada para cálculos sobre sistemas localizados, aplicándose en espacio de posicio-

nes y, además, puede tener una evaluación con escalamiento lineal en sistemas extensos, aplicándose en espacio de momentos. Los funcionales anteriores solo disponían de una de estas dos ventajas.

En segundo lugar, hemos desarrollado un total de tres nuevos funcionales cuya parte no local está basada, no en el funcional de Thomas-Fermi, sino el funcional de von Weizsäcker; de este modo inauguramos toda una nueva forma matemática de escribir funcionales no locales que no había sido explorada hasta el momento. En el diseño de estos nuevos funcionales se ha tenido en cuenta que dispongan de las mismas ventajas con respecto a su evaluación de las que disponen los funcionales no locales basados en el funcional de Thomas-Fermi que también hemos desarrollado.

Todos estos nuevos funcionales, así como varios de los existentes en la literatura, han sido sometidos a las mismas pruebas comparándose tanto sus energías totales como la calidad local de sus aproximaciones con el método desarrollado en la primera parte de la tesis. Hemos encontrado que los nuevos funcionales no locales consiguen tan buenas aproximaciones —y generalmente algo mejores— a la energía cinética total que los funcionales semilocales, a la vez que no empeoran en gran medida la calidad local, como sí hacían los funcionales semilocales. De este modo, los nuevos funcionales han salido más airosos de las pruebas de calidad que los funcionales de la literatura.

Resonancia dependiente del tamaño del sistema y atenuación de ondas espirales en medios excitables

D. Miguel Ángel de la Casa de Julián. Autor
D. F. Javier de la Rubia Sánchez. Director
Departamento de Física Fundamental
Fecha de lectura: 10 de octubre de 2006
Calificación: Sobresaliente *cum laude*

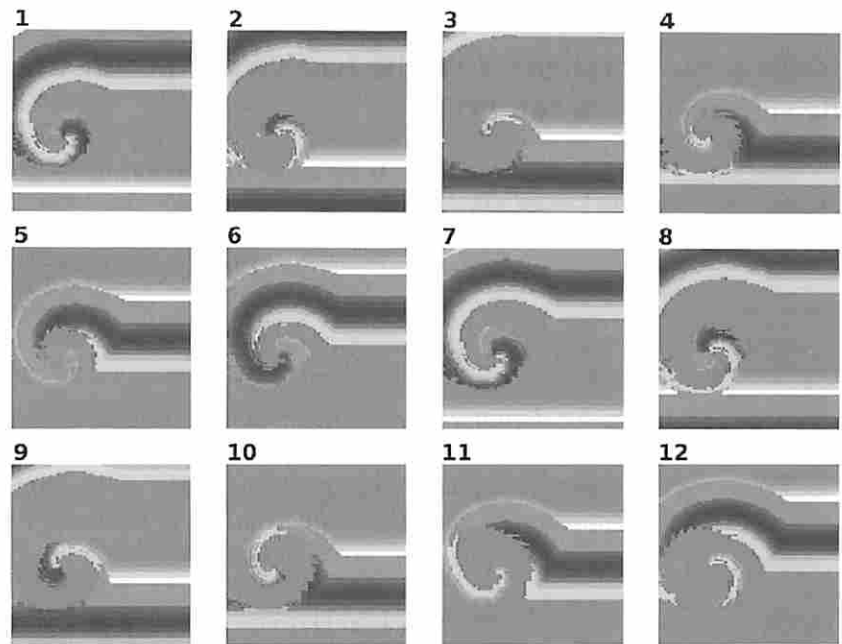
Esta tesis se divide en dos partes bien diferenciadas, cada una dedicada al estudio de un aspecto de la

física estadística fuera del equilibrio. La primera parte estudia la resonancia dependiente del tamaño del sis-

tema, mientras que la segunda parte presenta resultados sobre la atenuación de ondas espirales en medios excitables.

En los últimos años, los fenómenos de orden inducido por ruido han despertado un gran interés. Un elemento esencial en este extenso grupo de fenómenos es la presencia de ruido en el sistema, sea en forma de fluctuaciones térmicas, del ruido que lleva incorporado algún tipo de señal o de cualquier otro tipo. Con-

trariamente a lo que se podría esperar intuitivamente, la presencia de ruido conduce a la generación de orden en el sistema dando lugar a transiciones de fase inducidas por el ruido, la acentuación del comportamiento periódico del sistema y un largo etcétera de otros fenómenos. De especial interés es la resonancia estocástica, en la que la presencia de ruido en una señal externa aumenta la correlación entre dicha señal y la respuesta del sistema frente a ella. La resonancia estocástica ha sido demostrada experimentalmente en sistemas tan diversos como circuitos electrónicos, neuronas individuales o en la capacidad de varios seres vivos (incluidos los seres humanos) de mejorar sus capacidades de percepción de ciertos estímulos externos de baja intensidad cuando hay una fuente de ruido añadida. En la primera parte de esta tesis, se presenta un nuevo tipo de fenómeno de orden inducido por ruido, generalización de la resonancia estocástica, que hemos denominado resonancia dependiente del tamaño del sistema. Mientras que en la resonancia estocástica se da en sistemas sometidos a una fuerza externa y en los que el tamaño del sistema no juega ningún papel (porque la descripción del sistema se hace en el límite termodinámico), y se caracteriza por que la correlación entre el sistema y la fuerza es máxima para una intensidad de ruido finita, no nula, la resonancia dependiente del tamaño del sistema explota el hecho de que en sistemas con un número finito de elementos las fluctuaciones escalan con el tamaño del sistema para, fijando la intensidad de las fluctuaciones, maximizar la respuesta del sistema a un campo externo para un tamaño finito dado del sistema. Es decir, que aparece un tamaño óptimo del sistema que le permite maximizar su correlación con las variaciones temporales de la señal externa. En esta tesis se muestra la presencia de resonancia dependiente del tamaño del sistema en una serie de sistemas que, en el límite termodinámico, presentan una transición de fase de segundo orden: el modelo



Evolución temporal de uno de los patrones de atenuación de ondas espirales, en intervalos de 60 ms. La onda espiral se encuentra en el centro de cada fotograma y los frentes planos avanzan desde abajo hacia arriba. Puede verse que en 12 la espiral se reduce a una pequeña zona en el centro del fotograma, aislada del resto del sistema. Esta situación se repite periódicamente.

F^4 de Landau, el modelo de Ising y redes neuronales de tipo atractor.

También los fenómenos de propagación de frentes de medios excitables han despertado un gran interés recientemente. Esto se debe, por un lado, a la gran variedad de contextos en los que se presentan los medios excitables: reacciones químicas como la famosa Belousov-Zhabotinsky, oxidación de CO, agregación de colonias de amebas, la retina o los músculos, particularmente el miocardio. Por otro lado, dicha propagación de ondas tiene características muy particulares, como son la presencia de tiempo refractario, la propagación sin dispersión, la dependencia de la velocidad con la curvatura del frente, la aniquilación de frentes cuando éstos colisionan o la existencia de soluciones en forma de onda espiral. Finalmente, hay un gran interés aplicado ya que la presencia de ondas espirales en el miocardio está asociada a graves patologías como la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular, que es la principal causa de muerte inmediata en los países industrializados. Por ello, entre otros fenómenos de interés, destaca el gran esfuerzo realizado intentando lograr el control y la

supresión de ondas espirales en este tipo de medios. Sin embargo, a pesar de dicho esfuerzo, la única solución practicable en cardiología sigue siendo la desfibrilación por medio de un fuerte electroshock, cuya eficacia sería deseable incrementar, y que, además, tiene el grave inconveniente de causar lesiones en el miocardio.

En la segunda parte de esta tesis se estudia la interacción de frentes planos y ondas espirales en un medio excitable bidimensional y se muestra que, dadas las condiciones adecuadas de duración del potencial de acción en los frentes planos, se pueden crear patrones espacio-temporales complejos en los que la espiral es periódicamente atenuada y confinada a una pequeña región de sistema. Estos patrones se pueden agrupar en dos clases bien diferenciadas y aparecen de forma ordenada en el espacio de parámetros. Es posible, además, encontrar expresiones analíticas que permiten predecir qué patrón se va a observar en funciones de los valores de los parámetros. Por lo tanto, es posible también controlar los patrones para obtener el patrón buscado mediante un reajuste de los valores de los parámetros.

Receptores sintéticos: Estudio teórico y experimental de su interacción con ureas

D. Fernando Herranz Rabanal. Autor

D.^a Rosa M.^a Claramunt Vallespí y D.^a M.^a Dolores Santa María Gutiérrez. Directoras

Departamento de Química Orgánica y Bio-Orgánica

Fecha de lectura: 16 de febrero de 2006

Calificación: Sobresaliente *cum laude*

Mención Doctorado Europeo

"Because we do not, and cannot, understand nature, we try to predict its behavior from that of models. A model is a simple mechanism that reproduces the behavior of a more complex mechanism well enough for the behavior of the latter to be predicted from that of the model."

Michael J. S. Dewar. "A semiempirical life"

Reconocimiento molecular es el término empleado para describir una interacción no covalente, la cual puede ser inter- o intramolecular. Dentro de este campo se sitúa la química anfitrión-huésped (*host-guest*) tal como la definió Cram, y la química supramolecular según Lehn. Los principales objetivos de la química anfitrión-huésped (A:H) incluyen, la imitación de los procesos biológicos, el estudio de las reglas fundamentales que gobiernan las interacciones moleculares y la síntesis de nuevos sistemas supramoleculares que tengan propiedades interesantes en catálisis, transporte, separación, electrónicas, etc.

La Tesis Doctoral se enmarca en los dos primeros puntos citados anteriormente, es decir, la imitación de procesos biológicos y el estudio de las reglas fundamentales que rigen el reconocimiento molecular. Para un reconocimiento efectivo es cru-

cial una relación de complementariedad, de tamaño, forma y características químicas, entre el anfitrión y el huésped. La formación de un complejo A:H requiere el establecimiento simultáneo de varias interacciones no covalentes. La necesidad de que esto sea así se debe a que dichos enlaces son débiles comparados con uno covalente y la combinación de varios de ellos de manera cooperativa es la única forma de conseguir una interacción fuerte y específica del anfitrión o receptores con el sustrato. El principio de complejación a través de múltiples interacciones está generalizado en los sistemas vivos, donde se asegura de esta forma la eficacia de la replicación, de las interacciones enzima-sustrato o antígeno-anticuerpo, del plegamiento proteico o de la interacción fármaco-receptor.

El trabajo se ha centrado en el estudio de los fenómenos de reconoci-

miento molecular de los análogos de urea y biotina presentados en la Figura 1. Dichos compuestos son: éster metílico de la biotina (en adelante Me-biotina, **1**), *N,N'*-dimetilurea (**2**), 2-imidazolidona (**3**), *N,N'*-trimetilenurea (**4**), barbital (**5**) y tolbutamida (**6**).

El estudio de la química anfitrión-huésped de estos sustratos hace necesario disponer de anfitriones artificiales con los que poder formar los complejos, y se ha seleccionado para ello la serie de receptores que se presentan en la Figura 2.

Los tres objetivos principales son: a) estudiar los factores que gobiernan los procesos de reconocimiento molecular de análogos de urea y biotina, b) con los datos obtenidos en el desarrollo del apartado a), diseñar mejores anfitriones que formen complejos más estables con los sustratos de mayor interés biológico y, por último, c) desarrollar un modelo que pueda ser utilizado como guía en el diseño y síntesis de nuevos anfitriones para su interacción con ureas.

Se ha iniciado el proyecto mediante la síntesis de anfitriones previamente conocidos pero cuyo estudio no era completo, anfitrión **I**, o que no han sido empleados con estos sustratos, anfitrión **II**. Con estos compuestos se lleva a cabo la cuantificación de las constantes de asociación K_a mediante valoraciones por RMN. Además, se realiza el modelado molecular, mediante cálculos Monte Carlo, a fin de encontrar la estructura más probable y la energía asociada a cada complejo. Este estudio teórico se ha realizado empleando dos campos de fuerza distintos, AMBER y OPLS, para

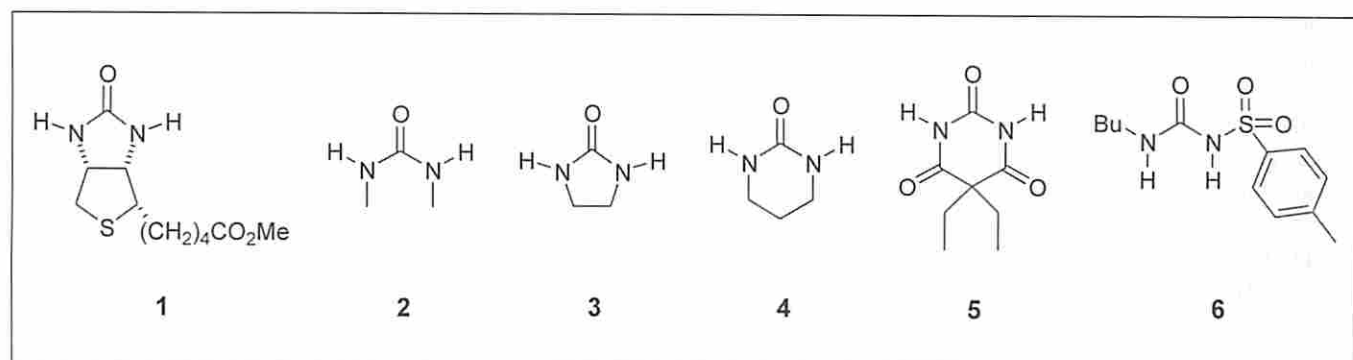


Figura 1. Sustratos estudiados.

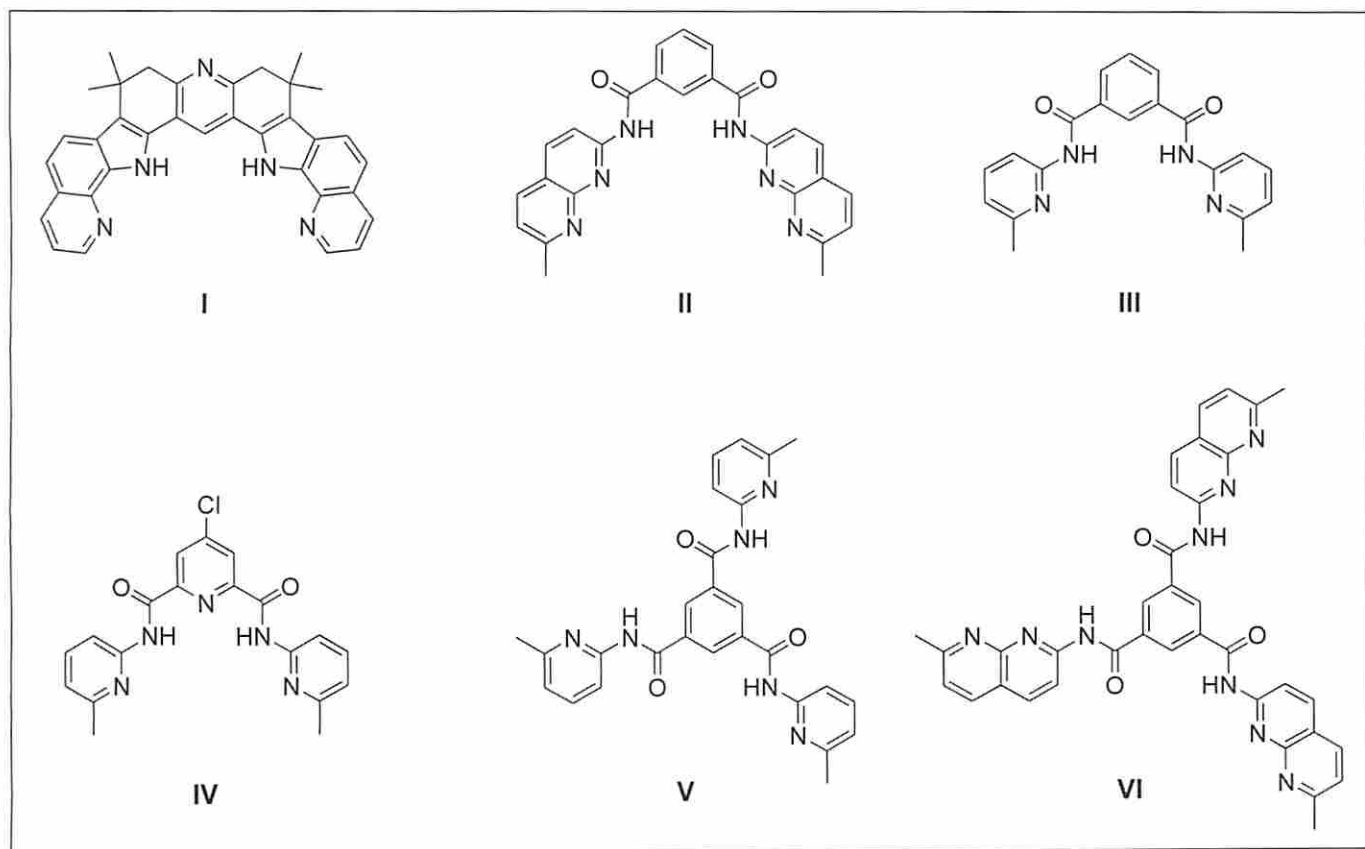


Figura 2. Anftriones sintetizados.

comprobar cuál describe mejor el comportamiento de estos sistemas y emplear los resultados de ambos en la generación del modelo teórico. El estudio se completa con la caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido, con la técnica CPMAS. Esta metodología se ha aplicado a todos los compuestos de la Figura 2 y, de esta forma, se han obtenido los resultados expuestos en las Tablas 1 y 2, que recogen los valores de las K_a para todos los complejos estudiados. Las energías de interacción obtenidas en los cálculos Monte Carlo se encuentran en las Tablas 3 y 4. A modo de ejemplo comentaremos uno de los resultados más interesantes obtenidos con los anftriones **I** y **II**, sus complejos con el barbital (**5**). En el caso del complejo **I: 5** se mide una gran K_a de 29000 M^{-1} mientras que para el complejo **II: 5** el valor de la constante de asociación cae a 1200 M^{-1} . Este hecho, en principio contradictorio dada la estructura del anftrión **II**, se explica si se observa la conformación más estable predicha por el modelado para ambos complejos (Figura 3).

Tabla 1. Constantes de asociación (M^{-1}) y ΔG ($kJ mol^{-1}$) a 300 K para los complejos con los anftriones **I**, **II** y **III**.

	I		II		III	
	K_a	ΔG	K_a	ΔG	K_a	ΔG
Me-biotina (1)	3.800	-20,6	35.000	-26,1	975	-17,2
<i>N,N'</i> -dimetilurea (2)	55	-10,0	30	-8,5	≤ 10	$\geq -4,0$
2-imidazolidona (3)	3.400	-20,3	9.500	-22,8	1.450	-18,1
<i>N,N'</i> -trimetilenurea (4)	4.000	-20,7	6.000	-21,7	2.300	-19,3
barbital (5)	29.000	-25,6	1.200	-17,7	2.375	-19,4
tolbutamida (6)	-	-	-	-	600	-15,9

Tabla 2. Constantes de asociación (M^{-1}) y ΔG ($kJ mol^{-1}$) a 300 K para los complejos con los anftriones **IV**, **V** y **VI**.

	IV		V		VI	
	K_a	ΔG	K_a	ΔG	K_a	ΔG
Me-biotina (1)	3.600	-20,4	4.053	-20,7	148.000	-29,7
<i>N,N'</i> -dimetilurea (2)	≤ 10	$\geq -4,0$	34	-8,8	-	-
2-imidazolidona (3)	140	-12,3	4.880	-21,1	33.000	-26,0
<i>N,N'</i> -trimetilenurea (4)	100	-11,5	5.700	-21,6	21.000	-24,8
barbital (5)	275	-14,0	6.120	-21,7	-	-
tolbutamida (6)	735	-16,5	900	-17,0	824	-16,7
agua	95	-11,4	0	-	0	-

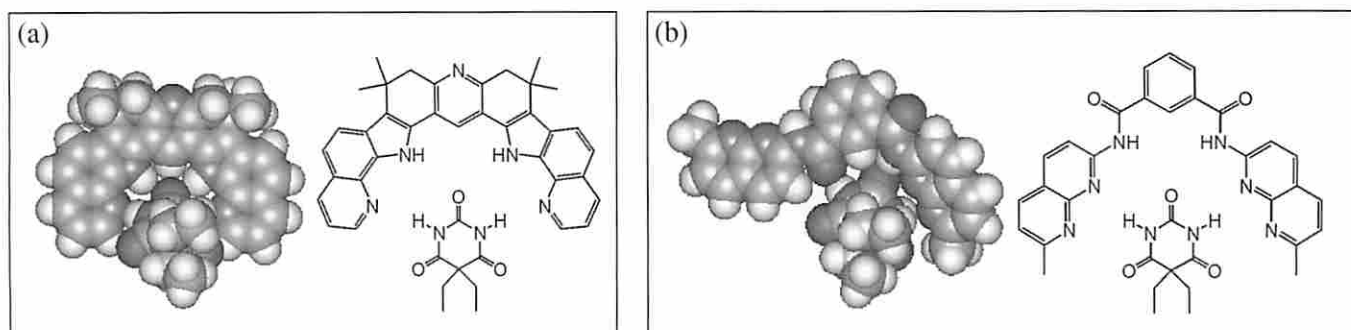


Figura 3. Estructura de mínima energía para los complejos I:5 (a) y II:5 (b) según el campo de fuerzas AMBER.

Tabla 3. Energías de interacción $-E_{min}$ (kJ mol⁻¹) para todos los complejos según el campo de fuerzas AMBER.

	I	II	III	IV	V	VI
Me-biotina (1)	44,7	78,6	60,7	71,6	72,9	89,4
(<i>E,E</i>)- <i>N,N'</i> -dimetilurea (2)	35,5	24,2	29,0	23,0	42,8	–
2-imidazolidona (3)	44,0	71,1	51,7	38,5	60,9	80,8
<i>N,N'</i> -trimetilenurea (4)	45,7	72,3	53,0	41,1	59,3	82,7
barbital (5)	45,3	75,4	65,0	62,8	73,0	–
tolbutamida (6)	–	–	63,4	84,2	–	–

Tabla 4. Energías de interacción $-E_{min}$ (kJ mol⁻¹) para todos los complejos según el campo de fuerzas OPLS.

	I	II	III	IV	V	VI
Me-biotina (1)	63,2	106,3	92,4	98,3	111,0	120,9
(<i>E,E</i>)- <i>N,N'</i> -dimetilurea (2)	35,3	67,0	56,0	58,0	82,7	–
2-imidazolidona (3)	60,5	99,2	80,3	77,0	94,7	112,8
<i>N,N'</i> -trimetilenurea (4)	60,9	98,6	81,7	81,0	91,4	108,9
barbital (5)	78,1	111,3	92,5	101,5	103,9	–

Se puede apreciar en la estructura del complejo I:5 que la conformación del anfitrión, al ser muy rígido, permanece inalterada y la fortaleza de la interacción depende de la gran acidez de los grupos NH del barbital (5). Por otro lado, debido a la flexibilidad del anfitrión II, el gran volumen del barbital impide que se den todas las interacciones posibles al girar uno de los sustituyentes amida.

Destacar el resultado obtenido para el complejo VI:1, donde la constante de asociación K_a de 148000 M⁻¹ constituye la mayor interacción medida hasta la fecha para un complejo entre un anfitrión sintético y un análogo de la biotina. La razón es la estructura particular del anfitrión, el cual presenta una sime-

tría C₃ originando que la probabilidad de formar el complejo sea tres veces mayor respecto a los compuestos con dos sustituyentes amida. De esta forma, la entropía del sistema aumenta y, en consecuencia, la energía libre de asociación. Además del factor entrópico existe uno entálpico debido al mayor número de enlaces de hidrógeno que presenta el complejo, como se puede observar en la estructura de mínima energía presentada en la Figura 4, donde se aprecia la diferencia con los demás complejos de Me-biotina. Por lo tanto, en este complejo VI:1 se ha incrementado la K_a gracias a una combinación de factores entálpicos, como habitualmente, y entrópicos, lo cual constituye una novedad de gran interés en este tipo de investigación.

Empleando los valores de las constantes de asociación y de la energía de minimización de cada complejo se puede desarrollar el modelo teórico para el diseño de nuevos anfitriones. Para ello se emplean los mínimos cuadrados parciales (partial least squares, PLS) con validación cruzada (cross-validated, C-V). Al aplicar estos métodos se construye un modelo con capacidad predictiva para futuros compuestos, no empleados en la generación del mismo (Figura 5), lo cual viene asegurado por los valores de los parámetros r^2 , q^2 y SDEP_{ex} indicados en la figura.

Por último, se ha hecho uso del modelo para diseñar los anfitriones presentados en la Figura 6, siendo especialmente prometedores, por su valor de K_a teórico con Me-biotina, los anfitriones XI, XIV, XV y XVI.

CONCLUSIONES

1. El método de valoración por RMN ha sido utilizado con éxito para la cuantificación de la interacción de 33 complejos formados por distintos receptores sintéticos y los siguientes sustratos: éster metílico de la biotina (1), *N,N'*-dimetilurea (2), 2-imidazolidona (3), *N,N'*-trimetilenurea (4), barbital (5) y tolbutamida (6).

2. Se ha obtenido la estructura más probable y la energía de interacción de los complejos, así como la de los anfitriones y sustratos, mediante métodos teóricos empleando cálculos Monte Carlo.

3. Se ha demostrado la capacidad de predicción del modelado mo-

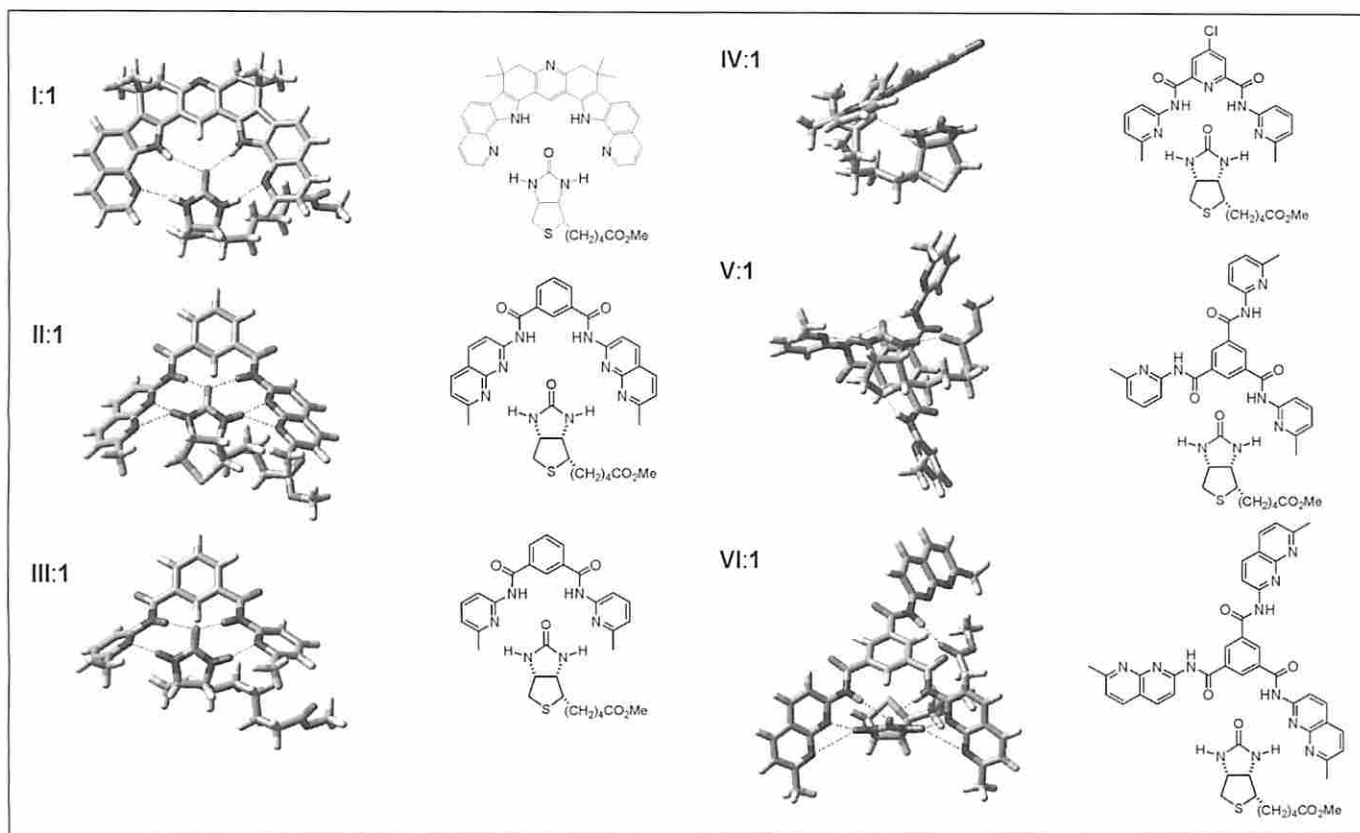


Figura 4. Estructura de mínima energía para los complejos con Me-biotina según AMBER.

lecular para estos sistemas, obteniéndose muy buenas correlaciones entre las constantes de asociación y las energías calculadas.

4. Se han sintetizado nuevos anfitriones artificiales con un sustituyente amida adicional obteniéndose mayores constantes de asociación. Este aumento se debe al factor estadístico y, al tenerlo en consideración, los valores de energías corregidas han correlacionado muy bien con los valores experimentales, de-

terminándose de esta forma la mayor constante de asociación entre un receptor sintético, la *N,N'*-tris(7-metil-1,8-naftiridin-2-il)-1,3,5-bence-notricarboxamida, y un análogo de la biotina, el éster metílico de la biotina (1), con un valor de 148000 M^{-1} para el que hay que considerar, además del factor estadístico, el establecimiento de múltiples puntos de interacción.

5. Se ha desarrollado un modelo, basado en mínimos cuadrados

parciales con validación cruzada, con muy buena capacidad predictiva para la interacción de análogos de biotina con receptores sintéticos, que puede ser empleado como discriminador a la hora de abordar la síntesis de nuevos anfitriones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Claramunt, R.M.; Herranz, F.; Santa María, M.D.; Jaime, C.; de Federico M.; Elguero, J. *Biosens. & Bioelectron*, 20, 1242 (2004).
2. Claramunt, R.M.; Herranz, F.; Santa María, M.D.; Pinilla, E.; Elguero, J. *Tetrahedron*, 61, 5089 (2005).
3. Herranz, F.; Santa María, M.D.; Claramunt, R.M. *J. Org. Chem.*, 71, 2944 (2006).
4. Herranz, F.; Santa María, M.D.; Claramunt, R.M. *Molecules*, 11, 478 (2006).
5. Herranz, F.; Santa María, M.D.; Claramunt, R.M. *Tetrahedron. Letters*, 47, 9017 (2006).

El trabajo ha sido financiado por el MCyT, proyectos BQU2000-0252 y BQU2003-00976.

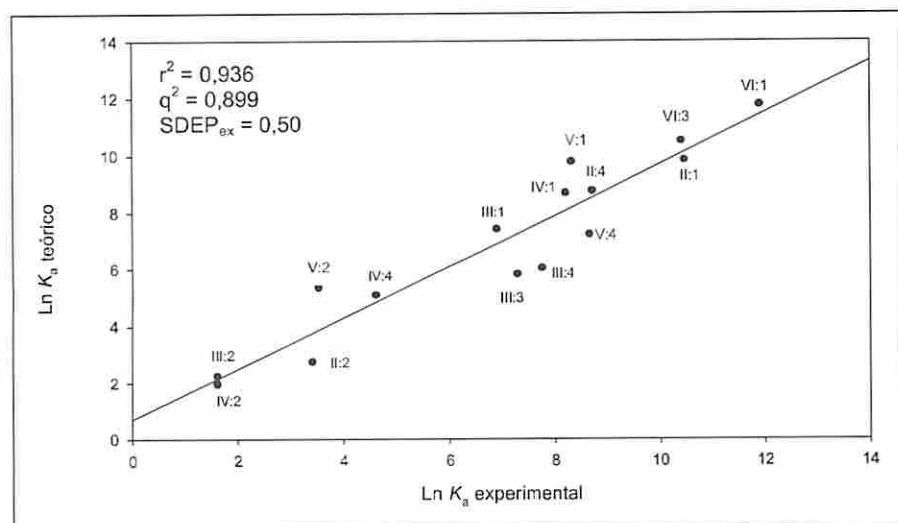


Figura 5. Correlación entre valores de $\text{Ln } K_a$ experimentales y predichos por el modelo.

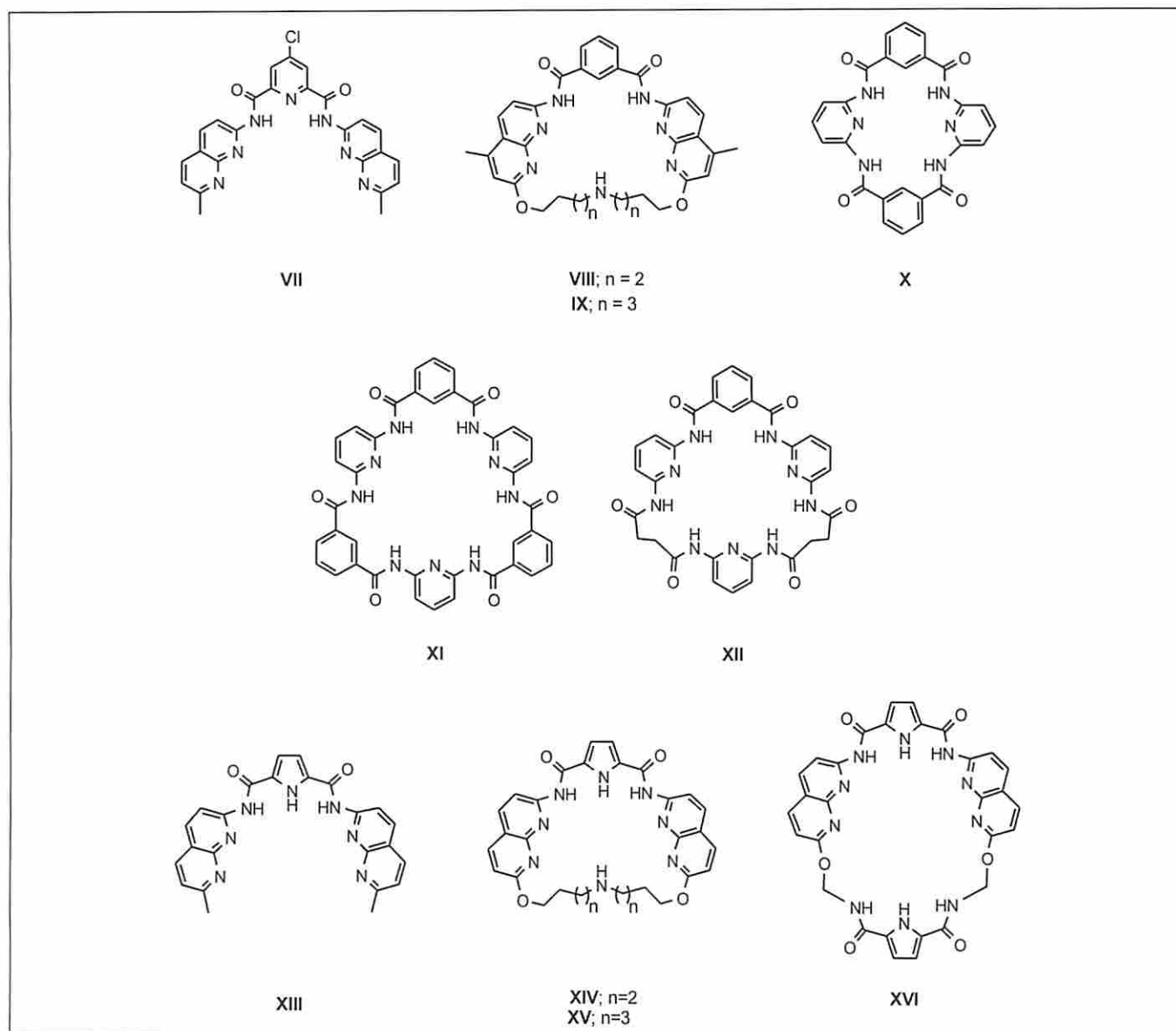


Figura 6. Nuevos anfitriones.



El nuevo Doctor con los miembros del Tribunal de la Tesis: D. Fernando Herranz Rabanal y los doctores (de izquierda a derecha) D.^a M.^a Pilar Cornago Ramírez (UNED), D. José Antonio Palenzuela López (Univ. de La Laguna), D. José Elguero Bertolini (CSIC), D. Carles Jaime Cardiel (Univ. Autònoma de Barcelona) y D. Gerard Boyer (Univ. Paul Cézanne-Aix Marseille III, Francia).

2-Metilnorbormanos C1-sustituídos derivados de alcanfor y fencona: nuevas aplicaciones en síntesis estereoselectiva

D.^a Cristina Díaz Morillo. Autora
D. Enrique Teso Vilar, D.^a Amelia García Fraile
y D. Santiago de la Moya Cerero*. Directores
Departamento de Química Orgánica y Bio-Orgánica
Fecha de lectura: 5 de mayo de 2006
Calificación: Sobresaliente *cum laude*

Un compuesto ópticamente activo es aquel que desvía el plano de la luz polarizada. Si un compuesto puro es ópticamente activo, la molécula no es superponible con su imagen especular. La propiedad de no superponibilidad de un objeto con su imagen especular se denomina quiralidad, propiedad fundamental de muchos compuestos orgánicos. Los isómeros ópticos (o enantiómeros) tienen las mismas propiedades físicas y químicas excepto por la interacción con la luz polarizada[†] o con otras moléculas quirales. La gran mayoría de las moléculas que presentan dicho tipo de isomería poseen en su estructura átomos de carbono estereogénicos. Un átomo de carbono estereogénico es aquel unido a cuatro sustituyentes distintos, por tanto, presenta la característica de originar dos enantiómeros según sea la secuencia de distribución espacial de los sustituyentes (Fig. 1).

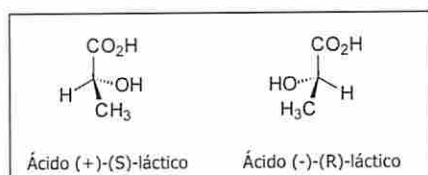


Figura 1.

Los sistemas biológicos son capaces de discriminar *a priori* entre los dos enantiómeros de una molécula, ello permite explicar una gran cantidad de fenómenos que se observan habitualmente en la vida diaria como son el aroma de plantas, los sabores de ciertos compuestos o

la actividad de un fármaco [1]. Por ejemplo, el (-)-mentol presenta olor mentolado, mientras que su enantiómero (+)-mentol es inodoro; la (l)-glucosa es un edulcorante no metabolizable y la (d)-glucosa es un edulcorante nutritivo; la (-)-cocaína presenta propiedades psicoactivas, mientras que su enantiómero es inactivo.

Esto ha dado lugar a una creciente demanda social de compuestos enantiopuros en campos tan diversos como farmacología, sectores agroquímico y alimentario, perfumería y cosmética, lo que ha contribuido de manera decisiva al desarrollo de nuevos procedimientos de síntesis asimétrica, constituyendo en la actualidad una de las áreas de investigación más importantes en Química Orgánica [2].

La metodología más prometedora y atractiva para la síntesis de compuestos quirales no racémicos es, sin lugar a duda, la catálisis asimétrica, que ha emergido como uno de los campos más interesantes de investigación de naturaleza interdisciplinar [3]. Las perspectivas de este campo son enormes, tanto en el ámbito académico como en el industrial, siendo la meta más atractiva de la catálisis asimétrica el desarrollo de procedimientos generales, aplicables a un amplio espectro de reactivos y sustratos, con el fin de que reaccionen de manera altamente estereoselectiva mediante el uso de cantidades subestequiométricas de un catalizador quiral.

Los catalizadores quirales más utilizados suelen hacer intervenir a ligandos bidentados de tipo N/N, N/O, O/O, S/N, S/O, y S/S [4], capaces de formar complejos con metales de transición e incluso de no transición. La síntesis de ligandos enantiopuros de tipo N/N y N/O, como 1,2-diaminas y 1,2-aminoalcoholes presenta, además, el aliciente de su interesante potencial actividad biológica como citostáticos [5], virostáticos [6] y antiparkinsonianos [7].

La utilización de derivados enantiopuros del bicyclo[2.2.1]heptano (norbormano) en síntesis estereoselectiva, como auxiliares o ligandos quirales en catálisis enantioselectiva, ha sido muy intensa en las últimas décadas [1a,8]. Este hecho se debe a la relativa facilidad para acceder a dicho tipo de derivados a partir de los terpenos naturales alcanfor (1,7,7-trimetilnorborn-2-ona) y fencona (1,3,3-trimetilnorborn-2-ona) (Fig. 2).

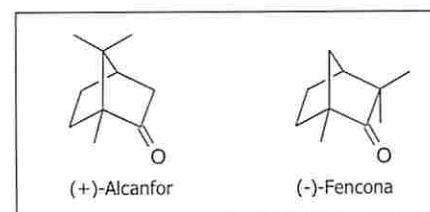


Figura 2.

Concretamente, el alcanfor es ampliamente reconocido como una de las más importantes fuentes de quiralidad presentes en la naturaleza debido a: (1) la accesibilidad[‡], (2) la funcionalización de su esqueleto de forma altamente estereocontrolada, (3) la excelente estereodiferenciación que se suele alcanzar en aquellos procesos asimétricos en los que están involucrados derivados de alcanfor como agentes de transferencia de quiralidad y, (4) la facilidad para experimentar fragmentaciones y transposiciones estereocontroladas de la mayoría de los enlaces del esqueleto norbornánico debida, en gran medida, a la elevada tensión del mismo (Fig. 3)[§] [8a-c].

* Dpto. de Química Orgánica I, Facultad de CC. Químicas, Universidad Complutense de Madrid.

[†] Un isómero óptico desvía el plano de la luz polarizada hacia la derecha (isómero dextrógiro) y otro a la izquierda (isómero levógiro).

[‡] Ambos enantiómeros son naturales, comercialmente disponibles y de bajo coste.

[§] Pertenece al conjunto de productos naturales conocido en términos anglosajones como *Chiral Pool*.

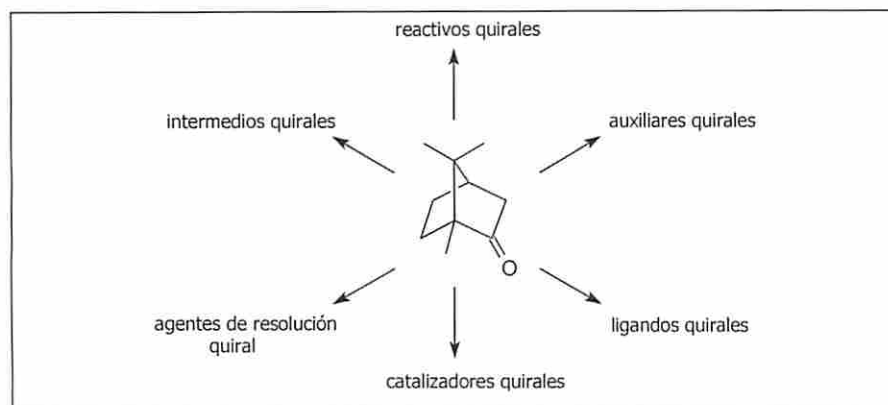


Figura 3.

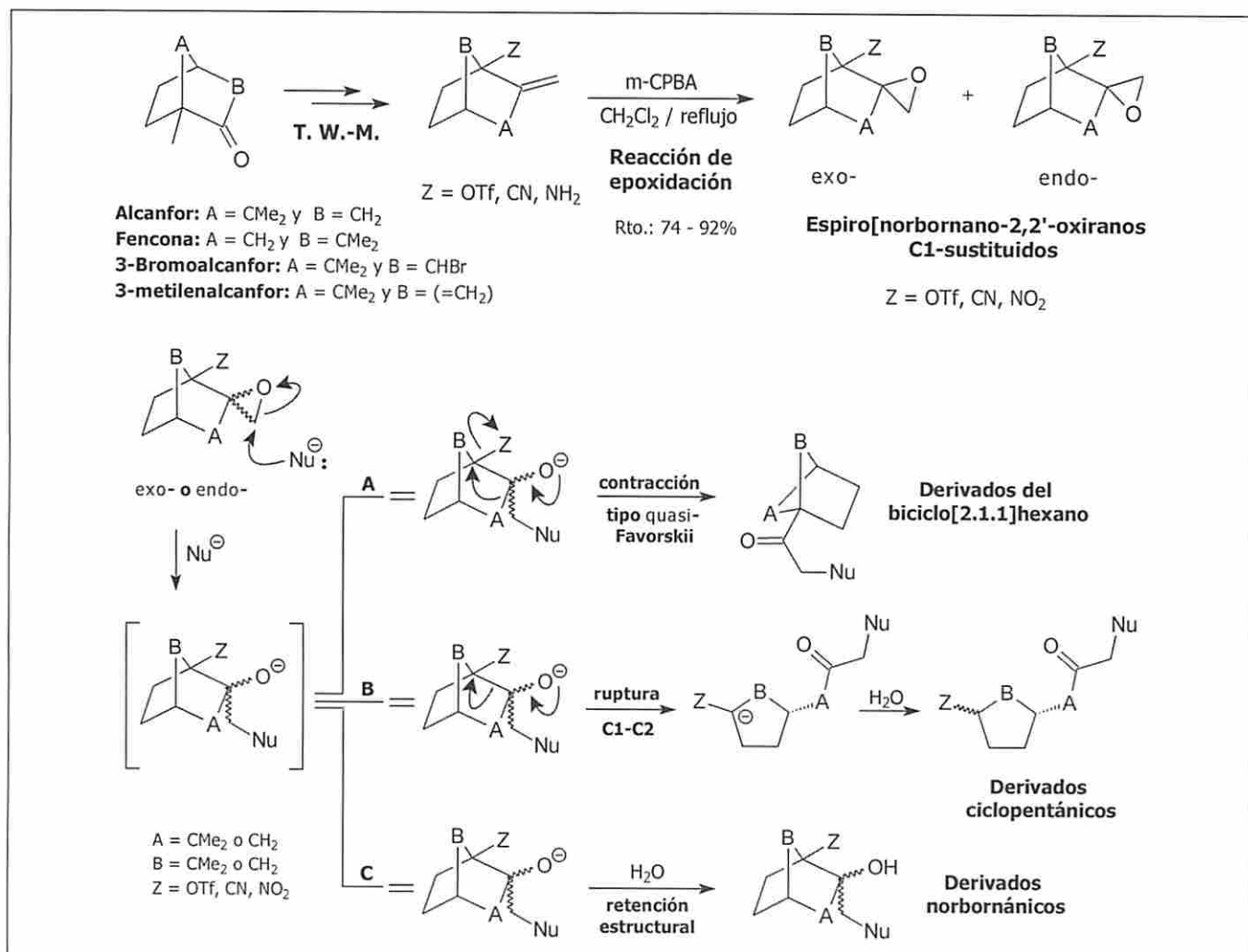
Teniendo en cuenta estos conceptos, el plan de trabajo planteado para la realización de esta tesis doctoral se ha centrado en dos objetivos generales: (1) acceso estereocontrolado a nuevos derivados norbornánicos C1-sustituidos adicionalmente funcionalizados a partir de alcanfor y fencona, utilizando como herramienta sintética la transposición de Wagner-Meerwein y, (2) aplicación

de alguno de estos nuevos derivados en estudios de correlación estructura-reactividad; concretamente estudios acerca de la actividad en catálisis asimétrica de ciertos ligandos N/O de tipo amino alcohol, así como de la reactividad-estabilidad en nuevos cationes no planos de tipo 1-norbornilo.

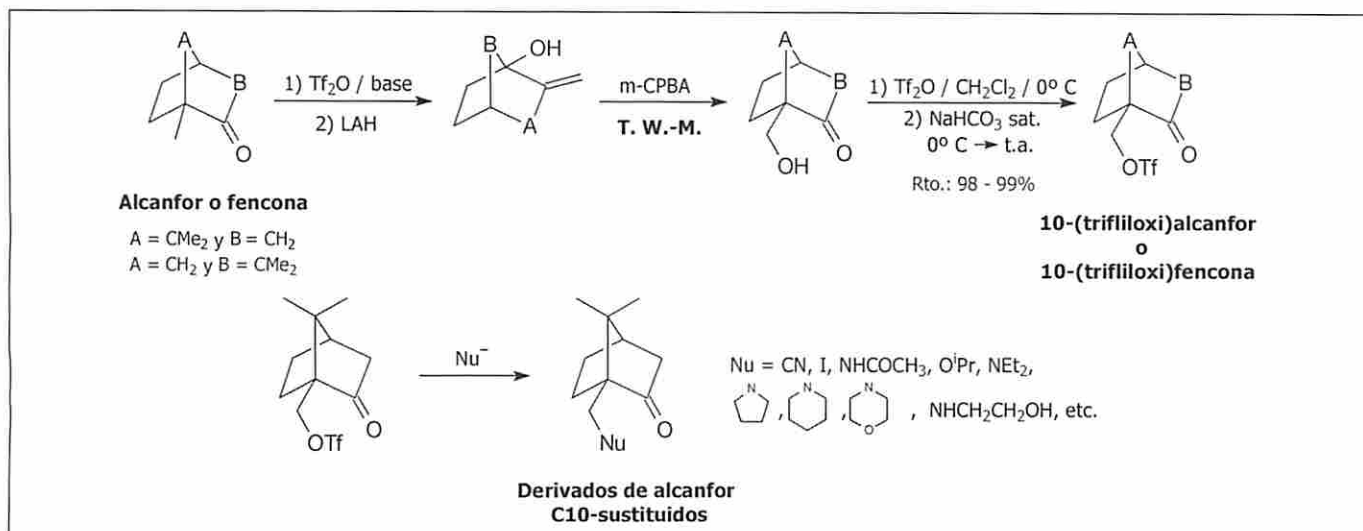
En este sentido, se ha abierto una interesante vía de acceso a nuevos

derivados norbornánicos C1-sustituidos heterofuncionalizados y enantiopuros a través de la formación estereocontrolada de espiro[norbornano-2,2'-oxiranos] C1-sustituidos a partir de alcanfor o fencona. Adicionalmente, se ha estudiado la reactividad de los mismos frente a nucleófilos de distinta naturaleza, llegándose a interesantes conclusiones acerca de la evolución de los correspondientes norbornanatos para dar lugar a nuevos compuestos por contracción, apertura o retención estructural del anillo norbornánico (Esquema 1).

Por otro lado, se han preparado enantioespecíficamente nuevos derivados C10-sustituidos de alcanfor por alquilación electrófila de ciertos nucleófilos con 10-(trifiloxi)alcanfor [9]. Estos compuestos presentan un elevado interés sintético y, sin embargo, son a menudo difíciles de obtener (Esquema 2).



Esquema 1.

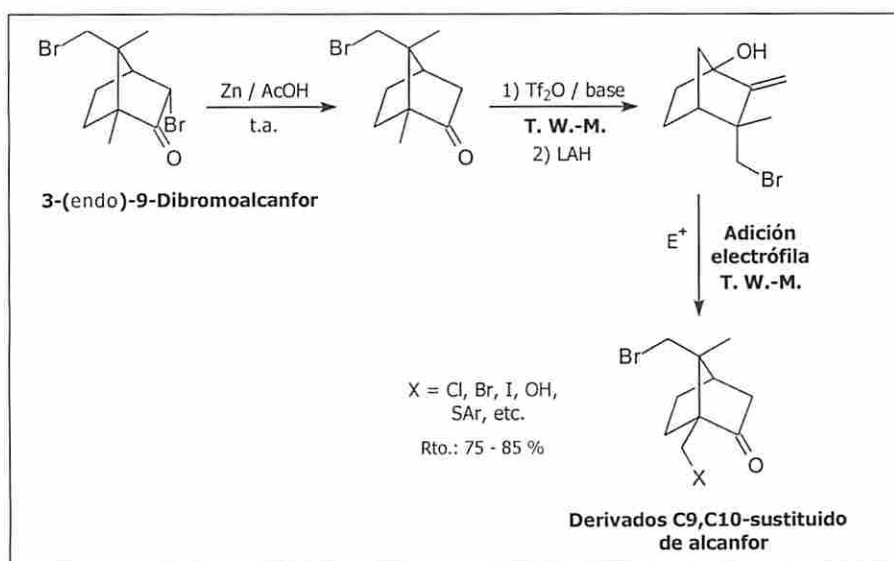


Esquema 2.

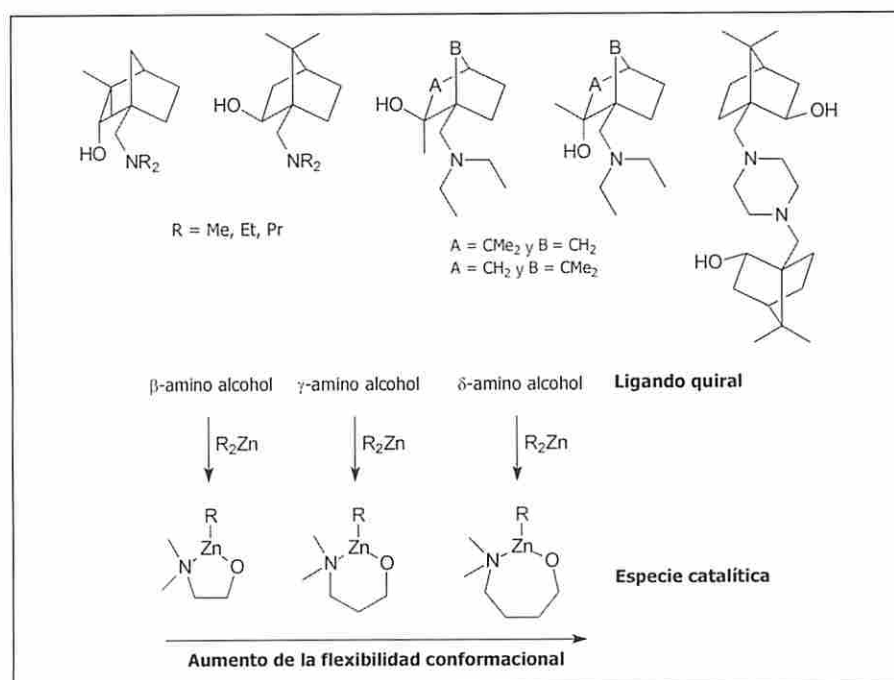
Además, se ha desarrollado un método sencillo, novedoso y altamente eficiente para la preparación enantioespecífica de derivados enantiopuros C9,C10-disustituídos de alcanfor, evitándose los problemas de la ruta clásica para la obtención de este tipo de derivados a partir de 9,10-dibromoalcanfor (Esquema 3) [10].

También se han sintetizado nuevos γ -amino alcoholes enantiopuros de naturaleza norbornánica y se han probado como ligandos quirales en la adición asimétrica catalizada de dietilzinc a benzaldehído (Esquema 4). La actividad catalítica se ha medido en función del grado y sentido de la estereodiferenciación alcanzados en dicha reacción. Los resultados nos han permitido realizar un interesante estudio comparativo con respecto a β - y δ - amino alcoholes estructuralmente relacionados, habiéndose encontrado una correlación no lineal entre el grado de enantioselección y la flexibilidad conformacional del correspondiente quelato catalítico. Para ello, se han propuesto los diferentes estados de transición teniendo en cuenta las premisas mecanísticas basadas en los estudios llevados a cabo por Nozori y col. [11].

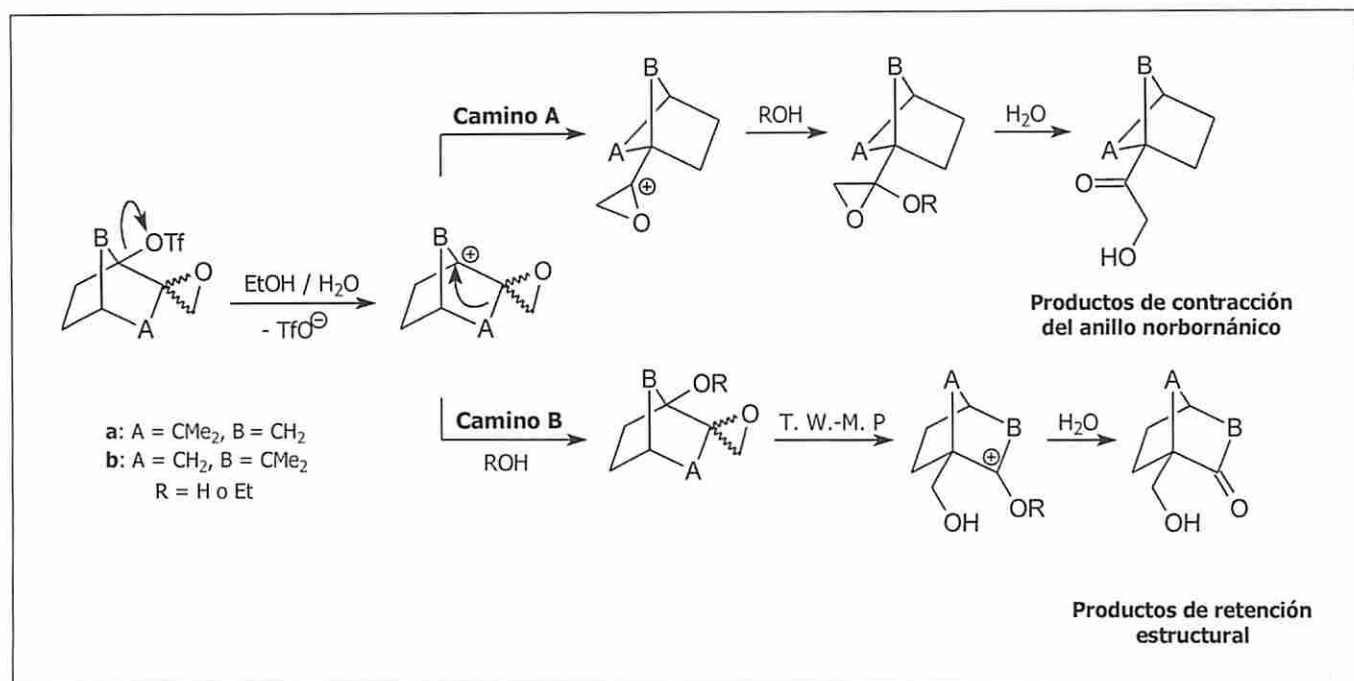
Por último, se ha llevado a cabo un estudio de la correlación estructura-reactividad en cationes 1-norbornilo de naturaleza oxirilcarbinílica, generados por solvolisis en etanol acuoso de los correspondientes triflato de espiro[norbornano-



Esquema 3.



Esquema 4.



Esquema 5.

2,2'-oxiran]-1-ilo [12]. Para ello se han tenido en cuenta los resultados del estudio cinético del proceso solvolítico, el tipo de productos obtenidos, así como ciertos cálculos teóricos a nivel semi-empírico AM1 (Esquema 5).

BIBLIOGRAFÍA

1. a) Eliel, E.L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley and Sons: New York, 1994. b) Holmstedt, B.; Frank, H.; Testa, B. (Eds.) *Chirality and Biological Activity*, Liss: New York (1990).
2. a) Atkinson, R. S. *Stereoselective Synthesis*; John Wiley and Sons: New York (1995). b) Ager, D. J.; East, M. B. *Asymmetric Synthesis Methodology*; CRC: New York (1996).
3. a) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.*, **101**, 757 (2001). b) Seyden-Penne J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. John Wiley and sons: New York (1995). c) Soai, K.; Shibata, T. En *Organozinc Reagents*. Cap. 12. Eds.: Knochel, P. and Jones, P. Oxford University Press: 1999, 245. d) Pu, L. *Tetrahedron.*, **59**, 9873 y referencias allí citadas (2003).
4. La nomenclatura X/Y hace referencia a un hipotético ligando bidentado donde X e Y indican los heteroátomos que actúan de centros de coordinación. Análogamente, X/Y/Z se referiría a un ligando tridentado.
5. Por ejemplo, véase: Parini, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **26**, 615 (1987).
6. Por ejemplo, véase: Galbraith, A. W. *British. Med. Bull.*, **41**, 381 (1985).
7. Por ejemplo, véase: Komhuber, J.; Bormann, I.; Rushe, K.; Riederer, P. *Eur. J. Pharmacol., Mol. Pharmacol. Sec.*, **206**, 297 (1991).
8. a) Oppolzer, W. *Tetrahedron*, **43**, 1969 (1987). b) Ho, T.-L. *Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*. John Wiley and Sons: New York (1992). c) Money, T. *Studies in Natural Products Chemistry*. Ed.: Atta-ur-Rahmann. Elsevier: Ámsterdam, Holanda (1989). d) Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*. Springer: Berlin (1989). e) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*. Pergamon Press: New York (1983). f) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.*, **92**, 935 (1992). g) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH: New York (2000). h) Berkesel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim (2005).
9. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Díaz Morillo, C. *Tetrahedron*, **61**, 599 (2005).
10. a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Díaz Morillo, C.; Pérez Morillo, R. *Synlett*, 134 (2004). b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Díaz Morillo, C.; Pérez Morillo, R. *J. Org. Chem.*, **69**, 7348 (2004).
11. a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6327 (1995). b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics*, **18**, 128 (1999).
12. García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B.; Díaz Morillo, C. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8293 (2001).