

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE ENANTIOSELECTIVIDAD
EN LA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA
CATALIZADA POR COMPLEJOS DE PD-DIFOSFITO FURANÓSIDO**

**TESIS DE LICENCIATURA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICO**

PRESENTA

GERARDO ÁLVAREZ ÁLVAREZ



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: CARLOS AMADOR BEDOLLA

VOCAL: Profesor: JORGE RAFAEL MARTÍNEZ PENICHE

SECRETARIO: Profesor: JORGE MORGADO MORENO

1er. SUPLENTE: Profesor: DAVID MORALES MORALES

2° SUPLENTE: Profesor: RODRIGO CHÁVEZ CALVILLO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DEPARTAMENTO DE FÍSICA Y QUÍMICA TEÓRICA, DIVISIÓN DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.

ASESOR DEL TEMA:



DR. CARLOS AMADOR BEDOLLA

SUSTENTANTE:



GERARDO ALVAREZ ALVAREZ

Gerardo Alvarez Alvarez: *Estudio teórico del mecanismo de enantioselectividad en la reacción de Alquilación Alílica asimétrica catalizada por complejos de Pd-difosfito furanósido.* Un reporte del trabajo teórico acerca de la reacción de Tsuji-Trost y su mecanismo mediante Monte Carlo clásico. 2014.

Asesor: Dr. Carlos Amador Bedolla

Supervisor: M. en C. Jorge Alonso Rosas Hernández

Lugar: México D. F.

RESUMEN

La reacción de Alquilación Alílica Asimétrica catalizada por complejos de paladio se usa ampliamente para generar enlaces C–C de manera selectiva y controlada. Con base en una serie de ligantes conocidos experimentalmente se establece una relación cuantitativa entre la capacidad enantioselectiva (S) de cada ligante y el volumen disponible para la coordinación del sustrato. Se piensa que para una serie de distintos ligantes, la diferencia en rendimiento y enantioselectividad está determinada por factores de impedimento meramente estérico. Aunque se han hecho intentos por asignar valores al impedimento generado por el volumen de los grupos funcionales del ligante, los parámetros usados no alcanzan a explicar cómo es que leves diferencias en la estructura dan pie a grandes cambios en la reactividad. Usando el método teórico Monte Carlo clásico para determinar el volumen, se encuentra que la enantioselectividad depende en gran medida del volumen y la alineación con la que se genera la especie activa η^3 -alil-paladio(II).

PUBLICACIONES

Algunas ideas y/o figuras expresadas en este trabajo se presentaron en:

- X Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo 2011.
- XI Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Universidad Autónoma del Estado de México 2012.

CONTENIDO

I EL PREÁMBULO 1

1 INTRODUCCIÓN 3

II ANTECEDENTES 7

2 ALQUILACIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA 9

- 2.1 Catálisis Organometálica y la Alquilación Alílica Asimétrica. . . 9
- 2.2 Enantioselectividad y conformeros. 11
- 2.3 Problemática. 14

III OBJETIVO 17

3 OBJETIVOS 19

- 3.1 Objetivo General. 19
 - 3.1.1 Objetivos Particulares. 19

IV DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO 21

4 MÉTODOS COMPUTACIONALES 23

- 4.1 Teoría de funcionales de la densidad. 25
- 4.2 Monte Carlo clásico. 29
- 4.3 Análisis del espacio de Bader y el término de Weiszäcker. . 30

V RESULTADOS 33

5 breves detalles 35

- 5.1 Modelamiento molecular. 35
- 5.2 Cálculos de geometría de conformeros. 37
- 5.3 DFT/ONIOM. 37
- 5.4 Discusión. 38

VI APÉNDICE 43

- 6.1 Anexo. 45
- 6.2 Bibliografía. 47

ACRÓNIMOS

AAA	Alquilación Alílica Asimétrica
DFT	Density Functional Theory / Teoría de Funcionales de la Densidad
GGA	Generalized Gradient Aproximation / Aproximación de Gradiente Generalizado
HF	Hartree-Fock Method / Método de Hartree-Fock
LDA	Local Density Aproximation / Aproximación Local de la Densidad
Myz	Minnesota Functionals / Funcionales de Minnesota
ONIOM	Our N-layered Integrated molecular Orbitals and molecular Mechanics / Integración de N-capas de orbitales molecular y mecánica molecular
QM/MM	Quantum Mechanics/Molecular Mechanics / Mecánica Cuántica/Mecánica Molecular
UFF	Universal Force Field / Campo de Fuerza Universal

Parte I

EL PREÁMBULO

Donde se describe brevemente la problemática actual que llevó a idear este proyecto. Se hace un acercamiento a las diversas maneras que se han pensado en cómo resolver la misma. Se recopilan las motivaciones y expectativas del trabajo a realizarse.

"Cuando un hombre no sabe hacia dónde navega, ningún viento le es favorable."

Séneca

1. INTRODUCCIÓN

La era moderna es el resultado directo de la Revolución Industrial. Todos los bienes de los que gozamos proceden, directa o indirectamente de dicho evento. Asimismo, muchos de los problemas a los que se enfrenta actualmente la humanidad son consecuencia de la filosofía de despilfarro de recursos naturales en pos de generar riqueza. El impacto que toda la industria ha generado en el planeta aún no se ha podido determinar, sin embargo, casi todos los expertos nos aseguran que será muy profundo⁽¹⁾. Otros, menos optimistas aseguran que dicho impacto ya está presente y es irreversible⁽²⁾. Independientemente de cuál fuese la realidad, una pequeña parte de la comunidad científica se ha dado a la tarea de buscar un camino y una filosofía acorde para minimizar o en el mejor de los casos, resolver la problemática. Buscando una interacción armoniosa y no destructiva con el ambiente se crea la llamada Química Verde⁽³⁾. Ésta tiene por precepto fundamental la reducción o eliminación de productos químicos peligrosos para las personas y el medio ambiente. Si bien es debatible el éxito de dicha cruzada, es innegable su importancia y la necesidad que tiene el mundo de un cambio de perspectiva.⁽⁴⁾

La química organometálica y en específico, la catálisis homogénea proveen de rutas sintéticas en concordancia con los preceptos de la química verde.⁽⁵⁾ Una reacción catalítica se define como una reacción química en la cual la conversión de reactivos a productos se ve acelerada por la presencia de un catalizador. Una característica resaltable de los catalizadores es que, aún cuando interactúan con los reactivos en el mecanismo de la reacción, los catalizadores no se consumen. Los catalizadores pueden acelerar la velocidad de una reacción debido a que en algún paso del mecanismo de la reacción promueven la formación de un estado de transición que sólo puede ser estabilizado por la acción del catalizador. Este estado de transición que podrá encontrarse en un nivel energético muy alto en la coordenada de reacción en ausencia de catalizador, puede ser termodinámica y cinéticamente estable a una baja temperatura si el catalizador lo permite.

Aunque los catalizadores no son consumidos por la propia reacción, pueden resultar inhibidos, desactivados o destruidos por procesos secundarios. Cinéticamente, las reacciones catalíticas se comportan como las reacciones químicas típicas, es decir, la velocidad de reacción depende de la frecuencia de contacto de los reactivos en la etapa determinante de la velocidad de la reacción. Normalmente, el catalizador participa en esta etapa lenta del mecanismo, y las velocidades están limitadas por la concentración del mismo.⁽⁵⁾

Los catalizadores organometálicos son muy variados y se pueden emplear distintos catalizadores para una misma reacción al igual que el mismo catalizador puede ser usado en varias reacciones. Debido a esto, los estudios de un solo catalizador son muy extensos, ya que se prueba su actividad catalítica en muchas reacciones variando la enorme cantidad de factores que afectan a la reacción (sustrato usado, abundancia del catalizador, proporción sustrato – catalizador, medio de reacción, concentración del sustrato, temperatura, dispersión en el medio, sustancias iniciadoras, etc.) A esto se agrega que muchas veces se prueban varias combinaciones metal–ligante para, con suerte, encontrar una sola combinación ligante–metal–sustrato–solvente que resulta útil para síntesis.⁽⁶⁾ Esto último puede dar un vistazo a la complejidad que implica utilizar un catalizador en una reacción.

La multiplicidad de factores que intervienen en una reacción catalítica hacen muy laborioso el estudio experimental. Debido a la necesidad de mantener constantes todas las variables menos la estudiada, las fuentes de error son muchas. Por esa razón, se eligió el acercamiento computacional al estudio, ya que siendo simulaciones puramente basadas en fundamentos teóricos, hay menos fuentes de error.⁽⁷⁾ La química computacional es una rama de la química que utiliza computadoras para ayudar a resolver problemas químicos. Utiliza los resultados de la química teórica, incorporados en algún software para calcular las estructuras y las propiedades de moléculas y cuerpos sólidos. Sus resultados normalmente complementan la información obtenida en experimentos químicos, pueden, en algunos casos, predecir fenómenos químicos no observados a la fecha. La química computacional es ampliamente utilizada en el diseño de nuevos

medicamentos y materiales.⁽⁸⁾ Ejemplos de propiedades y estructuras pueden ser la energía absoluta y relativa, distribución de carga electrónica, dipolo eléctrico, momentos multipolares, frecuencias vibratorias y reactividad.⁽⁹⁾ Los métodos empleados cubren situaciones estáticas y dinámicas. En todos los casos, el tiempo de cálculo aumenta rápidamente a medida que el tamaño del sistema estudiado crece.⁽¹⁰⁾ Éste sistema puede ser desde un átomo, una simple molécula, un grupo de éstas o un cuerpo sólido. Estos métodos, por lo tanto, están apuntalados por teorías que van desde la alta precisión, pero apropiados para pequeños sistemas, a las buenas aproximaciones, pero apropiadas para grandes sistemas.⁽¹¹⁾

Los métodos más precisos son llamados métodos *ab initio*, los cuales están basados totalmente en la teoría de los primeros principios o bien los fundamentos básicos de la teoría cuántica. Los menos precisos son llamados empíricos o semi-empíricos, debido a que son obtenidos de resultados experimentales, a menudo provenientes de átomos o moléculas relacionadas se usan en conjunto a la teoría.⁽¹²⁾ Esto implica que un porcentaje considerable de las veces, es preferido usar una aproximación más veloz (que es el caso de los métodos empíricos) a costa de precisión en el cálculo (hasta un límite aceptable).

Parte II

ANTECEDENTES

Donde se recopilan las fuentes de información concernientes a este proyecto. Se sientan los principios teóricos que sustentarán los experimentos realizados.

"Quien olvida su historia está condenado a repetirla".

Cicerón

2. ALQUILACIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA

2.1 CATÁLISIS ORGANOMETÁLICA Y LA ALQUILACIÓN ALÍLICA ASIMÉTRICA.

Como su nombre lo indica, la química organometálica versa sobre compuestos con enlaces metal-carbono (M-R) cuyo carácter se sitúa entre iónico y covalente⁽¹³⁾ dependiendo de qué metal se use y qué compuesto orgánico está enlazado a él. Algunos de estos compuestos metal-orgánicos son ampliamente usados en la industria y la investigación, como por ejemplo, los reactivos de Grignard⁽¹⁴⁾ (R-MgBr). También son ampliamente usados como catalizadores de diversas reacciones de formación de enlaces carbono-carbono.

Se mencionó anteriormente que los catalizadores son compuestos añadidos a una reacción química que pueden acelerar el proceso entero y ser recuperados al final del mismo. En general, mientras más fácil sea generar un estado de activación en los reactivos, más rápido será el avance de la reacción catalizada.⁽¹⁵⁾ La reacción de Alquilación Alílica Asimétrica (AAA) mediada por catalizadores de paladio ha sido considerada como una herramienta muy útil en la química sintética⁽¹⁶⁾ debido a las grandes ventajas que presenta, entre las cuales se puede mencionar que genera enlaces de manera sencilla, con gran eficiencia, y de manera controlable.⁽¹⁷⁾ Este control radica en el diseño del mismo catalizador ya que usando distintos ligantes se llega a distintos rendimientos, velocidades de reacción y pureza del producto.⁽¹⁸⁾ La reacción también es conocida como alquilación de Tsuji-Trost y debe su nombre a Jiro Tsuji, que reportó la reacción en 1965 y a Barry Trost, que introdujo el uso de ligantes fosfina creando así la versión asimétrica de la reacción.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾



Figura 1: Reacción reportada por Tsuji en 1965.

La reacción de Alquilación alílica puede ser catalizada por diferentes metales de transición (Pd, Ni, Pt, Mo, W, Rh, Ir, Ru, Cu, Fe), sin embargo, debido a su alta eficiencia y selectividad,⁽²¹⁾ Pd es el metal más usado. Con el objetivo de estabilizar y facilitar el cambio en el estado de oxidación en el centro metálico, este se debe coordinar a algún compuesto tipo base de Lewis (con pares de electrones libres) para formar el compuesto de coordinación organometálico. Las bases de Lewis pueden ser muy variadas, sin embargo, invariablemente se usan compuestos con fósforo (fosfina, fosfitos, etc.) y dado que la química de coordinación divide sus compuestos en centros metálicos y ligantes, estos últimos se representan de forma general con la letra "L". La reacción es del tipo Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2) y tiene como requisito un sustrato, un nucleófilo y el complejo de paladio.⁽²²⁾ El sustrato olefínico debe contener un grupo saliente (haluros, alcoholes, sales de amonio, ésteres, etc.) en la posición alílica.⁽²³⁾ Es necesaria también una base para formar al nucleófilo *in situ* a partir de un precursor.⁽²⁴⁾

En la figura 2 se puede apreciar la sustitución de grupos que se lleva a cabo en la reacción. Este proceso es subsecuente a la formación del catalizador Pd-Ligante.

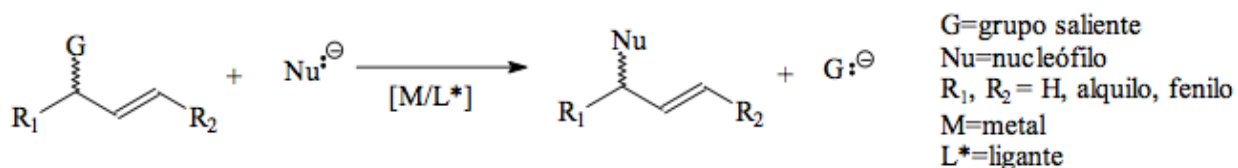


Figura 2: Esquema general de la reacción de alquilación alílica

La reacción comienza al coordinarse el sustrato al complejo de paladio PdL₂(II) formando la especie η^2 -alil-PdL₂(0). Posteriormente ocurre una adición oxidante sobre el paladio con lo cual, se expulsa al grupo saliente y sucede una inversión de la configuración del sustrato.⁽²⁵⁾ Esto genera la especie η^3 -alil-PdL₂(II) y sobre esta especie se realiza el ataque nucleofílico en la posición alílica más

desprotegida mediante una eliminación reductiva, regenerándose la especie η^2 -alil-PdL₂(0), con lo que se regenera o se invierte la configuración según la posición favorecida.⁽²⁶⁾

En el ciclo catalítico de esta reacción (Figura 3), se observa que en el primer paso de la reacción catalítica, (paso I) en el complejo de PdL₂(II) ($16e^-$) se generan espacios por la salida del disolvente de la esfera de coordinación; posteriormente ocurre la coordinación de la olefina formando un compuesto η^2 de PdL₂-alilo(0) ($16e^-$) (paso II) seguido de la ionización del grupo saliente, favorecida por el ataque nucleofílico del metal al carbono al que éste está unido (adición oxidante), lo que genera un alilo con hapticidad η^3 unido al centro metálico, el compuesto ahora es η^3 -PdL₂-alilo(0) ($17e^-$) (paso III). Dicho alilo es atacado (inter o intramolecularmente) por el nucleófilo en uno de sus carbonos terminales, produciendo un alqueno coordinado al metal η^2 -PdL₂-alilo(0) ($16e^-$). La olefina se descoordina por la entrada del disolvente, y se reinicia el ciclo (paso IV).

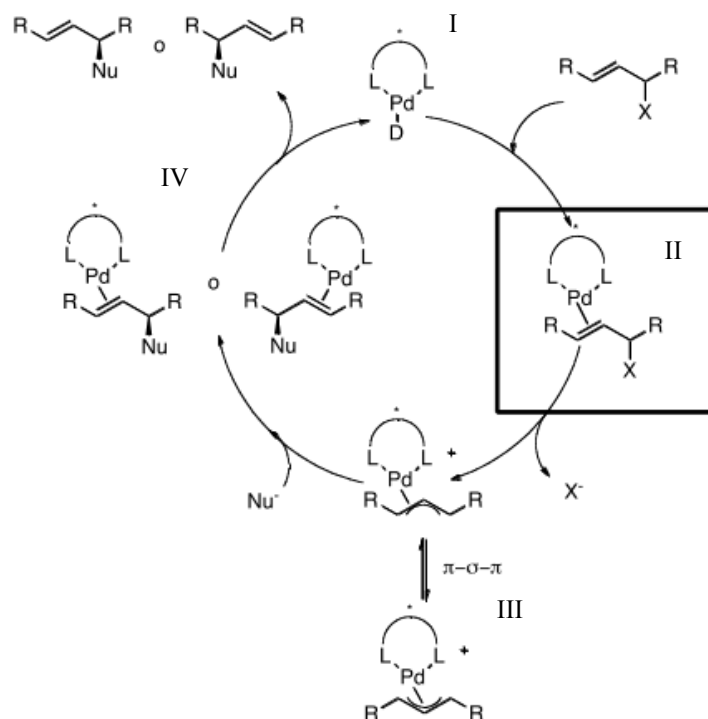


Figura 3: Mecanismo de la alquilación alílica asimétrica. (El encuadre muestra la conformación del intermediario.)

Cada paso del ciclo catalítico ofrece una oportunidad de enantioselectividad dependiendo de las condiciones experimentales, excepto por el paso de la disociación de la olefina ya que el nuevo enlace C-C ya ha sido formado.⁽²⁷⁾ Cuando son usados sustratos racémicos o proquirales con sustituyentes idénticos en los carbonos alílicos terminales, la enantioselectividad de la reacción depende de la regioselectividad del ataque nucleofílico.⁽²⁸⁾ Así, la regioselectividad puede ser controlada mediante el ligante quiral coordinado al centro metálico a través de efectos estéricos y electrónicos en la estabilización del complejo olefínico resultante del ataque nucleofílico a cualquiera de los 2 átomos de carbono alílicos terminales.

2.2 ENANTIOSELECTIVIDAD Y CONFÓRMEROS.

Los ligantes usados como soporte para el paladio son, principalmente difosfinas o difosfitos aunque se han reportado otros ligantes conteniendo N, S y alguna combinación entre estos tres. La correcta elección del ligante es un factor de peso para la actividad catalítica del complejo alil-PdL₂.⁽²⁹⁾ En el caso específico de la reacción asimétrica, el sustrato es racémico y el mecanismo de la reacción, en conjunto con la apropiada elección de ligante soporte para paladio, puede hacer de esta reacción una poderosa herramienta de enantioselectividad y resolución racémica.⁽³⁰⁾ La enantioselectividad de la reacción requiere un reactivo racémico y un mecanismo de discriminación entre un enantiómero y otro. Conviene recordar que los enantiómeros son pares de moléculas de la misma composición pero distinto arreglo espacial, siendo uno la imagen especular del otro.⁽³¹⁾

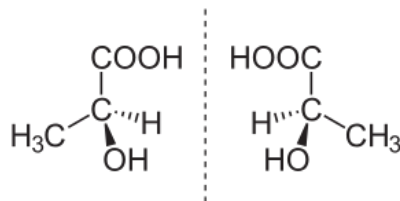


Figura 4: Enantiómeros de ácido láctico.

La enantioselectividad (“S”) se define como la relación de las constantes de velocidad de reacción del isómero (*R*) y (*S*) —[$S = k(R)/k(S)$]—. ⁽³²⁾ La resolución racémica es una consecuencia de esta enantioselectividad, ya que al reaccionar a distintas velocidades, es posible favorecer la formación de un solo producto enantiomérico. La resolución racémica se mide con el exceso enantiomérico que está definido como la relación de fracciones molares (*R*) y (*S*) de los productos por cien —%ee = ($x(R)/x(S)$) x 100—. Si bien, el mecanismo de dicha reacción se tiene bien establecido, ⁽³³⁾ los factores que dictan el arreglo catalizador-sustrato (y que por ende determinan la configuración absoluta del producto) no son muy claros. ⁽³⁴⁾ Además, las transformaciones entre las especies catalíticas mostradas en la Figura 3 afectan también la configuración, la especie η^3 -alil-PdL₂(II) está en equilibrio simultáneo con otras especies activas catalíticamente, siendo éstas: los confórmeros *syn-syn*, *anti-syn* y *syn-anti* y la interconversión entre confórmeros M y W mostradas en las figuras 5 y 6 respectivamente. El número de estas especies, así como su actividad y la preferencia del nucleófilo por una u otra posición alílica es determinante para la configuración del producto. ⁽³⁵⁾

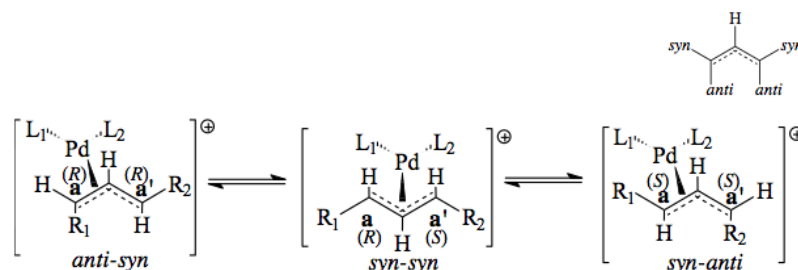


Figura 5: Interconversión entre especies *syn* y *anti*.

Estas interconversiones, *syn-anti* y la rotación aparente del alilo, ocurren a través de un proceso, el cual involucra un cambio de hapticidad del alilo, de hibridación de uno de los carbonos alílicos y un giro del enlace C–C o C–metal. ⁽³⁶⁾ En cualquiera de los procesos de interconversión, primero, el alilo cambia de η^3 a η^1 , ⁽³⁷⁾ en tanto que uno de sus carbonos terminales modifica su hibridación de sp^2 a sp^3 . Después ocurre un giro de 180° del enlace C(sp^3)–C(sp^2) o del C(sp^3)–metal, tras el cual el alilo recupera su hapticidad η^3 y el carbono con

hibridación sp^3 , su hibridación sp^2 .⁽³⁸⁾

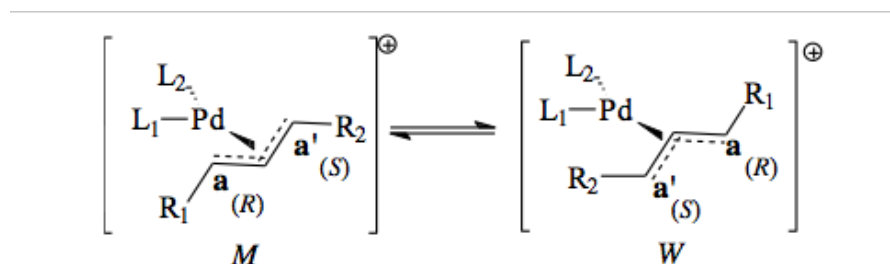


Figura 6: Confórmeros debidos a la rotación del alilo.

Por lo anterior, cabe señalar que cuando ocurre una interconversión entre el confórmero *syn-syn* (I) y el confórmero *anti-syn* (V) o *syn-anti* (VI), el carbono terminal del alilo que permanece unido al metal en VII y IX conserva su configuración ((*R*) o (*S*)), mientras que para el otro cambia (Figura 6), debido a que para este último cambia la cara del alilo a través de la que se coordina al metal. Sin embargo, debe notarse que en los confórmeros participantes en el equilibrio *syn-anti*, los átomos *trans* a los carbonos (*a*) y (*a'*) no cambian, con lo que no se altera el efecto *trans* ejercido ni la superficie estérica presentada por el ligante y el centro metálico, aunque, las interacciones estéricas sí cambian debido a la variación en las posiciones de los sustituyentes en ambos confórmeros.

Es importante describir el mecanismo de interconversión de especies, en este caso, se describirán los pasos por los que ocurre la interconversión del confórmeros *syn-syn* al *anti-syn*.

Inicialmente se tiene el confórmero *syn-syn* ($17e^-$), en el primer paso, la hapticidad del sustrato se rompe, el carbono alílico se coordina a paladio, formando un compuesto $\eta^1\text{-PdL}_2\text{-carbono}$ de $15e^-$. Posteriormente, en el segundo paso, el complejo de paladio invierte la configuración absoluta del centro estereogénico del carbono alílico. Finalmente, se recupera la hapticidad del sistema pero la configuración del sustrato es ahora *anti-syn*. Este mecanismo es análogo para la interconversión *syn-syn* a *syn-anti*.

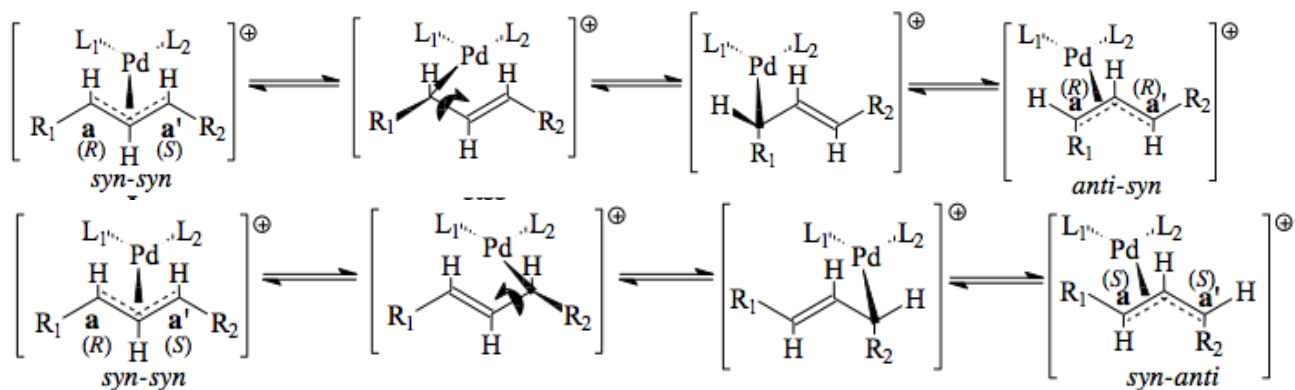


Figura 7: Mecanismo de interconversión entre los conformeros *syn-syn* – *anti-syn* y *syn-syn* – *syn-anti*

La interconversión de todas las especies se puede apreciar en la figura 8. Entre las especies M (I) y W (I') ocurre a través del giro de 180° del enlace $C(sp^3)$ -metal de la especie VI. En esta interconversión, debe notarse que la configuración de ambos carbonos terminales del alilo no cambia, aunque se modifica el átomo que está *trans* a cada uno de ellos, con lo que el efecto *trans* y el entorno estérico al que están sometidos los carbonos (a) y (a') son diferentes en el conformero M (I) y en el W (I'). Ahora, al analizar a los sustituyentes alílicos de los compuestos η^3 -alilo I, V, VI, así como los de las especies I', V', VI', se observa que los carbonos terminales de los alilos son centros estereogénicos, ya que los carbonos están enlazados a cuatro sustituyentes diferentes entre sí que no están todos en el mismo plano.⁽³⁹⁾

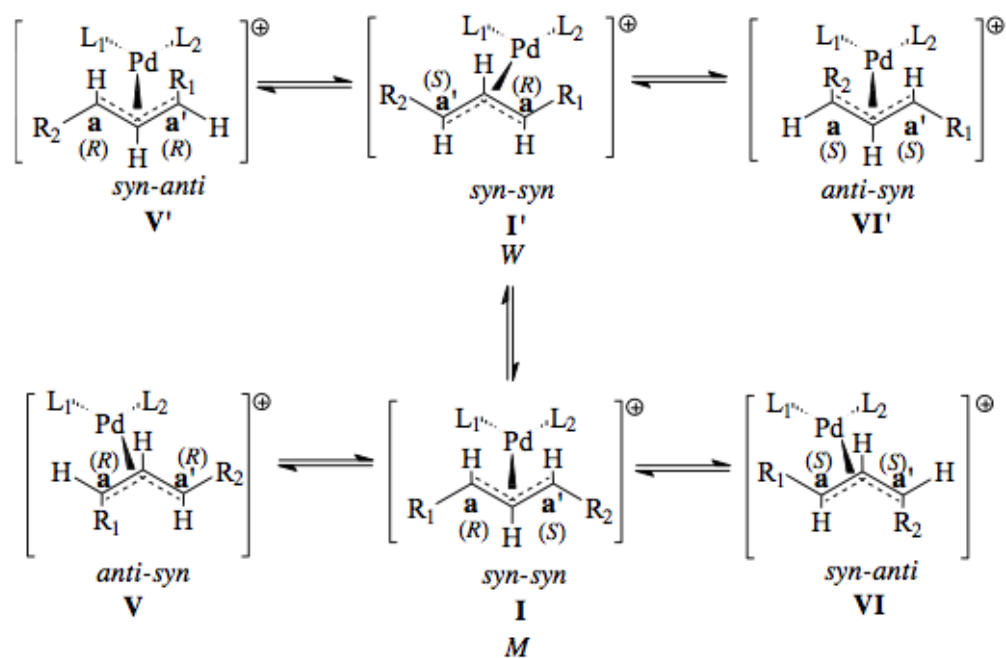


Figura 8: Interconversión entre especies η^3 -alil-PdL₂.

2.3 PROBLEMÁTICA

En reacciones de Alquilación Alílica Asimétrica catalizadas por complejos de paladio diversos grupos de investigación han estudiado ligantes quirales bidentados homodonadores (P,P), (N,N) y (S,S), y heterodonadores (N,S), (P,N), y (P,S), obteniéndose los mejores resultados con los ligantes mixtos, por lo que se ha propuesto que éstos aprovechan los diferentes efectos electrónicos generados por los dos átomos donadores para inducir altas enantioselectividades, debido a que cada uno de los átomos ejerce un efecto trans diferente. Sin embargo, empleando ligantes homodonadores con simetría C₂, el número de confórmeros en disolución disminuye, lo que conduce a un mejor control estereoquímico. En estos, para lograr un aumento en la discriminación de los carbonos alílicos terminales es necesario hacer modificaciones estructurales al esqueleto del ligante.⁽⁴⁰⁾

Como se dijo anteriormente, los factores que determinan la enantioselectividad de un sistema son muchos pero se pueden destacar dos

imbatibles: el factor electrónico y el factor estérico.

Un primer esbozo para cuantificar el efecto estérico generado por los ligantes es el ángulo de cono de Tolman (θ) basado en medidas de modelos físicos, sin embargo, estas medidas sólo son precisas con ligantes simples (o comunes). Otros han propuesto ciertas modificaciones que son, en mayor o menor medida válidas para más o menos ligantes. Un concepto derivado de estas ideas, desarrollado por Cavallo y su grupo,⁽⁴¹⁾ se conoce como "volumen sepultado" (*buried volume*, V_{bur}) y se define como el espacio que ocupa cierto ligante en la esfera de coordinación del centro metálico.

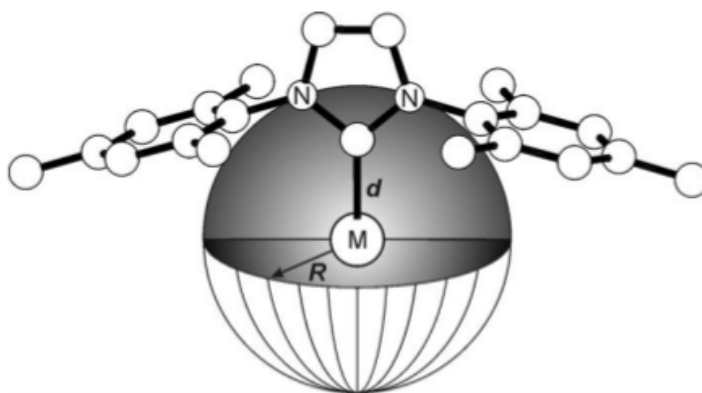


Figura 9: Representación gráfica de la esfera de cálculo para V_{bur} .

Varios grupos de trabajo han abordado el tema de las modificaciones estructurales induciendo la quiralidad en la síntesis de los ligantes, sin embargo, el control estereoquímico se presenta difícil de manipular. Una alternativa al problema es no inducir quiralidad durante la síntesis, sino tomar precursores quirales y a partir de éstos, sintetizar los ligantes deseados.⁽⁴²⁾ Los ligantes difosfito glucofuranósido presentados en la figura 10 son de especial interés puesto que presentan una pureza quiral alta y son naturalmente quirales. Además, presentan una variada selectividad, la mayoría generan conversiones cercanas al 98% con exceso enantiomérico superior a 90%.⁽⁴³⁾ Estos ligantes no difieren mucho químicamente ya que su estructura base es la misma (Pd-difosfito) pero si presentan distintos fragmentos moleculares que pueden causar grandes

diferencias en la manera en que se genera la especie $\eta^3\pi$ -alil-PdL₂(II).

A esta diferenciación la conocemos como regioselectividad y está dada por factores estéricos (o de volumen) y no tanto por las interacciones químicas.

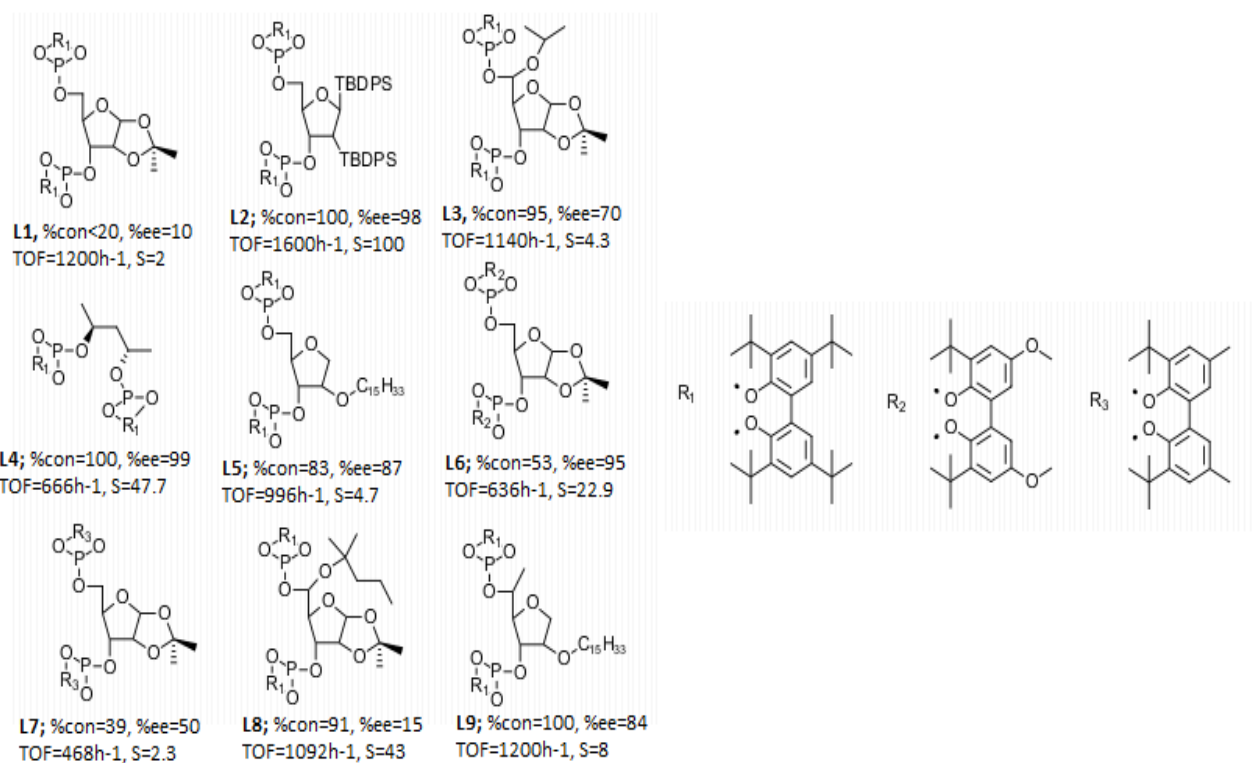


Figura 10: Serie de ligantes difosfite glucofuranósido

Parte III

OBJETIVO

¿Qué se pretende encontrar? ¿De qué manera se busca los resultados que se esperan encontrar?

"Por convención existen los colores, por convención existen los sabores, pero en realidad solo hay átomos y vacío".

Demócrito

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

En este trabajo se pretende trazar un modelo que permita parametrizar la enantioselectividad en términos de impedimento estérico. El objeto de estudio de este trabajo se centra en relacionar la medida de enantioselectividad con los factores de regioselectividad implícitos en la configuración espacial de cada ligante.

3.1.1 *Objetivos particulares*

MODELAR LA SERIE DE LIGANTES DIFOSFITO FURANÓSIDO: Para el subsecuente trabajo de cálculos se requiere contar con una entrada de datos, que en este caso refieren a número de átomos, posiciones de los mismos (en un sistema cartesiano) y el tipo de átomo al que se refiere, o sea, qué elemento se indica para que la computadora pueda de tal forma referenciar ese conjunto de átomos como una sola molécula.

BÚSQUEDA DE LOS ISÓMEROS Y CONFÓRMEROS: Con el objetivo de generar resultados acertados, se buscarán los confórmeros que estén dentro del rango de 3 kcal/mol, ya que este límite energético es comparable a algunas modificaciones de estructura leves (rotaciones, constricciones, estiramientos) que ocurren a temperatura ambiente.

CONSTRUCCIÓN DE LAS ISOSUPERFICIES DE DENSIDAD ELECTRÓNICA: Estas son vitales, ya que, como se explicará más adelante, se puede relacionar el efecto estérico con la superficie de densidad acotada a ciertos valores, en analogía con un modelo de esferas rígidas de Van der Waals con la diferencia de que nuestro método producirá resultados más precisos al relacionarse directamente con las propiedades electrónicas.

CÁLCULO DE MONTE CARLO SOBRE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA: Con una rutina de Monte Carlo Clásico se determinará el volumen disponible que tiene cada ligante por su arreglo espacial. Los detalles del

programa usado para la rutina de Monte Carlo se encuentran en el anexo 1.

Parte IV

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Aquí se explica en detalle la implementación del método. Se busca explicar de manera sencilla y suficiente el procedimiento sugerido en el capítulo anterior.

"Physical changes take place continuously, while chemical changes take place discontinuously. Physics deals chiefly with continuously varying quantities, while chemistry deals chiefly with whole numbers."

Max Planck [Treatise on Thermodynamics, 1897]

4. MÉTODOS COMPUTACIONALES

La química teórica se apoya de modelos matemáticos y físicos para poder simular, predecir y explicar los sistemas químicos. Es de las ramas de la Química que más desarrollo ha tenido en las últimas décadas gracias a la constante (y vertiginosa) mejora de los sistemas y tecnologías informáticas.⁽⁴⁴⁾ El núcleo de la química teórica (o computacional) se centra en resolver la ecuación de Schrödinger para así describir los fenómenos químicos con toda la información contenida en la ecuación de onda.

$$\hat{H}\Psi_i(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) = E_i\Psi_i(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_M) \quad (2)$$

donde \hat{H} es el operador hamiltoniano para un sistema molecular consistente en 'M' núcleos y 'n' electrones, en ausencia de campos eléctricos o magnéticos.

\hat{H} representa la energía total del sistema a estudiar y físicamente se divide en energía potencial y energía cinética.

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (3)$$

Aquí, 'A' y 'B' se refieren a los núcleos mientras que 'i' y 'j' denotan electrones. Los dos primeros términos describen a la energía cinética de electrones y núcleos. ∇_q^2 es a su vez el laplaciano que se aplica sobre la función de onda. Las partes restantes definen la energía potencial del sistema y representan las interacciones electrostáticas entre núcleos–electrones (atractivas), núcleos–núcleos y electrones–electrones (ambas repulsivas) respectivamente.

$$\nabla_q^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_q^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_q^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_q^2} \quad (4)$$

Se puede tomar ventaja de que tanto la masa como el volumen de los núcleos es alrededor de tres órdenes de magnitud mayor que los que corresponde a los electrones para simplificar la ecuación de Schrödinger. La aproximación de Born–Oppenheimer considera fijos a los núcleos, con lo cual, sólo contribuyen en la energía potencial como una constante. Siendo así, la ecuación se representa como:

$$\hat{H}_{elec} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (5)$$

Por tanto, puede hacerse una separación de variables y expresar la energía total del sistema como la suma de la energía de contribución electrónica y la nuclear.

$$E_{tot} = E_{elec} + E_{nuc} \quad (6)$$

$$E_{nuc} = \sum_{A=1}^M \sum_{B=1}^M \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (7)$$

Y entonces, queda la resolución de la ecuación en parámetros puramente electrónicos. Por tanto, se hace evidente que la función de onda Ψ está parametrizada de acuerdo a V_{ne} y no contiene explícitamente parámetros de las coordenadas nucleares. La función de onda, por sí misma no es un observable y por tanto, no tiene significado físico alguno. Sin embargo, el cuadrado de la función se interpreta como la densidad de probabilidad de que se encuentre a los electrones 1, 2, . . . , n simultáneamente en una fracción de volumen⁽⁴⁵⁾.

$$|\Psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)|^2 d\bar{x}_1 d\bar{x}_2 \dots d\bar{x}_n \quad (8)$$

Y siempre que sea cierto que los electrones son indistinguibles entre sí, se

cumple que la probabilidad es la misma ante un intercambio de electrones.

$$|\Psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_i, \bar{x}_j, \dots, \bar{x}_n)|^2 = |\Psi(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_j, \bar{x}_i, \dots, \bar{x}_n)|^2 \quad (9)$$

Sin embargo, está demostrado que la resolución analítica de la ecuación es imposible de encontrar.⁽⁴⁶⁾ Se puede apreciar que encontrar la solución a la ecuación de onda de manera analítica con solución exacta sólo es posible para el átomo de hidrógeno. Para sistemas de más de un electrón, es imposible a menos que se introduzcan aproximaciones.

Ante tal situación, la solución a la ecuación de Schrödinger se obtiene utilizando el Teorema Variacional que consiste en definir el hamiltoniano de la función de onda con valores propios y resolver para una función aproximada de la ecuación de onda Φ . Cabe destacar que Φ puede ser cualquier función que se quiera, siempre y cuando cumpla con la condición de antisimetría impuesta por la naturaleza fermiónica de los electrones. Esto es que:

$$\Phi(x_1, x_2, \dots, x_i, x_j, \dots, x_n) = -\Phi(x_1, x_2, \dots, x_j, x_i, \dots, x_n) \quad (10)$$

Entonces, si se define \hat{H} con valores propios (E_j) y funciones propias (Ψ_j) tal que

$$\hat{H}\Psi_j = E_j\Psi_j \quad (11)$$

Y que además Φ esté normalizada

$$\int \Phi \cdot \Phi^* d\bar{r} = 1 \quad (12)$$

Puede demostrarse que al resolver la ecuación, siempre se obtendrá un resultado que será cota superior del resultado de resolver Ψ . O sea, $E_\phi \geq E_\Psi$.

En general, la demanda computacional requerida para resolver el sistema de ecuaciones planteado, que crece como una potencia del número de electrones en el sistema, aumenta de manera explosiva limitando efectivamente la aplicabilidad de la química teórica. Para solventar esto, se han desarrollado algunos métodos que, en conjunto con la evolución de los sistemas computacionales permiten a la química teórica realizar estudios muy precisos. A éstos se les conoce como métodos semi-empíricos, los cuales son también llamado métodos híbridos, ya que invariablemente emplean correcciones basadas en experimentos en contraposición de los métodos *ab initio* o de primeros principios, donde todo el desarrollo es con base en fundamentos meramente teóricos.

4.1 TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

La interpretación probabilística de la ecuación (7) apunta a una característica observable fundamental en la química computacional, la *densidad electrónica* $\rho(\mathbf{r})$. Se define como la integral múltiple sobre las coordenadas de todos los electrones exceptuando uno (cualquiera, ya que son indistinguibles).

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{r}) &= N \sum_{s_1} \cdots \sum_{s_N} \int d\mathbf{r}_2 \cdots \int d\mathbf{r}_N |\Psi(\mathbf{r}, s_1, \mathbf{r}_2, s_2, \dots, \mathbf{r}_N, s_N)|^2, \\ &= \langle \Psi | \hat{\rho}(\mathbf{r}) | \Psi \rangle, \end{aligned} \quad (13)$$

Puede observarse entonces que $\rho(\mathbf{r})$ representa la probabilidad de encontrar cualquiera de los N electrones del sistema dentro de un volumen definido mientras las posiciones de los N-1 electrones restantes son arbitrarias. Presenta una gran ventaja sobre la función de onda y es que la densidad electrónica puede medirse experimentalmente y es una manera alternativa de resolver la ecuación de Schrödinger. La solución convencional a la ecuación de Schrödinger implica conocer Ψ , que ofrece toda la información del sistema de estudio pero depende de 4N variables mientras que la teoría que ofrece Funcionales de la Densidad varía en N-1 electrones, depende solamente de

3 variables espaciales y su estado basal está descrito por un único determinante de Slater.

Es importante señalar que la solución de $\rho(\vec{r})$ corresponde a la energía de una partícula deslocalizada sobre los orbitales generados por el determinante de Slater. Ésto permite la descripción de la energía cinética no interactuante. Claramente, esta energía no es la energía exacta del sistema. Hacen falta correcciones a la energía potencial y a la cinética que permitan pasar de un modelo no interactuante a un sistema de N electrones interactuando entre sí. La energía de intercambio y correlación consiste en contribuciones mecanocuánticas que corrigen la parte faltante en el cálculo de la energía. La correlación electrónica se debe principalmente a la repulsión instantánea de los electrones, la cual no está considerada en la aproximación Hartree-Fock. Por lo tanto, el término de repulsión electrón-electrón es mucho más grande y esto da como resultado que la energía E_{HF} es mayor a E_0 . Esta diferencia representa el error que introduce el método de HF en el sistema y se conoce como *energía de correlación*. Debido a la manera en que está definida la correlación, esta contiene dos partes, la correlación dinámica que se debe al movimiento de los electrones y es una interacción de corto alcance. La otra contribución es la correlación no-dinámica. La energía de intercambio se debe al principio de exclusión de Pauli, que asume que los electrones son indistinguibles entre sí. Finalmente, el cálculo de la energía depende del principio variacional con respecto a las variaciones independientes en los orbitales con los cuales se obtiene la densidad electrónica del sistema.

$$\rho_s(\vec{r}) = \sum_i^N \sum_s |\phi(\vec{r}, s)|^2 = \rho_0(\vec{r}) \quad (14)$$

$\Phi(\vec{r}, s)$ es una función propia del sistema de un gas de electrones uniforme donde s es la función de espín.

La gran idea de Kohn y Sham fue el darse cuenta que no es posible el determinar exactamente la energía cinética a través de un funcional explícito, sin embargo se debe dejar de ser tan ambicioso y enfocarse en calcular lo mejor que

se pueda esta energía. El método de Kohn-Sham definió un sistema de referencia no interactuante de N partículas cuyo estado basal exacto está descrito por un solo determinante de Slater Θ_S , y cuya densidad electrónica ρ_S por construcción es exactamente igual a la densidad del sistema interactuante real ρ_0 . Los orbitales provenientes del determinante de Slater son las soluciones de N ecuaciones de una sola partícula. Esto permite la determinación de la energía cinética no interactuante (T_S).

La energía de intercambio y correlación consiste en las contribuciones mecano-cuánticas a la energía potencial (correcciones de auto-interacción, intercambio y correlación) y la parte faltante de la energía cinética para ser exacta.

El cálculo de la energía es una expresión que depende del principio variacional con respecto a las variaciones independientes en los orbitales.

La manera en que Kohn y Sham proponen el cálculo de la energía cinética está basada en la idea de Hartree-Fock.

$$T_S = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i^* \rangle \quad (15)$$

Debido a que φ_i no es una mejor aproximación que los orbitales monoeléctricos que produce HF por falta de correlación electrónica, esto produce que $T_S \neq T$.

Como conclusión se puede decir que la efectividad y precisión de un cálculo de DFT depende en gran medida del funcional de intercambio y correlación. Dependiendo del modelo que se pretenda estudiar se debe elegir trabajar con el funcional apropiado que mejor explique los fenómenos observados.

En los últimos veinte años, se ha creado toda una ciencia para la certificación de los distintos métodos de la química computacional. Entre los pioneros de esta idea están L.A. Curtiss, K. Raghavachari, G. W. Trucks, y el premio nobel J. A. Pople⁽⁴⁷⁾; la propuesta de ellos es la creación una metodología

basada en cálculos post HF para asegurar un resultado teórico comparable con el experimental; a su idea se le conoce como métodos compuestos para cálculos de energía y su objetivo es lograr una precisión de 1kcal/mol con un tiempo de cálculo que permita cálculos de moléculas con varios átomos.

Donald G. Truhlar y su grupo desarrollaron un grupo de funcionales basados en meta-GGA y parametrizadas en bases de alta calidad. Se caracterizan por su forma de uso muy flexible. El funcional de Minnesota (Mn) usado en este trabajo pertenece a la familia M06. Esta familia de funcionales varía su contribución HF para cubrir la mayoría de los sistemas acoplados a metales de transición. el funcional M06-2X es un funcional híbrido que aporta 54% de intercambio HF. Esto quiere decir que funciona excepcionalmente bien para interacciones no covalentes, como es el caso de la coordinación organometálica Pd – difosfito.

Uno de los archivos que produce Gaussian se conoce como *checkpoint*. A partir de este archivo se generó un archivo que relaciona valores de la isosuperficie de densidad electrónica con las tres coordenadas espaciales, definidas en una malla subdividida en 6 puntos de malla por Bohr.

Esta tendencia se atribuyó a que en las condiciones en que se realizó la determinación de las constantes de velocidad de reacción $K_{(R)}$ y $K_{(S)}$ (298K, 1bar), existen varios conformeros en la disolución de la reacción, cada uno aportando distintas contribuciones a la enantioselectividad debidas a diferentes geometrías y por tanto distintos valores de VIMS. VIMS (Volumen de Interacción Metal-Sustrato) es un término acuñado en este trabajo para definir el volumen disponible que tiene el sustrato para anclarse en el espacio del precatalizador.

Se tomaron todos los conformeros anteriormente modelados y se realizó la misma metodología que se explicó. Cabe mencionarse que de la búsqueda inicial de conformeros se obtuvieron 108 distintas geometrías. Como cada una de ellas fue encontrada mediante mecánica molecular, se hicieron los cálculos pertinentes para hallar la geometría de equilibrio de cada uno de los conformeros. Nuevamente, el método usado fue ONIOM (M06-2X/UFF) con pseudopotenciales.

4.2 MONTE CARLO CLÁSICO

El método Monte Carlo⁽⁴⁸⁾ refiere a una clase de algoritmos usados para obtener resultados numéricos a través de un muestreo determinístico, es decir, muestreando al azar. Dicho de otra forma, es una aplicación de las leyes de la probabilidad y estadística en las ciencias. La esencia del método es usar distribuciones aleatorias de números para calcular muestras que se aproximen a la realidad. Rápidamente se llega a la conclusión de que los resultados que produce este método son probabilísticos y que para obtener resultados válidos el muestreo debe ser extenso.

El método ha probado ser efectivo para la simulación de sistemas con un número de grados de libertad conjugados como los fluidos, materiales desordenados y estructuras celulares.

El método Monte Carlo fue desarrollado e inventado por Stanislaw Ulam, Enrico Fermi, Edward Teller y el grupo de trabajo de Nicholas Metrópolis en Los Álamos en 1940 y consiste, a grandes rasgos, en patrón de pasos generales:

1. Se define un dominio de posibles entradas.
2. Se generan entradas aleatoriamente dentro del dominio.
3. Se realiza un cómputo determinístico de las entradas.
4. Se obtienen los resultados. Siguiendo el método, se generan las entradas aleatorias y se computan de acuerdo al criterio establecido. Así pues, se puede encontrar el volumen disponible para el acoplamiento en cada ligante en analogía al volumen sepultado.

Una analogía de este proceso se puede ejemplificar en la determinación numérica de π por medio de el método Monte Carlo.

1. Dibujar un cuadrado y circunscribir un círculo cuyo radio equivalga a un lado del cuadrado.
2. Arrojar puntos al azar sobre el área del cuadrado.

3. Contabilizar los puntos que caen dentro del círculo y obtener la relación "puntos del círculo/puntos totales".

4. La relación obtenida representa $\pi/4$; por tanto, basta multiplicar el resultado obtenido por 4 para contar con un valor aproximado de π .

Este volumen es usado para la determinación de la orientación que se encuentre más favorecida para coordinar al sustrato.

Los detalles de los cálculos de Monte Carlo se describen en el Anexo.

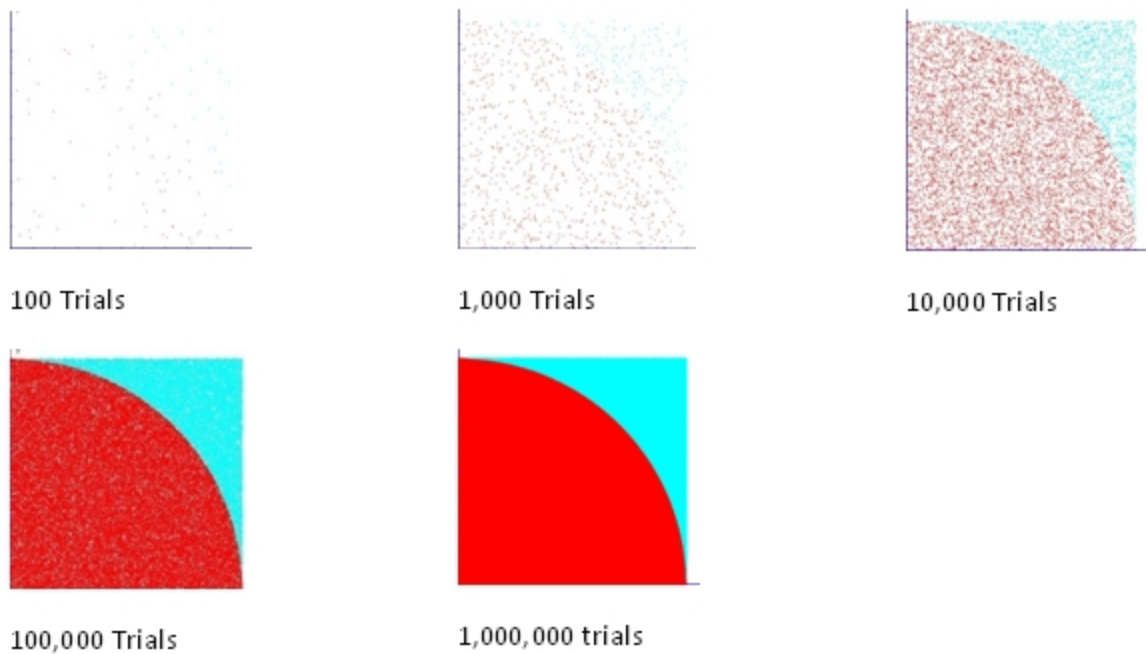


Figura 11: Progresión de la precisión del método Monte Carlo dependiente del número de entradas.

4.3 ANÁLISIS DEL ESPACIO DE BADER Y EL TÉRMINO DE WEISZÄCKER

Un enfoque diferente es centrarse totalmente en la densidad de carga como ha propuesto Bader⁽⁴⁹⁾. El espacio se divide en regiones por las superficies que se ejecutan a través de los mínimos de la densidad de carga. Más precisamente, en un punto en una superficie de separación del gradiente de la densidad de electrones no tiene ningún componente normal a la superficie. Se referirá a las regiones delimitadas por dichas superficies divisorias como las regiones de Bader. Debido a que este análisis se basa únicamente en la densidad de carga, es bastante insensible al conjunto de base utilizado en el cálculo de la función de onda de electrones y se puede utilizar para analizar los cálculos basados en onda planas, así como los cálculos utilizando funciones de base atómicas. Además, puede ser utilizado para analizar la densidad electrónica obtenida por otros medios, por ejemplo a partir de cristalografía de rayos X. Cada región de Bader contiene a menudo un núcleo, pero esto no siempre es así, por tanto, a veces no se encuentran núcleos dentro de una región de Bader. Mediante la integración de la densidad electrónica en la región de Bader donde se encuentra el núcleo de un átomo, puede estimarse la carga total de un átomo o, alternativamente esta integración puede relacionarse directamente con el espacio real que ocupa el espacio de Bader.

Una queja común sobre el análisis Bader es el esfuerzo computacional y la complejidad de los algoritmos que han sido desarrollados. Ciertas implementaciones que implican la búsqueda de los puntos críticos de la densidad de carga se han vuelto de uso común. En estos, $\nabla\rho = 0$, seguidamente se procede a la construcción de superficies de flujo nulo las cuales intersectan estos puntos y después se integra la densidad electrónica dentro de cada región.

El inicio de un cálculo de la descomposición de Bader es una rejilla de densidad de carga, que da el valor de la densidad electrónica especificado en una rejilla regular de puntos en el espacio. La separación entre los puntos de la rejilla debe ser lo suficientemente fina tal que una interpolación lineal entre los puntos sea una aproximación suficientemente buena en la región de unión entre los átomos. La carga electrónica total dentro de una región de Bader puede ser

aproximada como la suma sobre los puntos correspondientes de la cuadrícula .

Se asume que los puntos de la rejilla de densidad de carga forman una red ortogonal para simplificar la descripción del algoritmo. Este se realiza a lo largo de la dirección que maximiza el gradiente de densidad de carga , $\nabla\rho$, y se calcula a lo largo de los 26 posibles direcciones, (\vec{r}), hacia los puntos de la rejilla adyacentes, utilizando:

$$\nabla\rho(i, j, k) \cdot \vec{r}(di, dj, dk) = \frac{\Delta\rho}{|\Delta\vec{r}|} \quad (16)$$

donde a di , dj y dk se les asigna los valores $-1, 0, 1$, pero excluyendo $di = dj = dk = 0$. El cambio en la densidad

$$\Delta\rho = \rho(i + di, j + dj, k + dk) - \rho(i, j, k) \quad (17)$$

y la distancia

$$|\Delta\vec{r}| = \vec{r}(i + di, j + dj, k + dk) - \vec{r}(i, j, k) \quad (18)$$

se evalúa entre átomos vecinos, donde $\vec{r}(i, j, k)$ es el vector cartesiano para el punto de la cuadrícula (i, j, k) . El paso de ascenso más rápido seleccionado, $\vec{r}(i, j, k)$, es el que maximiza los valores positivos de $\nabla\rho(i, j, k)$. Si no hay valores negativos, el punto (i, j, k) es considerado como un máximo de densidad de carga.

Part V

RESULTADOS

En este capítulo se explicará la interpretación de los resultados obtenidos y la conclusión que responden las interrogantes planteadas en el Capítulo 3.

"Después de escalar una colina muy alta, descubrimos que hay muchas otras montañas por escalar."

Nelson Mandela [Long walk to freedom: The autobiography of Nelson Mandela, 1995]

5. BREVES DETALLES

5.1 MODELADO MOLECULAR

Se modelaron los 9 ligantes de menor energía calculada con mecánica molecular de la serie propuesta con el programa Avogadro Versión 1.0.3 y se realizó para cada una de las estructuras una preoptimización con la rutina UFF. Sobre estas estructuras se hizo una exploración de conformeros con el programa MarvinSketch de la suite ChemAxon. Se seleccionaron todos aquellos conformeros encontrados cuya diferencia de energía no difiriera en más de 3 kcal·mol⁻¹ del conformero de menor energía encontrado para cada ligante. Se impone esta barrera debido a que esta energía corresponde con la energía que requiere un sistema para la rotación de uno de los enlaces al grado de generar una constricción en la molécula. Es considerado que perturbaciones debidas a intercambio entre los conformeros a temperatura ambiente no exceden las 3 kcal·mol⁻¹(50).

Una vez obtenidos los conformeros correspondientes se procedió a optimizar la geometría de cada uno de ellos. Esto se realizó mediante la suite Gaussian '09 usando el esquema de cálculo ONIOM⁽⁵¹⁾.

Este esquema permite diversificar la forma de cálculo dentro de la molécula para ahorrar tiempo de cómputo sin sacrificar precisión. Entonces, usando ONIOM en la modalidad (QM:MM) se deben definir los fragmentos moleculares a calcularse con los distintos métodos de cálculo. De esta forma se dividió a la molécula en dos capas con distintos niveles de cálculo; DFT para la capa interna (QM) y mecánica molecular (MM) para la capa externa.

Se eligió este arreglo porque, en cuestiones de reactividad, es más determinante electrónicamente el fragmento molecular conteniendo el paladio, los grupos difosfito, el esqueleto furanósido y los anillos aromáticos. Se piensa que los grupos calculados con mecánica molecular no interaccionan electrónicamente en la reacción y por tal motivo se calculan con el menor nivel de cálculo.

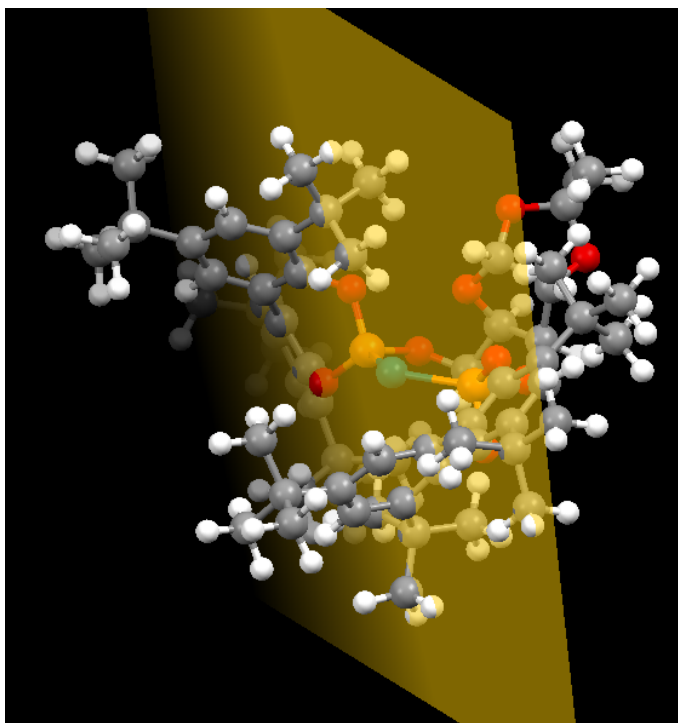


Figura 12: ONIOM de PdL1. El plano muestra el “corte” sobre el cual se realiza el cálculo de Monte Carlo.

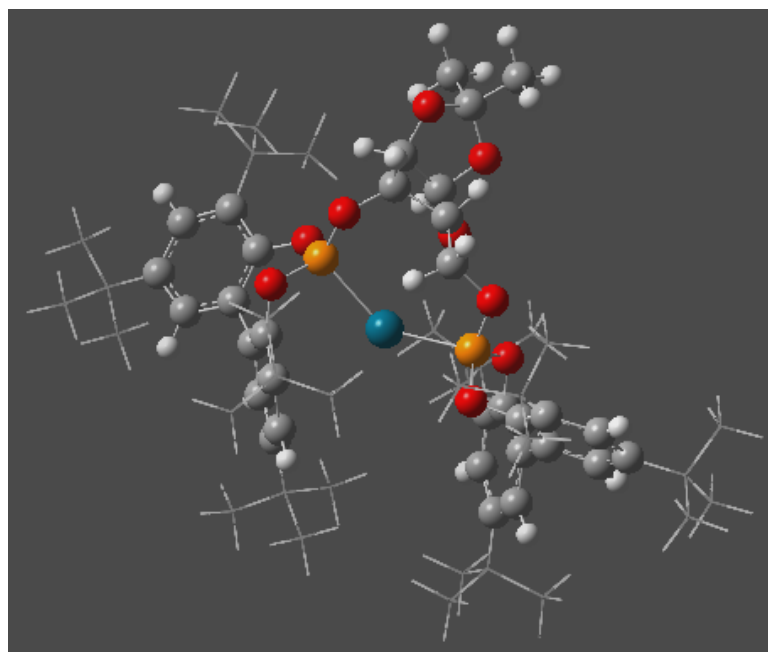


Figura 13: Representación general de los fragmentos sobre los cuales se aplicó QM/MM (modelo de bolas – QM; modelo de alambre – MM).

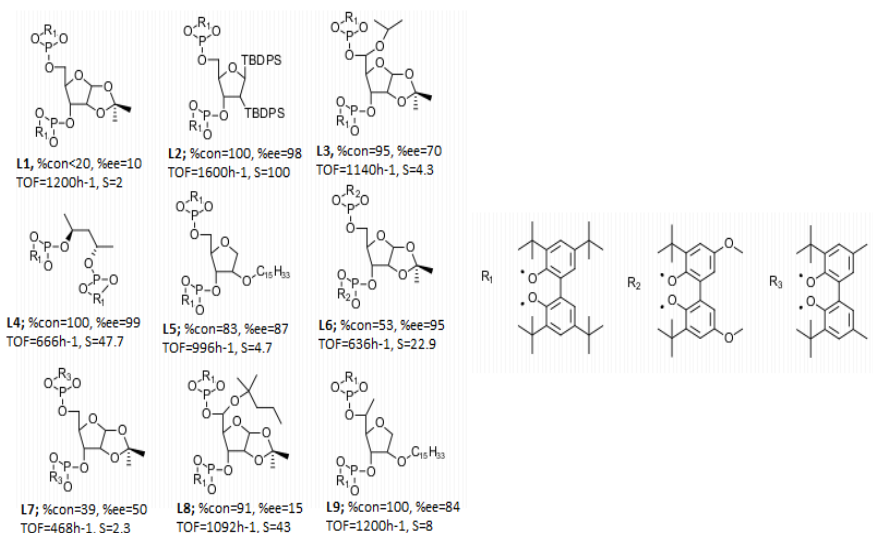
6. CÁLCULOS DE GEOMETRÍA DE CONFÓRMEROS

6.1 DFT/ONIOM

La geometría de equilibrio se obtuvo empleando el funcional M06-2X bajo el esquema ONIOM. Se ocuparon distintas bases para los distintos átomos (Pd: pseudopotencial, P: 6-311++G(2d,2p) y C, H, O, Si: 6-31+G(d,p))

```
1 opt=quadmac oniom(m062x/genecp:uff)
...
C H O O
6 6-31+G(d,p)
****
P O
6-311++G(2d,2p)
****
11 Pd O
SDD
****
Pd O
16 SDD
```

Se obtuvieron los siguientes resultados calculando la energía del sistema, nuevamente usando M06-2X y el mismo esquema de pseudo-potenciales (sin usar ONIOM). Recuerdese que “S” es el parámetro de enantioselectividad [$S = k_{(R)}/k_{(S)}$] y se utiliza como medida de diferenciación entre enantiómeros.



Ligante	"S"	E(Ha)
L1	2	-5020.08
L2	100	-5316.65
L3	4.3	-4213.07
L4	47.7	-4682.68
L5	4.7	-4417.37
L6	22.9	-4901.59
L7	2.3	-4095.68
L8	4.3	-4629.24
L9	4.3	-4050.12

Tabla 1: Energía *single-point* de las geometrías de equilibrio. (Para ver las estructuras puede referirse a la página anterior o al capítulo II)

La energía de cada ligante corresponde a la interacción debida a todos los protones y electrones y no proporciona una medida comparativa, sin embargo, permite conocer la energía del conformero de mayor estabilidad.

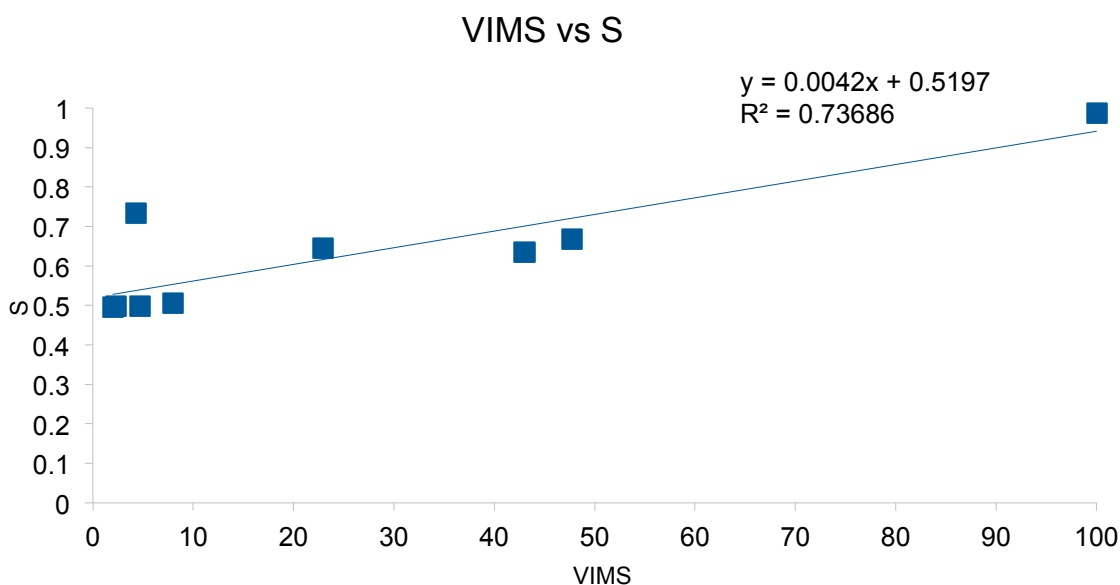


Figura 14: Gráfica de correlación VIMS vs. S

Uno de los archivos que produce Gaussian se conoce como *checkpoint* y es usado como un archivo de respaldo para futuros cálculos y sirve también para

reducir el tiempo de trabajo del ordenador. Éste contiene mucha información, entre esta, tiene datos de la densidad electrónica en cada punto de la superficie de potencial. A partir de este archivo y la modalidad *cubegen* de Gaussian se generó un archivo que relaciona valores de la isosuperficie de densidad electrónica con las tres coordenadas espaciales, definidas en una malla subdividida en 6 puntos de malla por Bohr.

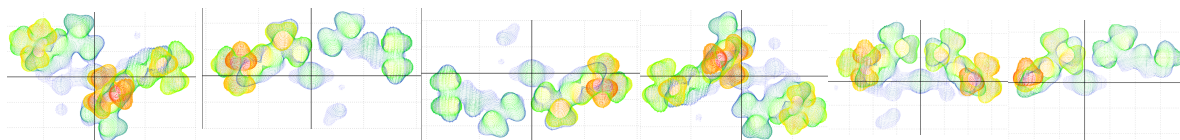
Los detalles de los cálculos de Monte Carlo se describen en el Anexo.

Al obtener el VIMS (Volumen de Interacción Metal-Ligante) de estos ligantes se observó que la correlación en los datos es muy baja.

Esta tendencia se atribuyó a que en las condiciones en que se realizó la determinación de las constantes de velocidad de reacción $K_{(R)}$ y $K_{(S)}$ (298K, 1bar), existen varios conformeros en la disolución de la reacción, cada uno aportando distintas contribuciones a la enantioselectividad debidas a diferentes geometrías y por tanto distintos valores de VIMS.

Se tomaron todos los conformeros anteriormente modelados y se realizó la misma metodología que se explicó. Cabe mencionarse que de la búsqueda inicial de conformeros se obtuvieron 63 distintas geometrías. Como cada una de ellas fue encontrada mediante mecánica molecular, se realizaron los cálculos pertinentes para hallar la geometría de equilibrio de cada uno de los conformeros. Nuevamente, el método usado fue ONIOM (M06-2X/UFF) con pseudopotenciales.

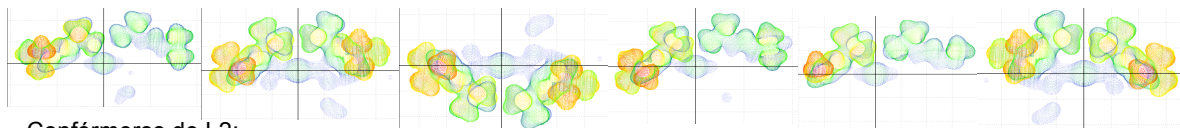
A continuación se presentan algunas gráficas de la superficie de densidad electrónica. Estas se obtuvieron a partir de los mismos archivos con los que se generan las mallas de densidad y por tanto, son una representación de la nube de densidad electrónica. Se omiten las restantes debido a que no resultan muy útiles para visualizar cuantitativamente las diferencias entre conformeros, sin embargo, proveen un referente visual de la orientación de los grupos voluminosos.



Confórmeros de L1:

Energía M06-2X (Ha):

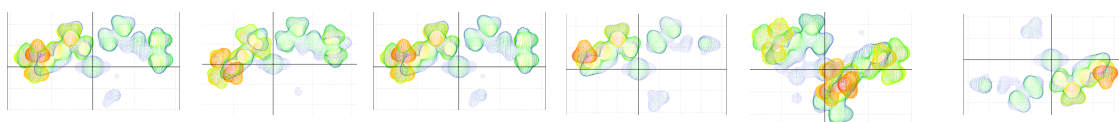
1. -5020.0763	2. -5020.0783	3. -5020.0733	4. -5020.0634	5. -5020.0761	6. -5020.0740
VIMS: 1. 2.01	2. 2.019	3. 2.02	4. 2.03	5. 2.041	6. 2.05



Confórmeros de L2:

Energía M06-2X (Ha):

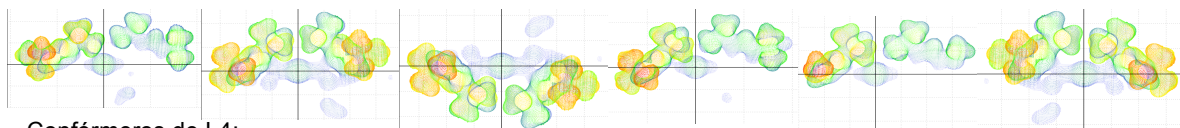
1. -4833.4799	2. -4833.4603	3. -4833.4586	4. -4833.4682	5. -4833.4640	6. -4833.4575
VIMS: 1. 1.013	2. 1.002	3. 0.928	4. 1.132	5. 0.824	6. 0.713



Confórmeros de L3:

Energía M06-2X (Ha):

1. -4213.0701	3. -4213.0678	5. -4213.0677	7. -4213.0677	9. -4213.0590	16. -4213.0643
VIMS: 1. 2.017	3. 1.227	5. 1.795	7. 1.958	9. 1.714	16. 1.145



Confórmeros de L4:

Energía M06-2X (Ha):

1. -4682.6765	5. -4682.6765	8. -4682.6947	10. -4682.6772	12. -4682.6955	14. -4682.6759
VIMS: 1. 1.498	5. 0.906	8. 0.945	10. 1.492	12. 1.12	14. 1.201



Confórmeros de L9:

Energía M06-2X (Ha):

1. -5254.4108	2. -5254.1105
VIMS: 1. 1.846	2. 1.97636

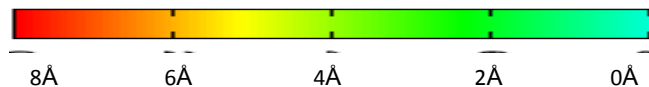


Tabla 2: Gráficas de la nube de densidad electrónica acotada a un valor de 0.02.
(La barra de referencia indica la profundidad a la que se encuentra una sección de acuerdo a el color)

Posteriormente y de igual manera que con los confórmeros de menor energía, se realizaron cálculos de Monte Carlo sobre cada uno de los fragmentos y se obtuvieron los resultados que se presentan en las gráficas siguientes:

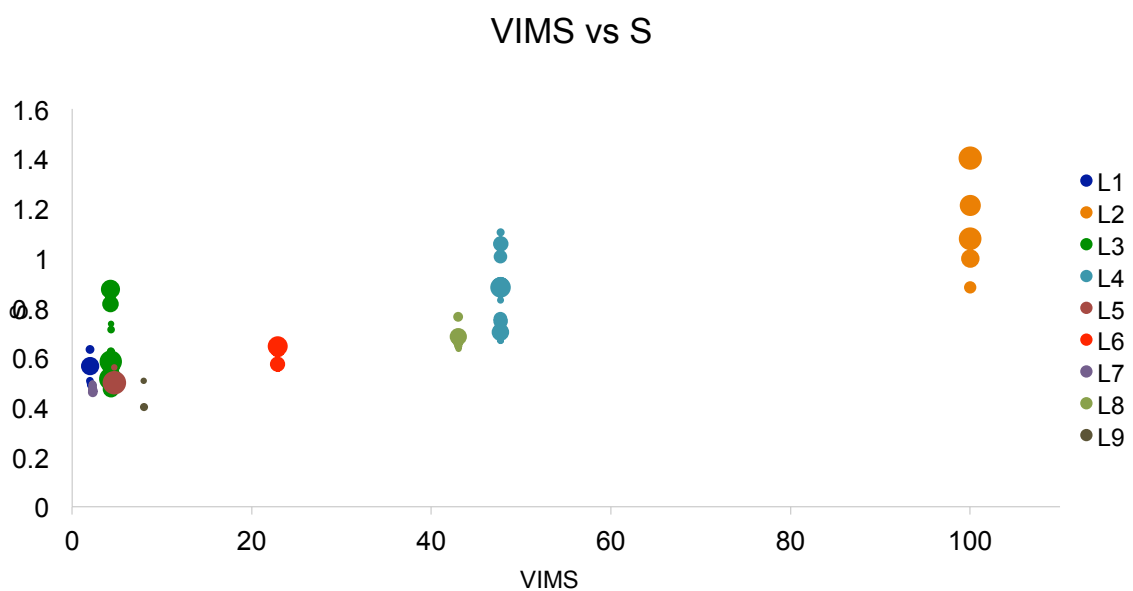


Figura 15: Gráfica comparativa de la variedad de ligantes y su ΔE relativo.

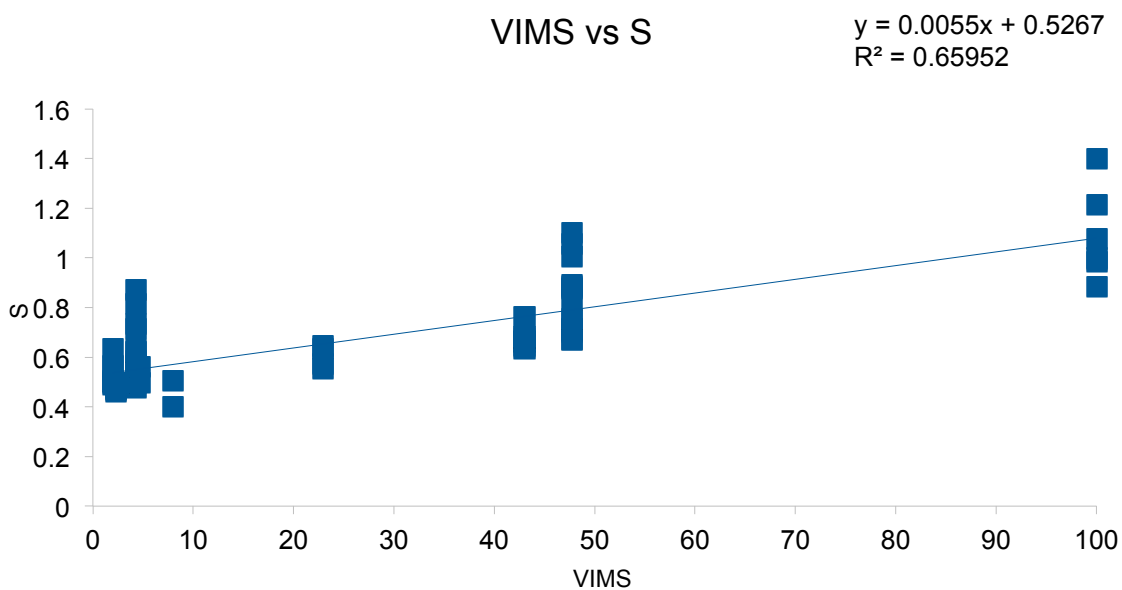


Figura 16: Gráfica de correlación VIMS vs “S” de toda la serie de ligantes.

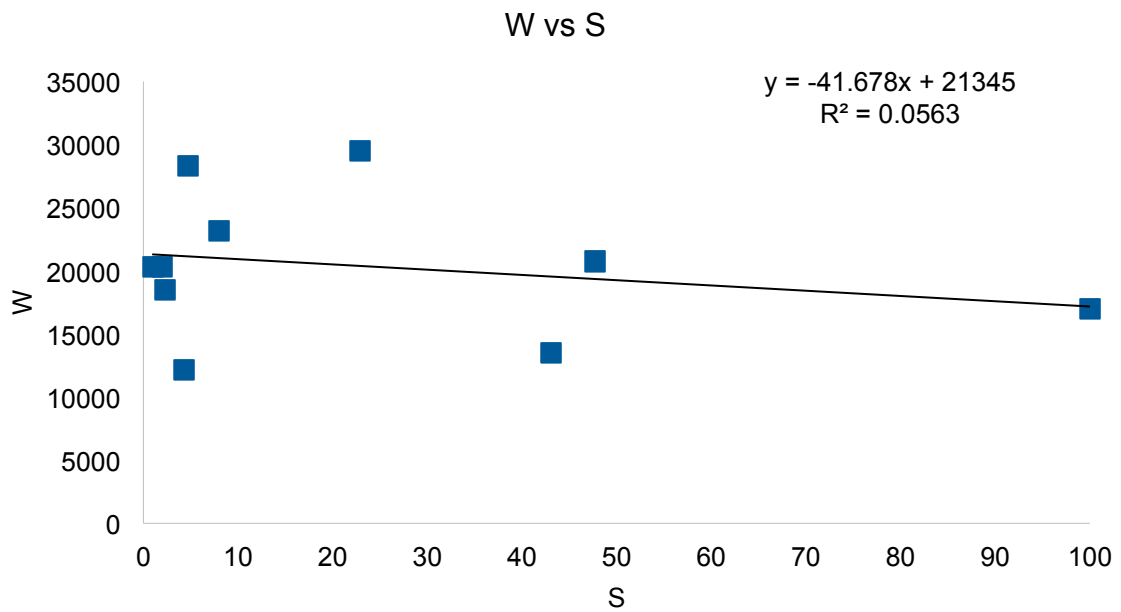


Figura 17: Gráfica de correlación del total de W vs “S” de los confórmers de menor energía da cada uno de los ligantes bajo el análisis de Weizsäcker.

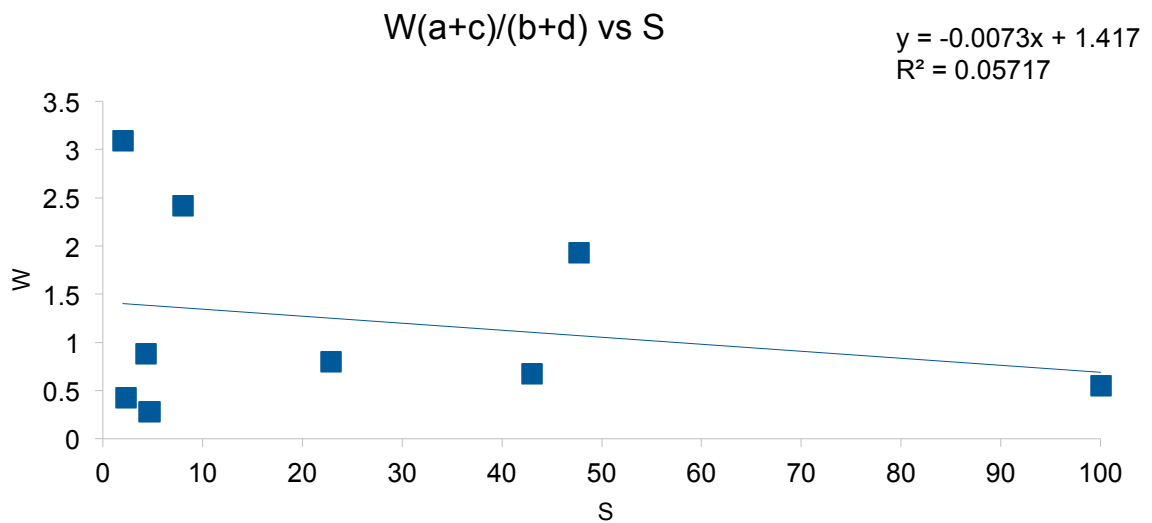


Figura 18: Gráfica de correlación de W (calculado al estilo VIMS) vs “S” de los confórmers de menor energía.

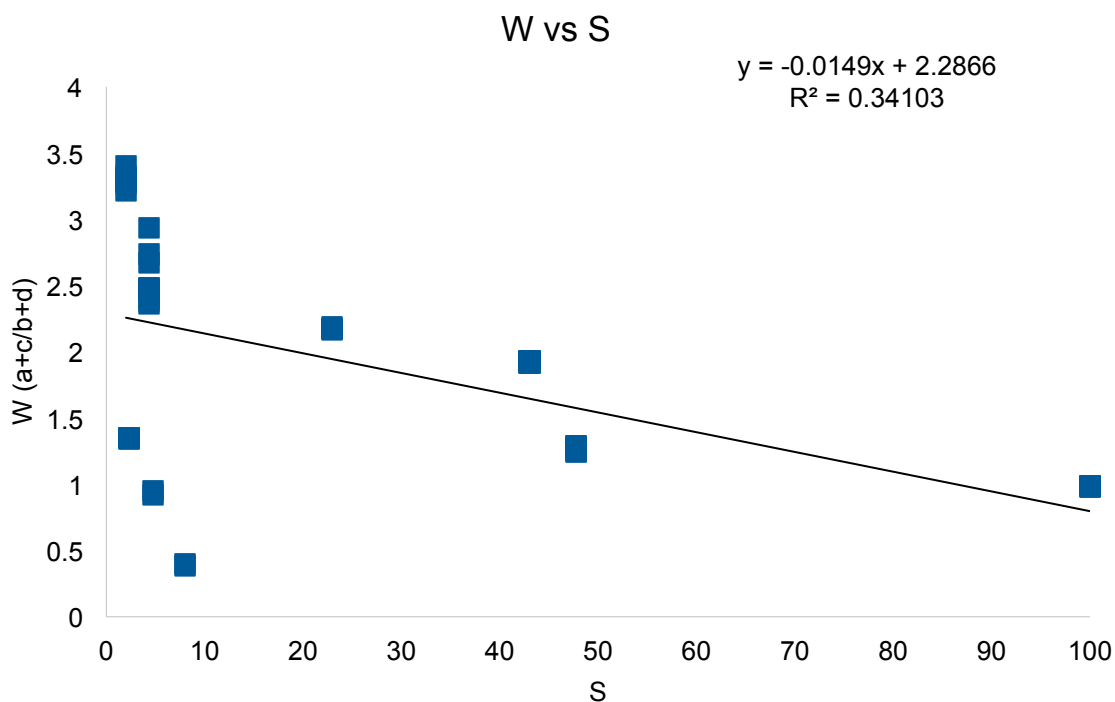


Figura 19: Gráfica de correlación de W vs “S” de la serie completa de ligantes.

6.2 DISCUSIÓN

En el conjunto de gráficas que miden la correlación con el modelo VIMS se puede apreciar que la dispersión de datos es mayor que en el modelo de Weizsäcker. Esto puede deberse a la manera en que se mide el volumen en cada modelo; VIMS se lleva a cabo en mallas del mismo tamaño y sobre ese “tamaño de octante” se realiza la rutina de Monte Carlo y finalmente se calcula el volumen libre por octante, mientras que en el modelo de Weizsäcker se obtiene la suma de la contribución electrónica que presenta la molécula en el espacio y para terminar se calcula el volumen libre por octante.

Por otra parte, los resultados del análisis del espacio de Bader midiendo el término de Weizsäcker son un experimento diferente con resultados comparables, mediante este experimento se toma en cuenta la contribución electrónica de la molécula. Si bien el cálculo requiere a la molécula embebida en la misma malla de densidad electrónica que en la medición de VIMS, este cálculo toma en cuenta un espacio más abierto que el delimitado por el poliedro del experimento VIMS.

La coherencia de la relación de los datos del modelo VIMS baja al intentar correlacionar todos los conformeros, sin embargo, esto se debe a la introducción de más elementos variados en el modelo.

Se debe recordar que al existir varias conformaciones en disolución lo que se obtiene realmente es un promedio de enantioselectividades. Cada conformero de precursor del catalizador presenta un VIMS distinto que en conjunto, provee a la reacción de una enantioselectividad general que es la que se reporta en las mediciones experimentales. Por este motivo, los factores de correlación de cada modelo se ven afectados cuando se introducen más datos.

Con respecto a la interpretación de las gráficas, se podría decir que a mayor VIMS, se tiene más enantioselectividad mientras que con valores mas altos del término de Weizsäcker se tienen menores enantioselectividades.

Es destacable también que las diferencias en el factor de correlación son exorbitantes entre un modelo y otro. Estadísticamente hablando, VIMS presenta una correlación definida mientras que Weizsäcker presenta muy poca correlación lineal y por tanto la manera de calcular volúmenes disponibles con este método es muy poco eficiente.

Al realizar una inspección más cercana a los resultados, se observó que los conformeros de más baja energía encontrados con mecánica molecular no corresponden a los de más baja energía optimizados con DFT. Haciendo un estudio estadístico en la varianza de los resultados, se obtuvieron los resultados que se presentan en la siguiente gráfica:

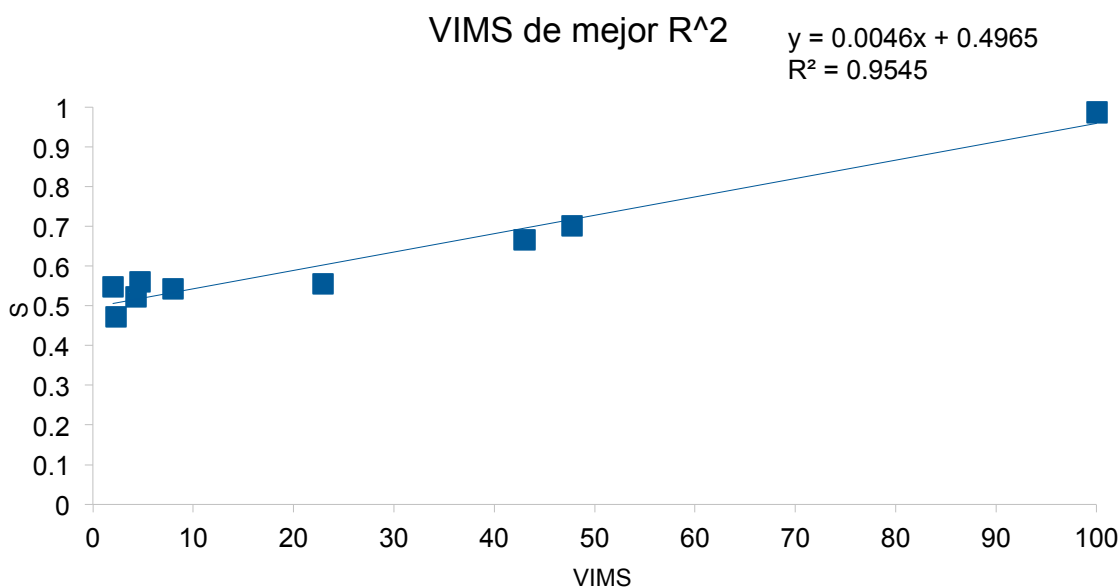


Figura 20: Predicción de la correlación VIMS vs “S” según la varianza.

La tendencia lineal es más apreciable en el experimento VIMS que en el experimento de Weizsäcker. Esto revela que aunque la enantioselectividad si está determinada por factores volumétricos, se debería de pensar que el arreglo espacial del catalizador está siempre en equilibrio dinámico. Con lo cual, se debe de tener cuidado al expresar las configuraciones de los confórmers responsables de generar centros quirales y/o estereogénicos.

6.3 CONCLUSIÓN

En términos generales, mientras más dispersión y mayor cantidad de confórmers tenga un catalizador, más complicado sería resolver la configuración del intermediario en la reacción y por tanto, la existencia de mezclas de enantiómeros como producto se vuelve más probable.

Uno de los objetivos principales en la química sintética es la pureza del producto deseado, y en el caso de las reacciones de alquilación alílica, se busca también la pureza enantiomérica. Ésta va ligada a la selectividad del precatalizador para los reactivos empleados. Claramente la elección del

catalizador es un factor de suma importancia. Con la meta de optimizar la actividad y regioselectividad el catalizador se desarrollaron varias metodologías y técnicas.

En este trabajo se ha estudiado una fracción de un proceso que ha demostrado ser una herramienta síntesis química muy eficiente. Mediante modelos se pretende sentar las bases de más conocimiento que permita a los investigadores desarrollar ligantes de un modo más eficiente, más limpio y más costeable.

En perspectiva, se deben hacer todavía muchas pruebas para validar este método como un proceso confiable de predicción. Es necesario recordar que estos catalizadores son sólo una pequeña muestra del universo de catalizadores homogéneos que existen. Para hacer de este modelo un método establecido es necesario comprobar la tendencia que se presenta en otros tipos de catalizadores, en muchas otras reacciones cuyos mecanismos sean similares a este y en todas las otras que difieren a esta reacción.

La conclusión de este trabajo es que el método de cálculo del factor estérico de un sistema catalítico bidentado es el que mejores resultados provee (esto es, que los resultados de los cálculos concuerdan con la información experimental disponible).

ANEXO

En esta parte se abundará en los detalles que conciernen el cálculo de Monte Carlo.

Primeramente, como se explicó anteriormente, es necesario contar con el archivo de entrada de la molécula deseada. Estos archivos de entrada comúnmente contienen la información básica de una molécula (La carga, masa y posición de los átomos).

Este archivo de entrada es leído por la suite Gaussian® (09) y posteriormente es introducido a cálculo bajo el esquema ONIOM, usando DFT para la parte activa del sistema catalítico y mecánica molecular para los motivos estructurales de la molécula. Una vez terminado el cálculo, se obtienen dos archivos de salida: uno escrito (de extensión .out) en inglés dirigido al usuario y otro (de extensión .chk) que es ilegible por el usuario, que contiene más información que el archivo .out pero en formato binario y está dirigido al ordenador.

El archivo .chk puede ser interpretado por el ordenador y este puede devolver un archivo legible para el usuario por medio de la operación 'formchk' la cual convierte el archivo .chk en .fchk (éste contiene la misma información que el archivo .chk pero ya formateado).

El archivo .fchk puede ser verdaderamente grande en términos de espacio virtual, ocupando en promedio 1–3 GB. Sin embargo, esto se debe a que contiene mucha información que no aparece en el archivo de salida .out, entre la que destaca una sección donde se describe el gradiente de densidad electrónica.

A partir de la utilidad 'cubegen' de Gaussian, es posible, partiendo del gradiente de densidad electrónica, obtener una malla de densidad electrónica por punto. El espaciado de esta malla se puede definir de dos formas: puntos por cara o puntos por Bohr. Para todos los cálculos se usó una malla de 6 puntos/Bohr o 6^3 puntos por Bohr³.

Al ejecutar la utilidad 'cubegen' se obtiene un archivo de extensión .cube cuyo tamaño ronda los 1–2 GB. Sobre este archivo se integró la rutina de Monte Carlo escrita en R statistics. A continuación se incluirá el código fuente.

```
library(MASS) #para que funcione la instruccion write.matrix

#####
###                                     ###
###  Lectura del archivo cube para obtener ###
###  las densidades electronicas y las   ###
###  respectivas posiciones              ###
###                                     ###
#####

atomos <- 168
nr <-atomos + 6

rho <-c(scan(file='PdL1conf2.cube',skip=nr,nlines=-1)) #para leer las
densidades del archivo .cube

N1 <- 296 #numero de divisiones en el eje x
N2 <- 227 #numero de divisiones en el eje y
N3 <- 201 #numero de divisiones en el eje z

x0 <- -24.441160 #origen de la celda
y0 <- -18.255968 #origen de la celda
z0 <- -15.783594 #origen de la celda

q1 <- rep(0,N1*N2*N3)
q2 <- rep(0,N1*N2*N3)
q3 <- rep(0,N1*N2*N3)

x1 <- 0.166667 #incremento en el eje x
x2 <- 0.0
x3 <- 0.0

y1 <- 0.0
y2 <- 0.166667 #incremento en el eje y
y3 <- 0.0

z1 <- 0.0
z2 <- 0.0
z3 <- 0.166667 #incremento en el eje z

xmaxM <- x0 + (N1*x1)
ymaxM <- y0 + (N2*y2)
zmaxM <- z0 + (N3*z3)

Pd <- c(0.662489,-0.806412,-0.660558) #Posicion atomo Pd del archivo
cubo
P1 <- c(-3.570481,0.118934,-0.961604) #Posicion atomo P1 del archivo
cubo
P2 <- c(4.171041,1.562734,-1.758364) #Posicion atomo P2 del archivo
cubo
```

```

for (i in 1:N1) {
  for (j in 1:N2) {
    for (k in 1:N3) {
      l <- ((j-1)*(N3))+((i-1)*(N3*N2))+k
      q1[l] <- c(x0 + (i-1)*x1 + (j-1)*x2 + (k-1)*x3)
    }
  }
}

qx0 <- q1 - Pd[1] #traslacion en x para que Pd este en origen

for (i in 1:N1) {
  for (j in 1:N2) {
    for (k in 1:N3) {
      m <- ((j-1)*(N3))+((i-1)*(N2*N3))+k
      q2[m] <- c(x0 + (i-1)*y1 + (j-1)*y2 + (k-1)*y3)
    }
  }
}

qy0 <- q2 - Pd[2] #traslacion en y para que Pd este en origen

for (i in 1:N1) {
  for (j in 1:N2) {
    for (k in 1:N3) {
      pp <- ((j-1)*(N3))+((i-1)*(N2*N3))+k
      q3[3] <- c(x0 + (i-1)*z1 + (j-1)*z2 + (k-1)*z3)
    }
  }
}

qz0 <- q3 - Pd[3] #traslacion en z para que Pd este en origen

thematrixpos <- cbind(qx0,qy0,qz0) #traslada para Pd en 0,0,0
TheMatrixRho <- cbind(rho,q1,q2,q3)
write.matrix(m,file='TheMatrixRho.dat',sep=' ')

#####
###                                     ###
###   Rotacion de thematrixpos para que   ###
###   docking area este por encima       ###
###   del plano xy                       ###
###                                     ###
#####

Pd0 <- Pd - Pd
P10 <- P1 - Pd
P20 <- P2 - Pd

```

```

IVDZ <- P10 + P20
VDZ <- -IVDZ
NVDZ <- sqrt(VDZ[1]^2 + VDZ[2]^2 + VDZ[3]^2)
VDZN <- VDZ/NVDZ

if (VDZN[1] > 0 & VDZN[2] < 0) {
  alpha0 <- atan((abs(VDZN[2]))/VDZN[1])
  alpha <- (2*pi) - alpha0
}

if (VDZN[1] > 0 & VDZN[2] > 0) {
  alpha <- atan(VDZN[2]/VDZN[1])
}

if (VDZN[1] < 0 & VDZN[2] > 0) {
  alpha0 <- atan((abs(VDZN[1]))/VDZN[2])
  alpha <- (pi/2) + alpha0
}

if (VDZN[1] < 0 & VDZN[2] < 0) {
  alpha0 <- atan((abs(VDZN[2]))/(abs(VDZN[1])))
  alpha <- pi + alpha0
}

Rz1 <- c(cos(alpha),sin(alpha),0)
Rz2 <- c(-sin(alpha),cos(alpha),0)
Rz3 <- c(0,0,1)

Rz <- rbind(Rz1,Rz2,Rz3)

betha <- (2*pi) - acos(VDZN[3])

Ry1 <- c(cos(betha),0,sin(betha))
Ry2 <- c(0,1,0)
Ry3 <- c(-sin(betha),0,cos(betha))

Ry <- rbind(Ry1,Ry2,Ry3)

PosrotP1 <- c(Ry %*% Rz %*% P10)
PosrotP2 <- c(Ry %*% Rz %*% P20)

mP1P2 <- (PosrotP2[2]-PosrotP1[2])/(PosrotP2[1]-PosrotP1[1])

if (mP1P2 < 0) {
  gamma <- (pi/2) + atan((abs(PosrotP1[1]))/(abs(PosrotP1[2])))
}

if (mP1P2 > 0) {
  gamma <- atan((abs(PosrotP1[2]))/(abs(PosrotP1[1])))
}

```

```

}

Rzp1 <- c(cos(gamma),sin(gamma),0)
Rzp2 <- c(-sin(gamma),cos(gamma),0)
Rzp3 <- c(0,0,1)

Rzp <- rbind(Rzp1,Rzp2,Rzp3)

MatrixRot <- Rzp %*% Ry %*% Rz

jh <- c(0)
N <- N1*N2*N3

for (i in 1:N) {
  thet <- MatrixRot %*% thematrixpos[1*i,]
  jh <- c(jh,thet)
}

jh1 <- jh[-1]
jht <- matrix(data=jh1,nrow=3)
TheMatrix0 <- t(jht)

posmaxMRot <- apply(TheMatrix0,2,max) #calcula los valores maximos de
cada columna de la matriz rotada y trasladada sin rhos
posminMRot <- apply(TheMatrix0,2,min) #calcula los valores minimos de
cada columna de la matriz rotada y trasladada sin rhos

#TheMatrixRot <- cbind(rho,TheMatrix0) #matrix rotada junto con los
valores de densidad

#####
###                               ###
###   Programa de extrapolacion para   ###
###       encontrar la densidad       ###
###       en el punto aleatorio       ###
###                               ###
#####

interpolation <- function (posale) { #programa que realiza la
interpolacion, come posale y saca rho7 (la densidad en dicho punto)

  xposale <- (posale[1]-x0)/x1
  yposale <- (posale[2]-y0)/y2
  zposale <- (posale[3]-z0)/z3

  xmindex <- trunc(xposale)
  xmaxdex <- xmindex + 1
  ymindex <- trunc(yposale)
  ymaxdex <- ymindex + 1
  zmindex <- trunc(zposale)

```



```

invRz1 <- c(cos(-alpha),sin(-alpha),0)
invRz2 <- c(-sin(-alpha),cos(-alpha),0)
invRz <- rbind(invRz1,invR2,Rz3)

invRy1 <- c(cos(-betha),0,sin(-betha))
invRy3 <- c(-sin(-betha),0,cos(-betha))
invRy <- rbind(invRy1,Ry2,invRy3)

invRzp1 <- c(cos(-gamma),sin(-gamma),0)
invRzp2 <- c(-sin(-gamma),cos(-gamma),0)
invRzp <- rbind(invRzp1,invRzp2,Rzp3)

invMatrixRot <- invRz %*% invRy %*% invRzp #matriz de rotacion inversa

aa <- 0
bb <- 0
cc <- 0
dd <- 0
aden <- 0
an <- 0
bden <- 0
bn <- 0
cden <- 0
cn <- 0
dden <- 0
dn <- 0

kl <- 500000 #numero de tiradas

for (prt in 1:kl) {

posales <- c(runif(1, min=posminMRot[1], max=posmaxMRot[1]),runif(1,
min=posminMRot[2], max=posmaxMRot[2]),runif(1, min=0,
max=posmaxMRot[3])) #genera la posicion aleatoria con los minimos y
maximos de acuerdo a la matriz rotada y trasladada

posale0 <- c(invMatrixRot %*% posales)
posaletmp <- posale0 + Pd

if (posaletmp[1] < x0 || posaletmp[1] > xmaxM || posaletmp[2] < y0 ||
posaletmp[2] > ymaxM || posaletmp[3] < z0 || posaletmp[3] > zmaxM)
next else {

  if (posales[1] < 0 & posales[2] > 0) {
    aa <- aa + 1
    posale10 <- c(invMatrixRot %*% posales)
    posale <- posale10 + Pd
    interpolation(posale)
  }
}
}

```

```

if (rho7 >= 0.02) aden <- aden + 1 else an <- an + 1
sterica <- aden / aa
freea <- an / aa
if (aa %% 50 == 0) {
  volumeoccua <- c(aa,sterica)
  volumefreea <- c(aa,freea)
  write(volumeoccua,file='volumeoccua.dat',append=TRUE)
  write(volumefreea,file='volumefreea.dat',append=TRUE)
}
}

if (posales[1] < 0 & posales[2] < 0) {
  bb <- bb + 1
  posale20 <- c(invMatrixRot %% posales)
  posale <- posale20 + Pd
  interpolation(posale)
  if (rho7 >= 0.02) bden <- bden + 1 else bn <- bn + 1
  stericb <- bden / bb
  freeb <- bn / bb
  if (bb %% 50 == 0) {
    volumeoccub <- c(bb,stericb)
    volumefreeb <- c(bb,freeb)
    write(volumeoccub,file='volumeoccub.dat',append=TRUE)
    write(volumefreeb,file='volumefreeb.dat',append=TRUE)
  }
}

if (posales[1] > 0 & posales[2] < 0) {
  cc <- cc + 1
  posale30 <- c(invMatrixRot %% posales)
  posale <- posale30 + Pd
  interpolation(posale)
  if (rho7 >= 0.02) cden <- cden + 1 else cn <- cn + 1
  stericc <- cden / cc
  freec <- cn / cc
  if (cc %% 50 == 0) {
    volumeoccuc <- c(cc,stericc)
    volumefreec <- c(cc,freec)
    write(volumeoccuc,file='volumeoccuc.dat',append=TRUE)
    write(volumefreec,file='volumefreec.dat',append=TRUE)
  }
}

if (posales[1] > 0 & posales[2] > 0) {
  dd <- dd + 1
  posale40 <- c(invMatrixRot %% posales)
  posale <- posale40 + Pd
}

```

```
interpolation(posale)
if (rho7 >= 0.02) dden <- dden + 1 else dn <- dn + 1
stericd <- dden / dd
freed <- dn / dd
if (dd %% 50 == 0) {
  volumeoccud <- c(dd,stericd)
  volumefreed <- c(cc,freed)
  write(volumeoccud,file='volumeoccud.dat',append=TRUE)
  write(volumefreed,file='volumefreed.dat',append=TRUE)
}
}
}
}
```

BIBLIOGRAFÍA

1. Faber, M., Niemes, N. and Stephan, G.; "Entropy, environment, and resources" **(2012)** *Springer Verlag, Berlin, Germany*, ISBN 36429 70494.
2. Schneider, S.H., et al.; "19.3.3 Regional vulnerabilities" **(2007)**. Cambridge University Press (CUP): *Cambridge, UK*. ISBN 0-521-88010-6.
3. Noyori, R.; "Pursuing practical elegance in chemical synthesis" **(2005)** *Chem. Commun.*, 1807 - 1811. DOI: 10.1039/B502713F.
4. Linthorst J.A.; "An Overview: Origins and Development of Green Chemistry" **(2010)**. *Foundations of Chemistry* 12 (1): 55 - 68. doi:10.1007/s10698-009-9079-4.
5. Crabtree, R.H., Michael, D., Mingos, P.; "Comprehensive organo- metallic chemistry III" **(2007)**. *Elsevier*. pp. 837 - 864.
6. Elschenbroich, C.; "Organometallics" **(2006)** *Wiley- VCH: Weinheim*. pp. 176-178 ISBN 978-3-527-29390-2.
7. Gupta, B.D.; "Basic Organometallic Chemistry: Concepts, Syntheses and Applications", **(2013)**. *Publisher Universities Press, CRC Press*, ISBN 978-81-7371-8748.
8. Pople, J.A., Beveridge, D.L.; "Approximate Molecular Orbital Theory" **(1970)**. *New York: McGraw Hill*.
9. Szabo, A. Ostlund, N.S.; "Modern Quantum Chemistry" **(1982)**. *McGraw-Hill*.
10. Silvi, B., Fourré, I., Alikhani, M.E.; "Theoretical Aspects of Chemical Reactivity" **(2007)**. Volume 19, Chapter 4: Classification of control space parameters for topological studies of reactivity and chemical reactions. *Elsevier*. pp. 47-56, ISBN: 978-0-444-52719-6.
11. Koch W., Holthausen M.C.; "A Chemists' Guide to Density Functional Theory" **(2001)**. *Wiley-VCH Verlag GmbH, D-69469 Weinheim*, ISBN 3527299181.
12. Burke, K., Werschnik, J., Gross, E.K.U.; "Time-dependent density functional

- theory: Past, present, and future" **(2005)**. *The Journal of Chemical Physics* 123 (6): 062206, doi:10.1063/1.1904586.
13. Hammes-Schiffer, S., Andersen, H.C.; "Ab initio and semi empirical methods for molecular dynamic simulations based on general Hartree-Fock theory" **(1993)**. *J. Chem. Phys.*, 99 (1), 523 - 532.
14. Crabtree R.H.; "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals" **(2005)**. *Wiley-VCH Verlag GmbH* . p. 560. ISBN 978-0-471-66256-3.
15. Zabicky, J.; "Analytical aspects of organolithium compounds" **(2009)**. *PATAI'S Chemistry of Functional Groups*. John Wiley Sons, Ltd. ISBN 9780470682531.
16. Rosas-Hernández, A., Martin, E.; "Construcción de moléculas quirales" **(2008)**. *TIP Rev.Esp.Cienc.Quím.Biol.* Vol. 11, No. 2 pp. 91 - 100.
17. Jiang, Z.-Y. *et al.* "Efficient Iron-Catalyzed Tsuji-Trost Coupling Reaction of Aromatic Allylic Amides through a sp^3 -Carbon- Nitrogen Breaking" **(2010)**. *SYNLETT* No. 8, pp 1251 - 1254 doi: 10.1055/s-0029-1219809;
18. Trost, B. M.; Tang, W.; Toste, F. D. "Divergent Enantioselective Synthesis of (-)-Galanthamine and (-)-Morphine." **(2005)**. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 14785-14803. doi:10.1021/ja054449+.
19. Tsuji, J., Takahashi, H., Morikawa, M.; "Organic syntheses by means of noble metal compounds XVII. Reaction of π -allylpalladium chloride with nucleophiles" **(1965)**. *Tetrahedron Letters*, 6 (49), 4387- 4388 doi:10.1016/S0040-4039(00)71674-1.
20. Trost, B. M.; Fullerton, T. J.; "New synthetic reactions. Allylic alkylation." **(1973)**. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 292 - 294. doi:10.1021/ ja00782a080.
21. Smidt, J., Hafner, W., Jira, R., Sieber, R., Sedlmeier, J. and Sabel, A.; "Olefinoxydation mit Palladiumchlorid-Katalysatoren" **(1962)**. *Angew. Chem.*, 74: 93 - 102. doi:10.1002/ange. 19620740302.
22. Trost, Barry M.; Zhang, Ting; Sieber, Joshua D.; "Catalytic asymmetric allylic

- alkylation employing heteroatom nucleophiles: a powerful method for C-X bond formation." (2010). *Chem. Sci.*, 1, 427 - 440.
23. Zhang, J.; Stanciu, C.; Wang, B.; Hussain, M. M.; Da, C.-S.; Carroll, P. J.; Dreher, S. D.; Walsh, P. J.; "Palladium-Catalyzed Allylic Substitution with (η^6 -Arene - CH₂Z)Cr(CO)₃-Based Nucleophiles" (2011). *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 20552.
24. Trost, B. M.; Toste, F. D. "Regio- and Enantioselective Allylic Alkylation of an Unsymmetrical Substrate: A Working Model" (1999). *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 4545. doi:10.1021/ja9828713.
25. Luparia, M., Oliverira, M.T., Audisio, D., Frebault, F., Goddard, R., Maulide, N., "Catalytic Asymmetric Diastereodivergent Deracemization." (2011). *Angew. Chem., Int. Ed.*, 50, 12631 - 12635.
26. Trost, B. M., Verhoeven, T. R., Fortunak, J. M.; "Isoerization of allylic acetates catalyzed by palladium. New method for stereo- control." (1979). *Tetrahedron Letters*, 20, 2301 - 2304. doi:10.1016/S0040- 4039(01)93957-7
27. Guerrero-Ríos, I., Rosas-Hernández, A., Martin, E.; "Recent Advances in the Application of Chiral Phosphine Ligands in Pd- Catalysed Asymmetric Allylic Alkylation" (2011). *Molecules*, 16, 970 - 1010. doi:10.3390/molecules16010970.
28. Liu, D., Xie, F., and Zhang, W.; "Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones with Planar Chiral Ruthenocene-based Phosphinooxazoline Ligands" (2008). *Tetrahedron Letters*, 64(16), 3561 - 3566
29. Trost B.M., Van Vranken, D.L., "Asymmetric Transition Metal- Catalyzed Allylic Alkylations" (1996). *Chem. Rev.*, 96 (1), pp 395 - 422. doi:10.1021/cr9409804.
30. Trost B.M., Machacek M.R., Tsui H.C., "Development of aliphatic alcohols as nucleophiles for palladium-catalyzed DYKAT reactions: total synthesis of (+)-hippospongic acid A" (2005). *J Am Chem Soc.*;127(19):7014 - 7024.
31. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). (1997). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkin- son. *Blackwell Scientific*

Publications, Oxford.

32. Atkins, P.W. "Physical Chemistry", *Oxford University Press*

33. Lu, Z. and Ma, S.; "Metal-Catalyzed Enantioselective Allylation in Asymmetric Synthesis" (2008). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47: 258 - 297. doi: 10.1002/anie.200605113

34. Nemoto, T., Masuda, T., Matsumoto, T., and Hamada, Y., "Development of a New Class of Chiral Phosphorus Ligands: β P-Chirogenic Diaminophosphine Oxides. A Unique Source of Enantioselection in Pd-Catalyzed Asymmetric Construction of Quaternary Carbons" (2005). *J. Org. Chem.*, 70 (18), 7172 - 7178 doi:10.1021/jo050800y

35. Yamaguchi, M., Shima, T., Yamagishi, T., Hida, M.; "Palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation using dimethyl malonate and its derivatives as nucleophile" (1991). *Tetrahedron: Asymmetry*, 2 (7), 663 - 666. doi: 10.1016/S0040-4020(01)89381-9

36. Trost, B.M., Bunt, R.C.; "Asymmetric induction in allylic alkylations of 3-(acyloxy)cycloalkenes" (1994). *J. Am. Chem. Soc.*, 116 (9), pp 4089 - 4090 doi: 10.1021/ja00088a059

37. Van Leeuwen, P.W.N.M., Kamer, P.C.J., Claver, C., Pàmies, O., and Diéguez, M.; "Phosphite-Containing Ligands for Asymmetric Catalysis" (2011). *Chem. Rev.*, 111 (3), 2077 - 2118 doi: 10.1021/cr1002497.

38. Ayerbe Garcia, M., Frey, W., Peters, R.; "Sterically Demanding Planar Chiral P,N Ligands by Diastereoselective Ortho Lithiation of Pentaphenylferrocenyloxazolines and Their Application to Palladium-Catalyzed Substitutions with Cyclic Allylic Acetates" (2014). *Organometallics*, 33 (4), pp 1068 - 1078. doi: 10.1021/om500049f.

39. Raluy, E., Claver, C., Pàmies, O., Diéguez, M.; "First Chiral Phosphoroamidite-phosphite Ligands for Highly Enantioselective and Versatile Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions" (2007). *Org. Lett.*, 9 (1), 49 - 52 doi:

10.1021/ol0624631.

40. Masdeu-Bultó, A.M., Diéguez, M., Martín, E., Gómez, M.; "Chiral thioether ligands: coordination chemistry and asymmetric catalysis" **(2003)**. *Coord. Chem. Rev.*, 242 (2) 159 - 201.
41. Cavallo, L., Costabilla, C., Correa, A., Jacobsen, H.; "Steric and electronic effects in the bonding of N-heterocyclic ligands to transition metals" **(2005)**. *J. Organomet. Chem.* 690 (25), 5407 - 5413.
42. Diéguez, M., Pamies, O.; "Modular Phosphite-Oxazoline/Oxazine Ligand Library for Asymmetric Pd-Catalyzed Allylic Substitution Reactions: Scope and Limitations - Origin of Enantioselectivity." **(2008)**. *Chem. Eur. J.*, 14: 3653 - 3669.
doi: 10.1002/chem.200701636
43. Pamies, O., Diéguez, M.; "Screening of a Phosphite - Phosphoramidite Ligand Library for Palladium-Catalysed Asymmetric Allylic Substitution Reactions: The Origin of Enantioselectivity." **(2008)**. *Chem. Eur. J.*, 14: 944 - 960.
doi:10.1002/chem.200700852
44. Smith, S. J. and Sutcliffe, B. T.; "The Development of Computational Chemistry in the United Kingdom" **(2007)**. *Reviews in Computational Chemistry, Volume 10* (eds K. B. Lipkowitz and D. B. Boyd) *John Wiley Sons, Inc.*, Hoboken, NJ, USA.
doi: 10.1002/9780470125878.ch5
45. Slater, J.C.; "Quantum Theory of Matter" **(1968)**. Chapter 11, 2nd Ed. *McGraw Hill*, New York.
46. Koch, W., Holthausen, M.C.; "A Chemist's Guide to Density Functional Theory" **(2001)**. Part A, 2nd Ed. *Wiley-VCH Verlag GmbH*, Weinheim.
47. Pople, J. A. "Theoretical Models for Chemistry". In D. W. Smith. *Proceedings of the Summer Research Conference on Theoretical Chemistry, Energy Structure and Reactivity* **(1973)**. *John Wiley & Sons*. New York.
48. Metropolis, N.; Ulam, S. "The Monte Carlo Method". **(1949)**. *Journal of the*

American Statistical Association 44 (247): 335–341. doi:10.2307/2280232

49. Bader R. F. W.; “Atoms in Molecules: a Quantum Theory” (1990). *Oxford University Press*, New York

50. Pophristic, V.; Goodman, L. “Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane.” (2001). *Nature*, 411, 565-568.

51. S. Dapprich, I. Komáromi, K. S. Byun, K. Morokuma and M. J. Frisch, "A New ONIOM Implementation in Gaussian 98. Part 1. The Calculation of Energies, Gradients and Vibrational Frequencies and Electric Field Derivatives," (1999). *J. Mol. Struct. (Theochem)* 462, 1.