



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

Estudio teórico de la reacción para la obtención de paulona a partir de
la ciclación intramolecular de un derivado bromado del indol

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA
Q. CARLOS ANDRÉS VELÁSQUEZ ESCAMILLA**

**TUTOR
DR. FERNANDO COLMENARES LANDÍN**

**DEPARTAMENTO DE FÍSICA Y QUÍMICA TEÓRICA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

TEMA DE TESIS

**ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACCIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE PAULONA A
PARTIR DE LA CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE UN DERIVADO BROMADO
DEL INDOL**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. CARLOS ANDRÉS VELÁSQUEZ ESCAMILLA



CDMX ENERO 2017

Jurado Asignado por el Comité Académico para la evaluación del trabajo de tesis de Maestría:

PRESIDENTE: Dr. Carlos Amador Bedolla

VOCAL: Dr. Marcelo Galván Espinosa

VOCAL: Dr. Jesús Hernández Trujillo

VOCAL: Dra. Karina Martínez Mayorga

SECRETARIO: Dr. Jorge Martín del Campo Ramírez

Agradecimientos

Agradezco enormemente al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo financiero que tuve durante el transcurso de la maestría a través de la beca con número de becario: 576688.

Agradezco igualmente el apoyo financiero que se me proporcionó durante 6 meses a través del proyecto DGAPA-IN113515.

Por último, a DGCTIC-UNAM por la facilidad de súper cómputo por medio del supercomputador Miztli.

Agradecimientos especiales:

Al Dr. Fernando Colmenares Landín por su excelente dirección desde que llegué a su grupo de trabajo. Le agradezco por todos los consejos académicos y personales que me ha brindado, haré todo lo posible para tenerlos siempre presentes. Y muchas gracias por su apoyo durante estos dos importantes periodos en mi vida: la licenciatura y maestría. Usted ha influenciado enormemente en mi formación profesional.

Ana Elizabeth Torres Hernández. Por su gran ayuda y asesoramiento en tantas cosas relacionadas con el tema desarrollado en la presente tesis. Muchas gracias por dedicarme, en muchas ocasiones, parte de tu tiempo. Al igual que el Dr. Fernando Colmenares, fuiste como un asesor para mí. Valoro igualmente cada uno de los consejos que me diste y quiero expresar que eres un modelo a seguir dentro del grupo de trabajo.

A cada uno de los integrantes de mi jurado asignado, por sus valiosas observaciones en la revisión de este manuscrito. Es gracias a ustedes que el contenido y la calidad de la misma mejoró muchísimo. Sus observaciones y sugerencias sirvieron, además, para que personalmente aprendiera muchas cosas que antes ignoraba. Gracias por el tiempo que dedicó en la revisión de esta tesis, debido a esto el objetivo se cumplió.

A mis compañeros de trabajo. Quisiera escribir el nombre de todos pero fueron tantos los que me ayudaron que mejor los englobaré como: el grupo de trabajo del Dr. Jesús H. Trujillo, el de la Dra. Eugenia Corvera P., y obviamente al grupo de trabajo del Dr. Fernando Colmenares. Gracias por ofrecerme tantas cosas como: consejos, asesorías, y lo más importante, su amistad.

Por último, pero no menos importante, a la Universidad Nacional Autónoma de México. En especial a la Facultad de Química a través del Posgrado en Ciencias Químicas por brindarme tantas cosas y todas las facilidades necesarias para desarrollarme profesionalmente.

El presente trabajo se desarrolló en el departamento de Física y Química Teórica de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la supervisión del Dr. Fernando Colmenares Landín.

Parte de los resultados de este trabajo se presentaron en el congreso:

1. *International Conference on Polymers and Advanced Materials* (POLYMAT) que se llevo a cabo en la ciudad de Huatulco, Oaxaca, los días 18-22 de octubre de 2015. El trabajo fue aceptado en la modalidad de cartel.

Además, resultados completos de este trabajo se presentaron en el congreso:

2. XV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica que se llevó a cabo los días 17-19 de noviembre del 2016, Mérida-Yucatán bajo la modalidad de cartel.

RESUMEN

En 2010, Zárraga y colaboradores llevaron a cabo la ciclación intramolecular catalizada por paladio de algunos derivados bromados del indol bajo condiciones de reacción tipo Heck. Ellos obtuvieron como producto principal la dimetil paulona (86 %) usando como base carbonato de cesio en dimetil formamida (la presencia de una base resultó jugar un papel importante en el proceso de catálisis). Aunque se ha sugerido que bajo estas condiciones la reacción podría seguir un mecanismo tipo Heck, la información experimental disponible no permite llegar a una conclusión en este sentido.

Con base en lo mencionado, se llevó a cabo un estudio DFT sobre la ciclación intramolecular catalizada por paladio de dos derivados bromados del indol, para analizar algunos de los factores electrónicos que podrían ser relevantes en el mecanismo que conduce a la formación de los productos de reacción paulona y dimetil paulona. En particular, se analizó el efecto de la base (carbonato de cesio) sobre el perfil de reacción que conecta reactivos con productos.

Se obtuvieron tres diferentes perfiles de reacción. El primero de ellos da lugar a la formación del producto paulona en ausencia de una base; el segundo perfil toma en cuenta el efecto de la base carbonato de cesio; y el último perfil considera la formación del producto dimetil paulona en presencia de la base carbonato de cesio.

No se encontraron trayectorias energéticamente viables que conduzcan al producto ciclado (paulona) en ausencia de la base; el átomo de bromo no es lo suficientemente básico para abstraer un protón en posición alfa al nitrógeno del anillo del indol (esta abstracción es muy importante en el proceso de la ciclación intramolecular). A diferencia de la reacción libre de base, en presencia de carbonato de cesio se encontró un perfil de energía favorable para este proceso (segundo perfil). En este último caso, la barrera energética asociada a la ciclación intramolecular (paso determinante de la reacción) tiene un valor de 39 kcal/mol por arriba del estado basal de referencia, mientras que el valor de energía calculado para el producto se encuentra a 157.3 kcal/mol por debajo de los reactivos, esta energía es considerablemente menor que aquella obtenida para la paulona en el primer perfil, -21.7 kcal/mol. De igual manera, para el tercer perfil, se encontró una trayectoria asociada al proceso de ciclación intramolecular en presencia de la base carbonato de cesio. En esta ocasión la barrera asociada al estado de transición en la etapa de abstracción del átomo de hidrógeno fue de 37.2 kcal/mol y el producto de la reacción (dimetil paulona) se encuentra a 138.4 kcal/mol por debajo de los reactivos.

De acuerdo con estos resultados, la base podría favorecer la abstracción del átomo de hidrógeno enlazado al carbono en la etapa de ciclación intramolecular. Asimismo, las barreras asociadas a la etapa determinante de la reacción en el primer y segundo perfil, así como la estabilidad relativa de los productos de reacción en estos perfiles, permiten correlacionar con lo obtenido experimentalmente por Zárraga y colaboradores.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Antecedentes experimentales	1
1.2. Antecedentes computacionales	5
1.3. Objetivos e hipótesis	10
2. Marco Teórico	11
2.1. El formalismo de la densidad electrónica	11
2.1.1. Algunas propiedades útiles de la densidad electrónica	13
2.2. Teoría de los funcionales de la densidad	18
2.3. Los teoremas de Hohenberg-Kohn	19
2.4. Ecuaciones de Kohn-Sham	20
2.5. Aproximación local de la densidad (LDA)	24
2.6. Aproximación de gradiente generalizado (GGA)	26
2.7. Funcionales híbridos	29
3. Metodología	31
4. Resultados y discusión	34
4.1. Perfil de reacción M1	34
4.2. Perfil de Reacción M2	40
4.3. Perfil de Reacción M3	45
5. Conclusiones y perspectivas	53
Apéndice	55
A. Energía de dispersión	55
B. Efecto del solvente en química (Modelos de solvatación continuo)	59
Bibliografía	64

Introducción

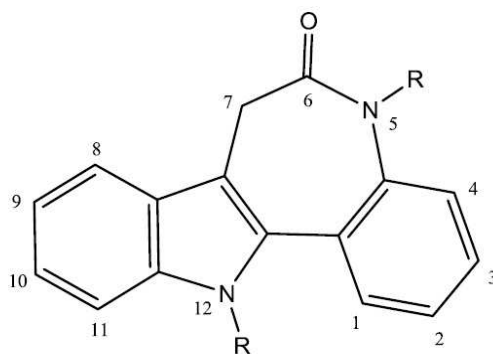
1.1. Antecedentes experimentales

Las paulonas representan una clase de moléculas pequeñas inhibidoras de las CDK^a[1]. Una amplia variedad de tumores cancerosos humanos están relacionadas con la desregulación de estas enzimas^b[2]. Además, las paulonas resultan ser potentes inhibidores de la enzima quinasa glucógeno sintasa 3B (GSK-3B) la cual es responsable de la hiperfosforilación de los microtúbulos de unión en la proteína tau, una característica observada en los cerebros de pacientes con Alzheimer [3]. Esta especificidad en las paulonas las convierten en agentes potencialmente útiles en el tratamiento de desordenes neurodegenerativos y proliferativos. Las estructuras básicas de la paulona (**1**) y dimetil paulona (**2**) se muestran en la Figura **1.1**.

Existe un conjunto de procedimientos para la síntesis de la estructura básica del anillo de la paulona, una consiste en una condensación de Dieckmann catalizada por hidruro de potasio seguida de una síntesis de indoles de Fischer [4]. Además, el producto (**1**) puede obtenerse a partir de la naftoquinona por la reacción de Schmidt seguida de una reducción catalítica e indolización [5]. La paulona también se ha preparado por una estrategia sintética que involucra una secuencia de reacciones acopladas tipo Suzuki-Miyaura (este tipo de reacciones emplean reactivos organoborados por su tolerancia frente a una gran variedad de grupos funcionales), catalizadas por paladio [6]. Sin embargo, estos métodos de síntesis resultan ser poco eficientes debido a la gran cantidad de pasos involucrados en la reacción lo cual da lugar, en general, a

^aLas CDK (Quinasa dependiente de ciclina) son enzimas que regulan el ciclo de la división celular.

^bLa actividad catalítica de las enzimas CDK está parcialmente regulada por pequeñas proteínas inhibidoras (familias de quinazolonas, butirolactonas y paulonas), la falta o el mal funcionamiento de estos inhibidores provocan dicha desregulación.



- (1) R = H Paulona
 (2) R = CH₃ Dimetil paulona

Figura 1.1. Estructura básica de la paulona (1) y dimetil paulona (2).

rendimientos de reacción bajos.

Basados en estudios previos, Zárraga y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de la paulona y dimetil paulona mediante una C-arilación intramolecular catalizada por paladio a partir de derivados del indol [7], los cuales se muestran en la Figura 1.2, en presencia de una base. La formación de un enlace simple entre los carbonos 13 y 14, de los precursores de la Figura 1.2, da lugar a los productos mencionados. Para la C-arilación intramolecular del precursor (3), catalizada con paladio, con la base óxido de magnesio MgO, obtuvieron la paulona con rendimientos del 9 y 10 %, mientras que con el precursor (3a), con la misma base, en sólo dos pasos sintetizaron la paulona con un rendimiento del 70 %. Podemos observar que la presencia de diferentes átomos de halógeno en el precursor llevó a obtener rendimientos muy diferentes de la reacción.

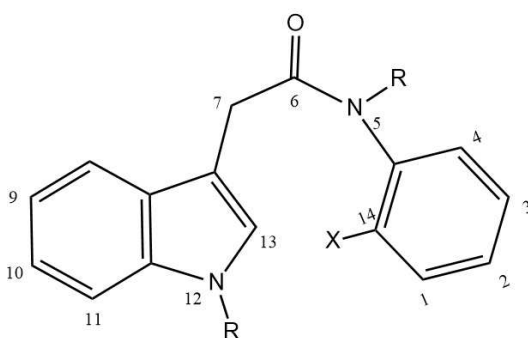


Figura 1.2. Derivados del indol que sirven como precursores en la síntesis de la paulona (1) y dimetil paulona (2). Precursor (3): R=H, X=Br; Precursor (3a): R=H, X=I; Precursor (4): R=CH₃, X=Br.

Debido a la existencia de dos grupos N-H en los precursores (3) y (3a), Zárraga realizó una metilación en dichos grupos dando lugar al precursor (4). Con este nuevo precursor se llevó a cabo nuevamente la ciclación intramolecular catalizada por paladio, utilizando K₃PO₄ como base. Sin embargo, dos procesos resultaron ser competitivos: el acoplamiento cruzado (que da

lugar a la dimetil paulona (producto **2**) y la reducción del precursor (**4**). No obstante, con Cs_2CO_3 y DMF como base y disolvente, respectivamente, se mejoró la ciclación intramolecular obteniéndose así el producto deseado (**2**) en tres pasos y con un rendimiento del 86 %. Podemos observar que el uso de diferentes bases, y el mismo precursor de partida, da como resultado diferentes (y muy variados) rendimientos para la misma la reacción.

De este estudio se puede concluir que las características del precursor y el uso de la correcta base están fuertemente ligados con el rendimiento de reacción, y por lo tanto, con el mecanismo de reacción que se esté llevando.

Aunque se ha sugerido que, dada las condiciones de reacción, la reacción mencionada obedece un mecanismo de ciclación intramolecular tipo Heck^c, la información experimental disponible no permite alcanzar todavía una conclusión en este sentido [8-10]. Debido a las condiciones de reacción y el tipo de productos obtenidos en el trabajo de Zárraga y colaboradores, un mecanismo tipo Heck es una propuesta razonable y por ello hablaremos más sobre este tipo de mecanismos. El acoplamiento C-C catalizado con paladio entre haluros de arilo o haluros de vinilo y alquenos activados en presencia de una base se denomina *reacción de Heck*. El ciclo catalítico de una reacción tipo Heck consiste, en general, de las siguientes etapas elementales: 1) adición oxidante, 2) coordinación del átomo de transición (catalizador) con el doble enlace del alqueno (complejo π), 3) inserción migratoria^d a través de una paladación, 4) eliminación beta (pérdida de un átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono de uno de los fragmentos), 5) eliminación reductiva (seguida de la formación del nuevo enlace C-C) [11]. La Figura 1.3 muestra dicho ciclo catalítico así como una descripción mas detallada de cada uno de las etapas de la reacción.

Si bien los pasos de adición oxidante y eliminación reductiva, y sus respectivos estados de transición, son razonablemente bien entendidos, la inserción migratoria y el estado de transición correspondiente (transmetalación) son menos conocidos, y es en este paso de acoplamiento que la base parece tener un papel fundamental [12]. Se sabe que la base tiene diferentes funciones durante toda la reacción: reduce la velocidad de reacción de la adición oxidante, la base acelera el paso de carbopaladación al incrementar la concentración del reactivo R-Pd(II)-X, y por último, desplaza el equilibrio hacia la formación del catalizador Pd(0) al consumir el

^cLa reacción de Heck es un tipo de reacción de acoplamiento, es decir, una reacción donde dos fragmentos orgánicos se unen formando un nuevo enlace químico con la ayuda de un catalizador. Las reacciones de acoplamiento son muy importantes en química orgánica ya que permiten crear enlaces C-C o C-X, donde X es un heteroátomo. Una reacción intramolecular tipo Heck generalmente da lugar a la formación de anillos dependiendo de los precursores utilizados.

^dUna inserción migratoria es un tipo de reacción en química organometálica en el que dos ligandos en un complejo metálico se combinan. La reacción entre R-Pd-X con un alqueno también se le conoce como carbopaladación o simplemente paladación (formación de un enlace Pd-C)

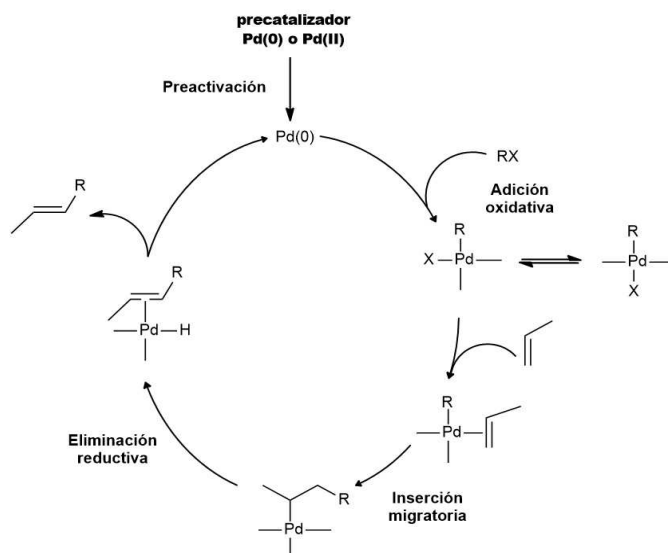


Figura 1.3. Ciclo catalítico para un reacción tipo Heck. La preactivación del catalizador consiste en la formación in situ del Pd(0) a partir de varios reactivos de paladio, por ejemplo, PdCl₂ o Pd(OAc)₂. La adición oxidante del átomo de Pd al enlace R-X da lugar a la formación de un nuevo enlace R-Pd-X. El complejo R-Pd-X se coordina al alqueno y el sistema sufre de una inserción migratoria de tipo cis. Una eliminación *sin β*-hidruro da lugar a la formación de un complejo H-paladio(II) enlazado al alqueno arilado. Finalmente, después de la disociación del alqueno arilado (producto de la reacción), el complejo H-Pd(II) sufre una eliminación reductiva reversible para regenerar el complejo activado Pd(0). Imagen modificada de la referencia: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* (2000), 100, 3009-3066.

haluro de hidrógeno respectivo (HX). En esta tesis proponemos que la base tiene un papel muy importante al favorecer la reacción de transmetalación ya que se cree que la base participa directamente durante la formación del estado de transición asociado a esta etapa de la reacción. Por tanto, para incluir el efecto de la base en el mecanismo de reacción, a las etapas de reacción mencionadas se les ha aumentado un paso extra justo previo a la transmetalación. Este paso extra, propuesto por diferentes autores, consiste en una reacción de intercambio entre el átomo de halógeno (en el complejo de adición oxidante) y la base. Un argumento que apoya esta propuesta es que, en estudios previos, se ha encontrado que el producto de sustitución es termodinámicamente más estable que el intermediario con el átomo de halógeno. La sustitución del átomo de halógeno por la base también se ha propuesto en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura (reacciones parecidas a las reacciones tipo Heck) en algunos sistemas [13,14]. Cabe mencionar que existen investigaciones, por ejemplo, en acoplamientos biarílicos donde no fue posible localizar, por espectrometría de masas electrospray, algún intermediario donde el haluro haya sido reemplazado por la base [15], pero ninguno de estos estudios es concluyente al respecto.

1.2. Antecedentes computacionales

Estudios computacionales han mostrado que el ligante con Pd y la combinación base/disolvente son cruciales para obtener las clases de productos deseados en altos rendimientos para C- arilaciones intramoleculares catalizadas con paladio [16]. La mayoría de estos estudios hacen evidente la participación de la base en el mecanismo de reacción, en particular en la etapa previa a la eliminación reductiva. La formación de un complejo agóstico^e y un anillo de cinco miembros favorece la activación del enlace C-H y es seguida por la desprotonación asistida por la base, en la mayoría de los casos, de forma intramolecular [17-21]. Los valores de energía para dichas barreras están de acuerdo con los resultados experimentales para estas reacciones. Vale la pena mencionar que la desprotonación no asistida por una base externa también está de acuerdo con los datos experimentales en algunos casos, sin embargo, que siga una ruta asistida o no asistida por la base depende fuertemente de los precursores de partida [22,23].

Como se mencionó, la posible participación de la base en el mecanismo de reacción se da después de la etapa de adición oxidante del metal de transición al enlace C-X. Por esta razón, se ha tratado de modelar, teóricamente, la posible participación de la base en el mecanismo de reacción para las interacciones mencionadas. En 2006, Lafrance y colaboradores estudiaron la arilación intramolecular directa catalizada con paladio de perfluorbenzenos [24]. En la Figura 1.4 se muestran las 4 rutas investigadas en ese estudio.

Los mecanismos C1-4 están relacionados con las reacciones de metalación concertada y abstracción del protón. La diferencia entre ellos se encuentra en la naturaleza de la especie catalítica activa y la base que abstrae un protón. En el mecanismo C1 el átomo de Br abstrae el protón. Es importante resaltar que para ese mecanismo no se encontró un estado de transición (TS) asociado a esta etapa, sin embargo, se pudo estimar una barrera energética entre reactivos y productos. En el mecanismo C2 el Br es reemplazado por un ion bicarbonato. En el mecanismo C3 la base bicarbonato, sin coordinarse al metal, abstrae el protón intermolecularmente. No se encontró la trayectoria asociada a este mecanismo debido a que el ion bicarbonato siempre se enlazó al Pd antes de abstraer al protón. Finalmente, el mecanismo C4 presenta al ion bicarbonato coordinado al Pd y no hay sustitución por el Br. Cuando se compararon las barreras energéticas asociadas del TS de la abstracción del protón de los mecanismos C1, C2, C4, los mecanismos C1 y C2 predecían mejor las tendencias de reactividad correctas así como el pro-

^eUna interacción agóstica resulta cuando un metal de transición se coordina con un enlace C-H. Los dos electrones del enlace C-H entran en el orbital d vacío del metal lo cual resulta en un enlace de tres centros y dos electrones. Las interacciones agósticas son identificadas por cristalografía de rayos X, y su caracterización se basa en comparaciones de parámetros geométricos (generalmente distancias de enlace entre los átomos implicados).

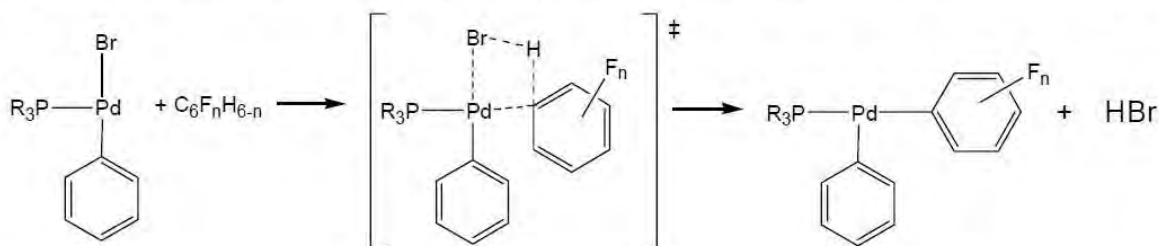
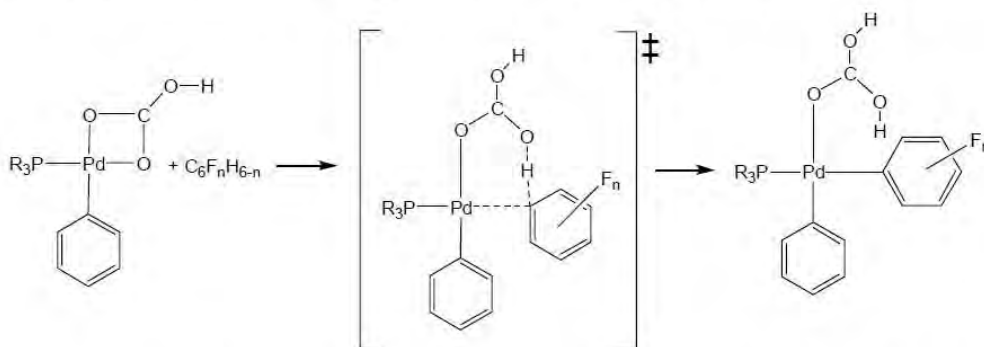
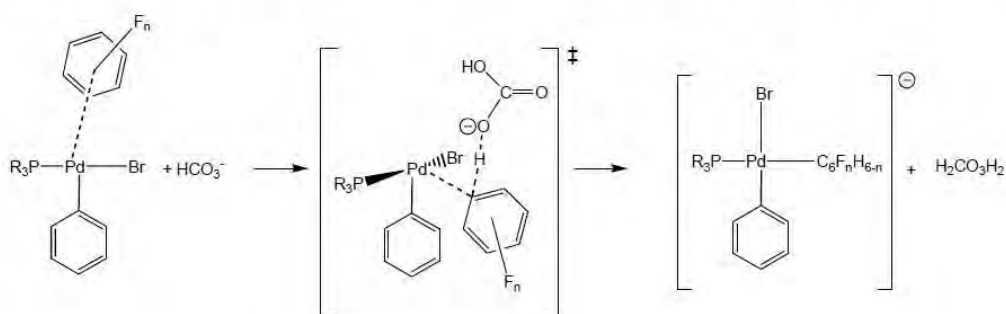
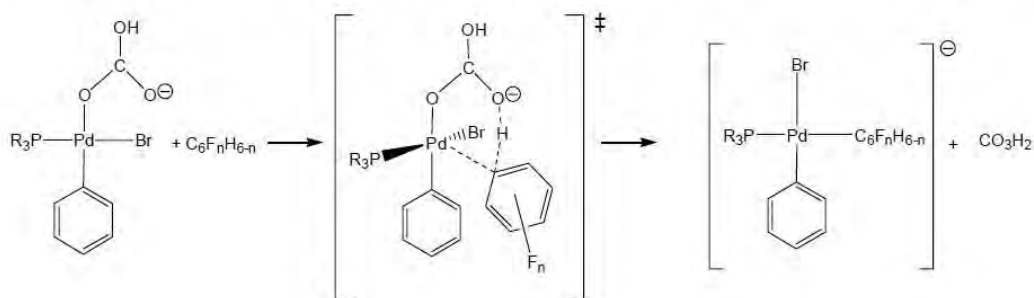
Esquema S3. Metalación concertada y abstracción del protón por el Br para eliminar HBr - mecanismo C1**Esquema S4. Metalación concertada y abstracción del protón por el bicarbonato coordinado - mecanismo C2****Esquema S5. Metalación concertada y abstracción del protón por el bicarbonato libre - mecanismo C3****Esquema S6. Reacción de intercambio del ligante carbonato con fluorareno - mecanismo C4**

Figura 1.4. Mecanismo C1: Abstracción del protón por el Br para eliminar HBr. Mecanismo C2: Sustitución del átomo de Br por la base bicarbonato, desprotonación intramolecular. Mecanismo C3: No hay sustitución del Br por la base carbonato, la desprotonación ocurre intermolecularmente. Mecanismo C4: Coordinación de la base al paladio sin sustitución por el Br, la desprotonación la lleva a cabo la base y ocurre intramolecularmente. Imagen modificada de la referencia: Lafrance, M.; Rowley, C.; Woo, T.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 8754-8756.

ducto mayoritario correcto, es decir, las tendencias en las alturas de las barreras empataban con aquellas determinadas experimentalmente para los perfluorbenzenos considerados^f. Además, los mecanismos C1 y C2 predecían la correcta regioselectividad de la reacción. Con estos resultados, el estudio hecho por estos autores, apoya la propuesta de que uno o ambos mecanismos suceden. No obstante, la barrera del mecanismo C2 es significativamente más pequeña que la del mecanismo C1, por tanto, el mecanismo C2 es más probable al ser consistente con la información experimental disponible. En la Figura 1.5 se muestran los mecanismos completos C1 y C2. Ese estudio fue examinado con cálculos usando la teoría de funcionales de la densidad con el funcional de correlación-intercambio B3LYP y utilizando un conjunto de base doble-zeta LAV2P*.

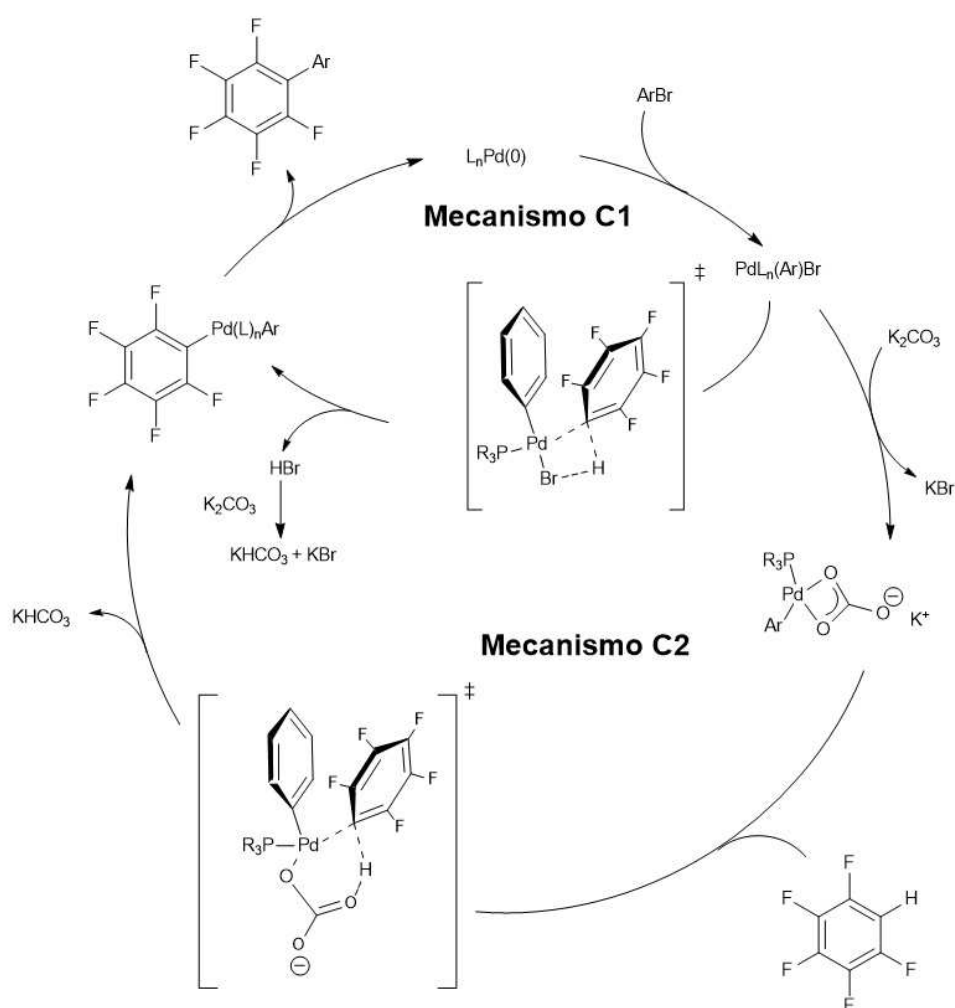


Figura 1.5. Ciclo catalítico propuesto de la arilación directa de perfluorbenzenos. Imagen modificada de la referencia: Lafrance, M.; Rowley, C.; Woo, T.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 8754-8756.

Hasta ahora se ha hablado de la base externa y su posible participación en las reacciones de

^fLos valores de las barreras energéticas para los TS correlacionaban mejor con los cocientes de las constantes de velocidad obtenidas vía teoría del estado de transición para estas reacciones.

C-arilación catalizadas con paladio. En general, las bases comúnmente usadas para el tipo de reacciones mencionadas son los carbonatos de potasio, plata o cesio; fosfatos de potasio; algunas aminas primarias y secundarias; y algunas sales inorgánicas como el óxido de magnesio, MgO. Usualmente, se utiliza el carbonato de cesio por el alto rendimiento que se obtiene con esta base para este tipo de reacciones. Es importante señalar que carbonato de cesio presenta una alta solubilidad en disolventes polares (agua, alcoholes, DMF, etc.). Para que la reacción proceda completamente se utiliza un exceso de la base. Un importante hecho es que experimentalmente se sabe que sin el uso de una base, como las mencionadas, la reacción en cuestión prácticamente no transcurre.

Previamente, en 2005, se estudió computacionalmente el rol de la base externa en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura [22]. En particular, se estudió el intercambio del átomo de halógeno por la base previo a la abstracción de protón. No se encontró un TS asociado a este intercambio ya que todas las optimizaciones terminaban en estructuras químicamente sin sentido (enlaces poco comunes entre algunos átomos en la molécula y un átomo de oxígeno de la base) y con energías muy altas, asimismo, la base en cuestión, el OH^- , se enlazaba a átomo diferente del complejo en cada uno de los intentos. La razón para proponer tal intercambio, aún sin confirmación experimental contundente, se basa, como ya se mencionó, en que el intermediario sustituido es termodinámicamente más estable que los reactivos por separados. Los cálculos de este estudio se llevaron a cabo con DFT en conjunción con el funcional B3PW91 y el conjunto de base LANL2DZ+p, asimismo, cálculos de punto simple a nivel PBEPBE/BS1 y el conjunto de base SDD.

En 2010, Zhu Yu y colaboradores realizaron un estudio teórico de N- y O-arilaciones de amino alcoholes con iodobenceno catalizadas por varios complejos de cobre [25]. De manera similar a las reacciones hasta el momento mencionadas, los autores proponen que la base carbonato de cesio, en este caso, sustituye al átomo de yodo del iodobenceno y posteriormente participa en la etapa de abstracción de un protón previa a la formación del nuevo enlace C-N y C-O. El nivel de teoría utilizado en ese estudio fue DFT con el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-31G(d) para todos los átomos excepto para los átomos de yodo y cesio, éstos últimos fueron descritos con el conjunto de base LANL2DZ-ECP (este método ha mostrado ser un buen método para el estudio de transformaciones orgánicas mediadas por Cu). Lo interesante de este estudio es que estos autores modelaron explícitamente el ion carbonato, CO_3^{2-} y al contraión Cs^+ y no únicamente al ion bicarbonato HCO_3^- como lo hicieron los estudios computacionales hasta ahora referidos.

Con esta información se plantearon algunos posibles ciclos catalíticos tipo Heck para la reacción

de obtención de paulona y dimetil paulona a partir de la ciclación intramolecular de derivados bromados del indol catalizada con Pd en presencia de la base carbonato de cesio. En la Figura 1.6 se muestran las etapas más importantes de dicho ciclo; etapa I: la adición oxidante del átomo paladio en el enlace C-Br; etapa II: la sustitución del átomo de bromo por la base Cs_2CO_3 ; etapa III: abstracción de un átomo de hidrógeno por la base y la formación de un enlace C-Pd-C, así como la eliminación del ácido conjugado correspondiente; y por último la etapa IV: eliminación reductiva del paladio la cual da lugar a la formación de un enlace C-C (ciclación intramolecular).

Existen estudios teóricos que sugieren que es el mismo ion acetato, del complejo acetato de paladio $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, funciona como activador nucleofílico y como base intramolecular durante la etapa de transmetalación [26-28]. En la presente tesis consideramos que la base externa Cs_2CO_3 es la encargada de llevar a cabo tal proceso dado que existe evidencia experimental que confirma la formación in situ de $\text{Pd}(0)$ en la reacción, y por tanto, descartamos la existencia del complejo de paladio con el ión acetato en la reacción.

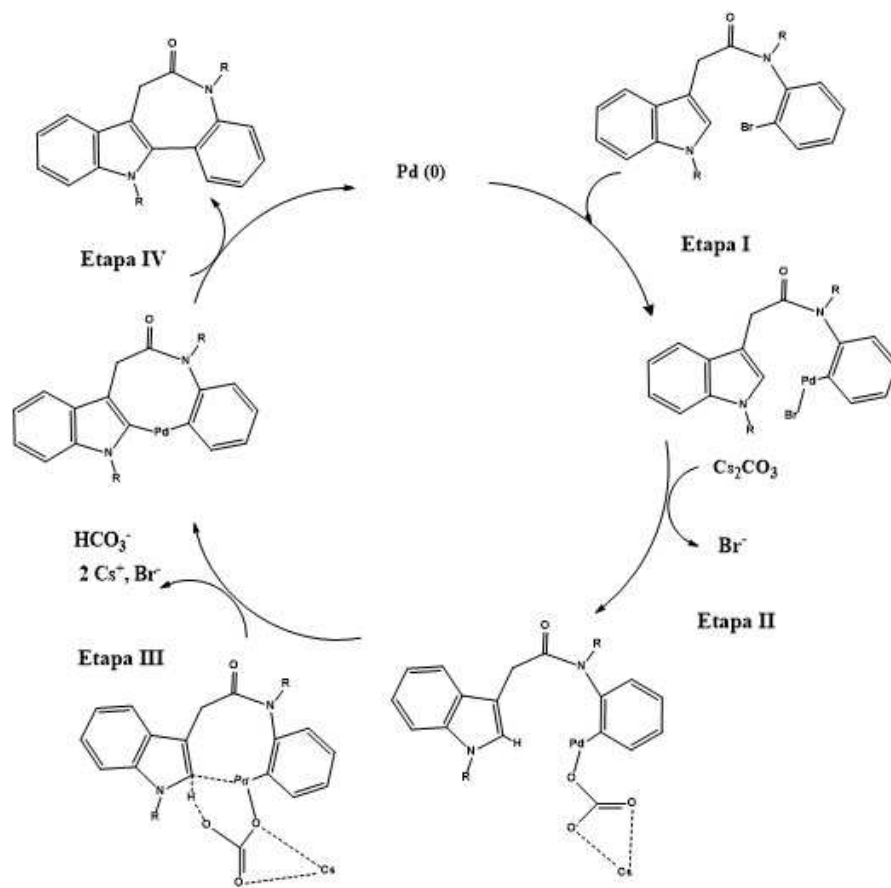


Figura 1.6. Propuesta de ciclo catalítico para la formación de (1) o (2) a partir de los precursores (3) y (4) en presencia de Cs_2CO_3 .

1.3. Objetivos e hipótesis

Objetivos:

En la presente tesis se plantearon los siguientes objetivos generales:

Llevar a cabo un estudio teórico, utilizando la teoría de funcionales de la densidad, sobre el mecanismo de reacción para la formación de la paulona y dimetil paulona mediante una reacción de ciclación intramolecular de dos derivados bromados del indol, catalizada por paladio en ausencia y presencia de la base carbonato de cesio.

Analizar la energética de la reacción mediante la obtención de perfiles de reacción de las diferentes interacciones, considerando explícitamente la participación de la base carbonato de cesio en las reacciones mencionadas. Asimismo, discutir desde el punto de vista de la teoría de orbitales moleculares las interacciones involucradas en las etapas más relevantes de los mecanismos de reacción. Finalmente, se busca comparar los resultados encontrados computacionalmente de la presente tesis con aquellos obtenidos experimentalmente por Zárrega y colaboradores.

Hipótesis:

Se plantea como hipótesis que el paladio en su estado basal tiene un papel importante en la adición del enlace C-Br del precursor derivado bromado del indol en la reacción de obtención de paulona y dimetil paulona. Asimismo, se plantea que, al igual que en estudios previos como los mencionados en los antecedentes, la base es relevante en el proceso de abstracción del átomo de hidrógeno subsecuente a la adición oxidante de la reacción estudiada, esto es, la reacción evoluciona hacia los productos en presencia de base, mientras que en ausencia de ésta la reacción no procede.

Marco Teórico

2.1. El formalismo de la densidad electrónica

La función de onda electrónica de un sistema mecanocuántico de N electrones es una función de las coordenadas espaciales y de espín de todos los electrones que componen al sistema en cuestión.

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \quad (2.1)$$

donde la variable \mathbf{x}_i representa tanto la coordenada espacial y la de espín del i -ésimo electrón, es decir, $\mathbf{x}_i \equiv \{\mathbf{r}_i, \sigma_i\}$. Existe un postulado de la mecánica cuántica que afirma que toda información acerca de las propiedades de un sistema está contenida en la función de onda de ese sistema. Dentro de este formalismo el valor de dichas propiedades se calculan como valores esperados (este valor es el número promedio que surge de un gran número de mediciones de la propiedad relacionada con el operador hermitiano asociado a la cantidad observable). En general, mientras más compleja sea la función de onda más difícil será calcular dichos valores esperados. Además, la función de onda, por sí sola, no nos da una imagen simple de la distribución electrónica en un sistema dado, esta información está contenida en un pequeño tipo de funciones a las que denominamos *funciones de densidad electrónica*, las cuales sí podemos visualizar y, que en general, dependen de las coordenadas de un sólo punto en el espacio. Se ha establecido que el cuadrado de la función de onda

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi^*(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 \quad (2.2)$$

representa una densidad de probabilidad de encontrar a los electrones de un sistema en una región del espacio. Para hallar la probabilidad simultánea de que; el electrón 1 se encuentre ocupando un elemento infinitesimal de volumen del espacio, $d\mathbf{r}_1$, alrededor de \mathbf{r}_1 , y con espín σ_1 ; el electrón 2 en $d\mathbf{r}_2$ alrededor de \mathbf{r}_2 , y con espín σ_2 ; así hasta el electrón N en $d\mathbf{r}_N$ alrededor de \mathbf{r}_N , y con espín σ_N , basta multiplicar (2.2) por $d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \cdots d\mathbf{x}_N$, esto es,

$$|\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \cdots d\mathbf{x}_N \quad (2.3)$$

Ahora bien, si nos preguntamos por la probabilidad de que un electrón en particular, digamos el electrón 1, se encuentre en $d\mathbf{x}_1$ mientras que los $N - 1$ electrones restantes estén en cualquier parte del espacio (y con cualquier espín); integramos la expresión (2.3) respecto a las coordenadas espaciales y de espín de estos electrones, esto es, en todo el espacio de configuraciones posibles ^a

$$\int \cdots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \cdots d\mathbf{x}_N \quad (2.4)$$

La probabilidad de encontrar a *cualquiera* de los N electrones en un punto arbitrario $d\mathbf{x}_1$ es N veces la probabilidad (2.4) ya que, el producto $\Psi\Psi^*$ es completamente simétrico en las variables de los N electrones; y cada uno de ellos tiene la misma probabilidad de estar en un elemento de volumen dado, por tanto, la cantidad

$$\gamma(\mathbf{x}_1) = N \int \cdots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \cdots d\mathbf{x}_N \quad (2.5)$$

representa dicha probabilidad [29]. La expresión (2.5) permite calcular la probabilidad de que un electrón cualquiera del sistema se encuentre en un elemento de volumen $d\mathbf{r}$ y con espín σ , independientemente de donde se encuentren los $N - 1$ electrones restantes e independientemente de sus espines. Si no queremos hacer referencia al espín del electrón considerado basta con integrar (2.5) respecto a la variable de espín de ese electrón

^aEstrictamente integrar sobre las coordenadas espaciales y de espín de, por ejemplo el electrón k , significa integrar en todo el espacio respecto a la coordenadas espaciales y sumar discretamente sobre los dos posibles valores de espín de un electrón

$$\int \dots d\mathbf{x}_k = \sum_{\sigma_k} \int \dots d\mathbf{r}_k$$

$$\rho(\mathbf{r}_1) = N \int \cdots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\sigma_1 d\mathbf{x}_2 d\mathbf{x}_3 \cdots d\mathbf{x}_N = \int \gamma(\mathbf{x}_1) d\sigma_1 \quad (2.6)$$

A la expresión (2.6) se le conoce como función de densidad electrónica (o simplemente *densidad electrónica*). Esta expresión representa una probabilidad por unidad de volumen y se puede obtener a partir de experimentos de difracción de rayos X hechos por cristalógrafos, es decir, la densidad electrónica es un observable mecanocuántico. De ahora en adelante suprimiremos el subíndice 1 en la definición de la densidad electrónica ya que (2.6) es válida para el electrón 1 o el electrón 2, etc. Es importante aclarar que \mathbf{r} no se refiere a la coordenada del electrón en cuestión sino al lugar del espacio donde la densidad electrónica será evaluada. Es posible introducir funciones de probabilidad para diferentes configuraciones o cúmulos de cualquier número de partículas (por ejemplo en teoría de líquidos). De manera análoga, podemos generalizar (2.5), para el caso de dos electrones, como

$$\gamma(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) = \frac{N(N-1)}{2} \int \cdots \int |\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)|^2 d\mathbf{x}_3 d\mathbf{x}_4 \cdots d\mathbf{x}_N \quad (2.7)$$

donde (2.7) es la probabilidad de que dos electrones cualesquiera (etiquetados con los subíndices 1 y 2) se encuentren en los elementos de volumen $d\mathbf{r}_1$ y $d\mathbf{r}_2$ y con espines σ_1 y σ_2 , respectivamente; independientemente de la posición y del espín de los $N-2$ electrones restantes. A menudo a $\gamma(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2)$ se le conoce como *función de pares* y nos dice como los movimientos de dos electrones están correlacionados [30]. De la misma manera, si no nos interesa el espín de que tiene ambos electrones, podemos integrar (2.7) respecto a las coordenadas de espín de los electrones 1 y 2

$$\rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \int \gamma(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) d\sigma_1 d\sigma_2 \quad (2.8)$$

2.1.1. Algunas propiedades útiles de la densidad electrónica

Cuando a la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ se la multiplica por la carga del electrón obtenemos una cantidad llamada *densidad de carga electrónica*, $-e\rho(\mathbf{r})$. En unidades atómicas la densidad de carga electrónica es simplemente $-\rho(\mathbf{r})$.

Una utilidad de haber definido la densidad electrónica es la de poder escribir los valores promedios de cantidades observables en términos de dicha densidad y no de la función de onda. Imaginemos un sistema mecanocuántico de N electrones; a un observable B (monoelectrónico) le asociamos una función $\hat{B}(\mathbf{r}_i)$ la cual es un operador multiplicativo que depende de las

coordenadas espaciales del electrón i . Para este sistema, consideremos el valor promedio

$$\left\langle \Psi \left| \sum_{i=1}^N B(\mathbf{r}_i) \right| \Psi \right\rangle = \sum_{i=1}^N \int |\Psi|^2 B(\mathbf{r}_i) d\tau \quad (2.9)$$

donde Ψ es la función de onda electrónica y $d\tau$ denota las coordenadas (de posición y de espín) de todos los electrones. Debido a que los electrones son indistinguibles, cada término en la suma (2.9) debe tener el mismo valor. Por lo tanto, al integrar respecto a las coordenadas del electrón 2 hasta el electrón N (sin integrar las coordenadas del electrón etiquetado con 1), tenemos que

$$\left\langle \Psi \left| \sum_{i=1}^N B(\mathbf{r}_i) \right| \Psi \right\rangle = N \int |\Psi|^2 B(\mathbf{r}_1) d\tau = \int B(\mathbf{r}_1) \left[N \sum_{\forall \sigma_i} \int \cdots \int |\Psi|^2 d\mathbf{r}_2 \cdots d\mathbf{r}_N \right] d\mathbf{r}_1$$

Finalmente reconocemos la cantidad entre corchetes como la densidad electrónica (2.6) y escribimos

$$\left\langle \Psi \left| \sum_{i=1}^N B(\mathbf{r}_i) \right| \Psi \right\rangle = \int \rho(\mathbf{r}) B(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.10)$$

Hemos omitido la etiqueta que identificaba al electrón 1 ya que la expresión (2.10) no hace referencia a un electrón en particular.

La integral sobre todo el espacio de configuraciones de la densidad electrónica es igual al número total de electrones del sistema (sólo si Ψ está normalizada) y tiende a cero en el infinito, esto es,

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (2.11)$$

y

$$\lim_{\mathbf{r} \rightarrow \infty} \rho(\mathbf{r}) = 0 \quad (2.12)$$

En la teoría de Hartree-Fock la densidad electrónica ρ en el punto \mathbf{r} se calcula al multiplicar la función de densidad de probabilidad de cada orbital molecular en el punto \mathbf{r} por el número de electrones que ocupa ese orbital (el cual puede valer 0, 1 o 2), y sumamos todos esos productos sobre el número total de orbitales orbitales moleculares ocupados [3].

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_j^{occ} n_j |\psi_j(\mathbf{r})|^2 \quad (2.13)$$

Supongamos que tenemos un sistema de capa cerrada ($n_j = 2, \forall j = 1, \dots, N/2$) y que podemos expresar a los orbitales ψ_j como una combinación lineal de k funciones de base, ϕ_ν , es decir,

$$\psi_j(\mathbf{r}) = \sum_{\nu=1}^k C_{\nu j} \phi_\nu(\mathbf{r}) \quad (2.14)$$

al sustituir (2.14) en (2.13) obtenemos

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \phi_\mu(\mathbf{r}) \phi_\nu^*(\mathbf{r}) \quad (2.15)$$

donde hemos definido una *matriz de densidad* o *matriz de densidad de carga*,

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{j=1}^{N/2} C_{\mu j} C_{\nu j}^* \quad (2.16)$$

Las expresiones (2.15) y (2.16) son muy importantes dentro de la teoría Hartree-Fock por medio de las ecuaciones de Roothaan [32].

Por último, una de las ventajas más importantes en usar la densidad electrónica es en la definición de las matrices de densidad reducida de primer y segundo orden.

Supongamos un sistema de un electrón descrito por el espín-orbital χ . Como vimos el valor esperado, en un estado particular, de cualquier cantidad asociada con el operador \hat{F} está dado por

$$\langle F \rangle = \int \chi^*(\mathbf{x}) \hat{F} \chi(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (2.17)$$

Además, si \hat{F} es un operador multiplicativo o alguna función de las coordenadas, pero no un operador que involucre derivación o integración, podemos escribir (2.17) como

$$\langle F \rangle = \int \hat{F} \gamma(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \quad (2.18)$$

El valor esperado se obtiene simplemente, por tanto, al promediar $\hat{F}(\mathbf{x})$ sobre la densidad electrónica. Nos gustaría escribir una expresión similar a (2.18) en los casos en que el operador \hat{F} involucre derivar o integrar (como es en el caso de la mayoría de los operadores más comunes en mecánica cuántica); sin embargo, esto no es posible ya que \hat{F} actúa únicamente sobre lo que tiene a la derecha, o sea $\chi(\mathbf{r})$. Para poder expresar todo en términos de la función de densidad básica podemos utilizar el siguiente recurso: dado que \hat{F} actúa sobre funciones que dependen sólo de \mathbf{x} podemos, artificialmente, cambiar de nombre a la variable \mathbf{x} , en $\chi^*(\mathbf{x})$, por \mathbf{x}' para hacerla inmune al efecto de \hat{F} (de este modo $\chi^*(\mathbf{x}')$ sería una constante para el operador $\hat{F}(\mathbf{x})$).

Entonces podemos escribir (2.18) como

$$\langle F \rangle = \int \chi^*(\mathbf{x}) \hat{F} \chi(\mathbf{x}) d\mathbf{x} = \int_{\mathbf{x}'=\mathbf{x}} \hat{F} \chi(\mathbf{x}) \chi^*(\mathbf{x}') d\mathbf{x} \quad (2.19)$$

Hemos colocado en el símbolo de integración la igualdad $\mathbf{x}' = \mathbf{x}$ para indicar que primero debemos hacer actuar el operador \hat{F} sobre el producto $\chi(\mathbf{x})\chi^*(\mathbf{x}')$, y justo antes de integrar, debemos de regresar el cambio de variable. Denotamos al productora $\chi(\mathbf{x})\chi^*(\mathbf{x}')$ por $\gamma_1(\mathbf{x}; \mathbf{x}')$. Así, la expresión (2.19) toma la forma

$$\langle F \rangle = \int_{\mathbf{x}'=\mathbf{x}} \hat{F} \gamma_1(\mathbf{x}; \mathbf{x}') d\mathbf{x} \quad (2.20)$$

Notemos que

$$\gamma(\mathbf{x}) = \gamma_1(\mathbf{x}; \mathbf{x}) \quad (2.21)$$

El mismo recurso se puede usar en el caso de un sistema de muchos electrones. En particular, para un sistema de N electrones, la densidad electrónica (2.6) tiene asociada la siguiente función

$$\gamma_1(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) = N \int \cdots \int \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi^*(\mathbf{x}'_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) d\mathbf{x}_2 \cdots d\mathbf{x}_N \quad (2.22)$$

a la expresión (2.22) se le conoce como *matriz de densidad reducida de primer orden*. Similarmente, la función de pares (2.7) tiene asociada la función

$$\gamma_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2; \mathbf{x}'_1, \mathbf{x}'_2) = \frac{N(N-1)}{2} \int \cdots \int \Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) \Psi^*(\mathbf{x}'_1, \mathbf{x}'_2, \dots, \mathbf{x}_N) d\mathbf{x}_3 \cdots d\mathbf{x}_N \quad (2.23)$$

a la cual se le conoce como *matriz de densidad reducida de segundo orden*. Ambas matrices de densidad están relacionadas por

$$\frac{(N-1)}{2} \gamma_1(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) = \int \gamma_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2; \mathbf{x}'_1, \mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_2 \quad (2.24)$$

Ahora mostramos una ventaja de usar funciones de densidad reducida. Suponga un sistema de N electrones, consideremos el operador hamiltoniano monoeléctrico

$$h(i) = -\frac{1}{2} \nabla^2(i) + V(i) \quad (2.25)$$

junto con un término de repulsión electrostática por cada par único de electrones

$$g(i, j) = \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.26)$$

el hamiltoniano total es, por lo tanto,

$$\hat{H} = \sum_i h(i) + \frac{1}{2} \sum_{ij} g(i, j) \quad (2.27)$$

Ahora, el valor promedio de la parte monoeléctronica (2.25), en términos de la matriz reducida de primer orden, es

$$\left\langle \sum_i h(i) \right\rangle = \int_{\mathbf{x}'_1 = \mathbf{x}_1} h(1) \gamma_1(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) d\mathbf{x}_1 \quad (2.28)$$

un resultado similar se obtiene para el operador de energía potencial $V(i)$,

$$\left\langle \sum_i V(i) \right\rangle = \int_{\mathbf{x}'_1 = \mathbf{x}_1} V(1) \gamma_1(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) d\mathbf{x}_1 = \int V(1) \gamma(\mathbf{x}_1) d\mathbf{x}_1 \quad (2.29)$$

mientras que el valor esperada para el termino bielectrónico (2.26), en términos de la matriz reducida de segundo orden, es

$$\left\langle \sum_{i,j} g(i, j) \right\rangle = \int_{\substack{\mathbf{x}'_1 = \mathbf{x}_1 \\ \mathbf{x}'_2 = \mathbf{x}_2}} g(1, 2) \gamma_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2; \mathbf{x}'_1, \mathbf{x}'_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \quad (2.30)$$

La notación en las expresiones (2.28), (2.29) y (2.29) no es estrictamente necesaria; si recordamos que las variables primadas son necesarias sólo cuando un operador actúa sobre la función de densidad y que, inmediatamente de esto, las primas son removidas justo antes de la integración, con este entendido, ya no es necesario mostrar las variables primadas explícitamente. Por lo tanto, escribiremos simplemente, por ejemplo,

$$\int_{\mathbf{x}'_1 = \mathbf{x}_1} h(1) \gamma_1(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) d\mathbf{x}_1 = \int h \gamma(\mathbf{x}_1) d\mathbf{x}_1 = -\frac{1}{2} \int_{\mathbf{x}'_1 = \mathbf{x}_1} \nabla^2 \gamma(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) d\mathbf{x}_1 + \int V \gamma(\mathbf{x}_1) d\mathbf{x}_1 \quad (2.31)$$

y

$$\int_{\substack{\mathbf{x}'_1 = \mathbf{x}_1 \\ \mathbf{x}'_2 = \mathbf{x}_2}} g(1, 2) \gamma_2(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2; \mathbf{x}'_1, \mathbf{x}'_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 = \int g \gamma(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \quad (2.32)$$

En cierta medida es como si indicáramos sólo los elementos diagonales de las matrices de densidad reducida de primer y segundo orden, respectivamente.

De este modo, la expresión general para la energía de un sistema de N electrones con el hamiltoniano (2.27) toma la forma

$$E = -\frac{1}{2} \int_{\mathbf{x}'_1=\mathbf{x}_1} \nabla^2 \gamma(\mathbf{x}_1; \mathbf{x}'_1) d\mathbf{x}_1 + \int V \gamma(\mathbf{x}_1) d\mathbf{x}_1 + \frac{1}{2} \int g \gamma(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2) d\mathbf{x}_1 d\mathbf{x}_2 \quad (2.33)$$

o, haciendo las integrales completas sobre las coordenadas de espín,

$$E = -\frac{1}{2} \int_{\mathbf{r}'_1=\mathbf{r}_1} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}_1; \mathbf{r}'_1) d\mathbf{r}_1 + \int V \rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 + \frac{1}{2} \int g \rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = T + V_{\text{en}} + V_{\text{ee}} \quad (2.34)$$

donde; V_{en} es la energía potencial de atracción entre el campo de los núcleos y una densidad de carga dada por $\rho(\mathbf{r}_1)$; V_{ee} es la energía potencial promedio debido a repulsiones por parejas de electrones descritas por la función de pares $\rho(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$; y T es el valor esperado mecanocuántico de la energía cinética, y es el único término que requiere el conocimiento de $\rho(\mathbf{r}_1; \mathbf{r}'_1)$ para $\mathbf{r}'_1 \neq \mathbf{r}_1$, ya que, g y V son operadores multiplicativos.

Estos resultados son válidos para todos los tipos de funciones de onda o funciones de onda aproximadas y para cualquier estado de cualquier sistema; además, debido a que involucran directamente la distribución electrónica, es posible obtener una interpretación útil de las propiedades moleculares en términos de las principales características de la densidad electrónica sin una referencia detallada a las complejidades de una función de onda de muchos electrones.

2.2. Teoría de los funcionales de la densidad

Los métodos post Hartree-Fock introducen la correlación electrónica expandiendo la función de onda en una base de funciones de N -partículas que son los determinantes de Slater. Los métodos del funcional de la densidad también permiten calcular la energía de un sistema incluyendo la correlación electrónica, pero mediante un procedimiento alternativo. En particular, la teoría de los funcionales de la densidad DFT (por sus siglas en inglés: Density Functional Theory) puede predecir la geometría de las moléculas, la estructura cristalina de sólidos, y el trabajo requerido para elongar o romper enlaces químicos. Además, con la teoría DFT podemos obtener datos termodinámicos y frecuencias vibracionales, asignaciones NMR, fotoelectrónica, ESR, y espectros UV, estructuras de transición, así como barreras de activación, momentos dipolo,

estructuras de bandas de metales y semiconductores [33]. Sin embargo, hay ciertas propiedades de materiales que no pueden calcularse de forma fiable usando DFT, por ejemplo, brechas de bandas electrónicas de semiconductores, propiedades magnéticas de aislantes, interacciones de largo alcance como lo son las interacciones de dispersión (por ejemplo, en proteínas donde las fuerzas de van der Waals son importantes), y por último DFT a primera instancia sufre de errores debido a algo conocido como auto-interacción⁵.

2.3. Los teoremas de Hohenberg-Kohn

La base de la teoría del funcional de la densidad son dos teoremas probados por Hohenberg y Kohn en 1964 [34]. El primero de ellos afirma que, para un molécula con un estado electrónico fundamental no degenerado, la energía del estado fundamental y otras propiedades electrónicas moleculares están únicamente determinadas por la densidad electrónica del estado fundamental, $\rho(\mathbf{r})$. Es decir, la energía es un funcional de la densidad y se expresa de la siguiente forma:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + E_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + E_{ext}[\rho(\mathbf{r})] = F_{HK}[\rho(\mathbf{r})] + E_{ext}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.35)$$

donde $T[\rho]$ representa la energía cinética, $E_{ext}[\rho]$ la energía de interacción entre los electrones del sistema y el potencial externo (provocado por los núcleos atómicos), y $E_{ee}[\rho]$ la interacción electrón-electrón. A menudo se agrupan en un solo término a la funcional de energía cinética y al funcional de interacción electrón-electrón, lo que da como resultado el *funcional de Hohenberg-Kohn*, F_{HK} . Así, F_{HK} es independiente de E_{ext} y por lo tanto es universal. Si la forma funcional de F_{HK} fuera conocida, entonces, la energía electrónica podría calcularse exactamente. Desafortunadamente, hasta el momento no se conoce la forma explícita de $T[\rho]$ ni la de $E_{ee}[\rho]$.

A su vez, la energía de interacción $E_{ee}[\rho]$ contiene: a) la energía potencial de repulsión electrostática entre los electrones (o a veces llamada *energía de Hartree*, E_H) dada por

$$E_H = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_j^*(\mathbf{r}_2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(\mathbf{r}_1) \psi_j(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.36)$$

⁵Es la interacción espuria de un electrón consigo mismo en el término de repulsión de Coulomb. Este error surge de manera natural debido a las múltiples aproximaciones en la construcción de funcionales. Este error es responsable de la mala descripción de fenómenos de transferencia de carga y de los estados de transición en las reacciones químicas. Aunque existen métodos dependientes de orbitales que corrigen este problema (por ejemplo, la corrección de auto-interacción estándar de Perdew y Zunger (PZ-SIC), este método elimina los términos de auto-interacción orbital por orbital), éstos suelen ser muy costosos computacionalmente hablando.

y b) la interacción no clásica que surge debido a la energía de intercambio y correlación electrónica.

El segundo teorema de Hohenberg-Kohn establece que el principio variacional se cumple para la minimización de $E[\rho]$, esto es, para cualquier densidad electrónica arbitraria bien comportada, la energía

$$E[\rho] \geq E_0[\rho_0] \quad (2.37)$$

donde E_0 es la energía verdadera de estado fundamental y ρ_0 es la densidad electrónica verdadera o exacta. La minimización de (2.35) da como resultado

$$\frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} = V_{ext}[\rho] + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho} \quad \text{con} \quad V_{ext}[\rho] = \frac{\delta E_{ext}[\rho]}{\delta \rho} \quad (2.38)$$

No obstante, ninguno de los dos teoremas no dice cuál es la forma exacta del funcional $F_{HK}[\rho]$ o cómo construirlo.

2.4. Ecuaciones de Kohn-Sham

El gran paso que permitió aplicar este formalismo a la química cuántica fue dado por Kohn y Sham en 1965 [35]. Kohn y Sham consideraron un sistema de N electrones sin interactuar descrito por unos orbitales ψ_i^{KS} (denominados *orbitales de Kohn-Sham*) de forma que la densidad electrónica de este sistema, $\rho_s(\mathbf{r})$, coincida con la del sistema real, $\rho(\mathbf{r})$, en el que sí hay interacciones.

$$\rho_s(\mathbf{r}) = 2 \sum_{i=1}^{N/2} |\psi_i^{KS}|^2 = \rho(\mathbf{r}) \quad (2.39)$$

Esto requiere cambiar el potencial externo para que el sistema de electrones no interactuantes den la misma densidad que sus contrapartes interactuantes. Dado que los orbitales de Kohn-Sham son orbitales para el sistema ficticio de referencia de electrones no interactuantes, estrictamente hablando, estos orbitales no tiene otro significado físico más que el de permitir que la densidad electrónica molecular exacta se pueda calcular según (2.39)^c.

Asimismo, Kohn y Sham propusieron reescribir el funcional universal F_{HK} para aproximar sólo

^cLa función de onda molecular de funcionales de la densidad (DF) no es un determinante de Slater de espín-orbitales (de hecho no existe tal cosa en DF). Sin embargo, en la práctica, uno encuentra que los orbitales KS ocupados se parecen a los orbitales moleculares calculados por el método HF, y por tanto, los orbitales KS pueden utilizarse, justo como son utilizados los orbitales moleculares de Hartree-Fock, en discusiones cualitativas de orbitales moleculares para determinar propiedades moleculares así como reactividades.

una pequeña parte de la energía total. Así, la expresión (2.35) puede reescribirse de la siguiente forma:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + E_{ext}[\rho(\mathbf{r})] + J[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.40)$$

donde $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ es una aproximación a la energía cinética real $T[\rho(\mathbf{r})]$, ya que corresponde a la de un sistema de N electrones no interactuantes con una función de onda Ψ_s , igual a un determinante de Slater de espín-orbitales de Kohn-Sham ortonormales:

$$T_s[\{\psi_i^{KS}\}] = \sum_{i=1}^N \left\langle \psi_i^{KS} \left| -\frac{1}{2}\nabla_{(1)}^2 \right| \psi_i^{KS} \right\rangle \quad (2.41)$$

y

$$E_{ext}[\rho(\mathbf{r})] = \sum_A \int \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}_1|} \rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (2.42)$$

es la energía de interacción electrón-núcleo,

$$J[\rho(\mathbf{r})] = \frac{1}{2} \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.43)$$

es la energía de interacción de Coulomb electrón-electrón clásica y E_{xc} es la denominada *energía de correlación e intercambio*, definida por

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] - T_s[\rho(\mathbf{r})] + E_{ee}[\rho(\mathbf{r})] - J[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.44)$$

Puede observarse que $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ engloba el resto de la energía cinética, que no se tenía en cuenta en $T_s[\rho(\mathbf{r})]$ por asumir un sistema de partículas independientes (*correlación cinética*), además de la energía de intercambio y la energía de correlación coulombica.

La dificultad fundamental en la teoría de Kohn-Sham reside en encontrar expresiones adecuadas para $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$. Pero asumiendo que se conoce dicho funcional el problema general a resolver es muy parecido al del método de Hartree-Fock. Es decir, se debe determinar el conjunto de orbitales ψ_i que minimicen la energía con el requerimiento de que éstos sean ortogonales. Las ecuaciones que resultan son las denominadas *ecuaciones de Kohn-Sham*:

$$\hat{h}_{KS}(1)\psi_i^{KS} = \left[-\frac{1}{2}\nabla_{(1)}^2 + \hat{V}_{ef}(1) \right] \psi_i^{KS} = \varepsilon_i \psi_i^{KS} \quad (2.45)$$

donde

$$\hat{V}_{ef}(1) = \hat{V}_{ext}(1) + 2 \sum_{i=1}^N \hat{J}_i(1) + \hat{V}_{xc}(1) \quad (2.46)$$

es un potencial efectivo que incluye el potencial de atracción electrón-núcleo V_{ext} , el de repulsión electrón-electrón clásico

$$\sum_{i=1}^N \hat{J}_i(1)$$

y el potencial de correlación e intercambio

$$\hat{V}_{xc}(1) = \frac{\delta E_{xc}}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (2.47)$$

Dado que $V_{ef}(1)$ depende de la densidad electrónica total, la determinación de los orbitales ψ_i debe realizarse de forma iterativa (un método auto-consistente). Inicialmente, suponemos la densidad electrónica ρ (por ejemplo, una superposición de densidades atómicas, para moléculas). Al usar alguna aproximación para la dependencia funcional de E_{xc} con ρ calculamos V_{xc} como función de \mathbf{r} . El conjunto de ecuaciones KS se resuelve para obtener un conjunto inicial de orbitales KS. Este conjunto se usa para calcular una densidad ρ mejorada utilizando la expresión (2.39). Se repite el proceso hasta que ρ y E_{xc} convergen dentro de cierta tolerancia. Finalmente, la energía electrónica se calcula a partir de las ecuaciones para $E[\rho]$.

Debido a que las ecuaciones KS son no-lineales, los orbitales KS son calculados numéricamente. Dentro de este formalismo la energía cinética del sistema no-interactuante está determinado indirectamente al usar N funciones de onda de 1-electrón, pero aún exactas. Sólo el funcional de correlación-intercambio $E_{xc}[\rho]$ permanece desconocido.

Si se conociera exactamente $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$, la resolución de estas ecuaciones daría la energía exacta del estado fundamental de un sistema, incluyendo, por tanto, toda la correlación electrónica. Así pues, a diferencia del método de Hartree-Fock, los métodos del funcional de la densidad incluyen la correlación electrónica, aunque de forma aproximada porque el funcional no es el exacto, a un costo similar al de un cálculo de Hartree-Fock.

Vale la pena notar que las ecuaciones (2.45) se convierten en las ecuaciones de Hartree-Fock si la expresión

$$\hat{V}_{xc} = - \sum_{i=1}^N \hat{K}_i(1)$$

se sustituye en (2.46), con $\hat{K}_i(1)$ el operador de intercambio de Hartree-Fock.

La densidad electrónica a menudo se escribe en términos de las densidades de espín electrónicas $\rho_\sigma(\mathbf{r})$ ($\sigma = \uparrow$ o \downarrow),

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho_\downarrow(\mathbf{r}) + \rho_\uparrow(\mathbf{r}) \quad (2.48)$$

La energía de correlación-intercambio puede escribirse de manera general como

$$E_{xc}[\rho_\downarrow, \rho_\uparrow] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}([\rho_\downarrow, \rho_\uparrow]; \mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.49)$$

donde el integrando $\rho \varepsilon_{xc}$ es una densidad de energía de correlación-intercambio, y ε_{xc} es una energía de correlación-intercambio por electrón.

La jerarquía de nuestras aproximaciones estará ordenada por el uso de ingredientes cada vez más complejos para construir $\varepsilon_{xc}([\rho_\downarrow, \rho_\uparrow]; \mathbf{r})$. En este enfoque, las aproximaciones de funcionales de la densidad están asignadas a varios peldaños (la idea de peldaños en DFT fue propuesta por John Perdew y es conocida como *escalera de Jacob*) de acuerdo con el número y a la clase de sus ingredientes locales. El mejor funcional no empírico para un peldaño dado está construido para satisfacer el mayor número de restricciones teóricas exactas como sea posible (para $E_{xc}[\rho_\downarrow, \rho_\uparrow]$), proporcionando así, predicciones numéricas satisfactorias para sistemas reales. Esto con el fin de confiar menos en el ajuste de los funcionales a datos experimentales.

Cada peldaño en las aproximaciones (la idea de peldaños en DFT fue propuesta por John Perdew y es conocida como *escalera de Jacob* y es una clasificación para funcionales de intercambio y correlación) incorpora los elementos de diseño de peldaños inferiores, así que cuando escalamos a un peldaño superior de aproximación no estamos desechando los peldaños inferiores, los cuales retienen su valor e importancia. De esta manera el usuario es libre de elegir el peldaño apropiado para sus requerimientos particulares y recursos computacionales [36].

Se han desarrollado distintos tipos de funcionales, los cuales pueden agruparse en cinco grandes tipos (de acuerdo con la escalera de Jacob), según las aproximaciones que se realizan para estimar $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$. La primera es la aproximación LDA, la segunda es la aproximación GGA, la siguiente aproximación es conocida como meta-GGA, la cuarta es el desarrollo de funcionales denominados hiper-GGA (o funcionales híbridos), y por último, está la aproximación de fase aleatoria generalizada (RPA, por sus siglas en inglés). En la presente tesis se discutirá brevemente las cuatro primeras aproximaciones.

2.5. Aproximación local de la densidad (LDA)

Desarrollada por Kohn y Sham a mediados de 1960, esta aproximación es la madre de todas las aproximaciones, no sólo porque es la más simple, además, fue la más ampliamente usada en años posteriores. Esta aproximación está basada sobre la suposición de que el sistema de electrones en una molécula o átomos es un gas de electrones [37]. En el modelo de gas homogéneo de electrones los electrones se mueven en una región infinita de espacio con carga uniforme positiva para preservar la neutralidad de carga. Para un sistema no-homogéneo se asume que la energía de correlación-intercambio puede obtenerse al aproximar localmente la densidad por aquella de un sistema homogéneo de electrones.

En esta aproximación la energía de correlación-intercambio se escribe, en relación con (2.49), como

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}^{unif}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (2.50)$$

donde $\varepsilon_{xc}^{unif}(\rho(\mathbf{r}))$ es la energía de correlación-intercambio por partícula de un gas de electrones con densidad uniforme $\rho(\mathbf{r})$.

El término $E_{xc}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})]$ se separa en dos contribuciones (ya que, para un gas homogéneo de electrones, $\varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) = \varepsilon_x(\rho(\mathbf{r})) + \varepsilon_c(\rho(\mathbf{r}))$):

$$E_{xc}^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = E_x^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] + E_c^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.51)$$

$E_x^{LDA}[\rho(\mathbf{r})]$ es el término de la energía de intercambio y $E_c^{LDA}[\rho(\mathbf{r})]$ el de la energía de correlación. En la aproximación LDA (*Local Density Approximation*) [38,39], la energía de intercambio de un gas uniforme de electrones viene dada por la fórmula de Dirac [40]:

$$E_x^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.52)$$

Una expresión para la energía de correlación $E_c[\rho(\mathbf{r})]$ de un gas uniforme de electrones ha sido obtenida por Vosko, Wilk y Nusair (VWN) [41,42] basándose en cálculos de Monte Carlo Cuántico (E_c^{LDA}). Un caso particular de la aproximación LDA es aquella en la que $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] = E_x^{LDA}[\rho(\mathbf{r})]$, es decir, se desprecia el término de correlación. Cuando el funcional de intercambio LDA de Slater (S) se combina con el de correlación de LDA (VWN) se obtiene la aproximación denominada SVWN.

Una extensión del método LDA para sistemas de espín polarizado (por ejemplo una molécula

de capa abierta o geometrías moleculares cercanas a una disociación) es el método denominado *LSDA* (Local Spin Density Approximation). Un sistema de espín polarizado en DFT emplea dos densidades de espín (ρ_{\uparrow} y ρ_{\downarrow}); por lo que, bajo esta aproximación, la energía de correlación-intercambio se escribe, de acuerdo con (2.49), como

$$E_{xc}^{LSDA}[\rho_{\downarrow}, \rho_{\uparrow}] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}^{unif}(\rho_{\downarrow}(\mathbf{r}), \rho_{\uparrow}(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (2.53)$$

donde $\varepsilon_{xc}^{unif}(\rho_{\downarrow}, \rho_{\uparrow})$ es la energía de correlación-intercambio por partícula de un gas de electrones con densidades uniformes de espín ρ_{\uparrow} y ρ_{\downarrow} . El método LSDA es análogo al método UHF en el sentido de que en el primero se permite que los electrones con diferente espín ocupen diferentes orbitales espaciales KS (la contaminación de espín en este método es menos problemática que en el método UHF). LSDA funciona muy bien para calcular geometrías moleculares de equilibrio, frecuencias vibracionales, momentos dipolo, incluso para compuestos con metales de transición, sin embargo, las energías de atomización moleculares son poco precisas.

Comentarios adicionales:

1. Por construcción, la ecuación (2.50) es exacta para densidades de espín $\rho_{\sigma}(\mathbf{r})$ que varían lentamente en el espacio (para la mayoría de los átomos y moléculas esto no sucede).
2. La aproximación LDA también es consistente con el tamaño.
3. LDA ha probado ser una aproximación sorprendentemente precisa para sólidos y superficies sólidas, incluyendo aquellas con variaciones rápidas de densidad.
4. El agujero de correlación-intercambio LDA^d satisface la regla de suma: $\int h_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_2 = -1$.
5. LDA obedece la cota inferior de Lieb-Oxford^e.
6. La energía de intercambio LDA respeta la relación exacta de escalamiento de espín.
7. La energía de correlación LDA escala apropiadamente en el límite de baja densidad.

^dEs una región del espacio alrededor de un electrón en el cual la probabilidad de encontrar a otro electrón tiende a cero debido a la correlación electrónica (es decir, a la correlación de Coulomb y la correlación de intercambio). El agujero de intercambio-correlación se define como $h_{xc}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{\rho_2(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)}{\rho(\mathbf{r}_1)} - \rho(\mathbf{r}_2)$

^eLa desigualdad de Lieb-Oxford proporciona una cota inferior para la parte de la energía de correlación de Coulomb de un sistema mecanocuántico,

$$0 \geq E_x[\rho_{\downarrow}, \rho_{\uparrow}] \geq E_{xc}[\rho_{\downarrow}, \rho_{\uparrow}] \geq -1,679 \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

8. Finalmente, se observa que LSD es, casi siempre, una mejor aproximación para E_{xc} que lo es para E_x o E_c separadamente.

Para tomar en cuenta la no-homogeneidad de la densidad electrónica, a menudo se adiciona a la energía de correlación-intercambio una corrección no-local que involucra el gradiente de ρ , a esta aproximación se le conoce como GGA.

2.6. Aproximación de gradiente generalizado (GGA)

El modelo del gas uniforme de electrones es evidentemente una referencia muy simplificada para usarse en un sistema molecular (por ejemplo, LDA sobreestima energías de atomización). Para corregir las deficiencias de la aproximación LDA, el funcional de correlación e intercambio $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ debe determinarse considerando un sistema de referencia más sofisticado. A principios de 1990 una primera mejora se obtuvo al conseguir que las energías de correlación e intercambio dependieran también del módulo del gradiente de la densidad $|\nabla\rho|$ y no sólo de la densidad ρ . La incorporación de estas correcciones de gradiente da lugar a los llamados métodos de gradiente generalizado o métodos GGA (Generalized Gradient Approximation) [43,44]. Debe señalarse que una simple expansión de Taylor sobre ρ no mejora los resultados LDA, por lo que deben usarse formas del funcional distintas más apropiadas, de ahí el nombre de gradiente generalizado.

En general, estos métodos parten del funcional LDA añadiendo términos de corrección de gradiente. En esta aproximación la energía de correlación-intercambio se escribe como

$$E_{xc}^{GGA}[\rho_{\downarrow}, \rho_{\uparrow}] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}^{GGA}(\rho_{\uparrow}(\mathbf{r}), \rho_{\downarrow}(\mathbf{r}), \nabla\rho_{\uparrow}(\mathbf{r}), \nabla\rho_{\downarrow}(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (2.54)$$

Para densidades de espín que varían lentamente en el espacio, la corrección dominante para el funcional LDA conduce a la *aproximación de corrección del gradiente a segundo orden* (GE2) [45]. Bajo esta corrección, la contribución a la energía de correlación-intercambio debida únicamente al intercambio es

$$E_x^{GE2}[\rho] = \int \left[\rho(\mathbf{r}) \varepsilon_x^{unif}(\rho(\mathbf{r})) + C_x \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|^2}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})} \right] d\mathbf{r} \quad (2.55)$$

con C_x una constante negativa. La corrección debida a la energía de correlación, después de algunas simplificaciones de la dependencia en el espín, es

$$E_c^{GE2}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] = \int \left[\rho(\mathbf{r}) \varepsilon_x^{unif}(\rho_\uparrow, \rho_\downarrow) + \phi(\zeta) C_c(\rho) \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|^2}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})} \right] d\mathbf{r} \quad (2.56)$$

donde $\zeta = (\rho_\uparrow - \rho_\downarrow)/\rho$, $\phi(\zeta) = [(1 + \zeta)^{2/3} + (1 - \zeta)^{2/3}] / 2$, y $C_c(\rho)$ es una función de la densad la cual tiende, en el límite de alta densidad, a una constante positiva $C_c(\infty) = 4,235 \times 10^{-3}$. Dado que la expansión del gradiente para la densidad del agujero de intercambio viola la regla de la suma se tiene que recurrir a parametrizaciones del funcional (lo cual define GGA´s numéricamente) para que se satisfagan la mayor cantidad de condiciones exactas [46-50].

Para el intercambio, cabe destacar el funcional GGA propuesto por Becke (B) en el año 1988 [51],

$$E_x^{B88}[\rho(\mathbf{r})] = E_x^{LDA}[\rho(\mathbf{r})] - \beta \sum_{\sigma} \int \rho_{\sigma}^{4/3} \frac{\varphi_{\sigma}^2(\mathbf{r})}{(1 + 6\beta \varphi_{\sigma}(\mathbf{r}) \sinh^{-1} \varphi_{\sigma}(\mathbf{r}))} d\mathbf{r} \quad (2.57)$$

con

$$\varphi_{\sigma}(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla \rho_{\sigma}(\mathbf{r})|}{\rho_{\sigma}(\mathbf{r})^{4/3}} \quad (2.58)$$

este funcional cumple con la mayoría de reglas de suma, la condición de que sea negativo y un comportamiento asintótico conocido. Otro funcional GGA de intercambio es el de Perdew y Wang (1986) [52],

$$E_x^{PW86}[\rho(\mathbf{r})] = \int \varepsilon_x^{LDA}(\mathbf{r}) (1 + 1,296\eta^2(\mathbf{r}) - 14\eta^4(\mathbf{r}) + 0,2\eta^6(\mathbf{r}))^{1/15} d\mathbf{r} \quad (2.59)$$

con

$$\eta(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla \rho(\mathbf{r})|}{2(3\pi^2)^{1/3} \rho(\mathbf{r})^{4/3}} \quad (2.60)$$

Un funcional popular GGA de correlación es el que diseñaron Perdew y Wang en 1991 (PW91) [53,54]. Dado que los funcionales PW86 y B88 violan la cota de Lieb-Oxford, Perdew y Wang tomaron la forma del funcional B88 y modificaron su comportamiento para grandes y pequeños valores de η con el fin de satisfacer la condición mencionada y otras más (el funcional PW91 es uno de los funcionales que satisface la mayor cantidad de condiciones *universales*). No se da la forma explícita de dicho funcional en esta tesis.

Otro funcional popular de correlación, que no es una corrección, es el desarrollado por Lee, Yang y Parr (LYP) [55] (es la misma fórmula para la correlación obtenida por Colle-Salvetti [56] pero reescrita únicamente en términos de la densidad y de su gradiente),

$$E_c^{LYP}[\rho(\mathbf{r})] = -a \int \frac{\rho(\mathbf{r}) + b\rho(\mathbf{r})^{-2/3} [\tau_{HF}(\mathbf{r}) - 2\tau_W(\mathbf{r})] e^{-c\rho(\mathbf{r})^{-1/3}}}{1 + d\rho(\mathbf{r})^{-1/3}} d\mathbf{r} \quad (2.61)$$

con a, b, c, d constantes determinadas, τ_{HF} y τ_W son las densidades de energía cinética local de HF y de Weizsacker,

$$\tau_{HF}(\mathbf{r}) = \frac{1}{8} \sum_i \frac{|\nabla\rho_i(\mathbf{r})|^2}{\rho_i(\mathbf{r})} - \frac{1}{8} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \quad (2.62)$$

$$\tau_W(\mathbf{r}) = \frac{1}{8} \frac{|\nabla\rho(\mathbf{r})|^2}{\rho(\mathbf{r})} - \frac{1}{8} \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) \quad (2.63)$$

respectivamente.

La combinación del funcional de intercambio de Becke con los de correlación PW91 o LYP da lugar a los métodos BPW91 y BLYP, respectivamente. Adicionalmente, PBE GGA es la aproximación no-empírica más popular de este tipo de funcionales [57].

A partir de muchos puntos de vista, las densidades de energía cinética de espín $\tau_{\uparrow}(\mathbf{r})$ y $\tau_{\downarrow}(\mathbf{r})$ son ingredientes naturales para construir E_{xc} (usar las densidades de energía cinética permitía no hacer cálculos de energía de intercambio exacta HF, los cuales podrían llegar a ser muy caros para sólidos). Por lo tanto, más allá de la aproximación GGA se encuentra la *Aproximación meta-Gradiente Generalizado* o meta-GGA [58,59]:

$$E_{xc}^{MGGA}[\rho_{\downarrow}, \rho_{\uparrow}] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}^{MGGA}(\rho_{\uparrow}(\mathbf{r}), \rho_{\downarrow}(\mathbf{r}), \nabla\rho_{\uparrow}(\mathbf{r}), \nabla\rho_{\downarrow}(\mathbf{r}), \tau_{\uparrow}(\mathbf{r}), \tau_{\downarrow}(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (2.64)$$

Como ya se mencionó, la aproximación LDA, la cual construye $\varepsilon_{xc}(\mathbf{r})$ a partir de $\rho_{\uparrow}(\mathbf{r})$ y $\rho_{\downarrow}(\mathbf{r})$, es un funcional local de la densidad, dado que éste requiere sólo la densidad en \mathbf{r} . GGA es un funcional semi-local de la densidad, debido a que requiere el comportamiento de la densidad electrónica en una vecindad infinitesimal alrededor de \mathbf{r} . Meta-GGA es un funcional completamente no-local de la densidad (pero es un funcional semi-local de los orbitales KS). Como ya se mencionó esta aproximación depende típicamente de la densidad de energía cinética, es decir, el laplaciano de los orbitales KS, por tanto, un cálculo Kohn-Sham de este funcional es más demandante, computacionalmente hablando, que un cálculo con un funcional GGA. Un ejemplo de un funcional meta-GGA es el obtenido por Perdew, Kurth, Zupan y Blaha (PKZB) en 1999 [59,60], y funcionales como TPSS, VSXC, M06L, etc.

2.7. Funcionales híbridos

Otros tipos de funcionales, denominados *híbridos*, son aquellos que incorporan parte de la energía de intercambio exacta de Hartree-Fock (E_x^{HF}),

$$E_x^{HF} = -\frac{1}{2} \sum_{ij} \int \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \psi_j^*(\mathbf{r}_1) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(\mathbf{r}_2) \psi_j(\mathbf{r}_2) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (2.65)$$

en el funcional de intercambio.

Supongamos que queremos evaluar la energía de correlación-intercambio E_{xc} y para ello consideramos dos casos extremos: un sistema de electrones no interactuantes y un sistema completamente interactuante^f. En el primero, consecuentemente, no hay energía de correlación coulombica, sólo energía de intercambio (debido a las interacciones de espín). Además, debido a que la función de onda exacta en este caso es un determinante de Slater compuesto de orbitales de Kohn-Sham, la energía de intercambio es exactamente aquella dada por la teoría HF. Para el segundo caso, podemos calcular la energía de intercambio como una combinación del método LSDA y un término de corrección de gradiente (esto es una generalización del conocido *método half-and-half*); mientras que la energía de correlación puede obtenerse, similamente, con la fórmula LSDA más un término de corrección de gradiente.

Dado que el operador de intercambio de Hartree-Fock corresponde a un potencial no local, estos funcionales híbridos se denominan también no locales. Vale la pena recordar que el intercambio exacto satisface la propiedad libre de auto-interacción

para cualquier densidad de 1-electrón $\rho(\mathbf{r})$. Algunos posibles beneficios del intercambio exacto incluyen potenciales de correlación-intercambio más precisos (esencial para una descripción correcta de polarizabilidades lineales y no-lineales de sistemas grandes así como fenómenos de estados excitados y dependientes del tiempo); de igual forma el intercambio exacto es importante para las energías de transferencia y en las interacciones entre electrones de la capa interna y los electrones de la capa de valencia en átomos.

De entre estos funcionales, el más utilizado es el propuesto por Becke (B3) en 1993 en el que el funcional se expresa de la siguiente forma:

^fA partir de la definición de la energía de correlación-intercambio se puede hacer una conexión exacta entre ésta y el correspondiente potencial del agujero de correlación-intercambio, V_{xc}^{hole} , de un sistema de referencia no-interactuante y un sistema real. La ecuación resultante se llama *Fórmula de Conexión Adiabática* (ACF) e implica la integración sobre un parámetro λ , el cual prende la interacción electrón-electrón,

$$E_{xc} = \int_0^1 \langle \Psi_\lambda | V_{xc}^{hole}(\lambda) | \Psi_\lambda \rangle d\lambda \approx \frac{1}{2} (\langle \Psi_0 | V_{xc}^{hole}(0) | \Psi_0 \rangle + \langle \Psi_1 | V_{xc}^{hole}(1) | \Psi_1 \rangle)$$

Como se puede apreciar, se aproxima la integral por el promedio de los valores en los puntos extremos.

$$E_{xc}^{B3} = E_x^{LDA} + a_0 (E_x^{HF} - E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^B + E_c^{LDA} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad (2.66)$$

donde a_0 , a_x y a_c son tres coeficientes que se obtienen a partir de un ajuste a datos experimentales termodinámicos. Nótese que el funcional de correlación utilizado para el ajuste es el PW91. A menudo, este funcional de intercambio se combina con el funcional de correlación LYP, con lo que el método toma el nombre de B3LYP [61,62],

$$E_{xc}^{B3LYP} = E_x^{LSDA} + a_0 (E_x^{HF} - E_x^{LSDA}) + a_x (E_x^{B88} - E_x^{LSDA}) + a_c (E_c^{LYP} - E_c^{VWN}) \quad (2.67)$$

Cabe mencionar que aunque el nombre de Becke está asociado con el funcional híbrido B3LYP, él realmente no lo propuso. En su lugar, él propuso el funcional B3PW91 y escogió los tres parámetros de este funcional para ajustarse a datos experimentales. Otros investigadores reemplazaron E_c^{PW91} con E_c^{LYP} y no cambiaron los tres valores de los parámetros, y esto dio como resultado el funcional B3LYP. Posteriormente estos investigadores programaron el funcional B3LYP en el programa *Gaussian*. La enorme popularidad del funcional B3LYP es evidente por el hecho que el artículo de Becke ha sido citado más de 45000 veces.

En muchos casos, con los funcionales GGA y los híbridos se pueden conseguir resultados de precisión similar a la obtenida con métodos post-Hartree-Fock, pero con un costo computacional significativamente menor. Por ello, estos métodos constituyen una gran alternativa para el estudio de sistemas con un número elevado de electrones.

Metodología

Para la realización de este trabajo se llevaron a cabo cálculos químico cuánticos dentro del esquema de la teoría de funcionales de la densidad utilizando el programa Gaussian 09 y la interfaz gráfica GaussView 5.0 [71].

En particular, se analizaron los posibles caminos de reacción que conducen a la paulona y dimetil paulona a partir de un derivado bromado del indol mediante la determinación de los perfiles de reacción asociados a los mismos (etiquetados con el nombre perfil de reacción M1, M2 y M3). Estos perfiles se han obtenido a nivel B3LYP-D3 (que incluye corrección por dispersión propuesta por Grimme [67], ver *apéndice A*) utilizando las bases gaussianas 6-31G(d,p) para los elementos representativos N,C,O e H; y el conjunto de base doble zeta del Laboratorio Nacional Los Alamos (en conjunción con los pseudopotenciales de Hay y Wadt) LanL2DZ-ECP^a para los átomos paladio, bromo y cesio.

El primer perfil de reacción investigado (M1) se consideró la reacción del derivado bromado del indol (precursor **3**) con paladio en ausencia de la base carbonato de cesio. Las etapas de reacción para este perfil corresponden a las mostradas en la Figura **1.6** con excepción de la *Etapas II* ya que para este perfil no se consideró la participación de la base carbonato de cesio. Se determinó la energía de los reactivos, el intermediario correspondiente al compuesto de adición oxidante, el compuesto de ciclación intramolecular y el producto de eliminación reductiva (paulona). Para el cálculo de la energía de los reactivos, en este perfil y en los restantes, se

^aECP: Potenciales de Core Efectivo, por sus siglas en español. Los potenciales de core efectivo mejoran la eficiencia de los cálculos químico-cuánticos ya que los electrones de core no son tratados explícitamente, sólo sus efectos sobre los electrones de valencia. Los ECPs también permiten el tratamiento implícito de efectos relativistas los cuales deben considerarse en cálculos que involucran metales de transición de la segunda y tercera serie

tuvieron en cuenta los fragmentos separados (precursor **3** y Pd), esto es, se realizaron cálculos por separado. Para obtener el compuesto de adición oxidante se llevaron a cabo cálculos, mediante optimizaciones parciales, para lograr que el átomo de Pd se aproximara al enlace C-Br para inducir la inserción del átomo de Pd en dicho enlace. Para la formación de compuesto asociado a la ciclación intramolecular del precursor se consideró la especie de adición oxidante. Se propusieron diferentes acercamientos, a través de la modificación de las distancias de enlace y los ángulos, entre el átomo de paladio y el átomo de carbono etiquetado con el número 13 (Figura 1.2) para lograr la formación de un nuevo enlace C-Pd-C y, por lo tanto, la formación de ciclo en el precursor. En vista de que no se encontró una ruta para alcanzar el intermediario ciclado y, para fines de completar este perfil, se optó simplemente por calcular la energía de este intermediario tomando como base la geometría del intermediario previo. Para la obtención del producto de eliminación reductiva (paulona) se partió del intermediario ya ciclado en la etapa previa. Para la eliminación del átomo de Pd del enlace C-Pd-C se consideró disminuir progresivamente (por medio de optimizaciones parciales) del ángulo entre C-Pd-C.

La obtención del perfil M2 (precursor **3**, Pd y base carbonato de cesio) fue similar a la del perfil M1 en el sentido de que se obtuvieron de la misma manera los reactivos y los compuestos asociados a la adición oxidante y eliminación reductiva. Se propuso obtener el compuesto en el que la base sustituye al átomo de Br en el enlace Br-Pd a partir del compuesto de adición oxidante. Para ello se consideró simplemente acercarse directamente alguno de los átomos de oxígeno del ion carbonato al enlace Br-Pd. En la reacción de ciclación intramolecular en presencia de base consideramos que los procesos de formación del enlace C-Pd-C y la ruptura del enlace C(13)-H, por la base, son simultáneos, y por lo tanto, decidimos acercarse al átomo de Pd al carbono etiquetado con 13 e igualmente acercarse el átomo de oxígeno de la base más cercano al H que queremos abstraer. Asimismo se aclara que en la etapa de sustitución así como en la ciclación intramolecular y etapas finales del perfil se consideró únicamente un ion de cesio en los cálculos para que el sistema completo fuera eléctricamente neutro.

Por último, en el perfil M3 se consideró como producto final a la dimetil paulona, para éste se siguió una metodología consistente con el primer perfil en conjunción con aquella para las etapas destacadas del segundo perfil (Etapa II y III, ver Figura 1.6).

Finalmente se caracterizaron todos los intermediarios, involucrados en los perfiles energéticos, como mínimos de energía o estados de transición mediante análisis de modos normales de vibración. Asimismo, se realizaron cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC por sus siglas en inglés), con el algoritmo de González-Schlegel [72], para asegurar la conectividad entre los diferentes estados de transición y los mínimos de energía correspondientes.

Se incluyó el efecto del solvente DMF mediante el modelo de solvatación continuo SMD (Solvation Model Based on Density por sus siglas en inglés), mediante cálculos de punto simple en todas las especies finales de los perfiles [68]. Para más información del modelo SMD, ver *apéndice B*.

Resultados y discusión

4.1. Perfil de reacción M1

En la Figura 4.1 se muestra el perfil de reacción M1 de la ciclación intramolecular catalizada con paladio del precursor (**3**) y que da lugar a la paulona. En este perfil no se modeló explícitamente la base carbonato de cesio. Siguiendo el ciclo catalítico propuesto en los antecedentes, se calculó la energía de cada uno de los intermediarios en dicho ciclo según lo establecido en la metodología. El paladio al inicio de la reacción se encuentra en su estado basal. La energía de los reactivos (intermediario **A** en el perfil M1) se calculó simplemente sumando la energía del átomo de paladio y la del precursor (**3**), las cuales se calcularon separadamente, y se tomó dicha energía como referencia para los demás intermediarios del perfil (Figura 4.2). La estructura básica del precursor indólico en los cálculos mostró ser un compuesto con cierta geometría de tipo plano en el conjunto de sistemas de anillos aromáticos bencénico e indólico. La distancia de enlace C-Br en el precursor (**3**) es de 1.98 Å mientras que la distancia C(13)-H (relevante en el resto de esta tesis) es de 1.08 Å.

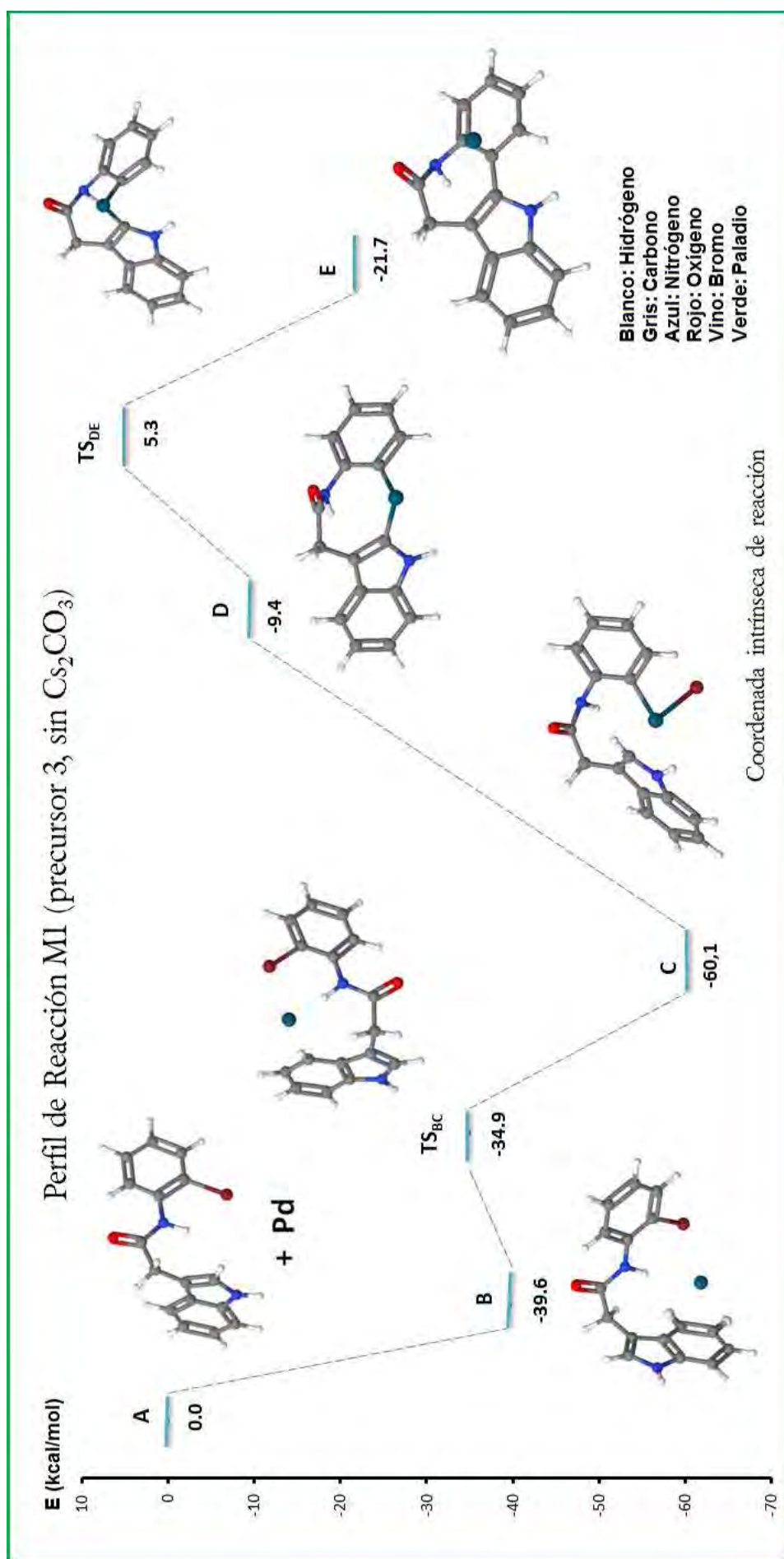


Figura 4.1. Perfil de reacción para la ciclación intramolecular catalizada por Pd del precursor (3) que da lugar a la Paulona.

A continuación en la Figura 4.1 podemos observar que existe una estabilización energética sobre el precursor (**3**) cuando el átomo de paladio interactúa con los sistemas de anillos del indol y de benceno de este precursor, lo que resulta en una distorsión en la geometría de partida del sistema (los sistemas de anillos aromáticos parecen haber encerrado al átomo de paladio a través de un complejo tipo sándwich) dando lugar al intermediario **B**. Del análisis de frecuencias vibracionales del precursor (**3**) y el intermediario **B** se concluye que la trayectoria de reacción que conecta a ambas especies transcurre sin una barrera de energía. Pensar que el proceso ocurre sin barrera surgió de notar que en las especies **A** y **B** existe una frecuencia vibracional cuyo valor numérico es bastante bajo, 23 y 25 cm^{-1} , respectivamente, lo cual es típico en mínimos de energía que no están conectados a través de un estado de transición. Se llevaron a cabo optimizaciones parciales por medio de un scan para conectar a la especie **A** con la especie **B**. Para ello se consideró la especie **A** y se colocó un átomo de Pd a una distancia inicial de 7.0 Å de un átomo de hidrógeno de referencia (específicamente, el hidrógeno enlazado al nitrógeno N5, ver Figura 1.2). Progresivamente, se acortó dicha distancia hasta llegar a un valor final de 2.5 Å (la esta distancia coincide con aquel valor encontrado para la distancia de enlace entre los mismos átomos en el intermediario **B**). La estructura y la energía final de la última especie obtenida por medio del scan coincide con la geometría y la energía previamente determinada de la especie **B**; asimismo, otro análisis de frecuencias corroboró que dicha especie corresponde a un mínimo de energía. Cabe mencionar que intermediario **B** se encuentra a 39.6 kcal/mol por debajo de la energía de los reactivos. En este complejo orgánico el estado de oxidación del átomo de paladio es cero (según las observaciones experimentalmente de Zárraga y colaboradores).

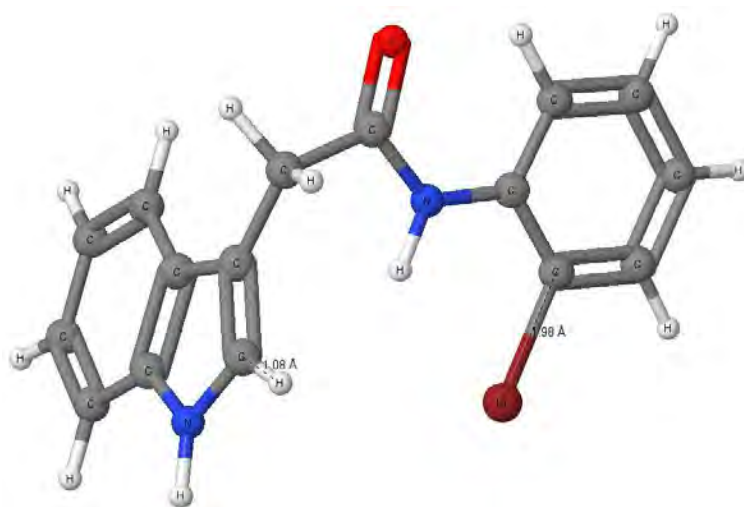


Figura 4.2. Derivado bromado del indol, precursor (**3**)

La etapa I del ciclo catalítico, como se mencionó en la metodología, consiste en la adición

oxidante del átomo de paladio al enlace C-Br del precursor (**3**), Figura 4.3. El átomo de paladio se inserta en el enlace C-Br y da lugar a la especie **C** con un enlace C-Pd-Br (adición oxidante). Este último intermediario resulta ser más estable que el intermediario **B** por 20.5 kcal/mol y más estable que los reactivos **A** por -60.1 kcal/mol. Por lo tanto, podemos observar que la etapa I es un proceso energéticamente favorable aun en ausencia de base externa en el medio de reacción. La barrera de energía asociada a la adición oxidante es de sólo 4.7 kcal/mol (TS_{BC}), la cual resulta ser muy pequeña comparada con la barrera de energía asociada a las otras etapas de este perfil. Es importante mencionar que en los estudios computacionales, mencionados en los antecedentes de la presente tesis, se encontraron también valores de energía para las barreras de adición oxidante del orden de 4-10 kcal/mol. La distancia de enlace C-Pd es de 2.0 Å mientras que la del enlace Pd-Br es 2.48 Å y mediante un análisis de carga de Mulliken, observamos que el átomo de paladio no presenta una carga neta, es decir, se encuentra neutro en esta molécula. Es interesante notar que el átomo de hidrógeno enlazado al C(13) no presenta una carga positiva significativa, esto es, no tiene carácter ácido dentro de la molécula, según el mismo análisis de cargas.

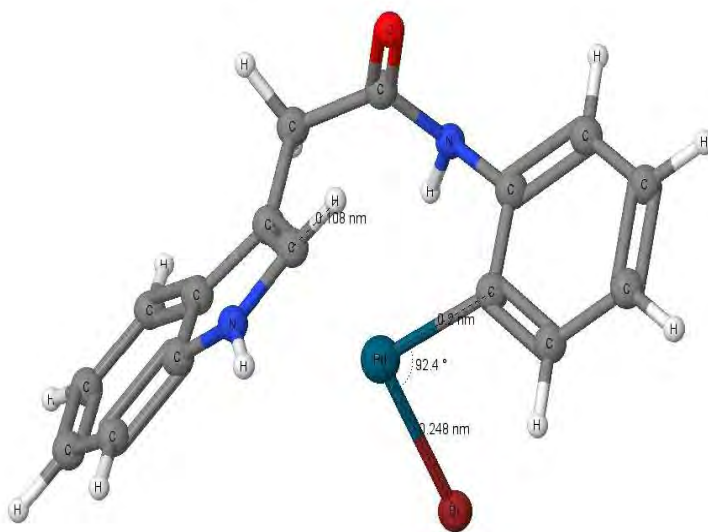


Figura 4.3. Producto de la adición oxidativa del Pd al enlace C-Br (intermediario **C**)

No se encontró la barrera de energía asociada al TS para la segunda etapa de la reacción; la abstracción del átomo de hidrógeno del carbono etiquetado con el número 13 (Figura 1.2 de los antecedentes) por el átomo de Br, y la formación simultánea del intermediario que presenta enlaces C-Pd-C (intermediario **D**). Se realizaron algunas pruebas para lograr la formación de dicho enlace, sin embargo, el átomo de bromo por sí sólo no es lo suficientemente básico para abstraer el átomo de hidrógeno. En particular, se encontraron intermediarios que evolucionaban a especies con diferente conectividad entre los átomos implicados y no a aquella especie que

permite explicar la formación de una estructura cíclica como la buscada. Se pensó que, al igual que en la primera etapa del perfil, el proceso inverso, del intermediario **D** al intermediario **C**, ocurre sin barrera energética. Del análisis de frecuencias vibracionales, se revisaron aquellas para ambos intermediarios y se encontró que existe una frecuencia en ambas especies cuyo valor es bastante bajo, 17 cm^{-1} para el intermediario **C** y 26 cm^{-1} para el intermediario **D**. Esto sugirió que el proceso inverso transcurre sin una barrera de energía asociada, insistimos, el pequeño valor numérico de la frecuencia vibracional más pequeña de las especies implicadas es típico en mínimos de energía que no están conectados entre sí a través de un estado de transición. Para corroborar esto, se realizaron algunas optimizaciones parciales por medio de un scan en donde se considero la especie **D** y se le colocó una molécula de HBr a cierta distancia, de tal modo que la distancia inicial entre el H (del HBr) y un átomo de carbono conveniente (el carbono C13), del intermediario **D** fuera de 6.5 \AA ; mientras que la distancia inicial entre el átomo de Br (del HBr) y el átomo de Pd fuera también de 6.5 \AA . La distancia de enlace al final entre el H y el carbono C13 fue de 1.08 \AA y la distancia de enlace entre el Br y el Pd fue 2.5 \AA (que coinciden justo con las distancias de enlace entre dichos pares de átomos en el intermediario **C**). La última estructura encontrada en dicho scan coincidió, tanto en geometría y energía, con la especie **C**; asimismo, otro análisis de frecuencias mostró que efectivamente la última especie encontrada en el scan corresponde a un mínimo de energía. Por tanto, se concluye que efectivamente el proceso inverso (del compuesto ciclado con Pd al producto de adición oxidante) ocurre sin una barrera de energía. Este resultado sugiere que, de llevarse a cabo la reacción de ciclación (de la especie **C** a la especie **D**), sin la presencia de una base externa como lo es el carbonato de cesio, la reacción simplemente no ocurre bajo las condiciones experimentales de la reacción. La energía del intermediario **D** está a sólo 9.4 kcal/mol por debajo de los reactivos, ésta se encuentra aún muy por encima de la energía de las especies **B** y **C** posteriores a los reactivos. La distancia de enlace en el intermediario (**D**), C-Pd-C, en ambos casos es de 1.97 \AA , la cual es un poco mayor a la distancia típica de un enlace simple C-C (1.54 \AA); asimismo, se encontró un valor de 100° para el ángulo formado por estos tres átomos, Figura 4.4. Finalmente, se llevo a cabo el estudio de la eliminación reductiva del átomo de paladio del enlace C-Pd-C, a partir del intermediario **D** en el cual se forma un nuevo enlace entre los carbonos 13 y 14 del precursor (**3**) y que da lugar a la especie **E** (la paulona), Figura 1.2 de los antecedentes. En esta ocasión sí se encontró el estado de transición correspondiente TS_{DE} a esta etapa. La energía asociada a esta barrera es de 14.7 kcal/mol , la cual se encuentra dentro del intervalo de energías para la barrera de esta etapa reportadas en la literatura (cuyo intervalo es de aproximadamente $10\text{-}20\text{ kcal/mol}$). El producto final es más estable que el intermediario **D** por 12.3 kcal/mol , esto y

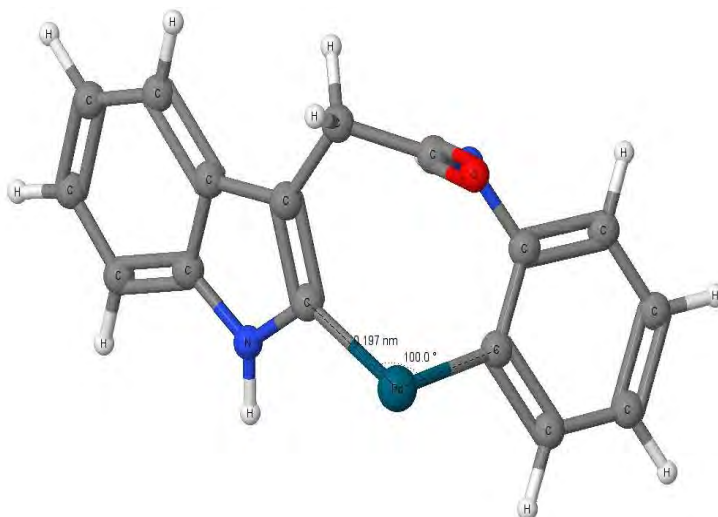


Figura 4.4. Intermediario (D), producto de la ciclación intramolecular.

el tamaño de la barrera del TS indica que la eliminación reductiva es un proceso favorable y no está limitada por la ausencia de una base externa. La paulona tiene una energía de -21.7 kcal/mol respecto a la energía de los reactivos, Figura 4.5. La distancia del nuevo enlace formado C-C (resultado de la ciclación intramolecular) es de 1.48 Å cuyo valor es intermedio a la distancia típica de un enlace simple C-C y al de un enlace doble C=C (1.34 Å). Si bien la energía de la mayoría de los intermediarios en este perfil se encuentran por debajo de la energía de los reactivos esto no es suficiente para asegurar que la reacción global de obtención de la paulona es favorable principalmente debido a que no se encontró una trayectoria que conecte al intermediario (C) con el (D); podemos concluir que, en ausencia de la base, el proceso global no se lleva a cabo aún en las condiciones experimentales mencionadas.

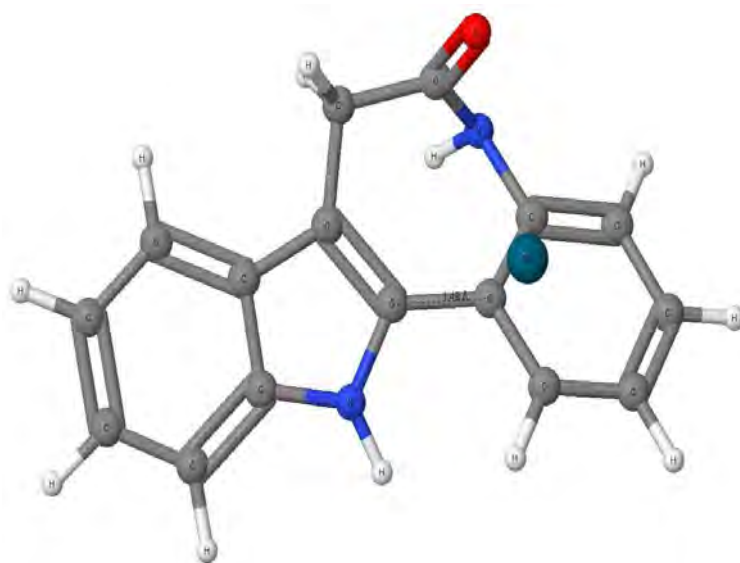


Figura 4.5. Paulona, intermediario (E)

A continuación se presenta una tabla con los valores de energía de los intermediarios en este mecanismo así como el valor asociado a las barreras de las etapas más relevantes del mismo.

Tabla 4.1. Lista de energías de las especies participantes en el mecanismo M1

Especie química	B	TS _{BC}	C	D	TS _{BC}	E
E^* (kcal/mol)	-39.6	-34.9	-60.1	-9.4	5.3	-21.7
ΔE (kcal/mol)		4.7			14.7	

*Energía relativa a la energía de los reactivos.

4.2. Perfil de Reacción M2

La Figura 4.6 muestra el perfil obtenido para la reacción de la obtención de la paulona a partir del intermediario (3), pero esta vez en presencia de la base Cs₂CO₃. Los reactivos están etiquetados por la letra **F**; para el precursor (3) estabilizado por el paladio, la letra **G**; el complejo de adición oxidante, la letra **H**; y el estado de transición que conecta a las especies **G** y **H**, la etiqueta TS_{GH}. Como se puede apreciar en la Figura 4.6, la primera etapa de este perfil, es decir la adición oxidante, es exactamente igual que en mecanismo M1 debido a que la base carbonato de cesio no interviene, es decir, la adición oxidante no es asistida por la base. Como se mencionó en los antecedentes, estudios previos sugieren un proceso de sustitución, posterior a la etapa de adición oxidante, donde el átomo de bromo se intercambia por la base dando lugar a un complejo en el cual un átomo de oxígeno de la base se coordina al átomo de paladio, Figura 4.7.

En analogía con algunos estudios previos, en este proyecto no se encontró el TS asociado a la sustitución de la base carbonato de cesio por el átomo de bromo, en general esta etapa es difícil de modelar computacionalmente principalmente debido a la formación de diversas estructuras altamente inestables que presentan una conectividad no deseada entre ciertos átomos de la molécula.

Al no poder conectar el producto de adición oxidante con el producto de sustitución entre el Br y la base, de un análisis de frecuencia, se procedió a analizar las frecuencias vibracionales del intermediario. Se encontró que existe una frecuencia (la de valor más pequeño) con un valor de 13 cm⁻¹, lo cual sugiere que tal vez esta reacción de sustitución ocurre sin una barrera de energía puesto que ambos mínimos no están conectados por medio de un TS dado que el valor de su frecuencia más baja es pequeño. No obstante, para esta etapa no se realizaron

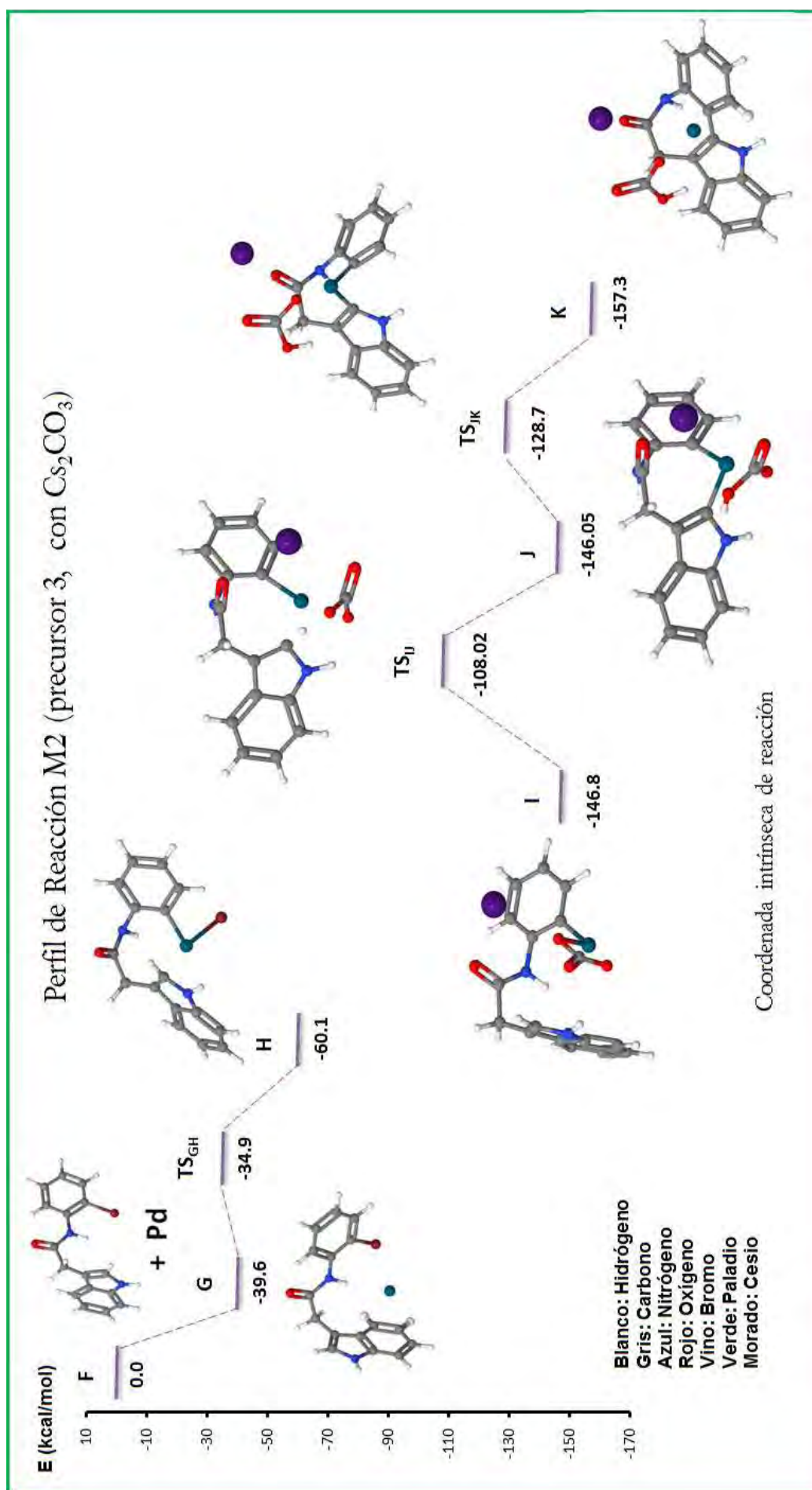


Figura 4.6. Perfil de reacción para la obtención de la paulonina a partir del precursor (3) en presencia de la base carbonato de cesio.

optimizaciones parciales, por medio de un scan, para conectar a la especie **H** con la especie **I**. Por tanto, decir que la reacción de sustitución ocurre sin una barrera de energía es simplemente una hipótesis basada únicamente en un análisis de frecuencias vibracionales, y para corroborarla se requiere un estudio más detallado que en esta tesis no se considera. Podemos apreciar que la energía del intermediario **I**, en caso de formarse, es de -146.8 kcal/mol respecto a la energía de los reactivos. Este valor de energía sugiere que dicho proceso de formación da como resultado una especie bastante estable y, dada la falta de evidencia experimental que sugiera lo contrario (y de la posibilidad de que esta etapa ocurra sin una barrera de energía), permite continuar con el esquema planteado para esta reacción al suponer la existencia de dicho intermediario. La distancia de enlace C-Pd en el intermediario **I** es de 2.03 Å es decir, básicamente es la misma distancia encontrada en el intermediario (**C**) en el perfil M1. La distancia de enlace Pd-O(base) en este mismo intermediario es de 2.02 Å y es ligeramente menor a la distancia que tenía el átomo de Pd con el átomo de Br previo a la sustitución (2.48 Å). Es interesante notar que el análisis de carga de Mulliken muestra que, en el intermediario (**I**), el átomo de Pd tiene ligeramente un exceso de carga positiva (+0.3), lo cual lo vuelve más susceptible ante un ataque nucleofílico por parte de algún átomo de la molécula, en particular, por parte del átomo C(13) que participa directamente en la ciclación intramolecular.

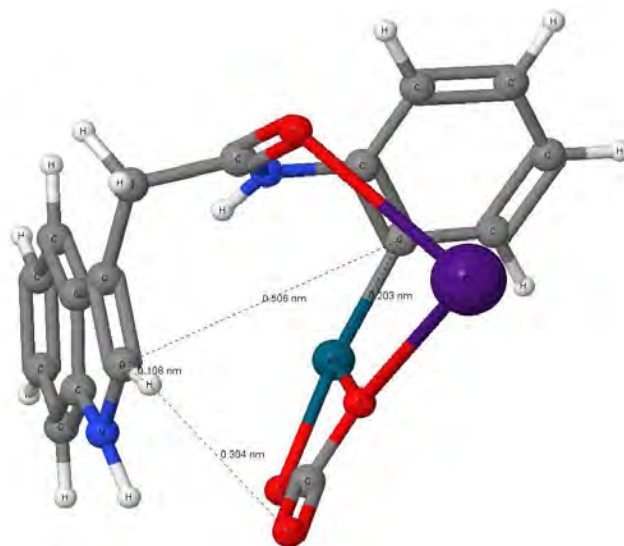


Figura 4.7. Producto de sustitución del bromo por la base, intermediario (**I**)

A diferencia del mecanismo M1 en el que no se encontró un estado de transición asociado a la abstracción del átomo de hidrógeno del carbono 13 por el átomo de bromo; y simultáneamente la formación de un nuevo ciclo dentro del precursor (mediante la formación de un enlace C-Pd-C), para el mecanismo M2 se pudo obtener el TS asociado a la abstracción del protón por la base carbonato de cesio y la formación del ciclo antes mencionado (intermediario **J**), Figura

4.8. Este estado de transición, TS_{IJ} , presenta una barrera de energía de aproximadamente 39 kcal/mol; la cual resulta ser un poco grande a primera vista, si recordamos el intervalo de energías para esta etapa en estudios previos; sin embargo, pensando que una de las condiciones de reacción es calentar a una temperatura de 130 grados centígrados, podemos decir que dicha barrera puede ser superable bajo las condiciones de reacción mencionadas. Notemos que la energía de la especie **J** es casi la misma que la de la especie **I**, y por lo tanto, **J** es también un intermediario energéticamente estable si lo comparamos con los reactivos, Figura 4.9.

Hubo un aumento en la distancia C(13)-H, la cual pasó de tener un valor de 1.01 Å (intermediario **I**) a un valor de 1.22 Å en el estado de transición (TS_{IJ}), ver Figura 4.8. Esto es otro indicativo que permite afirmar que la base tiene la función de debilitar el enlace C-H (al abstraer el átomo de hidrógeno) para que el carbono pueda formar un nuevo enlace pero esta vez con el átomo de paladio que se está acercando; de hecho, en el estado de transición, el átomo de paladio volvió a ser neutro (recordar que la especie anterior al TS el paladio ya presentaba una carga neta de +0.3). Resulta también curioso que los valores para las distancias de enlace C(pirrol)-Pd, C(pirrol)-H y O(base)-H, en el estado de transición, son muy parecidas a los valores para las distancias de los mismos tipos de enlaces encontrados, en el estado de transición para esta etapa, en trabajos previos de reacciones muy similares como las mencionadas en los antecedentes de esta tesis.

Es importante mencionar que una vez llevada a cabo la sustitución del átomo de bromo por la base carbonato, el sistema, en ausencia de los iones Cs^+ , tendría una carga neta de -1. Por esta razón se introdujo en los cálculos un ion cesio y no dos iones con la finalidad de tener un sistema eléctricamente neutro para el resto de los cálculos. Para tener energías comparable entre todos los intermediarios, a la energía de éstos simplemente se sumó la energía de un Cs^+ y un Br^- .

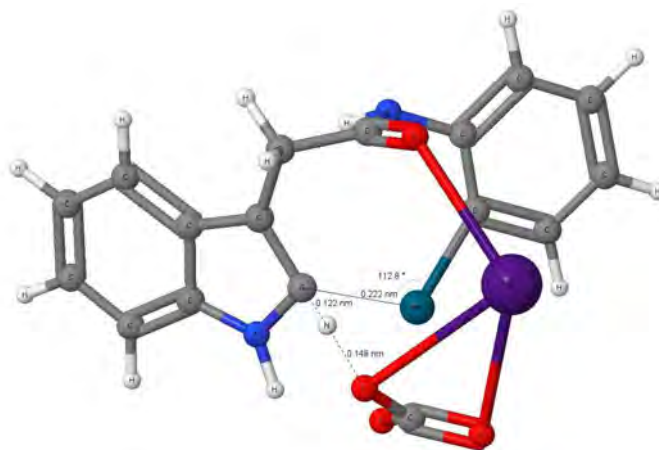


Figura 4.8. Estado de transición para la etapa de ciclación intramolecular, (TS_{IJ})

Como se puede apreciar, la base juega un papel muy importante en este perfil energético ya que no sólo disminuye la energía del complejo de adición oxidante (por más de 80 kcal/mol) comparada con la del intermediario **C** del mecanismo M1; además, la base facilita la ciclación intramolecular (formación del enlace C-Pd-C) al abstraer un protón del precursor (**3**), vía un estado de transición que sí se pudo caracterizar. Estos resultados están de acuerdo con los hechos experimentales que indican que de no usar una base la reacción simplemente no procede.

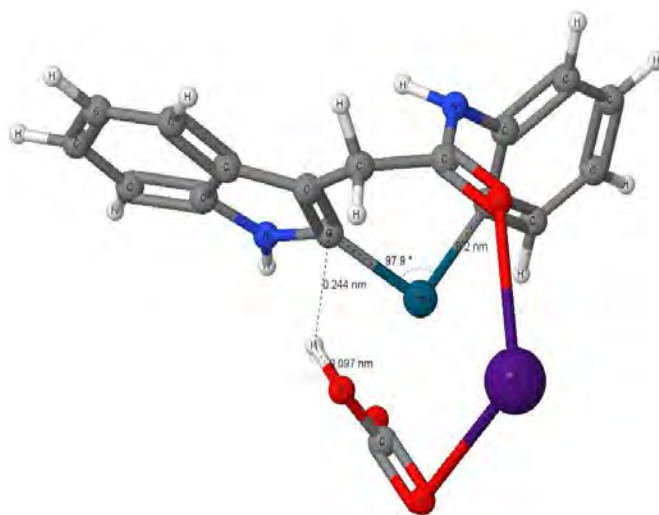


Figura 4.9. Intermediario (**J**)

La etapa final del perfil es la eliminación reductiva. El átomo de paladio tiene que eliminarse para provocar la formación de un nuevo enlace C-C. La barrera de energía asociada al estado de transición (TS_{JK}) de esta etapa fue de 17.4 kcal/mol, la cual resulta estar nuevamente, al igual que la barrera de eliminación reductiva del mecanismo M1, dentro del intervalo de energías para esta etapa como se indica en estudios computacionales previos. El valor de la energía de esta barrera está asociada a la ruptura de los dos enlaces C-Pd presente en la especie **J**. Asimismo, notemos que la energía de producto final **K** es menor que la del intermediario **J** por aproximadamente 11 kcal/mol, es decir, hay una cierta estabilidad energética presente en el producto final que en la del producto ciclado con Pd.

Aunque la base ya no tiene una participación significativa en el paso de eliminación reductiva, podemos observar que incluirla en los cálculos posteriores disminuye la energía de los intermediarios finales de la reacción comparados con aquellos del mecanismo M1. Por ejemplo, la energía de la paulona (especie **K**) es de -157.3 kcal/mol en el mecanismo M2, mientras que en la del mecanismo M1 es de -21.7 kcal/mol, una diferencia de energía de aproximadamente 135.6 kcal/mol. La distancia del nuevo enlace formado C(13)-C(14) es de 1.48 Å.

A continuación se presenta una tabla con los valores de energía de los intermediarios en este

mecanismo así como el valor asociado a las barreras de las etapas más relevantes del mismo.

Tabla 4.2. Lista de energías de las especies participantes en el mecanismo M2

Especie química	G	TS _{GH}	H	I	TS _{IJ}	J	TS _{JK}	K
E^* (kcal/mol)	-39.6	-34.9	-60.1	-146.8	-108.02	-146.05	-128.7	-157.3
ΔE (kcal/mol)		4.7			38.78		17.4	

*Energía relativa a la energía de los reactivos.

4.3. Perfil de Reacción M3

Por último, se estudió el posible efecto de los sustituyentes metilo en el precursor (4) en la reacción de obtención de la dimetil paulona (2) en presencia de la base carbonato de cesio. En la Figura 4.11 se muestra este perfil. En esta figura las energías son relativas al precursor (4), Figura 4.10. Es importante resaltar que no se detectaron cambios entre la geometría del precursor (4) comparada con aquella del precursor (3) del perfil M1 o M2, esto es, la presencia de grupos metilos en el precursor (4) no distorsiona significativamente la geometría de la molécula completa.

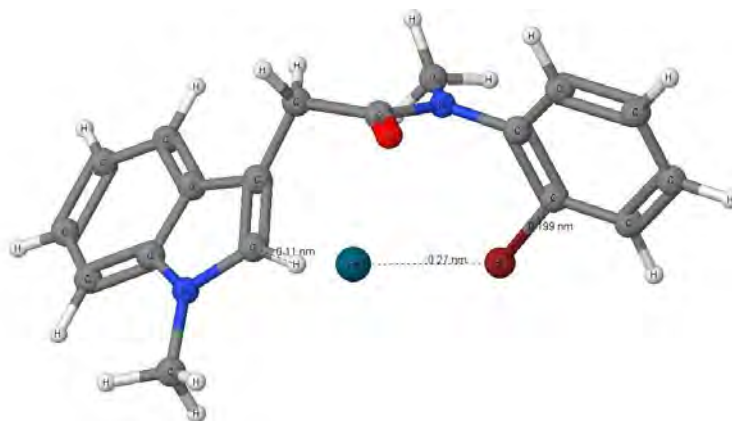


Figura 4.10. Derivado bromado del indol, precursor (4)

La reacción, al igual que los perfiles M1 y M2, procede con la formación de un complejo (intermediario M) el cual se estabiliza como consecuencia de la interacción entre el átomo de paladio y el sistema de anillos del precursor, dicho proceso ocurre sin una barrera de energía asociada. Posteriormente, se lleva a cabo la adición oxidante del enlace C-Br al átomo metálico a partir de M obteniéndose como producto al intermediario N) el cual presenta un enlace de tipo C-Pd-Br. La barrera de energía asociada a este proceso es de 11.5 kcal/mol, y está vinculada al estado de transición (TS_{MN}). Nuevamente, podemos observar que esta barrera de energía esta dentro del intervalo de energías encontrado para esta etapa en estudios previos.

Comparada con el resto de las barreras de este perfil, la adición oxidante no resulta ser el paso limitante de la reacción.

Al igual que en el perfil M2, no fue posible hallar el estado de transición correspondiente a la sustitución del átomo de Br por la base carbonato de cesio a partir de la especie **N**. Igualmente sugerimos que dicho proceso transcurre sin una barrea de energía puesto que, de un análisis de frecuencias vibracionales del intermediario **N** y del intermediario **O** se encuentra que la frecuencia vibracional más baja tiene un valor de 25.3 y 18 cm^{-1} , respectivamente. Esto sugiere, que ambos mínimos no están conectados por medio de un TS dado que el valor de su frecuencia más baja es pequeño. Si bien esto no es concluyente, para corroborar dicha hipótesis se requiere de un estudio más detallado, el cual no se considera en la presente tesis. Podemos apreciar en el mecanismo M3, que de llevarse a cabo la reacción sustitución mediante un proceso sin barrera energética asociada, el producto de esta etapa, o sea, el intermediario (**O**) tiene una energía de -145,7 kcal/mol; una energía bastante por debajo comparada con la de la especie **N** y con las de aquellos intermediarios previos a esta etapa. Es interesante notar las energías del intermediario **O** y la del intermediario análogo (**I**) en el mecanismo M2, son muy similares. Las distancias de enlace C-Pd y Pd-Br en el intermediario (**O**) son prácticamente las mismas encontradas en el intermediario análogo del perfil M2. Asimismo, la distancia de enlace C(13)-H tampoco se ve afectada al comparar los perfiles entre sí. El análisis de carga de Mulliken muestra que el átomo de paladio en esta estructura tiene un exceso de carga positiva de +0.3; además, la presencia de un grupo metilo extra en el N(12) no modifica directamente la carga sobre el átomo de C(13), es decir, no lo vuelve ni más ni menos nucleófilo.

La siguiente etapa consiste en la ciclación intramolecular catalizada con paladio de la especie **O** y asistida por la base carbonato de cesio, Figura 4.12. La barrera energética correspondiente a este paso es de 37.2 kcal/mol. Al igual que en el perfil M2, pudimos localizar y caracterizar el estado de transición (TS_{OP}) asociado a esta etapa, Figura 4.13; donde el oxígeno del carbonato abstrae un átomo de hidrógeno (el del carbono 13), y la formación simultánea de un enlace nuevo C-Pd el cual da lugar al intermediario **P**. Podemos ver que la energía del TS_{OP} es aproximadamente 2 kcal/mol menor que la del TS_{IJ} , ver perfil M2.

Esto podría sugerir que la presencia de los grupos metilo favorece ligeramente este paso de reacción respecto al sistema no metilado. La base resultó ser necesaria en esta etapa ya que, como podemos observar en el perfil M3, hace posible la ciclación intramolecular conectando a las especies **O** y **P** a través de un estado de transición sí caracterizado. Como en el caso del perfil M2, hay un aumento en la distancia de enlace C(13)-H en el estado de transición asociado a la reacción de ciclación intramolecular (en particular, en la etapa de abstracción del átomo

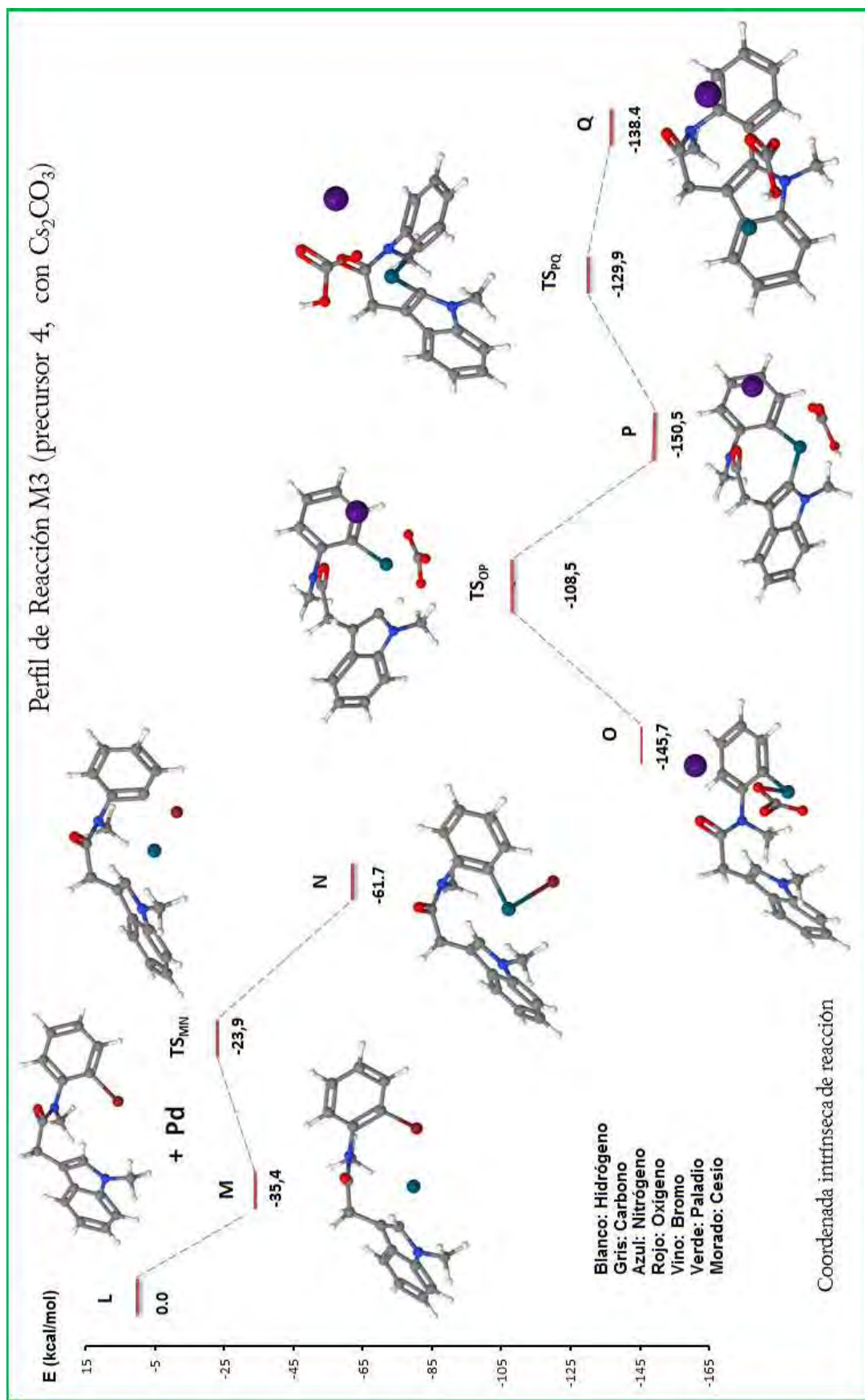


Figura 4.11. Perfil de reacción para la obtención de la dimetil paulona a partir del precursor (4) en presencia de la base carbonato de cesio.

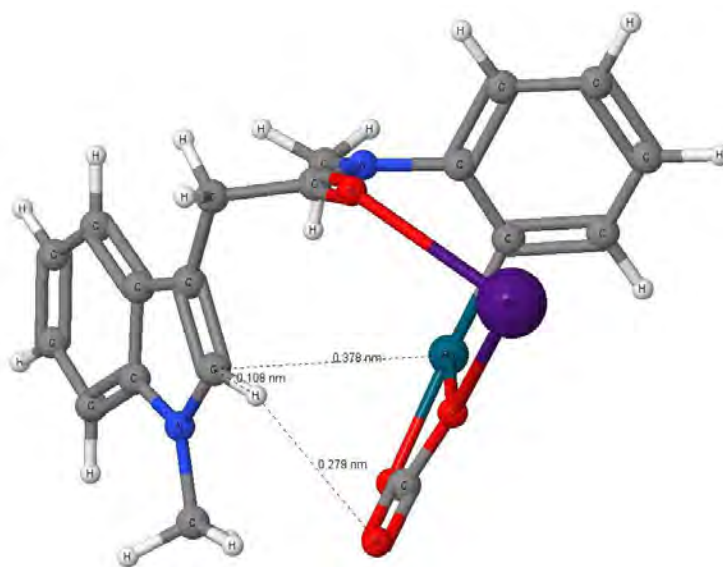


Figura 4.12. Producto de sustitución del bromo por la base, intermediario (O).

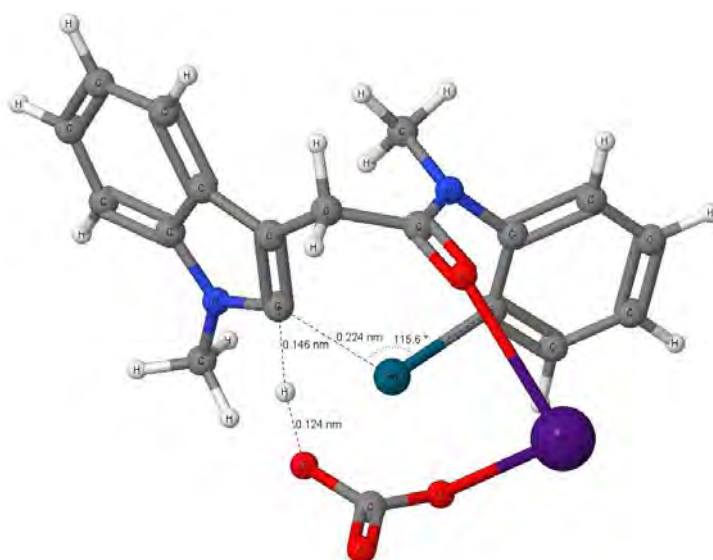


Figura 4.13. Estado de transición de la etapa de ciclación intramolecular (TS_{OP}).

de H por la base), el cual pasó a tener un valor de 1.46 Å (contra un valor de 1.08 Å antes del TS). Asimismo, el análisis de carga muestra que el átomo C(13) presenta un ligero aumento de carga neta (-0.135) en el estado de transición, mientras que el átomo de Pd vuelve a ser neutro.

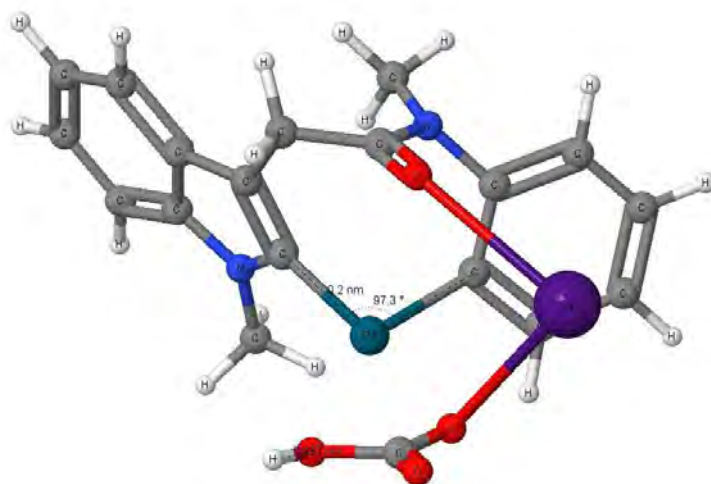


Figura 4.14. Producto de la ciclación intramolecular, intermediario (**P**)

Por último, se estudió la eliminación reductiva del intermediario **P** y que da lugar al producto final **Q**, la dimetil paulona, Figura 4.15. La barrera de energía asociada a la eliminación reductiva fue de 20.6 kcal/mol (TS_{PQ}). Observemos que esta vez el intermediario **Q** es menos estable que el intermediario **P** por aproximadamente 12 kcal/mol; sin embargo, la barrera del TS_{PQ} es lo suficientemente pequeña para que, dada las condiciones de reacción, se pueda alcanzar la formación del producto final **Q**. Esta diferencia en energía y en aquella encontrada entre sus intermediarios análogos del perfil M2 podría estar asociada a una posible desestabilización debida a la conformación que se tiene cuando existen grupos metilos en **Q** que no se tiene en el producto final **K**. El grupo metilo en el nitrógeno del indol en la dimetil paulona puede tener cierto impedimento estérico con el hidrógeno del carbono 1 del anillo de benceno, ver figura 1 de los antecedentes. La nueva distancia de enlace C(13)-C(14) es de 1.47 Å prácticamente la misma que su análoga del perfil M2.

A continuación se presenta una tabla con los valores de energía de los intermediarios en este mecanismo así como el valor asociado a las barreras de las etapas más relevantes del mismo.

Tabla 4.3. Lista de energías de las especies participantes en el mecanismo M3

Especie química	M	TS _{MN}	N	O	TS _{OP}	P	TS _{PQ}	Q
E^* (kcal/mol)	-35.4	-23.9	-61.7	-145.7	-108.5	-150.5	-129.9	-138.4
ΔE (kcal/mol)		11.5			37.2		20.6	

*Energía relativa a la energía de los reactivos.

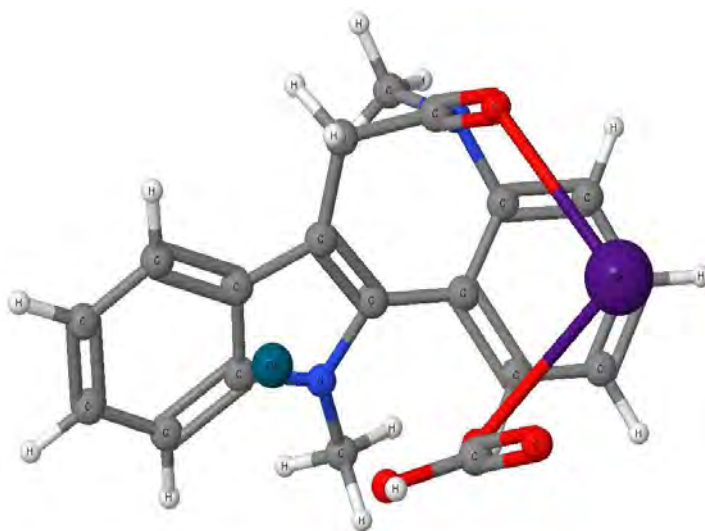


Figura 4.15. Producto de eliminación reductiva, dimetil paulona (Q).

Notemos que al igual que los perfiles M1 y M2 todos los intermediarios encontrados en el perfil M3 están por debajo de la energía de los reactivos de partida y las barreras de todos los procesos implicados en este perfil son susceptibles de ser vencidas dentro de las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo la reacción; concluimos por tanto, que el proceso global es energéticamente favorable.

Con la finalidad de analizar a nivel orbital las interacciones que estabilizan el intermediario en presencia de la base y aquellas que pudieran ser relevantes en el proceso de ciclación, se llevaron a cabo cálculos para obtener el análisis de población (NBO) de algunas de las estructuras del perfil M3 el cual corresponde a la reacción investigada por Zárraga y colaboradores. En particular, se presentan los resultados obtenidos para las especies: producto de adición oxidativa, (N); producto de sustitución (la base por el Br), (O); y el estado de transición del proceso de ciclación intramolecular catalizada por paladio, (TS_{OP}). El análisis de población se hizo para poder racionalizar, en términos de orbitales moleculares, porque hay una estabilidad relativa cuando la base sustituye al átomo de bromo en el producto de adición oxidativa y porque la presencia de la base promueve la abstracción del átomo de hidrógeno del carbono (13) mientras que cuando sólo esta presente bromo no hay una ventaja.

El intermediario (N) contiene 86 orbitales moleculares doblemente ocupados (es decir, el orbital molecular número 86 es el HOMO). De todos los orbitales moleculares doblemente ocupados el orbital molecular etiquetado con el número 85 presenta mayor contribución de un orbital tipo d_{yz} del átomo de paladio y de un orbital tipo p del átomo de bromo. La energía de dicho orbital molecular es de -0.2276 (unidades atómicas). En la Figura [4.16](#) se muestra el orbital molecular número 85 de la especie (N).

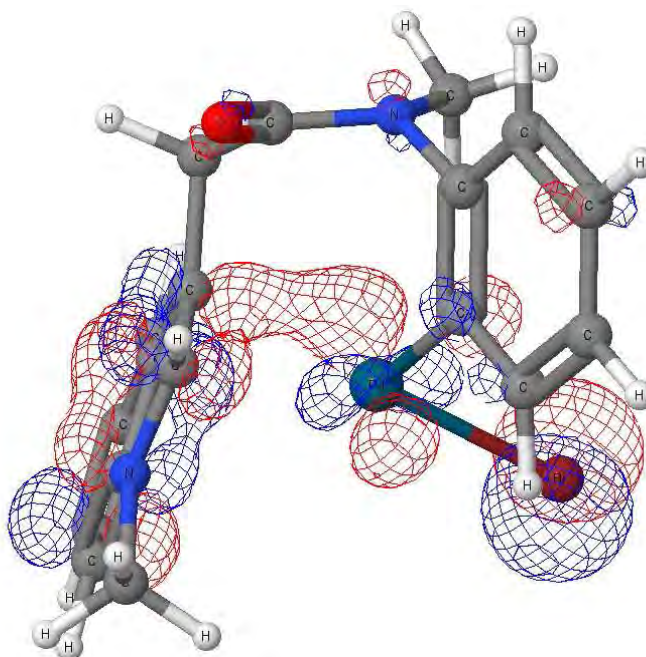


Figura 4.16. Orbital molecular 85 del compuesto de adición oxidativa (**N**)

El orbital molecular 49 es el que tiene mayor contribución de los átomos H y C (13) (es decir, aquellos cuyo enlace que queremos romper), principalmente este orbital está compuesto por un orbital tipo *s* del hidrógeno y un orbital tipo *p* del átomo de carbono. La energía del orbital molecular es de -0.484 (unidades atómicas).

El intermediario (**O**) es aquel obtenido después de la sustitución del átomo de bromo por la base. Esta estructura presenta 98 orbitales moleculares doblemente ocupados (es decir, 98 es el HOMO). El orbital molecular 97 es el que tiene mayores contribuciones de los átomos paladio y el oxígeno de la base que está directamente enlazado con el paladio; un orbital tipo *d* y un orbital tipo *p*, respectivamente. Su energía (en unidades atómicas) es de -0.200. En la Figura [4.17](#) se muestra dicho orbital molecular.

Lo que es importante señalar de estos resultados es que hay un aparente aumento de energía de los orbitales moleculares del intermediario (**N**) al intermediario (**O**) que presentan mayores contribuciones por parte del átomo de paladio. Esto podría sugerir que la presencia de la base (después de la sustitución por el átomo de bromo) provoca un aumento en la energía de dicho orbital, en el que está involucrado el paladio, y por lo tanto, volviéndolo más reactivo para la reacción de ciclación intramolecular. Es importante mencionar que el análisis de población para este conjunto de estructuras no nos permitió ver claramente el efecto estabilizador global que se tiene cuando la base sustituye al átomo de bromo.

Durante la reacción de ciclación intramolecular el orbital molecular 97 aumenta ligeramente su energía hasta un valor de -0.195 (unidades atómicas) en el estado de transición (TS_{OP}). Es

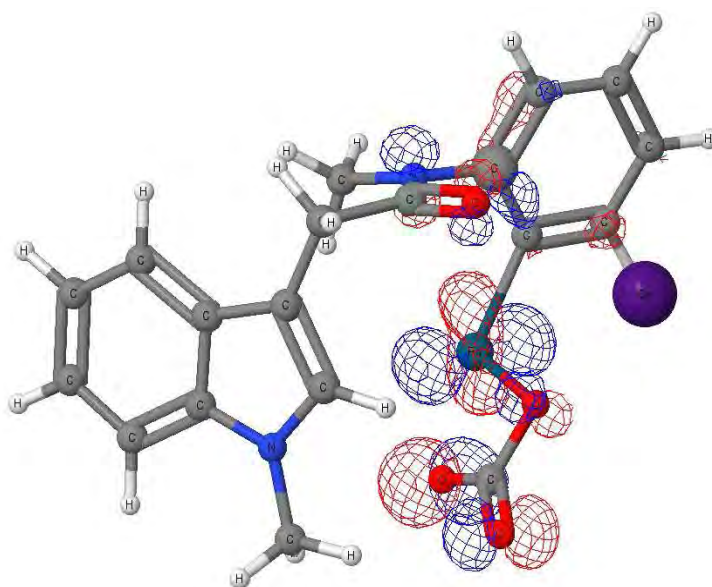


Figura 4.17. Orbital molecular 97 del intermediario (**O**)

interesante notar que este valor corresponde ya al valor del orbital molecular 97, -0.198, del producto de ciclación intramolecular (**P**).

Conclusiones y perspectivas

Se obtuvieron los diferentes perfiles de reacción para la obtención de la paulona y dimetil paulona en presencia y en ausencia de la base. Asimismo, se estudió el efecto de los sustituyentes en el precursor indólico.

La inserción del átomo de paladio en el enlace C-Br (Etapa I), en los tres perfiles estudiados, es un proceso energéticamente favorable pues se obtiene un producto con una energía mucho menor que la de los reactivos. Además, es el proceso que presenta una barrera de energía menor comparada con las barreras asociadas al resto de las etapas. Si bien esta etapa no domina la reacción global de obtención de paulona y dimetil paulona, es sumamente importante ya que a partir de ella nos permite seguir trayectorias de reacción a través de intermediarios energéticamente más estables que los reactivos de partida.

En ausencia de la base, la reacción de ciclación intramolecular (Etapa III) no procede, perfil M1. Aunque no fue posible obtener el TS que conecta al compuesto de adición oxidante con el compuesto de la ciclación intramolecular a partir del precursor (**3**), un análisis de las frecuencias vibracionales de ambos intermediarios, y una serie de cálculos de optimización parcial que conectan al intermediario **D** con el intermediario **C**, revela que el proceso contrario ocurre sin barrera energética. La energía del intermediario **D** es aproximadamente 50 kcal/mol mayor que la del intermediario **C**, esta diferencia en energía hace poco probable que la reacción evolucione al resto de intermediarios propuestos para este mecanismo.

En presencia de la base, carbonato de cesio, la reacción de ciclación intramolecular catalizada por paladio presentó una barrera de 39 kcal/mol y 37.2 kcal/mol para la obtención de paulona

y dimetil paulona, respectivamente. Esta etapa resultó ser del tipo concertada; por una parte la base se encarga de abstraer al átomo de hidrógeno enlazado al C(13), mientras que el átomo de Pd se enlaza a dicho átomo de carbono.

Aun cuando no fue posible detectar el estado de transición asociado a la sustitución del bromo por el grupo CO₃ en los mecanismo M2 y M3, los resultados obtenidos sugieren que la base puede jugar un papel determinante en el proceso global de ciclación, ya que esta sustitución conduce a la formación de un intermediario para el cual sí se detectaron trayectorias energéticamente viables para la ciclación. Además, el valor numérico pequeño en las frecuencias vibracionales de los intermediarios en la reacción de sustitución sugiere que dicha reacción podría ocurrir en ausencia de una barrera de energía. Aunque no se llevaron a cabo estudios que sean concluyentes al respecto, de corroborarse, se tendrían completos los mecanismo M2 y M3, mostrando así que la base es esencial en la reacción de obtención de paulona y dimetil paulona al proporcionar trayectorias de reacción energéticamente más favorables que la del mecanismo M1. No existen diferencias significativas, energía de intermediarios y barreras de reacción, entre el mecanismo de obtención de paulona y dimetil paulona a partir de diferentes intermediarios.

Por análisis comparativo, se observó un incremento general en la energía de los orbitales moleculares ocupados con contribuciones metálicas importantes del sistema con base, respecto al sistema bromado. Esto está relacionado con la mayor capacidad del primero para activar el enlace C-H en el proceso de abstracción y ciclación. Los resultados obtenidos del presente estudio son consistentes con las determinaciones experimentalmente realizadas por Zárraga y colaboradores para esta interacción.

Se tienen como perspectivas del trabajo hacer cálculos de punto simple utilizando otro funcional como los propuestos por Truhlar (funcionales meta-GGA) tales como M06 o M06-L (ambos son buenos, incluso pueden ser mejores que el funcional B3LYP, para la descripción de metales de transición). Además, se desea utilizar conjunto de base más grande como def2tzvp (aunque en la mayoría de ocasiones los funcionales DFA (Density Functional Approximation, por sus siglas en inglés) no son sensibles al cambio a una base más grande. Asimismo, se plantea la posibilidad de incorporar funciones difusas para los átomos de oxígeno en la base carbonato de cesio, esto con la finalidad de describir de mejor manera la etapa de sustitución del átomo de bromo, en el producto de adición oxidativa, por el carbonato de cesio. Por último, explorar la superficie de energía potencial para hallar la trayectoria que conecta a producto de adición oxidante y el producto de la reacción de sustitución del átomo de Br por la base carbonato de cesio de los perfiles M2 y M3.

APÉNDICE

A. Energía de Dispersión

Las interacciones de largo alcance pueden dividirse globalmente en tres tipos: energía electrostática, energía de inducción y energía de dispersión [63]. La *dispersión* tiene una naturaleza cuántica, y es un fenómeno bastante específico. La energía de dispersión principalmente está determinada por las fluctuaciones temporales de la densidad electrónica de una molécula. Estas fluctuaciones causan la redistribución de la densidad electrónica la cual induce momentos dipolares (o momentos dipolo de orden más altos) instantáneos los cuales a su vez inducen dipolos en otras moléculas. La interacción entre estos momentos dipolo fluctuantes determina la energía de dispersión. A menudo decimos que la energía de dispersión es un resultado directo de la correlación electrónica de largo alcance.

La energía de dispersión se escribe usualmente como una serie con coeficientes C_n llamados *coeficientes de dispersión*,

$$E_{disp} = - \sum_{n=6}^{\infty} \frac{C_n}{R^n} = - \frac{C_6}{R^6} - \frac{C_8}{R^8} - \frac{C_{10}}{R^{10}} - \dots$$

El término C_6/R^6 corresponde a la interacción dipolo-dipolo, C_8/R^8 a la interacción dipolo-cuadrupolo y el término C_{10}/R^{10} a las interacciones dipolo-octopolo y cuadrupolo-cuadrupolo. Es importante mencionar que el término principal en la interacción de dispersión corresponde siempre a la interacción dipolo-dipolo, a grandes distancias el término C_6/R^6 da la contribución principal.

Una de las mayores deficiencias en la mayoría de los funcionales discutidos hasta el momento es su pobre desempeño en el tratamiento de las interacciones de dispersión de London entre átomos no enlazados.

En principio, la teoría de DFT (exacta) es capaz de ofrecernos fuerzas de dispersión; sin embargo, al usar funcionales de correlación aproximados no recuperamos toda esta información en ciertos sistemas, en especial, aquellos de gran tamaño molecular. Cualitativamente, algunos funcionales proporcionan potenciales de interacción correctos para compuestos débilmente enlazados a distancias de equilibrio, y, aunque estos funcionales, altamente parametrizados (como algunas clases de funcionales de Minnesota, por ejemplo, el funcional M06-2X), han sido di-

señados para considerar efectos de dispersión de rango medio, hoy en día es claro que todos los funcionales semilocales (o locales) y funcionales híbridos convencionales (que incluyen intercambio HF no local) no pueden proporcionar la dependencia asintóticamente correcta $-C_6/R^6$ de la energía de interacción de dispersión en la distancia inter-atómica(molecular) R . Es desconocido cómo esto afecta a las moléculas donde hay un importante traslape de la densidad electrónica; no obstante, hay una clara correlación de la incapacidad de describir fuerzas de van der Waals con el comportamiento de un funcional de correlación GGA en la región de densidad baja y gradiente reducido de densidad alta [64]. El fracaso de LDA y GGA para dar la energía correcta para dos densidades fijas a distancias grandes condujo a algunas correcciones simples en los funcionales. Se propuso añadir un par de correcciones empíricas con la forma

$$E_{xc}^{disp}(\mathbf{R}) = -s_6 \sum_{ij} \left[\frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} \right] f^{damp}(\mathbf{R}_{ij})$$

donde $f^{(damp)}$ es una función exponencial de amortiguamiento y s_6 es un factor de escalamiento dependiente del conjunto de base y del funcional. Estas expresiones son funcionales de la geometría nuclear y no únicamente de la densidad.

La expresión anterior se ha extendido para incluir correcciones de orden más grande

$$E_{xc}^{disp}(\mathbf{R}) = -s_6 \sum_{ij} \left[\frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{C_8^{ij}}{R_{ij}^8} + \frac{C_{10}^{ij}}{R_{ij}^{10}} \right] f^{damp}(\mathbf{R}_{ij})$$

Una de las mayores preguntas en la aplicación de estos métodos es el origen de los coeficientes C_6 . Estos coeficientes pueden derivarse a partir de información experimental o calcularse usando métodos ab initio. Existen numerosos coeficientes C_6 tabulados los cuales, junto con una función apropiada de amortiguamiento, permiten aplicar las expresión mostradas a una amplia cantidad de aplicaciones químicas interesantes. Sin embargo, los coeficientes C_6 pueden variar considerablemente dependiendo del ambiente químico (por ejemplo enlaces sp^2 vs. enlaces sp^3). No es claro cómo se tiene que asignar el ambiente de enlace para aplicar el coeficiente C_6 correcto. Grimme ha extendido esta idea para cubrir completamente la tabla periódica y para cubrir diferentes situaciones de enlace [65,66]. Estos funcionales son a menudo denotados por el nombre de DFT-D. Después de las dos primeras versiones en 2004 (DFT-D1) y 2006 (DFT-D2), el grupo de Grimme propuso, para tomar en cuenta la corrección por dispersión, una variante conocida como DFT-D3 la cual, comparada con las versiones pasadas, contiene más ingredientes ab initio y está caracterizado por menos empirismo. Asimismo, DFT-D3 cubre más elementos (H-Pu) que las primeras versiones y en general funciona mejor, en particular

para sistemas metálicos. En el método DFT-D3 propuesto por Grimme [67], la energía total DFT-D3 está dada por

$$E_{DFT-D3} = E_{KS-DFT} + E_{disp}$$

donde E_{KS-DFT} es la energía usual auto-consistente KS obtenida por algún DF (Density Functional), y E_{disp} es la corrección por dispersión como una suma de energías de dos y tres cuerpos,

$$E_{disp} = E^{(2)} + E^{(3)}$$

con el término más importante de dos cuerpos dado por

$$E^{(2)} = \sum_{AB} \sum_{n=6,8,10,\dots} C_n^{AB} \frac{s_n}{r_{AB}^n} f_{d,n}(\mathbf{r}_{AB})$$

En esta expresión la primera suma corre sobre todos los pares de átomos en el sistema, el coeficiente C_n^{AB} denota el promedio (isotrópico) de los coeficientes de dispersión de n-ésimo orden ($n = 6, 8, 10, \dots$) para el par de átomos AB y r_{AB} es su distancia internuclear, estos coeficientes dependen de la esfera de coordinación de cada átomo dentro de una molécula. Los factores de escalamiento s_n son ajustados sólo para $n > 6$ para asegurar la exactitud asintótica la cual se cumple cuando C_6^{AB} es exacto. Esta es una diferencia fundamental respecto de los métodos DFT-D1 y DFT-D2, donde, en general, s_6 no es igual a la unidad y sólo se obtiene un valor asintótico escalado. Después de algunas pruebas se encontró que los términos para $n > 8$ en $E^{(2)}$ conducen a un método inestable en situaciones más complicadas y no mejoran considerablemente los resultados para ciertas moléculas, por lo que, se decide truncar la suma después de $n = 8$. Para evitar singularidades cercanas para r_{AB} pequeñas y efectos de doble conteo de correlación a distancias intermedias, se usan funciones de amortiguamiento $f_{d,n}$ las cuales determinan el rango de la corrección de dispersión. La elección de la función de amortiguamiento es una variante por Chai y Head-Gordon la cual resulta ser numéricamente estable y también conveniente para órdenes de dispersión más altos. Las funciones $f_{d,n}$ están dadas por

$$f_{d,n}(\mathbf{r}_{AB}) = \frac{1}{1 + 6(\mathbf{r}_{AB}/(s_{r,n} R_0^{AB}))^{-\alpha_n}}$$

donde $s_{r,n}$ es el factor de escalamiento dependiente del orden y R_0^{AB} es el radio de corte. Este tipo de escalamiento se introdujo para adaptar la corrección a rangos de distancias pequeños y

medios a la forma específica del funcional elegido. En lugar de usar una fórmula de interpolación derivada empíricamente (como en DFT-D2), los coeficientes de dispersión C_n^{AB} son calculados ab initio por (TD)DFT. Por ejemplo, el punto de partida para los coeficientes C_6^{AB} tenemos la fórmula de Casimir-Polder,

$$C_6^{AB} = \frac{3}{\pi} \int_0^\infty \alpha^A(i\omega)\beta^B(i\omega) d\omega$$

donde $\alpha^A(i\omega)$ es la polarizabilidad dipolar promedio con frecuencia imaginaria ω . Los coeficientes de ordenes más altos son calculados recursivamente de acuerdo con

$$C_8^{AB} = 3C_6^{AB} \sqrt{Q^A Q^B}, \quad C_{10}^{AB} = \frac{49}{40} \frac{(C_8^{AB})^2}{C_6^{AB}} \quad y \quad C_{n+4} = C_{n-2} \left(\frac{C_{n+2}}{C_n} \right)^3$$

Análogamente como para el término de pares $E^{(2)}$, se aplica el concepto de amortiguamiento de corto alcance para obtener una fórmula para la contribución de energía no aditiva $E^{(3)}$,

$$E^{(3)} = \sum_{ABC} f_{d,(3)}(\bar{r}_{ABC}) E^{ABC}$$

donde la suma es sobre todas las triadas átomos ABC en el sistema y el radio promediado geoméricamente \bar{r}_{ABC} se usa como una función de amortiguamiento. En general, la energía de tres cuerpos es insignificante para moléculas con menos de 10 átomos y puede omitirse (aunque para complejos más grandes puede ser substancial).

El término E^{ABC} en la expresión anterior es

$$E^{ABC} = \frac{C_9^{ABC} (3 \cos\theta_a \cos\theta_b \cos\theta_c + 1)}{(r_{AB} r_{BC} r_{CA})^3}$$

donde $\cos\theta_a$, $\cos\theta_b$ y $\cos\theta_c$ son los ángulos internos del triángulo formado por r_{AB} , r_{BC} , y r_{CA} ; y C_9^{ABC} es la constante dipolo-triple. Debido a que la contribución total de tres cuerpos es típicamente menor que el 5-10% de E_{disp} , parece razonable aproximar los coeficientes C_9^{ABC} por un promedio geométrico como

$$C_9^{ABC} \approx -\sqrt{C_6^{AB} C_6^{AC} C_6^{BC}}$$

Al final, podemos decir que el método DFT-D3 es un método robusto, estable numéricamente, fácilmente programable, muy rápido y permite el cálculo directo de gradientes analíticos (fuerzas). Todos los parámetros de entrada (radios de corte y coeficientes de dispersión) son calculados con métodos ab initio (por KS-DFT/TDDFT) usando conjunto de bases AO exten-

didias cercanos al límite. La principal ventaja conceptual es el uso de coeficientes de dispersión dependientes de la estructura que se basan en cálculos precisos a primeros principios (TDDFT). Este nuevo método ha sido probado a fondo no sólo sobre complejos orgánicos comunes y complejos enlazados no covalentemente sino también sobre sistemas metálicos, pesados, largos e infinitos.

B. Efecto del solvente en química (Modelos de solvatación continuo)

Por siglos se sabe que el solvente puede afectar las propiedades de las sustancias químicas. Un gran descubrimiento en este sentido fue que las fuerzas electrostáticas inducidas entre el soluto y las moléculas del solvente jugaban el papel más importante detrás de los efectos del solvente. Las propiedades moleculares calculadas computacionalmente son apropiadas para moléculas en fase gaseosa (no a altas presiones). La función de onda electrónica molecular y todas las propiedades moleculares en solución difiere en cierta medida de su contraparte en fase gas. Hoy en día se encuentra que el entorno del solvente tiene influencia en la estructura, energía (energías de reacción y activación, y energías de enlace), espectros (rotacionales, vibracionales y electrónicos) y otras propiedades del soluto. Por lo tanto, estos efectos deben ser tomados en cuenta en química computacional cuando modelamos reacciones en ambientes realistas. Para ver como surgen las interacciones entre el soluto y el solvente consideremos una solución diluida de una molécula polar de soluto en un solvente polar. El momento dipolo de una molécula de soluto inducirá un momento dipolo en cada una de las moléculas de solvente que el cual se añade al momento dipolo permanente ya existente. El resultado neto es que el solvente adquiere una polarización de bulto debido a las orientaciones que presenta el solvente alrededor de la molécula del soluto así como los efectos de inducción ya mencionados. El solvente polarizado genera un campo eléctrico, llamado campo de reacción (en inglés: *reaction field*) en cada molécula de soluto. Lo importante a considerar ahora es que este campo de reacción distorsiona la función de onda electrónica molecular del soluto de aquella en fase gas, de este modo, se produce un momento dipolo el cual se añade al momento dipolo permanente que tiene la molécula del soluto en fase gaseosa. Este incremento en el momento dipolo de la molécula del soluto producirá una nueva polarización del solvente y así sucesivamente. Debido al momento dipolo adicional por el campo de reacción del solvente, una molécula polar tendrá un momento dipolo más grande en un soluto polar que en fase gaseosa. Además, el momento dipolo de una molécula de soluto

fluctuará con el tiempo debido también a las fluctuaciones en las orientaciones de las moléculas cercanas del solvente.

Hay dos maneras básicas para tratar computacionalmente la solvatación: explícita e implícitamente. La microsolvatación, o solvatación explícita, coloca moléculas individuales de solvente alrededor de la molécula de soluto (en cálculos mecanocuánticos, se modelan pocas moléculas de solvente, típicamente alrededor de una a diez). La solvatación continua, o solvatación implícita coloca la molécula de soluto, encerrada en una cavidad, en un medio continuo el cual simula el *mar* de moléculas de solvente (el uso de un continuo en lugar de moléculas individuales de solvente es la mejor manera de promediar el efecto de un gran número de moléculas de solvente). Este último modelo es, por mucho, la manera más fácil y más popular para tratar los efectos del solvente. Es por esta razón que abundaremos, en esta tesis, sobre el modelo continuo. En el modelo continuo, el algoritmo en cuestión coloca el soluto en una cavidad (con una forma y tamaño dados) en un medio de solvente, y se calcula la energía de interacción entre la cavidad con el soluto y el solvente. La cavidad más simple para una molécula de soluto es una con forma esférica, la siguiente forma en complejidad es una elipsoidal. La forma y el tamaño de la cavidad definen el área superficial accesible para el solvente (SASA, por sus siglas en inglés), que es una cantidad necesaria para el método. Una medida más realista de SASA es la superficie definida por una esfera que rueda sobre la superficie molecular. Una vez que se obtiene una cavidad correspondiente a una SASA más realista, se calcula la energía de interacción de la molécula de soluto con el solvente que ésta puede “ver”. Esta energía de interacción puede dividirse conceptualmente en los siguientes cuatro términos: la energía necesaria para hacer la cavidad en primer lugar (esta energía depende del tamaño del soluto); la energía de fuerzas débiles de dispersión soluto-solvente; la energía de reorganización del solvente (debido a las fuerzas de dispersión perturbadoras entre el soluto y el solvente); y la energía de interacción electrostática entre las cargas sobre el soluto y las cargas sobre las moléculas de solvente. El cálculo de la parte de la energía de interacción electrostática (cuarto término), usa como punto de partida la ecuación de Poisson, la cual relaciona el potencial electrostático ϕ de la distribución de carga ρ (densidad de carga) y la constante dieléctrica ε del medio^a; tanto ϕ y ρ (y posiblemente ε), varían de lugar a otro, y por tanto, el vector de posición:

$$\nabla^2\phi(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi\rho(\mathbf{r})}{\varepsilon}$$

^aLa constante dieléctrica ε (también llamada permitividad relativa) es una medida aproximada de la polaridad del solvente, un índice de cuál es su momento dipolar μ . Por ejemplo, para los solventes: pentano, $\mu = 0$ y $\varepsilon = 1,8$; dimetil sulfóxido (DMSO), $\mu = 1,85$ y $\varepsilon = 46,7$; agua, $\mu = 1,85$ y $\varepsilon = 80$. En la presente tesis se utilizó el disolvente N,N-dimetilformamida (DMF) con $\mu = 3,86$ y $\varepsilon = 37,22$

esta ecuación es válida para situaciones donde un medio dieléctrico circundante responde de manera lineal a la incorporación de la carga y bajo condiciones de fuerza iónica cero. Además, se piensa también que la distribución de carga del soluto se encuentra dentro de la cavidad, por lo tanto, hay dos regiones, una adentro de la cavidad y una afuera de ésta, en tal caso la ecuación de Poisson se escribe apropiadamente como

$$\nabla\varepsilon(\mathbf{r}) \cdot \nabla\phi(\mathbf{r}) = -4\pi\rho(\mathbf{r})$$

La clave para algoritmos del continuo actuales para el cálculo de las propiedades de una molécula en disolución es formular una solución para el operador hamiltoniano \hat{H} que incluya los términos de energía mencionados (además de los términos de energía cinética, atracción núcleo-electrón y repulsión electrón-electrón, usuales cuando se modela en el vacío). Con un conjunto de base $\{\phi_1, \phi_2, \dots\}$, se construye una matriz de Fock con elementos $\langle\phi_i|\hat{H}|\phi_j\rangle$.

El procedimiento SCF usual proporciona una función de onda y la energía para la molécula solvatada. La función de onda puede utilizarse para calcular propiedades, como el momento dipolo y espectros. Particularmente relevante para las interacciones soluto-solvente es el hecho de que la distribución de carga de la molécula de soluto $\rho(\mathbf{r})$ polariza el continuo del solvente en la pared de la cavidad, que a su vez altera $\rho(\mathbf{r})$, y así sucesivamente. Debido a la polarización de la pared de la cavidad estos métodos son conocidos como *métodos de continuo polarizado* (o por sus siglas en inglés: PCM), y debido a que la energía de interacción final debe ser calculada iterativamente, en este contexto el procedimiento SCF es llamado cálculo de *campo de reacción auto-consistente* (o por sus siglas en inglés: SCRF). Dentro del método SCRF de Onsager (1936), se encuentra que el potencial de interacción soluto-solvente \hat{V}_{int} que se añade al hamiltoniano electrónico ($\hat{H}^{(0)}$, en el vacío) tiene la forma

$$\hat{V}_{int} = -\hat{\boldsymbol{\mu}} \cdot \mathbf{E}_R, \quad \hat{\boldsymbol{\mu}} = -\sum_i \mathbf{r}_i + \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \mathbf{R}_{\alpha}$$

donde $\mathbf{E}_R = \frac{2(\varepsilon-1)\boldsymbol{\mu}}{(2\varepsilon+1)a^3}$ es el campo eléctrico en la cavidad esférica (campo de reacción) producido por la polarización del solvente; $\boldsymbol{\mu}$ es el momento dipolo de la distribución de carga molecular localizada en el centro de la cavidad; y a es el radio de la cavidad. Se encuentra, por ejemplo, que la ecuación de Hartree-Fock que involucran al electrón 1 (el orbital $\phi_i(1)$ en la presencia del campo de reacción) es:

$$\left[\hat{F}(1) + \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{E}_R \right] \phi_i(1) = \varepsilon_i \phi_i(1)$$

Diversos procedimientos SCRF están implementados en cálculos *ab initio*, semiempíricos y DFT. En esta tesis se hablará brevemente del modelo de solvatación que se usó en esta tesis (SMD).

El modelo de solvatación SMD (donde D denota que la densidad de carga del soluto no está representada de forma discreta, a diferencia de otros métodos donde el soluto está representado como una colección de cargas parciales atómicas en una cavidad) es un modelo universal de solvatación continua donde la palabra *universal* se refiere a que es aplicable a cualquier tipo de soluto cargado o no cargado en cualquier solvente o medio líquido del que sólo se conocen pocos descriptores (como el índice de refracción, tensión superficial de bulto, etc.) [68]. El modelo SMD directamente calcula la energía libre de solvatación de un proceso de solvatación ideal que ocurre a concentración fija (por ejemplo, a partir de un gas ideal a una concentración de 1 mol/L a una solución ideal a una concentración de fase líquida de 1 mol/L) a 298 K, pero ésta puede convertirse mediante fórmulas termodinámicas estándar una energía libre de solvatación del estado estándar. El modelo SMD separa la energía libre de solvatación a concentración fija en dos componentes principales. La primera es la contribución electrostática de bulto que surge de un tratamiento SCRF. El tratamiento SCRF implica la integración de la ecuación dieléctrica no homogénea de Poisson para la electrostática del bulto en términos del modelo PCM y el protocolo COSMO (en inglés: conductor-like screening model) de Klamt y Schuurmann [69] con el factor de escalamiento modificado COSMO sugerido por Stefanovich y Truong [70], y al usar el radio atómico intrínseco de Coulomb (es el radio de cavidades esféricas centradas en los núcleos del soluto que, superpuestas, permiten definir la frontera entre la cavidad del soluto y el continuo del solvente) de ciertos átomos. Este radio ha sido optimizado para H, C, N, O, F, Si, P, S, Cl y Br. La segunda contribución a la energía libre de solvatación a concentración fija es la que surge de las interacciones de corto alcance entre el soluto y las moléculas de solvente en la primera capa de solvatación. Esta contribución no electrostática es etiquetada como CDS (C representa la formación de la cavidad, D interacciones de dispersión y S los cambios en la estructura del solvente), y es una suma de términos que son proporcionales (con constantes dependientes de la geometría llamadas tensiones superficiales atómicas) a las SASA de los átomos individuales de soluto. Tanto los radios atómicos intrínsecos de Coulomb y los coeficientes de tensión superficial atómicos son optimizados con 6 métodos de estructura electrónica: M05-2X/MIDI!6D, M05-2X/6-31G*, M05-2X/6-31G+G**, M05-2X/cc-pVTZ, B3LYP/6-31G* y HF/6-31G*. De esta manera, la energía libre de solvatación (energía de transferencia de la fase gaseosa a la fase condensada) es:

$$\Delta G_S^0 = \Delta G_{ENP} + \Delta G_{CDS} + \Delta G_{conc}^0$$

el subíndice ENP denota los componentes electrónicos, nucleares y de polarización de la energía libre. El último término en la expresión de arriba (que a veces se toma como cero) se debe al cambio de concentración del estado estándar cuando pasa de la fase gaseosa a la fase líquida.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Grant, K. M.; Mottram, J. C.; Kunick, C.; Meijer, L. *J. Biol. Chem.* (2002), 277, 25493.
- [2] Kunick, C.; Schultz, C.; Lemcke, T. *Biorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 567.
- [3] Sielecki, T. M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* (2000), 43, 1.
- [4] Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Kunick, C. *J. Med. Chem.* (1999), 42, 2909.
- [5] Kozikowski, A. P.; Ma, D.; Romeo, E. *J. Chem., Int. Ed. Engl.* (1992), 31, 1060.
- [6] Baudoin, O.; Cesario, M.; Guenard, D. *J. Org. Chem.* (2002), 67, 1199.
- [7] Zárraga, J. G.; Montelongo, A. L.; Covarrubias, A.; Romero, M. *Tetrahedron Letters* (2006), 47, 7987-7989.
- [8] Joucla, L; Popowycz, F; Lozach, O. *Helvetica Chimica Acta* (2007), 90, 753-763.
- [9] Joucla, L; Putey, A; Joseph, B. *Tetrahedron Letters* (2005), 46, 8177-8179.
- [10] Bremner, J. B.; Sengpracha, W. *Tetrahedron* (2005), 61, 5489-5498.
- [11] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* (2000), 100, 3009-3066.
- [12] Miyaura, N. *Journal of Organometallic Chemistry* (2002), 653 54-57.
- [13] Braga, A. C.; Morgon, N.; Ujaque, G. *J. Am. Chem. Soc.* (2005), 127, 9298-9307.
- [14] Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 972-980.
- [15] Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* (1994), 116, 6985-4986.
- [16] Rousseaux, S.; Davi, M.; Kreutzer, J. S.; Pierre, C. *J. Am. Chem. Soc.* (2010), 132, 10706-10716.
- [17] García-Cuadrado, D.; Braga, A.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 1066-1067.
- [18] García-Cuadrado, D.; Braga, A.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* (2007), 129, 6880-6886.
- [19] Ozdemir, I.; Demir, S.; Cetinkaya, B., Gourlaouen, C. *J. Am. Chem. Soc.* (2008), 130, 1156-1157.
- [20] Gorelsky, S. I.; Lapointe, D.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* (2008), 130, 10848-10849.
- [21] Lafrance, M.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* (2008), 130, 10848-10849.
- [22] Pascual, S.; de Mendoza, P.; Braga, A. *Tetrahedron* (2008), 64, 6021-6029.
- [23] Li, Z.; Fu, Y.; Guo, Q.; Liu, L. *Organometallics* (2008), 27, 4043-4049
- [24] Lafrance, M.; Rowley, C.; Woo, T.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* (2006), 128, 8754-8756.

-
- [25] Yu, H.; Jiang, Y.; Fu, Y.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* (2010), *132*, 18078-18091.
- [26] Davies, D.; Donald, S.; Macgregor, S. *J. Am. Chem. Soc.* (2005), *127*, 13754-13755.
- [27] Gómez, M.; Granell, J.; Martinez, M. *Organometallics* (1997), *16*, 2539-2546
- [28] Chen, X.; Engle, K.; Wang, D.; Yu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* (2009), *48*, 5094-5115. [29] I. N. Levine *Quantum chemistry*, 4th ed., Pearson (2013)
- [30] R. McWeeny. *Methods of molecular quantum mechanics*, 2a ed., Academic Press (2001)
- [31] R. K. Prasad *Quantum Chemistry*, 4th ed., New Age Science, (2009)
- [32] A. Szabo, N. S. Ostlund *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications Inc., (1992).
- [33] Burke, K. *J. Chem. Phys.* (2012), *136*, 150901.
- [34] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* (1964), *136*, B864.
- [35] Kohn, W.; Sham, L. *J. Phys. Rev.* (1965), *140*, A1133.
- [36] Pribram-Jones, A.; Gross, D. A.; Burke, K. *Annual Review of Physical Chemistry* (2015), *66*, 283-304.
- [37] Thomas, L.H. *Proc Cambridge Phil Soc* (1927), *23*, 542-548.
- [38] Zupan, A.; Causa, M. *International Journal of Quantum chemistry* (1995), *56*, 337-344.
- [39] Jones, R.; Gunnarsson, O. *Rev. Mod. Phys.* (1989) *61*, 689.
- [40] Dirac, P. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* (1930), *26*, 376.
- [41] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *J. Phys.* (1980), *58*, 1200.
- [42] Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* (1992), *45*, 13244.
- [43] Kurth, S.; Perdew, J. P. *International Journal of Quantum chemistry* (1999), *75(4-5)*, 889-909.
- [44] Boese, A. D.; Doltsinis, N. L.; Handy, N. C. *J. Chem. Phys.* (2000), *112*, 1670.
- [45] Perdew, J. P. *Phys. Rev. Lett.* (1985), *55*, 1665, 2370(E).
- [46] Gunnarsson, O.; Lundqvist, B. I. *Phys. Rev. B* (1976), *13*, 4274.
- [47] Oliver, G. L.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. A* (1979), *20*, 397.
- [48] Levy, M.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. A* (1985), *32*, 2010.
- [49] Levy, M. and Perdew, J. P., *Phys. Rev. B* *48*, 11638 (1993).
- [50] Lieb, E. H.; Oxford, S. *Int. J. Quantum Chem.* (1981), *19*, 427.
- [51] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* (1988), *38*, 3098.
- [52] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* (1986), *33*, 8822-8824.
- [53] Perdew, J.P.; Chevary, J. A.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* (1992), *46*, 6671.
- [54] Dobson, J. F.; Vignale, G.; Das, M. P. *Electronic Density Functional Theory* (1998), 1 ed., NY, Plenum, 81-111.
-

-
- [55] Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* (1988), 37, 785.
- [56] Colle, R.; Salvetti, D. *Theor. Chim. Acta* (1975), 37, 329.
- [57] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* (1996), 77, 3865.
- [58] Perdew, J. P.; Schmidt, K. *AIP Conference Proceedings* (2001), 577, 1-20.
- [59] Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* (2003), 91, 146401.
- [60] Perdew, J. P.; Kurth, S.; Zupan, A.; Blaha, P. *Phys. Rev. Lett.* (1999), 82, 2544, 5179(E).
- [61] Becke, A. D. *The Journal of Chemical Physics* (1993), 98(7), 5648-5652.
- [62] Hertwig, R. H.; Koch, W. *Chemical Physics Letters* (1997), 268, 345-351.
- [63] I.G. Kaplan *Intermolecular Interactions: Physical Picture, Computational Methods and Model Potentials*, Wiley, 2006.
- [64] Cohen, A.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W. *Chem. Rev.* (2012), 112, 289-320.
- [65] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* (2004), 25, 1463.
- [66] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* (2006), 27, 1787.
- [67] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* (2010), 132, 154104.
- [68] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* (2009), 113, 6378-6396.
- [69] Klamt, A.; Schuurmann, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1993), 799-805.
- [70] Truong, T. N.; Stefanovich, E. V. *J. Chem. Phys.* (1995), 103, 3709.
- [71] Gaussian 09, Revision E.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.