



Universitat Autònoma de Barcelona

**Estudios mecanísticos de metátesis de olefinas con
catalizadores tipo Grubbs-Hoveyda: activación y
recuperación del precursor y selectividad del ciclo
catalítico**

Francisco Núñez Zarur

Tesis Doctoral

Estudios de Doctorado en Química

Directores

Xavier Solans Monfort

Luis Rodríguez Santiago

Departamento de Química

Facultad de Ciencias

2012



Universitat Autònoma de Barcelona

Memòria presentada per aspirar al Grau de Doctor per Francisco Núñez Zarur

Francisco Núñez Zarur

Vist i plau

Xavier Solans Monfort

Luis Rodríguez Santiago

Bellaterra, 13 de Juny de 2012

A mi madre

Agradecimientos

Aunque suene muy trillado decirlo, esta es la parte de la tesis que se me ha hecho más difícil de escribir. Plasmar en pocas páginas tantos sentimientos y emociones hacia tantas personas es una tarea complicada. Hay mucho que expresar, pero poco espacio para ello. Sin embargo, haré un esfuerzo para homenajear a todas aquellas personas que de alguna u otra manera pusieron su granito de arena para hacer este período aquí en la Autónoma y en Barcelona en general fuera más llevadero. Esta tesis ha sido posible gracias a la presencia de personas que estuvieron siempre prestas a ayudar cuando más lo necesité.

Quiero empezar por agradecer a Dios por darme la oportunidad de subir un peldaño más en mi formación profesional. El hecho de estar aquí sentado escribiendo estos agradecimientos es prueba de su infinita voluntad para ayudarme a cumplir esta tarea.

Deseo también hacer una mención especial y agradecer a mis directores, Xavi y Luis, por introducirme en el emocionante mundo de la metátesis y darme la oportunidad de realizar mi tesis doctoral aquí en el grupo. Sin duda, su dirección fue un gran estímulo para ayudarme en mi formación como investigador. Igualmente, quiero agradecer a Mariona, por ofrecerme la oportunidad de ser parte del grupo GETAB. Definitivamente, mi estancia en el grupo ha sido una de las mejores experiencias que he tenido, todo esto unido al soporte del grupo para mi asistencia a encuentros y eventos científicos que me han ayudado de manera considerable a abrir mi mente y despertar mi curiosidad como estudiante e investigador. Igualmente, quiero agradecer también a la Universidad Autónoma de Barcelona por otorgarme la beca predoctoral PIF para la realización de esta tesis.

Quiero hacer una dedicación especial a la gente del grupo. A Albert, a Javi, que recién empezará su doctorado y quien le deseo todos los éxitos del mundo, y a

Andrea, muchos éxitos también en este camino de la química computacional que recién inicia. A Carles, nuestro *sysadmin*, por estar siempre ahí dispuesto a ayudarme en todo lo que necesité, e incluso en cosas que iban más allá de sus funciones. A los demás del grupo que ya no están. A Fede, a Raquel, a Pierre, a Xavi Bagán, Marc Noguera.

Igualmente, debo mencionar a algunas personas que, además del ámbito universitario, compartieron conmigo grandes momentos por fuera de la U. Quiero agradecer al Juanma, por todos esos buenos momentos, incluidos los la playa y la piscina, en los cuales observábamos muy buenos 'paisajes'. A ti Juanma, algún día te regalaré una buena balsa, y espero que esta no se la lleve el viento (literalmente hablando). A Gemma, por compartir muchos buenos momentos, incluidas las fiestas en el piso Av Roma 50, son sancocho y arroz con coco incluido. También quiero mencionar a la gente de la *unitat*. A los *transmet*, a Max, Sergi, Laia, la Eli, Manu, Victor, Gabor, y los que ahora no están, Luca, Salva, Aleix, con quienes compartí mucho tiempo a mi llegada. A la gente del grupo *dynamics*, con quienes tengo muy buenos recuerdos. A Marc, Ajax y Carlos. También quiero agradecer a los *dynamics* que ya no están. A Juanmita, Edgar, y Lea, con quienes pasé muy buenos momentos a la hora de la comida, escuchando los chistes de Juanmita. También quiero agradecer a Katerine, Juan Felipe y Lynay, por todas esas conversaciones que le hacen olvidar a uno el mundo científico y concentrarse en temas más políticos, y por que no, frívolos.

Quiero mencionar también a algunas personas que no son parte de la química, pero sin duda han contribuido a mi bienestar durante estos años. Quiero agradecer a Matías, a Luciana, a Ana, a Roberto, por todas las fiestas en Barcelona y la comida mexicana. Y a Lola, por esos maravillosos asados primaverales que se curra cada año. También debo mencionar aquí a mi gente colombiana en Tarragona, con quienes pasé grandes momentos en la ciudad y lo mejor de todo, en la *Isla del Mojito*. Quiero mencionar a Ramón, a John, a Judith, a Fernando el barranquillero y Pedro y Alejandro. También quiero agradecer a otros colegas colombianos en España, que de una u otra forma me hicieron pasar buenos momentos. Sin duda debo mencionar a Isaías, el

hombre de las arepas con huevo, a Isaura, Andersson (con doble 'ese'), a Malka, Renzo, Heydi, y Karen. A ustedes Heydi y Karen, gracias por su hospitalidad en Madrid.

También quiero agradecer a la gente más cercana a mí en los momentos extra-universitarios. A Cesar, a Orlando y a Isabel, por haber pasado esos buenos momentos en nuestro piso y por todo el apoyo en los momentos más críticos. A Hansel, por ser buena compañía en nuestros viajes de congreso, que a su vez se convertían en viajes de turismo. Ahh, y sobretodo por todo el cubaneo en París. También quiero mencionar a Betty, la niña de la casa, a quien agradezco todo el apoyo y las sonrisas que me sacó en los peores momentos. Sin duda es algo que difícilmente olvidaré. A Areli, gracias también por compartir momentos tan preciados como los encuentros con comida mexicana incluida.

Quiero mencionar también a mi gran amigo Jorge Alí, con quien he compartido grandes aventuras tanto en Colombia como en España. A tí, Alí, gracias por todos los buenos momentos que pasamos y sobre todo por esa chispa de alegría que siempre imprimes en la gente. Y gracias también por todo el apoyo que me brindaste cuando llegué a España.

Es cierto que existen personas que aun estando lejos han hecho de mi estancia aquí un mejor momento. Quiero agradecer a mi familia por todo su infinito apoyo en los momentos que mas los necesité. A mis hermanos, le dedico este triunfo y es para ustedes con todo mi amor.

Y sin duda alguna, quiero mencionar al final a la persona que le debo la vida y quien ha sido el motor para que yo lograra todo lo que he logrado. Quiero agradecer a mi madre, por todo ese soporte que me dio desde mis primeros años, por ser una luchadora incansable y por heredarme su tenacidad y empeño cuando se quiere hacer cumplir un sueño. No tengo la menor duda de que sin su apoyo e incondicionalidad, en estos momentos no escribiría estas palabras. A ti, mamá, infinitas gracias te doy por todo el amor y dedicación que tuviste conmigo y por ayudarme a ser mejor persona. Creo que no cabe emoción humana en estas palabras para expresarte todo mi amor. Gracias por todo.

Prólogo

La presente tesis doctoral está dedicada al estudio de diversos mecanismos de metátesis de olefinas, específicamente, la metátesis de eninos y dienos. La importancia de este tipo de reacciones radica básicamente en su aplicación directa en gran cantidad de procesos que van desde la industria petroquímica al diseño de moléculas con actividad biológica, pasando por aquellas que tienen fines farmacéuticos. A lo largo de los últimos años se han alcanzado avances significativos en diversos aspectos relacionados con la metátesis, especialmente en el diseño de catalizadores y estudios de los mecanismos. No obstante, persisten en la literatura algunos interrogantes y aspectos que han sido objeto de intenso debate, por lo cual en este trabajo se pretende contribuir al esclarecimiento de dichos interrogantes.

La presente tesis se divide en 7 capítulos. El capítulo 1 presenta una introducción general de las reacciones de metátesis y de los procesos relacionados, así como del desarrollo histórico de dichas reacciones. En el capítulo 2 se plantean el problema a estudiar y los objetivos específicos que se pretenden alcanzar. El capítulo 3 trata sobre los métodos teóricos y computacionales empleados para la consecución de los objetivos propuestos. Este capítulo en particular, aunque describe con rigurosidad los fundamentos teóricos en los cuales se basó la metodología de esta tesis, puede ser leído y comprendido por cualquier químico, no solo un químico teórico y/o computacional. A partir de aquí se exponen los resultados obtenidos. Cada capítulo de resultados consta de una breve introducción específica del tema a tratar, un apartado sobre la metodología usada, una sección de resultados y discusión y finalmente unas conclusiones. En el capítulo 4 se estudian los procesos de activación de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda y los efectos de la naturaleza de la olefina y del precursor en dichos procesos. El capítulo 5 presenta los resultados concernientes a los procesos de recuperación de diversos precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda en

reacciones de metátesis de eninos y dienos. El capítulo 6, por su parte, presenta un estudio de la selectividad en metátesis de eninos intramolecular, teniendo en cuenta los efectos de los sustituyentes del enino en dicha selectividad. Finalmente, el capítulo 7 presenta las conclusiones finales de toda la tesis. En el texto principal de esta tesis se incluyen todos los esquemas, figura y tablas relevantes para exponer los resultados obtenidos, sin embargo, algunas figuras y apartados complementarios son expuestos en los apéndices, según el capítulo de resultados que corresponda.

Al inicio de este trabajo se anexa una lista de abreviaturas de algunos términos que aparecen a lo largo del texto. En algunos casos, la sigla o abreviatura hace referencia a los términos en inglés, como usualmente se encuentran en la literatura. Otras abreviaturas simplemente hacen referencia a términos en idioma español.

Esta tesis doctoral se pudo realizar gracias al apoyo de la Universitat Autònoma de Barcelona, a través de la beca con referencia 403-04-1/08 para Personal Investigador en Formación (PIF). Igualmente se agradece todo el soporte del grupo GETAB (Computational Studies of (Bio)inorganic Systems) de la Universitat Autònoma de Barcelona y del Consorci Centre de Supercomputació de Catalunya (CESCA), por los recursos computacionales provistos para la consecución de esta tesis.

Francisco Núñez Zarur
Barcelona, Junio 2012

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Significado
BPT	Bipirámide trigonal
CM	Cross metathesis
COSMO	Conductor-like Screening Model
C-PCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model
DCPD	Endo-diciclopentadieno
DFT	Density functional Theory
Dipf	2,6-diisopropilfenil
ECP	Effective Core Potential
EYCM	Enyne cross metathesis
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian-type Orbital
HCV	Virus de la hepatitis C
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
Mes	Mesitil=2,4,6-trimetilfenil
NBO	Natural Bond Orbital
NHC	Carbenos N-heterocíclico
OCT	Olefins Conversion Technology
PBC	Pirámide base cuadrada
PCM	Polarizable Continuum Model
RCDEM	Ring closing diene metathesis
RCEYM	Ring closing enyne metathesis
ROMP	Ring opening metathesis polymerization

SCF	Self-Consistent Field
SCRF	Self-Consistent Reaction Field
SEP	Superficie de Energía Potencial
SHOP	Shell Higher Olefin Process
STO	Slater-type Orbital
UV-Vis	Ultravioleta-visible

Contenido

Capítulo 1: Metátesis de olefinas: aspectos fundamentales	1
1.1. Generalidades de la metátesis de olefinas	3
1.1.1. Aplicaciones	4
1.2. Perspectiva histórica de la metátesis de olefinas	7
1.2.1. Orígenes	7
1.2.2. Mecanismo	8
1.2.3. Carbenos	10
1.2.4. Sistemas catalíticos homogéneos. Desde el mecanismo de Chauvin hasta nuestros días	12
1.3. Tipos de reacciones de metátesis	19
1.3.1. Metátesis de dienos para la formación de anillos (RCDEM)	22
1.3.2. Metátesis de eninos para la formación de anillos (RCEYM)	24
Capítulo 2: Planteamiento del problema y objetivos	31
Capítulo 3: Descripción de la reactividad química en la metátesis de olefinas: aspectos computacionales	37
3.1. Métodos de Función de Onda	40
3.1.1. Funciones de Base	41
3.2. Métodos del Funcional de la Densidad	44

3.2.1. El primer teorema de Hohenberg y Kohn. Teorema de la existencia	44
3.2.2. El segundo teorema de Hohenberg y Kohn. Teorema variacional	45
3.2.3. El método de Kohn-Sham	46
3.3. Métodos para incluir la dispersión en los cálculos DFT	50
3.3.1. Corrección de dispersión ajustada de Truhlar. Los funcionales Minnesota	51
3.3.2. Corrección de dispersión empírica de Grimme	52
3.4. La Superficie de Energía Potencial (SEP)	53
3.5. Propiedades termodinámicas	54
3.6. Métodos para incluir el solvente en cálculos computacionales	55
Capítulo 4: Activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda	57
4.1. Generalidades y antecedentes	59
4.2. Modelos y estrategia computacional	64
4.2.1. Modelos	64
4.2.2. Detalles computacionales	65
4.2.3. Nomenclatura	66
4.3. Estructura del precatalizador de Grubbs-Hoveyda 1	66
4.3.1. Geometría	66
4.3.2. Estructura electrónica	68
4.4. Mecanismos de activación del precatalizador 1	69
4.4.1. Coordinación de la olefina a	69
4.4.2. Metátesis cruzada con la olefina a	76
4.4.3. Formación de la especie catalítica activa	82
4.4.4. Dependencia de los resultados obtenidos del tamaño de la base y del funcional	85
4.4.5. Mecanismo de activación alternativo con el enino a : la ruta <i>yne-then-ene</i>	88

4.4.6. Activación con el dieno b	91
4.4.7. Efecto del tamaño del grupo alcoxi en la energética de activación	95
4.4.8. Mecanismo de activación preferido	97
4.5. Activación de los precatalizadores 2-7	101
4.6. Consideraciones sobre precursores con ligandos fosfinas	106
4.7. Conclusiones	109
Capítulo 5: Recuperación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda	111
5.1 Generalidades y antecedentes	113
5.2. Modelos y estrategia computacional	120
5.2.1. Modelos	120
5.2.2. Detalles computacionales	120
5.2.3. Nomenclatura	122
5.3. Activación y recuperación de los precatalizadores 1 y 2 en RCDEM y RCEYM	122
5.3.1. Activación de 1 y 2 con a y b	123
5.3.2. Regeneración de 1 y 2 por <i>efecto boomerang</i>	126
5.4. Activación y recuperación de los precatalizadores 69 y 70 en RCDEM y RCEYM	130
5.4.1. Activación de 69 y 70 con a y c	131
5.4.2. Regeneración de 69 y 70 por <i>efecto boomerang</i>	134
5.5. Activación y recuperación del precatalizador 71 en RCDEM	136
5.6. Relación entre los datos de recuperación y los cálculos computacionales	140
5.7. Conclusiones	144
Capítulo 6: Reactividad y selectividad en metátesis de eninos intramolecular	147
6.1 Generalidades y antecedentes	149

6.2. Modelos y estrategia computacional	152
6.2.1. Modelos	152
6.2.2. Detalles computacionales	153
6.2.3. Nomenclatura	154
6.3. Reacciones RCEYM del enino modelo a con los carbenos 14 y 21	154
6.3.1. Mecanismo RCEYM <i>ene-then-yne</i> a partir de 14_a	155
6.3.2. Mecanismo RCEYM <i>exo-yne-then-ene</i> a partir de 21	159
6.3.3. Mecanismo RCEYM <i>endo-yne-then-ene</i> a partir de 21	163
6.3.4. Mecanismos de interconversión entre los carbenos activos 14_a y 21	166
6.4. Efectos de los sustituyentes en el enino en la eficiencia y selectividad de las reacciones RCEYM	174
6.4.1. Sustitución en la posición propargílica	175
6.4.2. Sustitución en el alqueno	176
6.4.3. Sustitución en el alquino	177
6.4.4. Sustitución simultánea en el alqueno y en el alquino	177
6.5. Efectos del tamaño y naturaleza de los sustituyentes en la selectividad <i>exo/endo</i> de las reacciones RCEYM	179
6.6. Conclusiones	184
Capítulo 7: Conclusiones generales y perspectivas a futuro	187
Referencias	193
Apéndices	
Apéndice A. Información complementaria del capítulo 4	201
Apéndice B. Información complementaria del capítulo 5	229
Apéndice C. Información complementaria del capítulo 6	259

1

Metátesis de olefinas: aspectos fundamentales

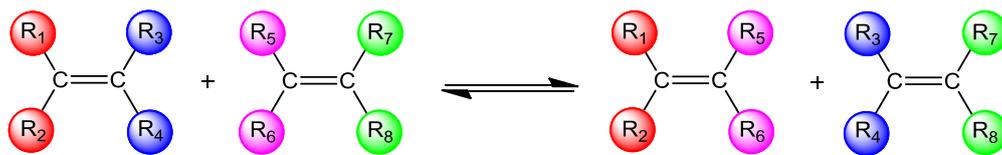
La historia de la metátesis de olefinas es una combinación de azar, casualidad, ingenio y perseverancia. Descubierta hace ya más de 50 años, esta reacción es una de las más estudiadas e interesantes en la actualidad, hasta el punto de ser reconocida en el ámbito de la química como una de las reacciones que más han revolucionado el campo de la síntesis orgánica en los últimos años (1-3). Tal reconocimiento se materializó con el premio Nobel de Química del año 2005 a los profesores Robert H. Grubbs (4), del Instituto Tecnológico de California (CalTech, USA), Richard R. Schrock (5), del Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT, USA) e Yves Chauvin (6), del Instituto Francés del Petróleo (IFP, Francia), “*por el desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica*” (7). Los dos primeros han contribuido durante los últimos 30 años al desarrollo de catalizadores cada vez más activos, selectivos y eficientes en metátesis de olefinas, mientras que el último es el autor del mecanismo que es aceptado actualmente para dicha reacción.

En esta sección se hará una breve revisión de los conceptos fundamentales relacionados con la metátesis de olefinas, los antecedentes históricos, el desarrollo cronológico de los sistemas catalíticos usados y los diferentes tipos de reacciones de metátesis, haciendo especial énfasis en la metátesis de eninos y dienos, que son las reacciones objeto de esta tesis doctoral.

1.1. Generalidades de la metátesis de olefinas

La etimología de la palabra **metátesis** proviene del griego μεταθεσις, que significa *transposición*, y cuya transliteración al alfabeto romano¹ es **metáthesis**. Desde el punto de vista gramatical, *metátesis* significa la transposición de sonidos o letras en una palabra. Desde el punto de vista químico, se refiere al intercambio (aparente) de átomos entre dos moléculas (8). En la química de alquenos, metátesis se refiere al intercambio de átomos de carbono entre un par de olefinas para producir dos olefinas con sustituyentes intercambiados (1,8-15), como se muestra en el Esquema 1.1.

¹ La transliteración del griego es la representación de textos escritos en alfabeto griego utilizando el alfabeto latino, grafema a grafema, de modo que se pueda recuperar la grafía original a partir del texto transliterado. Fuente: www.wikipedia.org



Esquema 1.1. Reacción de metátesis de alquenos

La reacción de metátesis de olefinas es, en general, reversible y necesita de catalizadores adecuados para llegar al equilibrio en tiempos razonables. Muchas veces es improductiva y compite con otras reacciones. De esta manera, el proceso real es complejo y el resultado final depende de las velocidades relativas de cada etapa, y en el caso de la formación de productos volátiles o insolubles, del desplazamiento del equilibrio a medida que se forman los productos (16). La gran importancia de la metátesis de olefinas en catálisis homogénea se debe a su aplicación en la síntesis de una cantidad diversa de productos tales como fármacos, plásticos, productos naturales, hidrocarburos y polímeros, entre otros (2,3,17,18), a través de procesos que son más eficientes y amables con el medio ambiente que los procesos tradicionales.

1.1.1. Aplicaciones. En general, la metátesis de olefinas ha abierto nuevas rutas sintéticas en la industria química. En este apartado se revisarán las aplicaciones más importantes en tres campos de la industria (18).

Petroquímica. Uno de los procesos catalíticos más populares en la industria ha sido el llamado *Phillips Triolefin Process*, el cual producía etileno y 2-buteno a partir de propeno usando un catalizador heterogéneo. Este proceso fue desarrollado por Phillips Petroleum Co y operó de 1966 a 1972. Más tarde, la demanda de propeno llevó a muchas compañías petroquímicas a adoptar el proceso contrario, es decir, la producción de propeno a partir de eteno y 2-buteno, llamado *Olefins Conversion Technology* (OCT).

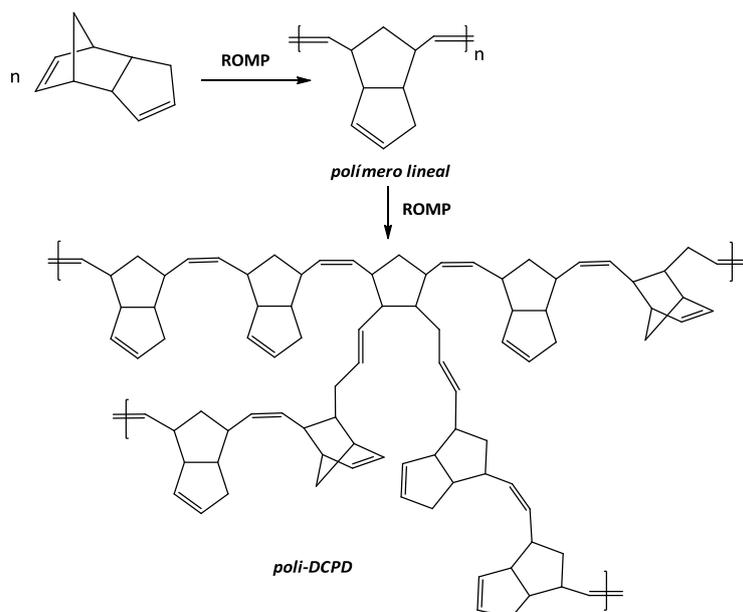
Otro proceso importante que emplea procesos de metátesis de olefinas es el llamado *Shell Higher Olefin Process* (SHOP), que usa la compañía Shell Chemicals para producir olefinas lineales de cadena larga a partir de eteno. En total, son 1.2 millones de toneladas de olefinas por año que produce esta compañía, comercializada bajo el

nombre de Neodeno[®]. La producción industrial de 1-hexeno a partir de buteno es otro ejemplo de la utilidad de la metátesis de olefinas. En principio, la reacción produce 3-hexeno, que es entonces isomerizado a 1-hexeno, el cual es un valioso co-monomero usado en la producción de polietileno.

Síntesis de polímeros. La mayoría de polímeros obtenidos en procesos de metátesis son fabricados usando catalizadores en fase homogénea. El polinorborneno fue el primer polímero comercial producido y puesto en el mercado en 1976 por la compañía CdF-Chimie en Francia, y en 1978 en Estados Unidos y Japón, donde ha sido comercializado con el nombre Norsorex[®]. El polímero se obtiene por la reacción de polimerización de 2-norborneno (biciclo[2.2.1]-2-hepteno) y da un 90% de polímero *trans* de alto peso molecular. El producto es un elastómero que se usa en la recuperación de derrames de petróleo, como barrera de sonido o en diversas aplicaciones como amortiguador. Actualmente el Norsorex[®] se produce en Carling (Francia) por la compañía Atofina, y en el resto del mundo por la compañía japonesa Nippon Zeon.

La producción de polioctenamer, comercializado bajo el nombre de Vestenamer[®] 8012, comenzó en 1980 por Degusa-Hüls AG usando cicloocteno como materia prima para la metátesis. Este polímero se usa principalmente como coadyuvante industrial en la manufactura de todo tipo de productos de caucho.

De mucho interés es la reacción de polimerización del *endo*-diciclopentadieno (DCPD), que se obtiene como subproducto de la industria petroquímica, para producir polidiciclopentadieno (poli-DCPD), como se muestra en el Esquema 1.2. Cuando solo sufre la metátesis el anillo del fragmento norborneno se obtiene un polímero lineal, sin embargo, bajo ciertas condiciones es posible que el doble enlace del anillo de ciclopenteno también sufra metátesis, produciendo el poli-DCPD. Éste es un producto duro, rígido y termoestable con el cual pueden fabricarse moldes para diferentes objetos tales como módulos para baños, equipos de jardinería y maquinarias para construcción. También se emplea para fabricar platos de antenas satelitales, componentes de carrocería para vehículos aptos para la nieve y otros objetos que por lo general sean empleados en exteriores.



Esquema 1.2. Reacción ROMP para producir poli-DCPD

Química fina. Una de las utilidades de las reacciones de metátesis más explotadas en la actualidad es en la síntesis de moléculas con actividad biológica y con utilidad sintética en la obtención de productos naturales.

La síntesis de BILN 2061 (Ciluprevir) es un buen ejemplo de la utilidad de la metátesis de olefinas en química fina. Este producto es el primer inhibidor de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C (HCV) y ha mostrado efecto antiviral en humanos infectados (19-22). La síntesis se lleva a cabo actualmente en los laboratorios de Boehringer Ingelheim.

Otro ejemplo es la síntesis de (+)-8-*epi*-xanthatin, una sesquiterpeno lactona que actúa como inhibidor del crecimiento de la larva de *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) (23) y muestra actividad antimalárica contra *Plasmodium falciparum* (24). También ha mostrado actividad inhibitoria *in vitro* de algunos tumores cultivados en células humanas, tales como A-549 (cáncer de pulmón de células no pequeñas), SK-OV-3 (ovario), SK-MEL-2 (melanoma), XF-498 (sistema nervioso central) y HCT-15 (colon).

El último ejemplo es la primera aplicación de la metátesis de eninos a la síntesis total de un producto natural, la (-)-stemoamida, en 1996, por el grupo de Miwako Mori en la Universidad Hokkaido (25,26). Éste es un alcaloide policíclico que posee una

fuerte actividad insecticida. La síntesis inicia con una reacción de formación de anillo a partir de un enino (molécula con un doble y un triple enlace) precursor, generando una especie dieno bicíclico, que posteriormente se transforma en la (-)-stemoamida.

1.2. Perspectiva histórica de la metátesis de olefinas

1.2.1. Orígenes. La primera observación de metátesis de propeno a alta temperatura fue reportada en 1931, cuando Schneider y Frölich observaron la combinación de moléculas de propeno para formar buteno y eteno, en un proceso no catalítico (27). Sin embargo, los primeros procesos catalíticos de metátesis de olefinas estuvieron relacionados con el estudio de la síntesis de polímeros a partir de olefinas cíclicas, tales como los cicloalquenos. A mediados de los años 50, varios químicos industriales en DuPont, Standard Oil y Phillips Petroleum (H. S. Eleuterio, E. F. Peters, B. L. Evering, R. L. Banks y G. C. Bailey) reportaron la escisión catalítica de propeno y posterior recombinación para dar etileno y 2-buteno usando molibdeno soportado en alúmina (28). Sin embargo, no fue hasta 1967 que Nissim Calderon y colaboradores en Goodyear Tire & Rubber Company reconocieron que las reacciones de polimerización de cicloalquenos y la escisión-recombinación de olefinas acíclicas catalizada por óxidos de metales soportados eran la misma reacción (8). Desde entonces, la expresión *metátesis de olefinas*, propuesta por Calderon en 1967 (29,30), fue acogida por la comunidad científica del momento, describiendo la redistribución de dobles enlaces carbono-carbono entre dos alquenos.

Los primeros sistemas catalíticos usados en los años 50 fueron diseñados específicamente para catálisis heterogénea. Entre los metales de transición más importantes usados en los primeros años de la metátesis de olefinas están el molibdeno, rutenio, cromo, tungsteno, zirconio, renio, cobalto y titanio y se preparaban como óxidos soportados en alúmina (Al_2O_3) o sílica (SiO_2). Sin embargo, estos catalizadores han sido de uso limitado debido a los largos periodos de inducción (activación) y a condiciones de operación a presiones y temperaturas elevadas, por lo cual en la actualidad son empleados mayoritariamente en la industria química del

petróleo. Otra desventaja de estos sistemas es su alta sensibilidad a las condiciones ambientales, oxígeno, humedad y su intolerancia a diversos grupos funcionales².

1.2.2. Mecanismo. Después de la observación de que la reacción de escisión-recombinación de olefinas acíclicas hacia mitad de los años 50 y las reacciones de polimerización de cicloalquenos eran dos versiones de la misma reacción, se dirigió mucha atención a tratar de elucidar el mecanismo exacto para la recientemente propuesta reacción de metátesis de olefinas. Durante los años siguientes se hizo un gran esfuerzo investigativo y se forjó mucho debate en la literatura alrededor del tema (29,31-35), en los cuales surgieron muchas ideas, pero ninguna que se ajustara a los datos experimentales. La Figura 1.1 muestra algunos de los intermedios propuestos durante ese lapso de tiempo, que luego fueron descartados como intermedios válidos de la reacción.

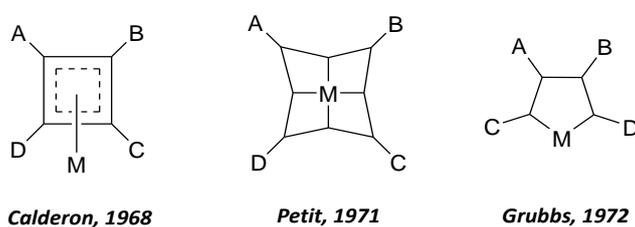
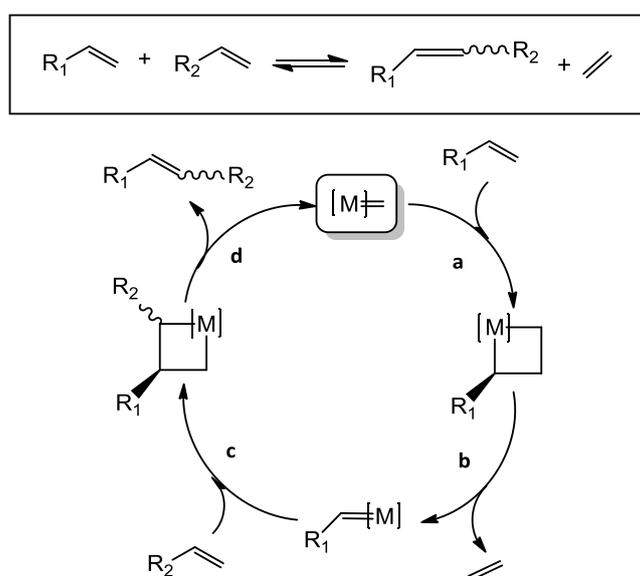


Figura 1.1. Estructuras propuestas para justificar el mecanismo de metátesis de olefinas

En ese mismo período, Yves Chauvin y su estudiante Jean-Louis Hérisson, en el Instituto Francés del Petróleo, propusieron que la reacción de metátesis de olefinas debía ser iniciada por un metal-carbeno (31). Aunque la propuesta de Chauvin explicaba bien los resultados encontrados hasta el momento, no fue acogida de inmediato y solo varios años después fue confirmada por los trabajos de Thomas Katz (36-38), Richard Schrock (39-41) y Robert Grubbs (34).

² La tolerancia a grupos funcionales se refiere a la estabilidad y reactividad de un catalizador frente a sustratos con grupos funcionales con átomos tales como oxígeno, nitrógeno, azufre, ácidos carboxílicos, aldehídos, entre otros.

El mecanismo propuesto por Chauvin y Hérisson se muestra de manera resumida en el Esquema 1.3, donde se puede observar que la especie activa es un carbeno metálico $[M]=C$.



Esquema 1.3. Mecanismo de Chauvin-Hérisson de la metátesis de olefinas

El mecanismo comienza por la coordinación de la primera olefina al metal-carbénico para formar un intermedio de tipo metal-ciclobutano a través de una cicloadición $[2+2]$ (etapa **a**). Este primer metalacilo sufre entonces una cicloreversión $[2+2]$ en la dirección perpendicular a la coordinación inicial de la olefina. Se forma así un intermedio metal-carbénico cuyo carbono alfa (C_α)³ está sustituido con el carbono interno de la olefina correspondiente (etapa **b**). Entonces, una segunda molécula de olefina se coordina a dicho carbénico en un proceso idéntico al de la coordinación de la primera olefina, dando como resultado un nuevo metal-ciclobutano, esta vez sustituido con los grupos de las dos olefinas reaccionantes (etapa **c**). La ruptura de este

³ En química de los carbenos, se llama carbono alfa (C_α) al carbono unido directamente al metal. También es llamado *carbono carbénico*.

nuevo metalacido resulta en la regeneración del metal-carbeno inicial y la liberación del producto de la metátesis cruzada de las dos reactivos⁴ (etapa **d**).

Una vez aceptado el mecanismo del metal-carbeno y la formación del metal-ciclobutano como intermedio clave en las reacciones de metátesis de olefinas, la ‘asignatura pendiente’ era el diseño de nuevos metal-carbenos estables y eficientes para promover reacciones de metátesis en fase homogénea. Antes de entrar a describir los carbenos usados en metátesis de olefinas, se hará una breve descripción general de las propiedades de este tipo de compuestos.

1.2.3 Carbenos. Los carbenos son moléculas con un átomo de carbono neutro dicoordinado, $:C(R^1)(R^2)$. Generalmente son especies inestables y de vida corta, por lo cual una de las formas de estabilizarlos es coordinarlos a metales de transición (42). El primer carbeno de un metal de transición reportado en la literatura fue sintetizado por Ernst Otto Fischer (43) en 1964 y se muestra en la Figura 1.2. Aunque dicho compuesto no exhibió reactividad frente a alquenos, sin duda dio paso a la síntesis de carbenos más activos. De todos los metales de transición, el molibdeno, el tungsteno y el rutenio han sobresalido como elementos claves para la preparación de catalizadores altamente activos y selectivos.

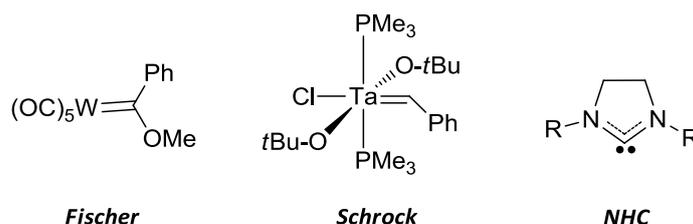


Figura 1.2. Ejemplos típicos de carbenos tipo Fischer, Schrock y NHC

⁴ Cabe destacar que el Esquema 1.3 es una versión simplificada del mecanismo exacto propuesto por Chauvin y Hérisson en 1971. En aras de rigurosidad, existen dos orientaciones relativas de coordinación inicial de la olefina, que dan lugar a dos metal-ciclobutanos diferentes. Uno de estos metalacidos es el que se muestra en el Esquema 1.3, donde la ruptura produce un metal-carbeno diferente al inicial. Sin embargo, la ruptura del otro metalacido regenera la olefina de partida y el carbeno inicial, lo cual corresponde a un proceso *no productivo* de la metátesis.

Además de los carbenos tipo Fischer hay que destacar otro tipo de carbenos obtenidos en el grupo de Schrock, uno de los cuales se muestra en la Figura 1.2, y el cual fue el primer carbeno bien caracterizado activo en metátesis. Una tercera categoría de carbenos son los carbenos de tipo N-heterocíclicos (NHC), que presentan características electrónicas diferentes a los anteriores. En este apartado solo se comentarán las características de los dos primeros, ya que los catalizadores usados en metátesis de olefinas corresponden a estos dos grupos de carbenos⁵.

Los carbenos tipo Fischer presentan un metal, generalmente de los grupos 6-8, en estado de oxidación bajo con ligandos aceptores π y un C_{α} en estado singlete con sustituyentes donantes π (heteroátomos). En este tipo de carbenos, el C_{α} actúa como donante σ al metal y a la vez como aceptor π débil. El esquema de interacción orbital en los carbenos tipo Fischer puede visualizarse dentro del modelo de Dewar-Chatt-Duncanson (44,45), tal y como se muestra en La Figura 1.3a. Dicho modelo considera que las interacciones dominantes surgen de la donación σ del ligando al metal, y la retrodonación π del metal al ligando. En conjunto, la densidad electrónica alrededor del C_{α} es disminuida, dando como resultado una polarización del enlace metal-carbono $M(\delta^{-})=C(\delta^{+})$, lo que da cierto carácter electrofílico al C_{α} y por tanto será fácilmente atacado por nucleófilos.

En contraste, los carbenos tipo Schrock son especies que presentan un enlace de tipo covalente entre un metal con alto estado de oxidación en estado triplete y un C_{α} también triplete (Figura 1.2). Cada enlace metal-carbono esta polarizado hacia el carbono, $M(\delta^{+})=C(\delta^{-})$, ya que éste es más electronegativo que el metal. Así pues, en los carbenos tipo Schrock el C_{α} actúa más como un nucleófilo. La representación de las interacciones orbitales en este tipo de carbenos se muestra en la Figura 1.3b. A este tipo de complejos se les suele llamar *alquilidenos*, ya que en los carbenos tipo Schrock el C_{α} está sustituido con grupos alquílicos y no existen interacciones donante-aceptor en el enlace metal-carbeno.

⁵ Sin embargo, como se verá mas adelante, los carbenos de tipo NHC sí son importantes en metátesis de olefinas, pero como ligandos espectadores, es decir, ligandos que no participan directamente en la reacción.

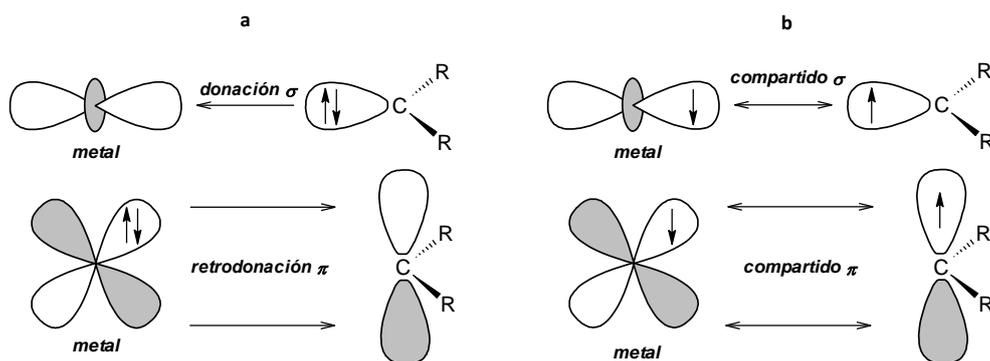


Figura 1.3. Interacciones orbitales dominantes en **a)** los carbenos tipo Fischer; **b)** los carbenos tipo Schrock

Entendidas las propiedades generales y los tipos de carbenos existentes, a continuación se hará una breve revisión de la química de los carbenos usados en metátesis de olefinas.

1.2.4. Sistemas catalíticos homogéneos. Desde el mecanismo de Chauvin hasta nuestros días. El gran éxito de la metátesis de olefinas en síntesis orgánica se debe principalmente al desarrollo de catalizadores muy activos, selectivos y eficientes. Una vez aceptado que la verdadera especie que interviene en la química de la reacción es el metal-carbeno, todo el esfuerzo fue (y es) encaminado a desarrollar nuevos y mejores catalizadores que reemplazaran a aquellos usados entre 1960-1970, que sean operativos en fase homogénea y que permitieran trabajar en condiciones más suaves de presión y temperatura que aquellas usadas para los catalizadores heterogéneos. Entre todos ellos hay que destacar los catalizadores desarrollados por los grupos de Schrock y Grubbs, así como las posteriores modificaciones de los mismos.

Catalizadores de Schrock. Los catalizadores comúnmente denominados de tipo Schrock más habituales son aquellos basados en Mo y W y han sido desarrollados principalmente por Schrock y colaboradores. Los primeros catalizadores de Mo y W para metátesis de olefinas en fase homogénea presentaban metales en estados de oxidación que oscilaban entre 0 y +6 (8). La síntesis de carbenos de tungsteno comenzaba por lo general con la reacción entre WCl_6 o $W(O)Cl_4$ en clorobenceno y un agente alquilante, tal como alquil-aluminio o alquil-litio. Sin embargo, el análisis de

estos catalizadores con las técnicas disponibles no dio información acerca del estado de oxidación del metal y la naturaleza de los ligandos. Así, se hizo difícil controlar de manera racional su actividad, con el agravante de que producían reacciones secundarias y eran inestables frente a sustratos tipo bases de Lewis (46). Debido a esto, a este tipo de catalizadores se le conoce hoy en día como catalizadores *mal definidos*.

Las complicaciones con el uso de este tipo de sistemas llevaron al desarrollo de nuevos sistemas catalíticos, llamados hoy en día catalizadores *bien definidos*⁶. El desarrollo de catalizadores de Mo y W (Figura 1.4) bien definidos tiene su base en los estudios preliminares de Schrock con carbenos de Ta. De hecho el primer alquilideno estable y caracterizable de Ta fue el que se muestra en la Figura 1.2 (40,46,47). Los estudios con este carbeno permitieron racionalizar, por ejemplo, el efecto benéfico de ligandos alcóxidos comparados a los ligandos cloruros (clásicamente usados en los catalizadores *mal definidos*) y el entendimiento de la química de estos carbenos en la metátesis de olefinas hizo posible la síntesis posterior de alquilidenos *bien definidos* de Mo y W.

La Figura 1.4 muestra varios ejemplos de carbenos preparados en el grupo de Schrock. El primer carbeno de Schrock propiamente conocido como el *catalizador de Schrock* fue reportado en 1990 (48), y estaba compuesto por Mo como metal y la esfera de coordinación alrededor de éste estaba conformada por dos ligandos alcóxidos, un ligando imido y el carbeno sustituido. Sin embargo, este y otros carbenos diseñados posteriormente presentaban ciertas desventajas, tales como descomposición durante el almacenamiento, sensibilidad al aire y humedad e intolerancia frente a reactivos próticos, como alcoholes y aldehídos. Estas desventajas eran causadas básicamente por la alta *oxofilicidad*⁷ del metal.

⁶ En este contexto, *bien definido* se refiere a sistemas catalíticos caracterizados por una composición estequiométrica, caracterizables a través de técnicas espectroscópicas y análisis de rayos X, y para los cuales se conoce la verdadera especie catalítica.

⁷ La *oxofilicidad* se refiere a la tendencia de ciertos compuestos a formar óxidos por hidrólisis o abstracción de oxígeno.

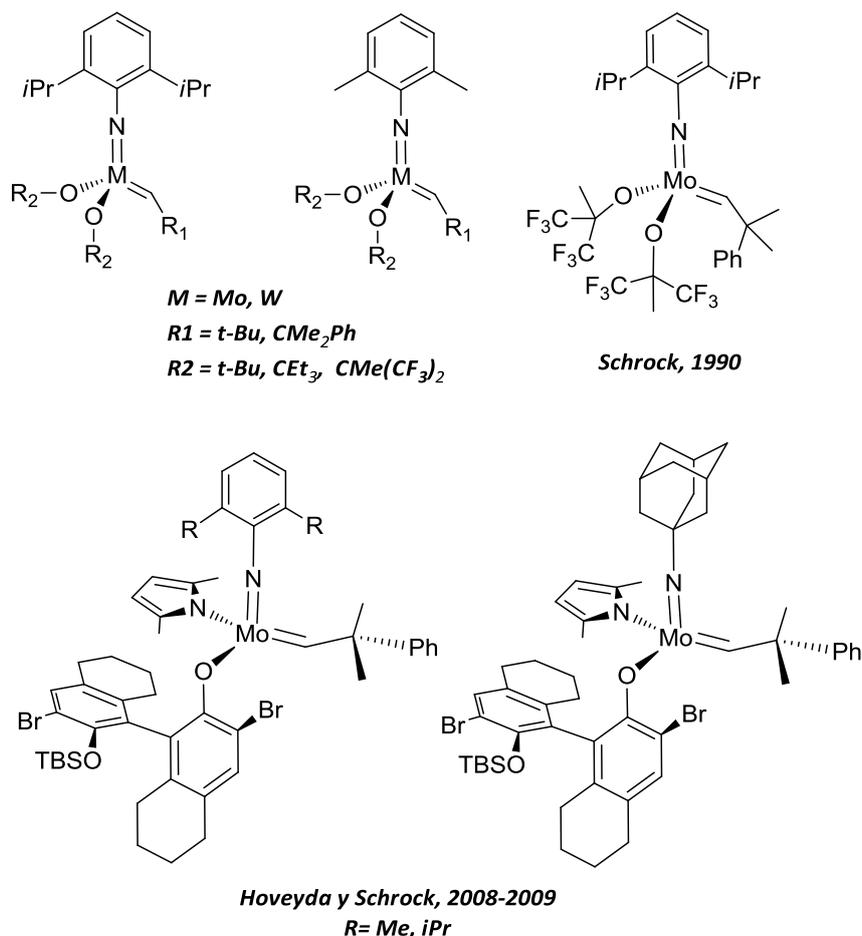


Figura 1.4. Carbenos de Mo y W desarrollados en el grupo de Richard R. Schrock

Alrededor de 2005 el grupo de Schrock observó que la presencia de un ligando alquilo o pirrolil en lugar de uno de los ligandos alcoxi generaba uno de los catalizadores más activos en metátesis de olefinas. Esta mayor actividad fue explicada mediante cálculos teóricos que resaltaban el distinto papel de los ligandos (49,50). Este descubrimiento llevó a los grupos de Schrock y Hoveyda (51-53) a sintetizar durante los años 2008 y 2009 una gran variedad de compuestos que contienen un ligando pirrolil y un ligando alcóxido como grupos espectadores. Estos compuestos son más estables, activos y sobre todo selectivos que los primeros catalizadores desarrollados por Schrock. De gran relevancia es la alta selectividad para la formación de olefinas con

configuración Z en la metátesis de alquenos, lo cual es posible gracias a la presencia de un metal estereogénico⁸ que permite un mayor control en dicha selectividad.

Catalizadores de Grubbs. El rutenio también ha jugado un papel preponderante en el desarrollo de la metátesis de olefinas. Este es uno de los metales más versátiles de la tabla periódica, aunque en general sus aplicaciones en síntesis orgánica han sido más limitadas comparadas las de metales como el paladio, por ejemplo, dado que su química es más complicada. Aun así, la química del rutenio es muy rica en la cantidad de compuestos que puede formar y sus aplicaciones. La primera evidencia de la participación de compuestos de rutenio en metátesis fue reportada por Giulio Natta y colaboradores en 1965, usando un tricloruro de rutenio para una reacción de polimerización por metátesis de apertura de anillos (54). Este hecho y la propuesta de Chauvin de 1971 condujeron al desarrollo de una familia de carbenos de rutenio diseñados por Grubbs desde principios de los años 90. El primero de ellos se muestra en la Figura 1.5 y fue reportado en 1992 (55). Este carbeno fue el primer catalizador de rutenio bien definido y activo en la polimerización de norbornadieno y en metátesis de dienos. Además, fue el primer catalizador cuya especie activa⁹ fue observada durante la polimerización.

En 1996 Grubbs y colaboradores reportaron el que se conoce hoy en día como el *catalizador de Grubbs de primera generación* (56). Este complejo muestra características tales como cortos períodos de inducción y tolerancia a diversos grupos funcionales. Además, su estabilidad y resistencia a la descomposición en presencia de aire y humedad lo convirtieron en un candidato ideal para reacciones de metátesis diversas en condiciones normales de laboratorio, siendo hoy en día uno de los más empleados en síntesis orgánica. Cabe resaltar que los catalizadores mostrados en la Figura 1.5 no corresponden a las especies catalíticas activas y por el contrario son precursores de dichas especies, cuya liberación requiere la previa activación de los correspondientes precursores.

⁸ Un metal estereogénico hace referencia a un centro quiral, análogo al carbono quiral en química orgánica.

⁹ En realidad, como se verá más adelante, todos estos carbenos son *precursores* que necesitan ser activados y liberar la verdadera especie catalítica de la reacción.

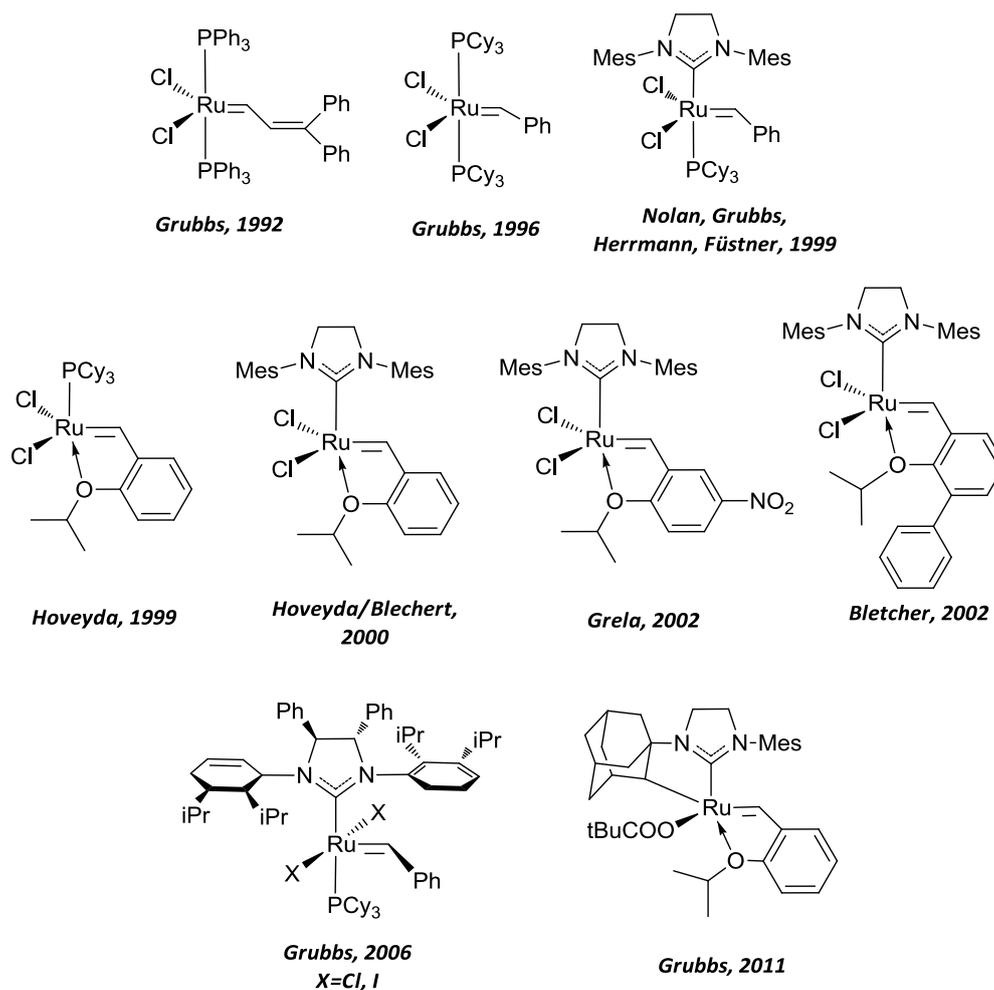


Figura 1.5. Carbenos de Ru desarrollados en el grupo de Robert H. Grubbs

Evidencias mecanísticas obtenidas en el grupo de Grubbs llevaron a pensar que el mecanismo de activación de los catalizadores con ligandos fosfina procedía a través de la disociación de una de las fosfinas, para entonces liberar la especie catalítica activa. Así pues, la labilidad de la fosfina constituye una condición clave para la activación de estos precursores, y por tanto, se pensó que una manera de acelerar dicha disociación sería reemplazar una de las fosfinas por un ligando donante σ más fuerte, que favoreciera la labilidad del otro ligando fosfina. Fue así como en 1999 diferentes investigadores, entre ellos Grubbs, Nolan y Herrmann (57-65) introdujeron un nuevo catalizador, en el cual se reemplaza uno de los ligandos fosfina por un ligando de tipo NHC. Este carbeno mostró una actividad y estabilidad no vistas hasta ese momento, al

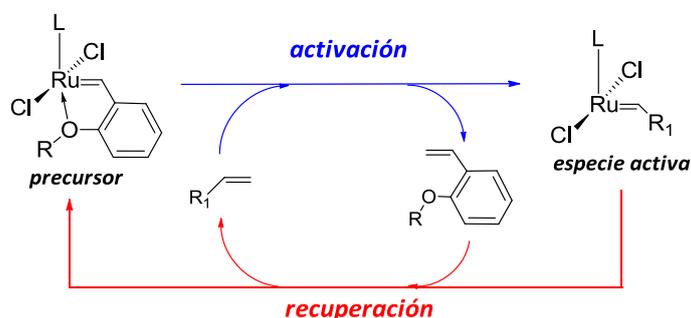
igual que una notable tolerancia a muchos grupos funcionales, excepto aminas y nitrilos. A este tipo de carbenos con ligandos NHC se les llama en la literatura *catalizadores de Grubbs de segunda generación*.

El mismo año, 1999, el grupo de Amir Hoveyda en el Boston College reportó la síntesis de un nuevo carbeno¹⁰ basado en el catalizador de Grubbs de primera generación, en donde se reemplazó uno de los ligandos fosfina por un ligando estirenil-éter, dando como resultado un metal-carbeno donde el carbeno está sustituido con un ligando quelato tipo benziliden-éter (66), el cual es conocido hoy día como el *catalizador de Grubbs-Hoveyda de primera generación*. Este nuevo carbeno mantiene y a veces mejora la actividad y estabilidad del catalizador de Grubbs de primera generación, y da mayor relevancia a uno de los conceptos más importantes de la catálisis homogénea en general: la reciclabilidad. Se ha propuesto que este catalizador puede ser reciclado y recuperado en alta proporción por simple cromatografía de sílica-gel después de la reacción de metátesis en fase homogénea de diversos sustratos. En los experimentos el catalizador se recuperaba como un sólido homogéneo idéntico al catalizador sintetizado originalmente, y mantenía su actividad catalítica en reacciones subsecuentes. Así pues, ahora no solo es importante alcanzar altos rendimientos en metátesis, sino recuperar el catalizador en aras de lograr procesos más amables con el medio ambiente, dada la toxicidad del rutenio.

Durante el año 2000 el mismo grupo de Hoveyda y el grupo de Blechert, simultáneamente, reportaron la síntesis de un catalizador análogo, pero con un ligando NHC en lugar de la fosfina (67,68). A este nuevo carbeno se le ha llamado desde entonces el *catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación*, y ha mostrado una mejor reactividad frente a alquenos deficientes de electrones, tales como acrilonitrilos, alquenos fluorados y otros, así como actividad para formar alquenos trisustituídos. Otras ventajas de este catalizador son su alta estabilidad frente al aire y humedad, y la posibilidad de recuperarlo, al igual que su antecesor de primera generación.

¹⁰ Este es un ejemplo más de lo caprichoso de la ciencia, ya que en realidad este descubrimiento fue un accidente, cuando Hoveyda estudiaba la conversión catalítica por metátesis de estirenil-éteres a cromenos.

Se ha sugerido que el mecanismo de recuperación de este tipo de catalizadores opera a través del llamado *efecto boomerang*, que no es más que el proceso dinámico en donde se libera estireno a partir de la metátesis cruzada entre el precursor y la olefina para generar la especie activa, que una vez ha consumido todo el sustrato, puede retornar al estireno liberado y regenerar el precursor, como se muestra en el Esquema 1.4.



Esquema 1.4. Mecanismo de acción de los catalizadores tipo Grubbs-Hoveyda

Sin embargo, recientemente se ha establecido un intenso debate acerca de si el *efecto boomerang* es operativo o no en la recuperación de este tipo de carbenos. Fruto de estudios recientes que muestran que dicho mecanismo no aporta mucho a la recuperación (69), la percepción general en el ámbito de la metátesis de olefinas es que la recuperación del precursor por el efecto boomerang es pequeña.

A partir del catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación, muchos grupos se han puesto a la tarea de hacer modificaciones ya sean electrónicas, como la introducción de grupos electroatrayentes (NO₂) por el grupo de Karol Grela en 2002 (70,71), o estructurales, como la introducción de un grupo fenilo en la posición *orto* al oxígeno quelante, presentado por el grupo de Siegfried Blechert en 2002 (72-74). En estos casos, se buscaba que tanto el efecto electroatrayente del grupo NO₂ como la congestión estérica del grupo fenilo en el ligando bencilideno ayudaran a liberar la especie activa más fácilmente. Cabe resaltar que el catalizador que contiene el grupo NO₂ sintetizado por el grupo de Grela es uno de los más activos en la actualidad (aún a

0°C) en reacciones de metátesis de dienos y eninos para la formación de anillos (Sección 1.3) y en metátesis cruzada de olefinas funcionalizadas. Dicha reactividad se ha atribuido a la disminución de la densidad de carga en el oxígeno quelante, lo que debilita la donación $O:\rightarrow Ru$ y hace más fácil la disociación del grupo alcóxido, y por ende, la formación de la especie activa.

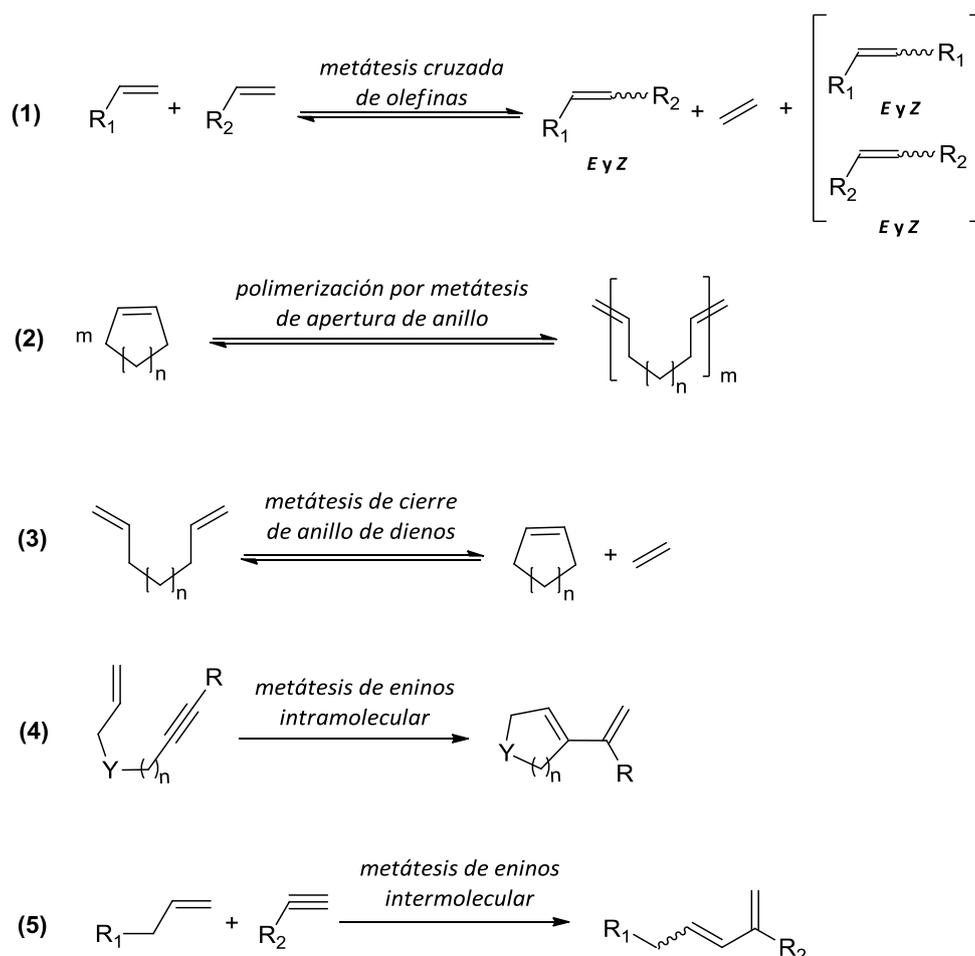
Otros avances se han hecho en el grupo de Grubbs y otros investigadores en la síntesis de precursores para reacciones de metátesis asimétrica para la formación de anillos. En el 2006, el grupo de Grubbs reportó el diseño de diversos catalizadores quirales para la metátesis de trienos con alta enantioselectividad (75). En cuanto a estereoselectividad, en 2011 se reportó la síntesis de un nuevo catalizador de rutenio, que presenta un grupo adamantil C-H activado en el ligando NHC que se enlaza directamente al rutenio en lugar de uno de los halógenos, y el otro ligando halógeno se ha reemplazado por un grupo alcóxido (76,77). Este catalizador ha mostrado gran selectividad en la formación de olefinas con configuración Z en diversas reacciones de metátesis de olefinas. Dicha selectividad es comparable a aquella observada para los catalizadores de molibdeno. Además, este catalizador ha mostrado alta tolerancia a diversos grupos funcionales, solventes y temperaturas.

1.3. Tipos de reacciones de metátesis

La amplia aplicabilidad de la metátesis de olefinas deriva en parte de la diversidad de olefinas que pueden formarse, las cuales incluyen olefinas terminales, internas, cíclicas, olefinas macrocíclicas y polímeros, entre otros. El Esquema 1.5 muestra algunas de las reacciones de aplicación de la metátesis de olefinas más populares en la actualidad, tanto a escala industrial como a escala de laboratorio.

La reacción **(1)** corresponde a la metátesis cruzada de dos olefinas (CM, del inglés *cross metathesis*) (1,13,76-79). En esta reacción, la producción de etileno gaseoso actúa como fuerza impulsora, desplazando el equilibrio hacia los productos. La reacción produce, en principio, 6 olefinas correspondientes a los diferentes procesos productivos e improductivos, en las dos posibles conformaciones isoméricas para los

alquenos formados: la conformación *cis* (*Z*) y la conformación *trans* (*E*). Esto es, en la metátesis cruzada de dos olefinas, además de los productos cruzados (*E* y *Z*) de las dos olefinas reaccionantes, se pueden obtener también los productos de la metátesis de una olefina consigo misma. A este proceso se le llama *auto-metátesis* y se muestra en corchetes en la reacción (1) del Esquema 1.5. Dependiendo del tipo de catalizador usado se puede favorecer la formación de un isómero sobre otro, sin embargo, dado que en general la reacción transcurre bajo control termodinámico, casi siempre se obtiene el isómero *E* con mayor rendimiento, y muchas otras veces, como único producto. Cabe resaltar que el hecho de obtener gran cantidad de productos de auto-metátesis hace que esta reacción sea poco empleada en química orgánica sintética.



Esquema 1.5. Algunas aplicaciones de la reacción de metátesis de olefinas

La reacción **(2)** se refiere a la formación de polímeros por la apertura de una olefina cíclica a través de un proceso de metátesis (ROMP, del inglés *ring opening metathesis polymerization*) (1,8,80,81). Esta reacción es particularmente importante en la industria química. La reacción **(3)** es el acoplamiento intramolecular de dos unidades de alquenos (RCDEM, del inglés *ring closing diene metathesis*) y da como producto una olefina cíclica y etileno gaseoso (1,82). La formación del etileno actúa como fuerza impulsora de la reacción, por lo cual su reversibilidad puede modularse eliminando el etileno de la mezcla de reacción.

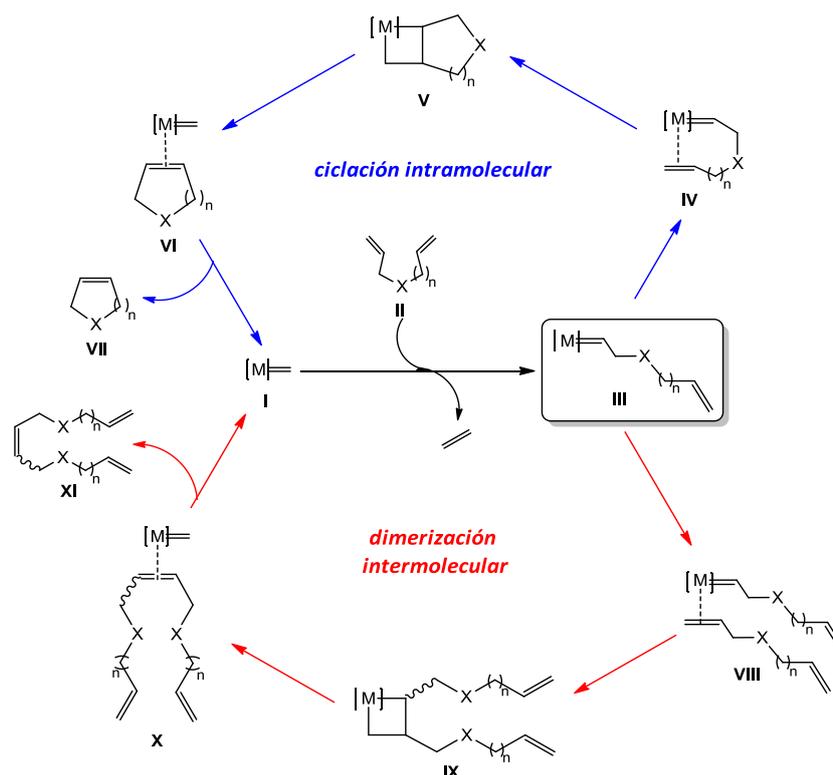
Durante el tremendo desarrollo de las reacciones de metátesis de olefinas entre 1960-1970, se pensó que éstas no tenían por qué ser exclusivas de los alquenos y que otras moléculas con enlaces π podían reaccionar de forma análoga. Así pues, a finales de 1960 se descubrió que los alquinos también podían sufrir metátesis¹¹ de manera análoga a los alquenos. Años más tarde, se descubrió que los alquenos podían sufrir metátesis con alquinos, lo que llevó al desarrollo de la metátesis de eninos. La metátesis de eninos es el acoplamiento de un alqueno y un alquino para producir un dieno conjugado (1,83-87), y la reacción es guiada por la estabilidad entálpica del dieno producido. Las reacciones **(4)** y **(5)** se refieren a la metátesis de eninos en las versiones intramolecular (RCEYM, del inglés *ring closing enyne metathesis*) e intermolecular (EYCM, del inglés *enyne cross metathesis*), respectivamente. Hay que destacar que, aunque las reacciones de metátesis olefinas han sido ampliamente estudiadas tanto desde el punto de vista experimental como teórico-computacional, para las reacciones análogas de eninos hay menos información en la literatura (83,88-96). Debido a que las reacciones **(3)** y **(4)** son las dianas de este trabajo, a continuación se hará una descripción más detallada de estas dos.

¹¹ La metátesis de alquinos, en analogía a la metátesis de alquenos, se refiere a la redistribución de triples enlaces entre un par de acetilenos. El mecanismo envuelve la reacción entre un metal-alquilidino ($M\equiv C$) y un triple enlace, formando un intermedio de tipo metal-ciclobutadieno, cuya fragmentación libera un nuevo alquino.

1.3.1. Metátesis de dienos para la formación de anillos (RCDEM). La RCDEM es una de las metodologías más importantes en la actualidad para la formación de estructuras orgánicas cíclicas de tamaño medio y macrociclos¹². Las primeras reacciones RCDEM fueron llevadas a cabo en la década de 1980, cuando aún se usaban mezclas de reactivos organometálicos, usualmente cloruros de tungsteno u oxiclорuros, y especies metal-alquilo (97-100). La gran importancia de esta reacción es su aplicación a la formación de compuestos heterocíclicos de oxígeno, azufre, nitrógeno y fósforo, así como la formación de compuestos biológicamente activos (101-109). Desde el punto de vista mecanístico, el desarrollo de los catalizadores de rutenio ha permitido elucidar las etapas determinantes a través de experimentos de detección de especies claves, tales como el metalciclobutano (110). Sin embargo, mientras la eficiencia para la formación de estructuras cíclicas *comunes* es alta, la formación de estructuras cíclicas de *tamaño medio y macrociclos* es más complicada, ya que en este caso la eficiencia de formación de anillos compite con otro proceso: la oligomerización intermolecular. Ambos se explican mejor en el Esquema 1.6, donde se muestran los mecanismos de la reacción de formación del anillo y la dimerización del dieno modelo **II**.

El mecanismo comienza con la metátesis cruzada de la especie activa **I** con el dieno **II** para la formación del carbeno **III**, a partir del cual se da la competencia entre los dos posibles procesos. La ciclación consiste en la coordinación intramolecular del fragmento alqueno libre al metal, para formar el metalciclobutano **V**, liberar la olefina cíclica **VII** y regenerar el metal-carbena **I**. Entre tanto, la oligomerización se lleva a cabo a través de la coordinación de una segunda molécula de sustrato al metal en **III**, generando el complejo **VIII**, para luego seguir el mecanismo de Chauvin (cicloadición y cicloversión). Finalmente mediante un proceso de disociación se libera el oligómero **XI**.

¹² Para mayor claridad, se usarán aquí las convenciones adoptadas por D. E. Fogg (Ref 112) para la terminología del tamaño de las estructuras cíclicas: *anillos pequeños*: 3-4 miembros de anillo; *anillos comunes*: 5-7 miembros de anillo; *anillos de tamaño medio*: 8-11 miembros de anillo; *macrociclos*: 12 en adelante miembros de anillo.



Esquema 1.6. Mecanismos de las reacciones RCDEM y de oligomerización

En este tipo de reacciones la preferencia por uno u otro camino de reacción está regida por diversos factores. Si las reacciones son irreversibles, se obtendrá una distribución cinética de productos, y por tanto la preferencia por el producto cíclico o el oligómero es fácilmente modulable a través de las condiciones de reacción. En muchos otros casos, las etapas en ambos procesos son reversibles y por tanto existe un equilibrio entre la formación de la estructura cíclica y la formación del oligómero, lo cual se ha llamado en la literatura *equilibrio anillo-cadena* (111,112). La existencia de este equilibrio depende de manera general del tamaño de anillo que se quiere formar y del grado de tensión anular en el producto. En los casos donde se presenta dicho equilibrio, la preferencia cinética del intermediario III hacia la formación del anillo o la oligomerización es crucial y la distribución de los dos posibles productos depende en gran manera de la concentración y la temperatura (111). Como referencia, Ian Hillier y colaboradores (113) han comparado recientemente las reacciones de ciclación vs. dimerización del 1,7-octadieno con un carbeno de rutenio a través de cálculos

computacionales y los resultados mostraron que la formación de la estructura cíclica esta favorecida termodinámicamente sobre la dimerización.

1.3.2. Metátesis de eninos para la formación de anillos (RCEYM). La metátesis de eninos se define formalmente como la reorganización de enlaces entre un alqueno y un alquino para producir un dieno conjugado. Esta reacción presenta analogías mecánísticas a la clásica metátesis de alquenos, pero debido a que el acoplamiento se da entre un alqueno y un alquino, el mecanismo de reacción es un tanto más complicado, por lo cual ha sido menos estudiada que la metátesis de olefinas.

Históricamente, el descubrimiento de la metátesis de eninos tiene su origen en el estudio del efecto de alquinos en la polimerización por metátesis de apertura de anillos. La primera reacción de metátesis de eninos fue reportada por Katz y Sivavec en 1985 (83), quienes usaron un carbeno tipo Fischer de tungsteno para catalizar la reacción de metátesis de un enino para producir un fenantreno sustituido. Este trabajo fue de gran importancia ya que demostró que la química de la polimerización por metátesis de olefinas podía ser adaptada a la síntesis de estructuras cíclicas, adecuada para la formación de moléculas orgánicas pequeñas. También sentó las bases para la principal aplicación de la metátesis de eninos en los años siguientes: la metátesis de eninos para la formación de anillos (RCEYM). Entre 1994 y 1995 el grupo de Mori reportó el uso de carbenos tipo Fischer de cromo para catalizar la RCEYM para la formación de heterociclos de nitrógeno (114-116). Sin embargo, las reacciones de metátesis de eninos con carbenos tipo Fischer usaban altas cargas catalíticas y en general el carbeno resultaba incompatible con estructuras con heteroátomos. En la misma época, el mismo grupo de Mori (94) descubrió que el uso de carbenos de rutenio (ver Figura 1.5) recientemente sintetizados en el grupo de Grubbs para metátesis de alquenos presentaban también actividad en reacciones RCEYM. Desde entonces, este tipo de reacciones se incluyen en el espectro de acción de los catalizadores de rutenio.

El mecanismo de reacción en metátesis de eninos es un tanto más complicado que el de la metátesis de alquenos ya que son posibles varios caminos de reacción,

dependiendo del fragmento insaturado que reacciona primero con el carbeno. De esta manera, son posibles dos asociaciones iniciales metal-enino, que dan lugar a dos rutas diferentes: *ene-then-yne* e *yne-then-ene* (90-93,95,117).

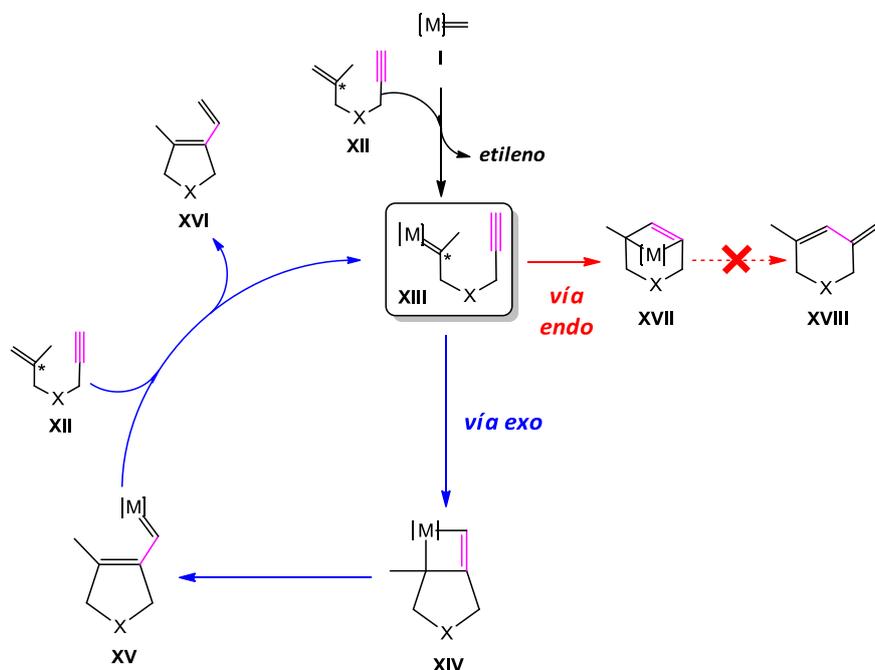
La ruta *ene-then-yne* se muestra en el Esquema 1.7, y corresponde a la coordinación inicial del fragmento alqueno del enino al metal. La primera reacción es la metátesis cruzada entre el metal-carbeno **I** y el alqueno del enino **XII**¹³, lo que produce el intermedio **XIII** y libera etileno¹⁴. A continuación tiene lugar la inserción del alquino al carbeno formado. Este paso se puede dar de dos posibles formas, dependiendo de la orientación relativa entre el fragmento carbeno [M]=C y el triple enlace. Si el metal se une directamente a carbono externo de alquino, el mecanismo sigue la ruta *exo* (en azul), produciendo el metalacido **XIV**, cuya apertura genera el carbeno **XV**. La reacción de este último con un segundo equivalente del enino **XII** libera el dieno producto **XVI** y regenera la especie catalítica **XIII**, que queda disponible para un nuevo ciclo catalítico. A los dienos como **XVI**, el donde el enlace simple que une los dos alquenos del fragmento dieno (en rosa en el Esquema 1.7) no hace parte de la estructura cíclica, se les denomina productos de selectividad *exo*.

Una segunda opción es que el metal se enlace directamente al carbono interno del alquino, siguiendo la ruta *endo* (en rojo), produciendo el biciclo **XVII**, cuya apertura genera el dieno **XVIII**. A este tipo de dienos, en donde el enlace simple que une los dos alquenos del fragmento dieno (en rosa en el Esquema 1.7) sí hace parte de la estructura cíclica, se les denomina productos de selectividad *endo*. Sin embargo, esta ruta puede descartarse en caso que se quieran formar *anillos pequeños y comunes* (Ver nota al pie 12), dada la impresionante tensión anular del biciclo metálico **XVII**, por lo cual la reacción RCEYM del enino modelo del Esquema 1.7 a través del mecanismo *ene-then-yne* solo produce el dieno de 5 miembros de anillo proveniente de la ruta *exo*. Cabe resaltar que en eninos de cadena larga en donde los fragmentos alqueno y alquino están lo suficientemente separados la formación del producto *endo* es posible

¹³ Estrictamente, hay dos formas de coordinación del fragmento alqueno al metal: la forma mostrada en el Esquema 1.7 es cuando el metal se une al carbono interno del alqueno (marcado con asterisco en **XII** y **XIII**). Sin embargo, una manera alternativa es que el metal se enlace al carbono externo del fragmento alqueno. Esta última posibilidad no se discute aquí ya que es una ruta *degenerada* de la metátesis (regenera el carbeno y el enino de partida).

¹⁴ Cuando se trata de un carbeno sustituido, la metátesis cruzada del metal-carbeno con el enino libera etileno sustituido con el mismo sustituyente de dicho carbeno.

y la formación de estructuras cíclicas de más 15 miembros de anillo sigue casi exclusivamente esta ruta.

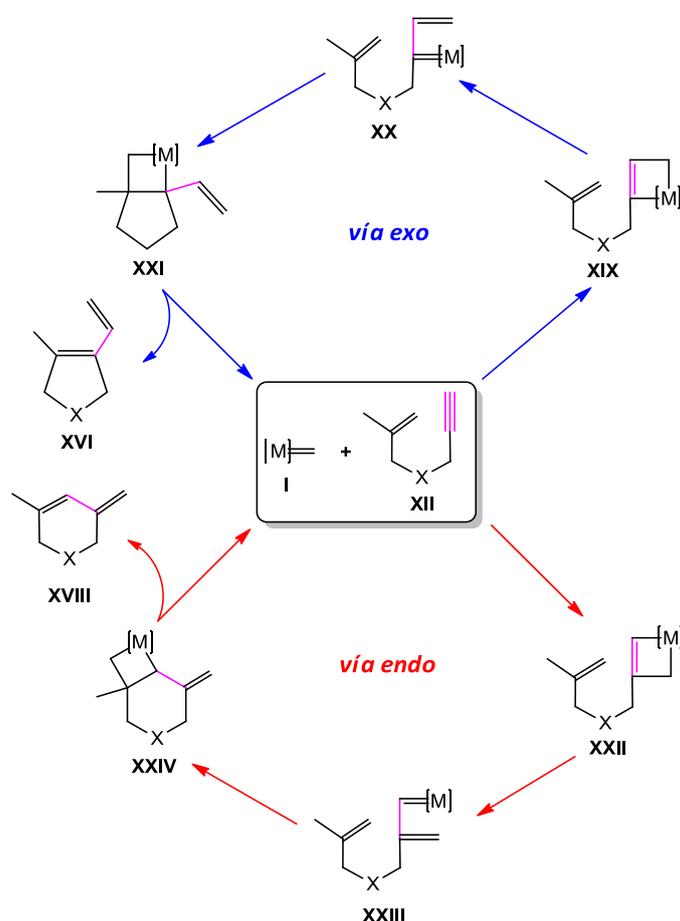


Esquema 1.7. Mecanismo *ene-then-yne* para la reacción RCEYM

El mecanismo de reacción para la ruta *yne-then-ene* se muestra en el Esquema 1.8. En este caso, la coordinación inicial del enino al carbeno se da a través del fragmento alquino, por lo cual este primer paso decide la selectividad de la reacción. Al igual que en la ruta *ene-then-yne*, en el mecanismo *yne-then-ene* la inserción del alquino al doble enlace metal-carbeno $[M]=C$ puede darse en dos orientaciones, originando las rutas *exo* (en azul) y *endo* (en rojo) generando los mismos productos que la ruta *ene-then-yne*. Dado que en este caso la inserción del alquino es intermolecular, no existe tensión anular en los metal-ciclobutenos **XIX** y **XXII**¹⁵, y por tanto, las dos rutas son igualmente posibles. Luego de la apertura de estos últimos, se produce la metátesis intramolecular entre el alqueno libre y el carbeno, formando sendos metal-

¹⁵ Cálculos computacionales recientes demuestran que, cuando la reacción es catalizada por carbenos de rutenio, el metal-ciclobuteno es inestable y no es posible localizarlo en la superficie de energía potencial (SEP) de la reacción. Por tanto, la reacción de inserción del alquino al fragmento carbeno se produce en una sola etapa.

biciclobutanos, **XXI** y **XXIV**. Cabe aclarar que el Esquema 1.8 muestra que en los carbenos **XX** y **XXIII** el metal se enlaza al carbono externo del fragmento alqueno colgante, sin embargo, otra posibilidad sería que el metal se uniera al carbono interno de dicho fragmento alqueno. Esta opción resultaría en estructuras análogas a **XVII** del Esquema 1.7, que presentan gran tensión anular cuando se quieren formar anillos pequeños y comunes. Recientes estudios computacionales muestran que solo los metal-ciclobutanos **XXI** y **XXIV** mostradas en el Esquema 1.8 son energéticamente posibles (118).



Esquema 1.8. Mecanismo *yne-then-ene* para la reacción RCEYM

Finalmente, la apertura de los metalabicclobutanos **XXI** y **XXIV** genera los dos dienos productos, **XVI** y **XVIII**, y regenera la especie catalítica activa **I**. En general, la preferencia por uno u otro producto depende del tipo de catalizador usado, de la naturaleza del enino y de su grado de sustitución.

Las reacciones de metátesis de dienos y eninos descritas anteriormente son unas de las herramientas más potentes de los químicos orgánicos para la síntesis de una gran cantidad de estructuras cíclicas como moléculas con actividad biológica o como precursores de productos naturales. Sin embargo, el conocimiento de la dinámica de estos procesos requiere un mejor entendimiento de las etapas individuales de cada proceso, del papel real del catalizador y en particular de los factores que gobiernan la eficiencia y actividad de éstos. La racionalización de estos factores permitirá una mejor orientación en el diseño de catalizadores cada vez más activos y selectivos. Para lograr esto, varias etapas del proceso catalítico global tanto en RCDEM y RCEYM deben tenerse en cuenta.

En primer lugar, la activación de los carbenos de rutenio es clave en la eficiencia de la metátesis. Por esto, es necesario establecer cuáles son las etapas claves del proceso de activación y entender a fondo los efectos de la naturaleza de la olefina y del carbeno, en aras de establecer un mecanismo adecuado con el fin de controlar y mejorar la eficiencia de la activación. Asimismo, la regeneración del precursor es aún motivo de debate en la comunidad, principalmente por la controversia que ha generado la operatividad o no del *efecto boomerang*. El estudio detallado de este fenómeno podría sugerir si este efecto es operativo al menos teóricamente o si por el contrario, los grados de recuperación de este tipo de carbenos son debidos a otros procesos. Por último, en las reacciones RCEYM el efecto de los sustituyentes en el enino no es del todo claro en cuanto a la selectividad *exo/endo*. El estudio de los efectos de estos sustituyentes es necesario para dirigir una determinada reacción hacia un isómero u otro.

Para dar respuesta, sino definitiva, al menos indicativa de lo que ocurre en los procesos descritos anteriormente, el uso de los métodos de la química computacional basados en la Teoría del funcional de la Densidad (DFT) es instructivo. Esta metodología ha mostrado ser bastante acertada en describir procesos de reactividad en sistemas organometálicos, para cálculo de estructuras de estados de transición y modelación de reacciones en fases condensadas.

2

Planteamiento del problema y objetivos

Los procesos de metátesis de olefinas y sus derivados son fenómenos químicos complejos que comprenden un gran número de etapas. Las reacciones de formación de estructuras cíclicas a partir de dienos y eninos son aún más complejas, y la eficiencia de éstas depende de muchos factores, tales como el catalizador, las condiciones de reacción y la naturaleza del sustrato mismo. A pesar del tremendo desarrollo en metodologías sintéticas, obtención de nuevos sistemas catalíticos, estudios mecanísticos y aplicaciones en los últimos años, muchos aspectos requieren ser estudiados a fondo a fin de dar respuestas a algunos interrogantes que aún persisten en la literatura. En particular, con el advenimiento del precatalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación en el año 2000 (Figura 1.5), se abrió campo a un vasto espectro de aplicaciones de la metátesis de eninos y de dienos en química orgánica sintética.

Teniendo estos aspectos en mente, el objetivo general de esta tesis es profundizar en la comprensión de los mecanismos de reacción de metátesis de dienos y eninos usando para ello los métodos de la química computacional. Para lograr este objetivo, se planteó la necesidad de estudiar en detalle las tres fases del proceso catalítico global, a saber, la activación del precatalizador, la regeneración del precatalizador y el ciclo catalítico de conversión. A continuación se describirán los objetivos específicos propuestos para el estudio de estas etapas.

Activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda

El mecanismo de activación de los sistemas de tipo Grubbs-Hoveyda no está del todo claro. Esto ha hecho que se propusieran diversos mecanismos en los últimos años. Uno es un mecanismo de tipo disociativo (análogo al de los precursores con ligandos fosfinas), otro es un mecanismo de tipo asociativo y por último se ha propuesto un mecanismo concertado (intercambio). Tampoco se entienden hasta el momento evidencias experimentales tales como las entropías de activación negativas y la dependencia de la velocidad de la activación de la naturaleza del precursor. Así pues, los objetivos específicos de esta parte de la tesis son:

- Establecer cuál es el mecanismo de activación preferido de los precursores tipo Grubbs-Hoveyda de segunda generación entre los mecanismos propuestos.
- Determinar si la naturaleza de la olefina reaccionante y del precatalizador tienen alguna influencia en el mecanismo de activación más favorable.
- Determinar el papel de diversos sustituyentes en el ligando Hoveyda en la velocidad de activación de los sistemas Grubbs-Hoveyda.

Recuperación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda

La recuperación del precatalizador es un aspecto clave del proceso de metátesis, pues el rutenio es un metal costoso y tóxico, lo que impone la necesidad de diseñar metodologías eficaces para regenerarlo. Diversos estudios sugieren que los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda pueden regenerarse una vez consumido el sustrato a través del llamado *efecto boomerang*. Sin embargo, otros autores discrepan sobre la participación de dicho efecto en la recuperación del precursor. De acuerdo a esta divergencia de opiniones, los objetivos específicos para esta parte de la tesis son:

- Determinar si la recuperación de diversos precatalizadores por *efecto boomerang* es posible termodinámicamente y cinéticamente.
- Determinar si existe alguna correlación entre las energías del proceso de activación y los datos de recuperación de diversos precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda.

Selectividad en metátesis de eninos intramolecular

La metátesis de eninos es una de las reacciones más versátiles para la formación de estructuras cíclicas con diversas aplicaciones. Uno de los aspectos más controvertidos de esta reacción es el mecanismo, pues dado que el enino tiene dos fragmentos insaturados potencialmente reactivos frente al carbeno se han propuesto varios mecanismos de reacción, que dan origen a dos isómeros (*exo* y *endo*). Adicionalmente, se ha encontrado que esta selectividad puede estar influenciada por

diversos factores, siendo el más importante la presencia de sustituyentes en el esqueleto del enino. Los objetivos específicos de esta parte de la tesis son:

- Establecer el mecanismo de reacción preferido en la metátesis de eninos intramolecular de un enino no sustituido: *ene-then-yne* o *yne-then-ene*.
- Determinar el efecto del tamaño y la naturaleza de diversos sustituyentes del enino en la selectividad *exo/endo* de la reacción.

3

**Descripción de la reactividad química
en la metátesis de olefinas: aspectos
computacionales**

A finales de la década de 1970 apareció un nuevo campo del conocimiento orientado al diseño de moléculas asistido por computadoras: *la Química Computacional*. Esta disciplina fue impulsada por las grandes farmacéuticas interesadas en la química medicinal y por el vertiginoso desarrollo del cómputo. A partir de entonces la frase que rezaba: ‘la química es una ciencia experimental’ perdió hasta cierto punto algo de validez (119). La química computacional fue definida por John Pople¹⁶ como ‘...la aplicación de computadoras poderosas y de conceptos básicos de mecánica cuántica para resolver problemas de muchos cuerpos asociados con la estructura y comportamiento de sistemas moleculares complejos’ (120). De esta forma, el advenimiento de los avances en programación y los desarrollos teóricos de la mecánica cuántica hicieron posible la transformación de las ecuaciones básicas de esta última en algoritmos susceptibles de implementarse en un computador. Con el tiempo, esta disciplina se ha aplicado a gran cantidad de sistemas y problemas de relevancia en la química, tales como metales de transición, reactividad, materiales, espectroscopia, estudios de estructuras moleculares, interacciones enzima-sustrato, propiedades físicas de sustancias y por supuesto, a la catálisis homogénea (121).

Una aproximación al estudio computacional de los procesos de metátesis de olefinas en fase homogénea supone la modelización de las estructuras claves envueltas en dichos procesos. Como en todo proceso de catálisis homogénea, la metátesis de olefinas comprende muchas etapas, y muy a menudo es complicada la caracterización experimental de todos los intermedios relevantes en determinado mecanismo o ciclo catalítico. Hasta el momento, algunos de los estudios experimentales han de consolarse con la sola detección y caracterización del metalaciclobutano dentro del mecanismo de Chauvin (31). Un proceso catalítico eficiente debe ser rápido, razón por la cual la vida media de los intermedios involucrados en la metátesis es tan corta que impide dicha caracterización. Es por esto que la química computacional surge como la mejor herramienta para tener un conocimiento detallado de las etapas elementales de las reacciones de metátesis, lo que a su vez se constituye en una pieza de información

¹⁶ John Pople (1925-2004) fue un matemático y químico inglés galardonado con el premio Nobel de Química en 1998, por ‘su desarrollo de métodos computacionales en química cuántica’.

fundamental para optimizar los procesos y diseñar nuevos y más eficientes catalizadores.

Los métodos químico-cuánticos más empleados en la actualidad para describir las propiedades de los sistemas moleculares se dividen en dos tipos: aquellos que usan la *Función de Onda* como fuente información y aquellos que usan la *Densidad Electrónica* como punto de partida para conocer las propiedades del sistema. A continuación se hará una descripción de ambas metodologías, prestando especial atención a la segunda, que constituye la base para la realización de esta tesis doctoral. Además, se revisarán ciertos aspectos que son importantes para abordar los problemas estudiados en esta tesis, tales como los efectos de la dispersión y las formas de incluir los efectos del solvente en el cálculo electrónico de moléculas.

3.1. Métodos de Función de Onda

El propósito de la mayoría de los métodos de función de onda es la descripción de los sistemas moleculares (o atómicos, si se quiere) solucionando la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo:

$$H\Psi = E\Psi \quad 3.1$$

donde \hat{H} es operador Hamiltoniano del sistema, E es la energía total y Ψ es la función de onda del sistema, que depende de todas las coordenadas de los núcleos y de los electrones. La complejidad matemática de los términos del Hamiltoniano impide la resolución exacta de la ecuación 3.1 y por tanto se hace necesario el uso de aproximaciones. Debido a que en condiciones físicas normales los núcleos son mucho más pesados que los electrones, aquéllos tienden a moverse más lentamente que éstos últimos. Así pues, pareciera que los electrones se movieran en el campo generado por los núcleos, que permanecen estáticos. A esta simplificación se le llama *Aproximación de Born-Oppenheimer*, y permite separar el movimiento de los electrones del movimiento de los núcleos y de esta forma resolver los términos electrónicos del operador Hamiltoniano con las posiciones nucleares como

parámetros, generando la llamada *Superficie de Energía Potencial* (SEP). De este modo, todo el esfuerzo computacional se concentra en resolver la ecuación de Schrödinger electrónica. Sin embargo, aun así es imposible resolver de forma exacta la ecuación de Schrödinger electrónica para sistemas de más de *un* electrón, por lo cual se suelen aplicar nuevas aproximaciones. El método *ab initio*¹⁷ más simple para resolver dicha ecuación es el método de Hartree-Fock (122).

El método Hartree-Fock es un método variacional que básicamente representa la función de onda N -electrónica a través de un producto antisimetrizado de N funciones monoeléctricas φ_i . Este producto se denomina determinante de Slater. Las funciones monoeléctricas a las que se hace referencia se denominan espín-orbitales, y son productos de una función espacial χ_i y una de dos funciones de espín, $\alpha(s)$ o $\beta(s)$. Las funciones de espín cumplen la propiedad de ortonormalidad, esto es, $\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1$ y $\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0$. A través de la variación de los espín-orbitales y manteniendo la propiedad de ortonormalidad se puede hallar el determinante de Slater de energía más baja posible. Las expresiones de Hartree-Fock tienen la forma:

$$f_i \varphi_i = \varepsilon_i \varphi_i \quad 3.2$$

donde f es el operador de Fock, que incluye el potencial promedio creado por los núcleos y el resto de los electrones sobre el electrón i , φ_i son los espín-orbitales canónicos y ε_i es la energía del espín-orbital i . En la ecuación 3.2, el operador f depende de los espín-orbitales que se quieren determinar, y por tanto estas ecuaciones deben resolverse de modo iterativo, lo que se conoce como método de campo autoconsistente (SCF, del inglés *Self-Consistent Field*).

3.1.1. Funciones de Base. En el método Hartree-Fock la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica comporta el uso de un determinante de Slater de espín-orbitales φ_i . En 1951, Clemens Roothaan (123) y George Hall (124) propusieron

¹⁷ Expresión latina que significa '*desde el principio*', y se refiere a métodos de cálculo que se basan solo en leyes fundamentales de la física y no incluyen parámetros empíricos o de modelos más simples.

expandir la parte espacial χ_i de dichos espín-orbitales como combinaciones lineales de funciones de base:

$$\chi_i = \sum_{v=1}^b a_{vi} \phi_v \quad 3.3$$

donde el conjunto de b funciones ϕ_v es llamado *conjunto de funciones de base*, y cada uno tiene asociado un coeficiente a_{vi} . De esta manera, solucionar las ecuaciones de Fock en la expresión 3.2 corresponde a determinar los coeficientes a_{vi} de la combinación lineal en la expresión 3.3.

Desde un punto de vista de rigurosidad, la correcta descripción de la densidad electrónica implica el uso de un número infinito de funciones de base ($b \rightarrow \infty$) y la solución de las ecuaciones de Fock 3.2 con un número infinito de funciones de base se denomina límite Hartree-Fock. Sin embargo, en la práctica alcanzar el límite Hartree-Fock es imposible y por tanto se hace necesario truncar la expansión hasta un número finito de funciones de base.

Básicamente, existen dos tipos de funciones que han sido ampliamente aplicados a cálculos electrónicos de moléculas: los orbitales tipo Slater (STO, del inglés *Slater-type Orbital*) (125) y los orbitales tipo Gausiana (GTO, del inglés *Gaussian-type Orbital*) (126). Las funciones STO dan una correcta descripción del comportamiento de los electrones alrededor del núcleo, sin embargo, han caído en desuso ya que implican formulaciones difíciles de evaluar y computacionalmente costosas. En contraste, las funciones GTO son más pobres en describir el comportamiento electrónico cerca del núcleo, pero son más sencillas de evaluar. Por esto, en lugar de usar GTO individuales se usan combinaciones lineales de varias GTO (llamadas *primitivas*), para que reproduzcan las formas de las funciones STO.

Al conjunto de funciones de base más pequeño se le llama *base mínima*, y comprende el número justo de funciones para representar los electrones del átomo o molécula en cuestión (127-129). Extensiones de las bases mínimas llevan a las *bases doble- ξ* , que usan el doble de funciones de base de la base mínima. Sin embargo, ya que los enlaces ocurren entre orbitales de valencia, se puede considerar doblar solo las

funciones de base para los orbitales de valencia, dando lugar a las *bases doble- ξ de valencia dividida*. La siguiente mejora en el tamaño de la base es considerar tres veces la base mínima, llegando a las *bases triple- ξ* . Adicionalmente, a las bases anteriormente descritas se les pueden añadir *funciones de polarización*, que tienen en cuenta la distorsión o polarización de los orbitales atómicos cuando se forman los enlaces. Otros problemas químicos, como el tratamiento de aniones y radicales, requieren el uso de *funciones difusas*, que describen apropiadamente el comportamiento de los electrones a regiones distantes del núcleo.

Un caso especial que merece mención es el de los átomos de metales de transición y de la parte baja de la tabla periódica. Estos elementos contienen una gran cantidad de electrones internos. Sin embargo, gracias a que en un sentido general los electrones internos no juegan un papel relevante en la química de dichos elementos, estos electrones pueden representarse a través de funciones analíticas, denominadas *potenciales efectivos internos* (ECP, del inglés *Effective Core Potential*) (130), mientras que los electrones de valencia pueden tratarse explícitamente. El uso de ECP generalmente da buenos resultados a una fracción del coste del cálculo que implicaría todos los electrones con la ventaja añadida de que tienen en cuenta una parte de los efectos relativistas en los átomos más pesados, sin la necesidad de realizar el cálculo relativista completo.

Como se anotó antes, es deseable el uso de una base infinita para resolver las ecuaciones de Hartree-Fock. Con esta base, el método Hartree-Fock puede proporcionar hasta un 99% de la energía total del sistema, pero el restante 1% es a veces importante en ciertos fenómenos químicos. Ese 1% representa la energía de correlación del sistema y se calcula como la diferencia entre la energía exacta no relativista y la energía en el límite Hartree-Fock, $E_{\text{corr}} = E_0 - E_{\text{HF}}$ (129). Esta energía de correlación es una consecuencia directa de la aproximación de tomar las interacciones entre los electrones como un promedio. Muchos esfuerzos se han hecho para incluir esta energía en los cálculos computacionales, lo que ha llevado al desarrollo de los métodos post-Hartree-Fock. Otras metodologías que integran la correlación

electrónica son los métodos del funcional de la densidad, que se describen a continuación.

3.2. Métodos del Funcional de la Densidad

Los pilares fundamentales de las metodologías basadas en la Teoría del Funcional de la Densidad (*DFT*, del inglés *Density Functional Theory*) son los teoremas de Pierre Hohenberg y Walter Kohn¹⁸ (131) publicados en 1964.

3.2.1. El primer teorema de Hohenberg y Kohn. Teorema de la existencia. Este teorema establece que para sistemas con un estado fundamental no degenerado, la energía, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(r)$. La ventaja de usar la densidad electrónica en lugar de la función de onda es simple: la función de onda de un sistema de n electrones depende de $4n$ coordenadas, $3n$ espaciales y n de espín, mientras que la densidad electrónica depende solo de tres coordenadas espaciales, *independientemente* del número de electrones. Así pues, mientras la complejidad de la función de onda se incrementa exponencialmente con el número de electrones, la densidad electrónica depende siempre del mismo número de variables, independientemente del tamaño del sistema.

La energía electrónica se puede expresar en el contexto de Hohenberg y Kohn como:

$$E_0[\rho_0] = \int \rho_0(\vec{r}) V_{ne}(\vec{r}) d\vec{r} + F[\rho_0(\vec{r})] \quad 3.4$$

donde $V_{ne}(\vec{r})$ es la energía potencial debida a las interacciones electrón-núcleo y el funcional universal $F[\rho_0(\vec{r})]$ se define como:

¹⁸ Walter Kohn (1923-) es un físico estadounidense galardonado con el premio Nobel de Química de 1998, junto a John Pople, por 'su desarrollo de métodos computacionales en química cuántica'.

$$F[\rho_0(\vec{r})] = T[\rho_0(\vec{r})] + J[\rho_0(\vec{r})] + E_{ncl}[\rho_0(\vec{r})] \quad 3.5$$

donde $T[\rho_0(\vec{r})]$ contiene las contribuciones individuales de la energía cinética, $J[\rho_0(\vec{r})]$ la interacción de Coulomb clásica y el funcional $E_{ncl}[\rho_0(\vec{r})]$ las contribuciones *no clásicas* a las interacciones electrón-electrón que contiene los efectos de la corrección de auto-interacción, intercambio y efectos de correlación electrónica. En la expresión 3.5 solo es conocido el término $J[\rho_0(\vec{r})]$, mientras que la forma de los otros dos términos es desconocida.

Gran parte de los desarrollos metodológicos de las teorías DFT se han dedicado por tanto a buscar una forma funcional apropiada para los términos desconocidos. La principal motivación es que, ya que el funcional de Hohenberg-Kohn es independiente del sistema objeto del problema, su formulación sería igualmente aplicable a cualquier tipo de sistemas, sin importar su tamaño.

3.2.2. El segundo teorema de Hohenberg y Kohn. Teorema variacional. El primer teorema de Hohenberg y Kohn solo establece que cierta densidad electrónica define las propiedades del sistema. Sin embargo, no dice nada acerca de cómo predecir la correcta densidad del sistema. Para que la teoría DFT de Hohenberg y Kohn tenga una aplicación práctica se requiere del teorema Variacional.

Este teorema establece básicamente que el funcional universal $F[\rho_0(\vec{r})]$ en la ecuación 3.4 proporciona la energía más baja del sistema si y solo si la densidad de prueba es la verdadera densidad electrónica del estado fundamental ρ_0 . Cualquier otra densidad de prueba proporcionará una energía mayor a la del estado fundamental:

$$E_0[\rho_0(\vec{r})] \leq \int \rho_{pr} V_{ne}(\vec{r}) dr + T[\rho_{pr}(\vec{r})] + J[\rho_{pr}(\vec{r})] + E_{ncl}[\rho_{pr}(\vec{r})] \quad 3.6$$

Dicha densidad de prueba ρ_{pr} debe cumplir las condiciones frontera:

$$\begin{aligned} \rho_{pr} &\geq 0 \\ \int \rho_{pr} dr &= N \end{aligned} \quad 3.7$$

Aunque este segundo teorema de Hohenberg y Kohn ayuda en principio a escoger la mejor densidad electrónica para el sistema en cuestión, el problema fundamental de la metodología DFT es que no se conoce el funcional de energía cinética y de las interacciones no clásicas dentro del funcional universal $F[\rho_0(\vec{r})]$.

3.2.3. El método de Kohn-Sham. En esta formulación, Kohn y Sham (132) idearon un sistema de referencia *ficticio* de n electrones *no interactuantes* de tal manera que todos experimenten la misma función de energía potencial, $v_s(r_i)$, que hace que la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_s(r)$ del sistema de referencia sea igual a la densidad de probabilidad electrónica exacta del estado fundamental del sistema de interés, $\rho_0(r)$, y por tanto $\rho_s(r) = \rho_0(r)$. Así pues, el Hamiltoniano del sistema de referencia puede escribirse como una sumatoria de Hamiltonianos monoeléctricos de electrones *no interactuantes*:

$$H_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(r_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n h_i^{KS} \quad 3.8$$

donde h_i^{KS} es el Hamiltoniano de Kohn-Sham de un electrón. La función de onda exacta para este sistema es un determinante de Slater, y los espín-orbitales φ_i^{KS} quedan determinados por la ecuación de valores propios:

$$h_i^{KS} \varphi_i^{KS} = \varepsilon_i \varphi_i^{KS} \quad 3.9$$

donde φ_i^{KS} representan a los espín-orbitales de Kohn-Sham y ε_i son las energías monoeléctricas de Kohn-Sham. Las ecuaciones monoeléctricas de Kohn-Sham en la expresión 3.9 se resuelven de manera iterativa. Debido a que el operador h_i^{KS} depende de la densidad electrónica, se toma una densidad electrónica de prueba como punto de partida. La parte espacial de los espín-orbitales de Kohn-Sham se puede expandir como combinaciones lineales de funciones de base, y por tanto, solucionar las ecuaciones de Kohn-Sham consiste en encontrar los coeficientes de dicha combinación lineal, de manera análoga al método Hartree-Fock.

Debido a que se trata de un sistema en el que los electrones no interactúan, la energía cinética exacta tiene la forma:

$$T_s = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \langle \varphi_i^{KS} | \nabla^2 | \varphi_i^{KS} \rangle \quad 3.10$$

Obviamente la energía cinética del sistema de referencia de electrones no interactuantes es diferente a la energía cinética real. Kohn y Sham tuvieron en cuenta este hecho para escribir una nueva forma para el funcional $F[\rho(\vec{r})]$:

$$F[\rho(\vec{r})] = T_s[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + E_{xc}[\rho(\vec{r})] \quad 3.11$$

donde $E_{xc}[\rho(\vec{r})]$ es llamada la energía de correlación-intercambio, y se define como:

$$E_{xc} = (T[\rho(\vec{r})] - T_s[\rho(\vec{r})]) + E_{nci}[\rho(\vec{r})] \quad 3.12$$

En la expresión 3.12 el primer paréntesis indica la energía cinética de correlación, mientras que el segundo contiene el resto de contribuciones no clásicas. El éxito de la metodología DFT es encontrar funcionales para la energía de correlación-intercambio, E_{xc} , ya que la forma exacta de estos funcionales es desconocida. A continuación se revisarán las aproximaciones más populares a este funcional.

La Aproximación de Densidad Local. En esta aproximación (LDA, del inglés *Local Density Approximation*) (133-135), se asume que la densidad puede tratarse localmente como un gas uniforme de electrones de densidad electrónica ρ , o lo que es lo mismo, que la densidad ρ es una función que varía lentamente con la posición¹⁹. Así, la energía de correlación-intercambio viene dada por:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{XC}(\rho) dr \quad 3.13$$

donde $\varepsilon_{XC}(\rho)$ se puede descomponer en una parte de intercambio y otra de correlación, $\varepsilon_{XC}(\rho) = \varepsilon_X(\rho) + \varepsilon_C(\rho)$. En esta última expresión:

$$\varepsilon_X(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(r))^{1/3} \quad 3.14$$

por lo que la energía de intercambio toma la forma:

$$E_X^{LDA}(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int [\rho(r)]^{4/3} dr \quad 3.15$$

La parte $\varepsilon_C(\rho)$ es una función complicada de ρ , y una de las formas funcionales ha sido propuesta por Vosko, Wilk y Nusair (VWN), $\varepsilon_C^{VWN}(\rho)$ (136). En este caso, la energía de correlación se expresa como:

$$E_C^{VWN}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_C^{VWN}(\rho) dr \quad 3.16$$

En un sentido más general, cuando las densidades de espín α y β no son iguales, se habla de la Aproximación de Densidad Local de Espín (LSDA, del inglés *Local Spin*

¹⁹ *Jellium* es un sistema hipotético eléctricamente neutro de volumen infinito, consistente en un número infinito de electrones interactuantes moviéndose en un espacio a través del cual la carga positiva está distribuida de forma continua y uniforme.

Density Approximation), en donde la densidad total ρ es separada en dos contribuciones de espín, ρ^α y ρ^β .

Métodos de Gradiente Corregido. Uno de los fallos fundamentales de los métodos LDA y LSDA es considerar a la densidad electrónica como una función uniforme, ya que esto no es necesariamente cierto para los sistemas reales. Así pues, una forma de corregir esta limitación es considerar el gradiente de la densidad a través del espacio. Aquí nacen los métodos de gradiente corregido, y definen lo que popularmente se conocen como Aproximación del Gradiente Generalizado (GGA, del inglés *Generalized Gradient Approximation*). De esta forma, la energía de correlación-intercambio toma la forma:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(r), \rho^\beta(r), \nabla\rho^\alpha(r), \nabla\rho^\beta(r)) dr \quad 3.17$$

donde f es una función de las densidades de espín y de sus respectivos gradientes. Como es costumbre, para el tratamiento práctico E_{XC}^{GGA} se descompone en sus contribuciones de correlación y de intercambio, $E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA}$.

Entre los funcionales de intercambio de gradiente corregido más habituales están el de Perdew y Wang de 1986 (PW86 o PWx86) (137), el cual no contiene parámetros empíricos, el de Perdew y Wang de 1991 (PWx91) (138) y el de Becke de 1988 (B88 o simplemente B) (139), propuesto como una corrección a la energía de intercambio LSDA.

Algunos funcionales de correlación de gradiente corregido son el funcional de Lee, Yang y Parr (LYP) (140,141), el funcional de correlación de Perdew de 1986 (P86 o Pc86) (142), el funcional de correlación libre de parámetros de Perdew y Wang de 1991 (PW91 o PWc91) (138) y el funcional de correlación de Becke, llamado Bc95 o B96 (143).

Una extensión de los métodos GGA es la inclusión de gradientes de orden 2 (Laplaciano) a la energía de correlación-intercambio. A estos funcionales se les llama comúnmente *meta*-GGA. Alternativamente, se pueden incluir gradientes de energía cinética, los cuales proporcionan la misma información que el laplaciano, pero son más

estables numéricamente (128,129). Algunos funcionales de este tipo son el funcional de Becke y Roussel (BR) (144), el funcional del Tao-Perdew-Staroverov-Scuseria (TPSS) (145), el funcional del Perdew-Kurth-Zupan-Blaha (PKZB) (146), el funcional de Voorhis-Scuseria (VSXC) (147) y el funcional de Becke de 1996 (B96) (148).

Métodos híbridos o hiper-GGA. Los métodos híbridos o hiper-GGA combinan los efectos de correlación-intercambio de los métodos GGA con una porción de intercambio exacto. Entre los funcionales híbridos más populares está el *Half-and-Half*, que contiene 50% de intercambio exacto (149). Otro funcional bastante empleado es el B3PW91 (150), funcional de Becke de 3 parámetros a , b y c , optimizados para reproducir energías de atomización molecular experimental a los valores 0.20, 0.72 y 0.81, respectivamente, e incluye los funcionales GGA de correlación-intercambio B88 y PW91:

$$E_{XC}^{B3PW91} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{exacto} + b\Delta E_X^{B88} + E_C^{LSDA} + c\Delta E_C^{PW91} \quad 3.18$$

Posteriormente, se modificó este funcional, reemplazando el PW91 por LYP, dando origen al popular B3LYP (151), donde los parámetros a , b y c tienen los mismos valores que en B3PW91:

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{exacto} + b\Delta E_X^{B88} + (1-c)E_C^{LSDA} + cE_C^{LYP} \quad 3.19$$

Este funcional es uno de los más usados hasta el momento en metodologías DFT, básicamente debido a su robustez a la hora de describir muchas propiedades químicas. En los últimos años se han logrado mejorías con nuevos funcionales, pero se ha sacrificado universalidad, y en ocasiones muchos de estos nuevos funcionales dan buenos resultados solo para un grupo de moléculas o una propiedad en particular.

3.3. Métodos para incluir la dispersión en los cálculos DFT

Los métodos DFT, y en particular el funcional B3LYP, han mostrado buenos resultados para una gran cantidad de problemas de relevancia química, especialmente en

el tratamiento de sistemas organometálicos y con metales de transición, (152-157). En metátesis de olefinas, los efectos de dispersión pueden jugar un papel prominente para describir ciertas propiedades de la catálisis de la reacción (158,159), en particular en la descripción de las energías de disociación del ligando fosfina en los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación (Figura 1.5) (160,161), que es la etapa determinante de la velocidad de todo el proceso de metátesis. Sin embargo, es bien sabido que las metodologías DFT presentan ciertas deficiencias, una de las cuales tiene que ver con la mala descripción de las fuerzas de dispersión. Como se ha anotado antes, los funcionales DFT usan aproximaciones al funcional de correlación-intercambio. Debido a esto, las energías de correlación e intercambio de corto alcance son reproducidas bastante bien, pero no es el caso para las interacciones de media distancia e interacciones no covalentes, como las interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno débiles e interacciones π - π (162).

A continuación se describirán dos maneras de incluir las correcciones de dispersión en cálculos DFT: una propuesta por el grupo de Donald Truhlar y otra por el grupo Stefan Grimme.

3.3.1. Corrección de dispersión ajustada de Truhlar. Los funcionales Minnesota.

Una de las formas más usuales en la actualidad para incluir los efectos de los efectos de dispersión en los funcionales DFT es introducir ciertos parámetros empíricos que se ajustan para que los funcionales tengan en cuenta dichas fuerzas. Esto ha sido realizado principalmente por el grupo de Truhlar en la Universidad Minnesota, por lo cual a los funcionales propuestos se les conoce comúnmente como los funcionales Minnesota (163-173). De todo el grupo de funcionales de la escuela de Minnesota, los funcionales denominados como M06 (164), M06-L (165) y M06-2X (165) proporcionan una buena descripción de la dispersión y en particular se ha visto que los funcionales M06 y M06-L son los más idóneos para tratar los complejos de metales de transición. Es por esto que en ciertos puntos a lo largo del desarrollo de esta tesis se usaron estos dos funcionales. El funcional M06-L es un funcional meta-GGA sin intercambio exacto,

mientras que M06 es un funcional híbrido. Para este último la energía de correlación-intercambio se escribe como:

$$E_{XC}^{hyb} = \frac{X}{100} E_X^{exacto} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{M06} + E_C^{M06} \quad 3.20$$

donde E_X^{exacto} es la energía de intercambio exacto, X es el porcentaje de intercambio exacto en el funcional híbrido, E_X^{M06} es la energía de intercambio M06 y E_C^{M06} es la energía de correlación M06.

La pertinencia de los funcionales M06-L y M06 para el cálculo de estructuras y energías de complejos de metales de transición radica principalmente en que han sido parametrizados contra diferentes bases de datos, entre ellas bases de datos para interacciones no covalentes e interacciones metal-ligando.

3.3.2. Corrección de dispersión empírica de Grimme. En la metodología propuesta por Grimme (174,175), la energía DFT corregida con los efectos de dispersión se calcula como:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad 3.21$$

donde E_{KS-DFT} es la energía calculada normalmente con cualquier funcional en el contexto de la metodología KS descrita previamente, y E_{disp} es una corrección empírica a las fuerzas de dispersión:

$$E_{disp} = -s \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \frac{C_{ij}}{R_{ij}^6} f_{dmp}(R_{ij}) \quad 3.22$$

En la expresión 3.22, N es el número de átomos en la molécula, C_{ij} es el coeficiente de dispersión para la pareja de átomos ij , s es un factor de escala global que depende únicamente del funcional usado, y R_{ij} es la distancia entre los átomos i y j . El término $f_{dmp}(R_{ij})$ hace referencia a una función exponencial (*damping*) que cae a

cero rápidamente cuando la distancia intraatómica R_{ij} es corta, de tal manera que la corrección de dispersión para los átomos i y j por debajo de su distancia de van der Waals típica es cero, y de esta manera los enlaces comunes no son afectados por la dispersión.

3.4. La Superficie de Energía Potencial (SEP)

El concepto de Superficie de Energía Potencial (SEP) es significativo para estudiar la reactividad química. La SEP surge automáticamente de la Aproximación de Born-Oppenheimer (Sección 3.1) y básicamente representa la hipersuperficie de energía potencial definida por una colección de átomos en todos sus posibles arreglos geométricos.

Una SEP como tal contiene muchos puntos a lo largo de las posiciones nucleares, pero desde el punto de vista químico los más significativos son los llamados *puntos estacionarios*, que esencialmente corresponden a los *mínimos locales* de energía y *puntos de silla de primer orden*, es decir, estructuras que son *máximos* de energía en una (y solo una) coordenada y *mínimos locales* en todas las demás. Químicamente, estos últimos corresponden a *estructuras de transición* que conectan dos mínimos locales, y por tanto tienen un significado importante en reactividad. La caracterización de una estructura como mínimo local o estructura de estado de transición se lleva a cabo computacionalmente a través del cálculo de la matriz Hessiana, es decir, la matriz de segundas derivadas de la energía con respecto a las posiciones nucleares, o también llamada matriz de constantes de fuerza. Si todos los valores propios resultantes de la diagonalización de la Hessiana son positivos, la estructura corresponde a un mínimo, mientras que si uno (y solo uno) de esos valores propios es negativo, la estructura corresponde a un estado de transición.

3.5. Propiedades termodinámicas

Los cálculos electrónicos de moléculas se realizan sobre moléculas individuales. Sin embargo, los datos experimentales son obtenidos con conjuntos inmensos de moléculas, por lo cual es necesaria una conexión entre el marco *microscópico* obtenido del cálculo electrónico y el *macroscópico*, que se puede medir en un laboratorio. Dicha conexión es provista por la *termodinámica estadística*.

La termodinámica estadística provee una serie de formulaciones para el cálculo de propiedades tales como energías del punto cero, entalpías, entropías y energías libres. Para esto, hace uso de la llamada *Función de Partición*, que se define dentro del *formalismo canónico* (N, V y T constantes) como:

$$Q(N, V, T) = \sum_i e^{-E_i/k_B T} \quad 3.23$$

donde i representa todos los posibles estados electrónicos de energía E_i y k_B es la constante de Boltzmann. Así, dentro de este formalismo, se definen las siguientes propiedades termodinámicas para la energía interna (U), la entropía (S), la entalpía (H), y la energía de Gibbs (G):

$$U = k_B T^2 \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_{N, V}$$

$$S = k_B \ln Q + k_B T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_{N, V} \quad 3.24$$

$$H = U + PV$$

$$G = H - TS$$

Para obtener estas propiedades se hace uso de las aproximaciones del *gas ideal*, del *rotor rígido* y de *oscilador armónico* (128,129) con el fin de calcular Q en la expresión 3.23 y luego obtener las propiedades termodinámicas en la expresión 3.24.

3.6. Métodos para incluir el solvente en cálculos computacionales

Las reacciones catalíticas homogéneas, tales como la metátesis de olefinas, se llevan a cabo en el laboratorio mezclando los reactivos y el catalizador en un medio de soporte, mayoritariamente, un solvente. Por tanto, es normal pensar que el solvente pueda tener algún efecto en las estructuras y las energías de los puntos localizados a lo largo de la SEP en fase gas. Existen dos modelos para incluir los efectos del solvente en una reacción química: uno donde se trata el solvente *explícitamente* y otros donde el solvente se incluye a través de un *continuo* que simule la constante dieléctrica de dicho solvente. En este apartado solo se comentarán los aspectos más relevantes de este último modelo.

En los modelos continuos se considera el solvente como un medio uniforme polarizable (176-180) con constante dieléctrica ϵ (también llamada permitividad relativa, ϵ_r) cuyo valor es la constante dieléctrica experimental del disolvente a la temperatura y presión de la disolución, en donde el soluto se sitúa en una cavidad de determinada forma. La energía total de solvatación de Gibbs se calcula como:

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{el} \quad 3.25$$

donde ΔG_{cav} es la energía de cavitación, es decir, la energía necesaria para crear la cavidad en el continuo, la cual es desestabilizante, ΔG_{disp} es la energía de dispersión entre las moléculas de soluto y el solvente, y es estabilizante. El término ΔG_{el} se refiere a la interacción electrostática debida a la polarización instantánea que causa la distribución de carga de las moléculas de soluto en el solvente, y viceversa.

En la implementación mecánico-cuántica de los modelos de solvatación continuos, se agrega un término de energía potencial de interacción entre el soluto y el solvente al Hamiltoniano de la molécula en fase gas. Así pues, se permite que la función de onda y la densidad de probabilidad electrónica cambien al pasar de fase gas a la fase en solvente, de forma que se alcance la autoconsistencia entre la distribución de cargas del soluto y el campo de reacción del solvente (127). A este tipo de métodos se

les llama *Modelos de Campo de Reacción Autoconsistente* (SCRF, del inglés *Self-Consistent Reaction Field*).

Existen varios métodos SCRF para calcular las energías de solvatación. Uno de los más sofisticados es el *Modelo del Continuo Polarizable* (PCM, del inglés *Polarizable Continuum Model*) (181). En este modelo, la cavidad se forma a través de esferas solapadas centradas en los átomos y con radio 1.2 veces mayor que el radio de van der Waals de dichos átomos. Otro método es el COSMO (*Conductor-like Screening Model*) (182,183), que asume que el medio es modelado por un conductor ($\epsilon \rightarrow \infty$), lo que simplifica la solución de las ecuaciones electrostáticas para el cálculo de la energía libre, y las correcciones para el comportamiento dieléctrico del medio se incluyen *a posteriori*. Una implementación particular muy eficiente del COSMO que permite optimizaciones de geometrías en disolución es el modelo C-PCM (*Conductor-like PCM*) (184).

Los métodos SCRF descritos anteriormente usan una cavidad de esferas superpuestas para representar el volumen del soluto. Los radios de dichas esferas se han optimizado a diferentes niveles de cálculo con el fin de reproducir diferentes energías de solvatación. En particular, el radio UAHF (185) ha sido optimizado para el método PCM a nivel HF/6-31G(d).

4

Activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda

Los sistemas catalíticos tipo Grubbs-Hoveyda no presentan una vacante de coordinación para la entrada de la olefina ni los sustituyentes adecuados en el fragmento metal-carbeno para formar el producto deseado. Así pues, se considera que estas especies son en realidad precatalizadores o precursores de la verdadera especie catalítica activa. Esta última sí presenta los sustituyentes adecuados en el metal-carbeno y una vacante de coordinación para la olefina, por lo cual es la especie encargada de llevar a cabo la metátesis como tal. Esto hace que el proceso de catálisis se divida en tres partes:

- Generación de la especie catalítica activa
- Regeneración del precatalizador
- Ciclo catalítico de conversión

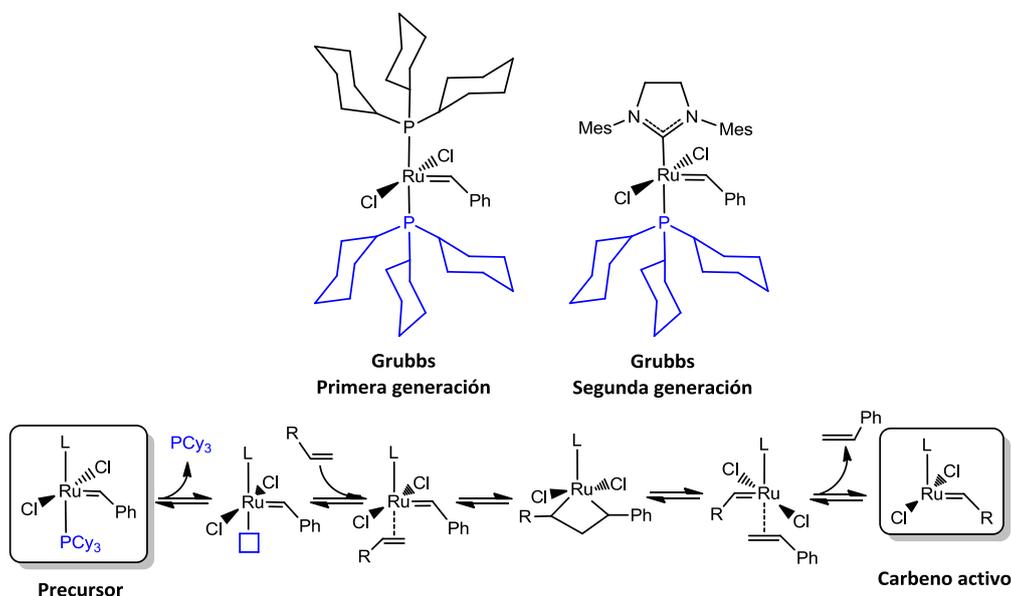
Las dos últimas partes se tratarán en los capítulos siguientes, mientras que en este se mostrarán los resultados obtenidos respecto a la primera.

4.1. Generalidades y antecedentes

La activación de precatalizadores tipo Grubbs y Grubbs-Hoveyda se lleva a cabo a través de una reacción de metátesis entre el precatalizador y una molécula de sustrato. Para los precatalizadores de Grubbs de primera y segunda generación (aquellos con ligandos fosfina) el proceso de activación está bien documentado en la literatura (186-189). Éste se muestra en el Esquema 4.1.

El mecanismo se inicia con la disociación de un ligando fosfina, produciendo un intermedio deficiente de electrones con una vacante de coordinación que puede ser ocupada por una molécula de olefina. Luego de la coordinación de ésta, sigue el proceso de cicloadición para producir el rutenaciclobutano y luego la fragmentación de éste último para producir el carbeno activo. Los estudios experimentales llevados a cabo en el laboratorio de Grubbs establecieron que la etapa determinante de la

velocidad de activación es la disociación del ligando fosfina²⁰, y que, aunque el precatalizador de segunda generación es más activo que el de primera generación, la etapa de disociación de la fosfina en este último es más rápida (186,187).



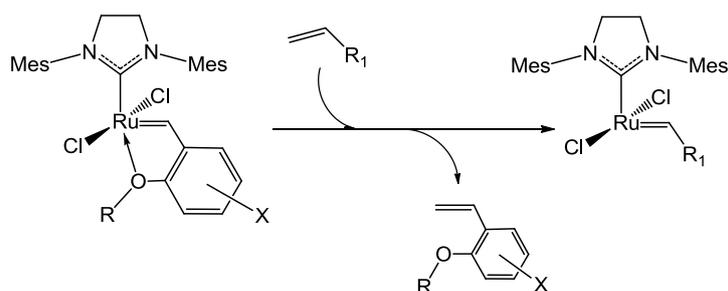
Esquema 4.1. Mecanismo de activación de los precatalizadores de Grubbs de primera y segunda generación

Por otra parte, estudios computacionales llevados a cabo con sistemas modelos también dieron soporte al mecanismo disociativo para este tipo de precatalizadores y establecieron que la coordinación inicial de la olefina se da en posición *trans* al ligando NHC (190-192) en el caso del precursor de segunda generación. De esta forma, se dice que los precatalizadores de Grubbs con ligandos fosfina operan a través de un mecanismo **disociativo** donde la etapa determinante de la velocidad es la disociación del ligando fosfina.

En contraste, el mecanismo de activación de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda ha suscitado un intenso debate en la literatura, por cuanto las evidencias experimentales muestran ciertas diferencias respecto a los precatalizadores con ligandos fosfinas. El Esquema 4.2 muestra la reacción global de activación de este tipo

²⁰ Se ha encontrado que las entropías de activación de este tipo de precursores es positiva, lo que da soporte a un mecanismo de tipo *disociativo*.

de sistemas, en donde se observa que la especie activa formada es la misma que para el precatalizador de Grubbs de segunda generación (Esquema 4.1) y la única diferencia con este último es, en términos globales, la naturaleza del grupo saliente (fosfina + estireno vs. estireno).

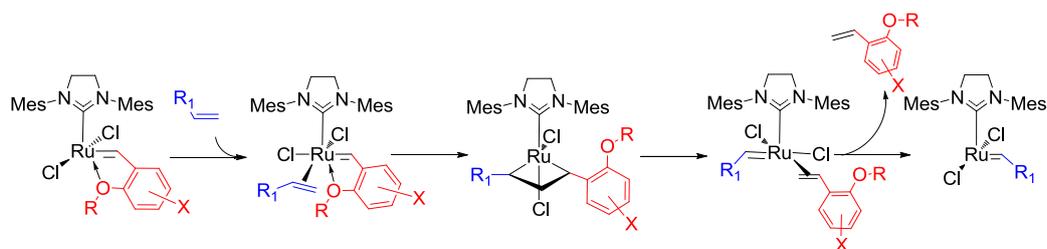


Esquema 4.2. Reacción general de activación de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda de segunda generación

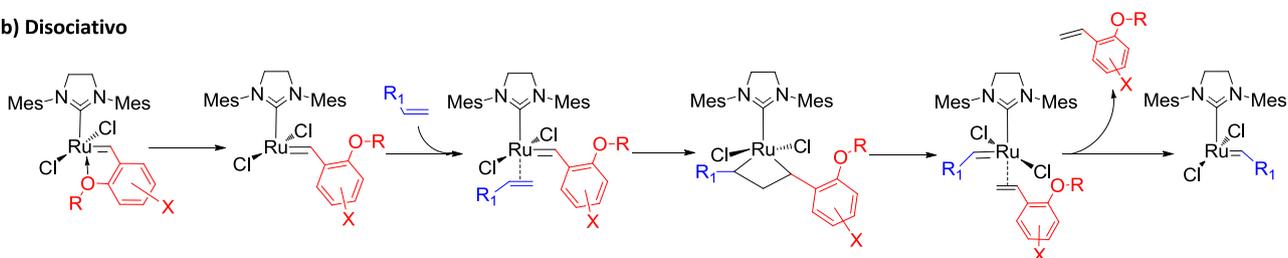
En un principio y en analogía a los precatalizadores con ligandos fosfinas, se propuso que el mecanismo de activación de este tipo de precatalizadores debía ser de tipo **disociativo**, en el cual el primer paso sería la disociación del grupo alcoxi del ligando Hoveyda, es decir, la ruptura de la interacción $\text{Ru}\cdots\text{O}$. Sin embargo, las evidencias experimentales encontradas para estos precatalizadores hacen pensar en un mecanismo diferente al de aquellos con ligandos fosfinas, básicamente debido a que, en primer lugar, las entropías de activación medidas para un grupo de este tipo de precatalizadores resultaron ser de signo negativo (193), lo cual, en principio, descartaría el mecanismo disociativo, y sobre todo hace poco probable que la disociación del grupo alcoxi sea la etapa determinante de la velocidad. En segundo lugar, se ha determinado que la velocidad de activación depende linealmente de la concentración de olefina, sobre todo a concentraciones altas, lo que hace pensar que el sustrato se coordina en la etapa determinante de la velocidad (194-196). Por último, se han encontrado evidencias de que la velocidad de la formación de la especie activa depende de la naturaleza del precatalizador, es decir, de la presencia de sustituyentes en el ligando de Hoveyda (sustituyente X) (194,197).

Con estas evidencias se propuso entonces un mecanismo de tipo **asociativo**, en el cual la olefina se coordina al rutenio antes de la disociación del grupo alcoxi del ligando Hoveyda (193,197). Este mecanismo, en principio, explicaría las entropías de activación negativas. Más recientemente se ha propuesto que el mecanismo de activación puede ser concertado, en el cual la coordinación de la olefina se produce al mismo tiempo que la disociación del grupo alcoxi. A este mecanismo se le ha denominado mecanismo de **intercambio**. Los tres mecanismos propuestos se resumen en el Esquema 4.3. Es importante remarcar el hecho de que la principal diferencia en los tres mecanismos se ubica en la primera etapa, es decir, en la coordinación de la olefina, ya que después de ésta el proceso de metátesis es esencialmente el mismo en todos los casos.

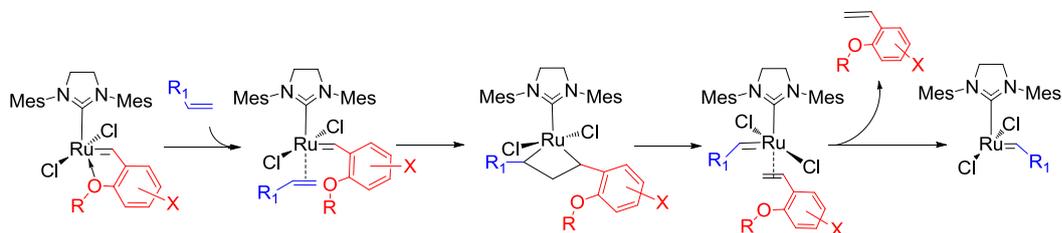
a) Asociativo



b) Disociativo



c) Intercambio



Esquema 4.3. Posibles mecanismos de activación de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda segunda generación

Es necesario destacar los trabajos del grupo de Herbert Plenio (197), el cual ha estudiado el proceso de activación de una variedad de precursores tipo Grubbs-Hoveyda con diversas olefinas. En un reciente artículo publicado a inicios de 2012, Plenio y colaboradores estudiaron la cinética de activación de diversos precursores tipo Grubbs-Hoveyda a través experimentos UV-Vis y encontraron que los mecanismos disociativo e intercambio pueden ser operativos simultáneamente, y que el mecanismo dominante depende de la naturaleza del precursor y de la naturaleza y concentración de la olefina. Cabe resaltar que en este estudio se encontró que la entropía global de activación de los mecanismos disociativo y de intercambio tiene signo negativo, por tanto, en el caso del mecanismo disociativo, la disociación del grupo alcoxi no debería ser la etapa determinante. Además, se encontró también que la velocidad de activación varía en función del tamaño del grupo alcoxi (tamaño del grupo R en el Esquema 4.2) de tal forma que grupos R pequeños hacen que el precursor se active más rápido que aquellos con grupos más voluminosos.

Dada la controversia respecto al mecanismo operativo en la activación de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda, se hace necesario un entendimiento más profundo de dicho proceso, ya que se ha demostrado que en la metátesis de olefinas la activación del precatalizador es la etapa limitante de la velocidad y por tanto, todos los esfuerzos dirigidos a mejorar los actuales sistemas catalíticos en términos de actividad y estabilidad y a diseñar nuevos precatalizadores más activos y selectivos probablemente deben enfocarse en modular la etapa de activación. Además, es preciso resaltar que, debido a que la especie activa generada es la misma para los precursores de Grubbs y Grubbs-Hoveyda de segunda generación, las diferencias entre éstos deben ubicarse en alguna etapa al interior del mecanismo. Así, la racionalización de los factores y de las etapas elementales claves que gobiernan la activación catalítica es necesaria para alcanzar dichos objetivos.

Con esto en mente, se ha decidido llevar a cabo un estudio extensivo y detallado de los tres procesos de activación anteriormente descritos usando diferentes modelos de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda previamente sintetizados y caracterizados y dos olefinas ampliamente utilizadas en metátesis de dienos y eninos.

4.2. Modelos y estrategia computacional

4.2.1. Modelos. Los sistemas modelos de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda y las olefinas se muestran en la Figura 4.1. Los precatalizadores modelos representan a los sistemas reales excepto por el grupo isopropoxi, que fue reemplazado por un grupo etoxi a efectos computacionales.

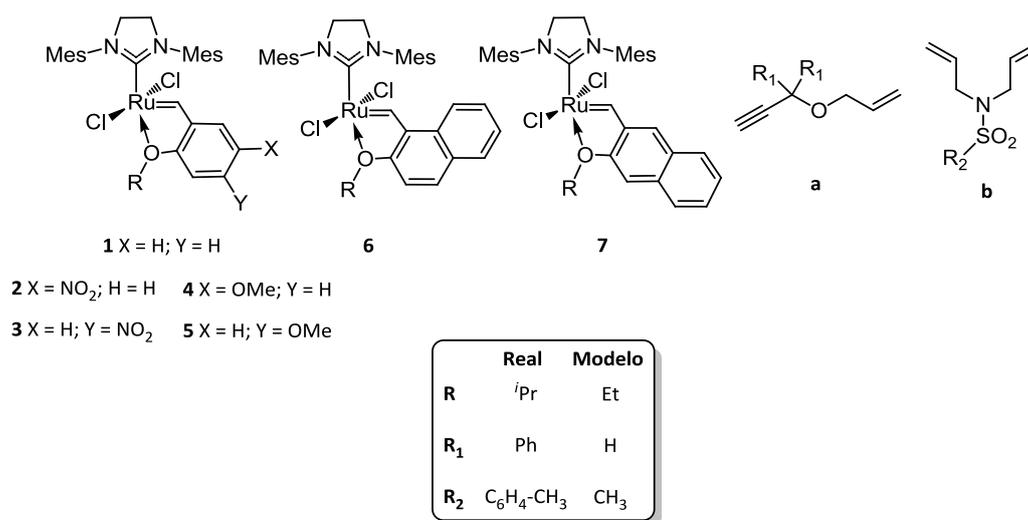


Figura 4.1. Modelos de precatalizadores y olefinas empleados en este capítulo

En concreto se han considerado los procesos de activación de 7 precursores tipo Grubbs-Hoveyda, los cuales se muestran en la Figura 4.1. El precursor **1** representa al precatizador de Grubbs-Hoveyda original (67,68). En los precursores **2** y **3** se añadieron grupos electroatrayentes (-NO₂) al ligando Hoveyda y esto dio lugar a complejos más activos (70,71). Asimismo, la adición de grupos electrodadores (-O^{*i*}Pr) en el ligando Hoveyda dio lugar a complejos menos activos (73). Finalmente, diversos precursores en donde se han reemplazado el ligando benciliden-éter por un grupo naftaleno también han sido sintetizados y han mostrado poca o nula actividad en metátesis (198). Además, se consideraron los mecanismos de activación mediante dos olefinas modelos (**a** y **b**), que son modelos de las olefinas 1-aliloxi-1,1-difenil-2-propino y N,N-dialiltosilamida, respectivamente, y son sustratos usados típicamente como olefinas modelos en reacciones de metátesis de eninos y dienos.

4.2.2. Detalles computacionales. La estrategia metodológica empleada para los cálculos de este capítulo hace uso del funcional híbrido B3LYP (140,150,151) implementado en el programa de cálculo electrónico Gaussian en las versiones 2003 (199) y 2009 (200). Las optimizaciones y frecuencias de todas las estructuras se calcularon con un conjunto de base BS1, que incluye la base 6-31G(*d,p*) (201,202) para los átomos de los grupos principales C, N, O, Cl, H y P y el ECP de Stuttgart (SDD en Gaussian) para el rutenio (203-205). Todos los estados estacionarios fueron caracterizados como mínimos o estados de transición a través de análisis de frecuencias. Las correcciones térmicas en fase gas se calcularon a 298.15 K y 1 atm con la base BS1 haciendo uso de las aproximaciones del gas ideal, el rotor rígido y el oscilador armónico (127-129).

Las energías en solución se obtuvieron a partir de cálculos puntuales usando las estructuras optimizadas con BS1 y el modelo de solvatación continuo C-PCM (184) a partir de una cavidad generada empleando el modelo UAHF (185). El solvente escogido para todos los cálculos es el diclorometano (CH_2Cl_2 , $\epsilon=8.93$), ya que es solvente frecuentemente empleado en los estudios experimentales de las reacciones de metátesis. Para los cálculos en solución se usó un conjunto de base mayor, denominado BS2, que incluye la base 6-31++G(*d,p*) (206) para los átomos de los grupos principales y el mismo ECP mencionado antes para el rutenio. Además, todos los cálculos fueron corregidos *a posteriori* según la corrección de dispersión empírica de Grimme (D) (174,175) implementada en el programa Moldraw (207) con un factor de escala 1,05. De esta forma, las energías finales reportadas a lo largo de este capítulo se refieren a energías de Gibbs en solución con correcciones térmicas en fase gas y de dispersión $G + \Delta G_{\text{sol}} + D$.

Finalmente, para probar la validez de los resultados obtenidos con la metodología empleada, se estudiaron los tres mecanismos de activación del precursor modelo **1** con la olefina **a** empleando en funcional M06-L (157,161,164,169) con las bases BS1 y BS2. La motivación para escoger este funcional radica en la cantidad de estudios teóricos de reacciones de metátesis de olefinas en donde el funcional M06-L ha mostrado ser bastante eficiente en reproducir las energías de diversos estados

relevantes en donde las fuerzas de dispersión juegan un papel importante (118,159-161,171,208-212). Asimismo, para comprobar los efectos de la base de cálculo, se estudiaron los procesos de activación de la reacción antes mencionada empleando el funcional B3LYP y un conjunto base mayor, BS3, que comprende el ECP de Stuttgart para el rutenio y la base triple- ζ 6-311+G(*d,p*) (213,214) para los átomos de los grupos principales.

4.2.3. Nomenclatura. La nomenclatura empleada en este capítulo para etiquetar los intermedios involucrados en los mecanismos de activación consta de números enteros 1, 2, 3...etc. Ya que los tres mecanismos de activación presentan estructuras equivalentes (complejo π , rutenaciclo, etc.), a cada una de éstas se le asignó una letra mayúscula como subíndice: **A**, para los intermedios del mecanismo asociativo; **D**, para los del mecanismo disociativo e **I**, para los del mecanismo de intercambio. Finalmente, cuando se trate de estados de transición, se añadió 'TS' a los nombres que conectan los dos mínimos.

4.3. Estructura del precatalizador de Grubbs-Hoveyda 1

En general, los precatalizadores **1-7** comparten la misma topología alrededor del rutenio, solo con diferencias muy sutiles. Por tanto, la descripción de las estructuras geométrica y electrónica se hará solo para el precatalizador **1**, entendiendo que las mismas propiedades aplican en general a los sistemas **2-7**.

4.3.1. Geometría. La Figura 4.2 muestra la estructura del precatalizador de Grubbs-Hoveyda **1** optimizada a nivel B3LYP/BS1. Como se observa, la geometría de la esfera de coordinación alrededor del rutenio se puede describir en términos de una pirámide base cuadrada (PBC) distorsionada, en donde el oxígeno quelante, el ligando NHC y los dos ligandos cloruros forman la base de la pirámide, y el C_{α} conforma el ligando apical de dicha estructura. En general, la mayor distorsión con respecto a una estructura PBC perfecta es el ángulo $Cl_1-Ru-Cl_2$, que llega hasta 156° .

La configuración geométrica de **1** muestra que el anillo imidazol del ligando NHC está en el mismo plano de anillo bencilideno del ligando Hoveyda y el fragmento carbeno $\text{Ru}=\text{C}_\alpha$ a causa de la repulsión estérica entre los grupos mesitilos del ligando NHC y los ligandos cloruros (Figura 4.2a). Esto se ha comprobado en modelos simplificados de este precursor en los cuales se han reemplazado los grupos mesitilos del ligando NHC por hidrógenos, dando como resultado la rotación del anillo imidazol que entonces se coloca en posición perpendicular al anillo bencilideno y por tanto favorece la formación de interacciones $(\text{NHC})\text{H}\cdots\text{Cl}$, como se muestra en la Figura 4.2b. Estos aspectos geométricos tienen importantes consecuencias en la reactividad de los carbenos tipo Grubbs, ya que se ha demostrado a través de cálculos computacionales que la presión estérica específica de los grupos mesitilos del ligando NHC sobre el C_α del ligando Hoveyda favorece la formación del rutenaciclobutano, lo que no sucede en el modelo simplificado. Esta presión estérica sumada a los efectos electrónicos ejercidos por el ligando NHC sobre el rutenio son los responsables de la mayor actividad catalítica de los carbenos de Grubbs de segunda generación sobre los de primera generación (190,192,215-218).

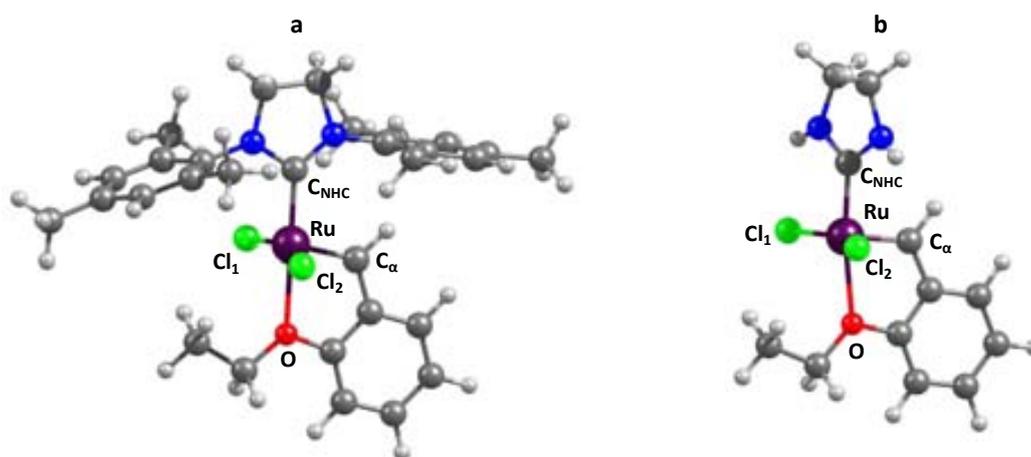


Figura 4.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de: **a)** el precatalizador **1**; **b)** el modelo con ligando NHC simplificado

La geometría del modelo **1** reproduce bastante bien los parámetros geométricos del sistema real obtenidos por difracción de rayos X (67), tal y como se observa en la Tabla 4.1. Las distancias de enlace son reproducidas con bastante exactitud, siendo la mayor desviación la presentada en la distancia Ru-O, para la cual el modelo teórico empleado predice una distancia más larga en 0,082 Å respecto a la estructura de rayos X. Otras distancias presentan desviaciones menores, en particular las distancias Ru-C_α y Ru-C_{NHC}, que no varían más de 0,009 Å. Los ángulos de enlace también son bien reproducidos con el modelo teórico empleado, siendo la mayor desviación 3,3° correspondiente al ángulo de enlace O-Ru-C_{NHC}. Por tanto, se puede establecer que el modelo computacional empleado es conveniente para reproducir las estructuras experimentales de los sistemas estudiados.

Tabla 4.1. Distancias de enlace (R) y ángulos de enlace (ψ) de la esfera de coordinación alrededor del rutenio en el precatalizador de Grubbs-Hoveyda real y el modelo empleado en este capítulo

R (Å)	Modelo	Real	ψ (°)	Modelo	Real
Ru-C _α	1,829	1,828	O-Ru-C _α	78,1	79,3
Ru-O	2,343	2,261	O-Ru-C _{NHC}	179,5	176,2
Ru-C _{NHC}	1,990	1,981	Cl ₁ -Ru-Cl ₂	156,1	156,5
Ru-Cl ₁	2,373	2,328			
Ru-Cl ₂	2,375	2,340			

4.3.2. Estructura electrónica. La configuración electrónica del rutenio es [Kr]4d⁷5s¹, por lo cual el rutenio en el precatalizador **1** tiene 8 electrones de valencia. Usando el modelo iónico empleado en química organometálica básica para el conteo de electrones, se considera a cada ligando cloruro como un ligando monoaniónico, al ligando carbeno como ligando dianiónico mientras que el ligando NHC y el oxígeno quelante son vistos como bases de Lewis y por tanto como ligandos neutros. Así pues, se puede considerar que la configuración del rutenio en el complejo es d⁴. Aunque inicialmente se sostuvo que este carbeno tenía características más parecidas a un carbeno tipo Fischer, recientes estudios computacionales han llegado a la conclusión

que dicho precatalizador tiene más carácter de un carbeno tipo Schrock (219) y que el estado de oxidación de rutenio debería ser +4. En esta tesis, a través de análisis NBO, se comprobó que el enlace $\text{Ru}=\text{C}_\alpha$ tiene un alto carácter covalente y se encontró además que el componente σ del enlace $\text{Ru}=\text{C}_\alpha$ se encuentra polarizado ligeramente hacia el C_α , mientras que el componente π está más polarizado hacia el rutenio.

4.4. Mecanismos de activación del precatalizador 1

La activación del precursor **1** con las olefinas **a** y **b** se produce por metátesis cruzada del fragmento carbeno $\text{Ru}=\text{C}$ en **1** y los fragmentos alquenos de dichas olefinas. En el caso del dieno **b** cualquiera de los dos fragmentos insaturados puede reaccionar con la misma probabilidad y reactividad, mientras que para el enino **a** la reactividad de los fragmentos alqueno y alquino son, en principio, diferentes. Estas dos formas de reacción de **a** dan lugar a dos mecanismos cuya única diferencia es el orden en el cual reaccionan los dos fragmentos: *ene-then-yne* y *yne-then-ene*. Debido a que, como se anotó en la sección 4.1, la diferencia entre los tres mecanismos propuestos de activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda radica en la forma de coordinación de la olefina, para cada olefina se describirán primero los tres mecanismos de coordinación (en el caso del enino **a** a través del mecanismo *ene-then-yne*) al precatalizador **1**, mientras que el resto del proceso de metátesis cruzada se abordará en una sección posterior. También se incluirá una breve descripción del mecanismo alternativo *yne-then-ene* para la activación de **1** con **a**.

4.4.1. Coordinación de la olefina a. La Figura 4.3 muestra los perfiles de energía de Gibbs para la coordinación de la olefina **a** al rutenio a través de los tres mecanismos expuestos, mientras que la Figura 4.4 muestra las estructuras de los mínimos y estados de transición involucrados en los tres procesos.

Mecanismo asociativo. La característica principal del mecanismo asociativo es que la olefina se coordina al metal previo a la disociación del ligando etoxi (Figura 4.3, perfil

en rojo). Sin embargo, ya que la geometría de **1** es PBC (Figura 4.2), solo hay un sitio vacante para la coordinación de la olefina, y es la posición *trans* al ligando carbeno.

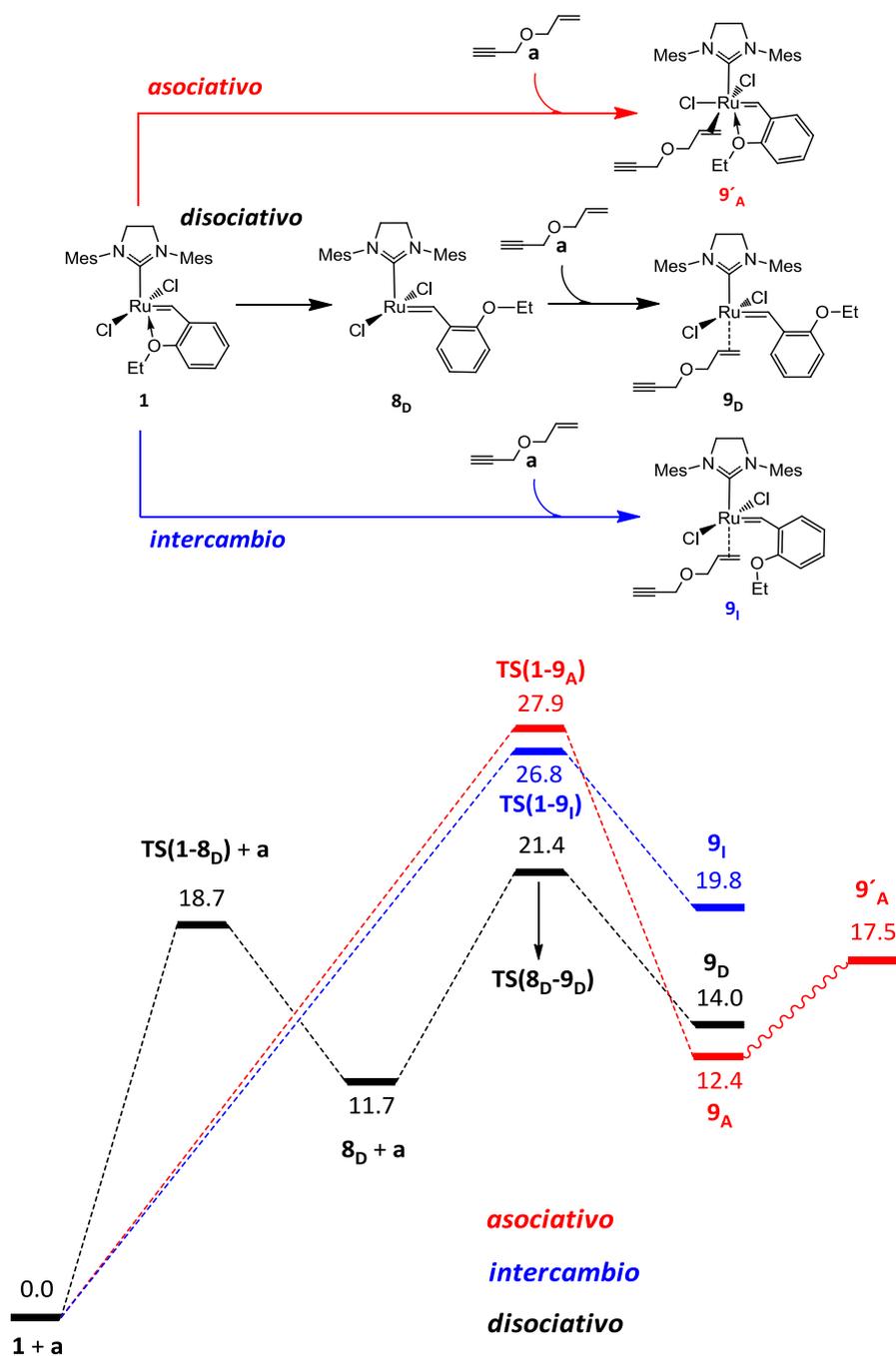
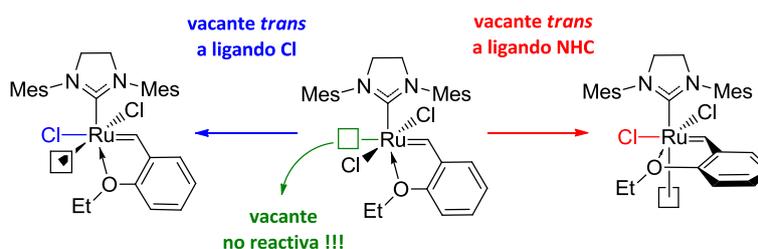


Figura 4.3. Perfiles de energía de Gibbs de los mecanismos de activación *asociativo* (A, rojo), *disociativo* (D, negro) y de *intercambio* (I, azul) del precatizador **1** con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Energías en kcal·mol⁻¹

La simple inspección visual de la estructura de **1** lleva a la conclusión que dicha posición no es, *a priori*, reactiva para la metátesis, ya que el fragmento Ru=C de **1** y –C=C– de **a** quedan impedidos geoméricamente para el proceso de cicloadición (quedan en posición *trans*). Aun así, se decidió explorar la posibilidad de coordinar la olefina en posición *trans* al ligando carbeno, pero el proceso de optimización siempre llevó a una estructura donde la olefina en verdad estaba coordinada al rutenio pero la interacción Ru···O se había perdido. Esto es debido básicamente al poco espacio disponible para la entrada de la olefina, ya que la distancia entre el grupo mesitil del ligando NHC y el grupo etoxi en el precatalizador **1** es de solo 4,6-4,8 Å.

Visto lo anterior, la coordinación del enino **a** al rutenio impone como prerrequisito alguna modificación estructural en **1**, de tal manera que la olefina se coordine en posición *cis* al carbeno. Para esto, hay dos posibles maneras de reorganizar el precatalizador y dejar una vacante *cis* al carbeno, como se muestra en el Esquema 4.4. Una opción es rotar uno de los ligandos cloruros alrededor del eje C_{NHC}-Ru-O de tal forma que la vacante quede en posición *trans* al otro ligando cloruro, mientras que la otra opción requiere la rotación simultánea del ligando Hoveyda en el eje Ru=C y de un ligando cloruro en el eje C_{NHC}-Ru-O, dejando la vacante de coordinación de la olefina en posición *trans* al ligando NHC. Sin embargo, cálculos computacionales recientes han indicado que, en este último caso, la rotación simultánea del ligando Hoveyda y el ligando cloruro para los sistemas **1-5** (Figura 4.1) está desfavorecida termodinámicamente por 6-8 kcal·mol⁻¹ y que presenta altas barreras energéticas (alrededor de 28 kcal·mol⁻¹) (220,221). Por tanto, para el desarrollo de este trabajo, solo se ha considerado la primera opción: la rotación de un ligando cloruro.



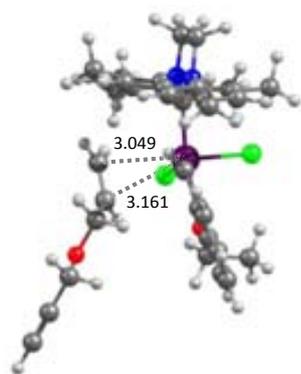
Esquema 4.4. Posibles formas de reorganización del precatalizador **1**

La coordinación de **a** a través de su fragmento alqueno al carbeno es endergónica por $12,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respecto al sistema de referencia **1** + **a**, y produce **9_A**, un complejo π en el cual la olefina se coordina de manera perpendicular al fragmento Ru=C. Esta orientación de la olefina, sin embargo, no es adecuada para el proceso de cicloadición, por lo cual la olefina debe rotar de tal forma que el fragmento $-\text{C}=\text{C}-$ quede en orientación paralela al carbeno. La rotación requerida produce el complejo **9'_A** y es endergónica por $5,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, por lo cual este complejo está a $17,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ por encima del sistema **1** + **a**. La formación de **9_A** requiere sobrepasar una barrera energética de $27,9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, a través del estado de transición **TS(1-9_A)**, que se muestra en la Figura 4.4. Este estado de transición muestra una interacción débil entre el rutenio y la olefina entrante, cuyas distancias Ru-C_{alqueno} son 3,049 y 3,161 Å, mientras que la distancia Ru-O es de 2,403 Å, mostrando un elongación de 0,06 Å respecto a la misma distancia en **1** y una distorsión importante del fragmento etil del grupo etoxi, dada la congestión estérica producida por el acercamiento de la olefina y la rotación del ligando cloruro. La estructura del estado de transición **TS(1-9_A)** es parecida a estructuras análogas encontradas en otros estudios computacionales (210) y la energética de la coordinación de la olefina es consistente con otros estudios computacionales realizados en sistemas modelos (190,191).

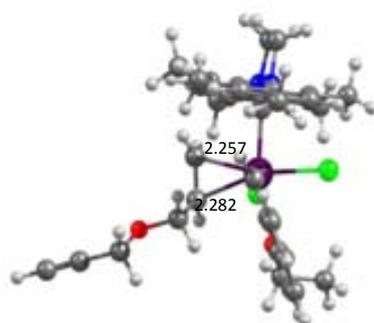
La alta barrera energética para coordinar la olefina **a** al rutenio se puede interpretar en términos del efecto *trans* del ligando cloruro en el estado de transición **TS(1-9_A)**. Esto es, el ligando cloruro como donador σ débil no favorece la formación de una vacante en posición *trans*. Por otra parte, la rotación del grupo cloruro para colocarse en posición *trans* al ligando carbeno, el cual es un donador σ fuerte, debilita el enlace Ru=C de dicho carbeno, pasando de 1,829 Å en **1** a 1,854 Å en **TS(1-9_A)**. Estos dos factores conllevan un coste energético de $28,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para la preorganización del precursor²¹. Este mismo efecto *trans* ha sido considerado para describir la actividad catalítica de varios catalizadores tipo Schrock (49,50,222).

²¹ La energía de distorsión fue calculada como la diferencia en energía potencial E_{SCF} entre la estructura del precursor en el estado de transición **TS(1-9_A)** y la estructura **1**.

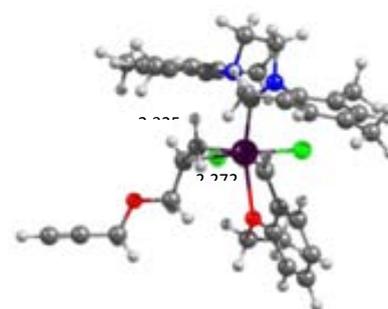
Mecanismo asociativo



TS(1-9_A)

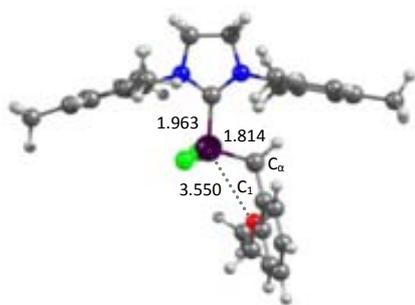


9_A

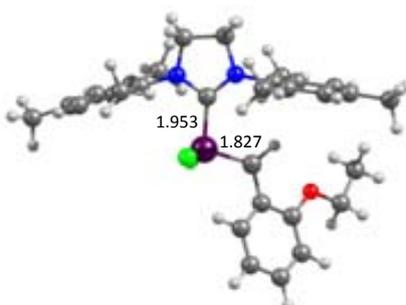


9'_A

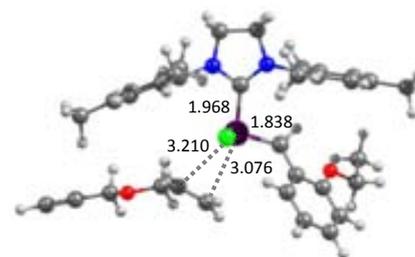
Mecanismo disociativo



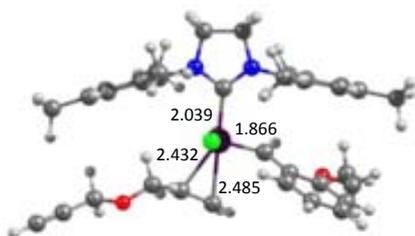
TS(1-8_D)



8_D



TS(8_D-9_D)



9_D

Figura 4.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de coordinación del enino **a** al precatalizador **1** a través de los mecanismos *asociativo*, *disociativo* e *intercambio* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

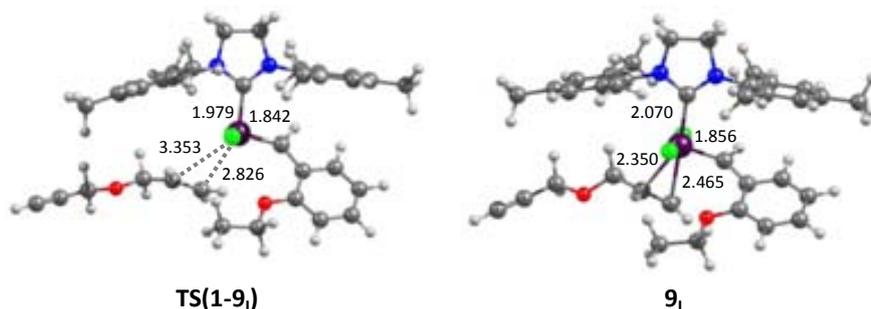
Mecanismo de intercambio

Figura 4.4. Continuación. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de coordinación del enino **a** al precatizador **1** a través de los mecanismos *asociativo*, *disociativo* e *intercambio* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

Mecanismo disociativo. El primer paso de este mecanismo es la disociación del fragmento etoxi del ligando Hoveyda del rutenio, para formar el complejo de 14 electrones **8_D** (Figura 4.3, perfil en negro). Esta disociación se da a través de la rotación del enlace C_α-C₁ (Ver estructura **TS(1-8_D)** en la Figura 4.4) y crea una vacante de coordinación para la olefina en posición *trans* al ligando NHC. En **8_D**, el ligando Hoveyda ha girado alrededor de 140° respecto a su conformación en **1** y el grupo etoxi apunta hacia uno de los grupos mesitilos del ligando NHC. El estado de transición de disociación **TS(1-8_D)** presenta el ligando Hoveyda rotado alrededor de 70° respecto a su conformación en **1** y una distancia Ru-O de 3,550 Å, lo que indica que la interacción Ru...O ya se ha perdido en esta estructura. Además, se evidencia un acortamiento importante de la distancia Ru=C de 0,08 Å respecto a **1** mientras que la distancia C_α-C₁ se elonga en 0,03 Å, lo que es indicativo de una pérdida parcial de carácter π en el fragmento C_α-C₁ (223). El efecto de estos cambios estructurales hace que el proceso de disociación sea endergónico por 11,7 kcal·mol⁻¹ con una barrera energética asociada de 18,7 kcal·mol⁻¹.

Una vez disociado el grupo etoxi del ligando Hoveyda del rutenio, el complejo presenta una vacante disponible que permitirá la coordinación de la olefina. La coordinación de **a** lleva al complejo π **9_D**, en el cual el fragmento carbeno ha girado casi 90° con el fin de minimizar la repulsión estérica con la olefina entrante. Aunque esta

rotación es fácil, la reorganización electrónica impone la existencia de un estado de transición para la coordinación de **a**. Este estado de transición de coordinación, **TS(8_D-9_D)**, presenta distancias Ru-C_{alqueno} de 3,210 Å y 3,076 Å, lo que demuestra una débil interacción del rutenio con la olefina, y una barrera energética asociada respecto a los reactivos de 21,4 kcal·mol⁻¹. Esta barrera es 2,7 kcal·mol⁻¹ más alta que la correspondiente a la disociación del grupo etoxi del ligando Hoveyda.

El estado de transición **TS(8_D-9_D)**, hasta el momento, no ha sido reportado por ninguno de los estudios computacionales llevados a cabo tanto en metátesis de eninos como en metátesis de alquenos con catalizadores de rutenio. Una posible causa de esto es que la SEP alrededor de esta estructura es muy plana. Sin embargo, cuando se tienen en cuenta los efectos entrópicos, de solvente y de dispersión, la altura de la barrera asociada a éste llega a ser una de las más altas de todo el mecanismo. Este hecho evidencia la importancia de contar con los efectos del solvente y de dispersión en este tipo de estudios, ya que de otra forma no se reproducen las tendencias experimentales. Por otra parte, aunque la metodología empleada podría sobreestimar el coste entrópico a la energía de Gibbs en solución (ya que la entropía se calcula en fase gas), se puede esperar que este estado de transición sea relevante en la energética global del proceso de activación.

Mecanismo de intercambio. En este mecanismo, la disociación del ligando Hoveyda y la coordinación de la olefina **a** se dan de manera concertada (Figura 4.3, perfil en azul). La etapa de coordinación de la olefina produce el complejo π **9_I**, cuya estructura es similar a la del intermedio **9_D**, con la diferencia de la orientación relativa del grupo etoxi del ligando Hoveyda. Sin embargo, ya que en **9_I** la orientación del fragmento etoxi es en la dirección de coordinación de la olefina, la repulsión estérica es mayor que en **9_D**, por lo cual **9_I** se encuentra a 19,8 kcal·mol⁻¹ por encima de los reactivos, unas 6 kcal·mol⁻¹ por encima de **9_D**. El estado de transición de coordinación de **a**, **TS(1-9_I)**, también presenta analogías estructurales al estado de transición de coordinación en el mecanismo disociativo, **TS(8_D-9_D)** (Ver Figura 4.4). La barrera de coordinación es de 26,8 kcal·mol⁻¹, alrededor de 5 kcal·mol⁻¹ por encima de la misma en el mecanismo disociativo.

En términos generales, la Figura 4.3 revela que la coordinación de la olefina por el mecanismo disociativo está favorecida cinéticamente sobre la coordinación a través de los mecanismos asociativo y de intercambio. Sin embargo, la exploración de la superficie de energía hasta la formación de los intermedios $9'_A$, 9_D y 9_I es incompleta, y hace falta estudiar el resto de proceso de activación para poder establecer cuál es la ruta preferida. Para entender a fondo el proceso de activación en los tres mecanismos propuestos, se necesitan explorar las etapas posteriores al proceso de coordinación de la olefina.

4.4.2. Metátesis cruzada con la olefina a. La Figura 4.5 muestra los perfiles de energía de Gibbs para los procesos de metátesis cruzada partiendo de los intermedios $9'_A$, 9_D y 9_I , provenientes de los mecanismos asociativo, disociativo y de intercambio, respectivamente, de la coordinación de la olefina, y que resulta en la formación del carbeno **12**, independientemente del mecanismo que tenga lugar. Las estructuras de las especies involucradas en los tres mecanismos se muestran en las Figuras 4.6-4.8. Como se anotó antes, la metátesis cruzada en los tres mecanismos es esencialmente la misma, siendo la única diferencia la orientación relativa del grupo etoxi y la forma de coordinación de la olefina, y por tanto, la estereoquímica de la formación y ruptura del rutenaciclobutano.

Mecanismo asociativo. En este mecanismo la estereoquímica de las reacciones de cicloadición y cicloneversión es diferente a la de los mecanismos disociativo y de intercambio, ya que la coordinación de la olefina se produce *cis* al ligando NHC (Figura 4.6). De esta forma, el rutenaciclobutano **10_A** presenta una estructura de bipirámide trigonal (BPT) con el ligando NHC y uno de los ligando cloruro en las posiciones axiales, mientras que el fragmento ciclobutano y el otro ligando cloruro se encuentran en la posición ecuatorial.

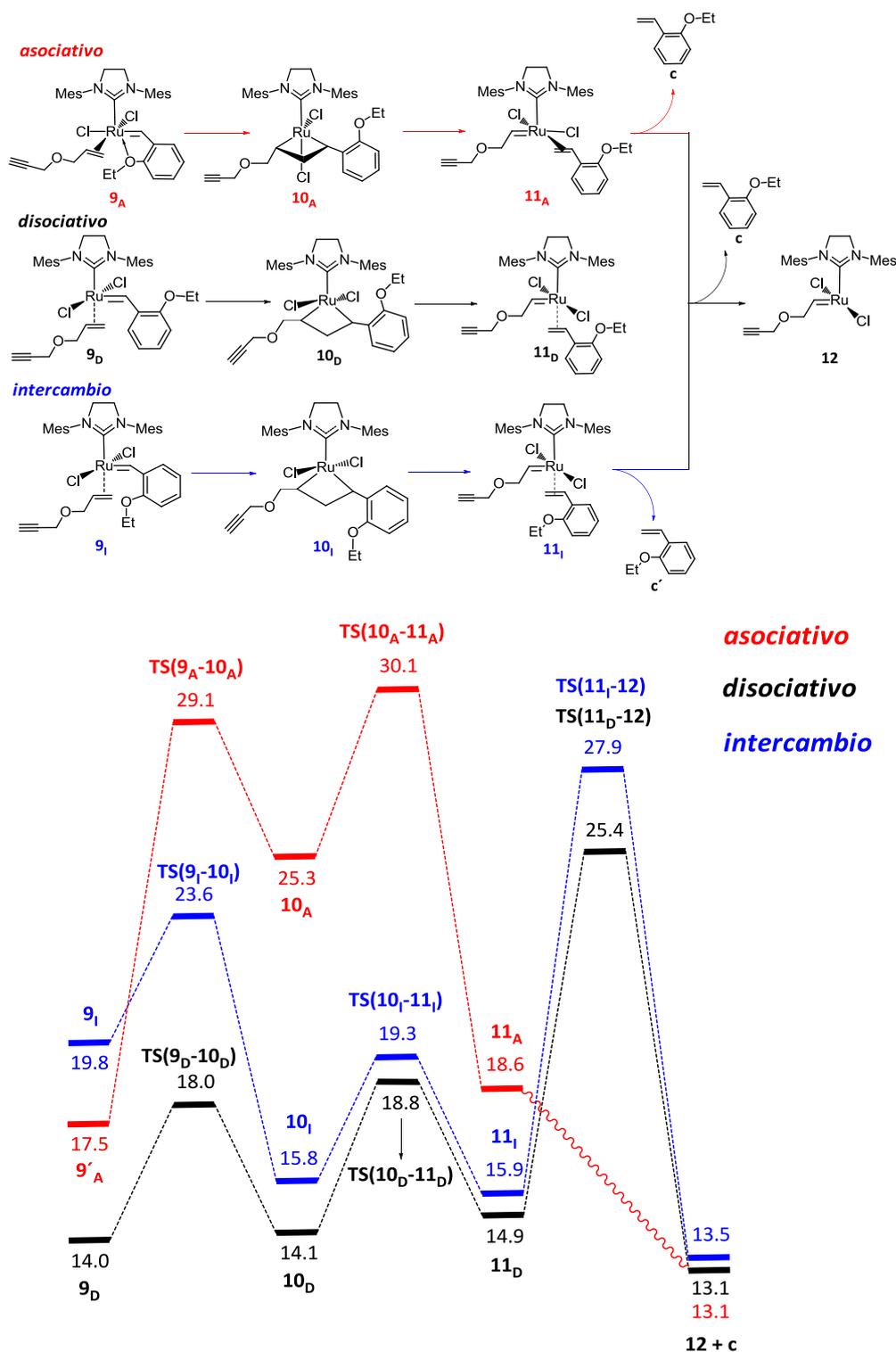


Figura 4.5. Perfiles de energía de Gibbs de la metátesis cruzada a partir de los intermedios **9_x** de los mecanismos de activación *asociativo* (A, rojo), *disociativo* (D, negro) y de *intercambio* (I, azul) del precatalizador **1** con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Energías en kcal·mol⁻¹

Como se observa en la Figura 4.5, las barreras energéticas del proceso de metátesis cruzada son bastante más altas que las correspondientes a los mecanismos disociativo y de intercambio. Aunque el origen de estas altas barreras parece ser electrónico, no se descarta cierta contribución debida a la disposición geométrica del plano del anillo del rutenociclo, donde la disposición de los átomos de hidrógeno de los carbonos que hacen parte del ciclobutano hace que se produzca cierta repulsión entre dichos hidrógenos y los grupos mesitilos del ligando NHC (las distancias entre los átomos de hidrógeno de ciclobutano y los grupos metilos de los mesitilos varían entre 2.376 Å y 2.680 Å). En global, las barreras de la formación y ruptura del rutenociclobutano se acercan a las 30 kcal·mol⁻¹. Los valores obtenidos están en concordancia con otros estudios computacionales (208), donde la metátesis de (E/Z)-2-buteno con el precatizador de Grubbs de segunda generación a través de una conformación *cis* al ligando NHC mostró barreras alrededor de 10 kcal·mol⁻¹ más altas que las correspondientes a la conformación *trans* al ligando NHC.

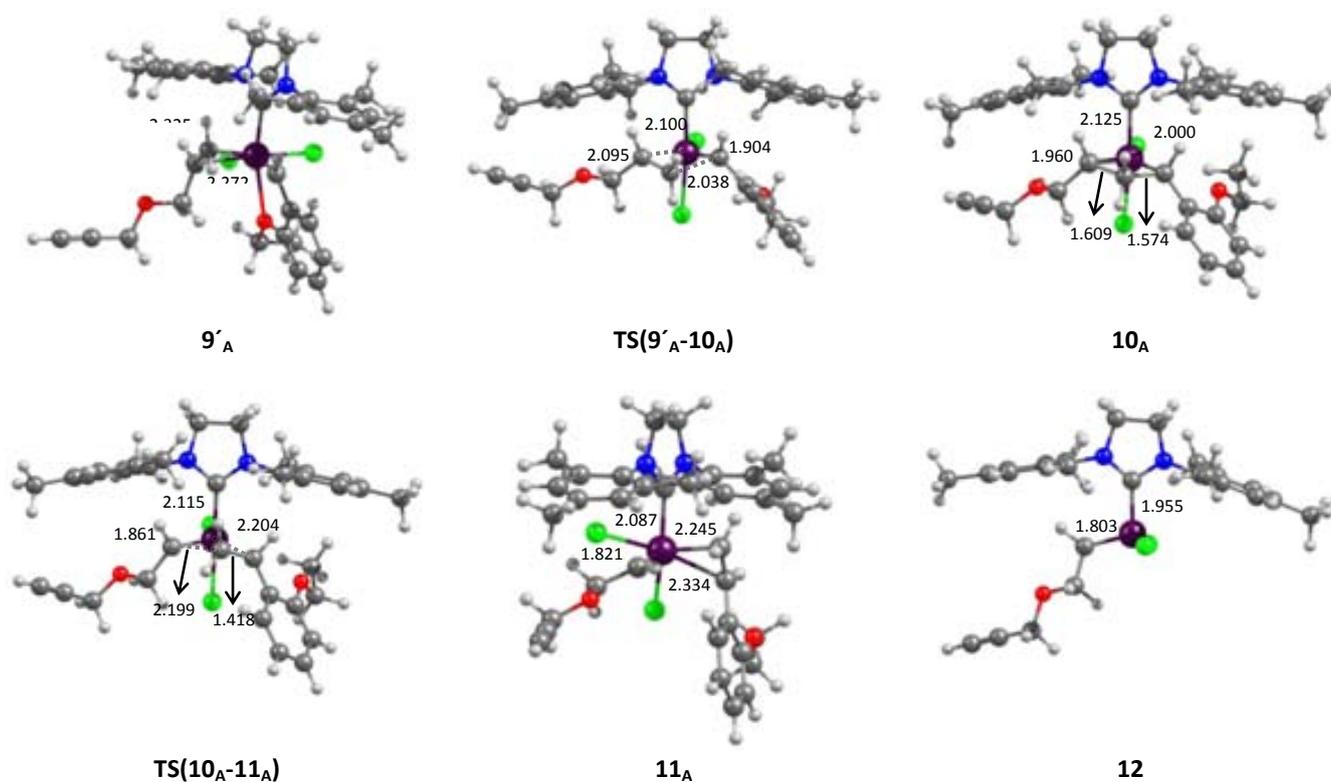


Figura 4.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de metátesis cruzada del precatizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *asociativo* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

Cabe aclarar que en la exploración de la SEP para hallar el estado de transición **TS(11_A-12)** se encontró una cúspide de energía entre los mínimos **11_A** y **12**, a partir de la cual se inició la búsqueda de dicho estado de transición. De cualquier forma, para tener una idea de la altura de la barrera, se decidió calcular la barrera asociada a esta etapa del mecanismo pero partiendo del punto más alto obtenido en la exploración del SEP de la reacción. La barrera de energía calculada a partir de dicho punto es de 33.9 kcal·mol⁻¹, lo que indica que esta barrera sería la más alta de todo el mecanismo.

Mecanismo disociativo. El proceso de cicloadición a partir del complejo **9_D** lleva al rutenaciclobutano **10_D**. Como se observa en la Figura 4.7, la geometría del este intermedio alrededor del rutenio se puede interpretar en términos de una BPT con los ligandos cloruros en las posiciones axiales y el ligando NHC y el rutenaciclo formando el plano ecuatorial. La característica principal de este intermedio es la corta distancia Ru-C_β (2.260 Å), de manera análoga a otros estudios encontrados en la literatura (224).

La estructura del estado de transición para la formación del rutenaciclobutano, **TS(9_D-10_D)**, también es BPT con distancias Ru-C_{alqueno} y C_α-C_{alqueno} de 2,143 Å y 2,146 Å, respectivamente. La ruptura de **10_D** lleva al complejo π **11_D**, en el cual el fragmento carbeno y la olefina han intercambiado sus sustituyentes respecto a **9_D**. Finalmente, la disociación del ligando Hoveyda del complejo **11_D** produce la especie de 14 electrones **12**. Este paso se da a través de un estado de transición de disociación, **TS(11_D-12)**, donde las distancias Ru...estireno de 3,333 Å y 3,884 Å muestra una débil interacción entre el rutenio y el grupo saliente.

La energética del proceso de metátesis cruzada a través del mecanismo disociativo muestra barreras elementales bastante bajas para los procesos de cicloadición y cicloversión (4,0 y 4,7 kcal·mol⁻¹, respectivamente), sin embargo, respecto a los reactivos separados estas barreras son 18,0 y 18,8 kcal·mol⁻¹, respectivamente. De manera interesante, la barrera más alta de todo el mecanismo es la etapa de disociación del grupo saliente, con una barrera elemental de 10,5 kcal·mol⁻¹, que sin duda es bastante más baja que la barrera de disociación del grupo etoxi del ligando Hoveyda (**TS(1-8_D)** en la Figura 4.3). Ahora bien, ya que la ruptura de la interacción Ru...O es endérgica y los procesos de cicloadición y cicloversión son esencialmente

reversibles, la velocidad del proceso de activación global depende la energética entre los reactivos **1** + **a** y el estado de transición **TS(11_D-12)**, por lo cual la barrera total es de 25,4 kcal·mol⁻¹. De esta forma, aunque el proceso formación y ruptura del rutenociclobutano es relativamente fácil, la etapa que define la dificultad del proceso de activación global es la etapa de disociación del ligando Hoveyda **TS(11_D-12)**.

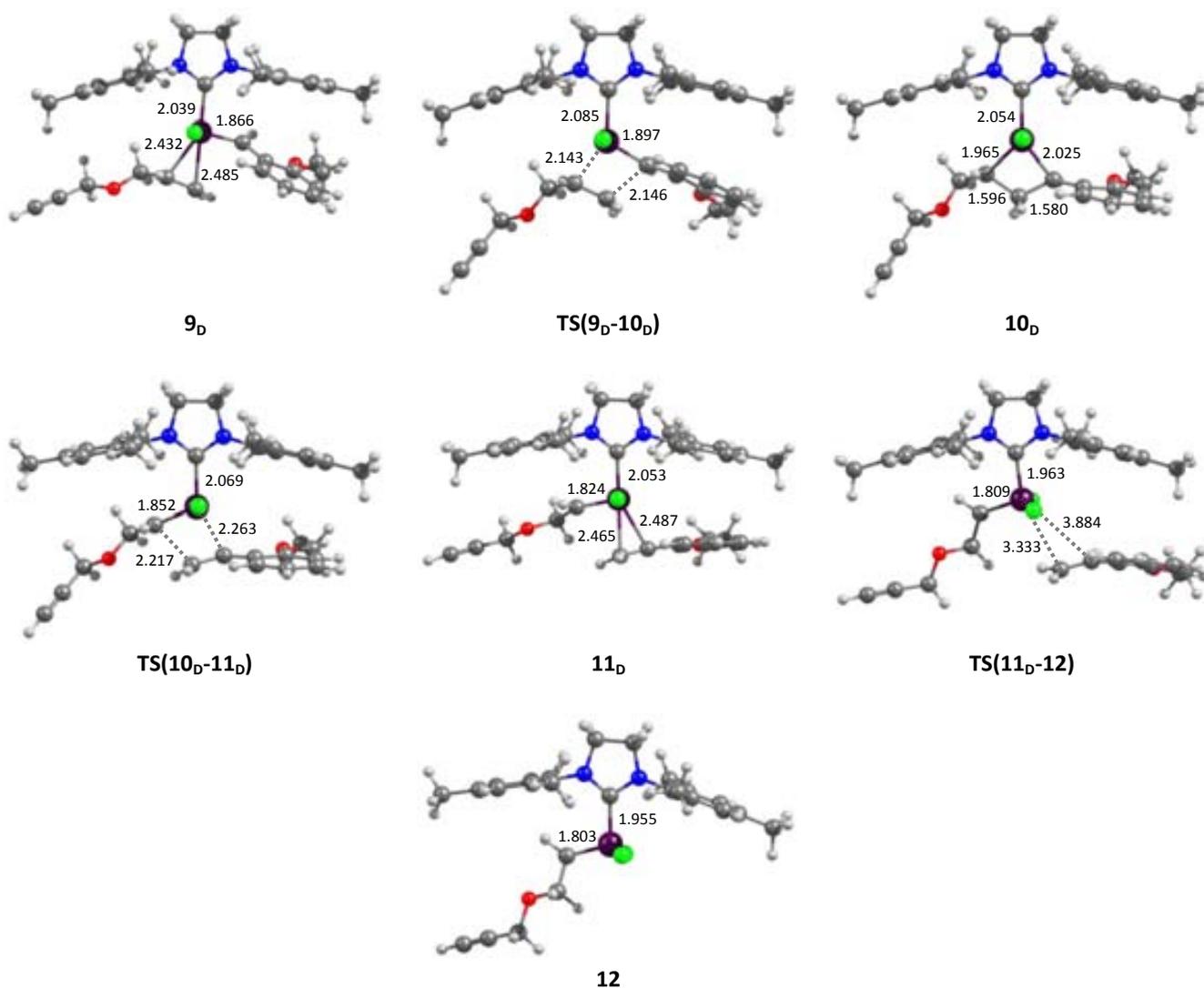


Figura 4.7. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de metátesis cruzada del precatizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *disociativo* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

Mecanismo de intercambio. En general, las estructuras en este mecanismo son muy similares a aquellas correspondientes al mecanismo disociativo (comparar las estructuras de la Figura 4.7 con las mismas en la Figura 4.8). Sin embargo, las energías de algunos intermedios y estados de transición sí varían entre los dos mecanismos, básicamente debido a la mayor repulsión estérica generada por la orientación del fragmento etoxi. Así pues, aunque los procesos de formación y ruptura del rutenaciclobutano **10_i** presentan barreras elementales de 3,8 y 3,5 kcal·mol⁻¹, respectivamente, las cuales son muy cercanas a las mismas barreras para el mecanismo disociativo, la barrera más alta en energía es la disociación del ligando Hoveyda, a 27,9 kcal·mol⁻¹ respecto a los reactivos.

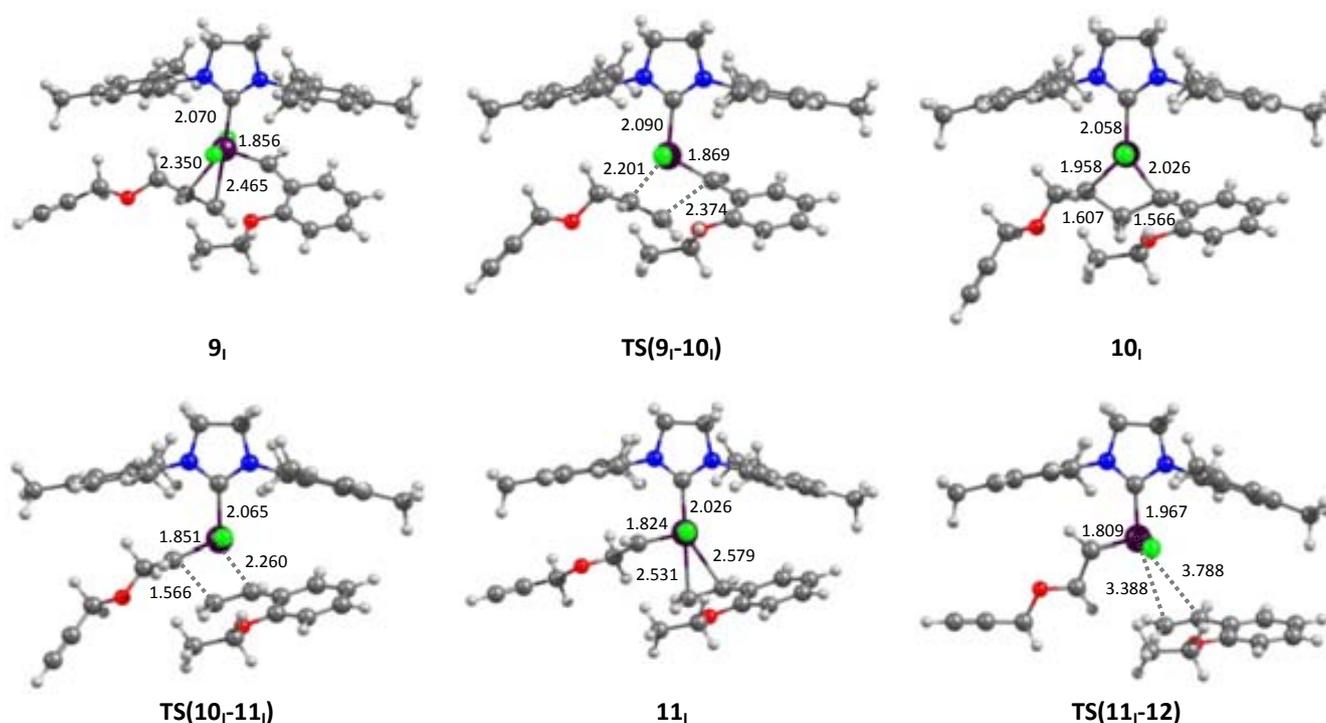


Figura 4.8. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de metátesis cruzada del precatalizador **1** con el enino **A** a través del mecanismo *de intercambio* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

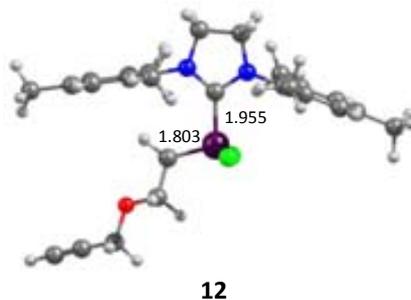


Figura 4.8. Continuación. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de metátesis cruzada del precatizador **1** con el enino **A** a través del mecanismo de *intercambio* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

4.4.3. Formación de la especie catalítica activa. La activación del precursor **1** con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne* genera el carbeno **12** independientemente del mecanismo por el cual transcurra la coordinación (asociativo, disociativo o intercambio). El carbeno **12** forma parte del ciclo catalítico pero la coordinación de una nueva molécula de olefina a éste no implica un proceso catalítico productivo (en el caso de enino **a** este corresponde a la formación del dieno). Por esto, la formación de la especie activa requiere un proceso adicional, la metátesis intramolecular del alquino, el cual se lleva a cabo en dos etapas. Primero, a partir del carbeno **12** se da el proceso de coordinación del fragmento alquino colgante al rutenio, y segundo, sigue la etapa de cicloadición (o rearreglo) entre el carbeno y el alquino coordinado. La Figura 4.9 muestra el perfil de energías de Gibbs y la Figura 4.10 muestra las estructuras de las especies involucradas en esta parte del mecanismo.

La etapa de coordinación del alquino es bastante exergónica y produce el complejo **13**, que se encuentra a solo $5,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ sobre los reactivos **1** + **a**. La reorganización estructural en **12** impone la existencia de un estado de transición, **TS(12-13)**, para la coordinación del alquino, cuya barrera elemental es de sólo $3,6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, pero con respecto a los reactivos se encuentra a $16,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Una vez coordinado el triple enlace al rutenio, tiene lugar la etapa de cicloadición entre el alquino y el fragmento Ru=C del carbeno, generando un intermedio de tipo rutenaciclobuteno, como se muestra de manera simplificada en el Esquema 4.5. Sin embargo, en la exploración de esta etapa no se pudo localizar al rutenaciclobuteno como un mínimo en la SEP de la

reacción y todos los intentos de optimización generaban directamente la especie **14**. Por tanto, se puede concluir que esta etapa es concertada y que el rutenaciclobuteno solo existe como estado de transición (Ver estructura **TS(13-14)** en la Figura 4.10), en claro acuerdo con otros estudios computacionales de metátesis de eninos (93).

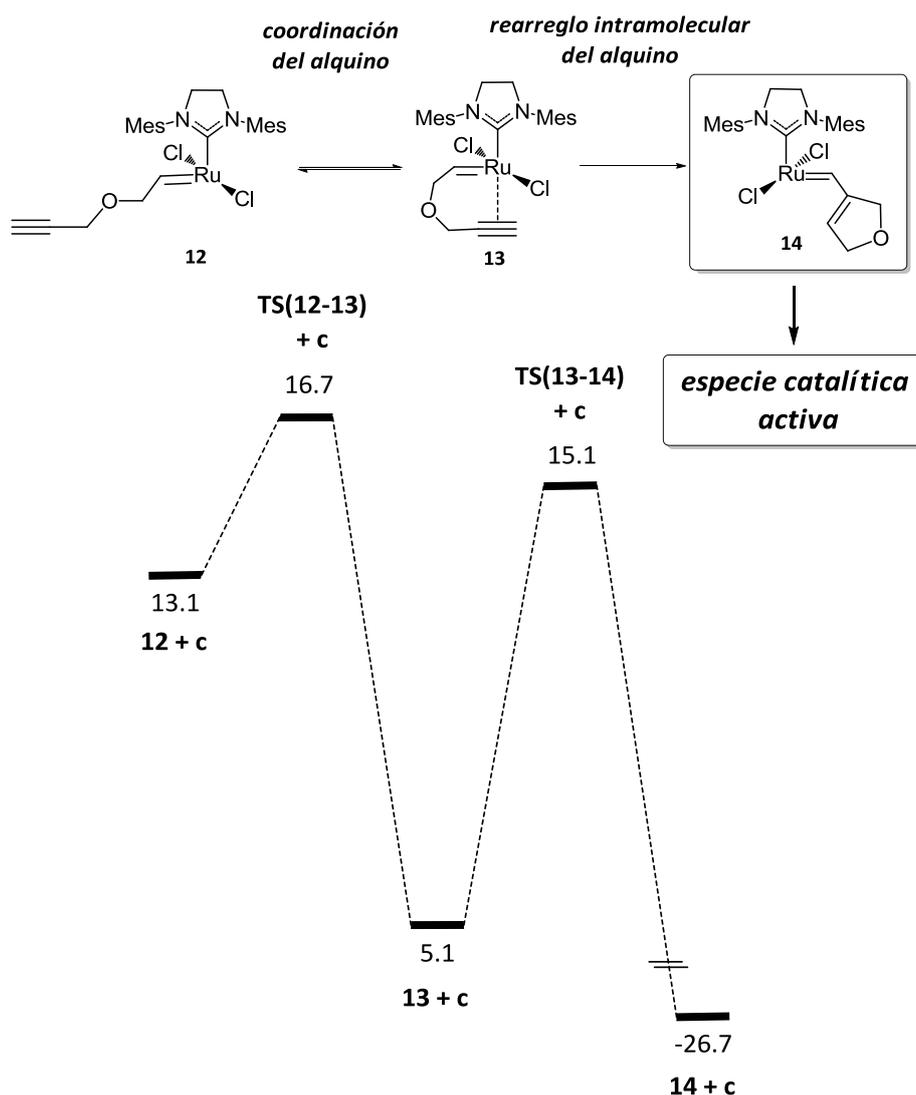
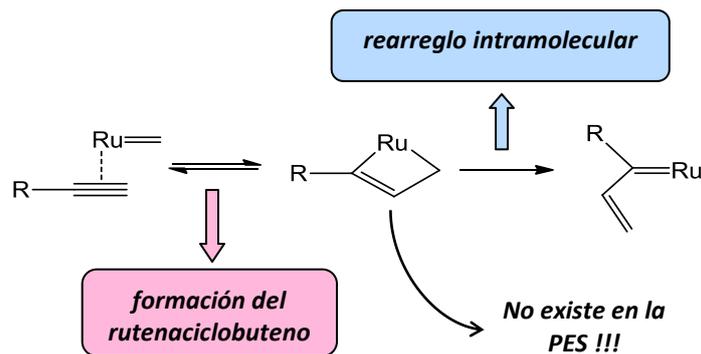


Figura 4.9. Perfil de energías de Gibbs del proceso de metátesis intramolecular del alquino en el mecanismo de activación *ene-then-yne* a partir del carbeno **12**. El origen de energías es el sistema **1 + a**. Energías en kcal·mol⁻¹



Esquema 4.5. Reorganización intermolecular del alquino

La especie **14** es la especie activa producto de la activación de **1** con **a** a través del mecanismo *ene-then-yne* y es la responsable de llevar a cabo la metátesis del sustrato como tal. Hay que recalcar que las energías de los estados de transición en estas dos últimas etapas son bastantes más bajas que las encontradas en las etapas de metátesis cruzada (sección 4.4.2), y por tanto las barreras de energía de esta parte del proceso de activación no tienen influencia significativa en la velocidad global de activación.

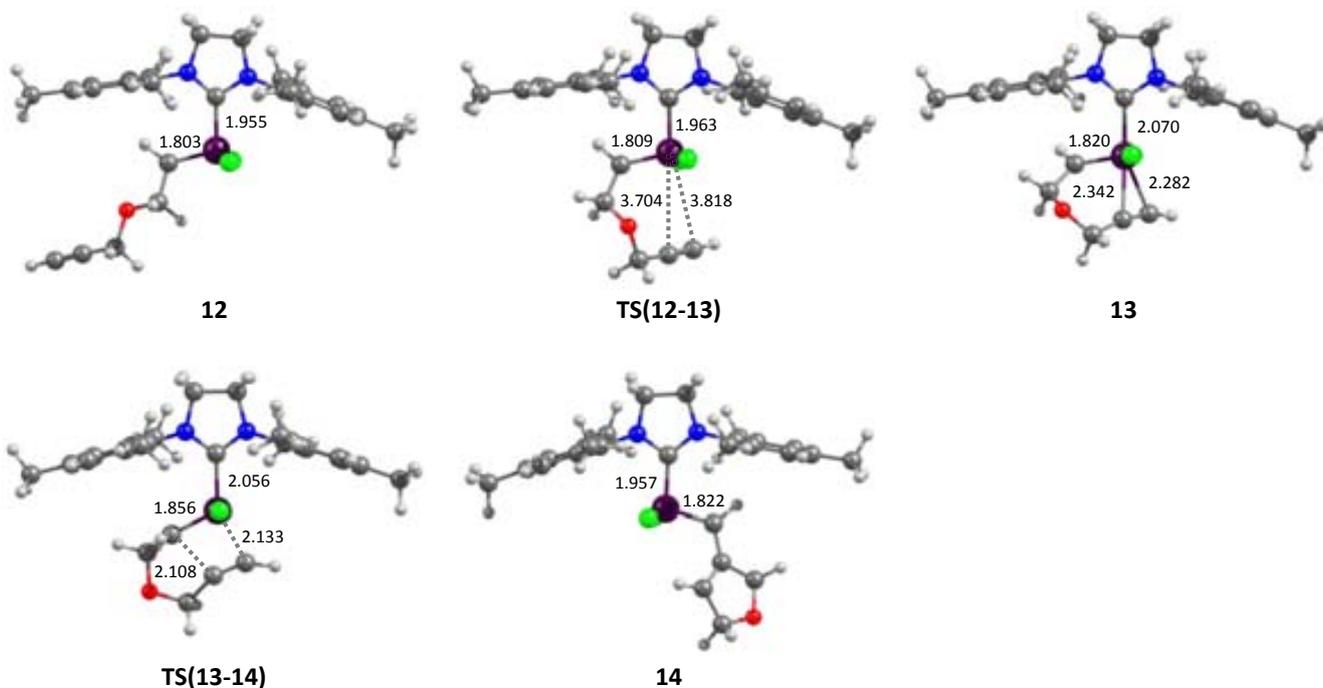


Figura 4.10. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de metátesis intramolecular del alquino en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precursor **1** con el enino **a**. Distancias en Å

4.4.4. Dependencia de los resultados obtenidos del tamaño de la base y del funcional.

Tamaño de la base. La dependencia de los resultados obtenidos hasta ahora del tamaño de la base de cálculo se comprobó estudiando el proceso de activación del precursor **1** con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne*. La base escogida es el conjunto BS3, compuesta por el ECP Stuttgart para el rutenio y la base 6-311+G(d,p) para los demás átomos de la tabla periódica. Con esta base se realizaron tanto los cálculos de optimización y frecuencias como los cálculos puntuales de energía en diclorometano. La Figura 4.11 muestra los perfiles de energía de Gibbs de los tres mecanismos de activación estudiados, incluyendo las energías BS1/BS2 de algunos estados de transición importantes en paréntesis. Las Figuras A1.1-A1.3 del Apéndice A1 muestran las estructuras de los intermedios y estados de transición involucrados en cada mecanismo.

La simple inspección visual de las estructuras reportadas en las Figuras A1.1-A1.3 demuestra que las geometrías de los mínimos y estados de transición no se ven afectadas por el aumento del tamaño de la base. Todas las especies conservan la topología alrededor del rutenio con solo ligeras desviaciones respecto a la base BS1. Por otro lado, la Figura 4.11 muestra que en términos generales las energías relativas de las diferentes especies involucradas en cada mecanismo son independientes del tamaño de la base. De esta forma, las tendencias calculadas con la base mayor BS3 son muy parecidas a las calculadas con las bases más pequeñas BS1/BS2.

En el caso de la coordinación, la desviación máxima es de $0.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respecto a BS1/BS2 para el mecanismo disociativo (**8_D**). En cuanto al mecanismo de intercambio, la desviación máxima es de $0.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**9_I**). En el mecanismo asociativo la desviación máxima es de $3.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**9_A**). Sin embargo, las diferencias entre los 3 mecanismos se mantienen prácticamente constantes, pues el estado de transición de coordinación en el mecanismo asociativo es $2.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más alto en energía que el mecanismo de intercambio (con BS1/BS2 este valor es de $1.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Por su parte, el estado de transición de coordinación en el mecanismo de intercambio es $5.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más alto en energía que el correspondiente al mecanismo disociativo (con BS1/BS2 este valor es

de también $5.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). En la parte de la metátesis cruzada, se presentan desviaciones máximas de hasta $3.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, pero la mayoría de los estados presentan desviaciones entre $0.5\text{-}2.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. De manera interesante, las barreras más altas en cada mecanismo son las mismas que las calculadas con BS1/BS2. Además, las tendencias en esta parte del proceso no se ven afectadas significativamente por el tamaño de la base de cálculo y de nuevo las diferencias entre los 3 mecanismos son muy parecidas. De esta forma, la metodología empleada, basada en las bases BS1 y BS2, es suficiente para estudiar procesos de activación de precursores tipo Grubbs-Hoveyda en metátesis de olefinas.

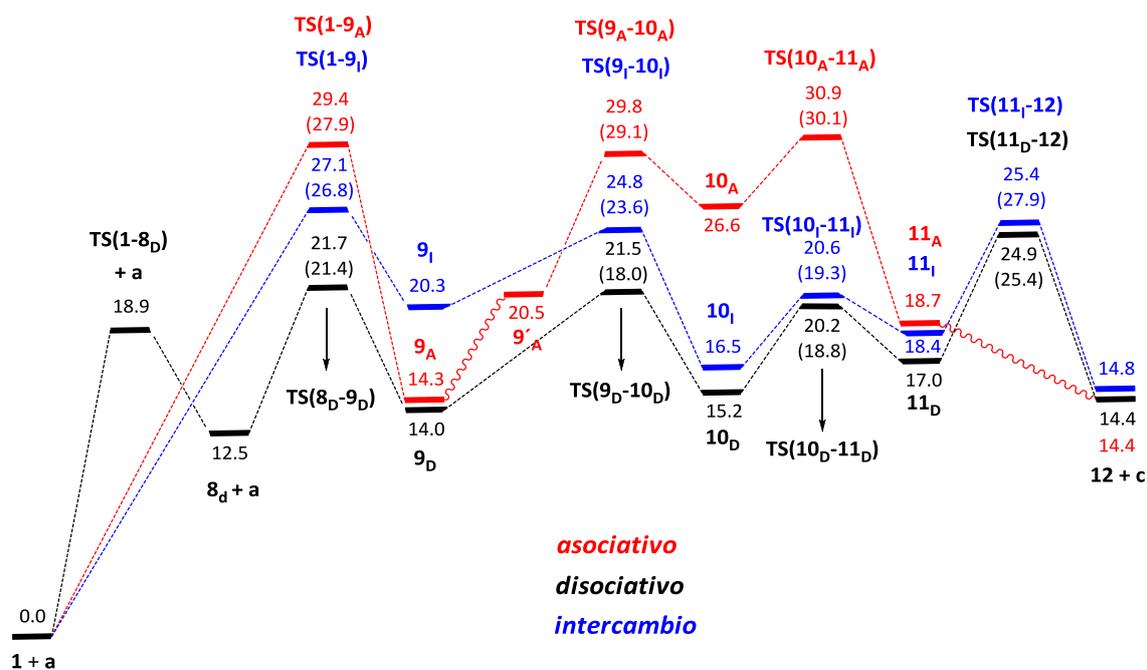


Figura 4.11. Perfiles de energía de Gibbs de los mecanismos de activación *asociativo* ($x=a$, rojo), *disociativo* ($x=d$, negro) y de *intercambio* ($x=i$, azul) del precatalizador **1** con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne* calculados a nivel B3LYP/BS3. Las energías en paréntesis corresponden a las energías calculadas con BS1/BS2. Energías en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

Funcional. En esta parte se explora la dependencia de los resultados obtenidos para los tres mecanismos del funcional empleado para los cálculos de optimización, frecuencias y energías en solución. El funcional escogido es el funcional M06-L y las

bases de cálculos son los conjuntos de bases BS1 y BS2. Los perfiles de energías de Gibbs se muestran en la Figura 4.12 mientras que las estructuras de las especies involucradas en cada mecanismo se muestran en las Figuras A1.4-A1.6 del Apéndice A1.

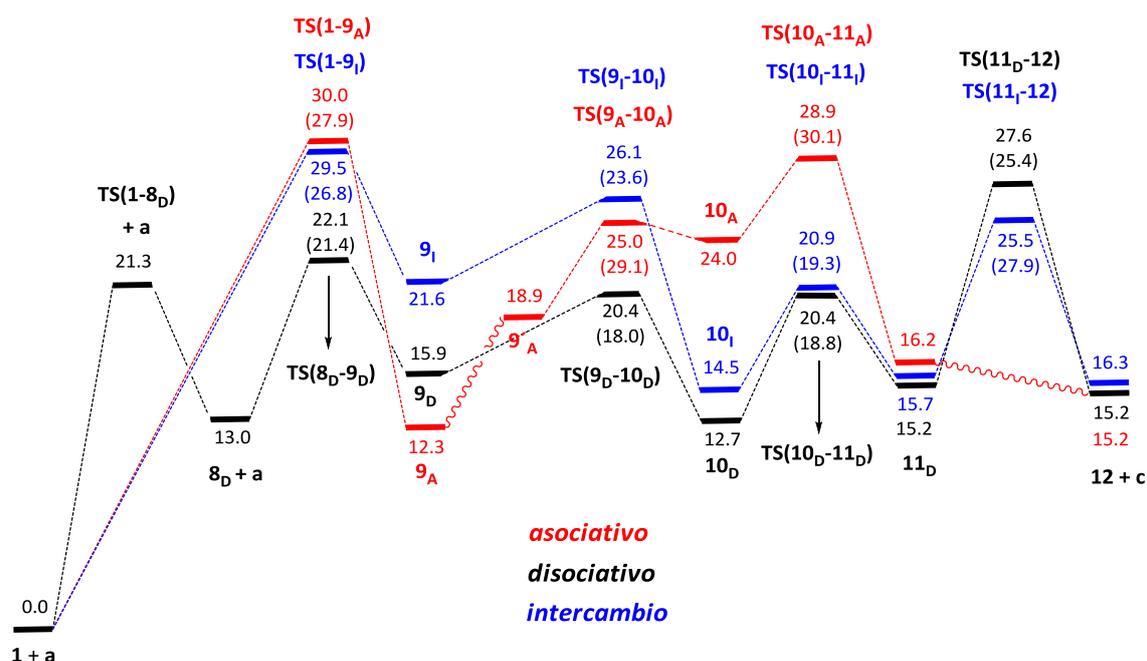


Figura 4.12. Perfiles de energía de Gibbs de los mecanismos de activación *asociativo* ($x=a$, rojo), *disociativo* ($x=d$, negro) y de *intercambio* ($x=i$, azul) del precatalizador **1** con el enino **a** a través de la ruta *ene-then-yne* calculados a nivel M06-L/BS2//M06-L/BS1. Las energías en paréntesis corresponden a las energías calculadas con B3LYP. Energías en kcal·mol⁻¹

En general, se puede decir que las tendencias también son independientes del funcional escogido, aunque con algunas diferencias. El mecanismo asociativo aún sigue siendo el más desfavorable cinéticamente y el mecanismo de intercambio es competitivo con aquél. Se observa que la mayoría de intermedios y estados de transición presentan energías entre 2.0 kcal·mol⁻¹ y 3.0 kcal·mol⁻¹ más altas que las correspondientes calculadas con B3LYP+D. Por ejemplo, en el caso de los mecanismos asociativo y de intercambio, el M06-L predice que la barrera más alta será ahora la etapa de coordinación de la olefina. En el mecanismo de intercambio la barrera de

disociación del ligando Hoveyda **TS(11_r-12)** es 2.4 kcal·mol⁻¹ más baja que aquella calculada con B3LYP+D (27.9 kcal·mol⁻¹ vs. 25.5 kcal·mol⁻¹), mientras que en el mecanismo disociativo el estado de transición **TS(11_D-12)** presenta un barrera 2.2 kcal·mol⁻¹ más alta que la correspondiente a B3LYP+D (25.4 kcal·mol⁻¹ vs. 27.6 kcal·mol⁻¹). Aunque los pesos relativos de algunas barreras de energía cambian de un funcional a otro, se puede observar que las tendencias con M06-L son similares a las generadas con B3LYP+D, y por tanto, este último es adecuado para estudiar reacciones de metátesis de olefinas.

4.4.5. Mecanismo de activación alternativo con el enino **a**: la ruta *yne-then-ene*.

Todo el proceso de activación del precatalizador **1** con el enino **a** descrito en las secciones anteriores ha considerado que el enino reacciona con el precatalizador a través del fragmento alqueno, es decir, siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Sin embargo, en reacciones RCEYM cada fragmento insaturado del enino puede reaccionar con el precatalizador, y cuando reacciona primero el alquino tiene lugar la ruta *yne-then-ene*. Este mecanismo de activación alternativo para **1** tiene en general las mismas etapas elementales que el mecanismo *ene-then-yne* descrito en las secciones anteriores y la diferencia significativa entre ambos es el orden en el cual tienen lugar dichas etapas. El mecanismo completo puede subdividirse en dos procesos, el primero de los cuales es la reacción del alquino con el precatalizador, denominado reorganización intermolecular del alquino, mientras que el segundo es la metátesis intramolecular del alqueno. La Figura 4.13 muestra el perfil de energía de Gibbs de la activación de **1** con el enino **a** correspondiente al proceso de activación a través del mecanismo *yne-then-ene* y la Figura A2.1 del Apéndice A2 muestra las estructuras involucradas en éste. En este punto es necesario aclarar que el mecanismo de activación *yne-then-ene* del precatalizador **1** con el enino **a** solo se ha estudiado siguiendo el mecanismo *disociativo*.

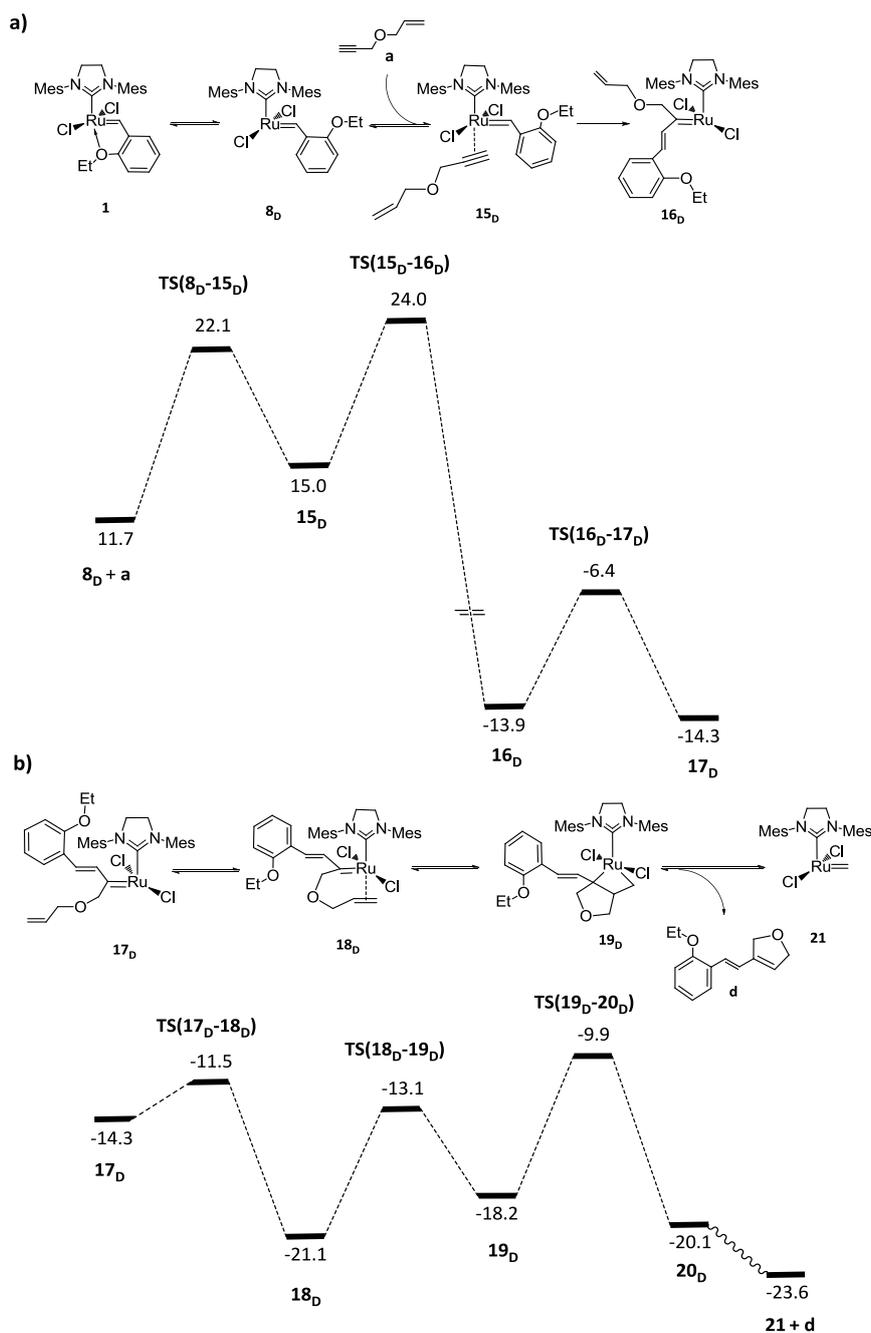


Figura 4.13. Perfil de energía de Gibbs del mecanismo de activación *dissociativo* del precatalizador **1** con el enino **a** a través de la ruta *yne-then-ene*. El origen de las energías es el sistema **1** + **a**. Energías en kcal·mol⁻¹

Al igual que en el mecanismo *ene-then-yne*, el primer paso del mecanismo es la disociación del ligando etoxi del ligando Hoveyda, cuya energética se muestra en la Figura 4.3. A continuación tiene lugar la coordinación del alquino, produciendo el

complejo π **15_D**, cuyas distancias Ru...C_{alquino} son alrededor de 0,3 Å más cortas que las distancias Ru...C_{alqueno} en el complejo **9_D** del mecanismo *ene-then-yne* (Figura 4.4) y, a diferencia de este, la coordinación del alquino es perpendicular al fragmento carbeno Ru=C. La formación de **15_D** requiere que el acercamiento del enino al precatalizador supere una barrera energética de 22,1 kcal·mol⁻¹ respecto a los reactivos **1** + **a**, con un estado de transición de coordinación asociado **TS(8_D-15_D)**. Esta barrera es solo ligeramente superior a la correspondiente barrera de coordinación a través del mecanismo disociativo *ene-then-yne* (21,4 kcal·mol⁻¹ vs. 22,1 kcal·mol⁻¹), indicando que la coordinación de ambos fragmentos insaturados es competitiva. A continuación tiene lugar el proceso de cicloadición entre el alquino y el carbeno Ru=C, en un proceso análogo al mecanismo de Chauvin. Al igual que en el proceso de metátesis intramolecular del alquino de la ruta *ene-then-yne* (Figura 4.9), en la exploración de la SEP en esta parte del mecanismo no se pudo encontrar el rutenaciclobuteno como un mínimo (Esquema 4.5), y por el contrario todos los intentos de optimizar este intermedio terminaban en el vinil-carbeno **16_D**. Así pues, parece ser que la etapa de reorganización del alquino tiene lugar de manera concertada en una sola etapa, en donde el rutenaciclobuteno existe solo como un estado de transición, lo que también ha sido comentado en los estudios computacionales de Lippstreu y Straub (93). Esta etapa da como producto el vinil-carbeno **16_D**, el cual se encuentra a casi 14,0 kcal·mol⁻¹ por debajo de los reactivos **1** + **a**. La alta estabilidad de los vinil-carbenos de rutenio en metátesis de eninos ha sido estudiada previamente a través de estudios espectroscópicos y cinéticos y se presume que su gran estabilidad respecto al precursor es debida a la deslocalización electrónica entre el fragmento vinilo y el fragmento carbeno, disminuyendo así el grado de deficiencia de electrones en el centro de rutenio (225). A partir de **16_D** se daría la segunda etapa del mecanismo, sin embargo, la inspección de la estructura de este carbeno en la Figura A2.1 permite ver que el fragmento alqueno colgante está bastante lejos del centro de rutenio, por lo cual el proceso de metátesis a partir de esta configuración es improbable. Para permitir la coordinación, el fragmento Ru=C de **16_D** debe rotar de tal manera que el alqueno quede cerca del rutenio, generando el isómero **17_D**. Esta etapa debe superar

una barrera energética elemental de $7,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y en el estado de transición rotacional asociado, **TS(16_D-17_D)**, no se observa ninguna estabilización adicional por interacción entre el rutenio y los sustituyentes del carbeno. A partir de **17_D** tiene lugar el proceso de metátesis del alqueno, que en este caso es intramolecular.

La segunda parte del mecanismo, la metátesis intramolecular del alqueno (Figura 4.13b), es similar a la parte de la metátesis del alqueno en el mecanismo *ene-then-yne*. Se puede observar que las energías de todos los intermedios y estados de transición están muy por debajo en energía de los reactivos, debido básicamente a la etapa irreversible de la reorganización del alquino, **15_D → 16_D**. Finalmente, el proceso genera el carbeno **21**, que es la especie catalítica activa en el mecanismo *yne-then-ene*. En este caso, los estados determinantes de la velocidad del proceso global son los reactivos **1 + a** y el estado de transición de reorganización del alquino, **TS(15_D-16_D)**, y por tanto la barrera global de activación es de $24,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esta barrera es solo $1,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más baja que la barrera global de activación en el mecanismo *ene-then-yne*, por lo cual se puede establecer que al nivel de cálculo empleado en este capítulo estos dos mecanismos de activación de **1** con **a** son competitivos, y por tanto la formación de las especies activas **14** (Figura 4.9) y **21** (Figura 4.13) es igualmente factible.

4.4.6. Activación con el dieno b. En esta sección se presentarán los resultados del estudio del proceso de activación del precatalizador **1** con el dieno **b** (Figura 4.1). Básicamente se pretende observar si los resultados obtenidos previamente para el enino **a** presentan las mismas tendencias si se usa una olefina de diferente naturaleza. Dado que las estructuras geométricas de todos los intermedios y estados de transición que participan en los tres mecanismos presentan las mismas características geométricas que las estructuras obtenidas en la reacción de activación del precatalizador **1** con **a**, aquéllas se muestran en las Figuras A3.1-A3.3 del Apéndice A3.

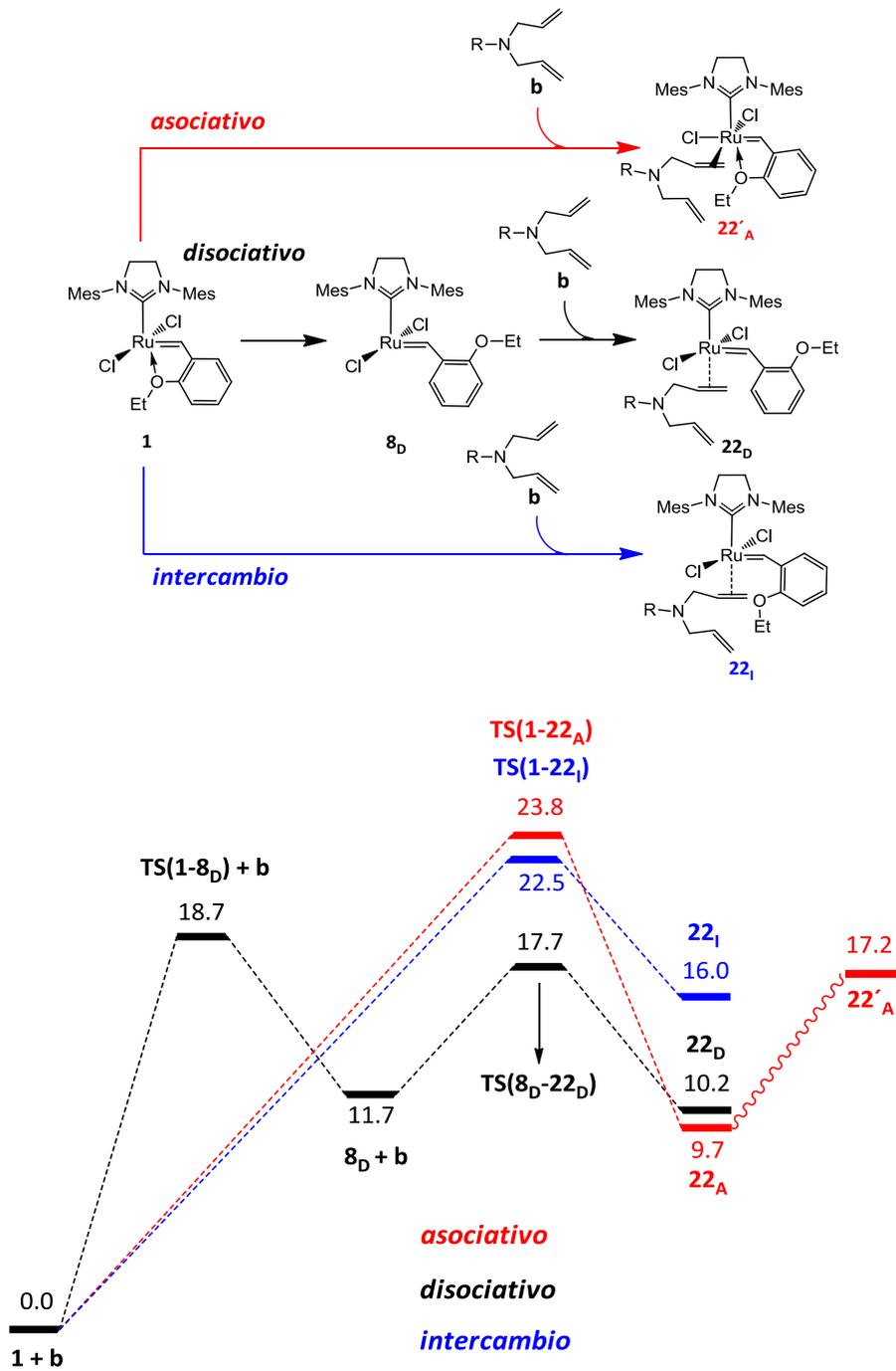


Figura 4.14. Perfiles de energía de Gibbs de los mecanismos de activación *asociativo* (A, rojo), *dissociativo* (D, negro) y de *intercambio* (I, azul) del precatizador **1** con el dieno **b** (R=SO₂-CH₃). Energías en kcal·mol⁻¹

Coordinación. La Figura 4.14 muestra los perfiles de energía de Gibbs de la coordinación del dieno **b** al precatalizador **1** a través de los mecanismos asociativo, disociativo y de intercambio. Como se observa, las tendencias relativas de las energías son similares a las del caso del enino **a**, siendo la principal diferencia que la reactividad con **b** comporta barreras de coordinación al menos $3,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más bajas que las correspondientes al caso del enino. En el caso del mecanismo disociativo, la barrera de coordinación del alqueno, **TS(8_D-22_D)**, llega a ser incluso más baja que la barrera de disociación del grupo etoxi del ligando Hoveyda ($17,7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ vs. $18,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). De esta forma, se observa que las energías relativas del proceso de coordinación dependen de la naturaleza de la olefina, aunque la naturaleza de los diferentes intermedios y estados de transición es esencialmente la misma que para el enino **a**. Globalmente, el mecanismo preferido es el disociativo, seguido por el de intercambio y finalmente el asociativo, que es el más costoso energéticamente.

Metátesis cruzada. En la Figura 4.15 se muestran los perfiles de energía de Gibbs para el proceso de metátesis cruzada que sigue a la coordinación del dieno **b**. En este caso solo se muestran los perfiles de energía de los mecanismos disociativo y de intercambio, puesto que el mecanismo asociativo presenta las energías más altas, al igual que en el caso del enino **a**. En esta parte de la activación las energías relativas siguen de nuevo la tendencia del proceso de metátesis cruzada para el caso del enino. Sin embargo, de manera interesante, aunque todas las energías de los mínimos y estados de transición son en general más bajas para el dieno **b** respecto al enino **a**, las barreras de la etapa final de disociación del ligando Hoveyda de los estados de transición asociados, **TS(24_D-25)** y **TS(24_I-25)**, son esencialmente iguales a las barreras de disociación del caso del enino. Así pues, parece ser que la etapa final de disociación del ligando Hoveyda siempre presenta las barreras de energía más altas de todo el proceso, independiente del mecanismo de coordinación de la olefina y de la naturaleza de la olefina misma.

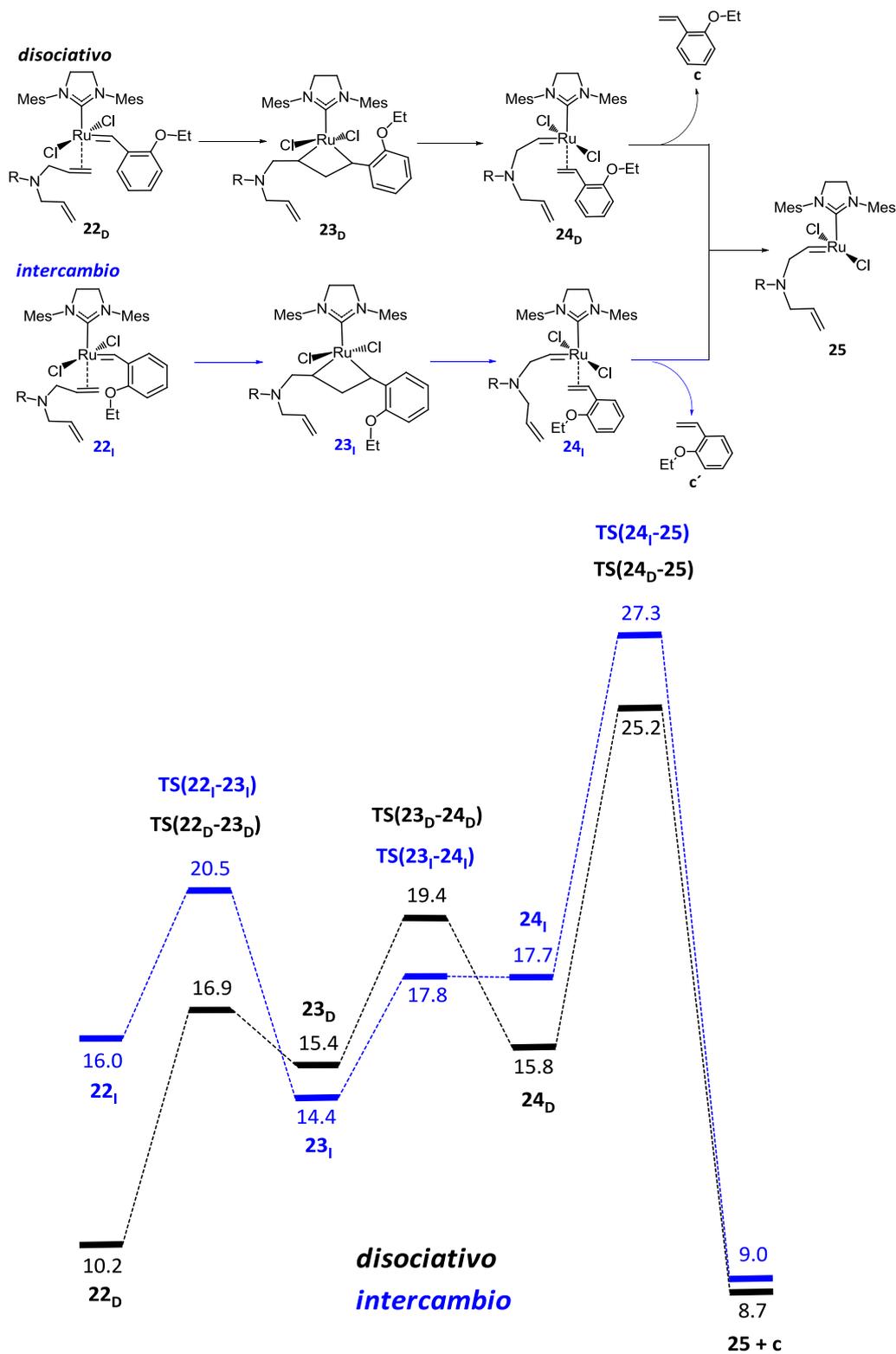


Figura 4.15. Perfiles de energía de Gibbs de la metátesis cruzada a partir de los intermedios 22_x de los mecanismos de activación *asociativo* (A, rojo), *disociativo* (D, negro) y de *intercambio* (I, azul) del precatizador **1** con el dieno **b** ($R=SO_2-CH_3$). Energías en $kcal \cdot mol^{-1}$

4.4.7. Efecto del tamaño del grupo alcoxi en la energética de activación. En un estudio publicado a inicios de 2012 (197), el grupo de Plenio encontró que la velocidad de activación de precursores tipo Grubbs-Hoveyda depende también del tamaño del sustituyente R del grupo alcoxi en el ligando Hoveyda (Figura 4.1). En dicho estudio, se encontró que el reemplazo del grupo isopropoxi (en el sistema real) por un grupo metoxi aceleraba la reacción y favorecía el mecanismo de intercambio. Para verificar este hecho, se decidió llevar a cabo un estudio de activación del precursor **26**, un sistema análogo al precatalizador **1** en donde se ha reemplazado el grupo etoxi por un grupo metoxi, con las olefinas **a** y **b**, y de esta manera validar los resultados presentados aquí. En la Figura 4.16 se muestra el perfil de energía de Gibbs correspondiente a la activación de **26** con el dieno **b** a través del mecanismo disociativo. También se muestran las energías de los estados de transición de coordinación de la olefina y disociación del ligando Hoveyda del mecanismo de intercambio con el dieno **b** y de los mecanismos disociativo y de intercambio con el enino **a**. En las Figuras A4.1-A4.4 del Apéndice A4 se pueden observar las estructuras de todos los intermedios y estados de transición involucrados.

Enfocándose en el mecanismo disociativo, se puede observar que la reactividad de cualquiera de las dos olefinas frente al precursor **26** es bastante similar a la reactividad de las mismas frente el precursor **1**, solo con ligeras diferencias. La disociación del grupo alcoxi Ru...OMe del ligando Hoveyda en **26** es $0.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más alto en energía que la misma en el precatalizador **1**, lo cual correlaciona bien con la distancia Ru...O más corta en **26** (2.311 vs. 2.343 Å). En cuanto a la etapa de metátesis cruzada, se puede observar que todos los intermedios y estados de transición son solo ligeramente más bajos en energía que los correspondientes a la activación de **1**. Interesante es el hecho de que la barrera final de disociación del ligando Hoveyda es $0.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $0.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más bajo para las olefinas **a** y **b**, respectivamente. Esto puede deberse a que en el proceso inicial de disociación del grupo metoxi para generar el carbeno **27_D**, este grupo queda bastante lejos de sitio de coordinación de la olefina y por tanto la

repulsión estérica es mínima²². Así pues, se puede sugerir que la velocidad de activación en el mecanismo disociativo no es significativamente afectada con la variación del volumen del grupo alcoxi.

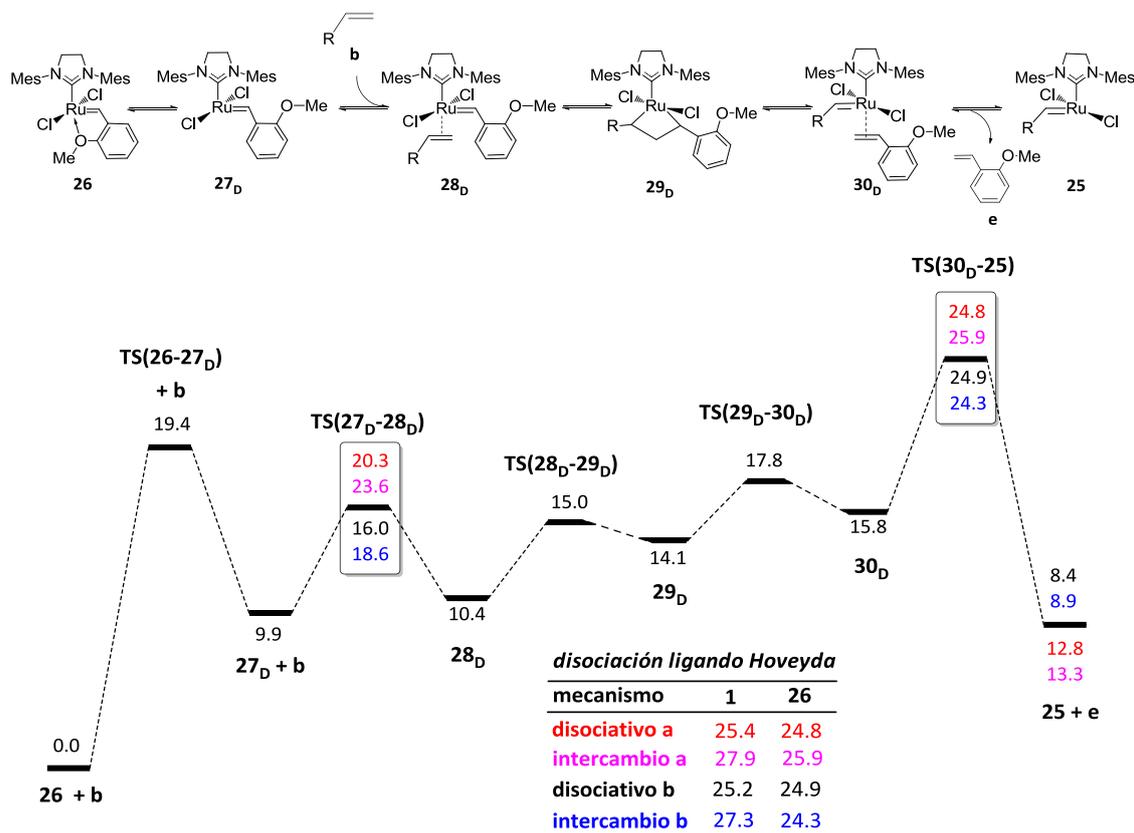


Figura 4.16. Perfil de energía de Gibbs del mecanismo de activación *disociativo* del precatizador **26** con el dieno **b**. Se han agregado las energías de los estados de transición relevantes para el mecanismo de *intercambio* con el dieno **b** (en azul) y los mecanismos *disociativo* e *intercambio* con el enino **a** (en rojo y en rosa). Energías en kcal·mol⁻¹

En contraste, las energías de los estados de transición más relevantes en el mecanismo de intercambio con **a** y **b** sí se ven afectadas con la variación del grupo alcoxi. De esta manera, tanto los estados de transición de coordinación de las olefinas como los de disociación del ligando Hoveyda son estabilizados por 2.0 kcal·mol⁻¹ en el caso del enino **a** y por alrededor de 4.0 kcal·mol⁻¹ en el caso del dieno **b**. Esta variación

²² Las distancias C_{alqueno}-OMe en los estados de transición de transición de coordinación de **a** y **b** son mayores a 5.0 Å.

energética de los estados de transición relevantes en el mecanismo de intercambio puede ser debida a la menor repulsión estérica que se genera, por el lado de la coordinación, entre la olefina entrante y el grupo metoxi en los estados de transición de coordinación (la distancia $C_{\text{alqueno}}-\text{OMe}$ es 0.241 Å más larga que la distancia $C_{\text{alqueno}}-\text{OEt}$ en el precursor **1**) y entre el grupo metoxi y uno de los ligandos cloruro en los estados de transición de la disociación del ligando Hoveyda, (la distancia $\text{Cl}\cdots\text{OMe}$ es 0.091 Å más larga que la distancia $\text{Cl}\cdots\text{OEt}$ en el precursor **1**) (Figuras A4.2 y A4.4). Esta mayor estabilización de los estados relevantes del mecanismo de intercambio hace que éste sea aún más competitivo con el mecanismo disociativo, y por tanto, parece que la presencia de grupos pequeños en el ligando alcoxi favorece la formación de la especie activa por el mecanismo de intercambio. Debido a que las diferencias entre los dos mecanismos aún siguen siendo pequeñas, éstas caen dentro del error inherente del método empleado y no se puede asegurar con certeza que existe un mecanismo preferido. Sin embargo, es remarcable el hecho de que el mecanismo de intercambio se favorece con sustituyentes poco voluminosos en el ligando alcoxi, como efectivamente fue demostrado por Plenio.

4.4.8. Mecanismo de activación preferido. Respecto a la preferencia por uno u otro mecanismo, parece que el proceso asociativo puede ser descartado con confianza dado que muestra las barreras energéticas más altas de los tres mecanismos, tanto para la olefina **a** como para **b**. Observando los perfiles de energía de Gibbs de las Figuras 4.5 (enino **a**) y 4.15 (dieno **b**) se puede aseverar que el mecanismo disociativo tiene una ligera preferencia sobre el mecanismo de intercambio, debido a que presenta barreras de disociación del ligando Hoveyda (estados de transición **TS(11_D-12)** y **TS(24_D-25)** en las Figuras 4.5 y 4.15) al menos 2,1 kcal·mol⁻¹ más bajas que las correspondientes al mecanismo de intercambio. Así pues, parece ser que el mecanismo de activación de los precursores tipo Grubbs-Hoveyda sigue un proceso de activación de tipo disociativo, en el cual la coordinación de la olefina tiene lugar en dos etapas, la primera de las cuales es la ruptura de la interacción $\text{Ru}\cdots\text{O}$ y la segunda corresponde a la coordinación de la olefina. Sin embargo, cabe anotar que dichas

diferencias en energía pueden caer en el límite del error asociado a los métodos DFT, por lo cual no se puede establecer con claridad una preferencia absoluta por uno u otro. De esta forma, no se puede descartar con certeza la operatividad del mecanismo de intercambio.

Ahora bien, aun ante esta aparente ambigüedad, los resultados obtenidos hasta ahora explican bien las dos evidencias experimentales siguientes:

- Puesto que la velocidad de activación en ambos mecanismos está determinada por los estados de transición correspondientes a la disociación del ligando Hoveyda **TS(11_D-12)** y **TS(24_D-25)**, la entropía de activación global aparente es negativa, como se ha medido experimentalmente.
- El hecho de que la olefina esté implicada en los estados de transición determinantes de la velocidad está de acuerdo con la observación experimental de que la velocidad de activación depende de la concentración de olefina.

El primer punto es de particular importancia, ya que, aunque inicialmente el mecanismo disociativo fue descartado como posible ruta de activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda, los presentes resultados muestran que la entropía negativa medida experimentalmente no necesariamente está asociada a un cambio en el mecanismo de activación, sino a una modulación de los pesos relativos de los diferentes estados relevantes implicados en dicho proceso, tal y como se observa en el reciente trabajo de Plenio y colaboradores (197). En este trabajo se midió la entropía de activación del proceso de iniciación de varios precursores tipo Grubbs-Hoveyda mediante la reacción con la olefina butilvinileter (BuVE), siguiendo el mecanismo disociativo. El valor experimental obtenido por los autores es $-86 \pm 8 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. En el presente caso, la entropía de activación global del precursor **1** con el enino **a** a través del mecanismo disociativo es de $-135 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$. Vale la pena anotar que, aunque estos valores son diferentes, lo verdaderamente importante es el signo negativo de la entropía de activación. Por otro lado, si la etapa relevante en el

mecanismo disociativo fuera la disociación del grupo alcoxi Ru...O del ligando Hoveyda, como se pensaba hasta hace un tiempo, se esperaría una entropía de leve signo positivo. Los presentes cálculos arrojan un valor de la entropía de disociación del ligando Hoveyda de $+19 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$.

Por otra parte, recientes cálculos computacionales por Ian Hillier y colaboradores a nivel M06-L mostraron que el mecanismo de intercambio es energéticamente preferido sobre los mecanismos disociativo y asociativo (210). Dicho estudio presenta dos diferencias metodológicas importantes respecto a la metodología empleada en esta tesis. En primer lugar, el origen de las energías en el trabajo de Hillier es un *pre-complejo* que incluye el catalizador y la olefina (eteno) (226), por lo cual no se incluye en las barreras de energía el coste entrópico de asociación de la olefina. El hecho de considerar un *pre-complejo* como origen de energías hace que la barrera de coordinación del eteno sea subestimada y por tanto más baja que la barrera de disociación del ligando Hoveyda. En segundo lugar, asociaron la eficiencia y velocidad del proceso de activación solo a la primera etapa (disociación Ru...O del ligando Hoveyda en el caso del mecanismo disociativo y coordinación del eteno en el caso del mecanismo de intercambio) y solo consideraron el proceso de activación hasta la formación del complejo π que sigue al proceso de cicloreversión, es decir, hasta una especie de tipo **11** o **24**. Por lo tanto no tuvieron en cuenta la barrera energética asociada al estado de transición de disociación del ligando Hoveyda **TS(11-12)** y **TS(24-25)**, Figuras 4.5 y 4.15), la cual, según los presentes cálculos, es la barrera de energía más alta en cada uno de los mecanismos.

Teniendo en cuenta los resultados de Hillier y colaboradores, se decidió estudiar el proceso de activación del precatalizador **1** con la olefina **a** por el mecanismo de intercambio a nivel B3LYP+D/BS2//B3LYP/BS1 y empleando como origen de energías un *pre-complejo* **1...a**. El perfil de energía de Gibbs se muestra en la Figura 4.17. Como se observa, en razón de no tener en cuenta el coste entrópico de coordinación de la olefina, todas las barreras y energías de los intermedios involucrados en dicho proceso son más bajos en energía que aquellos mostrados en las Figuras 4.3 y 4.5. De manera interesante, el perfil de energías mostrado en la Figura 4.17 es muy parecido al perfil

energético propuesto por Hillier, en particular la barrera energética para la coordinación de la olefina, la cual muestra un valor de $18,1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ en comparación con el valor de $18,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ encontrado por los autores a nivel M06-L.

Esta divergencia entre los resultados de Hillier y los llevados a cabo en este trabajo puede interpretarse como el efecto del cambio de los estados de referencia de energía entre uno y otro mecanismo cuando se modifica la concentración de olefina. El caso de calcular las entropías a partir de reactivos separados modela mejor las situaciones donde la concentración de olefina es baja, mientras que considerar un *pre-complejo* es más conveniente en soluciones de concentraciones de olefina altas. Así pues, el aumento de la concentración de olefina parecería favorecer el mecanismo de intercambio, tal y como ha sido mostrado por Plenio y colaboradores recientemente (197).

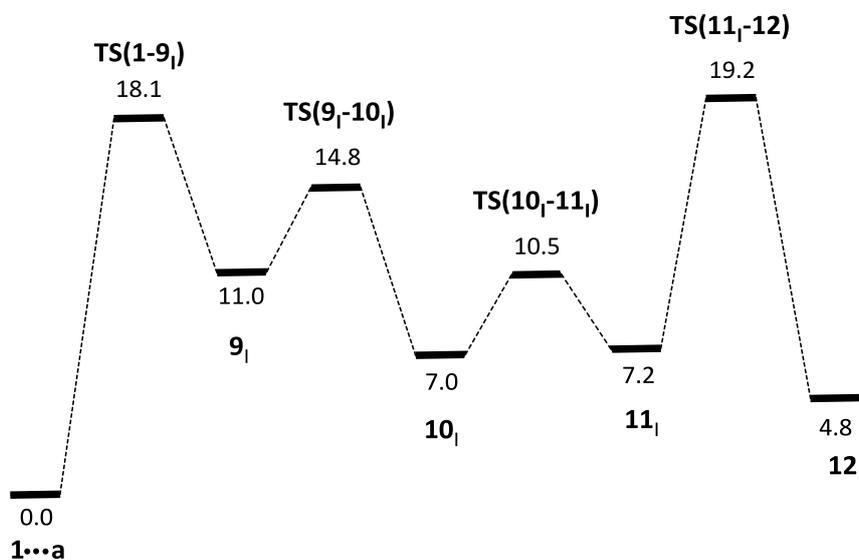


Figura 4.17. Perfil de energía de Gibbs del proceso de activación del precatalizador **1** a través del mecanismo *de intercambio* con el enino **a**. El origen de las energías es el *pre-complejo* **1...a**. Energías en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

4.5. Activación de los precatalizadores 2-7

En esta sección se describirán los procesos de activación de los precatalizadores **2-7** (Figura 4.1) con el dieno **b** a través de los mecanismos disociativo y de intercambio, los cuales fueron encontrados como rutas competitivas en la activación del precatalizador **1**. El objetivo es explicar la evidencia experimental según la cual la naturaleza del carbeno también afecta el proceso de activación. En el caso del mecanismo de intercambio, solo se han localizado en la SEP los estados de transición correspondientes a las etapas de coordinación de la olefina y la etapa final de disociación del ligando Hoveyda, ya que, como se vio en el caso del precatalizador **1**, estas dos etapas son las que muestran las barreras más altas de todo el mecanismo. Para el mecanismo disociativo sí se han localizado todos los puntos estacionarios en las correspondientes SEP. Como resumen de todos estos resultados, la Tabla 4.2 muestra las barreras de energías de Gibbs asociadas a los estados de transición relevantes para cada mecanismo y precursor, incluyendo la activación del precursor **2** con el dieno **a**.

En las Figuras 4.18-4.20 se muestran los perfiles de energía de Gibbs de la activación de los precursores **2-7** con el dieno **b** a través del mecanismo disociativo, mientras que las Figuras A5.1-A5.6 del Apéndice 5 muestran las estructuras de todas las especies involucradas para los diferentes precursores. Finalmente, la Figura A5.7 muestra las estructuras de los estados de transición de coordinación del dieno **b** y disociación del ligando Hoveyda para la activación de los precursores **2-7** a través del mecanismo de intercambio.

Los resultados obtenidos revelan que el mecanismo de activación disociativo de los precatalizadores **2-7** es cualitativamente parecido al mecanismo disociativo mostrado por el precatalizador **1** con las olefinas **a** y **b** (Figuras 4.3, 4.5, 4.14 y 4.15), esto es, en todos los casos la barrera energética más alta corresponde a la etapa final de disociación del ligando Hoveyda. Se observa, por ejemplo, que el grupo nitro en el ligando Hoveyda en los precatalizadores **2** y **3** no afecta la barrera de disociación $\text{Ru}\cdots\text{O}$ y por tanto ésta se mantiene esencialmente igual a la misma barrera en el caso del precatalizador **1**. En contraste, los precursores con grupos electrodonadores en el ligando Hoveyda, **4** y **5**, presentan barreras de disociación $\text{Ru}\cdots\text{O}$ alrededor de $2.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

más altas que la correspondiente al precursor **1**. Más interesante aún es el hecho de que para el precatalizador **6** la barrera de disociación Ru...O del ligando naftil-éter es igual a la misma barrera en el precursor **1**, mientras que para **7** esta barrera es energéticamente parecida a aquellas de los precatalizadores **4** y **5**. Estos hechos indican que la barrera de disociación de la interacción Ru...O no logra explicar *per se* todas las evidencias experimentales.

Tabla 4.2. Energías de Gibbs relativas al sistema **N + olefina** (kcal·mol⁻¹) de los estados de transición relevantes involucrados en la activación de los precatalizadores **1-7** con el enino **a** y el dieno **b**.

Precursor, X	Olefina	ΔG^\ddagger				ΔG^a
		Mecanismo disociativo		Mecanismo de intercambio		
		Disociación Ru...O	Disociación Lig Hoveyda	Coordinación Olefina	Disociación Lig Hoveyda	
1 , H	a	18.7 ^b	25.4	26.8	27.9	13.1
1 , H	b	18.7	25.2	22.5	27.3	8.7
26 , H	a	19.4	24.8	23.6	25.9	
26 , H	b	19.4	24.9	18.6	24.3	
2 , NO ₂	a	18.8 ^b	22.1	25.9	26.0	12.0
2 , NO ₂	b	18.8	24.2	24.2	25.3	7.5
3 , NO ₂	b	18.7	23.2	19.5	26.4	7.0
4 , OCH ₃	b	20.1	30.0	27.9	27.4	8.2
5 , OCH ₃	b	21.1	28.9	23.0	31.3	9.8
6 , Nph ^{c,d}	b	18.7	27.6	-	-	12.1
7 , Nph	b	21.2	27.0	23.0	28.1	10.0

^a Energía de reacción de Gibbs global correspondiente al proceso disociativo. Como se ha visto en las Figuras 4.5 y 4.15, la termodinámica de los mecanismos disociativo y de intercambio es diferente por 0.3-0.4 kcal·mol⁻¹ debido a las diferentes orientaciones del grupo etoxi del grupo estireno saliente.

^b Cuando se trata del enino **a**, la barrera de coordinación de la olefina es más alta que la de disociación Ru...O del ligando Hoveyda (Ver Figura 4.3).

^c Nph = ligando naftil-éter.

^d Para el precursor **6**, la barrera de coordinación del dieno **b** es más alta que la etapa final de disociación del ligando naftil-éter. Sin embargo, la barrera de disociación de este ligando es competitiva con el proceso de cicloadición (Ver Figura 4.20).

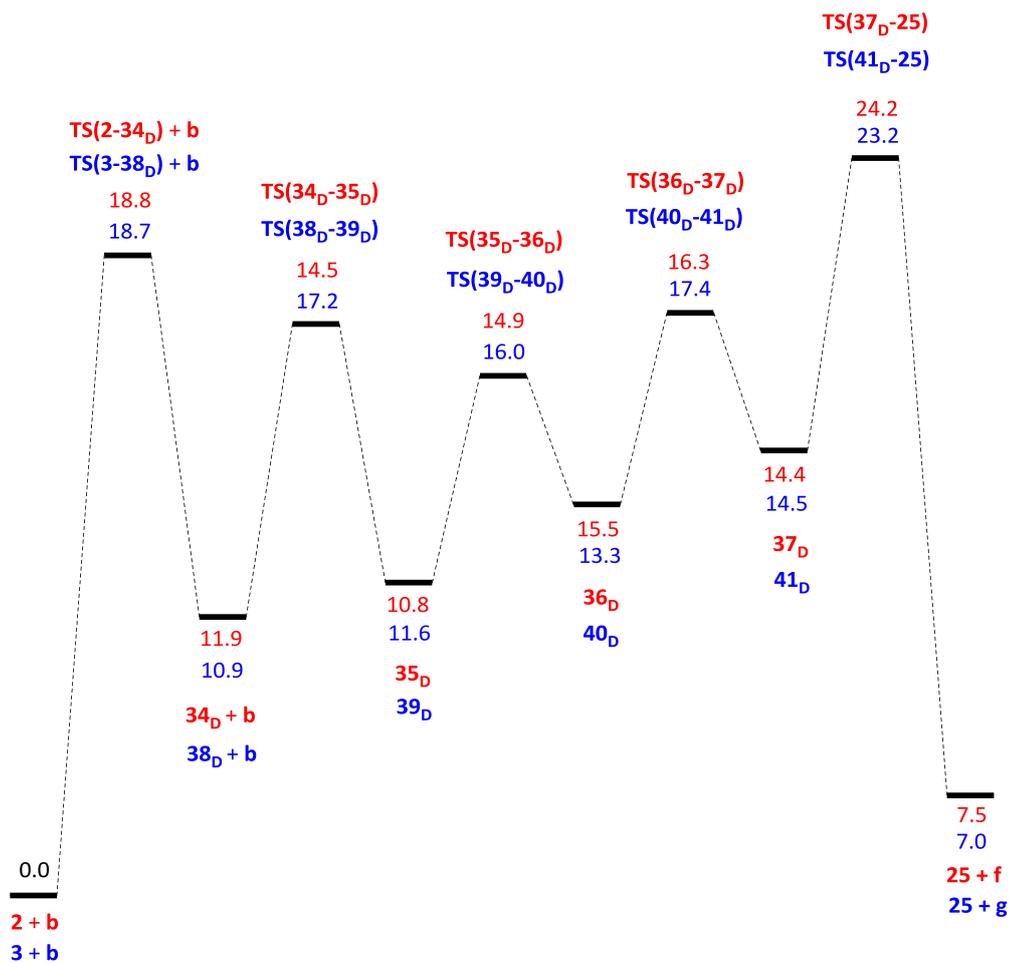
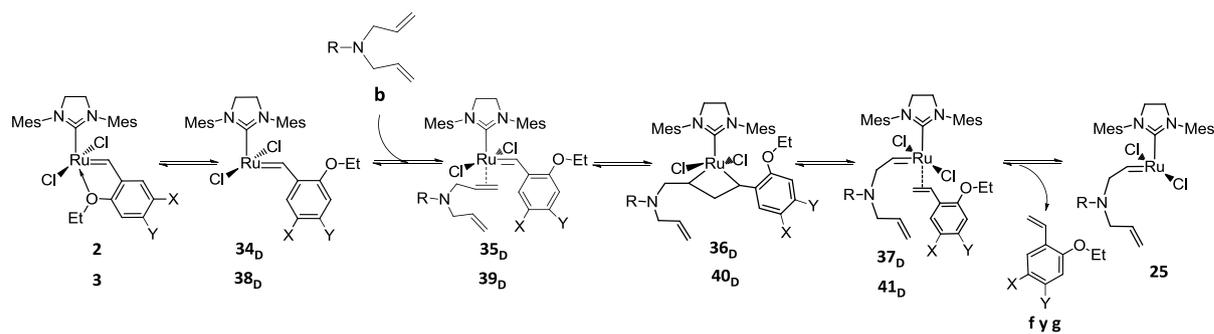


Figura 4.18. Perfiles de energía de Gibbs del mecanismo de activación *disociativo* de los precatalizadores **2** (X=-NO₂, Y=-H, rojo) y **3** (X=-H, Y=-NO₂, azul) con el dieno **b** (R=SO₂-CH₃). Energías en kcal·mol⁻¹

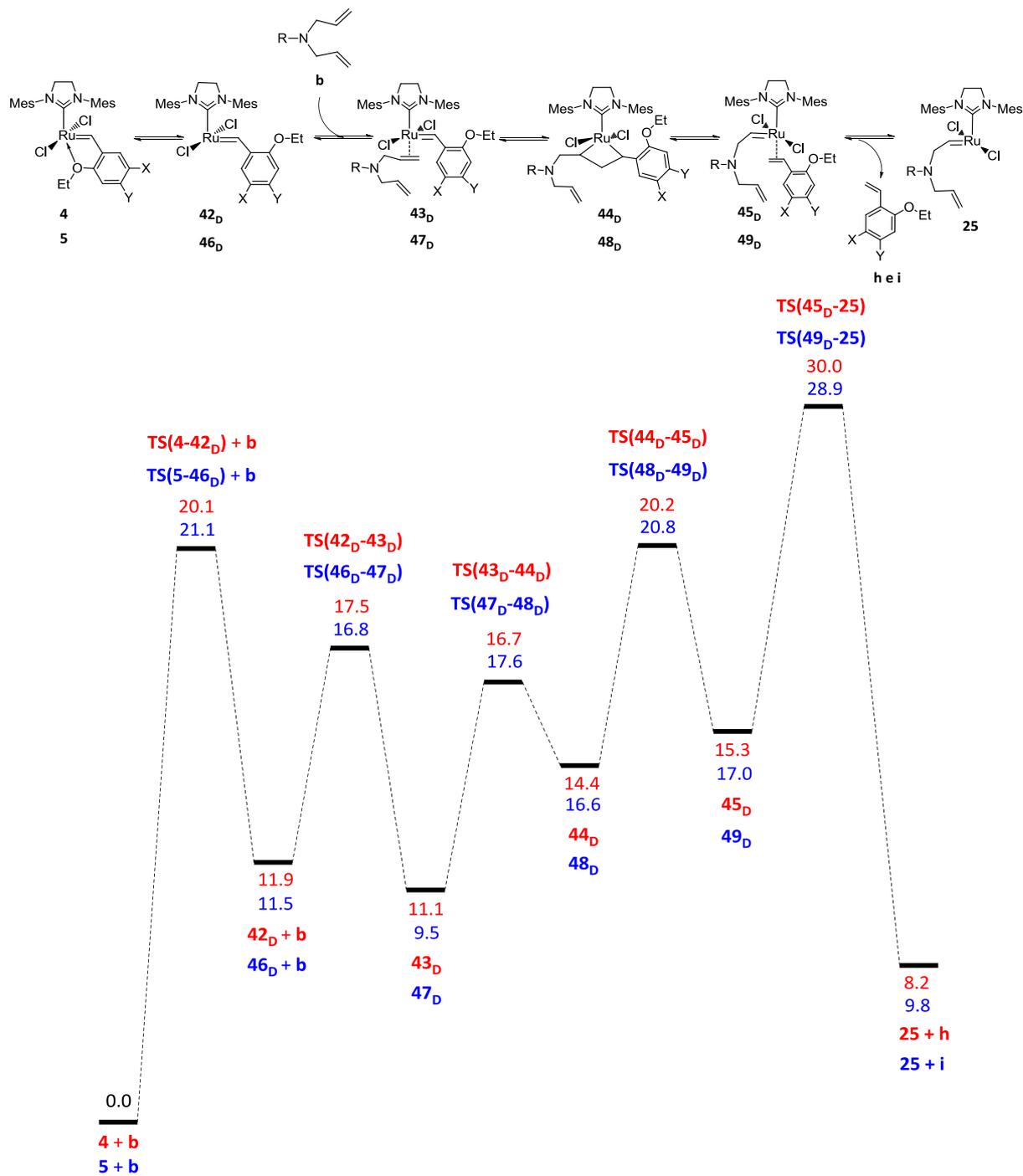


Figura 4.19. Perfiles de energía de Gibbs del mecanismos de activación *disociativo* de los precatalizadores **4** (X=-OMe, Y=-H, rojo) y **5** (X=-H, Y=-OMe, azul) con el dieno **b** (R=SO₂-CH₃). Energías en kcal·mol⁻¹

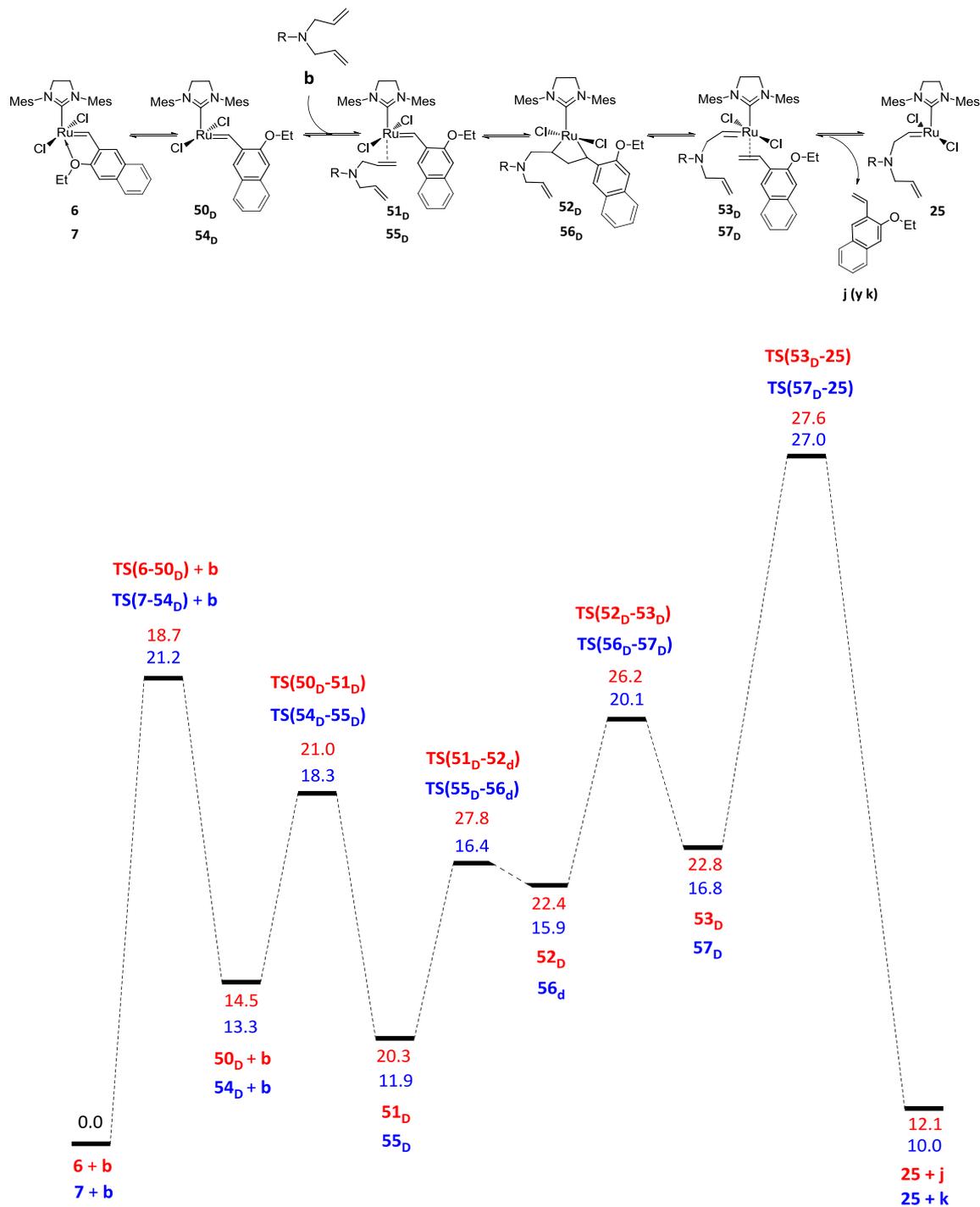


Figura 4.20. Perfiles de energía de Gibbs del mecanismos de activación *disociativo* de los precatalizadores **6** (en rojo) y **7** (en azul) con el dieno **b** (R=SO₂-CH₃). En el esquema superior se muestra la activación del precursor **6** como ejemplo. Energías en kcal·mol⁻¹

El efecto de los diversos sustituyentes del ligando Hoveyda se puede racionalizar en base a la energética correspondiente a la etapa final del mecanismo, es decir, la disociación del grupo saliente representada en los estados de transición **TS(37_D-25)**, **TS(41_D-25)**, **TS(45_D-25)**, **TS(49_D-25)**, **TS(53_D-25)** y **TS(57_D-25)**. La observación de las tendencias de estas barreras permite una racionalización de los efectos de los sustituyentes, tanto para el mecanismo disociativo como para el de intercambio. En la Tabla 4.2 se puede observar que los precatalizadores con grupos nitro **2** y **3** presentan barreras de disociación del ligando Hoveyda más bajas que la correspondiente al precatalizador de referencia **1**, de acuerdo con los estudios experimentales que han demostrado que el proceso de activación de precursores nitro-sustituidos es más rápido que el del precatalizador **1** a las mismas condiciones (70,71). Por otro lado, los precursores **4-7** muestran barreras energéticas de disociación del grupo saliente más altas que la misma barrera para el precursor **1**, en buen acuerdo con las evidencias experimentales, ya que los precursores con grupos electrodonadores tales como -OCH₃ (73) y los precursores con ligandos naftil-éter (198) se activan en tiempos más largos que **1** o incluso han mostrado ser inactivos en condiciones típicas de metátesis de olefinas. Estas evidencias parecen indicar que la disociación del ligando Hoveyda al final de la metátesis cruzada es una etapa clave en la activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda y esto no depende ni del precursor ni de la olefina involucrada.

4.6. Consideraciones sobre precursores con ligandos fosfinas

En esta sección se pretende analizar si la metodología empleada y sobre todo la inclusión de una etapa final de disociación de la olefina saliente pueden explicar las evidencias experimentales asociadas con los precursores con ligandos fosfinas, los cuales se muestran en la Figura 4.21. Como bien se ha comentado antes, estos precursores son activados a través de un mecanismo de tipo disociativo, en el cual la primera etapa es la disociación de un ligando fosfina y es la etapa determinante de la velocidad. Para cumplir este objetivo se calcularon los perfiles de energía de Gibbs de los procesos de activación de los precatalizadores **58** y **59**, los cuales se muestran en la

Figura 4.22, con el dieno **b**. En las Figuras A6.1-A6.2 del Apéndice A6 se muestran las estructuras de todas las especies involucradas.

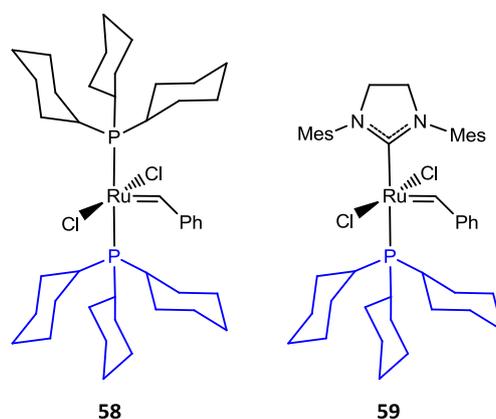


Figura 4.21. Estructuras de los precatalizadores de Grubbs de primera y segunda generación

Como se observa, los perfiles energéticos de activación de los precatalizadores **58** y **59** son cualitativamente similares a los ya mostrados para los precatalizadores **1-7**, siendo la única diferencia los pesos relativos de las diferentes etapas del proceso global. En la exploración de la SEP de cada uno de estos dos precursores se encontró un estado de transición correspondiente a la disociación inicial del ligando fosfina y otro asociado a la etapa final de disociación del ligando estireno. Los estados de transición de disociación del ligando fosfina muestran las barreras energéticas más altas de todo el mecanismo, lo que demuestra que la entropía de activación global de este tipo de precatalizadores es positiva, como efectivamente se ha encontrado en los experimentos (186,187,193).

Por otra parte, los resultados obtenidos muestran que el proceso de activación global es más favorable cinéticamente para el precatalizador de primera generación **58** con respecto al precursor **59**, lo cual también explica las evidencias experimentales de que el proceso de activación es más rápido para el primero (186,187). Estos resultados muestran que, en general, las etapas implicadas en la activación de los precursores tipo Grubbs y Grubbs-Hoveyda no tienen necesariamente que ser diferentes y que las

diferencias entre ambos tipos de sistemas surgen de la modulación de los valores de las barreras de activación de las diferentes etapas elementales.

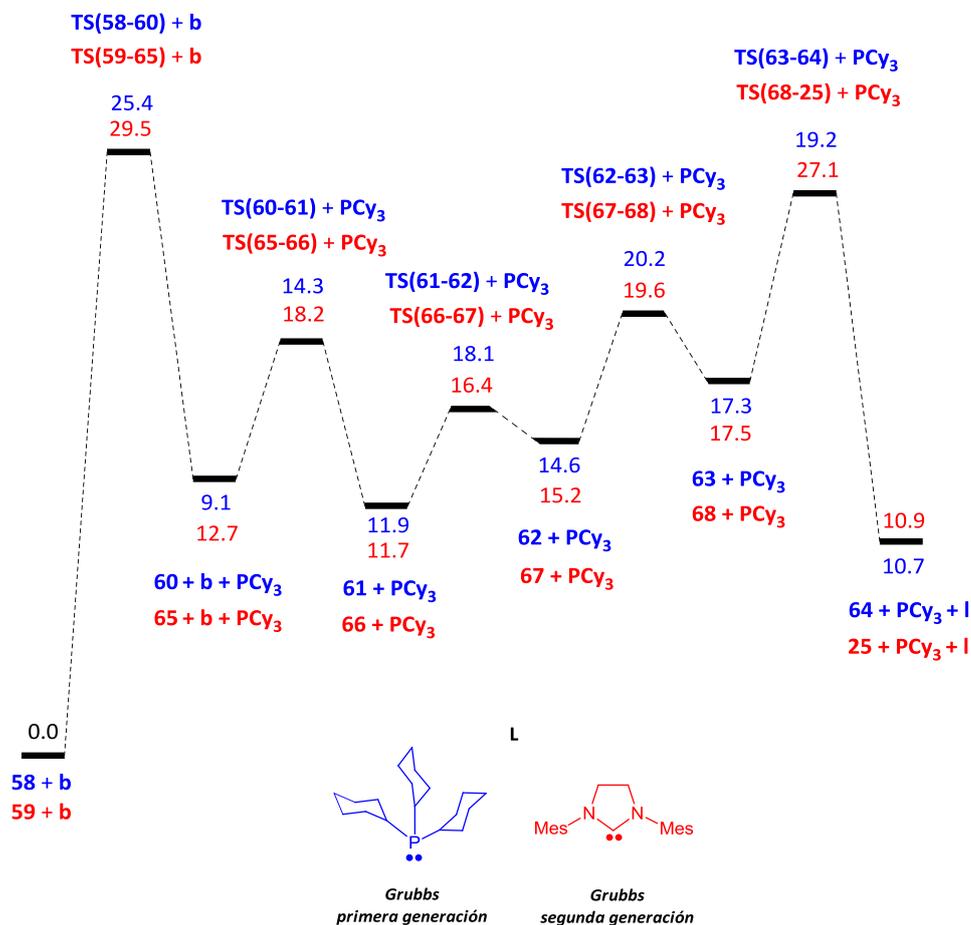
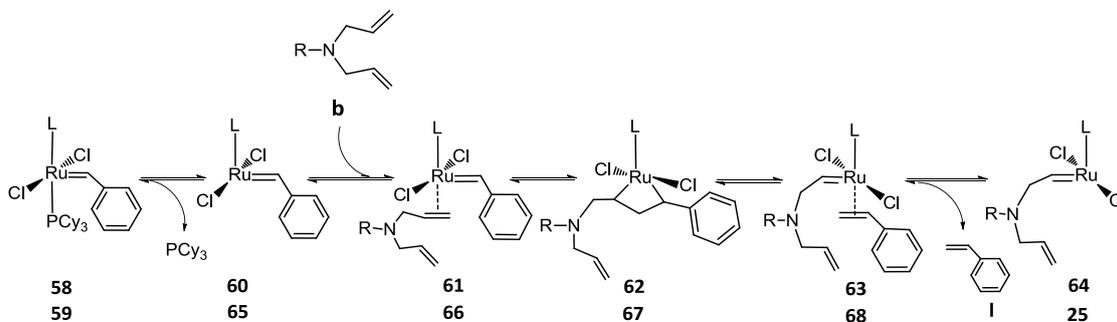


Figura 4.22. Perfiles de energía de Gibbs de los mecanismos de activación de los precursores **58** (azul) y **59** (rojo) con el dieno **b** ($\text{R}=\text{SO}_2\text{-CH}_3$). Energías en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

4.7. Conclusiones

El estudio de los tres mecanismos de activación (asociativo, disociativo, intercambio) de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda deja varias conclusiones importantes que pueden tenerse en cuenta en el futuro diseño de sistemas catalíticos eficientes y activos.

En primer lugar, el estudio detallado de los mecanismos de activación asociativo, disociativo y de intercambio de los diversos precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda reveló que el mecanismo asociativo presenta las barreras energéticas más altas, por lo cual se pudo descartar con confianza como posible mecanismo de activación. Entre tanto, el mecanismo disociativo presentó las barreras de energía más bajas, mientras que el mecanismo de intercambio mostró barreras de energía intermedias entre el mecanismo disociativo y el asociativo. Sin embargo, estas barreras se acercaron más al disociativo. Dadas las pequeñas diferencias en energía entre éste y el mecanismo de intercambio, se pudo establecer que ninguno de los dos puede descartarse y que, en principio, ambos mecanismos podrían ser operativos.

En segundo lugar, en la exploración de la PES de cada mecanismo y con cada olefina se localizó un estado de transición asociado a la disociación del ligando Hoveyda, el cual no se ha reportado antes en la literatura y presenta la barrera energética más alta a lo largo de todos los mecanismos estudiados, lo que indica que este tipo de estado de transición es clave en la cinética del proceso de activación. La participación de este estado de transición como estado determinante de la velocidad de activación parece ser independiente de la naturaleza de la olefina y del precursor, aunque el peso relativo de las barreras de energía asociadas a la disociación del ligando Hoveyda con diferentes olefinas puede variar.

En tercer lugar, el hecho de que los estados determinantes de la velocidad del proceso de activación de los precursores **1-7** con las olefinas **a** y **b** sea la disociación del ligando Hoveyda está en concordancia con los estudios experimentales que indican que para los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda la entropía de activación global es negativa y la velocidad de activación es dependiente de la concentración de la olefina. Por otra parte, estas conclusiones son independientes en buen grado de la

metodología empleada, pues los resultados obtenidos son en gran manera independientes de la base y del funcional escogido.

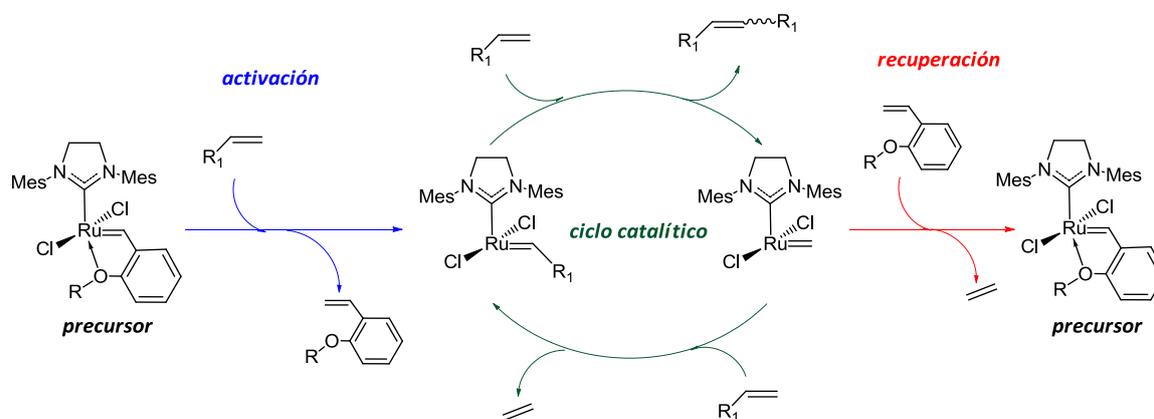
En cuarto lugar, la sustitución en el ligando Hoveyda tiene gran influencia en el proceso de activación de los precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda, y solo la barrera de disociación del ligando Hoveyda puede explicar las tendencias experimentales.

Por último, la comparación de los mecanismos de activación de los sistemas Grubbs-Hoveyda con el mecanismo de activación de los precatalizadores con ligandos fosfinas muestra que la disociación de la fosfina es la etapa clave en estos últimos sistemas, mientras que la disociación del estireno presenta energías bastantes más bajas que aquéllas.

5

Recuperación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda

Tal y como se ha descrito en el capítulo anterior, la especie de rutenio inicial no es el auténtico catalizador sino un precursor que, mediante un proceso de metátesis cruzada con una olefina, genera la especie catalítica activa. Ésta lleva a cabo posteriormente la reacción de metátesis deseada consumiendo todo el reactivo añadido. Así pues, sería deseable que una vez consumido éste, se regenerara el precursor de forma que pueda ser reutilizado en futuros procesos catalíticos de metátesis, tal y como se muestra en el Esquema 5.1. Esto tendría lugar a través de la reacción reversa al proceso de activación del precatalizador, es decir, mediante la reacción de metátesis cruzada entre el carbeno activo y el estireno liberado, lo que se denomina *efecto boomerang*. Este término se usa principalmente en catálisis heterogénea pero en los últimos años también se ha usado en procesos de catálisis homogénea. A continuación se presentarán los resultados obtenidos del estudio de la recuperación de diversos precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda en reacciones típicas de metátesis de dienos y eninos.



Esquema 5.1. Mecanismo de acción de los catalizadores tipo Grubbs-Hoveyda

5.1 Generalidades y antecedentes.

Cualquier catalizador que se pretenda usar en procesos industriales debe poseer ciertas características, tales como buena actividad, selectividad y estabilidad. Dos características adicionales que son deseables para el buen desarrollo del proceso

catalítico a gran escala tienen que ver con la recuperación del precatalizador al final del ciclo catalítico y su posible reuso en procesos subsecuentes. Asimismo, se requiere que la contaminación del producto con el catalizador sea mínima. Este aspecto es muy importante en la industria farmacéutica y en la síntesis de productos con actividad biológica, en donde el contenido de rutenio en el producto final debe ser inferior a 10 ppm (227), y en la síntesis de materiales poliméricos, sobre todo aquellos que se van emplear en aplicaciones electrónicas. La minimización de la contaminación con metales en el producto final también es importante puesto que las impurezas metálicas pueden generar reacciones secundarias indeseadas. En este sentido la aplicación industrial de la metátesis de olefinas en procesos de química fina está altamente limitada por las grandes cantidades de catalizador necesarias para llevar a cabo la reacción, así como por la elevada contaminación con metal en el producto final.

Específicamente en el caso de la metátesis de olefinas con carbenos de rutenio, la reciclabilidad del catalizador es de vital importancia ya que el rutenio es un metal costoso, y su eventual pérdida de un ciclo catalítico a otro supone un coste añadido al coste de producción de determinado producto. Es por esto que la reciclabilidad del precatalizador y la separación precatalizador-producto al final de las reacciones de metátesis son, hoy en día, aspectos importantes que hay que tener en cuenta cuando se diseñan catalizadores y procesos eficientes, económicos y prácticos, aplicables a gran escala. Actualmente existen varios procedimientos para minimizar la contaminación de productos de metátesis con metales y asegurar una buena reciclabilidad del precatalizador. Esto se logra básicamente a través de la modificación estructural del precatalizador (15,228-230), como se muestra en la Figura 5.1.

La modificación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda con grupos altamente polares tipo líquido iónico se da principalmente en las posiciones R_4 y R_5 y han sido diseñados básicamente con el fin de evitar la contaminación de los productos de la metátesis con metales (231-233) (Figura 5.2a).

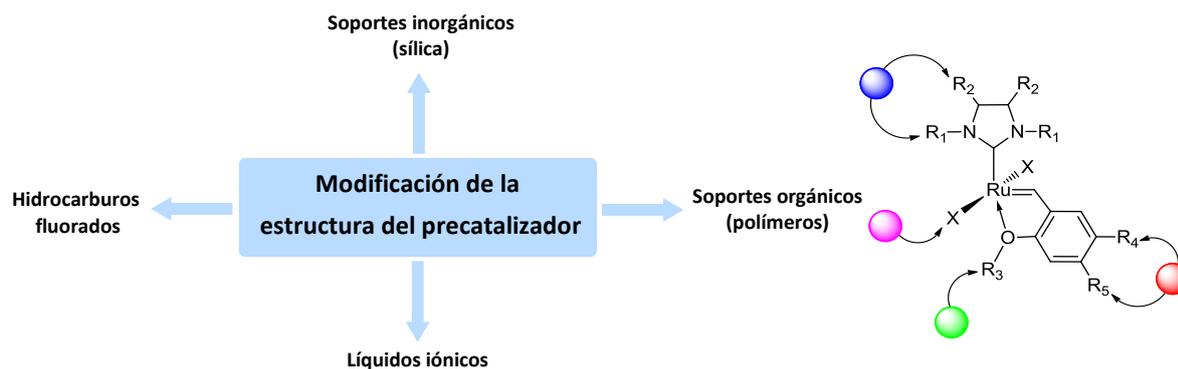


Figura 5.1. Métodos de modificación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda con fines de reciclabilidad y minimización de la contaminación de rutenio en el producto

Las reacciones de metátesis con precatalizadores con grupos tipo líquido iónico se llevan a cabo en un solvente bifásico (solvente orgánico convencional/líquido iónico). El uso de estos solventes tiene ciertas ventajas sobre los solventes orgánicos comunes, tales como estabilidad química y térmica altas, baja presión de vapor e insolubilidad con fases acuosas u orgánicas (230,234). De esta forma, el producto orgánico de la metátesis puede separarse fácilmente al final de la reacción dejando al precatizador disuelto en la fase del líquido iónico. Varios ejemplos interesantes de este tipo de modificaciones se han estudiado recientemente en los grupos de Marc Mauduit (235,236) y Quingwei Yao (237,238), quienes sintetizaron simultáneamente precursores de tipo Grubbs-Hoveyda de primera y segunda generación (con ligandos fosfina y NHC) que se pudieron reusar en reacciones de metátesis consecutivas hasta 10 y 17 veces, respectivamente. Solo el trabajo de Mauduit reportó impurezas metálicas en los productos entre 1 ppm y 22 ppm.

El empleo de precatalizadores con grupos fluorados también ha sido probado en reacciones de formación de anillos y metátesis cruzada típicas (Figura 5.2b). En estos casos los grupos fluorados se agregan en las posiciones R₄ y R₅. Este tipo de sistemas actúa de manera similar a los sistemas con grupos tipo líquido iónico descritos anteriormente, esto es, se usa un sistema solvente bifásico para asegurar la fácil extracción del precursor, llevada a cabo en la fase fluorada, al final de la reacción. En este caso, los estudios de Yao y Zhang (239) y Curran y Matsugi (240) muestran el

efecto de esta modificación en la reciclabilidad del precursor. El diseño de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda de segunda generación con un grupo prefluoropoliacrilato en la posición R_4 por Yao y Zhang mostró hasta 20 ciclos de reciclabilidad, pero no dieron datos de contaminación del producto. Por su parte, Curran y Matsugi usaron igualmente un precursor tipo Grubbs-Hoveyda con un grupo fluorado en R_4 en reacciones RCM y CM con moderada reciclabilidad, pero la contaminación en el producto de la metátesis con rutenio fue de 500 ppm.

Una forma alternativa para mejorar la reciclabilidad es unir el precatalizador a un sólido, ya sea orgánico (resinas y/o polímeros) o inorgánico (sílica). De esta forma, en el proceso de metátesis intervienen dos fases, sólido-líquido o sólido-gas. Básicamente, el anclaje del precatalizador al soporte se puede realizar a través de cualquiera de las posiciones R_1 - R_5 e incluso a través del ligando aniónico X (Figura 5.2c). Respecto a este último, algunos ejemplos se pueden encontrar en los trabajos de Johannes Mol (241), Michael Buchmeiser (242-245) y Siegfried Blechert (246). Respecto al anclaje del precatalizador a un soporte a través del ligando NHC (posiciones R_1 y/o R_2) (Figura 6.2d) sobresalen los trabajos de Blechert (247), Grubbs (248,249), Buchmeiser (250-252), Plenio (253), Christophe Copéret (254) y Roser Pleixats (255). Una característica común de estos sistemas es que una vez se activa el precursor la especie activa se mantiene unida al soporte. Esto normalmente genera catalizadores menos activos pero evita la difusión del metal a la fase líquida o gaseosa. Sin embargo, el anclaje a través del precursor a través del fragmento bencilideno (posiciones R_3 - R_5) hace que en el proceso de activación la especie activa se libere del soporte y de esta forma la reacción de metátesis se lleva a cabo en fase homogénea. Así pues, una vez finalizada la reacción, la especie activa (o la especie apropiada para efectuar la recuperación) podría retornar al soporte y regenerar el precatalizador. La dinámica de liberación de la especie activa y su posterior retorno al soporte corresponde al *efecto boomerang*. Ahora bien, la eficiencia y velocidad del retorno de la especie activa al soporte puede estar influenciada por diversos factores, tales como reacciones secundarias con otras olefinas o reacciones de descomposición o desactivación del catalizador.

La primera evidencia del anclaje de un precatalizador de Grubbs a un soporte sólido fue dada por Anthony Barrett y colaboradores en 1999 (256,257), donde el soporte consistía de una resina de poliestireno que se unía al catalizador a través del fragmento carbeno. Dicho catalizador fue activo en 3 ciclos sucesivos sin pérdida de rendimiento y la contaminación en el producto final fue de solo 55 ppm. Más adelante, el grupo de Nolan reportó la síntesis del análogo de segunda generación (ligando NHC) (258,259), pero la contaminación en el producto llegó hasta 2000 ppm. Otros investigadores también han hecho aportes en este campo de la metátesis (67,260-273).

Recientemente el grupo de Roser Pleixats ha reportado sistemas catalíticos basados en el precatalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación soportados en sílica a través de una cadena orgánica funcionalizada (262), por lo cual son sistemas híbridos orgánico-inorgánico, como se muestra en la Figura 5.2e. Dichos sistemas han sido probados en reacciones RCEYM y RCDEM, dando muy buenos resultados. El sistema nitro-sustituido fue superior al no sustituido en tiempos de reacción, actividad y reciclabilidad en RCEYM, mientras que en reacciones RCDEM la reciclabilidad del catalizador nitro-sustituido fue inferior al análogo no sustituido.

La capacidad de recuperación del precursor también se ha estudiado con catalizadores moleculares mediante la adición de grupos sustituyentes en las posiciones R_4 y R_5 . En el año 2003, el grupo de Grela reportó la síntesis de un precatalizador con grupos metoxi en el anillo benciliden-éter y un grupo metilo en el oxígeno quelante (Figura 5.2f) (274). Años más tarde, este precursor mostró una buena recuperación en reacciones RCDEM en fase homogénea, llegándose a recuperar hasta 81% de precursor al final de la reacción (275). Asimismo, el grupo de Nolan reportó la síntesis de precursores tipo Grubbs-Hoveyda con grupos aminocarbonil en la posición *para* al oxígeno quelante (Figura 5.2g). Estos precursores fueron probados en reacciones RCEYM y RCDEM y mostraron recuperaciones bajas (10%) a moderadas (58%) (276,277).

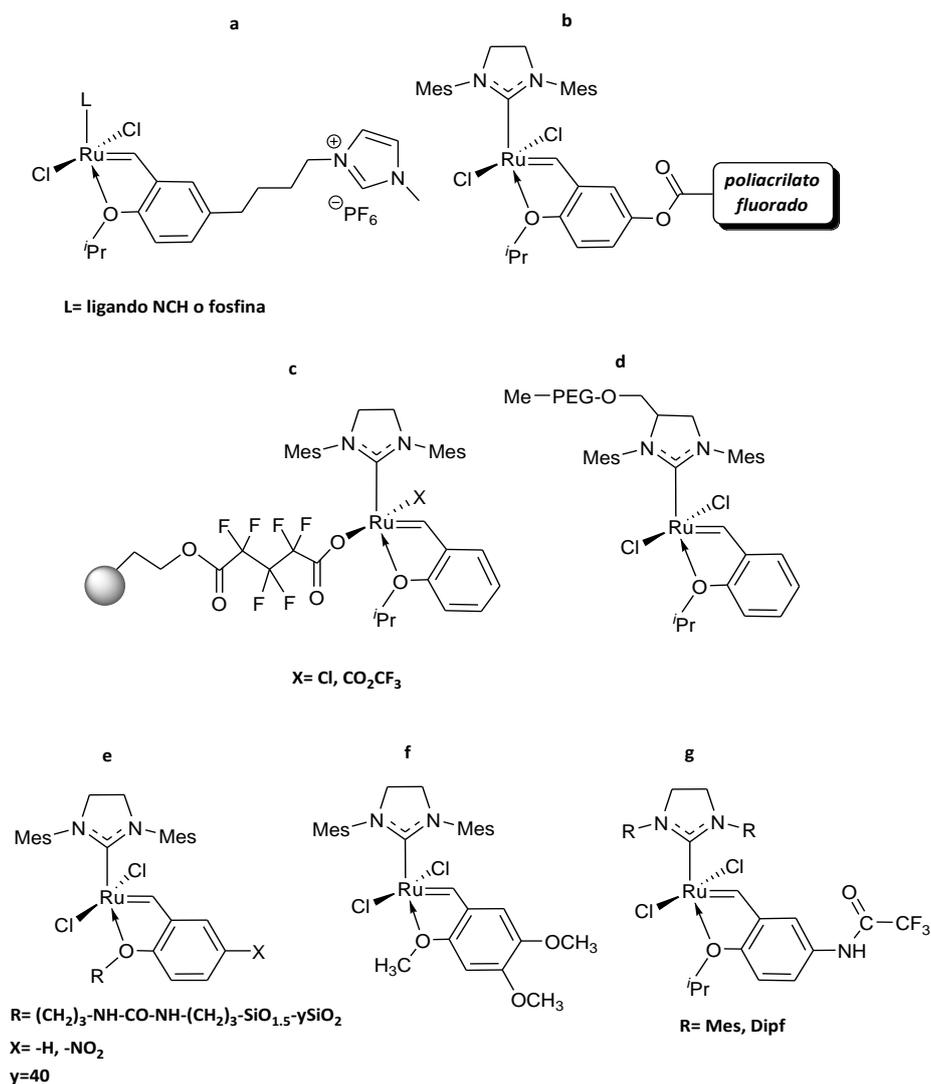
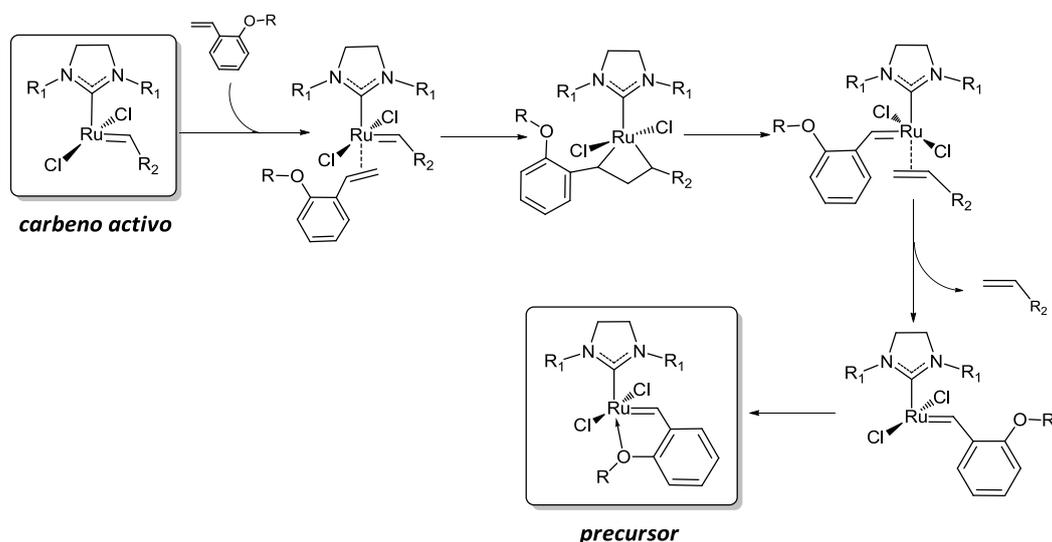


Figura 5.2. Sistemas catalíticos diseñados con fines de mejorar la reciclabilidad y/o recuperación del precursor

Ahora bien, a pesar de las evidencias anteriormente expuestas respecto a la reciclabilidad y recuperación de precursores tipo Grubbs-Hoveyda, existe actualmente en la comunidad un serio debate acerca de si el grado de recuperación del precatalizador al final de las reacciones corresponde al *efecto boomerang*, o es una consecuencia directa de la activación incompleta de dicho precatalizador. A este respecto, el grupo de Plenio afirma, a través de evidencias experimentales sólidas, que la recuperación por *efecto boomerang* en reacciones RCDEM típicas es insignificante (69).

Esta aparente divergencia de los resultados observados en el experimento plantea dudas acerca de la operatividad del *efecto boomerang* en reacciones de metátesis de olefinas. Un estudio computacional puede contribuir a entender mejor la validez de este fenómeno. Así, se ha planteado estudiar la activación y su recuperación de algunos complejos utilizados experimentalmente para determinar si el *efecto boomerang* tiene lugar. El proceso de activación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda se estudió detalladamente en el capítulo 4 de esta tesis, por lo cual este capítulo se centra principalmente en la recuperación del precursor. En concreto, las reacciones estudiadas se resumen en el Esquema 5.2.



Esquema 5.2. Mecanismo de recuperación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda por *efecto boomerang*

El planteamiento del estudio consiste en calcular la energética tanto del proceso de activación del precatizador como del proceso de recuperación del mismo a través del *efecto boomerang*, y comparar las variaciones de estas energías con los datos de recuperación del precatizador disponibles, y de esta manera observar si el origen de las cantidades recuperadas de precursor pueden provenir del *efecto boomerang* o de la cantidad de precursor que no reaccionó en la etapa de activación.

5.2. Modelos y estrategia computacional

5.2.1. Modelos. Los sistemas catalíticos y reacciones de metátesis estudiados en este capítulo se tomaron de trabajos de la literatura, para los cuales existen datos disponibles de reciclabilidad y recuperación del precatalizador (262,275,277). La Figura 5.3 muestra los sistemas catalíticos reales y las reacciones RCM estudiadas. Los precatalizadores modelos representan a los sistemas reales excepto en: *i*) el soporte híbrido orgánico-inorgánico en **1** y **2**, el cual fue reemplazado por un grupo etoxi; *ii*) el grupo isopropoxi en **69** y **70**, el cual fue reemplazado igualmente por un grupo etoxi. El precursor **71** se representa sin ninguna simplificación respecto al sistema real. Por otra parte, se estudiaron tres reacciones en este capítulo, una de eninos (**a** → **a'**) y dos de dienos (**b** → **b'** y **m** → **m'**). El enino **a** y los dienos **b** y **m** son modelos de los sustratos usados experimentalmente, 1-aliloxi-1,1-difenil-2-propino, N,N-dialiltosilamida y 2-alil-2-metilalilmalonato, respectivamente.

5.2.2. Detalles computacionales. Todos los cálculos llevados a cabo en este capítulo se realizaron con el funcional híbrido B3LYP (140,150,151) implementado en el programa de cálculo electrónico Gaussian en la versión 2003 (199). Los cálculos de optimización y frecuencias de los diferentes intermedios y estados de transición se realizaron con el conjunto base BS1, que incluye la base 6-31G(*d,p*) (201,202) para los átomos de los grupos principales C, N, O, Cl, H, y F y el ECP de Stuttgart (SDD en Gaussian) para el rutenio (203-205). Todos los estados estacionarios fueron caracterizados como mínimos o estados de transición a través de análisis de frecuencias. Las correcciones térmicas en fase gas se calcularon a 298.15 K y 1 atm con la base BS1 haciendo uso de las aproximaciones del gas ideal, el rotor rígido y el oscilador armónico (127-129).

Las energías en solución se obtuvieron a partir de cálculos puntuales usando las estructuras optimizadas con BS1 y el modelo de solvatación continuo C-PCM (184) a partir de una cavidad generada empleando el modelo UAHF (185). El solvente escogido para todos los cálculos fue el diclorometano (CH₂Cl₂, ε=8.93), ya que es solvente usado frecuentemente en los estudios experimentales de las reacciones de metátesis. Para

los cálculos en solución se usó un conjunto de base mayor, BS2, que incluye la base 6-31++G(d,p) (206) para los átomos de los grupos principales y el mismo ECP mencionado antes para el rutenio. Finalmente, las energías fueron corregidas según la corrección de dispersión empírica de Grimme (D) (174,175) implementada en el programa Moldraw (207) con un factor de escala 1,05. De esta forma, las energías reportadas en este capítulo se refieren a energías de Gibbs en diclorometano con correcciones térmicas en fase gas y de dispersión $G + \Delta G_{\text{soliv}} + D$.

La idoneidad de esta metodología se verificó tanto en el estudio de la activación del precursor (capítulo 4) como en el estudio de la selectividad del ciclo catalítico en metátesis de eninos intramolecular (capítulo 6).

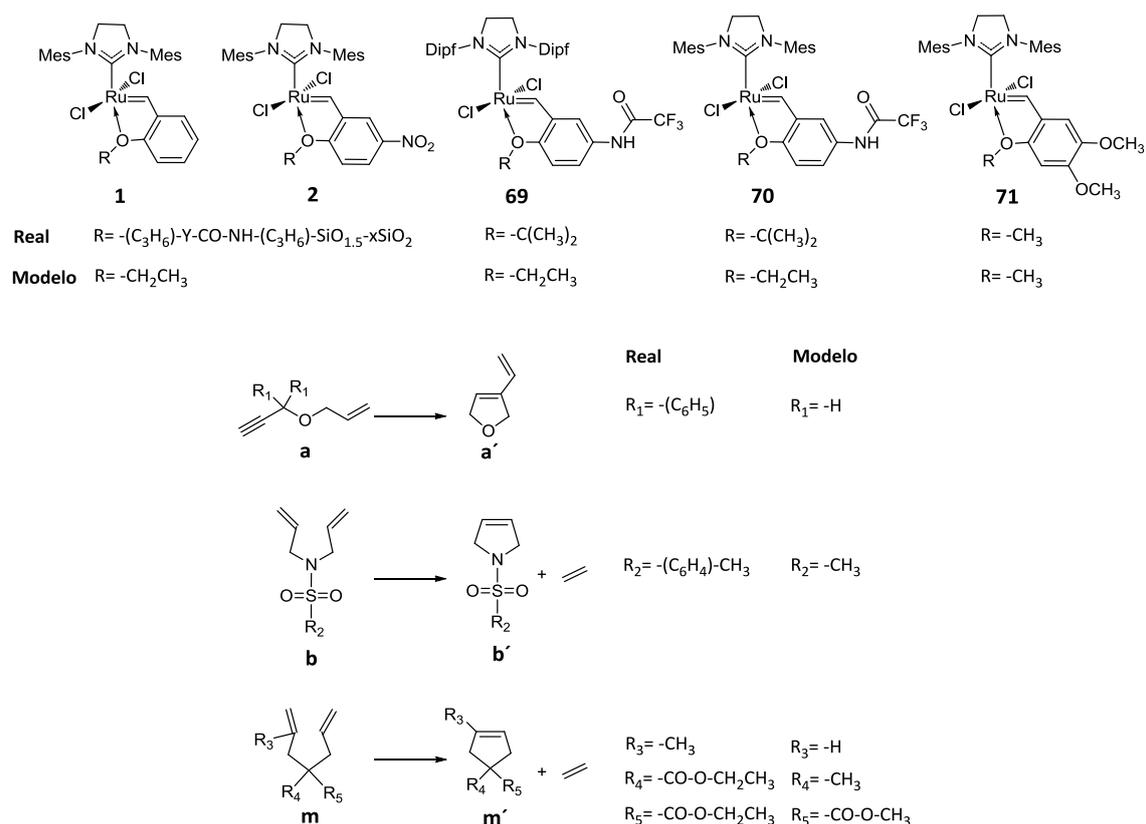


Figura 5.3. Sistemas catalíticos y olefinas modelos empleados en este capítulo

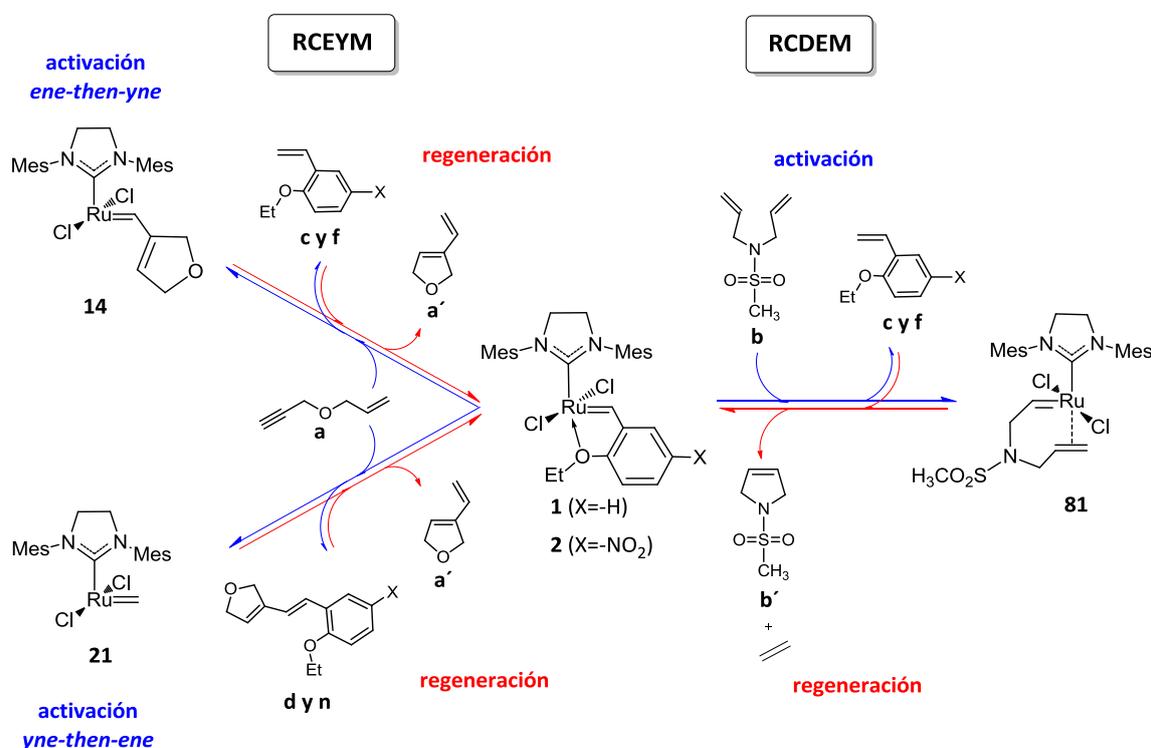
5.2.3. Nomenclatura. La nomenclatura empleada en este capítulo sigue la misma filosofía del capítulo anterior, esto es, se usaron números enteros para designar cada mínimo. Dado que este caso en los procesos de activación del presente capítulo solo se consideró el mecanismo disociativo, a las estructuras involucradas en esta etapa se le asignó la letra **D** como subíndice. Igualmente, cuando se trate de estados de transición, se añadió 'TS' a los nombres que conectan los dos mínimos.

5.3. Activación y recuperación de los precatalizadores 1 y 2 en RCDEM y RCEYM

En esta primera sección de los resultados se tratarán los procesos de activación y recuperación por *efecto boomerang* de los precursores **1** y **2** de la Figura 5.3 en dos reacciones típicas, RCDEM y RCEYM. En el Esquema 5.3 se muestran las reacciones estudiadas en esta sección, las cuales experimentalmente fueron llevadas a cabo en el grupo de Roser Pleixats (262). En este esquema, las reacciones en azul representan a los procesos de activación de los precatalizadores, mientras que aquellas en rojo representan a los correspondientes procesos de recuperación por *efecto boomerang*.

Cabe recordar que en los procesos de activación presentados en esta sección y en la siguiente solo se tuvo en cuenta el mecanismo *disociativo*, ya que, como se vio en el capítulo 4, parece ser el mecanismo preferido. Aunque el mecanismo de activación concertado (intercambio) resultó ser competitivo, los dos conducen a la misma especie activa. En el caso de la activación de los precursores con el enino **a**, se tuvo en cuenta la formación de las dos especies activas, provenientes de los mecanismos *ene-then-yne* y *yne-then-ene*. En cuanto a la recuperación, es necesario aclarar que existen dos formas de regenerar el precursor. Una es seguir el camino reverso al proceso de activación hasta el precatalizador, mientras que la otra es a través de la reacción de metátesis cruzada del estireno liberado en la activación con la correspondiente especie activa (mostrado en el Esquema 5.2). Para el presente caso, se estudiará la regeneración del precatalizador por *efecto boomerang* siguiendo la última, ya que tanto para el enino como para el dieno, la primera forma comporta barreras

energéticas bastante más altas que las de la segunda (en el caso del enino existe una etapa irreversible, como se describió en las secciones 4.4.3 y 4.4.5).



Esquema 5.3. Mecanismos de activación y recuperación por *efecto boomerang* de los precatalizadores **1** y **2** en reacciones RCDEM y RCEYM estudiadas

5.3.1. Activación de **1 y **2** con **a** y **b**.** Los aspectos más importantes de la activación de los precatalizadores **1** y **2** con el enino **a** y el dieno **b** se discutieron en detalle en el capítulo 4. Por esta razón, en este apartado solo se mencionarán los resultados relevantes de este proceso. Los perfiles de energía de Gibbs de la activación de los precatalizadores **1** y **2** con el enino **a** por las rutas *ene-then-yne* y *yne-then-ene* se muestran en las Figuras 5.4 y 5.5, mientras que la activación con el dieno **b** se muestra en la Figura 5.6. Las estructuras de todos los mínimos y estados de transición se muestran en las Figuras B1.1-B1.6 del Apéndice B1.

Como se observa, las etapas elementales de la activación de cada precursor son esencialmente las mismas para cada mecanismo. Igualmente, los estados de transición

determinantes de la velocidad tanto para **a**, siguiendo la ruta *ene-then-yne*, como para **b** corresponden a la liberación del estireno en la etapa final de la metátesis cruzada, **TS(11_D-12)**, **TS(74_D-12)**, **TS(24_D-25)** y **TS(37_D-25)**, mientras que para la ruta *yne-then-ene* esta etapa es la inserción intermolecular del alquino **TS(15_D-16_D)** y **TS(75_D-76_D)**.

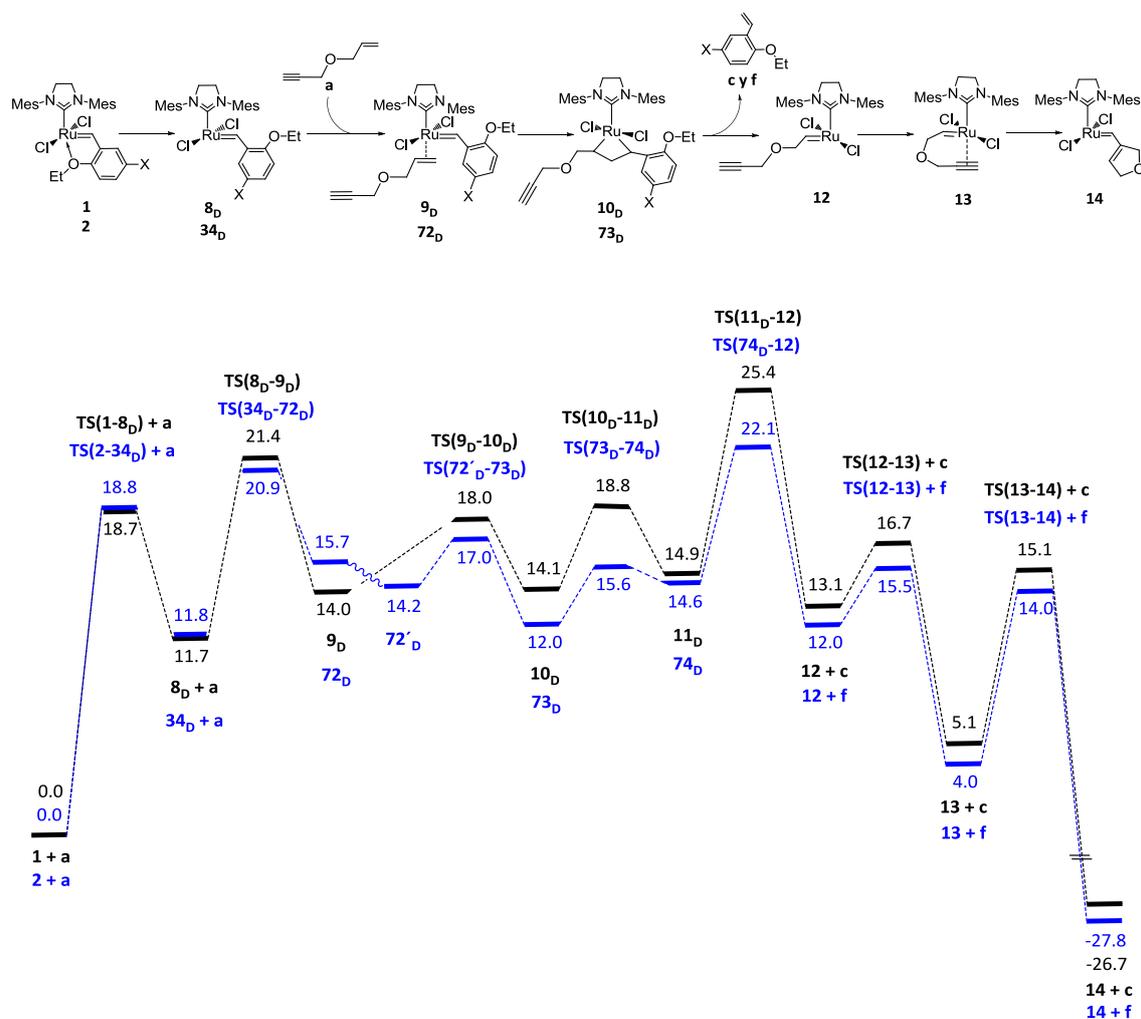


Figura 5.4. Perfiles de energía de Gibbs de la activación de los precatalizadores **1** (X=H, negro) y **2** (X=NO₂, azul) con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Energías en kcal·mol⁻¹

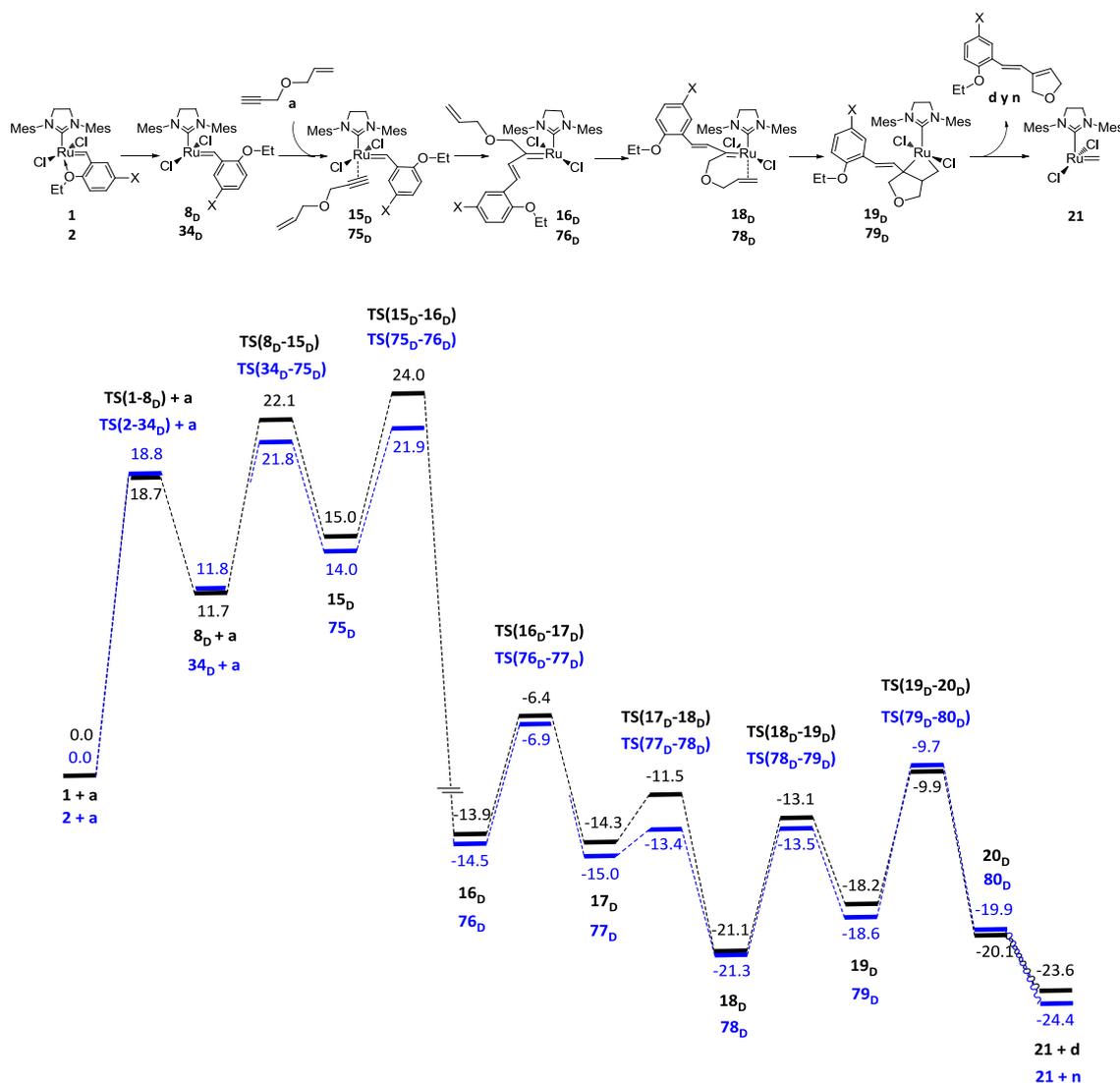


Figura 5.5. Perfiles de energía de Gibbs de la activación de los precatalizadores **1** (X=H, negro) y **2** (X=NO₂, azul) con el enino **a** siguiendo la ruta *yne-then-ene*. Energías en kcal·mol⁻¹

En general, los cálculos muestran la tendencia del grupo nitró a disminuir las barreras de energía en la mayoría de intermedios y estados de transición, incluyendo los estados determinantes de la velocidad antes mencionados. Esta estabilización de los estados de transición involucrados directamente en la velocidad de activación del precursor está relacionada con los tiempos de reacción más cortos y mejor actividad encontrados en reacciones de metátesis de dienos y eninos con el precatalizador **2** (70,71,262). Hay que resaltar que las especies activas son siempre las mismas para

cada sustrato, independientemente del precatalizador en cuestión (**14**, **21** y **81**), por lo que es el estado de transición de disociación del ligando Hoveyda en cada caso el responsable de las diferencias en actividad de los precursores **1** y **2**.

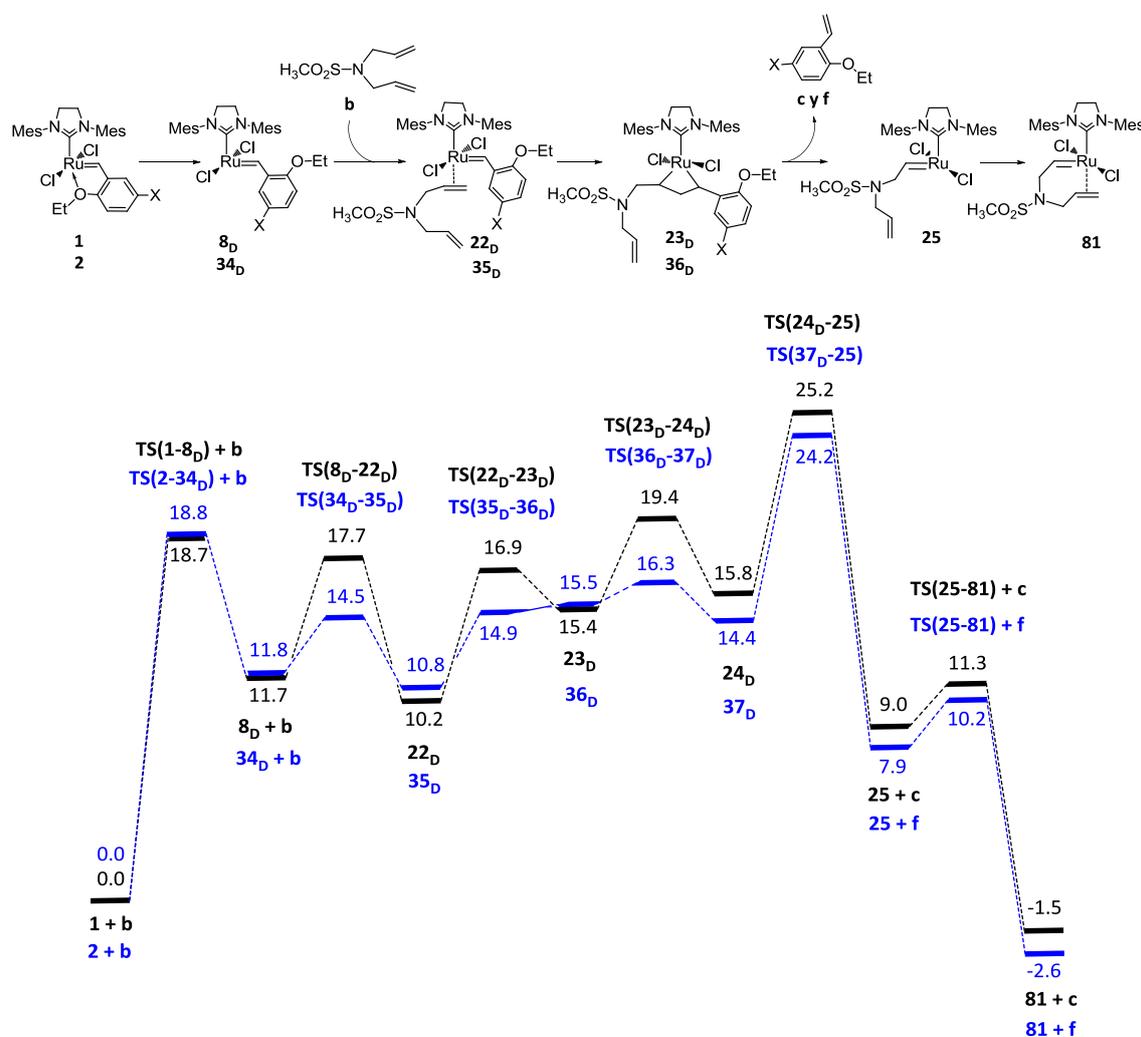


Figura 5.6. Perfiles de energía de Gibbs de la activación de los precatalizadores **1** (X=H, negro) y **2** (X=NO₂, azul) con el dieno **b**. Energías en kcal·mol⁻¹

5.3.2. Regeneración de **1 y **2** por efecto boomerang.** Los carbenos activos **14**, **21** y **81** son las especies encargadas de llevar a cabo el proceso catalítico productivo, esto es, la metátesis de enino intramolecular **a** → **a'** y ciclación del dieno **b** → **b'** de la Figura 6.3. Una vez consumido el sustrato, puede seguir el proceso de recuperación de los precursores **1** y **2**, el cual se lleva a cabo por reacciones de metátesis cruzada entre los

carbenos activos **14** y **81** y los estirenos **c** y **f** y entre el carbeno **21** y las olefinas **d** y **n**. En el ciclo catalítico existen otros carbenos que también podrían considerarse como especies activas. Sin embargo, se han escogido las especies mencionadas ya que presentan las energías más bajas en dicho ciclo (223). Las Figuras 5.7 y 5.8 presentan los perfiles de energía de Gibbs de la regeneración de los precatalizadores **1** y **2** a partir de los carbenos **14** y **21** y la Figura 5.9 muestra los perfiles de la recuperación de **1** y **2** a partir del carbeno **81**. Las estructuras de todos los intermedios y estados de transición se muestran en las Figuras B2.1-B2.6 de Apéndice B2.

Los procesos de recuperación descritos en esta sección comprenden reacciones de metátesis cruzada entre un carbeno y una olefina, y presentan las típicas etapas elementales descritas en apartados anteriores: coordinación de la olefina (**c**, **d**, **f** y **n**), cicloadición para la formación del rutenaciclobutano, cicloreversión y disociación de la olefina producto (en el caso del enino **a**) y de eteno (en el caso del dieno **b**). Finalmente, la última etapa es la coordinación del fragmento alcoxi del ligando Hoveyda al rutenio.

Los perfiles de energía de Gibbs de la recuperación de **1** y **2** a partir de los tres carbenos activos revelan que la formación de aquellos es termodinámicamente favorable, con energías de reacción de Gibbs que varían entre $-11.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $-6.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. La recuperación del precursor **1** a partir del carbeno **14** y la olefina **c** presenta barreras energéticas entre $10.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (coordinación $\text{Et-O}\cdots\text{Ru}$) y $14.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (liberación del producto) respecto a los reactivos, mientras que las barreras energéticas de la regeneración de **2** se ubican entre $10.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (coordinación del estireno **f**) y $15.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (liberación del producto). En ambos casos, las barreras más altas corresponden a la disociación del producto **a'**, **TS(84-8_D)** y **TS(87-34_D)**.

La recuperación de los precursores **1** y **2** a partir de la especie activa **81** presenta algunas diferencias respecto al caso anterior. Esta especie activa no es la especie directamente involucrada en la recuperación de los precursores, pues necesita liberar la molécula de producto en la etapa del ciclo catalítico para generar la especie **21** (reacción con doble flecha **81** \rightarrow **21** en la Figura 5.9). Es a partir de esta última que inicia la etapa de recuperación de los precursores **1** y **2**. Los estados de transición más

altos en energía respecto a los reactivos alcanzan $11.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $14.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para **1** y **2**, respectivamente, y corresponden a la etapa de liberación del etileno **TS(96-8_D)** y **TS(99-34_D)**. Estas barreras de energía de Gibbs son relativamente bajas y similares a aquellas de la recuperación a partir del carbeno **14**. De esta manera, la regeneración de los precursores tanto en metátesis de eninos como de dienos parece ser igualmente posible. Las mismas conclusiones pueden trazarse respecto a la recuperación de los precatalizadores **1** y **2** a partir de **21** en la Figura 5.8.

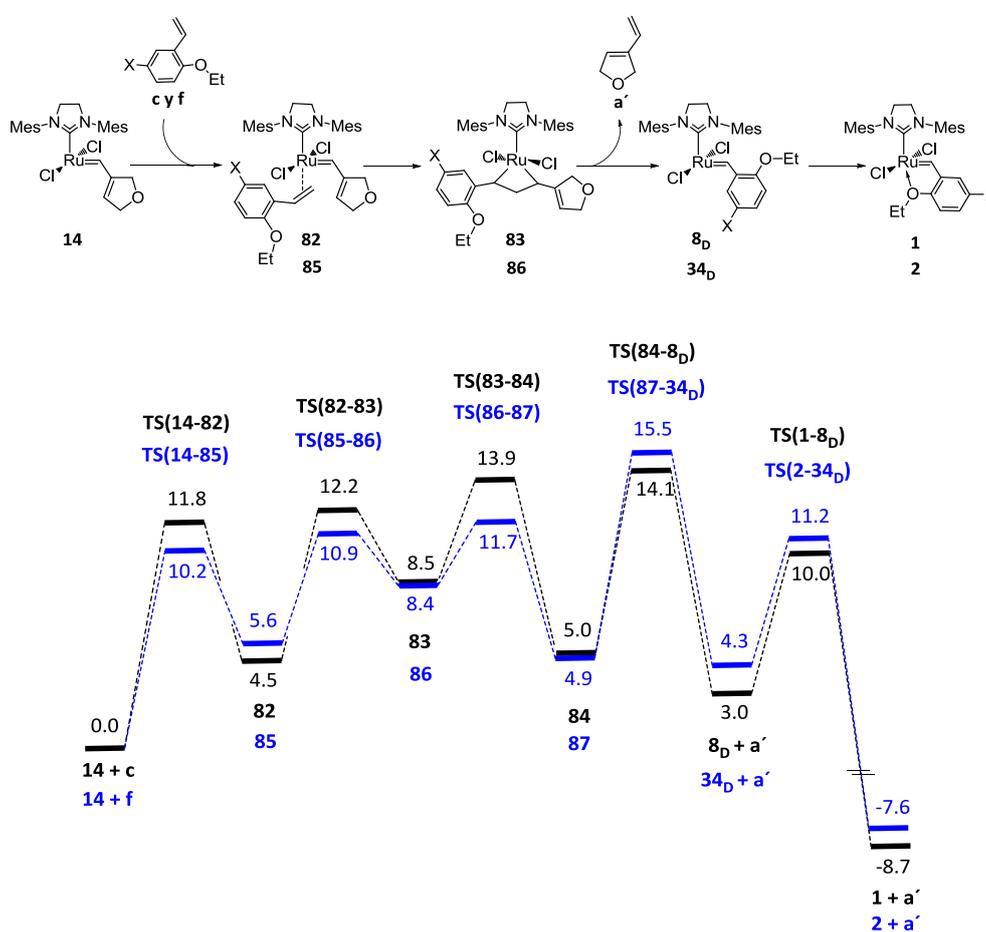


Figura 5.7. Perfiles de energía de Gibbs de la regeneración de los precatalizadores **1** (X=H, negro) y **2** (X=NO₂, azul) a partir del carbeno **14** y los estirenos **c** y **f**. Energías en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$

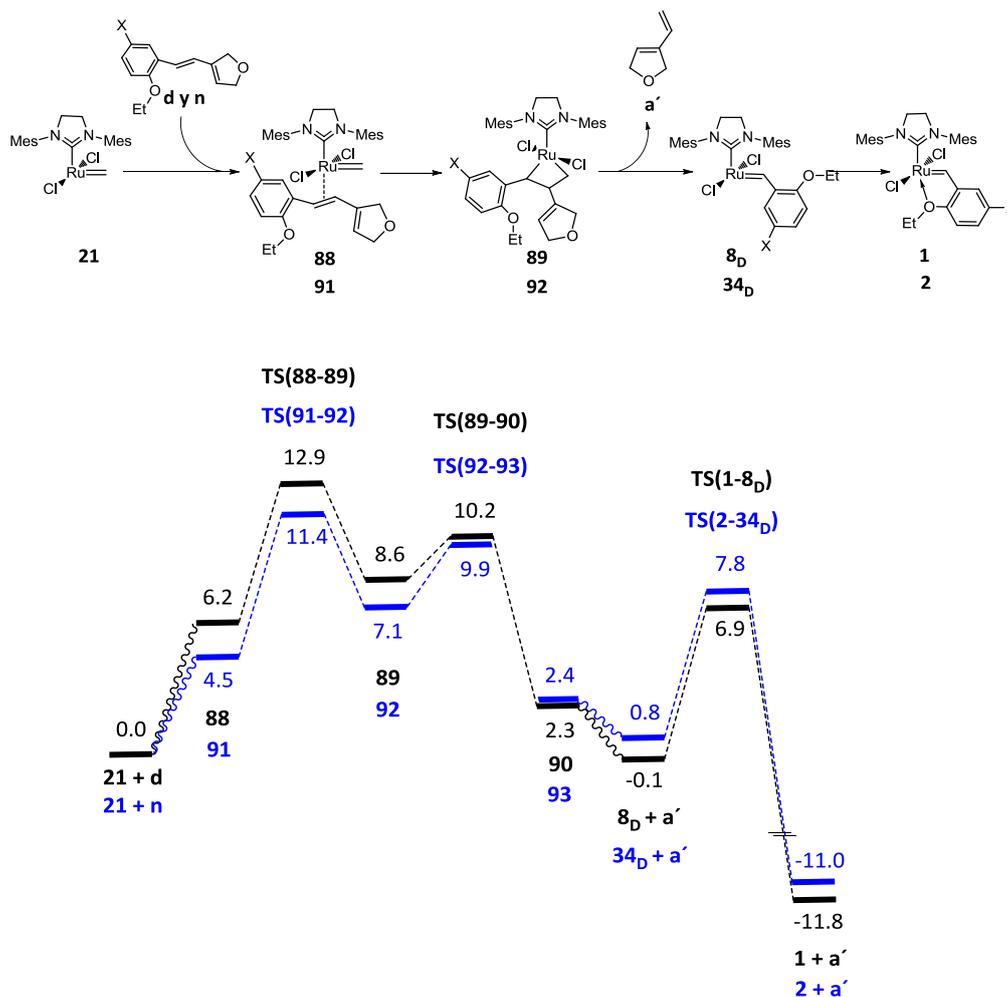


Figura 5.8. Perfiles de energía de Gibbs de la regeneración de los precatalizadores **1** (X=H, negro) y **2** (X=NO₂, azul) a partir del carbeno **21** y los estirenos **d** y **n**. Energías en kcal·mol⁻¹

En general, se puede establecer que la regeneración de los precursores **1** y **2** es posible a partir de cualquiera de las tres especies activas formadas, tanto cinética como termodinámicamente, y de esta forma, los resultados obtenidos sugieren que la recuperación del precursor **1** es más fácil y más rápida que la del precursor **2**, tanto para el enino como para el dieno. Sin embargo, ya que las diferencias energéticas son pequeñas y pueden caer dentro del error inherente al método de cálculo, la cinética de formación de los precursores es esencialmente la misma y por tanto los dos pueden recuperarse.

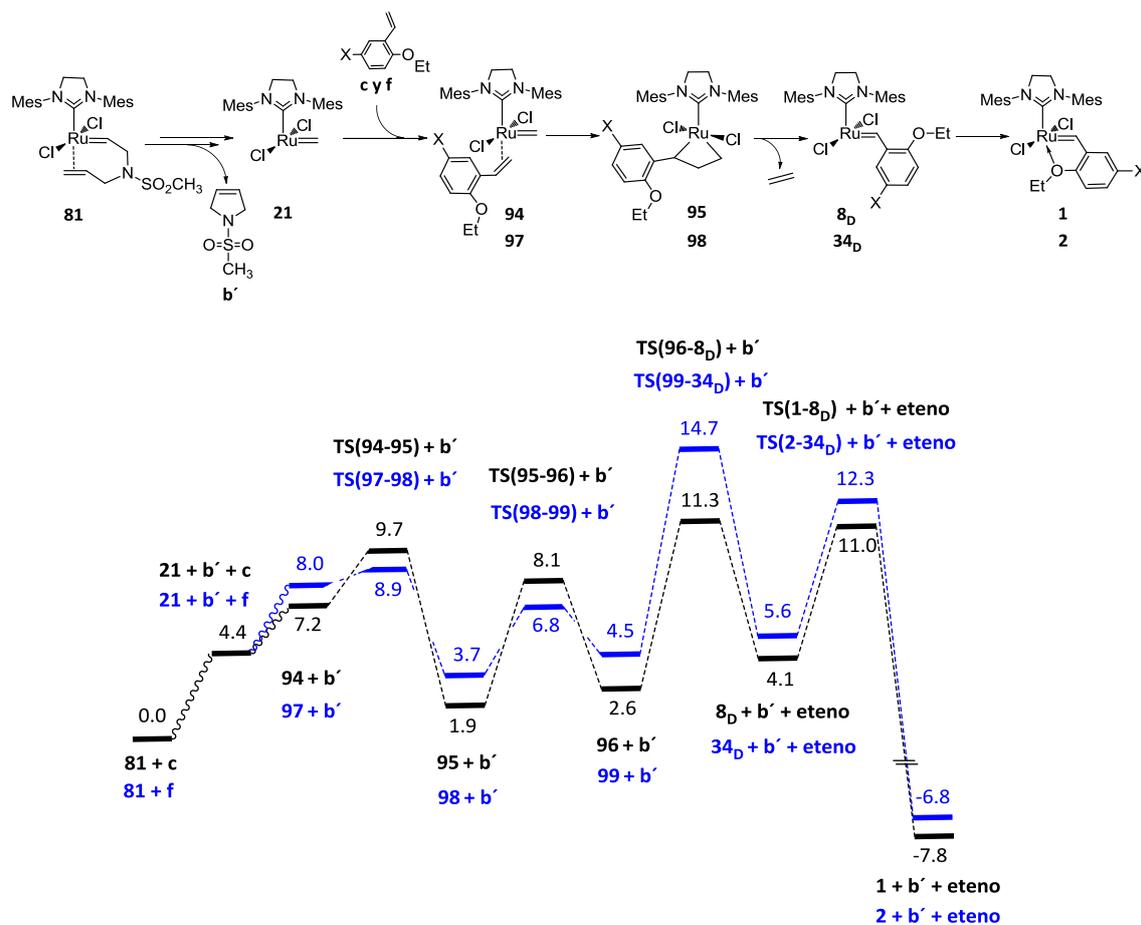
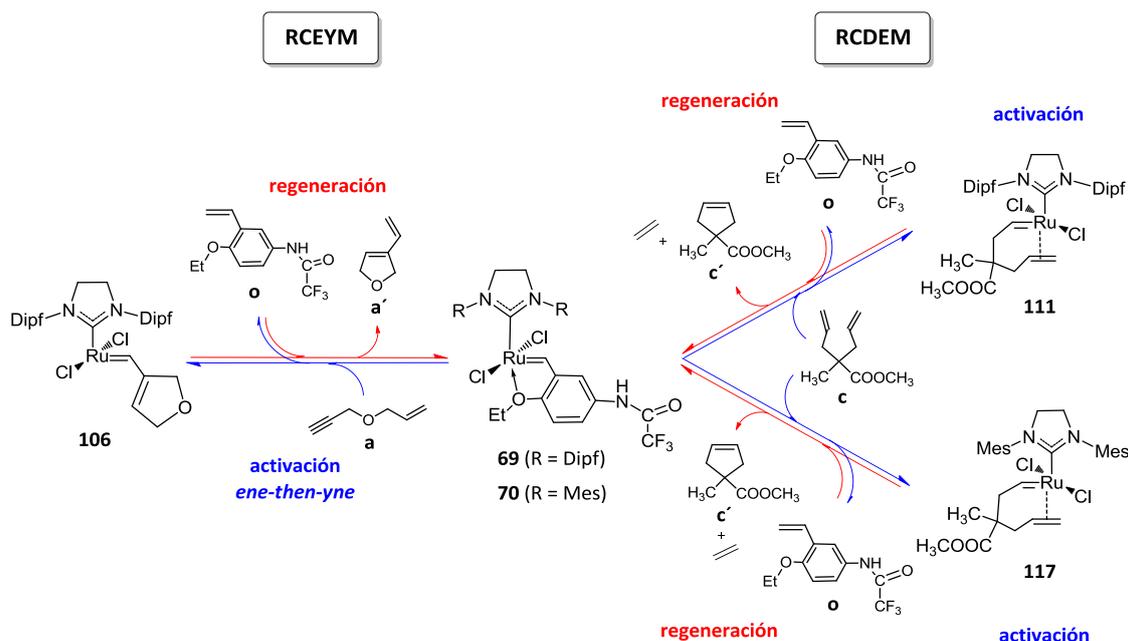


Figura 5.9. Perfiles de energía de Gibbs de la regeneración de los precatalizadores **1** (X=H, negro) y **2** (X=NO₂, azul) a partir del carbeno **81** y los estirenos **c** y **f**. Energías en kcal·mol⁻¹

5.4. Activación y recuperación de los precatalizadores **69** y **70** en RCDEM y RCEYM

Esta sección se ocupará de los procesos de activación y recuperación de los precursores **69** y **70** en RCDEM y RCEYM. El Esquema 5.4 muestra las reacciones de estos dos precursores con el enino **a** y el dieno **c**, las cuales fueron llevadas a cabo en el laboratorio de Nolan (277). Se representan en azul los procesos de activación y en rojo las correspondientes recuperaciones. Para la activación de estos precursores de nuevo solo se tuvo en cuenta el mecanismo disociativo. En el caso de la activación del precursor **69** con el enino **a**, solo se muestra la activación a través de la ruta *ene-then-yne*.



Esquema 5.4. Mecanismos de activación y recuperación por efecto boomerang de los precatalizadores **69** y **70** en reacciones RCDEM y RCEYM estudiadas

5.4.1. Activación de **69 y **70** con **a** y **c**.** La activación del precursor **69** con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne* se muestra en la Figura 5.10, mientras que la activación de **69** y **70** con el dieno **c** se muestra en la Figura 5.11. Las estructuras de todos los intermedios y estados de transición se muestran en las Figuras B3.1-B3.3 del Apéndice B3. La activación del precursor **69** a través del mecanismo *ene-then-yne* presenta energías bastante similares a las de la activación del precursor **1** con **a** por la misma ruta (Figura 5.4) con solo algunas ligeras diferencias. Principalmente, la disociación inicial Ru...O parece ser un poco más difícil con **69** ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). El resto del mecanismo transcurre con energías parecidas a las de la activación del precatizador **1**, en particular el rutenaciclobutano **102_D** y el estado de transición determinante de la velocidad **TS(103_D-104)**.

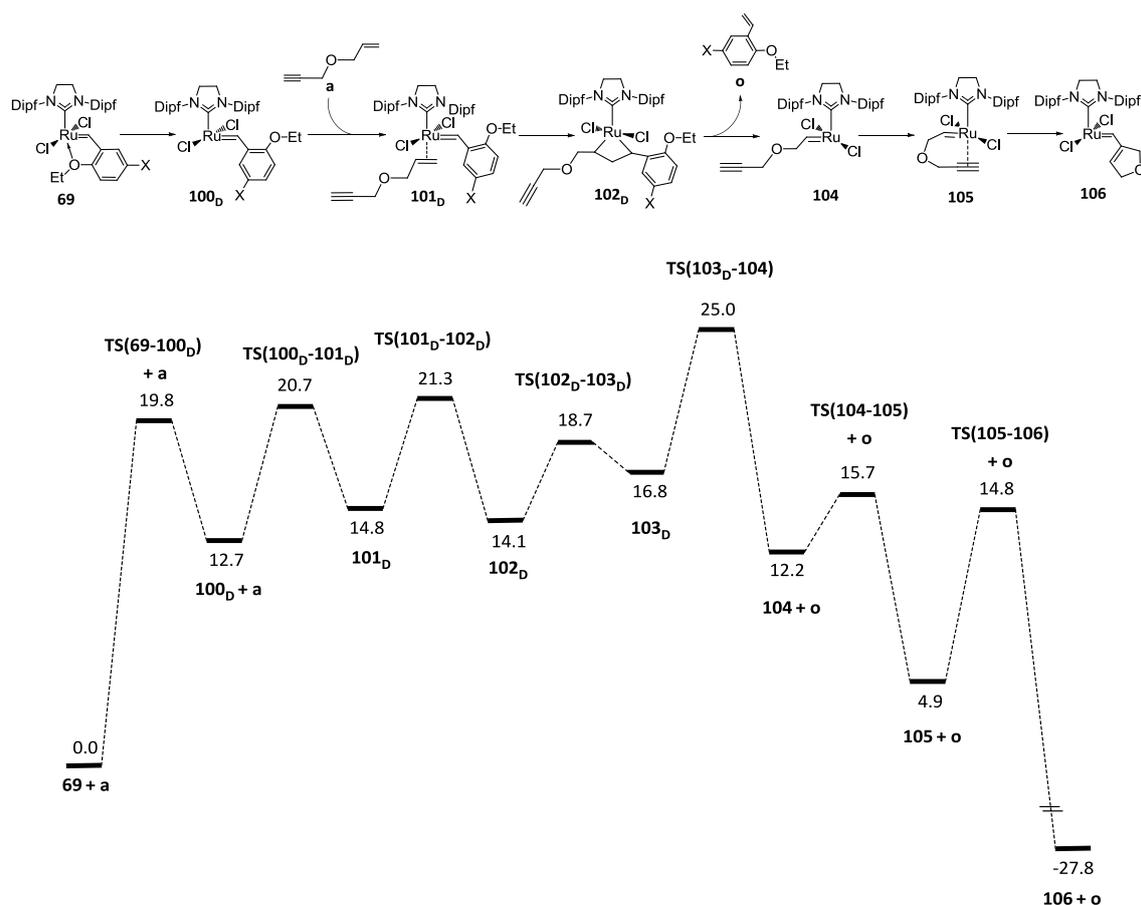


Figura 5.10. Perfiles de energía de Gibbs de la activación del precatalizador **69** (X= -NH-CO-CF₃) con el enino **a** siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Energías en kcal·mol⁻¹

Las similitudes en energías entre dos sistemas catalíticos diferentes (**1** y **69**) tanto estérica como electrónicamente podrían entenderse por el efecto compensatorio de los grupos 2,6-diisopropilfenil en el ligando NHC y el grupo aminocarbonil en el ligando benciliden-éter. Esto es, la presión estérica ejercida por los grupos 2,6-diisopropilfenil, la cual facilitaría la disociación del ligando Hoveyda y por ende el resto del mecanismo (ver más adelante), es compensada por el efecto electrodonador del grupo aminocarbonil en la posición *para* al oxígeno quelante, que conlleva a estados de transición para la disociación del ligando Hoveyda más altos en energía que los del precursor sin sustituyentes, tal y como se mostró en el capítulo 4 con los grupos OMe. Los efectos opuestos de estos dos fenómenos hace que las energías de los

correspondientes mecanismos de activación de los precursores **1** y **69** con el enino **a** tiendan a ser similares.

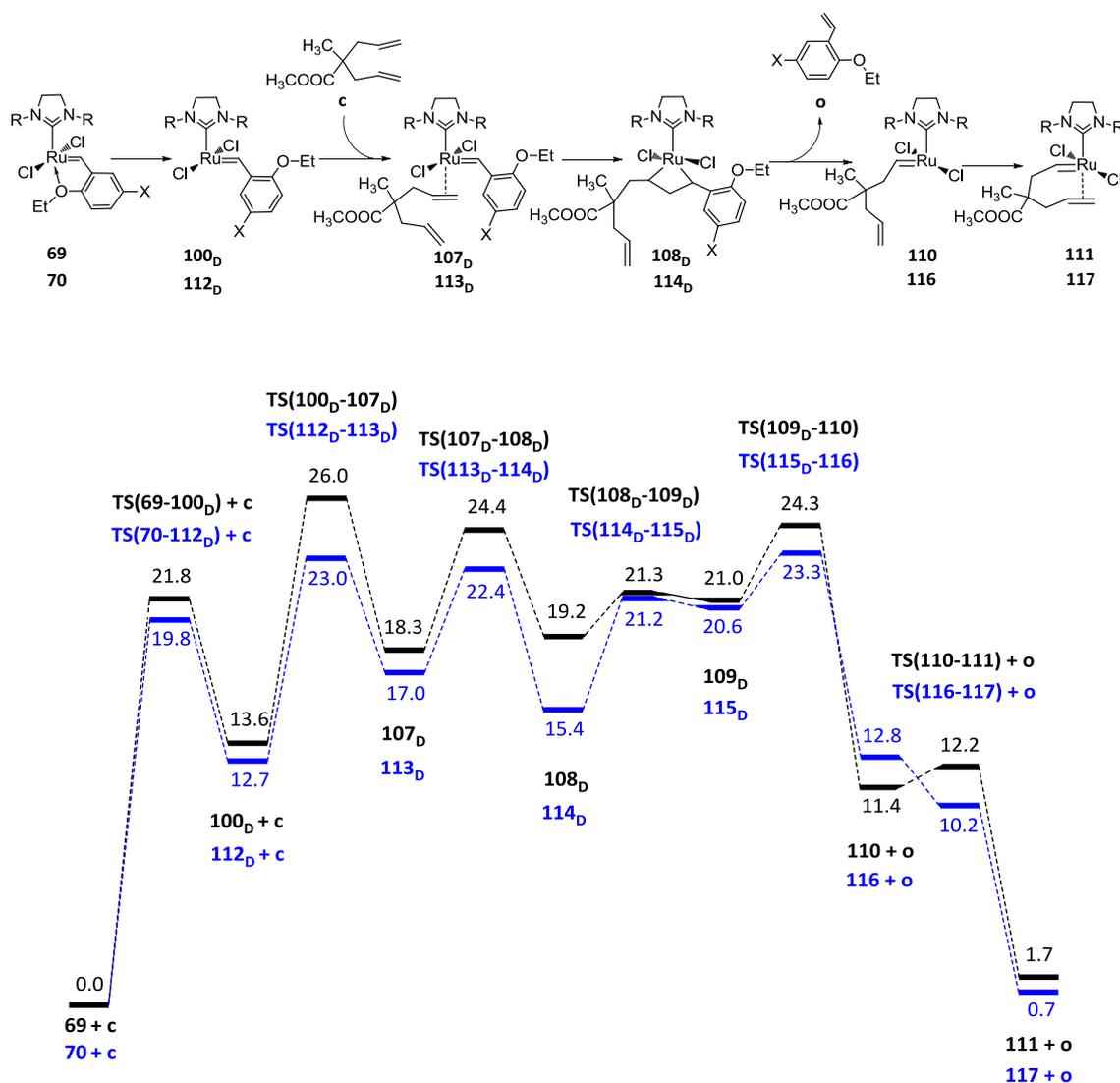


Figura 5.11. Perfiles de energía de Gibbs de la activación de los precatalizadores **69** (R= Dipf, X=-NH-CO-CF₃, azul) y **70** (R= Mes, X=-NH-CO-CF₃, negro) con el dieno **c**. Energías en kcal·mol⁻¹

La activación de los precursores **69** y **70** con el dieno **c** presenta las mismas etapas elementales que la activación de los precursores **1** y **2** con **b** (Figura 5.6). Sin embargo, en este caso los pesos relativos de las diferentes barreras energéticas y mínimos

locales varían en función del sustituyente R en el ligando NHC. Para ambos sistemas, las barreras energéticas más altas en energías respecto a los reactivos separados corresponden a la coordinación de la olefina y liberación del estireno **o**. En el caso del precatalizador **69** estas dos barreras tienden a ser competitivas (23.0 kcal·mol⁻¹ vs. 23.3 kcal·mol⁻¹), mientras que para el precatalizador **70** la barrera de coordinación del dieno llega a ser la más alta en energía (26.0 kcal·mol⁻¹ vs. 24.3 kcal·mol⁻¹).

En términos generales, la presencia de los grupos 2,6-diisopropilfenil muestra ser benéfica para la activación, pues la mayoría de puntos estacionarios en el mecanismo de activación de **69** se encuentran por debajo en energía en comparación a aquellos de la activación de **70**. De manera interesante, la mayor presión estérica de los grupos 2,6-diisopropilfenil en el ligando NHC se muestra incluso en la barrera de disociación Ru···O, la cual es 2.0 kcal·mol⁻¹ más baja para el precatalizador **69**. Esta mayor estabilidad de los puntos estacionarios en la activación del precursor **69** respecto a **70** explica en parte la mejor actividad del primero en reacciones RCDEM (277), de acuerdo a algunos estudios experimentales (278).

5.4.2. Regeneración de 69 y 70 por efecto boomerang. Las Figuras 5.12 y 5.13 muestran la recuperación de los precursores **69** y **70** a partir de las especies activas **106**, **111** y **117**. En las Figuras B4.1-B4.3 del Apéndice B4 se muestran las estructuras de todos los mínimos y estados de transición involucrados. En general, el esquema de la recuperación de estos dos precursores es el mismo descrito para los precursores **1** y **2** (Figuras 5.7 y 5.9). Al igual que en el caso de los precursores **1** y **2**, se escogieron como punto de inicio de la recuperación los carbenos **106**, **111** y **117** puesto que presentan las energías más bajas del ciclo catalítico (223).

Los perfiles de energía de Gibbs muestran que la termodinámica global permite la formación del precatalizador, pues ésta oscila entre -8.8 kcal·mol⁻¹ y -7.5 kcal·mol⁻¹. En el caso de la regeneración de **69** a partir del carbeneo **106**, la barrera energética más alta solo alcanza 16.4 kcal·mol⁻¹, por lo cual el proceso de recuperación es posible cinéticamente. Sin embargo, a diferencia de la recuperación de **1** y **2** (Figura 5.7), en donde la barrera más alta en energía correspondía a la liberación del producto, en el

caso del precursor **69** esta barrera corresponde al estado de transición de cicloversión **TS(119-120)**.

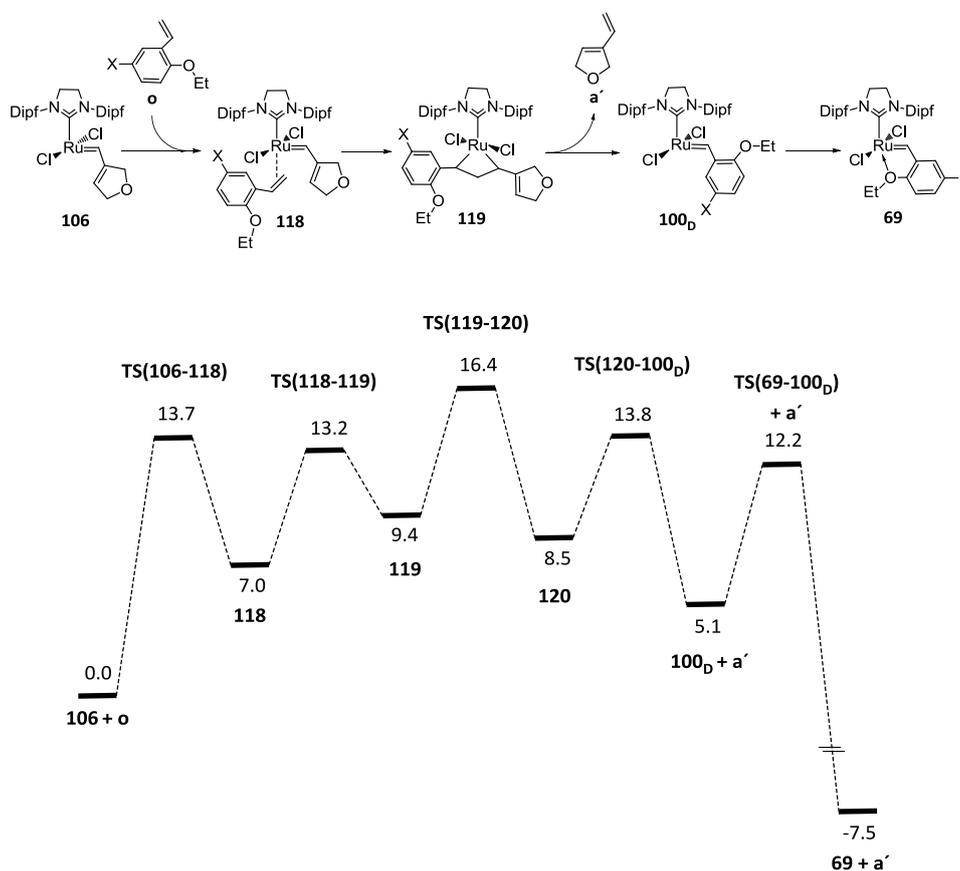


Figura 5.12. Perfil de energía de Gibbs de la regeneración del precatalizador **69** a partir del carbeno **106** (X=-NH-CO-CF₃) y el estireno **o**. Energías en kcal·mol⁻¹

La recuperación de **69** y **70** a partir de los carbenos **111** y **117** es cualitativamente similar a la regeneración de **1** y **2** a partir del carbeno **81** (Figura 5.9). En este caso, la formación de los metilidenos **121** y **21** cuesta 3.3 kcal·mol⁻¹ y 4.0 kcal·mol⁻¹, respectivamente, y a partir de esta etapa la regeneración del precatalizador **69** presenta energía más bajas que las del precatalizador **70**. Los estados de transición que determinan la velocidad total del proceso corresponden a la liberación de etileno en ambos casos, **TS(124-100_D)** y **TS(127-112_D)**, con barreras de energía respecto a los reactivos de 13.5 kcal·mol⁻¹ y 15.4 kcal·mol⁻¹, respectivamente, para **69** y **70**. Esto

indica que el precursor **69** se recupera mejor que el precursor **70** y que el efecto de la presión estérica de los grupos 2,6-diisopropilfenil se mantiene incluso en los carbenos más pequeños. En suma, los cálculos descritos aquí demuestran que ambos precatalizadores se podrían recuperar de manera apreciable a través del *efecto boomerang*, tanto termodinámica como cinéticamente.

5.5. Activación y recuperación del precatalizador **71** en RCDEM

Por último, se analizarán los mecanismos de activación y recuperación del precatalizador **5** en la reacción RCDEM del dieno **b** (**b** → **b'** en la Figura 5.3), la cual fue llevada a cabo por el grupo de Grela (275). En el Esquema 5.5 se muestra la versión simplificada de los dos procesos. Las Figuras 5.14 y 5.15 muestran los mecanismos de activación y recuperación, respectivamente, para este precatalizador en la reacción estudiada. Las Figuras B5.1 y B5.2 del Apéndice B5 muestra todas las estructuras de los mínimos y estados de transición involucrados en ambos procesos.

El mecanismo de activación del precatalizador **71** con el dieno **b** (Figura 5.14) presenta energías similares a aquellas mostradas en la activación del precursor **1** con **b** (Figura 5.6, perfil en negro), con dos excepciones importantes. La primera de ellas está relacionada con la energía de disociación Ru...O del ligando Hoveyda. Aunque se observa que el complejo disociado **128_D** es solo 0.9 kcal·mol⁻¹ más bajo en energía respecto a los reactivos que el complejo **8_D** (e incluso **34_D**) (Figura 5.6), el estado de transición de la ruptura de la interacción Ru...O, **TS(71-128_D)**, es 2.3 kcal·mol⁻¹ más alto en energía que el de los correspondientes precatalizadores **1** y **2**. Esta barrera más elevada podría explicarse como la combinación de dos efectos ya descritos en el capítulo anterior. Por un lado, la adición de grupos -OCH₃ en el ligando Hoveyda conllevan a barreras de disociación Ru...O más altas que en aquellos precursores no sustituidos y, por otro lado, los grupos alquílicos más pequeños en el grupo alcoxi quelante también produce un aumento de esta barrera (véase las Figuras 4.16 y 4.19).

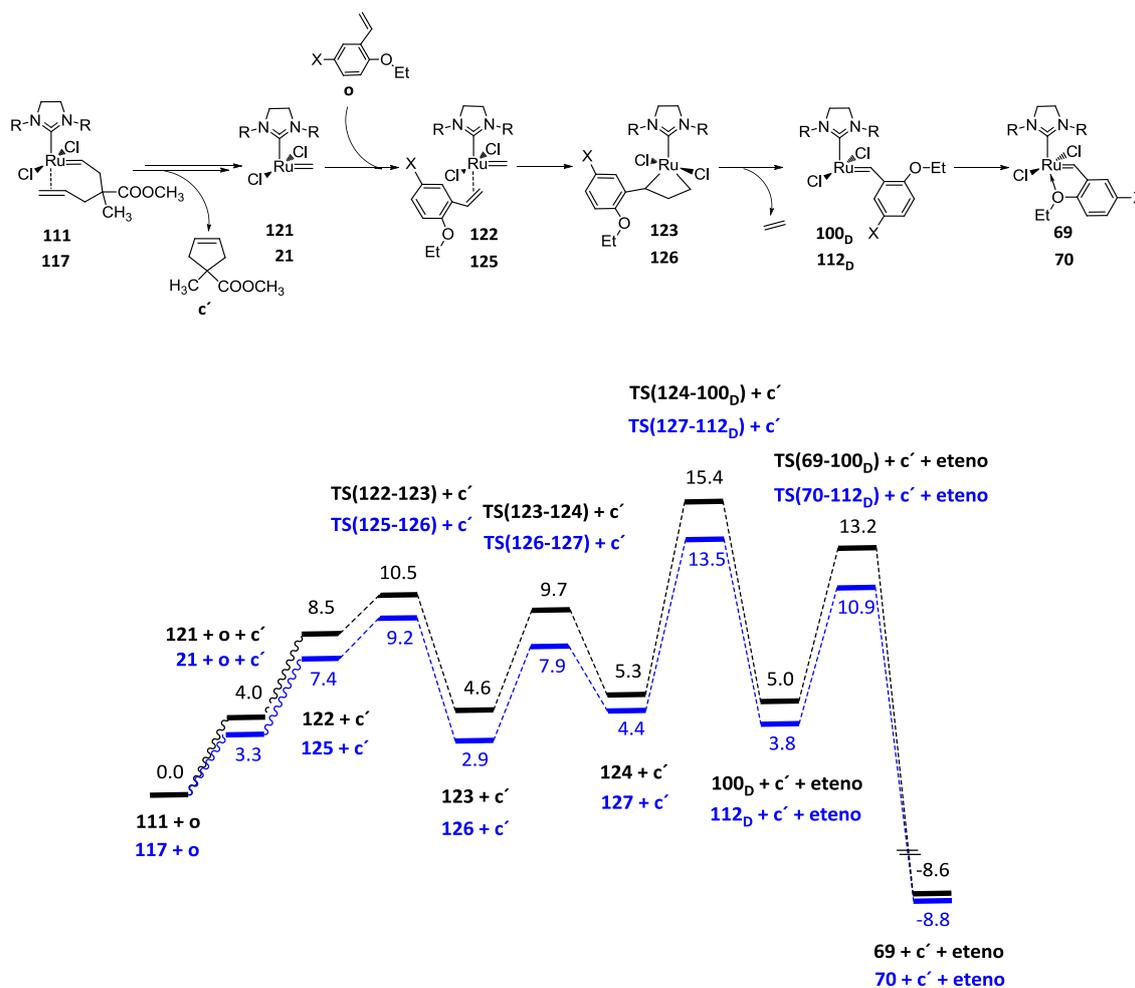
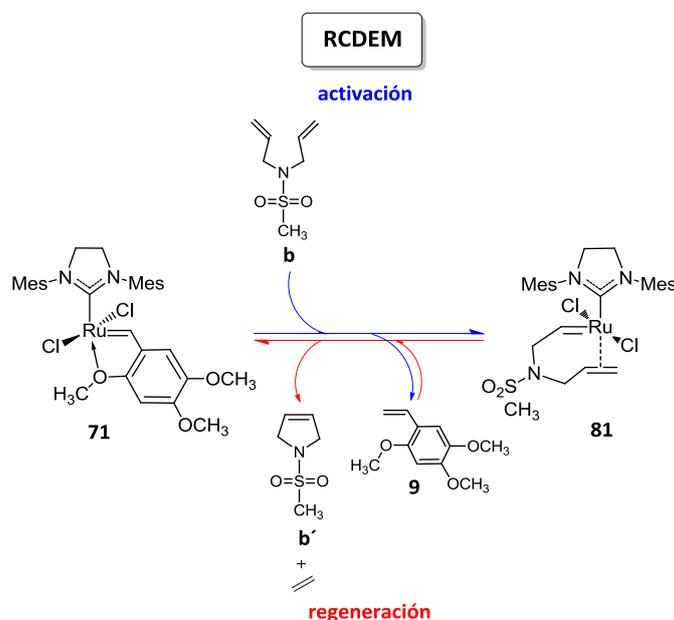


Figura 5.13. Perfiles de energía de Gibbs de la regeneración de los precatalizadores **69** (R= Dipf, X=-NH-CO-CF₃, azul) y **70** (R= Mes, X=-NH-CO-CF₃, negro) a partir de los carbenos **111** y **117** y el estireno **o**. Energías en kcal·mol⁻¹

La segunda diferencia respecto al mecanismo de activación del precursor **1** con el dieno **b** es la barrera de disociación del estireno **p**, **TS(131_D-25)**. En el presente caso, esta barrera se encuentra a 28.0 kcal·mol⁻¹ por encima de los reactivos. Esto significa que es 2.8 kcal·mol⁻¹ más alta que la misma para el precursor **1** con **b**, por lo cual el precatalizador **71** será más lento en activarse que el precatalizador **1** y más aún que el precatalizador **2**. El efecto de grupos metoxi en el ligando Hoveyda ha sido estudiado previamente en el grupo de Blechert, mostrando que aquellos sistemas con grupos metoxi eran más lentos e incluso algunas veces inactivos en reacciones de metátesis

típicas (73). Es importante remarcar que, como se ha visto en el capítulo anterior, la metodología empleada en esta tesis reproduce razonablemente bien estas tendencias.



Esquema 5.5 Mecanismo de activación y recuperación por *efecto boomerang* del precatalizador **71** en la reacción RCDEM estudiada

Por su parte, el proceso de recuperación del precursor **71** por *efecto boomerang* (Figura 5.15) es similar a los otros estudiados a lo largo del presente capítulo. Importante remarcar que la recuperación de este precatalizador es similar a la de los precursores **1** y **2** (Figura 5.9). En contraste al mecanismo de estos dos últimos, la recuperación del precursor **71** presenta una barrera de disociación del etileno baja ($10.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), por lo cual la barrera que determina la velocidad del proceso es la coordinación del grupo alcoxi del ligando Hoveyda al rutenio, **TS(71-128_D)**, a $12.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ por encima de los reactivos.

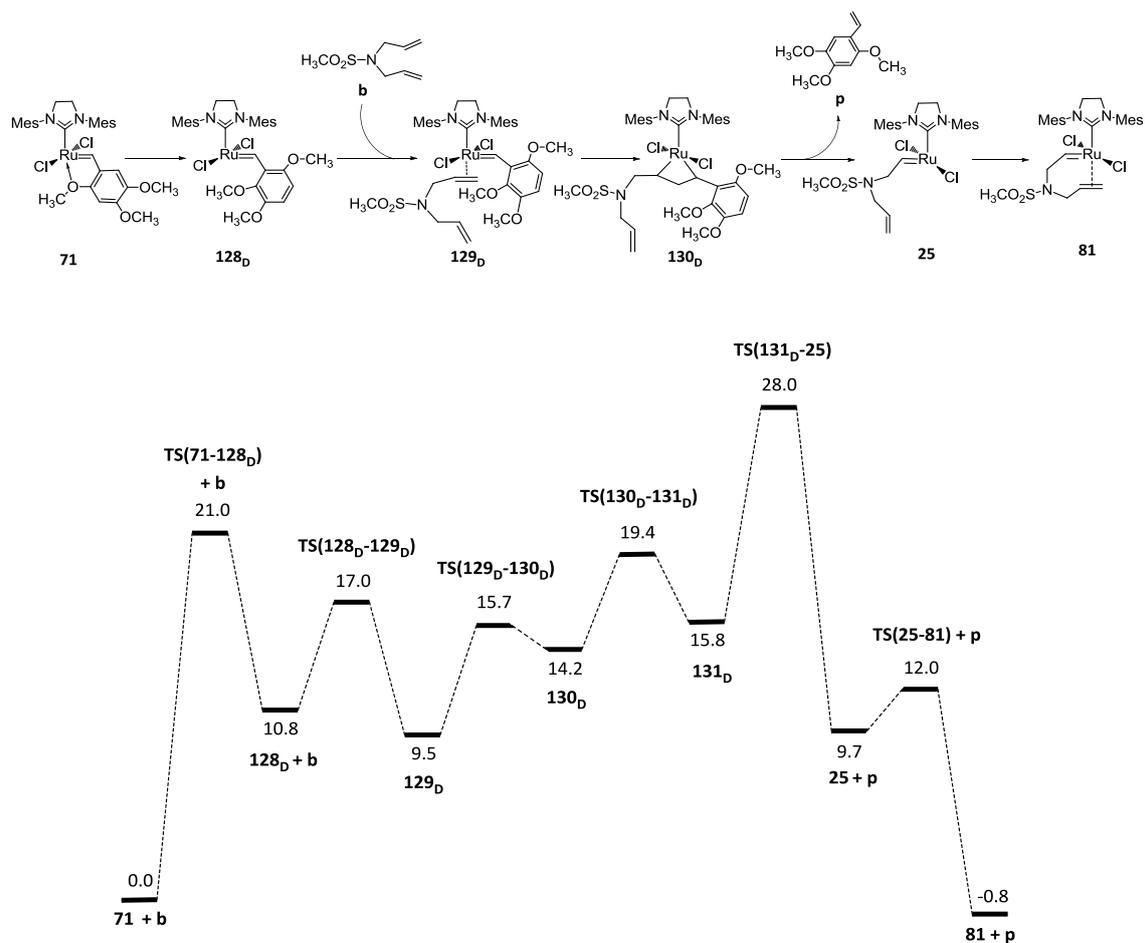


Figura 5.14. Perfil de energía de Gibbs de la activación del precatalizador **71** con el dieno **b**. Energías en kcal·mol⁻¹

En resumen, se puede establecer que si el *efecto boomerang* aplicara en este caso, la recuperación del precursor estaría garantizada tanto por efectos cinéticos como termodinámicos.

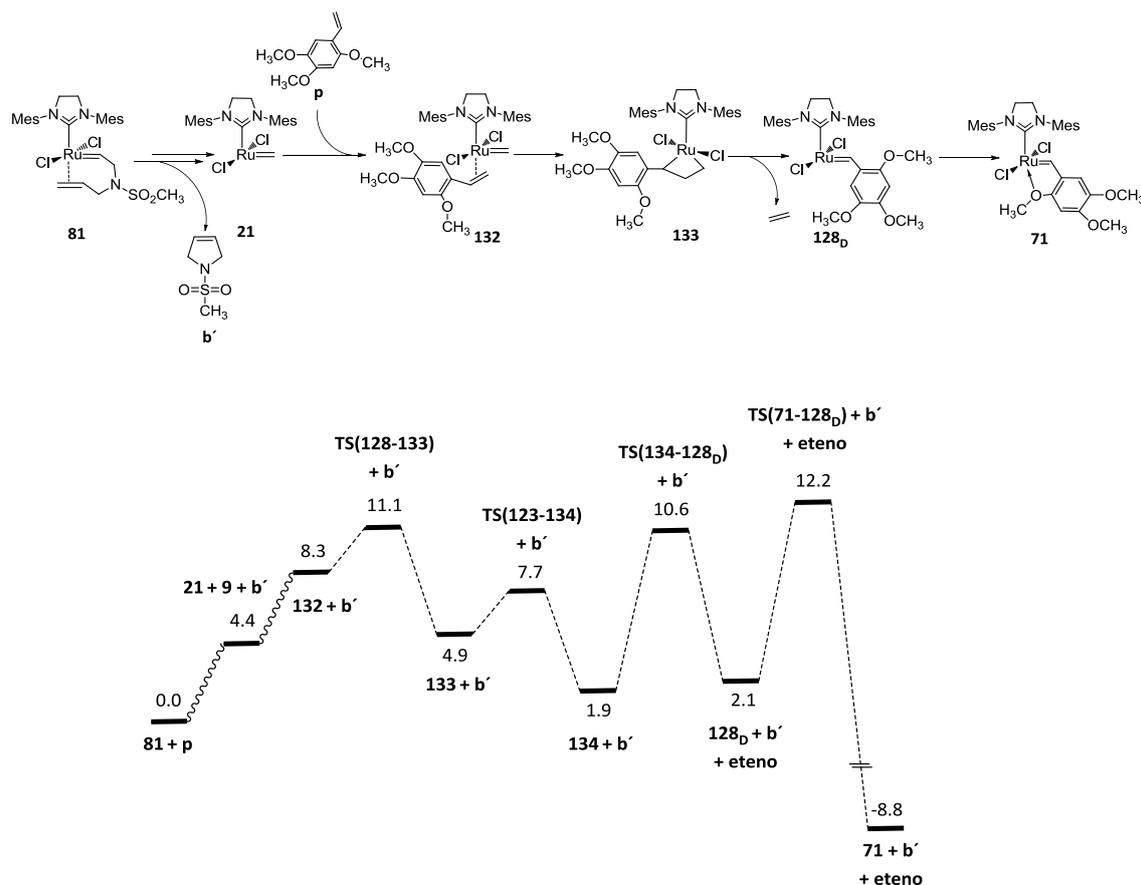


Figura 5.15. Perfil de energía de Gibbs de la regeneración del precatalizador **71** a partir del carbeno **81** y el estireno **p**. Energías en kcal·mol⁻¹

5.6. Relación entre los datos de recuperación y los cálculos computacionales

Hasta el momento se han estudiado 5 precatalizadores en 3 reacciones de metátesis diferentes. El objetivo propuesto es el de identificar si el *efecto boomerang* es operativo en la recuperación de dichos precursores en las reacciones mencionadas. En esta sección se pretende relacionar los datos de reciclabilidad y recuperación de los precatalizadores **1**, **2**, y **69-71** determinados experimentalmente con los cálculos computacionales llevados a cabo en esta tesis. La Tabla 5.1 muestra de manera concisa los datos experimentales de cada una de las reacciones. Como se puede apreciar, los experimentos han sido realizados por distintos grupos y esto implica distintas condiciones experimentales tales como cantidad de catalizador y tiempo de reacción, lo que dificulta considerablemente la comparación.

Los datos de la Tabla 5.1 muestran que la reciclabilidad y recuperación de los precursores estudiados no son perfectas, aun cuando parece que algunos sistemas se logran recuperar cantidades muy significativas. Los cálculos computacionales llevados a cabo predicen que la formación del precursor a partir de la especie activa del ciclo catalítico está favorecida termodinámicamente, independientemente de la especie activa y la olefina (estireno) en cuestión. Las energías de reacción de Gibbs de la formación de los precursores **1**, **2** y **69-71** oscilan entre $-11.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figura 5.8) y $-6.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figura 5.9), las cuales son suficientemente favorables para actuar como fuerzas motrices hacia la regeneración de los precursores. Además, las barreras de energía son razonablemente bajas por lo que la reacción debería tener lugar rápidamente. De hecho, las barreras más altas toman valores de alrededor de las $16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Tabla 5.1. Datos de reciclabilidad y recuperación de los precursores **1**, **2** y **69-71** en las reacciones de metátesis estudiadas

Precursor	Reacción	Tiempo/ciclo (h)	Carga Catalítica (%mol)	Reciclabilidad	Precursor recuperado (%)
1 ^a	a → a'	2.0	3.5	2 ciclos ^e	-
1 ^a	b → b'	3.0	3.5	2 ciclos ^e	-
2 ^a	a → a'	1.0	3.5	5 ciclos ^e	-
2 ^a	b → b'	0.8	3.5	1 ciclo ^e	-
3 ^b	a → a'	1.0 ^d	0.3	-	54
3 ^b	c → c'	2.0 ^d	0.3	-	58
4 ^b	c → c'	3.0 ^d	0.3	-	10
5 ^c	b → b'	2.0 ^d	5.0	-	81

^a Ref 262

^b Ref 277

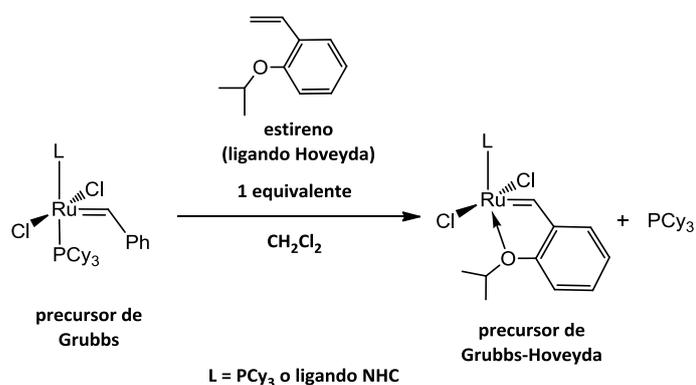
^c Ref 275

^d Tiempo total de la reacción. No estimado por ciclos

^e Correspondientes a conversiones mayores a 98%. La reacción del dieno **b** tiene peor reciclabilidad que la del enino **a**

Así pues, estos resultados indican que el *efecto boomerang* es favorable cinética y termodinámicamente, de tal forma que no permiten explicar las evidencias experimentales, ya que según los cálculos la recuperación debería ser cuantitativa y rápida y a menudo la recuperación es incompleta o incluso baja. Sin embargo, estos resultados son coherentes con el hecho que una ruta sintética habitual para la formación de precatalizadores tipo Grubbs-Hoveyda es mediante reacción de un precursor con ligandos fosfina con el ligando estireno en cantidades estequiométricas, como se muestra en el Esquema 5.6.

Esta reacción lleva a la obtención del derivado Grubbs-Hoveyda normalmente en cantidades superiores al 60% (en el caso del precursor con el ligando NHC el rendimiento es superior al 80% y el tiempo de reacción es de solo 1 hora). Por lo tanto, todo parece indicar que si el catalizador no se recupera es porque otros procesos, tales como descomposición del catalizador o problemas de difusión (la cantidad de estireno en el medio es muy pequeña en comparación a la concentración de otras olefinas) evitan la recuperación final del catalizador.



Esquema 5.6. Mecanismos de activación y recuperación por *efecto boomerang* de los precatalizadores **1** y **2** en reacciones RCDEM y RCEYM estudiadas

Alternativamente, se ha propuesto que la cantidad de catalizador recuperado depende de la cantidad de precursor que no ha sido activado (197). Esto es, una difícil activación del precursor conllevaría a una activación parcial del mismo, y por tanto

solo una fracción de la especie activa llevaría a cabo el ciclo catalítico productivo por lo que *a más difícil activación, mayor será su recuperación*.

Los cálculos de esta tesis muestran que el proceso de activación es, en la mayoría de los casos, favorable termodinámicamente (ΔG entre $0.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $-27.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) pero implica barreras de energía que son significativamente más altas (ΔG^\ddagger entre $22.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $28.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) que las barreras energéticas calculadas en el proceso de recuperación ($\Delta G^\ddagger < 16 \text{ kcal mol}^{-1}$). Así pues, éste es el proceso energéticamente más difícil de todos los estudiados en esta tesis (las barreras del ciclo catalítico se reportan en el capítulo 6), principalmente debido a que la pérdida de la interacción $\text{Ru}\cdots\text{O}$ implica etapas elementales altamente endergónicas al inicio del proceso de activación. Por lo tanto, se podría pensar que éste fuera el proceso limitante en la cantidad del catalizador recuperado. Sin embargo, las cantidades de catalizador recuperado experimentalmente y las barreras energéticas calculadas en esta tesis para la activación del catalizador no presentan las mismas tendencias. Por ejemplo, según los cálculos y asumiendo que el catalizador recuperado proviniera de la activación incompleta del precursor, la recuperación de los catalizadores **2** y **69** debería ser menor que la de los complejos **1**, **70** y **71**, ya que los primeros presentan las barreras energéticas más bajas. Esto no es lo que se observa experimentalmente, por ejemplo cuando se compara los precursores **69** y **70** o **1** y **2** en la reacción con el enino.

En resumen, los cálculos no permiten proponer de forma clara el origen del catalizador recuperado (*efecto boomerang* o activación incompleta), pero sugieren que si el *efecto boomerang* no se observa es debido a la presencia de otros fenómenos en el proceso real, los cuales no se han considerado en nuestro modelo. Dos posibles procesos competitivos podrían ser: *i*) la descomposición del catalizador y *ii*) la presencia de otras olefinas en concentraciones mucho más elevadas que el estireno en el medio de reacción. Éstas evitarían la reacción entre la especie activa y el ligando Hoveyda, que se encuentra en cantidades muy pequeñas. Por otro lado, los cálculos sugieren que el proceso de activación es más difícil energéticamente y que por lo tanto la activación incompleta del precursor, teniendo en cuenta el tiempo de reacción reportado, es factible. Así pues, este podría ser el origen de la cantidad recuperada. Sin

embargo, no existe una buena correlación entre los cálculos y los experimentos, ya que esta correlación se ve influenciada tanto por el hecho que las diferencias energéticas son pequeñas, y por lo tanto caen dentro del intervalo de precisión del nivel de cálculo, como por el hecho que los experimentos se han realizado en condiciones distintas entre sí y la comparación es difícil. Así pues, para dibujar conclusiones más precisas, se requeriría un estudio más sistemático experimentalmente y modelos computacionales más realistas.

5.7. Conclusiones

El estudio de los procesos recuperación de diversos precatalizadores de tipo Grubbs-Hoveyda en reacciones de metátesis de eninos y dienos pretendía establecer si el llamado *efecto boomerang* es posible desde el punto de vista cinético y termodinámico. En efecto, los cálculos llevados a cabo en el presente capítulo demostraron que sí es posible recuperar el precatalizador a partir de la especie activa (o la especie apropiada para ello) y el estireno liberado en el proceso de activación tanto termodinámica (las energías de reacción de Gibbs varían entre $-11.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $-6.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) como por cinéticamente (las barreras de energía de Gibbs son menores a $16 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). Por tanto, los cálculos demuestran que, si no se tienen en cuenta reacciones secundarias que puedan darse en el medio de reacción, la formación y recuperación de complejos tipo Grubbs-Hoveyda estaría garantizada. Sin embargo, los cálculos llevados a cabo aquí contrastan con los datos de recuperación de diversos precursores, los cuales muestran recuperaciones bajas a moderadas, esto es, el precursor nunca se recupera al 100%.

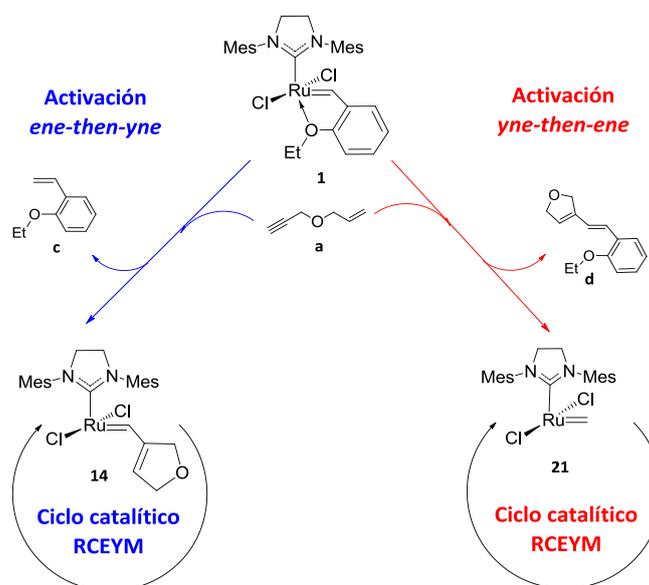
En la literatura también se ha propuesto que la cantidad de precatalizador recuperado se debe en realidad a la cantidad de precatalizador que no se activa. Los cálculos mostraron que el proceso de activación de cada precursor considerado es el proceso más difícil cinéticamente, pues comporta barreras entre $22.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $28.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Estas altas barreras se asignaron principalmente al proceso de ruptura de la interacción $\text{Ru}\cdots\text{O}$ inicial, el cual es endergónico. Sin embargo, en este caso tampoco se encontró una correlación evidente entre las barreras de activación de los precursores y

los datos experimentales de recuperación del precatalizador. Esta correlación se hace aún más difícil si se tiene en cuenta que los experimentos considerados fueron llevados a cabo por grupos diferentes y en diferentes condiciones. Así pues, no se puede establecer con certeza si la cantidad de precatalizador recuperado en cada caso es debida al *efecto boomerang* o a una posible activación incompleta del mismo. Los bajos rendimientos de recuperación pueden ser debidos a otras reacciones del medio, como descomposición del precursor o reacciones secundarias con otras olefinas en mayor concentración. Sin embargo, ya que la activación es el proceso más difícil, podría decirse que no todo el catalizador alcanzaría a activarse antes de que se lleve a cabo el ciclo catalítico (el cual, como se verá en el siguiente capítulo, es extremadamente más rápido). La comprobación de esta aseveración requeriría de modelos más sofisticados y experimentos en igualdad de condiciones, que permitan una mejor comparación.

6

Reactividad y selectividad en metátesis de eninos intramolecular

Como se vio en el capítulo 4, la activación del precatalizador **1** con una molécula de enino **a** da lugar a dos posibles especies activas, **14** y **21**, según la activación sea por el mecanismo *ene-then-yne* o *yne-then-ene*, como se muestra en el Esquema 6.1. Estos carbenos son los encargados de llevar a cabo la ciclación del enino mediante el proceso conocido como metátesis de eninos para la formación de anillos (RCEYM), en el cual se producen los dienos correspondientes. En este contexto, el presente capítulo está dirigido al estudio de los procesos de conversión RCEYM y los potenciales efectos de diversos tipos de sustituyentes en el enino en la eficiencia y selectividad *exo/endo* de la reacción.



Esquema 6.1. Activación del precatalizador **1** con un enino **a** a través de los mecanismos *ene-then-yne* y *yne-then-ene*

6.1. Generalidades y antecedentes

La formación de dienos conjugados a través de procesos de metátesis RCEYM es una de las formas más versátiles empleadas en la actualidad en síntesis orgánica para la formación de estructuras cíclicas funcionalizadas, básicamente porque no forman productos secundarios. Por esto se dice en la literatura que la metátesis de eninos es *económica* en términos de átomos. Sin embargo, las reacciones RCEYM son complejas

desde el punto de vista mecanístico ya que pueden seguir varias rutas que conducen a varios productos. Esta complejidad es debida a que en metátesis de eninos (ya sea inter o intramolecular) tanto el fragmento alqueno como el fragmento alquino son reactivos frente el carbeno metálico, dando lugar a los ya mencionados mecanismos *ene-then-yne* y *yne-then-ene*.

Suponiendo que en el proceso de activación se forman ambas especies, **14** y **21**, la fase catalítica dependerá de la reactividad de cada una de estas especies con el enino **a** tanto a través de la ruta *ene-then-yne* como por la ruta *yne-then-ene*. Esto daría lugar a cuatro posibles rutas de metátesis. Sin embargo, solo dos de estas rutas son productivas, es decir, llevan a la formación de los productos de la ciclación del enino, mientras que las otras dos rutas son improductivas y llevan a la interconversión entre las dos especies activas. La determinación del mecanismo operativo en RCEYM con carbenos de rutenio es importante ya que ayudaría a dirigir las reacciones hacia productos específicos y a optimizar el proceso en cuestión. Hasta el momento, las investigaciones en reacciones RCEYM han dado respuestas diversas: algunas han propuesto que la reacción tiene lugar a través de la ruta *ene-then-yne* (92,93,117,279-282) mientras que otras apuestan por la ruta *yne-then-ene* (90,91,95). Además de éstos, otros estudios han sugerido que las dos rutas son operativas simultáneamente y que la ruta preferida depende del catalizador, de la naturaleza del enino y de las condiciones de reacción (89,283-285).

Por otra parte, la complejidad de las reacciones RCEYM aumenta teniendo en cuenta que en la ruta *yne-then-ene* es posible la formación de dos isómeros (*exo* y *endo*) dependiendo de la orientación relativa entre el fragmento carbeno Ru=C y el fragmento -C≡C- del enino²³. Esta potencial selectividad es clave para la síntesis de estructuras específicas y por tanto el control de dicha selectividad es importante para dirigir dicha reacción hacia un dieno u otro. En este sentido, se ha sugerido en la literatura que las estructuras cíclicas pequeñas y comunes se obtienen a través de la ruta *exo*, mientras que los macrociclos se obtienen a través de la ruta *endo* (279,281,282) (Ver nota al pie 12 para la definición del tamaño de estructuras cíclicas).

²³ Como se mencionó en el capítulo 1, sección 1.3.2 (Esquema 1.7), el modo *endo* en la ruta *ene-then-yne* no es posible gracias a la formación de una estructura bicíclica altamente tensionada.

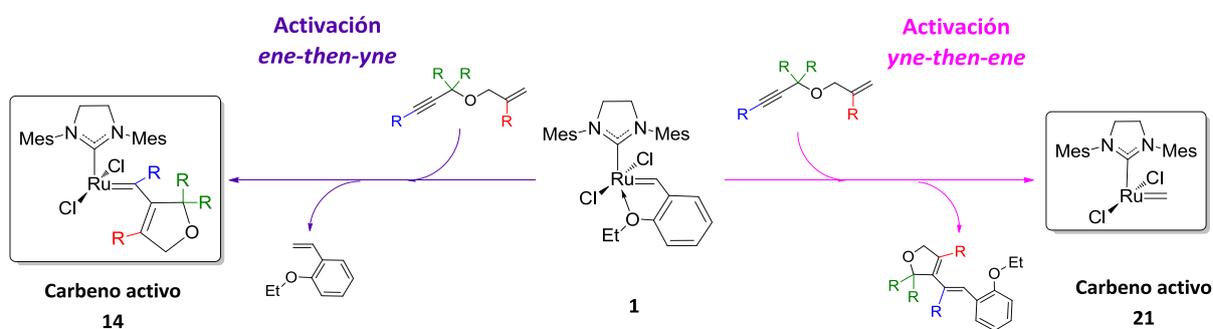
En dos trabajos importantes se han estudiado los efectos de diversos sustituyentes del enino en la eficiencia y selectividad *exo/endo* de las reacciones RCEYM con carbenos de rutenio (89,285). El grupo de Mori encontró que la reacción de eninos con el fragmento alqueno mono o disustituido y el alquino en posición terminal con el catalizador de Grubbs de primera generación producía solo el dieno *exo*, mientras que eninos con alquenos disustituidos y alquinos internos daban una mezcla de ambos isómeros (89). Por su parte, el grupo de Grela encontró que los carbenos de Grubbs con ligandos NHC producían ambos isómeros cuando se trataban con eninos con alquenos monosustituidos y alquinos internos, aunque el producto *exo* siempre se obtuvo en mayor proporción respecto al *endo*. El único caso en donde se obtenía una relación de isómeros cercana al 50% para cada uno se dio en el caso de un enino con alquino interno y alqueno disustituido (285).

Una contribución importante desde el punto de vista computacional en metátesis de eninos es el trabajo de Lippstreu y Straub (93), en el cual, a través de métodos DFT, se estudiaron los mecanismos *ene-then-yne* y *yne-then-ene* de la reacción RCEYM de un enino análogo al enino **a** con un carbeno modelo de Grubbs de segunda generación. En este estudio, la formación del correspondiente dieno a través de la ruta *ene-then-yne* era favorecida sobre la formación del mismo a través de la ruta *yne-then-ene*.

Aunque estos trabajos suponen un gran avance hacia la racionalización de la reactividad y selectividad en reacciones RCEYM con carbenos de rutenio, hasta el momento no se ha reportado ningún estudio computacional que trate de forma sistemática los efectos de diversos sustituyentes en dicha reacción. Además, todavía no se ha establecido qué papel juegan los sustituyentes del enino (electrónico y/o estérico) en la selectividad. El esclarecimiento del efecto producido por estos sustituyentes así como su origen es clave para diseñar estrategias claras para controlar la selectividad. Este capítulo se enfoca en establecer el efecto de diversos sustituyentes en un enino modelo en la eficiencia y selectividad *exo/endo* de las reacciones RCEYM teniendo en cuenta los mecanismos *ene-then-yne* y *yne-then-ene*, y asumiendo la formación simultánea de las dos posibles especies activas **14** y **21** provenientes de la activación del precatalizador de Grubbs-Hoveyda **1**.

6.2. Modelos y estrategia computacional

6.2.1. Modelos. Los carbenos modelos **14** y **21** empleados en este capítulo derivan básicamente de la activación del precursor **1** con diversos eninos sustituidos cuyo esqueleto corresponde al enino **a**, como se muestra en el Esquema 6.2. Cabe resaltar que en el proceso de activación *ene-then-yne* el carbeno activo **14** contiene todos los sustituyentes del enino, mientras que en la activación *yne-then-ene* la especie activa **21** es siempre la misma, independientemente del grado y posiciones de sustitución del enino.

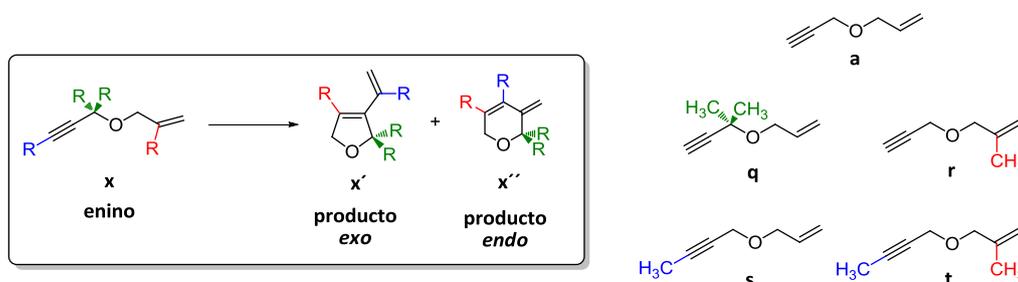


Esquema 6.2. Formación de las especies activas **14** y **21** a través de los mecanismos *ene-then-yne* y *yne-then-ene* empleadas como carbenos modelos en este capítulo

La reacción estudiada se muestra en el Esquema 6.3 y corresponde a la ciclación intramolecular de eninos, que potencialmente genera dos isómeros (*exo* y *endo*). Los eninos modelos corresponden a las estructuras **a** y **q-t**, donde **a** es el enino sin sustituyentes tomado en el capítulo 4 de esta tesis como olefina modelo, y será el modelo de referencia para el presente capítulo.

Para este conjunto de moléculas se estudiaron en detalle los tres mecanismos RCEYM productivos, *ene-then-yne*, *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene*. En este punto es necesario aclarar que la generación de los dienos *exo* y *endo* por RCEYM en el ciclo catalítico solo se produce a través de los mecanismos *ene-then-yne* con el carbeno **14** e *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo* con el carbeno **21**. Las reacciones *yne-then-ene* con el carbeno **14** y *ene-then-yne* con el carbeno **21** corresponden a

procesos improductivos que llevan a la interconversión mutua entre éstos. Aun así, estas dos rutas también fueron tenidas en cuenta en este capítulo.



Esquema 6.3. Reacción RCEYM estudiada y eninos modelo

6.2.2. Detalles computacionales. Todos los cálculos llevados a cabo en este capítulo se realizaron con el funcional híbrido B3LYP (140,150,151) implementado en el programa de cálculo electrónico Gaussian en la versión 2003 (199). Los cálculos de optimización y frecuencias de los diferentes intermedios y estados de transición se realizaron con el conjunto base BS1, que incluye la base 6-31G(*d,p*) (201,202) para los átomos de los grupos principales C, N, O, Cl, H y F y el ECP de Stuttgart (SDD en Gaussian) para el rutenio (203-205). Todos los estados estacionarios fueron caracterizados como mínimos o estados de transición a través de análisis de frecuencias. Las correcciones térmicas en fase gas se calcularon a 298.15 K y 1 atm con la base BS1 haciendo uso de las aproximaciones del gas ideal, el rotor rígido y el oscilador armónico (127-129).

Las energías en solución se obtuvieron a partir de cálculos puntuales usando las estructuras optimizadas con BS1 y el modelo de solvatación continuo C-PCM (184) a partir de una cavidad generada empleando el modelo UAHF (185). El solvente escogido para todos los cálculos fue el diclorometano (CH_2Cl_2 , $\epsilon=8.93$), ya que es solvente frecuentemente empleado en reacciones de metátesis. Para los cálculos en solución se usó un conjunto de base mayor, BS2, que incluye la base 6-31++G(*d,p*) (206) para los átomos de los grupos principales y el mismo ECP mencionado antes para el rutenio.

Adicionalmente, las energías fueron corregidas según la corrección de dispersión empírica de Grimme (D) (174,175) implementada en el programa Moldraw (207) con un factor de escala 1,05. De esta forma, las energías reportadas en este capítulo se refieren a energías de Gibbs en diclorometano con correcciones térmicas en fase gas y de dispersión $G + \Delta G_{\text{sol}} + D$.

La idoneidad de la metodología empleada se verificó mediante cálculos de los estados de transición relevantes con una base mayor. En concreto, se realizaron cálculos de optimización, frecuencias y energías en diclorometano con el funcional B3LYP y un conjunto base BS3, que incluye el ECP de Stuttgart para el rutenio y la base y la base triple- ζ 6-311+G(d,p) (213,214) para los átomos de los grupos principales, C, N, O, Cl, H y F (ver Apéndice C3).

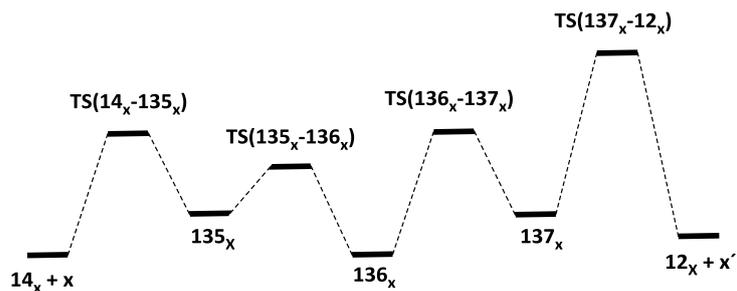
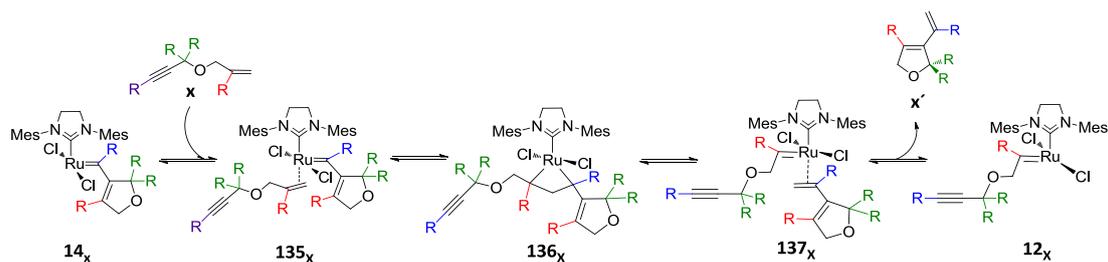
6.2.3. Nomenclatura. La nomenclatura empleada en este capítulo sigue la misma filosofía de los capítulos anteriores, esto es, se usaron números enteros para designar cada mínimo. Dado que las estructuras de los intermedios en cada mecanismo son equivalentes para cada sustrato **a** y **q-t**, a la etiqueta que designa cada estructura se le asignó la letra del correspondiente enino como subíndice. Finalmente, los estados de transición se identifican anteponiendo 'TS' a los nombres que conectan los dos mínimos.

6.3. Reacciones RCEYM del enino **a** con los carbenos **14** y **21**

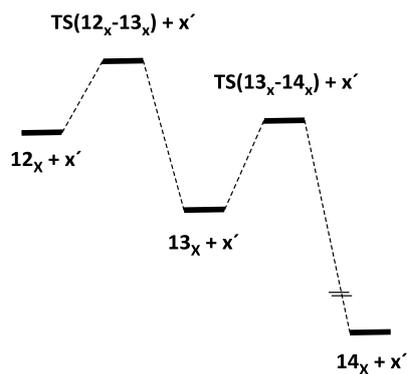
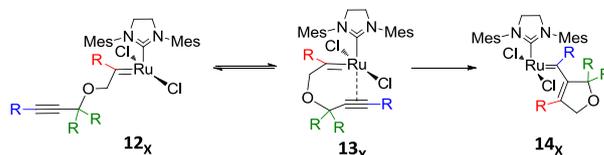
En esta primera sección se presentarán en detalle los resultados obtenidos para los mecanismos RCEYM *ene-then-yne* del enino modelo **a** con el carbeno **14** y los mecanismos *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* del enino **a** con el carbeno **21**, las cuales, como se comentó antes, son las rutas productivas hacia la formación de los correspondientes dienos. Ya que el carbeno activo **14** (Esquema 6.2) se lleva consigo todos los sustituyentes del enino durante el proceso de activación del precursor, al nombre de este carbeno se le añadirá como subíndice la letra del correspondiente enino. Por tanto, esta parte de los resultados corresponde al carbeno activo **14_a**.

6.3.1. Mecanismo RCEYM *ene-then-yne* a partir de 14_a . El perfil de energías de Gibbs de esta ruta de ciclación del enino **a** se muestra en la Figura 6.1 (valores en negro) y las estructuras involucradas se muestran en la Figura 6.2. El mecanismo global puede dividirse en dos subprocesos: la metátesis intermolecular del alqueno (Figura 6.1a) y la inserción intramolecular del alquino (Figura 6.1b). La metátesis del alqueno comprende las etapas propias del mecanismo de Chauvin: cicloadición **TS(135_a-136_a)** y cicloreversión **TS(136_a-137_a)**, y las etapas de coordinación de la olefina **TS(14_a-135_a)** y disociación del alqueno **TS(137_a-12_a)** (en este caso, el producto *exo a'*). Por su parte, la inserción del alquino comprende dos etapas: la coordinación del alquino al rutenio **TS(12_a-13_a)** y el rearreglo intramolecular del alquino con el fragmento carbeno Ru=C α , **TS(13_a-14_a)**, a fin de regenerar el carbeno activo **14_a**.

La metátesis del alqueno comienza por la coordinación de la molécula de enino **a** al rutenio del carbeno activo **14_a**. Dicha coordinación genera el intermedio **135_a** en una etapa endergónica por 1.6 kcal·mol⁻¹. La reorganización estructural del carbeno **14_a** necesaria para permitir la entrada del enino impone la existencia de un estado de transición de coordinación, el cual se encuentra 8.6 kcal·mol⁻¹ por encima de los reactivos **14_a + a**. A partir de **135_a** tiene lugar el proceso de cicloadición para generar el rutenaciclobutano **136_a** y a continuación sigue el proceso de cicloreversión para generar el complejo π **137_a**. En general, estas dos etapas presentan barreras energéticas elementales bajas y bastante parecidas (5.6 kcal·mol⁻¹ y 5.1 kcal·mol⁻¹ para la cicloadición y cicloreversión, respectivamente), indicando que el mecanismo de Chauvin en este proceso es esencialmente reversible. A partir de **137_a** se libera la molécula de dieno producto **a'** y se genera el carbeno **12_a**, en una etapa prácticamente isoenergética. Esta liberación presenta una barrera elemental de 9.8 kcal·mol⁻¹, por lo cual es competitiva con la barrera de coordinación del enino (8.6 kcal·mol⁻¹).

a) Metátesis intermolecular del alqueno


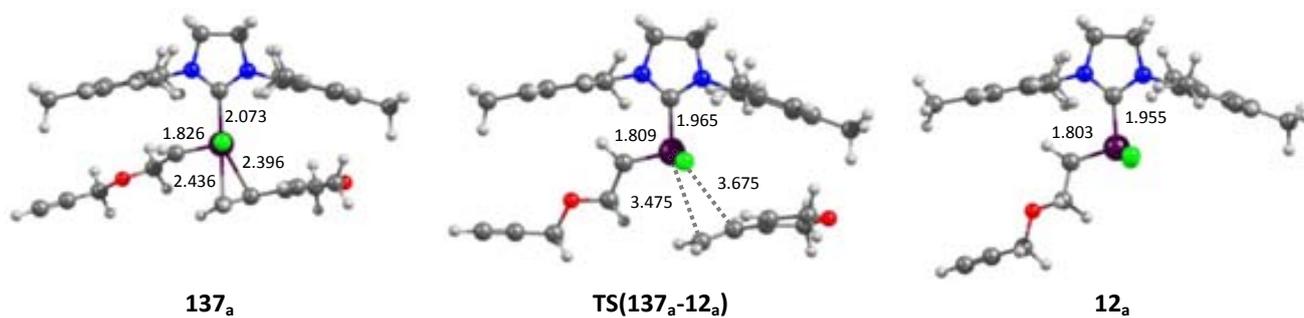
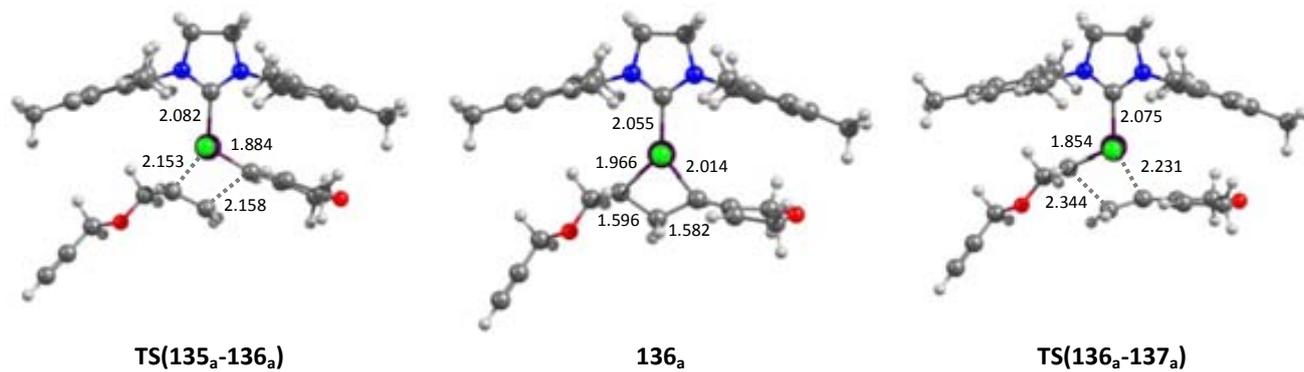
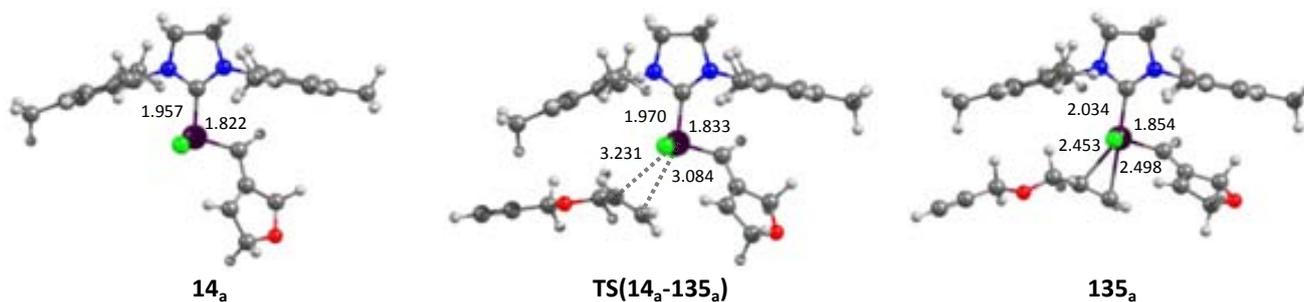
a	0.0	8.6	1.6	7.2	2.4	7.5	4.5	14.3	4.4
q	0.0	11.0	6.2	9.3	7.0	12.6	7.5	18.0	7.6
r	0.0	N/A	9.1	20.7	12.9	14.3	6.8	18.6	10.8
s	0.0	9.0	6.1	11.5	4.9	8.7	5.7	11.9	3.3
t	0.0	18.4	14.9	20.2	11.9	13.7	9.8	16.2	4.5

b) Inserción intramolecular del alqueno


a	4.4	8.0	-3.6	6.4	-35.4
q	7.6	9.0	-3.7	5.7	-38.7
r	10.8	14.0	2.1	10.5	-36.4
s	3.3	7.2	-6.0	3.8	-31.3
t	4.5	10.3	-3.7	4.4	-31.2

Figura 6.1. Perfiles de energías de Gibbs de la reacción RCEYM de los eninos **a** y **q-t** a través del mecanismo *ene-then-yne*. Energías en kcal·mol⁻¹

a)



b)

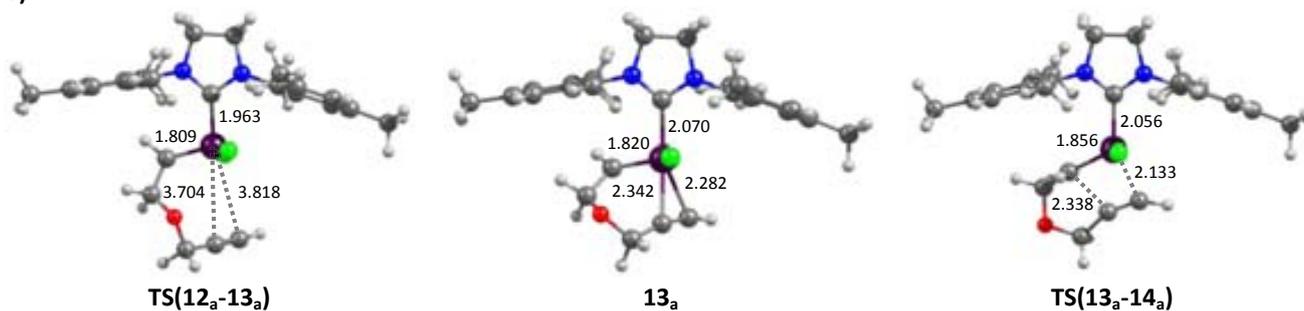


Figura 6.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *ene-then-yne* del enino **a** con el carbeno **14_a**. Distancias en Å

El proceso de inserción del alquino tiene lugar a partir de **12_a**, y la saturación de la esfera de coordinación del rutenio a partir de la coordinación del alquino para formar **13_a** es favorable termodinámicamente por $8.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Finalmente, la reorganización del alquino con el fragmento carbeno $\text{Ru}=\text{C}_\alpha$ en **13_a** regenera la especie activa **14_a**, en la que constituye la etapa más exergónica del mecanismo global, y por tanto, la etapa irreversible. Las barreras energéticas elementales de estas dos etapas son $3.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $10.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente, por lo cual la última etapa de reorganización del alquino es competitiva con las correspondientes barreras de coordinación del enino y disociación del producto. En global, el mecanismo RCEYM *ene-then-yne* para la producción del dieno *exo* es altamente exergónico, presentando una energía de Gibbs de reacción de $-35.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esta exergonicidad proviene de la etapa de rearrreglo intramolecular del alquino y muestra que la formación del producto cíclico actúa como fuerza motriz para la ciclación del dieno. El estado de transición más alto en energía respecto a los reactivos **14_a** + **a** corresponde a la etapa de disociación del dieno producto **TS(136_a-12_a)**, con una barrera global de $14.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esta barrera indica un ciclo catalítico eficiente, típico de procesos de metátesis RCEYM.

Es interesante observar la coincidencia en la naturaleza del estado de transición determinante de la velocidad del proceso catalítico RCEYM descrito aquí y el proceso de activación del precatalizador **1** (Figura 4.1) con el enino modelo **a** a través del mecanismo *ene-then-yne* descrito en el capítulo 4 de esta tesis. En ambos procesos la etapa más alta en energía corresponde a la disociación de una olefina saliente, la cual en el presente caso es el dieno producto *exo*, mientras que el caso de la activación es una molécula de estireno **c** (producto del proceso de activación). Sin embargo, debe recordarse que la barrera global de activación de **1** con el enino **a** a través del mecanismo *ene-then-yne* es de $25.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ mientras que para el ciclo catalítico RCEYM descrito previamente dicha barrera es de solo $14.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esta diferencia de alrededor de $11.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ radica básicamente en que el proceso de activación del precatalizador **1** depende de la ruptura de la interacción $\text{Ru}\cdots\text{O}$, la cual le cuesta al proceso $11.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Figura 4.3). Esta etapa no existe cuando se trata del carbeno activo **14_a**, por lo que todo el proceso del ciclo catalítico RCEYM está alrededor de 11.0

kcal·mol⁻¹ por debajo del correspondiente proceso de la activación. Estos hallazgos confirman los estudios que indican que el ciclo catalítico como tal es esencialmente rápido y que el proceso de activación del precursor es el proceso determinante de la eficiencia de todo el proceso de metátesis (194,197).

6.3.2. Mecanismo RCEYM *exo-yne-then-ene* a partir de **21.** El perfil de energías de Gibbs (valores en negro) y las estructuras involucradas en este mecanismo se muestran en las Figuras 6.3 y 6.4, respectivamente. Este mecanismo se caracteriza por que en el estado de transición de cicloadición carbeno-alquino, **TS(138_a-139_a)**, el carbono interno del alquino se enlaza directamente al rutenio sin pasar por un intermedio cíclico (ver estructura **TS(138_a-139_a)** en la Figura 6.4), mientras que, como se verá más adelante, en la ruta *endo-yne-then-ene* es el carbono terminal del alquino el que se coordina al rutenio. En el presente caso, las etapas individuales son las mismas etapas que las del mecanismo *ene-then-yne*, siendo la única diferencia el orden en el cual tienen lugar. Así pues, al igual que en la ruta *ene-then-yne*, el proceso global RCEYM puede dividirse en dos subprocesos, la reorganización del alquino (Figura 6.3a) y la metátesis del alqueno (Figura 6.3b).

La primera parte del mecanismo consiste en la coordinación del alquino, la reorganización del alquino con el carbeno y rotación del enlace Ru=C_α. La coordinación del alquino produce el complejo **138_a** en una etapa casi isoenergética. Para esta etapa, no se localizó un estado de transición de coordinación del alquino en la SEP, posiblemente debido al tamaño pequeño del metilideno **21** y por ende a su poca reorganización estructural para permitir la entrada del enino. Sin embargo, como se vio en el capítulo 4 de esta tesis, las energías de Gibbs de activación correspondiente a la coordinación del alqueno y del alquino tienden a ser similares (9.7 kcal·mol⁻¹ para la coordinación del alqueno al intermedio **8_D** en la Figura 4.3 vs. 10.4 kcal·mol⁻¹ para la coordinación del alquino al intermedio **8_D** en la Figura 4.13). Por esta razón, se podría esperar en este caso una barrera de coordinación del alquino similar a la de coordinación del alqueno en el mecanismo *ene-then-yne* (8.6 kcal·mol⁻¹).

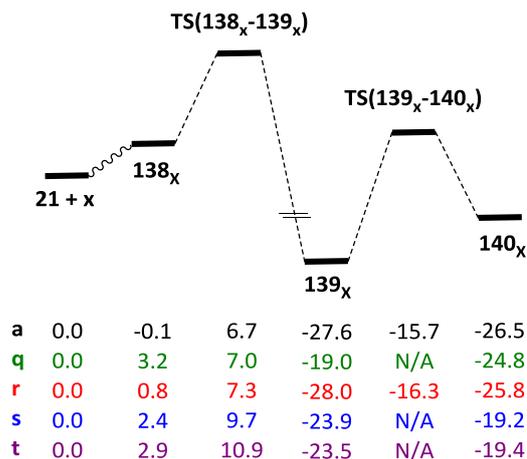
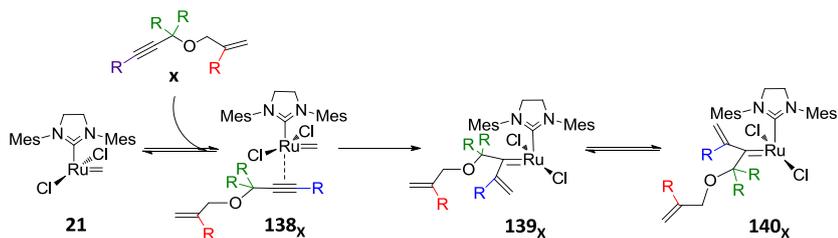
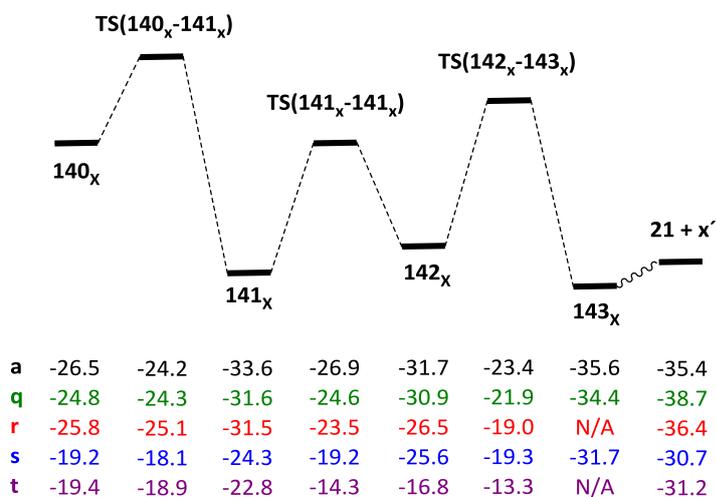
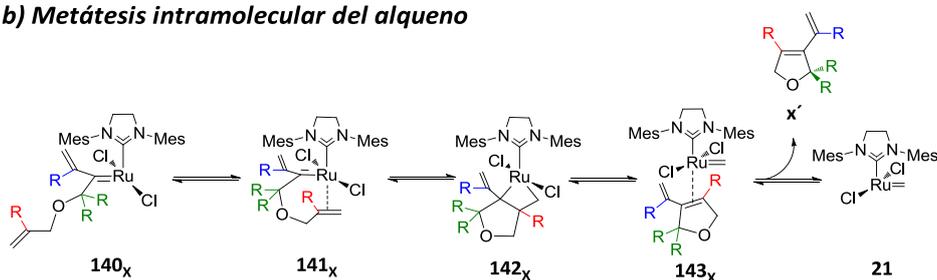
a) Reorganización intermolecular del alquino

b) Metátesis intramolecular del alqueno


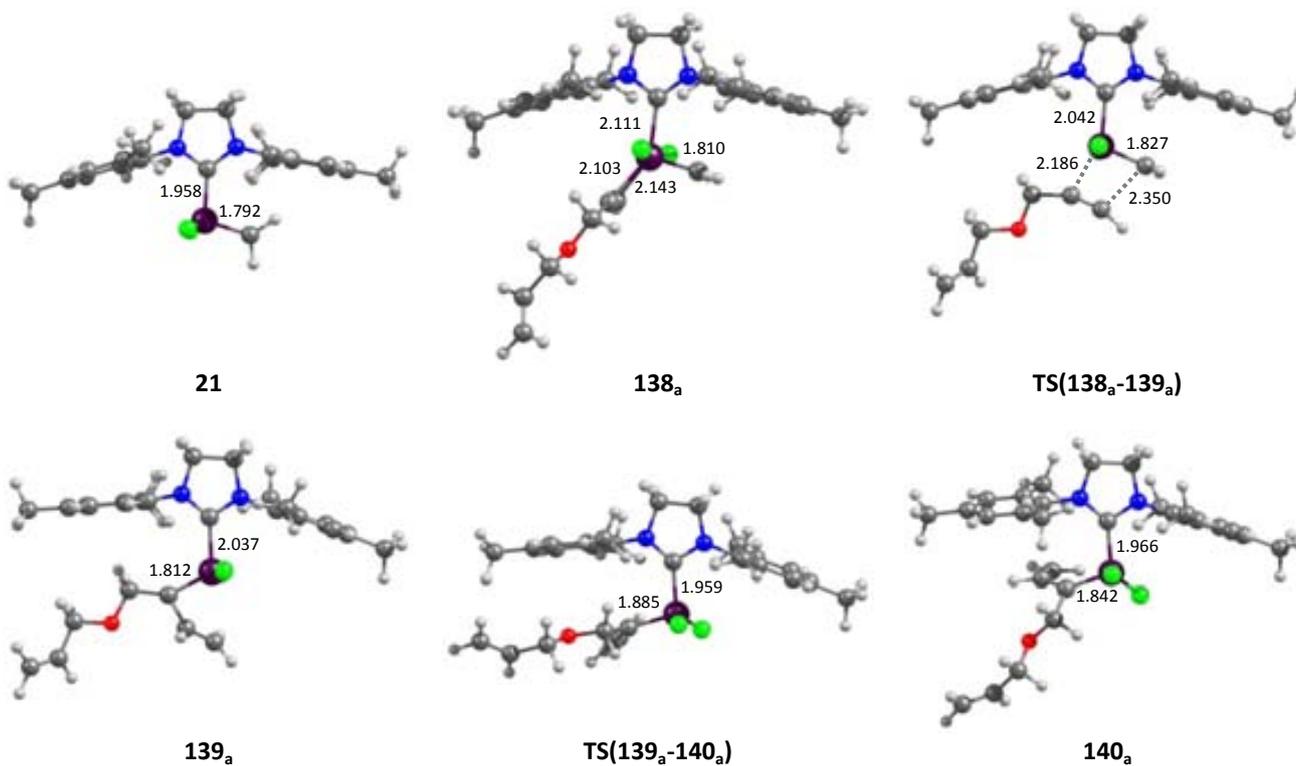
Figura 6.3. Perfiles de energías de Gibbs de la reacción RCEYM de los eninos **a** y **q-t** a través del mecanismo *exo-yne-then-ene*. Energías en kcal·mol⁻¹

Una vez coordinado el enino **a** al carbeno **21** a través de su fragmento alquino, tiene lugar el proceso de cicloadición Ru=C α -alquino de forma análoga a la cicloadición clásica del mecanismo de Chauvin, para producir el carbeno conjugado **139_a**. Ésta constituye la etapa irreversible de la reacción y la exergonicidad de la misma deja al carbeno **139_a** a $-27.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ del sistema de referencia **21** + **a**. Esta reorganización comporta una barrera elemental de solo $6.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. A partir del carbeno **139_a** tendría lugar la etapa de coordinación intramolecular del fragmento alqueno colgante al rutenio. Sin embargo, como se puede observar en la estructura de dicho complejo (estructura **139_a** en la Figura 6.4), esta coordinación requiere la previa reorganización del alqueno a través de la rotación del enlace Ru=C α , de tal forma que el fragmento alqueno se acerque al rutenio para de esta forma facilitar dicha coordinación. De esta manera, la reorganización del carbeno **139_a** genera el isómero **140_a** con una barrera elemental de rotación es de $11.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

La segunda parte del mecanismo comprende la metátesis intramolecular de cierre de anillo, que consiste en la coordinación intramolecular del alqueno para generar el intermedio **141_a**, la cicloadición para la formación del rutenaciclobutano **142_a** y cicloversión para la formación del complejo π **143_a**. En general, las barreras elementales para estas tres etapas están entre $2.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $8.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, en donde la etapa más alta corresponde a la etapa de cicloversión **TS(142_a-143_a)**. Así pues, todos los estados de transición se encuentran bien por debajo de los reactivos. Finalmente, la disociación del producto *exo* se da en una etapa ligeramente endergónica, regenerando el carbeno activo **21**. Al igual que en la etapa de coordinación del alquino, para esta etapa tampoco se pudo localizar un estado de transición asociado.

Como el dieno producto liberado es el mismo que el de la ruta *ene-then-yne*, la termodinámica global del proceso es la misma que para ésta última y, al igual que en el mecanismo anterior, la alta exergonicidad surge de la etapa de reorganización del alquino, haciendo de esta etapa inicial la etapa irreversible de todo el mecanismo. La etapa más alta en energía respecto a los reactivos **21** + **a** es la cicloadición carbeno-alquino **TS(138_a-139_a)**, con una barrera global de $6.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

a)



b)

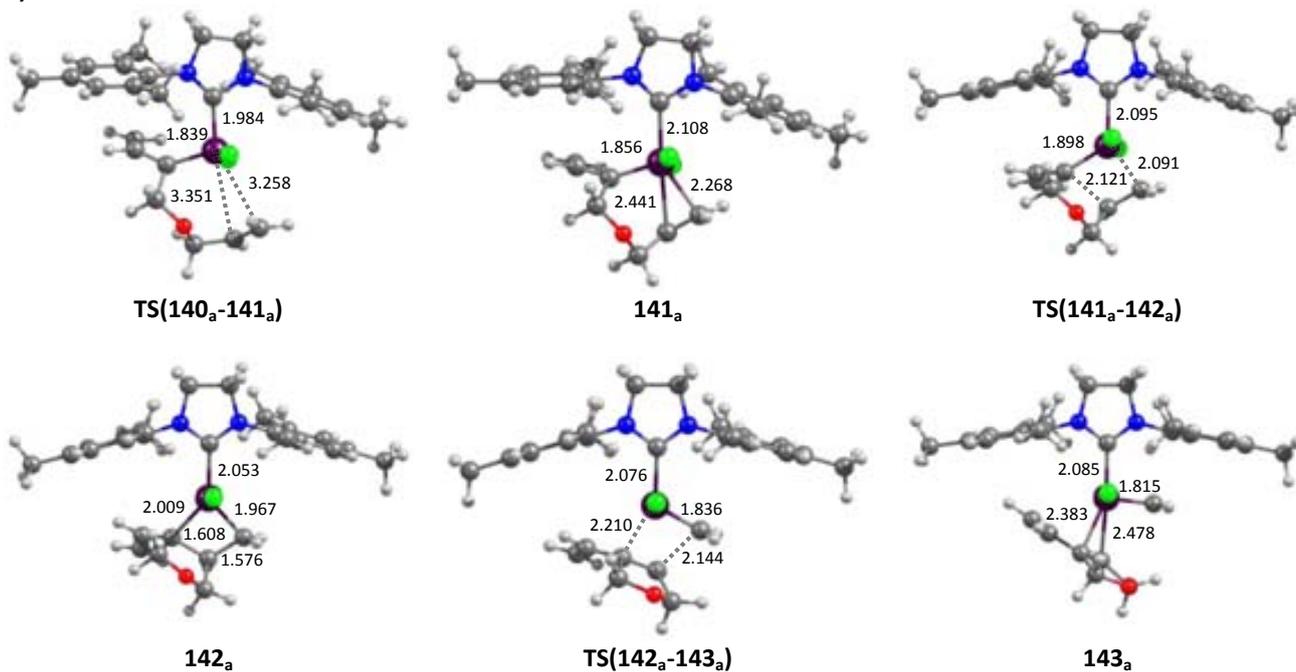
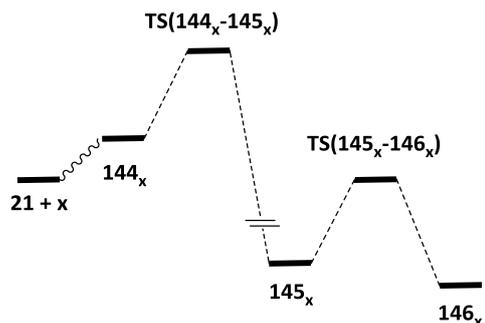
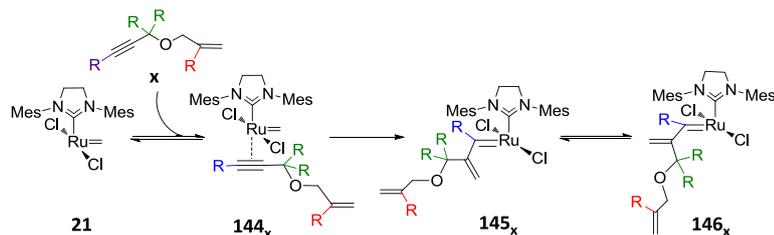


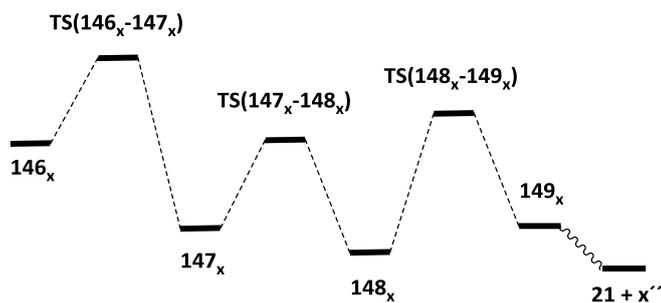
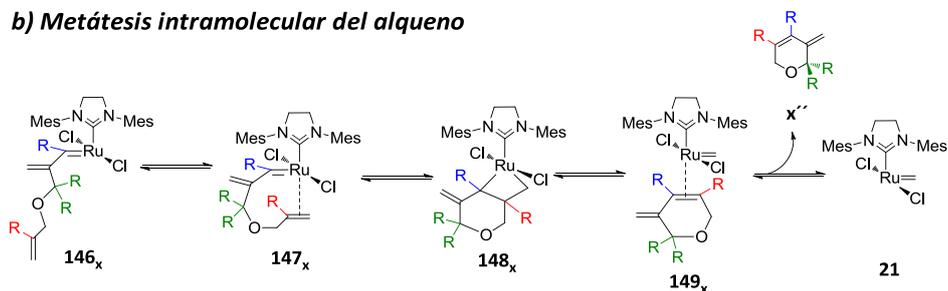
Figura 6.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *exo-yne-then-ene* del enino **a** con el carbeno **21**. Distancias en Å

6.3.3. Mecanismo RCEYM *endo-yne-then-ene* a partir de 21. El perfil de energías de Gibbs (valores en negro) y las estructuras involucradas en este mecanismo se muestran en las Figuras 6.5 y 6.6, respectivamente. Este mecanismo presenta las mismas etapas que el mecanismo *exo-yne-then-ene*, siendo la principal diferencia la orientación del fragmento alquino en el estado de transición **TS(144_a-145_a)**. Así pues, se pueden diferenciar los procesos de reorganización intermolecular del alquino (Figura 6.5a) y la metátesis intramolecular del alqueno (Figura 6.5b). En este caso tampoco se localizó un estado de transición asociado al proceso de coordinación del alquino. De forma similar a lo que ocurre en el mecanismo *exo-yne-then-ene*, la reorganización del alquino para la formación del carbeno **145_a** es altamente exergónica ($\Delta G = -33.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). La barrera elemental de reorganización del alquino **TS(144_a-145_a)** es de $9.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, y por tanto es $2.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más alta que aquella del mecanismo *exo-yne-then-ene*. Dada la naturaleza del intermedio **145_a**, la organización del alqueno para permitir su coordinación al rutenio requiere ahora la rotación de un enlace simple C-C y no del enlace $\text{Ru}=\text{C}_\alpha$, por lo cual esta barrera de rotación es más baja por $5.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ para **TS(145_a-146_a)**. La segunda parte del mecanismo transcurre muy por debajo en energía de los reactivos **21 + a** y con barreras energéticas elementales bajas (entre $2.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $7.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), por lo cual los pesos relativos de las barreras de energía en esta parte del mecanismo no influyen de manera significativa en la cinética del mecanismo global.

El mecanismo genera el dieno cíclico *endo* de 6 miembros y es más exergónico que el mecanismo *exo-yne-then-ene*, siendo la energía de Gibbs de reacción $-40.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esto hace que el producto *endo* sea termodinámicamente favorecido por $4.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ sobre el producto *exo*. Sin embargo, esta mayor exergonicidad no se traduce necesariamente en barreras energéticas elementales más bajas. En global, la barrera energética más alta respecto a los reactivos **21 + a** corresponde al estado de transición para la reorganización del alquino **TS(144_a-145_a)**, el cual se encuentra a $10.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ respecto a los reactivos. Como se puede confirmar en la Figura 6.3a, la misma barrera en el mecanismo *exo* es $3.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más baja ($6.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ vs. $10.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$), por lo que se puede esperar que el dieno *exo* se forme más rápidamente.

a) Reorganización intermolecular del alquino


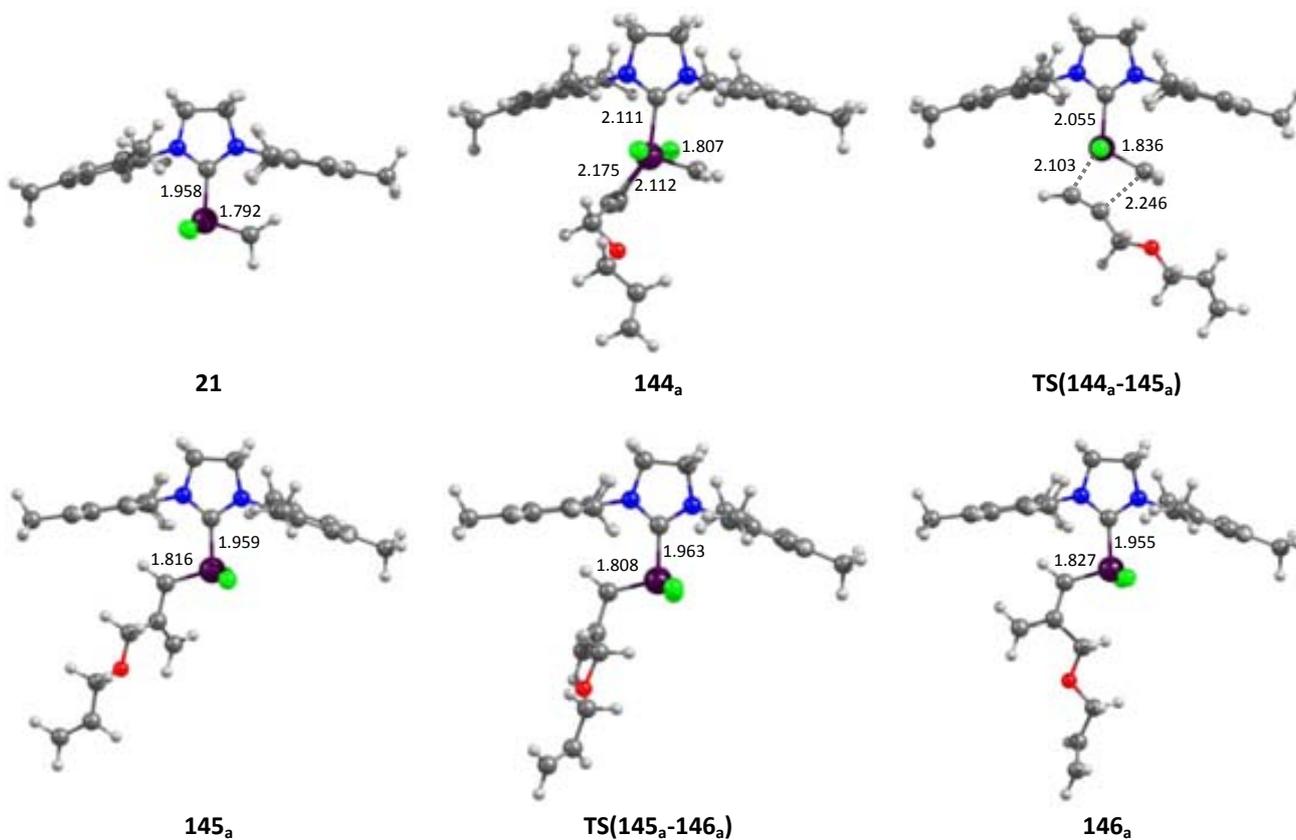
a	0.0	1.0	10.0	-33.2	-26.7	-33.3
q	0.0	5.0	11.3	-32.6	-25.4	-31.8
r	0.0	1.6	10.6	-32.0	-26.4	-33.5
s	0.0	4.9	9.4	-25.5	-17.6	-19.8
t	0.0	6.6	9.8	-23.6	-17.6	-19.2

b) Metátesis intramolecular del alqueno


a	-33.3	-31.2	-40.6	-34.7	-41.2	-34.1	-36.9	-40.0
q	-31.8	-26.2	-33.6	-34.1	-40.2	-33.4	-36.5	-42.7
r	-33.5	-31.5	-41.2	-31.9	-37.4	-30.8	-36.6	-41.3
s	-19.8	-20.1	-30.1	-26.4	-29.8	-23.6	-31.0	-35.8
t	-19.2	-21.9	-25.1	-21.6	-23.8	-18.9	-24.9	-35.0

Figura 6.5. Perfiles de energías de Gibbs de la reacción RCEYM de los eninos **a** y **q-t** a través del mecanismo *endo-yne-then-ene*. Energías en kcal·mol⁻¹

a)



b)

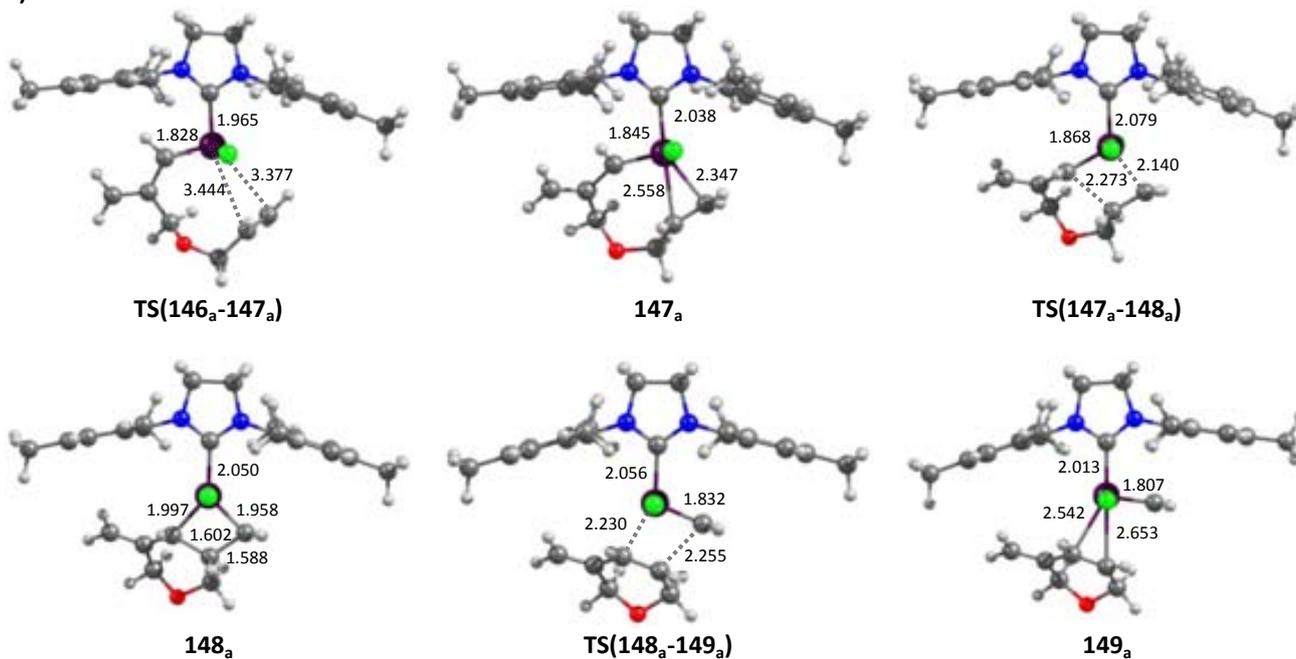


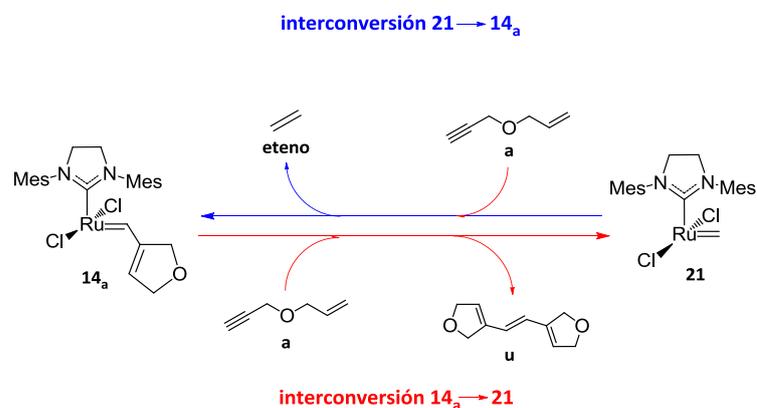
Figura 6.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *endo-yne-then-ene* del enino **a** con el carbeno **21**. Distancias en Å

Hasta el momento se ha encontrado que el mecanismo menos favorecido cinéticamente es el *ene-then-yne*, por lo cual la reacción debería transcurrir por la vía *yne-then-ene*. Además, comparando los dos modos de reacción en este último, los cálculos predicen que la ruta *exo* es la más favorecida. Entre tanto, varios trabajos experimentales (92,279,281,286,287) y teóricos (93) publicados recientemente dan cuenta de que reacciones de metátesis de eninos no sustituidos deben transcurrir por el mecanismo *ene-then-yne*, principalmente por que se observa siempre el dieno *exo*. Ante estas evidencias, parece que los cálculos realizados aquí no reproducen las tendencias observadas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la mayoría de los trabajos citados usan precursores de Grubbs de primera generación (con ligandos fosfinas), los cuales presentan reactividades diferentes a los precursores de Grubbs y de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (con ligandos NHC). Por ejemplo, en el trabajo de Nolan se encontró que, cuando se usaban *dieninos* (moléculas con dos unidades de alqueno y una de alquino) como sustratos, ambos mecanismos coexistían si se usaban precursores con ligandos NHC (284). Adicionalmente, en el trabajo de Grela (285), el cual empleó eninos con alquenos monosustituidos, se reportaron cantidades pequeñas del producto *endo* solo cuando se usaban precatalizadores de Grubbs y Grubbs-Hoveyda con ligandos NHC, el cual solo puede ser formado por vía *yne-then-ene*. En el mismo trabajo, el uso de precursores con ligandos fosfinas resultaba en la formación exclusiva del producto *exo*, proveniente de la vía *ene-then-yne*. Por tanto, la formación de los dos dienos isómeros por ambos mecanismos depende de varios factores, entre los cuales se cuentan la naturaleza del precursor, el grado y posición de sustitución en el sustrato y las condiciones experimentales, tales como el uso o no de atmósferas de etileno (no considerado en esta tesis).

6.3.4. Mecanismos de interconversión entre los carbenos activos **14_a** y **21**.

Además de los mecanismos RCEYM productivos descritos anteriormente, existe la posibilidad de que el carbeno **14_a** reaccione con el enino a través del mecanismo *yne-then-ene* y que el carbeno **21** reaccione con el mismo a través del mecanismo *ene-then-yne*. Estas dos posibilidades de reacción dan lugar a rutas no productivas y en

realidad llevan a la interconversión mutua entre dichas especies activas, como se muestra en el Esquema 6.4. A continuación se describirán estos dos procesos para el enino modelo **a**.



Esquema 6.4. Reacciones de interconversión entre los carbenos **14_a** y **21** con el enino **a**

*Interconversión $14_a \rightarrow 21$. Mecanismo *exo-yne-then-ene*.* El perfil de energías de Gibbs y las estructuras involucradas en este mecanismo se muestran en las Figuras 6.7 y 6.8, respectivamente. La reacción del enino **a** con el carbeno **14_a** a través de este mecanismo solo se ha estudiado completamente en el modo *exo*. En realidad, la versión *endo* del mecanismo presenta una barrera de energía de Gibbs global de 14.3 kcal·mol⁻¹, correspondiente a la etapa de reorganización del alquino (análoga a **TS(144_x-145_x)**), la cual es idéntica a aquella correspondiente al mecanismo *ene-then-yne* del carbeno **14_a** (sección 6.3.1). La naturaleza de los intermedios y estados de transición en este mecanismo son similares a aquellos del mecanismo *exo-yne-then-ene* con el carbeno **21** (sección 6.3.2) y por tanto, no se comentarán en detalle. En el proceso global también se pueden diferenciar dos subprocesos: la reorganización del alquino hasta la formación del carbeno **152_a** (Figura 6.7a) y la metátesis intramolecular del alqueno hasta la formación del carbeno **21** (Figura 6.7b).

a) Reorganización intermolecular del alquino

b) Metátesis intramolecular del alqueno

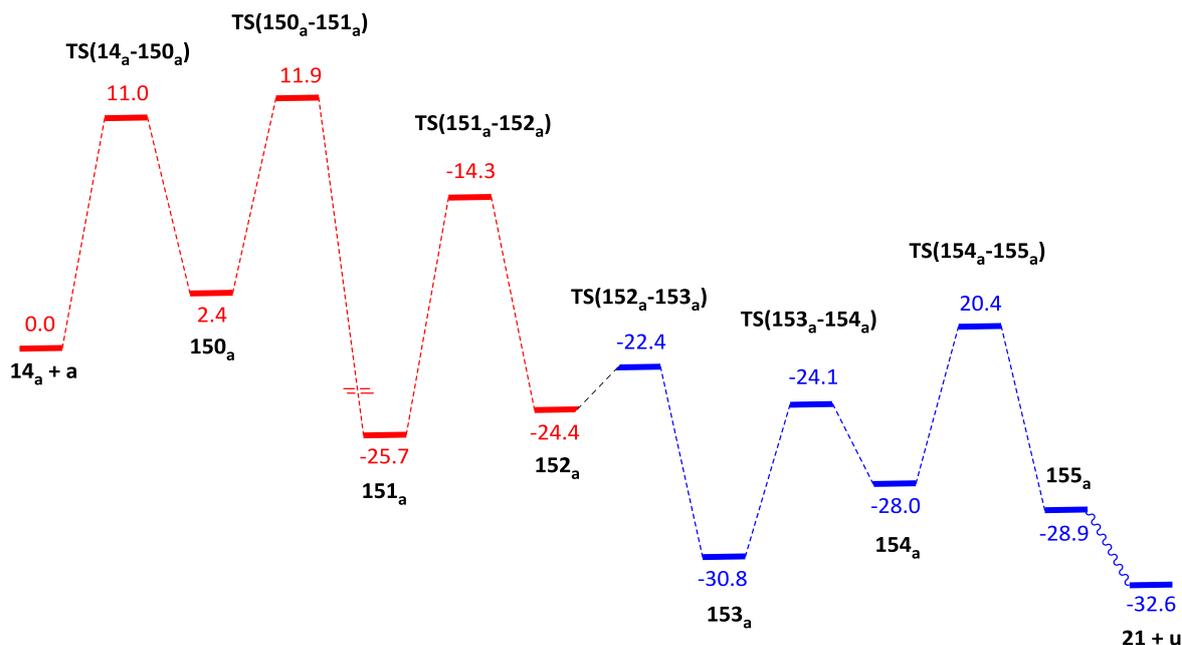
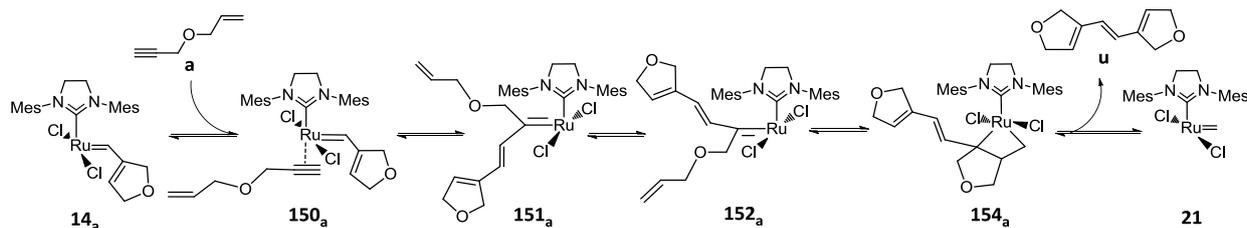


Figura 6.7. Perfiles de energías de Gibbs de la reacción de interconversión $14_a + a \rightarrow 21 + u$ a través del mecanismo *exo-yne-then-ene*. Energías en kcal·mol⁻¹

La interconversión $14_a \rightarrow 21$ es altamente exergónica, siendo la energía de Gibbs global -32.6 kcal·mol⁻¹. Existen tres etapas que presentan las barreras energéticas más altas: la coordinación del alquino $TS(14_a-150_a)$, la reorganización del alquino $TS(150_a-151_a)$ y la organización del fragmento alqueno previo a la coordinación del mismo al rutenio $TS(151_a-152_a)$, cuyas barreras de energéticas son 11.0 kcal·mol⁻¹, 9.5 kcal·mol⁻¹ y 11.4 kcal·mol⁻¹, respectivamente.

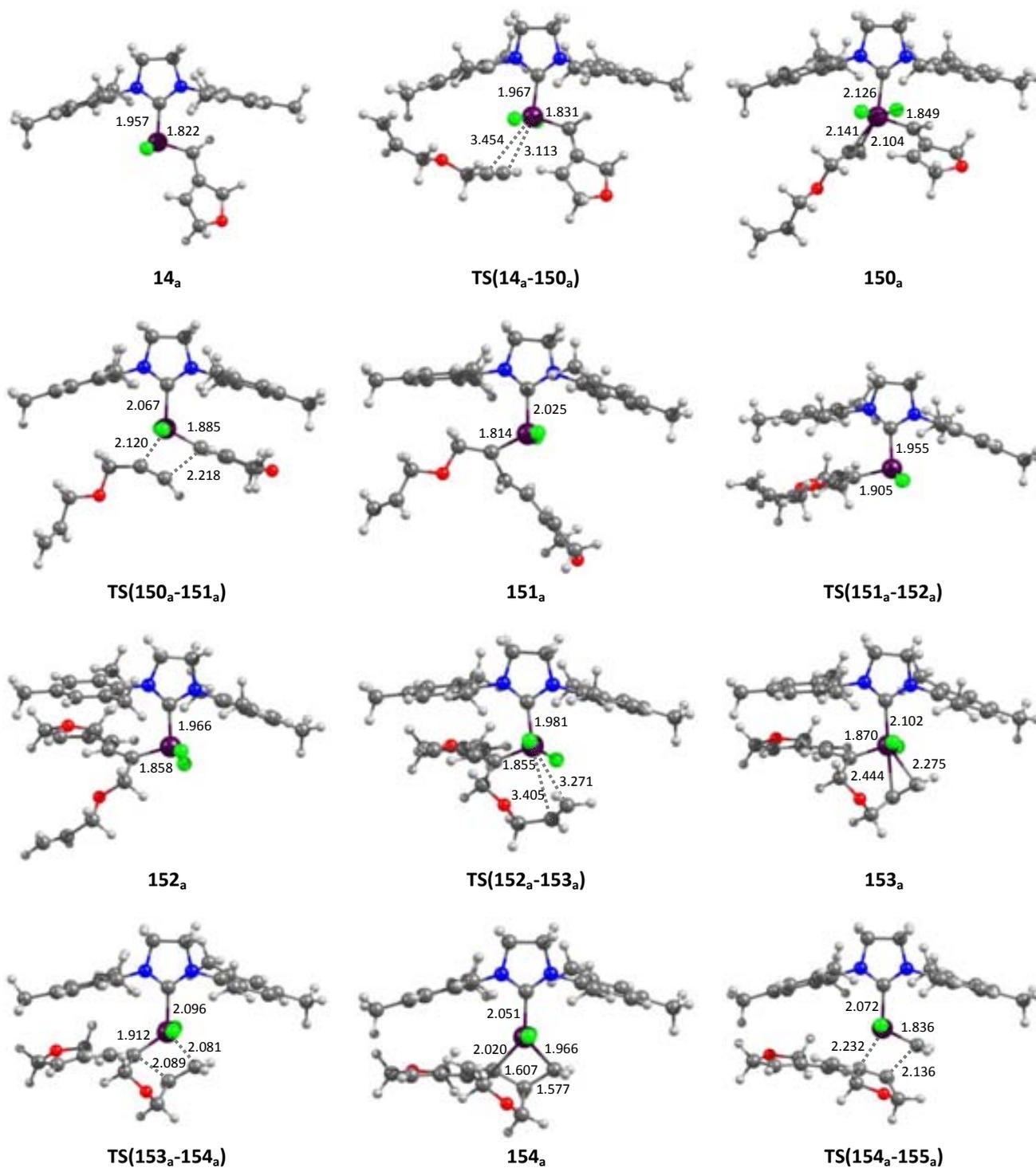


Figura 6.8. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de interconversión *exo-yne-then-ene* 14_a → 21. Distancias en Å



Figura 6.8. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de interconversión $14_a \rightarrow 21$ *exo-yne-then-ene*. Distancias en Å

Sin embargo, la formación del intermedio 151_a es altamente exergónica, y a partir de éste el resto del mecanismo transcurre bien por debajo en energía del sistema de referencia $14_a + a$, por lo cual la regeneración del carbeno activo 14_a es improbable. Por esta razón, aunque el estado de transición *exo-TS*(151_a - 152_a) presenta la barrera elemental energética más alta, no parece que éste juegue un papel importante en la velocidad del proceso. De hecho, la barrera energética global que dicta tal velocidad es la correspondiente al estado de transición de reorganización del alquino *TS*(150_a - 151_a), la cual se ubica a $11.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ por encima del sistema de referencia. Esta barrera es $2.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más baja que aquella correspondiente al mecanismo directamente competitivo, el *ene-then-yne* a partir de 14_a . Esta diferencia es pequeña y por tanto podría estar influenciada por los errores inherentes al modelo teórico empleado para los cálculos, lo que quiere decir que los dos mecanismos pueden ocurrir simultáneamente. Por tanto, se puede establecer que el carbeno activo 21 será la especie más abundante en el medio de reacción, básicamente porque, como se verá en la siguiente sección, el proceso inverso $21 \rightarrow 14_a$ es menos probable que ocurra.

Interconversión $21 \rightarrow 14_a$. Mecanismo ene-then-yne. El perfil energético y las estructuras involucradas en este mecanismo se muestran en las Figuras 6.9 y 6.10, respectivamente. En este caso el carbeno activo 21 reacciona a través del mecanismo *ene-then-yne* con el enino modelo **a**. Al igual que en los mecanismos productivos RCEYM *exo/endo-yne-then-ene*, no se localizó un estado de transición asociado con la

etapa de coordinación del alqueno al rutenio, básicamente debido a que la SEP alrededor de esta etapa es muy plana.

a) Metátesis intermolecular del alqueno

b) Inserción intramolecular del alquino

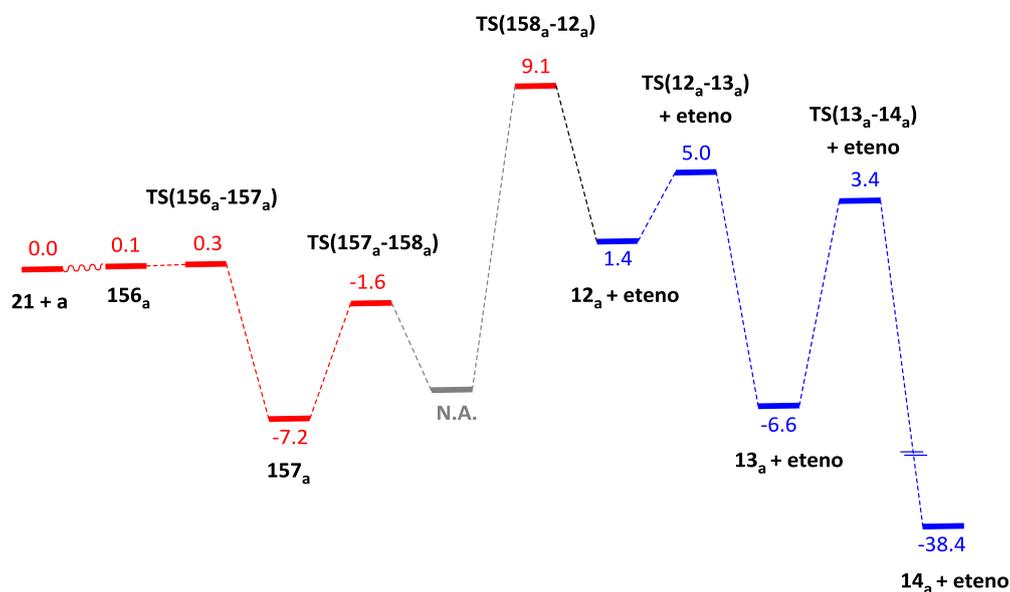
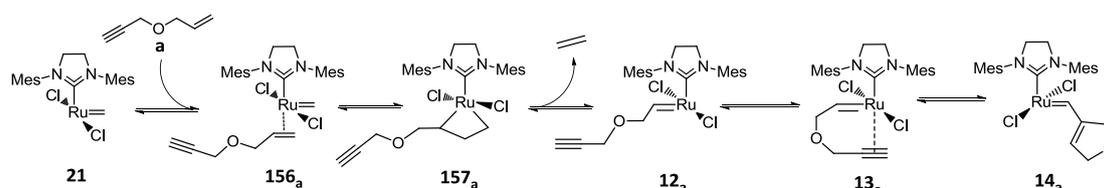


Figura 6.9. Perfiles de energías de Gibbs de la reacción de interconversión **21 + a** → **14_a + eteno** a través del mecanismo *ene-then-yne*. Energías en kcal·mol⁻¹

La formación del complejo π **156_a** es prácticamente isoenergética, mientras que la formación del rutenaclobutano **157_a** es bastante exergónica y presenta una barrera de cicloadición extremadamente baja. La fácil formación y estabilidad del rutenaclobutano está en buen acuerdo con la formación de metalaciclos de rutenio no sustituidos altamente estables observados en reacciones de metátesis (110,288-291).

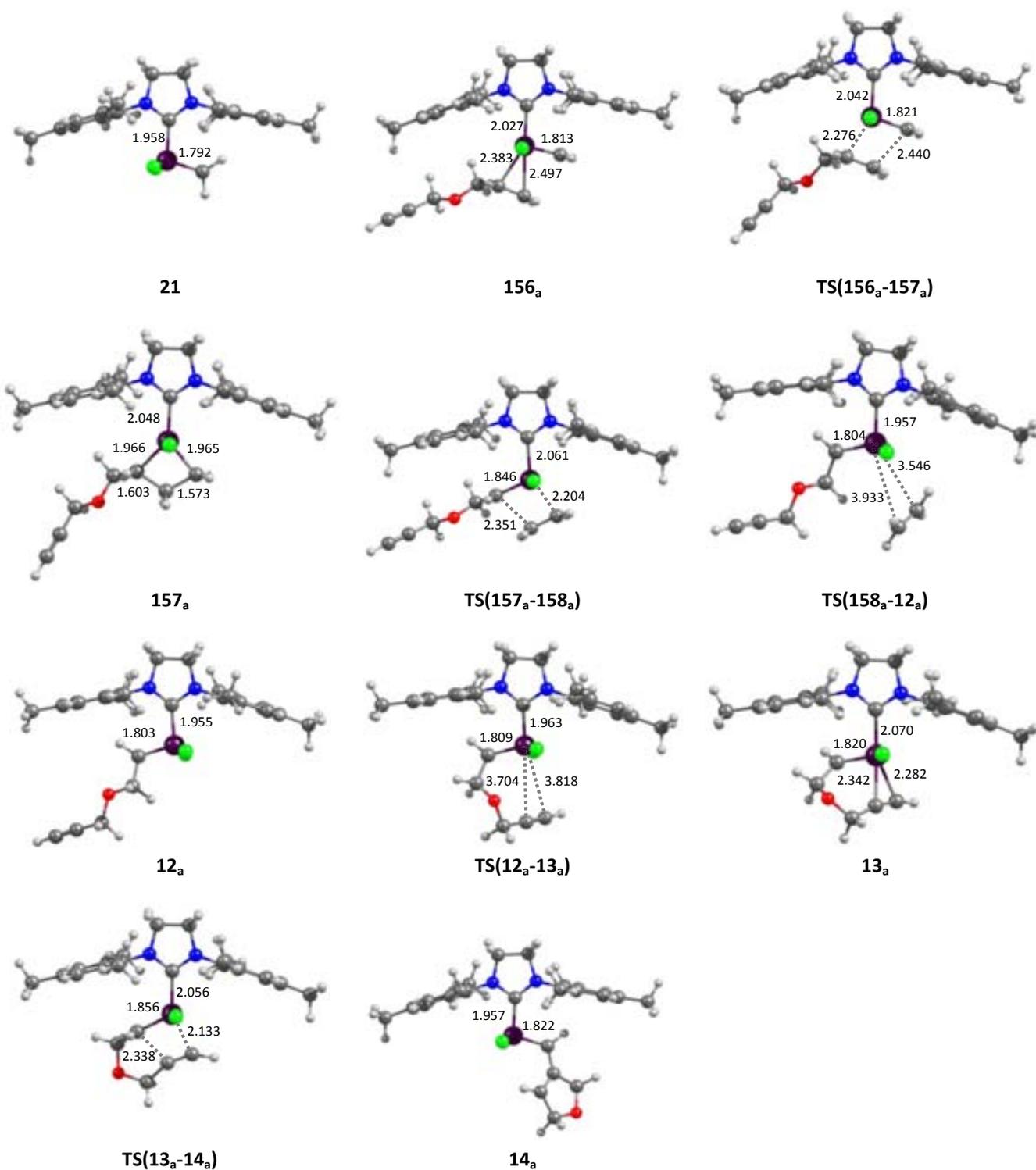
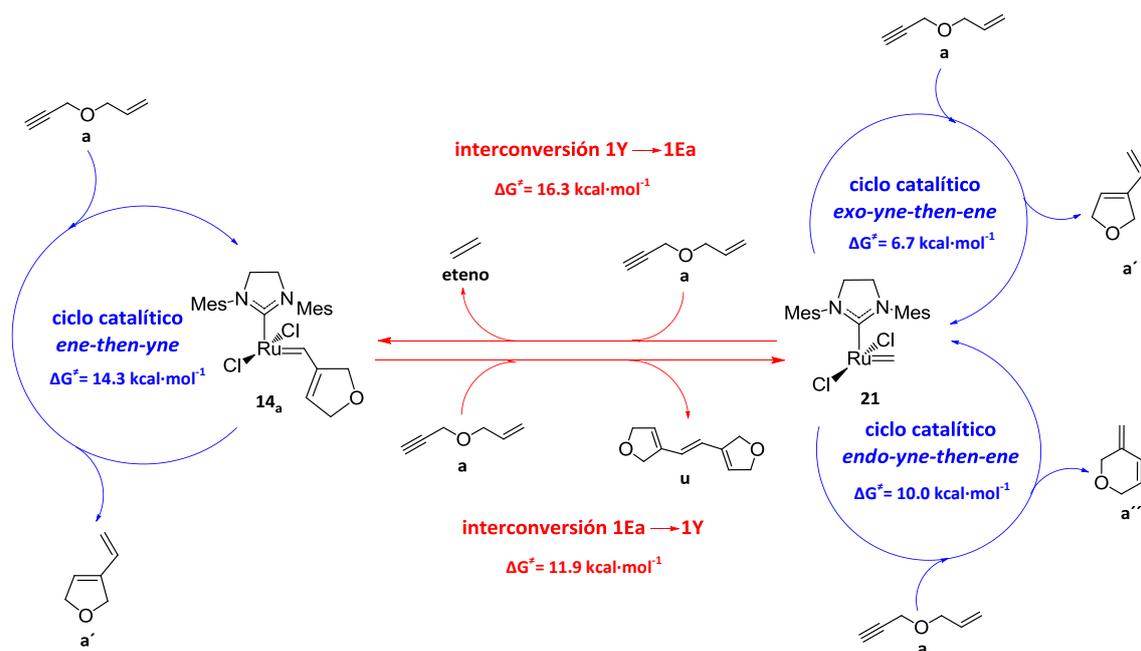


Figura 6.10. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de interconversión *ene-then-yne* **21** → **14_a**. Distancias en Å

La etapa de cicloreversión generaría un complejo de tipo π , sin embargo éste no se pudo localizar en la SEP. La siguiente etapa es la disociación del eteno para generar el carbeno **12_a**, cuyo estado de transición **TS(158_a-12_a)** se encuentra a 9.1 kcal·mol⁻¹ por encima de reactivos. Las etapas correspondientes a la inserción intramolecular del alquino muestran barreras no más altas de 5.0 kcal·mol⁻¹ respecto al sistema de referencia **21 + a**. Sin embargo, dada la gran estabilidad del rutenaciclobutano **157_a**, la barrera energética global de todo el mecanismo corresponde a la diferencia entre el estado de transición de disociación del eteno **TS(158_a-12_a)** y el rutenaciclobutano, la cual es 16.3 kcal·mol⁻¹. Aunque esta barrera no es excesivamente alta para procesos catalíticos productivos, sí es más alta que aquellas correspondientes a los mecanismos directamente competitivos *exo/endo-yne-then-ene* a partir de **21**, por lo cual la interconversión **21** → **14_a** parece menos favorable.

En el Esquema 6.5 se muestra de manera resumida todos los procesos estudiados hasta el momento, con sus respectivas barreras de energía. Como se observa, los tres procesos catalíticos RCEYM presentan barreras menores de 15 kcal·mol⁻¹, por lo cual se puede establecer que el ciclo catalítico en metátesis de eninos es más rápido que el proceso de activación (capítulo 4). El estudio de la reactividad intrínseca de los carbenos **14_a** y **21** frente al enino no sustituido **a** mostró que la ruta *exo-yne-then-ene* es la ruta ligeramente favorecida, mientras que las rutas *ene-then-yne* *endo-yne-then-ene* tienen barreras más altas. Por otra parte, el estudio de los procesos de interconversión mostró que la especie más abundante en el medio de reacción es el carbeno **21**, pues la interconversión **21** → **14_a** es más difícil. Ahora bien, aunque el estudio de esta reactividad con un sustrato sin sustituyentes es instructivo, es necesario estudiar dicha reactividad con modelos de eninos más realistas, que incluyan sustituyentes en diversas posiciones y que modelen mejor los sustratos experimentales generalmente empleados en este tipo de reacciones.



Esquema 6.5. Posibles reacciones llevadas a cabo por los carbenos 14_a y 21 con el enino **a**

6.4. Efectos de los sustituyentes en el enino en la eficiencia y selectividad de las reacciones RCEYM

Sin duda el estudio de la reactividad y selectividad *exo/endo* en las reacciones RCEYM con un enino modelo proporciona una visión general apropiada para la definición de dichas propiedades en la metátesis de eninos intramolecular. Sin embargo, los sustratos usualmente empleados en reacciones de eninos con carbenos de ruthenio presentan diversos grados de sustitución, unas veces con el fin de que dicho sustrato sea estable en las condiciones de la reacción y otras para observar la influencia de la posición y naturaleza de esos sustituyentes en los mecanismos de reacción (*ene-then-yne* vs. *yne-then-ene*) y en la selectividad de la reacción (*exo* vs. *endo*). Así, se ha observado que el grado de sustitución en el enino tiene cierta influencia en la composición *exo/endo* del producto final.

En esta sección se presentarán los resultados concernientes al estudio de los efectos de sustituir diversas posiciones del enino modelo **a** con grupos metilos, los cuales son instructivos para el fin propuesto y no suponen un gran aumento en el coste computacional. De esta forma, se presentarán los tres mecanismos de reacción RCEYM

productivos *ene-then-yne*, *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* para los eninos **q-t** (Esquema 6.3). Cabe aclarar que la naturaleza de las etapas elementales de cada mecanismo es la misma que aquellas encontradas para el enino modelo **a**, aunque la energética de cada mecanismo sí varía con la posición de la sustitución. Los perfiles energéticos de cada uno de los tres mecanismos se muestran en las Figuras 6.1, 6.3 y 6.5 y serán discutidos simultáneamente según la posición de la sustitución que se trate, siendo el enino **a** el sustrato de referencia. Las estructuras de cada uno de los intermedios y estados de transición involucrados en los tres mecanismos para los cuatro eninos estudiados se muestran en las Figuras C1.1-C1.12 del Apéndice C1.

6.4.1. Sustitución en la posición propargílica. La presencia de dos sustituyentes metilos en la posición propargílica (enino **q**, valores en verde en las Figuras 6.1, 6.3 y 6.5) en términos generales desfavorece la termodinámica de la coordinación intermolecular del fragmento alqueno (**135_q**) y alquino (**138_q** y **144_q**) al rutenio en los carbenos **14_q** y **21** por 3-5 kcal·mol⁻¹. Específicamente en el caso de las rutas *exo/endo-yne-then-ene*, dicho efecto es más pronunciado para la ruta *endo*, y se reduce básicamente a la etapa de coordinación inicial. Así pues, una vez la coordinación del fragmento alquino tiene lugar, la mayoría de intermedios y estados de transición se encuentran muy próximos en energías a aquellos correspondientes al enino **a**. En este caso, los estados de transición más altos en energía corresponden, al igual que para el enino **a**, a aquellos de las etapas de reorganización del alquino **TS(138_q-139_q)** y **TS(144_q-145_q)**, cuyas barreras energéticas respecto a los reactivos son 7.0 kcal·mol⁻¹ y 11.3 kcal·mol⁻¹, para las rutas *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene*, respectivamente.

En contraste, en la ruta *ene-then-yne* la pérdida de estabilidad tras la coordinación del fragmento alqueno al carbeneo **14_q** se transfiere a lo largo de casi todo el mecanismo, pero el efecto es más pronunciado en el proceso de la metátesis intermolecular del alqueno (Figura 6.1a). En este caso, las etapas de coordinación **TS(14_q-135_q)**, cicloadición **TS(135_q-136_q)**, cicloneversión **TS(136_q-137_q)** y liberación del producto *exo* **TS(137_q-12_q)** son más altas en energía por 2-5 kcal·mol⁻¹ que aquellas correspondientes al enino **a**. Así, la barrera energética global más alta de todo el

mecanismo es de $18.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y corresponde a la disociación del producto *exo*. De esta manera, se observa que la preferencia de los eninos sustituidos en la posición propargílica por la ruta *exo-yne-then-ene* se mantiene, mientras que dichos sustituyentes desfavorecen las rutas *ene-then-yne* y *endo-yne-then-ene*.

6.4.2. Sustitución en el alqueno. Un sustituyente metilo en el alqueno (enino **r**, valores en rojo en las Figuras 6.1, 6.3 y 6.5) no tiene efectos significativos en las etapas de reorganización intermolecular del alquino en los dos mecanismos *yne-then-ene* (Figuras 6.3a y 6.5a), aunque sí afecta la etapa de inserción intramolecular del alquino del mecanismo *ene-then-yne* (Figura 6.1b) debido a la presencia del sustituyente metilo en el carbono carbénico del enlace $\text{Ru}=\text{C}_\alpha$. El efecto de la sustitución en el alqueno es más pronunciado en las etapas de metátesis del alqueno (Figuras 6.1a, 6.3b y 6.5b), debido a que éste es el fragmento insaturado directamente involucrado en la metátesis. De esta forma, todas las etapas de la metátesis del alqueno en los tres mecanismos estudiados están por encima en energía de aquellos correspondientes al enino **a**, en donde el mayor efecto de esta sustitución se da en las etapas de cicloadición y cicloreversión.

Para el mecanismo *ene-then-yne*, la modulación de las diferentes barreras por parte del sustituyente metilo en el alqueno ubica a la etapa de cicloadición **TS(135,-136,_r)** como la etapa más alta en energía de todo el mecanismo, con $20.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Esta barrera hace pensar que el mecanismo *ene-then-yne* está desfavorecido respecto a los mecanismos *yne-then-ene*. En contraste, las rutas RCEYM *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* presentan barreras de energía de Gibbs globales $7.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $10.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente, correspondientes a los estados de transición de reorganización del alquino **TS(138,-139,_r)** y **TS(144,-145,_r)**. Dichas barreras son solo $0.6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más altas que las correspondientes al enino **a**, y demuestran que la sustitución en el alqueno no afecta la reactividad ni la selectividad *exo/endo* de la reacción y que la reacción transcurre efectivamente por el mecanismo *exo-yne-then-ene*.

6.4.3. Sustitución en el alquino. En este apartado se revisarán los efectos de sustituir el fragmento alquino del enino en la reactividad y selectividad (enino **s**, valores en azul en las Figuras 6.1, 6.3 y 6.5). Los mayores efectos de esta sustitución se dan en las etapas de metátesis intramolecular del alqueno en los mecanismos *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene*, las cuales están muy por debajo del sistema de referencia **21 + s** y por tanto no tienen un efecto significativo en la eficiencia de los procesos. Por otra parte, esta sustitución afecta también a las etapas de reorganización del alquino en estos mismos mecanismos. La etapa de reorganización intermolecular del alquino **TS(138_s-139_s)** sube 3.0 kcal·mol⁻¹ respecto a la misma con el enino **a**, mientras que la misma etapa para el mecanismo *endo* disminuye 0.6 kcal·mol⁻¹ respecto al enino de referencia. Así, los dos estados determinantes de la velocidad y selectividad **TS(138_s-139_s)** y **TS(144_s-145_s)** presentan energías de 9.7 kcal·mol⁻¹ y 9.4 kcal·mol⁻¹, respectivamente, respecto al sistema de reactivos **21 + s**, por lo que ambos mecanismos son igualmente probables.

En el caso de la ruta RCEYM *ene-then-yne*, el efecto de la sustitución alquino en el enino no muestra ser muy sistemático. Así, en general, las etapas de la metátesis intermolecular del alqueno (Figura 6.1a) están por encima de las correspondientes etapas del enino **a**, excepto la etapa de disociación del producto *exo*. Este hecho contrasta con la mayor estabilización de las etapas de la inserción intramolecular del alquino (Figura 6.1b), las cuales son más bajas en energías que aquellas del enino de referencia. En global, la barrera energética para el mecanismo es 11.9 kcal·mol⁻¹, correspondiente al estado de transición de liberación del dieno *exo* **TS(137_s-12_s)**, la cual es competitiva con el estado de transición de la etapa de cicloadición **TS(135_s-136_s)**, que está a 11.5 kcal·mol⁻¹ por encima de los reactivos. Estos resultados muestran que los tres mecanismos son operativos y se puede esperar una mezcla de isómeros provenientes de las tres rutas.

6.4.4. Sustitución simultánea en el alqueno y en el alquino. Finalmente, se presentarán los resultados de los efectos de la doble sustitución del enino en el fragmento alqueno y el fragmento alquino, combinando los casos de los eninos **r** y **s**

(enino **t**, valores en púrpura en las Figuras 6.1, 6.3 y 6.5). La influencia de los dos sustituyentes muestra ser aditiva, como se observa en los perfiles de energías de Gibbs. Así pues, la ruta *ene-then-yne* muestra etapas con energías similares a aquellas del enino **r**, sobre todo en la parte de la metátesis del alqueno (Figura 6.1a), mientras que en las etapas de la inserción intramolecular del alquino (Figura 6.1b) las energías son más similares a las del caso del enino **s**. En cualquier caso, la barrera energética global más alta es de 20.2 kcal·mol⁻¹ y corresponde a la etapa de cicloadición **TS(135_t-136_t)**. Por otra parte, el efecto de los sustituyentes sobre las rutas *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* es el mismo que el del enino **s**, aunque ahora la ruta *endo-yne-then-ene* está ligeramente más favorecida (la barrera de energía de Gibbs global es de 9.8 kcal·mol⁻¹) frente a la ruta *exo-yne-then-ene* (barrera de energía de Gibbs de 10.9 kcal·mol⁻¹). De esta manera, estas dos rutas se muestran competitivas y por tanto se puede esperar una mezcla de los dos isómeros productos, mientras que la ruta *ene-then-yne* parece la menos favorecida debido a la alta barrera de cicloadición. Así pues, los modos *exo* y *endo* de la ruta *yne-then-ene* operarían simultáneamente.

Los resultados obtenidos hasta el momento se resumen en la Tabla 6.1 y muestran razonable acuerdo con los hallazgos experimentales, ya que, como se anotó en la sección 6.1, los precatalizadores de Grubbs y tipo Grubbs-Hoveyda de segunda generación (aquellos con ligandos NHC) son poco selectivos y generalmente dan una mezcla de productos, siendo el dieno *exo* el producto mayoritario (89,90,285).

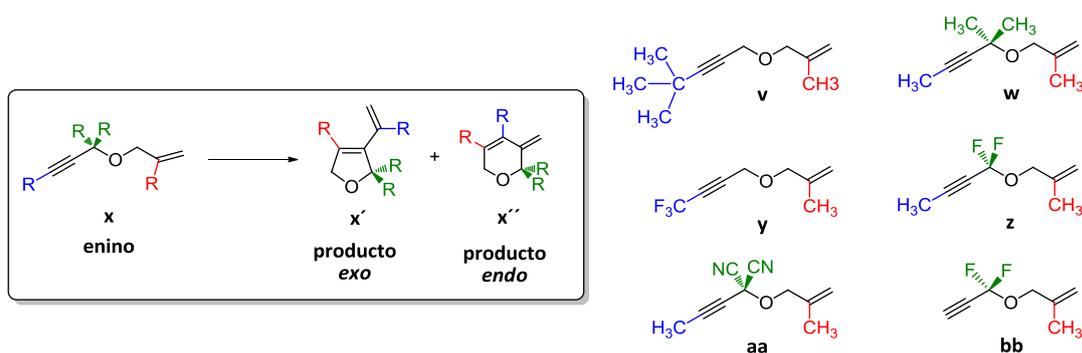
Tabla 6.1. Barreras de energías de Gibbs globales (kcal·mol⁻¹) de los tres mecanismos RCEYM para los diferentes eninos estudiados

enino	Mecanismo RCEYM		
	<i>ene-then-yne</i>	<i>exo-yne-then-ene</i>	<i>endo-yne-then-ene</i>
a	14.3	6.7	10.0
q	18.0	7.0	11.3
r	20.7	7.3	10.6
s	11.9	9.7	9.4
t	20.2	10.9	9.8

En este sentido, los cálculos presentados en esta tesis reproducen razonablemente bien que la reacción RCEYM de *i*) eninos con fragmentos alquinos terminales y alquenos monosustituídos (enino **a**) llevan a la formación del producto *exo*, *ii*) eninos con fragmentos alquinos internos y alquenos disustituídos (enino **t**) llevan a la obtención tanto del producto *exo* como el *endo*. Al mismo tiempo, los cálculos muestran una formación excesiva del producto *endo* cuando se hace reaccionar un enino con el fragmento alquino interno y el alqueno monosustituído (enino **s**). En este caso, los datos experimentales muestran que el isómero *endo* se forma solo en pequeñas cantidades (285). Esto hace pensar que la viabilidad de la ruta *ene-then-ene* podría estar infravalorada con la metodología usada en este trabajo. En cualquier caso, la mejor forma de obtener cantidades apreciables del isómero *endo* es usar eninos con alquenos sustituídos y alquinos internos (89,285), lo que en el caso de los eninos estudiados en este capítulo sería representado por el enino **t**. Como se pudo observar antes, las reacciones RCEYM del carbeno **21** con el enino **t** da como resultado que las rutas *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* son competitivas, en acuerdo con los estudios experimentales.

6.5. Efectos del tamaño y naturaleza de los sustituyentes en la selectividad *exo/endo* de las reacciones RCEYM

Hasta el momento se han estudiados los mecanismos completos RCEYM de la formación de los isómeros *exo* y *endo* productos de la ciclación de los eninos **a** y **q-t**. En estos eninos los únicos sustituyentes eran grupos metilos, los cuales fueron útiles para describir la reactividad intrínseca de los mismos pero no dieron información acerca de los requerimientos electrónicos o estéricos para controlar la selectividad de la reacción. En esta sección se evaluarán los efectos de diversos sustituyentes diferentes al grupo metilo en la selectividad *exo/endo* de la reacción estudiada. Los eninos escogidos para como modelos se muestran en el Esquema 6.6.



Esquema 6.6. Eninos modelos escogidos para estudiar la selectividad *exo/endo*

El objetivo es observar los posibles efectos estéricos y/o electrónicos de diversos grupos sustituyentes en las diferentes posiciones del esqueleto del enino. Nótese que todos estos eninos presentan un fragmento alqueno 1,1-disustituido, lo cual, acuerdo a los cálculos de las secciones anteriores, hace que la ruta *ene-then-yne* sea desfavorecida. Por esta razón, solo se estudiará la ruta *yne-then-ene* en sus dos versiones. Además, ya que en los cálculos de la sección anterior se demostró que la etapa importante que dictaba la eficiencia y selectividad de la reacción era la reorganización intermolecular del alquino, los cálculos de esta sección solo se concentraron en esta etapa, hasta la formación irreversible de los intermedios **139_x** y **145_x**. La discusión tendrá como referencia el enino **t** y se analizarán los efectos de incluir grupos voluminosos, electrodonadores y electroatrayentes en el fragmento alquino y en la posición propargílica del enino. La Tabla 6.2 resume las energías calculadas para los casos estudiados, mientras que las Figuras C2.1-C2.6 del Apéndice C2 muestra las estructuras de los estados de transición correspondientes y los mínimos **138_x**, **139_x**, **144_x** y **145_x**.

El primer caso es el del enino **v**, el cual tiene el alquino sustituido con un grupo terbutilo. Esta sustitución afecta la etapa de coordinación en ambas rutas, como se puede observar en la Tabla 6.2. La energía de coordinación este enino al carbeno **21** en modo *exo* es desfavorecida respecto al enino **t**, mientras que el efecto contrario sucede en el caso de la coordinación *endo*.

Tabla 6.2. Energías de coordinación y barreras de reorganización intermolecular (kcal·mol⁻¹) de los eninos **v-bb** con el carbeno **21**

Enino	<i>exo-yne-then-ene</i>		<i>endo-yne-then-ene</i>	
	ΔG^a	$\Delta G^{\ddagger b}$	ΔG^c	$\Delta G^{\ddagger d}$
t	+2.9	+10.9	+6.6	+9.8
v	+5.6	+10.9	+5.7	+8.6
w	+5.3	+9.9	+7.2	+9.5
y	+2.6	+9.0	+3.6	+9.9
z	+5.0	+13.6	+4.5	+10.6
aa	+0.4	+12.3	+3.1	+9.6
bb	+1.6	+9.5	+1.7	+10.4

^a Energía de reacción de Gibbs de la etapa de coordinación del alquino (**21** + enino → **138_x**)

^b Barrera de energía de Gibbs de la etapa de reorganización intermolecular del alquino (**21** + enino → **TS(138_x-139_x)**)

^c Energía de reacción de Gibbs de la etapa de coordinación del alquino (**21** + enino → **144_x**)

^d Barrera de energía de Gibbs de la etapa de reorganización intermolecular del alquino (**21** + enino → **TS(144_x-145_x)**)

Sin embargo, la desestabilización del carbeno **138_v**, no se traduce en una mayor desestabilización del estado de transición **TS(138_v-139_v)**, y por el contrario dicho estado de transición permanece inalterado en términos energéticos, a 10.9 kcal·mol⁻¹ por encima del sistema de referencia. En contraste, la ligera estabilización del intermedio **144_v** respecto a **t** se mantiene aún en el estado de transición **TS(144_v-145_v)**, el cual se ubica a 8.6 kcal·mol⁻¹ por encima de los reactivos. De esta forma, el efecto de la presencia de grupos voluminosos en el extremo alquino parecer ser el de facilitar la ruta *endo-yne-then-ene* y por tanto se podría esperar la formación del dieno *endo* más rápido que el dieno *exo*.

En el caso del enino **w**, el cual presenta sustitución simultánea del extremo alquino y la posición propargílica (además de sustitución en el alqueno), el efecto es contrario al del enino **v**. Para este enino, la presencia de los grupos metilos en la posición propargílica desestabiliza los intermedios de coordinación del alquino **138_w** y **144_w** respecto a los mismos para el enino **t**. Sin embargo, la barrera de energía de Gibbs para la etapa de reorganización intermolecular del alquino **TS(144_w-145_w)** se mantiene casi inalterada cuando se compara con el sistema de referencia **t**, a 9.5 kcal·mol⁻¹ por

encima del sistema **21** + **w**, mientras que la barrera correspondiente a la ruta *exo* **TS(138_w-139_w)** disminuye 1.0 kcal·mol⁻¹ respecto al mismo, quedando a 9.9 kcal·mol⁻¹ sobre los reactivos. De esta forma, parecer ser que la sustitución simultánea en el alquino y la posición propargílica del enino hace aún más competitivas las rutas *exo* y *endo*, por lo que con este tipo de eninos se esperaría una mezcla de dienos.

También se propuso evaluar los efectos de grupos electroatrayentes en las posiciones del fragmento alquino y en la posición propargílica. Es el caso de los eninos **y** y **z**. La sustitución del grupo -CH₃ por un grupo -CF₃ en **y** prácticamente no tiene efecto sobre la etapa de reorganización del alquino en la ruta *endo*, sin embargo, disminuye por casi 2.0 kcal·mol⁻¹ dicha barrera en la ruta *exo*, de forma que en este caso dicha ruta está ligeramente favorecida respecto a la ruta *endo*, contrariamente a lo que sucede con el enino **t**. Este hecho indica que otros factores, diferentes a los estéricos, juegan un papel importante en la selectividad de la reacción. En el caso del enino **z**, la sustitución de dos grupos fluoruros en la posición propargílica tiene un efecto más pronunciado en la eficiencia de los dos mecanismos. Para este enino, las barreras de reorganización del alquino **TS(138_z-139_z)** y **TS(144_z-145_z)** son más altas en energía que aquellas correspondientes al enino **t**. Sin embargo, dicha desestabilización es mayor en el caso de la ruta *exo*, y la diferencia entre las barreras de energía de Gibbs de ésta y la ruta *endo* llega a ser de 3.0 kcal·mol⁻¹, por lo cual se puede establecer que la presencia de grupos electroatrayentes en la posición propargílica favorecen la formación más rápida del dieno *endo*. De esta forma, parece ser que las variaciones energéticas inducidas por la presencia de sustituyentes fluoruros son esencialmente opuestas a aquellas de los grupos metilos en las mismas posiciones. Por esta razón, los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que, a parte de los factores estéricos, factores electrónicos pueden jugar un papel importante en la selectividad de la reacción.

Para corroborar esta hipótesis y teniendo en cuenta que los grupos fluoruros presentan algunas particularidades (son σ atractores y π dadores) se estudió el enino **aa**, el cual tiene dos grupos cianuros en la posición propargílica, de tal forma que se pueda observar si el efecto de estos grupos es el mismo que el de los grupos fluoruro.

Como se observa en la Tabla 6.2, las energías de los estados de transición de la etapa de reorganización del alquino **TS(138_{aa}-139_{aa})** y **TS(144_{aa}-145_{aa})** siguen la misma tendencia que las del enino **z**, es decir, la formación del dieno *endo* es más rápida que la formación el isómero *exo*. Este resultado refuerza la idea de que los factores electrónicos tienen un profundo efecto en la selectividad *exo/endo* de las reacciones RCEYM.

Por último se estudió el enino **bb**, el cual presenta un alquino terminal y grupos fluoruros en la posición propargílica. En este caso se pretende observar si el efecto de grupos electroatrayentes en la posición propargílica, como los grupos fluoruros, de favorecer la ruta *endo* sobre la *exo*, se mantiene aun cuando se trata de alquinos terminales (no sustituidos), los cuales tienden a favorecer la ruta *exo* (compárese la etapa de reorganización intermolecular del alquino de los eninos **q**, **r** con **bb**). Como se observa, para el enino **bb** la barrera energética de reorganización del alquino **TS(138_{bb}-139_{bb})** llega a ser alrededor de $1.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ más baja que la correspondiente a la ruta *endo*. Aunque esta diferencia es pequeña muestra una tendencia bien clara, y es que el efecto de la sustitución en el alquino es más importante para la selectividad que la sustitución y la naturaleza del sustituyente en la posición propargílica. Así, se podría esperar una formación más rápida del isómero *exo*.

Para todas las rutas y sustratos estudiados se han encontrado diferencias pequeñas en energía, las cuales pueden estar influenciadas por diversos factores, tales como interacciones catalizador-sustrato, entropía, fuerzas de dispersión, efecto de solvente, entre otras. De esta manera se hace complicado explicar el origen de dichas sutiles diferencias. Sin embargo, se pueden trazar dos conclusiones importantes a partir de los resultados obtenidos. Primero, los eninos con alquenos 1,1-disustituidos prefieren reaccionar a través del mecanismo *yne-then-ene*, en cualquiera de los dos modos (*exo* o *endo*). Y segundo, la preferencia por un isómero u otro en la ruta *yne-then-ene* depende de los sustituyentes cercanos al fragmento alquino. De esta forma, los eninos con alquinos terminales (y el fragmento alqueno 1,1-disustituido) prefieren reaccionar con el carbeno **21** a través de la ruta *exo-yne-then-ene*, independiente de la naturaleza del sustituyentes en la posición propargílica. Esto se puede comprobar al

observar la selectividad de la ruta *yne-then-ene* para el enino **q**, el cual tiene grupos electrodonadores en dicha posición, y para el enino **bb**, el cual presenta grupos electroatrayentes en la misma posición.

Por otra parte, para los eninos con fragmentos alquinos internos la selectividad *exo/endo* depende de factores tanto estéricos como electrónicos. Los sustituyentes electrodonadores voluminosos en el alquino parecen favorecer ligeramente la ruta *endo* (**v**), mientras que electrodonadores más pequeños hacen que las rutas *exo* y *endo* sean más competitivas entre sí (**s** y **t**). El mismo efecto producen los grupos electroatrayentes pequeños (**y**), aunque la altura de la barrera de reorganización del alquino es ligeramente más baja para el producto *exo*. Por último, la combinación de grupos electrodonadores pequeños en el fragmento alquino y grupos electroatrayentes en la posición propargílica (**z** y **aa**) favorecen la formación del dieno *endo*. Este resultado concuerda con el único reporte en la literatura sobre la formación mayoritaria del isómero *endo* a partir de un enino con el alqueno 1,1-disustituido y el alquino sustituido con un grupo acetato (89).

6.6. Conclusiones

El estudio de la fase del ciclo catalítico RCEYM dentro de la metátesis intramolecular de eninos es importante pues proporciona detalles acerca de la reactividad de la reacción y las preferencias sobre un producto u otro. De los resultados descritos en este capítulo se pueden delinear las conclusiones siguientes.

En primer lugar, el estudio detallado de los mecanismos *ene-then-yne*, *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* de los carbenos **14_a** y **21** con el enino modelo **a** demostró que esta etapa (el ciclo catalítico) del proceso de metátesis global es bastante más rápida que el proceso de activación descrito en el capítulo 4 de esta tesis, y que es este último el que dicta la velocidad global del proceso. Igualmente, los cálculos sugieren que la reacción RCEYM con dicho enino produce el dieno *exo* más rápidamente que el isómero *endo*, y que la ruta preferida de la reacción es la ruta *exo-yne-then-ene*.

Cabe resaltar que los 3 mecanismos estudiados presentan energías similares y que probablemente la metodología empleada desfavorece ligeramente la ruta *ene-then-yne*.

Por otra parte, se estudiaron los dos posibles procesos de interconversión entre las especies activas **14_a** y **21** con el enino **a**. Los cálculos mostraron que la conversión **14_a** → **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* es posible pues presenta una barrera energética global comparable a la del ciclo catalítico *ene-then-yne* del mismo carbeno. Por lo tanto, se esperaría una población de especies **21** más abundante en el medio de reacción, lo que llevaría a pensar que el mecanismo *yne-then-ene* es más probable que ocurra. En contraste, la conversión **21** → **14_a** a través del mecanismo *ene-then-yne* parece menos favorable pues presenta una barrera energética global mucho más alta que la de los ciclos catalíticos *exo/endo-yne-then-ene* a partir de **21**.

El estudio de los mecanismos *ene-then-yne*, *exo-yne-then-ene* y *endo-yne-then-ene* con eninos sustituidos reveló que la sustitución en el fragmento alqueno previene la ruta *ene-then-yne*, por lo cual los eninos con alquenos 1,1-disustituidos preferirán reaccionar a través del mecanismo *yne-then-ene* en cualquiera de sus dos modos. Los eninos con alquinos terminales prefieren reaccionar con carbenos de rutenio a través del mecanismo *exo-yne-then-ene*, por lo cual el isómero *exo* se producirá en mayor abundancia, incluso si la ruta *ene-then-yne* está desfavorecida. En cambio, la presencia de sustituyentes en el fragmento alquino favorece la ruta *endo* de forma que las barreras energéticas de los modos *exo* y *endo* del mecanismo *yne-then-ene* se acercan, y por tanto, los eninos con alquinos internos pueden producir potencialmente los dos dienos isómeros. Por último, la formación mayoritaria del isómero *endo* podría darse con eninos que posean grupos electrodonadores pequeños en el fragmento alquino y grupos electroatrayentes en la posición propargílica.

7

Conclusiones generales y perspectivas a futuro

En esta tesis doctoral se ha llevado a cabo un extensivo trabajo sobre procesos derivados de la metátesis de olefinas, específicamente la metátesis de eninos en su versión intramolecular (RCEYM) y la metátesis de dienos (RCDEM). En particular, se estudiaron las tres etapas relevantes en el mecanismo de metátesis: la activación del precatalizador, su recuperación y, finalmente, el ciclo catalítico productivo (para la reacción RCEYM). Las conclusiones específicas de cada etapa estudiada del proceso de metátesis se dieron al final del correspondiente capítulo. Por esto, en este apartado solo se mencionarán las conclusiones más generales emanadas de los procesos considerados, junto con algunas perspectivas.

El estudio de los procesos de activación de diversos precatalizadores de tipo Grubbs-Hoveyda reveló que, de los tres mecanismos propuestos (asociativo, disociativo e intercambio), el mecanismo asociativo es el más desfavorable cinéticamente. Entre tanto, el mecanismo disociativo presentó las barreras de energía más bajas, mientras que el de intercambio presentó barreras intermedias entre los dos primeros. De considerable importancia resultó el hecho de que, independientemente de la olefina considerada y el mecanismo por el cual transcurra la activación, la etapa que define la velocidad global del proceso es la etapa final del proceso de metátesis cruzada, esto es, *la disociación del ligando Hoveyda*. Asimismo, se encontró que esta etapa siempre es la más alta de todo el mecanismo de activación para sistemas catalíticos derivados del precatalizador de Grubbs-Hoveyda nativo. A este respecto, las diferencias en actividad de estos derivados respecto al precursor sin sustituyentes se pudieron racionalizar en base a la modulación de la barrera de disociación del ligando Hoveyda por parte de los sustituyentes en dicho ligando, encontrándose razonable acuerdo con las tendencias experimentales.

En el caso de los procesos de recuperación de diversos precursores de tipo Grubbs-Hoveyda en reacciones RCEYM y RCDEM, se encontró que el *efecto boomerang* es posible termodinámicamente y cinéticamente. Por su parte, el proceso de activación de estos precursores resultó ser el proceso más difícil cinéticamente, por lo cual parece ser que los grados de recuperación de dichos precursores podrían estar limitados por una activación incompleta. Sin embargo, se necesitan experimentos en las mismas

condiciones para poder llevar a cabo una mejor comparación y poder establecer con certeza si los diferentes grados de recuperación están correlacionados con la activación del precursor.

Por último, el estudio del ciclo catalítico para la reacción RCEYM reveló que el ciclo catalítico es *per se* muy rápido. La reactividad intrínseca de un enino modelo sin sustituyentes frente los carbenos activos reveló que la vía *exo-yne-then-ene* es la vía favorecida. Sin embargo, la inclusión de sustituyentes en diferentes posiciones del esqueleto del enino afecta de manera significativa la selectividad *exo/endo* de la reacción. Por ejemplo, se encontró que eninos con alquenos 1,1-disustituidos desfavorecen la vía de ciclación *ene-then-yne*, y que los eninos con fragmentos alquinos terminales prefieren reaccionar a través de la ruta *exo-yne-then-ene*. Asimismo se encontró que la presencia de sustituyentes en el alquino desfavorece la ruta *exo-yne-then-ene* y por tanto las vías *exo* y *endo-yne-then-ene* se vuelven competitivas. Finalmente, se encontró que los efectos electrónicos juegan un papel importante en la selectividad. En particular, la mejor manera de preparar el isómero *endo* es a través de eninos con grupos electrodonadores en el fragmento alquino y grupos electroatrayentes en la posición propargílica. Sería de gran interés verificar esta propuesta computacional mediante experimentos pertinentes.

En cuanto a la reciclabilidad, los cálculos realizados en esta tesis están seriamente limitados por las diferentes condiciones experimentales de los estudios de recuperación. Por esto, es necesario un estudio sistemático y muy completo en el cual se tengan en cuenta las cargas catalíticas, datos de contaminación de los productos con el metal, datos de recuperación y de posibles reacciones secundarias. A su vez, se necesitan condiciones homogéneas de tiempos de reacción, solvente, métodos instrumentales para recuperar el precursor, etc. Este sería un buen punto de partida para aclarar las dudas suscitadas en la literatura acerca de la operatividad del *efecto boomerang*.

Los resultados obtenidos en estos años de investigación son relevantes y contribuyen a entender mejor algunos fenómenos sobre los que hasta el momento no había respuesta definitiva. Sin embargo, quedan aún algunas 'asignaturas pendientes' que pueden ayudar a extender el alcance de esta tesis y de esta manera contestar algunas preguntas o complementar los resultados obtenidos aquí.

En particular, se necesitan incluir modelos más realistas de los precursores de tipo Grubbs-Hoveyda, esto es, incluir en los modelos los sustituyentes reales tanto del catalizador como de las olefinas, así como incluir el efecto del solvente de forma explícita al menos en las etapas de coordinación de la olefina, disociación de la olefina e inserción del alquino. Esto probablemente requiere el uso de dinámicas moleculares. Igualmente, se necesitan incluir efectos estéricos más realistas en las olefinas reaccionantes (sustituyentes usados en los experimentos), de modo que se pueda identificar el papel de estos efectos en la energética de los tres procesos estudiados: activación, recuperación y ciclo catalítico. También es importante establecer protocolos apropiados para encontrar los estados de transición de coordinación de las olefinas estudiadas (tanto por el alqueno como por el alquino) al metilideno **21** y de esta manera observar qué peso tienen estos estados de transición en la energética de los ciclos catalíticos. Otro punto a considerar en aras de rigurosidad sería la modelización completa del mecanismo de intercambio para la activación de los precursores estudiados. Por otra parte, las evidencias cinéticas encontradas por Plenio (197) para los mecanismos disociativo e intercambio podrían corroborarse a través de modelos cinéticos e incluyendo el efecto de la concentración de la olefina en el cálculo de las constantes de velocidad.

Referencias

- (1) *Handbook of Metathesis*; Wiley-VCH: Weimheim, 2003; Vol. 1-3.
- (2) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 4490.
- (3) Ivin, K. J. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **1998**, *133*, 1.
- (4) Grubbs, R. H. *Angew Chem Int Ed Engl* **2006**, *45*, 3760.
- (5) Schrock, R. R. *Angew Chem Int Ed Engl* **2006**, *45*, 3748.
- (6) Chauvin, Y. *Angew Chem Int Ed Engl* **2006**, *45*, 3740.
- (7) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2005/. Consultado el 18 de Enero de 2012.
- (8) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin metathesis and metathesis polymerization*; Academic Press: London, 1997.
- (9) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc Chem Res* **2001**, *34*, 18.
- (10) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243.
- (11) Hoveyda, A. H.; Gillingham, D. G.; Van Veldhuizen, J. J.; Kataoka, O.; Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2004**, *2*, 8.
- (12) Astruc, D. *New Journal of Chemistry* **2005**, *29*, 42.
- (13) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew Chem Int Ed Engl* **2003**, *42*, 1900.
- (14) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117.
- (15) Clavier, H.; Grela, K.; Kirschning, A.; Mauduit, M.; Nalon, S. P. *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46*, 6786.
- (16) Schrock, R. R. *Olefin Metathesis by Well-Defined Complexes of Molybdenum and Tungsten*; Springer: Heidelberg, 1998.
- (17) Thayer, A. M. *Chemical & Engineering News* **2007**, *85*, 37.
- (18) Mol, J. C. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2004**, *213*, 39.
- (19) Lamarre, D.; Bailey, M.; Bolger, G.; Cameron, D.; Cartier, M.; Faucher, A. M.; Goudreau, N.; Kukolj, G.; Lagace, L.; Pause, A.; Rancourt, J.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y.; Llinas-Brunet, M. *Hepatology* **2002**, *36*, 279a.
- (20) Goudreau, N.; Brochu, C.; Cameron, D. R.; Duceppe, J. S.; Faucher, A. M.; Ferland, J. M.; Grand-Maitre, C.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69*, 6185.
- (21) Lamarre, D.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Beaulieu, P.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Bos, M.; Cameron, D. R.; Cartier, M.; Cordingley, M. G.; Faucher, A. M.; Goudreau, N.; Kawai, S. H.; Kukolj, G.; Lagace, L.; LaPlante, S. R.; Narjes, H.; Poupart, M. A.; Rancourt, J.; Sentjens, R. E.; St George, R.; Simoneau, B.; Steinmann, G.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y. S.; Weldon, S. M.; Yong, C. L.; Llinas-Brunet, M. *Nature* **2003**, *426*, 186.
- (22) Llinas-Brunet, M.; Bailey, M. D.; Bolger, G.; Brochu, C.; Faucher, A. M.; Ferland, J. M.; Garneau, M.; Ghio, E.; Gorys, V.; Grand-Maitre, C.; Halmos, T.; Lapeyre-Paquette, N.; Liard, F.; Poirier, M.; Rheaume, M.; Tsantrizos, Y. S.; Lamarre, D. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 1605.
- (23) Kawazu, K.; Nakajima, S.; Ariwa, M. *Experientia* **1979**, *35*, 1294.
- (24) Rojatkari, S. R.; Joshi, S. P.; Nagasampagi, B. A. *Neem and Environment, Vols 1 and 2* **1996**, 199.
- (25) Kinoshita, A.; Mori, M. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 8356.
- (26) Kinoshita, A.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 287.
- (27) Schneider, V.; Frolich, P. K. *Industrial and Engineering Chemistry* **1931**, *23*, 1405.
- (28) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development* **1964**, *3*, 170.
- (29) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Letters* **1967**, 3327.
- (30) Calderon, N. *Accounts of Chemical Research* **1972**, *5*, 127.
- (31) Herisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromolekulare Chemie* **1971**, *141*, 161.

- (32) Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. *Journal of the American Chemical Society* **1968**, *90*, 4133.
- (33) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *Journal of the American Chemical Society* **1972**, *94*, 2538.
- (34) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 3265.
- (35) Grubbs, R. H.; Carr, D. D.; Hoppin, C.; Burk, P. L. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98*, 3478.
- (36) Katz, T. J.; McGinnis, J. *Journal of the American Chemical Society* **1975**, *97*, 1592.
- (37) Katz, T. J.; Rothchild, R. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98*, 2519.
- (38) Katz, T. J.; McGinnis, J. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 1903.
- (39) Schrock, R. R. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, *96*, 6796.
- (40) Schrock, R.; Rocklage, S.; Wengrovius, J.; Rupprecht, G.; Fellmann, J. *Journal of Molecular Catalysis* **1980**, *8*, 73.
- (41) Wengrovius, J. H.; Sancho, J.; Schrock, R. R. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 3932.
- (42) Pruchnik, F. P. *Organometallic Chemistry of the Transition Elements*; Plenum Press: New York, 1990.
- (43) Fischer, E. O.; Maasbol, A. *Angewandte Chemie-International Edition* **1964**, *3*, 580.
- (44) Dewar, J. S. *Bulletin De La Societe Chimique De France* **1951**, *18*, C71.
- (45) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *Journal of the Chemical Society* **1953**, 2939.
- (46) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, *42*, 4592.
- (47) Rocklage, S. M.; Fellmann, J. D.; Rupprecht, G. A.; Messerle, L. W.; Schrock, R. R. *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 1440.
- (48) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; Dimare, M.; Oregan, M. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112*, 3875.
- (49) Solans-Monfort, X.; Clot, E.; Coperet, C.; Eisenstein, O. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 14015.
- (50) Poater, A.; Solans-Monfort, X.; Clot, E.; Coperet, C.; Eisenstein, O. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 8207.
- (51) Lee, Y. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J Am Chem Soc* **2009**, *131*, 10652.
- (52) Meek, S. J.; O'Brien, R. V.; Llaveria, J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2011**, *471*, 461.
- (53) Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Sattely, E. S.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2008**, *456*, 933.
- (54) Natta, G.; Dallasta, G.; Porri, L. *Makromolekulare Chemie* **1965**, *81*, 253.
- (55) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 3974.
- (56) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 100.
- (57) Huang, J. K.; Schanz, H. J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375.
- (58) Ackermann, L.; Furstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4787.
- (59) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *582*, 362.
- (60) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angewandte Chemie-International Edition* **1999**, *38*, 2416.
- (61) Huang, J. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 2674.
- (62) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Organic Letters* **1999**, *1*, 953.
- (63) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 2247.
- (64) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 3783.
- (65) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Organic Letters* **1999**, *1*, 1751.
- (66) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 791.

- (67) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122*, 8168.
- (68) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 9973.
- (69) Vorfalt, T.; Wannowius, K. J.; Thiel, V.; Plenio, H. *Chemistry-a European Journal* **2010**, *16*, 12312.
- (70) Grela, K.; Harutyunyan, S.; Michrowska, A. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 4038.
- (71) Michrowska, A.; Bujok, R.; Harutyunyan, S.; Sashuk, V.; Dolgonos, G.; Grela, K. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 9318.
- (72) Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, *41*, 2403.
- (73) Zaja, M.; Connon, S. J.; Dunne, A. M.; Rivard, M.; Buschmann, N.; Jiricek, J.; Blechert, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6545.
- (74) Dunne, A. M.; Mix, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2733.
- (75) Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 1840.
- (76) Endo, K.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 8525.
- (77) Keitz, B. K.; Endo, K.; Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 9686.
- (78) Schuster, M.; Blechert, S. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1997**, *36*, 2037.
- (79) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 11360.
- (80) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Progress in Polymer Science* **2007**, *32*, 1.
- (81) Buchmeiser, M. R. *Chem Rev* **2000**, *100*, 1565.
- (82) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Accounts of Chemical Research* **1995**, *28*, 446.
- (83) Katz, T. J.; Sivavec, T. M. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 737.
- (84) Trost, B. M.; Tanoury, G. J. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 1636.
- (85) Trost, B. M.; Trost, M. K. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 1850.
- (86) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsteen, K. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 5294.
- (87) Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis-Stuttgart* **1993**, 824.
- (88) Garcia-Fandino, R.; Castedo, L.; Granja, J. R.; Cardenas, D. J. *Dalton Transactions* **2007**, 2925.
- (89) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, *344*, 678.
- (90) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Chemical Communications* **2001**, 1258.
- (91) Dieltiens, N.; Moonen, K.; Stevens, C. V. *Chemistry-a European Journal* **2007**, *13*, 203.
- (92) Lloyd-Jones, G. C.; Margue, R. G.; de Vries, J. G. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 7442.
- (93) Lippstreu, J. J.; Straub, B. F. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 7444.
- (94) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020.
- (95) Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 6082.
- (96) Nunez-Zarur, F.; Solans-Monfort, X.; Rodriguez-Santiago, L.; Pleixats, R.; Sodupe, M. *Chemistry-a European Journal* **2011**, *17*, 7506.
- (97) Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 2955.
- (98) Tsuji, J.; Hashiguchi, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **1981**, *218*, 69.
- (99) Plugge, M. F. C.; Mol, J. C. *Synlett* **1991**, 507.
- (100) Villemin, D. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 1715.
- (101) McReynolds, M. D.; Dougherty, J. M.; Hanson, P. R. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 2239.
- (102) Armstrong, S. K. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **1998**, 371.
- (103) Collins, S. K. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 5122.
- (104) Brik, A. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 1661.
- (105) Martin, W. H. C.; Blechert, S. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 1521.
- (106) Plumet, J.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2007**, *4*, 201.
- (107) Gaich, T.; Mulzer, J. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2005**, *5*, 1473.
- (108) Andersson, H.; Demaegdt, H.; Johnsson, A.; Vauquelin, G.; Lindeberg, G.; Hallberg, M.; Erdelyi, M.; Karlen, A.; Hallberg, A. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, 3779.

- (109) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chemical Reviews* **2004**, *104*, 2199.
- (110) van der Eide, E. F.; Piers, W. E. *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 571.
- (111) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem Rev* **2009**, *109*, 3783.
- (112) Monfette, S.; Fogg, D. E. *Green Metathesis Chemistry: Great Challenges in Synthesis, Catalysis and Nanotechnology* **2010**, 129.
- (113) Pandian, S.; Hillier, I. H.; Vincent, M. A.; Burton, N. A.; Ashworth, I. W.; Nelson, D. J.; Percy, J. M.; Rinaudo, G. *Chemical Physics Letters* **2009**, *476*, 37.
- (114) Watanuki, S.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 4129.
- (115) Watanuki, S.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 5062.
- (116) Watanuki, S.; Mori, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 5054.
- (117) Hoye, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. J. *Organic Letters* **1999**, *1*, 277.
- (118) Hillier, I. H.; Pandian, S.; Percy, J. M.; Vincent, M. A. *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 1061.
- (119) Cuevas, G.; Cortés, F. *Introducción a la Química Computacional*; Fondo de Cultura Económica: México, D. F., 2003.
- (120) Pople, J. A. "Foreword" en Encyclopedia of computational chemistry. Scheleyer, P. v. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaefer III, H. F.; Schreiner, P. R (Eds). John Wiley & Sons: Chichester, R. U. 1998. Vol I. p XI.
- (121) *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis*; Maseras, F.; Lledós, A., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2002; Vol. 25.
- (122) Hartree, D. R. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1928**, *24*, 89.
- (123) Roothaan, C. C. J. *Reviews of Modern Physics* **1951**, *23*, 69.
- (124) Hall, G. G. *Proceedings of the Royal Society of London Series a-Mathematical and Physical Sciences* **1951**, *205*, 541.
- (125) Slater, J. C. *Physical Review* **1930**, *36*, 0057.
- (126) Boys, S. F. *Proceedings of the Royal Society of London Series a-Mathematical and Physical Sciences* **1950**, *200*, 542.
- (127) Levine, I. N. *Química Cuántica*; 5 ed.; Pearson Educación: Madrid, 2001.
- (128) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*; 2 ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2004.
- (129) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; 2 ed.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2007.
- (130) Hellmann, H. *Journal of Chemical Physics* **1935**, *3*, 61.
- (131) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Physical Review B* **1964**, *136*, B864.
- (132) Kohn, W.; Sham, L. J. *Physical Review* **1965**, *140*, 1133.
- (133) Thomas, L. H. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1927**, *23*, 542.
- (134) Fermi, E. *Rend. Accad. Naz. Lincei* **1927**, *6*, 602.
- (135) Dirac, P. A. M. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society* **1930**, *26*, 376.
- (136) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Canadian Journal of Physics* **1980**, *58*, 1200.
- (137) Perdew, J. P.; Yue, W. *Physical Review B* **1986**, *33*, 8800.
- (138) Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Physical Review B* **1992**, *46*, 6671.
- (139) Becke, A. D. *Physical Review A* **1988**, *38*, 3098.
- (140) Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Physical Review B* **1988**, *37*, 785.
- (141) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chemical Physics Letters* **1989**, *157*, 200.
- (142) Perdew, J. P. *Physical Review B* **1986**, *33*, 8822.
- (143) Becke, A. D. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1996**, *74*, 995.
- (144) Becke, A. D.; Roussel, M. R. *Physical Review A* **1989**, *39*, 3761.
- (145) Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Physical Review Letters* **2003**, *91*.
- (146) Perdew, J. P.; Kurth, S.; Zupan, A.; Blaha, P. *Physical Review Letters* **1999**, *82*, 2544.
- (147) Van Voorhis, T.; Scuseria, G. E. *Journal of Chemical Physics* **1998**, *109*, 400.
- (148) Becke, A. D. *Journal of Chemical Physics* **1996**, *104*, 1040.
- (149) Becke, A. D. *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 1372.
- (150) Becke, A. D. *Journal of Chemical Physics* **1993**, *98*, 5648.
- (151) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98*, 11623.

- (152) Harvey, J. N. *Annual Reports Section "C" (Physical Chemistry)* **2006**, 102.
- (153) Niu, S. Q.; Hall, M. B. *Chemical Reviews* **2000**, 100, 353.
- (154) Cohen, A. J.; Mori-Sanchez, P.; Yang, W. T. *Chemical Reviews* **2012**, 112, 289.
- (155) Buhl, M.; Kabrede, H. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, 2, 1282.
- (156) Grimme, S.; Antony, J.; Schwabe, T.; Muck-Lichtenfeld, C. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, 5, 741.
- (157) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2009**, 11, 10757.
- (158) Piacenza, M.; Hyla-Kryspin, I.; Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2007**, 28, 2275.
- (159) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009**, 5, 324.
- (160) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Organic Letters* **2007**, 9, 1967.
- (161) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 157.
- (162) Fey, N.; Ridgway, B. M.; Jover, J.; McMullin, C. L.; Harvey, J. N. *Dalton Transactions* **2011**, 40, 11184.
- (163) Valero, R.; Costa, R.; Moreira, I. D. P. R.; Truhlar, D. G.; Illas, F. *Journal of Chemical Physics* **2008**, 128.
- (164) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, 120, 215.
- (165) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Physics* **2006**, 125.
- (166) Schultz, N. E.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Physical Chemistry A* **2005**, 109, 11127.
- (167) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Physics* **2005**, 123.
- (168) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Physical Chemistry A* **2005**, 109, 5656.
- (169) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2006**, 2, 364.
- (170) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Organic Letters* **2006**, 8, 5753.
- (171) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Chemical Physics Letters* **2011**, 502, 1.
- (172) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Physics* **2006**, 124.
- (173) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Physics* **2009**, 130.
- (174) Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2004**, 25, 1463.
- (175) Grimme, S. *Journal of Computational Chemistry* **2006**, 27, 1787.
- (176) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Chemical Reviews* **1999**, 99, 2161.
- (177) *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*; Mennucci, B.; Cammi, R., Eds.; John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2007.
- (178) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chemical Reviews* **2005**, 105, 2999.
- (179) Smith, P. E.; Pettitt, B. M. *Journal of Physical Chemistry* **1994**, 98, 9700.
- (180) Agren, H.; Mikkelsen, K. V. *Theochem-Journal of Molecular Structure* **1991**, 80, 425.
- (181) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. *Chemical Physics Letters* **1996**, 255, 327.
- (182) Klamt, A. *Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, 2224.
- (183) Truong, T. N.; Stefanovich, E. V. *Chemical Physics Letters* **1995**, 240, 253.
- (184) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. *Journal of Computational Chemistry* **2003**, 24, 669.
- (185) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *Journal of Chemical Physics* **1997**, 107, 3210.
- (186) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 749.
- (187) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2001**, 123, 6543.
- (188) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 10103.
- (189) Hong, S. H.; Wenzel, A. G.; Salguero, T. T.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, 129, 7961.
- (190) Vyboishchikov, S. E.; Buhl, M.; Thiel, W. *Chemistry-a European Journal* **2002**, 8, 3962.
- (191) Adlhart, C.; Chen, P. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 3496.
- (192) Cavallo, L. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, 124, 8965.
- (193) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chemistry-a European Journal* **2008**, 14, 7545.
- (194) Vorfalt, T.; Wannowius, K. J.; Plenio, H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2010**, 49, 5533.

- (195) Gatti, M.; Vieille-Petit, L.; Luan, X. J.; Mariz, R.; Drinkel, E.; Linden, A.; Dorta, R. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 9498.
- (196) Kuhn, K. M.; Bourg, J. B.; Chung, C. K.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 5313.
- (197) Thiel, V.; Hendann, M.; Wannowius, K. J.; Plenio, H. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134*, 1104.
- (198) Barbasiewicz, M.; Szadkowska, A.; Makal, A.; Jarzemska, K.; Wozniak, K.; Grela, K. *Chemistry-a European Journal* **2008**, *14*, 9330.
- (199) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; 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.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Laham, A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. 2003.
- (200) 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.; 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; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. In *Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT Wallingford CT*, 2009.
- (201) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J.; Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics* **1982**, *77*, 3654.
- (202) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics* **1972**, *56*, 2257.
- (203) Bergner, A.; Dolg, M.; Kuchle, W.; Stoll, H.; Preuss, H. *Molecular Physics* **1993**, *80*, 1431.
- (204) Kuchle, W.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Molecular Physics* **1991**, *74*, 1245.
- (205) Ehlers, A. W.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Gobbi, A.; Höllwarth, A.; Jonas, V.; Köhler, K. F.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chemical Physics Letters* **1993**, *208*, 111.
- (206) Harihara, P.; Pople, J. A. *Theoretica Chimica Acta* **1973**, *28*, 213.
- (207) Ugliengo, P.; Viterbo, D.; Chiari, G. *Zeitschrift Fur Kristallographie* **1993**, *207*, 9.
- (208) Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A. *Chemical Communications* **2008**, 6194.
- (209) Minenkov, Y.; Occhipinti, G.; Jensen, V. R. *Journal of Physical Chemistry A* **2009**, *113*, 11833.
- (210) Ashworth, I. W.; Hillier, I. H.; Nelson, D. J.; Percy, J. M.; Vincent, M. A. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 5428.
- (211) Stewart, I. C.; Benitez, D.; O'Leary, D. J.; Tkatchouk, E.; Day, M. W.; Goddard, W. A.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 1931.
- (212) Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 2643.
- (213) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 650.
- (214) Mclean, A. D.; Chandler, G. S. *Journal of Chemical Physics* **1980**, *72*, 5639.
- (215) Tsipis, A. C.; Orpen, A. G.; Harvey, J. N. *Dalton Transactions* **2005**, 2849.
- (216) Straub, B. F. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 5974.
- (217) Straub, B. F. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 204.
- (218) Occhipinti, G.; Bjorsvik, H. R.; Jensen, V. R. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 6952.

- (219) Occhipinti, G.; Jensen, V. R. *Organometallics* **2011**, *30*, 3522.
- (220) Poater, A.; Ragone, F.; Correa, A.; Szadkowska, A.; Barbasiewicz, M.; Grela, K.; Cavallo, L. *Chemistry-a European Journal* **2010**, *16*, 14354.
- (221) Diesendruck, C. E.; Tzur, E.; Ben-Asuly, A.; Goldberg, I.; Straub, B. F.; Lemcoff, N. G. *Inorganic Chemistry* **2009**, *48*, 10819.
- (222) Solans-Monfort, X.; Coperet, C.; Eisenstein, O. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 7750.
- (223) Solans-Monfort, X.; Pleixats, R.; Sodupe, M. *Chemistry-a European Journal* **2010**, *16*, 7331.
- (224) Suresh, C. H.; Koga, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 76.
- (225) Diver, S. T. *Coordination Chemistry Reviews* **2007**, *251*, 671.
- (226) Comunicación personal de los autores.
- (227) Nicola, T.; Brenner, M.; Donsbach, K.; Kreye, P. *Organic Process Research & Development* **2005**, *9*, 513.
- (228) Deshmukh, P. H.; Blechert, S. *Dalton Transactions* **2007**, 2479.
- (229) Buchmeiser, M. R. *New Journal of Chemistry* **2004**, *28*, 549.
- (230) Diesendruck, C. E.; Tzur, E.; Lemcoff, N. G. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2009**, 4185.
- (231) Sledz, P.; Mauduit, M.; Grela, K. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 2433.
- (232) Huo, C. D.; Chan, T. H. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 2977.
- (233) Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37*, 123.
- (234) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 1746.
- (235) Audic, N.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Guillemin, J. C. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 9248.
- (236) Clavier, H.; Audic, N.; Guillemin, J. C.; Mauduit, M. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 3585.
- (237) Yao, Q. W.; Sheets, M. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690*, 3577.
- (238) Yao, Q. W.; Zhang, Y. L. *Angewandte Chemie-International Edition* **2003**, *42*, 3395.
- (239) Yao, Q. W.; Zhang, Y. L. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 74.
- (240) Matsugi, M.; Curran, D. P. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 1636.
- (241) Nieczypor, P.; Buchowicz, W.; Meester, W. J. N.; Rutjes, F. P. J. T.; Mol, J. C. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 7103.
- (242) Halbach, T. S.; Mix, S.; Fischer, D.; Maechling, S.; Krause, J. O.; Sievers, C.; Blechert, S.; Nuyken, O.; Buchmeiser, M. R. *Journal of Organic Chemistry* **2005**, *70*, 4687.
- (243) Krause, J. O.; Lubbad, S. H.; Nuyken, O.; Buchmeiser, M. R. *Macromolecular Rapid Communications* **2003**, *24*, 875.
- (244) Krause, J. O.; Nuyken, O.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chemistry-a European Journal* **2004**, *10*, 777.
- (245) Yang, L. R.; Mayr, M.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chemistry-a European Journal* **2004**, *10*, 5761.
- (246) Vehlow, K.; Maechling, S.; Kohler, K.; Blechert, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 5267.
- (247) Schurer, S. C.; Gessler, S.; Buschmann, N.; Blechert, S. *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, *39*, 3898.
- (248) Hong, S. H.; Grubbs, R. H. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 3508.
- (249) Gallivan, J. P.; Jordan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 2577.
- (250) Mayr, M.; Mayr, B.; Buchmeiser, M. R. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 3839.
- (251) Mayr, M.; Buchmeiser, M. R.; Wurst, K. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, *344*, 712.
- (252) Mayr, M.; Wang, D. R.; Kroll, R.; Schuler, N.; Pruhs, S.; Furstner, A.; Buchmeiser, M. R. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 484.
- (253) Sussner, M.; Plenio, H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 6885.
- (254) Karame, I.; Boualleg, M.; Camus, J. M.; Maishal, T. K.; Alauzun, J.; Basset, J. M.; Coperet, C.; Corriu, R. J. P.; Jeanneau, E.; Mehdi, A.; Reye, C.; Veyre, L.; Thieuleux, C. *Chemistry-a European Journal* **2009**, *15*, 11820.

- (255) Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Cattoen, X.; Man, M. W. C. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2012**, *357*, 59.
- (256) Ahmed, M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Cramp, S. M.; Procopiou, P. A. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 8657.
- (257) Ahmed, M.; Arnauld, T.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Procopiou, P. A. *Synlett* **2000**, 1007.
- (258) Jafarpour, L.; Nolan, S. P. *Organic Letters* **2000**, *2*, 4075.
- (259) Jafarpour, L.; Heck, M. P.; Baylon, C.; Lee, H. M.; Mioskowski, C.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 671.
- (260) Randl, S.; Buschmann, N.; Connon, S. J.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 1547.
- (261) Elias, X.; Pleixats, R.; Man, M. W. C.; Moreau, J. J. E. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 751.
- (262) Elias, X.; Pleixats, R.; Man, M. W. C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6770.
- (263) Borja, G.; Pleixats, R.; Alibes, R.; Cattoen, X.; Man, M. W. C. *Molecules* **2010**, *15*, 5756.
- (264) Elias, X.; Pleixats, R.; Man, M. W. C.; Moreau, J. J. E. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 1701.
- (265) Grela, K.; Tryznowski, M.; Bieniek, M. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 9055.
- (266) Yao, Q. W. *Angewandte Chemie-International Edition* **2000**, *39*, 3896.
- (267) Connon, S. J.; Dunne, A. M.; Blechert, S. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 3835.
- (268) Fischer, D.; Blechert, S. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, *347*, 1329.
- (269) Yao, Q. W.; Motta, A. R. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 2447.
- (270) Varray, S.; Lazaro, R.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Organometallics* **2003**, *22*, 2426.
- (271) Kingsbury, J. S.; Garber, S. B.; Giftos, J. M.; Gray, B. L.; Okamoto, M. M.; Farrer, R. A.; Fourkas, J. T.; Hoveyda, A. H. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 4251.
- (272) Lee, B. S.; Namgoong, S. K.; Lee, S. G. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46*, 4501.
- (273) Connon, S. J.; Blechert, S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**, *12*, 1873.
- (274) Grela, K.; Kim, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 963.
- (275) Michrowska, A.; Gulajski, L.; Grela, K. *Chemical Communications* **2006**, 841.
- (276) Rix, D.; Caijo, F.; Laurent, I.; Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 4225.
- (277) Clavier, H.; Caijo, F.; Borre, E.; Rix, D.; Boeda, F.; Nolan, S. P.; Mauduit, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 4254.
- (278) Courchay, F. C.; Sworen, J. C.; Wagener, K. B. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8231.
- (279) Hansen, E. C.; Lee, D. S. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 9582.
- (280) Sohn, J. H.; Kim, K. H.; Lee, H. Y.; No, Z. S.; Ihee, H. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 16506.
- (281) Hansen, E. C.; Lee, D. S. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15074.
- (282) Hansen, E. C.; Lee, D. S. *Accounts of Chemical Research* **2006**, *39*, 509.
- (283) Kim, K. H.; Ok, T.; Lee, K.; Lee, H. S.; Chang, K. T.; Ihee, H.; Sohn, J. H. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 12027.
- (284) Clavier, H.; Correa, A.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chemistry-a European Journal* **2009**, *15*, 10244.
- (285) Sashuk, V.; Grela, K. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2006**, *257*, 59.
- (286) Grotevendt, A. G. D.; Lummiss, J. A. M.; Mastronardi, M. L.; Fogg, D. E. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 15918.
- (287) Imahori, T.; Ojima, H.; Yoshimura, Y.; Takahata, H. *Chemistry-a European Journal* **2008**, *14*, 10762.
- (288) Romero, P. E.; Piers, W. E. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 5032.
- (289) Romero, P. E.; Piers, W. E. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 1698.
- (290) Rowley, C. N.; van der Eide, E. F.; Piers, W. E.; Woo, T. K. *Organometallics* **2008**, *27*, 6043.
- (291) van der Eide, E. F.; Romero, P. E.; Piers, W. E. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 4485.

A

**Apéndice A. Información
complementaria del capítulo 4**

A1. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 4.4.4.

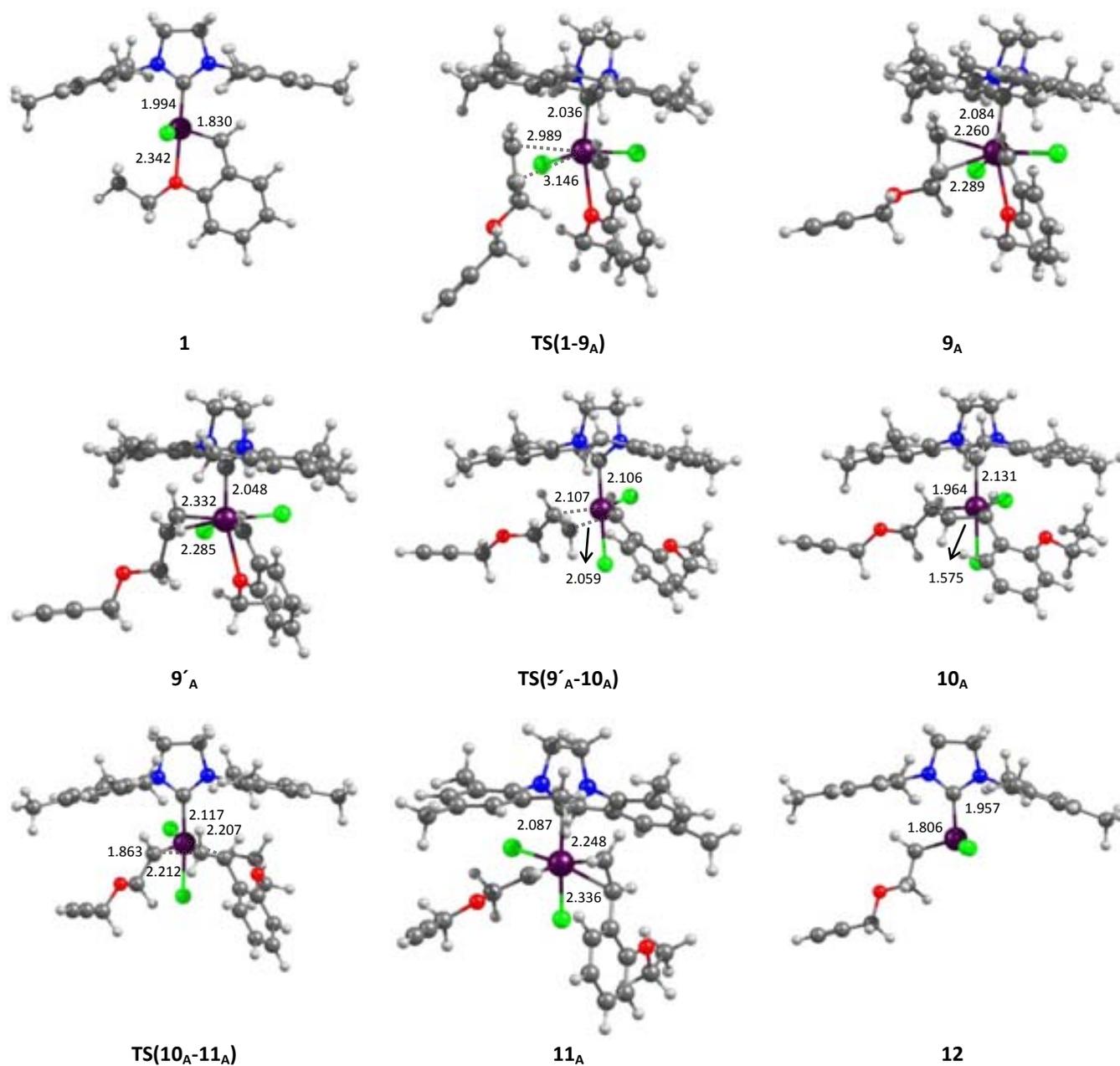


Figura A1.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS3 de los mínimos y estados de transición de la activación del pre-catalizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *asociativo* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

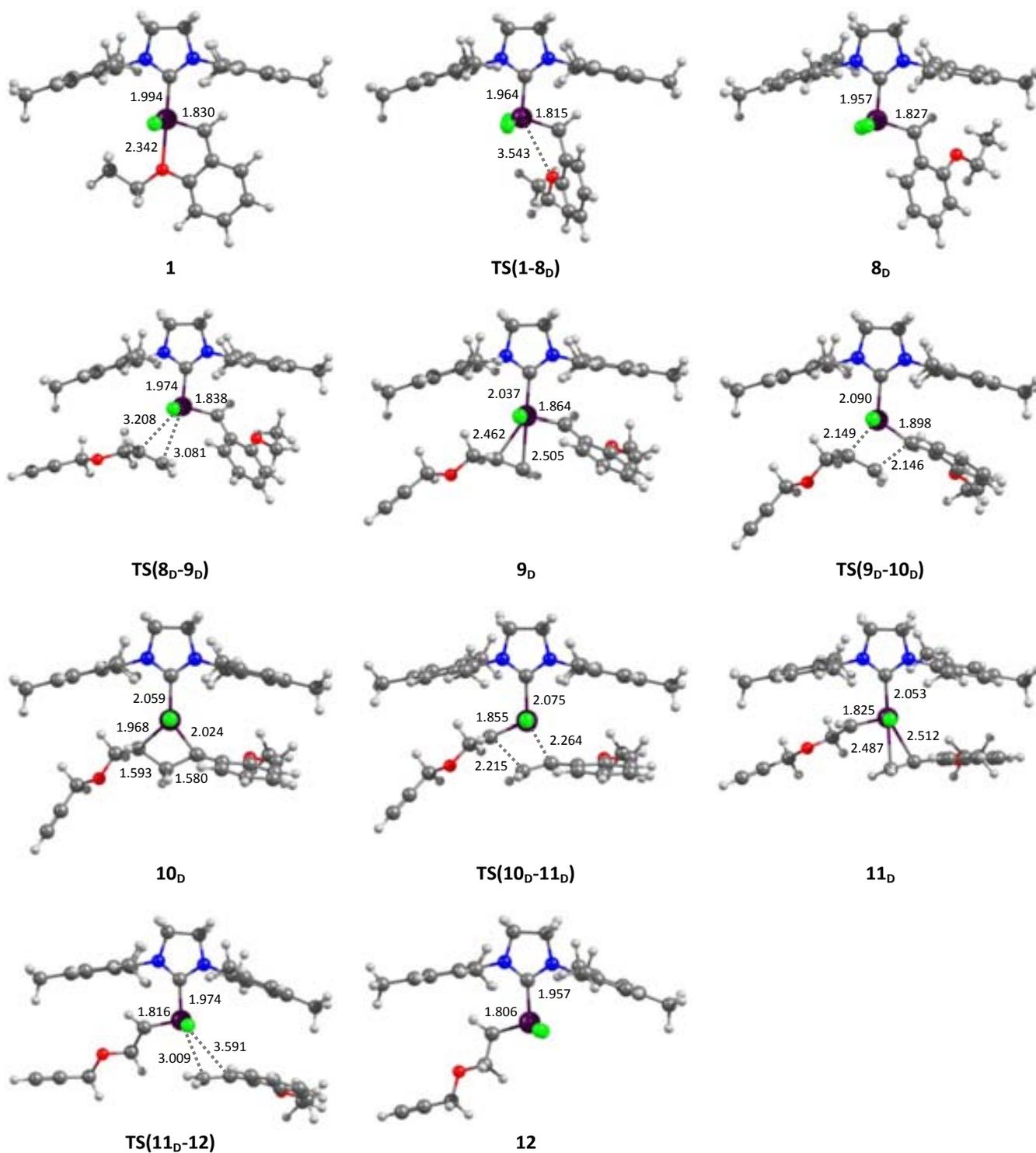


Figura A1.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS3 de los mínimos y estados de transición de la activación *ene-then-yne* del precatalizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *disociativo* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

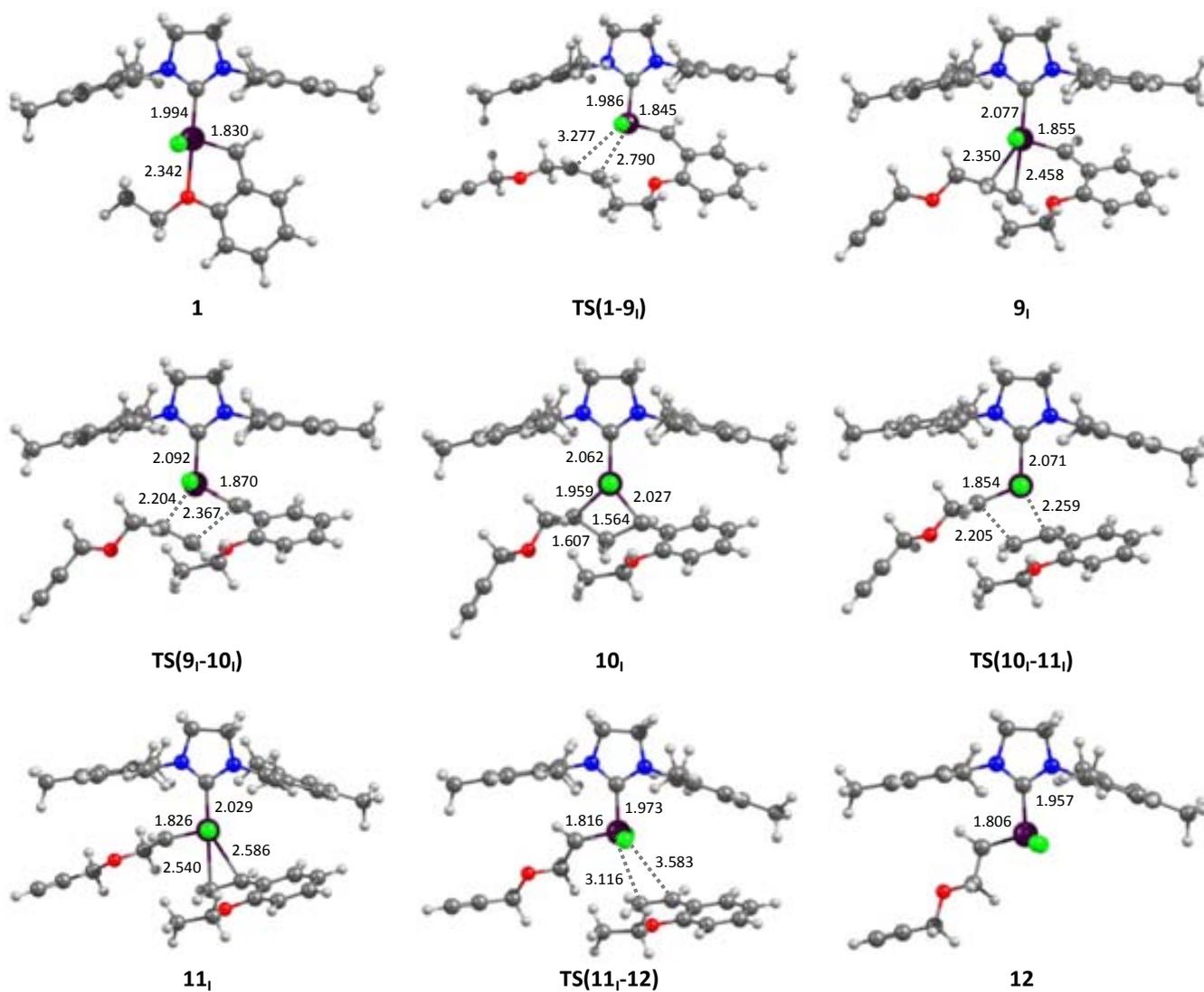


Figura A1.3. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS3 de los mínimos y estados de transición de la activación *ene-then-yne* del precatalizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *de intercambio* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

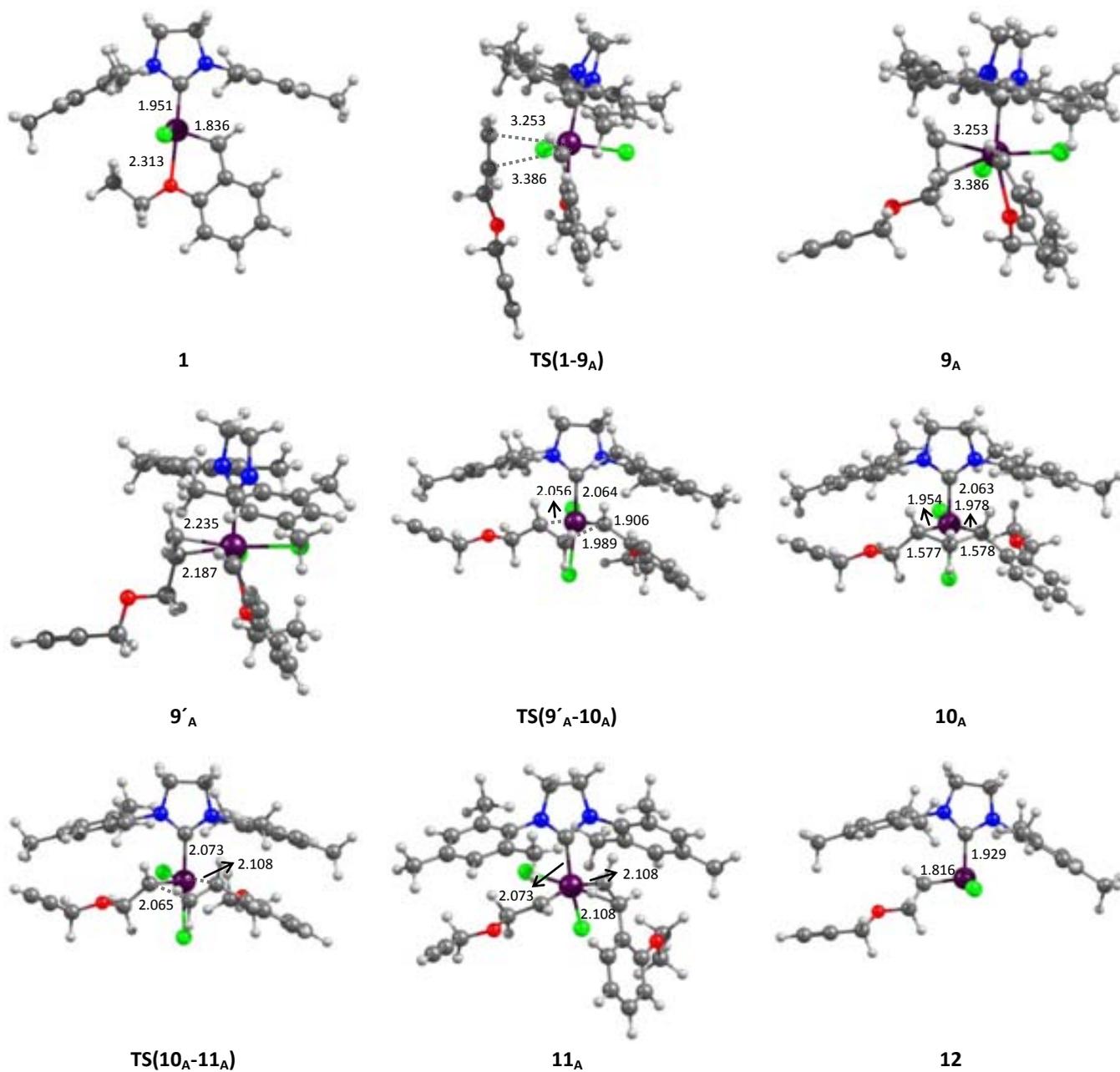


Figura A1.4. Estructuras optimizadas a nivel M06-L/BS1 de los mínimos y estados de transición de la activación del precatalizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *asociativo* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

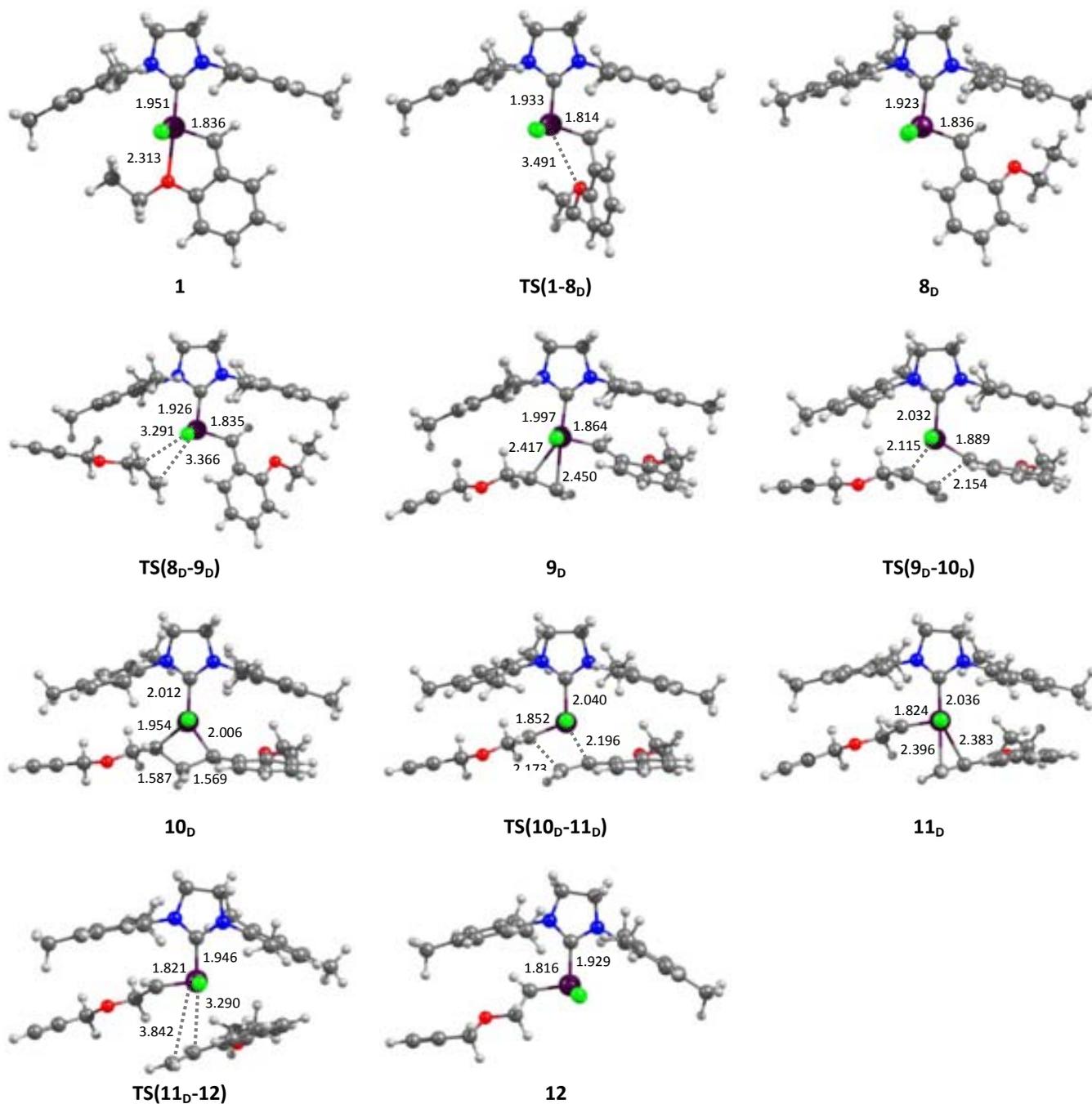


Figura A1.5. Estructuras optimizadas a nivel M06-L/BS1 de los mínimos y estados de transición de la activación *ene-then-yne* del precatalizador **1** con el enino a a través del mecanismo *dissociativo* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

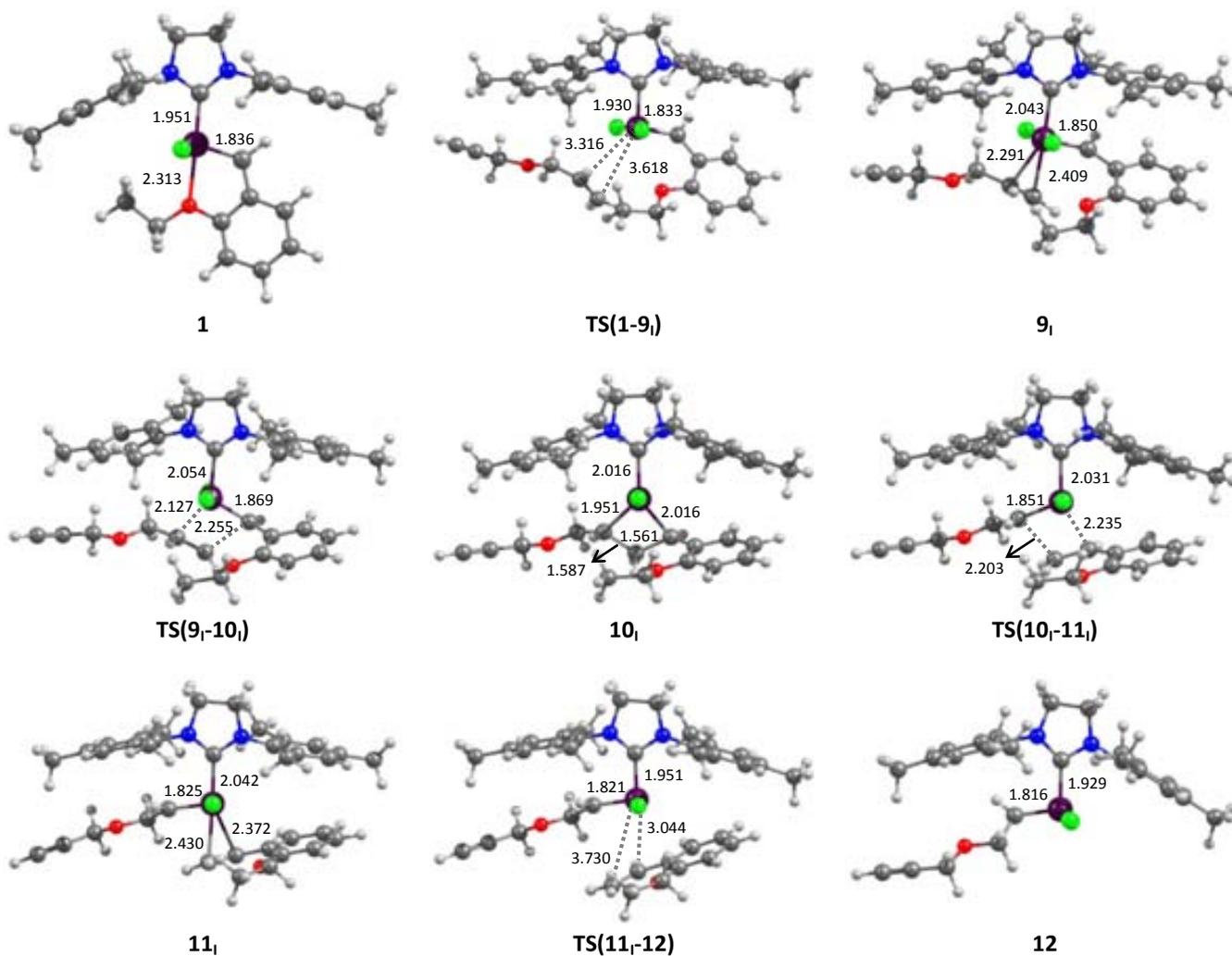


Figura A1.6. Estructuras optimizadas a nivel M06-L/BS1 de los mínimos y estados de transición de la activación *ene-then-yne* del precatalizador **1** con el enino **a** a través del mecanismo *de intercambio* siguiendo la ruta *ene-then-yne*. Distancias en Å

A2. Estructuras involucradas en el mecanismo descrito en la sección 4.4.5.

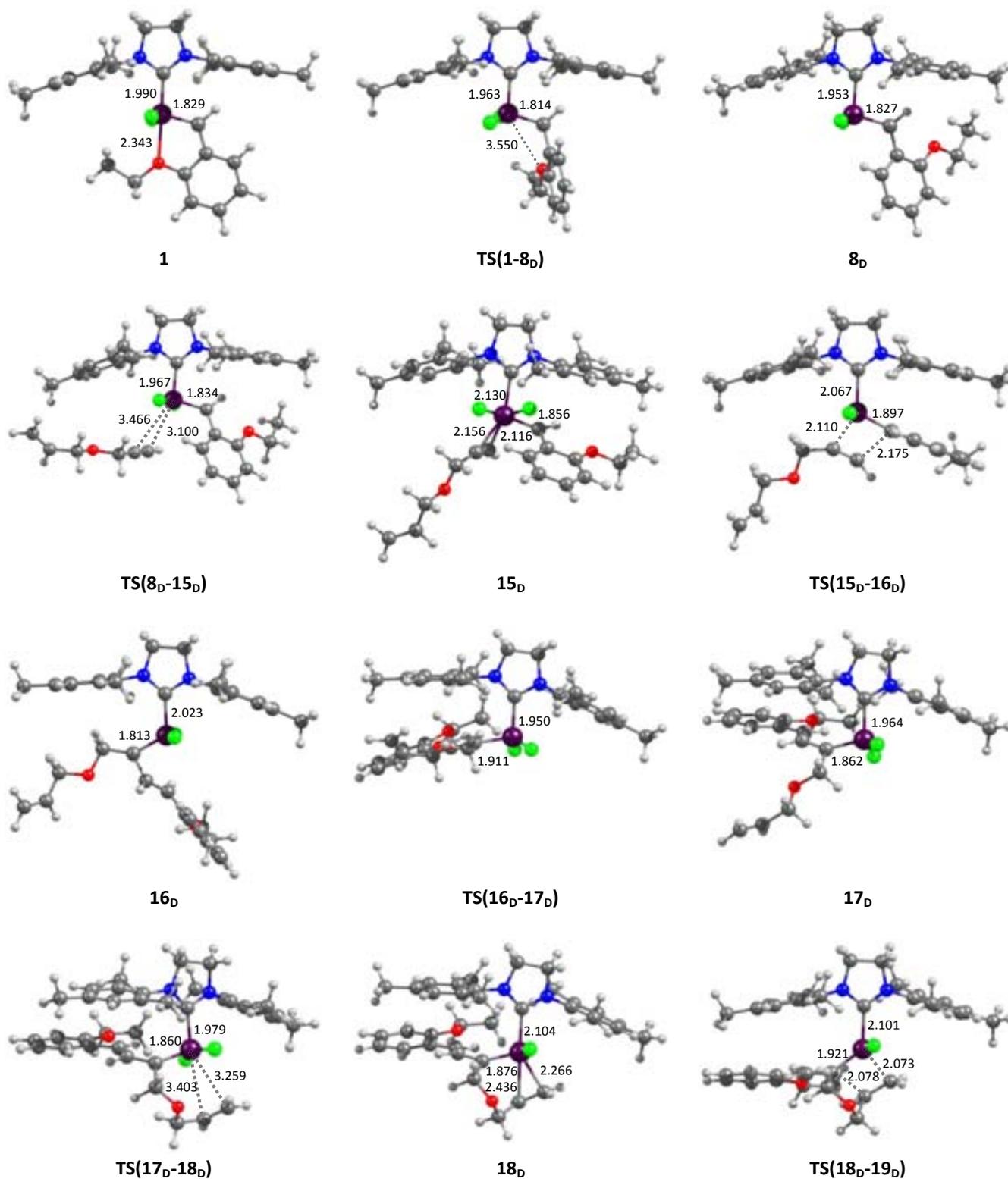


Figura A2.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *yne-then-ene* del precatalizador **1** con el enino **A**. Distancias en Å

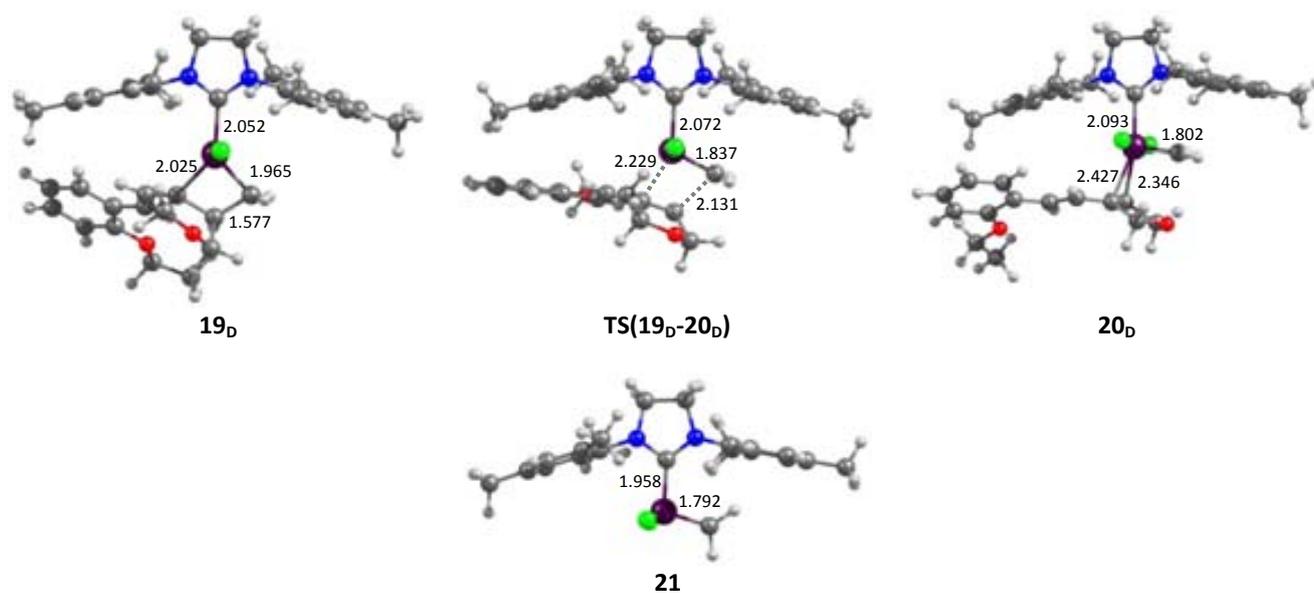


Figura A2.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *yne-then-ene* del precatalizador **1** con el enino **a**. Distancias en Å

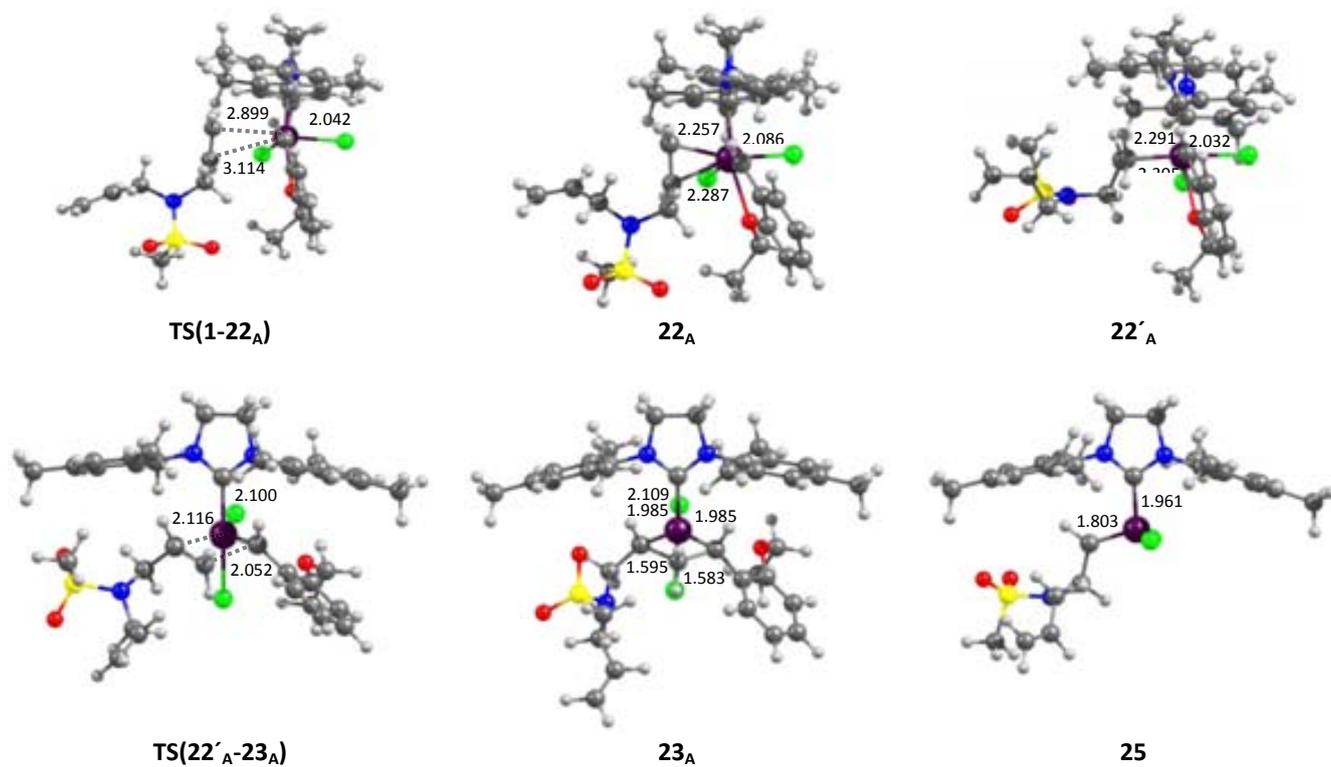
A3. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 4.4.6.

Figura A3.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **1** con el dieno **b** a través del mecanismo *asociativo*. Distancias en Å

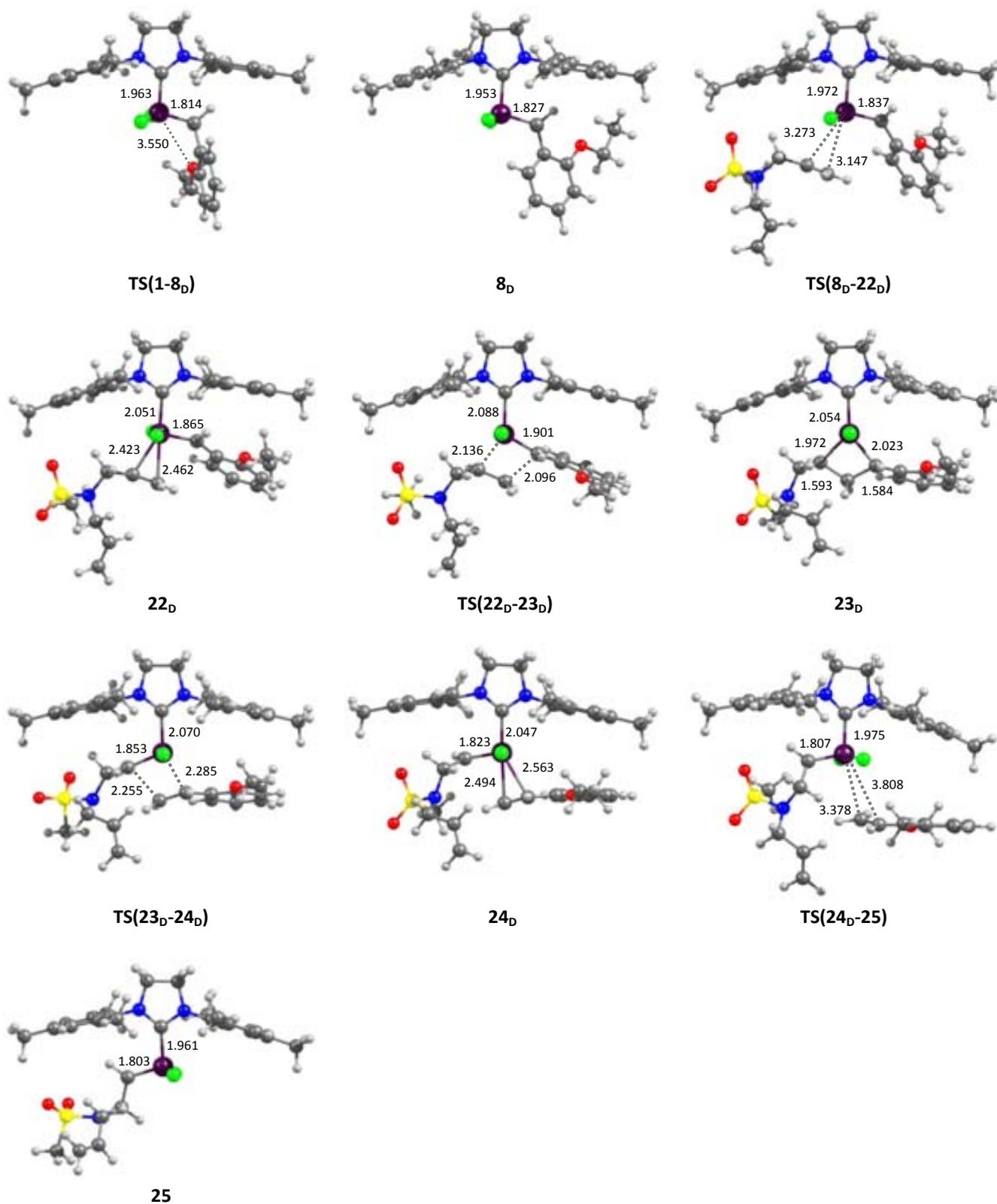


Figura A3.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **1** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

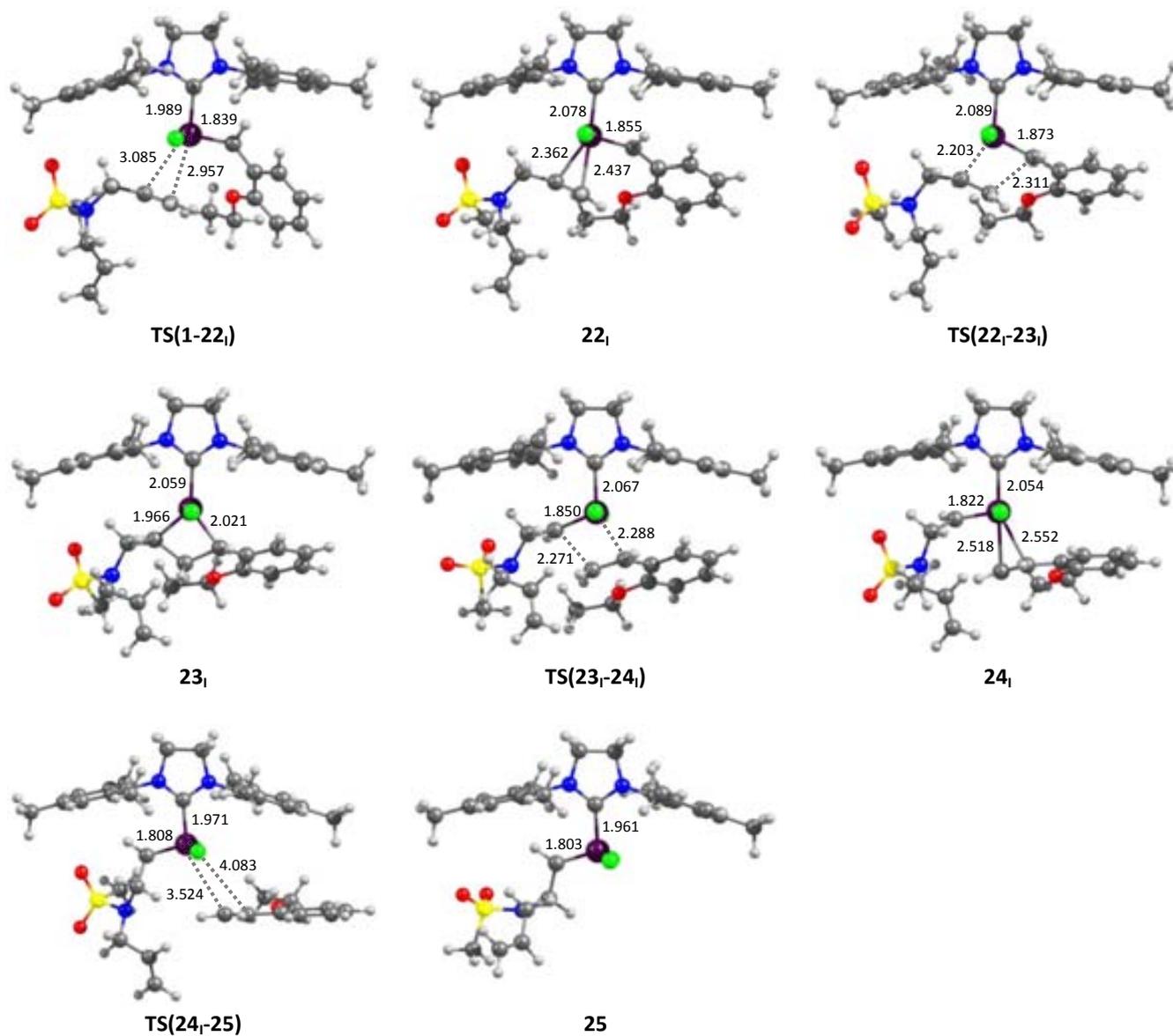


Figura A3.3. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **1** con el dieno **b** a través del mecanismo *de intercambio*. Distancias en Å

A4. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 4.4.7.

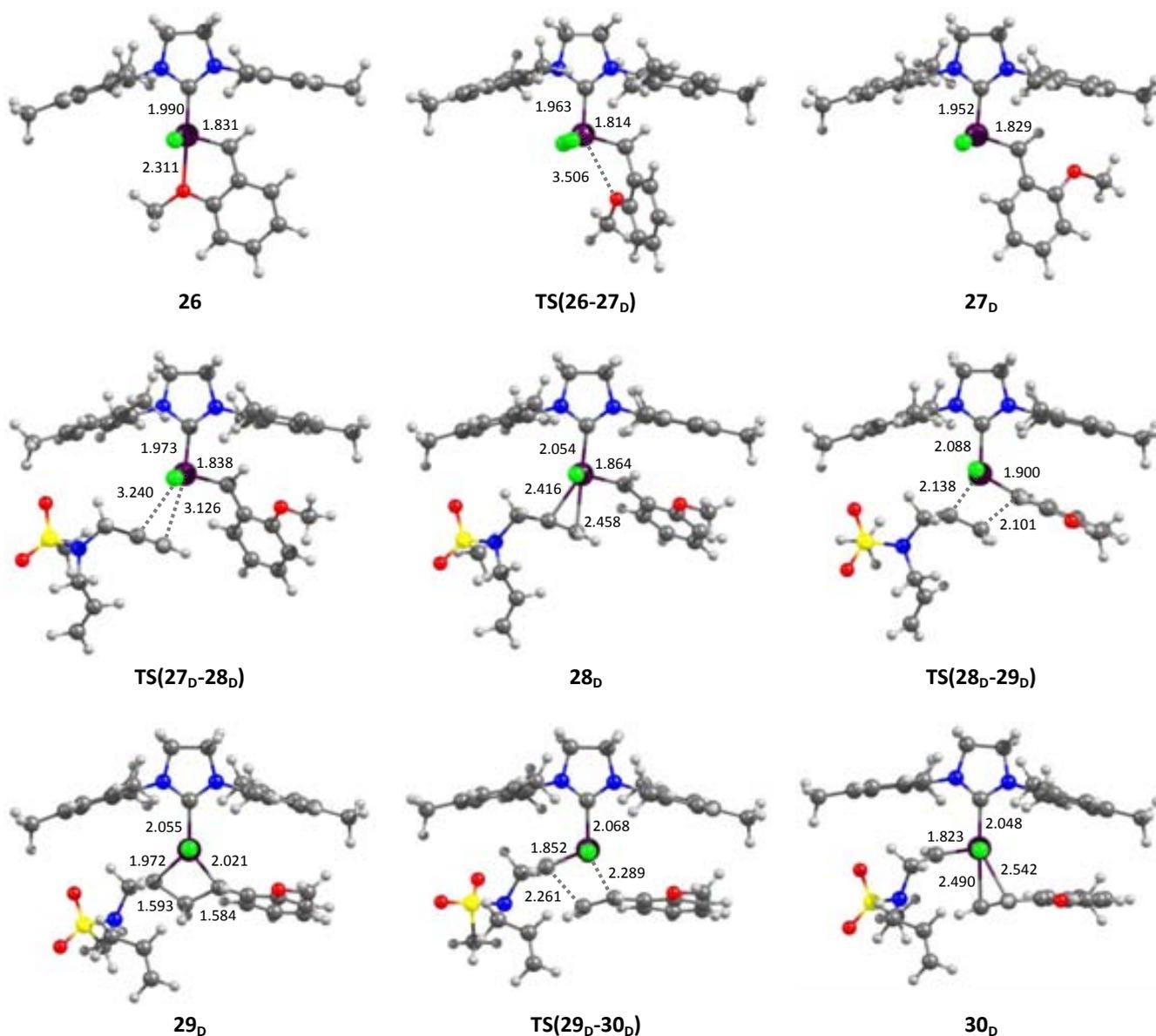


Figura A4.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **26** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

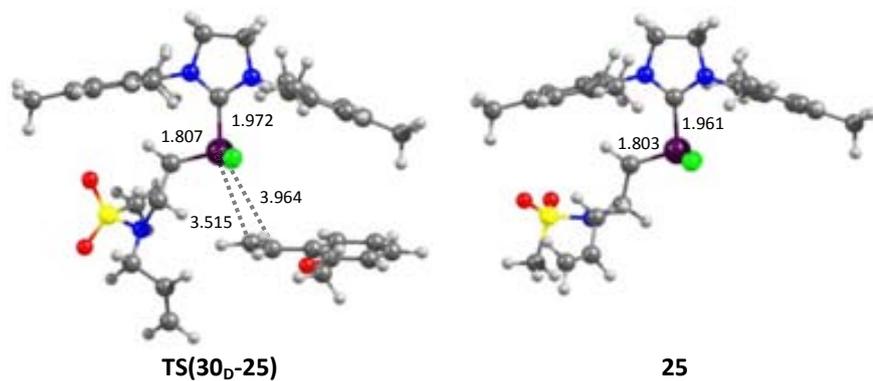


Figura A4.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso del proceso de activación del precatalizador **26** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

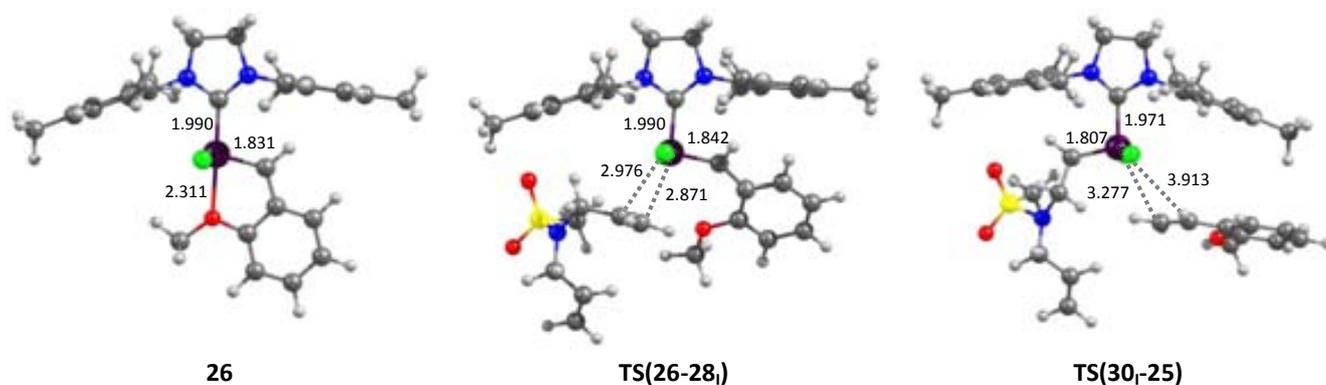


Figura A4.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los estados de transición de coordinación y disociación del ligando Hoveyda del proceso de activación del precatalizador **26** con el dieno **b** a través del mecanismo *de intercambio*. Distancias en Å

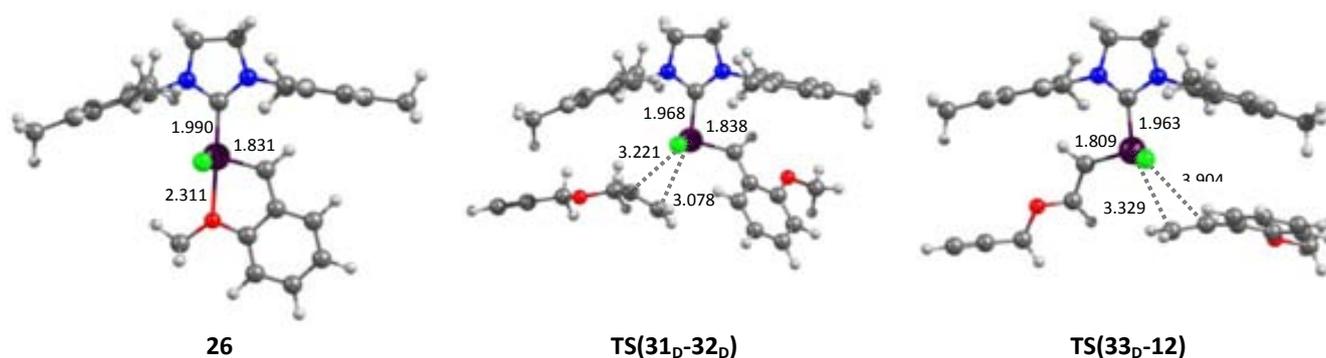


Figura A4.3. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los estados de transición de coordinación y disociación del ligando Hoveyda del proceso de activación del precatalizador **26** con el enino **a** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

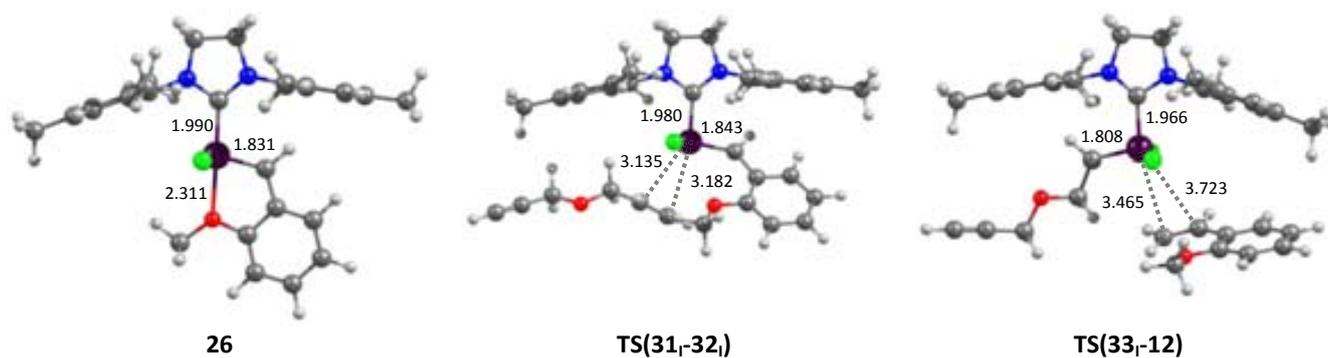


Figura A4.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los estados de transición de coordinación y disociación del ligando Hoveyda del proceso de activación del precatalizador **26** con el enino **a** a través del mecanismo *de intercambio*. Distancias en Å

A5. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 4.5.

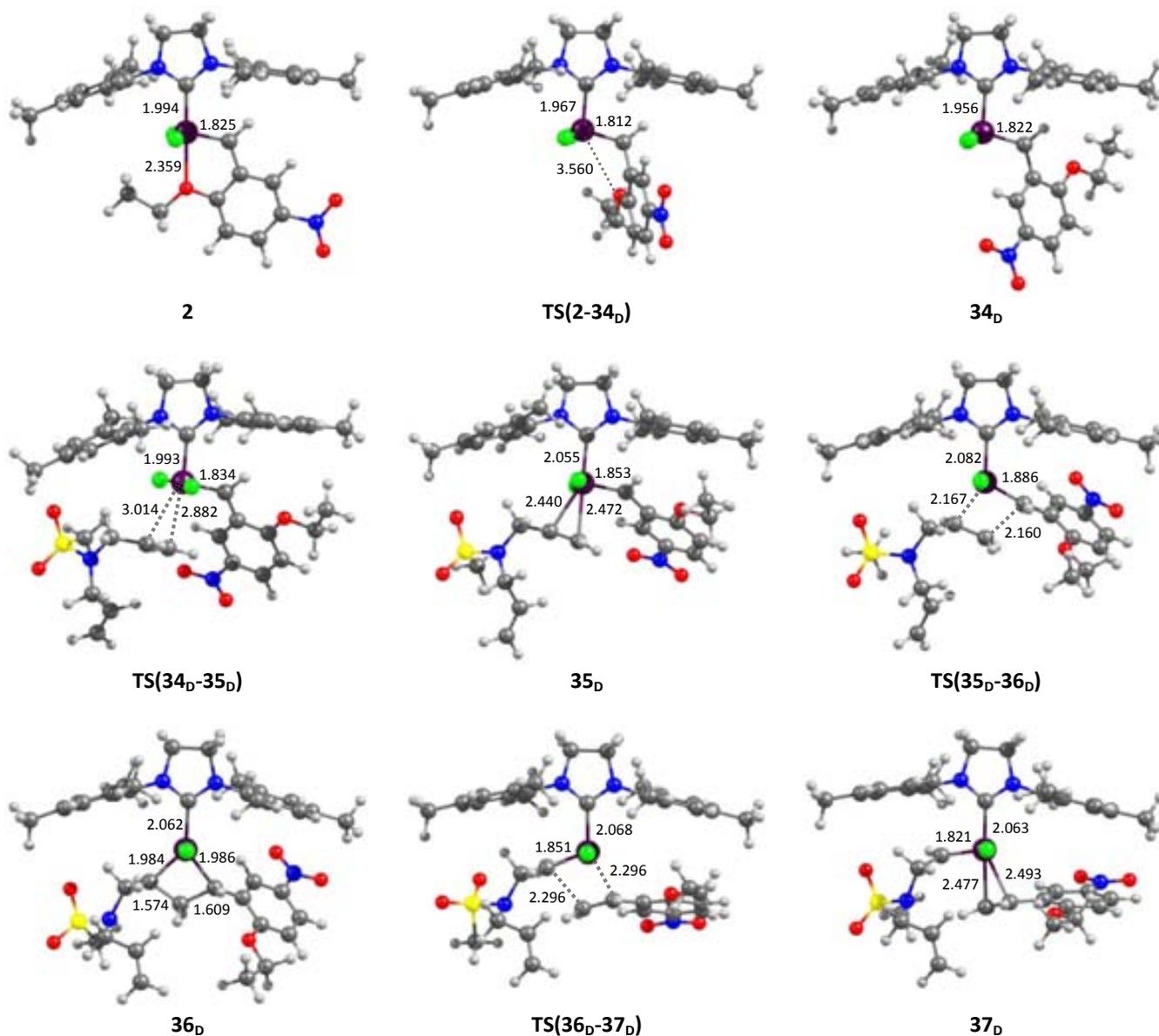


Figura A5.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **2** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

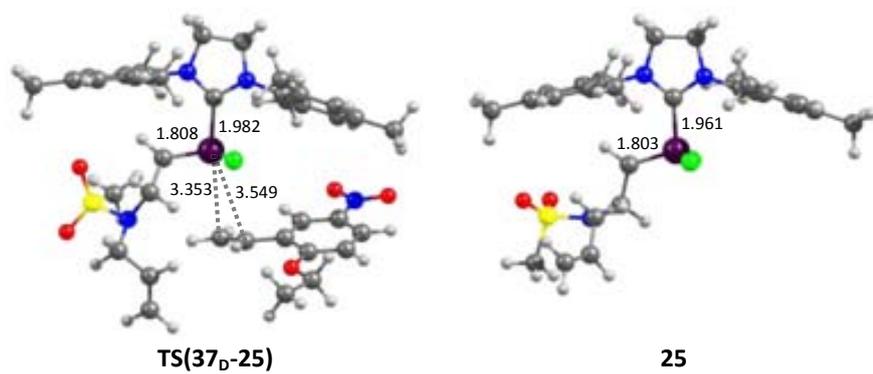


Figura A5.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **2** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

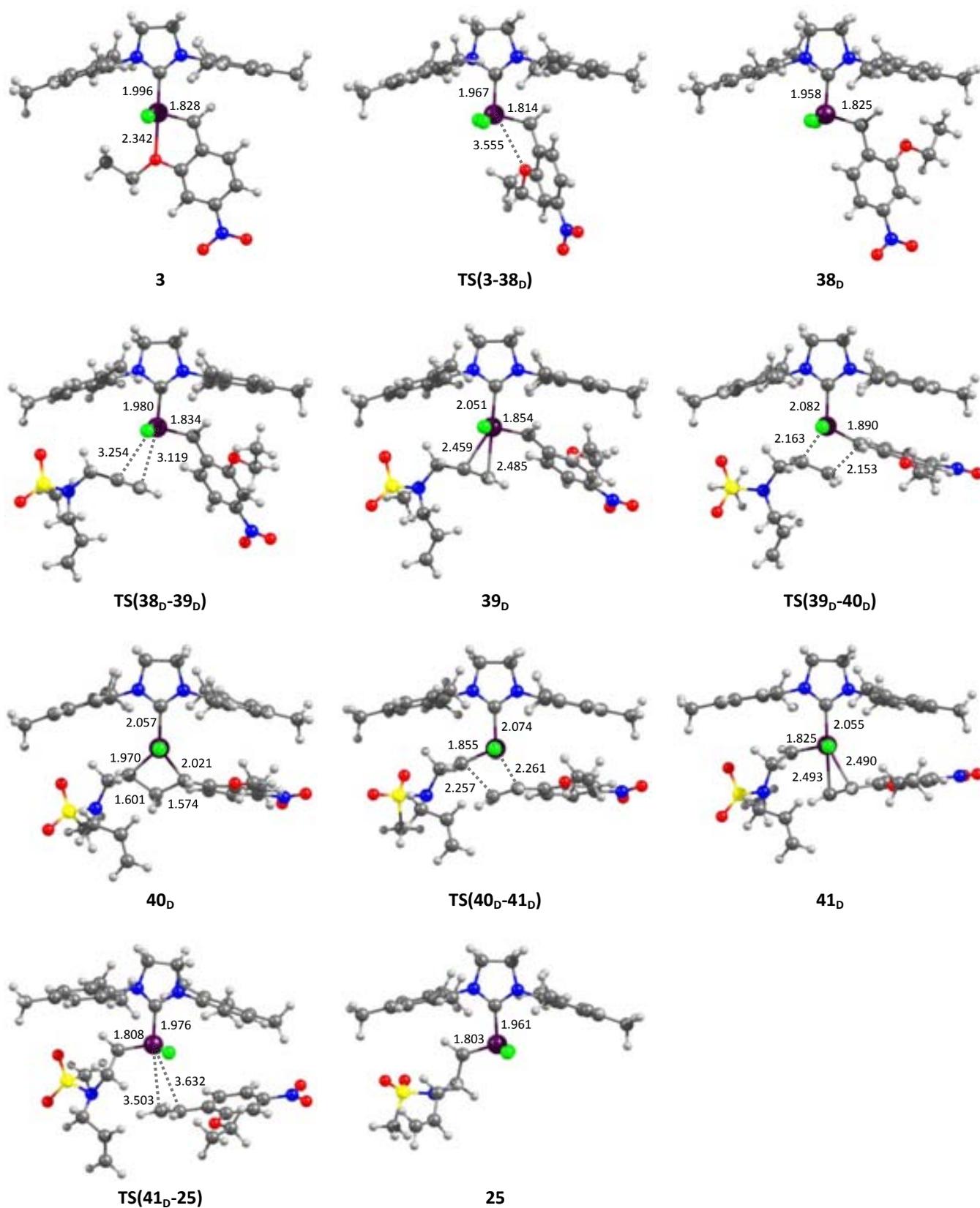


Figura A5.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **3** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

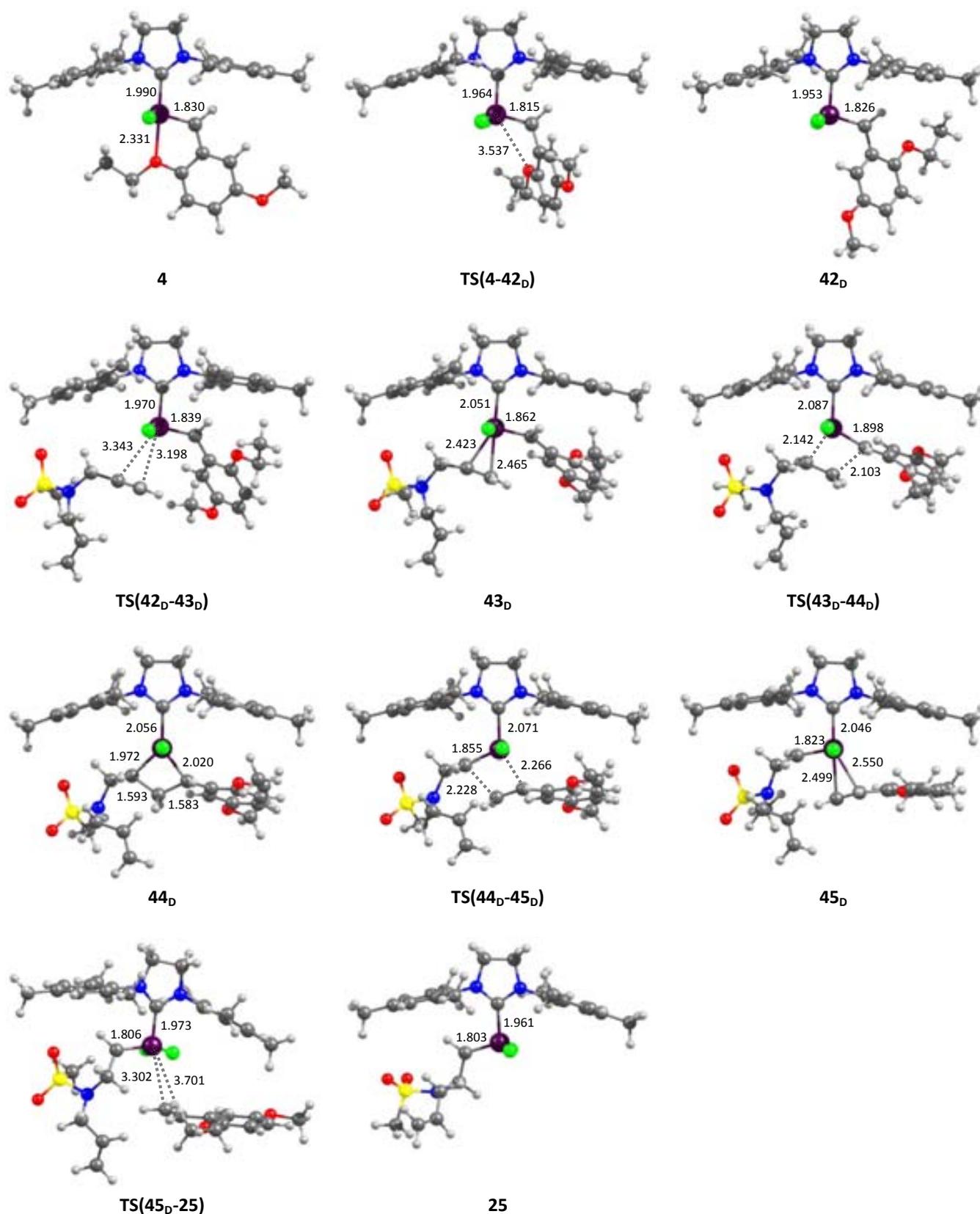


Figura A5.3. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **4** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

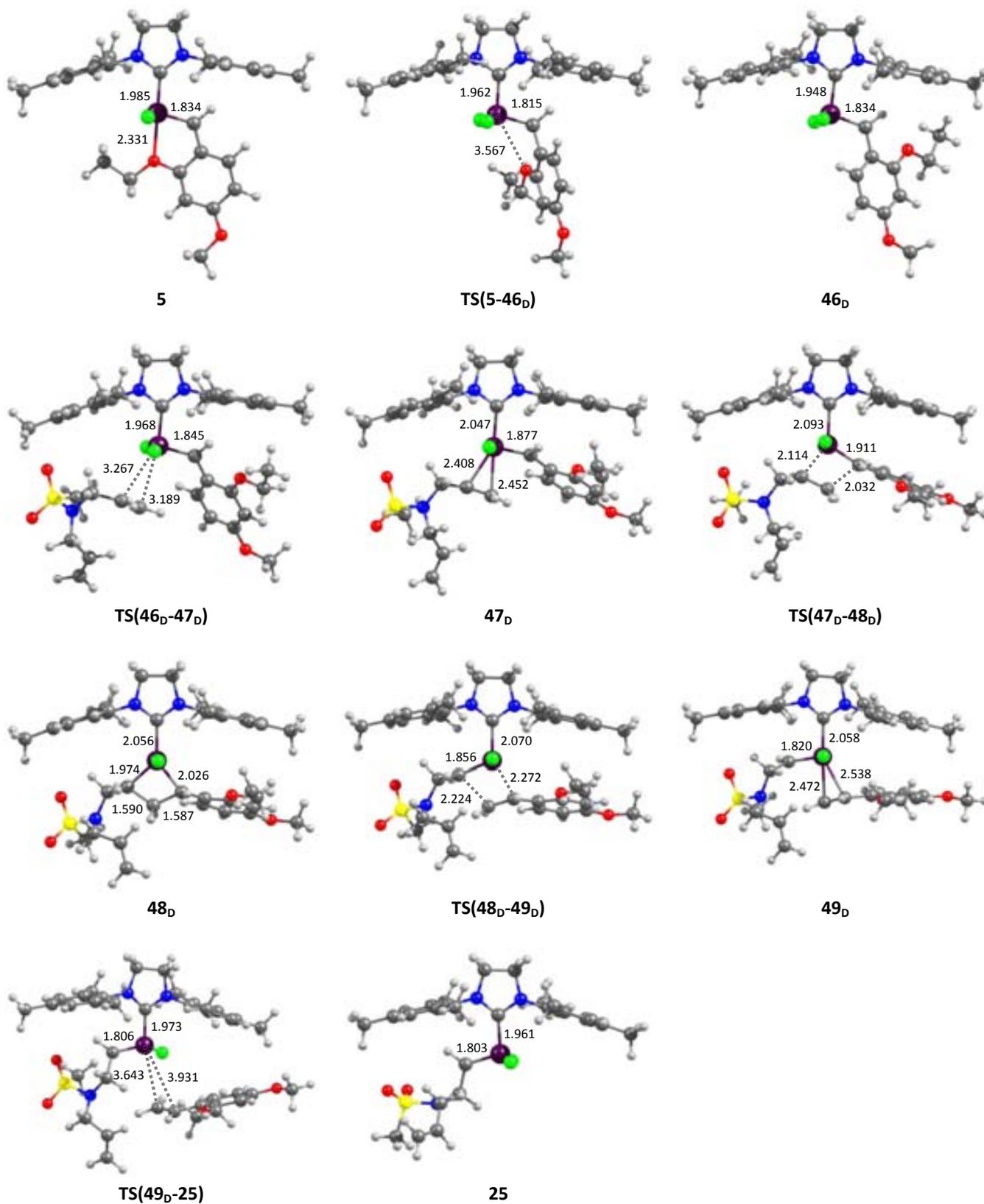


Figura A5.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **5** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

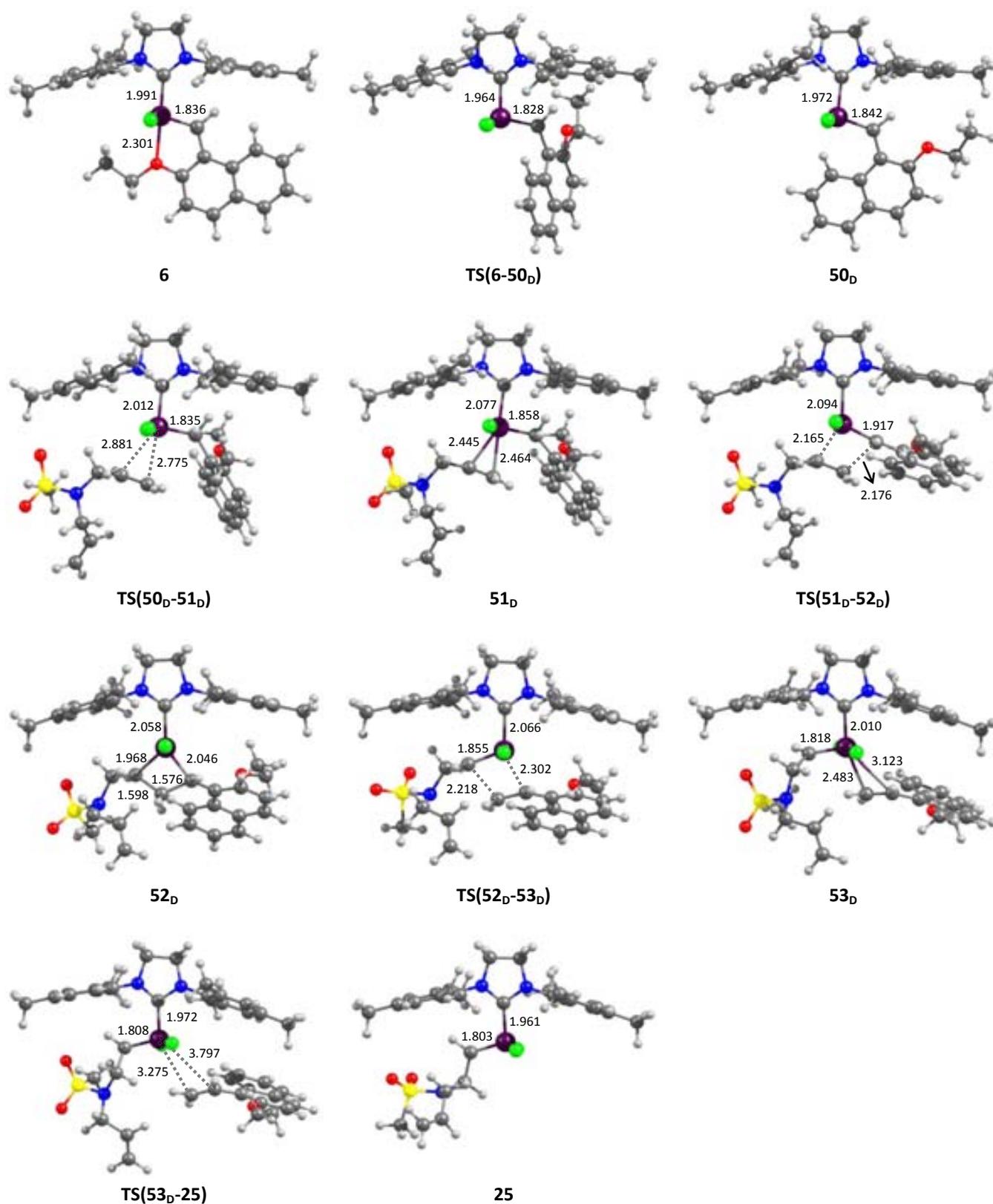


Figura A5.5. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **6** con el dieno **b** a través del mecanismo *disociativo*. Distancias en Å

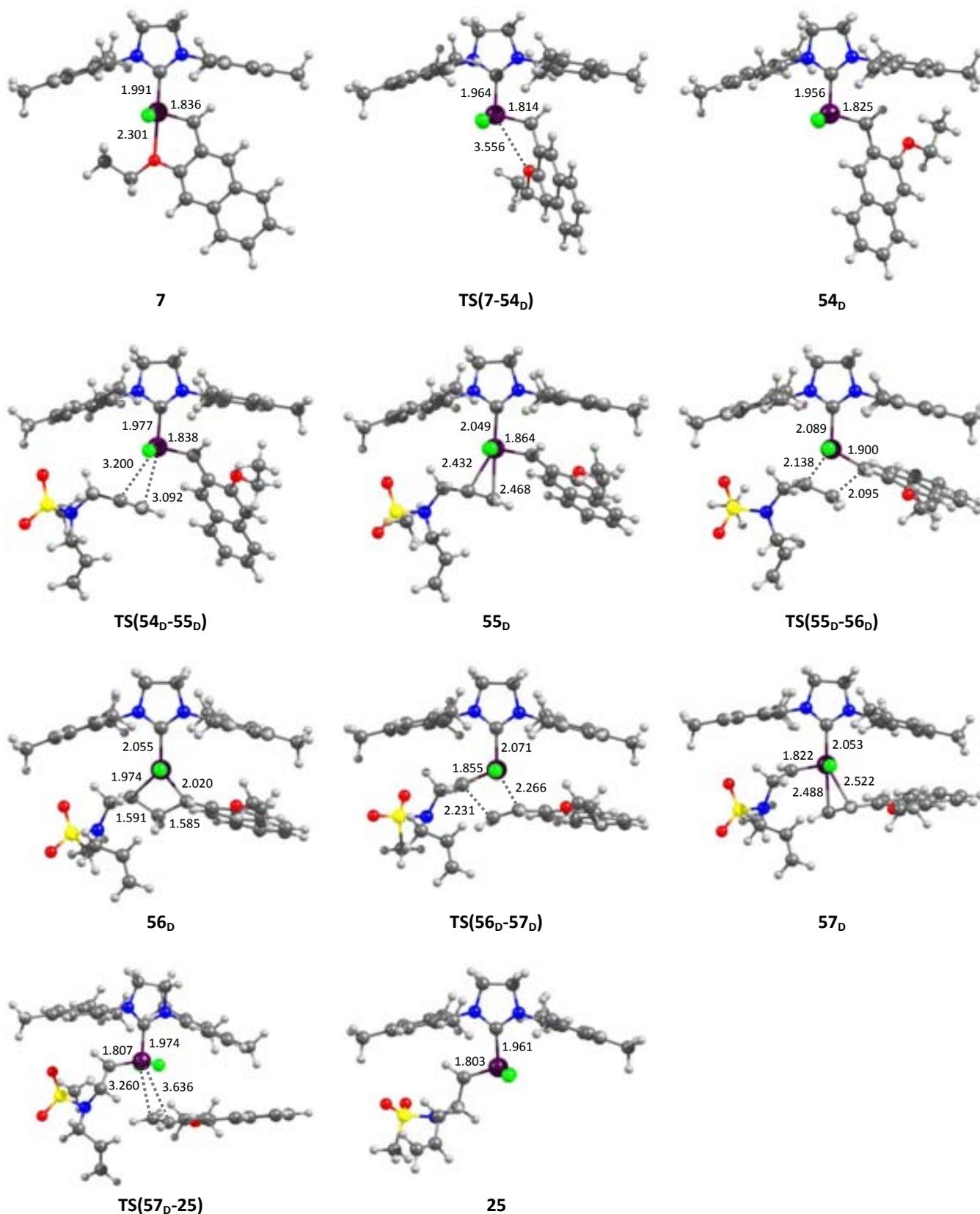


Figura A5.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **7** con el dieno **A'** a través del mecanismo *dissociativo*. Distancias en Å

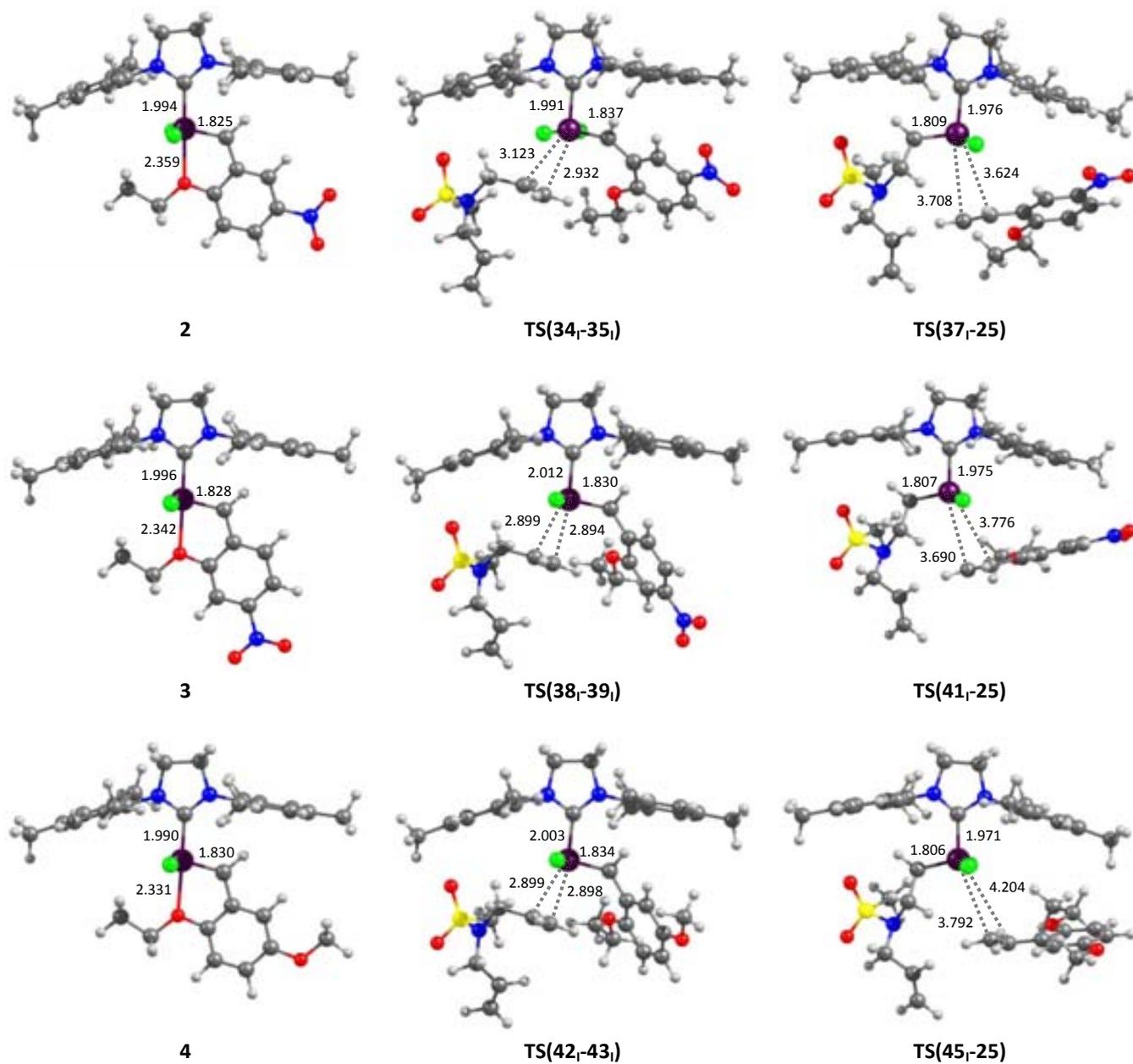


Figura A5.7. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los estados de transición de coordinación y disociación del ligando Hoveyda del proceso de activación de los precatalizadores **2-7** con el dieno **b** a través del mecanismo *de intercambio*. Distancias en Å

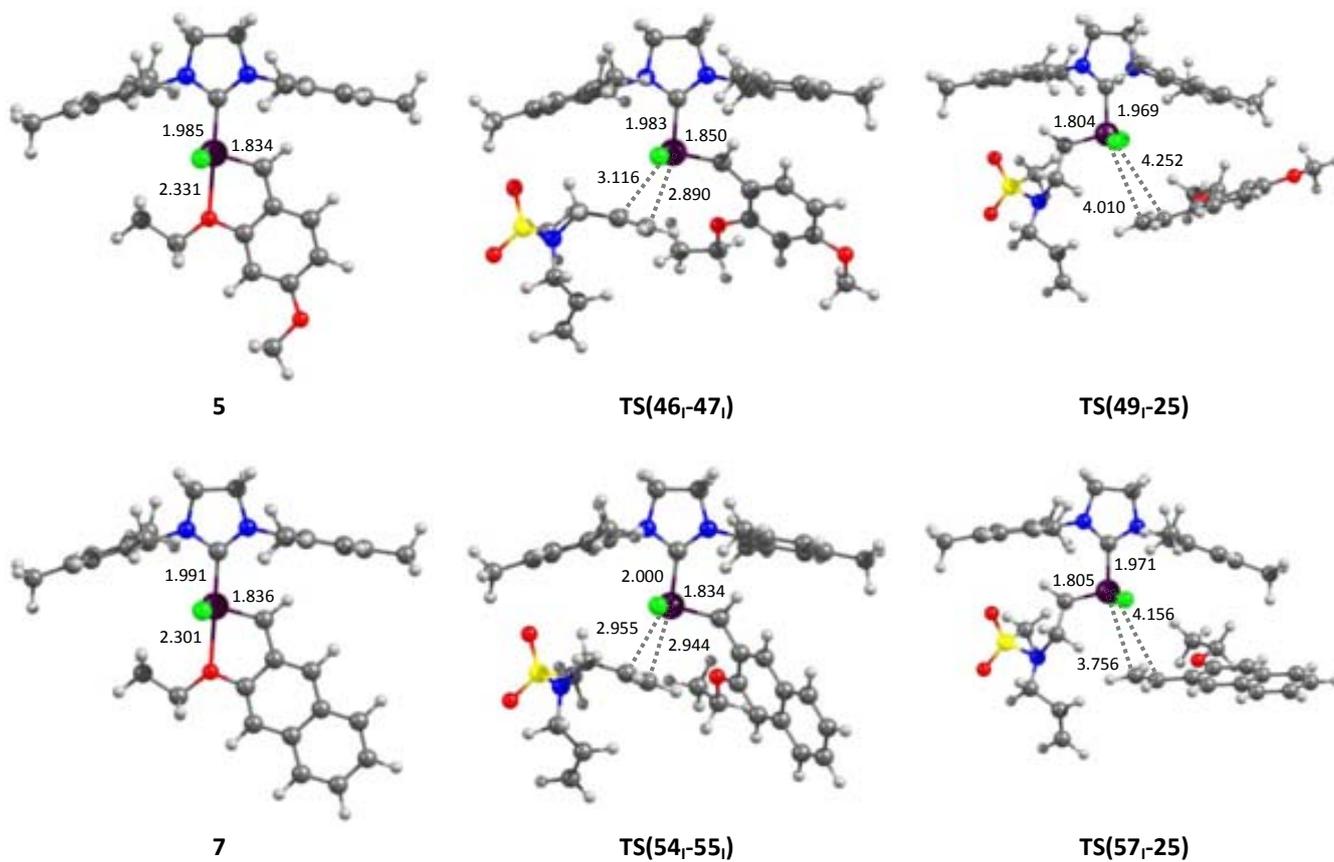


Figura A5.7. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los estados de transición de coordinación y disociación del ligando Hoveyda del proceso de activación de los precatalizadores **2-7** con el dieno **b** a través del mecanismo de *intercambio*. Distancias en Å

A6. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 4.6

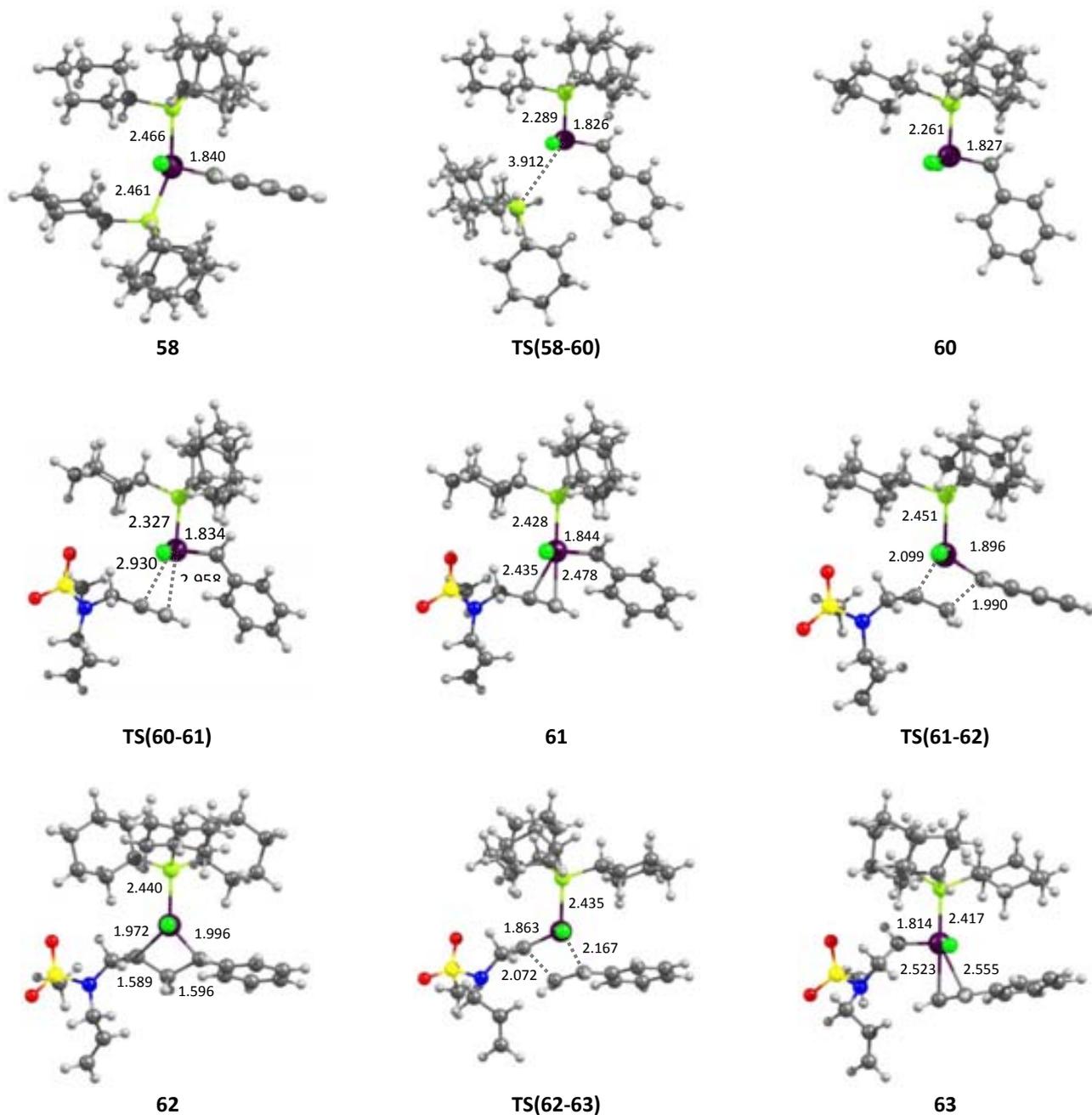


Figura A6.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del pre-catalizador **58** con el dieno **b**. Distancias en Å

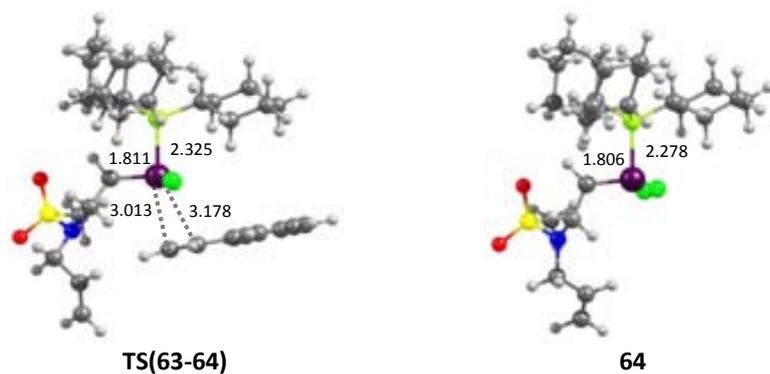


Figura A6.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **58** con el dieno **b**. Distancias en Å

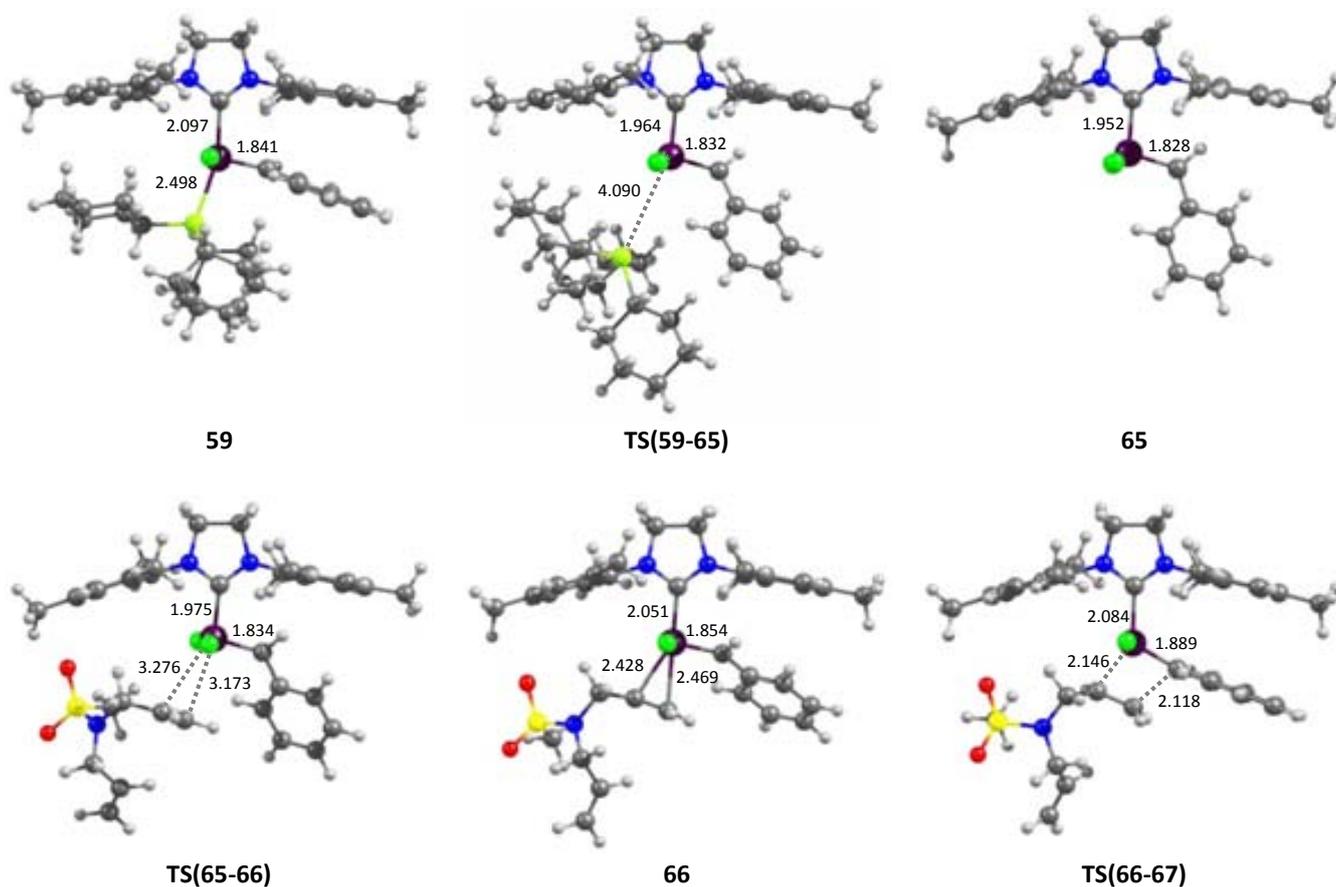


Figura A6.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatalizador **59** con el dieno **b**. Distancias en Å

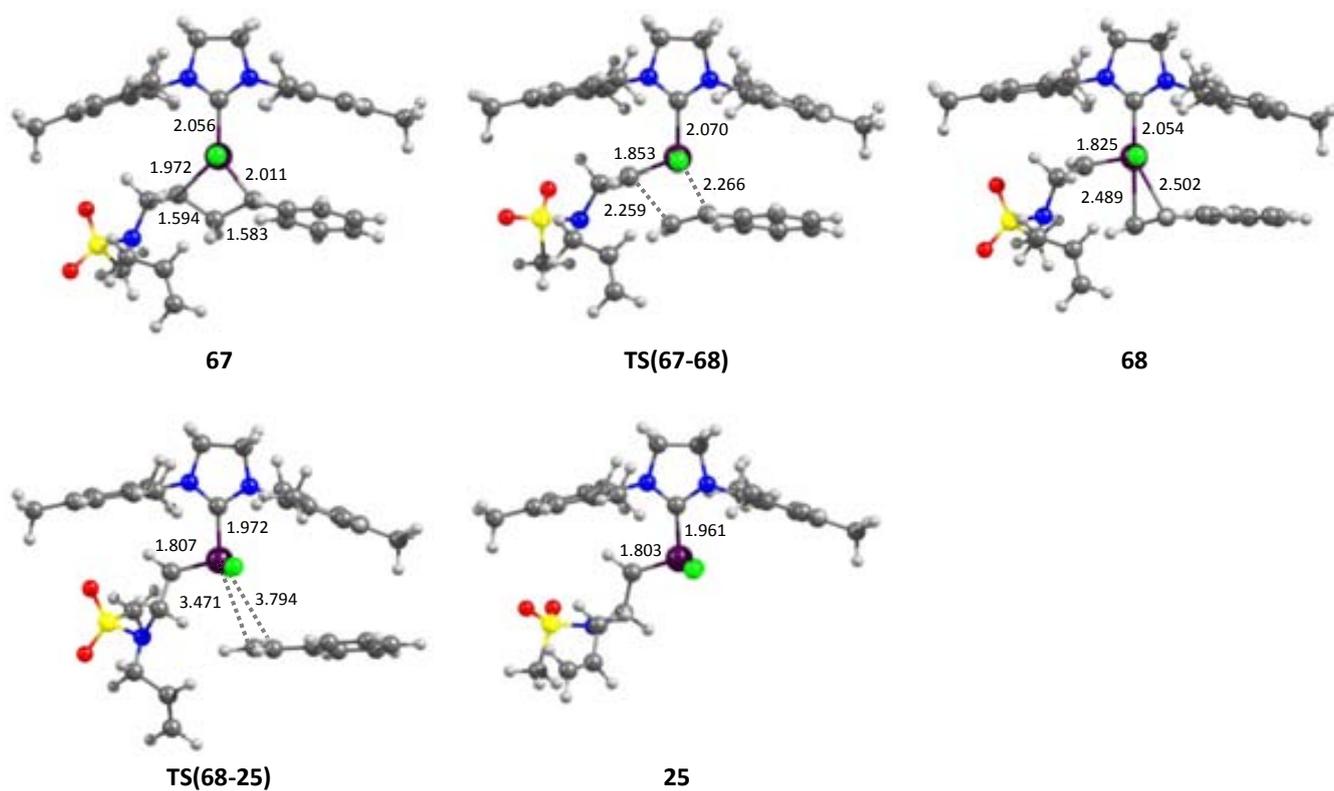


Figura A6.2. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los mínimos y estados de transición del proceso de activación del precatálizador **59** con el dieno **b**. Distancias en Å

B

Apéndice B. Información complementaria del capítulo 5

B1. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 5.3.1

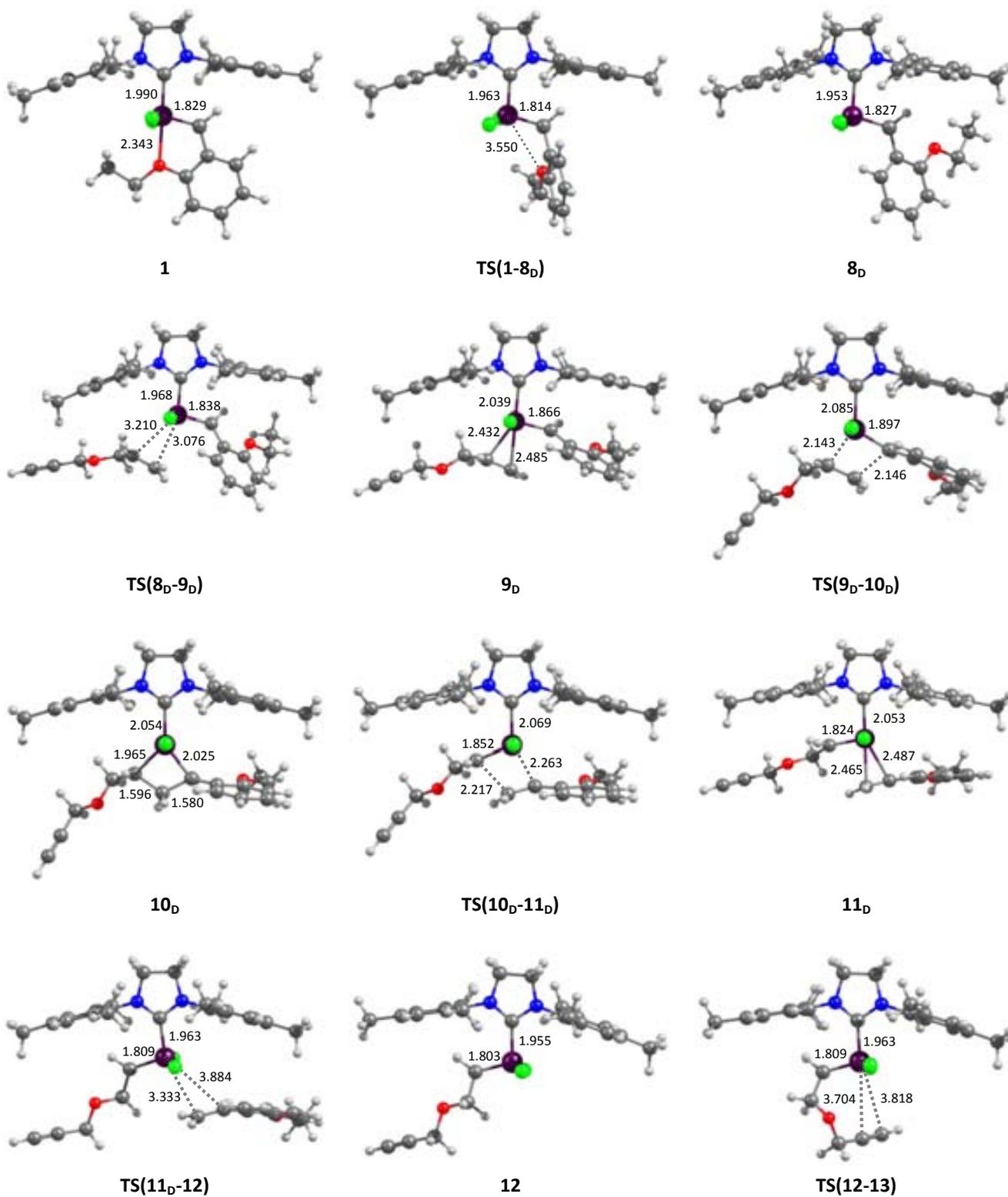


Figura B1.1. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precatalizador **1** con el enino **a**. Distancias en Å

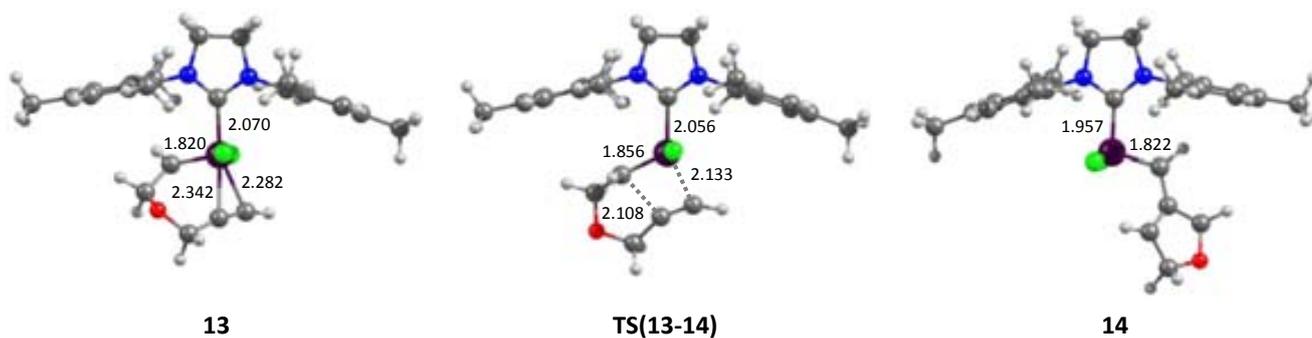


Figura B1.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precatizador **1** con el enino **a**. Distancias en Å

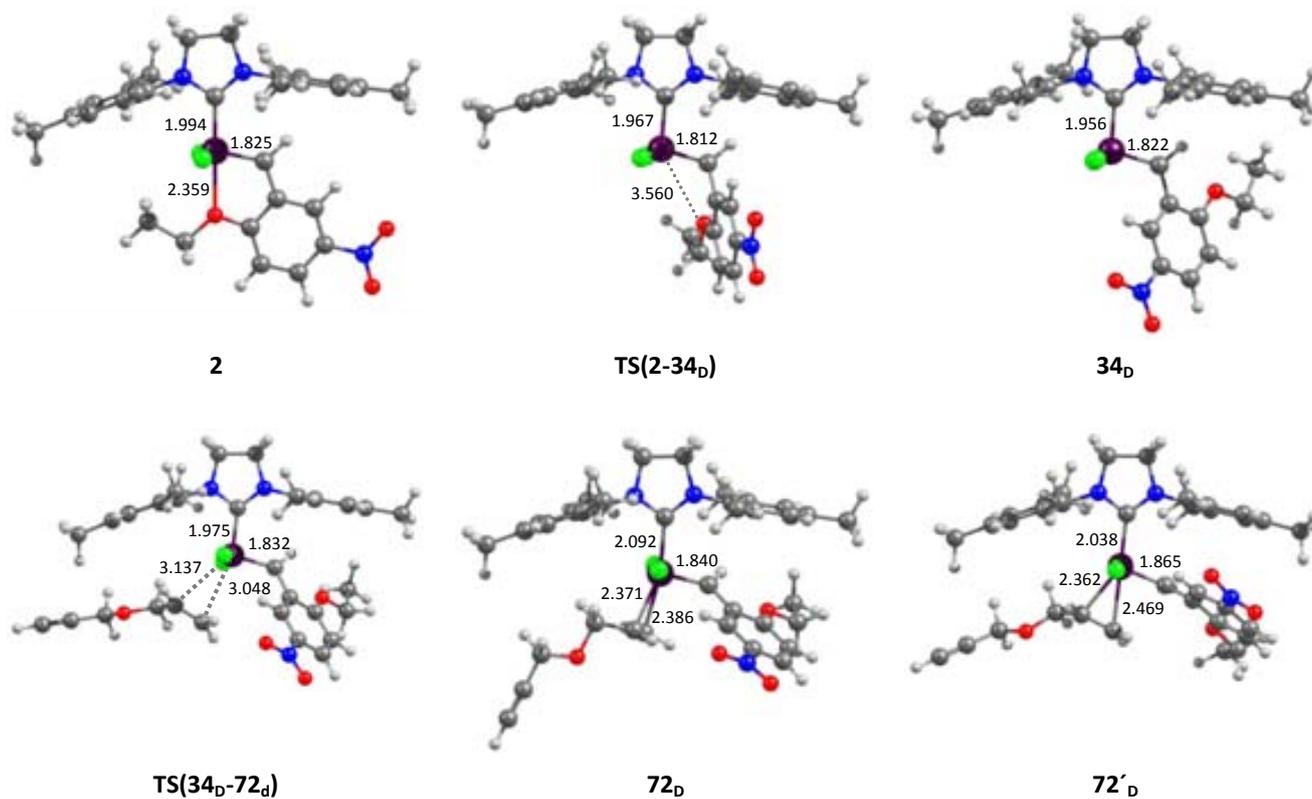


Figura B1.2. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precatizador **2** con el enino **a**. Distancias en Å

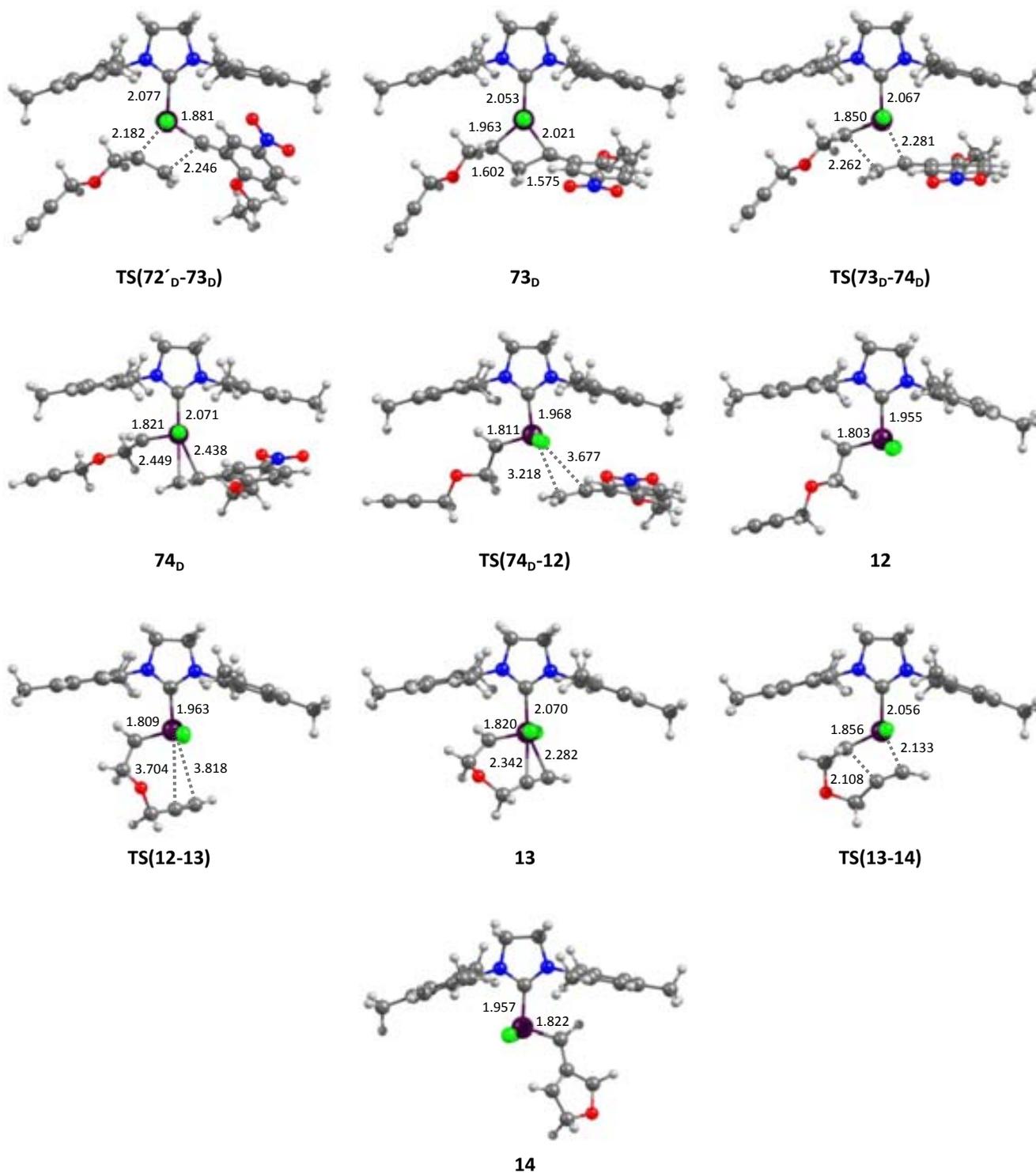


Figura B1.2. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precatalizador **2** con el enino **a**. Distancias en Å

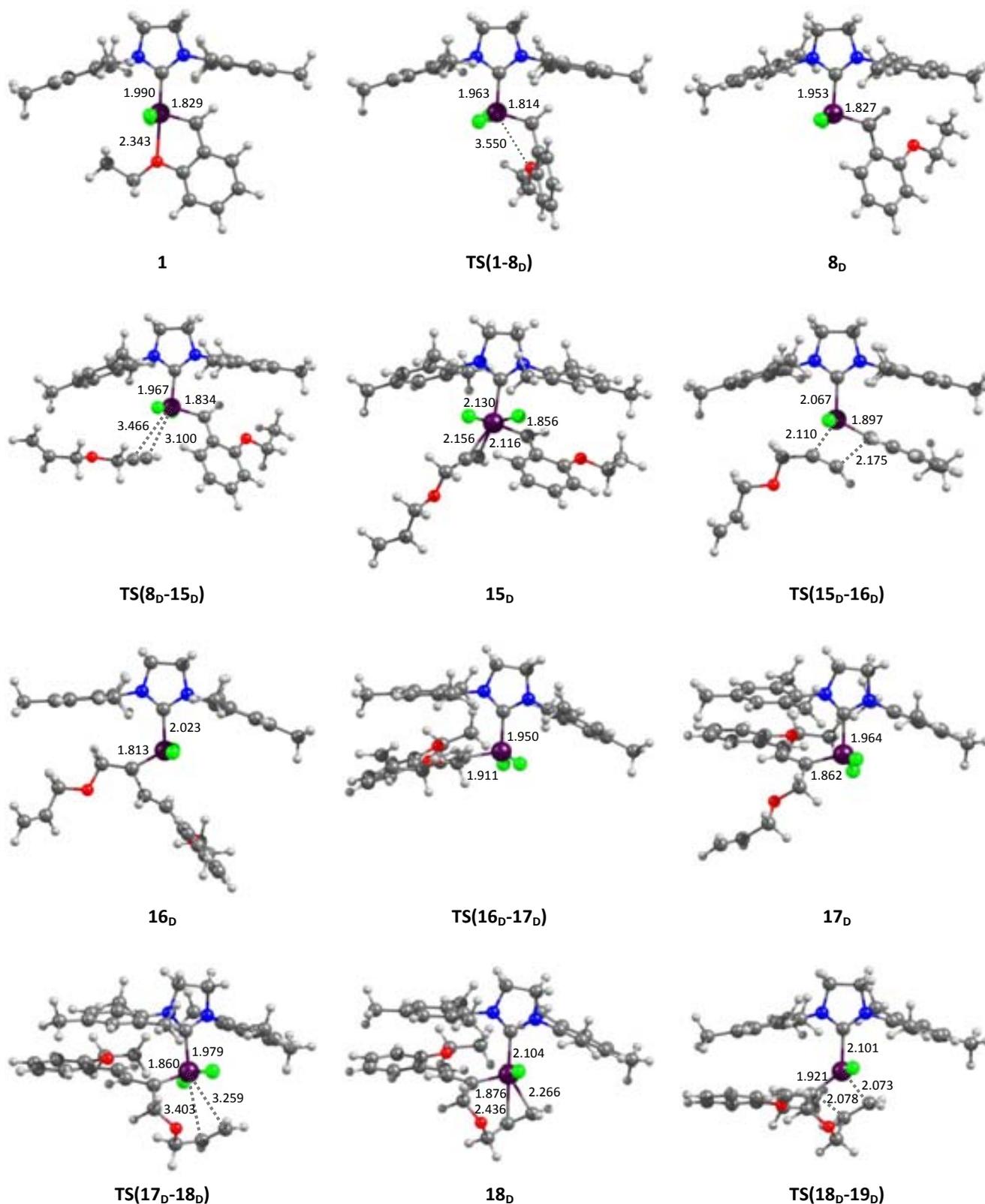


Figura B1.3. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *yne-then-ene* del precatalizador **1** con el enino **a**. Distancias en Å

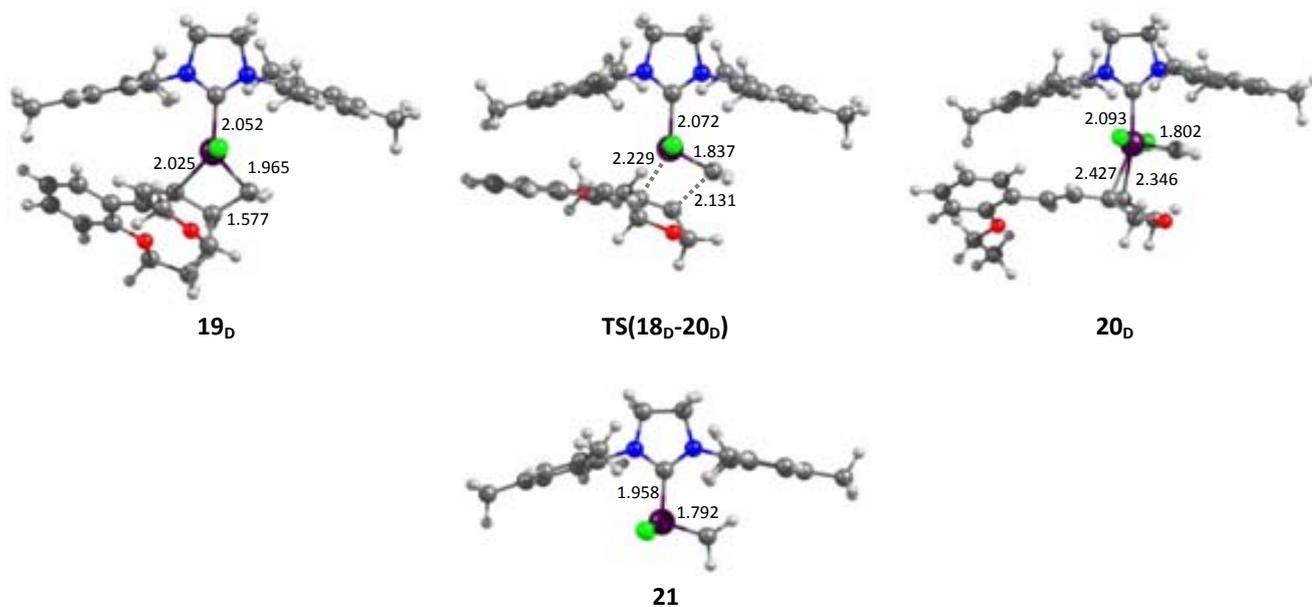


Figura B1.3. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *yne-then-ene* del pre-catalizador **1** con el enino **a**. Distancias en Å

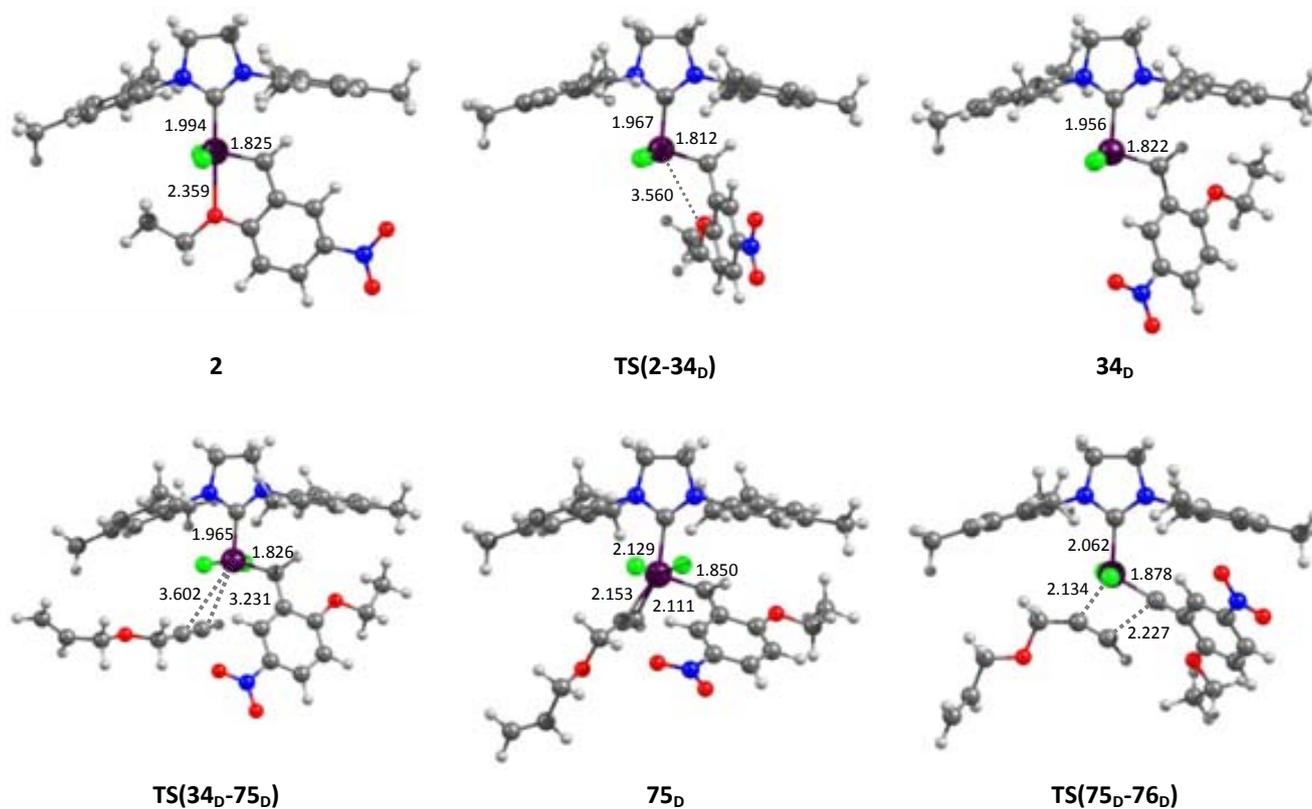


Figura B1.4. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *yne-then-ene* del pre-catalizador **2** con el enino **a**. Distancias en Å

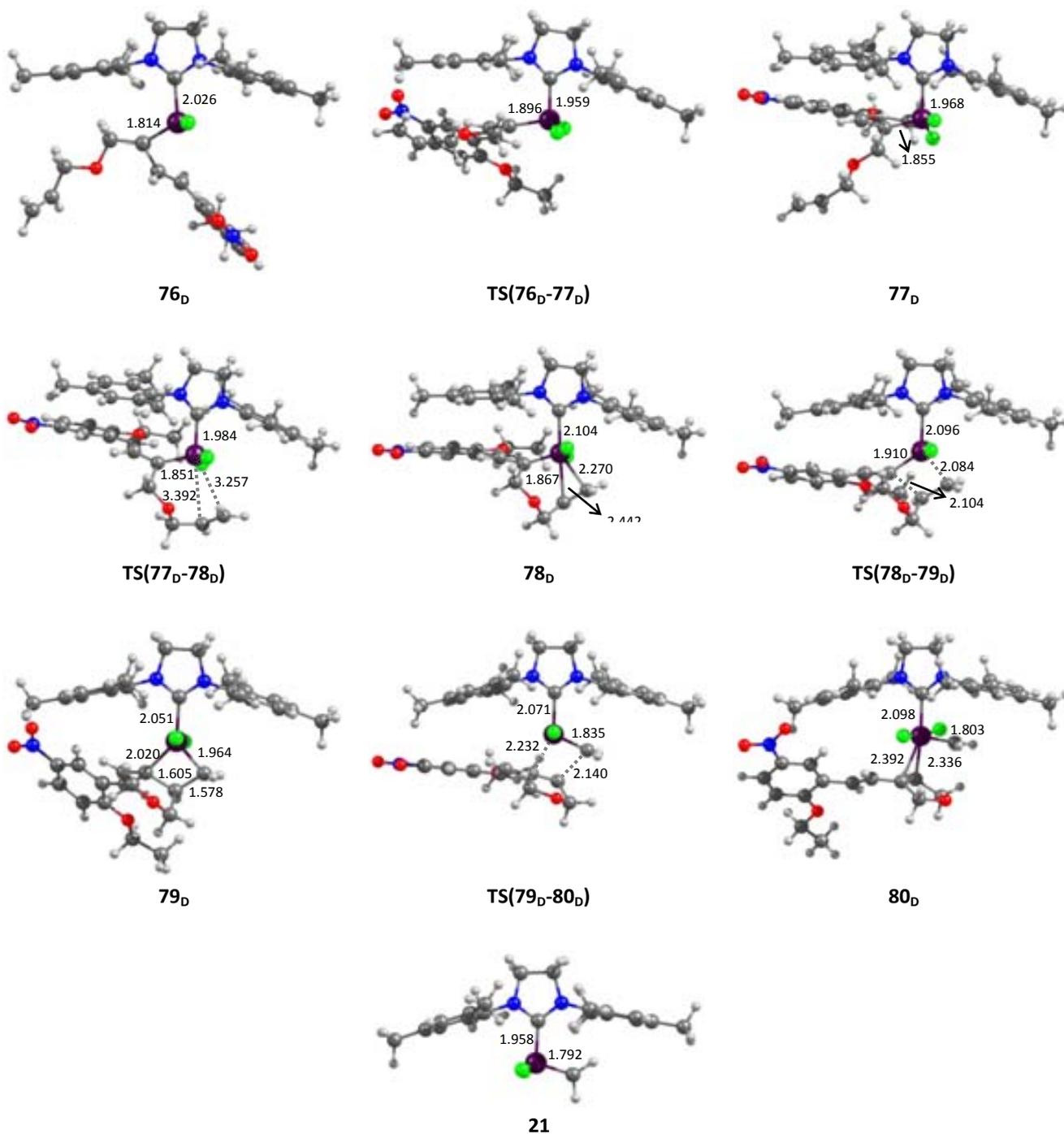


Figura B1.4. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *yne-then-ene* del precatálizador **2** con el enino **a**. Distancias en Å

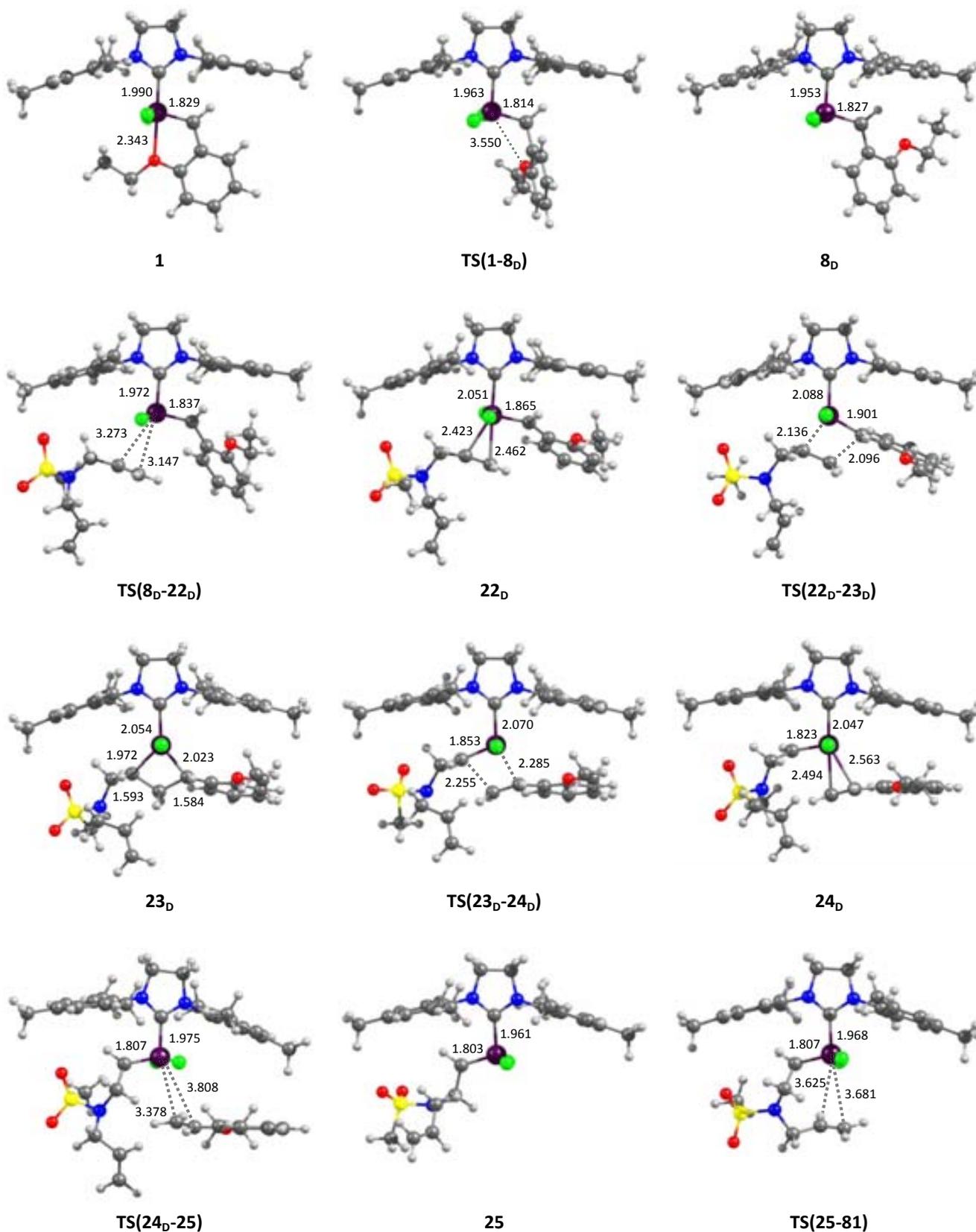
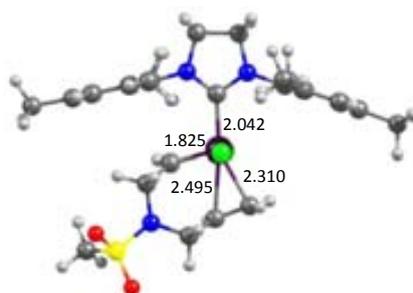
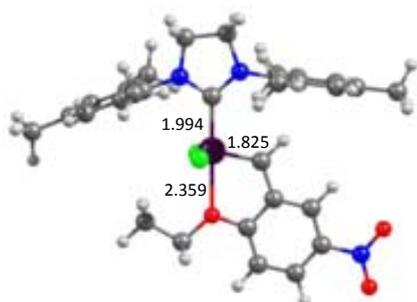


Figura B1.5. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatalizador **1** con el dieno **b**. Distancias en Å

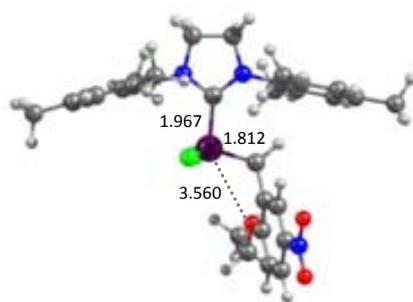


81

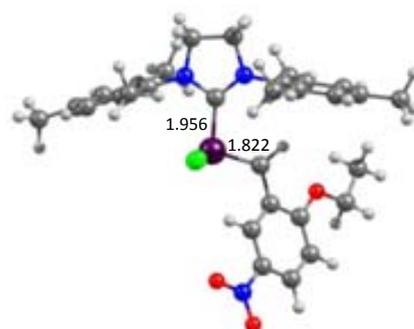
Figura B1.5. Continuación. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatizador **1** con el dieno **b**. Distancias en Å



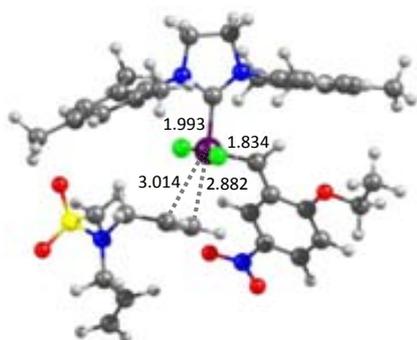
2



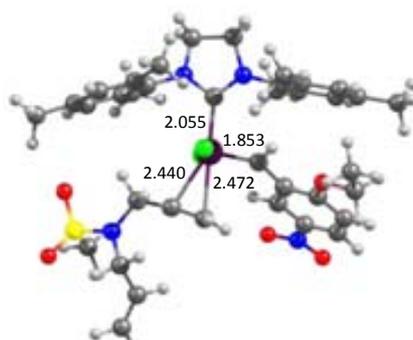
TS(2-34_D)



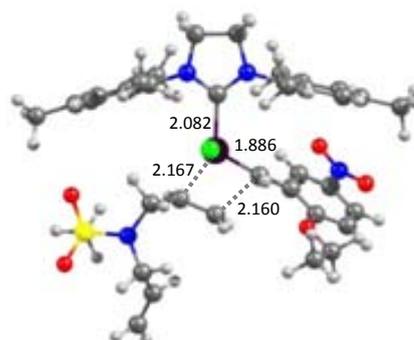
34_D



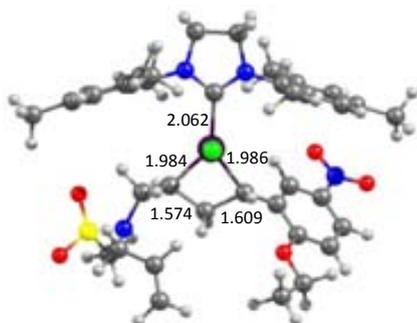
TS(34_D-35_D)



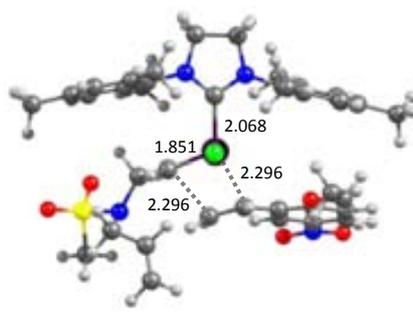
35_D



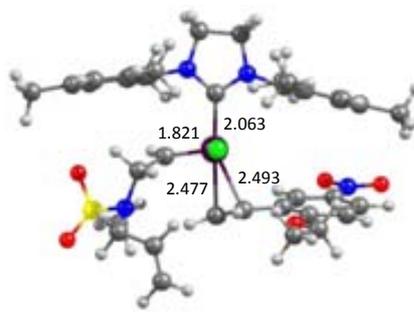
TS(35_D-36_D)



36_D



TS(36_D-37_D)



37_D

Figura B1.6. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatizador **2** con el dieno **b**. Distancias en Å

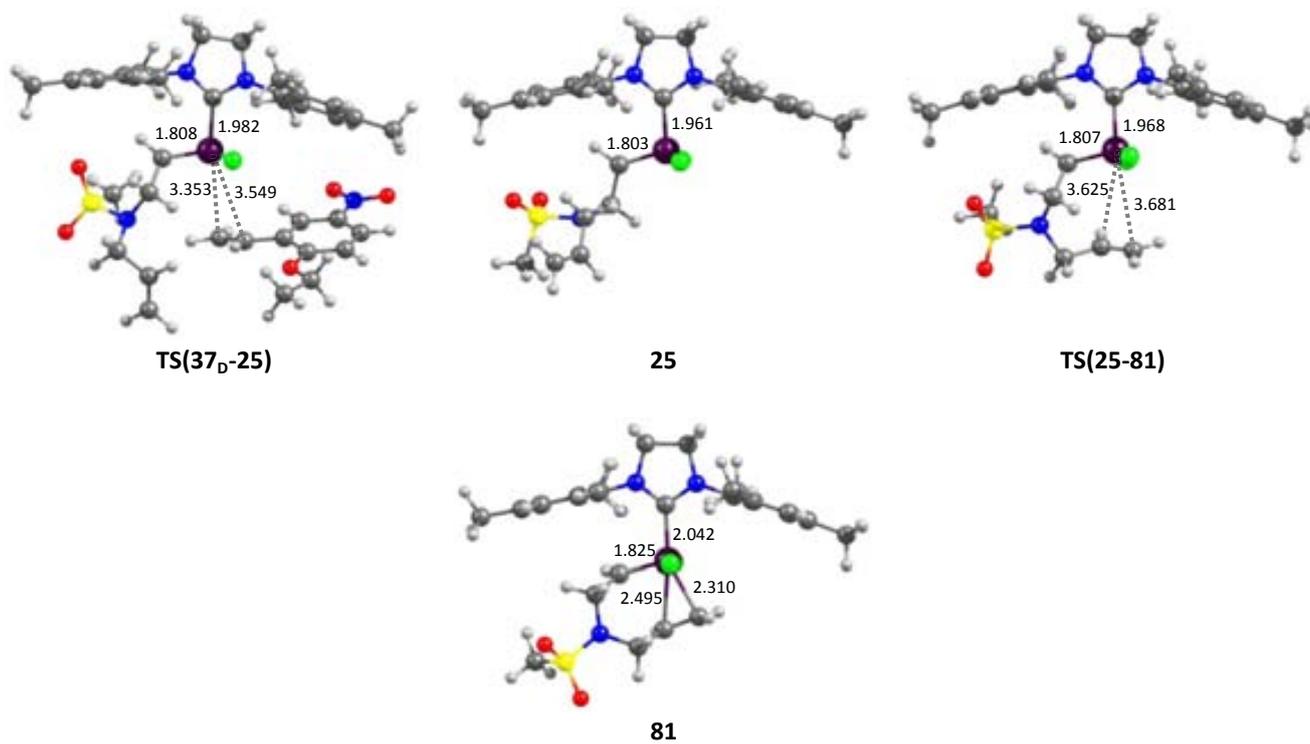


Figura B1.6. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatalizador **2** con el dieno **b**. Distancias en Å

B2. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 5.3.2

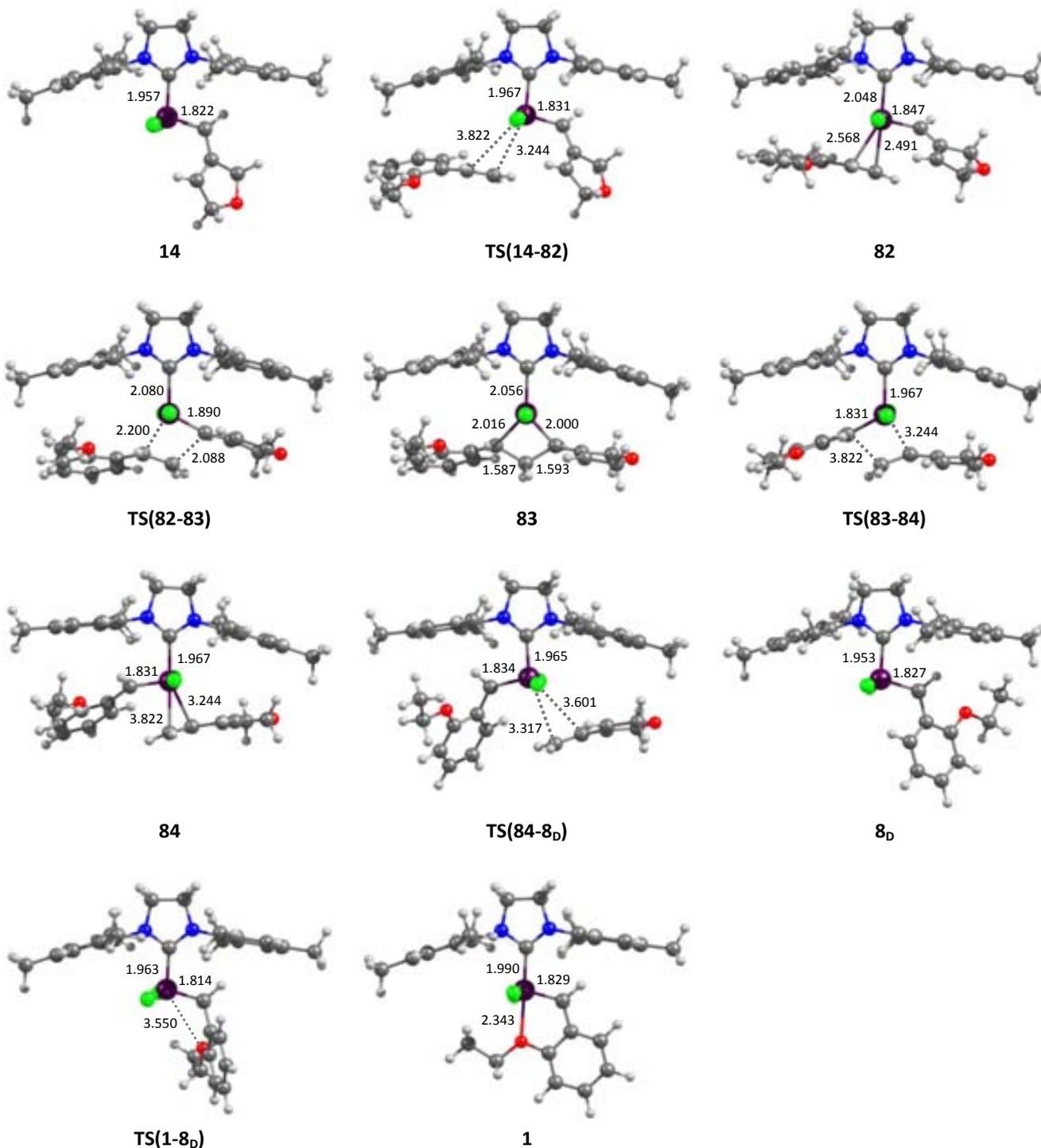


Figura B2.1. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **1** a partir del carbeno **14** y el estireno **c**. Distancias en Å

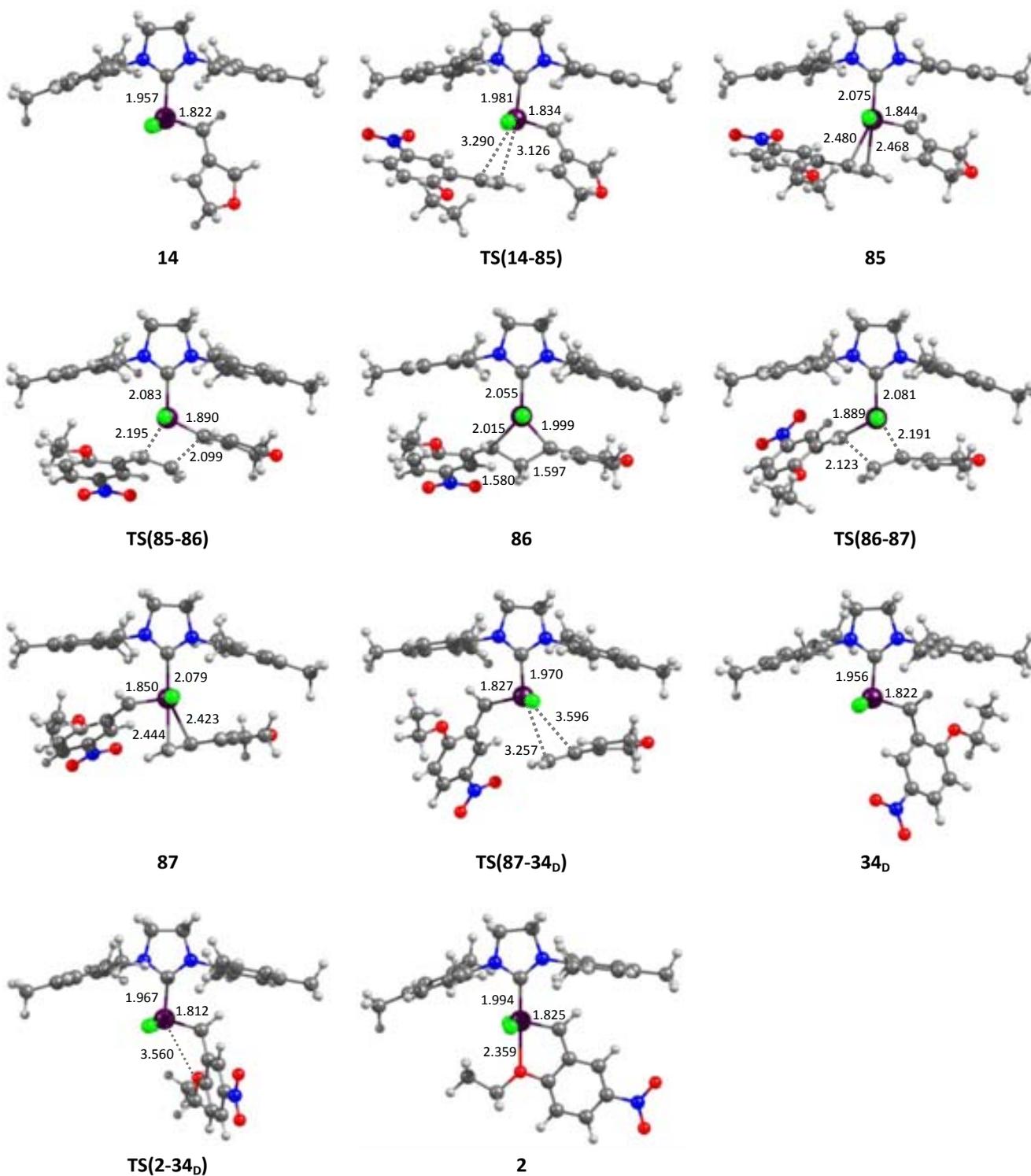


Figura B2.2. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **2** a partir del carbeno **14** y el estireno **f**. Distancias en Å

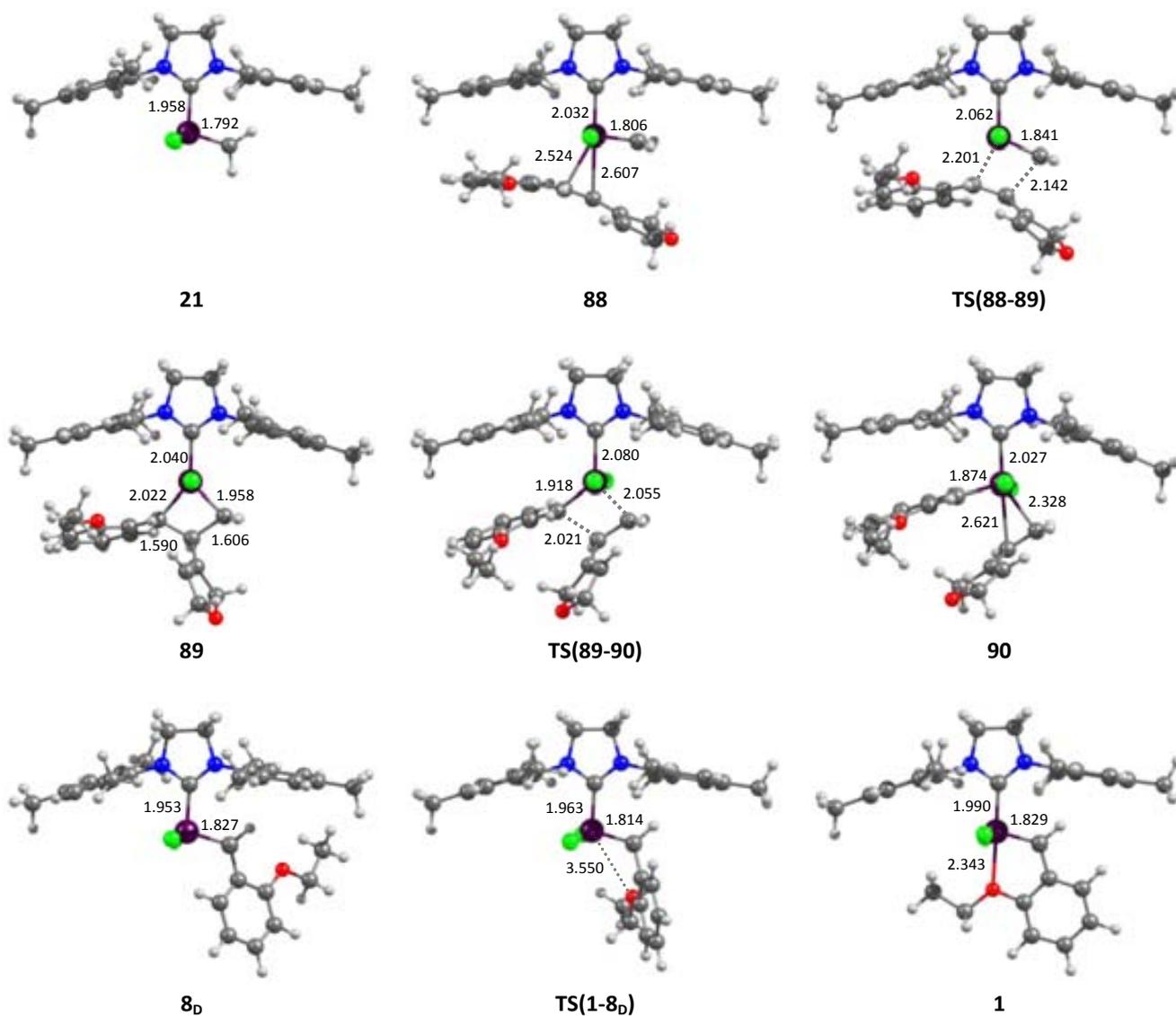


Figura B2.3. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **1** a partir del carbeno **21** y la olefina **d**. Distancias en Å

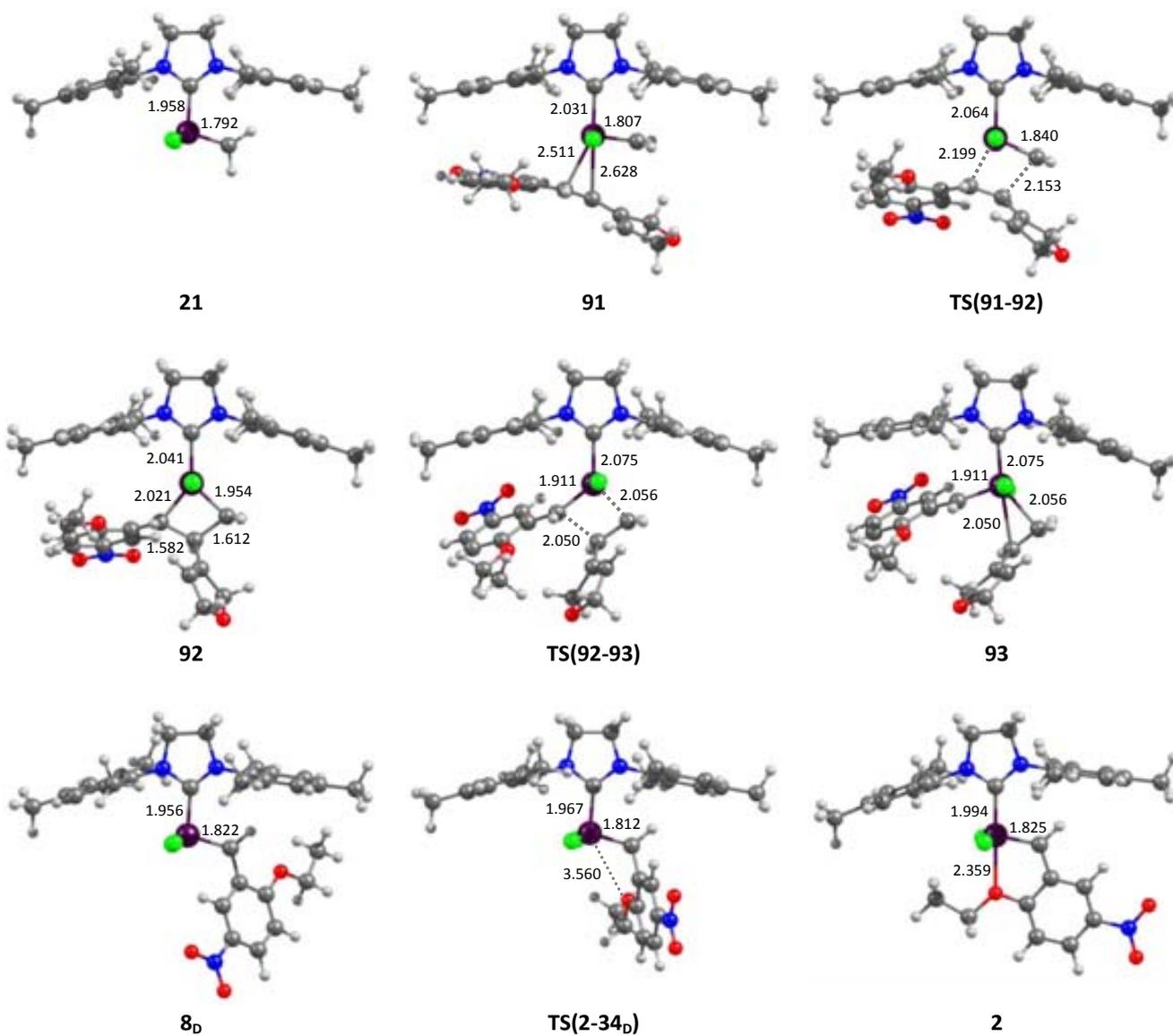


Figura B2.4. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **2** a partir del carbeno **21** y la olefina **n**. Distancias en Å

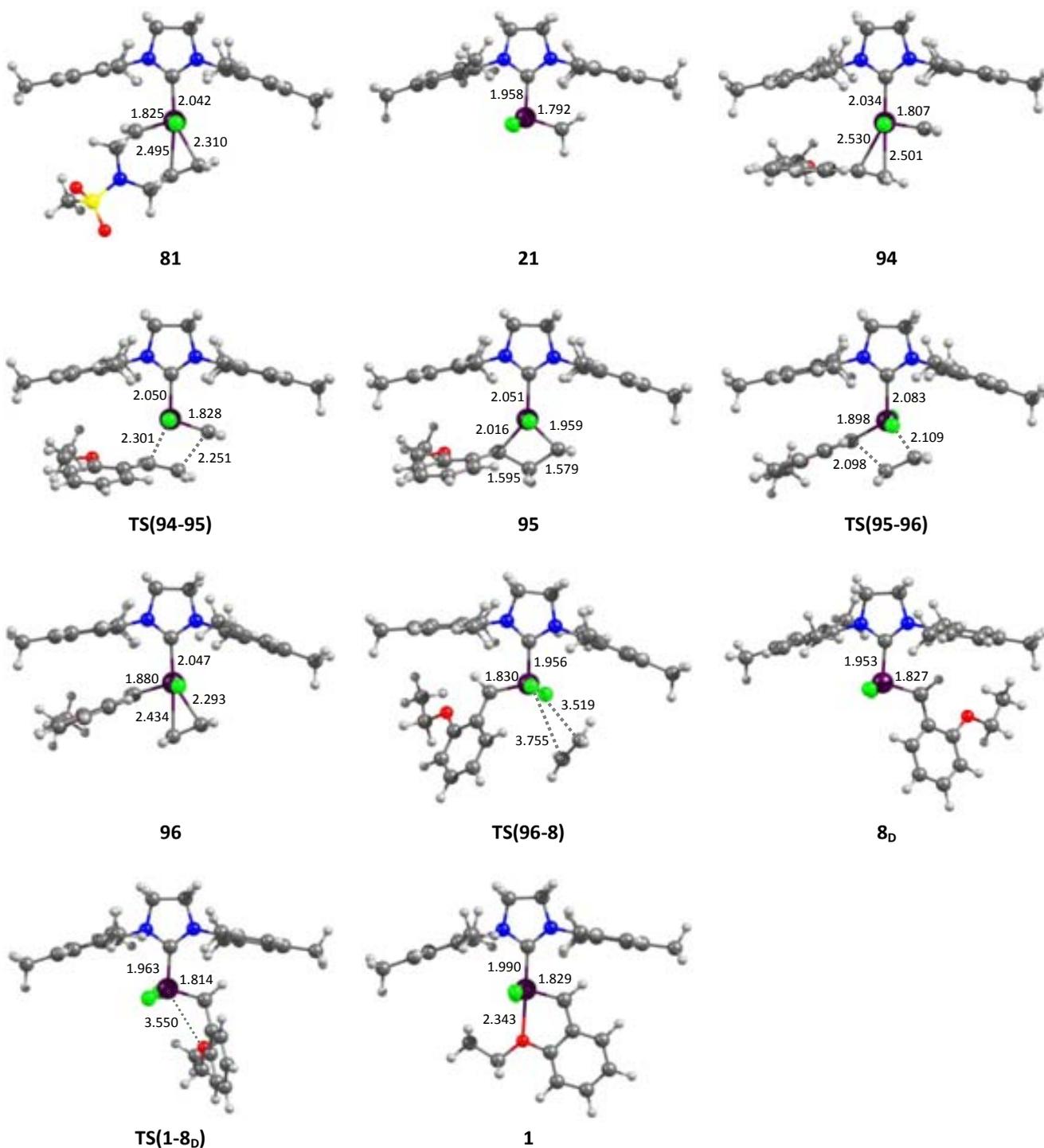


Figura B2.5. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **1** a partir del carbeno **81** y el estireno **c**. Distancias en Å

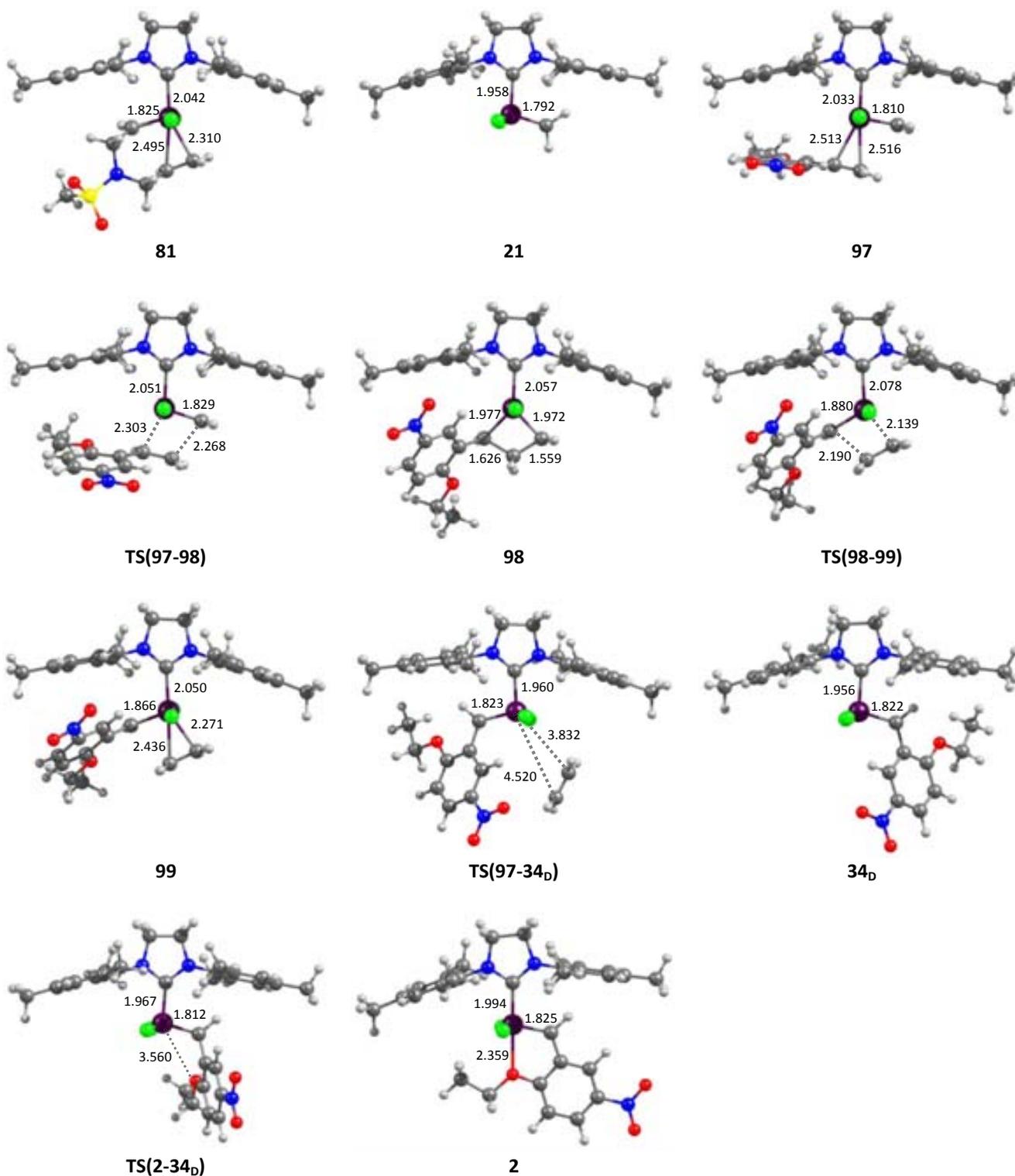


Figura B2.6. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **2** a partir del carbeno **81** y el estireno **f**. Distancias en Å

B3. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 5.4.1

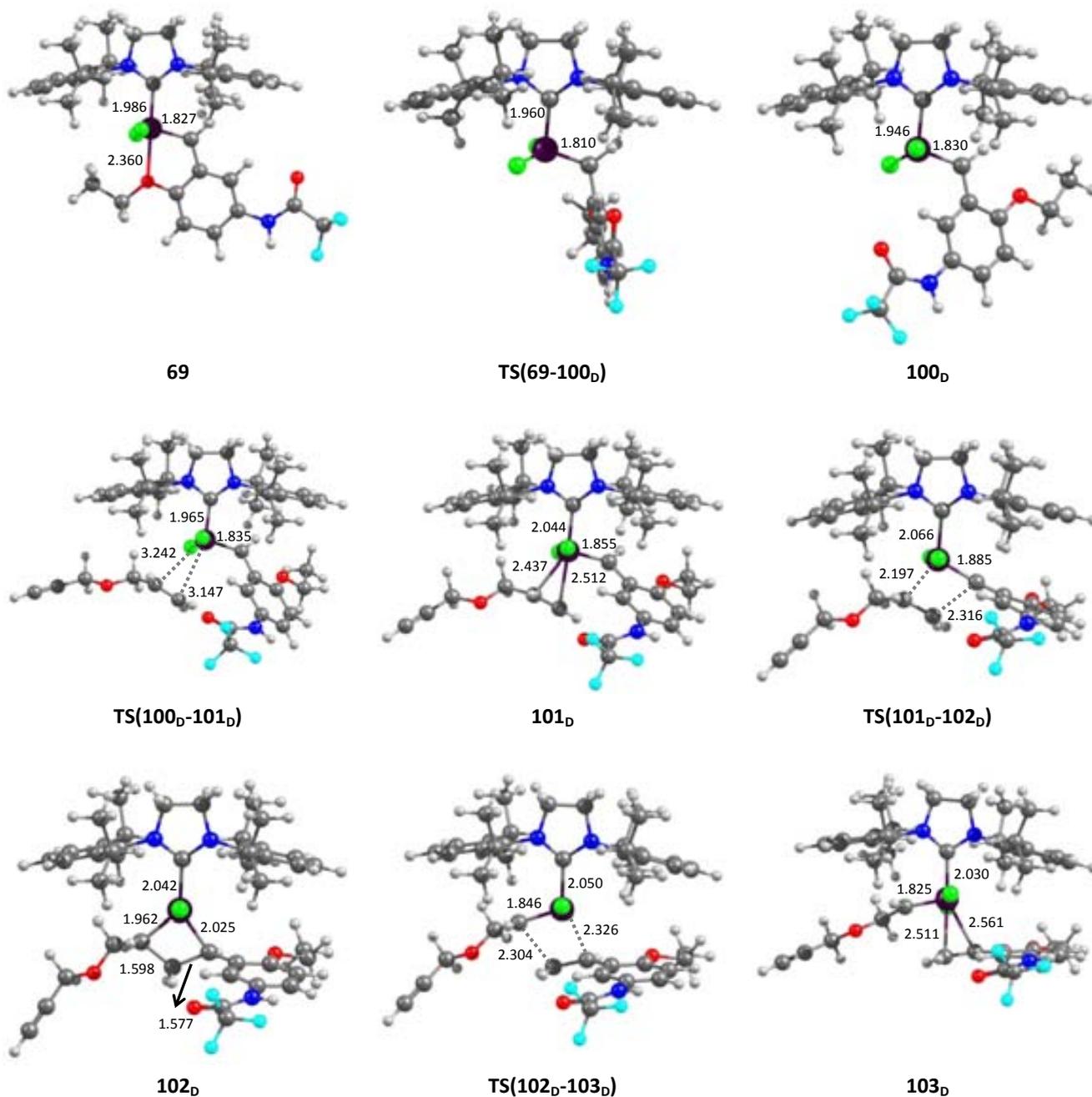


Figura B3.1. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precatalizador **69** con el enino **a**. Distancias en Å

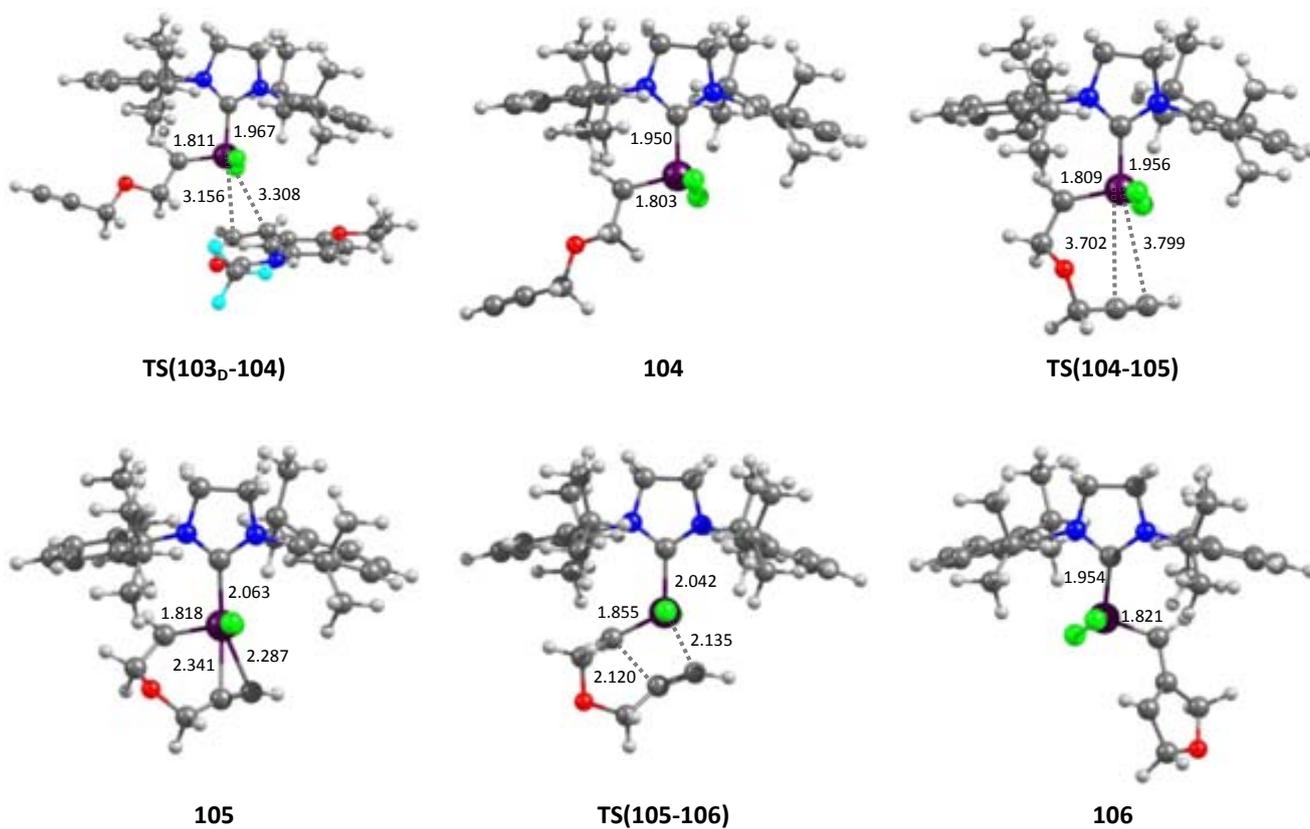


Figura B3.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación *ene-then-yne* del precatalizador **69** con el enino **a**. Distancias en Å

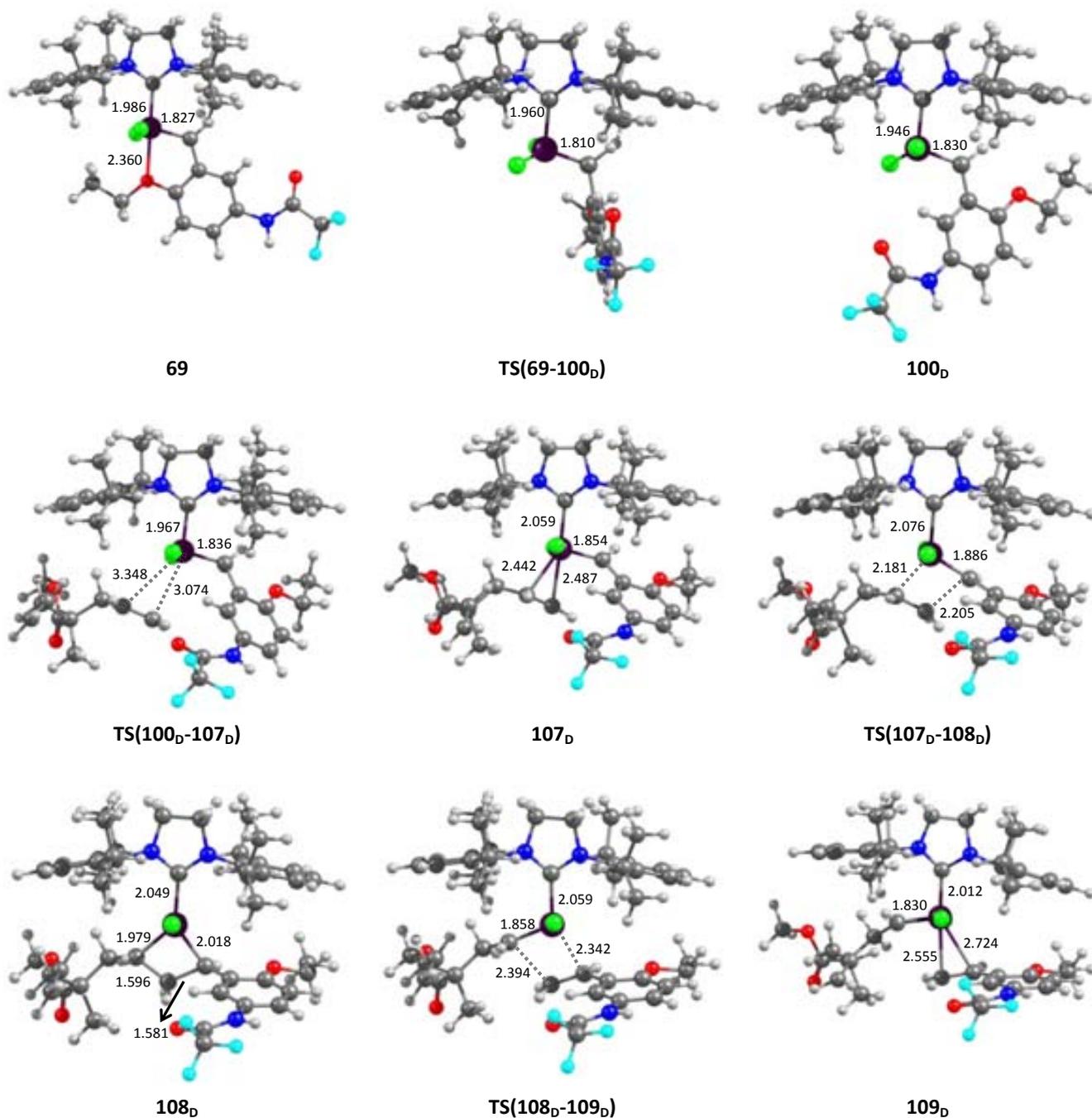


Figura B3.2. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatálizador **69** con el dieno **c**. Distancias en Å

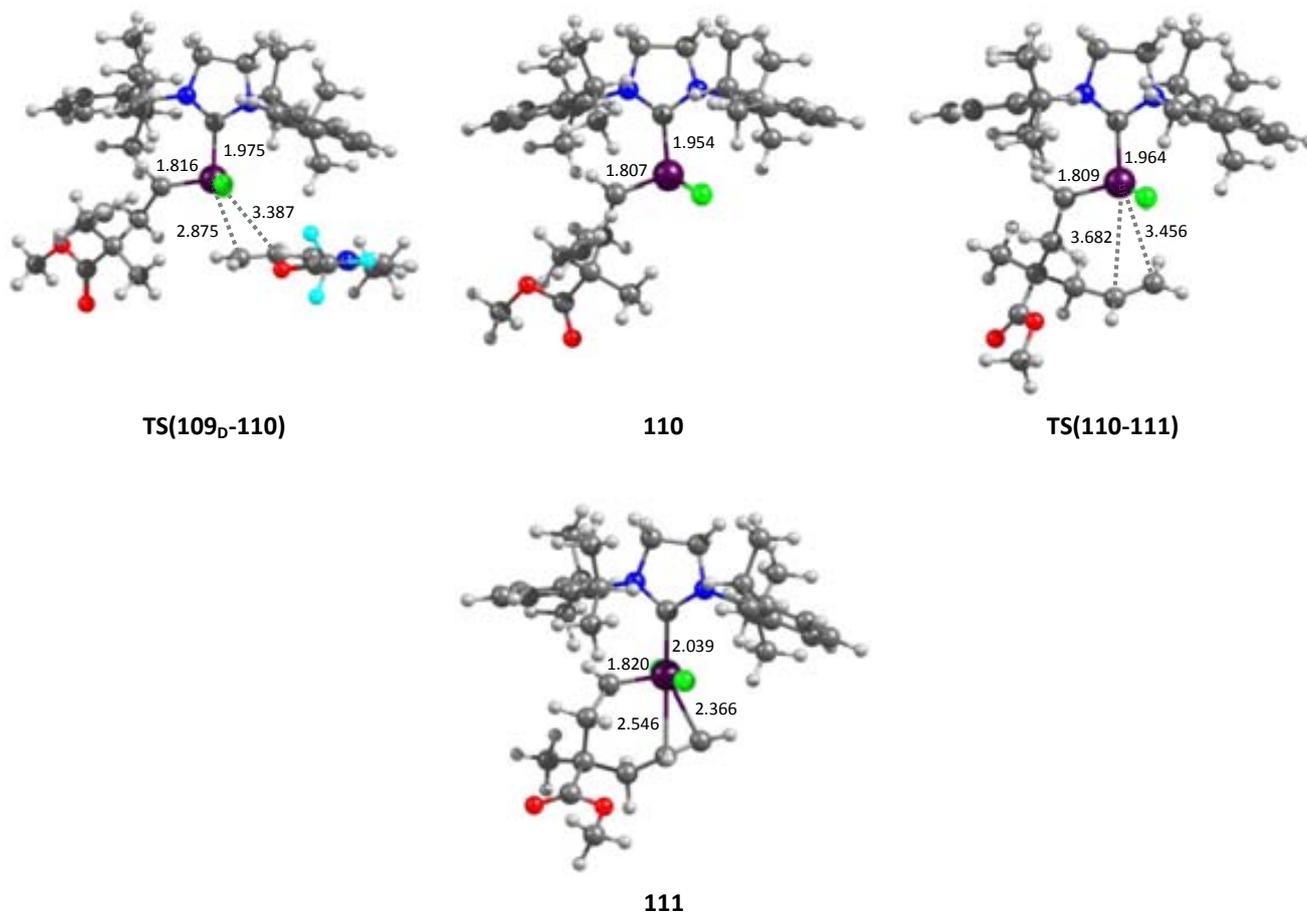


Figura B3.2. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatalizador **69** con el dieno **c**. Distancias en Å

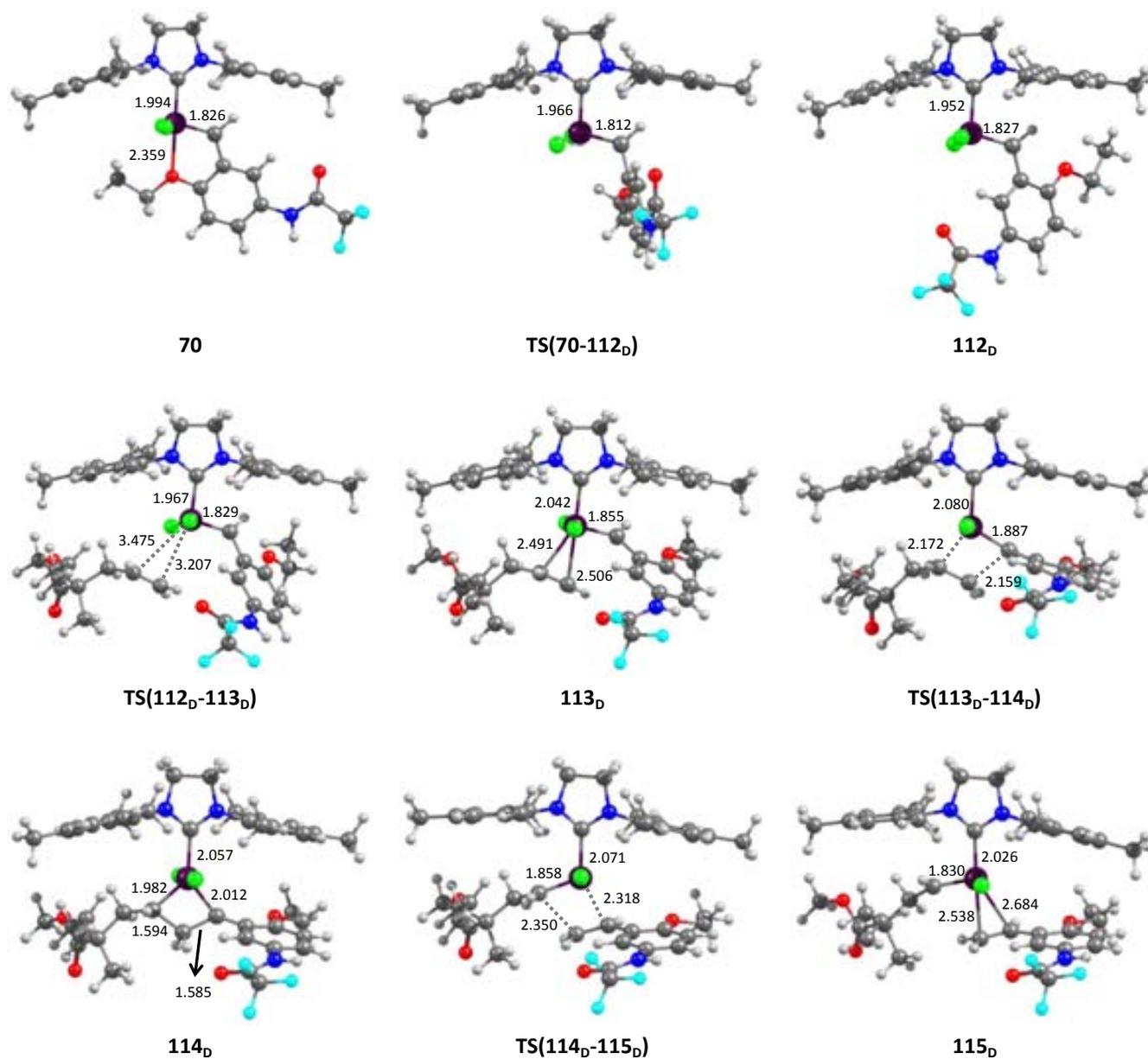


Figura B3.3. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatálizador **70** con el dieno **c**. Distancias en Å

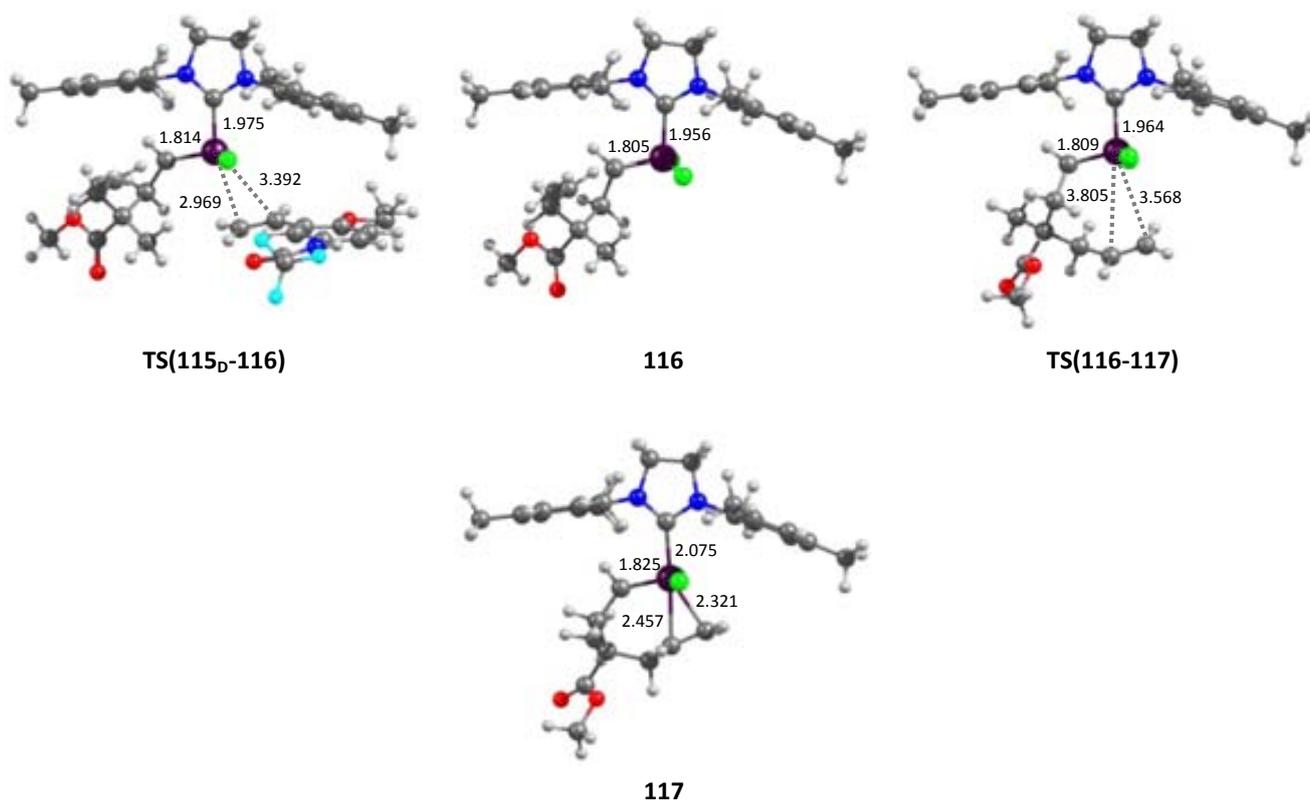


Figura B3.3. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatalizador **70** con el dieno **c**. Distancias en Å

B4. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 5.4.2

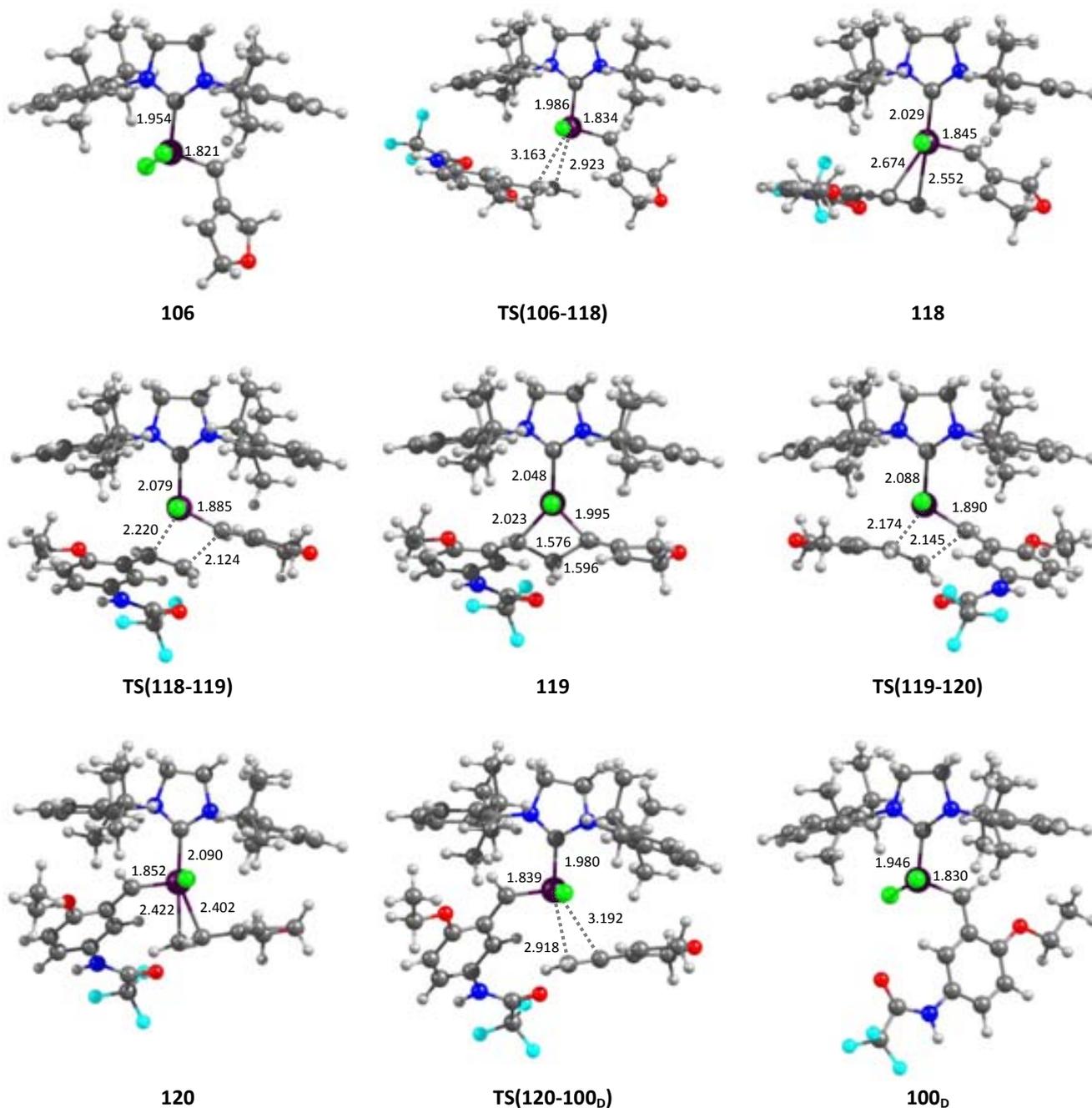


Figura B4.1. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatálizador **69** a partir del carbeno **106** y el estireno **o**. Distancias en Å

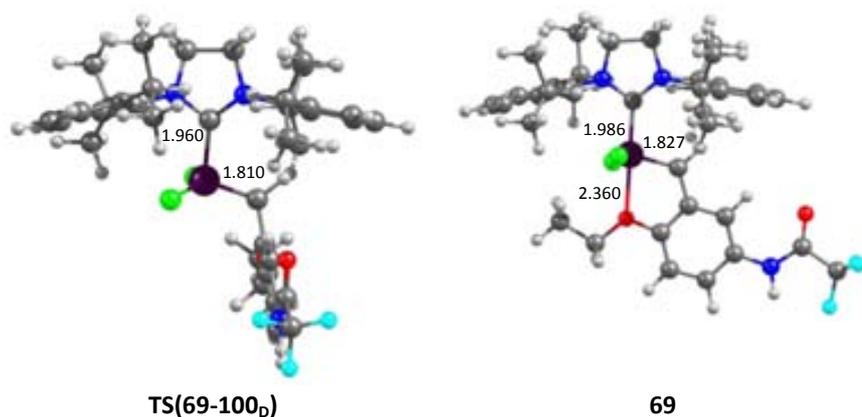


Figura B4.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **69** a partir del carbeno **106** y el estireno **o**. Distancias en Å

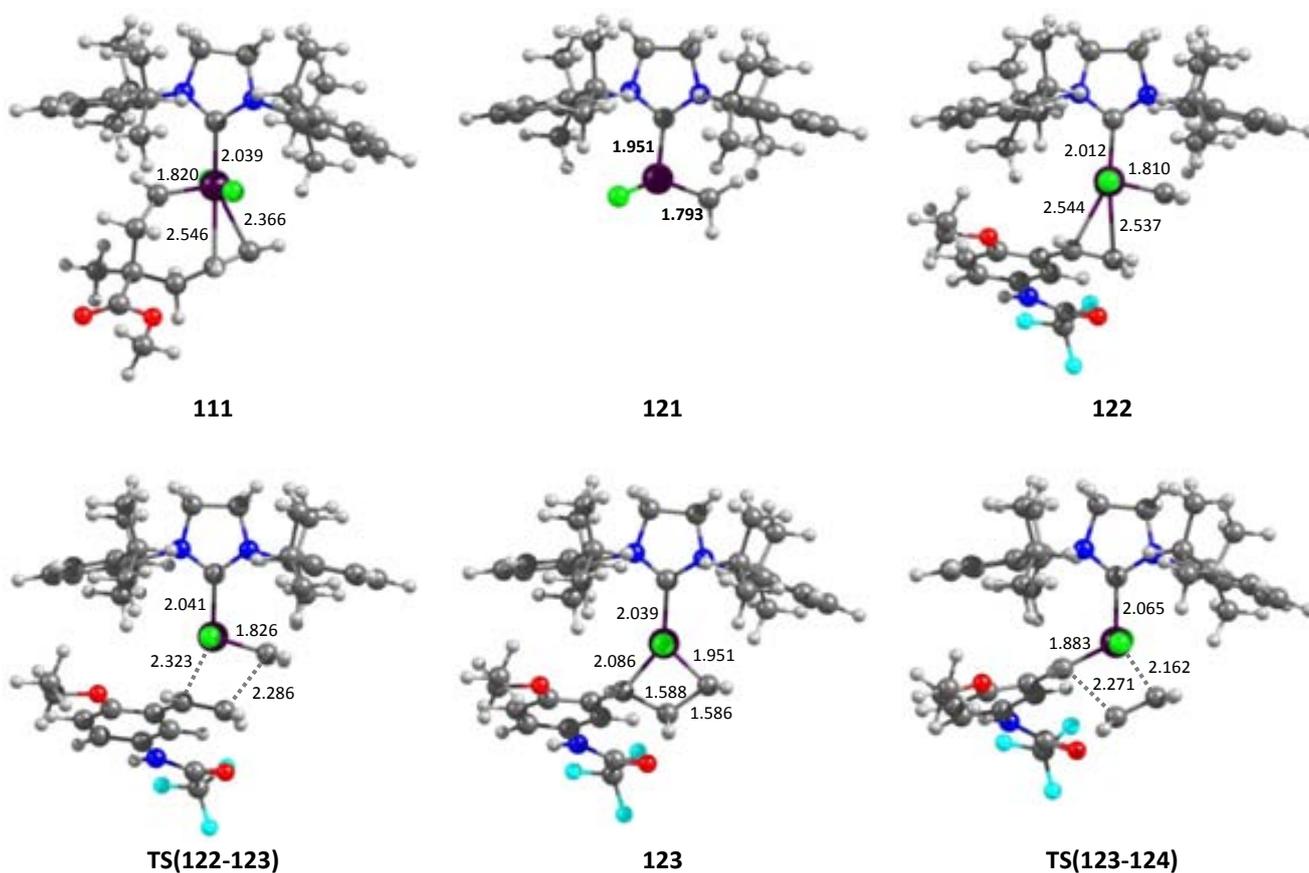


Figura B4.2. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **69** a partir del carbeno **111** y el estireno **o**. Distancias en Å

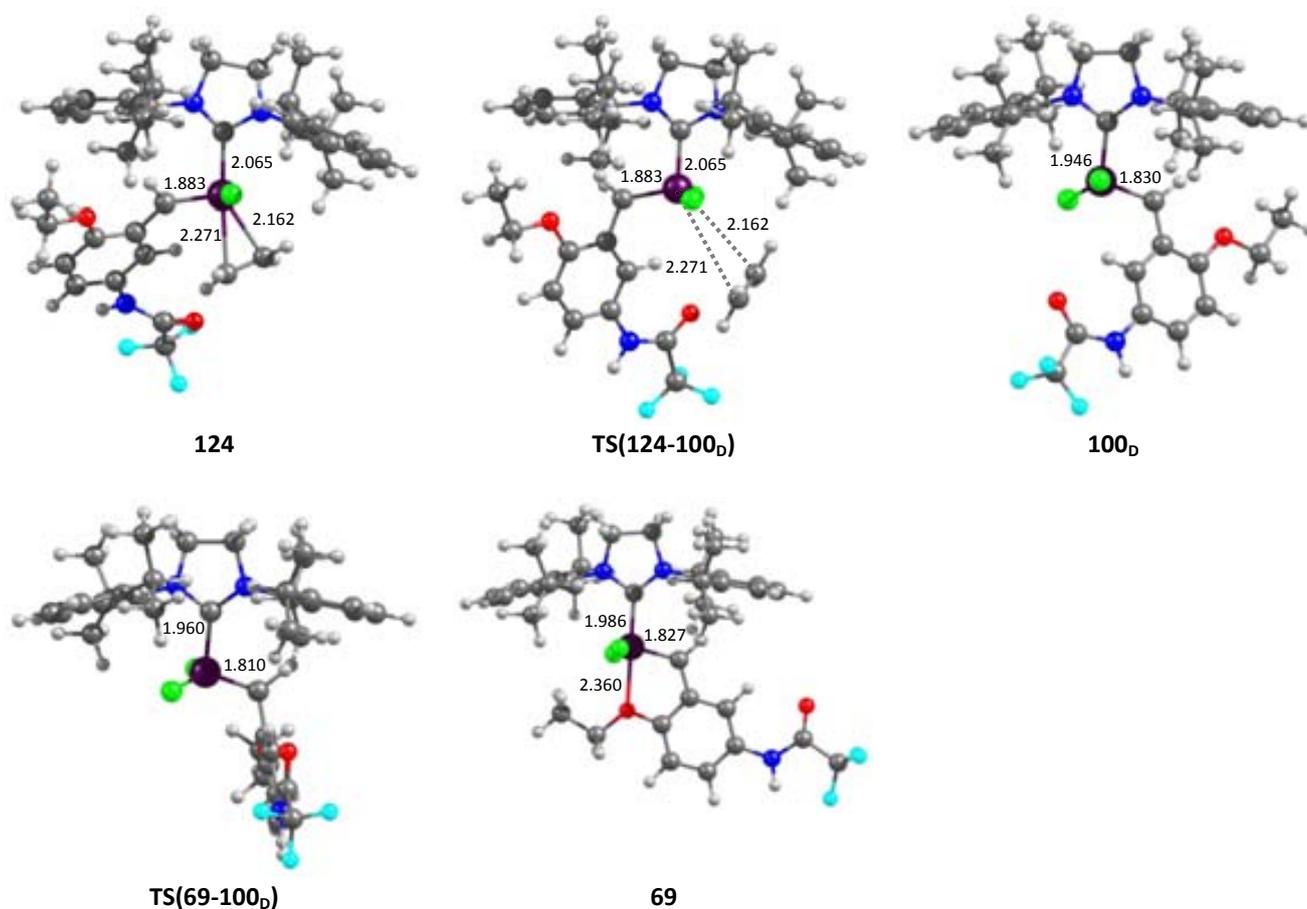


Figura B4.2. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **69** a partir del carbeno **111** y el estireno **o**. Distancias en Å

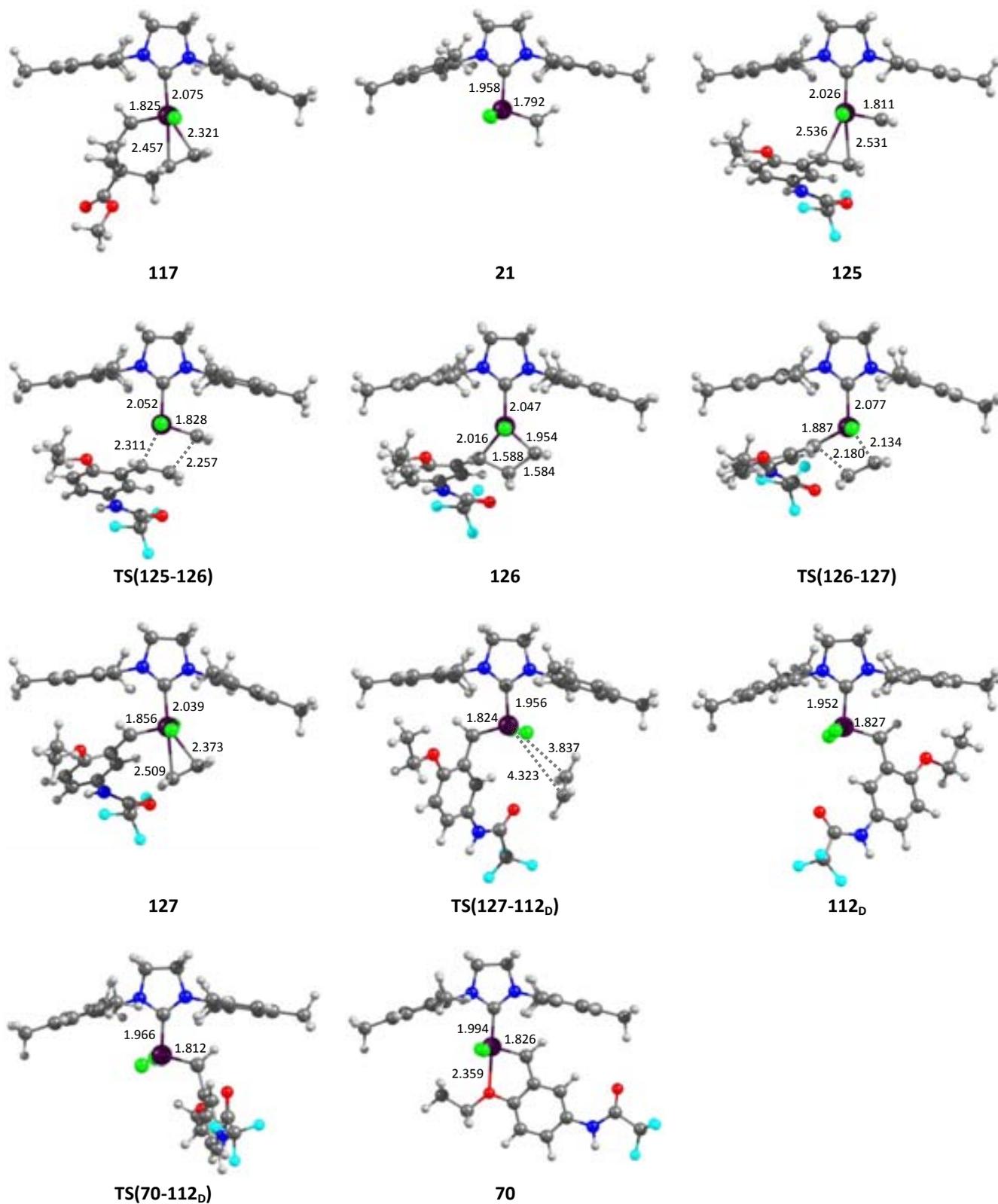


Figura B4.3. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatálizador **70** a partir del carbeno **117** y el estireno **o**. Distancias en Å

B5. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 5.5

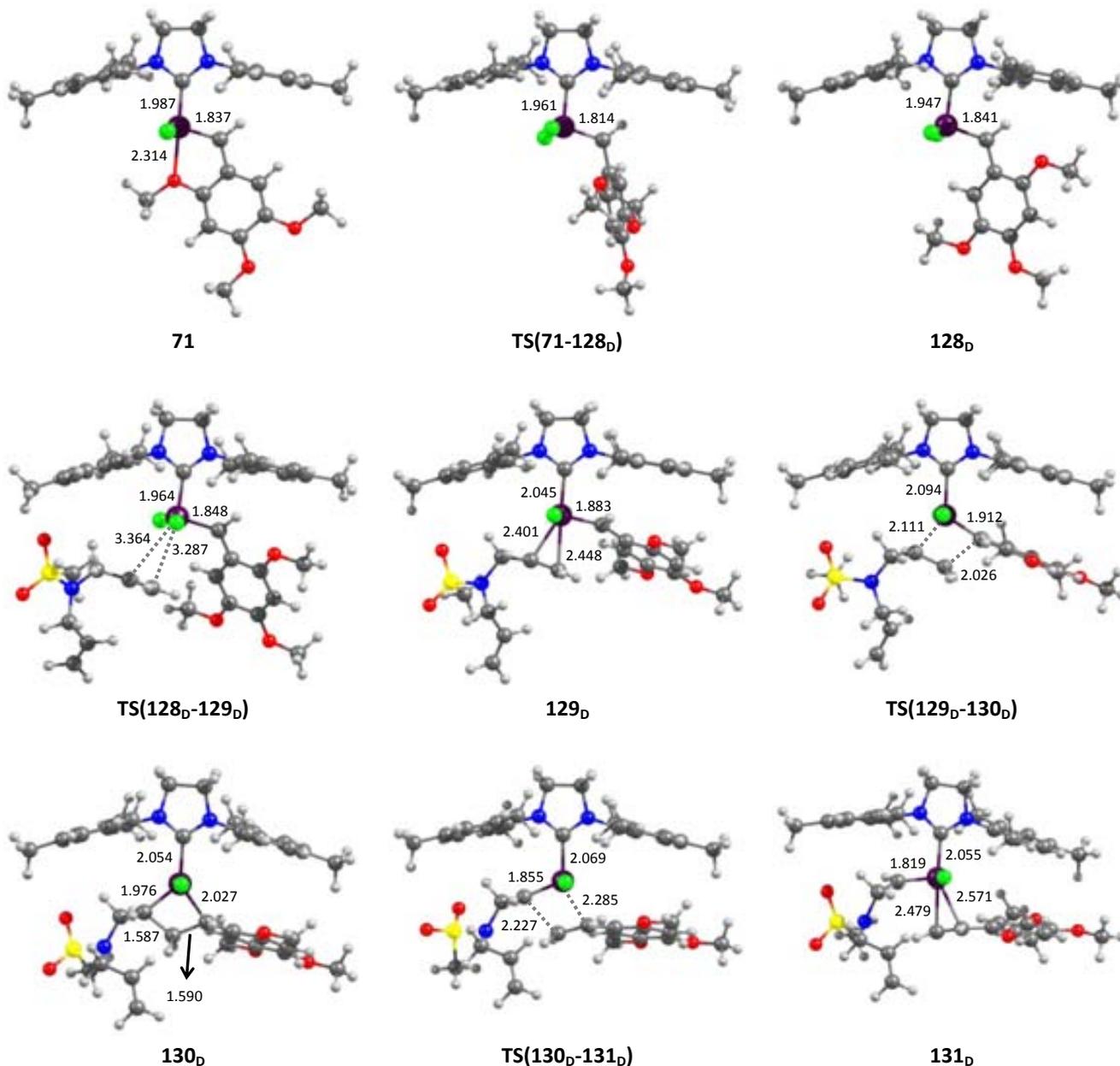


Figura B5.1. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatalizador **71** con el dieno **b**. Distancias en Å

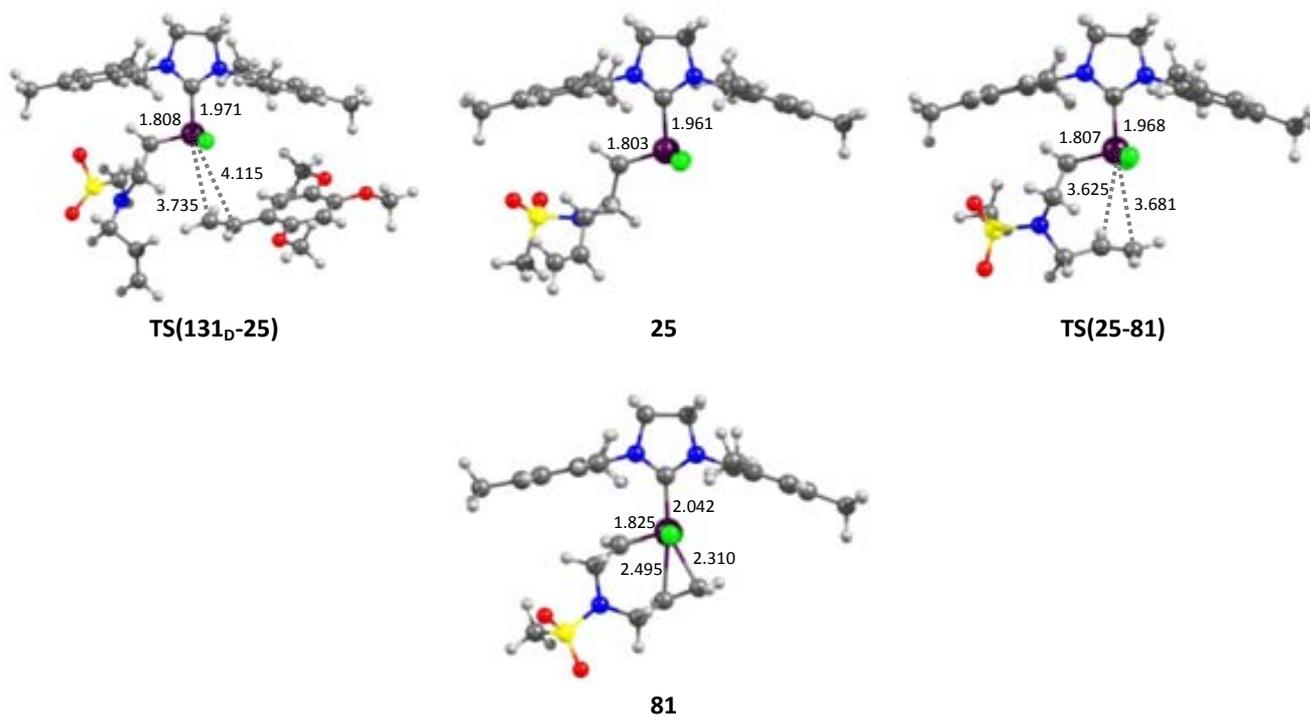


Figura B5.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de activación del precatalizador **71** con el dieno **b**. Distancias en Å

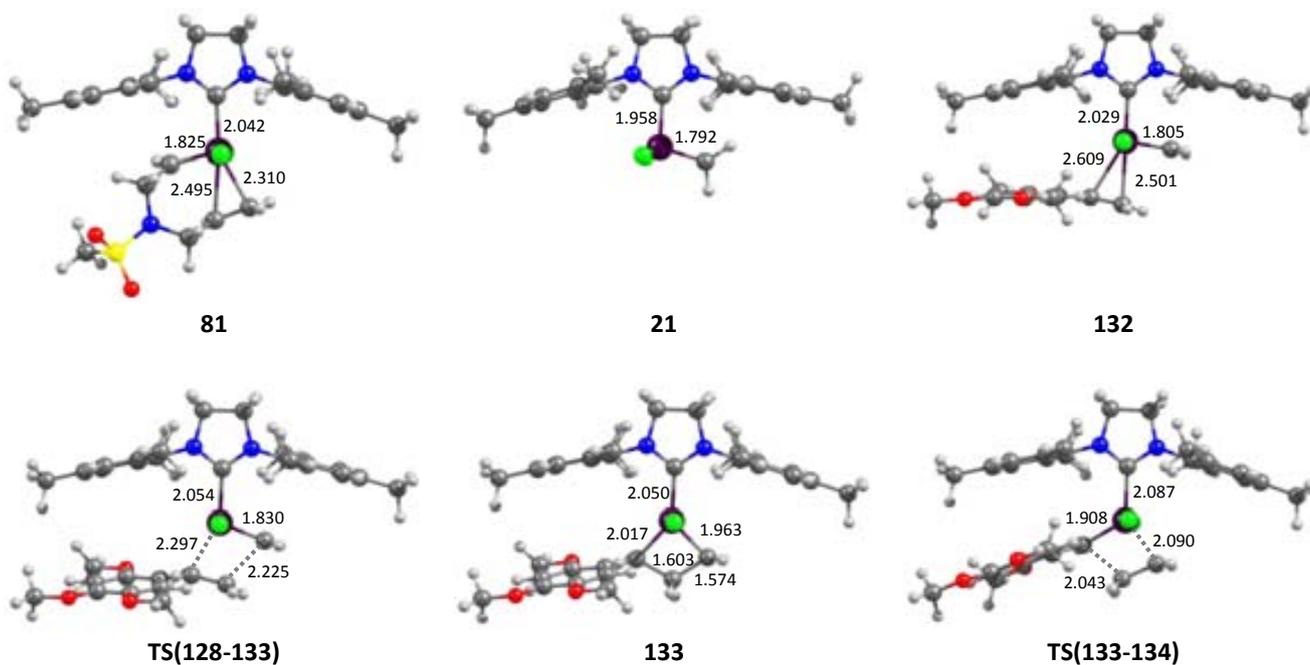


Figura B5.2. Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **71** partir del carbeno **81** y el estireno **p**. Distancias en Å

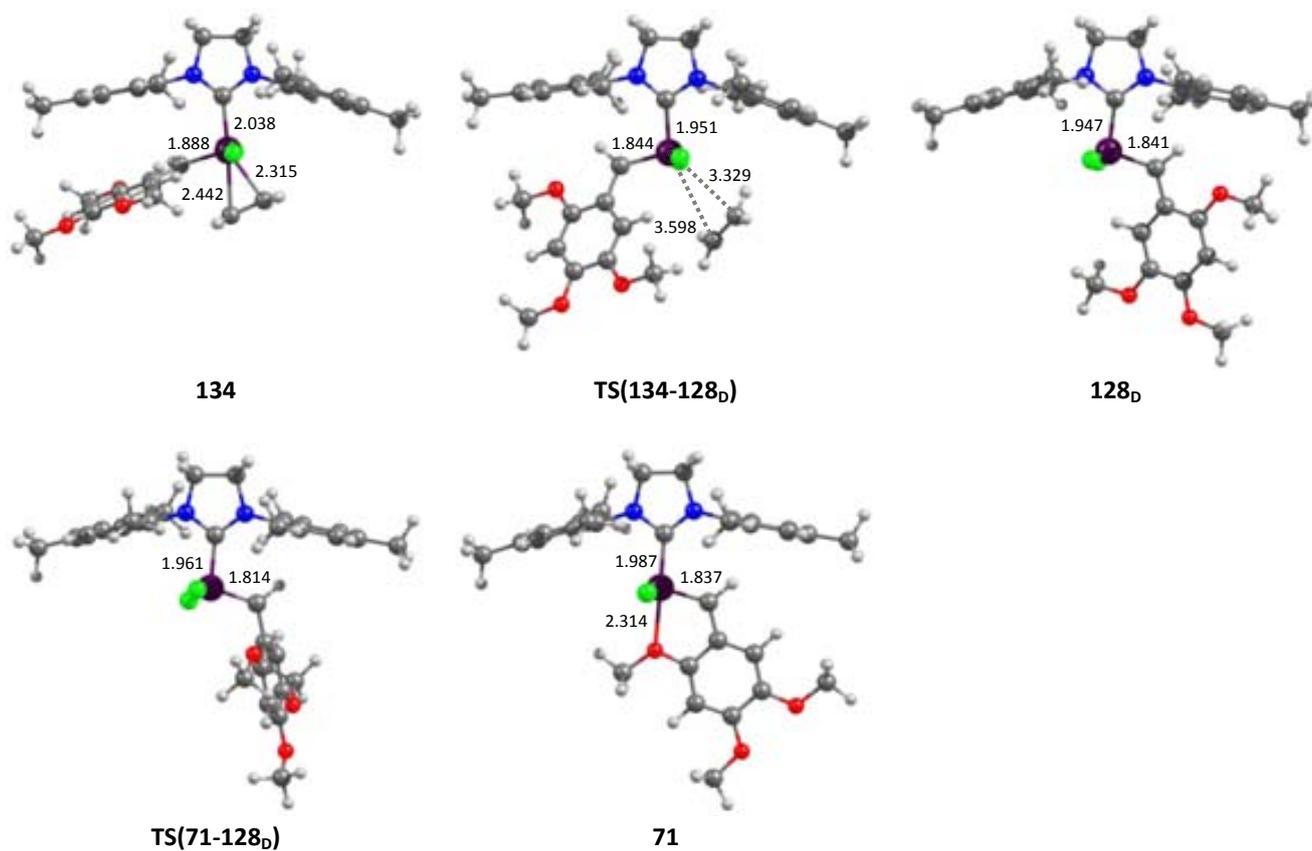


Figura B5.2. *Continuación.* Estructuras optimizadas de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo de regeneración del precatalizador **71** partir del carbeno **81** y el estireno **p**. Distancias en Å

C

Apéndice C. Información complementaria del capítulo 6

C1. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 6.4.

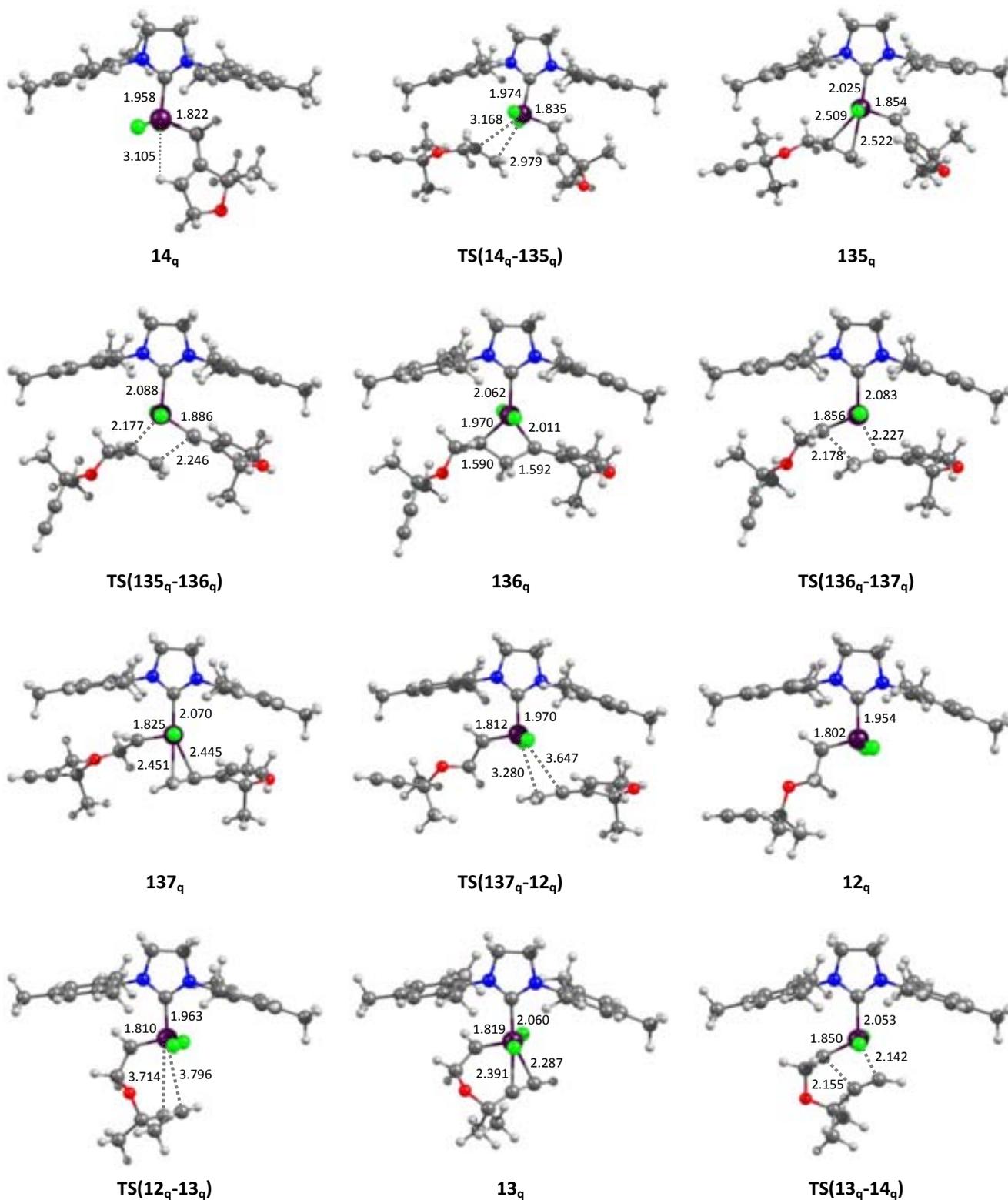


Figura C1.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *ene-then-yne* del enino **q** con el carbeno **14_q**. Distancias en Å

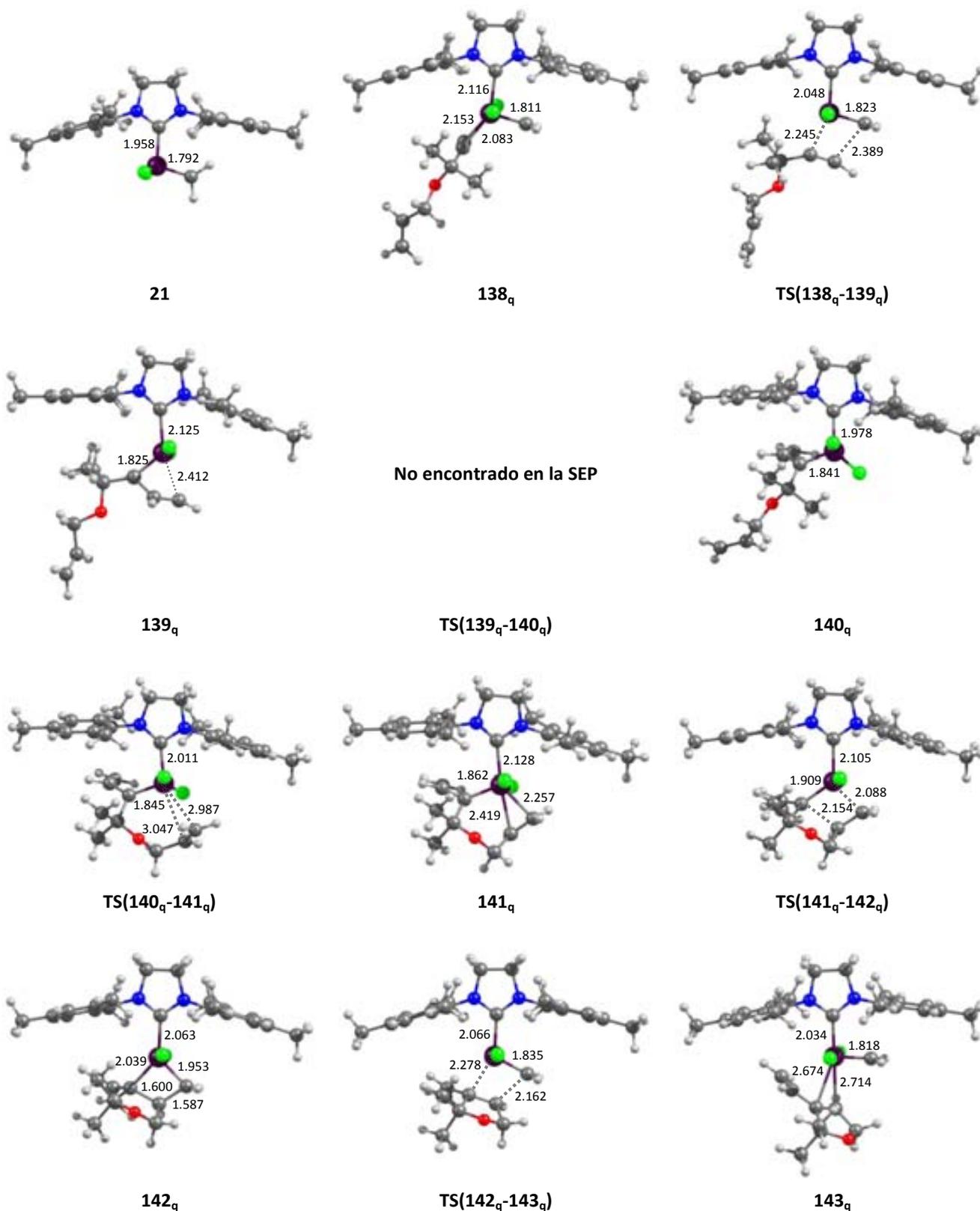


Figura C1.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *exo-yne-then-ene* del enino **q** con el carbeno **21**. Distancias en Å

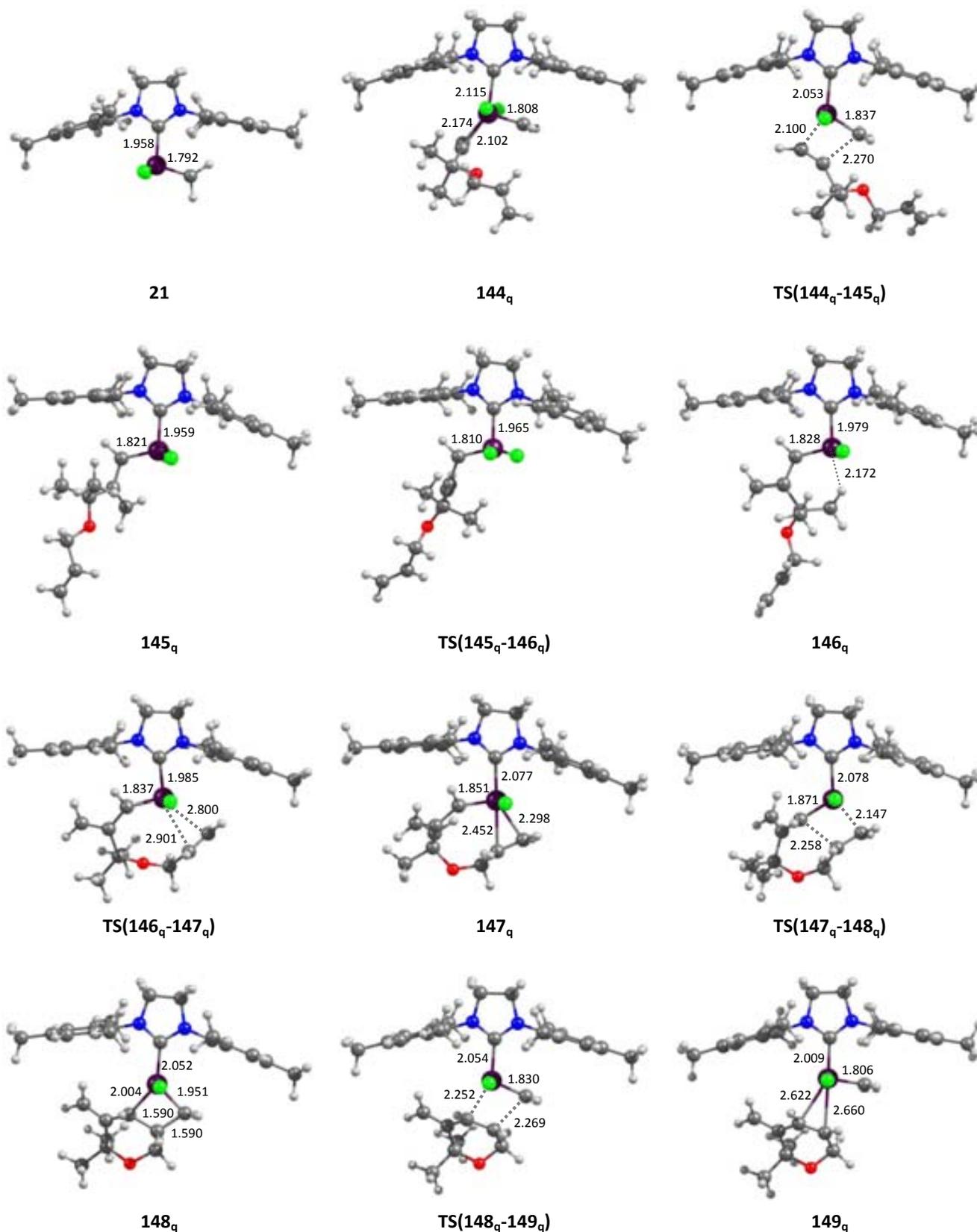


Figura C1.3. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *endo-yne-then-ene* del enino **q** con el carbeno **21**. Distancias en Å

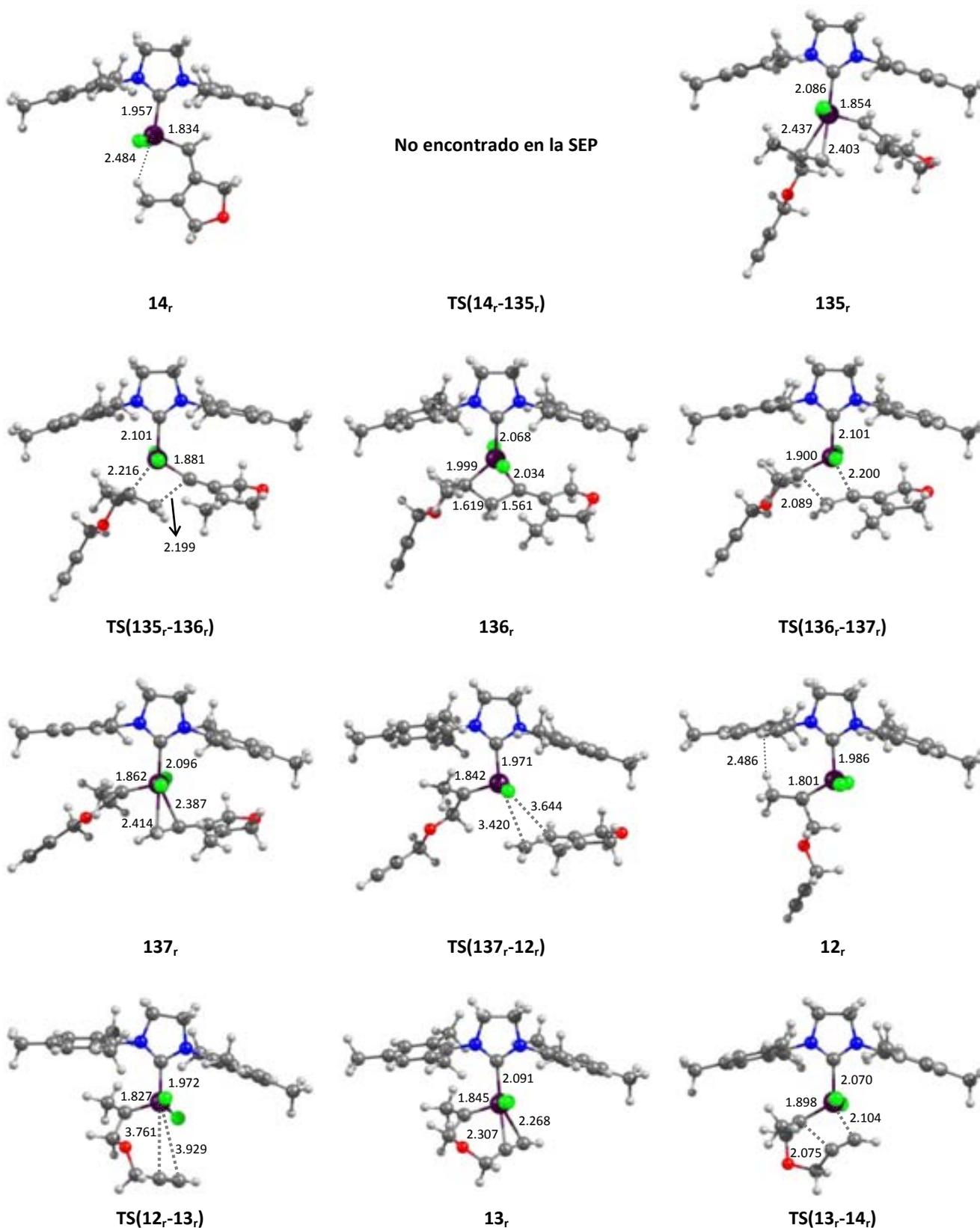


Figura C1.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *ene-then-yne* del enino **14_r**. Distancias en Å

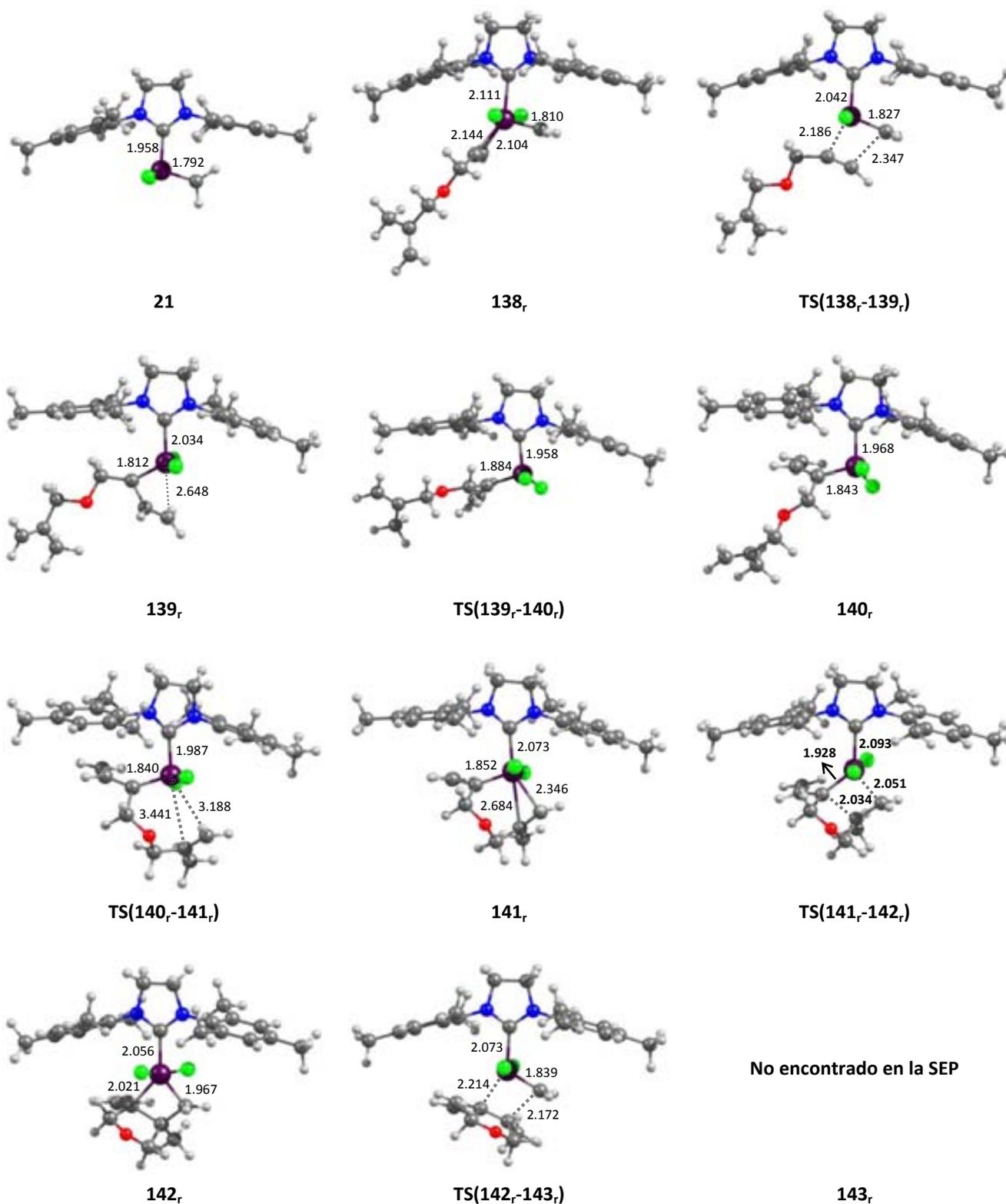


Figura C1.5. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *exo-yne-then-ene* del enino *r* con el carbeno **21**. Distancias en Å

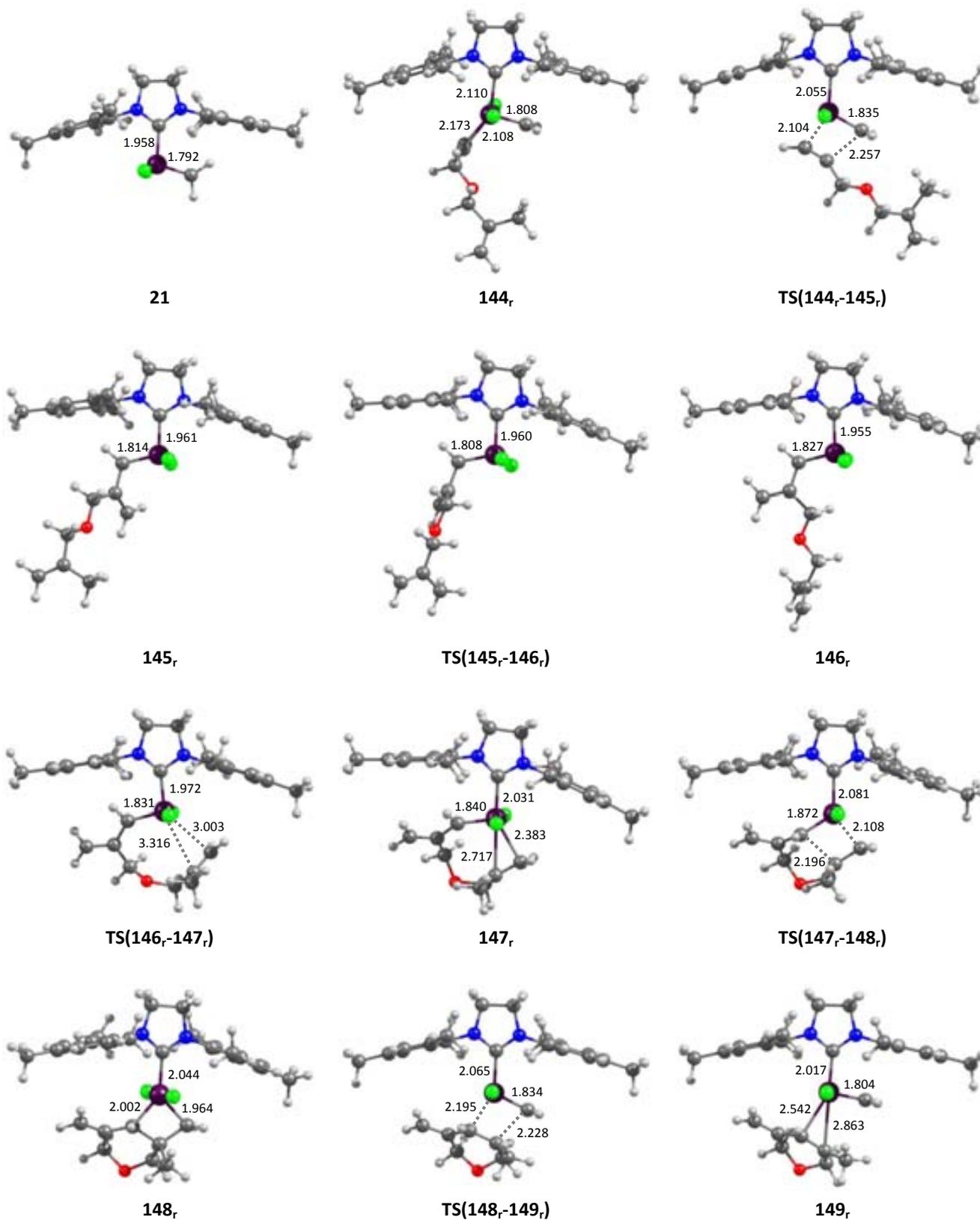


Figura C1.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *endo-yne-then-ene* del enino **r** con el carbeno **21**. Distancias en Å

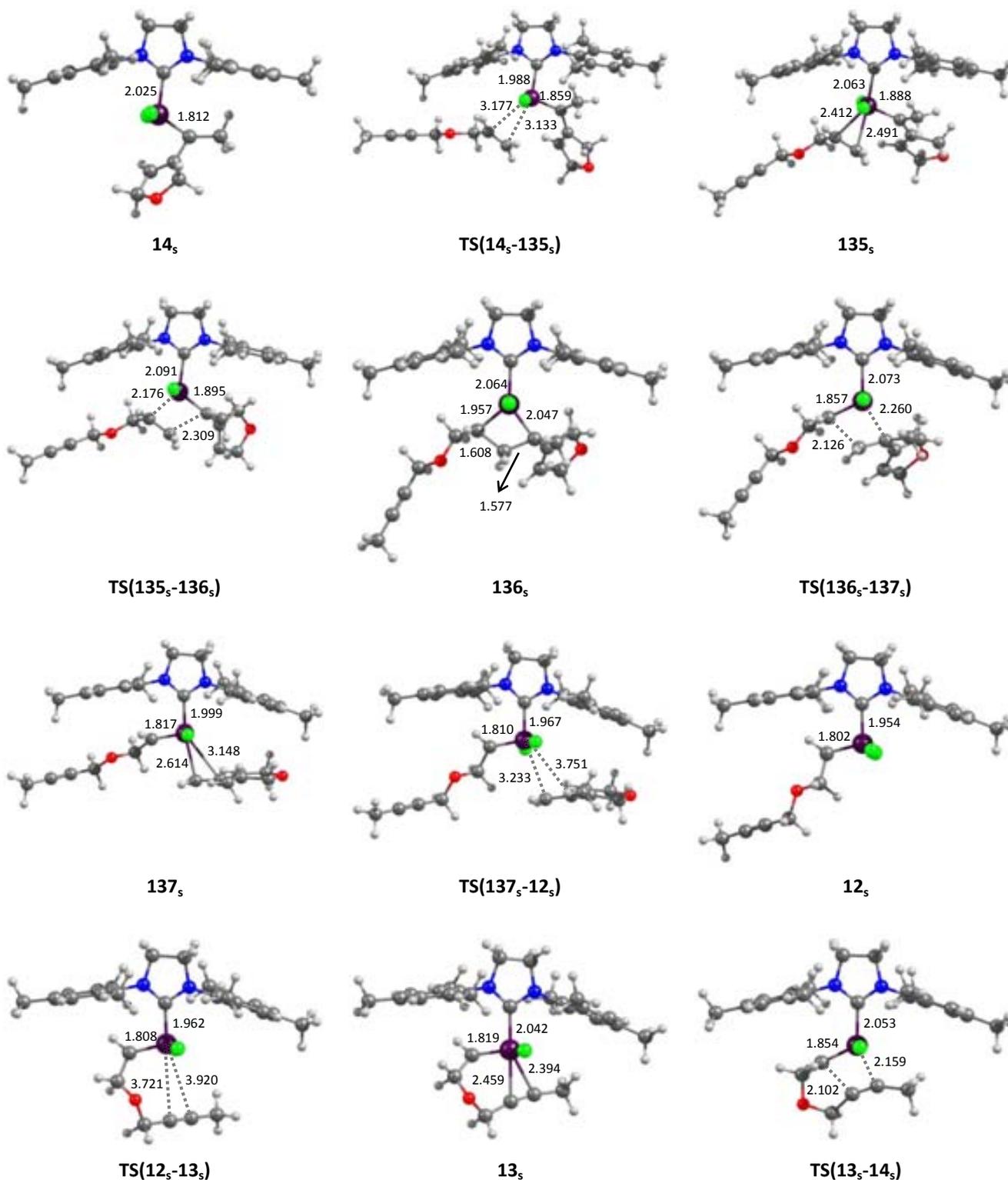


Figura C1.7. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *ene-then-yne* del enino **14_s** con el carbene **14_s**. Distancias en Å

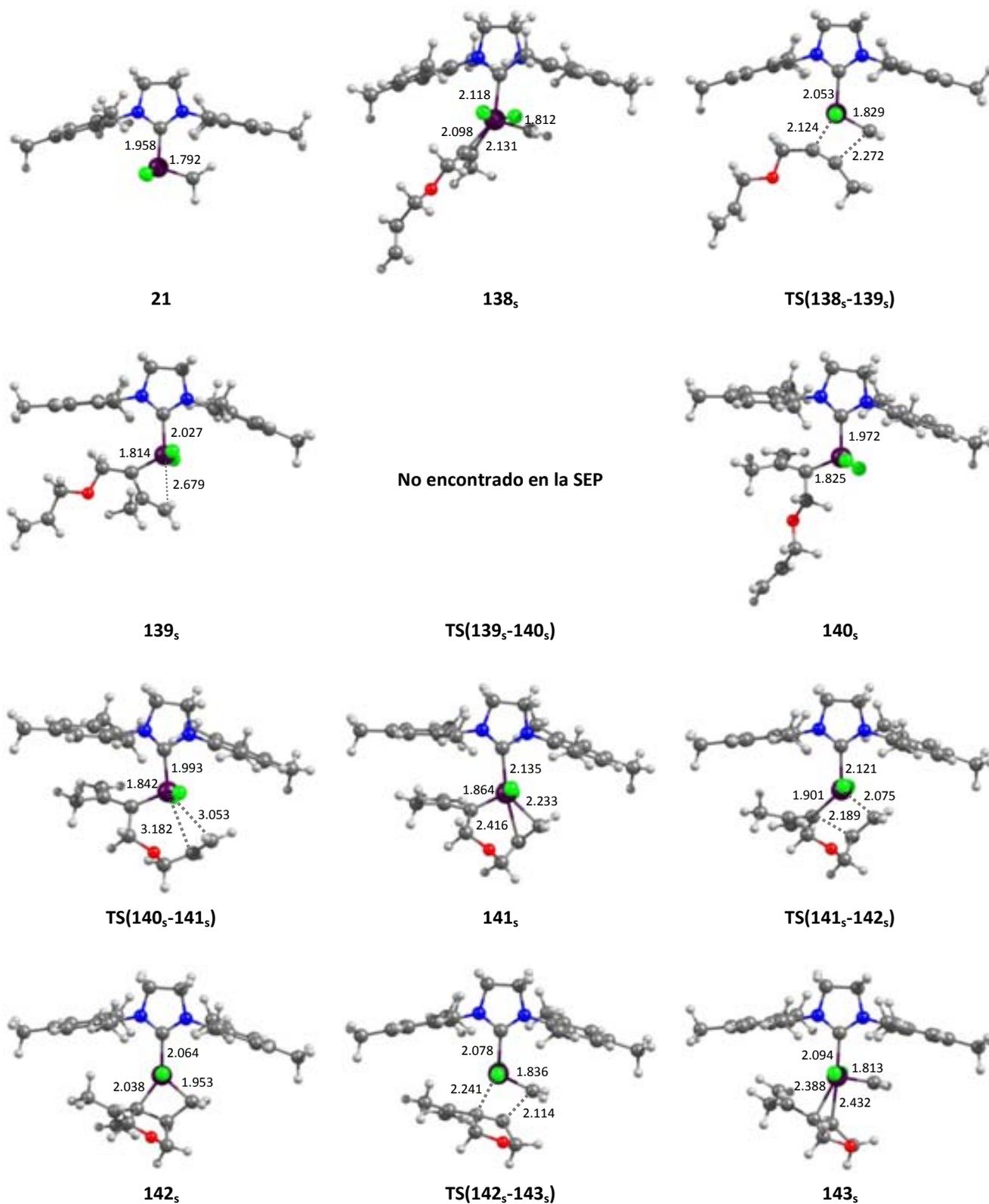


Figura C1.8. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *exo-yne-then-ene* del enino **s** con el carbeno **21**. Distancias en Å

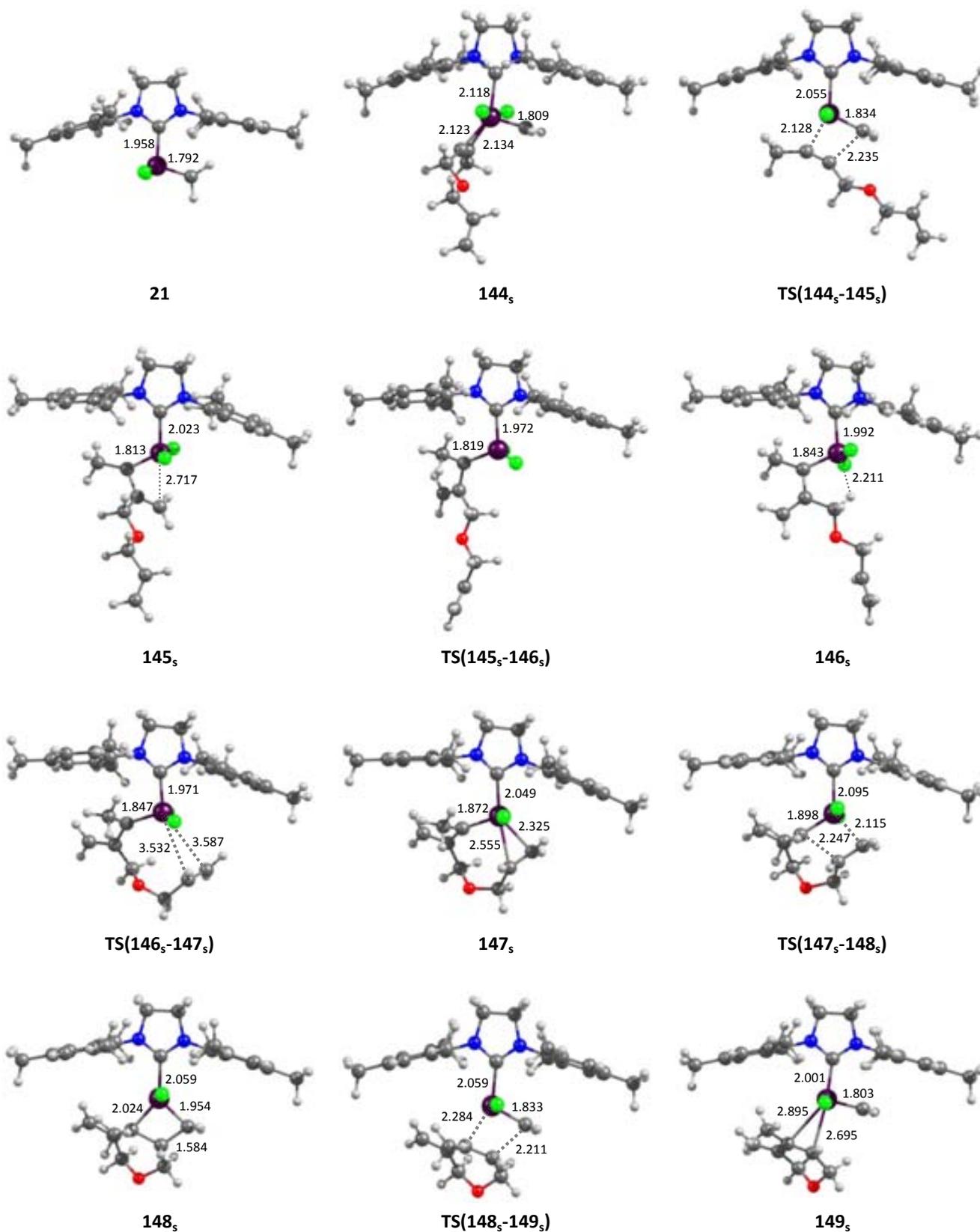


Figura C1.9. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *endo-yne-then-ene* del enino **s** con el carbeno **21**. Distancias en Å

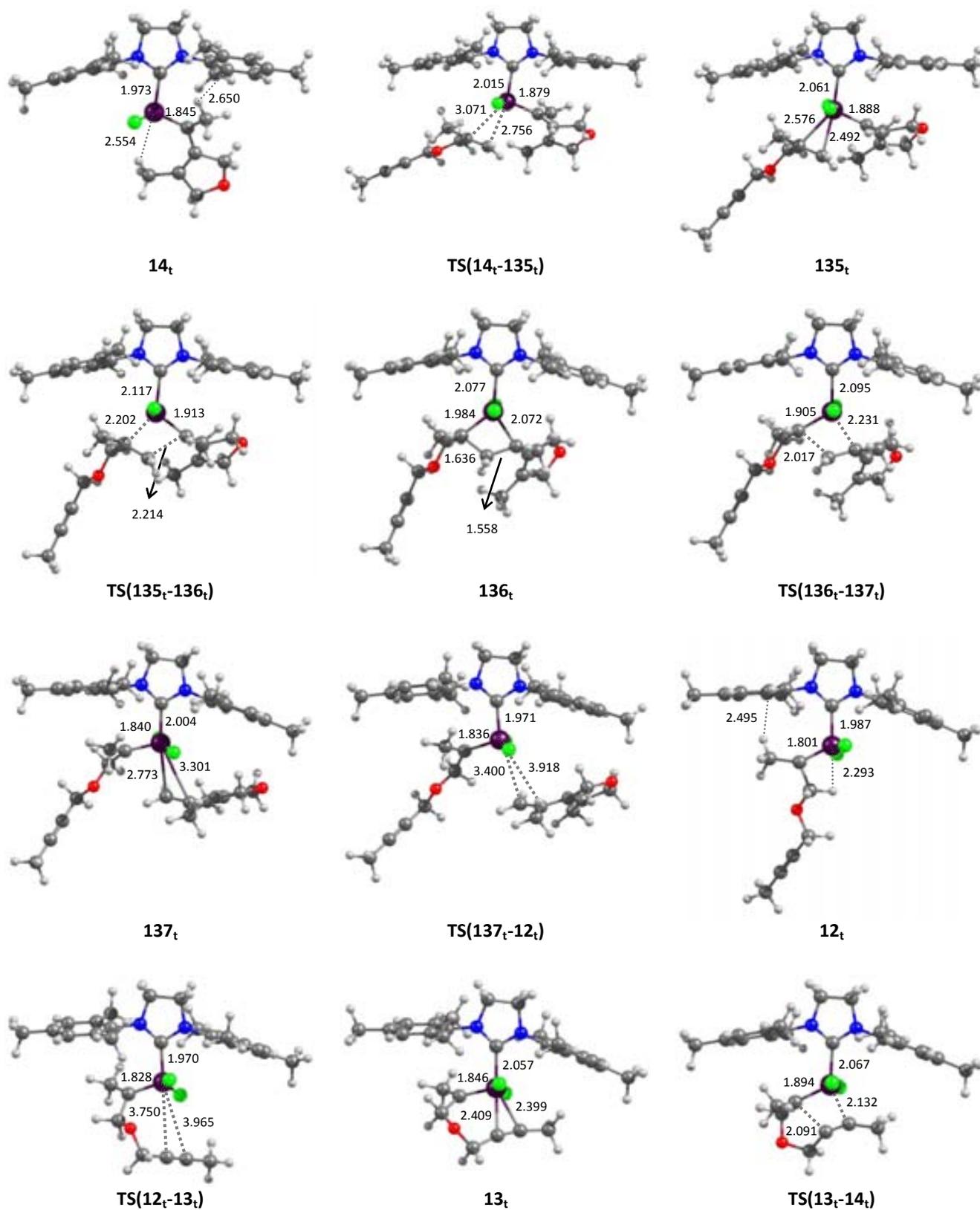


Figura C1.10. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *ene-then-yne* del enino **14_t**. Distancias en Å

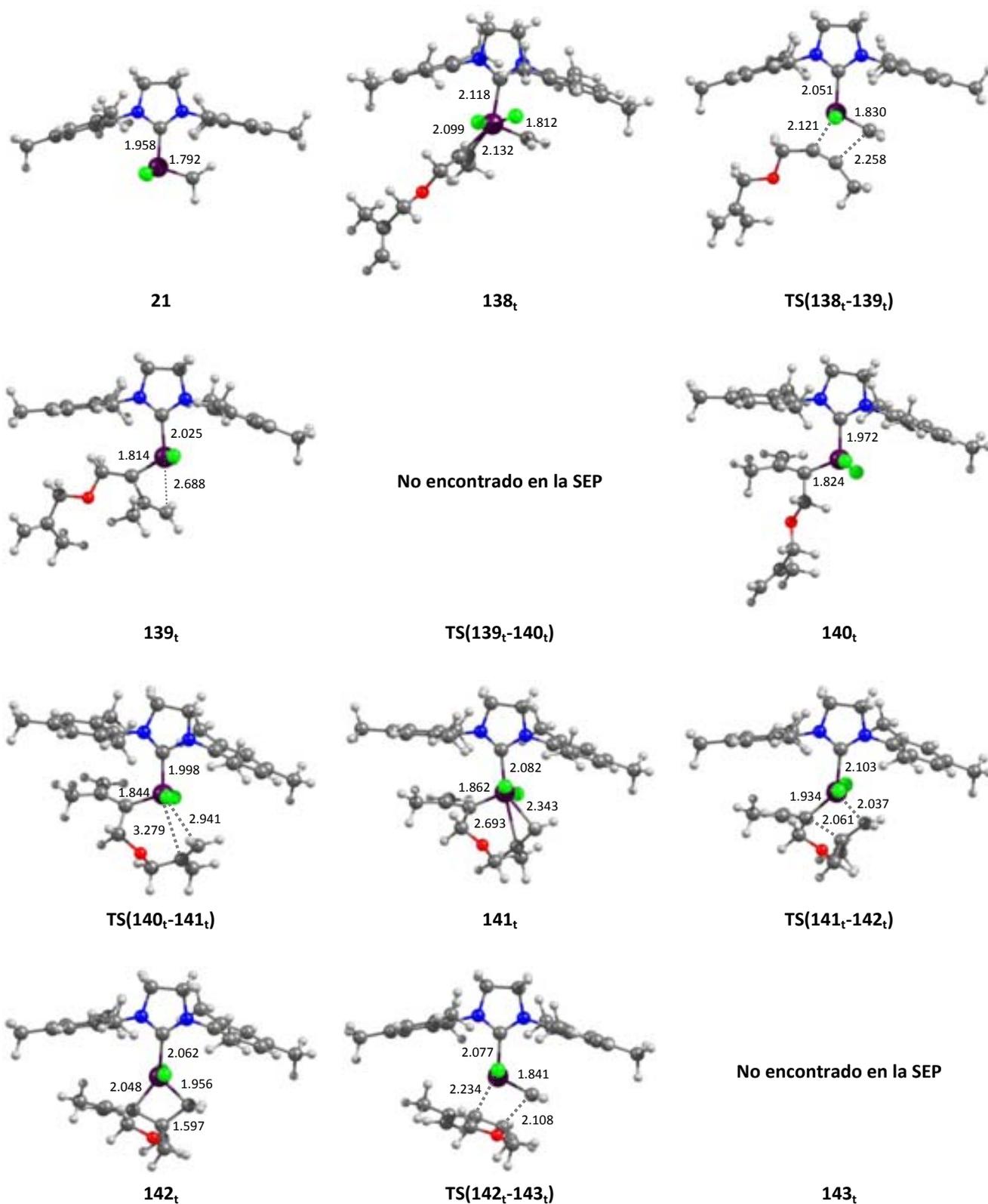


Figura C1.11. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *exo-yne-then-ene* del enino **t** con el carbeno **21**. Distancias en Å

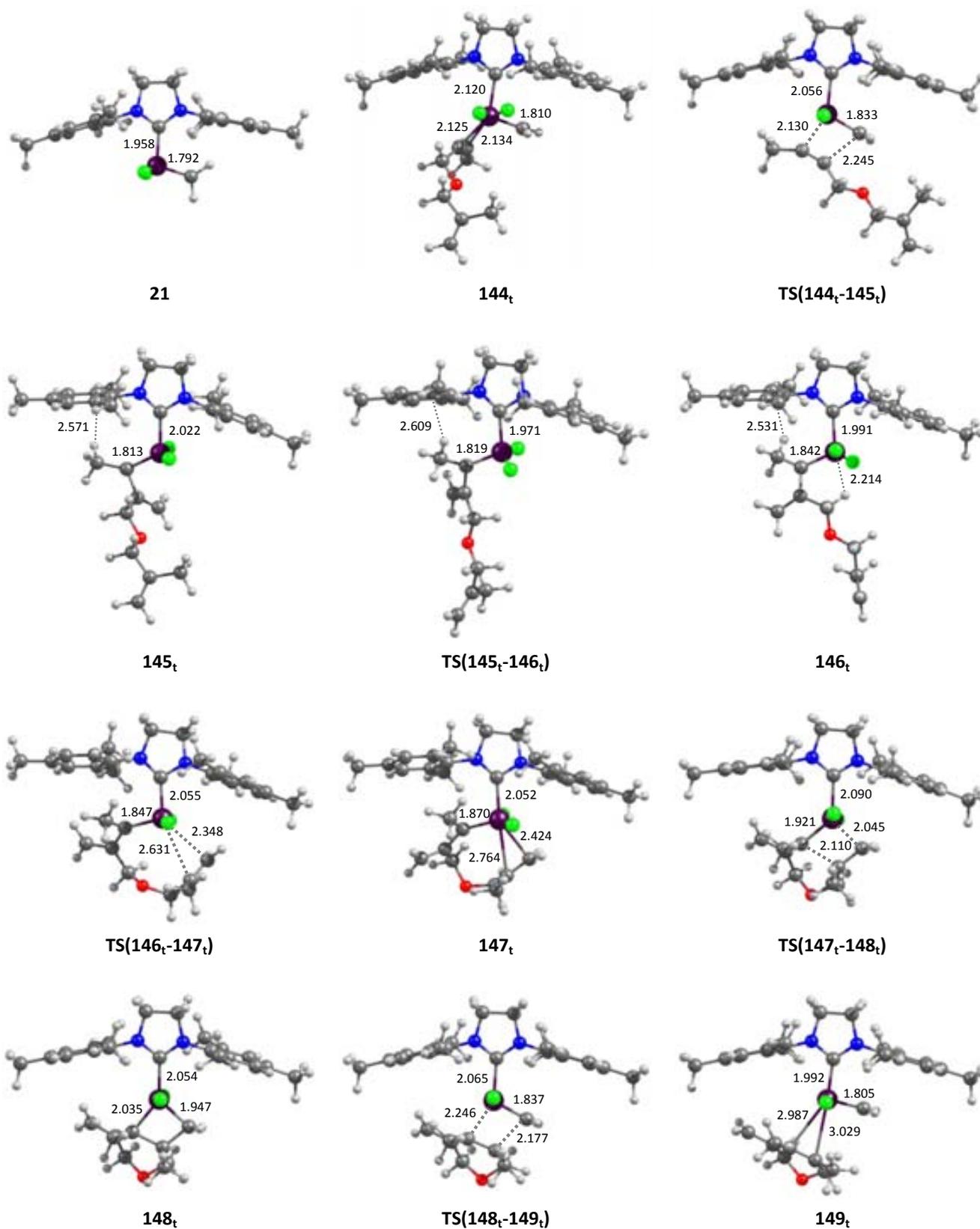


Figura C1.12. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en el mecanismo RCEYM *endo-yne-then-ene* del enino **t** con el carbeno **21**. Distancias en Å

C2. Estructuras involucradas en los mecanismos descritos en la sección 6.5.

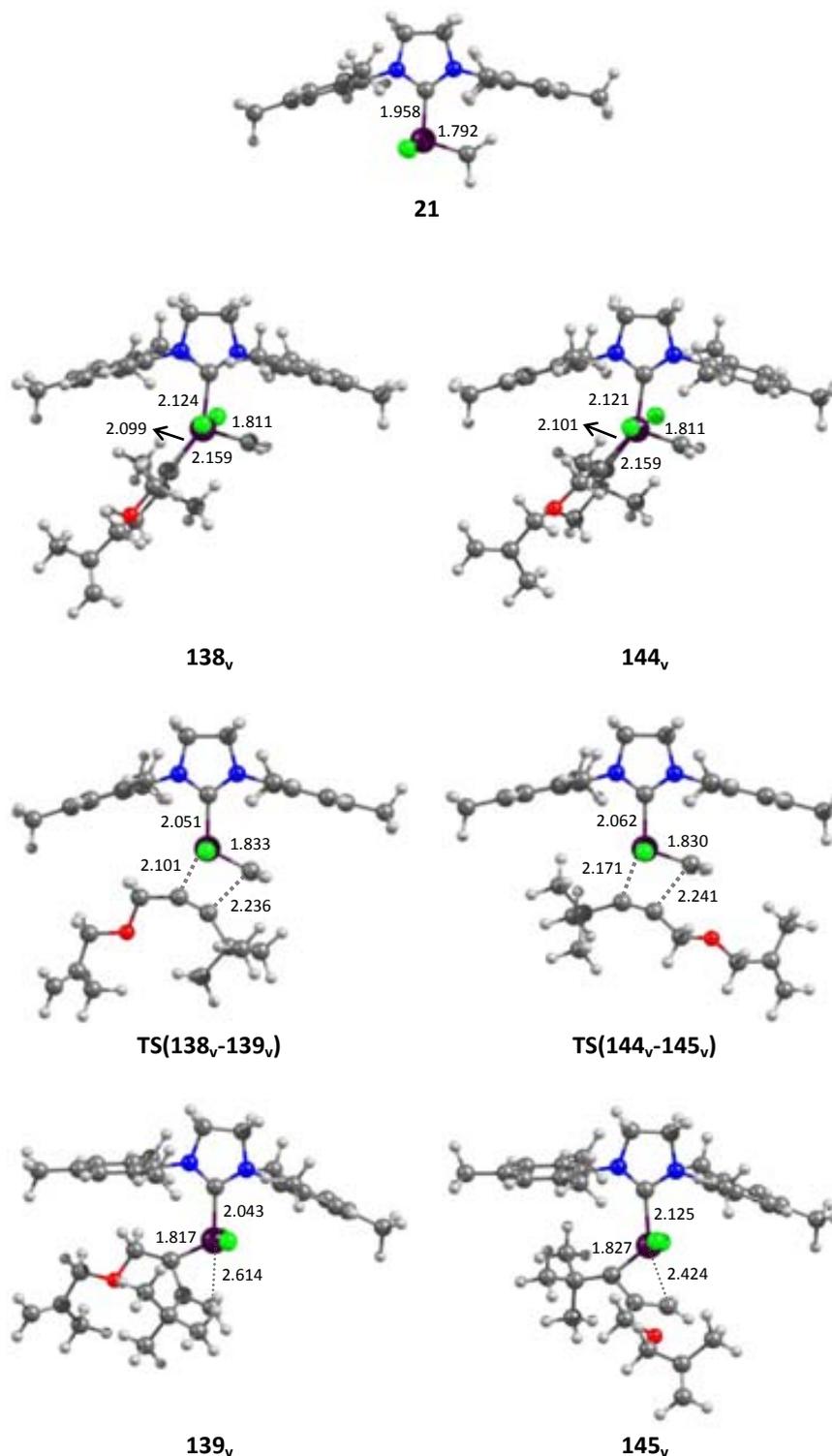


Figura C2.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en la etapa de reorganización intermolecular del alquino del enino **v** con el carbeno **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

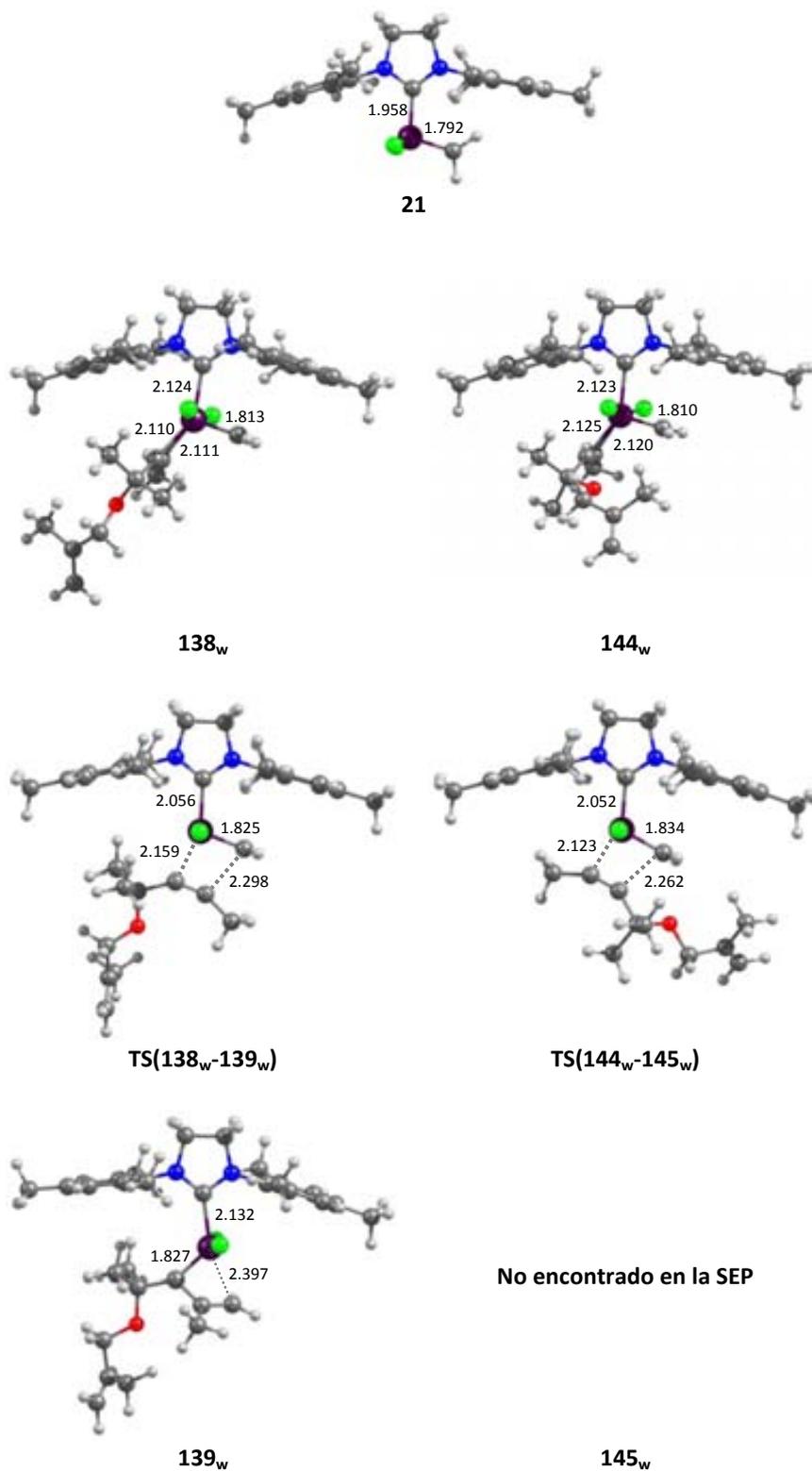


Figura C2.2. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en la etapa de reorganización intermolecular del alquino del enino **w** con el carbeno **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

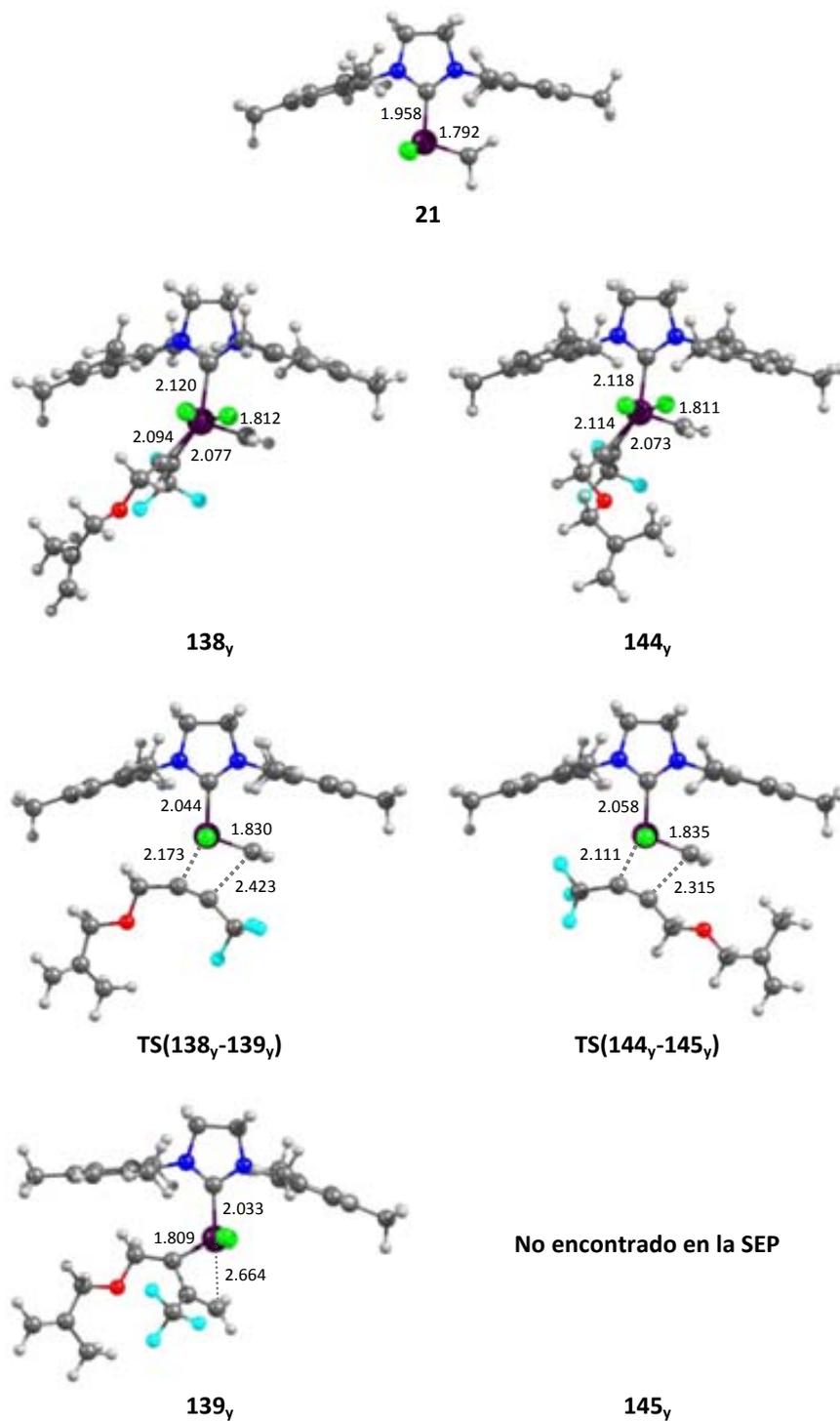


Figura C2.3. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en la etapa de reorganización intermolecular del alquino del enino **y** con el carbeno **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

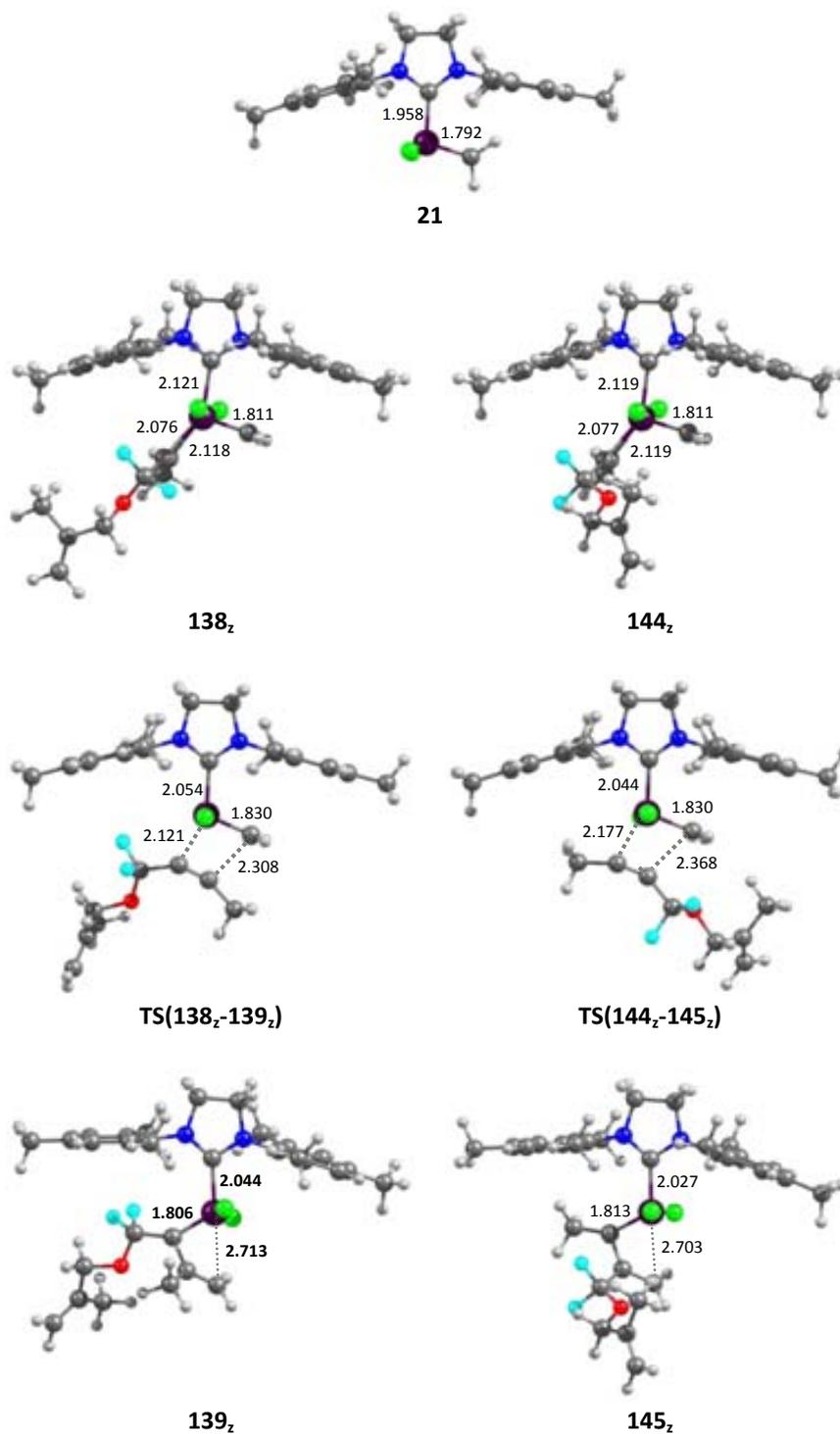


Figura C2.4. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en la etapa de reorganización intermolecular del alquino del enino **z** con el carbeno **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

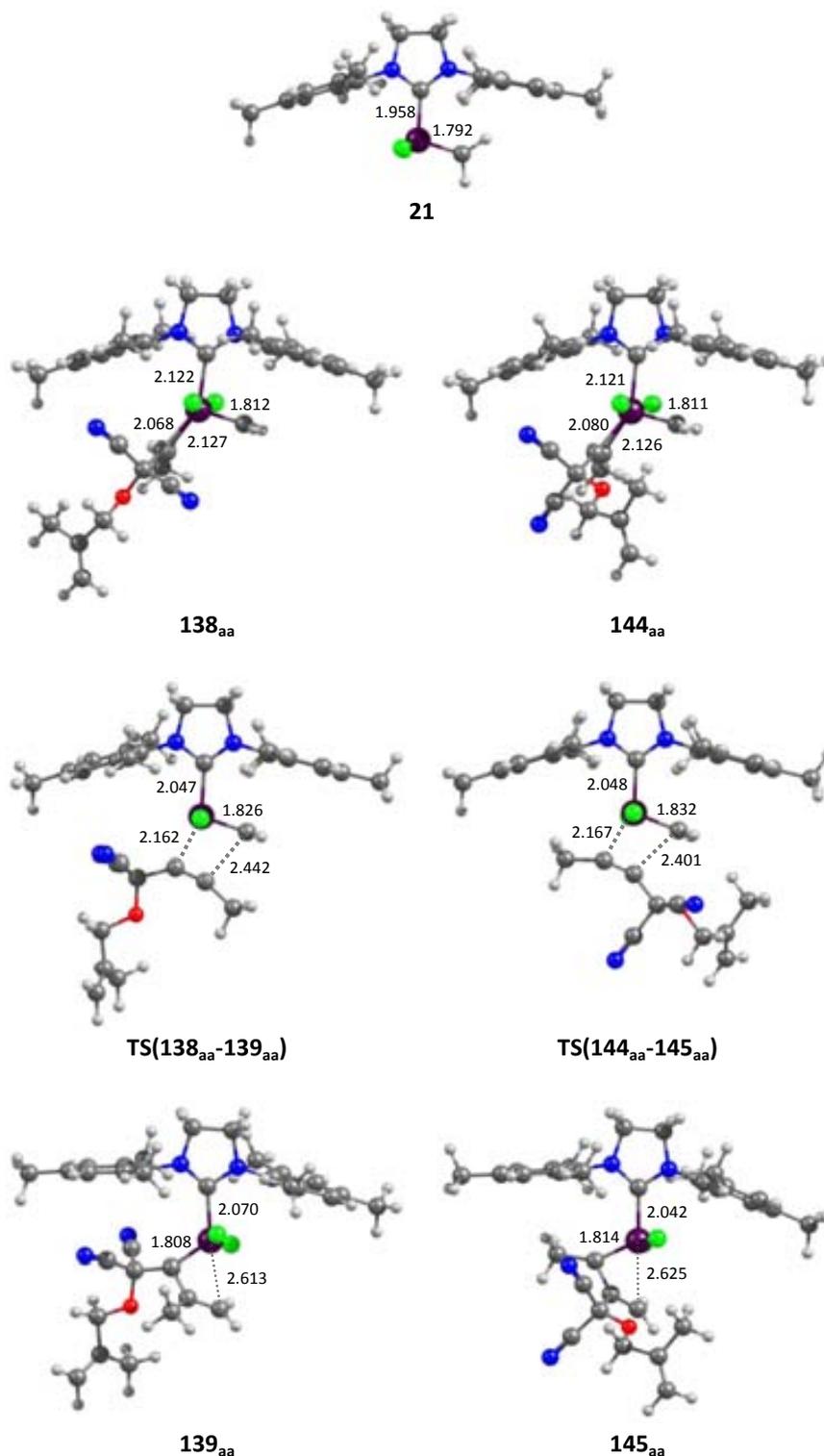


Figura C2.5. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en la etapa de reorganización intermolecular del alquino del enino **aa** con el carbeno **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

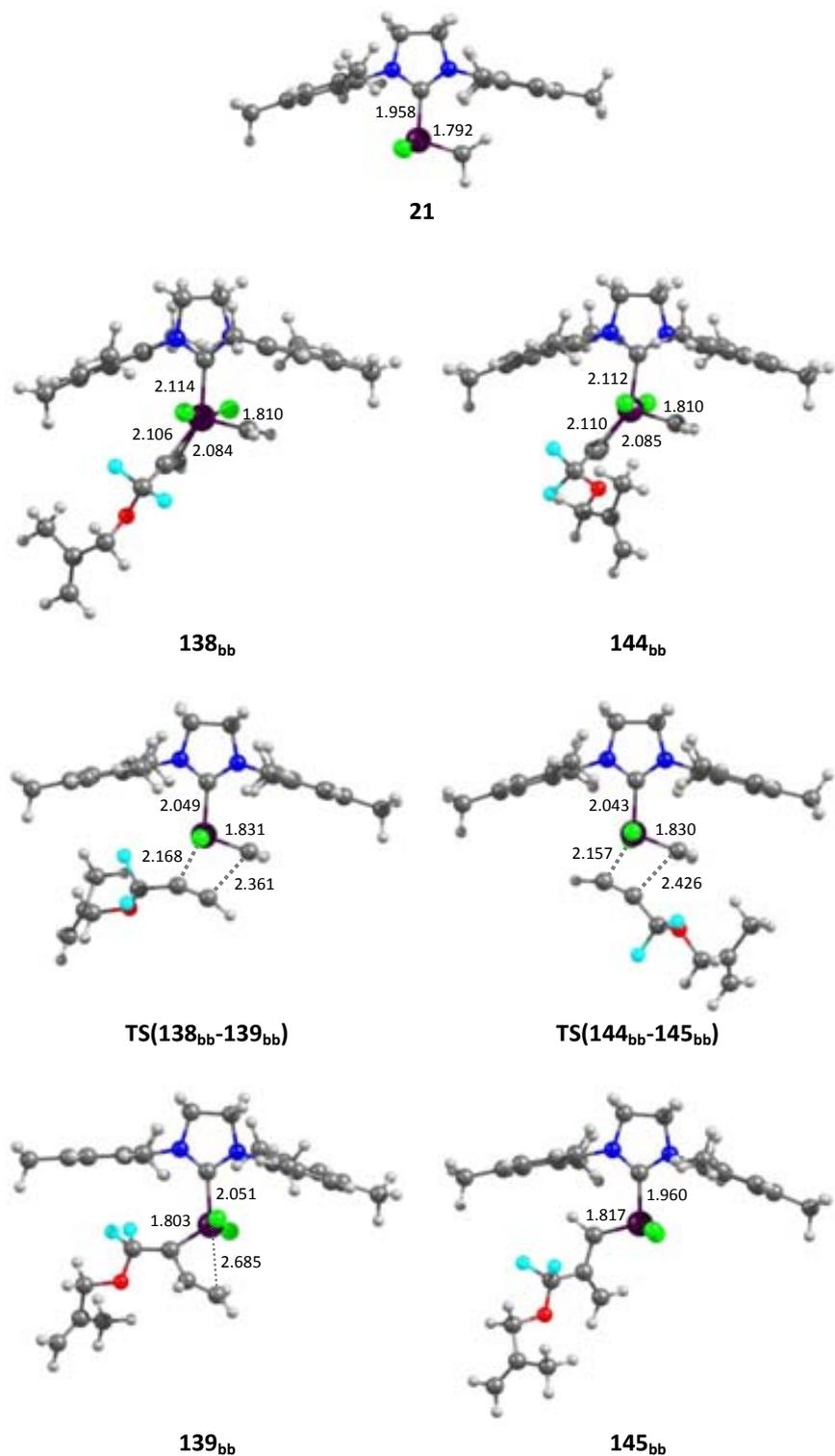


Figura C2.6. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS1 de los intermedios y estados de transición involucrados en la etapa de reorganización intermolecular del alquino del enino **bb** con el carbeno **21** a través del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

C3. Efecto del tamaño de la base de cálculo en la selectividad *exo/endo* de las reacciones RCEYM estudiadas

En esta sección se evaluarán los efectos que tiene el cambio de la base del cálculo sobre los resultados de selectividad obtenidos previamente. Para esto se calculó la etapa de reorganización intermolecular del alquino **TS(138_x-139_x)** y **TS(144_x-145_x)** para ambas rutas con un conjunto base BS3, previamente definido en la sección 6.2.2. Los eninos escogidos para esta prueba son los eninos **s**, **t**, **v**, **w**, **y** y **z**, para un total de seis sistemas. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla C3.1, junto con las energías obtenidas para los mismos sustratos con los conjuntos de base BS1 y BS2, descritos en las secciones anteriores, para mejor comparación. Las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS3 de las especies escogidas para esta sección se muestran en la Figura C3.1.

Los resultados de la Tabla C3.1 muestran que el efecto principal del aumento del tamaño de la base es el aumento de las alturas de las barreras de energía de la etapa estudiada entre 0.7 kcal·mol⁻¹ y 2.6 kcal·mol⁻¹. Sin embargo, es más instructivo para el propósito propuesto observar las tendencias de dichos valores y no sus valores absolutos. Así, se puede deducir que, aunque los valores absolutos de las barreras son más altos en energía para los cálculos con BS3 respecto a BS1/BS2, las tendencias obtenidas con este último conjunto de base y expuestas en las secciones anteriores se reproducen bastante bien con el conjunto de base BS3.

Se observa que las diferencias de energía entre la ruta *exo* y la ruta *endo* son similares en casi todos los casos, con la excepción del enino **w**, para el cual la diferencia entre los cálculos con BS1/BS2 y con BS3 cambia de signo. En este caso la preferencia por el dieno *endo* con BS1/BS2 se invierte con BS3. Sin embargo, estas diferencias entre las rutas *exo* y *endo* son tan pequeñas que cae dentro del error sistemático del método de cálculo y el efecto del cambio de signo entre un conjunto de base y otro no cambia las conclusiones generales obtenidas en las secciones precedentes. Por tanto se puede concluir que los resultados obtenidos son, en términos generales, independientes del tamaño de la base y que el uso de los conjuntos de base BS1 y BS2 es adecuado para estudiar la reactividad y selectividad de las reacciones RCEYM.

Tabla C3.1. Barreras de energía de Gibbs ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) de las etapas de reorganización intermolecular del alquino **TS(138_x-139_x)** y **TS(144_x-145_x)** de los eninos **s**, **t**, **v**, **w**, **y** y **z** con el carbeno **21** calculadas con los conjuntos de base BS1/BS2 y BS3

Reactivo	BS1/BS2			BS3		
	ΔG^\ddagger_{exo}	ΔG^\ddagger_{endo}	$\Delta\Delta G^{\ddagger a}$	ΔG^\ddagger_{exo}	ΔG^\ddagger_{endo}	$\Delta\Delta G^{\ddagger a}$
s	9.7	9.4	0.3	11.0	10.8	0.2
t	10.9	9.8	1.1	12.2	11.3	0.9
v	10.9	8.6	2.3	13.5	11.2	2.3
w	9.9	9.5	0.4	11.1	11.3	-0.2
y	9.0	9.9	-0.9	10.5	10.9	-0.4
z	13.6	10.6	3.0	15.0	11.3	3.7

^a Diferencia de energía calculada como $\Delta G^\ddagger_{(exo)} - \Delta G^\ddagger_{(endo)}$

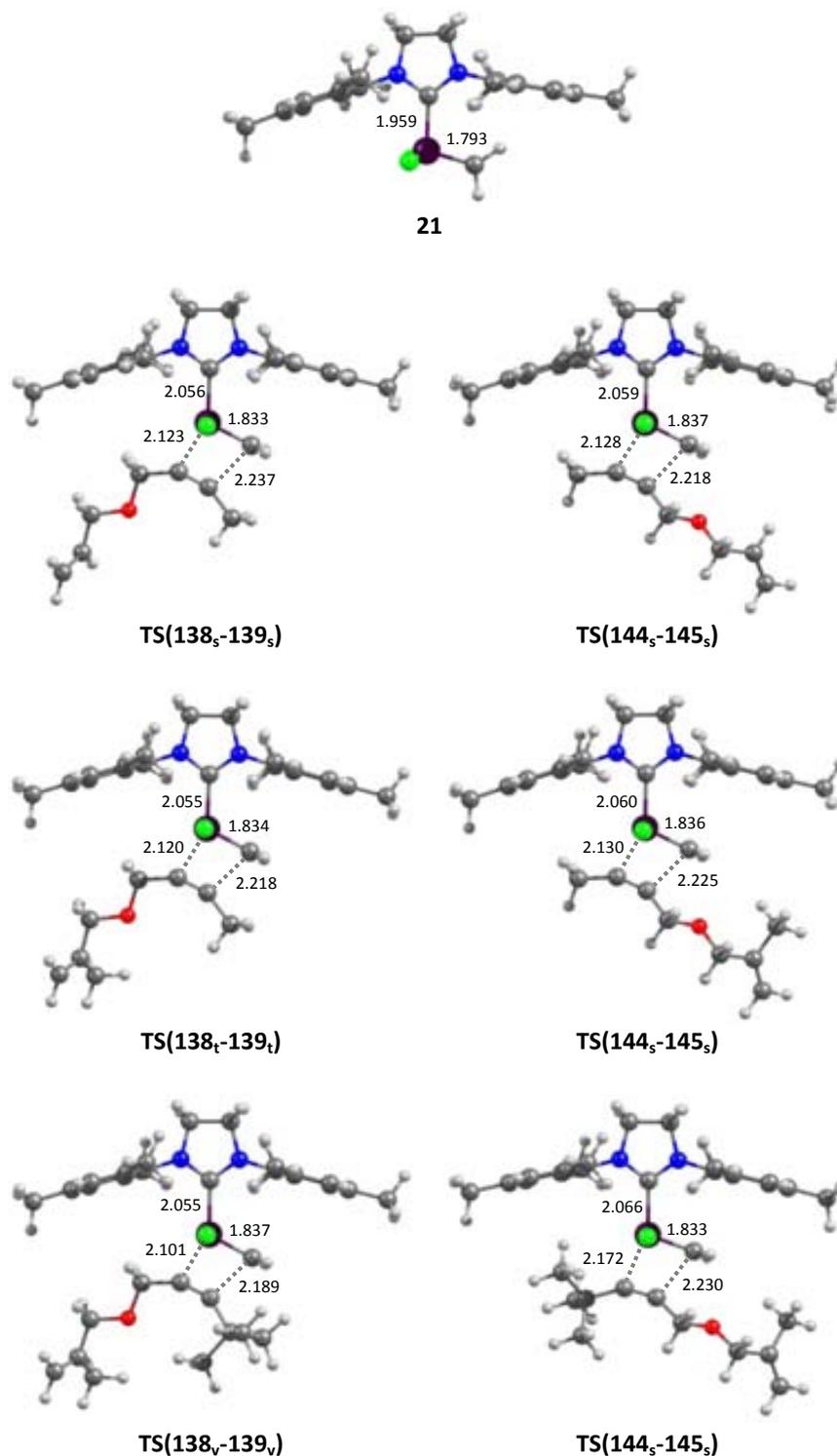


Figura C3.1. Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS3 del carbeno activo **21** y los estados de transición de la reorganización intermolecular del alquino de los eninos **s**, **t**, **v**, **w**, **y** y **z** del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å

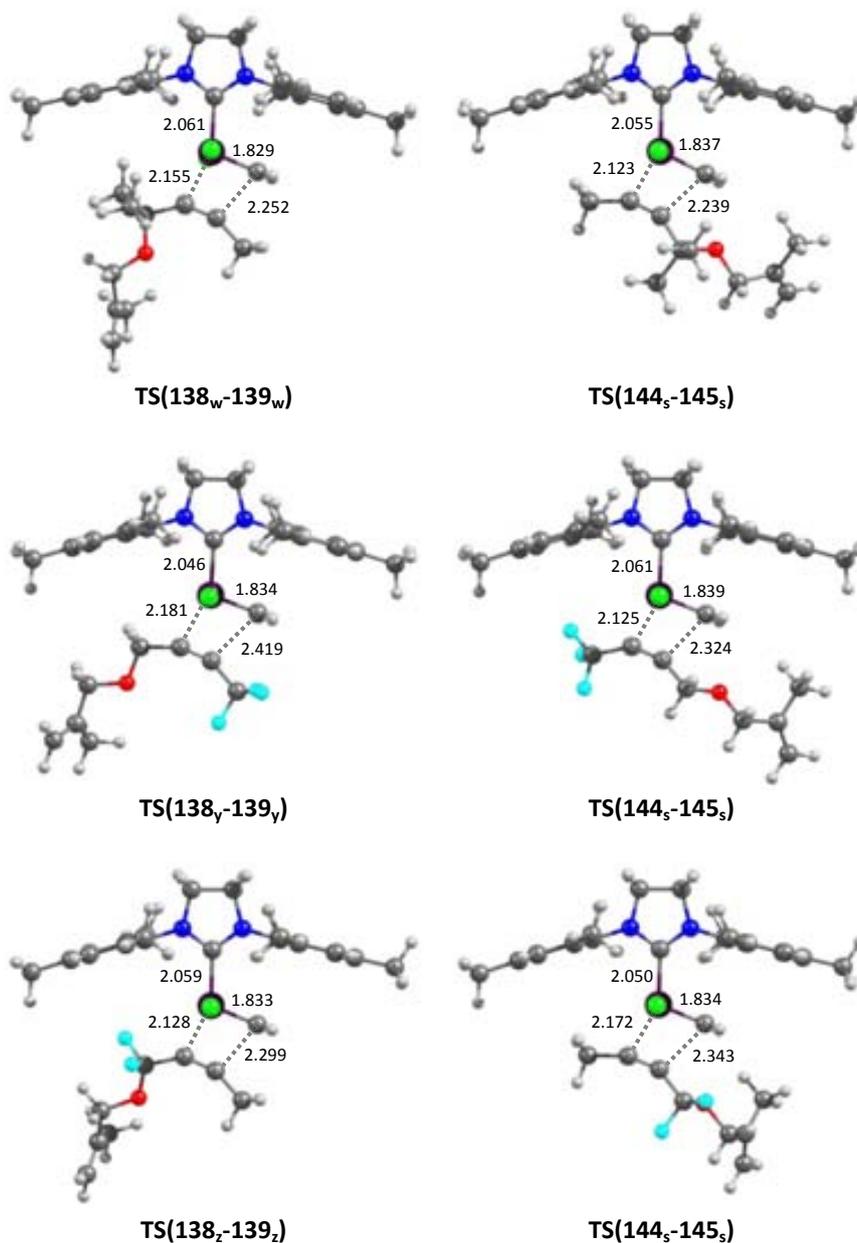


Figura C3.1. *Continuación.* Estructuras optimizadas a nivel B3LYP/BS3 del carbeno activo **21** y los estados de transición de la reorganización intermolecular del alquino de los eninos **s**, **t**, **v**, **w**, **y** y **z** del mecanismo *yne-then-ene* en los modos *exo* y *endo*. Distancias en Å