

Modelización molecular en catálisis homogénea

Gregori Ujaque

Resumen: La modelización molecular ha evolucionado de tal forma que actualmente es una de las herramientas más comúnmente utilizadas para el análisis de la reactividad química y la catálisis homogénea. Esto es principalmente debido tanto al enorme aumento de la potencia de cálculo como a que los químicos computacionales son capaces de abordar estudios prácticos para el químico experimental. El análisis de la reactividad a nivel molecular es su gran ventaja. En este artículo se describen de forma general los factores más relevantes de la modelización molecular para procesos en catálisis homogénea.

Palabras clave: Modelización Molecular, Química Computacional, Química Teórica, Compuestos Organometálicos, Catálisis Homogénea.

Abstract: Molecular Modelling has become so functional that nowadays is generally utilized for the study of chemical reactivity and homogeneous catalysis. This is mainly due to both the increase in the computational power and the fact that computational chemists are now able to undertake practical studies for experimental chemists. The analysis at molecular level of the reactivity is its major advantage. This article performs a general description of the main features of molecular modelling in homogeneous catalysis.

Keywords: Molecular Modelling, Computational Chemistry, Theoretical Chemistry, Organometallic Compounds, Homogeneous Catalysis.

1. Introducción

La Modelización Molecular se ha convertido en una herramienta muy útil cada vez más utilizada por los químicos en general.^[1,2,3] Su objetivo principal consiste en representar la realidad a través de modelos computacionales. Los modelos que se utilizan o seleccionan dependen en gran medida de cual es el problema químico que se pretende analizar y el grado de precisión que se quiere obtener en los resultados. El caso que aquí nos ocupa es la Modelización Molecular asociada a la Catálisis Homogénea.

El impacto de la Catálisis Homogénea tanto a nivel académico como industrial es incuestionable.^[4] El principal objetivo de la investigación en este campo consiste en la obtención de catalizadores más eficientes. En este sentido la química computacional puede jugar (y está jugando) un papel muy destacado;^[5,6,7] su importancia radica en el hecho de poder analizar una reacción química desde el punto de vista molecular. Esto le confiere un gran poder predictivo facilitando tanto el diseño racional de nuevos catalizadores como la propuesta de modificaciones sobre los ya existentes para mejorar sus propiedades (selectividad, rendimiento, etc.).

Las herramientas de la química computacional son muy variadas y su selección depende en gran medida de cual sea el objetivo perseguido. Para el caso de la Catálisis Homogénea, generalmente, consiste en el análisis de mecanismos de reacción utilizando principalmente los métodos de la mecánica cuántica, con la ayuda también de métodos basados en la mecánica molecular. En los siguientes apartados se hace una descripción genérica de los métodos teóricos habitualmente utilizados y posteriormente, se muestra la forma de abordar el estudio de mecanismos de reacción a través de diversos ejemplos en los que ha trabajado nuestro grupo de investigación.



G. Ujaque

Universitat Autònoma de Barcelona
 Dep. Química, 08193, Cerdanyola del Vallès, Barcelona
 C-e: gregori@klingon.uab.es
 Recibido: 10/04/2008. Aceptado: 19/05/2008.

2. La química computacional aplicada a la catálisis

La estrategia que se utiliza generalmente para el estudio de mecanismos de reacción y ciclos catalíticos en química computacional consiste en el análisis de la superficie de energía potencial (SEP). La SEP representa la energía potencial de un sistema en función de sus coordenadas nucleares. La exploración de esta superficie (su análisis topológico) permite localizar puntos estacionarios que corresponden con mínimos (reactivos, intermedios, productos) y lo que es más importante con puntos de silla (que corresponden con estados de transición), los cuales no se pueden caracterizar experimentalmente. En la Figura 1 se hace una representación esquemática, ya que para sistemas poliatómicos esta superficie es multidimensional.

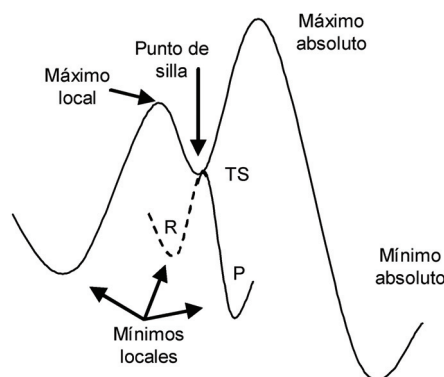


Figura 1. Tipos de puntos estacionarios en una superficie de energía potencial (SEP). TS = estado de transición.

Para construir la SEP y poder analizarla primero hay que seleccionar los parámetros que definen esta superficie y que se dividen fundamentalmente en: a) metodología para calcular la energía potencial, b) modelo del sistema químico a estudiar. La selección de estos parámetros definirán la "calidad" de la SEP y por tanto su fiabilidad y validez para el análisis.

2.1. Cálculo de la energía potencial

Para poder determinar la SEP hay que decidir que método se utiliza para calcular la energía potencial del sistema. En función del método seleccionado el coste computacional será muy diverso. De forma muy general pueden separarse dos

grupos, los basados en la mecánica cuántica^[8] (en inglés QM) mucho más costosos computacionalmente y los basados en la mecánica molecular^[9] (MM) mucho más baratos. Este último, a pesar de su bajo coste computacional y de su gran utilidad, especialmente para compuestos orgánicos y biomoléculas, no es apropiado para estudiar reactividad (donde hay rotura y formación de enlaces) ni compuestos de metales de transición (debido a las dificultades asociadas a la descripción de los centros metálicos).^[10] Sin embargo, se ha desarrollado un tercer grupo de métodos que combinan la mecánica cuántica con la mecánica molecular, y que permiten el estudio de sistemas con un tamaño significativamente mayor que la mecánica cuántica sola con un aumento en el coste computacional relativamente pequeño. Estos son los denominados métodos híbridos mecánica cuántica / mecánica molecular (MC/MM; QM/MM en inglés).^[11]

2.1.1. Métodos basados en la Química Cuántica (QM)

El concepto de SEP surge de la aproximación de Born-Oppenheimer que consiste en separar los movimientos electrónico y nuclear. Esto es posible si se considera que la masa del electrón es mucho más pequeña que la del núcleo y su velocidad es mucho mayor; es como suponer que la estructura electrónica de la molécula se adapta instantáneamente a cualquier reorganización nuclear. De esta manera se puede calcular por separado la energía electrónica y la nuclear, la suma de las cuales corresponde a la energía potencial. La representación de esta energía potencial en función de las coordenadas nucleares es lo que se conoce como SEP (Figura 1). La energía de repulsión nuclear se calcula de manera clásica como la energía de repulsión entre las cargas positivas de los núcleos. La energía electrónica, en cambio, puede obtenerse a través de dos métodos diferentes: uno que se fundamenta en la teoría de orbitales moleculares (basados en la función de onda) y otro que considera la teoría del funcional de la densidad (basados en la densidad electrónica; en inglés *density functional theory* "DFT").

2.1.1.1. Métodos basados en la función de onda

Los métodos que realizan el cálculo de la energía electrónica mediante la función de onda lo hacen resolviendo la ecuación de Schrödinger. Para ello se basan en el método Hartree-Fock (HF), el cuál permite optimizar la energía y una función de onda para el sistema.^[8] Cabe destacar en este punto los trabajos del Prof. Hoffmann (Premio Nobel de Química, 1981) sobre el método de Hückel extendido que permitió desarrollar en los años 60 conceptos que siguen siendo útiles en la química organometálica actual.^[12]

El método HF presenta el inconveniente de que no considera la correlación electrónica (que es especialmente significativa en los sistemas organometálicos). Posteriormente aparecieron una serie de métodos denominados post-HF que mejoran los resultados al introducir la correlación electrónica. Algunos de estos métodos son MP2 (*Møller-Plesset*), CASSCF (*complete active space self-consistent field*), CCSD(T) (*coupled cluster*), CASPT2 (*complete active space perturbation theory*), etc. El inconveniente que presentan estos métodos es que aumentan mucho el tiempo de cálculo (más cuanto más exacto es el método) haciendo viables únicamente estudios sobre sistemas con un número de átomos relativamente reducido (20–30 átomos).

2.1.1.2. Métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT)

Los métodos que realizan el cálculo electrónico mediante la densidad electrónica se basan en la teoría del funcional de la densidad (teoremas de Hohenberg-Kohn).^[13] La gran ventaja de estos métodos respecto a los métodos post-HF reside en que además de introducir la correlación electrónica son bastante más rápidos desde el punto de vista computacional para resultados con un nivel de precisión similar. Probablemente estos han sido los motivos principales de su rápida implantación dentro de la comunidad de químicos computacionales.

La utilización de los métodos DFT presenta el problema de que la función que relaciona la densidad y la energía (funcional de la densidad) se desconoce. Esto ha dado lugar a diferentes tipos de métodos DFT que se basan en diferentes expresiones para obtener energía. La primera representación de la energía en función de la densidad electrónica fue descrita en 1965 y se conoce con el nombre de LDA (*local density approximation*).^[14] A partir de 1980 se formularon nuevas expresiones que relacionan la energía con la densidad y con la primera derivada de la densidad respecto a la posición, que se conocen como métodos GGA (*generalized gradient approximations*). Dentro de este grupo pueden citarse BP86, BLYP, PBE, PBE1W, etc. Otro grupo de funcionales que ha aparecido más recientemente son los que reciben el nombre de meta-GGA que además de incluir la densidad y la primera derivada también incluyen términos de mayor orden. Algunos funcionales se conocen por las siglas BB95, mPWB95, TPSS, VSXC, etc. También se han desarrollado los denominados métodos híbridos, donde la expresión de la energía se obtiene introduciendo una parte del intercambio exacto Hartree-Fock. Entre estos funcionales pueden citarse B3LYP, B3P86, MPW1K, etc. Cabe señalar que el funcional B3LYP^[15] es el más utilizado hasta la fecha debido a los resultados satisfactorios que ha generado para sistemas químicos diversos.^[16] Más recientemente se han desarrollado los denominados funcionales híbridos meta-GGA; por ejemplo B1B95, TPPSh, M05, M06, etc.

2.1.1.3. Funciones de base

Otro aspecto que también condiciona la energía potencial para los métodos QM (y por tanto también para los métodos QM/MM que se describirán a continuación) es el conjunto de funciones de base que se selecciona para describir el sistema. La función de onda que permite definir y estudiar el sistema no es conocida *a priori*. Por tanto lo que se hace es definir una función de onda a partir de una serie de funciones matemáticas que se denominan funciones de base. Estas funciones de base son funciones matemáticas que representan los orbitales de cada átomo. La combinación de estas funciones da lugar a los orbitales moleculares que configuran la estructura electrónica del sistema. Un mayor número de funciones de base permite representar los orbitales de una forma más precisa; el inconveniente es que dicho aumento implica un mayor coste computacional ya que la función de onda es función de todas las funciones de base.

La descripción de átomos pesados se puede hacer utilizando pseudopotenciales (por ejemplo lanl2dz, SDD, etc.). En estos casos un potencial efectivo describe todos los electrones localizados en el *core*, mientras que los electrones de valencia

son descritos mediante funciones de base. Esta descripción permite un aumento en la velocidad de cálculo y a la vez una mejor descripción del comportamiento de estos electrones incluyendo efectos relativistas. El conjunto de funciones de base o el uso de pseudopotenciales dependerá de los elementos que se han de describir así como de las características de la molécula en su conjunto.

2.1.2. Métodos híbridos QM/MM

En los apartados anteriores se han comentado de forma muy general los métodos más comúnmente utilizados por los químicos teóricos para la determinación de la energía potencial basados en la mecánica cuántica. Otros métodos, como los de mecánica molecular, basan su descripción del sistema químico en parámetros puramente clásicos (fuerzas electrostáticas, de torsión, van der Waals, etc.) con la gran ventaja de que realizan los cálculos con mucha mayor rapidez, pero con los inconvenientes de que no permiten estudiar la reactividad ni describir apropiadamente los centros metálicos.^[10] Una solución ingeniosa para tratar sistemas de tamaño mayor consiste en la combinación de ambos métodos: métodos híbridos QM/MM.^[11,17] Otra vía que está evolucionando muy satisfactoriamente dentro de los métodos cuánticos consiste en la utilización de métodos de escalado lineal (*linear scaling methods*). Éstos permiten abordar sistemas de gran tamaño con mayor rapidez y una eficacia similar a los métodos cuánticos anteriormente descritos.^[18]

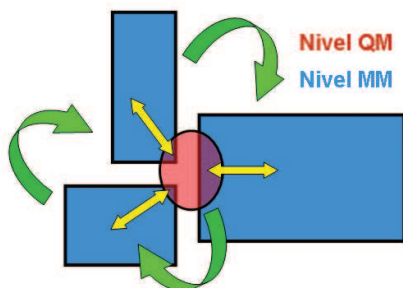


Figura 2. Representación esquemática de las particiones QM y MM. Las flechas indican las interacciones descritas por este método.

Los métodos QM/MM consisten en separar el sistema químico en dos regiones, una de las cuales se describe utilizando los métodos de la mecánica cuántica (QM), y la otra mediante los métodos de la mecánica molecular (MM, Figura 2). Los más utilizados en catálisis homogénea son los métodos IMOMM^[19] y ONIOM.^[20] En general, a la hora de dividir el sistema la región QM engloba la parte activa de la molécula (aquella que contiene el centro metálico y/o en la que se están formando y rompiendo enlaces) y el resto se incluye en la parte MM. Las principales dificultades que se encuentran en la aplicación de esta metodología son por un lado decidir que región del sistema se incluye en la parte QM y que región en la MM, y por otro, seleccionar el método que describe la unión entre las partes QM y MM. Lo conveniente en el primer caso es realizar una serie de pruebas para comprobar cual es la región mínima necesaria que se ha de describir a nivel QM. Con respecto al método que describe la unión entre las partes QM y MM, a pesar de que existen diversos esquemas que son conceptualmente diferentes los resultados no dependen generalmente del esquema seleccionado. Si la unión QM-MM está lo suficientemente lejos de la parte reactiva en principio

no debería afectar a los resultados obtenidos. De hecho, el esquema a utilizar viene generalmente definido por el programa que se emplea para realizar los cálculos.

2.2. Selección del Modelo Químico

Además de la metodología que se utiliza para determinar la energía potencial (que suele llamarse "nivel de cálculo"), el otro factor determinante para el coste computacional es el tamaño del sistema que quiere estudiarse. A pesar del gran aumento que ha habido con respecto a la potencia de cálculo, la gran mayoría de sistemas que se utilizan como catalizadores en catálisis homogénea (complejos de metales de transición) son demasiado grandes para ser descritos en su totalidad mediante los métodos teóricos expuestos en el apartado 2.1.1. Así, para abordar el estudio de los compuestos de los metales de transición y su aplicación en catálisis homogénea suelen utilizarse dos estrategias diferentes, en función de cuales sean los objetivos del estudio:

(a) La estrategia más utilizada consiste en reducir el tamaño del sistema real utilizando un sistema modelo. Esta simplificación se lleva a cabo sustituyendo partes de la molécula que en principio no intervienen directamente en la reacción por otras más reducidas (cuya influencia sobre el mecanismo se prevé menor). Por ejemplo, en el caso de la reacción de dihidroxilación de olefinas catalizada por $\text{OsO}_4 \cdot (\text{DHQD})_2\text{PYDZ}$ se utilizó un sistema modelo como el que se muestra en la Figura 3. En este caso la amina enlazada al OsO_4 (bis-dihidroquinidina-piridazina) fue sustituida por NH_3 . En general, una de las modelizaciones más utilizadas en compuestos organometálicos es la sustitución de las fosfinas reales por PH_3 o PMe_3 .

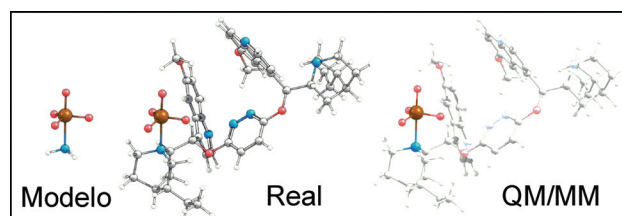


Figura 3. Sistemas modelo, real y QM/MM (color / transparente) para el catalizador $\text{OsO}_4 \cdot (\text{DHQD})_2\text{PYDZ}$.

(b) Hay situaciones en las que la sustitución de los ligandos por modelos no permiten abordar algunos tipos de estudios. Esto es lo que suele pasar, por ejemplo, cuando se intenta estudiar la catálisis asimétrica. En estos casos los centros quirales pueden que se encuentren alejados del núcleo metálico, lo que provoca que desaparezcan al realizar la modelización impidiendo el estudio de la enantioselectividad. Una forma de superar esta situación consiste en la utilización de los métodos QM/MM anteriormente descritos. Esta metodología permite tratar los sistemas "reales" sin reducir su tamaño. En la Figura 3 se muestra una división de las partes QM y MM para el caso del catalizador $\text{OsO}_4 \cdot (\text{DHQD})_2\text{PYDZ}$.

La selección de cada uno de los factores que definen la SEP es fundamental para estudiar mecanismos de reacción ya que la validez del análisis posterior dependerá del rigor con el que se ha realizado dicha selección. Esta selección será característica de cada sistema teniendo también en cuenta el objetivo. Será diferente si se está buscando un mecanismo general (donde un sistema modelo habitualmente proporciona resultados adecuados), o si se está intentando descubrir las

particularidades que hacen que un sistema sea especialmente eficiente, o los motivos de la enantioselectividad en un proceso (en estos casos será necesario incluir el sistema completo). Por otro lado, también hay que llegar a un compromiso entre el tiempo de cálculo necesario y la precisión que se quiere obtener. Por tanto, la modelización sigue siendo un arte ya que no se dispone de una receta concreta.

3. Sistemas Modelo (Ciclos Catalíticos)

Una vez que se ha seleccionado el método de cálculo de la energía, las funciones de base y el modelo que se utilizará para describir el sistema químico la SEP ya queda definida. En este punto, para poder extraer la información sobre el mecanismo de reacción es necesario analizar su topología, lo que significa identificar los mínimos y puntos de silla que conectan dichos mínimos.

Cualquier reacción química conecta unos reactivos con unos productos siguiendo un camino de reacción (o coordenada de reacción). Este camino de reacción puede tener una o varias etapas. La identificación de estas etapas a través de sus mínimos (reactivos, intermedios y productos) y puntos de silla (estados de transición) es la que permite determinar el mecanismo para una reacción química. El análisis de la SEP además de proporcionar las geometrías para todas estas especies, también permite obtener sus energías. Esto es extremadamente útil ya que permite identificar las energías relativas de los intermedios y lo que es más importante, las de los estados de transición. El análisis de la SEP puede proporcionar varios caminos de reacción; de todos ellos se asume que la reacción transcurre por el de mínima energía.

A partir de este momento se ilustrarán los conceptos anteriormente expuestos a través de ejemplos. La reacción de dihidroxilación de olefinas mediante OsO_4 es un proceso muy eficiente, especialmente en su versión asimétrica. El mecanismo de esta reacción fue motivo de gran controversia: el Prof. Sharpless (Premio Nobel de Química, 2001), que fue el que desarrolló la reacción, propuso un mecanismo donde la etapa determinante pasaba por un intermedio con un ciclo de 4 miembros, ([2+2] en Figura 4), que posteriormente evolucionaba hacia la formación de un intermedio con un anillo de 5 miembros (intermedio C, Figura 4).^[21] El Prof. Corey (Premio Nobel de Química, 1990) en cambio, propuso un mecanismo donde el ciclo de 5 miembros se formaba directamente en una única etapa a partir de los reactivos.^[22] El estudio computacional de este mecanismo se realizó a nivel DFT sobre el sistema modelo que se presenta en la Figura 3.

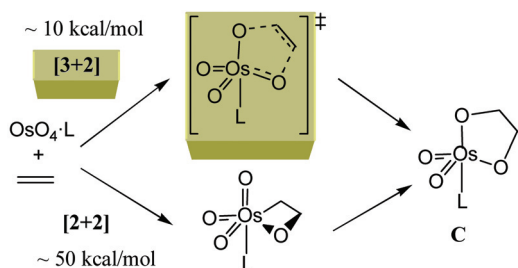


Figura 4. Análisis del mecanismo de reacción para la dihidroxilación de olefinas catalizada por $\text{OsO}_4 \cdot \text{L}$ en un sistema modelo ($\text{L} = \text{NH}_3$).

Los resultados de este estudio computacional mostraron que para el mecanismo [2+2] la barrera de reacción es aprox. 40 kcal/mol más elevada que para el mecanismo [3+2], lo

cual permitió descartar el primero.^[23] Además, se realizó el estudio en presencia y en ausencia de amina (NH_3 en el modelo), lo que permitió observar que la amina coordinada al centro metálico disminuye las barreras de reacción acelerando el proceso.

En el ejemplo anterior la química computacional fue decisiva para discriminar uno de los mecanismos de reacción. En el ejemplo siguiente permitió descubrir que el mecanismo clásico de isomerizaciones alílicas^[24] (ver Figura 5) es capaz de describir mejor la reacción de isomerización de alilaminas a enaminas catalizada por $[\text{Rh}(\text{BINAP})]^+$ que no el mecanismo propuesto ex profeso para dicha reacción denominado *N-triggered* (el cual mantiene el N coordinado al metal durante la reacción).^[25] El primer estudio computacional realizado apoyaba el mecanismo *N-triggered*.^[26] Sin embargo, un estudio computacional reciente ha demostrado que el mecanismo de transferencia alílico es más adecuado.^[27]

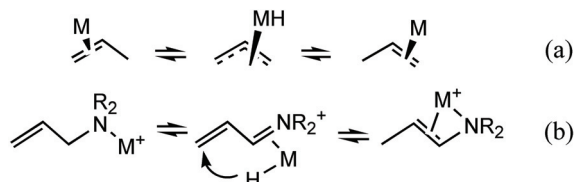


Figura 5. Mecanismos de isomerización de enaminas: (a) alílico clásico, (b) *N-triggered*.

El estudio computacional se llevó a cabo utilizando un sistema modelo: $\text{Rh}(\text{PH}_3)_2$ como catalizador, NH_3 como amina, y $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ como alilamina. El análisis de la SEP para este sistema modelo permitió obtener los perfiles de reacción para cada uno de los mecanismos anteriormente comentados (Figura 6). Dicho análisis muestra claramente que el mecanismo que transcurre a través de una transferencia alílica es claramente más favorable que el mecanismo *N-triggered*. La barrera de energía para el primer mecanismo es inferior a 30 kcal/mol, mientras que para el segundo supera las 60 kcal/mol. El primer estudio computacional sólo identificaba los intermedios de reacción para el mecanismo *N-triggered*, pero no los estados de transición; la Figura 6 muestra que estos intermedios (2N(S) y 3N(S)) poseen energías razonables, lo que condujo a sus autores a proponer que dicho mecanismo podía ser factible.^[26] Este ejemplo ilustra la

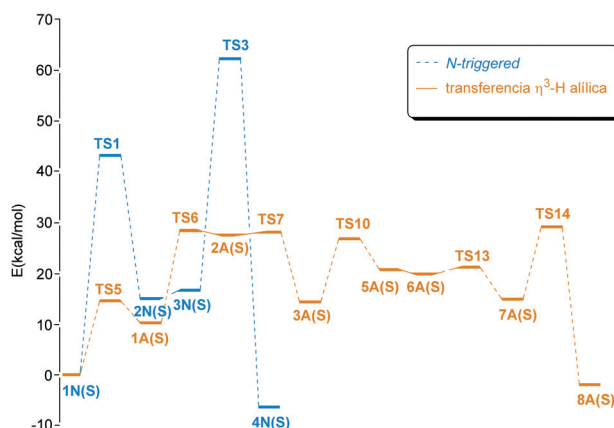


Figura 6. Perfiles de reacción para los mecanismos *N-triggered* (azul) y alílico (naranja) para la isomerización de alilaminas a enaminas catalizadas por $[\text{Rh}(\text{PH}_3)_2]^+$.

importancia de identificar los estados de transición para un mecanismo de reacción ya que sus posiciones en la SEP acaban determinando la viabilidad o no de un mecanismo de reacción. Hay que señalar también que el mecanismo de transferencia alílica finalmente propuesto para este sistema sigue empezando con la coordinación del reactivo al centro metálico a través del grupo amina, concordando por tanto con los datos experimentales.

La información contenida en la SEP para esta reacción se "traduce" en el ciclo catalítico que se presenta en la Figura 7. En el ciclo catalítico no se incluyen todas las etapas del mecanismo de reacción, sino sólo aquellas que son más relevantes.

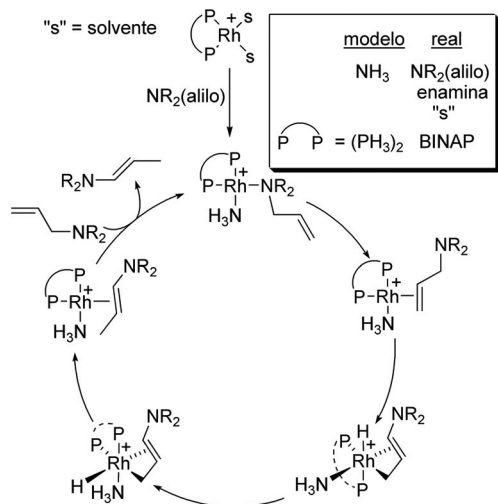


Figura 7. Ciclo catalítico propuesto para la isomerización de alilaminas a enaminas catalizadas por Rh.

En resumen, la utilización de modelos del sistema químico es la alternativa más común en modelización molecular ya que proporciona información relativa al mecanismo de reacción de otra forma difícilmente accesible. Así, permite identificar etapas que son esquivas a los métodos experimentales o una mejor interpretación de los propios datos experimentales como sucede con el segundo ejemplo expuesto. También le confiere un gran carácter predictivo en aquellas situaciones en las que los cálculos teóricos preceden y guían los progresos experimentales.

4. Sistemas "Reales" (Catálisis Asimétrica)

En el apartado anterior se han comentado ejemplos donde los sistemas modelo son suficientes para conseguir una explicación satisfactoria de los mecanismos de reacción. Sin embargo, hay casos en los que dichos sistemas modelo no son suficientes como suele suceder en la mayoría de casos relacionados con la catálisis asimétrica. En estos casos, se ha de considerar el sistema completo (sistema "real") y su tamaño suele ser demasiado grande para ser tratado por los métodos de la química cuántica únicamente. Una solución elegante a este problema es la aplicación de métodos híbridos QM/MM.

Por ejemplo, en el apartado anterior se ha descrito cómo el estudio computacional sobre un sistema modelo permitió esclarecer el mecanismo de reacción para la dihidroxilación de olefinas catalizadas por OsO₄·(DHQD)₂·PYDZ. En este apartado se muestra el estudio del origen de la enantioselectividad utilizando un método QM/MM sobre el sistema "real".

La partición del sistema en las regiones QM y MM se reali-

zó siguiendo la que se muestran en la Figura 3. La región QM es análoga a la utilizada en el sistema modelo mientras que el resto del catalizador se incluye en la región MM. Para el estudio de la dihidroxilación de olefinas con sustituyentes aromáticos se seleccionó estireno como sustrato representativo: el doble enlace se incluyó en la parte QM y el anillo aromático en la parte MM. En las investigaciones se asumió el mecanismo [3+2] previamente determinado y se examinaron todos los caminos distintos que conducían a la formación de los enantiómeros R y S. Estos caminos fueron analizados mediante el método QM/MM (B3LYP:MM3).^[28]

El análisis de todos estos caminos (12 en total) permitió por un lado explicar que la formación del isómero R está favorecida (lo cual validó el método), además de obtener un exceso enantiomérico teórico del 99 %, en muy buena concordancia con el resultado experimental, 96 %. El análisis de las estructuras de los estados de transición permitió determinar el origen de la enantioselectividad, poniendo de manifiesto que la región MM es la determinante a la hora de decidir la enantioselectividad. También permitió identificar las zonas del catalizador con una influencia mayor en la enantioselectividad: resultó ser la quinolina más alejada del centro metálico (Quinolina A) con más del 50 % de la energía de interacción con el estireno (Figura 8).

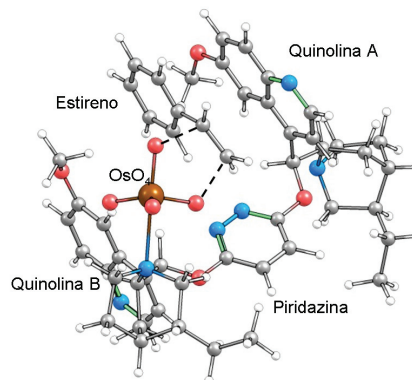


Figura 8. Estructura del estado de transición más estable para la dihidroxilación asimétrica de estireno mediante OsO₄·(DHQD)₂·PYDZ determinado a nivel QM/MM(B3LYP:MM3).

Este estudio se amplió a la determinación del origen de la enantioselectividad en alquenos terminales lineales. Se estudió la serie que comprende desde el propeno al 1-deceno. Los estudios experimentales muestran cómo al aumentar la longitud de la cadena la enantioselectividad aumenta pronunciadamente al principio, pero después la enantioselectividad permanece constante desde 1-hexeno hasta 1-deceno (Figura 9). La explicación para este hecho no era en absoluto evidente.

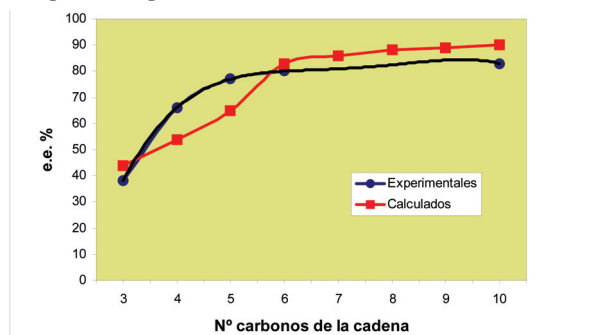


Figura 9. Excesos enantioméricos experimentales y calculados en función de la longitud de la cadena del n-alqueno terminal.

El estudio computacional para esta familia de alquenos es mucho más complejo que el realizado para el caso del estireno debido al gran número de conformaciones que puede adoptar el sustrato; para el catalizador se consideró la proveniente del cristal ya que se había comprobado que era la más estable. Para superar esta dificultad se llevó a cabo un estudio conformacional sistemático de todas las conformaciones que podía adoptar el alqueno en presencia del catalizador. Este estudio comportó el análisis de cerca de 40.000 conformaciones para el sistema "catalizador + alqueno lineal". De éstas, las más estables fueron seleccionadas (cerca de 1700) y los estados de transición correspondientes fueron optimizados utilizando el método QM/MM(B3LYP:MM3).^[29] Los resultados de los excesos enantioméricos calculados fueron capaces de reproducir razonablemente los experimentales tanto cualitativa como cuantitativamente (Figura 9).

El análisis de las estructuras más estables permitió dar una explicación cualitativa del comportamiento de la enantioselectividad en función de la longitud de la cadena. En la Figura 10 puede verse que a medida que aumenta la longitud de la cadena alifática las interacciones con el catalizador también aumentan, pero a partir del 1-hexeno la cadena alifática queda fuera de la cavidad del catalizador, lo que ocasiona que un aumento de la longitud de la cadena no se traduzca en un aumento de la enantioselectividad.

La utilización de esta metodología para el estudio de la catálisis asimétrica se encuentra en muchos otros ejemplos en la bibliografía.^[17,30]

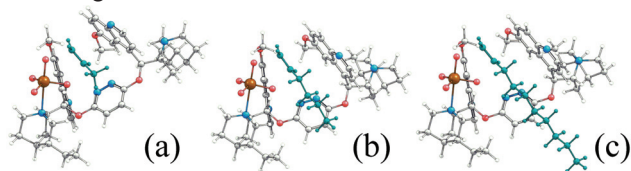


Figura 10. Una visión de los estados de transición seleccionados que dan el producto R para: (a) propeno, (b) 1-hexeno, (c) 1-deceno (marcados en verde).

5. Ampliación de los modelos

En varios de los ejemplos que se han comentado anteriormente el sistema de reacción considerado se ha ceñido generalmente a los reactivos y la especie activa del catalizador. Sin embargo, hay sistemas para los cuales este modelo no es suficiente ya que existen otros factores cuya participación puede ser indispensable para reproducir la reactividad, como pueden ser el disolvente, los contraiones del propio catalizador, etc., siendo necesario tenerlos en cuenta en el modelo químico que se utiliza. En los apartados siguientes se comentan muy brevemente algunos de estos factores.

5.1. Efectos del disolvente

Los modelos para el tratamiento computacional del disolvente se pueden dividir en dos grandes categorías: modelos implícitos y modelos explícitos. De forma muy general puede decirse que los primeros tratan al disolvente como un medio homogéneo caracterizado principalmente por una constante dieléctrica (de aquí que se denominen también modelos continuos), mientras que los segundos incluyen una descripción explícita de las moléculas de disolvente.

En los modelos continuos el efecto del disolvente es representado por una acumulación de cargas en la superficie de la

cavidad que contiene el soluto, la cual provoca una polarización de la función de onda de dicho soluto.^[31] La acumulación de cargas, y por tanto la polarización del soluto está directamente relacionada con la constante dieléctrica del disolvente. Estos modelos son los más comúnmente utilizados a la hora de estudiar la reactividad química en general ya que a pesar de su sencillez suelen generar muy buenos resultados. Entre los métodos más populares hay que citar el PCM (*Polarizable Continuum Method*) y el COSMO (*Conductor-like Screening Model*).^[31] El principal inconveniente se presenta cuando las interacciones específicas del disolvente juegan un papel importante en la reactividad.

Una forma de solventar este problema es la utilización de modelos continuos incluyendo explícitamente algunas moléculas de disolvente en el modelo. Dicha representación ha generado también resultados satisfactorios. El mayor inconveniente de este método es seleccionar el número de moléculas de disolvente que han de ser incluidas en el modelo.

Como ejemplo, este método se utilizó para estudiar el mecanismo de reacción mediante el cual el compuesto de $\text{RuH}_2(\text{mtppms})_x$ es capaz de hidrogenar selectivamente grupos aldehídos frente a grupos alquenos en disolución acuosa en medio básico.^[32,33] En este caso para representar el disolvente además de un método continuo se incluyeron moléculas de disolvente (agua). Estudios preliminares demostraron que un *cluster* de tres moléculas de agua es suficiente en estos casos.^[34] En la Figura 11 se representa uno de los pasos de la reacción en el que se produce una activación heterolítica de la molécula de hidrógeno coordinada al centro metálico. Este estudio, también permitió identificar un nuevo mecanismo de reacción para las hidrogenaciones donde el disolvente juega un papel fundamental, ya que una de las etapas del proceso corresponde con una transferencia de H^+ desde el disolvente al sustrato.

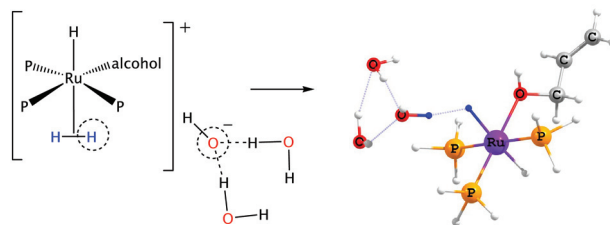


Figura 11. Etapa de rotura heterolítica de H_2 coordinada a Ru utilizando un modelo "explícito + implícito" del disolvente (agua).

La otra gran categoría, los modelos explícitos, consisten en la descripción del disolvente mediante la introducción de forma explícita de moléculas de disolvente. Con los métodos convencionales para el cálculo de estructura electrónica (apartado 2) sólo es posible introducir unas cuantas moléculas de disolvente en el modelo, debido a su elevado coste computacional. Una forma de solucionar este problema consiste en utilizar métodos QM/MM introduciendo las moléculas de disolvente en la región MM. La implementación de esta metodología ha sido desarrollada y es generalmente utilizada para abordar estudios de catálisis enzimática,^[11] pero su utilización en catálisis homogénea es escasa.

En resumen, los métodos continuos siguen siendo los métodos más utilizados para la descripción del disolvente en el estudio de mecanismos de reacción catalíticos. Por otro lado, la aplicación de métodos de dinámica molecular basados en DFT (como el método Carr-Parrinello) parece adecuada para

incluir de forma explícita el disolvente en el modelo teórico, además de permitir también la descripción de los efectos dinámicos en el estudio.^[35] Estos métodos, por tanto, son muy prometedores para el estudio de la reactividad en disolución en el futuro próximo.

5.2 Efecto de los contraiones y otros aditivos

Los complejos de metales de transición que actúan como catalizadores requieren en muchos casos que se cree una vacante de coordinación para coordinar el sustrato y poder empezar la reacción. Si dicho ligando está cargado, se denomina contraión. Generalmente, estos ligandos se consideran espectadores de la reactividad, pero cada vez más se advierte que su presencia puede jugar un papel activo en el mecanismo de la reacción.

Este es el caso, por ejemplo, en la reacción de hidroaminación de alquenos catalizada por complejos de Au.^[36] La especie activa del catalizador es $R_3PAuOTf$ que se forma después de añadir $AgOTf$ al medio y reaccionar con el compuesto de partida R_3PAuCl . El estudio teórico del mecanismo de reacción permitió identificar las etapas del mismo:^[37] (i) coordinación de la olefina al complejo de Au, (ii) ataque nucleófilo de la amina al doble enlace coordinado, (iii) transferencia de H^+ desde la amina al doble enlace. La última etapa era desconocida y el estudio computacional puso de manifiesto dos aspectos relevantes: (a) la amina necesita un grupo funcional contiguo ($C=O$) susceptible de tautomerizarse, (b) para que dicha tautomerización tenga lugar la presencia del contraión OTf^- es fundamental (Figura 12).

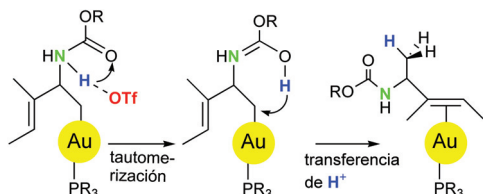


Figura 12. Representación esquemática de la transferencia de H^+ que tiene lugar en la reacción de hidroaminación de alquenos catalizada por $R_3PAuOTf$.

La presencia del contraión se revela como fundamental para que transcurra la reacción. Un comportamiento similar se ha descrito recientemente en otras transferencias protónicas, las cuales también se ven muy favorecidas por la presencia de iones o de bases en el medio de reacción.^[38] Por tanto, la inclusión de estos contraiones y otras especies en los modelos es imprescindible para una apropiada representación de la realidad.

6. Otros aspectos de la modelización

El análisis de la SEP y la localización de los puntos estacionarios permiten determinar no únicamente la geometría (distancias de enlace, ángulos y diedros) y energía, sino también la estructura electrónica (cargas, momentos dipolares, etc.) y propiedades espectroscópicas de interés (frecuencias de IR, desplazamientos químicos de RMN, EPR, etc.). El desarrollo y utilización de todos estos métodos no se aborda en este artículo, a pesar de su gran utilidad tanto para asistir y facilitar la interpretación de espectros experimentales, como para caracterizar especies inaccesibles desde el punto de vista experimental.

Cabe señalar también que la mayoría de los estudios de reactividad en catálisis se realizan en el estado fundamental,

aunque también es posible realizar el análisis de la SEP para estados excitados. Por otro lado, estos resultados no consideraran explícitamente los efectos dinámicos en los procesos, cuya importancia puede ser relevante en algunos casos. A pesar de esto el análisis de la SEP permite determinar con fiabilidad mecanismos de reacción y su utilidad se ha puesto ampliamente de manifiesto.

7. Conclusiones y perspectivas

La Química Computacional se ha convertido sin duda en una herramienta de gran utilidad para la determinación de mecanismos de reacción y ciclos catalíticos. Su gran aportación radica en su interpretación a nivel molecular de la reactividad química, siendo de gran ayuda para el diseño racional de catalizadores.

En la actualidad la Química Computacional todavía la llevan a cabo principalmente químicos computacionales, aunque a medida que evolucionen los programas y que el tiempo de cálculo sea cada vez más accesible, los análisis de las superficies de potencial se van a convertir en rutinarios en cualquier laboratorio de investigación; como ocurrió, por ejemplo, con las técnicas de RMN donde al principio únicamente las utilizaban especialistas y hoy en día son de uso común en cualquier laboratorio.

Sin embargo, son muchos los ámbitos en los que las aportaciones de los químicos computacionales seguirá siendo indispensable, ya que queda mucha metodología por desarrollar, como por ejemplo mejores y más eficaces métodos de solvatación, métodos para la introducción de efectos dinámicos mediante dinámicas moleculares basadas en primeros principios, etc., donde el papel del modelizador molecular será fundamental para conseguir que estas nuevas técnicas sean también accesibles a los químicos en general como ya se está consiguiendo con los métodos expuestos en este artículo.

Agradecimientos

A mis mentores Agustí Lledós y Feliu Maseras por mostrarme el "camino". A todas las personas con las que he tenido el placer de colaborar. A todas las entidades que proporcionan subvención económica. A M^a Angeles Herranz por su invitación y "paciencia". A Erika Constantino por el diseño de la portada. A mi familia, Sonia, Àlex y Víctor por el tiempo que *no* les he dedicado.

Bibliografía

- [1] P. v. R. Schleyer, N. L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P. A. Kollman, H. F. Schaefer, P. R. Schreiner (Eds) *The Encyclopedia of Computational Chemistry*, Wiley, New York, **1998**.
- [2] C. J. Cramer, *Computational Chemistry: Theories and Models*, 2^a Ed, John Wiley & Sons, West Sussex, **2004**. En este texto se considera "químicos teóricos" a los que desarrollan las teorías, "modelizadores moleculares" a los que se centran más en problemas de relevancia química a pesar de sacrificar cierto rigor teórico, y "químicos computacionales" a los que se interesan más por los aspectos relacionados con el desarrollo de la programación y la computación.
- [3] (a) A. G. Leach, *Molecular Modelling. Principles and Applications*; 2^a Ed, Prentice Hall, **2001**. (b) F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, **2006**.

- [4] (a) L. A. Oro, E. Sola (Eds), *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*, Universidad de Zaragoza, **2000**. (b) B. Cornils, W.A. Herrmann (Eds) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, Wiley-VCH, **2002**. (c) P. W. N. M. van Leeuwen, *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Kluwer, Dordrecht **2004**.
- [5] F. Maseras, A. Lledós (Eds) *Computacional Modeling of Homogeneous Catalysis*, Kluwer, Dordrecht, **2002**.
- [6] *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 351–352. Volumen especial dedicado al tratamiento computacional de la química de los metales de transición.
- [7] T. Ziegler, J. Autschbach, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2695–2722.
- [8] I. N. Levine *Química Cuántica*, Pearson, **2001**.
- [9] J. P. Bowen, N. L. Allinger "Molecular Mechanics: The Art and Science of Parametrization", in *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 2, K.B. Lipkowitz, D.B Boyd (Eds) VCH, **1991**, 81–97.
- [10] Hay métodos MM especialmente desarrollados para compuestos de metales de transición: (a) R.J. Deeth, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *212*, 11–34. (b) P. Comba, R. Remenyi, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *238*, 9–20.
- [11] J. Gao, "Methods and applications of combined quantum mechanical and molecular mechanical potentials" in *Reviews in Computational Chemistry*, vol. 7, K. B. Lipkowitz, D. B Boyd (Eds) VCH, **1995**, 119–185.
- [12] R. Hoffmann *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 711–724.
- [13] W. Koch, M. C. Holthausen *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 2^a Ed, Wiley, **2001**.
- [14] S. F. Sousa, P. A. Fernandes, M. J. Ramos *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10439–10452. En este artículo se hace una revisión del rendimiento de un gran número de funcionales de todos los tipos comentados en el artículo.
- [15] (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [16] La validez de las energías obtenidas con el funcional B3LYP es cuestionada: Y. Zhao, D.G. Truhlar *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- [17] (a) F. Maseras, *Chem. Commun.* **2000**, 1821–1827. (b) G. Ujaque, F. Maseras *Struct. Bonding* **2004**, *112*, 117–149.
- [18] (a) M. C. Strain, G. E. Scuseria, M. J. Frisch, *Science* **1996**, *271*, 51–53. (b) Y. Jung, A. Sodt, P.M.W. Gill, M. Head-Gordon *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 6692–6697.
- [19] F. Maseras, K. Morokuma *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1170–1179.
- [20] (a) M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma *J. Phys. Chem.* **1996**, *114*, 19357–19363. (b) S. Dapprich, I. Komáromi, K.S. Byun, K. Morokuma, M.J. Frisch *J. Mol. Struct. – THEOCHEM* **1999**, 461–462, 1–21.
- [21] (a) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547. (b) P. -O. Norrby, H. Becker, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 35–42.
- [22] (a) E. J. Corey, M. C. Noe, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3828–3829. (b) E. J. Corey, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 319–329.
- [23] (a) S. Dapprich, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós, D. G. Musaev, K. Morokuma *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11660–11661. (b) U. Pidun, C. Boehme, G. Frenking *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2817–2820. (c) M. Torrent, L. Deng, M. Duran, M. Solà, T. Ziegler *Organometallics* **1997**, *16*, 13–19. (d) A. J. Del Monte, J. Haller, K. N. Houk, K. B. Sharpless, D. A. Singleton, T. Strassner, A. A. Thomas *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9907–9908. (e) D. V. Deubel, G. Frenking *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645–651.
- [24] R. H. Crabtree *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons, New York, **2005**.
- [25] (a) R. Noyori *Science* **1990**, *248*, 1194–1199. (b) S. -I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897–4905.
- [26] M. Yamakawa, R. Noyori *Organometallics* **1992**, *11*, 3167–3169.
- [27] A. Nova, G. Ujaque, A. C. Albéniz, P. Espinet *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3323–3329.
- [28] (a) G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1317–1323. (b) G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7892–7894.
- [29] G. Drudis-Solé, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1017–1029.
- [30] D. Balcells, F. Maseras *New J. Chem.* **2007**, *31*, 333–343.
- [31] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [32] A. Rossin, G. Kovács, G. Ujaque, A. Lledós, F. Joó *Organometallics* **2006**, *25*, 5010–5023.
- [33] G. Kovács, G. Ujaque, A. Lledós, F. Joó *Organometallics* **2006**, *25*, 862–872.
- [34] G. Kovács, G. Schubert, F. Joó, I. Pápai *Organometallics* **2005**, *24*, 3059–3065.
- [35] (a) F. Angelis, S. Fantacci, A. Sgamellotti *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1497–1513. (b) J. -W. Handgraaf, E. J. Meijer *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3099–3103. (c) C. Michel, A. Laio, F. Mohamed, M. Krack, M. Parrinello, A. Milet, *Organometallics* **2007**, *26*, 1241–1249.
- [36] C. Brouwer, C. He, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1744–1747.
- [37] G. Kovács, G. Ujaque, A. Lledós *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853–864.
- [38] (a) D. Balcells, G. Ujaque, I. Fernandez, N. Khair, F. Maseras, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6388–6396. (b) D. García-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880–6886. (c) M. G. Basallote, M. Besora, C. E. Castillo, M. J. Fernández-Trujillo, A. Lledós, F. Maseras, M. A. Máñez, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6608–6618.