



UNIVERSIDAD  
DE LOS ANDES  
VENEZUELA

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE CIENCIAS

POSTGRADO INTERDISCIPLINARIO EN QUÍMICA APLICADA

MENCIÓN: ESTUDIO DE MATERIALES

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Trabajo de Grado

Programa: Maestría

APROXIMACIÓN COMPUTACIONAL AL CICLO CATALÍTICO DEL COMPLEJO *N,N'*-PROPIL-  
BIS(2-AMINO-1-CICLOPENTENCARBODITIOATO DE METILO) PALADIO(II) EN UNA  
REACCIÓN *BUCHWALD-HARTWIG* DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO CON  
DIETILAMINA Y *p*-BROMO-TOLUENO.

LIC. EDUARDO CARDOZO

TUTOR: DR. RICARDO CONTRERAS

CO-TUTOR: DR. LUIS RINCÓN

Atribución - No Comercial - Compartir Igual 3.0 Venezuela  
(CC BY - NC - SA 3.0 VE )

## ÍNDICE GENERAL

| <b>TÍTULO</b>                | <b>PÁGINA</b> |
|------------------------------|---------------|
| INTRODUCCIÓN                 | 1             |
| MARCO TEÓRICO                | 2             |
| ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN | 14            |
| HIPÓTESIS                    | 20            |
| OBJETIVOS                    | 20            |
| METODOLOGÍA                  | 22            |
| EXPERIMENTAL                 | 27            |
| CONCLUSIONES                 | 45            |
| RECOMENDACIONES              | 47            |
| REFERENCIAS                  | 47            |

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ÍNDICE DE FIGURAS

| <b>FIGURA</b>  | <b>PÁGINA</b> |
|--|---------------|
| FIGURA 1. PERFIL ENERGÉTICO DE UNA REACCIÓN CATALIZADA   | 4             |
| FIGURA 2. DIAGRAMA CUALITATIVO DE ORBITALES MOLECULARES PARA UN COMPLEJO PLANO CUADRADO  | 6             |
| FIGURA 3. CICLO DE ACOPLAMIENTO CARBONO-NITRÓGENO DE BUCHWALD-HARTWIG  | 8             |
| FIGURA 4. FAMILIAS DE PROLIGANDOS NITRÓGENO-SULFURADOS REPORTADOS POR CONTRERAS <i>et ál</i>   | 16            |
| FIGURA 5. COMPLEJO TIPO $[N_2S_2]^{2-}$ METAL(II).   | 16            |
| FIGURA 6. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO ESTUDIADAS POR BIAJOLI <i>et ál</i>   | 16            |
| FIGURA 7. MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO POR BIAJOLI <i>et ál</i>   | 17            |
| FIGURA 8. GEOMETRÍA DFT DE ESTADO DE TRANSICIÓN PARA LA REACCIÓN DE METÁTESIS DEL TRANS-BUTENO CON EL ENLACE RU-METILIDENO. DISTANCIAS EN ANGSTROMS                        | 18            |
| FIGURA 9. ESTADOS DE TRANSICIÓN EN COMPETENCIA. A LA IZQUIERDA, EL DE MENOR BARRERA ENERGÉTICA QUE DICTAMINA LA REGIOSELECTIVIDAD  | 19            |
| FIGURA 10. MECANISMO PROPUESTO POR LIU <i>et ál</i>  | 20            |
| FIGURA 11. CICLO CATALÍTICO PROPUESTO PARA LA FORMACIÓN DE 4,4'-DIMETILBIFENILO EN PRESENCIA DE N,N'-PROPIL-BIS(2-AMINO-1-CICLOPENTENCARBODITIOATO DE METILO) PALADIO(II). | 24            |
| FIGURA 12. MEZCLA DE REACTANTES ACETALDEHÍDO-AMONÍACO.   | 25            |
| FIGURA 13. ESTADO DE TRANSICIÓN Y MOVIMIENTO DE ELECTRONES PARA LA REACCIÓN ENTRE ACETALDEHÍDO Y AMONÍACO.   | 25            |
| FIGURA 14. FRECUENCIAS VIBRACIONALES PARA EL ESTADO DE TRANSICIÓN. LA PRIMERA ES UNA VIBRACIÓN IMAGINARIA.   | 26            |
| FIGURA 15. ESTRUCTURA DE MÍNIMA ENERGÍA PARA EL PRODUCTO DE REACCIÓN.  | 26            |
| FIGURA 16. PERFIL ENERGÉTICO DE LA REACCIÓN ACETALDEHÍDO-AMONÍACO.   | 27            |
| FIGURA 17. FAMILIA DE COMPLEJOS SINTETIZADOS POR AVENDAÑO ET AL [1*]. N,N'-ALQUIL-BIS(2-AMINO-1-CICLOPENTENCARBODITIOATO DE METILO) PALADIO(II).                           | 28            |
| FIGURA 18. UBICACIÓN RELATIVA DE ÁTOMOS DONADORES Y CADENA ALQUÍLICA N = 2.  | 30            |
| FIGURA 19. UBICACIÓN RELATIVA DE ÁTOMOS DONADORES Y CADENA ALQUÍLICA N = 3.  | 30            |
| FIGURA 20. UBICACIÓN RELATIVA DE ÁTOMOS DONADORES Y CADENA ALQUÍLICA N = 4.  | 30            |
| FIGURA 21. A) ESTRUCTURAS RESONANTES PARA DEL ANILLO BASE; B) DESLOCALIZACIÓN DE   | 31            |

|  |    |
|--|----|
| CARGA PARA EL PROLIGANDO N,N'-PROPIL-BIS(2-AMINO-1-CICLOPENTENCARBODITIOATO DE METILO).  |    |
| FIGURA 22.PRECURSOR CATALÍTICO N,N'-PROPIL-BIS(2-AMINO-1-CICLOPENTENCARBODITIOATO DE METILO) PALADIO(II).  | 32 |
| FIGURA 23.PERFIL ENERGÉTICO DEL CICLO PROPUESTO EN FUNCIÓN DE ENTALPÍAS DE FORMACIÓN DE INTERMEDIARIOS.  | 33 |
| FIGURA 24.PERFIL DE REACCIÓN EN FUNCIÓN DE VOLÚMENES COSMO.  | 34 |
| FIGURA 25.ESTRUCTURA DEL COMPLEJO CUYO SEGUNDO ENLACE S→PD SE HA LABILIZADO.   | 35 |
| FIGURA 26.PERFIL DE REACCIÓN EN FUNCIÓN DE LAS ENERGÍAS CALCULADAS MEDIANTE DFT.   | 36 |
| FIGURA 27.GEOMETRÍA DE MÍNIMA ENERGÍA DEL PRECURSOR CATALÍTICO.  | 37 |
| FIGURA 28.GEOMETRÍA DE MÍNIMA ENERGÍA DEL INTERMEDIARIO L1.  | 37 |
| FIGURA 29.GEOMETRÍA DE MÍNIMA ENERGÍA DEL INTERMEDIARIO L2.  | 38 |
| FIGURA 30.GEOMETRÍA DE MÍNIMA ENERGÍA DEL INTERMEDIARIO L3.  | 38 |
| FIGURA 31.GEOMETRÍA DE MÍNIMA ENERGÍA DEL INTERMEDIARIO L4.  | 39 |
| FIGURA 32.EQUILIBRIO DE SOLVATACIÓN DEL P-BROMOTOLUENO POR EL THF.   | 40 |
| FIGURA 33.PROPOSTA ESQUEMÁTICA DEL CICLO CATALÍTICO EN FUNCIÓN DE CADA SEMIREACCIÓN.   | 41 |
| FIGURA 34.REACCIÓN DEL SUSTRATO P-BROMOTOLUENO QUE CONDUCE A LA FORMACIÓN DE BIFENILO Y BROMO MOLECULAR.   | 42 |
| FIGURA 35.CICLO CATALÍTICO ACOPLADO. A LA IZQUIERDA EL CICLO JUSTIFICADO EN ESTE TRABAJO (ACOPLAMIENTO C-C), A LA DERECHA EL QUE DEBERÍA OBSERVARSE (C-N). | 44 |

## ÍNDICE DE TABLAS

| <b>TABLA</b>   | <b>PÁGINA</b> |
|--|---------------|
| TABLA 1. DISTANCIAS DE ENLACE ESTUDIADAS POR MARTIN ET AL [1*] PARA LOS PROLIGANDOS FRENTE A UN CENTRO METÁLICO DE $Ni^{2+}$ . | 29            |
| TABLA 2. DISTANCIAS DE ENLACE CALCULADAS UTILIZANDO SPARTAN 14' PARA PRECURSORES CATALÍTICOS CON $N = 2, 3$ Y $4$ .            | 29            |
| TABLA 3. VIBRACIONES EN IR PARA EL PRECURSOR CATALÍTICO.   | 32            |
| TABLA 4. PROPIEDADES CALCULADAS PARA CADA UNA DE LAS ESPECIES INTERMEDIARIAS.  | 33            |
| TABLA 5. ENERGÍAS DE FORMACIÓN ASOCIADAS CADA ESPECIE DENTRO DEL CICLO CATALÍTICO.   | 36            |
| TABLA 6. ENTALPÍAS DE SOLVATACIÓN PARA LOS SISTEMAS THF/ $L^3$ Y THF/P-BROMOTOLUENO.   | 39            |

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESUMEN

El desarrollo de métodos computacionales para el cálculo de sistemas químicos ha permitido resolver una gran variedad de problemas en diversas áreas de la Química, que van desde la propia fisicoquímica, hasta sistemas orgánicos e inorgánicos, pasando por sistemas estrictamente organometálicos, bioquímicos o de la química medicinal. En esta última se observan oportunidades para la aplicación del cálculo computacional, especialmente en la selección de fármacos a partir de una gran cantidad de pro-fármacos. En el campo de la catálisis, especialmente la catálisis homogénea, una de las aplicaciones más interesantes se observa en el caso de la resolución sistemática de ciclos catalíticos, dándole fortaleza a las propuestas mecanísticas a partir de cálculos termodinámicos. La presente investigación se enmarca en este último campo de acción, en virtud de que se plantea el desarrollo de una serie de cálculos computacionales dirigidos a resolver geometrías de mínima energía y análisis vibracional, de los intermediarios en una propuesta sobre un ciclo de Tolman congruente con la formación del 4,4'-dimetil-bifenilo a partir de *p*-bromotolueno, en una reacción donde se utiliza como catalizador el complejo N,N'-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboxilato de metilo) paladio(II) y en condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig. La investigación persigue justificar tanto a la formación del producto, como a la estabilidad relativa de los intermediarios validando la propuesta mecanística.

## 1. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de los métodos teóricos de cálculo ha permitido realizar estudios de diversa índole en el campo de la química, por ejemplo, estudiar y caracterizar especies cuyo tiempo de vida es muy corto, tal es el caso de intermediarios y estados de transición (similares a las especies formadas en un ciclo catalítico). Este tipo de especies, cuya existencia en la mayoría de los casos solo se presume, al ser estudiadas mediante métodos computacionales, nos permite acercarnos con muy buena aproximación a los mecanismos de reacción propuestos y, en algunas oportunidades, proponer metodologías experimentales que permitan su aislamiento o su detección. Es ampliamente conocida la aplicación de estos métodos para la elección de pro-fármacos dentro del marco de la química medicinal. Dentro de la rama del estudio de nuevos materiales existen procedimientos desarrollados con la finalidad de determinar características físicas de interés tales como la fotoluminiscencia o las bandas y microsistemas electrón-hueco de un semiconductor. La química fina, cuyo fin último es la síntesis de productos de alto valor agregado tiene una estrecha relación con la química inorgánica, pues su síntesis implica el uso de catalizadores, como en el caso de los procesos de carbonilación (hidroformilación) de olefinas, o las conocidas reacciones de Heck, Gattermann y Buchwald-Hartwig, entre otras.

El presente trabajo de investigación busca utilizar la herramienta del cálculo computacional para aproximarnos a un sistema conocido por gran importancia en el área de la síntesis orgánica: la reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig, que utiliza como catalizadores complejos de paladio. Esta reacción fue estudiada en el Laboratorio de Organometálicos del Departamento de Química de la Universidad de Los Andes, con catalizadores de paladio tipo *N,N'*-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboxilato de metilo) paladio(II), encontrando que la reacción se orienta a la producción de productos de acoplamiento carbono-carbono por encima de los productos de acoplamiento carbono-nitrógeno. La explicación a este resultado es de tipo mecanístico, por lo cual se persigue hacer una aproximación teórica-computacional al ciclo catalítico que sigue la reacción

Buchwald-Hartwig en las condiciones experimentales reportadas, a fin de justificar la formación del producto de acoplamiento C-C entre dos moléculas de *p*-bromotolueno, para generar el producto 4,4'-dimetil-bifenilo.

## 2. MARCO TEÓRICO.

### 2.1. Procesos Dinámicos.

Todo cambio químico involucra intrínsecamente un proceso dinámico, los cuales marcan directamente la transformación de especies a causa de reordenamientos electrónicos.

Dependiendo del enfoque, los procesos dinámicos químicos pueden clasificarse como:

- a) Microscópicos: envuelven a todos los fenómenos clásicos de una reacción química como el equilibrio, mecanismo de reacción, leyes de velocidad y energía, en áreas como la Termodinámica, la Cinética y la Mecánica Estadística.
- b) Macroscópicos: todos aquellos procesos que implican —por ejemplo— flujo de materiales al medio ambiente (fluidos o desechos). El estudio de la química de aerosoles y de plaguicidas en el área de la agricultura, constituye un modelo emblemático para este tipo de procesos.
- c) Mecánico-cuánticos: estudia caminos de reacción, estados de transición a nivel atómico empleando métodos teóricos y/o experimentales. Hace énfasis en el estudio de Estados de Transición y el correcto uso de sus teorías.

En la mayoría de los casos, la simulación de la dinámica molecular parte de considerar los movimientos relativos de los átomos que se reordenan se pueden llevar a cabo utilizando métodos de la mecánica clásica que rigen el movimiento de un cuerpo. Por ejemplo, la trayectoria de una partícula  $j$  de masa  $m_j$  se obtiene resolviendo las ecuaciones diferenciales que describen su movimiento a lo largo de cada eje coordenado  $x_j$  bajo la acción de una fuerza  $F_{x_j}$  según la ecuación:

$$\frac{d^2x_j}{dt^2} = \frac{F_{x_j}}{m_j}$$

Obviamente estas ecuaciones están relacionadas con la segunda ley de Newton ( $F=ma$ ) y por lo tanto podemos afirmar que las fuerzas  $F_{x_j}$  sobre los átomos se deducen de los campos de energía potencial a los que están sometidos —por ejemplo, los campos de fuerza de mecánica molecular—. Ahora bien, desde un punto de vista práctico, las simulaciones de dinámica molecular se usan para superar el problema de los mínimos locales en las optimizaciones geométricas, a fin de desarrollar un análisis conformacional en sistemas con muchos grados de libertad tan complejos como una proteínas o un polímero en general, o para explorar la estabilidad de sistemas moleculares de nuestro especial interés como un complejo ligando-metal-sustrato a una determinada temperatura. En este sentido, la catálisis constituye intrínsecamente uno de los procesos dinámicos más ampliamente estudiados, debido a la cantidad de posibilidades que se observan como consecuencia de los diversos ciclos catalíticos que conducen a la formación de un producto determinado. En muchos casos, los datos experimentales hacen posible la validación del mecanismo de reacción propuesto y, en muchos otros, la caracterización de estados de transición e inclusive, de intermediarios no es posible, limitando el estudio a propuestas empíricas sobre determinado mecanismo de reacción catalítica.

Es necesario tomar en cuenta, al momento de analizar un mecanismo catalítico, el hecho de que puede o no ser un proceso controlado por difusión, de ser afirmativo no existiría estado de transición entre productos y reactantes (o intermediario). Se suscita inmediatamente la necesidad de aclarar ciertos aspectos teóricos.

## 2.2. Catálisis.

La catálisis es un proceso cuyo efecto neto es el aumento de la velocidad de una reacción mediante una especie —el catalizador— que puede ser recuperada inalterada al final de la reacción. Es decir, esta especie hace posible una ruta de reacción diferente, cuya barrera

energética es mucho más baja que la correspondiente a la misma reacción sin la presencia de dicha especie (Fig. 1) [1].

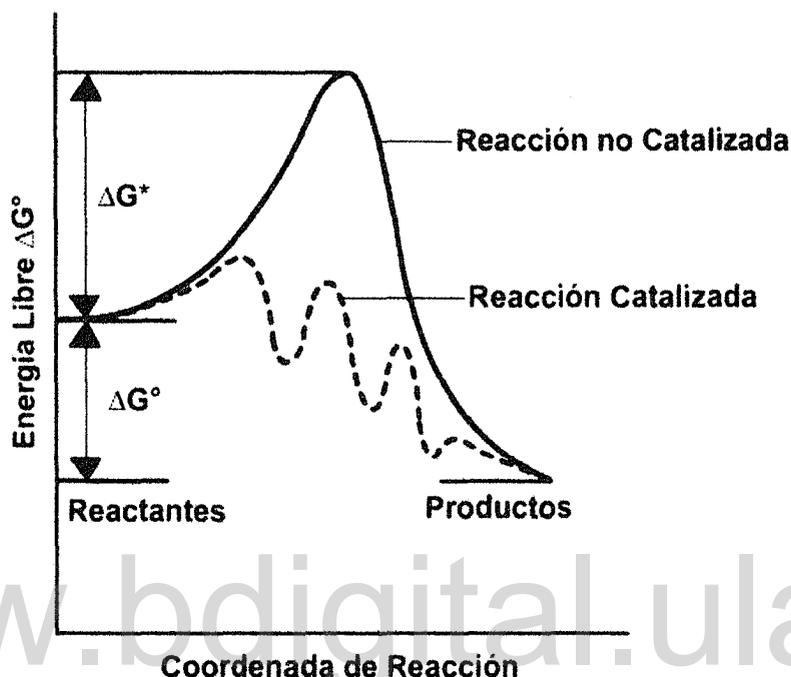


Figura 1. Perfil energético de una reacción catalizada.

Los catalizadores reducen la energía de activación para alcanzar un hipotético estado de transición. El estado de transición de una especie se caracteriza por tener un perfil geométrico y energético único, que tiene las mismas probabilidades de convertirse en productos o en reactantes. Al ensamble de átomos en el estado de transición se le denomina "complejo activado". A su vez, un complejo activado es aquel cuya disposición geométrica corresponde a una pequeña región arbitraria infinitesimal cerca del denominado "*saddlepoint*" (máximo global) de la superficie de energía potencial. En este punto máximo el gradiente de la superficie debe ser igual a cero y en todas las coordenadas, menos en una, las constantes de fuerza son negativas [2].

En un ciclo catalítico se suceden diversas etapas —o semi-reacciones— cuyo producto final son intermediarios altamente reactivos. Particularmente, en el caso de catalizadores a base de complejos de metales de transición, los ciclos deben contener dos pasos

obligatorios que involucran, en primer lugar, la 'adición oxidativa' donde el centro metálico disminuye su estado de oxidación a expensas de la formación de un nuevo enlace metal-sustrato y, finalmente la 'eliminación reductiva', que implica la ruptura del enlace metal-producto, con lo cual aumenta —se recupera— dicho estado de oxidación, y que además regenera de la especie catalítica activa para continuar el ciclo.

También existen otras reacciones básicas ampliamente estudiadas en los sistemas catalíticos a base de complejos de metales de transición, entre ellas podemos resaltar la 'inserción' de especies, un proceso que además se considera altamente reversible [3].

En los sistemas homogéneos (catálisis homogénea), las reacciones están controladas netamente por la difusión del sustrato a fin de encontrarse con el complejo metálico —o viceversa—. Sin embargo, en alguna de las semi-reacciones antes mencionadas debe existir al menos un estado de transición que, adicionalmente, es el paso limitante y que dictamina la velocidad de la reacción pero, debido a la cantidad de conformaciones posibles, en función de reactantes y productos, la tarea de suponer algún estado de transición es muy difícil.

### **2.3. Ciclos de Tolman.**

Todo proceso catalítico puede representarse como un ciclo cerrado en donde reactantes y productos deben entrar o salir (según sea el caso) en pasos sistemáticamente lógicos. Según Tolman [4], el análisis y planteamiento de un ciclo catalítico se debe fundamentar en reactividades relativas según comiencen a aparecer intermediarios, de manera tal que que cada una de la especies sea menos reactiva que la anterior para darle continuidad al ciclo.

### **2.4. Paladio como catalizador.**

El paladio es un metal del grupo 10 perteneciente a la segunda serie de transición, es altamente resistente a la corrosión y mucho más reactivo que su homólogo de la tercera serie, el platino. En su forma divalente Pd(II), el metal tiende a formar complejos de geometría plano-cuadrada, que tiene implicaciones en el desdoblamiento de campo cristalino, además según la teoría de Pearson [5], posee afinidad por átomos donadores que van de intermedios a blandos como los nitrógenos y los azufres de los ligandos tipo *N,N'*-alquil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) que es nuestro caso de estudio. Adicionalmente, se han observado un fuerte mecanismo de transferencia de carga (LMTC) tipo  $S_{p\pi} \rightarrow d_{x^2-y^2}$  que en muchas ocasiones es la responsable del color de estos compuestos. Igualmente se observan transiciones de tipo  $d \rightarrow d$ , entre las cuales destaca la transición  $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$  que ha sido reportada a alta energía, muy cerca de la región del ultravioleta, muchas veces solapada con las bandas de transferencia de carga[6].

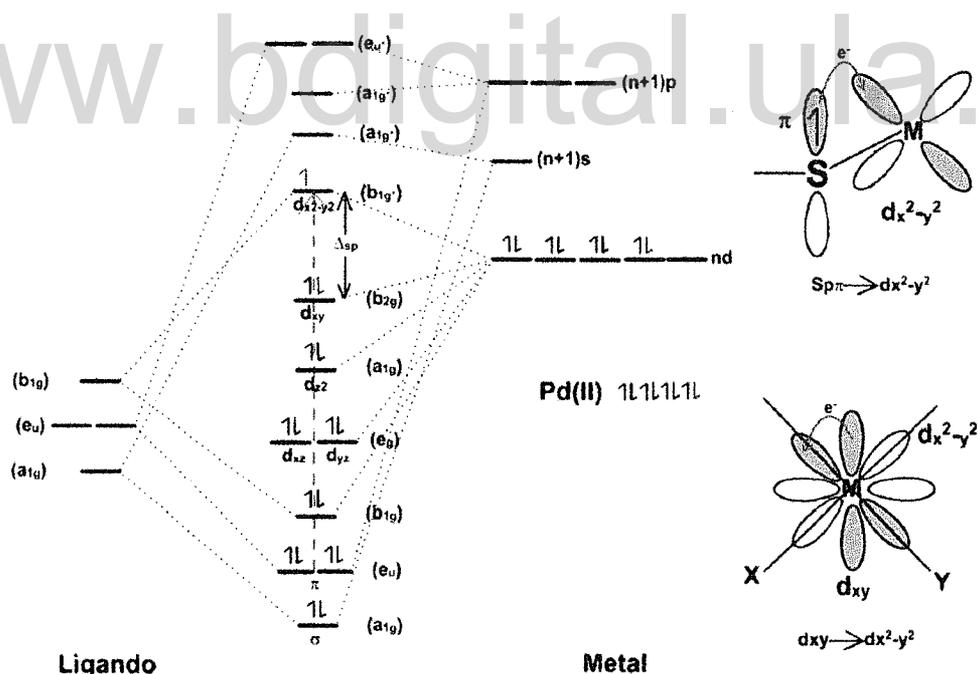


Figura 2. Diagrama cualitativo de orbitales moleculares para un complejo plano cuadrado. La línea discontinua en rojo representa una transición del tipo  $L_{p\pi}(\text{tiolato}) \rightarrow M(d_{x^2-y^2})$ . En la parte derecha se esquematizan las transferencias electrónicas que implica el enlace metal-ligando.

Existen diversas reacciones catalizadas por complejos de paladio, pero son aquellas que involucran acoplamientos del tipo carbono-carbono o carbono-heteroátomo las más importantes:

- Acoplamiento Tsuji-Trost (carbono-carbono) [7].
- Acoplamiento Mizoroki-Heck (carbono-carbono) [8].
- Acoplamiento Miyaura-Suzuki (carbono-carbono)[9].
- Acoplamiento Stille[10].
- Acoplamiento Buchwald-Hartwig (carbono-nitrógeno)[11].

Los acoplamientos carbono-carbono poseen un gran interés por las enormes posibilidades que se derivan de su uso en los esquemas de síntesis de fármacos y sustancias en general de interés significativo para la química fina. Por esta razón se han realizado importantes esfuerzos en la síntesis de nuevos catalizadores que, a pesar del alto costo del paladio, se ven compensados por la escala de su aplicación y por el reuso del catalizador. Las reacciones estudiadas por Buchwald y Hartwig alrededor de las décadas de 1990 y 2000, establecieron en líneas generales los mecanismos de reacción. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un haluro de arilo y una amina secundaria. En la Fig. 3 se muestra un esquema típico de una reacción Buchwald-Hartwig [11-14].

Es importante señalar que existe suficiente información acerca de las reacciones colaterales en este tipo de sistemas que conducen a la formación de acoplamientos cruzados carbono-carbono [15], que también tienen su interés como productos útiles para diversas aplicaciones sintéticas. Sobre estas reacciones colaterales no existe aún suficiente consenso en lo que respecta a su mecanismo y, en la actualidad, solo se han hecho suposiciones basadas en las reacciones típicas que se suceden al emplear catalizadores de paladio(II).

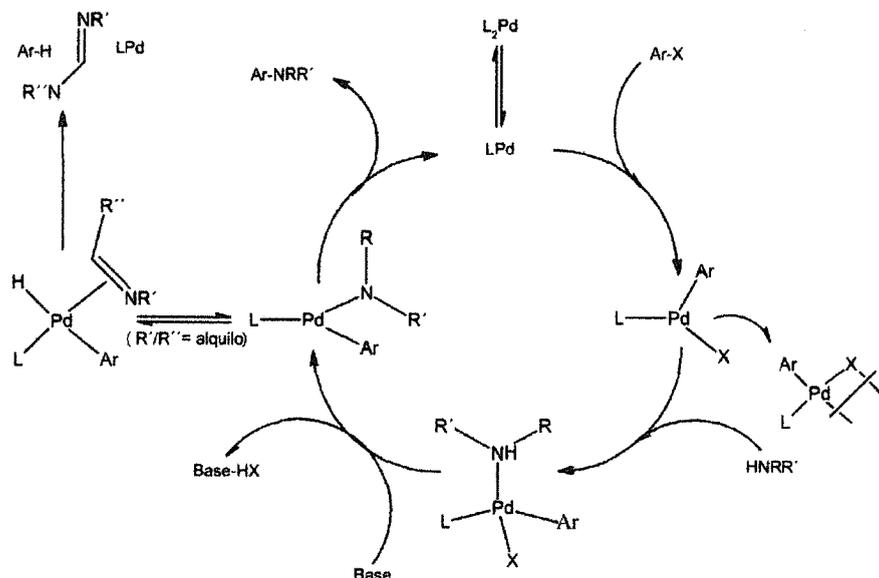


Figura 3. Ciclo de acoplamiento carbono-nitrógeno de Buchwald-Hartwig.

## 2.5. Métodos de cálculo teórico y computacional.

Una buena parte de los resultados obtenidos de la mecánica cuántica han sido aplicados en modelos y algoritmos computacionales que permiten realizar cálculos de propiedades de un sistema fisicoquímico particular, comenzado por la energía molecular. La relativa simplicidad de los modelos hace posible la obtención de resultados en lapsos cortos de tiempo.

Existen diversos métodos que se ajustan específicamente al sistema en estudio. La cantidad de átomos y la presencia de metales de transición (lantánidos) son criterios excluyentes para ciertos tipos de métodos.

El método más sencillo se denomina 'Mecánica Molecular'. Este método permite estudiar prácticamente cualquier tipo de sistema sin ningún tipo de limitaciones. Utiliza ángulos y distancias de enlace típicas para pares atómicos conocidos, así como también las repulsiones electrostáticas entre átomos, grupos funcionales y pares electrónicos. Se

utiliza como punto de partida en cálculos posteriores. Una forma relativamente sencilla de obtener una energía relativa de una determinada geometría molecular consiste en calcular la energía potencial de una molécula ( $V$ ) suponiendo que los núcleos están sometidos a un campo de fuerza (*forcefield*), que es el resultado de la suma de una serie de términos que simulan las tensiones de los enlaces, de sus ángulos, sus torsiones, las fuerzas de *van der Waals*, las *coulombianas* y los puentes de hidrógeno:

$$V = V_{\text{enlaces}} + V_{\text{ángulos}} + V_{\text{diédros}} + V_{\text{vdW}} + V_{\text{coulomb}} + V_H$$

Todos estos términos corresponden a distintos aspectos que influyen en la energía molecular como función de la geometría. De esta manera, el potencial asociado a las tensiones de los enlaces intenta acercarse a la variación de la energía potencial cuando cambia la longitud de cualquiera de los enlaces de la molécula:

$$V_{\text{enlaces}} = \sum^{\forall \text{ enlace}} K_l (l - l_0)^2$$

En segundo lugar tenemos un término que trata de simular el costo energético de las deformaciones de los ángulos de enlaces partiendo del supuesto de que  $\theta$  es el valor de cada ángulo para la geometría considerada y  $\theta_0$  es el valor óptimo, mientras que  $K_\theta$  sería la constante adecuada:

$$V_{\text{ángulos}} = \sum^{\forall \text{ ángulo}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2$$

Luego tendríamos un término que considera —de la misma manera que los anteriores— la contribución a la energía potencial de la deformación de los ángulos diédricos definidos entre cuatro átomos enlazados consecutivamente.

La contribución a la energía potencial por concepto de las fuerzas de las interacciones de *van der Waals*, entre átomos que no pertenecen a la misma molécula o que, formando parte de dicha molécula, se encuentran en posiciones relativas 1,4 o más alejadas, las representamos usando un potencial de *Lennard-Jones*,

$$V_{vdw} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6}$$

Donde  $r_{ij}$  es la distancia entre un pareja de átomos  $i$  y  $j$ , mientras que  $A_{ij}$ , así como  $B_{ij}$ , son respectivamente unas constante que no cambian siempre y cuando la pareja de átomos sean del mismo tipo (por ejemplo, un carbono  $sp^2$  y el oxígeno de un carbonilo).

Finalmente, el término relacionado con las fuerzas coulombianas toma en consideración la interacción entre dos átomos que no pertenecen o que se encuentran en posiciones relativas 1,4 o más alejadas:

$$V_{coulomb} = \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon r_{ij}}$$

Aquí nuevamente  $r_{ij}$  es la distancia entre un pareja de átomos  $i$  y  $j$ , mientras que  $q_i$  y  $q_j$  son las cargas de dichos átomos y  $\epsilon$ , es la constante dieléctrica del medio.

Seguindo este esquema podemos seguir introduciendo parámetros para describir la energía potencial de una molécula, como el término correspondiente a los puentes de hidrógeno  $V_H$ , pero es necesario reiterar que el formalismo de la mecánica molecular es limitado y los resultados obtenidos deben ser usados con cuidado, especialmente si la estructura presenta sistemas de enlaces- $\pi$  conjugados. Sin embargo, muchos de los programas de cálculo computacional disponibles en la actualidad siguen incorporando este método (MM) para el cálculo de energías moleculares, las cuales a su vez son usadas para desarrollar optimizaciones geométricas y análisis conformacional. No obstante, se debe tener cuidado con las estructuras 'energéticamente optimizadas' por este método, pues tienen un importante margen de error debido a las limitaciones propias del método y a la posibilidad de obtener mínimos locales.

Una forma mucho más exacta de encontrar la energía asociada a una geometría específica de una molecular se obtiene a partir de la resolución de la ecuación de Schrödinger y los postulados de la mecánica cuántica. Mediante esta metodología será posible obtener no sólo la energía del sistema molecular, sino una descripción de su estructura electrónica,

debido a que la función de onda molecular nos permite obtener una detallada descripción de la densidad electrónica del entorno molecular.

En general, la función de onda de un átomo se puede expresar como el producto de las funciones monoeléctricas (primitivas):

$$\phi = \chi_1 \cdot \chi_2 \cdot \chi_3 \cdots \chi_i$$

Mientras que la parte espacial de cada átomo será representada por medio de una función de Slater (STO, del inglés: *SlaterTypeOrbitals*), la cual a su vez será el resultado de aproximar utilizando una combinación lineal de funciones de Gauss (GTO, del inglés: *GaussianTypeOrbitals*). En lo que respecta a los orbitales moleculares, se asume una expresión prototípica similar:

$$\psi = \varphi_1 \cdot \varphi_2 \cdot \varphi_3 \cdots \varphi_i$$

Con el método CLOA (Combinación Lineal de orbitales Atómicos, versión hispanizada del LCAO: *Linear Combinations of Atomic Orbitals*), los orbitales moleculares monoeléctricos  $\varphi_i$  serán obtenidos mediante una combinación lineal de los orbitales atómicos de los átomos que integran la molecular:

$$\varphi_i = \sum_j^{\forall O.A.} c_{ij} \cdot \chi_j$$

Las cualidades de la función de onda molecular resultante, especialmente su calidad, vendrán a depender —entre otras cosas— de la calidad y cantidad del conjunto de orbitales atómicos (O.A.), lo que recibe el nombre de ‘base’. Entonces, calcular la función de onda consiste en determinar el conjunto de coeficientes  $c_{ij}$  que hacen mínima la energía de la molécula. Debido a que cada electrón se encuentra sometido al campo eléctrico de los restantes, cada orbital molecular monoeléctrico  $\varphi_i$  dependerá de los demás, y la búsqueda del mejor conjunto de coeficientes deberá ser interactiva. Este tipo

de acercamiento al problema se denomina 'campo autoconsistente' (SCF del inglés: *Self-Consistent Field*)

Como una primera aproximación metodológica podemos utilizar los llamados 'métodos semiempíricos'[16] que vienen a considerar exclusivamente los electrones de la capa de valencia (core). Este método omite del cálculo interacciones interelectrónicas y, a fin de compensar esta simplificación, se modifican empíricamente los parámetros de las fórmulas para que los resultados de los cálculos coincidan al máximo con los resultados experimentales. Actualmente existen cuatro métodos semiempíricos: AM1, PM3, PM6, PM7. La mayoría de los compuestos de coordinación se estudian con alguno de estos métodos, siendo el más ampliamente utilizado el PM6, puesto que posee suficientes parámetros para los orbitales *d* de los metales de transición [17].

Una metodología más exhaustiva omite las aproximaciones semiempíricas y, en este caso, se habla de cálculo *ab-initio* HF-SCF (HF, del inglés: *Hartree-Fock*) [18], cuya calidad dependerá de la dimensión de la base de cálculo utilizada para representar cada uno de los átomos que componen el sistema molecular en estudio. La base mínima que se utiliza es la STO-3G, una base en la que cada átomo es representado con sus orbitales atómicos totalmente ocupados o, en todo caso, parcialmente ocupados y, a su vez cada uno de los orbitales se representa por medio de tres funciones de Gauss o gaussianas. Otras bases atómicas utilizadas en moléculas de interés significativo son 3-21G, 6-31G\* y cada una de ellas se ajusta a la descripción del orbital de los átomos y moléculas que constituyen el sistema en estudio.

Una metodología alternativa a las HF-SCF, y que han cobrado importancia en el último lustro especialmente para calcular energía y estructuras electrónicas, son los llamados métodos del funcional de la densidad (DFT, del inglés: *DensityFunctionalTheory*). Aquí se utiliza el teorema de Hohenberg-Kohn [17,19], el cual establece que para moléculas con estados basales no degenerados, la energía del estado basal, la función de onda y las restantes propiedades electrónicas pueden ser calculadas únicamente por medio de la

densidad electrónica de ese estado  $\rho_0(x, y, z)$ , de modo que se puede hablar de una energía del estado basal  $E_0$  que es funcional —función de una función— de la densidad electrónica descrita como  $E = E_0[\rho_0]$ . Luego, podemos describir el hamiltoniano de una molécula de  $n$  electrones como:

$$H = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n v(r_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}}$$

Donde  $v(r_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}}$  es la energía potencial entre el electrón  $i$  y los núcleos, que depende de las coordenadas  $(\vec{r})$  del electrón  $i$  y de las coordenadas nucleares.

Tanto los métodos HF-SCF como el DFT ofrecen ventajas en sistemas relativamente sencillos que contengan menos de cien átomos y contienen tanto funciones de onda para todos los orbitales, como ecuaciones que describen perturbaciones e integrales de solapamiento que permiten obtener resultados mucho más refinados que en otro tipo de cálculos. Sin embargo, representan un elevado costo en el tiempo empleado para obtener dichos cálculos [18].

En la actualidad existe una amplia gama de *Software* los cuales incluyen los algoritmos desarrollados para efectuar cálculos de diversa índole como los que se mencionan en párrafos anteriores (*Semiempíricos, Hartree-Fock, DFT*). De todos los existentes, resaltan algunos pocos debido a la sencillez de su uso y la efectividad en su aplicación a sistemas netamente inorgánicos y organometálicos. El primero de ellos: MOPAC. Con esta interfaz de cálculo es posible aplicar a un sistema métodos semiempíricos (AM1, PM3, PM6, PM7) y obtener resultados de buena calidad en un tiempo muy corto. Esto permite la evaluación de ciertos parámetros de interés de manera rápida así como buenas geometrías como punto de partida para cálculos más refinados. Gaussian, pertenece al grupo de las suites de cálculo químico computacional más completas. Permite tanto cálculos semiempíricos como HF y DFT, así como la manipulación de cada una de las bases a utilizar en cada uno de los cálculos planteados. Comúnmente se utiliza posteriormente a la evaluación semiempírica de un sistema en estudio.

## 2.6. Localización de estados de transición.

Utilizando las herramientas computacionales, es posible identificar estados de transición independientemente del tipo de cálculo empleado. Con cualquiera de ellos es posible obtener estructuras y geometrías donde la energía potencial es mínima; sin embargo, según la definición planteada sobre el estado de transición, una geometría de mínima energía puede o no ser un estado de transición. Luego, la localización de un estado de transición depende netamente de la estrategia planteada y de un conocimiento profundo del sistema en estudio.

En general, deben optimizarse parámetros geométricos y energéticos tanto en productos como en reactantes para poder obtener una geometría promedio en donde se encuentren todas las especies participantes para lograr obtener una estructura cerca de la región del estado de transición. Así lo plantean diversos autores y desarrolladores de software [20,21], por tanto el conocimiento de productos y reactantes como de reacciones colaterales y equilibrios químicos debe ser amplio y profundo.

## 3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Diversos autores han establecido la necesidad de añadir más de un átomo donador dentro de un ligando a razón de estabilizar por medio de 'efecto quelato' una cantidad más amplia de metales. Los ligandos del tipo  $[N_2S_2]^{2-}$  y  $[NS]^{1-}$  poseen excelentes características, tal y como Nag [22] y Bereman [23] han establecido en sus trabajos, donde exploraron la química de coordinación de prolíandos derivados del ácido ciclopentenditiocarboxílico frente a metales de la primera serie de transición, especialmente cobre(II), níquel(II) y cobalto(II). Por su parte, Contreras [24-32], en el Laboratorio de Organometálicos-ULA, ha desarrollado una línea de investigación en ligandos nitrógeno-sulfurados (Fig. 4), alcanzando a desarrollar toda una familia de estos compuestos y sus complejos con metales de transición.

Los aspectos estructurales de los ligandos y complejos se encuentran bien definidos por medio de estudios de rayos-x [24,33], encontrando geometrías locales alrededor del centro metálico, del tipo plano-cuadrada distorsionada además de evidencia física de los enlaces azufre-metal(II) y nitrógeno-metal(II). Particularmente, en los derivados del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico, como la familia de ligandos  $N,N'$ -alquil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) que nos interesa a los fines del presente trabajo de investigación, ha sido estudiado con la finalidad de establecer la distorsión de la planaridad en complejos con metales del grupo 10, como consecuencia de alargamiento de la cadena alquílica que entrelaza ambas unidades (Fig. 5). Esto último también pudo ser corroborado por medio de estudios de resonancia de espín electrónico que arrojó una correlación de los parámetros del hamiltoniano ( $A_{iso}/g_{iso}$  y  $A_{II}/g_{II}$ ) típicos para sistemas plano-cuadrado donde se incrementa la distorsión desde una geometría  $D_{4h}$  a una  $C_{2v}$ , como función del incremento del número de carbonos de la cadena  $N,N'$ -alquílica de dos (etilo), tres (propilo) y hasta cuatro (butilo).[34]

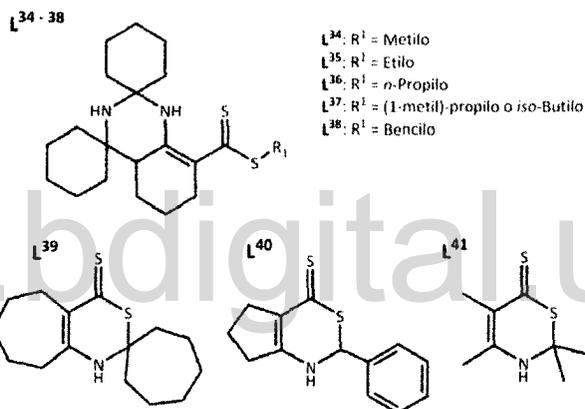
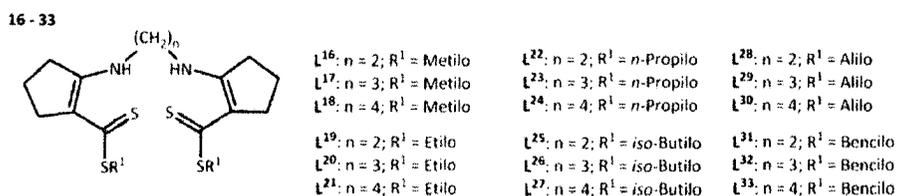
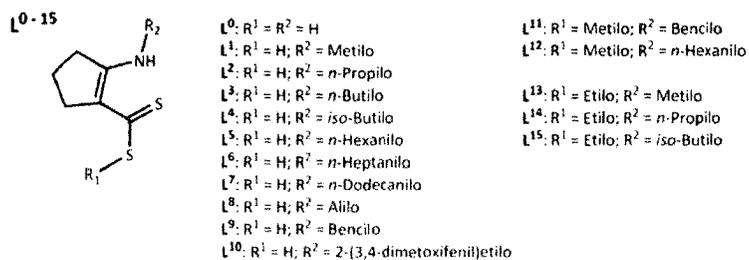


Figura 4. Familias de proligandos nitrógeno-sulfurados reportados por Contreras et ál[24-32].

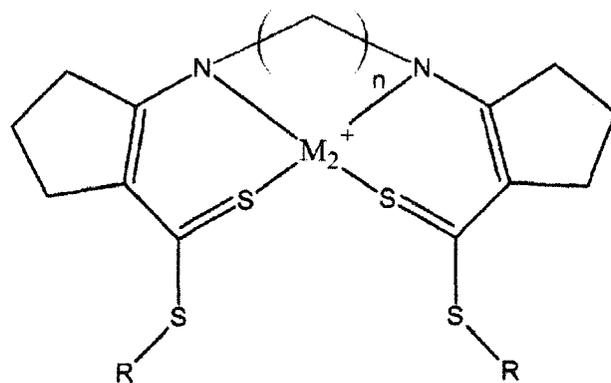


Figura 5. Complejos tipo [N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sup>2-</sup>metal(II) [24-32].

Por su parte el paladio es conocido en general como un metal con actividad catalítica hidrogenante, sin embargo, también es activo en diversas reacciones de aminación tal como refiere Huet *et al* [35]. Los autores utilizan acetato de paladio(II) como catalizador para formar un enlace carbono-nitrógeno entre dibromopireno y *o*-xileno.

Hoyoset *et al* [36] también han utilizado las reacciones de acoplamiento carbono-nitrógeno de Butchwald-Hartwig con carbenos de paladio(II) para la polimerización de compuestos triarilamínicos obteniéndose altos rendimientos con relaciones molares sustrato-catalizador, relativamente bajas.

Varios trabajos refiere la alta actividad catalítica del paladio(II) en reacciones de acoplamiento, por ejemplo Biajoli *et al* [37], nuevamente utilizan acetato de paladio(II) en una reacción regioselectiva de arilación de indoles, benzofuranos y benzotiofenos con sales arildiazonio. Las reacciones se llevan a cabo en condiciones moderadas. La reacción básica se muestra a continuación (Fig. 6).

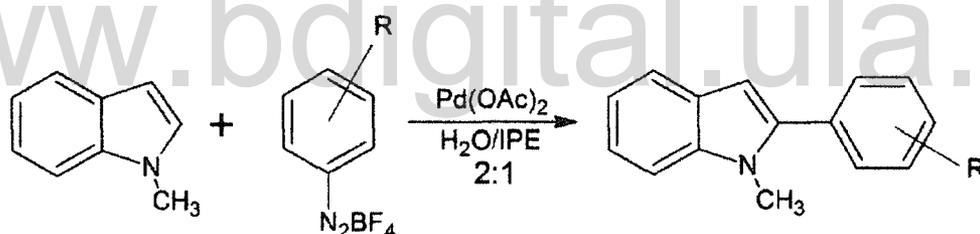


Figura 6. Reacciones de acoplamiento carbono-carbono estudiadas por Biajoli *et al* [37].

Los autores establecen que la reactividad de los sustratos se relaciona directamente con su nucleofilicidad, mientras que el paladio(II) (posteriormente se reduce) es altamente electrofílico —al menos en principio— y es susceptible al ataque de los hetero-aromáticos. El posterior ataque por parte del indol forma un complejo  $\eta^2$ . Este complejo produce diversas rutas de reacción que conllevan a la formación del producto. Sepuede observar en el siguiente esquema (Fig. 7).

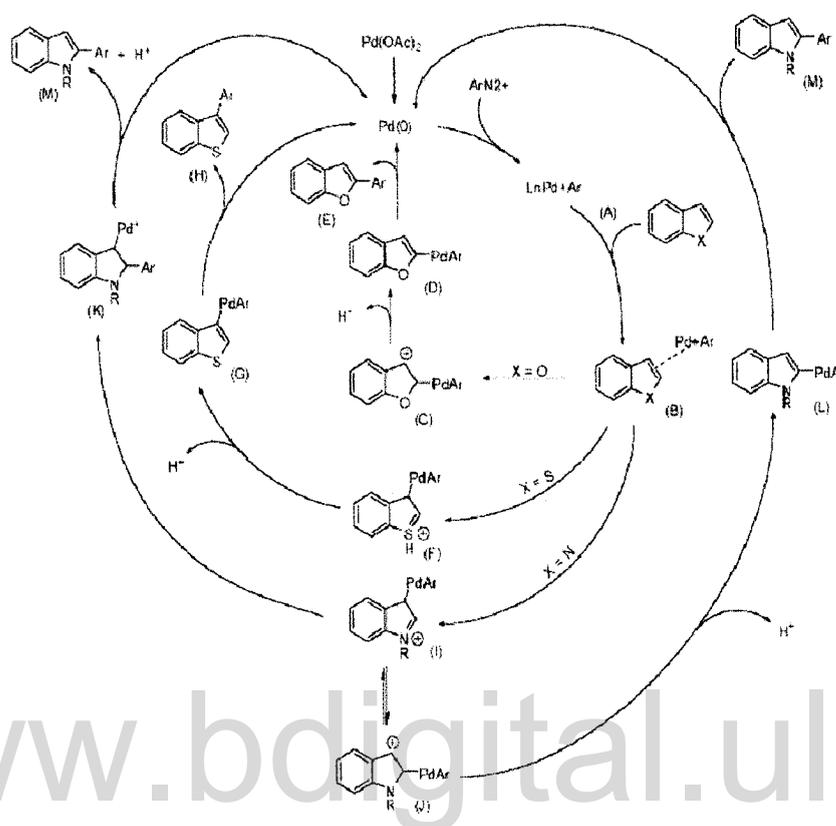


Figura 7. Mecanismo de reacción propuesto por Biajoli et al [37].

Como se ha mencionado, los métodos computacionales han permitido la aproximación teórica a ciertos mecanismos de reacción pudiendo predecirse estados de transición y por ende justificar un dado producto de reacción. Tal es el caso de la investigación realizada por Credendino et al [38], en donde se lleva a cabo un análisis computacional de un mecanismo de metátesis de olefinas catalizada por un complejo de rutenio(II) con ligando N-heterocíclico. El método utilizado por estos autores parte de ciertos presupuestos en cuanto a los mecanismos conocidos para la metátesis de olefinas, a fin de proponer *a priori* un sistema coherente que justifique el producto final. Más adelante son contrastados con algunos de los resultados experimentales obtenidos. Se encuentra bastante concordancia entre las entalpías de formación calculadas (DFT/M06-L) y las obtenidas experimentalmente. Los métodos DFT/B3LYP y DFT/BP86 se desvían considerablemente de la data experimental, por lo que los autores hacen énfasis en el uso

de los métodos DFT de última generación para este tipo de cálculos. En la Fig. 8 se muestra una geometría de estado de transición DFT.

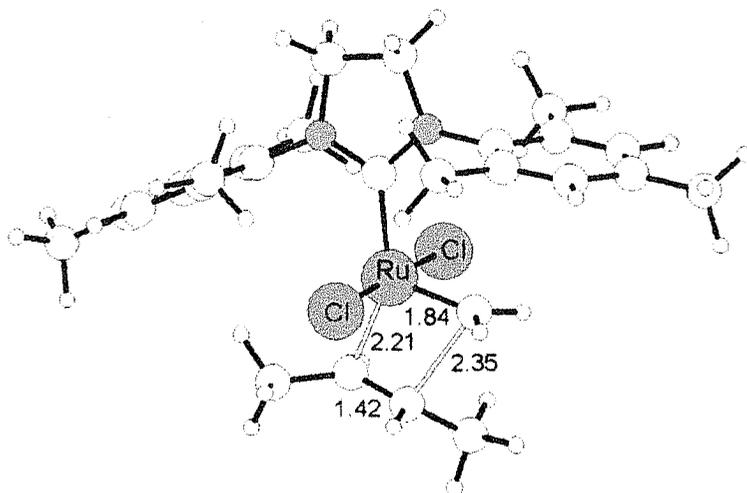


Figura 8. Geometría DFT de estado de transición para la reacción de metátesis del trans-buteno con el enlace Ru-metilideno. Distancias en Angstroms. [38]

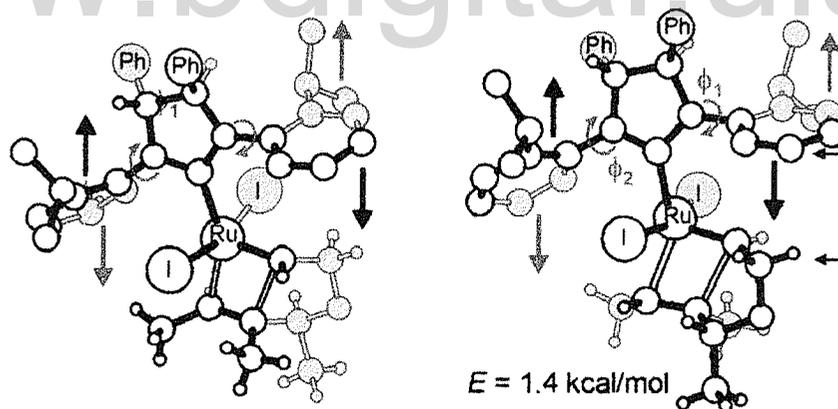


Figura 9. Estados de transición en competencia. A la izquierda, el de menor barrera energética que dictamina la regioselectividad [38].

De manera similar Liuet *ál* [39] plantea los orígenes de la Z-selectividad y el mecanismo de reacción de la metátesis de olefinas con catalizadores de rutenio(I) con ligando quelantes tipo carbenos N-heterocíclicos. Nuevamente la estrategia para el análisis se basa en el conocimiento previo de un ciclo. El más ampliamente aceptado para este caso es el siguiente (Fig. 10):

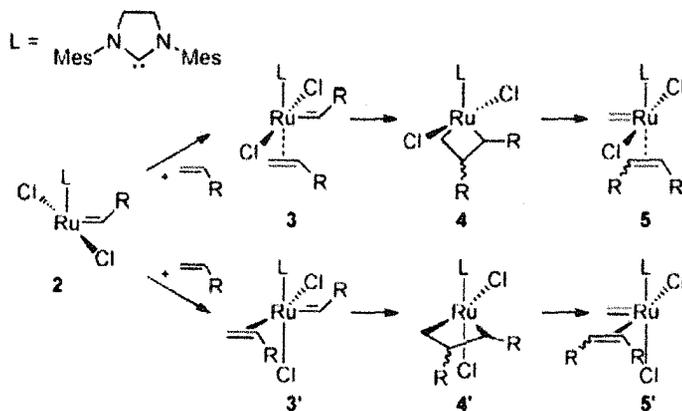


Figura 10. Mecanismo propuesto por Liu et al [39].

#### 4. HIPÓTESIS

Es posible proponer a partir de cálculos computacionales (PM6, PM7 y DFT) con las interfaces MOPAC2012 y Gaussian '09 un ciclo de Tolman que justifique la formación del 4,4'-dimetil-bifenilo, como resultado del acoplamiento carbono-carbono observado sobre dos moléculas de *p*-bromotolueno, cuando se usa como catalizador el complejo *N,N'*-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboxidato de metilo)paladio(II), en las condiciones de la reacción de Buchwald-Hartwig.

#### 5. OBJETIVOS

##### 5.1. General.

Calcular, utilizados métodos semiempíricos (PM7) y la teoría de funcionales de la densidad (DFT), las geometrías de intermediarios y algunos estados de transición, cuyo perfil energético permita establecer un ciclo Tolman congruente con la formación del 4,4'-dimetil-bifenilo, como resultado del acoplamiento carbono-carbono observado

experimentalmente sobre dos moléculas de *p*-bromotolueno cuando se usa como catalizador el complejo *N,N'*-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) paladio(II), en condiciones de reacción de Buchwald-Hartwig.

## 5.2. Específicos

- 1) Realizar los cálculos de las propiedades espectroscópicas del precursor catalítico *N,N'*-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) paladio(II) y comparar con los datos obtenidos experimentalmente.
- 2) Calcular utilizando el método semiempírico PM7 las geometrías de los intermediarios y algunos estados de transición y las entalpías de formación, para establecer un perfil energético de los intermediarios presentes en el ciclo de Tolman correspondiente formación del 4,4'-dimetil-bifenilo, en las condiciones de la reacción de Buchwald-Hartwig.
- 3) Calcular mediante el método DFT las geometrías de los intermediarios y estados de transición, las entalpías de formación y otros parámetros termodinámicos, para establecer un perfil energético de los intermediarios presentes en el ciclo de Tolman correspondiente formación del 4,4'-dimetil-bifenilo, en las condiciones descritas.
- 4) Comparar todos los resultados obtenidos por el método semiempírico PM7 y teoría de funcionales de la densidad, a fin de obtener los intermediarios más consistentes destinados a la propuesta del ciclo del Tolman.

## 6. METODOLOGÍA

Se propuso un ciclo (Fig. 11) estrictamente fundamentado en la evidencia experimental reportada por Contreras *et al* [24], en donde se justifica la formación del 4,4'-dimetilbifenilo y cuyos intermediarios son congruentes con elementos simétricos y coordinativos (cambios en el número de coordinación, adición oxidativa y eliminación reductiva).

A partir de la propuesta mostrada en la Fig. 11 se modelaron cada una de los complejos propuestos mediante el software AVOGADRO. Luego del modelaje se procedió a optimizar cada una de las estructuras mediante mecánica molecular (UFF) y se generaron los respectivos archivos de entrada. Entonces, se procedió con la optimización semiempírica PM6 mediante la interfaz MOPAC2012. Las estructuras resultantes se sometieron posteriormente a un cálculo de constantes de fuerza para establecer la condición de mínimo local, comprobándose que no existe ninguna constante de fuerza negativa.

En cuanto a la condición de mínimo global, se realizó el cálculo a partir de cinco (5) diferentes conformeros del intermediario en estudio encontrando que en cualquiera de los casos se converge hacia la misma estructura.

En el caso del precursor catalítico *N,N'*-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) paladio(II), utilizando los datos respectivos a las constantes de fuerza, se extrajeron frecuencias y modos vibracionales.

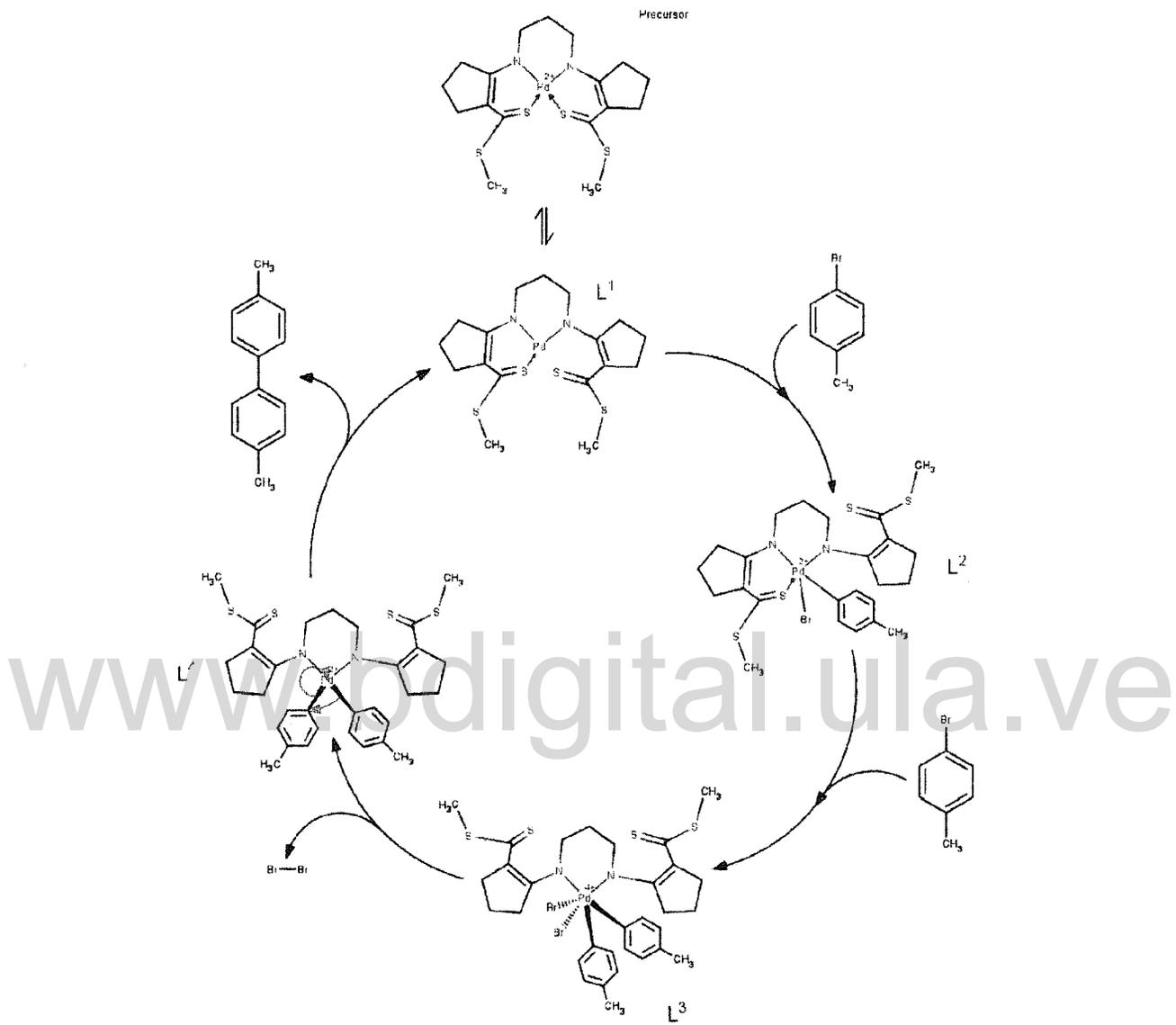
Las energías de solvatación fueron calculadas por la diferencia energética entre las moléculas solvatadas por THF (cuya constante dieléctrica es 7,6) y las moléculas sin solvatar. Se propuso la utilización de THF en virtud de que fue el solvente utilizado en la reacción catalítica realizada experimentalmente.

El planteamiento general para realizar el cálculo de estados de transición, consiste en calcular la posible formación y ruptura de enlace de moléculas o fragmentos que pueden

tener una interacción con el centro metálico o entre sí mismas en cada uno de los intermediarios propuestos. Aquellas interacciones entre grupos entrantes y salientes resultará en constantes de fuerza negativas para aquellos sistemas en donde exista un estado de transición.

Tomando como modelo la formación de un aminoácido simple, a partir de acetaldehído y amoníaco, es posible explicar de manera sencilla lo que implica un estado de transición.

Inicialmente, una mezcla contentiva de ambos reactantes espacialmente debe situarse de manera tal que pueda existir una ataque nucleofílico hacia el carbonilo como se muestra en la Fig. 12. Este estado está caracterizado por una energía determinada que en este caso es de  $-199,910$  KJ/mol. Posteriormente, debe sucederse un proceso de ruptura y formación de enlaces, comenzando por un ataque del nitrógeno al carbonilo, desplazamiento de un par electrónico sobre el oxígeno y ataque de un par libre del oxígeno hacia el hidrógeno más cercano del amoníaco (Fig. 13). En este punto de máxima energía ( $-44,602$  KJ/mol) existen diversas constantes de fuerza que deben ser negativas pues no corresponden formalmente a la vibración de un enlace sino a un estado meta-estable (Fig. 14). Posteriormente la reacción sigue su curso formando el aminoácido cuya energía es de  $-239,447$  KJ/mol (Fig. 15). Graficando éstas energías frente al avance de reacción es posible obtener un perfil de reacción (Fig. 16).



**Figura 11.** Ciclo catalítico propuesto para la formación de 4,4'-dimetilbifenilo en presencia de *N,N'*-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboxiato de metilo) paladio(II).

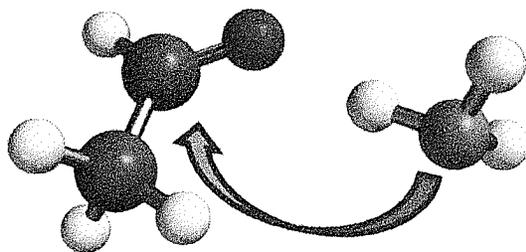


Figura 12. Mezcla de reactantes acetaldehído-amoniaco.

www.bdigital.ula.ve

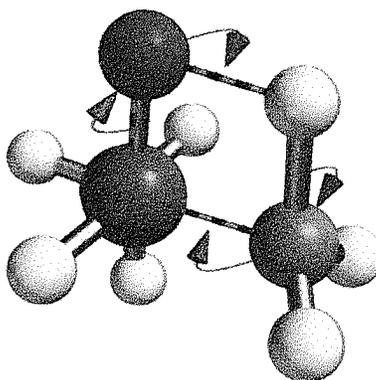


Figura 13. Estado de transición y movimiento de electrones para la reacción entre acetaldehído y amoniaco.

|                  | Term       | ZPE      | Enthalpy | Entropy | Cv      | % in   |         |
|------------------|------------|----------|----------|---------|---------|--------|---------|
|                  | cm-1       | kJ/mol   | kJ/mol   | J/mol.K | J/mol.K | Ground | IR Int. |
| 1*               | i 2143.896 | 0.0000   | 1.2395   | 8.3144  | 4.1572  | 0.00   | 1325.51 |
| 2*               | 192.342    | 1.1505   | 1.2395   | 8.3144  | 4.1572  | 60.47  | 1.22    |
| 3*               | 333.069    | 1.9922   | 0.9988   | 5.2097  | 4.1572  | 79.96  | 0.07    |
| 4*               | 380.019    | 2.2730   | 0.8646   | 4.3475  | 4.1572  | 84.02  | 8.72    |
| 5*               | 497.053    | 2.9730   | 0.5941   | 2.7845  | 4.1572  | 90.92  | 2.58    |
| 6                | 646.002    | 3.8639   | 0.3580   | 1.5771  | 3.9163  | 95.57  | 12.43   |
| 7                | 843.955    | 5.0480   | 0.1749   | 0.7295  | 2.4309  | 98.30  | 25.17   |
| 8                | 920.135    | 5.5036   | 0.1314   | 0.5392  | 1.9795  | 98.82  | 18.83   |
| 9                | 979.549    | 5.8590   | 0.1047   | 0.4250  | 1.6742  | 99.11  | 6.38    |
| 10               | 999.891    | 5.9807   | 0.0968   | 0.3916  | 1.5787  | 99.20  | 20.26   |
| 11               | 1058.799   | 6.3330   | 0.0770   | 0.3085  | 1.3269  | 99.40  | 30.35   |
| 12               | 1081.178   | 6.4669   | 0.0705   | 0.2816  | 1.2404  | 99.46  | 22.23   |
| 13               | 1139.355   | 6.8149   | 0.0560   | 0.2220  | 1.0375  | 99.59  | 8.26    |
| 14               | 1163.921   | 6.9618   | 0.0508   | 0.2007  | 0.9608  | 99.64  | 17.31   |
| 15               | 1220.731   | 7.3016   | 0.0405   | 0.1588  | 0.8021  | 99.72  | 58.71   |
| 16               | 1343.643   | 8.0368   | 0.0246   | 0.0952  | 0.5356  | 99.85  | 119.33  |
| 17               | 1391.707   | 8.3243   | 0.0202   | 0.0778  | 0.4554  | 99.88  | 10.36   |
| 18               | 1397.575   | 8.3594   | 0.0197   | 0.0759  | 0.4464  | 99.88  | 5.03    |
| 19               | 1416.767   | 8.4741   | 0.0182   | 0.0700  | 0.4181  | 99.89  | 4.33    |
| 20               | 1525.668   | 9.1255   | 0.0116   | 0.0442  | 0.2864  | 99.94  | 17.93   |
| 21               | 1677.515   | 10.0338  | 0.0061   | 0.0231  | 0.1663  | 99.97  | 5.47    |
| 22               | 2813.406   | 16.8279  | 0.0000   | 0.0002  | 0.0019  | 100.00 | 5.00    |
| 23               | 3084.608   | 18.4500  | 0.0000   | 0.0000  | 0.0006  | 100.00 | 3.08    |
| 24               | 3088.057   | 18.4707  | 0.0000   | 0.0000  | 0.0006  | 100.00 | 0.60    |
| 25               | 3185.548   | 19.0538  | 0.0000   | 0.0000  | 0.0004  | 100.00 | 2.64    |
| 26               | 3396.416   | 20.3151  | 0.0000   | 0.0000  | 0.0002  | 100.00 | 0.10    |
| 27               | 3525.574   | 21.0876  | 0.0000   | 0.0000  | 0.0001  | 100.00 | 1.00    |
| Total Vibrations |            | 235.0810 | 6.1974   | 34.1910 | 40.0455 |        |         |

Figura 14. Frecuencias vibracionales para el estado de transición. La primera es una vibración imaginaria.

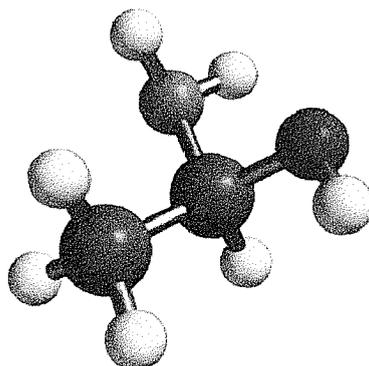


Figura 15. Estructura de mínima energía para el producto de reacción.

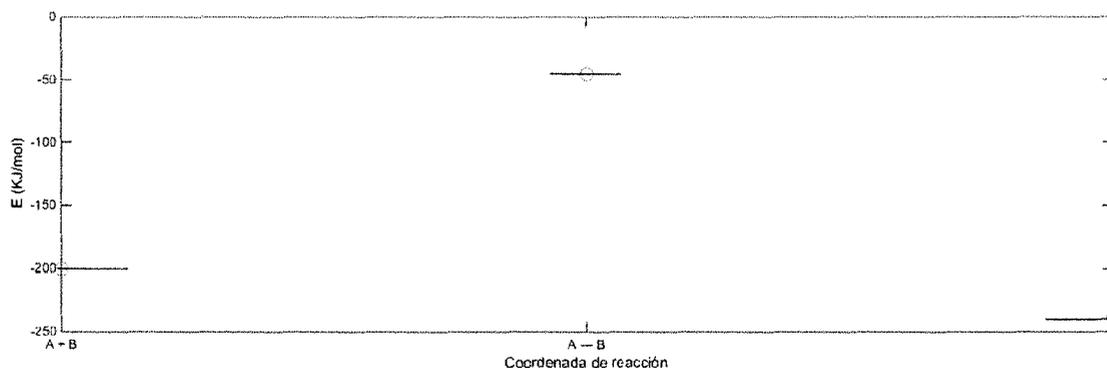


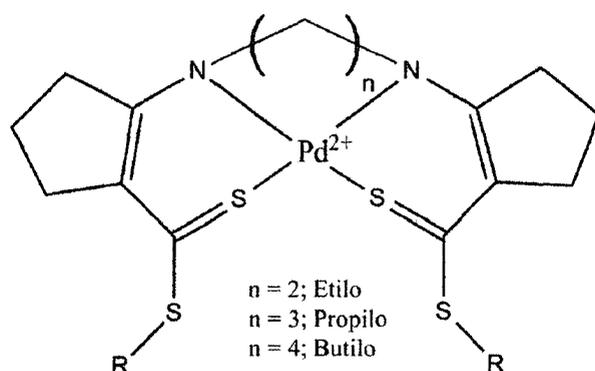
Figura 16. Perfil energético de la reacción acetaldehído-amoniaco.

La realización de los cálculos DFT B3LYP con la base de cálculo LANL2DZ (que incluye un pseudo potencial para el átomo de Pd), se condujo de la misma manera descrita anteriormente pero tomando como punto de partida las coordenadas cartesianas que arrojó el cálculo PM6 para las estructuras de mínima energía.

## 7. EXPERIMENTAL

### 7.1. Descripción estructural de precursores catalíticos.

Según los datos estructurales (Tabla 1) reportados por Martin *et al.* [41], es posible establecer un análisis estructural de cada una de las especies precursoras sintetizadas por Avendaño [42] en donde solo se varía la cadena alquílica que sirve de puente a los átomos donadores de nitrógeno (Fig. 17).



**Figura 17.** Familia de complejos sintetizados por Avendaño *et ál*[1\*]. *N,N'*-alquil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) paladio(II).

A continuación se muestran las distancias de enlace para cada precursor calculadas a partir de geometrías de mínima energía obtenidas por el método semi-empírico PM6. La Fig. 18 omite tanto átomos de hidrógeno como las partes externas de la molécula, que no pertenecen a la esfera de coordinación, de manera que solo pueda observarse la posición relativa de la cadena alquílica respecto de los átomos donadores.

**Tabla 1.** Distancias de enlace estudiadas por Martin *et ál* [1\*] para los proligandos frente a un centro metálico de Ni<sup>2+</sup>.

| Enlace  | Distancia (Å) |       |       |
|---------|---------------|-------|-------|
|         | n = 2         | n = 3 | n = 4 |
| Pd – S1 | 2,174         | 2,160 | 2,162 |
| Pd – S2 | 2,170         | 2,173 | 2,161 |
| Pd – N1 | 1,893         | 1,910 | 1,919 |
| Pd – N2 | 1,902         | 1,916 | 1,923 |

**Tabla 2.** Distancias de enlace calculadas utilizando Spartan 14 para precursores catalíticos con n = 2, 3 y 4.

| Enlace  | Distancia (Å) |       |       |
|---------|---------------|-------|-------|
|         | n = 2         | n = 3 | n = 4 |
| Pd – S1 | 2,236         | 2,146 | 2,227 |
| Pd – S2 | 2,290         | 2,322 | 2,226 |
| Pd – N1 | 2,047         | 2,062 | 2,299 |
| Pd – N2 | 2,104         | 2,108 | 2,158 |
| C1 – C2 | 1,550         | NA    | NA    |
| C1 – C3 | NA            | 1,538 | 1,537 |
| C2 – C3 | NA            | 1,542 | NA    |
| C3 – C4 | NA            | NA    | 1,534 |
| C2 – C4 | NA            | NA    | 1,540 |
| C1 – N1 | 1,476         | 1,457 | 1,479 |
| C2 – N2 | 1,484         | 1,448 | 1,482 |

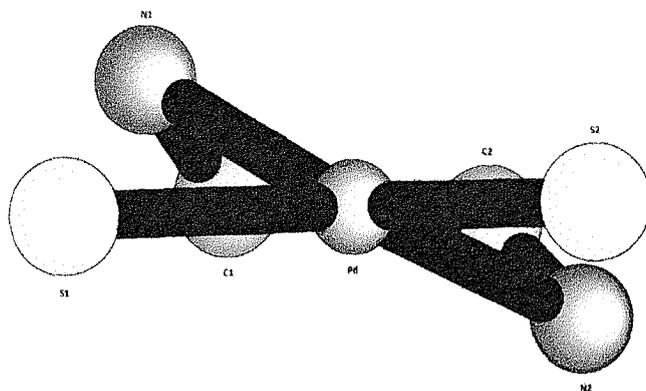


Figura 18. Ubicación relativa de átomos donadores y cadena alquílica  $n = 2$ .

www.bdigital.ula.ve

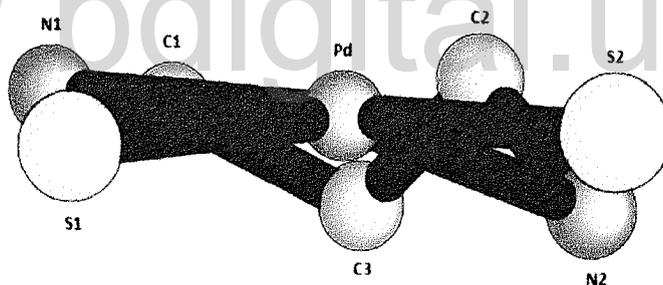


Figura 19. Ubicación relativa de átomos donadores y cadena alquílica  $n = 3$ .

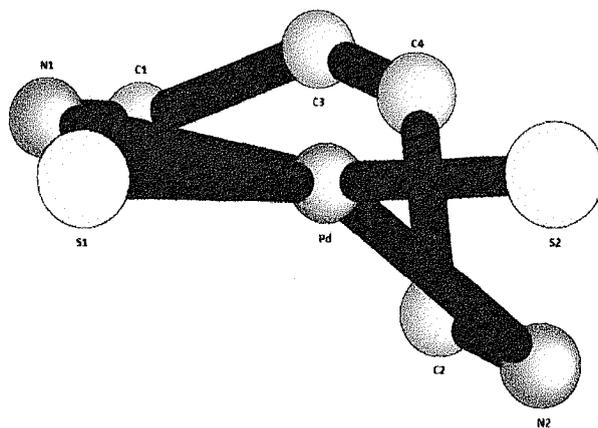
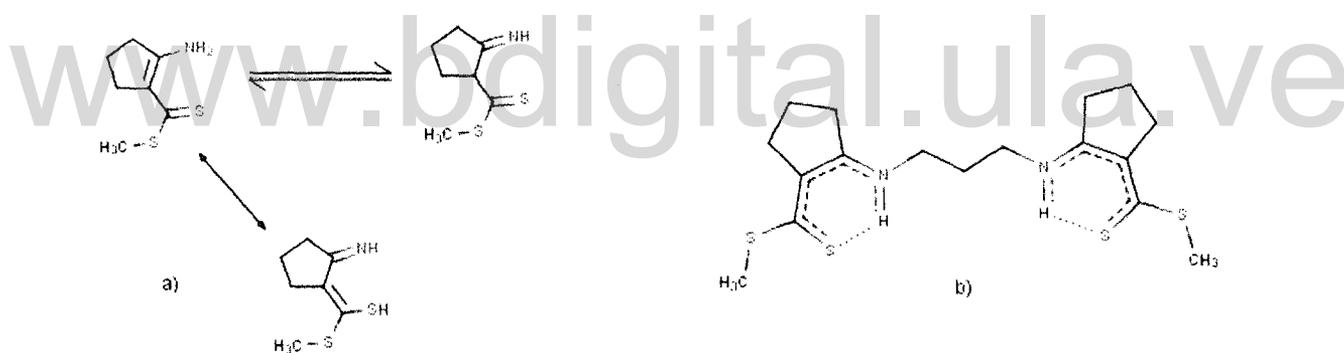


Figura 20. Ubicación relativa de átomos donadores y cadena alquílica  $n = 4$ .

Las diferencias en las distancias de enlace calculadas mediante el software MOPAC2012 y las reportadas por Martin y Bereman [43 - 45] radican en los centros metálicos utilizados por los autores en dicha determinación estructural.

En cuanto a ángulos de enlace existe una variación un poco más amplia debido a que el empaquetamiento en estado sólido restringe grados de libertad mientras que el cálculo considera moléculas en el vacío [46, 47].

Paralelamente y tomando en cuenta el tautomerismo imina-enamina existente en la estructura del ligando puede justificarse la fuerte distorsión en las distancias de enlace N → Pd. Este equilibrio implica una deslocalización de carga a través del doble enlace del anillo de penteno y los hetero átomos N y S. En la Fig. 21 se muestran las contribuciones de resonancia de forma simplificada y la deslocalización de carga a través de los enlaces para el prolígando N,N'-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) [48].



**Figura 21.** a) Estructuras resonantes para del anillo base; b) Deslocalización de carga para el prolígando N,N'-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo).

## 7.2. Comparación vibracional del precursor catalítico.

Luego de realizar los cálculos respectivos a campos de fuerza, se procedió a comparar las bandas de vibración en infrarrojo del precursor catalítico N,N'-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) paladio(II), mostrado en detalle en la Fig. 22.

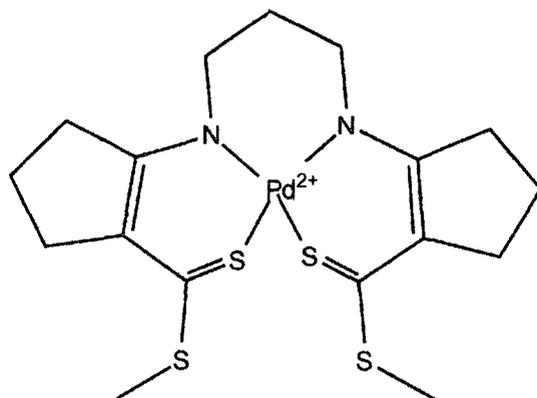


Figura 22. Precursor catalítico N,N'-propil-bis(2-amino-1-ciclopentencarboditioato de metilo) paladio(II).

Las bandas FT-IR reportadas por Contreras *et ál* [49] y sus equivalentes calculadas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Vibraciones en IR para el precursor catalítico.

| Banda | Experimental ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Calculadas ( $\text{cm}^{-1}$ ) | Asignación                            |
|-------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 1     | 1584                              | 1698                            | C=N                                   |
| 2     | 1312                              | 1314                            | S-CH <sub>3</sub>                     |
| 3     | 1286 $\square$ 1032               | 1281                            | C=N, C=S                              |
| 4     | 908 – 900                         | 893                             | <sub>a</sub> C(C=S)-S-CH <sub>3</sub> |
| 5     | 758 c                             | 753                             | <sub>s</sub> C(C=S)-S-CH <sub>3</sub> |

De manera general, las diferencias observadas entre las bandas experimentales y las calculadas se atribuyen a que, para los efectos del cálculo, las moléculas se encuentran en el vacío, mientras que en el experimento están contenidas en una matriz de KBr al 5 %. En cualquier caso existe una correlación bastante cercana para cada una de las bandas, confirmando la asignación realizada sobre la base de la estructura propuesta para el precursor catalítico, a partir de la caracterización realizada mediante técnicas espectroscópica y analítica. Las vibraciones suelen desviarse de manera sistemática del

comportamiento real y pueden ser corregidas utilizando un factor de escala adecuado al sistema en estudio [50, 51].

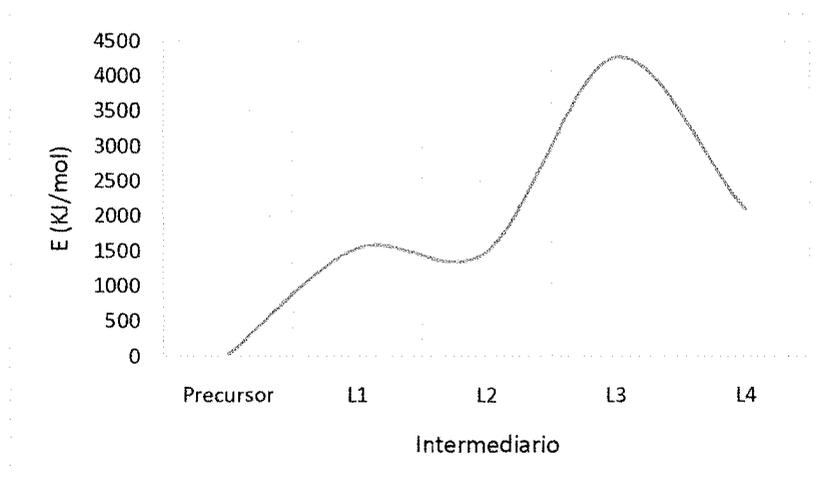
### 7.3. Cálculos semi-empíricos PM7.

Se calcularon todas las especies mostradas en la Fig. 11 y se corroboró la condición de mínimo como se describe en la metodología. En la Tabla 4 se resumen cada una de las propiedades calculadas.

**Tabla 4.** Propiedades calculadas para cada una de las especies intermediarias.

| Intermediario  | $\Delta H_f(\text{kJ/mol})$ | Volumen COSMO ( $\text{\AA}^3$ ) |
|----------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Precursor      | 46,91953                    | 459,99                           |
| L <sup>1</sup> | 1551,75424                  | 456,00                           |
| L <sup>2</sup> | 1507,83137                  | 616,07                           |
| L <sup>3</sup> | 4276,57087                  | 771,23                           |
| L <sup>4</sup> | 2105,32337                  | 731,82                           |

Es posible establecer un perfil de reacción en función de las entalpías de formación de cada uno de los intermediarios presentes (Fig. 23), así como también un perfil en función del volumen accesible por solvente (Fig. 24).



**Figura 23.** Perfil energético del ciclo propuesto en función de entalpías de formación de intermediarios.

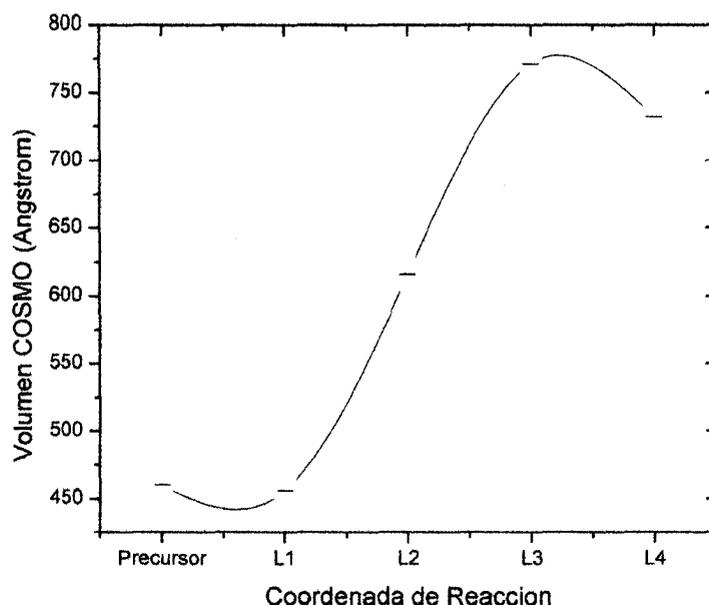


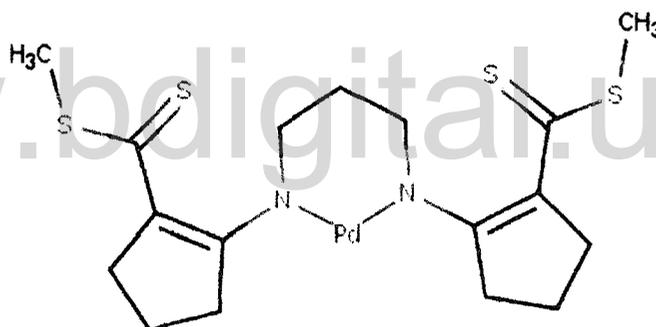
Figura 24. Perfil de reacción en función de volúmenes COSMO.

Las condiciones experimentales utilizadas por Avendaño [1] consisten en: 1 eq de p-bromotolueno, 1,1 eq de dietilamina, 1,5 eq de t-butóxido de sodio y 1 % mol del precursor catalítico en THF a 60 °C. El ciclo propuesto (Fig. 11) consta de las siguientes etapas:

- (1) Reducción del precursor catalítico de (II) a (0) y labilización de un enlace dativo S→Pd (intermediario L<sup>1</sup>, Número de coordinación = 3).
- (2) Inserción (adición oxidativa) del sustrato, formación de enlaces Br→Pd y C→Pd (intermediario L<sup>2</sup>, Número de coordinación = 5).
- (3) Inserción (adición oxidativa) de una segunda molécula de sustrato, formación de nuevos enlaces Br→Pd y C→Pd. Labilización de enlace S→Pd (intermediario L<sup>3</sup>, Número de coordinación = 6).
- (4) Eliminación reductiva de Br<sub>2</sub>. (intermediario L<sup>4</sup>, Número de coordinación = 4).
- (5) Reordenamiento intermolecular, eliminación reductiva de bifenilo (producto), restitución del catalizador.

La propuesta concuerda con la formación del producto desde diferentes perspectivas. La primera es el requisito de Tolman [52]según el cual debe existir: adición oxidativa y eliminación reductiva. El perfil energético del ciclo (Fig. 23), establece que la barrera energética limitante es la que conduce a la formación del intermediario  $L^3$ , por lo que al ser posible superarla, inmediatamente se tiene la fuerza motriz para continuar con el ciclo. Sin embargo, tal como se plantea y debido a la imposibilidad de encontrar estados de transición en al menos alguna de las etapas, se plantea la posibilidad que el proceso esté controlado por difusión.

Como alternativa a la formación del intermediario  $L^3$ , podría pensarse que en principio el enlace  $S \rightarrow Pd$  debe labilizarse primero para favorecer tanto termodinámica como estéricamente la segunda adición oxidativa (Fig. 25).



**Figura 25.** Estructura del complejo cuyo segundo enlace  $S \rightarrow Pd$  se ha labilizado.

Es interesante hacer notar que medidas realizadas mediante voltamperometría cíclica a complejos análogos indican apuntan a que este proceso es factible pues ocurre durante el curso del experimento electroquímico.

#### 7.4. Cálculos DFT.

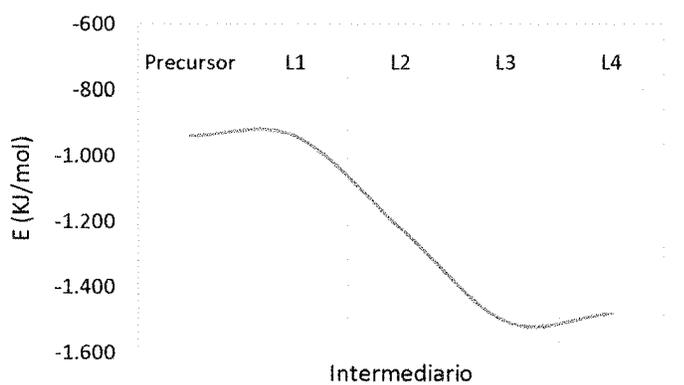
Mediante los cálculos DFT es posible observar claramente que el perfil de ciclo catalítico es claramente exotérmico (Fig. 26). La labilización del primer enlace  $S \rightarrow Pd$  es también un proceso exotérmico y en principio espontáneo.

Comparando este nuevo perfil energético con el calculado mediante PM7 se deduce que no existe impedimento termodinámico para la formación de ninguno de los intermediarios propuestos, además, no existen barreras energéticas a superar exceptuando la regeneración del catalizador, es decir, el intermediario L<sup>1</sup> por lo que puede pensarse que efectivamente no existe estado de transición alguno y que desde un punto de vista clásico es simplemente una reacción que sucede en etapas.

En la Tabla 5 se muestran las energías calculadas mediante el método DFT B3LYP utilizando como base de cálculo la base LANL2DZ.

**Tabla 5.** Energías de formación asociadas cada especie dentro del ciclo catalítico.

| Intermediario | Energía (KJ/mol) |
|---------------|------------------|
| Precursor     | -938             |
| L1            | -939             |
| L2            | -1.223           |
| L3            | -1.507           |
| L4            | -1.480           |



**Figura 26.** Perfil de reacción en función de las energías calculadas mediante DFT.

A continuación pueden observarse las imágenes de las geometrías de mínima energía de cada especie intermediaria.

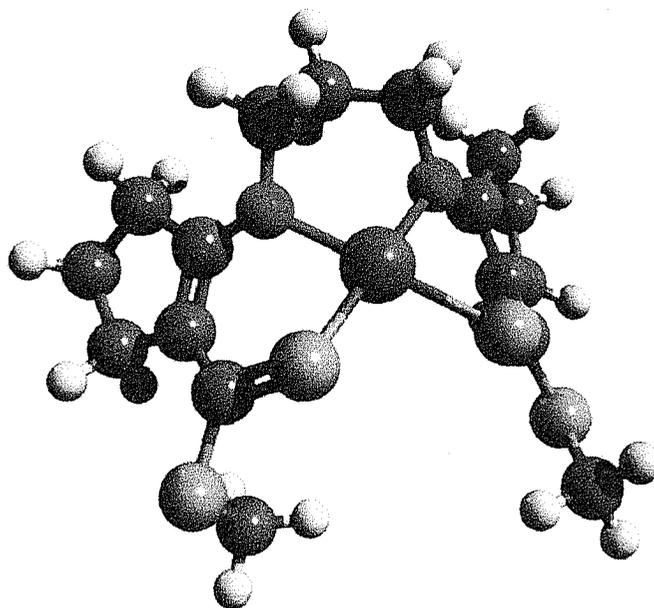


Figura 27. Geometría de mínima energía del precursor catalítico.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

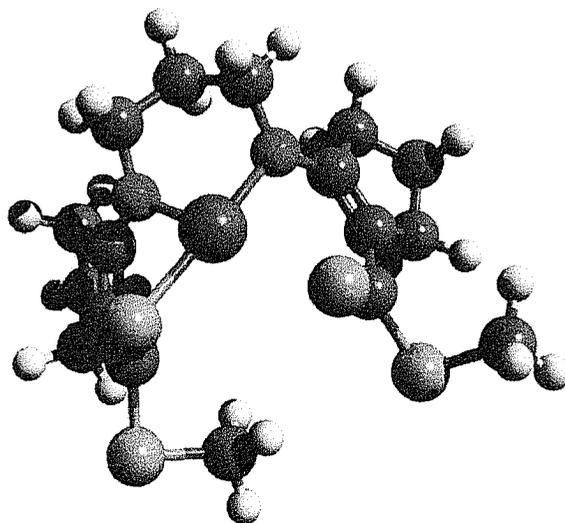


Figura 28. Geometría de mínima energía del intermediario L<sup>1</sup>.

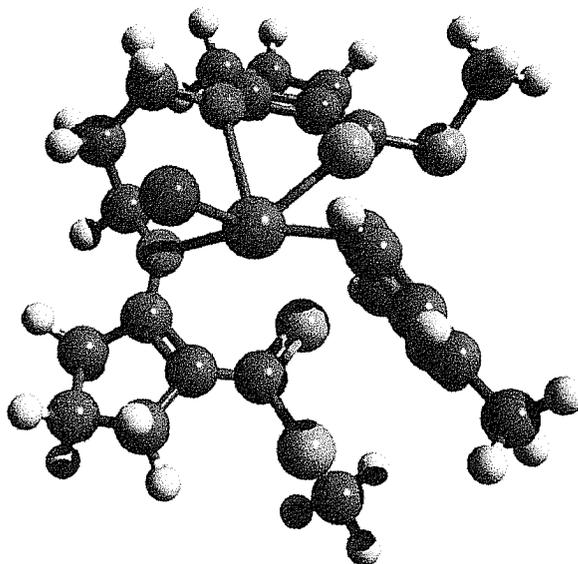


Figura 29. Estructura de mínima energía del intermediario L<sup>2</sup>.

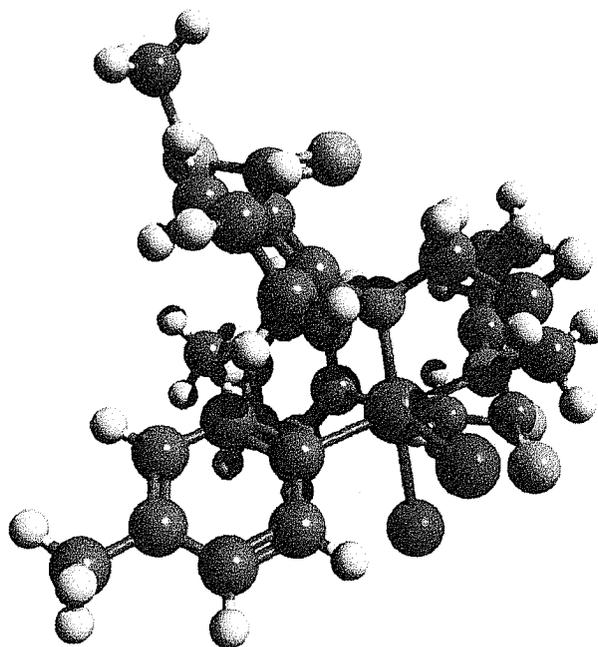


Figura 30. Geometría de mínima energía del intermediario L<sup>3</sup>.

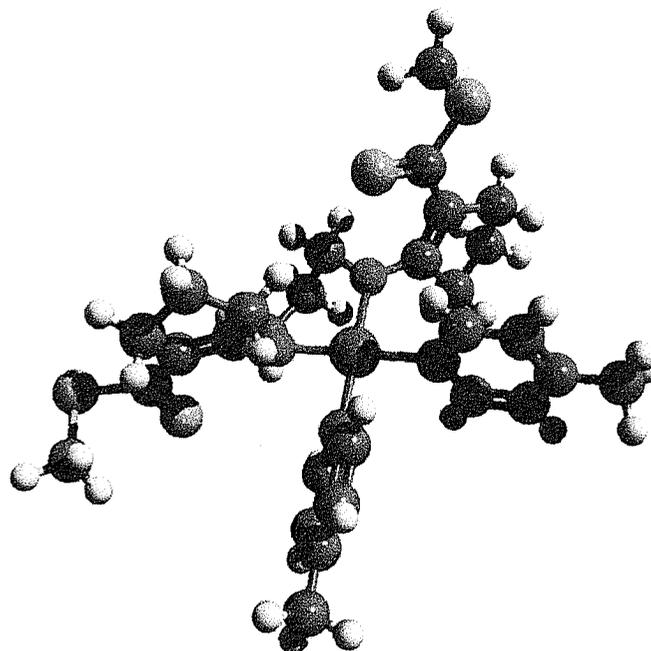


Figura 31. Geometría de mínima energía del intermediario L<sup>4</sup>.

### 7.5. Control por difusión, cálculo de energías de solvatación.

A continuación se presentan las energías de solvatación de los sistemas THF/L<sup>3</sup> y THF/p-bromotolueno.

Tabla 6. Entalpías de solvatación para los sistemas THF/L<sup>3</sup> y THF/p-bromotolueno.

| Sistema            | $\Delta H_{sol}$ (kJ/mol) |
|--------------------|---------------------------|
| THF/L <sup>3</sup> | 1560,72349                |
| THF/p-bromotolueno | -10,69439                 |

Desde un punto de vista cinético, la solvatación del p-bromotolueno por parte del THF puede ser una etapa lenta en la reacción, y por lo tanto determinante en la formación del producto. Esta propuesta concuerda con las bajas conversiones encontradas experimentalmente para esta reacción, que en ningún caso superaron el 16,6 %.

De la Tabla 6 se desprende que, en principio, la solvatación del sustrato es espontánea o en otras palabras, el equilibrio está desplazado hacia la solvatación de la molécula de sustrato, por tanto este se hace poco disponible y existe una dificultad para que el mismo difunda hacia el intermediario correspondiente.

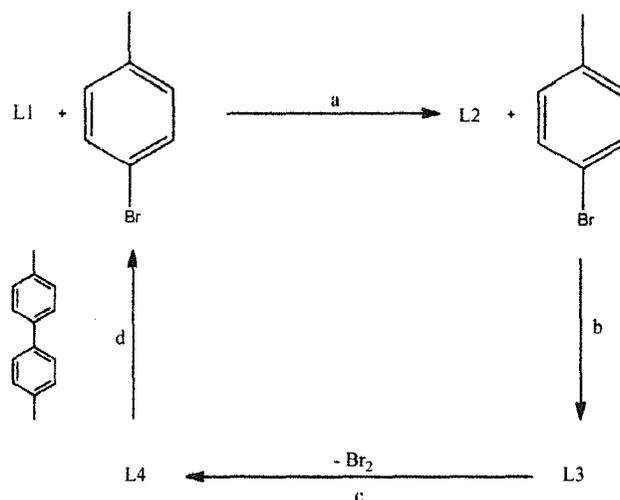
Cabe destacar también que existen por lo menos dos diferentes vías de difusión, una en la que el catalizador difunde hacia el sustrato y otra en la que el sustrato va hacia el catalizador; sin embargo, el intermediario  $L^3$  no presenta ningún impedimento por causa de la solvatación, pero a pesar de que este puede encontrarse con el sustrato, el último requiere alguna modificación en ese equilibrio (Fig. 32) para que escape de la esfera de solvatación.



Figura 32. Equilibrio de solvatación del p-bromotolueno por el THF.

El sustrato además debe difundir dos veces consecutivas en el ciclo debido a las dos adiciones oxidativas, haciendo que ambos procesos de inserción sean lentos y que además deben tener una orientación específica al unirse al complejo. En el caso del intermediario  $L^2$ , debe ingresar de manera axial, para  $L^3$ , representa una molécula que estéricamente se encuentra bastante impedida. El efecto estérico se observa comparando los volúmenes COSMO (Fig. 24).

Observando cada semi-reacción en el ciclo y tomando en cuenta las energías de formación respectivas todos los componentes involucrados podemos plantear lo siguiente (Fig. 33):

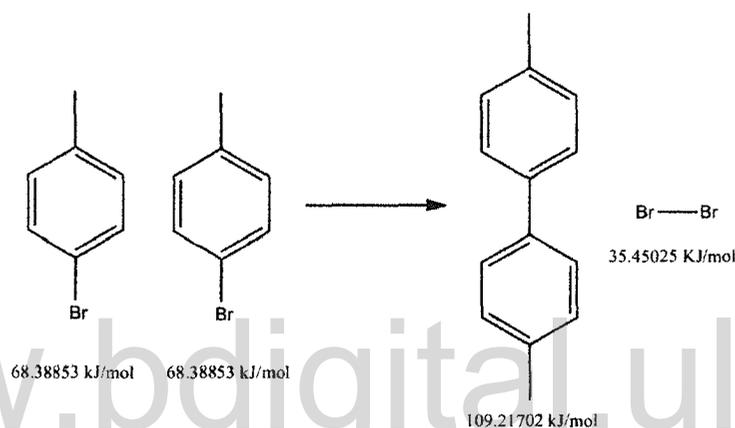


**Figura 33.** Propuesta esquemática del ciclo catalítico en función de cada semireacción.

En el paso (a) se tiene una entalpía de reacción de  $-43,92287$  kJ/mol, lo que indica que la primera adición oxidativa es un paso exotérmico (espontáneo), podría decirse que forma parte de una etapa “rápida” en la reacción. En (b) tenemos una energía de  $2700,35$  kJ/mol, mientras que en el paso (c), en donde se elimina  $\text{Br}_2$  tiene  $-2135,80$  kJ/mol y la última etapa (d) correspondiente a la formación de un aducto por acoplamiento  $\text{C}\equiv\text{C}$ , que posee  $-444,35$  kJ/mol. Se observa claramente que el paso cuyo costo energético es más elevado es la formación del intermediario  $\text{L}^3$ . Esta etapa, desde el punto de vista del catalizador, podría representar energéticamente el paso determinante de la velocidad de la reacción afectando el número de recambio (TurnOverNumber), puesto que también es necesario que las colisiones sean efectivas y formadoras de enlaces y, en este caso, los impedimentos estructurales (orientación) reducen notablemente la probabilidad de este tipo de choques moleculares. Por otra parte según los resultados obtenidos con DFT se entiende que las dos primeras etapas son procesos exotérmicos: (a) posee una energía de  $-283,4$  kJ/mol y (b)  $-283,94$  kJ/mol. Los procesos endotérmicos (c) con una energía de  $26,26$  kJ/mol y (d)  $541,08$  kJ/mol corresponden a la eliminación de bromo molecular y el aducto de acoplamiento. En general podría decirse que este resultado indica que los procesos de inserción (adición oxidativa) son exotérmicos, mientras que los procesos de eliminación reductiva son endotérmicos.

Sabiendo que el efecto neto del catalizador es la disminución de la energía de activación de una determinada reacción generando una ruta de reacción alternativa, se hace importante estudiar la reacción del sustrato y de las especies que terminan formando el producto de reacción que vienen a ser dos moléculas de p-bromotolueno.

La Fig. 34 muestra la reacción con sus entalpías de formación correspondientes, observando que la entalpía de reacción es ligeramente exotérmica  $\Delta H_{rx} = -27,56 \text{ kJ/mol}$ .



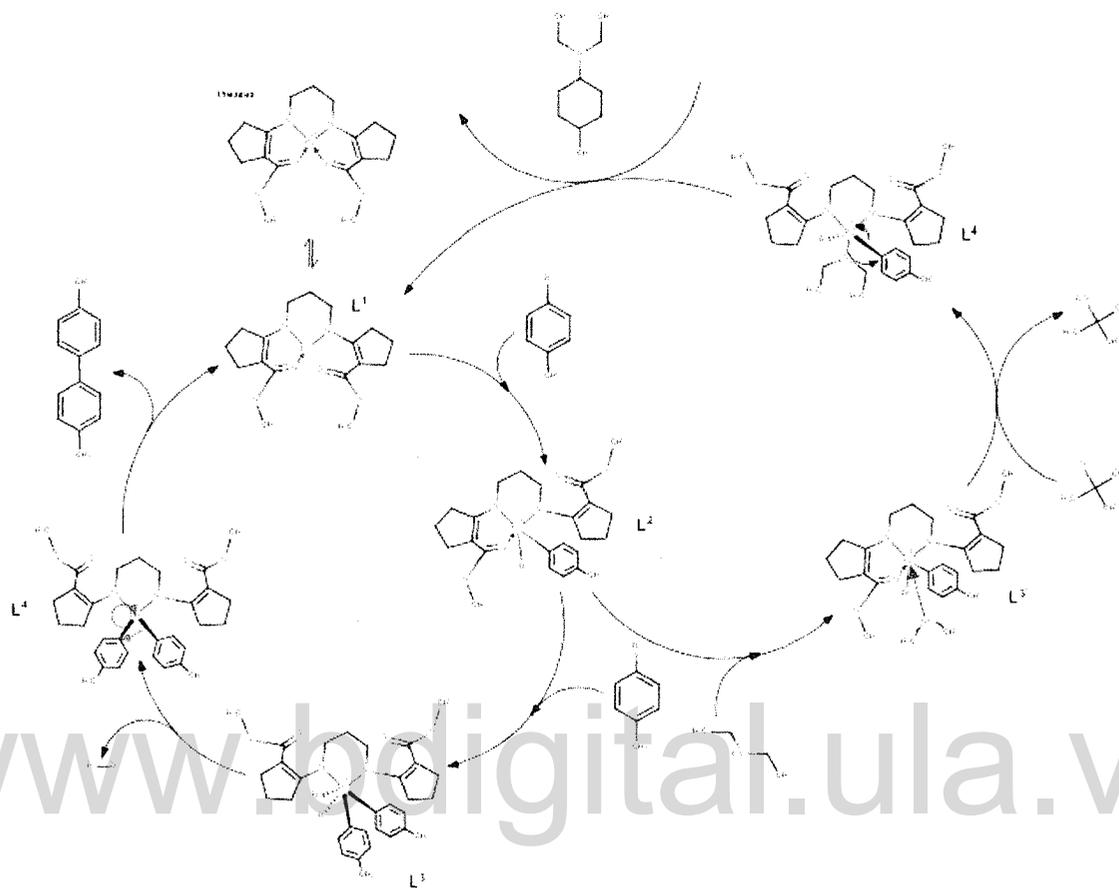
**Figura 34.** Reacción del sustrato p-bromotolueno que conduce a la formación de bifenilo y bromo molecular.

El hecho de que se libera  $\text{Br}_2$ , una molécula pequeña con mucha movilidad, favorece desde el punto de vista entrópico la formación del bifenilo, pues partimos de dos moléculas similares y se obtiene solo una. También se entiende que, al ser una reacción en donde se absorbe calor esta podría en teoría ser viable, sin embargo, debe entenderse que aunque la termodinámica puede ser en principio favorable es la cinética la que debe cambiar para que el aducto pueda formarse, por lo tanto el efecto del catalizador o en líneas generales la modificación de la reactividad del enlace C-X es fundamental al momento de pensar en la reacción desde un punto de vista orgánico "clásico".

## 7.6. Resolución del ciclo catalítico.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos sobre los cálculos semiempírico PM7 y DFT puede decirse que desde el punto de vista de las geometrías obtenidas no existen diferencias significativas. También queda claro que en todo el proceso cíclico no existen estructuras que se definan como estados de transición por lo tanto es un sistema netamente controlado por difusión. El perfil energético que arroja el cálculo DFT es congruente con un sistema de reacciones sucedidas en etapas, y el valor numérico es mucho más adecuado a valores reales determinados experimentalmente, por tanto el ciclo propuesto se convalida con la descripción geométrica y energética de este método de cálculo.

Los diversos equilibrios que imposibilitan la disponibilidad inmediata del intermediario  $L^2$ , limitan la cantidad de sustrato convertido pues, la actividad relativa de esta especie en el sistema es mucho menor que la del resto de las especies. A su vez el ciclo observado que conduce a la formación de un aducto de acoplamiento C-C se separa de su homólogo para la formación de un producto C-N en la etapa que comprende la formación del intermediario voluminoso  $L^3$  o  $L^{3'}$  respectivamente, por la razón descrita anteriormente (Fig. 35).



**Figura 35.** Ciclo catalítico acoplado. A la izquierda el ciclo justificado en este trabajo (acoplamiento C-C), a la derecha el que debería observarse (C-N).

## 8. CONCLUSIONES.

- 1) Se realizó un análisis vibracional y estructural comparativo entre el espectro calculado vía PM7 del precursor catalítico y el determinado experimentalmente encontrándose pequeñas desviaciones del comportamiento real. Se contrastaron también distancias de enlace entre átomos donadores y centro metálico de paladio(II) y distancias en la cadena alquílica que conecta ambos donadores nitrogenados frente a estructuras homólogas de níquel(II) determinadas por rayos X.
- 2) Se calcularon todas las geometrías de equilibrio de cada uno de los intermediarios propuestos así como propiedades termodinámicas mediante métodos semiempíricos PM7 y DFT/LANL2DZ determinándose que en ninguna de las metodologías existen especies del tipo estado de transición.
- 3) Comparando el resultado de ambos métodos (PM7 y DFT), puede deducirse que termodinámicamente el perfil arrojado por DFT es más congruente que el calculado por PM7, sin embargo, desde el punto de vista geométrico no existen diferencias.
- 4) En complejos de metales de transición se hace necesario considerar las interacciones que se suceden en capas internas del centro metálico para poder obtener energías de formación más cercanas a valores reales, por tanto el empleo de métodos DFT con bases de cálculo que incluyan pseudopotenciales para estos elementos son estrictamente necesarios.

## 9. RECOMENDACIONES

Como tema de estudio para trabajos posteriores se plantean las siguientes alternativas:

- 1) Realizar estudios DFT de complejos análogos cambiando el centro metálico por otros con características electrónicas similares con el fin de explorar nuevas posibilidades en reacciones de acoplamiento C-C en haluros de fenilo.
- 2) Estudiar, en sistemas óptimos resultantes de lo mencionado anteriormente, diversas familias de haluros en aras de proponer condiciones experimentales para realizar dichas reacciones de acoplamiento.
- 3) Diseñar nuevos ligandos menos voluminosos manteniendo la esfera de coordinación, de manera tal que sustratos más voluminosos puedan ingresar con mayor facilidad al centro metálico.
- 4) Modificar condiciones de reacción que aumenten la actividad relativa de intermediarios tipo  $L^2$ .
- 5) Estudiar cinéticas alternativas y libres de catalizador para reacciones de acoplamiento C-C entre haluros de fenilo.
- 6) Realizar un estudio del ciclo que implica la formación del producto C-N (no observado) con el fin de ampliar la comprensión de estas reacciones en el medio descrito por Buchwald y Hartwig.

## REFERENCIAS

- [1] Housecroft C. Sharpe A. "Química Inorgánica". 2<sup>da</sup> Edición. Madrid: Pearson; 2006.
- [2] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.
- [3] Crabtree R. H. "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals". 4th Edition. New York: Wiley; 2005.
- [4] Pearson R. G. "Hard and Soft Acids and Bases". Journal of The American Chemical Society. 1963. 85(22): 3533-3539.
- [5] Tolman, C. American Chemical Society Reviews. 1972. 1: 337-353.
- [6] Lever A. B. P. "Inorganic Electronic Spectroscopy". 2nd Edition. Amsterdam: Elsevier; 1984.
- [7] De Bellefon, C. Pollet, E. Grenouillet, P. "Molten salts (ionic liquids) to improve the activity, selectivity and stability of the palladium catalysed Trost–Tsuji C–C coupling in biphasic media". Journal of Molecular Catalysis A: Chemical. 1999. 145:121-126.
- [8] Weck, M. Jones, C. "Mizoroki–Heck Coupling Using Immobilized Molecular Precatalysts: Leaching Active Species from Pd Pincers, Entrapped Pd Salts, and Pd NHC Complexes". Inorganic Chemistry. 2007. 46:1865-1875.
- [9] Diallo, A. Ornelas, C. Salmon, L. Ruiz Aranzaes, J. Astruc, D. "Homeopathic Catalytic Activity and Atom-Leaching Mechanism in Miyaura–Suzuki Reactions under Ambient Conditions with Precise Dendrimer-Stabilized Pd Nanoparticles". Angewandte Chemie. 2007. 46: 8644–8648.
- [10] Theddu, N. Vedejs, E. "Stille Coupling of an Aziridinylstannatrane". *The Journal of Organic Chemistry*. 2013. 78(10): 5061-5066.
- [11] Navarro, O. Marion, N. Mei, J. Nolan, S. P. "Rapid Room Temperature Buchwald–Hartwig and Suzuki–Miyaura Couplings of Heteroaromatic Compounds Employing Low Catalyst Loadings". *Chemistry: A European Journal*. 2006. 12: 5142–5148.

- [12] Hartwig, J.F. "Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides: Mechanism and Rational Catalyst Design". *Synthetic Letters*. 1997. 4: 329–340.
- [13] Hartwig, J.F. "Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism". *Angewandte Chemi*. 1998. 37: 2046–2067.
- [14] Wolfe, J. P. Wagaw, S. Marcoux, J. F. Buchwald, S.L. (1998), "Rational Development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation", *Accounts of Chemical Research*. 1998. 31: 805–818.
- [15] Contreras, R. Avendaño, J. Bellandi, F. Gutierrez, A. Lacruz, E. Cardozo, E. Misal, L. C. "Synthesis and spectroscopic characterization of palladium (II) complexes with heterocyclic thioamides type N,N'-alkyl-bis-methyl(2-amino-1-cyclopentencarbodithioate) (alkyl = ethyl, L1; propyl, L2; butyl L3)". *Ciencia&Ingeniería*. 2012. 33(2): 61-68.
- [16] Ramachadran, K. I. Deepa, G. Namboori, K. "Computational Chemistry and Molecular Modelling". 1st Edition. Berlin: Springer; 2008.
- [17] Cramer C. "Essentials of Computational Chemistry". 2nd Edition. England: Wiley; 2004.
- [18] Hichliffe, A. "Molecular Modelling for Beginners". 1st Edition. London: Wiley; 2003.
- [19] Hohenberg, P. Kohn, W. "Inhomogeneous Electron Gas". *Physical Review Letter*. 1964. 136: B864.
- [20] MOPAC2012, James J. P. Stewart, *Stewart Computational Chemistry*, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2012).
- [21] Hehre, W. Yu, J. Klunzinger, P. Lou, L. "A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Calculations. Irvine: Wavefunction Inc.; 1998.
- [22] Mondal, S. K. Joardar D. S. Nag, K. "Metal complexes of sulfur-nitrogen chelating agents. 7. N,N'-Ethylenebis(amino-1-cyclopentenedithiocarboxylate) complexes of nickel(II), palladium(II), cobalt(II), and copper(II)". *Inorganic Chemistry*. 1978. 17: 191-193.
- [23] Bereman, R. Shields, G. Bordner, J. Dorfman, J. "Coordination Chemistry of New Sulfur-Containing Ligands. 20. Preparation, Characterization, and Crystal and Molecular Structure of a Severely Distorted Copper(II) N<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Complex: [N,N'-tetramethylenebis(methyl-amino-1-cyclopentenedithiocarboxylato)copper(II)]". *Inorganic Chemistry*. 1981. 20: 2165-2169.

[24] Contreras, R. "Síntesis y Caracterización y Biomimética de nuevos complejos de cobre(II), níquel(II), cobalto(II), platino(II), plomo(II) con Ligandos Nitrógeno-Sulfurados del tipo [NS]1- y [N2S2]2-". Trabajo Especial de Grado de Doctorado PIQA. Universidad de Los Andes. 2003.

[25] Contreras, R. Aranguren, J. Bellandi, F. Gutierrez, A. Romero, I. "Synthesis, spectroscopic and electrochemical characterization of nickel(II) and cobalt(II) complexes with new N2S2 ligands, ethyl- and benzyl-N,N'-alkyl-bis(2-amino-1-cyclopentencarbodithioate)". *Ciencia&Ingeniería*. 2010. 31(3): 153-158.

[26] Cedeño, C. "Síntesis y caracterización de complejos de níquel(II) y paladio(II) con ligandos hidrosolubles derivados del ácido 2-amino-1-ciclopentenditiocarboxílico. Pruebas de actividad biológica en cultivos de *leishmaniamexicana*". Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 09 de junio de 2009.

[27] Pereira, F. "Síntesis y Caracterización de complejos de zinc(II), cobre(II) y níquel(II) con nuevos ligandos del tipo N,N'-alquil-2-amino-ciclopenten-1-ditiocarboditioato de Alilo. Biomimética de los aceites esenciales organosulfurados del *Allium sativum*". Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 27 de febrero de 2007.

[28] Contreras, R. Fontal, B. Bahsas, A. Suárez, T. Reyes, M. Bellandi, F. "Synthesis of a New Bidentate Nitrogen-Sulfur Ligand: 2,4 - dispiro(cyclohexane) -8 -methyl-carboxydithio-[1,2,3,4,4a,5,6,7]-octahydro-(1H,3H) quinazoline Derived from Cyclohexanone in One Step". *Journal of HeterocyclesChemistry*. 2001. 38(5): 1223-1225.

[29] Misal, L. C. "Exploración de la Química de Coordinación de nuevos prolíandos del tipo N-alquil-2-amino-1-ciclopentencarboditioato de alilo. Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 02 de junio de 2008.

[30] Araque, C. "Síntesis de nuevos prolíandos heterocíclicos nitrógeno-sulfurados a partir de cetonas alifáticas". Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 29 de octubre de 2007.

[31] Torres, L. "Síntesis vía microondas y caracterización de complejos del tipo  $[M(II)(N\text{-dodecil-2-amino-ciclopenten-1-ditiocarboxílico})_2]$  con  $M(II) = Cu, Co, Pd$  y  $Ni$ ". Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 11 de noviembre de 2009.

[32] Avendaño, J. A. "Síntesis vía microondas de complejos de paladio con tioaminas heterocíclicas: exploración de la actividad catalítica frente a la reacción de suzuki. Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 15 de junio 2011.

[33] Martin, E. Bereman, R. Singh, P. "X-ray Crystallographic Studies of Nickel(II) Complexes of Tetradentate  $[N_2S_2]^{2-}$  Ligands. 3. A Stepwise Distortion from Square-Planar to Pseudotetrahedral Geometries". *Inorganic Chemistry*. 1991. 30: 957-962.

[34] Contreras, R. Suárez, T. Reyes, M. Bellandi, F. Cancines, P. Moreno, J. Shahgholi, M. Di Bilio, M. J. Gray, H. B. Fontal, B. "Electronic Structures and Reduction Potentials of Cu(II) Complexes of  $[N,N'\text{-Alkyl-bis(ethyl-2-amino-1-cyclopentenecarbothioate)}]$  (Alkyl=Ethyl, Propyl, and Butyl)". *Structure and Bonding*. 2004. 106: 71-79.

[35] Jian-Yong Hu, Xing Feng, Nobuyuki Seto, Jung-Hee Do, Xi Zeng, Zhu Tao, Takehiko Yamato. "Synthesis, structural and spectral properties of diarylamino-functionalized pyrene derivatives via Buchwald-Hartwig amination reaction". *Journal of Molecular Structure*. 2013. 1035: 19-26.

[36] Hoyos M, Sprick R, Wang C, Turner M, Navarro O. "(N-Heterocyclic Carbene)-Pd Catalyzed Synthesis of Poly(triarylamine)s by Buchwald-Hartwig Coupling of Aryl Chlorides". *Journal of Polymer Science*. 2012. In press.

[37] Biajoli A, Penha E, Correia C. "Palladium catalyzed regioselective arylation of indoles, benzofuran and benzothiophene with aryl diazonium salts". *RSC Advances*. 2012. 2:11930-11935.

[38] Credendino R, Poater A, Ragone F, Cavallo L. "A computational perspective of olefins metathesis catalyzed by N-heterocyclic carbene ruthenium (pre)catalysts". *Catalysis Science and Technology*. 2011. 1:1287-1297.

[39] Liu, P. Xu, X. Dong, X. Keitz, B. Herbert, M. Grubbs, R. Houk, K. "Z-Selectivity in Olefin Metathesis with Chelated Ru Catalyst: Computational Studies of Mechanism and Selectivity". *Journal of the American Chemical Society*. 2012. 134: 1464-1467.

[40] Gaussian 09, Revision B.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

[41] E. Martin, R. D. Bereman, P. Singh. "X-ray Crystallographic Studies of Nickel(II) Complexes of Tetradentate [N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>]<sub>2</sub>- Ligands. 3. A Stepwise from Square-Planar to Pseudotetrahedral Geometries". *Inorganic Chemistry*. 1991. 30. 957 – 962.

[42] J. A. Avendaño. "Síntesis vía microondas de complejos de paladio con tioaminas heterocíclicas: exploración de la actividad catalítica frente a la reacción de Suzuki. Trabajo Especial de Grado de Licenciatura en Química, Universidad de Los Andes. 15 de junio 2011.

[43] R. D. Bereman, M. R. Churchill, G. Shields. "Coordination Chemistry of New Sulfur-Containing Ligands. 17. Preparation, Characterization, and Crystal and Molecular Structure of [N,N'-Trimethylenebis(methyl 2-amino-1-cyclopentenedithiocarboxylato)]copper(II), a Highly Distorted CuN<sub>2</sub>S<sub>2</sub> Compound". *Inorganic Chemistry*. 1979. 18(11). 3117 – 3121.

[44] E. M. Martin, R. D. Bereman. "Synthesis and characterization of square planar and pseudo-tetrahedral M(II)N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>". *Inorganica Chimica Acta*. 1991. 188. 221 – 231.

[45] R. D. Bereman, J. R. Dorfman. "Preparation, characterization and electron spin resonance study of a low spin Co(II) N2S2 complex". *Inorganica Chimica Acta*. 1992. 202. 127 – 129.

[46] A. Singh, M. K. Bharty, R. K. Dani, S. Singh, S. K. Kushawaha, N. K. Singh. "Manganese(II) and zinc(II) complexes of 4-phenyl(2-methoxybenzoyl)-3-thiosemicarbazide: Synthesis, spectral, structural characterization, thermal behavior and DFT study". *Polyhedron*. 2014. 73. 98 – 109.

[47] S. Esmailzadeh, L. Azimian, K. Shekoohi, H. Esfandiari, M. Asadi, Z. Zare, A. R. Nejad, K. Mohammadi. "Nickel(II) complex of the unsymmetrical tetradentate Schiff base of methyl-2-(N-2'-aminoethane), (1-methyl-2'-aminoethane), (3-aminopropylamino)cyclopentenedithiocarboxylate: Synthesis. Characterization, thermodynamic and computational studies". *Inorganica Chimica Acta*. 2013. 405. 155 – 162.

[48] R. R. Contreras. "Intramolecular hydrogen bonding in dibenzyl 2,2'-(propane-1,3-diyl-diimino)bis(cyclopent-1-ene-1-carbodithioate)". *Acta Crystallographica Section E*. 2006. E62. O205 – O208.

[49] R. R. Contreras. "Síntesis y Caracterización y Biomimética de nuevos complejos de cobre(II), níquel(II), cobalto(II), platino(II), plomo(II) con Ligandos Nitrógeno-Sulfurados del tipo [NS]1- y [N2S2]2-". Trabajo Especial de Grado de Doctorado PIQA. Universidad de Los Andes. 2003.

[50] Z. A. Fekete, E. A. Hoffmannz, T. Koertvelyesi, B. Penke. "Harmonic vibrational frequency scaling factors for the new NDDO Hamiltonians: RM1 and PM6". *Molecular Physics: An International Journal at the Interface Between Chemistry and Physics*. 2007. 105: 19-22. 2597 – 2605.

[51] A. P. Scott, L. Radom. "Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors". *Journal of Physical Chemistry*. 1996. 100. 16502 – 16513.

[52] Tolman, C. *American Chemical Society Reviews*. 1972. 1: 337-353.