



# UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

## TRABAJO FIN DE ESTUDIOS

Título

Síntesis y estudio de propiedades de subnanoclústeres metálicos

Autor/es

ADRIAN MORENO GONZALEZ

Director/es

JOSÉ MARÍA LÓPEZ DE LUZURIAGA FERNÁNDEZ y MIGUEL MONGE OROZ

Facultad

Facultad de Ciencia y Tecnología

Titulación

Grado en Química

Departamento

QUÍMICA

Curso académico

2019-20



***Síntesis y estudio de propiedades de subnanoclústeres metálicos***, de ADRIAN MORENO GONZALEZ

(publicada por la Universidad de La Rioja) se difunde bajo una Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported.

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© El autor, 2020

© Universidad de La Rioja, 2020

[publicaciones.unirioja.es](http://publicaciones.unirioja.es)

E-mail: [publicaciones@unirioja.es](mailto:publicaciones@unirioja.es)



# UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

Facultad de Ciencia y Tecnología

## TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

Síntesis y estudio de propiedades de subnanoclústeres  
metálicos

Realizado por:

Adrián Moreno González

Tutelado por:

José María López de Luzuriaga Fernández

Miguel Monge Oroz

Logroño, Julio, 2020



## Abreviaturas

### Generales

Au	Oro
C	Carbono
H	Hidrógeno
O	Oxígeno
N	Nitrógeno
S	Azufre
UV	Ultravioleta
$\Delta G$	Energía libre de Gibbs
$\Delta G_{\text{coor}}$	Energía libre de Gibbs del proceso de coordinación
$\Delta G_{\text{exch}}$	Energía libre de Gibbs del proceso de intercambio

### Espectrometría de masas

MALDI	Desorción/ionización láser asistida por matriz (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization)
TOF	Tiempo de vuelo (Time-Of-Flight)
m/z	Relación masa/carga

### Cromatografía de gases

GC/MS	Cromatografía de gases-Espectrometría de masas (Gas Chromatography-Mass Spectrometry)
-------	---

### Cálculos teóricos

DFT	Teoría del Funcional de Densidad (Density Functional Theory)
NCI	Interacciones no covalentes (Non-Covalent Interactions)
M06	Funcional híbrido de Truhlar y Zhao
IRC	Coordenada intrínseca de reacción (Intrinsic Reaction Coordinate)
PCM	Modelo Polarizable Continuo (Polarizable Continuum Model)



# ÍNDICE

<b>1. Resumen.....</b>	<b>1</b>
1.1. Resumen.....	2
1.2. Abstract .....	3
<b>2. Introducción .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Discusión de resultados.....</b>	<b>13</b>
3.1. Estudio de las propiedades catalíticas de los subnanoclústeres de Au (0) en la reacción de hidratación de alquinos.....	14
3.2. Estudio teórico de la hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au (0).....	18
<b>4. Conclusiones.....</b>	<b>31</b>
<b>5. Experimental .....</b>	<b>33</b>
5.1. Técnicas instrumentales y espectroscópicas empleadas.....	34
5.2. Hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au (0) .....	34
5.3 Detalles computacionales .....	34
<b>6. Bibliografía .....</b>	<b>37</b>



# 1. Resumen

## 1.1. Resumen

El presente trabajo, llevado a cabo en el grupo de investigación GEIMA, se centra en continuar con el estudio tanto experimental como teórico de la reacción de hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au(0).

El principal objetivo ha sido el estudio de la estabilización de las especies transitorias  $[(Au_3)(alquino)]$ , producida por las distintas interacciones que tienen lugar entre la cadena alquílica del alquino y el clúster de oro, y su efecto sobre la catálisis de la reacción de hidratación de alquinos. Para ello, se han seleccionado tres nuevos alquinos: 1-etinilciclohexeno, 1-pentadecino y 3-fenoxi-1-propino. El estudio experimental para el 3-fenoxi-1-propino no pudo ser llevado a cabo debido al confinamiento.

Los cálculos teóricos a nivel DFT han permitido analizar la disposición espacial que las diferentes especies orgánicas adoptan en torno al clúster de oro, así como la energía libre de Gibbs de coordinación de estas especies ( $\Delta G_{\text{coor}}$ ). Finalmente, gracias al análisis de la densidad electrónica junto con sus derivadas, se ha podido realizar una representación más visual de las interacciones dispersivas no covalentes (NCI) entre el clúster y el alquino.

## 1.2. Abstract

The present work, carried out within the research group GEIMA, is focused on continuing with both the experimental and theoretical study of the hydration of alkynes reaction catalysed by Au(0) subnanoclusters.

The main purpose pursued has been the study of the stabilization of the transient species [(Au<sub>3</sub>)(alkyne)], produced as a result of different interactions which take place between the alkyl chain or aromatic group of the alkyne and the gold cluster, as well as its effect on the catalysis of the hydration reaction. For this, three new alkynes have been selected: 1-ethynylcyclohexene, 1-pentadecyne and 3-phenoxy-1-propyne. The experimental study for 3-phenoxy-1-propyne could not be carried through due to the lockdown.

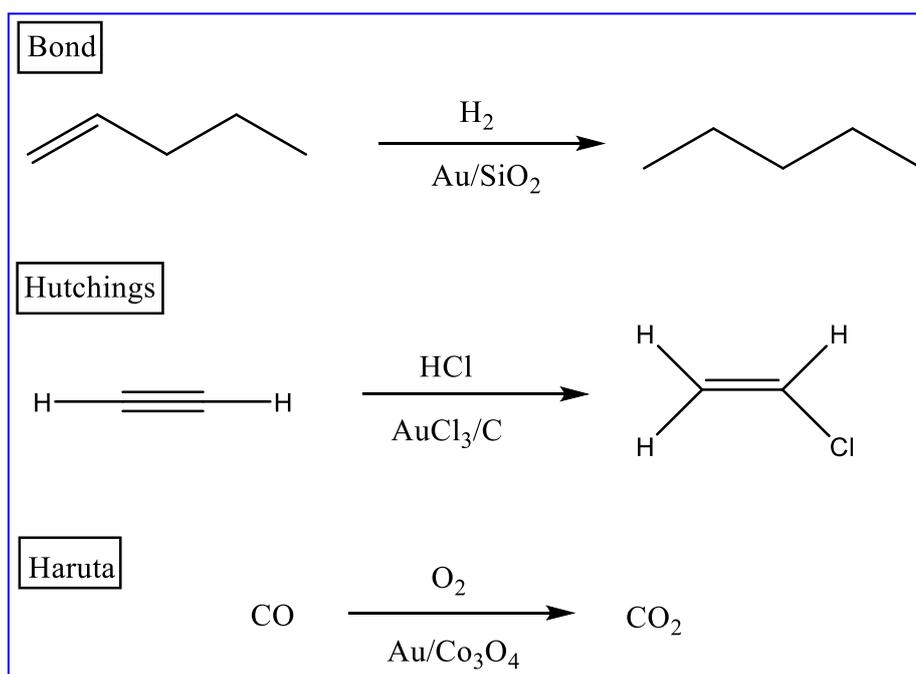
The theoretical calculations at DFT level have allowed the analysis of the spatial disposition that the different species adopt around the gold cluster, as well as the coordination Gibbs free energy for these species ( $\Delta G_{\text{coord}}$ ). Finally, thanks to the analysis of the electronic density along with its derivatives, it has been possible to obtain a more visual representation of the dispersive non-covalent interactions (NCI) between the cluster and the alkyne.



## **2. Introducción**

## 2.1. Introducción

La hidrogenación de olefinas con nanopartículas de oro soportadas en sílice, a manos de Bond y colaboradores en 1973<sup>[1]</sup>, supuso el inicio del empleo del oro en catálisis, que hasta entonces había pasado desapercibido. Los estudios de Haruta<sup>[2]</sup> y Hutchings<sup>[3]</sup> sobre la oxidación de monóxido de carbono y la hidroclicación de acetileno, respectivamente, confirmaron la eficiente actividad catalítica del oro (Esquema 1). Las nanopartículas de oro pueden activar enlaces  $O_2$ ,  $H_2$  y C-X con hibridaciones  $sp^3$ ,  $sp^2$  y  $sp$  (X=C, H, halógeno, ácido borónico, etc.) entre otros, dando acceso a nuevas rutas de reacción y síntesis de moléculas orgánicas<sup>[4]</sup>. En los últimos años, se ha visto la utilidad de la catálisis heterogénea con el oro en estado de oxidación cero en procesos redox, siendo las hidrogenaciones selectivas<sup>[5]</sup> un ejemplo de ello. Sin embargo, también se ha encontrado que esta eficiencia depende del tamaño de las nanopartículas, disminuyendo al aumentar el tamaño de estas<sup>[6]</sup>.

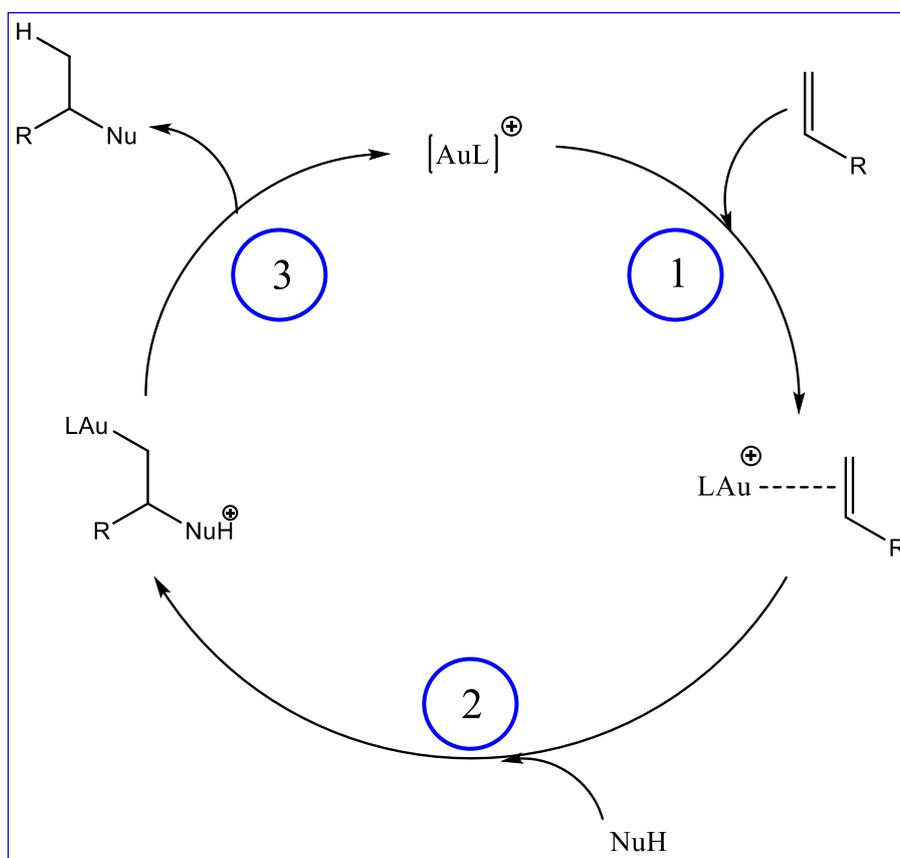


**Esquema 2.1.** Primeras reacciones catalizadas con oro.

En cuanto a la catálisis homogénea, Ito y colaboradores realizaron en 1986 la primera condensación aldólica cruzada asimétrica catalizada por un complejo de Au(I) aquiral generado *in situ* con ligandos ferrocenilfosfina<sup>[7]</sup>. Desde entonces, se han empleado distintos complejos y sales de Au(I) y Au(III) para activar enlaces C-C insaturados y generar así nuevas conexiones C-C, C-O, C-N o C-S por medio de un ataque nucleófilo al

enlace múltiple previamente activado<sup>[8]</sup>. Dentro de estos compuestos, se han estudiado más a fondo los de Au(I), ya que los de Au(III) son menos estables y suelen presentar problemas a lo largo del proceso catalítico. La actividad catalítica de estos compuestos de oro reside en su comportamiento como ácidos de Lewis. Además, los fuertes efectos relativistas en el oro provocan la contracción del orbital 6s, con lo que se produce una estabilización en energía y como resultado aumenta la acidez del centro metálico, favoreciendo la activación del enlace múltiple.

De esta manera, un ciclo catalítico con compuestos de oro suele constar de tres etapas: activación del enlace múltiple (1), ataque nucleófilo (2) y protodeauración (3) (Esquema 2.2). En primer lugar, se forma la especie  $[\text{Au}(\text{L})]^+$  al interaccionar la densidad  $\pi$  del enlace múltiple con el centro metálico; a continuación, se produce el ataque nucleófilo sobre el enlace previamente activado y, finalmente, se produce la ruptura de un enlace Au—C por la acción de un protón del medio. Así, se libera el producto de la reacción y el catalizador queda disponible para comenzar el ciclo de nuevo.

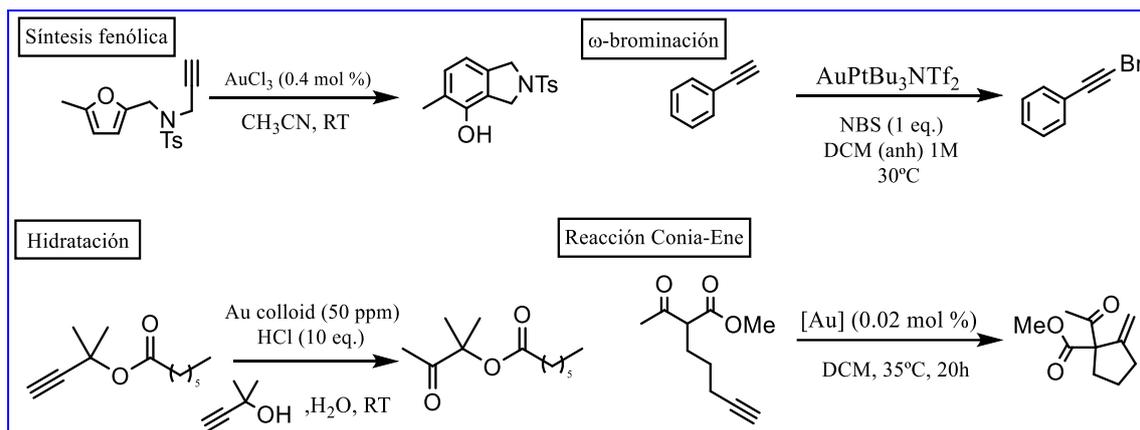


**Esquema 2.2.** Principal vía de reacción para la catálisis homogénea con compuestos de oro.

Una característica de este ciclo es la labilidad del enlace Au—C, lo cual lleva a la protodeauración evitando la  $\beta$ -eliminación. Esto aumenta la selectividad y permite el acceso a caminos de reacción que no habían sido posibles hasta el empleo de catalizadores de oro, aunque esto cierra otras que son posibles con catalizadores de paladio y rutenio, entre otros, basados en el mecanismo de adición oxidante y eliminación reductora. Otra ventaja que presenta la catálisis con oro es que, pese a actuar como ácidos de Lewis, los centros metálicos son poco oxófilos, lo que permite trabajar con alcoholes y/o agua sin que se produzcan reacciones secundarias y bajo condiciones de reacción suaves<sup>[9], [10]</sup>.

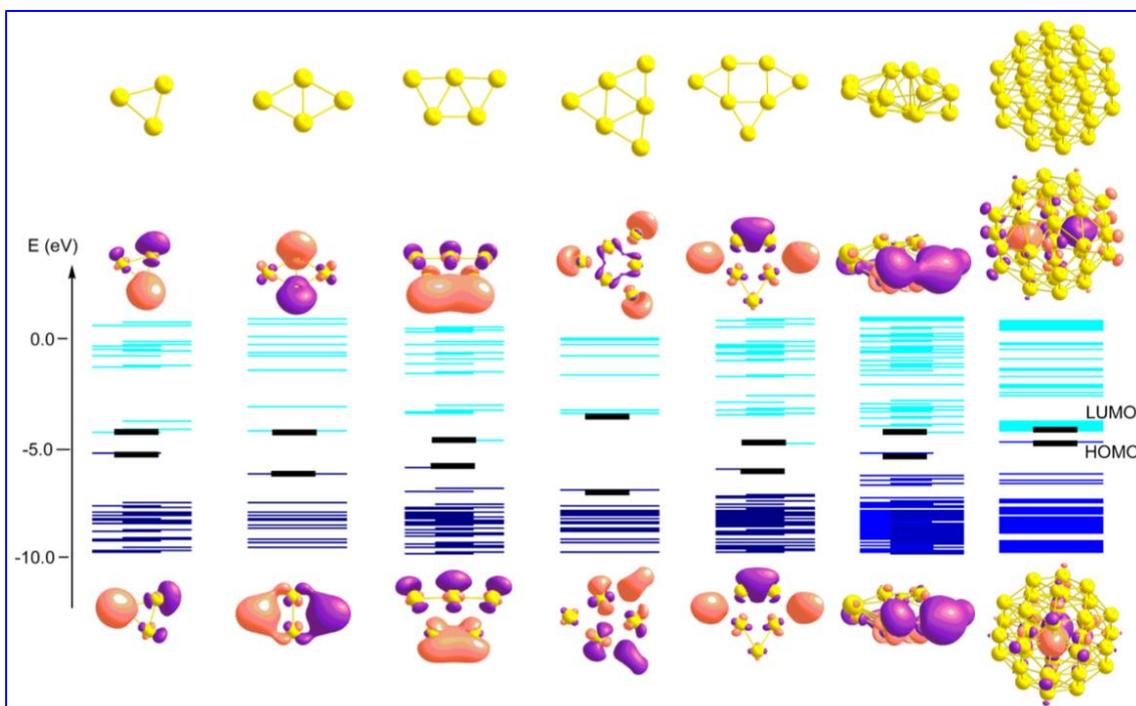
No obstante, siempre ha habido algo que ha intrigado a los químicos en relación a la catálisis con oro, y es los similares resultados que daban distintas sales de Au(I) y Au(III) en algunos procesos catalíticos. Algunos atribuían esto a la reducción del Au(III) a Au(I), mientras que otros sugerían la desproporción del Au(I) en Au(III) y Au(0). Sin embargo, en 2012 el grupo de Corma describió por primera vez la presencia de unos pequeños clústeres de oro en estado de oxidación cero de escala subnanométrica (subnanoclústeres) que parecían ser la verdadera especie catalítica en estas reacciones<sup>[11]</sup>. Estos subnanoclústeres, de entre 3 y 10 átomos de oro, se formaban independientemente del empleo de una sal o complejo de Au(I) o Au(III) o, incluso, nanopartículas de oro. En este estudio se llevó a cabo la hidratación de un alquino asistida por ésteres y la brominación de arenos. En estas reacciones se obtuvieron buenos rendimientos, cerca de un 80% de conversión a las 4 horas para la hidratación y un 70% a las 8 horas para la brominación empleando AuCl como precatalizador en cantidades muy pequeñas (100 ppm). El grupo de Corma ensayó reacciones en las que estos subnanoclústeres pudieran actuar como catalizadores: síntesis fenólica,  $\omega$ -brominación de alquinos terminales, reacción de Conia-Ene y la hidratación de alquinos<sup>[12]</sup> (Esquema 2.3).

Según demuestran los cálculos teóricos a nivel DFT, las estructuras en dos dimensiones son las más estables para clústeres de hasta 7 átomos, debido a los efectos relativistas



**Esquema 2.3.** Reacciones catalizadas por subnanoclústeres de oro procedentes de distintas sales.

previamente nombrados. Esta disposición en el espacio hace que los orbitales frontera de los clústeres se orienten hacia el exterior de los mismos, facilitando así su interacción con los reactivos en la catálisis. Por el contrario, al aumentar el número de átomos y adoptar una estructura en 3 dimensiones como la observada en nanopartículas, la contribución de los átomos internos a los orbitales frontera es mayor, lo que provoca que la interacción con los reactivos esté menos favorecida<sup>[13]</sup>.



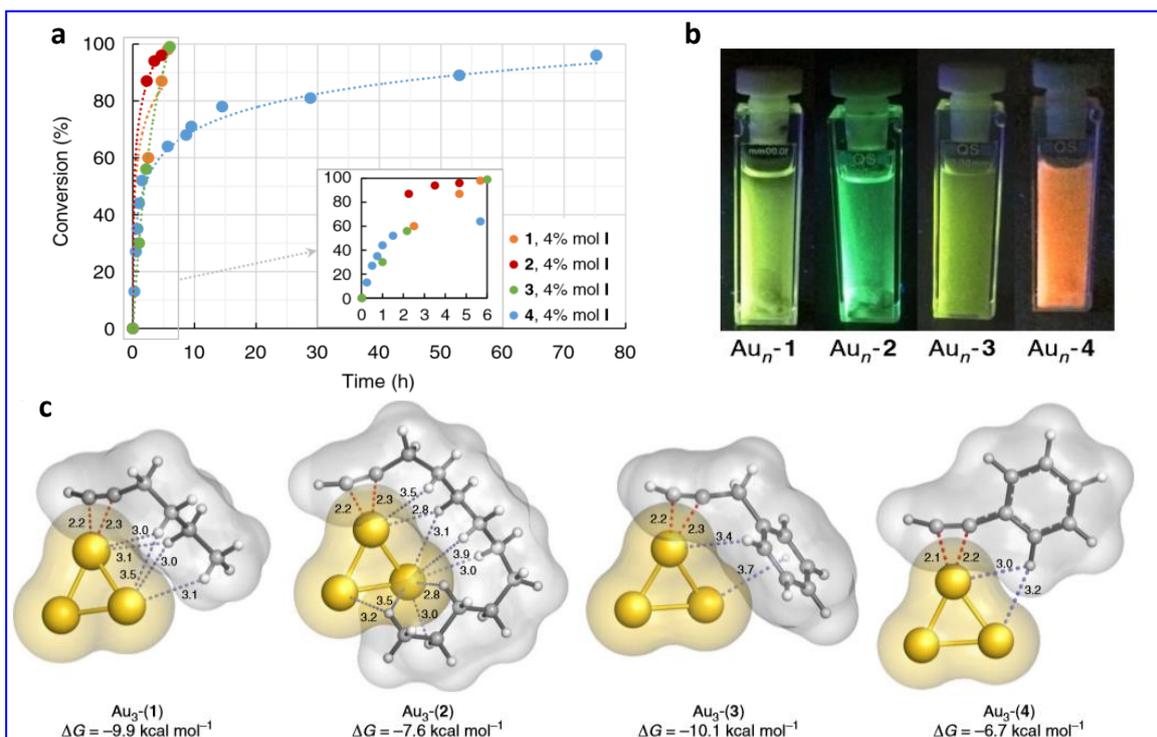
**Figura 2.1.** Diagrama de orbitales para clústeres de Au<sub>3</sub>, Au<sub>4</sub>, Au<sub>5</sub>, Au<sub>6</sub>, Au<sub>7</sub>, Au<sub>13</sub> y Au<sub>38</sub>.

Como puede verse en la Figura 2.1, los clústeres de pocos átomos aún mantienen la estructura de orbitales propios, mientras que los de mayor número de átomos

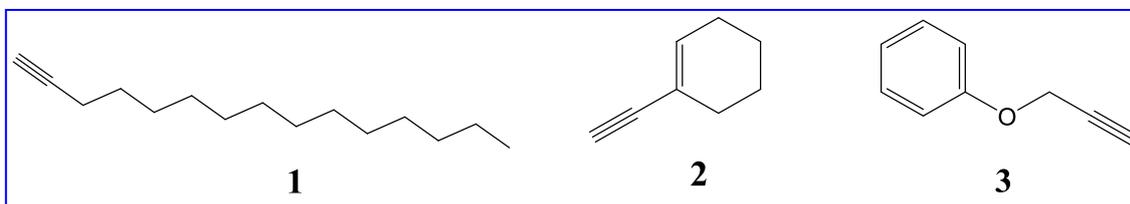
empiezan a presentar estructura de bandas, por lo que aumentaría el número de electrones energéticamente accesibles para ser transferidos en reacciones redox. Esto indica que distintos clústeres de Au(0) interactúan de manera distinta con reactivos, lo que provoca que se dé un tipo de reacción distinto en cada caso. De este modo, los subnanoclústeres se comportarían como ácidos de Lewis, al igual que los complejos o sales metálicas de Au(I) y Au(III), y los clústeres más grandes catalizarían reacciones redox.

El grupo de Corma también observó que la adición de aditivos grasos (aditivos con cadenas alquílicas largas) mejoraba significativamente la catálisis de la hidratación de alquinos<sup>[12]</sup>. Esto parecía sugerir que la actividad catalítica de los subnanoclústeres decaía como consecuencia de una autoagregación de los mismos que se inhibía al añadir estos aditivos. Por este motivo, el Grupo de Estudio de Interacciones Metálicas y sus Aplicaciones (GEIMA) de la Universidad de la Rioja, llevó a cabo el estudio experimental y teórico de la hidratación de distintos alquinos terminales, con el fin de ver si la cadena alquílica del mismo influía en los resultados de la catálisis<sup>[15],[16]</sup>. Tal y como se había predicho, la conversión de los alquinos con cadena larga fue mucho mayor que la de alquinos que no presentaban este tipo de sustituyente (Figura 2.2a). Además, también se observó cómo la luminiscencia que presentan estas especies variaba según el tamaño de los clústeres, siendo más energética con los alquinos de cadena larga, lo que indica un tamaño de clúster menor (Figura 2.2b). Por último, estudios computacionales DFT mostraron cómo las interacciones Au...H-C and Au... $\pi$  estabilizan los clústeres de oro y mejoran su actividad catalítica (Figura 2.2c).

En este Trabajo de Fin de Grado, se pretende continuar con el estudio de otros parámetros que puedan influir en la estabilidad transitoria de los subnanoclústeres más pequeños, que se comportan como excelentes catalizadores. Para ello, se han seleccionado 3 alquinos: 1-pentadecino, 1-etinilciclohexeno y 3-fenoxi-1-propino (Figura 2.3). Con los dos primeros, se pretende seguir estudiando el efecto de la longitud de la cadena en la eficiencia de la catálisis de la hidratación de alquinos. Con el último, el interés reside en estudiar otro tipo de interacciones débiles estabilizantes, como las interacciones Au...O y su efecto en la catálisis.



**Figura 2.2.** a) Ratio de conversión de 1-hexino (1), 1-dodecino (2), bencilacetileno (3) y fenilacetileno (4) empleando AuCl 4% molar como precatalizador. b) Emisiones de las distintas mezclas de reacción bajo lámpara UV. c) Interacciones entre subnanocluster y alquino en los sistemas Au<sub>3</sub>-(1-4).



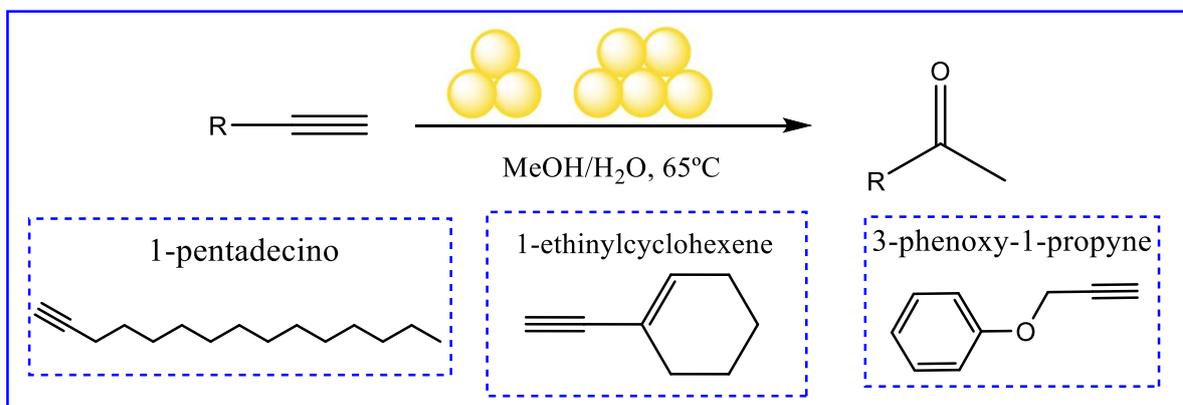
**Figura 2.3.** Alquinos ensayados en este Trabajo de Fin de Grado. 1) 1-pentadecino, 2) 1-etinilciclohexeno y 3) 3-fenoxi-1-propino.



## **3. Discusión de Resultados**

### 3.1. Estudio de las propiedades catalíticas de los subnanoclústeres de Au(0) en la reacción de hidratación de alquinos

La síntesis de los subnanoclústeres se llevó a cabo en el mismo medio de reacción a partir del precursor de Au(I): AuCl. En una mezcla de 5 mL de metanol y 500  $\mu$ L de agua se disuelve, bajo agitación, 1 mmol del alquino correspondiente y se añade una carga del 4% molar del precatalizador AuCl. La mezcla se calienta hasta alcanzar el reflujo (unos 65 °C), observándose como, a medida que avanza la reacción, se forma oro metálico como consecuencia de la autoagregación de los clústeres. Debido a la baja estabilidad de las especies transitorias subnanoclúster-alquino, estas no pudieron ser aisladas y, su caracterización, se llevó a cabo mediante experimentos de espectrometría MALDI – TOF negativo.



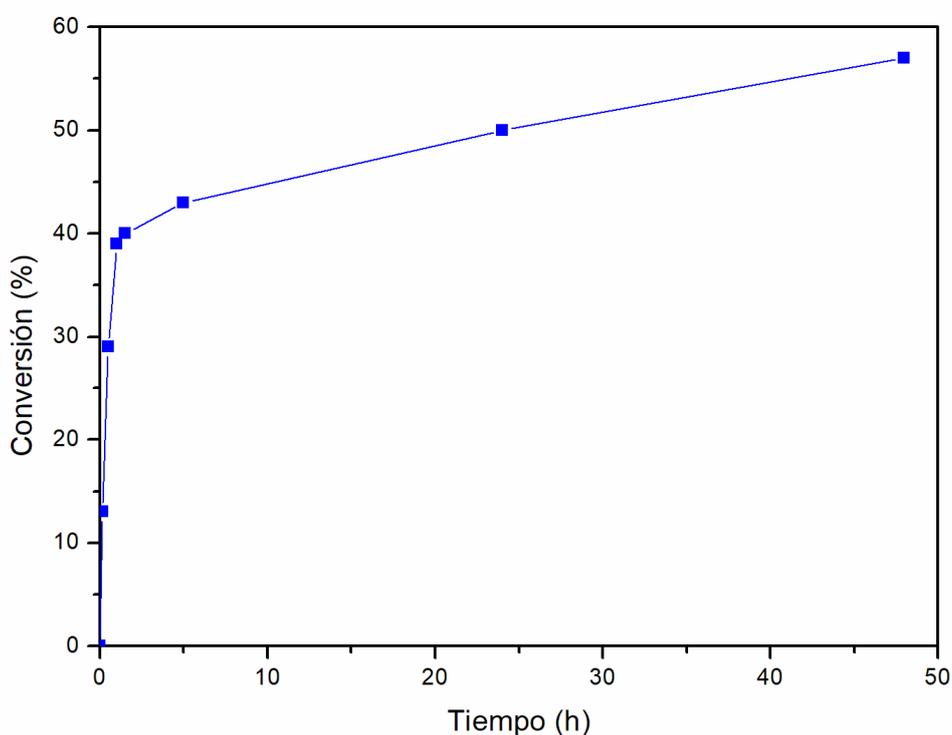
**Esquema 3.1.** Hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au (0).

#### 3.1.1. Estudio experimental de la reacción de hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au(0)

En primer lugar, se estudió la reacción de hidratación del 1-etinilciclohexeno catalizada por subnanoclústeres de Au(0). Se seleccionó este alquino debido a la similitud que presenta con el fenilacetileno, pero sin la rigidez en el anillo, lo que podría dar lugar a un mayor número de interacciones C-H...Au entre los grupos  $-CH_2-$  del anillo y el Au. En la Tabla 3.1 y Figura 3.1 se recogen los datos obtenidos para esta reacción. Como todos los valores de conversión que aparezcan en esta sección, se han calculado mediante medidas de GC/MS.

**Tabla 3.1.** Hidratación de 1-etinilciclohexeno catalizada por subnanoclústeres de Au(0) empleando un 4% molar de carga del precatizador.

Tiempo (horas)	Conversión (%)
0.00	0
0.17	13
0.50	29
1.00	39
1.50	40
5.00	43
24.00	50
48.00	57



**Figura 3.1.** Estudio de la conversión frente al tiempo para la reacción de hidratación de 1-etinilciclohexeno catalizada por subnanoclústeres de Au(0).

Como puede verse, la velocidad de conversión es muy rápida al principio, reduciéndose bruscamente tras la primera hora de reacción. Además, la conversión es menor en comparación con el fenilacetileno, 89% de conversión en 53 horas frente a 57% en 48 horas para el 1-etinilciclohexeno, lo que parece indicar una peor estabilización.

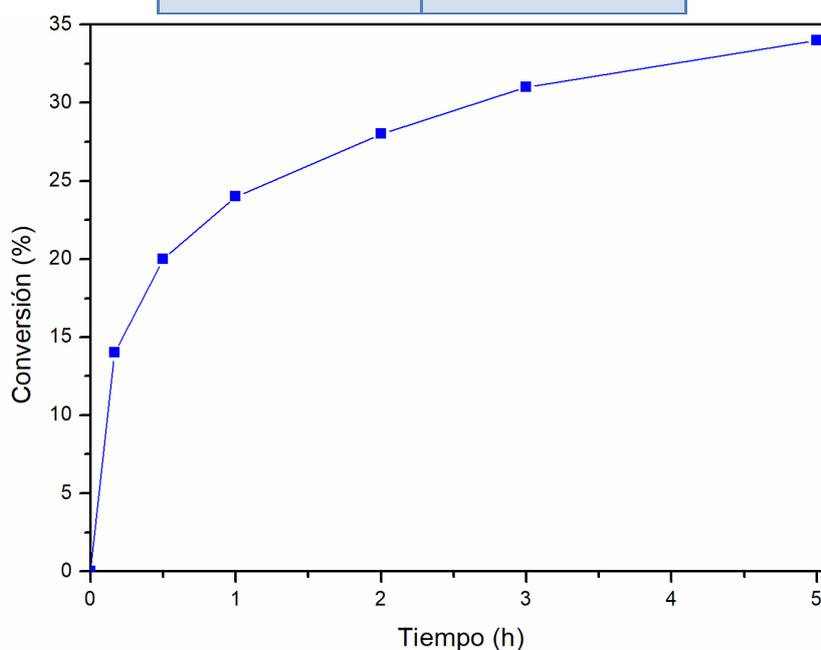
En este caso, debido al confinamiento, no fue posible caracterizar los subnanoclústeres mediante experimentos MALDI – TOF. No obstante, aunque por el mismo motivo no

pudo ser estudiada, durante la primera hora de reacción se observó una luminiscencia naranja al irradiar con luz UV, lo que corresponde a subnanoclústeres de 5 a 7 átomos según el estudio anterior<sup>[16]</sup>.

En segundo lugar, y en vista de los resultados obtenidos previamente para la hidratación del 1-dodecino catalizada por subnanoclústeres de Au(0)<sup>[16]</sup>, se estudió la hidratación del 1-pentadecino, con el fin de ver el efecto que podría tener sobre la catálisis el seguir aumentando la longitud de la cadena. De nuevo, por causa del confinamiento, no pudo realizarse un estudio completo de 48 horas como para el 1-etinilciclohexeno, y solo se disponen de los resultados tras 5 horas de reacción (Tabla 3.2 y Figura 3.2).

**Tabla 3.2.** Hidratación de 1-pentadecino catalizada por subnanoclústeres de Au(0) empleando un 4% molar de carga del precatizador.

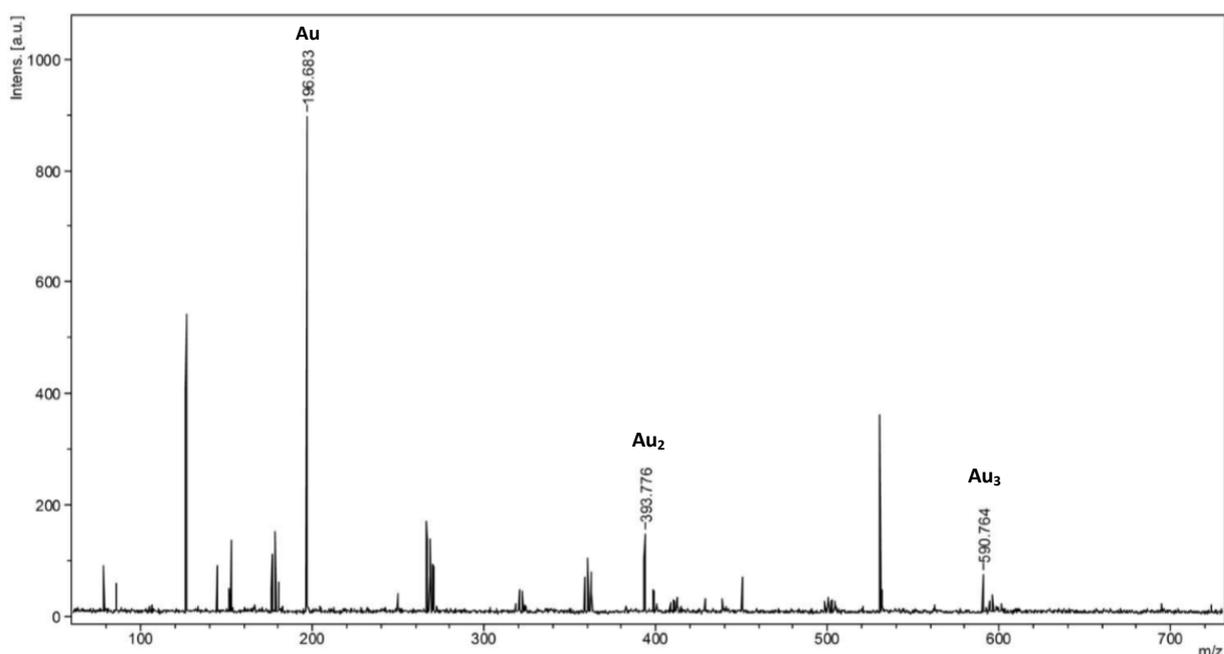
Tiempo (horas)	Conversión (%)
0.00	0
0.17	14
0.50	20
1.00	24
2.00	28
3.00	31
5.00	34



**Figura 3.2.** Estudio de la conversión frente al tiempo para la reacción de hidratación de 1-etinilciclohexeno catalizada por subnanoclústeres de Au(0).

En este caso, vemos como no hay una conversión rápida con un claro cambio de pendiente como ocurre con el 1-etnilciclohexeno, sino una conversión más lenta. Los resultados son mucho peores que los obtenidos para el 1-dodecino, donde se alcanzaba el 96% de la conversión a las 5 horas de reacción, mientras que aquí se alcanza solamente el 34%. Esto parece indicar que hay un límite para la longitud de la cadena a partir del cual la catálisis no se ve favorecida.

La caracterización de los subnanoclústeres por experimentos de MALDI – TOF (Figura 3.3) confirma la presencia de subnanoclústeres de no más de 3 átomos. Además, se observó luminiscencia verde al irradiar con luz UV, correspondiente a clústeres de este tamaño<sup>[16]</sup>.



**Figura 3.3.** Espectro de masas MALDI – TOF de los subnanoclústeres de Au(0) preparados a partir de AuCl en presencia de 1-pentadecino, a los 30 minutos de reacción.

Por último, se decidió estudiar el 3-fenoxi-1-propino, con el fin de ver el efecto que podría tener la interacción  $O \cdots Au$  en la estabilización de las especies transitorias. Sin embargo, no fue posible estudiar experimentalmente la hidratación y, su estudio, se limitará al estudio teórico.

### **3.2. Estudio teórico de la hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au(0)**

Tras los resultados obtenidos experimentalmente y, en línea con el trabajo previo, se llevaron a cabo diferentes estudios empleando cálculos computacionales a nivel DFT para el clúster de tres átomos (especie más reactiva), con el fin de comprender mejor los resultados de la conversión de la reacción de hidratación encontrados experimentalmente y, a la vez, poder predecir qué resultados podrían esperarse para la hidratación del 3-fenoxi-1-propino. Por un lado, se estudiaron las distintas interacciones presentes entre el clúster de Au(0) y los diferentes alquinos, así como su fortaleza. Por otro lado, se llevó a cabo el análisis de las interacciones no covalentes (NCI), con lo que se pudo obtener una idea visual y cualitativa de las interacciones alquino-clúster, estableciendo qué tipo de interacciones favorecen la estabilización de los clústeres. Estos últimos cálculos se realizaron tanto para los alquinos ya estudiados anteriormente como para los estudiados en este trabajo.

#### **3.2.1. Estudio de las interacciones entre los subnanoclústeres de Au(0) y los alquinos**

La optimización libre, a nivel teórico DFT, empleando el funcional M06-2X, se llevó a cabo para los sistemas [(Au<sub>3</sub>)(alquino)] (alquino = 1-etinilciclohexeno, 1-pentadecino y 3-fenoxi-1-propino) con el fin de analizar la distinta disposición espacial de cada una de las especies en torno al subnanoclúster de oro, tal y como se hizo para los alquinos estudiados con anterioridad<sup>[16]</sup>. En la Figura 3.4 pueden verse las siete especies estudiadas.

En todos los casos puede observarse cómo la cadena lateral del alquino, a excepción del fenilacetileno debido a la rigidez de su estructura, envuelve el clúster de oro, dando lugar a distintas interacciones C—H···Au,  $\pi$ ···Au u O···Au. Así, para el fenilacetileno, 1-etinilciclohexeno, 1-hexino, 1-dodecino y 1-pentadecino aparecen dos, tres, cinco, nueve y doce interacciones C—H···Au, respectivamente. Para el bencilacetileno y 3-fenoxi-1-propino, además de las interacciones C—H···Au, aparece una interacción entre la densidad  $\pi$  del anillo aromático y el clúster de oro. En el caso del 3-fenoxi-1-propino, aparece también una interacción O···Au, siendo este el primer caso en el que se detecta dicha interacción. Además, también se observa una desviación en la linealidad del triple enlace, lo que confirma la activación del mismo.

Los valores de las distancias de las distintas interacciones clúster-alquino y el ángulo  $\theta$  (C—C—H) de las especies [(Au<sub>3</sub>)(alquino)] se recogen en las Tablas 3.3-3.9.

**Tabla 3.3.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(Fenilacetileno)].

Alquino	Interacción	Distancia (Å)	$\theta$ (°)
Fenilacetileno	C <sub>1</sub> ···Au <sub>1</sub>	2.2	164.7
	C <sub>2</sub> ···Au <sub>1</sub>	2.2	
	C—H <sub>1</sub> ···Au <sub>1</sub>	3.0	
	C—H <sub>1</sub> ···Au <sub>2</sub>	3.1	

**Tabla 3.4.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(Bencilacetileno)].

Alquino	Interacción	Distancia (Å)	$\theta$ (°)
Bencilacetileno	C <sub>1</sub> ···Au <sub>1</sub>	2.2	166.2
	C <sub>2</sub> ···Au <sub>1</sub>	2.3	
	C—H <sub>1</sub> ···Au <sub>1</sub>	3.4	
	$\pi$ ···Au <sub>2</sub>	3.7	

**Tabla 3.5.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(3-fenoxi-1-propino)].

Alquino	Interacción	Distancia (Å)	$\theta$ (°)
3-fenoxi-1-propino	C <sub>1</sub> ···Au <sub>1</sub>	2.2	164.9
	C <sub>2</sub> ···Au <sub>1</sub>	2.2	
	C—H <sub>1</sub> ···Au <sub>1</sub>	3.3	
	$\pi$ ···Au <sub>2</sub>	3.5	
	O···Au <sub>1</sub>	3.4	

**Tabla 3.6.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(1-hexino)].

Alquino	Interacción	Distancia (Å)	θ (°)
1-hexino	C <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.2	165.2
	C <sub>2</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.3	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.0	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.5	
	C—H <sub>2</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.1	
	C—H <sub>2</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.0	
	C—H <sub>3</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.1	

**Tabla 3.7.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(1-etinilciclohexeno)].

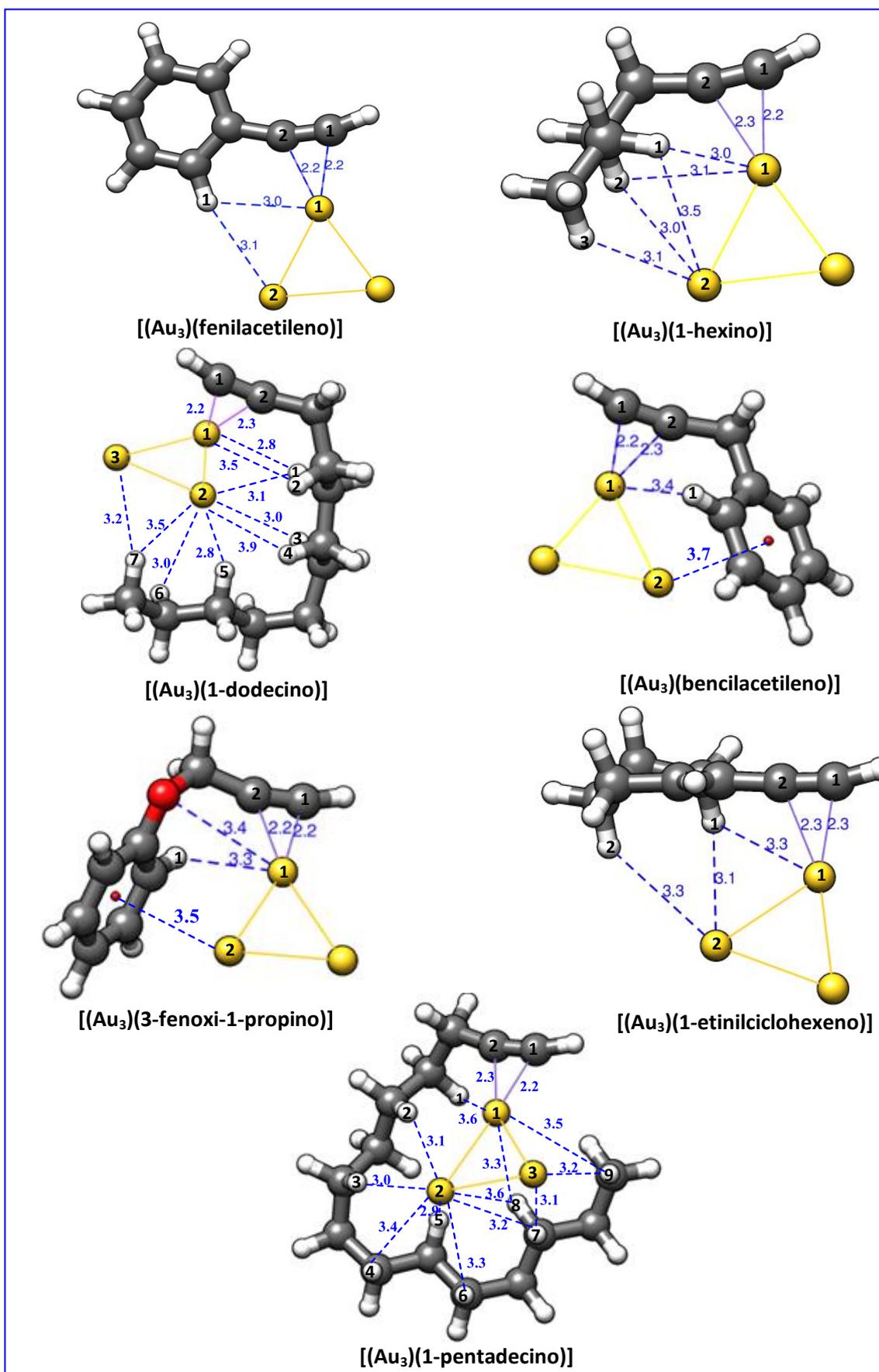
Alquino	Interacción	Distancia (Å)	θ (°)
1-etinilciclohexeno	C <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.3	165.7
	C <sub>2</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.3	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.3	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.1	
	C—H <sub>2</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.3	

**Tabla 3.8.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(1-dodecino)].

Alquino	Interacción	Distancia (Å)	θ (°)
1-dodecino	C <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.2	164.5
	C <sub>2</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.3	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.8	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.1	
	C—H <sub>2</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.5	
	C—H <sub>3</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.0	
	C—H <sub>4</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.9	
	C—H <sub>5</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	2.8	
	C—H <sub>6</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.0	
	C—H <sub>7</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.5	
	C—H <sub>7</sub> ⋯Au <sub>3</sub>	3.2	

**Tabla 3.9.** Parámetros medidos para el sistema [(Au<sub>3</sub>)(1-pentadecino)].

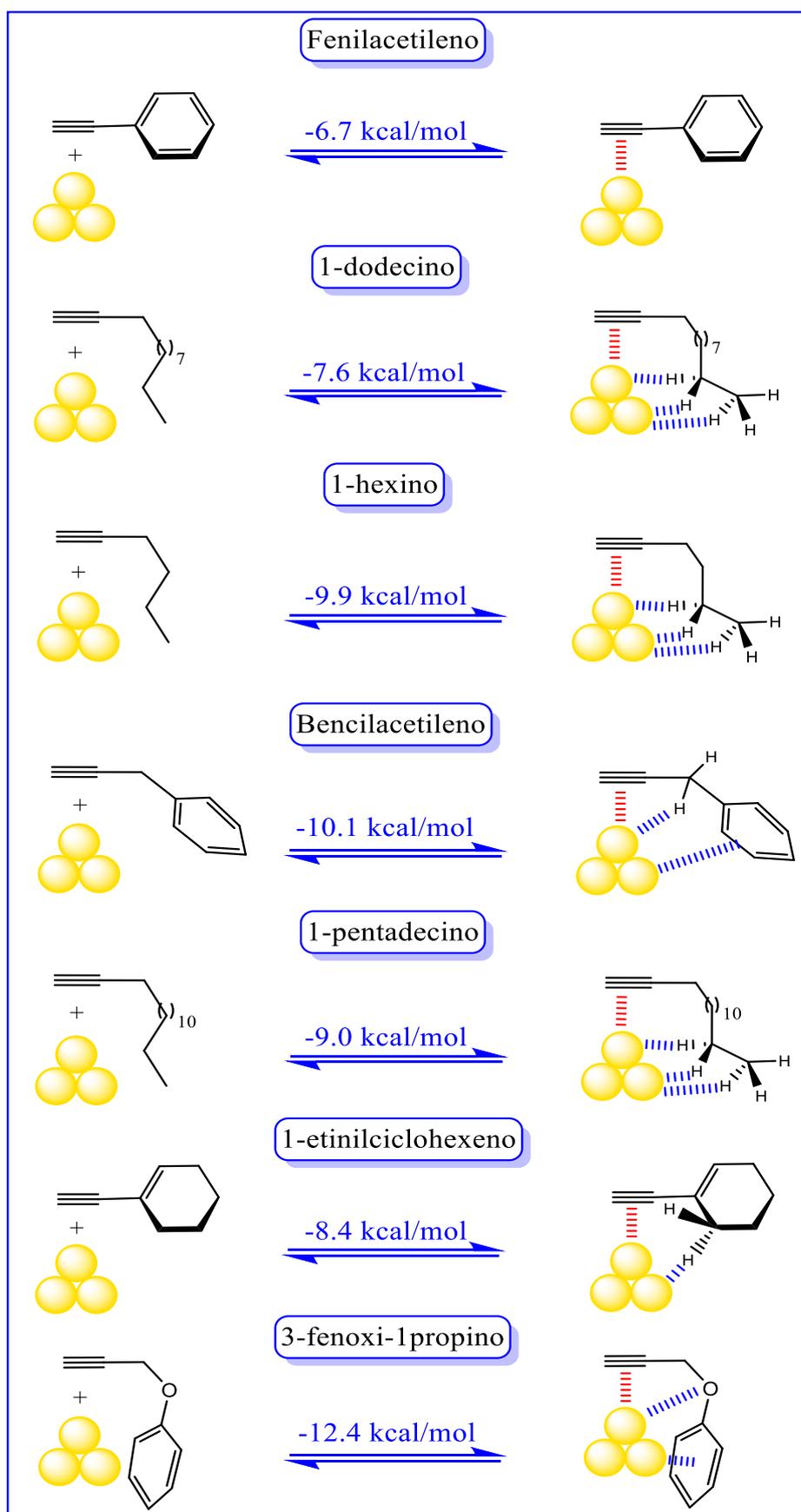
Alquino	Interacción	Distancia (Å)	θ (°)
1-pentadecino	C <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.2	164.5
	C <sub>2</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	2.3	
	C—H <sub>1</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.6	
	C—H <sub>2</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.1	
	C—H <sub>3</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.0	
	C—H <sub>4</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.4	
	C—H <sub>5</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	2.9	
	C—H <sub>6</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.3	
	C—H <sub>7</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.2	
	C—H <sub>7</sub> ⋯Au <sub>3</sub>	3.1	
	C—H <sub>8</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.3	
	C—H <sub>8</sub> ⋯Au <sub>2</sub>	3.6	
	C—H <sub>9</sub> ⋯Au <sub>1</sub>	3.5	
	C—H <sub>9</sub> ⋯Au <sub>3</sub>	3.2	



**Figura 3.4.** Estructuras de mínima energía para las especies [(Au<sub>3</sub>)(alquino)]. Las distancias se encuentran medidas en Angstrom (Å). Se recogen interacciones menores de 4.0 Å.

El siguiente paso fue el cálculo de la estabilización termodinámica para cada una de las especies [(Au<sub>3</sub>)(alquino)] estudiadas según el valor calculado de energía libre. Para ello, se calculó la energía de las dos especies por separado (sin interacciones entre ellas) y la del agregado subnanoclúster—alquino. Así, la diferencia de energía entre el agregado y las especies por separado nos proporciona el valor de la energía correspondiente a las interacciones (del clúster con el triple enlace más las mencionadas arriba) que aparece en cada uno de los sistemas estudiados (Esquema 3.1).

Para las especies que exclusivamente presentan interacciones C—H···Au, vemos como la energía de estabilización aumenta conforme aumenta el número de interacciones. Así, en el caso del fenilacetileno, que solamente presenta una interacción, se obtiene la menor estabilización (6.7 kcal mol<sup>-1</sup>). No obstante, se observan algunas irregularidades en la tendencia. El 1-dodecino, que presenta nueve interacciones, tiene una menor estabilización (7.6 kcal mol<sup>-1</sup>) que el 1-etinilciclohexeno (8.4 kcal mol<sup>-1</sup>) con solo dos interacciones y el 1-hexino (9.9 kcal mol<sup>-1</sup>) con cinco. A su vez, el 1-pentadecino, con doce interacciones, presenta una menor estabilización con respecto al 1-hexino (9.0 kcal mol<sup>-1</sup>). Esto puede atribuirse a una desestabilización debida a la disminución de la entropía en las cadenas más largas. Pese a haber una mayor estabilización entálpica al darse un mayor número de interacciones con el clúster, el mayor plegamiento que sufren las cadenas más largas a raíz de estas interacciones repercute negativamente en la estabilidad del sistema. No obstante, en vista de los resultados obtenidos, parece que en el caso del 1-pentadecino, al presentar más interacciones, se compensa en mayor medida la pérdida de entropía, aunque sigue siendo menos estable que el 1-hexino. Por último, vemos como las especies en las que se dan interacciones  $\pi$ ···Au son las que presentan una mayor estabilización, siendo el 3-fenoxi-1-propino la más estable de todas (12.4 kcal mol<sup>-1</sup>). Esto seguramente se deba a la interacción más fuerte entre el clúster y la densidad  $\pi$  (0.2 Å más corta que en el bencilacetileno) además de la interacción O···Au que tiene lugar, ausente en el bencilacetileno, donde sólo hay interacciones C—H···Au además de la  $\pi$ ···Au (10.1 kcal mol<sup>-1</sup>).



**Esquema 3.1.** Cálculo de las energías de estabilización de las especies  $[(Au_3)(alquino)]$  en función del alquino empleado (todos los valores son de  $\Delta G$ ).

Los resultados experimentales obtenidos para los nuevos alquinos (1-etinilciclohexeno y 1-pentadecino) parecen indicar que, pese a que la estabilización de las especies transitorias [(Au<sub>3</sub>)(alquino)] por interacciones entre el clúster y la cadena alquílica son importantes, esta no determina la eficiencia de la catálisis de la reacción de hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au (0).

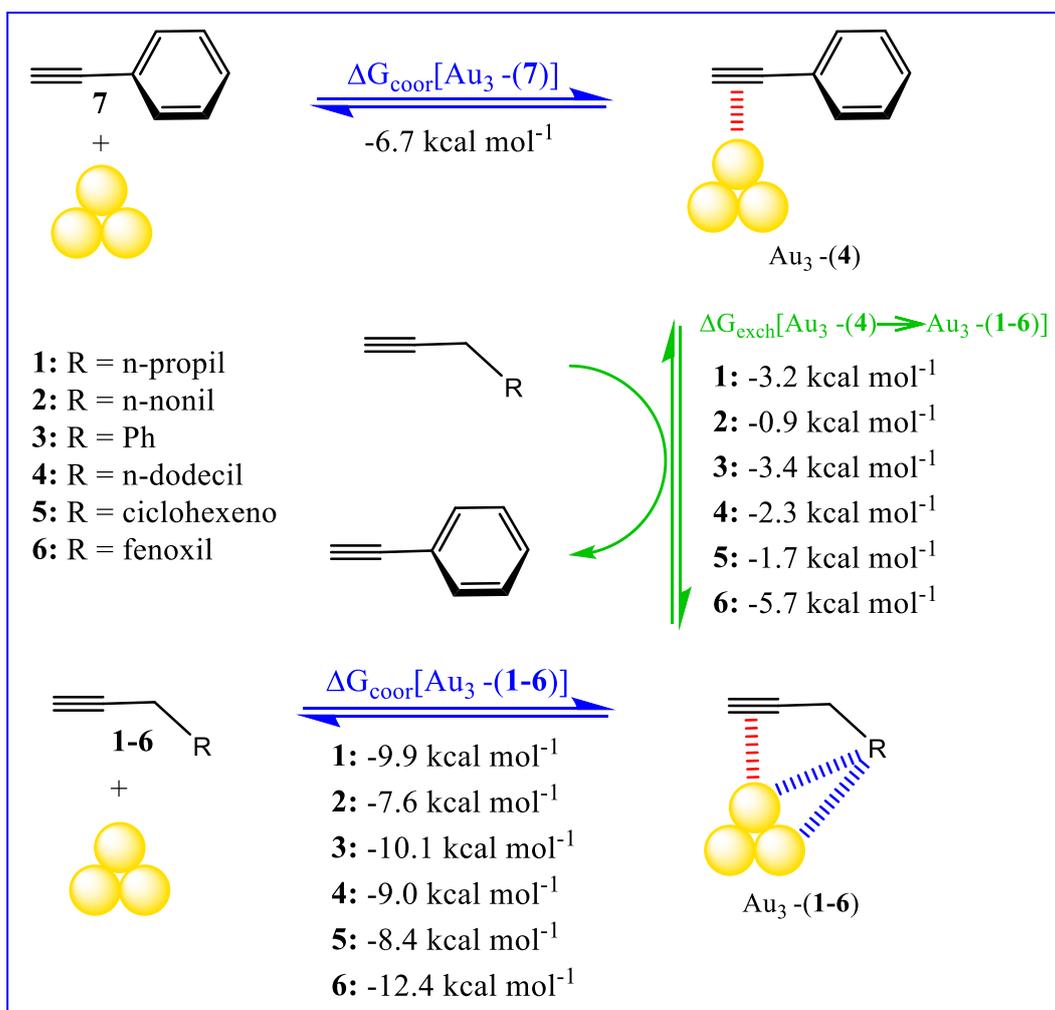
En el caso del 1-etinilciclohexeno, el número de interacciones que este presenta con el clúster es mayor que en el caso del fenilacetileno y, sin embargo, la conversión es menor. Una posible explicación podría ser que, pese a que la estabilización del clúster es mejor en el 1-etinilciclohexeno, la activación del triple enlace es peor debido a la menor electrofilia de este triple enlace con respecto al del fenilacetileno. Atendiendo a los valores de las distancias Au—C, vemos como en el caso del 1-etinilciclohexeno son menores que en el fenilacetileno (2.3 vs 2.2 Å). Además, fijándonos en el ángulo C—C—H de ambos sistemas, puede observarse una mayor pérdida de la linealidad para el fenilacetileno (164,7° del fenilacetileno frente a 165,7° del 1-etinilciclohexeno), lo que avala esta peor activación. No obstante, para confirmar esto sería necesario realizar los perfiles de la hidratación del alquino, algo que escapa del alcance de este trabajo. Otra posibilidad es que la energía libre de dimerización para el 1-etinilciclohexeno sea mayor y, por tanto, este proceso, que desactiva la capacidad catalítica de los clústeres, se dé más fácilmente que en el fenilacetileno, resultando en una peor conversión. Esto es algo que tampoco ha sido calculado y no puede ser, por tanto, confirmado.

Con respecto al 1-pentadecino, la conversión encontrada en comparación con su análogo, el 1-dodecino, es mucho peor, no llegándose a alcanzar ni el 50% a las cinco horas, mientras que para el 1-dodecino se llegaba al 96% en menos de cinco horas. Una explicación para esto podría ser que el clúster sufre una sobreprotección por parte del alquino, lo cual entorpece el intercambio del clúster de un sustrato a otro. De esta manera, pese a obtenerse una mayor estabilización, la hidratación del alquino no es tan rápida como cabría esperar.

Por último, dado que no se pudo realizar ningún estudio experimental con el 3-fenoxi-1-propino, solo podemos hacer predicciones basándonos en el estudio teórico. A raíz de estos resultados, podemos esperar una conversión bastante rápida y eficiente para

este alquino, con resultados similares o, incluso mejores, que los obtenidos para el bencilacetileno o el 1-hexino.

Por último, se calculó la energía libre de intercambio ( $\Delta G_{\text{exch}}$ ) con el fin de comparar la mejor estabilización de los clústeres. El alquino que se tomó como referencia fue el fenilacetileno por ser el que menor estabilización presenta (Esquema 3.2).



**Esquema 3.2.** Ciclo termodinámico para los procesos de coordinación e intercambio de los alquinos estudiados.

Así, en vista de los valores de  $\Delta G_{\text{exch}}$  obtenidos se puede observar como el clúster prefiere unirse con el 3-fenoxi-1-propino ( $-5.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), seguido del bencilacetileno ( $-3.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), 1-hexino ( $-3.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), 1-pentadecino ( $-2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), 1-etinilciclohexeno ( $-1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y, por último, el 1-dodecino ( $-0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

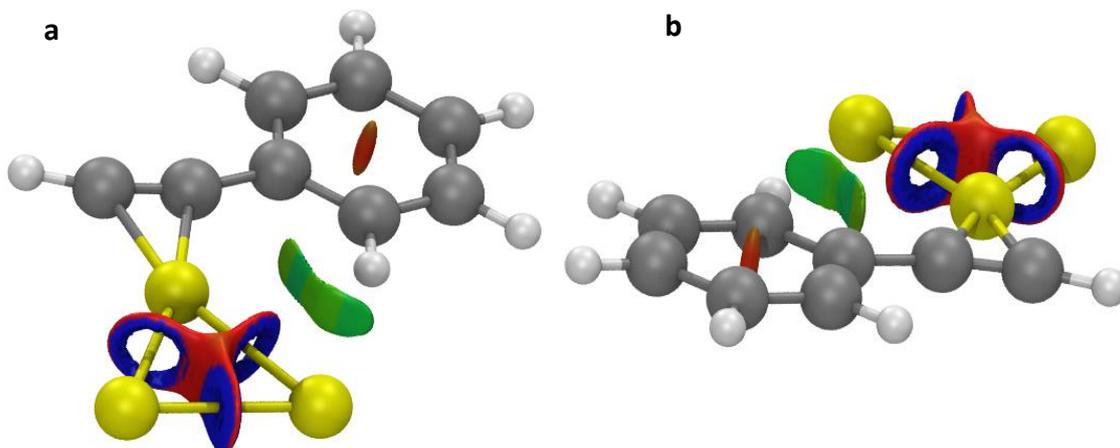
### 3.2.2. Estudio de las interacciones entre los subnanoclústeres de Au (0) y los alquinos mediante el método *non covalent interactions* (NCI)

Tras el estudio de las interacciones que tienen lugar entre el clúster de tres átomos de oro y los distintos alquinos, así como la estabilidad de estos sistemas, se realizó el estudio de las interacciones no covalentes para los mismos. El interés de este estudio yace en la representación de la isosuperficie que este método nos permite realizar de la densidad electrónica del sistema, con lo que se puede estudiar de una manera más visual y cualitativa qué interacciones son las que favorecen la estabilidad de los clústeres. Así, se llevó a cabo el análisis de la densidad electrónica obtenida mediante cálculos DFT para los distintos sistemas [(Au<sub>3</sub>)(alquino)] que, junto con sus derivadas, permitió la caracterización de las interacciones dispersivas no covalentes en el espacio real.

Los métodos DFT se basan en la densidad electrónica mecánico-cuántica del sistema ( $\rho$ ), parámetro a partir del cual cualquier propiedad química puede, en principio, ser calculada. La primera derivada de la densidad  $S = 1/(2(3\pi^2)^{1/3}) |\nabla\rho|/\rho^{4/3}$  proporciona el gradiente de densidad reducida, parámetro adimensional que se emplea en DFT para describir las desviaciones en una distribución electrónica homogénea. Este gradiente presenta valores positivos y altos para regiones alejadas de la molécula, donde la densidad decae a cero exponencialmente. Por el contrario, para regiones en las que se dan enlaces covalentes e interacciones no covalentes, este valor es muy próximo a cero. Así, una representación del gradiente frente a la densidad nos permite detectar las distintas interacciones. Las zonas en las que el gradiente presente un valor muy alto corresponden a las regiones alejadas de la molécula. Aquellas en las que la densidad es alta y el gradiente bajo, indican enlaces covalentes. Por último, cuando tanto el gradiente como la densidad son bajos, se trata de una interacción no covalente. No obstante, aunque es sencillo localizar zonas en las que tanto el gradiente como la densidad presentan un valor bajo, no es tan sencillo identificar el tipo de interacción que tiene lugar, ni siquiera si es de carácter atractivo o repulsivo. Sin embargo, el signo del valor propio  $\lambda_2$  de la Laplaciana de la densidad ( $\nabla^2\rho$ ) puede emplearse para identificar los distintos tipos de interacciones. De este modo, un valor negativo de  $\lambda_2$  se corresponde con una interacción atractiva, mientras que un valor positivo indica

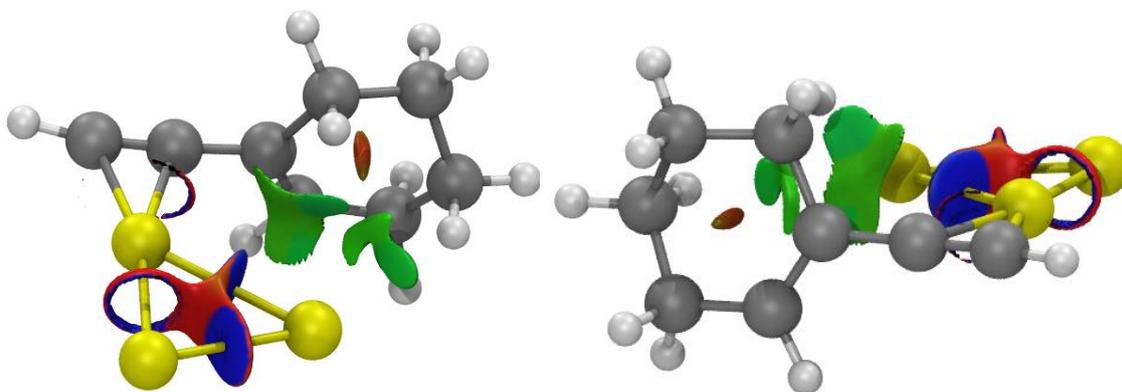
una interacción repulsiva, estando la fortaleza de estas interacciones indicada por el valor de la densidad  $\rho^{[17]}$ .

A continuación, se muestran las isosuperficies de todos los sistemas estudiados, tanto desde una perspectiva frontal como trasera (Figuras 3.5-3.11).



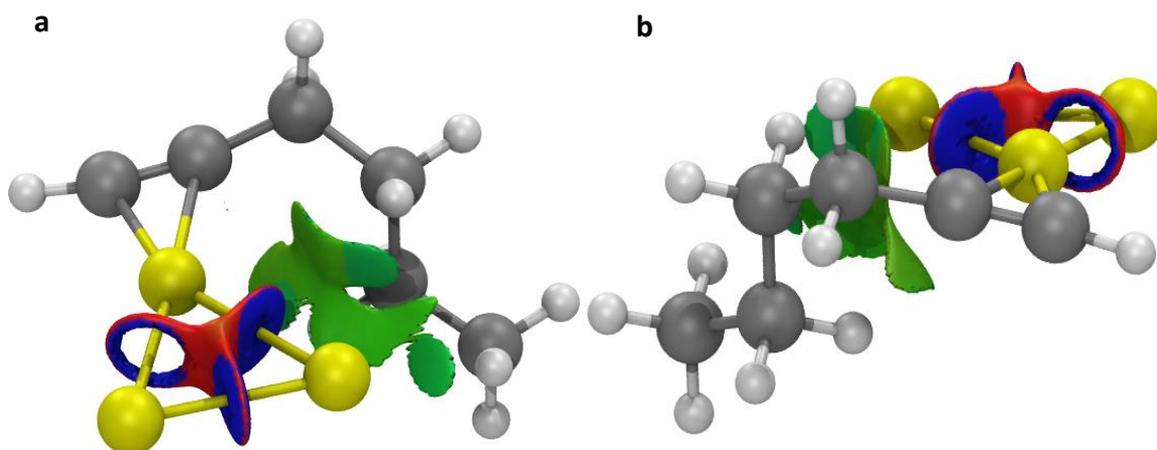
**Figura 3.5.-** Isosuperficie del sistema [(Au<sub>3</sub>)(fenilacetileno)] desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.

El gradiente de isosuperficie revela una interacción dispersiva (verde) entre el clúster de oro y un hidrógeno del anillo aromático. Además, también se observa una interacción no enlazante repulsiva en el centro del anillo aromático.

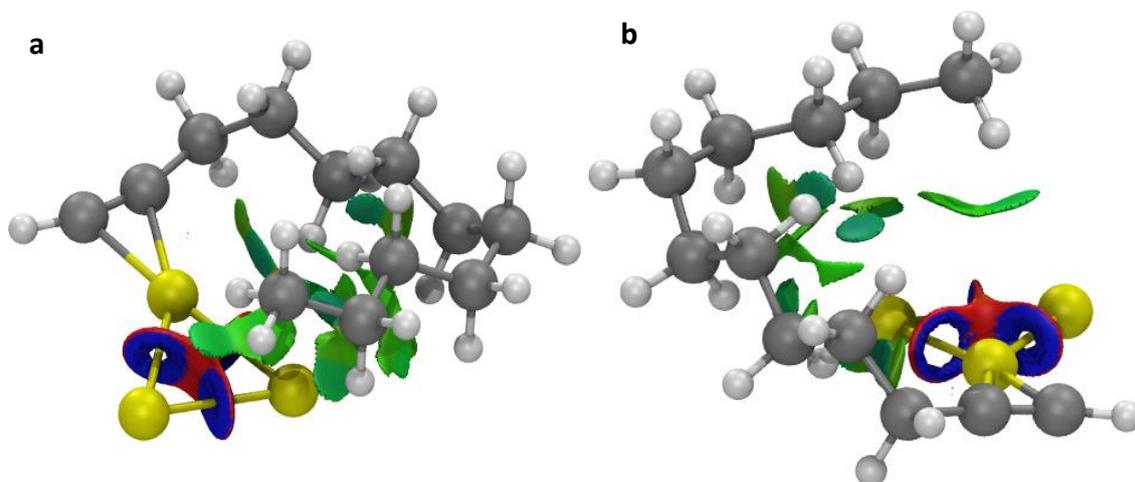


**Figura 3.6.** Isosuperficie del sistema [(Au<sub>3</sub>)(1-etinilciclohexeno)] desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.

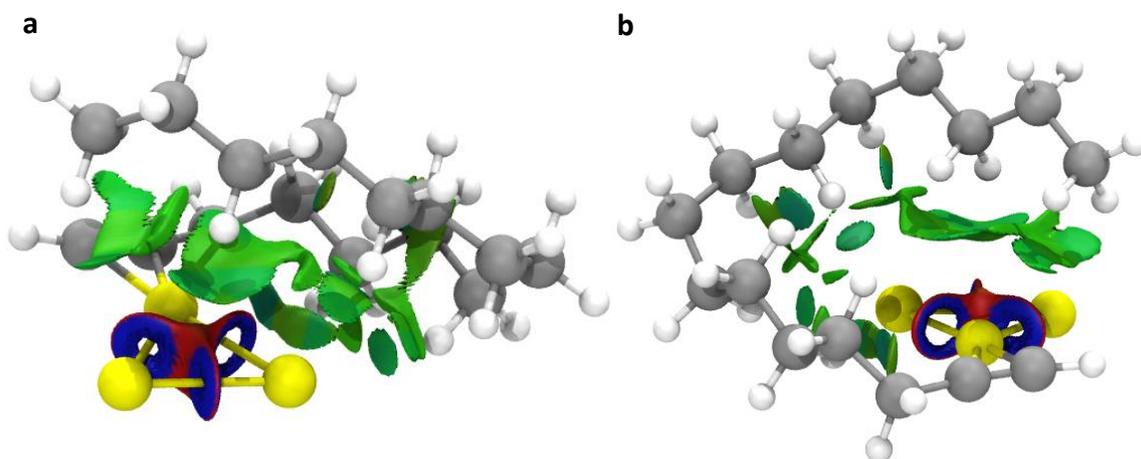
En este caso, la conformación girada del ciclohexeno permite dos interacciones entre el clúster y los grupos -CH<sub>2</sub>- del ciclo, reflejado por el gradiente que representa las interacciones dispersivas (verdes), que es mayor que en el caso del fenilacetileno. Además, puede observarse de nuevo la interacción repulsiva en el centro del ciclo.



**Figura 3.7.** Isosuperficie del sistema  $[(Au_3)(1\text{-hexino})]$  desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.

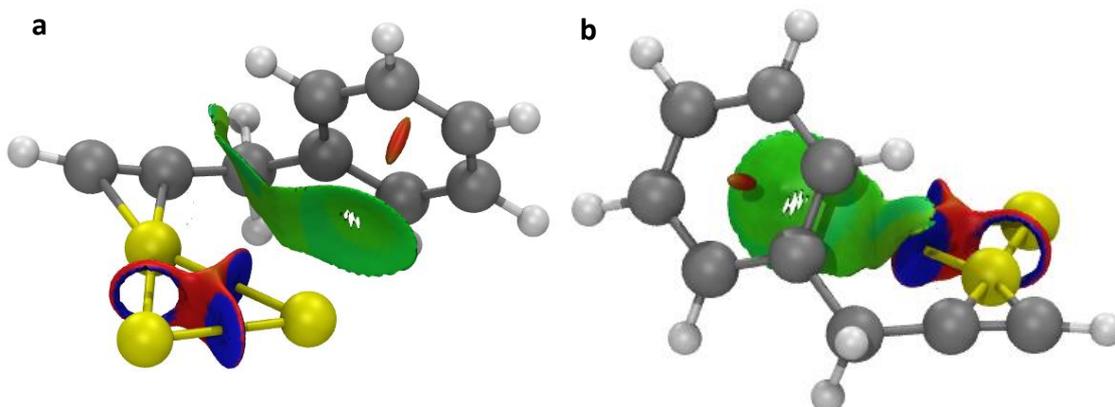


**Figura 3.8.** Isosuperficie del sistema  $[(Au_3)(1\text{-dodecino})]$  desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.

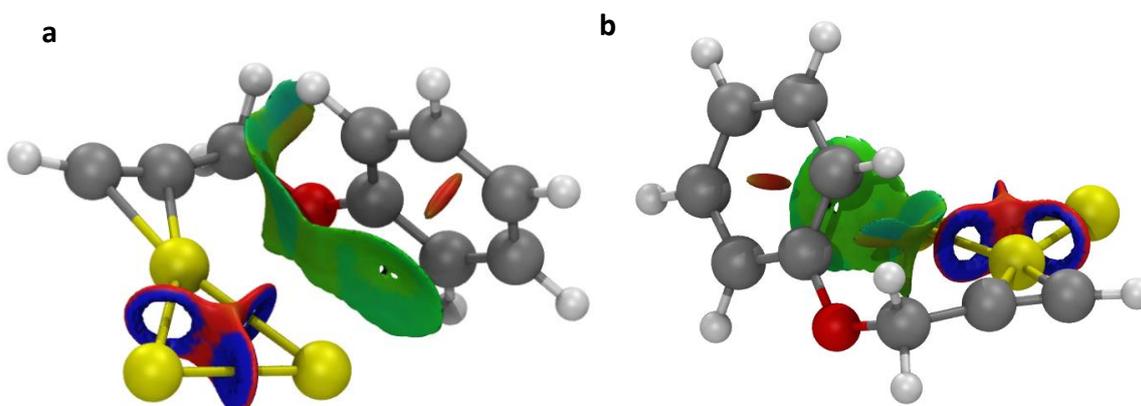


**Figura 3.9.** Isosuperficie del sistema  $[(Au_3)(1\text{-pentadecino})]$  desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.

En este caso, las isosuperficies permiten observar las interacciones, de tipo dispersivo, entre el clúster y los grupos  $-\text{CH}_2-$  de los alquinos para los sistemas  $[(\text{Au}_3)(\text{alquino})]$  (alquino = 1-hexino, 1-dodecino y 1-pentadecino). Esto permite observar el plegamiento de la cadena alrededor del clúster, así como el mayor número de interacciones que aparecen conforme aumenta la longitud de la cadena.



**Figura 3.10.** Isosuperficie del sistema  $[(\text{Au}_3)(\text{bencilacetileno})]$  desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.



**Figura 3.11.** Isosuperficie del sistema  $[(\text{Au}_3)(3\text{-fenoxi-1-propino})]$  desde a) una perspectiva frontal y b) una perspectiva trasera.

Por último, el estudio de las isosuperficies del bencilacetileno y el 3-fenoxi-1-propino muestra, además de las interacciones de los hidrógenos con el clúster, la interacción que tiene lugar entre el clúster y el anillo aromático del alquino. Además, en el caso del 3-fenoxi-1-propino, también se observa la interacción  $\text{O}\cdots\text{Au}$ . Como en los demás casos, también hay una interacción repulsiva en el centro del anillo aromático.

## **4. Conclusiones**

#### 4.1. Conclusiones

Se ha llevado a cabo el estudio experimental y teórico de la hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au(0) para los compuestos 1-etinilciclohexeno y 1-pentadecino, y el estudio teórico para el 3-fenoxi-1-propino.

Los cálculos teóricos a nivel DFT para las distintas especies  $[(Au_3)(alquino)]$  han permitido estudiar la disposición que la cadena alquílica toma en torno al clúster, pudiéndose medir distintas interacciones  $C-H\cdots Au$ ,  $\pi\cdots Au$  y  $O\cdots Au$  entre el clúster y el alquino. El cálculo de la energía de estabilización de estos sistemas ( $\Delta G_{cor}$ ) nos indica la estabilidad que las interacciones aportan, aumentando conforme aumenta el número de interacciones, especialmente con interacciones de tipo  $\pi\cdots Au$ .

La peor conversión del 1-etinilciclohexeno frente al fenilacetileno, pese a presentar una mayor estabilización, puede deberse a una peor activación del triple enlace o a un proceso de dimerización (agregación) del clúster más favorecido.

La baja conversión encontrada para el 1-pentadecino puede atribuirse al volumen de la cadena alquílica, que entorpece el intercambio del clúster entre sustratos, inhibiéndose la catálisis.

En vista de la alta estabilización que presenta el sistema  $[(Au_3)(3-fenoxi-1-propino)]$ , puede esperarse una conversión muy rápida para este alquino.

Las isosuperficies obtenidas para los sistemas  $[(Au_3)(alquino)]$  por el método de interacciones no covalentes (NCI) permiten una visualización más clara de las interacciones entre el clúster y el alquino, así como del tipo de interacción que tiene lugar.

## **5. Experimental**

## 5.1. Técnicas instrumentales y espectroscópicas empleadas

### 5.1.1. Espectros de masas

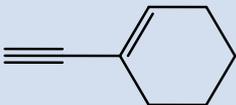
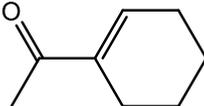
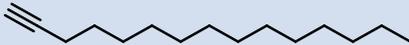
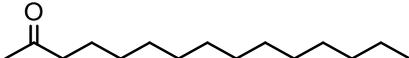
Los espectros de masas se han llevado a cabo en un espectrómetro de masas MICROFLEX-BRUKRE con ionización MALDI-TOF sin necesidad de utilizar matriz.

### 5.1.2. Seguimientos de reacción mediante cromatografía de gases

Para la monitorización de las reacciones catalíticas estudiadas en esta Memoria, se empleó un cromatógrafo de gases Agilent 5977B GC/MSD, equipado con una columna Ultra Inert de sílice fundida (30m x 0.25mm x 0.25 $\mu$ m) y con un detector de masas de impacto electrónico con un cuadrupolo simple. Para todos los casos se empleó una inyección de tipo split con una relación 100:1 usando helio como gas de arrastre a una presión de 14 psi en la cabeza del sistema. El programa de temperatura empleado para el 1-etinilciclohexeno fue el siguiente: 70 °C durante dos minutos, seguido de una rampa de temperatura (30 °C/ min) hasta alcanzar 240 °C. Para el 1-pentadecino fue: 70 °C durante dos minutos, seguido de una rampa de temperatura (40 °C/ min) hasta alcanzar 280 °C.

Los tiempos de retención de los distintos compuestos aparecen en la siguiente tabla:

**Tabla E.1. Tiempos de retención de los compuestos orgánicos analizados.**

Compuesto		Tiempo de retención (min)
1-etinilciclohexeno		2.96
1-acetil-1-ciclohexeno		4.66
1-pentadecino		5.11
2-pentadecanona		5.67

## 5.2. Hidratación de alquinos catalizada por subnanoclústeres de Au(0)

Se disuelven, en una mezcla de 5 mL de metanol y 500  $\mu$ L de agua, 1 mmol del alquino y una carga del 4 % molar del precatalizador AuCl (9.3 mg, 0.04 mmol). La mezcla, se calienta bajo agitación hasta alcanzar el reflujo (unos 65 °C), tomándose alícuotas conforme avanza la reacción para estudiar la conversión.

## 5.3. Detalles computacionales

La optimización de todas las geometrías se llevaron a cabo empleando el funcional híbrido M06-2X<sup>[18]</sup>. Los heteroátomos fueron tratados con los pseudopotenciales SDD<sup>[19]</sup> en todos los cálculos, incluyéndose solo los electrones de valencia para cada átomo. Para estos átomos, se usaron bases de funciones extendidas doble-zeta, aumentadas con funciones de polarización de tipo d<sup>[20]</sup>. Para los átomos de hidrógeno, se usaron bases de funciones extendidas doble-zeta, aumentadas con funciones de polarización de tipo p<sup>[21]</sup>. Para los átomos de oro se empleó el pseudopotencial SDD de 19 electrones de valencia<sup>[22]</sup>, junto con dos funciones de polarización de tipo f<sup>[23]</sup>. Todas las optimizaciones de los intermedios, así como todas las estructuras de los estados de transición se han calculado empleando el paquete de programas Gaussian09 (Frisch, M.J. et al., Gaussian, Inc., 2009)<sup>[24]</sup>. Los análisis de frecuencias se han llevado a cabo al mismo nivel de cálculo empleado en las optimizaciones y la naturaleza de los puntos estacionarios encontrados (intermedio o estado de transición) se ha determinado en función del número de frecuencias negativas encontradas en la matriz Hessiana correspondiente. La aproximación cuasi-armónica de Truhlar y colaboradores<sup>[25]</sup> se empleó para sustituir la aproximación del oscilador armónico para el cálculo de las contribuciones vibracionales a la entropía y la entalpía. No se tuvieron en cuenta las frecuencias escaladas. Para comprobar que el estado de transición encontrado en cada caso es el que une los reactivos y los productos, se llevaron a cabo cálculos de coordenada de reacción intrínseca (IRC) usando el esquema descrito por Gonzalez y Schlegel<sup>[26,27]</sup>. El disolvente se consideró de forma implícita a través del modelo polarizable continuo (PCM) implementado en Gaussian09<sup>[28]</sup>. Para la representación de las estructuras obtenidas en los cálculos se ha empleado el programa Chimera<sup>[29]</sup>. Las energías libres de Gibbs ( $\Delta G$ ) se emplearon para la discusión

sobre la estabilidad relativa de las distintas estructuras. El subnanoclúster  $\text{Au}_3$  se consideró como un radical doblete. Se calcularon distintas contribuciones (electroestática, intercambio, repulsión, polarización y dispersión) para la energía de interacción para las especies  $[(\text{Au}_3)(\text{alquino})]$  mediante el análisis de la descomposición de la energía localizada del orbital molecular<sup>[30]</sup> implementado en Gamess<sup>[31]</sup>.

Posteriormente, se han elaborado los archivos wfn con Turbomole para poder emplearlos en el programa Nciplot<sup>[32]</sup>, y representar las gráficas e isosuperficies de los complejos

## **6. Bibliografía**

## 6.1. Bibliografía

- [1] G. C. Bond, P. A. Sermon, G. Webb, D. A. Buchanan, P. B. Wells, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 444b-445.
- [2] M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, 405–408.
- [3] G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, 96, 292–295.
- [4] Y. Zhang, X. Cui, F. Shi, Y. Deng, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2467–2505.
- [5] Y. Zhu, H. Qian, B. A. Drake, R. Jin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1295–1298.
- [6] A. Corma, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2096–2126.
- [7] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405–6406.
- [8] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3180–3211.
- [9] H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3885–3903.
- [10] A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5232–5241.
- [11] J. Oliver-Meseguer, J. R. Cabrero-Antonino, I. Domínguez, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Science* **2012**, 338, 1452–1455.
- [12] J. Oliver-Meseguer, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *ChemCatChem* **2013**, 5, 3509–3515.
- [13] M. Boronat, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 834–844.
- [14] J. Oliver-Meseguer, A. Leyva-Perez, S. I. Al-Resayes, A. Corma, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7782–7784.
- [15] J. Cordón, Tesis doctoral, Departamento de Química, Universidad de la Rioja, **2017**.
- [16] J. Cordón, G. Jiménez-Osés, J.M. López de Luzuriaga, M. Monge, *Nat. Commun.* **2017**, 8, 1657-1664.
- [17] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen and W. Yang. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6498–6506.
- [18] Y. Zhao, D. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.
- [19] A. Bergner, M. Dolg, W. Küchle, H. Stoll, H. Preuß, *Mol. Phys.* **1993**, 80, 1431–1441.

- [20] S. Huzinaga, J. Andzelm, Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations, Elsevier, **1984**.
- [21] S. Huzinaga, J. Chem. Phys. **1965**, 42, 1293–1302.
- [22] D. Andrae, U. Häußermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuß, Theor. Chim. Acta **1990**, 77, 123–141.
- [23] P. Pyykkö, N. Runeberg, F. Mendizabal, Chem. Eur. J. **1997**, 3, 1451–1457.
- [24] M. J. Frisch, et al. Gaussian 09 Revis. A02 Gaussian Inc. Wallingford CT, **2009**.
- [25] R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, J. Phys. Chem. **2011** B 115, 14556–14562.
- [26] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, J. Chem. Phys. **1989**, 90, 2154–2161.
- [27] C. Gonzalez, H. B. Schlegel, J. Phys. Chem. **1990**, 94, 5523–5527.
- [28] G. Scalmani, M. J. Frisch, J. Chem. Phys. **2010**, 132.
- [29] E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E Ferrin, *J Comput Chem.* **2004**, 25, (13), 1605-1612.
- [30] P. Su, H. Li, J. Chem. Phys. **2009**, 131, 014102.
- [31] M. W. Schmidt, et al. J. Comp. Chem. **1993**, 14, 1347–1363.
- [32] **a)** R. E. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. Yang. J. Am. Chem. Soc. **2010**, 132, 6498-6506. **b)** J. Contreras-Garcia, E. R. Johnson, S. Keinan, R. Chaudret, J. P. Piquemal, D. N. Beratan, and W. Yang. J. Chem. Theory Comput. **2011**, 7, 625-632.