



Universidad de Oviedo

Departamento de Química Física y Analítica

Programa: Química Teórica y Computacional

**Química Organometálica en Disolución Acuosa:
Estudio Teórico de Reacciones Catalizadas por
Molibdocenos y Complejos de Paladio**

Tesis Doctoral

Por

Elkin Tilvez Marrugo

2014



RESUMEN (en Inglés)

In the present work the catalysis by aqueous molybdocenes and palladium(II) aquocomplexes of several organic reactions frequently used in Organic Synthesis, Biochemistry and/or Industry has been studied. To that end, the popular B3LYP method has always been employed, but has been compared with either other density functional-based methods (BP86, B3PW91, M06, TPSS, ...) or wave function-based methods (MP2 and CCSD(T)). The nonmetal atoms of the different systems investigated here have been described by means of the correlation consistent basis sets of double- ζ and triple- ζ quality developed by Dunning. The corresponding energy-consistent relativistic pseudopotentials of Dolg and Stoll have been used to describe the molybdenum and palladium metals in those systems. To a lesser extent, we have also used the Pople's basis set of double- ζ quality 6-31+G* for nonmetal atoms together with the LANL2DZ relativistic pseudopotentials for metal atoms. The aqueous medium has been represented by the continuum model PCM, or occasionally PB, and a discrete-PCM model including one and/or two explicit water molecules.

Specifically, the detailed mechanism for acrylonitrile hydration, carbon monoxide oxidation, and ethyl acetate hydrolysis in the presence of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ has been determined. We also studied the catalysis mechanism by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ of the first of the three above reactions and the substitution effect of such a palladium complex by $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, and $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ on the hydrolysis of the peptide sequence Gly-Gly-Met. The results obtained have allowed a satisfactory rationalization of the experimental facts and mechanistic proposals, which has led to get a deeper knowledge of these processes that may be of interest in the design of new, more efficient and cleaner organometallic processes.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE _____/

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN _____

RESUMEN

En esta Tesis se ha estudiado la catálisis por molibdocenos acuosos y acuocomplejos de paladio(II) de varias reacciones orgánicas frecuentemente utilizadas en Síntesis Orgánica, Bioquímica e/o Industria. Para ello, se ha empleado siempre el popular método B3LYP, aunque ha sido comparado frente a otros métodos basados en el funcional de la densidad (BP86, B3PW91, M06, TPSS, ...) o bien frente a métodos basados en la función de onda (MP2 y CCSD(T)). Los átomos no metálicos de los diferentes sistemas estudiados han sido descritos mediante funciones de base consistentes con la correlación de calidad doble- ζ y triple- ζ desarrolladas por Dunning. Para los metales molibdeno y paladio presentes en esos sistemas, se han utilizado los correspondientes pseudopotenciales relativistas consistentes con la energía de Dolg y Stoll. En mucha menor medida, se ha usado además la base de Pople de calidad doble- ζ 6-31+G* para los átomos no metálicos, en combinación con los pseudopotenciales relativistas LANL2DZ para los átomos metálicos. El medio acuoso ha sido representado mediante el modelo continuo PCM, u ocasionalmente PB, y un modelo discreto-PCM que incluye una y/o dos moléculas de agua explícitas.

En concreto, se ha determinado el mecanismo detallado de la hidratación de acrilonitrilo, oxidación de monóxido de carbono e hidrólisis de acetato de etilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Se han estudiado también el mecanismo de la catálisis por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ de la primera de las tres reacciones anteriores y el efecto de la sustitución de este complejo de paladio por $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ y $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ sobre la hidrólisis de la secuencia peptídica Gly-Gly-Met. Los resultados obtenidos han permitido racionalizar satisfactoriamente hechos y propuestas mecanísticas experimentales, lo que ha conducido a alcanzar un conocimiento más profundo de estos procesos que puede ser de interés en el diseño de nuevos procesos organometálicos más eficientes y menos contaminantes.

SUMMARY

In the present work the catalysis by aqueous molybdocenes and palladium(II) aquocomplexes of several organic reactions frequently used in Organic Synthesis, Biochemistry and/or Industry has been studied. To that end, the popular B3LYP method has always been employed, but has been compared with either other density functional-based methods (BP86, B3PW91, M06, TPSS, ...) or wave function-based methods (MP2 and CCSD(T)). The nonmetal atoms of the different systems investigated here have been described by means of the correlation consistent basis sets of double- ζ and triple- ζ quality developed by Dunning. The corresponding energy-consistent relativistic pseudopotentials of Dolg and Stoll have been used to describe the molybdenum and palladium metals in those systems. To a lesser extent, we have also used the Pople's basis set of double- ζ quality 6-31+G* for nonmetal atoms together with the LANL2DZ relativistic pseudopotentials for metal atoms. The aqueous medium has been represented by the continuum model PCM, or occasionally PB, and a discrete-PCM model including one and/or two explicit water molecules.

Specifically, the detailed mechanism for acrylonitrile hydration, carbon monoxide oxidation, and ethyl acetate hydrolysis in the presence of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ has been determined. We also studied the catalysis mechanism by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ of the first of the three above reactions and the substitution effect of such a palladium complex by $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, and $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ on the hydrolysis of the peptide sequence Gly-Gly-Met. The results obtained have allowed a satisfactory rationalization of the experimental facts and mechanistic proposals, which has led to get a deeper knowledge of these processes that may be of interest in the design of new, more efficient and cleaner organometallic processes.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi gratitud a mis profesores Ramón López e Isabel Menéndez por haberme guiado y por todo lo que he aprendido de ellos durante todos estos años, por brindarme la oportunidad y depositar su confianza en mí para llevar a cabo este trabajo. En especial a Ramón López por confiar en mí y darme la oportunidad de formar parte de este equipo, gracias por su dirección, asesoramiento, inagotable paciencia y disposición para conmigo, muchas gracias.

A los profesores Dr. Dimas Suárez y Natalia Díaz por su ayuda, así como por su disponibilidad.

De igual forma manifiesto mis agradecimientos a todos y cada uno de mis compañeros del grupo de investigación “Modelización de Reactividad Química”, que me acompañaron y apoyaron durante mi estancia en el grupo.

A todos aquellos que alguna vez pasaron por el despacho: Jefferson, David, Ernesto, Haydee, y Violeta gracias por toda su colaboración.

A mi esposa e hijo, por confiar siempre en mí y por mostrarme su apoyo incondicional, incluso cuando no compartían mis decisiones.

Por último, pero lo más importante, a mis padres. Ellos son los que realmente han hecho que yo llegue hasta aquí. Desde el comienzo, no me cortaron las alas y apoyaron la decisión de hacer mis estudios al otro lado del océano, con todo lo que esto suponía. A ellos les debo todo lo que he conseguido: mis méritos y logros, mi dedicación y sobre todo, mis valores y la persona que soy.

A todos, gracias.

A mi madre y a mi padre

Índice General

Capítulo 1. Introducción.....	1
1.1. Química Organometálica en medio acuoso.....	1
1.1.1. Reacciones catalizadas por molibdocenos.....	4
1.1.2. Reacciones catalizadas por acuocomplejos de Pd(II).....	10
1.2. Estudios teóricos previos.....	14
1.3. Planteamiento y objetivos del presente trabajo.....	16
Capítulo 2. Métodos de la Química Computacional.....	19
2.1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.....	20
2.2. Aproximación Born-Oppenheimer.....	22
2.3. Superficie de energía potencial.....	26
2.3.1. Definición y topología de las superficies de energía potencial.....	26
2.3.2. Optimización de geometrías.....	28
2.3.3. Caminos de reacción.....	32
2.4. Resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo.....	34
2.4.1. Método Hartree-Fock.....	37
2.4.2. Método Hartree-Fock-Roothaan.....	40
2.4.3. Funciones de base.....	43
2.5. Energía de correlación electrónica.....	48
2.5.1. Método Møller-Plesset.....	50

2.5.2. Método <i>Coupled Cluster</i>	54
2.5.3. Métodos del Funcional de la Densidad.....	57
2.5.3.1. Método Kohn-Sham.....	58
2.5.3.2. Funcionales de intercambio-correlación.....	62
2.6. Tratamiento termodinámico-estadístico.....	75
2.7. Efectos del disolvente: Modelos del continuo.....	80
2.7.1. Componente electrostática de solvatación.....	82
2.7.1.1. Método PCM.....	84
2.7.1.2. Método de Poisson-Boltzmann.....	85
2.7.2. Componentes no electrostáticas de solvatación.....	86
2.8. Análisis de la función de onda: Método NBO.....	90
Capítulo 3. Discusión de resultados.....	95
3.1. Reactividad de molibdocenos acuosos.....	95
3.1.1. Hidratación de acrilonitrilo.....	95
3.1.2. Oxidación de monóxido de carbono.....	109
3.1.3. Hidrólisis del acetato de etilo.....	117
3.2. Reactividad de acuocomplejos de Pd(II).....	129
3.2.1. Hidratación de acrilonitrilo.....	129
3.2.2. Hidrólisis de la secuencia peptídica Gly~Gly-Met.....	138
Capítulo 4. Conclusiones.....	147
Capítulo 5. Bibliografía.....	153
Capítulo 6. Apéndices.....	179
6.1. On the Mechanism of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -Catalyzed Nitrile Hydration to Amides: A Theoretical Study.....	180

6.2. A Theoretical Investigation on the Oxidation of Carbon Monoxide by an Aqueous Molybdocene.....	223
6.3. Understanding the Hydrolysis Mechanism of Ethyl Acetate Catalyzed by an Aqueous Molybdocene: A Computational Chemistry Investigation.....	247
6.4. Unraveling the Reaction Mechanism on Nitrile Hydration Catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$: Insights from Theory.....	315
6.5. A Quantum Chemical Calculations of Stability Constants: Study of Ligand Effects on the Relative Stability of Pd(II)–Peptide Complexes.....	343

Índice de Figuras

Esquema 1.1. Equilibrio entre varios molibdocenos en disolución acuosa.....	3
Esquema 1.2. Estructuras representativas de las propuestas mecanísticas experimentales sugeridas para la catálisis por molibdocenos de diversos procesos orgánicos en medio acuoso.....	7
Esquema 1.3. Mecanismo general propuesto para el ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo en la catálisis por molibdocenos de diferentes sustratos orgánicos (X-Y). A modo de ejemplo se recoge el caso del complejo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	8
Esquema 1.4. Intercambio de H/D predicho en los mecanismos propuestos experimentalmente para la hidratación de nitrilos en presencia de molibdocenos. A modo de ejemplo, se ha recogido el caso del acetonitrilo.....	9
Esquema 1.5. Propuesta mecanística experimental para la hidratación de nitrilos catalizada por acuocomplejos de Pd(II).....	11
Esquema 1.6. Enlace del ión Pd(II) a la cadena lateral del residuo Met seguido de la coordinación por etapas de los grupos NH desprotonados en el esqueleto peptídico <i>upstream</i> desde el punto de anclaje	13
Esquema 3.1.1.1. Propuestas mecanísticas experimentales para la hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos acuosos.....	96
Figura 3.1.1.1. Representación esquemática de los mecanismos encontrados para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).....	98
Figura 3.1.1.2. Perfil de energía libre de Gibbs en fase gas de los mecanismos R1 (línea roja) y R2 (línea azul) obtenidos para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para el Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para el Mo).....	100
Figura 3.1.1.3. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa de los mecanismos R1 (línea roja) y R2 (línea azul) obtenidos para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-	

pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para el Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para el Mo).....102

Figura 3.1.1.4. Esquema de las migraciones de hidrógeno más relevantes implicadas en el mecanismo de reacción correspondiente al ataque nucleofílico intramolecular para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Los valores entre paréntesis corresponden a datos de energía libre de Gibbs en kcal/mol obtenidos con el nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).....105

Figura 3.1.1.5. Geometrías optimizadas en disolución acuosa de las especies más relevantes que están implicadas en la etapa del ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo para la hidratación de 3-hidroxiopropionitrilo (3-HPN), propionitrilo (PRO), acetonitrilo (ACE), isobutironitrilo (ISO) y lactonitrilo (LAC) al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo). Las distancias y ángulos de enlace están dados en angstroms y grados, respectivamente.....108

Esquema 3.1.2.1. Propuesta mecanística experimental para la oxidación de CO en presencia de $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$109

Figura 3.1.2.1. Perfil de energía libre de Gibbs tanto en fase gas (perfil azul) como en disolución acuosa (perfil rojo) del mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular para la oxidación de monóxido de carbono catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría B3LYP/aug-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//B3LYP/aug-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).....110

Esquema 3.1.2.2. Cargas naturales de algunas especies relevantes implicadas en la oxidación de CO catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ en fase gas y en disolución acuosa (entre paréntesis). Entre corchetes se muestran también los índices de enlace de Wiberg calculados en fase gas.....113

Esquema 3.1.3.1. Estructuras representativas de los mecanismos de reacción investigados para la hidrólisis del acetato de etilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$118

Figura 3.1.3.1. Perfiles de energía libre de Gibbs en disolución acuosa de los mecanismos de reacción más favorables encontrados en la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).....121

Figura 3.1.3.2. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa del mecanismo más favorable encontrado para la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría PCM-M06/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).....128

Esquema 3.2.1.1. Mecanismos de reacción investigados en la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ 130

Figura 3.2.1.1. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa (en kcal/mol) correspondiente al mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo al nitrilo coordinado al centro metálico para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Pd)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Pd)....131

Figura 3.2.1.2. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa (en kcal/mol) correspondiente al mecanismo de ataque nucleofílico de una molécula de agua externa al nitrilo coordinado al centro metálico para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Pd)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Pd)....133

Esquema 3.2.2.1. Propuesta teórica para la especie activa en la hidrólisis de péptidos catalizada por complejos de Pd(II).....139

Figura 3.2.2.1. Geometrías optimizadas de los complejos Pd-Pep investigados en este trabajo al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd). Se muestran también energías libres de Gibbs en disolución acuosa (en kcal/mol) y distancias de enlace más significativas (en Å).....142

Índice de Tablas

Tabla 3.1.3.1. Energía libre de Gibbs en disolución acuosa referida a los reactivos separados (ΔG_{dion}) de las especies implicadas en las etapas más desfavorables para la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ (DFT = B3LYP, M06, BP86, G96LYP, B3PW91; VTZ = aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo); VDZ = aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo)).....	126
Tabla 3.2.2.1. Energías electrónicas (ΔE) y correcciones térmicas a la energía de Gibbs ($\Delta G_{\text{therm}}^{\text{corr}}$) al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd), energías libres de Gibbs de solvatación ($\Delta\Delta G_{\text{solv}}$) al nivel de teoría PB-B3LYP/LACVP*+ y energías libres de Gibbs en disolución (ΔG_{dion}) referidas a los correspondientes reactivos en kcal/mol.....	141

Capítulo 1

Introducción

1.1. Química Organometálica en medio acuoso

En la última década del siglo XX surgió el interés por diseñar compuestos y procesos químicos que reduzcan o eliminen la generación y el uso de sustancias químicas peligrosas para la salud humana y el medio ambiente.¹ Una forma de hacer una química menos contaminante consiste en buscar alternativas al uso de disolventes orgánicos ya que frecuentemente se utilizan como medio de reacción en muchos procesos químicos e incluso también físicos. Actualmente, se está trabajando en varias líneas de investigación: sistemas reactivos “sin disolvente”, inmovilización de disolventes, líquidos iónicos, disolventes bifásicos y disolventes inocuos y renovables (CO₂ y H₂O).^{2, 3}

La utilización del agua como medio de reacción es la alternativa clásica a los disolventes orgánicos. El agua es barata, abundante e inocua, pero además posee muchas propiedades físicas y químicas únicas: rango de temperaturas amplio en el que permanece en estado líquido, constante dieléctrica alta, enlaces de hidrógeno extensos, capacidad calorífica alta y solubilidad óptima de oxígeno para mantener

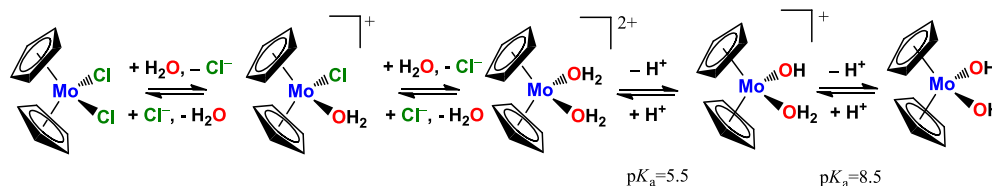
QUÍMICA ORGANOMETÁLICA EN MEDIO ACUOSO

formas de vida acuática. A pesar de estas ventajas potenciales, el agua no se ha utilizado como disolvente en Química Organometálica durante muchos años porque los organoderivados de metales alcalinos y alcalinotérreos y de otros metales como Al, Zn, etc., con un fuerte carácter carbaniónico del grupo orgánico unido al centro metálico ($R^{\delta-}$), muestran una extremada sensibilidad frente a agua y oxígeno que conduce a la formación rápida del correspondiente hidrocarburo R-H.⁴ Como la química de esos metales es previa a la de la mayor parte de los metales de transición, el hecho experimental descrito anteriormente supuso una rémora en el desarrollo de la Química Organometálica en disolución acuosa. Hoy en día, sin embargo, se sabe que muchos compuestos organometálicos de metales de transición no son tan reactivos con agua y, de hecho, son perfectamente compatibles con entornos acuosos ya que la hidrólisis de sus enlaces metal-carbono está cinéticamente desfavorecida. Gracias a sus orbitales *d* accesibles, los metales de transición pueden interaccionar de forma selectiva con orbitales nucleofílicos (π) y electrofílicos (π^*) blandos de alquinos, olefinas y arenos, pero no con grupos nucleofílicos duros que pueden estar presentes en cualquier concentración en disolución acuosa.⁵ Esta propiedad es la responsable de la extensa y amplia familia de transformaciones químicas en fase acuosa que tienen lugar en presencia de metales de transición. Estos procesos organometálicos incluyen oxidaciones, reducciones y reacciones de formación y rotura de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.⁴⁻⁶

Entre otros compuestos organometálicos solubles en agua, los complejos de Mo(IV) llamados molibdocenos (Cp_2MoX_2 ; Cp=ciclopentadienilo o $\eta^5-C_5H_5$, X=haluro o pseudohaluro) y de Pd(II) ($[Pd(OH_2)_4]^{2+}$ y otros derivados) han demostrado ser eficientes a la hora de catalizar, en medios acuosos, reacciones orgánicas de gran importancia como la hidrólisis de ésteres, la hidratación de nitrilos, etc.^{7, 8}

La química acuosa del Cp_2MoCl_2 ha recibido mucha atención con el fin de investigar tanto su posible uso como agente antitumoral⁹⁻¹¹ como sus propiedades catalíticas en síntesis orgánica y procesos de polimerización.^{8, 12-14} Estudios experimentales sobre la química de coordinación entre Cp_2MoCl_2 y diferentes

modelos de ADN (ácido desoxirribonucleico) permitieron proponer las especies y equilibrios recogidos en el Esquema 1.1.¹⁵ Los resultados obtenidos indican que la hidrólisis del Cp_2MoCl_2 comienza con la sustitución en dos etapas de sus dos ligandos Cl^- por las respectivas moléculas de agua para dar el molibdoceno catiónico diacuio $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH}_2)_2]^{2+}$. A continuación, este complejo se desprotona en sucesivas etapas a valores de $\text{p}K_a$ 5.5 y 8.5, que se han asignado, respectivamente, a la formación del molibdoceno catiónico monoacuio $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ y del molibdoceno neutro $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})_2]$.¹⁵ En consecuencia, se cree que $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ es la especie dominante a pH fisiológico y, por tanto, la especie activa en las transformaciones químicas catalizadas o mediadas por Cp_2MoCl_2 en agua. Un estudio teórico reciente llevado a cabo en nuestro laboratorio ha confirmado este hecho, pero también ha revelado el papel reactivo de la especie $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$.¹⁶ La presencia de un lugar de coordinación abierto y un ligando hidroxilo interno en estos hidroxocomplejos favorece significativamente la efectividad de los molibdocenos acuosos en los procesos orgánicos que cataliza.



Esquema 1.1. Equilibrio entre varios molibdocenos en disolución acuosa.

El interés real por los acuocomplejos de Pd(II) no ha surgido hasta hace una década puesto que durante muchos años se ha ignorado su naturaleza y propiedades.⁷ La química acuosa de estos compuestos viene determinada por la labilidad del enlace Pd-OH₂ como consecuencia de la unión entre una base dura, H₂O, y un ácido blando, Pd(II). El papel del ligando acuoso en estos complejos es, en muchos casos, el de un ligando fácilmente reemplazable, aunque también se han descrito situaciones en las que se comporta como un ácido ya que el acuocomplejo se transforma en un hidroxocomplejo. Entre las aplicaciones más importantes de los acuocomplejos de Pd(II) cabe destacar su uso como intermedios de reacción en

la síntesis de otros complejos y como catalizadores.⁷ Pueden distinguirse dos grupos de aplicaciones catalíticas. Por un lado, se ha constatado que los complejos de Pd(II) tales como $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ (en=etilendiamina), $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ (dien=dietilentriamina), $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{dtcol})]^{2+}$ (dtcol=1,5-ditiociclooctan-3-ol), $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{MetOMe})]^{2+}$ (MetOMe=metionina metil éster), etc. juegan un papel relevante en la síntesis de compuestos químicos a juzgar por el elevado número de procesos que se han venido reportando en la literatura científica: hidratación de nitrilos y urea, carbonilación de alcoholes, hidroesterificación de dienos, hidroaminación de olefinas, oxidación aeróbica de alcoholes, metoxycarbonilación de eteno, polimerización de etil vinil éter, etc.^{7, 17, 18} Por el otro lado, hay también un interés creciente por la utilización de los complejos de Pd(II) citados anteriormente y de otros como $[\text{Pd}(\text{dppe})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ (dppe=1,2-bis(difenilfosfino)etano), $[\text{Pd}(\text{bpy})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ (bpy=2,2'-bipiridilo), etc. en la rotura de péptidos y proteínas debido a la eficacia y la selectividad ajustable mostradas en condiciones experimentales moderadas en esos procesos bioquímicos.^{7, 19-36}

1.1.1. Reacciones catalizadas por molibdocenos acuosos

La reactividad de los molibdocenos en medio acuoso ha sido muy investigada experimentalmente en las dos últimas décadas.^{8, 9, 12, 14, 37-48} Estos complejos organometálicos catalizan de forma eficiente una variedad de reacciones orgánicas: intercambio H/D en alcoholes,^{39, 40, 42} hidrogenación de olefinas,⁸ hidratación de nitrilos,^{12, 14, 43, 44, 46, 47} oxidación de monóxido de carbono,⁴⁴ hidrólisis de éteres,⁴⁴ ésteres de ácidos carboxílicos,^{12, 44} y diversos organofosfatos,^{12, 37, 38, 41, 44, 45, 48} etc. En esta Tesis, hemos centrado nuestra atención en tres de estos procesos: hidratación de nitrilos, oxidación de monóxido de carbono e hidrólisis de ésteres.



Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

La hidratación de nitrilos, ecuación (1.1), es una reacción interesante porque los productos resultantes, las amidas, son muy utilizados como intermedios de reacción tanto en síntesis orgánica^{49, 50} como en un buen número de aplicaciones industriales⁵¹⁻⁵⁴ y farmacéuticas.^{55, 56} Por ejemplo, la producción actual a gran escala de las amidas acrilamida, nicotinamida y 5-cianovaleramida está precisamente basada en esta reacción.^{53, 57-59} La conversión de nitrilos a amidas es un proceso lento en ausencia de catalizadores. Los métodos convencionales de catálisis basados en la utilización de ácidos y bases ofrecen serias desventajas, lo que ha favorecido el desarrollo de otras estrategias. Entre ellas, el uso de catalizadores organometálicos ha experimentado un auge significativo en los últimos años.^{14, 60-63} Los molibdocenos acuosos $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$, $[\text{C}_2(\text{CH}_3)_4\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ y $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ ($\text{Cp}' = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{CH}_3$) han demostrado ser muy selectivos como catalizadores en la hidratación de nitrilos, ya que actúan preferentemente sobre el enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo y no sobre el grupo orgánico unido al $\text{C}\equiv\text{N}$.^{12, 43, 44, 47} La reacción de hidratación es sencilla, y en la mayoría de los casos no tiene lugar la subsiguiente hidrólisis de la amida. Los estudios realizados con el complejo $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ indican que los molibdocenos son más reactivos frente a nitrilos que contienen sustituyentes que aumentan la carga positiva del carbono del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.^{12, 43, 44, 47} Por ejemplo, la sustitución de uno de los hidrógenos del grupo metilo del propionitrilo por el hidroxilo, un grupo aceptor de densidad electrónica, hace que la velocidad de hidratación aumente desde $8.0 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{h}^{-1}$ para el propionitrilo hasta $9.4 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1}\text{h}^{-1}$ para el 3-hidroxiopropionitrilo a una temperatura de 43°C y con un rendimiento del 100% en ambos casos.⁴⁷ Un efecto contrario se ha encontrado cuando se alarga la cadena carbonada del sustituyente unido al enlace nitrílico. Por ejemplo, la velocidad de hidratación del propionitrilo es aproximadamente 1.6 veces menor que la del acetonitrilo.⁶⁴



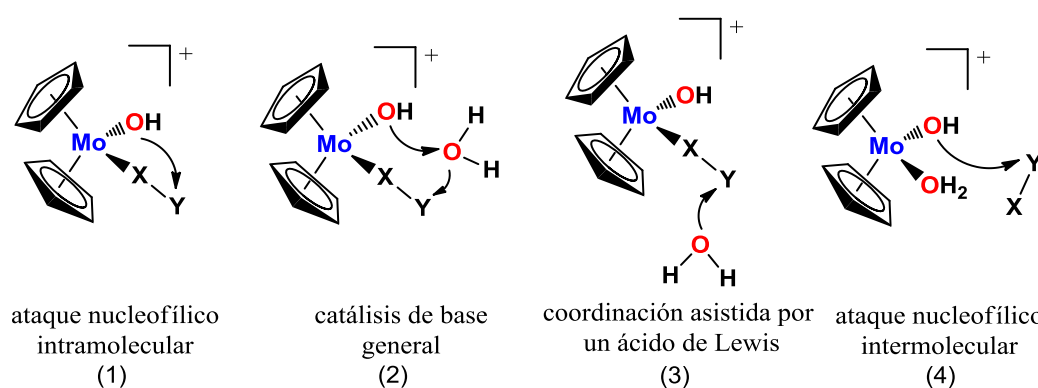
QUÍMICA ORGANOMETÁLICA EN MEDIO ACUOSO

La oxidación de monóxido de carbono para dar dióxido de carbono e hidrógeno, ecuación (1.2), está presente en muchas aplicaciones industriales importantes como el gas de escape de combustión, el desarrollo de dispositivos de detección de CO, la limpieza de gas combustible o la mejora de la eficacia de los láseres de CO₂.^{65, 66} Esta transformación química está además relacionada con la reacción de desplazamiento de gas de agua (WGSR, *Water-Gas Shift Reaction*), que se utiliza comercialmente en la síntesis de amoníaco y productos petroquímicos.⁶⁷⁻⁷¹ La oxidación de CO en presencia de [Cp'₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ mostró un rendimiento de un 30% en 1 h a 80 °C y 1 atm de presión de CO.⁴⁴ Este catalizador es un buen modelo de los que frecuentemente se utilizan en reacciones WGSR,^{67-69, 72, 73} de ahí también el interés por la catálisis en presencia de molibdocenos.⁴⁴ A través de técnicas NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*), MS (*Mass Spectroscopy*) e IR (*Infrared*) se ha podido detectar el producto de reacción, el hidrucomplejo [Cp'₂MoH(CO)]⁺, pero no los intermedios de reacción, por lo que no se sabe muy bien el papel que juega el catalizador de Mo en estos procesos oxidativos.⁴⁴



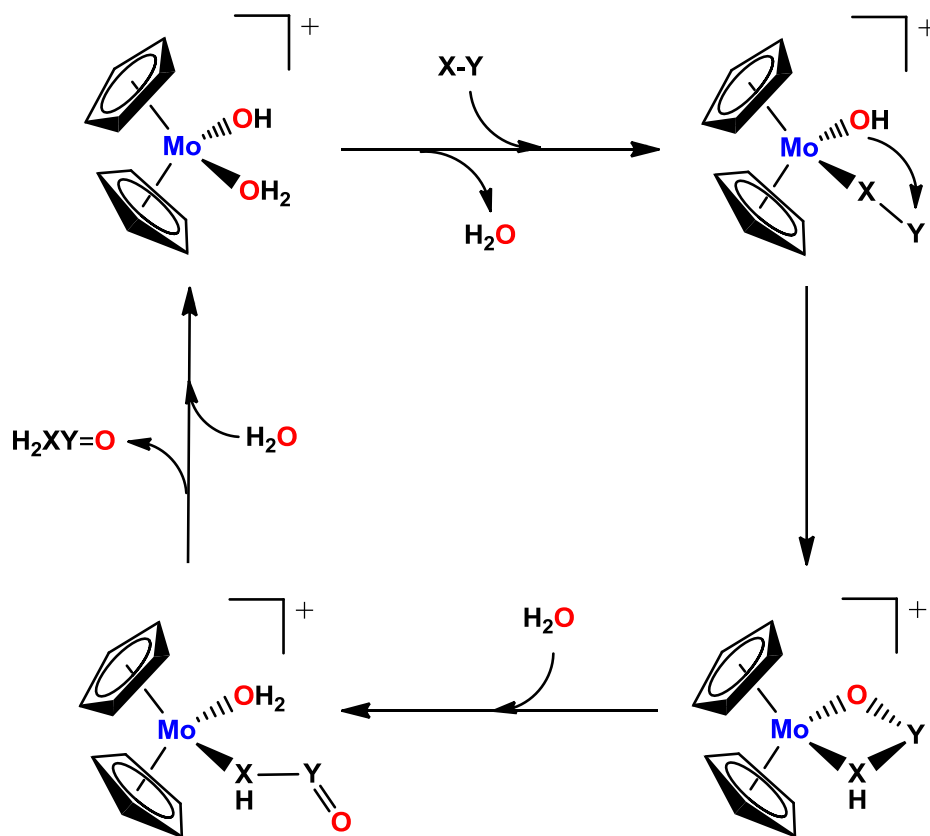
La hidrólisis de ésteres de ácidos carboxílicos, ecuación (1.3), es otra reacción de enorme interés por su participación en muchos procesos químicos,⁷⁴⁻⁷⁹ bioquímicos^{74, 76, 77, 79-81} e industriales.⁸²⁻⁸⁵ Al igual que los nitrilos, los ésteres de ácidos carboxílicos no se hidrolizan fácilmente en medio acuoso neutro por lo que se han diseñado numerosos catalizadores organometálicos.^{12, 44, 86-98} Varios estudios experimentales han revelado que los molibdocenos [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺, [C₂(CH₃)₄Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ y [Cp'₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ hidrolizan ésteres carboxílicos a sus respectivos alcoholes y ácidos carboxílicos en disolución acuosa.^{12, 44} Por ejemplo, se ha encontrado que la constante de velocidad de *pseudo*-primer orden de la hidrólisis de un éster no activado como el acetato de etilo es $7.6 \pm 0.9 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ a 65 °C y pH 7.1 en presencia de [Cp'₂Mo(OH)(OH₂)]⁺.⁴⁴ Este valor indica un aumento significativo ($\sim 10^6$) de la velocidad de hidrólisis comparada con

la del acetato de etilo en ausencia del catalizador a pH neutro.⁹⁹ Los molibdocenos acuosos son útiles para catalizar la hidrólisis de ésteres carboxílicos porque se enlazan a grupos carbonilo de forma efectiva. Esto es debido a la presencia de un ligando lábil (H_2O), que puede ser fácilmente reemplazado por el grupo carbonilo del éster entrante, y de un ligando hidroxilo a pH neutro, que puede facilitar la hidrólisis al actuar como una base general o como un nucleófilo interno. La disminución del pH de la disolución conducirá a la protonación del ligando hidroxilo haciendo menos efectiva la base o el nucleófilo.⁴⁴



Esquema 1.2. Estructuras representativas de las propuestas mecanísticas experimentales sugeridas para la catálisis por molibdocenos de diversos procesos orgánicos en medio acuoso.

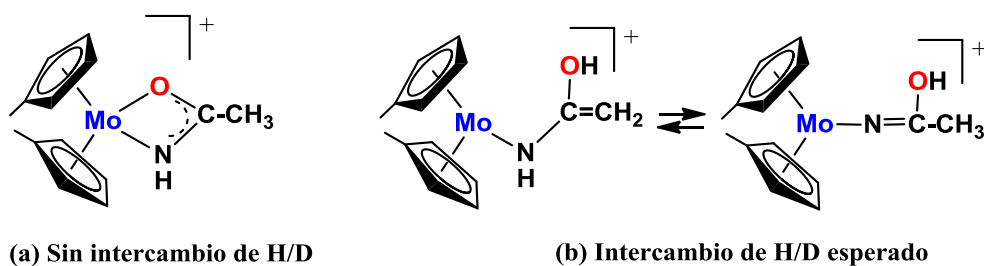
Cuatro mecanismos de reacción han sido propuestos experimentalmente para explicar el papel catalítico de los molibdocenos acuosos en las reacciones mencionadas anteriormente (véase Esquema 1.2): (1) ataque nucleofílico intramolecular, (2) catálisis de base general, (3) coordinación asistida por un ácido de Lewis y (4) ataque nucleofílico intermolecular.^{8, 44} El primero de estos consiste en el ataque nucleofílico del ligando hidroxilo al sustrato coordinado al centro metálico del complejo. En el segundo, una molécula de agua externa que está interaccionando con el ligando hidroxilo es el nucleófilo que ataca al sustrato coordinado al centro metálico. El tercer mecanismo es análogo al anterior pero se diferencia de él en que el nucleófilo agua no está interaccionado con el ligando hidroxilo. La cuarta propuesta mecanística sugiere el ataque del ligando hidroxilo del catalizador al sustrato no coordinado al fragmento metálico.



Esquema 1.3. Mecanismo general propuesto para el ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo en la catálisis por molibdocenos de diferentes sustratos orgánicos (X-Y). A modo de ejemplo se recoge el caso del complejo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

Se cree que el ataque nucleofílico intramolecular es el mecanismo operativo en este tipo de procesos organometálicos.^{8, 43, 44} De acuerdo con la propuesta experimental para este mecanismo (véase Esquema 1.3), el proceso comenzaría con la sustitución del ligando acuoso del complejo catalíticamente activo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ por el sustrato (X-Y en Esquema 1.3). En la siguiente etapa, se produciría el ataque del ligando hidroxilo al sustrato coordinado al centro metálico del molibdoceno que daría lugar a la formación de un intermedio metalocíclico de cuatro miembros. Después, tendría lugar la apertura del metalociclo por la adición de agua del medio de reacción seguida de la formación del correspondiente producto con la consiguiente recuperación del catalizador. Esta propuesta

mecanística está basada, principalmente, en hechos experimentales procedentes del estudio de la catálisis por molibdocenos de la hidratación de nitrilos y la hidrólisis de ésteres carboxílicos.^{43, 44} Por una parte, en la hidratación de nitrilos, la ausencia de un intercambio H/D en el átomo de carbono α del ligando nitrilo, el átomo de carbono más próximo al grupo $C\equiv N$, se ha atribuido a que la reacción transcurre por medio de un intermedio cíclico tensionado de tipo η^2 -amidato (véase Esquema 1.4(a)), análogo al mostrado en el Esquema 1.3, que sólo puede formarse como consecuencia del ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo al carbono del enlace $C\equiv N$.^{8, 43}



Esquema 1.4. Intercambio de H/D predicho en los mecanismos propuestos experimentalmente para la hidratación de nitrilos en presencia de molibdocenos. A modo de ejemplo, se ha recogido el caso del acetonitrilo.

Los mecanismos de catálisis de base general y coordinación asistida por un ácido de Lewis fueron descartados porque transcurren a través de intermedios en los que sí podría tener lugar un intercambio H/D (véase Esquema 1.4(b)). Por último, el mecanismo de ataque nucleofílico intermolecular se consideró poco probable porque los nitrilos no coordinados (es decir, no activados) son poco electrófilos, lo que no favorece mucho el ataque del ligando hidroxilo.⁴⁴ Por otra parte, en la hidrólisis del acetato de norbornenilo en presencia de $[Cp'_2Mo(OH)(OH_2)]^{+44}$ pudo detectarse experimentalmente la presencia de un metalociclo de cuatro miembros parecido al del Esquema 1.3, pero en el que una parte del sustrato, el grupo alcoholico, ya se ha dissociado del complejo organometálico. A pesar de estos hechos, es interesante

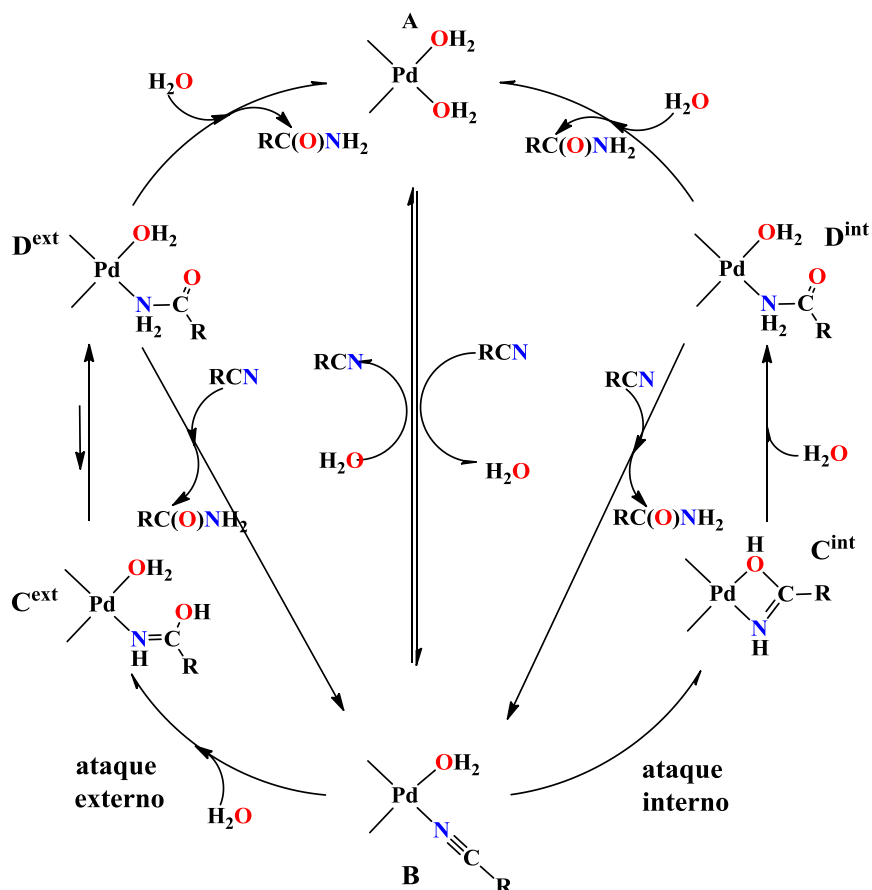
mencionar que en más de una ocasión, se ha incidido en que el mecanismo de catálisis de base general también podría ser operativo en las transformaciones químicas catalizadas por molibdocenos,^{44, 47} lo que deja una cierta duda sobre el mecanismo de estos procesos organometálicos.

Tampoco está claro cuál es la etapa determinante de la velocidad de reacción del mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular. Así, se ha propuesto que el ataque del ligando hidroxilo al carbono carbonílico del sustrato es la etapa más lenta basándose en que la formación del metalociclo de cuatro miembros es la responsable de que no se haya encontrado reacción de hidrólisis de amidas en presencia de molibdocenos.⁴⁴ Sin embargo, hay estudios experimentales sobre la hidrólisis de ésteres en presencia de complejos de Cu(II) que apuntan a que la etapa determinante podría ser la formación de este intermedio cíclico o bien la etapa posterior, es decir, la rotura del mismo.⁸⁶

1.1.2. Reacciones catalizadas por acuocomplejos de Pd(II)

Al igual que los molibdocenos, los acuocomplejos de Pd(II) han sido muy utilizados como catalizadores en un amplio y variado número de reacciones orgánicas implicadas en la síntesis de otros compuestos químicos.⁷ En particular, se ha encontrado experimentalmente que los acuocomplejos de Pd(II) $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{Met-OMe})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{dtcol})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{dtod})\text{Cl}_2]^{2+}$ y $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{dtod})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ (dtod=3,6-ditiooctano-1,8,diol) catalizan de forma selectiva la conversión de nitrilos en las correspondientes amidas (ecuación (1.1)).^{17, 18}

En cuanto al mecanismo de reacción (véase Esquema 1.5), se ha propuesto¹⁷ que la catálisis por acuocomplejos de Pd(II) comienza con la sustitución de un ligando acuo por una molécula de nitrilo en el catalizador de paladio (**A**) para dar el complejo correspondiente (**B**), seguida del ataque de un ligando acuo al nitrilo



Esquema 1.5. Propuesta mecanística experimental para la hidratación de nitrilos catalizada por acuo complejos de Pd(II).

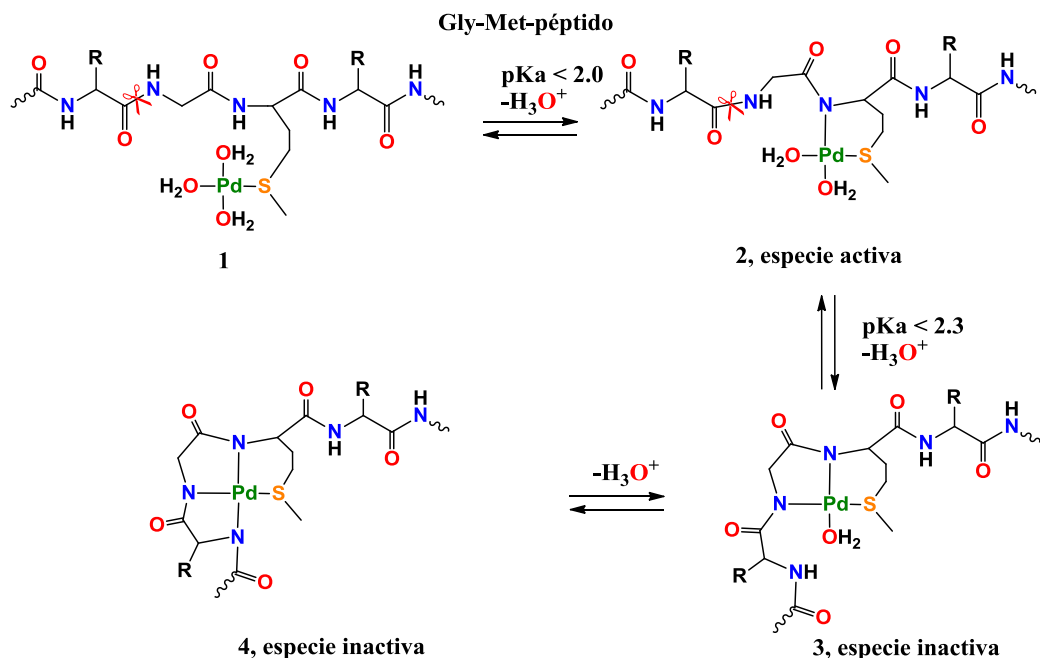
coordinado al Pd. Esto puede ocurrir tanto de forma interna por medio de un ligando acuo para formar un complejo iminol bidentado (C^{int}) o de forma externa a través de una molécula de agua del disolvente para dar un complejo iminol monodentado (C^{ext}). En la siguiente etapa, a lo largo de estas dos vías de reacción, tiene lugar la formación del ligando amida (D^{int} o D^{ext}). Después, se produce la eliminación de este ligando debido a la entrada de otra molécula de agua de manera que se recupera el catalizador **A** o, alternativamente, como consecuencia de la adición de otra molécula de nitrilo que conduce a **B**. Los experimentos cinéticos realizados no han permitido discernir si el nucleófilo es una molécula de agua del disolvente o un ligando acuo. No obstante, sí que se ha podido confirmar la presencia de un intermedio de tipo iminol mediante experimentos $^1\text{H-NMR}$, aunque se duda acerca de su estructura.¹⁷ Además de esto, se especuló con la posible implicación del ligando hidroxilo como nucleófilo, frecuentemente invocado en la mayoría de las

reacciones de hidratación de nitrilos en presencia de complejos organometálicos, pero se descartó en el caso de los acuocomplejos de Pd(II) ya que el ligando acuo no puede desprotonarse en las condiciones experimentales utilizadas de pH bajos ($2.0 < \text{pH} < 3.0$).¹⁷

Dos cuestiones pueden objetarse a la propuesta mecanística experimental recogida en el Esquema 1.5. En primer lugar, el ataque nucleofílico del ligando acuo para formar el metalociclo C^{int} está fuertemente penalizado por la unión de dicho ligando al centro metálico que provoca una disminución significativa de su poder nucleofílico. En segundo lugar, si bien tanto el ligando hidroxilo como una molécula de agua externa son nucleófilos potenciales en la hidratación de nitrilos, la actuación del agua como nucleófilo sólo pudo ser confirmada en dos estudios teóricos recientes sobre la hidratación catalítica de acetonitrilo y cianohidrininas por complejos de Rh(I)¹⁰⁰ y Ru(II),¹⁰¹ respectivamente. En ambos casos, una molécula de agua del disolvente ataca al ligando nitrilo a la vez que uno de sus hidrógenos interacciona con un ligando funcionalizado del complejo, lo que sugiere que el agua debe estar activada para poder actuar como nucleófilo en este tipo de reacciones catalizadas por complejos de metales de transición.

Los acuocomplejos de Pd(II) también han demostrado ser muy útiles en la rotura de enlaces amida en péptidos y proteínas.^{19-30, 32-36, 102} En particular, el complejo $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ ha sido muy investigado por su gran efectividad en este tipo de procesos.^{28, 30, 31} Así, se ha encontrado que promueve la rotura hidrolítica regioselectiva de los enlaces **Gly~Gly** y **Gly~Pro** en secuencias peptídicas de tipo **Gly~Gly-Met (Gly~Gly-His)** y **Gly~Pro-Met (Gly-Pro-His)**, respectivamente.^{27, 30, 31} Se cree que estos procesos comienzan con la complejación del péptido por medio del anclaje espontáneo del ión metálico a los átomos de azufre o de nitrógeno de las cadenas laterales de los residuos metionina (Met) o histidina (His), respectivamente (véase **1** en Esquema 1.6 para el caso de la Met). Después, el ión Pd(II) desprotona el grupo amida secundario y se enlaza al átomo de nitrógeno del anión amidato resultante dando lugar a un complejo hidrolíticamente activo (**2** en

Esquema 1.6).^{28, 30, 31} Desde el punto de vista experimental no se ha podido discernir si el nucleófilo responsable de la rotura peptídica es un ligando acuo o una molécula de agua del disolvente (transformación 2 → 3 en Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Enlace del ión Pd(II) a la cadena lateral del residuo Met seguido de la coordinación por etapas de los grupos NH desprotonados en el esqueleto peptídico *upstream* desde el punto de anclaje.

La sustitución de $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ por los complejos *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ y $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ en la hidrólisis catalítica del oligopéptido Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly~Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala a pH 1.8 ha puesto de manifiesto que los cuatro complejos anteriores presentan la misma regioselectividad pero distinta velocidad de reacción.²⁷ Según las constantes cinéticas experimentales obtenidas, los complejos en los que el Pd(II) está unido a ligandos lábiles como $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ y $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ son más reactivos que los que contienen ligandos aniónicos como $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ o bidentados como *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$. No hay todavía una interpretación satisfactoria a estos hechos. Así, por ejemplo, la ralentización inicial observada experimentalmente en la hidrólisis del péptido catalizada por *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ comparada con la del mismo proceso catalizado por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ ha sido atribuida a un desplazamiento relativamente lento del ligando en por los

átomos donores de azufre y nitrógeno del residuo Met.²⁷ Sin embargo, se ha propuesto también que la mayor labilidad de las moléculas de agua coordinadas al centro metálico haría que los ligandos acuo fueran inicialmente reemplazados por el péptido en el complejo $cis\text{-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ para formar así el correspondiente $cis\text{-}[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ (Pep=péptido). Después, tras una sustitución relativamente lenta del ligando en por agua en un proceso asistido por un disolvente con carácter ácido, el ión Pd(II) podría escindir el enlace peptídico susceptible a la rotura.²⁷

1.2. Estudios teóricos previos

Desde el punto de vista teórico, la reactividad de molibdocenos acuosos frente a nitrilos, monóxido de carbono y ésteres carboxílicos ha sido escasamente investigada. Cabe citar aquí sólo una investigación sobre el mecanismo de hidratación de los nitrilos lactonitrilo y 3-hidroxipropionitrilo.⁶⁴ En este trabajo únicamente se discuten algunos intermedios de reacción implicados en el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular, pero no se han considerado estados de transición ni tampoco efectos del disolvente que tengan en cuenta la relajación geométrica de las especies localizadas en disolución acuosa. Además de esto, un estudio teórico detallado debería explorar todas las rutas mecanísticas posibles con vistas a obtener un conocimiento más completo de estos procesos reactivos. En consecuencia, quedan hechos experimentales relacionados con la reactividad de estos complejos que no tienen aún una interpretación satisfactoria. Por ejemplo, el mecanismo general de ataque nucleofílico intramolecular mostrado en el Esquema 1.3, frecuentemente utilizado para explicar la mayor parte de los procesos catalizados por molibdocenos, no ha podido ser corroborado. La labilidad de los ligandos acuo e hidroxilo en estos complejos ha impedido una confirmación desde el punto de vista experimental.⁴⁴ Las evidencias sobre la detección de complejos η^2 -amidato y otros similares en el caso de ésteres carboxílicos no parece ser suficiente para apoyar la propuesta mecanística mencionada, puesto que se ha indicado que el ligando hidroxilo pudiera estar actuando directamente sobre el sustrato o bien indirectamente a través de una molécula de agua del disolvente.^{44, 64}

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

En presencia de complejos organometálicos diferentes de los molibdocenos, hay también pocos estudios de reactividad químico-cuántica. Por un lado, se ha investigado el mecanismo de la hidratación de nitrilos catalizada por complejos de Zn(II),¹⁰³ Rh(I),¹⁰⁰, Ru(II),¹⁰¹ y Fe(III).¹⁰⁴ En los tres primeros casos se pone de manifiesto que una molécula de agua de disolvente debe perder uno de sus hidrógenos, por medio de la interacción con otros centros nucleofílicos del complejo, para poder atacar al carbono del enlace C≡N del nitrilo y así evolucionar hacia la formación de la amida correspondiente. En el caso del Fe(III), un oxígeno cargado negativamente del complejo utilizado para modelizar la enzima hidratasa de nitrilo es el nucleófilo que ataca al carbono nitrílico. El agua del disolvente sólo aparece en la última parte del mecanismo para facilitar la formación de la amida y así recuperar el catalizador. Por otro lado, se ha estudiado el mecanismo de la hidrólisis de ésteres en presencia de complejos de Zn(II)⁹⁸ e iones vanadato.¹⁰⁵ Aunque ambos estudios son muy detallados, el primero de ellos no tiene en cuenta el efecto del disolvente que puede ser importante en estos medios de reacción acuosos. En el caso del Zn(II), el ligando hidroxilo es el que actúa como nucleófilo al atacar al carbono carbonílico del éster acetato de metilo. En la investigación mecanística realizada con el catalizador de vanadio, uno de los oxígenos cargados negativamente que está unido al centro metálico ataca al carbono carbonílico del acetato de *p*-nitrofenilo. En este estudio, se constata además el papel relevante que juegan las moléculas explícitas de agua del disolvente.

El estudio teórico de la reactividad de acuocomplejos de Pd(II) es también limitada y mayormente se ha centrado sobre la hidrólisis de péptidos. Después de unas primeras investigaciones en las que se dan algunas pautas acerca del mecanismo de este tipo de procesos,^{26, 32, 106} se han publicado dos estudios recientes que abordan en detalle el mecanismo de la hidrólisis de péptidos catalizada por acuocomplejos de Pd(II).^{107, 108} Uno de ellos estudia la catálisis por [Pd(OH₂)₄]²⁺ de la hidrólisis regioselectiva de los oligopéptidos Ace-Ala-Lys-Tyr-**Gly~Gly-Met**-Ala-Ala-Arg-Ala y Ace-Gly-Gly-Ala-**Gly~Pro-Met**-Ala-Ala-Arg-Gly mediante simulaciones de dinámica molecular y cálculos mecano-cuánticos.¹⁰⁷ Los resultados de este estudio confirman la sugerencia experimental de que sólo los

complejos $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$, en los que el enlace peptídico escindible tiene una conformación *trans*, poseen la estructura y estabilidad adecuadas para ser hidrolíticamente activos. Además, revelan el papel clave que juegan tanto el entorno de di-coordinación Pd-Pep como una de las moléculas de agua enlazada al paladio durante la reacción de hidrólisis. La otra investigación se centra en la rotura hidrolítica de los sistemas peptídicos **Gly~Met-Met**, **Sar~Met-Met**, **Pro~Met-Met** y **Pro~His-Met** por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$.¹⁰⁸ Se hace uso de cálculos químico-cuánticos, pero no de simulaciones de dinámica molecular. Además, el oligopéptido considerado en los cálculos está modelizado por tres aminoácidos y siempre se parte de la conformación *trans* del complejo hidrolíticamente activo. A pesar de esto, las barreras energéticas obtenidas para la hidrólisis de los enlaces peptídicos investigados están en consonancia con los datos experimentales medidos a 60 °C y pH 2.0, y, en concreto, confirman que **Pro~Met** sea el enlace que se hidroliza antes.

1.3. Planteamiento y objetivos del presente trabajo

El estudio teórico de la reactividad química de molibdocenos acuosos y acuocomplejos de paladio(II) hacia los diversos sustratos orgánicos seleccionados en esta Tesis tiene por objeto determinar los mecanismos moleculares de estos procesos reactivos y racionalizar los datos experimentales disponibles en términos de propiedades electrónicas y estructurales. La información obtenida ayudará también a aumentar nuestro conocimiento de las propiedades catalíticas de los distintos tipos de complejos con el objeto de diseñar catalizadores y/o procesos organometálicos más eficientes y menos contaminantes. Para llevar a cabo esto, se requiere un conocimiento profundo de los procesos reactivos que no puede ser obtenido sólo mediante técnicas experimentales. La Química Computacional ha evolucionado hasta el punto de que, hoy en día, no se duda, prácticamente, de que sus métodos son adecuados y vitales para racionalizar en detalle los procesos catalíticos.

Dentro del marco de los objetivos señalados anteriormente, investigamos el mecanismo de la catálisis por el molibdoceno $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ en disolución

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

acuosa de la hidratación de acrilonitrilo, la oxidación de monóxido de carbono y la hidrólisis de acetato de etilo. En la primera de estas tres reacciones analizamos además el efecto de varios sustituyentes sobre la velocidad de hidratación de nitrilos. Estudiamos también la hidratación de acrilonitrilo en presencia del catalizador $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ así como el efecto de la sustitución de este complejo de Pd(II) por *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ y $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ en la hidrólisis de la secuencia peptídica **Gly~Gly-Met**.

Capítulo 2

Métodos de la Química Computacional

La Química Computacional es una parte de la Química Teórica que tiene por objeto la resolución de problemas químicos mediante la creación y/o utilización de programas informáticos. Ésta tiene aplicaciones en diversos campos de la Ciencia tales como Química, Bioquímica, Física, Ciencia de los Materiales, Biología, Medicina, Farmacia, etc., así como en Ingeniería Ambiental. La Química Computacional investiga la estructura de las moléculas en su sentido más amplio, desde descripciones electrónicas hasta estudios sobre la naturaleza del enlace químico, pasando por la interpretación, caracterización y predicción de sus geometrías, energías y funciones de onda, entre otras características estructurales. Para ello, se apoya tanto en métodos teóricos de Química Cuántica, Mecánica Molecular, Dinámica Molecular, etc., como en técnicas gráficas de representación molecular.¹⁰⁹⁻¹¹¹

La utilización de los métodos de la Química Computacional en Química Organometálica ha ido creciendo notablemente a lo largo de los últimos años. En general, al igual que en otras disciplinas químicas, las investigaciones teóricas se

vienen utilizando para racionalizar hechos experimentales que no están bien comprendidos. Sin embargo, las mejoras alcanzadas tanto en el desarrollo e implementación computacional de los métodos teóricos como en la potencia de cálculo de los ordenadores modernos han abierto el camino a que también pueda ser posible utilizar la Química Computacional con fines predictivos.¹¹² En esta Tesis, se ha llevado a cabo un estudio teórico del mecanismo de varios procesos orgánicos catalizados por molibdocenos y acuo complejos de Pd(II), por lo que se recoge, a continuación, una descripción resumida de los métodos de la Química Computacional que se han utilizado. Los resultados de su aplicación a los procesos estudiados pueden ser importantes no sólo en la interpretación y racionalización de las observaciones experimentales ya reportadas en la literatura científica, sino también a la hora de diseñar nuevos catalizadores o posteriores experimentos más eficientes y/o benignos con el medio ambiente.

2.1. Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

La evolución temporal del estado de un sistema no perturbado según la Mecánica Cuántica viene dada por la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, que tiene la forma

$$\hat{H}\Psi(x_1, x_2, \dots, x_p; t) = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \Psi(x_1, x_2, \dots, x_p; t) \quad (2.1)$$

siendo \hat{H} el Hamiltoniano molecular (un operador asociado con la energía), $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_p; t)$ la función de onda o función de estado, que especifica por completo el estado de un sistema y que depende de las coordenadas de todas las partículas que forman el sistema (x_1, x_2, \dots, x_p) y del tiempo (t) , y $\hbar = h / 2\pi$ donde h es la constante de Planck. La función de onda contiene toda la información que puede determinarse acerca del sistema y es de tipo probabilística. Concretamente, el cuadrado del módulo de la función de onda da la densidad de probabilidad de

encontrar las partículas que componen el sistema en una cierta región del espacio en un instante de tiempo.

Si \hat{H} no depende explícitamente del tiempo, existen soluciones a la ecuación (2.1) que describen estados del sistema caracterizados por el hecho de que sus propiedades físicas permanecen invariantes respecto al tiempo (estados estacionarios) y, por tanto, la función de onda puede factorizarse en una componente espacial y otra temporal.¹¹³

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_p; t) = \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) f(t) \quad (2.2)$$

La sustitución de la expresión (2.2) en (2.1) conduce a:

$$f(t) \hat{H} \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) = i\hbar \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) \frac{\partial}{\partial t} f(t) \quad (2.3)$$

Aplicando ahora el método de separación de variables¹¹³ llegamos a que

$$\frac{\hat{H} \psi(x_1, x_2, \dots, x_p)}{\psi(x_1, x_2, \dots, x_p)} = \frac{i\hbar}{f(t)} \frac{\partial}{\partial t} f(t) = E \quad (2.4)$$

y, por tanto:

$$\hat{H} \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) = E \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) \quad (2.5)$$

$$f(t) = e^{-\frac{iEt}{\hbar}} \quad (2.6)$$

La ecuación (2.5) es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo en donde E es la energía del sistema y $\psi(x_1, x_2, \dots, x_p)$ es la función de onda independiente del tiempo o también llamada función de onda del estado estacionario. La ecuación (2.6) proporciona la expresión de la parte de la función

de onda dependiente del tiempo que es únicamente un factor de fase. Por consiguiente, la función

$$\Psi(x_1, x_2, \dots, x_p; t) = \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) e^{-\frac{i}{\hbar}Et} \quad (2.7)$$

corresponde a un estado estacionario ya que su densidad de probabilidad en el espacio es independiente del tiempo y las funciones $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_p; t) = \psi(x_1, x_2, \dots, x_p) f(t)$, solución de la ecuación (2.5), permiten conocer el comportamiento físico-químico del sistema dentro del Hamiltoniano molecular independiente del tiempo que consideremos.

2.2. Aproximación Born-Oppenheimer

Para un sistema molecular constituido por N electrones y M núcleos, el Hamiltoniano molecular independiente del tiempo y no relativista viene dado, en unidades atómicas, por la expresión¹¹⁴

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2.8)$$

donde M_A es la relación entre la masa del núcleo A y la masa de un electrón, Z_A es el número atómico del núcleo A , los operadores Laplaciana ∇_i^2 y ∇_A^2 representan la diferenciación con respecto a las coordenadas espaciales del electrón i -ésimo y del núcleo A -ésimo, respectivamente, y r_{iA} , r_{ij} y R_{AB} son las distancias relativas electrón-núcleo, electrón-electrón y núcleo-núcleo, respectivamente.

La resolución de la ecuación de Schrödinger correspondiente implica reexpresar el Hamiltoniano (2.8) en términos de un sistema de referencia fijo en la molécula en vez de en el espacio.¹¹⁵ Para ello, se define el centro de masas de la molécula como origen del nuevo sistema de referencia llegando a que

$$\begin{aligned}\hat{H} &= \hat{T}_n + \hat{V}_{nn} + \hat{H}_e + \hat{H}_{mp} \\ \hat{H}_e &= \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} \\ \hat{H}_{mp} &= -\frac{1}{2M_{tot}} \left(\sum_{i=1}^N \nabla_i \right)^2\end{aligned}\quad (2.9)$$

donde ya se prescinde del operador correspondiente a la traslación del centro de masas. \hat{T}_n y \hat{V}_{nn} son los operadores de energía cinética y potencial asociados al movimiento interno de los núcleos, respectivamente. \hat{H}_e engloba el resto de términos del Hamiltoniano (\hat{T}_e , \hat{V}_{ne} y \hat{V}_{ee}) en el que participan las coordenadas electrónicas \mathbf{r} y que dependen paramétricamente de las coordenadas nucleares \mathbf{R} . \hat{T}_e es el operador de energía cinética asociada al movimiento de los electrones y \hat{V}_{ne} y \hat{V}_{ee} son los operadores de energía potencial núcleo-electrón y electrón-electrón, respectivamente. \hat{H}_{mp} es la polarización de masa en donde M_{tot} es la masa total de la molécula. Este término suele despreciarse ya que está multiplicado por el inverso de M_{tot} en contraste con el término correspondiente a la energía cinética electrónica que está multiplicado por el inverso de la masa de los electrones.

\hat{H}_e permite plantear la ecuación de Schrödinger correspondiente al problema electrónico:

$$\hat{H}_e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \psi_i^e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E_i(\mathbf{R}) \psi_i^e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad i = 1, 2, \dots, \infty \quad (2.10)$$

donde ψ_i^e y E_i son la función de onda electrónica y la energía correspondientes al estado electrónico i -ésimo.

Dado que las funciones ψ_i^e constituyen un conjunto completo y ortonormal, las funciones de onda totales, $\Psi_{TOT}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$, pueden construirse como una

combinación lineal de funciones propias del Hamiltoniano electrónico en la que los coeficientes de dicha combinación son funciones de las coordenadas nucleares.

$$\Psi_{TOT}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \sum_{i=1}^{\infty} \psi_i^e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Theta_i(\mathbf{R}) \quad (2.11)$$

La sustitución de la expresión (2.11) en la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo conduce a:

$$\left(\hat{T}_n + \hat{V}_m + \hat{H}_e \right) \sum_{i=1}^{\infty} \psi_i^e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Theta_i(\mathbf{R}) = E_{TOT} \sum_{i=1}^{\infty} \psi_i^e(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Theta_i(\mathbf{R}) \quad (2.12)$$

Basándonos en el comportamiento ortonormal de las funciones de onda electrónicas, multiplicando por la izquierda por una función de onda electrónica ψ_j^e* e integrando sobre las coordenadas electrónicas, llegamos a un sistema de ecuaciones acopladas que permite obtener Θ_i ¹¹¹

$$\hat{T}_n \Theta_i + \hat{V}_m \Theta_i + E_j \Theta_i + \sum_{i=1}^{\infty} \left\{ 2 \langle \psi_j^e | \nabla_n | \psi_i^e \rangle (\nabla_n \Theta_i) + \langle \psi_j^e | \nabla_n^2 | \psi_i^e \rangle \Theta_i \right\} = E_{TOT} \Theta_j \quad (2.13)$$

Con este desarrollo se ha podido eliminar la función de onda electrónica de los tres primeros sumandos mientras que los que están entre llaves, sumandos cuarto y quinto, contienen términos correspondientes al acoplamiento entre estados electrónicos diferentes que son conocidos como los términos de acoplamiento no-adiabático de primer y segundo orden. Estos dos últimos introducen una dificultad en la resolución del sistema de ecuaciones que impide encontrar su solución exacta, por lo que debe resolverse utilizando aproximaciones:

- Aproximación adiabática.- Se desprecian todos los términos de acoplamiento excepto los diagonales ya que corresponden al mismo estado electrónico ($i=j$). Además, salvo en el caso de funciones de onda espacialmente degeneradas, el término de acoplamiento no-adiabático

diagonal de primer orden también es cero. Por tanto, la ecuación (2.13) queda reducida a

$$\left(\hat{T}_n + \hat{V}_{nn} + E_j + \langle \psi_j^e | \nabla_n^2 | \psi_j^e \rangle\right) \Theta_j^{ad} = E_{TOT} \Theta_j^{ad} \quad (2.14)$$

donde el superíndice *ad* hace referencia a funciones y energías obtenidas dentro de la aproximación adiabática. El término de acoplamiento que sobrevive en la aproximación adiabática se suele denominar corrección diagonal y es más pequeño que E_j por un factor aproximadamente igual a la relación entre las masas electrónica y nuclear.

- Aproximación Born-Oppenheimer (BO)¹¹⁶.- Se desprecian todos los términos de acoplamiento no-adiabáticos de primer y segundo orden incluyendo el término de corrección diagonal que pervive en la aproximación adiabática, con lo que se llega a la expresión:

$$\left(\hat{T}_n + \hat{V}_{nn} + E_j\right) \Theta_j^{BO} = E_{TOT} \Theta_j^{BO} \quad (2.15)$$

El superíndice *BO* indica que estas funciones y energías son soluciones en el contexto de la aproximación BO.

La eliminación de los términos de acoplamiento en la ecuación (2.13) mediante la aplicación de las dos aproximaciones anteriores implica la separación de los movimientos nucleares de los electrónicos. Sin embargo, esto no siempre es válido. Así, en casos de estados electrónicos *i* y *j* próximos energéticamente, los términos de acoplamiento dejan de ser despreciables y los movimientos nucleares y electrónicos deben tratarse de forma conjunta.¹¹⁷ En esta Tesis hemos abordado el estudio de sistemas moleculares que se encuentran dentro del rango de validez de la aproximación BO.

2.3. Superficie de energía potencial

2.3.1. Definición y topología de las superficies de energía potencial

La aproximación BO permite resolver la ecuación de Schrödinger total (2.13) de forma separada. Primero, se resuelve la ecuación de Schrödinger electrónica para cada configuración nuclear y después, se estudia el movimiento nuclear utilizando la energía electrónica obtenida como potencial en la ecuación nuclear

$$\begin{aligned} (\hat{T}_n + E) \Theta_j^{BO} &= E_{TOT} \Theta_j^{BO} \\ E &= \hat{V}_m + E_j \end{aligned} \quad (2.16)$$

donde la suma de la energía de repulsión núcleo-núcleo \hat{V}_m y la energía electrónica E_j puede considerarse como la superficie de energía potencial (SEP) en la que se mueven los núcleos. Esta SEP es diferente para los distintos estados electrónicos etiquetados por el subíndice j . Por tanto, en el marco de la aproximación BO las energías electrónicas, consideradas como funciones de las posiciones nucleares, suministran los potenciales en los que se mueven los núcleos del sistema.

El análisis de las SEPs facilita enormemente el estudio de la reactividad química de un sistema. Así, la habitual interpretación semiclásica¹¹⁸ de los procesos moleculares sobre una SEP es, en buena parte, consecuencia de la interpretación geométrica de la misma.

Debido a la dependencia de la SEP con las coordenadas de cada núcleo del sistema molecular, la evaluación de la función energía potencial en el espacio de todas las configuraciones nucleares supone un coste muy elevado. No obstante, la información más relevante desde el punto de vista químico puede extraerse de determinados puntos de la superficie denominados puntos críticos, cuya posición es independiente del sistema de coordenadas elegido. Decimos que un punto de la

SEP es un punto crítico si el gradiente, $g(\mathbf{c})$, de la función energía potencial en ese punto es nulo.

$$g(\mathbf{c}) = \left(\frac{\partial E}{\partial R_1}, \frac{\partial E}{\partial R_2}, \dots, \frac{\partial E}{\partial R_{3n}} \right) = 0 \quad (2.17)$$

Basándonos en el teorema de Hellmann-Feynman,¹¹³ las derivadas de la función energía potencial respecto a las coordenadas nucleares pueden interpretarse como la fuerzas sobre átomos y moléculas. Por tanto, un punto crítico corresponde a una situación de equilibrio.

La caracterización de los puntos críticos requiere definir el Hessiano, es decir, la matriz de derivadas segundas o matriz de constantes de fuerza, $\mathbf{H}(\mathbf{R})$, que se construye con las derivadas segundas de la energía potencial respecto a dos de las coordenadas en cada punto, de modo que sus elementos vienen dados por:

$$H_{ij} = \frac{\partial^2 E}{\partial R_i \partial R_j} \quad (2.18)$$

$\mathbf{H}(\mathbf{R})$ es una matriz real y simétrica y, por tanto, diagonalizable mediante una transformación ortogonal. Sus valores propios nos permiten clasificar los puntos críticos mediante el índice $\lambda(\mathbf{c})$ definido como el número de valores propios negativos de la matriz.

Si un punto crítico de la SEP presenta un índice $\lambda=0$, decimos que se trata de un mínimo local y la configuración nuclear asociada se corresponde con una estructura en equilibrio estable. Por tanto, la condición de existencia de una especie química está asociada a la presencia de un mínimo local de energía sobre la SEP correspondiente.

Un punto crítico de la SEP que tenga como índice $\lambda=1$, se denomina estado de transición (ET) y matemáticamente corresponde a un punto de silla de primer orden. El vector propio asociado al valor propio negativo del Hessiano se denomina vector de transición. Se trata de un punto que es un mínimo en todas las direcciones excepto en una, para la que es un máximo. En un ET se define la coordenada de reacción como la combinación lineal de parámetros geométricos del sistema determinada por el vector de transición.

2.3.2. Optimización de geometrías

El proceso de optimización de geometrías se ve afectado por dos factores claves que son la elección del sistema de coordenadas y el algoritmo de optimización. La elección del sistema de coordenadas en un proceso de optimización es, en ocasiones, crucial. Aunque las coordenadas cartesianas permiten representar geometrías y evaluar apropiadamente la energía de un sistema, en la exploración de una SEP se observa que presentan acoplamientos que provocan convergencias lentas en las optimizaciones.¹¹⁹

La utilización de coordenadas internas no-redundantes (distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros) es una manera más adecuada de describir el comportamiento de las moléculas ya que una elección certera de las mismas permite eliminar el acoplamiento presente en las coordenadas cartesianas.¹²⁰⁻¹²² Se ha encontrado también que la adición de una cierta redundancia en las coordenadas internas puede conducir a un sistema de coordenadas más efectivo, especialmente en el caso de moléculas cíclicas.¹²²⁻¹²⁵ La geometría de la molécula viene descrita utilizando todas las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros que son químicamente relevantes de manera que el número de coordenadas nucleares necesario para especificar la estructura resulta ser superior al obtenido mediante el

sistema de coordenadas internas no-redundantes ($3N_{at}-5$ ó $3N_{at}-6$, N_{at} =número de átomos). El número de coordenadas internas redundantes puede modificarse dependiendo del grado de redundancia que se quiera imponer, por lo que se han propuesto un buen número de definiciones.^{120-123, 125, 126} En general, estos sistemas de coordenadas redundantes se comportan igual o mejor que los sistemas de coordenadas cartesianas e internas no-redundantes. Si bien la transformación de coordenadas cartesianas a coordenadas internas (no-redundantes y redundantes) no representa ningún problema, la transformación de los gradientes es compleja y puede llegar a ser decisiva desde el punto de vista del tiempo de cálculo por lo que se han desarrollado nuevos algoritmos que permiten superar esta dificultad.^{127, 128}

La localización de los puntos críticos debe llevarse a cabo mediante métodos numéricos porque no se dispone de una forma analítica de la SEP. Existen numerosos algoritmos genéricos que permiten encontrar un mínimo sobre una SEP, pero pueden clasificarse en tres categorías: (1) métodos que sólo usan la energía, (2) métodos que usan la energía y su primera derivada (gradiente) y (3) métodos que utilizan la energía y las derivadas primera (gradiente) y segunda (Hessiano) de la energía.^{117, 129} Los últimos son los que gozan de mayor garantía y son conocidos como métodos de Newton.

La mayor parte de los algoritmos de optimización están inspirados en el método Newton-Raphson que tiene como punto de partida un desarrollo en serie de Taylor de la energía hasta segundo orden alrededor de una configuración nuclear inicial dada:

$$E(\mathbf{q}) = E(\mathbf{q}_m) + \mathbf{g}(\mathbf{q}_m) \Delta \mathbf{q}^T + \frac{1}{2} \Delta \mathbf{q} \mathbf{H}(\mathbf{q}_m) \Delta \mathbf{q}^T \quad (2.19)$$

SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL

donde $\mathbf{g}(\mathbf{q}_m)$ y $\mathbf{H}(\mathbf{q}_m)$ son el gradiente y el Hessiano, respectivamente. Derivando la expresión (2.19) con respecto a \mathbf{q} e imponiendo la condición de punto crítico se puede encontrar la dirección del vector desplazamiento $\Delta\mathbf{q} = \mathbf{q} - \mathbf{q}_0$ hacia el siguiente punto

$$\frac{dE}{d\mathbf{q}} = \mathbf{g}(\mathbf{q}_m) + \mathbf{H}(\mathbf{q}_m)\Delta\mathbf{q}^T = 0 \quad (2.20)$$

Para una SEP cuadrática el desarrollo en serie de Taylor sería exacto, lo que permitiría encontrar el mínimo en una sola iteración. En general, esta circunstancia no se da, por lo que es necesario llevar a cabo un procedimiento iterativo para alcanzar finalmente el mínimo.

El cálculo analítico del Hessiano puede llegar a ser hasta diez veces más costoso que el del gradiente. En muchos casos puede evitarse su cálculo y sustituirlo por un esquema de actualización. Así, partiendo de un Hessiano idéntico a la matriz unidad se utilizan, durante la optimización, los gradientes de los puntos anteriores para construir el Hessiano aproximado para la geometría actual del sistema molecular. Existen muchos esquemas de actualización como, por ejemplo: Davidon-Fletcher-Powell (DFP), Murtagh-Sargent (MS), Bofill, Broyden-Fletcher-Goldferb-Shano (BFGS).^{130, 131} Los procedimientos basados en el algoritmo de Newton-Raphson que emplean Hessianos aproximados se denominan métodos *pseudo*-Newton-Raphson. Además de esto, a medida que avanza la optimización, el Hessiano aproximado, $\mathbf{B}(\mathbf{R})$, se va mejorando también de forma iterativa, con lo que la convergencia también mejora progresivamente. La fórmula genérica de recurrencia de estos algoritmos *cuasi*-Newton es la siguiente:

$$\mathbf{q}_{i+1} = \mathbf{q}_i - \mathbf{B}_i^{-1} \mathbf{g}(\mathbf{q}_i) \quad (2.21)$$

En relación al control del paso durante la optimización, existen dos aspectos importantes a considerar: por un lado el tamaño del mismo no puede salir de la

región de la SEP en la que es válida la expansión de Taylor hasta segundo orden y, por otro, la dirección del paso deber ser la correcta. Los métodos RFO (*Rational Function Optimization*) y TRM (*Trust Radius Method*) ayudan a tratar estos aspectos con éxito.¹³²⁻¹³⁴

Una vez encontrado el mínimo es preciso comprobar, además de que el gradiente es nulo, que el Hessiano tiene todos los valores propios positivos, cumpliendo así la condición de mínimo local de la SEP.

La localización de un ET es más difícil que la de un mínimo porque no puede utilizarse una simple minimización de la energía. La fórmula del algoritmo de Newton sólo impone la búsqueda de un punto crítico sin matizar su orden y en este contexto, debería permitir la localización de un ET. En este caso se trata de localizar un mínimo en todas las direcciones excepto en una. Por consiguiente, para una SEP de N dimensiones se lleva a cabo una minimización en un espacio de $N-1$ dimensiones y una maximización en la dimensión restante. Lo más importante para que los distintos métodos encuentren un ET es que la dirección escogida para buscar el máximo sea correcta. Para ello es necesario que la geometría de partida para la búsqueda esté próxima a la estructura final y calcular la matriz Hessiana de forma exacta, al menos, en el punto de partida. Como en el caso de los mínimos, es necesario caracterizar matemáticamente el ET confirmando que el gradiente es nulo y que el Hessiano posee un valor propio negativo en ese punto.

En esta Tesis hemos empleado el algoritmo de optimización de Berny en una versión ligeramente modificada con respecto a la original.^{125, 135, 136} Para llevar a cabo la actualización del Hessiano se han utilizado los esquemas BFGS y de Bofill en la localización de mínimos y ETs, respectivamente. Para corregir el tamaño y la dirección del paso se han aplicado los métodos RFO y TRM. Las optimizaciones se dan por finalizadas cuando se cumplen cuatro criterios de convergencia basados en el valor máximo y la desviación cuadrática media que alcanzan las componentes del gradiente y el vector desplazamiento.

2.3.3. Caminos de reacción

La localización de los mínimos y los ETs que los conectan permite proponer mecanismos de reacción con el fin de explicar la transformación de unas especies en otras. Dentro de este marco, se denomina camino de reacción a cualquier trayectoria sobre la SEP que conecte dos mínimos de energía potencial que corresponde a los reactivos y los productos de la reacción objeto de estudio.¹³⁷ La forma más intuitiva de definir el camino de reacción es relacionarlo con una o varias coordenadas que tengan especial importancia en el proceso, a las que se llaman coordenadas de reacción.¹¹⁷ Variando esta coordenada y optimizando las restantes se puede encontrar el lugar geométrico correspondiente al camino de reacción. Aunque se trata de un concepto intuitivo presenta algunos inconvenientes: en primer lugar, no siempre es posible identificar una coordenada de reacción apropiada con una de las coordenadas internas y, en segundo lugar, este método no garantiza que el camino de reacción pase por la barrera energética más baja posible conectando reactivos y productos, es decir, no garantiza que pase sobre el verdadero punto de silla de la reacción.

A fin de solucionar estos problemas, se propuso reemplazar el concepto de camino de mínima energía por camino de máxima pendiente.¹³⁸ En este método se propone partir del punto de silla y seguir el camino de máxima pendiente en dirección hacia los reactivos y productos, es decir, en la dirección dada por el gradiente de energía potencial, de forma que la disminución de energía sea máxima. El primer paso, ya que el gradiente en el punto de partida es nulo, se toma en la dirección dada por la coordenada asociada al valor propio negativo del Hessiano. El inconveniente más serio de este método es que depende del sistema de coordenadas elegido. Esto se solucionó definiendo el camino de reacción en términos de un sistema de coordenadas cartesianas ponderadas por la masa, al que denominaron método de la coordenada de reacción intrínseca (IRC, *Intrinsic Reaction Coordinate*).¹³⁹ Para ello, se resuelve la ecuación diferencial

$$\frac{d\mathbf{x}}{ds} = -\frac{\mathbf{g}}{|\mathbf{g}|} \quad (2.22)$$

donde \mathbf{x} es el vector de posición en coordenadas ponderadas por la masa, s la coordenada de reacción, \mathbf{g} el gradiente de energía potencial y $|\mathbf{g}|$ la norma del gradiente que asegura que el vector \mathbf{g} sea unitario aún cuando la fuerza sobre cada núcleo cambie a lo largo del camino.

La integración directa mediante el método de Euler¹⁴⁰ es la forma más sencilla de resolver numéricamente la ecuación (2.22). Aunque este procedimiento es muy económico desde el punto de vista computacional, toma, no obstante, pasos en línea recta de longitud finita que da lugar a puntos fuera del camino de reacción. Una mejora consiste en introducir la curvatura en el algoritmo de integración para lo que es necesario disponer de las derivadas segundas analíticas de la energía.¹⁴¹ Este método permite tomar tamaños de paso considerablemente mayores que los utilizados en el método de Euler, pero requiere la evaluación del Hessiano en cada punto, lo que resulta computacionalmente muy costoso. Una alternativa intermedia a las dos anteriores es la propuesta por Gonzalez y Schlegel.^{119, 142} Este método utiliza la aproximación de Euler pero añade dos restricciones: reducción del tamaño de paso a la mitad y realización de una optimización restringida de cada paso. En este procedimiento, el Hessiano se calcula sólo en el punto de silla; en el resto del camino se actualiza a partir del punto anterior. Por tanto, se trata de un método eficiente, rápido y computacionalmente asequible. En 2004, Hratchian y Schlegel desarrollaron el denominado método predictor-corrector que presenta una precisión similar a la del método de Gonzalez y Schlegel, pero es entre 2 y 5 veces computacionalmente menos costoso.^{140, 143} El algoritmo empieza integrando la ecuación (2.22) mediante la aproximación cuadrática local (LQA, *Local Quadratic Approximation*),¹⁴¹ que requiere el cálculo del Hessiano, para predecir un paso de la IRC. Después, se evalúan la energía y el gradiente en el punto final del paso predicho y se actualiza el Hessiano. Esta información es utilizada por el método Bulirsch-Stoer (BS) modificado¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ para reintegrar la ecuación (2.22) sobre el

mismo intervalo a fin de refinar o corregir el punto final predicho. Esto permite aumentar la estabilidad del método LQA y generar pasos mayores sin pérdida de precisión. El método BS requiere varias evaluaciones del gradiente por paso, lo que supone un coste computacional significativo. Para evitar este inconveniente, el método de Hratchian y Schlegel utiliza las posiciones, energías, gradientes y Hessianos de los puntos inicial y final del paso predicho para construir una superficie analítica local e integra la ecuación (2.22) con el método BS sobre dicha superficie. Esto no supone un incremento significativo del coste computacional que se necesita para el cálculo LQA, que además se ve compensado por el uso de tamaños de paso mayores. Posteriormente, el método de Hratchian y Schlegel fue mejorado ajustando, por un lado, los datos LQA a una superficie interpolante ponderada por la distancia para llevar a cabo la integración con el método BS, e incorporando, por el otro, métodos de actualización del Hessiano eficientes para evitar el cálculo del Hessiano en cada paso de la IRC.¹⁴⁷

Los métodos de Gonzalez y Schlegel y, sobre todo, de Hratchian y Schlegel han sido utilizados para verificar la conectividad entre los mínimos y los ETs localizados en el estudio teórico de los diversos mecanismos de reacción investigados en este trabajo.

2.4. Resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo

La ecuación de Schrödinger electrónica, expresión (2.10), es una ecuación en derivadas parciales de la que sólo se conoce la solución exacta para unos pocos sistemas como los átomos hidrogenoides. La dificultad en la resolución de esta ecuación radica en el término de repulsión electrostático electrón-electrón. Por ello, el modelo más simple, el modelo orbital, expresa la función de onda como un producto de funciones monoeléctricas, lo que equivale a considerar que no existe interacción entre los electrones.¹⁴⁸ Cada función de onda monoeléctrica recibe el nombre de orbital y, consecuentemente, las funciones de onda de los electrones en una molécula se denominan orbitales moleculares.

Supongamos que conocemos el conjunto de soluciones de la ecuación de Schrödinger monoeléctronica

$$\hat{h}_e \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (2.23)$$

donde \hat{h}_e es el operador hermítico monoeléctronico y ϕ_i son las funciones de onda monoeléctronicas. Estas soluciones son los valores propios ε_i y funciones propias ϕ_i del operador \hat{h}_e . Todas estas funciones propias del operador \hat{h}_e forman un conjunto completo y, por lo tanto, cualquier función del espacio tridimensional con unas condiciones de contorno similares puede ser expresada como una combinación lineal de estas funciones

$$f(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^{\infty} c_i \phi_i(\mathbf{r}) \quad (2.24)$$

siendo \mathbf{r} las coordenadas espaciales. Este resultado es importante puesto que, en principio, cualquier ecuación de Schrödinger monoeléctronica puede solucionarse evaluando un conjunto de coeficientes numéricos. Más aún, cualquier función de las coordenadas de N electrones $\phi(x_1, x_2, \dots, x_N)$ puede expresarse como una combinación de productos de N espín-orbitales generados a partir de ese conjunto completo¹⁴⁹

$$\phi(x_1, x_2, \dots, x_N) = \sum_{i_1, i_2, \dots, i_N=1}^{\infty} c_{i_1, i_2, \dots, i_N} \chi_{i_1}(x_1) \chi_{i_2}(x_2) \dots \chi_{i_N}(x_N) \quad (2.25)$$

donde $\chi_{i_1}(x_1), \chi_{i_2}(x_2), \dots, \chi_{i_N}(x_N)$ son los espín-orbitales de la molécula. Estos espín-orbitales están formados por el producto de los orbitales espaciales $\psi_i(\mathbf{r})$ y el conjunto completo de funciones ortonormales $\alpha(w)$ y $\beta(w)$ que describen el espín del electrón

RESOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER ELECTRÓNICA

$$\begin{aligned}\chi_{2i-i}(\mathbf{x}) &= \psi_i(\mathbf{r})\alpha(w) \\ \chi_{2i-1}(\mathbf{x}) &= \psi_i(\mathbf{r})\beta(w)\end{aligned}\quad i=1,2,\dots,N/2 \quad (2.26)$$

donde w es la coordenada de espín, \mathbf{r} son las coordenadas espaciales y \mathbf{x} representa el conjunto de cuatro coordenadas que forman las tres coordenadas espaciales, \mathbf{r} , y la coordenada de espín, w , $\mathbf{x} = \{\mathbf{r}, w\}$. Los orbitales espaciales $\psi_i(\mathbf{r})$ son funciones del vector de posición \mathbf{r} que describen la distribución espacial de un electrón de manera que $|\psi_i(\mathbf{r})|^2 d\mathbf{r}$ es la probabilidad de encontrar un electrón en el elemento diferencial de volumen $d\mathbf{r}$, y que normalmente se asume que son ortonormales.

La importancia del modelo orbital (2.25) en la química computacional es enorme, ya que esta técnica reemplaza una ecuación diferencial parcial multidimensional por un conjunto de ecuaciones algebraicas ordinarias en un conjunto de números, los coeficientes $\left\{c_{i_j}\right\}_{\substack{i=1,\dots,\infty \\ j=1,\dots,N}}$.

Según el principio de Pauli, $\phi(x_1, x_2, \dots, x_N)$ debe ser antisimétrica respecto al intercambio de las coordenadas de dos electrones cualesquiera

$$\begin{aligned}\sum_{i_1, i_2, \dots, i_N=1}^{\infty} c_{i_1, i_2, \dots, i_N} \chi_{i_1}(x_1) \chi_{i_2}(x_2) \dots \chi_{i_N}(x_N) = \\ - \sum_{i_1, i_2, \dots, i_N=1}^{\infty} c_{i_2, i_1, \dots, i_N} \chi_{i_1}(x_2) \chi_{i_2}(x_1) \dots \chi_{i_N}(x_N)\end{aligned}\quad (2.27)$$

Para esto los coeficientes deben cumplir la regla de permutación siguiente

$$\hat{P}c_{i_1, i_2, \dots, i_N} = (-1)^p c_{j_1, j_2, \dots, j_N} \quad (2.28)$$

donde \hat{P} permuta (i_1, i_2, \dots, i_N) por (j_1, j_2, \dots, j_N) , lo que equivale a hacer p intercambios. Como consecuencia, muchos de los coeficientes no son

independientes sino que tienen el mismo valor absoluto. Por lo tanto, podemos escribir (2.25) agrupando en un determinante todos los productos que implican a los mismos N espín-orbitales y que difieren entre sí sólo por la distribución de los electrones entre los mismos

$$\phi(x_1, x_2, \dots, x_N) = \sum_{k=1}^{\infty} D_k \Phi_k(x_1, x_2, \dots, x_N) \quad (2.29)$$

donde los coeficientes lineales D_k son independientes y

$$\Phi_k(x_1, x_2, \dots, x_N) = \begin{vmatrix} \chi_{i_1}(x_1) \chi_{i_1}(x_2) \dots \chi_{i_1}(x_N) \\ \chi_{i_2}(x_1) \chi_{i_2}(x_2) \dots \chi_{i_2}(x_N) \\ \dots \\ \dots \\ \chi_{i_N}(x_1) \chi_{i_N}(x_2) \dots \chi_{i_N}(x_N) \end{vmatrix} \quad (2.30)$$

La expansión multidimensional (2.29) proporciona una función de onda muy general y exacta, pero carece de aplicabilidad. En la práctica, hay que truncar esta expansión en un número finito de términos; el número y la naturaleza de los términos escogidos determinarán distintos modelos computacionales.

2.4.1. Método Hartree-Fock

El método Hartree-Fock (HF) es un modelo monodeterminantal que sólo considera el primer término de la expansión (2.29), tratando de obtener los mejores orbitales posibles para este único determinante.

Este modelo presenta notables ventajas tanto computacionales como interpretativas ya que reduce considerablemente el tiempo de cálculo y permite obtener una interpretación física relativamente sencilla.¹⁴⁹ De esta forma, el método HF se considera como un punto de partida para desarrollar posteriormente métodos más avanzados que introducen la energía de correlación electrónica (Möller-

Plesset, *Coupled Cluster*, Interacción de Configuraciones, etc.), y como referencia a la hora de definir esta energía.

El conjunto de espín-orbitales que nos dan la mejor aproximación posible al estado fundamental de un sistema de N electrones, dentro de este modelo, se determina por el método variacional; de manera que los espín-orbitales se calculan minimizando la energía con la restricción de que sean ortonormales. Las N ecuaciones para los mejores espín-orbitales son las ecuaciones de HF

$$h(1)\chi_a(1) + \sum_{b \neq a} \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_b(2) \right] \chi_a(1) - \sum_{b \neq a} \left[\int dx_2 \chi_a^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_b(2) \right] \chi_a(1) = \varepsilon_a \chi_a(1) \quad (2.31)$$

$$h(1) = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \quad (2.32)$$

donde los subíndices a y b señalan que los espín-orbitales están ocupados. El término

$$\left[\int dx_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_b(2) \right] \quad (2.33)$$

es el término de Coulomb que representa el potencial promedio que siente el electrón en χ_a proveniente de un electrón en χ_b . Al sumar sobre $b \neq a$ obtenemos el potencial promedio que actúa sobre el electrón en χ_a debido a los $N-1$ electrones restantes. Asociado a esta interpretación se define el operador de Coulomb

$$J_b(1) = \int dx_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_b(2) \quad (2.34)$$

El término

$$\left[\int dx_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(2) \right] \quad (2.35)$$

es el término de intercambio y proviene de la naturaleza antisimétrica del determinante de Slater. El operador que se puede definir en este caso, el operador de intercambio, $K_b(1)$, es un operador no local y se define por el efecto que tiene cuando actúa sobre el espín-orbital $\chi_a(1)$

$$K_b(1) \chi_a(1) = \left[\int dx_2 \chi_b^*(2) \frac{1}{r_{12}} \chi_a(2) \right] \chi_b(1) \quad (2.36)$$

Según las ecuaciones (2.35) y (2.36), la ecuación HF puede escribirse como una ecuación de valores propios.

$$\left\{ h(1) + \sum_{b \neq a} [J_b(1) - K_b(1)] \right\} \chi_a(1) = \varepsilon_a \chi_a(1) \quad (2.37)$$

y definiendo el operador de Fock, $\hat{F}(1)$

$$\hat{F}(1) = h(1) + \sum_b (J_b(1) - K_b(1)) = h(1) + v^{HF}(1) \quad (2.38)$$

donde se ha tenido en cuenta que

$$[J_a(1) - K_a(1)] \chi_a(1) = 0 \quad (2.39)$$

podemos definir la ecuación HF como

$$\hat{F}|\chi_a\rangle = \varepsilon_a |\chi_a\rangle \quad (2.40)$$

RESOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER ELECTRÓNICA

La resolución de la ecuación HF conduce a un conjunto de espín-orbitales ortonormales $\{\chi_a\}$ cuyas energías orbitales son $\{\varepsilon_a\}$. Los N espín-orbitales con energía más baja se llaman orbitales ocupados y el resto se denominan orbitales vacíos o virtuales. El determinante de Slater formado por los orbitales ocupados nos da la función de onda del estado fundamental y es la mejor aproximación variacional al estado fundamental del sistema dentro de la aproximación monodeterminantal.

En el Hamiltoniano HF, entonces, se reemplaza la interacción electrónica por los términos de Coulomb e intercambio. El primero de éstos representa la repulsión promedio de todos los electrones en la molécula pero el segundo es difícil de interpretar por no ser local. Por consiguiente, la interacción de cada electrón con los demás en el modelo HF sólo se tiene en cuenta de forma promediada.

Las ecuaciones (2.40) se encuentran fuertemente acopladas y son en realidad ecuaciones de *pseudovalores* propios, debido a que el operador de Fock tiene una dependencia funcional de todas las soluciones $\{\chi_a\}$ a través de los operadores de Coulomb e intercambio. Por lo tanto, las ecuaciones HF no son lineales y para poder resolverlas se requiere un procedimiento iterativo, el cual justifica el otro nombre por el que se conoce al método HF, método de Campo Autoconsistente (*SCF, Self-Consistent Field*). La solución analítica de estas ecuaciones para sistemas multielectrónicos es inviable, y la solución numérica es eficiente únicamente para el caso de sistemas atómicos ($A=1$). En consecuencia, es necesario utilizar un método aproximado práctico para solucionar este problema.

2.4.2. Método Hartree-Fock-Roothaan

Las soluciones de la ecuación HF (2.40) son, como ya comentamos, los espín-orbitales, no obstante, el principal problema consiste en determinar las partes espaciales de estos orbitales. Integrando sobre las funciones de espín se obtiene una ecuación en la que los valores propios son los orbitales espaciales ψ_i , en lugar de

los espín-orbitales χ_i . Para un sistema de capa cerrada, que es el caso de los sistemas investigados en esta Tesis, hay que tener en cuenta que los espín-orbitales de los electrones apareados comparten el mismo orbital espacial (tratamiento RHF, *Restricted HF*). En este contexto, la ecuación HF espacial es

$$\hat{F}(\mathbf{r}_I)\psi_i(\mathbf{r}_I) = \varepsilon_i\psi_i(\mathbf{r}_I) \quad (2.41)$$

donde

$$\hat{F}(\mathbf{r}_I) = h(\mathbf{r}_I) + \sum_{a=1}^{N/2} [2J_a(\mathbf{r}_I) - K_a(\mathbf{r}_I)] \quad (2.42)$$

es el operador de Fock para moléculas de capa cerrada y se obtiene al integrar sobre las funciones de espín (2.37).

Roothaan introdujo una nueva aproximación para solucionar la ecuación (2.41) que consiste en expresar los orbitales espaciales solución de estas ecuaciones como una combinación lineal de un conjunto finito de funciones $\{\varphi_\mu\}_{\mu=1,2,\dots,K}$ (funciones de base)

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^K c_{\mu i} \varphi_\mu \quad i = 1, 2, \dots, K \quad (2.43)$$

En el caso de que el conjunto de funciones de base fuera completo, daría lugar a las soluciones exactas de las ecuaciones HF (límite HF). En la práctica, se trunca esta expansión en un valor finito obteniéndose así las ecuaciones de Hartree-Fock-Roothaan (HFR).

Basándonos en la ecuación (2.43), el problema de calcular los orbitales moleculares HF se reduce al cálculo del conjunto de coeficientes $c_{\mu i}$. Sustituyendo (2.43) en la ecuación HF (2.41) obtenemos

$$\hat{F}(1) \sum_{\mu} c_{\mu i} \varphi_{\mu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\mu} c_{\mu i} \varphi_{\mu}(1) \quad (2.44)$$

y multiplicando por $\varphi_{\nu}^*(1)$ por la izquierda e integrando, posteriormente, pasamos de una ecuación integro-diferencial a una ecuación que se resuelve por técnicas matriciales

$$\sum_{\mu} c_{\mu i} \int d\mathbf{r}_1 \varphi_{\nu}^*(1) \hat{F}(1) \varphi_{\mu}(1) = \varepsilon_i \sum_{\mu} c_{\mu i} \int d\mathbf{r}_1 \varphi_{\nu}^*(1) \varphi_{\mu}(1) \quad (2.45)$$

$$\sum_{\mu} F_{\nu\mu} c_{\mu i} = \varepsilon_i \sum_{\mu} S_{\nu\mu} c_{\mu i} \quad i=1,2,\dots,K \quad (2.46)$$

donde

$$S_{\nu\mu} = \int d\mathbf{r}_1 \varphi_{\nu}^*(1) \varphi_{\mu}(1) \quad (2.47)$$

es un elemento de la matriz hermítica S , llamada matriz de solapamiento, y

$$\begin{aligned} F_{\nu\mu} &= \int d\mathbf{r}_1 \varphi_{\nu}^*(1) \hat{F}(1) \varphi_{\mu}(1) = \int d\mathbf{r}_1 \varphi_{\nu}^*(1) h(1) \varphi_{\mu}(1) + \sum_{a=1}^{N/2} \int d\mathbf{r}_1 \varphi_{\nu}^*(1) [2J_a(1) - K_a(1)] = \\ &= H_{\nu\mu}^{core} + \sum_{\sigma} \sum_{\lambda} P_{\lambda\sigma} \left[(v\mu|\sigma\lambda) - \frac{1}{2}(v\lambda|\sigma\mu) \right] \end{aligned} \quad (2.48)$$

es un elemento de la matriz de Fock, donde

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_{a=1}^{N/2} c_{\lambda a} c_{\sigma a}^* \quad (2.49)$$

es un elemento de la matriz de densidad monoeléctronica.

Las ecuaciones (2.46) se resuelven mediante métodos iterativos ya que los elementos de la matriz densidad, $P_{\lambda\sigma}$, dependen de los coeficientes c solución del problema.

2.4.3. Funciones de base

La resolución de las ecuaciones HFR (2.46) requiere la elección de la forma funcional y del número de funciones del conjunto de funciones de base $\{\varphi_\mu\}$ que se utiliza para describir los orbitales moleculares ψ_i . Las funciones φ_μ acostumbran a estar centradas en los átomos de la molécula y se les suele denominar genéricamente orbitales atómicos.

La utilización de orbitales hidrogenoides como funciones de base presenta problemas debido a la enorme dificultad que implica la presencia de los polinomios de Laguerre en la resolución de las integrales bielectrónicas. Una alternativa muy utilizada en los cálculos moleculares son las funciones gaussianas o GTOs (*Gaussian type orbitals*),¹⁵⁰ que difieren de los orbitales hidrogenoides únicamente en la parte radial ya que la parte angular viene representada en ambos casos por los armónicos esféricos, $Y_l^{m_l}$. Los GTOs en coordenadas polares esféricas se definen como

$$\varphi_{nlm_l}^{GTO}(r, \theta, \phi) = N_\alpha r^{n-1} e^{-\alpha r^2} Y_l^{m_l}(\theta, \phi) \quad (2.50)$$

donde α es un parámetro variacional y N_α es la constante de normalización. La forma de la función exponencial de la parte radial de los GTOs ofrece la ventaja de que se dispone de expresiones analíticas para el cálculo de las integrales moleculares mono y bielectrónicas construidas sobre los GTOs. Así, la propiedad de los GTOs según la cual el producto de dos funciones gaussianas centradas en distintas posiciones puede expresarse como una combinación lineal de funciones gaussianas centradas en una posición intermedia, permite que como máximo haya

que calcular integrales moleculares sobre dos centros.¹¹¹ Sin embargo, la dependencia con r^2 de la función exponencial de los GTOs tiene dos inconvenientes. Por un lado, los GTOs tienen pendiente cero en el núcleo en lugar de la cúspide deseada para representar adecuadamente un orbital atómico en regiones cercanas al núcleo. Por otro lado, los GTOs decrecen con demasiada rapidez en regiones alejadas del núcleo. Estos inconvenientes se pueden eliminar utilizando funciones GTO contraídas (CGTOs, *contracted Gaussian-type orbitals*).¹⁵¹

El procedimiento de contracción consiste en generar un nuevo conjunto de funciones de base (contraídas), φ^{CGTO} , a partir de combinaciones lineales adecuadas del conjunto de funciones de base (primitivas), φ^{GTO} , inicialmente generado, cuyos coeficientes d_p se eligen, por ejemplo, de forma que mejoren las propiedades asintóticas del CGTO,

$$\varphi^{CGTO} = \sum_{p=1}^L d_p \varphi_p^{GTO} \quad (2.51)$$

siendo el número de funciones contraídas, L , menor que el de primitivas. Los coeficientes d_p se determinan mediante cálculos y se mantienen fijos en los cálculos moleculares, por lo que no son tratados como parámetros variacionales.

En cuanto al número de funciones de base empleadas en el desarrollo de orbitales moleculares, las denominadas bases mínimas son el conjunto más simple de bases porque incluyen una función por cada orbital atómico puesto en juego. La utilización de bases mínimas suele conducir a resultados poco satisfactorios por su escasa flexibilidad. Una manera de solucionar este problema consiste en utilizar funciones de base de valencia desdoblada (*split-valence*) que asignan diferente número de funciones para la descripción de los electrones según sean de *core* o de valencia. Esto se basa en que la estructura electrónica atómica se puede dividir formalmente en regiones de *core*, con gran trascendencia energética pero prácticamente inalterables en entornos moleculares, y en regiones de valencia, muy

importantes en la descripción del enlace químico, que necesitarán una representación más flexible que las de *core*. Dependiendo del número de funciones que se usen para representar a cada orbital atómico de valencia (dos, tres,...) se emplea la denominación doble- ζ , triple- ζ , ...

La aplicación de los esquemas de cálculo a diferentes sistemas moleculares ha revelado que la inclusión en el conjunto de funciones de base de GTOs con número cuántico angular mayor que el correspondiente a los orbitales de valencia es clave para describir adecuadamente tanto el entorno molecular como los efectos de la correlación electrónica (véase más adelante su concepto). Estas funciones son conocidas como *funciones de polarización*.¹¹¹ Además de esto, en especies aniónicas, estados excitados o especies en las que están presentes pares de electrones libres de especial trascendencia, es necesario representar adecuadamente la densidad electrónica en las regiones moleculares más externas. Para ello, se introducen las llamadas *funciones difusas*, que son funciones con el mismo número cuántico angular que las de la capa de valencia pero más extendidas en el espacio, es decir, funciones gaussianas con exponentes orbitales más pequeños.¹¹¹

En la literatura están disponibles un buen número de conjunto de funciones de base CGTO para cálculos moleculares¹¹¹ tales como las bases de tipo Pople,¹⁵² Dunning-Huzinaga,¹⁵³ orbitales atómicos naturales,¹⁵⁴ consistentes con la correlación (cc),¹⁵⁵ etc. Entre ellas, en las investigaciones recogidas en esta Memoria, hemos utilizado bases de Pople para realizar cálculos exploratorios en situaciones muy puntuales y, de forma sistemática, bases consistentes con la correlación (cc, *correlation consistent*).

En general, las bases de Pople pueden representarse mediante la notación

$$c - v_1 \dots v_N dG(p_1, p_2) \quad (2.52)$$

RESOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER ELECTRÓNICA

donde c es el número de funciones que constituyen la única contracción con la que se representan los orbitales de *core*, $\nu_1 \dots \nu_N$ indica el número de funciones que incluyen cada una de las contracciones con las que se representan los orbitales de valencia, d simboliza el tipo de funciones difusas que se utilizan ($d = +$ indica que se emplea un conjunto de funciones difusas solamente para los átomos pesados, $d = ++$ indica que además se utiliza otro conjunto de funciones difusas para los átomos de hidrógeno) y p_1 y p_2 representan el número y tipo de funciones de polarización que se usan en los átomos pesados y de hidrógeno, respectivamente. Ejemplos ilustrativos podrían ser: 3-21G, 6-31G(d), 6-31+G(d,p), 6-311++G(3df,2p), ...

Las bases cc están diseñadas para ser usadas en métodos de cálculo correlacionados con el fin de recuperar la energía de correlación de los electrones de valencia (véase más adelante). En estas bases, las funciones que contribuyen en la misma proporción a la correlación se tratan del mismo modo, independientemente del tipo de función de que se trate. El acrónimo que identifica a los distintos tipos disponibles es cc-pVnZ con $n=D, T, Q, 5, 6$; que quiere decir consistente con la correlación con funciones doble/triple/cuádruple/quíntuple/séxtuple- ζ de valencia polarizadas. Las funciones son añadidas por capas de modo que, por ejemplo, para el carbono, cc-pVDZ es 3s2p1d, cc-pVTZ es 4s3p2d1f, cc-pVQZ es 5s4p3d2f1g y así sucesivamente. La adición del prefijo “aug” al acrónimo cc-pVnZ implica la incorporación de un conjunto de funciones difusas para cada número cuántico angular presente en la base. Así, por ejemplo, aug-cc-pVDZ para el carbono tiene funciones difusas de tipo s, p y d. Una ventaja importante de estos conjuntos de funciones de base debida a su naturaleza sistemática es que las energías calculadas con bases de este tipo pero de distinto tamaño pueden extrapolarse para obtener la energía enésima- ζ . La principal dificultad a la hora de utilizar las bases cc radica en el coste computacional ya que cada aumento de calidad en la función de base casi dobla el número de funciones de base, es decir, el número de funciones de base aumenta con la tercera potencia de la función con número cuántico angular más alto. A pesar de esto, los

avances alcanzados en los últimos años en la Química Computacional tanto desde el punto de vista del *software* como del *hardware* han hecho que estas bases de Dunning se hayan convertido en el *state-of-art* en cálculos moleculares correlacionados.

La mayor parte de los sistemas investigados en esta Tesis contienen, aparte de átomos de hidrógeno, carbono, nitrógeno u oxígeno, metales de la segunda serie de transición, molibdeno o paladio. Para una descripción adecuada de sus electrones, se precisa un elevado número de funciones de base, ya que de lo contrario no se representa bien la interacción entre los electrones de *core* y los de valencia. En estos metales pesados también debe tenerse en cuenta la presencia de efectos relativistas. Estos dos problemas se suelen resolver de forma simultánea a través de la introducción de funciones analíticas que permiten representar de forma apropiada el potencial generado por los electrones de *core*, mientras que los electrones de valencia se tratan de forma explícita. Estas funciones se denominan potenciales de *core* efectivos (ECPs, *Effective Core Potentials*) o pseudopotenciales.^{156, 157} El ECP es un operador monoeléctrico que sustituye a los operadores bielectrónicos de Coulomb e intercambio en la ecuación de HF para los electrones de valencia que surgen de las interacciones entre los electrones de *core* y valencia.

Para modelizar el comportamiento de los metales de transición Mo y Pd, hemos utilizado sistemáticamente los pseudopotenciales relativistas consistentes con la energía de correlación del grupo de Stoll y Dolg^{158, 159} en los sistemas moleculares donde los átomos no metálicos están descritos con bases consistentes con la correlación. En mucha menor medida y generalmente con fines exploratorios de la SEP, también hemos usado el pseudopotencial relativista LANL2DZ del grupo de los Alamos¹⁶⁰ cuando los átomos no metálicos vienen representados con bases de Pople.

2.5. Energía de correlación electrónica

El principio variacional conduce a que la energía obtenida mediante el método HF, E_{HF} , es necesariamente un límite superior a la energía exacta no relativista del estado fundamental, E_{exacta} . La diferencia entre estas dos energías se define como la energía de correlación, E_{corr} .¹⁶¹

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF} \quad (2.53)$$

En principio, la energía exacta podría obtenerse utilizando un método correlacionado como el de interacción de configuraciones¹⁶² combinado con un conjunto completo de funciones de base monoeléctricas.¹⁶¹ Como en la práctica estamos sujetos a la utilización de bases finitas, la base de cálculo con la que se trabaja debe incluirse como referencia a la hora de especificar la energía de correlación. Con una base suficientemente flexible, la función de onda HF puede llegar a dar cuenta del 99% de la energía total del sistema; el 1% restante es, a menudo, imprescindible para modelizar el comportamiento químico.¹¹¹ Por tanto, es obligado estimar E_{corr} de alguna manera si deseamos obtener resultados cuantitativos en la descripción de fenómenos químicos.

En esencia, el método HF presenta dos deficiencias que obligan a acudir a métodos, más complejos y precisos, para evaluar la energía de correlación.¹⁶³

En primer lugar, el método HF trabaja con la restricción debida al empleo de un único determinante de Slater y, dentro del procedimiento HF para capas cerradas, utiliza una misma función espacial para describir el comportamiento de dos electrones de espín opuesto dentro de un mismo orbital molecular. Esto conduce a descripciones deficientes del comportamiento de algunos sistemas, como es el caso, por ejemplo, de la molécula de hidrógeno a distancias de enlace largas.¹⁶⁴ En esta situación, se sobrestima la energía de disociación puesto que el método HF para capas cerradas le confiere cierto peso a las contribuciones iónicas que en una disociación homolítica deberían ser nulas. Este tipo de deficiencias aparece como consecuencia de la presencia de uno o más estados excitados que interaccionan

fuertemente con el fundamental. Estos efectos de *cuasi-degeneración* pueden subsanarse incluyendo los determinantes correspondientes a los estados excitados que tendrán un peso apreciable en la función de onda del sistema.

En segundo lugar, la utilización de un determinante de Slater como forma funcional de la solución en el método HF conlleva a la descripción de los electrones en un campo de potencial promedio creado por los electrones restantes. Esto, evidentemente, constituye una aproximación ya que el movimiento de los electrones depende, en realidad, de la posición instantánea de los otros electrones y por eso se dice que sus movimientos están correlacionados. Desde un punto de vista físico, la descripción HF permite a los electrones estar a menudo demasiado cercanos entre sí con respecto a la situación real. Por ello, el término de repulsión electrón-electrón es demasiado grande y hace que la energía HF sea mayor que la real.

La segunda contribución a la correlación depende del movimiento individual de los electrones, por lo que recibe el nombre de correlación dinámica y se trata de un efecto de corto rango controlado por el término de repulsión coulombiana entre los electrones. Por contra, el efecto de correlación que tiene su origen en la utilización de un único determinante de Slater en el cálculo HF, se denomina correlación no dinámica o estática y su contribución a la correlación total se considera de largo alcance.¹⁶⁵ Desde un punto de vista matemático es complicada la división entre correlación dinámica y no dinámica, sin embargo se ha encontrado que es muy útil a la hora de diseñar métodos capaces de superar las deficiencias que presenta la teoría HF.

Para el tratamiento de sistemas en los que únicamente es importante la correlación dinámica se puede utilizar una descripción monodeterminantal con correcciones perturbacionales de orden bajo. Sin embargo, en el caso de sistemas que presentan una elevada correlación no dinámica, es necesario acudir a métodos configuracionales para obtener una descripción correcta de su estructura electrónica.

La energía de correlación no se encuentra restringida únicamente a las contribuciones que se derivan directamente de la interacción electrón-electrón. Ya que esta magnitud mide la diferencia entre el valor esperado del Hamiltoniano empleando un determinante de Slater y la energía exacta no relativista, existen también contribuciones a la energía de correlación debidas a la energía cinética o incluso al término de repulsión electrón-núcleo. Por ejemplo, el hecho de que la distancia promedio entre dos electrones sea demasiado pequeña en comparación con la real a nivel HF, conduce a una energía cinética demasiado grande y a una atracción electrón-núcleo sobreestimada. Estas contribuciones indirectas pueden ser significativas y constituir una parte decisiva de la energía de correlación.¹⁶⁶

Hay diversos métodos en la literatura que permiten introducir la correlación electrónica. Los métodos convencionales parten de la función de onda HF y, por ello, reciben el nombre de métodos post-HF. De entre estos, aquí hemos hecho uso de los métodos Møller-Plesset y *Coupled Cluster*.¹¹¹ Otros métodos no convencionales que incluyen la correlación electrónica de forma alternativa son los basados en la densidad electrónica, es decir, los métodos de la teoría del funcional de la densidad (DFT, *Density Functional Theory*) o simplemente del funcional de la densidad. En la presente Tesis, aunque se han usado diferentes métodos DFT, el más ampliamente utilizado ha sido el más popular de todos ellos, el método B3LYP.

2.5.1. Método Møller-Plesset

En 1934, Møller y Plesset propusieron un tratamiento perturbacional basado en la formulación de Rayleigh-Schrödinger¹¹⁴ para encontrar la solución aproximada al problema de la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo.¹⁶⁷ En esencia, los métodos perturbacionales están basados en la idea de que, en muchos casos, el Hamiltoniano exacto de un sistema, \hat{H} , puede expresarse como la suma de un término fundamental, $\hat{H}^{(0)}$, y un operador de perturbación, \hat{H}' ,

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda\hat{H}' \quad (2.54)$$

donde λ es un parámetro que puede variar de forma continua entre 0 y 1, permitiendo pasar de las energías y funciones propias del operador $\hat{H}^{(0)}$ a las energías y funciones propias del Hamiltoniano real \hat{H} .

Se supone que son conocidas las soluciones del Hamiltoniano no perturbado de orden cero $\hat{H}^{(0)}$ cuya ecuación de Schrödinger es

$$\hat{H}^{(0)}\psi_i^{(0)} = E_i^{(0)}\psi_i^{(0)} \quad (2.55)$$

donde el subíndice i designa el estado del sistema que se desea estudiar y el superíndice cero se refiere al problema sin perturbar.

Para un valor cualquiera de λ comprendido entre 0 y 1 es posible obtener los diferentes niveles energéticos, E_i , y sus respectivas funciones propias, ψ_i , mediante desarrollos en serie de Taylor:

$$\begin{aligned} E_i &= E_i^{(0)} + E_i^{(1)}\lambda + E_i^{(2)}\lambda^2 + \dots \\ \psi_i &= \psi_i^{(0)} + \psi_i^{(1)}\lambda + \psi_i^{(2)}\lambda^2 + \dots \end{aligned} \quad (2.56)$$

donde $E_i^{(0)}$ y $\psi_i^{(0)}$ son las soluciones de orden cero, $E_i^{(1)}$ y $\psi_i^{(1)}$ las correcciones de primer orden, $E_i^{(2)}$ y $\psi_i^{(2)}$ las correcciones de segundo orden y así sucesivamente.

Para \hat{H} , la energía y función de onda del nivel i se obtienen dando el valor $\lambda = 1$ a las expresiones (2.56)

$$\begin{aligned} E_i &= E_i^{(0)} + E_i^{(1)} + E_i^{(2)} + \dots \\ \psi_i &= \psi_i^{(0)} + \psi_i^{(1)} + \psi_i^{(2)} + \dots \end{aligned} \quad (2.57)$$

La corrección de orden n a la energía viene dada por la expresión:

$$E_i^{(n)} = \left\langle \psi_i^{(0)} \left| \hat{H} \right| \psi_i^{(n-1)} \right\rangle \quad (2.58)$$

ENERGÍA DE CORRELACIÓN ELECTRÓNICA

Por consiguiente, para aplicar el método de perturbaciones al cálculo de la energía de correlación, se empieza eligiendo el Hamiltoniano sin perturbar $\hat{H}^{(0)}$. En el método Møller-Plesset, se expresa $\hat{H}^{(0)}$ como una suma de operadores de Fock monoeléctricos (véase ecuación (2.42))

$$\hat{H}^{(0)} = \sum_{j=1}^N \hat{F}(j) \quad (2.59)$$

siendo N el número de electrones del sistema molecular considerado. Como consecuencia de esta elección para $\hat{H}^{(0)}$, las funciones de onda asociadas a cada estado, $\psi_i^{(0)}$, serán los determinantes de Slater solución de las ecuaciones HF y las energías correspondientes, $E_i^{(0)}$, se obtendrán como suma de las energías de los orbitales moleculares ocupados obtenidos en el cálculo HF.

El operador de perturbación, \hat{H}' , queda definido como la diferencia entre el Hamiltoniano exacto no relativista y el Hamiltoniano de orden cero, $\hat{H}^{(0)}$, es decir, la diferencia entre el término exacto de repulsión electrón-electrón y el término promediado de dicha repulsión que surge en el método HF.

$$\hat{H}' = \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j>i}^{N/2} \frac{1}{r_{ij}} - \sum_{i=1}^{N/2} \sum_{j>i}^{N/2} [2\hat{J}_j(i) - \hat{K}_j(i)] \quad (2.60)$$

La energía corregida hasta primer orden será

$$\begin{aligned} E_i^{(0)} + E_i^{(1)} &= \langle \psi_0^{(0)} | \hat{H}^{(0)} | \psi_0^{(0)} \rangle + \langle \psi_0^{(0)} | \hat{H}' | \psi_0^{(0)} \rangle \\ &= \langle \psi_0^{(0)} | \hat{H}^{(0)} + \hat{H}' | \psi_0^{(0)} \rangle = E_{HF} \end{aligned} \quad (2.61)$$

que corresponde a la energía HF y, por tanto, los términos que introducen la correlación electrónica comienzan a partir de los términos de perturbación de segundo orden, cuya expresión viene dada por:

$$E_0^{(2)} = \langle \psi_0^{(0)} | \hat{H}^{(0)} | \psi_0^{(1)} \rangle = \sum_{n \neq 0} \frac{\left| \langle \psi_n^{(0)} | \hat{H} | \psi_0^{(0)} \rangle \right|^2}{E_0^{(0)} - E_n^{(0)}} \quad (2.62)$$

La corrección de segundo orden contiene elementos de matriz del operador de perturbación entre el determinante HF correspondiente al estado fundamental, $\psi_0^{(0)}$, y todos los determinantes de Slater correspondientes a los estados excitados, $\psi_n^{(0)}$. Ya que el operador de perturbación es bielectrónico, todos los elementos de matriz que impliquen excitaciones superiores a dos serán nulos. Además, y de acuerdo con el teorema de Brillouin,¹¹⁴ los elementos de matriz correspondientes a monoexcitaciones también son cero, con lo que a la corrección de segundo orden a la energía sólo contribuyen los determinantes correspondientes a diexcitaciones.

Habitualmente se utiliza la notación MP n para expresar la energía Møller-Plesset corregida hasta orden n . De acuerdo con esta notación, por ejemplo, la energía MP2 vendrá dada como:

$$E_{MP2} = E_{HF} + E_0^{(2)} \quad (2.63)$$

La energía MP2 da cuenta de un 80-90% de la energía de correlación electrónica con un coste computacional que escala como K^5 en comparación con un escalado de K^4 para el método HF, siendo K el número de funciones de base empleadas.¹¹¹

Las correcciones a la energía de orden superior, aunque más complejas, se obtienen de forma similar. Las corrección de tercer orden $E_0^{(3)}$ se limita a contribuciones procedentes, únicamente, de excitaciones dobles. Sin embargo, correcciones de orden superior, como $E_0^{(4)}$ y $E_0^{(5)}$, ya contienen contribuciones de determinantes correspondientes a excitaciones simples, dobles, triples y cuádruples. El esfuerzo computacional requerido para calcular la energía MP3 es del orden de K^6 , mientras que la mejora obtenida en el cálculo de la energía de correlación a este

nivel es mínima, lo que justifica su escasa utilización. El método MP4 revela el papel destacado que juegan las excitaciones triples en el cálculo de la energía de correlación electrónica llegando a recoger un 95-98% de la misma. Por esto, a pesar de las exigencias computacionales que conlleva su utilización (escala como K^7), el método MP4 aún es usado en ciertas ocasiones donde la inclusión de las excitaciones triples resulta fundamental.

Los métodos MP_n no son variacionales de modo que no hay garantía de que la energía MP_n obtenida esté por encima del valor exacto. Sin embargo, sí son consistentes con el tamaño. En general, la consistencia con el tamaño es una propiedad más deseable en un método que su carácter variacional ya que, habitualmente, el interés de los cálculos químico-cuánticos no se centra en las energías totales obtenidas sino en las relativas.

La limitación más importante de los métodos perturbacionales es que, para poder obtener resultados fiables, la función de onda HF debe ser una buena aproximación de la función de onda real del sistema, es decir, el operador de perturbación debe ser suficientemente pequeño. En aquellos casos en los que la función de onda HF es una mala representación del sistema, las correcciones de la energía son importantes y deben incluirse muchos términos para obtener la precisión adecuada. Por otro lado, en sistemas con estados degenerados la convergencia de la energía puede ser muy lenta y errática, por lo que estos métodos no pueden aplicarse.

2.5.2. Método *Coupled Cluster*

Los métodos *Coupled-Cluster* (CC)¹¹¹ tienen una filosofía similar a la de los métodos perturbacionales Møller-Plesset, pero aquí la función de onda a optimizar es exponencial en vez de lineal. Mientras que los métodos perturbacionales añaden todos los tipos de correcciones a la función de onda de referencia hasta un orden establecido, la idea de los métodos CC es incluir todas las correcciones de un cierto tipo hasta orden infinito.¹⁶⁸

Según Sinanoglu y Cisek¹⁶⁹ la función de onda del sistema viene expresada como

$$\psi = e^{\hat{T}} \psi_{HF} \quad (2.64)$$

donde ψ_{HF} es la función de onda HF y \hat{T} es el operador CC definido por la expresión

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_N \quad (2.65)$$

siendo N el número total de electrones y los distintos \hat{T}_i los operadores de clúster que generan todos los posibles determinantes con excitaciones de orden i (simples, dobles, triples, ...) de la función de referencia Ψ_{HF} . Por ejemplo:

$$\hat{T}_2 = \sum_{i < j}^{oc} \sum_{a < b}^{vir} t_{ij}^{ab} \psi_{ij}^{ab} \quad (2.66)$$

donde \hat{T}_2 es el operador de clúster que genera los determinantes con las diexcitaciones ψ_{ij}^{ab} , en los que los espín-orbitales ocupados (*oc*) i y j son reemplazados por los espín-orbitales vacíos (*vir*) a y b , y t_{ij}^{ab} los coeficientes CC denominados también amplitudes.

Si \hat{T} incluyera todos los operadores hasta \hat{T}_N , se generarían todos los posibles determinantes excitados y la función de onda obtenida equivaldría a la función de onda completa. Sin embargo, los cálculos con la función de onda exacta son demasiado costosos y únicamente pueden llevarse a cabo en el caso de sistemas muy pequeños. Normalmente, los cálculos CC se llevan a cabo incluyendo únicamente las excitaciones simples (\hat{T}_1) y dobles (\hat{T}_2) en el operador \hat{T} . Con esta restricción se obtiene la función de onda aproximada CCSD (*Coupled Cluster*

Singles and Doubles). Así mismo, si se consideran únicamente las excitaciones dobles se obtiene la función CCD (*Coupled Cluster Doubles*).

Los métodos CC presentan una ventaja importante que está ligada al truncamiento de \hat{T} . Por ejemplo, si se considera que $\hat{T} = \hat{T}_2$, el desarrollo en serie de Taylor de la función exponencial conduce a:

$$\psi_{CCD} = e^{\hat{T}} \psi_{HF} = \left(1 + \hat{T}_2 + \frac{\hat{T}_2^2}{2!} + \frac{\hat{T}_2^3}{3!} + \dots \right) \psi_{HF} \quad (2.67)$$

Como \hat{T}_2 genera excitaciones dobles, entonces \hat{T}_2^2 generará excitaciones cuádruples, \hat{T}_2^3 excitaciones séxtuples, etc. El hecho de que aparezcan excitaciones de orden superior al del truncamiento convierte a los métodos CC en consistentes con el tamaño.

La resolución del problema CC pasa por encontrar las amplitudes, t , para todos los operadores presentes en una determinada aproximación. En la implementación estándar, esto conlleva el procedimiento habitual de multiplicar por la izquierda la ecuación de Schrödinger por una función de prueba expresada en términos del determinante de Slater que es solución del cálculo HF. Esto da lugar a un sistema de ecuaciones no lineales acopladas que se deben resolver mediante procedimientos iterativos.

En la práctica, la selección más habitual consiste en quedarse solamente con las excitaciones simples y dobles (CCSD) porque suponen un coste computacional de K^6 . La inclusión de las excitaciones triples da lugar al método CCSDT,¹⁷⁰ cuyo elevado coste computacional (escala como K^8) hace que su uso sea prohibitivo excepto en sistemas de tamaño muy pequeño. La estimación de forma perturbativa de las excitaciones triples una vez alcanzada la convergencia CCSD da lugar al método CCSD(T) (escala como K^7).¹⁷¹ Esta aproximación es una alternativa viable e interesante porque rebaja el elevado coste computacional que provoca su

tratamiento iterativo mediante el método CCSDT. Por esto, el método CCSD(T) está considerado como uno de los más precisos y adecuados para incluir la energía de correlación electrónica.

2.5.3. Métodos del Funcional de la Densidad

Los métodos basados en la densidad electrónica o DFT¹⁷² permiten obtener resultados comparables a los que se pueden obtener mediante esquemas basados en la función de onda pero con un menor coste computacional. Esto reside en el hecho de que la función de onda de un sistema que contiene N electrones depende de $3N$ coordenadas, tres por cada electrón (cuatro si se incluye el espín). Sin embargo, la densidad electrónica sólo depende de tres coordenadas, independientemente del tamaño del sistema.

La DFT se centra en encontrar una conexión entre la densidad electrónica y la energía del sistema. Ya que el Hamiltoniano de un sistema depende sólo de las posiciones y números atómicos de los núcleos y del número total de electrones, la densidad electrónica es un observable que permite *a priori* la construcción del mismo, porque contiene información sobre esos tres aspectos:

- (i) La integral a todo el espacio de la densidad electrónica genera el número total de electrones N :

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (2.68)$$

- (ii) La densidad electrónica localiza a los núcleos ya que en sus posiciones presenta máximos.
- (iii) Se pueden asignar los números atómicos de cada núcleo a partir de la densidad electrónica ya que:

$$\left. \frac{\partial \bar{\rho}(\mathbf{r}_A)}{\partial \mathbf{r}_A} \right|_{r_A} = -2Z_A \rho(\mathbf{r}_A) \quad (2.69)$$

donde Z_A es el número atómico del átomo A y $\bar{\rho}$ es la densidad electrónica promediada esféricamente.

2.5.3.1. Método Kohn-Sham

La base de la DFT son dos teoremas de Hohenberg y Kohn.¹⁷³ El primero de ellos establece que cualquier observable correspondiente a un estado estacionario fundamental no degenerado se puede calcular, en principio de forma exacta, a partir de la densidad electrónica de ese estado fundamental. Por tanto, la energía de un sistema molecular es un funcional de la densidad electrónica. El segundo teorema asegura que la densidad electrónica, al igual que la energía, obedece al principio variacional.

Por analogía con los métodos convencionales basados en la función de onda, en el contexto de la aproximación BO, el funcional de la energía, $E[\rho]$, se escribe como la suma de tres términos: la energía cinética, $T[\rho]$, la energía de atracción núcleo-electrón, $E_{ne}[\rho]$, y la energía de interacción electrón-electrón, $E_{ee}[\rho]$.

$$E[\rho] = T[\rho] + E_{ne}[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (2.70)$$

Al igual que ocurre en el método HF, $E_{ee}[\rho]$ suele dividirse en dos contribuciones: una debida a la interacción de Coulomb clásica, $J[\rho]$, y otra debida al intercambio $K[\rho]$

$$E_{ee}[\rho] = J[\rho] + K[\rho] \quad (2.71)$$

El problema de los teoremas de Hohenberg-Kohn es que no nos dicen nada acerca de la forma explícita del funcional ni cómo calcular la densidad sin hacer uso primero de la función de onda. Para superar estos inconvenientes, Kohn y Sham¹⁷⁴ propusieron separar la energía cinética en dos contribuciones: una que se puede calcular exactamente y otra que es un pequeño término de corrección. La primera proviene de suponer que el sistema está formado por un conjunto de N electrones sin interacción que se mueven en un campo de potencial V_{ef} . Por tanto, la función de onda para el estado fundamental de este sistema de referencia viene dada por un determinante de Slater construido a partir de $N/2$ funciones monoeléctricas ψ_i y, consecuentemente, su energía cinética puede expresarse como:

$$T_s = \sum_{i=1}^{N/2} \langle \psi_i | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \psi_i \rangle \quad (2.72)$$

Dado que los electrones están realmente interaccionando, esta expresión no da cuenta de toda la energía cinética y es necesario añadir un término denominado intercambio-correlación, E_{XC} , que absorbe la pequeña diferencia debida a la correlación electrónica, transformando así la expresión para la energía DFT en:

$$E_{DFT}[\rho] = T_s[\rho] + E_{ne}[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (2.73)$$

Igualando esta expresión a la de la energía exacta (ecuación (2.70)), obtenemos una definición para el funcional de intercambio-correlación:

$$E_{XC}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (E_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (2.74)$$

En E_{XC} están contenidas todas las contribuciones a la energía para las que no tenemos una expresión sencilla en función de la densidad electrónica: la energía de intercambio, la energía de correlación, la parte de energía cinética necesaria para

corregir $T_s[\rho]$ y la corrección a la auto-interacción introducida al calcular $J[\rho]$. Cabe destacar que la mayor contribución corresponde a la energía de intercambio.

La dificultad de la DFT reside en encontrar expresiones adecuadas para el funcional de intercambio-correlación. No obstante, asumiendo que se conoce dicho funcional, el problema a resolver es entonces muy parecido al del método HF. Es decir, se debe determinar el conjunto de orbitales moleculares que minimicen la energía con el requerimiento de que éstos sean ortogonales. Para ello, se utiliza el método de los multiplicadores de Lagrange con la restricción de que la integral de la densidad electrónica proporcione el número total de electrones N (ecuación (2.68)). Después, se elige una transformación unitaria que lleve la matriz de esos multiplicadores a una forma diagonal. Este procedimiento conduce a las ecuaciones Kohn-Sham (KS):

$$\hat{F}_{KS}\psi_i = \varepsilon_i\psi_i \quad i=1,2,\dots,N/2 \quad (2.75)$$

Se trata de un conjunto de ecuaciones de *pseudovalores* propios en las que los vectores propios, ψ_i , son los orbitales Kohn-Sham en su forma canónica y el operador \hat{F}_{KS} es

$$\hat{F}_{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{ef} \quad (2.76)$$

La conexión entre el sistema de electrones sin interacción y el real se consigue eligiendo un potencial efectivo, V_{ef} , tal que la densidad electrónica calculada a partir de los orbitales KS, $\{\psi_i\}$, sea idéntica a la densidad electrónica del estado fundamental del sistema constituido por electrones que están interaccionando entre sí,

$$\rho_s(\mathbf{r}) = \sum_i^{N/2} \sum_s |\psi_i(\mathbf{r},s)|^2 = \rho_0(\mathbf{r}) \quad (2.77)$$

lo que desemboca en el siguiente operador para V_{ef} ¹⁷⁵

$$\hat{V}_{ef}(\mathbf{r}) = V_{ne}(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + V_{XC}(\mathbf{r}) \quad (2.78)$$

donde V_{XC} es el potencial asociado a la energía de intercambio-correlación E_{XC} que se define como:

$$V_{XC} = \frac{\partial E_{XC}}{\partial \rho(\mathbf{r})} \quad (2.79)$$

Ya que se desconoce la expresión de dicha energía, tampoco se conoce su correspondiente función potencial.

Las soluciones de las ecuaciones KS pueden determinarse de modo numérico, pero este procedimiento está restringido a sistemas de pequeño tamaño. En el resto de los casos, se lleva a cabo una expansión de los orbitales ψ_i en términos de un conjunto conocido de p funciones de base, φ_μ ,

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^p c_{\mu i} \varphi_\mu \quad (2.80)$$

Las funciones de base suelen ser las mismas que se utilizan en el método de HFR (sección 2.4.2), y análogamente se llega a la ecuación matricial

$$\mathbf{KC} = \mathbf{SC}\boldsymbol{\varepsilon} \quad (2.81)$$

donde los elementos de la matriz correspondiente están definidos por

$$\begin{aligned} K_{\mu\nu} &= \langle \varphi_\mu | \hat{F}_{KS} | \varphi_\nu \rangle \\ S_{\mu\nu} &= \langle \varphi_\mu | \varphi_\nu \rangle \end{aligned} \quad (2.82)$$

La ecuación (2.81) debe resolverse de forma iterativa por medio de un procedimiento SCF. Las integrales implicadas en los términos monoeléctrico y coulombiano, presentes en los elementos de matriz $K_{\mu\nu}$, pueden resolverse de forma analítica. Sin embargo, el término de intercambio-correlación depende de la densidad electrónica y, en el caso de algunos funcionales, también de sus derivadas o de los orbitales KS. En este caso, las integrales correspondientes no pueden obtenerse analíticamente y, en su lugar, se recurre a métodos numéricos. Así pues, las ecuaciones KS permiten obtener la densidad electrónica y la energía exacta, incluyendo la correlación electrónica, siempre y cuando el funcional de intercambio-correlación que se utilice sea el exacto, ya que no se ha considerado aproximación alguna en el desarrollo. La aproximación se introducirá en el método cuando se decida el tipo de funcional de intercambio-correlación que se utilizará para cada sistema.

Los orbitales KS, que inicialmente se consideraron simplemente elementos auxiliares en el cálculo de la densidad electrónica, son muy similares a los orbitales HF, aunque mejorados ya que incluyen la correlación electrónica.¹⁷⁶ Por tanto, pueden emplearse en la construcción de modelos conceptuales que permitan predecir barreras energéticas precisas con el fin de determinar la cinética de las reacciones químicas.¹⁷⁷

2.5.3.2. Funcionales de intercambio-correlación

Es posible demostrar que existe un potencial de intercambio-correlación único para todos los sistemas, pero se desconoce la forma explícita del mismo. A pesar de que no existe ningún protocolo para el diseño del potencial de intercambio-correlación, sí que hay diversos estudios y criterios físicos que ayudan en esta tarea, como por ejemplo, el uso de parámetros que se ajustan para reproducir datos experimentales que se conocen con gran precisión, o el requerimiento de que se cumpla un determinado comportamiento límite.¹⁷⁸

Generalmente, se suele separar el funcional E_{xc} en dos partes para facilitar su construcción. Una de ellas incluye el intercambio, $E_x[\rho]$, y la otra la correlación, $E_c[\rho]$. Cada una de estas energías se expresa en términos de la energía por partícula, también denominada densidad de energía, del siguiente modo

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_x[\rho] d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_c[\rho] d\mathbf{r} \quad (2.83)$$

donde ε_x y ε_c son, respectivamente, las energías de intercambio y correlación por electrón.

La diferencia entre los distintos métodos DFT reside en la elección que cada uno hace para los funcionales de intercambio y correlación. Cada uno de estos puede ser de dos tipos: funcional local cuando sólo depende de la densidad electrónica o funcional corregido con el gradiente si depende tanto de la densidad como de su gradiente. Los tres grandes grupos de funcionales de la densidad que discutiremos brevemente a continuación son: métodos basados en la aproximación de la densidad local, métodos basados en la aproximación del gradiente generalizado y métodos híbridos.

Métodos basados en la aproximación de la densidad local

El punto de partida en el diseño de los funcionales basados en la aproximación de la densidad local (LDA, *Local Density Approximation*) consiste en asumir que la densidad electrónica de un sistema se puede tratar como un gas electrónico uniforme. En este sistema los electrones se mueven en una distribución de carga positiva de tal modo que el conjunto es eléctricamente neutro. El número de electrones N y el volumen V del gas se consideran próximos al infinito, mientras que la densidad electrónica permanece finita y constante en un valor arbitrario.¹⁶⁴ La energía de intercambio para un gas de este tipo viene dada por la fórmula de Dirac:

ENERGÍA DE CORRELACIÓN ELECTRÓNICA

$$E_X^{LDA}[\rho] = -C_X \int \rho^{4/3}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2.84)$$

$$\varepsilon_X^{LDA}[\rho] = -C_X \rho^{1/3} \quad (2.85)$$

donde C_X es una constante numérica.

La expresión (2.86) indica de forma cualitativa que la energía de intercambio estabiliza las regiones de alta densidad compensando así la sobreestimación de la repulsión electrón-electrón que introduce la energía de Coulomb. Mientras que el término de Coulomb introduce el error de auto-interacción, el de cambio omite este efecto puesto que la probabilidad de encontrar un electrón de un espín dado en la proximidad de otro electrón con ese espín es más baja que en el resto del espacio, siendo ésta la fuente de error.¹⁷⁹

En el caso más general, cuando las densidades electrónicas α y β son distintas, la LDA se puede sustituir por la aproximación de la densidad de espín local (LSDA, *Local Spin Density Approximation*):

$$E_X^{LSDA} = -2^{1/3} C_X \int [\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3}] d\mathbf{r} \quad (2.87)$$

$$\varepsilon_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3} C_X [\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3}] \quad (2.88)$$

Para sistemas de capa cerrada, la LSDA es equivalente a la LDA, y puesto que éste es el más frecuente de los casos, suelen englobarse ambos métodos bajo la nomenclatura LDA.

La energía de correlación para un gas uniforme se ha determinado mediante métodos Monte Carlo para ciertas densidades. Se pueden ajustar estos resultados a una fórmula analítica apropiada, como por ejemplo es la de Vosko-Wilk-Nusair

(VWN),¹⁸⁰ que en general, se considera muy precisa. La interpolación se realiza entre los límites de espín polarizado, $\zeta = 1$, y no polarizado, $\zeta = 0$:

$$\varepsilon_c^{VWN}(r_s, \zeta) = \varepsilon_c(r_s, 0) + \varepsilon_a(r_s) \left[\frac{f(\zeta)}{f''(0)} \right] [1 - \zeta^4] + [\varepsilon_c(r_s, 1) - \varepsilon_c(r_s, 0)] f(\zeta) \zeta^4 \quad (2.89)$$

$$f(\zeta) = \frac{(1+\zeta)^{4/3} + (1-\zeta)^{4/3} - 2}{2(2^{1/3} - 1)} \quad (2.90)$$

donde r_s es el radio del volumen efectivo que contiene un electrón y $\zeta = \frac{\rho^\alpha - \rho^\beta}{\rho^\alpha + \rho^\beta}$.

Los funcionales $\varepsilon_c(r_s, \zeta)$ y $\varepsilon_a(r_s)$ están parametrizados como:

$$\varepsilon_{c/a}(x) = A \left\{ \ln \frac{x^2}{X(x)} + \frac{2b}{a} \tan^{-1} \left(\frac{Q}{2x+b} \right) - \frac{bx_0}{X(x_0)} \left[\ln \frac{(x-x_0)^2}{X(x)} + \frac{2(b-2x_0)^2}{Q} \tan^{-1} \left(\frac{Q}{2x+b} \right) \right] \right\} \quad (2.91)$$

donde $x = \sqrt{r_x}$, $X(x) = x^2 + bx + c$ y $Q = \sqrt{4c - b^2}$. Los parámetros A, x_0, b, c son constantes de ajuste que toman distintos valores para $\varepsilon_c(r_s, 0)$, $\varepsilon_c(r_s, 1)$, $\varepsilon_a(r_s)$.

La LSDA no representa bien el comportamiento asintótico de la densidad pues no es proporcional a r^{-1} cuando $r \rightarrow \infty$ r^{-1} .¹⁸¹ En consecuencia las distancias de enlace son sobreestimadas y los resultados obtenidos son de calidad comparable a los suministrados por el método HF. Sin embargo, la LDA es un modelo exacto para aquellos sistemas en los que la densidad es constante en el espacio y se utiliza ampliamente en el tratamiento de sólidos.¹⁷⁹

Métodos basados en la aproximación del gradiente generalizado

Los sistemas moleculares típicos difieren, por lo general, bastante de un gas electrónico uniforme. De hecho, cualquier sistema real no es espacialmente homogéneo, es decir, presenta una densidad electrónica que varía espacialmente. Los métodos basados en la aproximación del gradiente generalizado (GGA, *Generalized Gradient Approximation*) tienen en cuenta este efecto, al hacer que las energías de intercambio y correlación dependan tanto de la densidad electrónica, $\rho(\mathbf{r})$, como de su gradiente, $\nabla\rho(\mathbf{r})$.¹¹¹ Por tanto, podemos interpretar la LDA como el primer término de una expansión de Taylor de la densidad y, en consecuencia, es lógico pensar que puedan obtenerse mejores resultados para la energía de intercambio-correlación al extender la serie hasta los siguientes términos.

En algunas de las investigaciones recogidas en esta Memoria, hemos utilizado las metodologías GGA BP86,^{182, 183} G96LYP^{172, 184, 185} y PBE.¹⁸⁶

El método BP86 combina el funcional de intercambio desarrollado por Becke en 1988 (B88 o B)¹⁸² con el de correlación de Perdew de 1986 (P86).¹⁸³ El funcional B88 es una de las correcciones más habituales a la energía de intercambio LSDA que reproduce el comportamiento a largo alcance del potencial de Coulomb, de tal modo que en las regiones más alejadas del núcleo cancela de forma exacta la auto-interacción.^{179, 187} Su forma es:

$$\varepsilon_X^{B88} = \varepsilon_X^{LDA} + \Delta\varepsilon_X^{B88} \quad (2.92)$$

$$\Delta\varepsilon_X^{B88} = -\beta\rho^{1/3} \frac{x^2}{1 + 6\beta x \sinh^{-1} x} \quad (2.93)$$

donde β es un parámetro que se determina realizando un ajuste a datos atómicos conocidos de energías de intercambio exactas, y ζ se define como:

$$\zeta = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (2.94)$$

En cuanto a la parte de correlación, P86 presenta la forma

$$\begin{aligned} \varepsilon_c^{P86} &= \varepsilon_c^{LDA} + \Delta\varepsilon_c^{P86} \\ \Delta\varepsilon_c^{P86} &= \frac{e^\Phi C(\rho) |\nabla\rho|^2}{f(\zeta) \rho^{7/3}} \\ f(\zeta) &= 2^{1/3} \sqrt{\left(\frac{1+\zeta}{2}\right)^{5/3} + \left(\frac{1-\zeta}{2}\right)^{5/3}} \\ \Phi &= a \frac{C(\infty) |\nabla\rho|}{C(\rho) \rho^{7/6}} \\ C(\rho) &= \varepsilon_1 + \frac{\varepsilon_2 + \varepsilon_3 rs + \varepsilon_4 r^2 s}{1 + \varepsilon_5 rs + \varepsilon_6 r^2 s + \varepsilon_7 r^3 s} \end{aligned} \quad (2.95)$$

donde a y ε_{1-7} son constantes numéricas.

En el método G96LYP, el funcional de intercambio propuesto por Gill en 1996 (G96)¹⁸⁴ se combina con uno de los funcionales de correlación más utilizados, el desarrollado por Lee, Yang y Parr (LYP).^{172, 185} Las expresiones correspondientes son:

$$E_X^{G96} = \int \rho^{4/3} \left(\alpha - \frac{|\nabla\rho^{3/2}|}{137\rho^2} \right) d\mathbf{r} \quad (2.96)$$

siendo α una constante,

$$\begin{aligned} \varepsilon_c^{LYP} &= -a \frac{\gamma}{1 + d\rho^{-1/3}} - ab \frac{\gamma e^{-c\rho^{-1/3}}}{9(1 + d\rho^{-1/3})^{8/3}} \\ &\cdot \left[18(2^{2/3}) C_F (\rho_a^{8/3} + \rho_b^{8/3}) - 18\rho t_\omega + \sum_\sigma \rho_\sigma (2t_\omega^\sigma + \nabla^2 \rho_\sigma) \right] \end{aligned} \quad (2.97)$$

donde

$$\gamma = 2 \left[1 - \frac{\rho_\alpha^2 + \rho_\beta^2}{\rho^2} \right] \quad (2.98)$$

$$t_\omega^\sigma = \frac{1}{8} \left[\frac{|\nabla \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma} - \nabla^2 \rho_\sigma \right] \quad (2.99)$$

siendo a, b, c y d parámetros cuyo valor es tal que permitan obtener un ajuste óptimo para el átomo de helio.

En 1996, Perdew, Burke y Ernzenhof desarrollaron expresiones basadas en la GGA tanto para la parte de intercambio como para la de correlación, dando lugar al llamado método o funcional PBE.¹⁸⁶

$$E_X^{PBE}[\rho] = \int \rho \varepsilon_x(r_s, 0) F(s) d\mathbf{r} \quad (2.100)$$

$$F(s) = 1 + 0.804 - \frac{0.804}{1 + \frac{0.21951}{0.804} s^2} \quad (2.101)$$

donde $s = \frac{|\nabla \rho|}{2\rho\kappa_F}$, con $\kappa_F = (3\pi^2\rho)^{1/3}$

$$E_c^{PBE}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] = \int \rho \varepsilon_c^{PBE}(r_s, \zeta, t) d^3\mathbf{r} \quad (2.102)$$

donde $t = \frac{|\nabla \rho|}{2gk_s\rho}$ con $g = \frac{\left((1+\zeta)^{2/3} + (1-\zeta)^{2/3} \right)}{2}$, $k_s = \sqrt{(4/\pi)}k_F$, y $k_F = (3\pi^2\rho)^{1/3}$

, y $\varepsilon_c^{PBE}(r_s, \zeta, t) = \varepsilon_c^{PW92}(r_s, \zeta) + H(r_s, \zeta, t)$

siendo $\varepsilon_c^{PW92} = (\mathbf{r}, \zeta)$ el funcional de la energía de correlación LSDA, ecuación (2.90), modificado por Perdew y col. en 1992¹⁸⁸ y

$$H(r, \zeta, t) = \gamma g^3 \ln \left(1 + \frac{\beta}{\gamma} \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2 t^4} \right) \quad (2.103)$$

donde $\beta = 0.066725$, $\gamma = \frac{1 - \ln 2}{\pi^2}$, y $A = \frac{\beta}{\gamma} \frac{1}{e^{-\varepsilon_c^{PW92}/(\gamma g^3)} - 1}$.

En general, los métodos GGA son más precisos que los LDA en cuanto a que proporcionan valores mejores para las energías de atomización, energías totales y barreras energéticas de reacción. No obstante, no son lo suficientemente precisos como para describir determinados aspectos químicos de las moléculas como, por ejemplo, las interacciones de van der Waals.¹⁸⁹

En los últimos años ha aparecido una nueva clase de métodos DFT basados en la GGA cuya idea principal es la incorporación de la Laplaciana de la densidad total y/o la suma de las densidades de energía cinética de los orbitales KS en cada punto del espacio, además de la densidad y su gradiente. A este tipo de aproximaciones se las conoce con el nombre de métodos meta-GGA. El uso de la Laplaciana constituye el siguiente paso en la expansión de Taylor de la densidad alrededor de un punto del espacio y el de la densidad de energía cinética se debe a que permite imponer al funcional el cumplimiento de restricciones teóricas de un modo sencillo.¹⁸⁹

Los métodos meta-GGA suponen una mejora notable en la determinación de propiedades como las energías de atomización aunque, su mayor complejidad, puede ser el origen de problemas de inestabilidad numérica. Uno de los funcionales más conocidos de este tipo, que además ha sido usado en esta Tesis, es el desarrollado por Tao, Perdew, Staroverov y Scuseria (TPSS) que utiliza de información procedente de la densidad y su gradiente y de la densidad de energía

ENERGÍA DE CORRELACIÓN ELECTRÓNICA

cinética.¹⁹⁰ Las expresiones obtenidas para los funcionales de intercambio y correlación son las siguientes:

$$E_X^{TPSS}[\rho] = -C_X \int \rho^{4/3} F^{TPSS}(\rho) d^3 r \quad (2.104)$$

donde $C_X = \left(\frac{3}{4}\right)\left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3}$ y

$$F^{TPSS}(p, z) = 1 + 0.804 - \frac{0.804}{1 + \frac{x}{0.804}} \quad (2.105)$$

siendo

$$x = \frac{1}{(1 + \sqrt{ep})^2} \left[\left(\frac{10}{81} + c \frac{z^2}{(1+z^2)^2} \right) p + \frac{146}{2025} \tilde{q}_b^2 - \frac{73}{405} \tilde{q}_b \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{3}{5} z \right)^2 + \frac{p^2}{2}} + \frac{1}{0.804} \left(\frac{10}{81} \right)^2 p^2 + 2\sqrt{e} \frac{10}{81} \left(\frac{3}{5} z \right)^2 + 0.21951ep^3 \right] \quad (2.106)$$

donde, $c = 1.59096$, $e = 1.537$, $z = \frac{t^W}{t}$ con $t = \left(\frac{1}{2}\right) \sum_{i=1}^N \nabla \psi_i^* \cdot \nabla \psi_i$ y

$$t^W = \left(\frac{1}{8}\right) = \frac{|\nabla \rho|^2}{\rho}, \quad p = \frac{|\nabla \rho|^2}{4(3\pi^2)^{2/3} \rho^{8/3}}, \quad \tilde{q}_b = \frac{9}{20} \frac{\alpha - 1}{\sqrt{1 + 0.4\alpha(\alpha - 1)}} + \frac{2}{3} p$$

siendo $\alpha = (t - t^W) / t^{TF}$ con $t^{TF} = (3/10)(3\pi^2)^{2/3} \rho^{5/3}$ y

$$E_c^{TPSS}[\rho_\uparrow, \rho_\downarrow] = \int f_c^{TPSS} d^3 r \quad (2.107)$$

donde

$$f_c^{TPSS} = \rho \varepsilon_c^{PKZB} \left(1 + 2.8 \left(\frac{t^W}{t} \right)^3 \varepsilon_c^{revPKZB} \right), \quad t = \left(\frac{1}{2} \right) \sum_{i=1}^N \nabla \psi_i^* \cdot \psi_i \quad y$$

$$t^W = (1/8) |\nabla \rho|^2 / \rho$$

$$\varepsilon_c^{revPKZB} = \varepsilon_c^{PBE} \left(1 + C(\zeta, \xi) \left(\frac{t^W}{t} \right)^2 \right) - (1 + C(\zeta, \xi)) \left(\frac{t^W}{t} \right)^2 \sum_{\sigma=\uparrow, \downarrow} \frac{\rho_\sigma}{\rho} \tilde{\varepsilon}_{c, \sigma} \quad (2.108)$$

$$C(\zeta, \xi) = \frac{0.53 + 0.87\zeta^2 + 0.50\zeta^4 + 2.26\zeta^6}{\left(1 + \frac{1}{2} \xi^2 \left((1+\zeta)^{-4/3} + (1-\zeta)^{-4/3} \right) \right)^4} \quad (2.109)$$

$$\text{con } \xi = \frac{|\nabla \zeta|}{\left(2(3\pi^2 \rho)^{1/3} \right)}, \quad y$$

$$\varepsilon_{c, \sigma} = \text{máx} \left(\varepsilon_c^{PBE}(\rho_\sigma, 0, |\nabla \rho_\sigma|, 0), \varepsilon_c^{PBE}(\rho_\uparrow, \rho_\downarrow, |\nabla \rho_\uparrow|, |\nabla \rho_\downarrow|) \right) \quad (2.110)$$

Métodos híbridos

El primer conjunto de métodos híbridos que se desarrollaron combinan la energía de intercambio-correlación de un método GGA convencional con un porcentaje de la energía de intercambio HF (o exacta), por lo que se denominan híbridos GGA. Están basados en que la contribución de la energía de intercambio suele ser notablemente mayor (en valor absoluto) que la de correlación, por lo que se persigue que la corrección de intercambio sea lo más exacta posible. Dado que el método HF recoge la corrección de intercambio de forma exacta, la estrategia más sencilla consiste en utilizar la energía de intercambio HF.¹⁷⁸

ENERGÍA DE CORRELACIÓN ELECTRÓNICA

La clave para introducir el intercambio HF en la metodología KS es la conexión adiabática.¹⁹¹ A partir del teorema de Hellman-Feynman,¹¹³ se puede determinar la energía de intercambio-correlación resolviendo la integral

$$E_{XC} = \int_0^1 \langle \Psi_\lambda | \hat{V}_{XC}(\lambda) | \Psi_\lambda \rangle d\lambda \quad (2.111)$$

donde λ es el parámetro de intensidad de acoplamiento que varía entre 0, que corresponde a un sistema de electrones independientes y consecuentemente en el que sólo hay energía de intercambio, y 1, que corresponde al sistema real en el que los electrones están interaccionado. Si suponemos que $\hat{V}_{XC}(\lambda)$ varía linealmente con λ , la ecuación (2.110) puede aproximarse al promedio de los valores en las dos situaciones límite ($\lambda=0$ y $\lambda=1$)

$$E_{XC} \approx \frac{1}{2} \left[\langle \Psi_0 | \hat{V}_{XC}(0) | \Psi_0 \rangle + \langle \Psi_1 | \hat{V}_{XC}(1) | \Psi_1 \rangle \right] \quad (2.112)$$

donde la integral $\langle \Psi_0 | \hat{V}_{XC}(0) | \Psi_0 \rangle$ representa la energía de intercambio HF, E_{XC}^{HF} , y la integral $\langle \Psi_1 | \hat{V}_{XC}(1) | \Psi_1 \rangle$ se aproxima a un funcional DFT. Hay un cierto grado de empirismo a la hora de determinar el factor de peso (o coeficiente) que se da a cada uno de los sumandos de la ecuación (2.111) y los funcionales que se mezclan en la construcción del método híbrido. Por ejemplo, el porcentaje exacto de la energía de intercambio HF puede obtenerse mediante un procedimiento semiempírico. Una forma de hacerlo consiste en ajustar los coeficientes a energías atómicas totales, potenciales de ionización, afinidades protónicas y otros datos experimentales para un conjunto representativo de moléculas de tamaño pequeño.^{182, 192}

Todos los sistemas moleculares de esta Memoria fueron investigados con el método híbrido GGA B3LYP.^{182, 185, 192-194} No obstante, a fin de contrastar los

resultados B3LYP, también hemos utilizado, en ocasiones, los funcionales B3PW91^{182, 188, 193} y PBE0.¹⁹⁵

El método B3LYP combina linealmente las siguientes contribuciones

$$E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + E_C^{LSDA} + c\Delta E_C^{VWN} \quad (2.113)$$

donde los valores de a , b y c (0.20, 0.72 y 0.81, respectivamente) se obtienen por medio de ajustes a datos termoquímicos.¹⁹² Este funcional sigue siendo el de uso más extendido gracias a la calidad global de sus resultados en un amplio rango de problemas.¹⁸¹ Sobre todo, muestra un buen comportamiento en sistemas en los que la proporción de correlación estática y dinámica se mantiene esencialmente constante. Cabe también resaltar que el error residual por auto-interacción electrónica se mantiene, por lo general, constante, de manera que se cancela.¹⁷⁹

El método B3PW91 es una combinación lineal de contribuciones muy similar a la del B3LYP. En realidad, este último es posterior al B3PW91 que se modificó con vistas a utilizar el funcional de correlación LYP, ya mencionado anteriormente, en vez del PW91, que es una versión modificada del ya comentado P86.¹⁸⁸

$$E_{XC}^{B3PW91} = E_{XC}^{B3LYP} = (1-a)E_X^{LSDA} + aE_X^{HF} + b\Delta E_X^{B88} + E_C^{LSDA} + c\Delta E_C^{PW91} \quad (2.114)$$

Los coeficientes a , b y c toman los mismos valores que en B3LYP y la corrección al funcional P86 es la siguiente:

ENERGÍA DE CORRELACIÓN ELECTRÓNICA

$$\begin{aligned}
 \Delta \varepsilon_c^{PW91}[\rho] &= \rho \left((H_o)(t, r_s, \zeta) + H_1(t, r_s, \zeta) \right) \\
 H_o(t, r_s, \zeta) &= e^{-1} f(\zeta)^3 \ln \left[1 + a \frac{t^2 + At^4}{1 + At^2 + A^2 t^4} \right] \\
 H_1(t, r_s, \zeta) &= \left(\frac{16}{\pi} \right) (3\pi^2)^{1/3} [C(\rho) - c] f(\zeta)^3 t^2 e^{-\alpha t^2 / f(\zeta)^2} \\
 f(\zeta) &= \frac{1}{2} \left((1 + \zeta)^{2/3} + (1 - \zeta)^{2/3} \right) \\
 t &= \left(\frac{192}{\pi^2} \right)^{1/6} \frac{|\nabla \rho|}{2f(\zeta) \rho^{7/6}} \\
 A &= a \left[e^{-\beta \varepsilon_c(r_s, \zeta) / f(\zeta)^3} - 1 \right]^{-1}
 \end{aligned} \tag{2.115}$$

donde $\varepsilon(r_s, \zeta)$ es la energía de correlación LSDA, ec. (2.91), modificada por Perdew y col. en 1992,¹⁸⁸ x y $C(\rho)$ están en definidas en las ecuaciones (2.91-2.94), y a, b, c y d son parámetros ajustables.

Los dos métodos anteriores utilizan tres coeficientes para controlar la proporción en que se mezclan los términos de intercambio HF e intercambio-correlación GGA. Se han desarrollado también esquemas híbridos que incluyen un único coeficiente.^{182, 196, 197} Más aún, Perdew y col. demostraron que el valor óptimo de ese único parámetro puede fijarse *a priori* basándose en la teoría de perturbaciones de cuarto orden.¹⁹⁵ Dentro de esta filosofía se ha desarrollado el método PBE0 que combina el funcional GGA PBE con una cantidad predefinida (0.25) del término de intercambio HF.¹⁹⁸

$$E_{XC}^{PBE0} = \frac{1}{4} E_X^{HF} + \frac{3}{4} E_X^{PBE} + E_c^{PBE} \tag{2.116}$$

A raíz de la aparición de los métodos meta GGA, se desarrollaron también los llamados métodos híbridos-meta GGA. La diferencia con los híbridos GGA es que parten de funcionales de intercambio-correlación de tipo meta-GGA en vez de los GGA convencionales. Por tanto, los métodos híbridos-meta GGA dependen del

término de intercambio HF, de la densidad electrónica y su gradiente y de la densidad de energía cinética. Suponen una gran mejora sobre formalismos anteriores sobre todo en la determinación de barreras energéticas y energías de atomización.¹⁸⁹ Dentro de esta clase de funcionales, hemos utilizado ocasionalmente los métodos BMK¹⁹⁹ y M06.²⁰⁰ Este último fue parametrizado considerando sistemas metálicos y no metálicos, siendo el peso del término de intercambio HF en la descripción de la energía de intercambio-correlación del 27%. BMK fue parametrizado utilizando sólo especies no metálicas, pero el peso del término de intercambio HF (42%) es notablemente mayor que en M06. Esta característica parece ser la responsable de que BMK se comporte mejor que otros funcionales parametrizados sin usar metales a la hora de describir sistemas químicos que contienen metales de transición.¹⁹⁹

Además de los grupos de funcionales discutidos en esta Memoria, en los últimos años han ido apareciendo nuevos desarrollos de funcionales^{177,201} que están empezando a tener un impacto significativo en su aplicación al estudio de sistemas químicos. Un tipo de desarrollos se centra en dividir la energía de interacción electrón-electrón en una de largo alcance y otra de corto alcance, y tratarlas de forma separada con funcionales diferentes.²⁰²⁻²⁰⁴ Otro apunta hacia la mejora en los procedimientos de ajuste para la obtención de una forma precisa del funcional de intercambio-correlación a partir de los primeros principios de la DFT.¹⁷⁷ La conexión adiabática y el peso del intercambio HF están sirviendo también de guía para desarrollar prometedores funcionales.^{177,201} Por último, cabe destacar también la aparición de funcionales que incorporan orbitales y valores propios virtuales.²⁰⁵⁻²⁰⁷ A tal fin, se adiciona tanto la correlación de largo alcance MP2 como el intercambio HF, por lo que se llaman funcionales doblemente híbridos.

2.6. Tratamiento termodinámico-estadístico

La resolución de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo permite obtener la energía electrónica de los mínimos de energía (reactivos, productos e intermedios de reacción) y ETs localizados sobre la SEP del sistema

químico objeto de estudio. Sin embargo, los datos experimentales con que deben compararse los resultados teóricos suelen referirse a magnitudes macroscópicas tales como la entalpía, la entropía o la energía libre de Gibbs. Estas funciones termodinámicas son consecuencia del comportamiento promedio de un gran número de moléculas sujetas a unas condiciones determinadas de presión y temperatura.²⁰⁸

La determinación de las funciones termodinámicas habituales de un sistema químico a partir de cálculos químico-cuánticos requiere el formulismo de la Termodinámica Estadística. En esta área, la función de partición es la herramienta matemática principal ya que a partir de ella se obtiene toda la información termodinámica del sistema en estudio. Por esto, se dice que la función de partición en Termodinámica Estadística representa un papel análogo a la función de onda en Química Cuántica.

La función de partición para una molécula, q , se define como una suma de los términos exponenciales correspondientes a todos los estados de energía cuánticos posibles, ε_i .

$$q = \sum_i e^{\frac{-\varepsilon_i}{k_B T}} \quad (2.117)$$

Suponiendo un comportamiento de gas ideal, la función de partición correspondiente a un sistema constituido por N moléculas idénticas, Q , toma la forma:

$$Q = \frac{q^N}{N!} \quad (2.118)$$

Una vez conocida Q , las funciones termodinámicas entalpía (H), entropía (S) y energía libre de Gibbs (G) pueden calcularse a partir de las expresiones

$$H = U + PV = k_B T^2 \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k_B TV \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T \quad (2.119)$$

$$S = \frac{U - A}{T} = k_B T \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial T} \right)_V + k_B \ln Q \quad (2.120)$$

$$G = H - TS = k_B TV \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial V} \right)_T - k_B T \ln Q \quad (2.121)$$

donde k_B es la constante de Boltzmann, T la temperatura absoluta y V el volumen.

Para calcular Q se necesitan todos los estados cuánticos. Generalmente se asume que la energía de la molécula se puede escribir como una suma de términos correspondientes a los estados traslacionales, rotacionales, vibracionales y electrónicos. En principio, también existen niveles de energía asociados al espín nuclear, pero como permanecen inalterados durante las reacciones químicas se suele ignorar su contribución.

La suposición de que la energía total de una molécula, ϵ_{tot} , pueda expresarse como una suma de términos conduce a que la función de partición total, q_{tot} , venga dada como un producto de funciones de partición

$$\begin{aligned} \epsilon_{tot} &= \epsilon_{tras} + \epsilon_{rot} + \epsilon_{vib} + \epsilon_{elec} \\ q_{tot} &= q_{tras} q_{rot} q_{vib} q_{elec} \end{aligned} \quad (2.122)$$

La función de partición exacta es una función muy compleja y, por tanto, es necesario acudir a una serie de aproximaciones para determinarla. Así, utilizando los modelos de la partícula en una caja tridimensional, el rotor rígido y el oscilador armónico para representar los movimientos de traslación, rotación y vibración, respectivamente, se llega a las funciones de partición de traslación, q_{tras} , rotación, q_{rot} (molécula poliatómica no lineal), y vibración, q_{vib} , siguientes:

$$q_{tras} = \left(\frac{2\pi M k_B T}{h^2} \right)^{3/2} V \quad (2.123)$$

$$q_{rot} = \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \sqrt{I_1 I_2 I_3} \quad (2.124)$$

$$q_{vib} = \prod_{i=1}^{3N-6(5)} \frac{e^{-\frac{h\nu_i}{2k_B T}}}{1 - e^{-\frac{h\nu_i}{2k_B T}}} \quad (2.125)$$

donde M es la masa total del sistema, h la constante de Planck, I_i ($i=1, 2, 3$) los momentos de inercia de la molécula, σ el número de simetría y ν_i las frecuencias de los distintos modos normales de vibración de la molécula.

Por último, la función de partición electrónica, q_{elec} , se calcula por medio de una suma extendida a los niveles de energía electrónicos, ε_i , de la molécula

$$q_{elec} = g_{elec,0} e^{-\frac{\varepsilon_{elec,0}}{k_B T}} + g_{elec,1} e^{-\frac{\varepsilon_{elec,1}}{k_B T}} + g_{elec,2} e^{-\frac{\varepsilon_{elec,2}}{k_B T}} + \dots \quad (2.126)$$

donde $g_{elec,i}$ es la degeneración electrónica de cada nivel energético $\varepsilon_{elec,i}$. Sin embargo, la diferencia energética entre el nivel electrónico fundamental y los niveles electrónicos excitados suele ser bastante mayor que $k_B T$, con lo que sólo el primer sumando de la función de partición electrónica contribuye de modo importante. Además de esto, se toma el cero de energía en el nivel de energía electrónica más bajo posible, es decir, la energía del nivel energético fundamental, $\varepsilon_{elec,0}$, se toma igual cero. Por tanto, la ecuación (2.125) queda reducida a

$$q_{elec} = g_{elec,0} \quad (2.127)$$

donde $g_{elec,0}$ es la degeneración del nivel electrónico fundamental.

A partir de las expresiones de q_{tras} , q_{rot} , q_{vib} y q_{elec} , se obtienen las correspondientes entalpías, entropías y, por tanto, energías libres de Gibbs, utilizando las ecuaciones (2.118)-(2.120). Para un mol de moléculas, las expresiones obtenidas son:

$$H_{tras} = \frac{5}{2}RT \quad (2.128)$$

$$S_{tras} = \frac{5}{2}R + R \ln \left[\frac{V}{N_A} \left(\frac{2\pi M k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \right] \quad (2.129)$$

$$H_{rot} = \frac{3}{2}RT, \quad H_{rot}(\text{molécula lineal}) = RT \quad (2.130)$$

$$S_{rot} = \frac{1}{2}R \left\{ 3 + \ln \left[\frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \sqrt{I_1 I_2 I_3} \right] \right\} \quad (2.131)$$

$$S_{rot}(\text{molécula lineal}) = R \left[1 + \ln \left(\frac{8\pi^2 I k_B T}{\sigma h^2} \right) \right] \quad (2.132)$$

$$H_{vib} = R \sum_{i=1}^{3N-6(5)} \left(\frac{h\nu_i}{2k_B} + \frac{h\nu_i}{k_B} \frac{1}{e^{h\nu_i/k_B T} - 1} \right) \quad (2.133)$$

$$S_{vib} = R \sum_{i=1}^{3N-6(5)} \left[\frac{h\nu_i}{k_B T} \frac{1}{e^{h\nu_i/k_B T} - 1} - \ln(1 - e^{-h\nu_i/k_B T}) \right] \quad (2.134)$$

$$H_{elec} = 0 \quad (2.135)$$

$$S_{elec} = R \ln(g_{elec,0}) \quad (2.136)$$

siendo R la constante universal de los gases y N_A el número de Avogadro.

2.7. Efectos del disolvente: Modelos del continuo

Los tratamientos teóricos descritos hasta aquí permiten modelizar procesos químicos que tienen lugar en fase gas. Sin embargo, todas las reacciones abordadas desde un punto de vista teórico en esta Tesis han sido investigadas experimentalmente en disolución acuosa. Es bien sabido que las interacciones entre el soluto, cada una de las distintas especies que intervienen en el mecanismo de una reacción, y el disolvente modifican las propiedades del primero, a menudo de forma notable.²⁰⁹⁻²¹² Y en consecuencia, pueden modificar significativamente la reacciones químicas, sobre todo si éstas implican cambios importantes de la distribución de carga a lo largo del camino de reacción. Por tanto, desde el punto de vista de la Reactividad Química es imprescindible tratar de incluir y entender la influencia del medio, por lo que cualquier metodología que lo permita es de gran interés.

En el estudio de reacciones químicas en disolución conviene separar los efectos estáticos y dinámicos del disolvente.²¹³ Los primeros están ligados a la hipótesis de equilibrio entre el soluto y el medio. En ese caso se supone que el disolvente interviene tan sólo en la modificación de la superficie de energía libre del proceso, por lo que se le considera como un baño térmico que estabiliza en mayor o en menor medida las distintas especies químicas de la reacción. En general, cuando esta aproximación es válida, el principal efecto del disolvente es modificar la barrera energética del proceso, aumentándola o disminuyéndola según los casos y, por tanto, alterando la velocidad de reacción. No obstante, los mecanismos de reacción también pueden cambiar debido a efectos estáticos del disolvente cuando éstos son particularmente intensos.²¹⁴ Los efectos estáticos son generalmente los más importantes y, en muchos casos, pueden estudiarse de forma eficiente mediante modelos de disolvente continuo.²¹⁵⁻²¹⁸ Estos métodos son muy utilizados porque permiten calcular la función de onda y la energía de las moléculas solvatadas sin aumentar prácticamente el tiempo de cálculo respecto al mismo estudio en fase gas. Otra ventaja es que permiten obtener una descripción muy adecuada de las fuertes interacciones electrostáticas soluto-disolvente de largo alcance, que dominan muchos problemas de solvatación.²¹⁶

Los modelos del continuo combinan una descripción químico-cuántica del soluto (o de una supermolécula soluto-disolvente) con una descripción clásica del disolvente que se representa por un medio continuo dieléctrico y polarizable caracterizado generalmente por su constante dieléctrica, ϵ . En ese continuo se crea una cavidad de volumen V y superficie A en la que se introduce la molécula de soluto. Normalmente, se asume que la constante dieléctrica de la cavidad es la del vacío ϵ_0 . Una vez creada la cavidad, se sitúa en ella el soluto y, como consecuencia, se polariza el continuo que a su vez genera un potencial electrostático en el interior de la cavidad. Al potencial electrostático asociado se le denomina Campo de Reacción. Este proceso continúa hasta que se alcanza un equilibrio entre la molécula de soluto y el continuo y, por tanto, el problema matemático debe resolverse mediante un proceso autoconsistente (SCRIF, *Self Consistent Reaction Field*).

De acuerdo con la definición de Ben-Naim,^{219, 220} un proceso de solvatación consiste en la traslación de un soluto M al seno de un disolvente S , manteniendo constante la presión, la temperatura y la composición química. La energía libre de Gibbs de solvatación, ΔG_{solv} , se puede relacionar con el trabajo necesario para introducir M en S , W_{MS} , mediante la expresión

$$\Delta G_{solv} = W_{MS} + RT \ln \left[\frac{(q_{rot} q_{vib})_{gas}}{(q_{rot} q_{vib})_{dis}} \right] + \Delta G_{lib} + P\Delta V \quad (2.137)$$

donde q_{rot} y q_{vib} son las funciones de partición rotacional y vibracional del soluto, respectivamente. ΔG_{lib} es la energía libre de Gibbs de liberación,²²⁰ que da cuenta de la energía libre que se gasta en permitir que el soluto pase de una posición dada a otras dentro de V . Esta contribución a ΔG_{solv} suele despreciarse en el caso de medios isotrópicos, y en ausencia de procesos de asociación o disociación química.²¹⁵ Por último, el sumando $P\Delta V$ se omite, ya que es del orden de 10^{-3} kcal/mol.²²⁰

W_{MS} puede expresarse como una suma de cuatro componentes²²¹

$$W_{MS} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{cav} + \Delta G_{dis} + \Delta G_{rep} \quad (2.138)$$

donde ΔG_{elec} , ΔG_{cav} , ΔG_{dis} y ΔG_{rep} , son respectivamente las contribuciones electrostática, de cavitación, dispersión y repulsión a la energía libre de solvatación. No obstante, estas contribuciones no son del todo independientes porque la partición no elimina totalmente el acoplamiento entre ellas.^{216, 218}

2.7.1. Componente electrostática de solvatación

Los modelos del continuo se basan en la definición de un Hamiltoniano efectivo para el soluto M , H_{ef} , a partir del Hamiltoniano electrónico habitual del soluto en el vacío, $\hat{H}_M^{(0)}$, y un operador que recoge la interacción entre el soluto y el disolvente, \hat{V}_{int} ,

$$\hat{H}_{ef}(\mathbf{r}; \mathbf{R}, \mathbf{g}_s) = \hat{H}_M^{(0)}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + \hat{V}_{int}(\mathbf{r}; \mathbf{R}, \mathbf{g}_s) \quad (2.139)$$

En el marco de la aproximación BO, $\hat{H}_M^{(0)}$ depende de las coordenadas electrónicas, \mathbf{r} , y paramétricamente de las coordenadas nucleares, \mathbf{R} . El potencial de interacción \hat{V}_{int} depende de \mathbf{r} , \mathbf{R} y de alguna función de distribución \mathbf{g}_s de las moléculas de disolvente promediada con la temperatura.

El potencial de interacción acostumbra a expresarse sólo en términos de la componente electrostática clásica de interacción entre la densidad de carga del soluto, ρ_M , y el disolvente, considerado este último como un continuo isotrópico caracterizado por la constante dieléctrica ε del disolvente homogéneo a una temperatura T ,

$$\hat{V}_{int} = \hat{V}_{elec}(\mathbf{r}; \mathbf{R}, \rho_M, \epsilon) = \sum_A Z_A \Phi_{elec}(\mathbf{R}) - \sum_A \Phi_{elec}(\mathbf{r}_i) \quad (2.140)$$

donde el primer sumando recoge la contribución de los núcleos y el segundo la de los electrones, de modo que se da cuenta tanto de la densidad nuclear como de la electrónica. La función Φ_{elec} es el potencial electrostático ejercido por el continuo sobre la distribución de cargas del soluto, es decir, el campo de reacción.

El tratamiento químico-cuántico del soluto situado en el interior de la cavidad creada en el seno del disolvente continuo está formalmente representado por la ecuación de Schrödinger²¹⁵

$$\left[\hat{H}_M^{(0)}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) + \hat{V}_{elec}(\mathbf{r}; \mathbf{R}, \rho_M, \epsilon) \right] \Psi^{sol}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = E^{sol}(\mathbf{R}) \Psi^{sol}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (2.141)$$

donde el potencial de interacción electrostática soluto-disolvente, \hat{V}_{elec} , acopla la respuesta electrónica lineal del disolvente, caracterizado por ϵ , a la distribución de carga del soluto, ρ_M . $E^{sol}(\mathbf{R})$ es la energía electrónica del soluto, E^0 , más la contribución electrostática a la energía libre de Gibbs de solvatación, ΔG_{elec} . El factor 1/2 representa el trabajo que se requiere para polarizar el disolvente, lo que equivale a la mitad de la energía de interacción soluto-disolvente.²¹⁵

ΔG_{elec} puede determinarse restando E^0 a la energía libre de Gibbs electrostática del soluto en disolución, G_{elec} .

$$\Delta G_{elec} = G_{elec} - E^0 \quad (2.142)$$

G_{elec} puede obtenerse mediante un cálculo variacional del funcional dado en la ecuación

$$G_{elec} = \langle \Psi^{sol}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) | \hat{H}_M^{(0)} + \frac{1}{2} \hat{V}_{elec} | \Psi^{sol}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \rangle \quad (2.143)$$

en donde tanto la función de onda del soluto como el campo de reacción contenido en el operador de perturbación electrostático, que son mutuamente dependientes, son optimizados de forma simultánea.²¹⁵

La aplicación del método HF conduce a unos elementos genéricos de la matriz de Fock, que adoptan la forma

$$F_{\mu\nu} = F_{\mu\nu}^{(0)} + \langle \mu | \hat{V}_{elec} | \nu \rangle \quad (2.144)$$

Hay varios procedimientos para determinar el potencial de interacción electrostática soluto-disolvente y, por consiguiente, la componente electrostática de la energía libre de solvatación.^{211, 216-218} En esta Tesis, hemos utilizado el método PCM (*Polarized Continuum Model*)^{215, 218, 222} en todos los procesos reactivos investigados menos en uno, que se ha usado el método de Poisson-Boltzmann.^{223, 224}

2.7.1.1. Método PCM

El fundamento de este modelo continuo de solvatación reside en la utilización de una carga aparente que se halla repartida sobre la superficie de la cavidad molecular con la intención de simular la respuesta del disolvente al efecto perturbador generado por la distribución de carga del soluto.²¹⁵ De acuerdo con la electrostática clásica, el potencial de reacción, Φ_{elec} , se puede describir en cualquier punto del espacio en términos de una densidad de carga superficial, σ . En la práctica, esta distribución continua puede aproximarse mediante la colocación de una serie de cargas puntuales, q_i , localizadas sobre la superficie de la cavidad. Para llevar a cabo esto, dicha superficie debe dividirse previamente en varias regiones lo suficientemente pequeñas como para que la densidad de carga creada por el disolvente pueda considerarse constante. De este modo, aplicando el principio de superposición, puede evaluarse el término electrostático soluto-disolvente de los elementos de la matriz de Fock mediante la expresión

$$\langle \mu | \hat{V}_{elec} | \nu \rangle = \langle \mu | \sum_j \frac{q_j}{|r - r_j|} | \nu \rangle \quad (2.145)$$

donde el índice del sumatorio recorre todos los elementos en los que se ha dividido la superficie de la cavidad en la que se encierra el soluto y las $\{q_j\}$ son las cargas situadas en los puntos $\{r_j\}$ de dicha superficie.

La construcción de la cavidad es un punto clave para conseguir una buena modelización dentro de este modelo. Habitualmente, la forma de la cavidad se obtiene mediante la intersección de esferas centradas en cada núcleo con radios próximos a los valores de van der Waals. De este modo se genera la denominada superficie de van der Waals. El conjunto de radios de van der Waals más utilizado en la literatura química fue definido por Bondi.²²⁵ En los cálculos PCM de esta Memoria se han usado los radios de Bondi para asignar esferas de forma explícita a todos los átomos de las especies soluto. Con estos radios se construye la superficie de van der Waals a la que se le incorporan más esferas, de radio igual al asignado al disolvente, situadas fuera de las posiciones atómicas y que sirven para suavizar la cavidad.²²⁶

2.7.1.2. Método de Poisson-Boltzmann

Este modelo determina la componente electrostática de la energía libre de Gibbs por medio de la resolución de la ecuación de Poisson-Boltzmann (PB), que en su forma lineal adopta la expresión

$$\vec{\nabla} \cdot [\varepsilon(\mathbf{r}) \vec{\nabla} \Phi_{elec}(\mathbf{r})] - \kappa(\mathbf{r})^2 \Phi_{elec}(\mathbf{r}) = -4\pi\rho_M(\mathbf{r}) \quad (2.146)$$

siendo $\Phi_{elec}(\mathbf{r})$ el potencial eléctrico ejercido por el campo de reacción sobre la distribución de carga del soluto en un punto \mathbf{r} del espacio, $\varepsilon(\mathbf{r})$ la constante dieléctrica que toma distintos valores para el soluto y el disolvente y $\kappa(\mathbf{r})$ un parámetro de Debye-Hückel modificado que es utilizado en el estudio de

disoluciones salinas. La ecuación (2.145) sólo tiene soluciones analíticas para sistemas con formas muy regulares (esféricas, cilíndricas), mientras que para cavidades adaptadas a la forma molecular es necesario resolverla numéricamente. Estas cavidades moleculares se construyen a partir de los radios atómicos de los átomos del soluto y de un radio característico del disolvente.

Una forma habitual de resolver la ecuación (2.145) consiste en utilizar el método de las diferencias finitas que está basado en la construcción de una rejilla cúbica de puntos con un espacio adecuado, h , en el espacio ocupado por el soluto y el disolvente, de modo que a cada punto de la rejilla se le asigna la constante dieléctrica característica del soluto o del disolvente. Cada carga puntual del soluto se distribuye entre los ocho puntos de la rejilla que rodean a cada átomo. Esto permite transformar la ecuación diferencial (2.145) en un sistema de ecuaciones lineales cuya incógnita es el potencial eléctrico en cada punto de la rejilla. Utilizando procedimientos iterativos puede resolverse de forma eficiente este sistema de ecuaciones, puesto que el potencial eléctrico en un punto, $\Phi_{elec,0}$, es función del potencial electrostático en los puntos de la rejilla próximos, según la ecuación

$$V_{elec} = \frac{\left[\left(\sum_{i=1} \varepsilon_i \Phi_{elec,i} \right) + \frac{4\pi q_0}{h} \right]}{\left[\left(\sum_{i=1} \varepsilon_i \right) + (k_0 h)^2 \right]} \quad (2.147)$$

donde q_0 es la carga, si corresponde al punto en el que se está calculando el potencial electrostático. El potencial eléctrico $\Phi_{elec,i}$ que actúa sobre una carga q_i consta de tres componentes. Una proviene del potencial ejercido por la propia carga, otra deriva del potencial ejercido por el resto de las cargas del soluto y la restante es consecuencia del potencial ejercido por el disolvente.²²⁷ La última de estas componentes es la que resulta de interés para calcular ΔG_{elec} . Las otras dos componentes deben eliminarse, por lo que se combina el cálculo de la energía

electrostática de interacción en el vacío con el mismo cálculo en presencia del disolvente.

2.7.2. Componentes no electrostáticas de solvatación

El proceso físico asociado a la creación de la cavidad con la forma y el volumen adecuados para alojar la molécula de soluto en el seno del disolvente recibe el nombre de cavitación y la energía asociada a este proceso se llama energía de cavitación, ΔG_{cav} .

Hay varias formas de evaluar ΔG_{cav} , que están basadas en la forma y el tamaño del soluto y en distintas propiedades del disolvente como la tensión superficial, la compresibilidad isotérmica o el radio molecular.²¹⁵ Una de las más utilizadas, se basa en la teoría de las partículas escaladas, (SPT, *Scaled Particle Theory*) de Pierotti,²²⁸ en la que se representan las moléculas mediante esferas rígidas y se expresa la energía libre de cavitación como una serie de potencias del radio de la esfera que excluye los centros de las moléculas de disolvente ($R_M + R_S$)

$$\Delta G_{cav} = \sum_{i=0}^3 K_i(n_S, V_S, R_S, T, P)(R_M + R_S)^i \quad (2.148)$$

donde P es la presión y K_i son constantes que se determinan mediante expresiones analíticas basadas en ajustes a las propiedades citadas anteriormente. Este formalismo reproduce bien la energía libre de cavitación para disolventes de tamaño pequeño y forma esférica. Sin embargo, para otro tipo de disolventes, el procedimiento no es tan favorable y es necesario definir un radio efectivo para las moléculas de disolvente.

En una extensión para otro tipo de cavidades más complejas, Claverie propuso la siguiente expresión en la que se pondera la energía libre cavitación asociada a cada átomo con el área del disolvente expuesta a ese átomo, S_i :²²⁹

$$\Delta G_{cav} = \sum_{i=0}^3 \frac{S_i}{4\pi R_i^2} \Delta G_{cav}(R_i) \quad (2.149)$$

La energía de dispersión no se puede describir completamente en términos clásicos, ya que tiene un origen mecano-cuántico. Sin embargo, una descripción clásica puede ayudar a modelizarla. Desde este punto de vista, estas interacciones pueden explicarse al considerar que en una molécula, debido al continuo movimiento electrónico, puede generarse un momento dipolar instantáneo. Este momento dipolar inducirá un momento dipolar en un átomo vecino y, como en las fuerzas de inducción clásicas, el efecto neto será la atracción.²³⁰

Las fuerzas de repulsión tienen su origen en el principio de exclusión de Pauli, que restringe la posibilidad de que dos electrones puedan ocupar la zona de solapamiento de las nubes electrónicas de dos moléculas próximas. De esta manera se reduce la densidad electrónica en esta zona, el núcleo no está completamente protegido frente a los restantes núcleos y se repelen mutuamente. Por tanto, la repulsión entre moléculas surge debido en parte a la repulsión electrostática entre núcleos y también entre electrones.

La forma más frecuente de evaluar estas contribuciones consiste en utilizar potenciales de pares, U_{MS} , que habitualmente se expresan como expansiones truncadas en potencias de $1/r$ que relacionan átomos u otros fragmentos químicos convenientemente elegidos del soluto (M) y el disolvente (S). Para la dispersión se puede aplicar la siguiente fórmula:

$$U_{MS}(dis) = \sum_{k=6,8,10} d_{MS}^{(k)} r_{MS}^{-k} \quad d_{ms}^{(k)} \leq 0 \quad (2.150)$$

Análogamente, y con una expansión de coeficientes positivos, se plantea el potencial de repulsión:

$$U_{MS}(rep) = \sum_{k>12} d_{MS}^{(k)} r_{MS}^{-k} \quad d_{ms}^{(k)} \geq 0 \quad (2.151)$$

Alternativamente, para el término de repulsión se puede emplear una función exponencial del tipo:

$$U_{MS}(rep) = c_{MS} e^{-\gamma_{MS} r_{MS}} \quad (2.152)$$

En la práctica, ambas funciones se reúnen en único término

$$U_{MS} = U_{MS}(dis) + U_{MS}(rep) \quad (2.153)$$

Una vez descritos los potenciales, existen varios procedimientos para obtener la energía de dispersión-repulsión promedio como, por ejemplo, empleado la fórmula

$$\langle E_{dis-rep} \rangle = n_S \sum_{s \in S} N_s \sum_{m \in M} \int U_{MS} g_{MS}(r_{MS}) dr_{MS}^3 \quad (2.154)$$

donde N_s es el número de fragmentos de tipo s presentes en cada molécula de disolvente, n_s es la densidad de dicho disolvente, y g_{MS} es una función de correlación que depende de la posición relativa de los fragmentos M y S .

Otra aproximación al problema muy empleada y más sencilla tiene como punto de partida la suposición de que la contribución de la dispersión-repulsión presenta una dependencia lineal con la superficie de la cavidad, lo que viene a ser un caso límite de las ecuaciones anteriores. Se han encontrado relaciones lineales entre las energías libres de solvatación de hidrocarburos y su área accesible al disolvente (SASA, *Solvent Accesible Surface Area*).²³¹

$$\Delta G_{dis-rep} = \sum_k \zeta_k A_k \quad (2.155)$$

donde A_k es la contribución del átomo k a la superficie total de la cavidad y ζ_k su tensión superficial.

Cabe destacar que en la práctica, los modelos que calculan directamente la cavitación y la dispersión/repulsión predicen efectos elevados para ambas contribuciones, pero de signo opuesto con lo que existe un alto grado de cancelación.

2.8. Análisis de la función de onda: Método NBO

El método de los orbitales naturales de enlace (NBO, *Natural Bond Orbital*) desarrollado por Weinhold²³² permite llevar a cabo un análisis de la estructura electrónica de una molécula en regiones concretas tales como las posiciones atómicas y los espacios internucleares. Esto facilita, en gran medida, la racionalización del comportamiento químico de los sistemas. El análisis NBO surgió como una técnica para estudiar los efectos de hibridación y covalencia en las funciones de onda poliatómicas que está basada en la matriz de densidad reducida de primer orden.^{111, 233}

La matriz de densidad reducida de orden p , γ_p , de un sistema constituido por N electrones representado por la función de onda Ψ viene dada por²³⁴

$$\gamma_p(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_p; \mathbf{r}'_1 \dots \mathbf{r}'_p) = \binom{N}{p} \int \Gamma_N(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_N; \mathbf{r}'_1 \dots \mathbf{r}'_p, \mathbf{r}_{p+1} \dots \mathbf{r}_N) d\mathbf{r}_{p+1} \dots d\mathbf{r}_N \quad (2.156)$$

donde la matriz densidad de orden N se define como

$$\Gamma_N(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_N; \mathbf{r}'_1 \dots \mathbf{r}'_N) = \Psi(\mathbf{r}_1 \dots \mathbf{r}_N) \Psi'(\mathbf{r}'_1 \dots \mathbf{r}'_N) \quad (2.157)$$

A partir de la matriz reducida de primer orden, se puede encontrar su representación discreta, \mathbf{D} , empleando un conjunto de funciones de base de orbitales atómicos, $\{\chi_i\}$, mediante la expresión

$$D_{ij} = \int \chi_i^*(\mathbf{r}_1) \gamma_1(\mathbf{r}_1; \mathbf{r}'_1) \int \chi_j^*(\mathbf{r}'_1) d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}'_1 \quad (2.158)$$

Esta matriz se puede diagonalizar de modo que los correspondientes vectores propios son los denominados orbitales naturales (NOs, *Natural Orbitals*) y los valores propios son los números de ocupación de cada orbital.

Para una función de onda HF a capa cerrada construida con un sólo determinante de Slater, la matriz densidad de primer orden es idéntica a la matriz densidad empleada para construir el operador de Fock y, en consecuencia, los NOs tendrán números de ocupación 0 ó 2. Sin embargo, para una función de onda multideterminantal como, por ejemplo, CC, los números de ocupación serán números fraccionarios comprendidos entre 0 y 2.

Los NOs están deslocalizados porque se transforman como representaciones irreducibles del grupo puntual de simetría de la molécula. Para evitar esto, el método NBO permite obtener un conjunto completo y ortonormal de NOs localizados que permiten describir la densidad electrónica molecular dentro de un contexto químico cercano a la teoría de Lewis.²³⁵

Considerando que las funciones de base pueden ordenarse de forma que se agrupen los orbitales centrados en cada átomo A, B, C, ...

$$\chi_1^A, \chi_1^A, \chi_1^A, \dots, \chi_1^B, \chi_1^B, \chi_1^B, \dots, \chi_1^C, \chi_1^C, \chi_1^C, \dots \quad (2.159)$$

la matriz densidad puede expresarse en términos de bloques correspondientes a estas funciones de base que pertenecen a cada centro específico.

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} \mathbf{D}^{AA} & \mathbf{D}^{AB} & \mathbf{D}^{AC} & \dots \\ \mathbf{D}^{AB} & \mathbf{D}^{BB} & \mathbf{D}^{BC} & \dots \\ \mathbf{D}^{AC} & \mathbf{D}^{BC} & \mathbf{D}^{CC} & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \end{pmatrix} \quad (2.160)$$

Los orbitales atómicos naturales (NAOs, *Natural Atomic Orbitals*),²³⁶ $\{\theta_i\}$, para el átomo A en el entorno molecular pueden definirse como aquellos que diagonalizan el bloque \mathbf{D}^{AA} , y de la misma manera para el resto de los átomos. Los NAOs no son en general ortogonales, por lo que la suma de los números de ocupación correspondientes no coincidirá con el número total de electrones y, por tanto, se deben ortogonalizar para conseguir un reparto apropiado de electrones.

La base de los NAOs proporciona un buen punto de partida para efectuar un análisis de población electrónica que corrige buena parte de las deficiencias encontradas en el método de Mulliken.²³⁷ La población natural $q_i^{(A)}$ del orbital θ_i^A centrado en A es simplemente el elemento diagonal de la matriz densidad en la base de los NAOs

$$q_i^A = \langle \theta_i^A | \hat{\Gamma} | \theta_i^A \rangle \quad (2.161)$$

de modo que estas poblaciones orbitálicas proporcionan de manera inmediata las poblaciones atómicas

$$q_i = \sum_i q_i^A \quad (2.162)$$

Una vez que se ha transformado completamente la matriz densidad a la base de los NAOs, los enlaces entre átomos pueden identificarse en los bloques no diagonales. Este procedimiento conduce a los NBOs y se lleva a cabo en varias etapas.^{236, 238}

- 1) Los bloques atómicos de la matriz densidad que tienen números de ocupación cercanos a 2 (>1.999) se identifican como orbitales de *core* y sus contribuciones a la matriz densidad se eliminan.
- 2) Aquellos orbitales con altos números de ocupación (>1.900) se identifican como pares solitarios y sus contribuciones a la matriz densidad también se eliminan.
- 3) Se considera cada par de átomos (AB, AC, BC,...) y se diagonalizan los bloques correspondientes de la matriz densidad. Los NBOs se identifican como los vectores propios con números de ocupación mayores que 1.90.
- 4) Si se genera un número insuficiente de NBOs para alojar a todos los electrones no eliminados previamente en el análisis, el criterio de adaptación se puede bajar gradualmente hasta que se pueda recoger una fracción suficiente de los electrones de la molécula. Alternativamente, se puede poner en marcha una búsqueda de enlaces a tres centros. Las contribuciones a la matriz densidad de los enlaces de dos centros se eliminan y, a continuación, se diagonalizan los bloques que involucran tres centros atómicos.

Los NBOs, igual que los NAOs, se pueden clasificar en función de los números de ocupación en varios subconjuntos de orbitales localizados: no enlazantes (*core* y pares solitarios), enlazantes, antienlazantes y Rydberg (números de ocupación próximos a cero).

Los NBOs de *core* mantienen el carácter puro sin hibridar de los NAOs de los que derivan. Sin embargo, el resto de NBOs nacen de la mezcla de los orbitales híbridos naturales (NHOs, *Natural Hybrid Orbitals*), h_I , que provienen de la combinación lineal de varios NAOs situados sobre el centro I . Por tanto, los NBOs enlazantes tomarán la forma

$$\sigma_{IJ} = c_I h_I + c_J h_J \quad (2.163)$$

donde c_I y c_J son los coeficientes de polarización y, h_I y h_J los NHOs correspondientes a los centros I y J , respectivamente.

Los NBOs enlazantes permiten asignar electrones a regiones concretas del espacio en el marco de la teoría de Lewis y, por tanto, son adecuados para describir la covalencia de los sistemas.

El proceso de transformación que genera los NBOs también conduce a orbitales vacíos de la estructura formal de Lewis y se pueden emplear para describir efectos no covalentes de los electrones de la molécula:

$$\sigma_{IJ}^* = c_J h_I - c_I h_J \quad (2.164)$$

Los números de ocupación de los NBOs antienlazantes proporcionan una medida de la desviación de la estructura electrónica frente a la estructura de Lewis. Por tanto, estos orbitales son claves para la descripción de los efectos de deslocalización electrónica tales como la estabilización por resonancia.

La energía asociada a los orbitales antienlazantes puede determinarse numéricamente, lo que permite efectuar una descomposición de la energía electrónica total de la molécula en una componente covalente, ($E_{\sigma\sigma} = E_{Lewis}$) y otra no covalente ($E_{\sigma\sigma^*} = E_{no-Lewis}$).

$$E = E_{\sigma\sigma} + E_{\sigma\sigma^*} \quad (2.165)$$

La contribución a la energía total de la componente de tipo Lewis predomina y, por tanto, se puede determinar la estabilización provocada por la componente no-Lewis mediante la teoría de perturbaciones de segundo orden. Así, para la interacción $\sigma\sigma^*$, la energía de estabilización viene dada por la fórmula

$$\Delta E_{\sigma\sigma^*}^{(2)} = -2 \frac{\langle \sigma | \hat{F} | \sigma^* \rangle^2}{\varepsilon_{\sigma^*} - \varepsilon_{\sigma}} \quad (2.166)$$

donde \hat{F} es el operador de Fock y ε_{σ^*} y ε_{σ} son las energías de los NBOs implicados en la estabilización.

Capítulo 3

Discusión de resultados

En este capítulo presentaremos y discutiremos los resultados más relevantes que hemos alcanzado en el estudio de varios procesos organometálicos que se recogen más detalladamente en el apartado Apéndices de esta Tesis Doctoral. En primer lugar, nos centraremos en la catálisis por el molibdoceno $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ de la hidratación de acrilonitrilo, oxidación de monóxido de carbono e hidrólisis del acetato de etilo. Y en segundo lugar, comentaremos la catálisis por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ de la hidratación de acrilonitrilo y el efecto del ligando en este acuocomplejo de Pd(II) sobre la hidrólisis de la secuencia peptídica **Gly~Gly-Met**.

3.1. Reactividad de molibdocenos acuosos

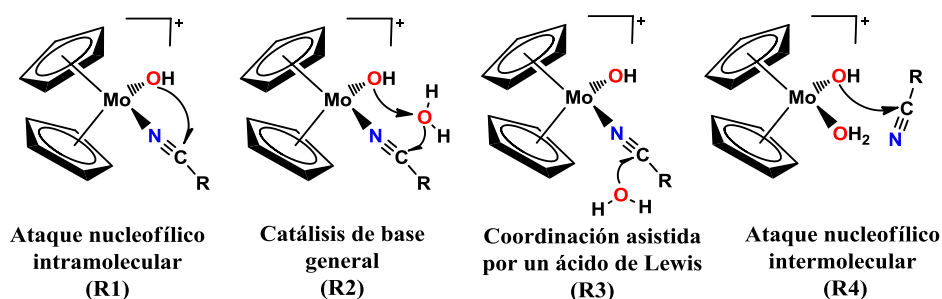
3.1.1. Hidratación de acrilonitrilo

La investigación mecanística de la hidratación de nitrilos a amidas en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ se centró en la transformación acrilonitrilo \rightarrow acrilamida debido a su relevancia industrial^{51, 52, 54} y a la disponibilidad de datos

experimentales con los que comparar.^{43, 44} Basándonos en la similitud de los datos cinéticos reportados para la hidratación de 3-hidroxiopropionitrilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ y $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$,¹² elegimos el primero de estos dos en el presente estudio porque es un buen modelo del complejo $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ utilizado experimentalmente en la hidratación de acrilonitrilo, que además requiere un coste computacional menor.

Mecanismo de reacción

El Esquema 3.1.1.1 muestra los mecanismos de reacción que exploramos en fase gas al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo), siguiendo las propuestas mecanísticas sugeridas en diversos estudios experimentales sobre la hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos.^{12, 43, 44, 47} El mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular se caracteriza porque el ligando hidroxilo ataca al átomo de carbono del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo ($\text{C}_{\text{nitrilo}}$), ya unido al centro metálico (R1 en Esquema 3.1.1.1). En el mecanismo de catálisis de base general (R2 en Esquema 3.1.1.1), el ligando hidroxilo ataca al $\text{C}_{\text{nitrilo}}$ a través de una molécula de agua del medio de reacción. Cuando una molécula de agua externa sin interacción directa con el ligando hidroxilo actúa como nucleófilo, tenemos el mecanismo de coordinación asistida por un ácido de Lewis (R3 en Esquema 3.1.1.1). La cuarta propuesta mecanística, el ataque nucleofílico intermolecular (R4 en Esquema 3.1.1.1), transcurre por medio del ataque del ligando hidroxilo al $\text{C}_{\text{nitrilo}}$ de una molécula de nitrilo aislada.



Esquema 3.1.1.1. Propuestas mecanísticas experimentales para la hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos acuosos.

Capítulo 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Figura 3.1.1.1 muestra la conexión encontrada entre las estructuras de mínima energía localizadas a lo largo de R1, R2 y R3 según nuestros resultados teóricos. Para R4, a pesar de una búsqueda detallada, no encontramos ni intermedios de reacción ni ETs químicamente significativos. Esto concuerda con el hecho de que el átomo C_{nitrilo} en el nitrilo aislado presenta un carácter menos electrófilo que cuando está unido al molibdeno.

Los tres mecanismos encontrados empiezan con la sustitución del ligando acuo del complejo [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ por una molécula de acrilonitrilo. Primero, se elimina el ligando acuo para formar [Cp₂Mo(OH)]⁺ con un carácter exergónico de 6.7 kcal/mol, que atribuimos al aumento entrópico causado por la pérdida del mencionado ligando. Después, se adiciona el acrilonitrilo al centro metálico por medio del átomo de nitrógeno. Esto conduce a la formación del intermedio de reacción **II** que es 6.4 kcal/mol más estable en energía libre de Gibbs que los reactivos separados ([Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ + acrilonitrilo). A partir de **II**, el camino de reacción se divide en las rutas R1, R2 y R3 que están conectadas entre sí tal y como mostramos en la Figura 3.1.1.1. A su vez, a lo largo de R1, encontramos tres puntos de ramificación (**I2-R1**, **I4-R1** e **I5-R1**) que generan, respectivamente, las variantes mecanísticas R1a, R1b y R1c. El análisis energético de todos los mecanismos encontrados indica que R1a, R1b, R1c y R3 son mucho menos favorables energéticamente que R1 y R2. Es por ello que aquí sólo describiremos los dos últimos mecanismos. La Figura 3.1.1.2 muestra los perfiles de energía libre de Gibbs en fase gas de R1 (línea roja) y R2 (línea azul). En el Apéndice 6.1 de esta Memoria presentamos una descripción detallada de las otras rutas. De aquí en adelante, a no ser que digamos lo contrario, daremos la energía libre de Gibbs de cada especie tomando como referencia la de los reactivos separados ([Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ + acrilonitrilo).

A lo largo de R1, **II** experimenta el ataque intramolecular del átomo de oxígeno del ligando hidroxilo (O_{hidroxilo}) al C_{nitrilo} mediante el ET **TS1-R1** (15.4 kcal/mol) para formar el metalociclo de cuatro miembros **I2-R1** (12.8 kcal/mol).

Capítulo 3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este intermedio evoluciona para la rotura del enlace Mo-O_{hidroxo} a través del ET **TS2-R1** (16.7 kcal/mol) generando el intermedio abierto **I3-R1** (-5.5 kcal/mol). En la siguiente etapa tiene lugar una transferencia de hidrógeno desde O_{hidroxo} al átomo de nitrógeno del nitrilo (N) por medio del ET **TS3-R1** (34.8 kcal/mol) que conduce al intermedio **I4-R1** (-1.3 kcal/mol). Éste a su vez vuelve a ciclarse y formar otro metalociclo de cuatro miembros, **I5-R1** (-20.3 kcal/mol). En esta estructura se ha formado de nuevo el enlace Mo-O_{hidroxo}, pero ahora el hidrógeno hidroxílico (H_{hidroxo}) está unido a N en vez de a C_{nitrilo}. **TS4-R1** (5.0 kcal/mol) es el ET que controla esta etapa. A continuación, tiene lugar la rotura del enlace Mo-N vía el ET **TS5-R1** (5.8 kcal/mol) para formar el intermedio abierto **I6-R1** (0.1 kcal/mol). El siguiente paso implica la adición de una molécula de agua externa al Mo sin ET alguno para generar un nuevo metalociclo de seis miembros **I7-R1** (-16.8 kcal/mol). En esta especie, un átomo de hidrógeno del ligando acuo está interaccionando con N a una distancia de 1.037 Å y, al mismo tiempo, se ha separado del oxígeno del agua entrante (O_{agua}) hasta una distancia de 1.693 Å formando un enlace de hidrógeno O_{agua}...H-N. La rotura de este enlace, en la siguiente etapa, provoca la rotación del ligando acrilamida alrededor del enlace sencillo C-O_{hidroxo} del metalociclo a través del ET **TS6-R1** (-5.3 kcal/mol) para formar el intermedio **I8-R1** (-8.6 kcal/mol). Por último, se produce la eliminación del ligando acrilamida por medio del ET **TS7-R1** (-5.5 kcal/mol) con la consiguiente recuperación del catalizador.

Cuando **I1** evoluciona por R2, el átomo C_{nitrilo} sufre el ataque de una molécula de agua externa que está interaccionando con O_{hidroxo} a través del ET **TS1-R2** (19.3 kcal/mol). En el intermedio de reacción obtenido, **I2-R2** (15.3 kcal/mol), un átomo de hidrógeno de la molécula de agua entrante está interaccionando significativamente más con O_{hidroxo}, $d(\text{H}-\text{O}_{\text{hidroxo}}) = 0.993 \text{ \AA}$, que con el oxígeno del agua entrante, $d(\text{H}\cdots\text{O}_{\text{agua}}) = 1.654 \text{ \AA}$. Posteriormente, el ligando acuo se disocia del fragmento metálico para formar el intermedio **I3-R1** (-5.5 kcal/mol) sin pasar por un ET y así evolucionar hacia los productos de reacción como hemos descrito anteriormente para R1. Los mecanismos R1 y R2 tienen en común la etapa determinante de la velocidad de reacción que corresponde a la migración de un

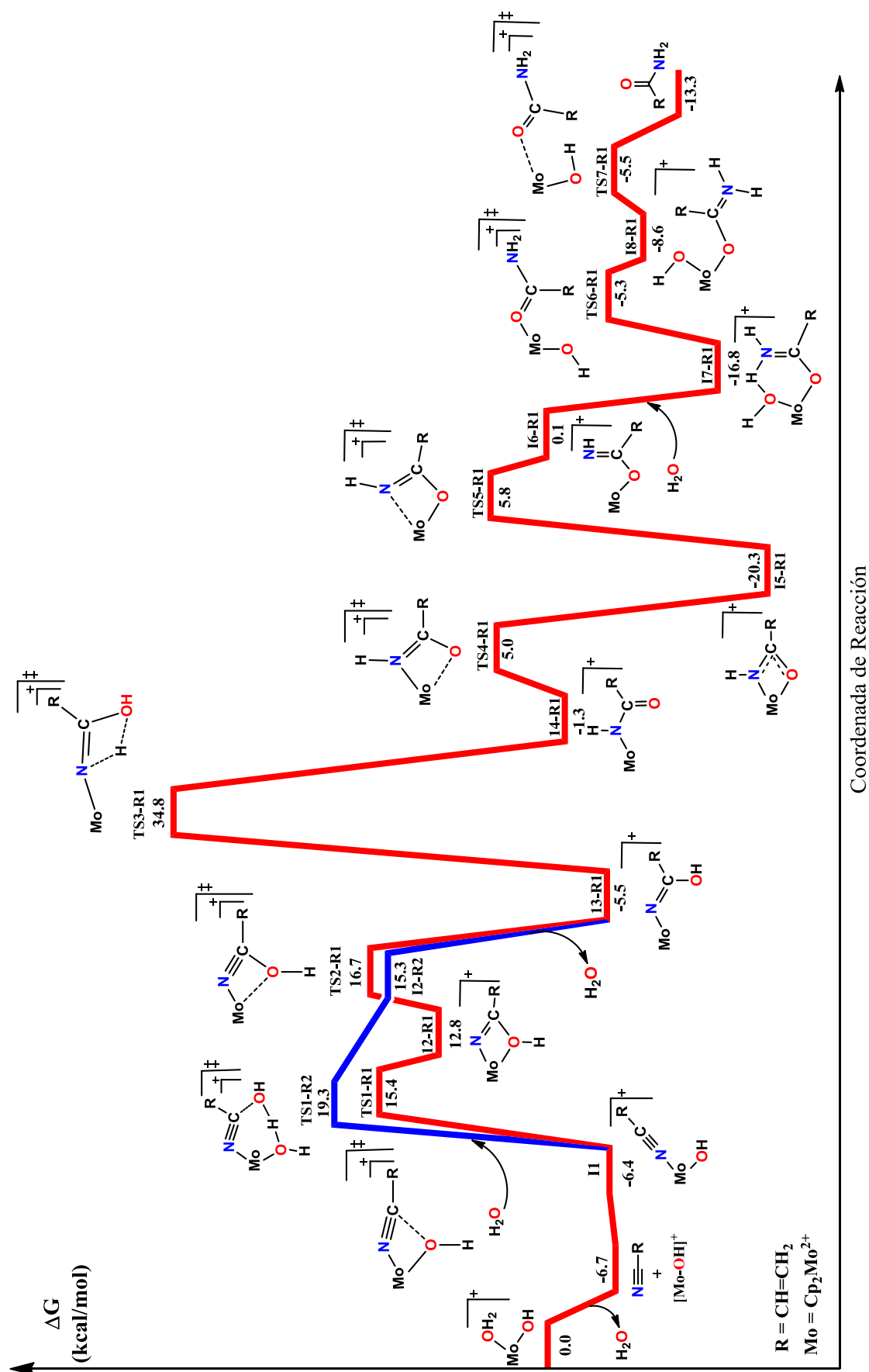


Figura 3.1.1.2. Perfil de energía libre de Gibbs en fase gas de los mecanismos R1 (línea roja) y R2 (línea azul) obtenidos para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para el Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para el Mo).

hidrógeno desde O_{hidroxo} a N con una barrera energética de 41.5 kcal/mol, medida desde el intermedio previo más estable en energía y determinada por **TS3-R1**. No obstante, dado que las estructuras requeridas para alcanzar la etapa determinante son más bajas en energía por R1 que por R2, la primera de estas rutas constituye el mecanismo más favorable en fase gas.

Efecto del disolvente

La inclusión del disolvente en los cálculos realizados en fase sigue confirmando que los mecanismos R1a, R1b, R1c y R3 son menos viables energéticamente que los mecanismos R1 y R2 al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para el Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para el Mo) (véase Apéndice 6.1). **TS3-R1** sigue siendo también el ET determinante de la velocidad de reacción para R1 y R2, aunque el primero de ellos transcurre otra vez por medio de estructuras de energía más baja que el segundo. Por tanto, al igual que en el apartado anterior, sólo nos centraremos aquí en las rutas R1 y R2.

Los resultados alcanzados en medio acuoso indican que todas las especies involucradas en R1 y R2 se desestabilizan en el intervalo comprendido entre 0.1 y 15.3 kcal/mol, excepto $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$, **TS4-R1**, **I4-R1**, **TS5-R1** y los productos separados ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acrilamida}$), que se estabilizan, respectivamente, 6.0, 4.9, 0.1, 0.8 y 2.9 kcal/mol. El menor tamaño de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ comparado con $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ explica la mayor hidratación del primero y, por tanto, su mayor estabilización en medio acuoso. Esto hace que las barreras energéticas más significativas de los mecanismos estudiados, que son las que están referidas a $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$, aumenten cuando pasamos de fase gas a disolución acuosa. Concretamente, **TS3-R1** presenta una barrera de energía libre de Gibbs en disolución de 48.6 kcal/mol, 7.1 kcal/mol más alta que en fase gas.

El mecanismo de reacción más favorable obtenido tanto en fase gas como en disolución acuosa, R1, está en consonancia con la propuesta experimental de que el ataque nucleofílico intramolecular es el mecanismo operativo en la hidratación

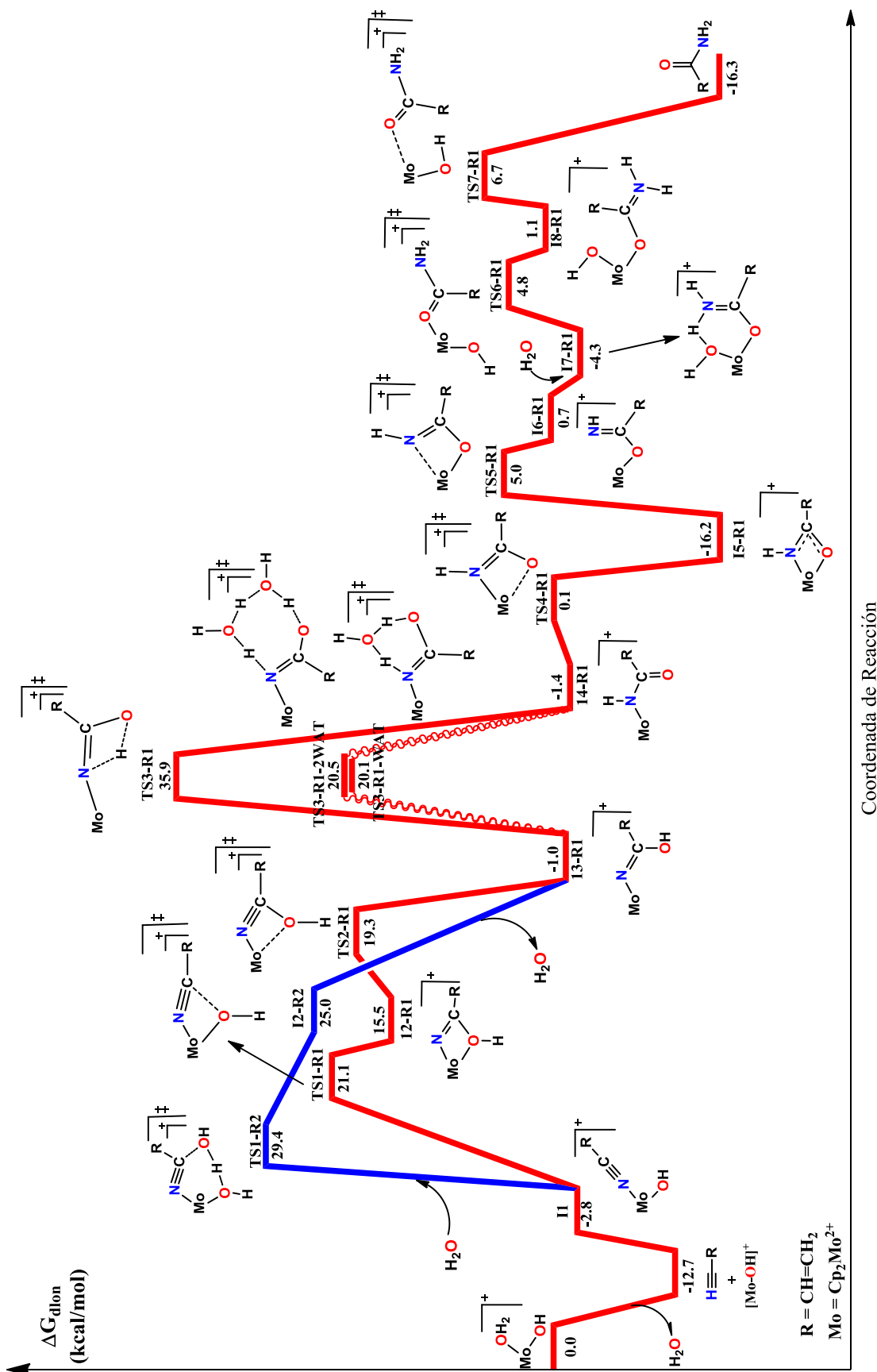


Figura 3.1.1.3. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa de los mecanismos R1 (línea roja) y R2 (línea azul) obtenidos para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para el Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para el Mo).

de nitrilos catalizada por molibdocenos.⁴³ Sin embargo, el hecho de que la migración del hidrógeno desde O_{hidroxo} a N (**TS3-R1**) sea la etapa determinante de la velocidad de reacción en lugar de la correspondiente al ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxo al C_{nitrilo} (**TS1-R1**), tal y como se ha sugerido experimentalmente,⁴³ nos hizo reflexionar acerca del modelo de solvatación utilizado. Particularmente, la etapa controlada por **TS3-R1** implica la migración de un hidrógeno entre átomos de oxígeno y nitrógeno. Es bien sabido que el disolvente agua juega un papel clave en estas transformaciones de modo que su estudio químico-computacional debe tener en cuenta las interacciones soluto-disolvente tanto de largo alcance como de corto alcance. Los modelos del continuo describen aceptablemente bien las interacciones soluto-disolvente de largo alcance, pero no las de corto alcance y, por tanto, son insuficientes para situaciones en las que hay migraciones de hidrógeno.^{216, 239} Una forma rutinaria de resolver este problema consiste en utilizar un modelo de disolvente discreto-continuo que considera explícitamente unas pocas moléculas de disolvente, ancladas a la parte del soluto donde se produce la migración de hidrógeno, mientras que el resto de moléculas de agua se representa mediante un continuo.²⁴⁰⁻²⁴⁸ En consecuencia, y teniendo en cuenta el tamaño de nuestro sistema molecular, reinvestigamos la etapa **I3-R1** → **TS3-R1** → **I4-R1** considerando la migración de hidrógeno asistida por una y dos moléculas de agua.

En la Figura 3.1.1.3 vemos que la presencia de una o dos moléculas de agua explícitas reduce la diferencia energética entre **TS3-R1** e **I3-R1** en un valor medio de 15.6 kcal/mol (obsérvese la diferencia energética entre las estructuras conectadas por las líneas rojas onduladas). Esta estabilización sería aún más significativa si considerásemos un mayor número de moléculas de agua explícitas en el cálculo, ya que el agua líquida está constituida por una red de enlaces de hidrógeno.²⁴³⁻²⁴⁵

Teniendo en cuenta que la diferencia energética entre **I3-R1** y [Cp₂Mo(OH)]⁺ + acrilonitrilo es 11.7 kcal/mol en disolución acuosa, nuestro modelo discreto-continuo revela que la barrera energética determinada por **TS3-R1** pasa a tener un valor medio de 27.3 kcal/mol. Esto hace que tanto **TS1-R1** (33.8

kcal/mol) como **TS1-R2** (42.1 kcal/mol) se conviertan en las etapas determinantes de los mecanismos R1 y R2, respectivamente. La estabilización de **TS3-R1** en el disolvente discreto-continuo conduce a una diferencia de estabilidad entre R1 y R2 claramente mayor que la encontrada tanto en fase gas como en el disolvente continuo y, además, convierte al ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo al C_{nitrilo} en la etapa determinante de la velocidad de reacción para la hidratación de acrilonitrilo en presencia del molibdoceno.

Basándonos en el mecanismo R1 encontrado podemos explicar varios hechos experimentales importantes relativos a la hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos.^{43,44} Primero, el valor de la barrera energética determinante de la velocidad de reacción, 33.8 kcal/mol (**TS1-R1**), confirma la observación experimental de una conversión lenta de acrilonitrilo en acrilamida. Segundo, la aparición inmediata de un color rosa en la disolución que resulta de mezclar el catalizador con el acrilonitrilo es atribuible a la formación rápida del complejo relativamente estable [Cp₂Mo(OH)(N≡C-CH=CH₂)]⁺ (**I1**, -2.8 kcal/mol). Tercero, la posterior desaparición lenta del color anterior es debida a la transformación de **I1** en el metalociclo de cuatro miembros **I5-R1** (-16.2 kcal/mol) a través de **TS1-R1**. Y cuarto, la estructura **I5-R1**, la especie más estable del perfil de energía libre de Gibbs obtenido, coincide con la detección experimental de un complejo η²-amidato en la hidratación de nitrilos catalizada por el complejo [Co(ciclen)(H₂O)₂]³⁺.^{249, 250}

Por otro lado, puede pensarse que R1 contraviene el hecho experimental de la ausencia de un intercambio H/D en el átomo de carbono unido directamente al C_{nitrilo} (C_α). Concretamente, **TS3-R1** implica la migración de un átomo de hidrógeno desde una molécula de agua al N. La sustitución de H₂O por D₂O en el medio de reacción daría lugar a la aparición de un enlace N-D en **I4-R1** a través de **TS3-R1**. Posteriormente, este átomo de deuterio podría migrar al C_α después de que el átomo de hidrógeno inicialmente unido al C_α migrase al oxígeno carbonílico (véase **I4-R1** en Figura 3.1.1.1), generando así un intercambio de H/D en C_α.

Con el fin de analizar la viabilidad energética del mencionado intercambio H/D, investigamos las migraciones de hidrógeno asociadas al proceso descrito, modelizando para ello el grupo Cp₂Mo del complejo metálico mediante un átomo

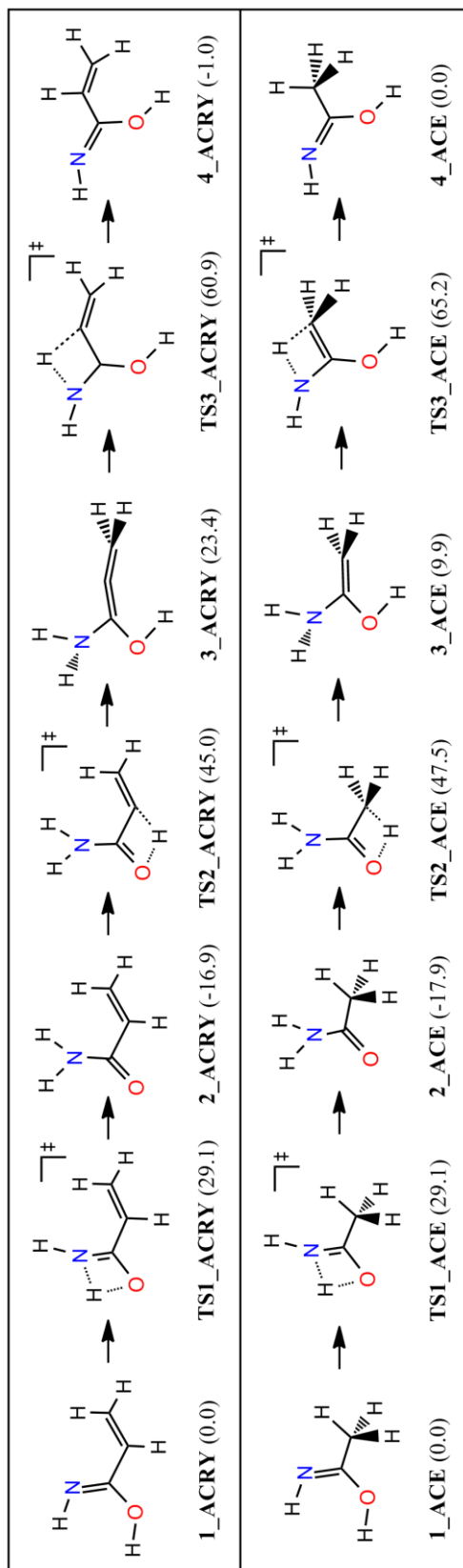


Figura 3.1.1.4. Esquema de las migraciones de hidrógeno más relevantes implicadas en el mecanismo de reacción correspondiente al ataque nucleofílico intramolecular para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Los valores entre paréntesis corresponden a datos de energía libre de Gibbs en kcal/mol obtenidos con el nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).

de hidrógeno. En la Figura 3.1.1.4 mostramos un esquema de las estructuras obtenidas en el caso del acrilonitrilo (ACRY). La migración de hidrógeno entre los átomos de oxígeno y nitrógeno (**1_ACRY** → **TS1_ACRY** → **2_ACRY**) implica una barrera energética de 29.1 kcal/mol, mientras que un valor de 36.9 kcal/mol fue obtenido cuando el grupo Cp₂Mo está presente (véase **I3-R1** → **TS3-R1** → **I4-R1** en Figura 3.1.1.3). La discrepancia entre estos dos valores energéticos es debida a que el molibdeno tiene un carácter más electropositivo que el átomo de hidrógeno. Las migraciones de hidrógeno entre los átomos de carbono y oxígeno (**2_ACRY** → **TS2_ACRY** → **3_ACRY**, 61.9 kcal/mol) y entre los átomos de carbono y nitrógeno (**3_ACRY** → **TS3_ACRY** → **4_ACRY**, 77.8 kcal/mol) son aún mucho más altas que las anteriores. Esto concuerda con resultados teóricos recientes llevados a cabo con métodos muy sofisticados sobre una variedad de reacciones de transferencia de hidrógeno entre átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.²⁴² Por tanto, el intercambio H/D en el C_α del acrilonitrilo sería inviable en R1. La sustitución del grupo vinilo por metilo en el acrilonitrilo muestra barreras energéticas similares a las encontradas con acrilonitrilo (véase Figura 3.1.1.4). Por todo ello, concluimos que el intercambio H/D también sería inexistente en la hidratación de acetonitrilo así como para otros nitrilos, en buen acuerdo con evidencias experimentales.^{43, 44}

El análisis de las migraciones de hidrógeno implicadas en un intercambio H/D a lo largo de R2 y R3 refleja barreras energéticas tan altas como las encontradas para R1 (véase Apéndice 6.1). Esto contraviene la propuesta experimental sobre un intercambio H/D en los mecanismos de catálisis de bases general y coordinación asistida por un ácido de Lewis. Por consiguiente, la ausencia de intercambio H/D no es un hecho experimental que permita sugerir que el ataque nucleofílico intramolecular sea el mecanismo operativo en la hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos, en contra de lo que se había indicado en la literatura.^{8, 43}

Efecto del sustituyente en el nitrilo

Varios estudios experimentales demostraron que la velocidad de hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos varía con el nitrilo utilizado.^{13, 43, 44} Concretamente, la presencia de grupos aceptores de electrones unidos a C_{nitrilo}

disminuye ligeramente la velocidad de reacción, mientras que el alargamiento de la cadena carbonada del sustituyente del nitrilo produce el efecto contrario. Con el fin de corroborar estas tendencias experimentales y de reafirmar el mecanismo encontrado para la hidratación de acrilonitrilo, llevamos a cabo un estudio teórico de la influencia de los nitrilos 3-hidroxiopropionitrilo (3-HPN), propionitrilo (PRO), acetonitrilo (ACE), isobutironitrilo (ISO) y lactonitrilo (LAC) en el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular. Basándonos en los resultados alcanzados tanto en fase gas como en disolución acuosa para la hidratación de acrilonitrilo, sólo consideramos las estructuras involucradas en la etapa determinante de la velocidad de reacción ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{N}\equiv\text{C-R} \rightarrow \mathbf{I1} \rightarrow \mathbf{TS1-R1}$).

La Figura 3.1.1.5 recoge las geometrías optimizadas en disolución acuosa al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)/PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo) de los nitrilos estudiados, los intermedios de reacción análogos a **I1**, **I1_X** (**X = 3-HPN, PRO, ACE, ISO, LAC**), y los ETs análogos a **TS1-R1**, **TS1-R1_X** (**X = 3-HPN, PRO, ACE, ISO, LAC**). En el Apéndice 6.1 de esta Memoria mostramos los datos energéticos correspondientes a las especies mencionadas anteriormente. Por una parte, cuando comparamos los datos energéticos obtenidos para los nitrilos LAC e ISO, encontramos que la sustitución del metilo en el carbono β del nitrilo por el grupo hidroxilo, un grupo aceptor de electrones, disminuye la barrera energética del ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo al $\text{C}_{\text{nitrilo}}$ en 1.9 kcal/mol. Además, también observamos que al comparar los casos 3-HPN y LAC, el alejamiento del grupo hidroxilo del $\text{C}_{\text{nitrilo}}$ provoca un aumento de la barrera energética de 1.8 kcal/mol. Por otra parte, los datos energéticos obtenidos revelan que la barrera energética determinada por **TS1-R1_PRO** es 0.3 kcal/mol más alta que la determinada por **TS1-R1_ACE**, indicando que la velocidad de hidratación disminuye ligeramente con el alargamiento de la cadena carbonada del nitrilo. Por consiguiente, concluimos que los resultados alcanzados en nuestro estudio están en consonancia con las tendencias experimentales basadas en las velocidades de hidratación reportadas para los nitrilos estudiados en este trabajo,^{13, 43, 44} lo que confirma aún más el mecanismo de reacción encontrado en nuestra investigación teórica sobre la hidratación de acrilonitrilo.

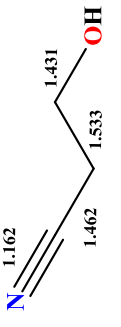
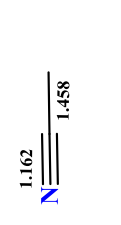
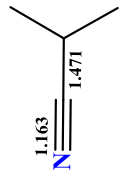
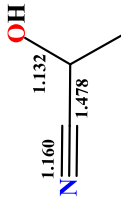
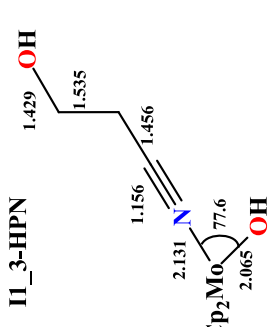
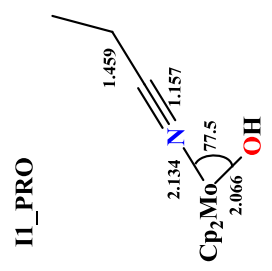
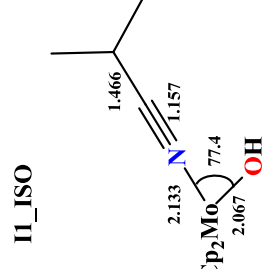
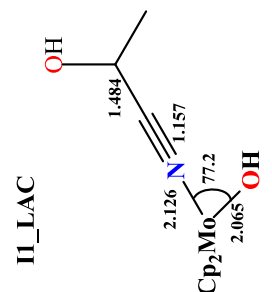
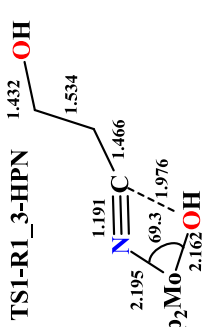
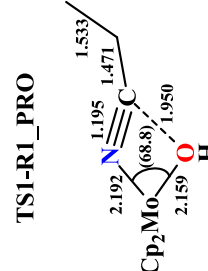
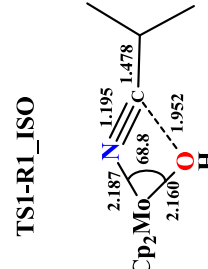
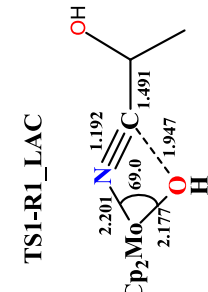
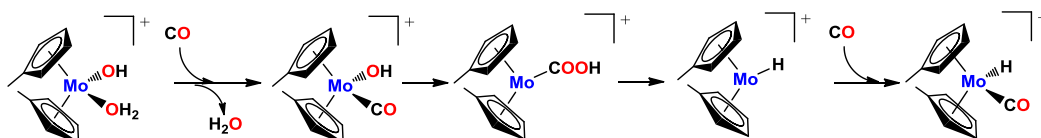
 <p>3-hidroxipropionitrilo (3-HPN)</p>	 <p>acetronitrilo (ACE)</p>	 <p>isobutironitrilo (ISO)</p>	 <p>lactonitrilo (LAC)</p>
 <p>II_3-HPN</p>	 <p>II_PRO</p>	 <p>II_ISO</p>	 <p>II_LAC</p>
 <p>TS1-R1_3-HPN</p>	 <p>TS1-R1_PRO</p>	 <p>TS1-R1_ISO</p>	 <p>TS1-R1_LAC</p>

Figura 3.1.1.5. Geometrías optimizadas en disolución acuosa de las especies más relevantes que están implicadas en la etapa del ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo para la hidratación de 3-hidroxipropionitrilo (3-HPN), propionitrilo (PRO), acetonitrilo (ACE), isobutyronitrilo (ISO) y lactonitrilo (LAC) al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo). Las distancias y ángulos de enlace están dados en angstroms y grados, respectivamente.

3.1.2. Oxidación de monóxido de carbono

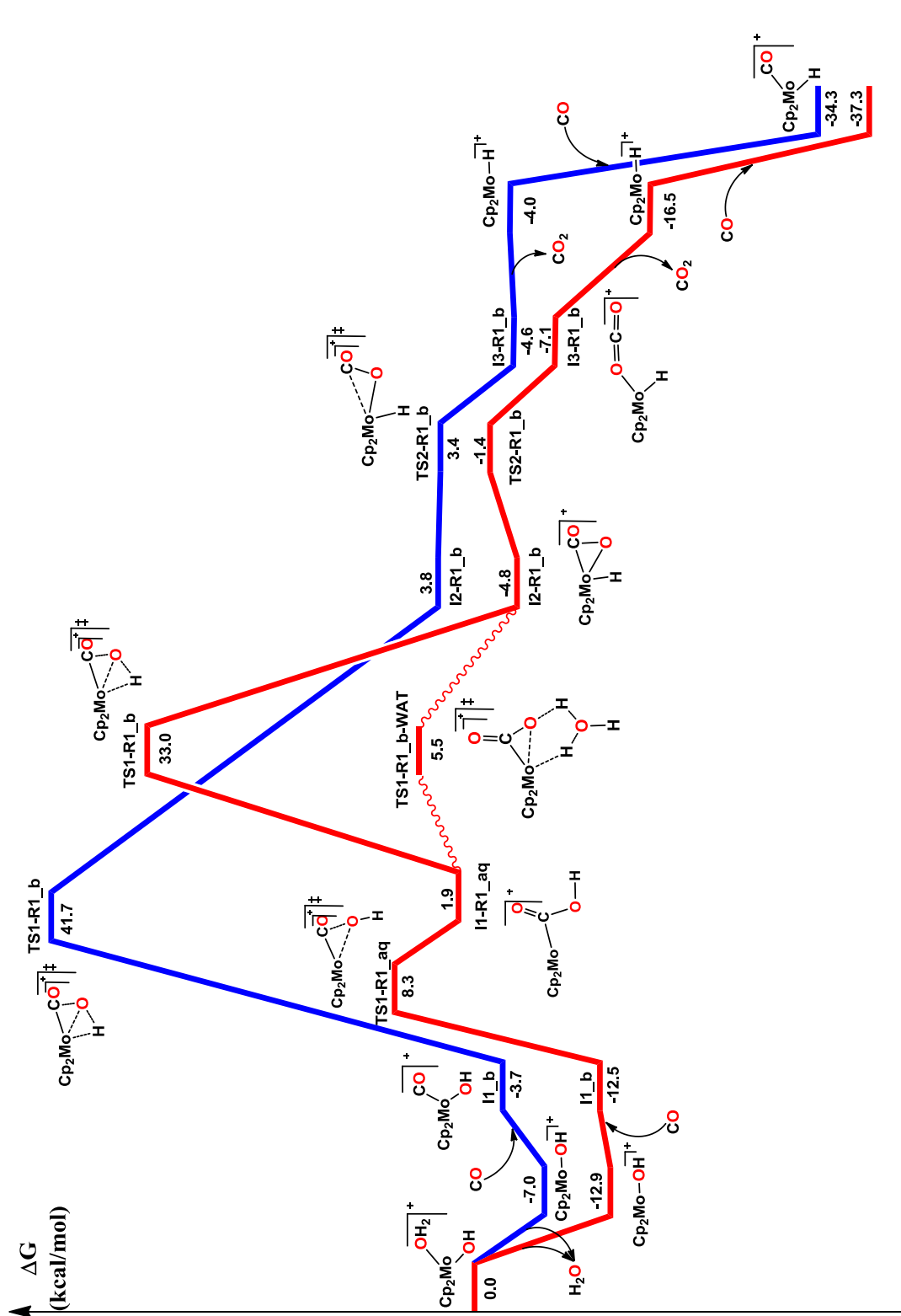
Basándose en investigaciones mecanísticas experimentales sobre reacciones de desplazamiento del gas de agua en presencia de catalizadores de rutenio⁷³ y cobalto-manganeso,⁷² Tyler y col. propusieron que la oxidación de CO a CO₂ y H₂O catalizada por molibdocenos transcurre mediante un ataque nucleofílico intramolecular (véase Esquema 3.1.2.1).⁴⁴ Este mecanismo consta de cuatro etapas: (1) coordinación del CO al centro metálico, (2) ataque nucleofílico del ligando hidroxilo (o agua) al CO coordinado, (3) descarboxilación del grupo ácido carboxílico formado y (4) adición de una segunda molécula de CO para dar [Cp'₂MoH(CO)]⁺. Con el fin de alcanzar una descripción más detallada de estas reacciones en términos termodinámicos y cinéticos que puedan ayudar a controlar la evolución de estas reacciones o incluso a diseñar nuevos catalizadores más eficientes, llevamos a cabo un estudio teórico de la reacción entre [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ y CO. Por razones análogas a las del apartado 3.1.1, elegimos [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ como catalizador.



Esquema 3.1.2.1 Propuesta mecanística experimental para la oxidación de CO en presencia de [Cp'₂Mo(OH)(H₂O)]⁺.

Mecanismo de reacción

La Figura 3.1.2.1. recoge el perfil de energía libre de Gibbs obtenido en fase gas al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//B3LYP-aug-cc-pVDZ(aug-cc-pVDZ-PP para Mo) para el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular (línea azul). Investigamos también el mecanismo de catálisis de base general ya que experimentalmente se había barajado la posibilidad de que una molécula de agua pudiera actuar como nucleófilo en este tipo de reacciones.⁴⁴ En cambio, no estudiamos otras vías mecanísticas posibles como la



Coordenada de Reacción

Figura 3.1.2.1.1. Perfil de energía libre de Gibbs tanto en fase gas (perfil azul) como en disolución acuosa (perfil rojo) del mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular para la oxidación de monóxido de carbono catalizada por [Cp₂Mo(OH)(OH₂)⁺] al nivel de teoría B3LYP/aug-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)/B3LYP/aug-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).

coordinación asistida por ácido de Lewis o el ataque nucleofílico intermolecular, basándonos en resultados tanto experimentales sobre la oxidación de CO⁴⁴ como teóricos sobre la hidratación de nitrilos,^{47, 251} ambos en presencia de molibdocenos. Nuestros resultados indican que el ataque nucleofílico intramolecular es claramente más favorable que el de catálisis de base general (véase Apéndice 6.2). Aquí, por tanto, sólo describiremos el primero de ellos. A no ser que indiquemos lo contrario, daremos la energía libre de Gibbs en fase gas de cada especie referida a la de los reactivos separados.

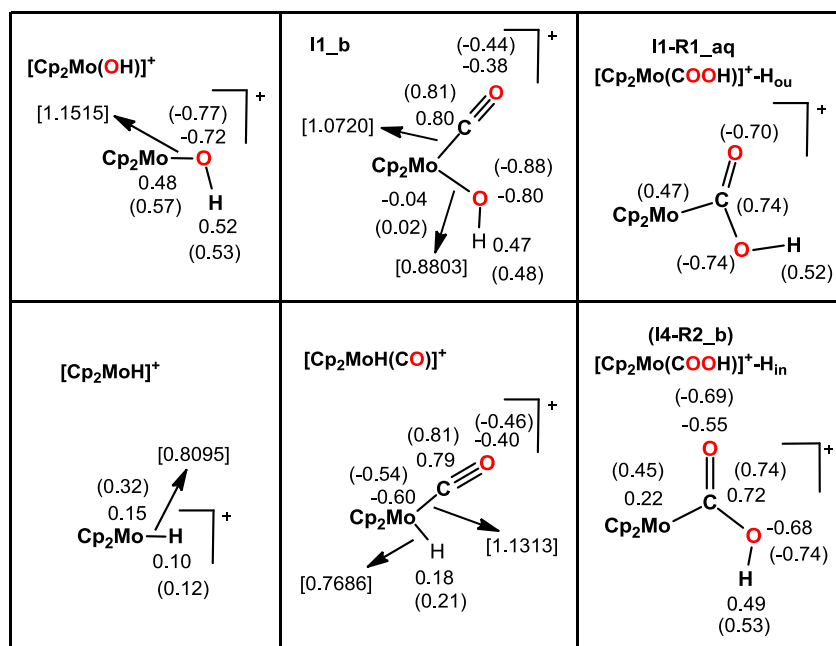
De forma análoga a la hidratación de nitrilos, el mecanismo nucleofílico intramolecular comienza con la sustitución no concertada del ligando acuo por el carbonilo sin la mediación de ET alguno. De nuevo, constatamos que [Cp₂Mo(OH)]⁺ tiene más afinidad por el sustrato que por el agua (véase Figura 3.1.2.1). El complejo generado [Cp₂Mo(OH)(CO)]⁺ (**I1_b**, -3.7 kcal/mol) experimenta a continuación el ataque interno del ligando hidroxilo al carbono carbonilo (C_{carbonilo}) por medio del ET **TS1-R1_b** (41.7 kcal/mol) para formar la especie metalocíclica **I2-R1_b** (3.8 kcal/mol). En este intermedio destacamos que el hidrógeno del ligando hidroxilo (H_{hidroxilo}) está muy alejado del oxígeno hidroxílico (O_{hidroxilo}), d(H_{hidroxilo}-O_{hidroxilo}) = 2.477 Å, pero interaccionado con el Mo a una distancia de 1.665 Å. Menos sorprendente es que las distancias entre O_{hidroxilo} y Mo y C_{carbonilo} sean 2.188 y 1.146 Å, respectivamente. La catálisis por diversos molibdocenos de intercambio H/D en alcoholes^{39, 40, 42} e hidrogenación de cetonas^{8, 252, 253} fue interpretada en términos de estructuras análogas a **I2-R1_b**. Esta especie evoluciona vía el ET **TS2-R1_b** (3.4 kcal/mol) para la rotura del enlace entre Mo y C_{carbonilo}, dando lugar al intermedio abierto **I3-R1_b** (-4.6 kcal/mol). Este intermedio presenta un grupo O=C=O interaccionado con el centro metálico por medio del O_{hidroxilo} inicial a una distancia de 2.337 Å. En términos de energía electrónica, **TS2-R1_b** está sólo 0.4 kcal/mol por encima del intermedio inmediatamente previo, pero se convierte en una especie transitoria en el perfil de energía libre de Gibbs en fase gas (véase Figura 3.1.2.1). En la etapa siguiente se produce la eliminación de la molécula de CO₂ con la consiguiente formación del hidrurocomplejo [Cp₂MoH]⁺ (-4.0 kcal/mol), que posteriormente sufre la adición de una segunda molécula de CO para, finalmente, formar el producto reportado

experimentalmente, $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$ (-34.3 kcal/mol). A pesar de una extensa búsqueda, no encontramos ET alguno para llevar a cabo las dos últimas transformaciones descritas.

De todo lo anteriormente expuesto, deducimos que la oxidación de CO catalizada por molibdocenos transcurre a través de un mecanismo nucleofílico intramolecular que presenta una barrera energética de 48.7 kcal/mol asociada a la etapa del ataque del ligando hidroxilo al $\text{C}_{\text{carbonilo}}$ (**TS1-R1_b**), medida desde las especies previas inmediatamente más estables, $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}$.²⁵⁴

En este mecanismo vemos también que los complejos $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ y $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ coinciden en el número de coordinación del Mo. Energéticamente, el primero es sólo 3.0 kcal/mol más estable que el segundo, lo que puede atribuirse al mayor carácter iónico del enlace Mo-OH comparado con Mo-H. El análisis de población natural realizado a los dos complejos confirma que hay más separación de cargas en el enlace Mo-OH (1.20 e) que en el Mo-H (0.05 e) (véase Esquema 3.1.2.2). El mayor carácter iónico del enlace Mo-OH provoca una mayor interacción electrostática en ese enlace y, por tanto, la mayor estabilidad relativa de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$. En consonancia con esto, encontramos que el índice de Wiberg del enlace Mo-OH (1.1515) es claramente superior al del Mo-H (0.8095) (véase Esquema 3.1.2.2). Sorprendentemente, la adición de CO a los dos complejos anteriores refleja resultados diferentes. $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ se desestabiliza 3.3 kcal/mol al formar $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{CO})]^+$ (**I1_b**), mientras que $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ se estabiliza 30.3 kcal/mol cuando forma $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$. En el Esquema 3.1.2.2 vemos que la adición de CO conduce a un aumento de la carga natural del centro metálico en ambos casos, aunque menos para el proceso $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{CO} \rightarrow [\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{CO})]^+$ (0.52 e) que para la transformación $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+ + \text{CO} \rightarrow [\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$ (0.75 e). El ligando hidroxilo parece bloquear en parte la transferencia electrónica al Mo, mientras que el hidruro la facilita notablemente. Esto hace que los enlaces Mo-CO y Mo-H en $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$ tengan un carácter iónico mayor (es decir, una interacción electrostática mayor) que los enlaces Mo-CO y Mo-OH en $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{CO})]^+$. Los valores de las longitudes de enlace y los índices de Wiberg corroboran la naturaleza más fuerte de los enlaces Mo-CO y Mo-

H en $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$ y explican, por tanto, la mayor estabilidad energética de este complejo comparado con $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{CO})]^+$.



Esquema 3.1.2.2. Cargas naturales de algunas especies relevantes implicadas en la oxidación de CO catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ en fase gas y en disolución acuosa (entre paréntesis). Entre corchetes se muestran también los índices de enlace de Wiberg calculados en fase gas.

Efecto del disolvente

Primero, llevamos a cabo el estudio mecanístico de la oxidación de CO catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ considerando un modelo de disolvente continuo. Después, reinvestigamos las etapas de transferencia de hidrógeno encontradas en fase gas y en disolución acuosa con un modelo de disolvente discreto-continuo. Todos estos cálculos fueron realizados al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo). De nuevo, los resultados obtenidos confirman que el mecanismo nucleofílico intramolecular está energéticamente mucho más favorecido que el de catálisis de base general (véase Apéndice 6.2). Por ello, aquí sólo discutiremos las especies implicadas en el primero de ellos indicando su energía libre de Gibbs en disolución acuosa referida a la de los reactivos separados.

La Figura 3.1.2.1 muestra el perfil de energía libre de Gibbs en disolución correspondiente al mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular (línea roja). Todas las especies localizadas en fase gas fueron también encontradas en disolución acuosa con ligeras diferencias geométricas. **TS1-R1_b** (33.0 kcal/mol) continúa siendo el ET determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 45.9 kcal/mol, 2.8 kcal/mol menos que en fase gas. Por contra, destacamos la localización de un ET (**TS1-R1_aq**, 8.3 kcal/mol) y de un intermedio de reacción (**I1-R1_aq**, 1.9 kcal/mol), previos a **TS1-R1_b** en la coordenada de reacción, que no pudieron ser localizados en fase gas. **TS1-R1_aq** corresponde al ataque nucleofílico del ligando hidroxilo al C_{carbonilo}, pero a diferencia de **TS1-R1_b** (33.0 kcal/mol) no muestra interacción alguna entre H_{hidroxilo} y Mo. **TS1-R1_aq** conecta **I1_b** (-12.5 kcal/mol), que proviene de la sustitución no concertada del ligando acuoso por una molécula de CO, con **I1-R1_aq**. Este intermedio se caracteriza por la presencia de un grupo ácido carboxílico que está unido al Mo por medio del C_{carbonilo} a una distancia de 2.197 Å, en consonancia con la estructura sugerida en la propuesta mecanística experimental (véase Esquema 3.1.2.1).⁴⁴ En la siguiente etapa, **I1-R1_aq** conecta con **I2-R1_b** (-4.8 kcal/mol) a través de **TS1-R1_b**. Desde aquí, el sistema evoluciona hacia los productos de reacción siguiendo las mismas etapas que las encontradas en fase gas para el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular (véase Figura 3.1.2.1).

Teniendo en cuenta que el ET determinante de la velocidad de reacción de la oxidación de CO catalizada por [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ involucra una transferencia de hidrógeno desde O_{hidroxilo} a Mo, reinvestigamos la etapa **I1-R1_aq** → **TS1-R1_aq** → **I2-R1_b** con una molécula de agua explícita. Esto permitió incorporar las interacciones soluto-disolvente de corto alcance a las de largo-alcance que aporta el modelo continuo.^{216, 239} Según nuestros resultados, la inclusión de la molécula de agua explícita reduce la diferencia energética entre **TS1-R1_b** e **I1-R1_aq** en 27.5 kcal/mol (véase línea roja ondulada en Figura 3.1.2.1). Esta reducción energética es comparable a las obtenidas en compuestos heterocíclicos como 2-aminopteridin-4-(3H)-ona (~26 kcal/mol)²⁴¹ y en la hidratación de nitrilos catalizada por [Cp₂Mo(OH)(H₂O)]⁺ (~15 kcal/mol).²⁵¹ La notable estabilización de la etapa que involucra la transferencia de hidrógeno (**TS1-R1_b**) hace que el ataque nucleofílico

del ligando hidroxilo al C_{carbonilo} (**TS1-R1_aq**) se convierta ahora en la determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 21.2 kcal/mol en disolución acuosa, medida desde la especie previa inmediatamente más estable ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{CO}$).²⁵⁴

Para corroborar los resultados B3LYP, recalculamos las estructuras involucradas en la etapa determinante de la velocidad de reacción con otros funcionales que han mostrado un buen comportamiento en el estudio de propiedades geométricas y energéticas tanto de molibdocenos²⁵⁵ como de otros sistemas organometálicos.^{179, 256} Los datos alcanzados indican que la barrera energética B3LYP correspondiente a la etapa determinante de la velocidad de reacción (21.2 kcal/mol) es del orden de la obtenida con los funcionales BP86 (19.7 kcal/mol), M06 (20.0 kcal/mol), CAM-B3LYP (19.5 kcal/mol) y LC-BLYP (17.0 kcal/mol), confirmando de esta manera que el proceso de oxidación de CO en presencia de molibdocenos acuosos es relativamente rápido.⁴⁴

Discusión y comparación con resultados experimentales

El mecanismo de reacción encontrado en medio acuoso para la oxidación de CO catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ consta de las etapas siguientes: (1) formación del complejo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{CO})]^+$ (**II_b**), (2) ataque nucleofílico del ligando hidroxilo al CO coordinado al Mo para dar el complejo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+$ (**II-R1_aq**), (3) migración de hidrógeno desde O_{hidroxilo} al centro metálico, (4) formación del hidrurocomplejo $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ por medio de una descarboxilación y (5) adición de otra molécula de CO para generar el producto detectado experimentalmente $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$.⁴⁴ Las etapas (1) y (2) coinciden con las dos primeras de la propuesta experimental mientras que las etapas (3) y (4) corresponden a la tercera de la propuesta experimental (véase Esquema 3.1.2.1).⁴⁴ Nuestro estudio revela que la descarboxilación propuesta experimentalmente transcurre por etapas. Primero, se produce la migración del H_{hidroxilo} al Mo y después tiene lugar otro reordenamiento molecular que involucra la rotura del enlace entre

Mo y C_{carbonilo} seguido de la eliminación de CO₂. Por último, la etapa (5) es análoga a la cuarta de la propuesta experimental recogida en el Esquema 3.1.2.1.

En el mecanismo encontrado también es interesante resaltar que **I1-R1_aq** sólo pudo ser localizado en medio acuoso. Sorprende más aún el hecho de que un isómero de **I1-R1_aq**, localizado a lo largo del mecanismo de catálisis de base general (véase **I4-R2_b** en Esquema 3.1.2.2 y Apéndice 6.2), sí es estable tanto en fase gas como en disolución acuosa. Energéticamente, en disolución acuosa, **I1-R1_aq** es 1.3 kca/mol más estable que **I4-R2_b**. Desde el punto de vista geométrico, tomando como referencia el enlace C_{carbonilo}-O_{hidroxo}, los dos isómeros sólo difieren mayormente en la orientación del enlace hidroxílico respecto al enlace carbonílico. En **I1-R1_aq**, los dos átomos están orientados hacia el mismo lado del enlace C_{carbonilo}-O_{hidroxo}, mientras que en **I4-R2_b** presentan orientaciones contrarias (véase Esquema 3.1.2.2). Con el fin de dilucidar el motivo de la inexistencia de **I1-R1_aq** en fase gas, analizamos el cálculo IRC que parte de **TS1-R1_b** en fase gas y lo comparamos con el mismo cálculo en disolución acuosa (véanse Figuras S2 y S3 en el Material Suplementario recogido en el Apéndice 6.2). Por un lado, **TS1-R1_b** conduce a **I2-R1_b** en los dos medios de reacción. Sin embargo, por el otro lado, **TS1-R1_b** evoluciona hacia **I1-R1_aq** en medio acuoso, mientras que en fase gas conduce a **I1_b**. Además, nuestras investigaciones prueban que la optimización en fase gas de una estructura del tipo **I1-R1_aq** conduce a un ET que conecta **I1_b** consigo mismo (véase Figura S4 en el Material Suplementario recogido en el Apéndice 6.2). A la vista de estos resultados, nos preguntamos: (1) ¿Por qué **I1-R1_aq** no es una especie estable en fase gas? (2) ¿Por qué, en cambio, el isómero de **I1-R1_aq**, **I4-R2_b**, sí lo es en los dos medios de reacción?

El análisis de población natural de **I1-R1_aq** e **I4-R2_b** llevado a cabo tanto en fase gas como en disolución acuosa revela que el disolvente aumenta ligeramente la diferencia de población electrónica entre los átomos Mo y O_{hidroxo}, pero el agua, además, es capaz de solvatar los átomos cargados parcialmente, haciendo que los dos isómeros sean estables en disolución. Sin embargo, en fase gas, **I1-R1_aq** no es estable porque la notable separación de cargas entre Mo y O_{hidroxo}, que están orientados hacia la misma región del complejo y sin obstáculo alguno que impida su aproximación, haría que se acercaran hasta formar un enlace. Por ello, **I1_b** se

transforma en **I2-R1_b** sin pasar a través de estructuras similares a **I1-R1_aq**. Por el contrario, la situación de H_{hidroxo} entre Mo y O_{hidroxo} en **I4-R2_b** impide la formación de un enlace Mo-O_{hidroxo} y explica que este isómero haya podido ser localizado también en fase gas.

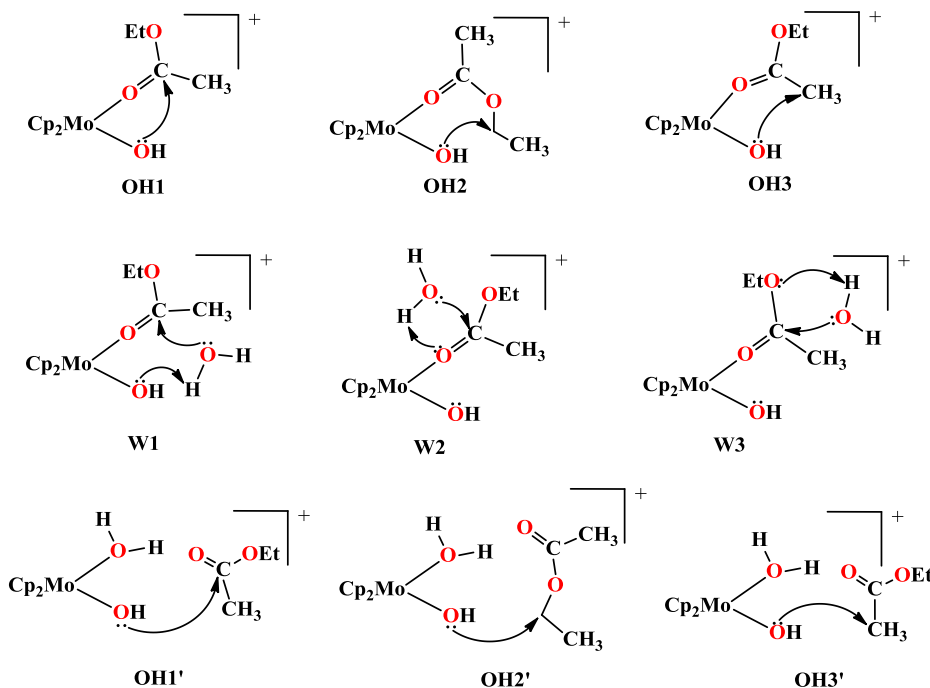
Por último, nuestros resultados también permiten explicar que la oxidación de CO catalizada por [Cp'₂Mo(OH)(H₂O)]⁺ presente un rendimiento del 30%.⁴⁴ El perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa obtenido para el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular revela que el intermedio **I1_b**, 12.5 kcal/mol más estable que los reactivos separados, se forma sin barrera alguna. Sin embargo, su evolución hacia los productos a través de **TS1-R1_aq** implica una barrera energética de 21.2 kcal/mol. Aunque esta barrera es energéticamente accesible, la reversión de **I1_b** hacia los reactivos separados está energéticamente más favorecida (8.7 kcal/mol), explicando así el bajo rendimiento reportado experimentalmente

3.1.3. Hidrólisis del acetato de etilo

El Esquema 3.1.3.1 recoge las estructuras-tipo representativas de los mecanismos de reacción estudiados en detalle en el estudio teórico sobre la hidrólisis de acetato de etilo catalizada por [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺. Seis de ellos empiezan con la eliminación del ligando acuo del molibdoceno [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ (mecanismos OH1-3 y W1-3 en Esquema 3.1.3.1) y los otros tres comienzan con la adición del éster al molibdoceno sin la eliminación previa del ligando acuo (mecanismos OH1'-3' en Esquema 3.1.3.1). Dentro de los del primer grupo, por un lado, sólo se consideraron los ataques del ligando hidroxilo a tres de los cuatro átomos de carbono diferentes (OH1: carbono carbonílico, C_{carbonilo}; OH2: carbono metilénico del grupo etoxilo, C_{metileno}; OH3: carbono metílico del grupo acilo, C_{metilo}; carbono terminal del etoxilo, C_{terminal}) del éster coordinado al metal.

Un análisis NBO del acetato de etilo aislado indica que C_{carbonilo} presenta una carga neta natural de 0.87 *e* mientras que valores negativos fueron encontrados

HIDRÓLISIS DEL ACETATO DE ETILO CATALIZADA POR MOLIBDOCENOS



Esquema 3.1.3.1. Estructuras representativas de los mecanismos de reacción investigados para la hidrólisis del acetato de etilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

para C_{metileno} (-0.09 *e*), C_{metilo} (-0.66 *e*) y C_{terminal} (-0.73 *e*). Por consiguiente, $C_{\text{carbonilo}}$ es el átomo de carbono del éster más dispuesto a sufrir un ataque nucleofílico. Los otros átomos de carbono son claramente menos favorables a dicho ataque, particularmente C_{metilo} y C_{terminal} . Por ello, de estos dos, sólo consideramos el caso del C_{metilo} con la idea de ver el orden de magnitud energético que se pone en juego en este tipo de mecanismos. Por otro lado, sólo tuvimos en cuenta las adiciones de agua al $C_{\text{carbonilo}}$ basándonos en los resultados del análisis NBO sobre el acetato de etilo aislado. Tres situaciones fueron consideradas: ataque del agua con interacción simultánea con el ligando hidroxilo (W1), adición del agua al enlace carbonilo (W2) y adición del agua al enlace sencillo C-O del éster (W3). Dentro de los mecanismos del otro grupo, es decir, los que empiezan sin la pérdida del ligando acuoso, consideramos los análogos a OH1, OH2 y OH3, aquí llamados, respectivamente, OH1', OH2' y OH3'. En estos mecanismos siempre se encuentra que al inicio de la reacción el oxígeno carbonílico está interaccionado con uno de los hidrógenos del ligando acuoso. Un análisis NBO claramente muestra que el oxígeno carbonílico ($O_{\text{carbonilo}}$, -0.70 *e*) presenta una carga neta natural mayor que el oxígeno etoxílico

(O_{etoxilo} , $-0.59 e$), lo que favorece la mayor predisposición del primero a interactuar con el ligando acuo.

Los mecanismos OH1 (ataque nucleofílico intramolecular), W1 (catálisis de base general), W2 (coordinación asistida por un ácido de Lewis) y OH1' (ataque nucleofílico intermolecular) han sido propuestos en diversos estudios experimentales sobre la hidrólisis de ésteres catalizada por molibdocenos.^{8, 12, 44}

De aquí en adelante, a menos que digamos lo contrario, discutiremos la energía libre de Gibbs en disolución acuosa de cada especie referida a los reactivos separados ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acetato de etilo}$) al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).

Mecanismo de reacción en medio acuoso continuo

Los resultados alcanzados en nuestro estudio indican que OH2' es el mecanismo más favorable con una barrera de energía libre Gibbs en disolución acuosa de 47.7 kcal/mol. Los mecanismos OH1 y OH1' presentan barreras de energía libre de Gibbs que están, respectivamente, 6.9 y 8.1 kcal/mol por encima de la de OH2'. Los restantes mecanismos encontrados presentan barreras energéticas aún más desfavorables que OH2' en un rango que va desde 11.1 hasta 81.5 kcal/mol. En esta sección, a continuación, sólo describiremos los tres mecanismos más favorecidos energéticamente, es decir, OH2', OH1 y OH1'. La Figura 3.1.3.1 muestra los perfiles energéticos obtenidos. En el Apéndice 6.3 de esta Memoria, presentamos en detalle el resto de los mecanismos encontrados.

El mecanismo OH2' (línea azul continua en Figura 3.1.3.1) comienza con el ataque del ligando hidroxilo de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al C_{metileno} por medio del ET **TS1-OH2'** (47.7 kcal/mol) para formar ácido acético y el intermedio resultante **I1-OH2'** (5.9 kcal/mol). Por tanto, el ataque nucleofílico del ligando hidroxilo provoca simultáneamente la formación de un enlace entre el oxígeno de ligando hidroxilo

(O_{hidroxo}) y C_{metileno}, la rotura del enlace entre C_{metileno}-O_{etoxilo} y la formación de un enlace entre un hidrógeno del ligando acuo y O_{carbonilo}. En **TS1-OH2'**, encontramos dos interacciones entre el complejo y el éster. Además de la interacción lógica O_{hidroxo}⋯C_{metileno} cuya distancia es de 2.019 Å, vemos también otra interacción entre un hidrógeno del ligando acuo (H_{acuo}) y O_{carbonilo} que están separados por una distancia de 1.663 Å. El algoritmo de la IRC indica que **TS1-OH2'** no evoluciona directamente hacia los reactivos separados, sino hacia el intermedio **I0** en donde el éster sólo está interaccionado con el complejo por medio de la interacción H_{acuo}⋯O_{carbonilo} a una distancia de 1.746 Å. Cuando no se incluyen las correcciones termodinámicas en los cálculos computacionales, **I0** es 2.0 kcal/mol más favorable que los reactivos separados, pero en términos de energía libre de Gibbs pasa a estar 7.8 kcal/mol por encima de ellos. Esto sugiere que **I0** es una especie transitoria, y en consecuencia, no aparece en la Figura 3.1.3.1. Una especie análoga a **I0** fue encontrada en una investigación teórica de la hidrólisis de ésteres carboxílicos en presencia del ión vanadato.¹⁰⁵ La siguiente etapa implica la rotura del enlace Mo-O_{hidroxo} para liberar etanol y recuperar así el catalizador (-6.6 kcal/mol) vía el ET **TS2-OH2'** (10.4 kcal/mol).

A lo largo del mecanismo OH1 (línea negra continua en Figura 3.1.3.1), [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ expulsa inicialmente el ligando acuo para dar [Cp₂Mo(OH)]⁺ (-7.5 kcal/mol) sin ET alguno. Después, se produce la adición de una molécula de acetato de etilo al centro metálico de [Cp₂Mo(OH)]⁺ a través del ET **TS0** (16.2 kcal/mol) para generar el intermedio **I1** (9.5 kcal/mol). En consonancia con la propuesta mecanística experimental sugerida para la hidrólisis de acetato de metilo catalizada por complejos de Cu(II)⁸⁶ y Mo(IV),⁴⁴ el fragmento éster en **I1** está unido al Mo a través del O_{carbonilo} a una distancia de 2.210 Å. Exploramos además la existencia de un intermedio análogo a **I1** en el que el centro metálico estuviera enlazado al O_{etoxilo}, pero todos los intentos fueron fallidos. En la siguiente etapa de este mecanismo, **I1** experimenta el ataque nucleofílico del ligando hidroxo a C_{carbonilo} vía el ET **TS1-OH1** (26.1 kcal/mol) para formar el metalociclo de cuatro miembros **I2-OH1** (26.1 kcal/mol). En **I2-OH1**, el átomo C_{carbonilo} se ha convertido en un carbono tetraédrico parecido al encontrado en los intermedios localizados en estudios químico-computacionales sobre la hidrólisis neutra de ésteres carboxílicos

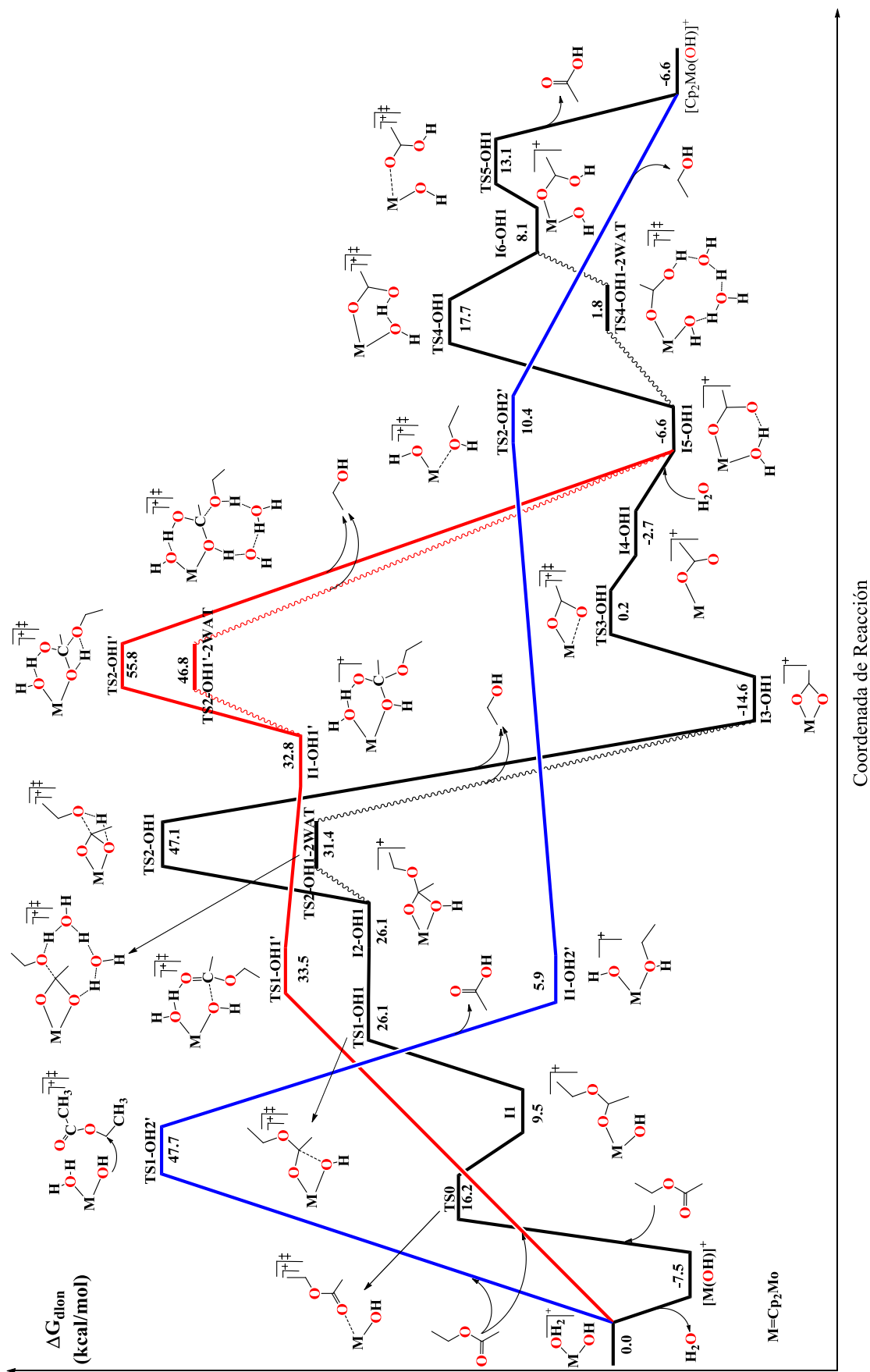


Figura 3.1.3.1. Perfiles de energía libre de Gibbs en disolución acuosa de los mecanismos de reacción más favorables encontrados en la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).

tanto en ausencia^{99, 240, 246, 248, 257-261} como en presencia de complejos metálicos.^{98, 105} El siguiente paso consiste en la liberación de una molécula de etanol con la consiguiente formación del intermedio **I3-OH1** (-14.6 kcal/mol) debido a la migración del hidrógeno del ligando hidroxilo al O_{etoxilo} por medio del ET **TS2-OH1** (47.1 kcal/mol). **I3-OH1** es análogo al complejo [Cp₂Mo(μ-O)₂(CMe)]⁺ detectado por técnicas MS para la hidrólisis del acetato de norborneno catalizada por molibdocenos.⁴⁴ **I3-OH1** se convierte en **I4-OH1** (-2.7 kcal/mol) a través del ET **TS3-OH1** (0.2 kcal/mol) para la rotura de uno de los enlaces entre Mo y uno de los oxígenos puente. El intermedio abierto obtenido, **I4-OH1**, favorece la adición de una molécula de agua externa al centro metálico sin ET alguno para formar el intermedio **I5-OH1** (-6.6 kcal/mol). En esta especie, uno de los hidrógenos de la molécula de agua entrante está interaccionado con el oxígeno no coordinado directamente al Mo, formando así un metalociclo de seis miembros que explica la relativa estabilidad de **I5-OH1**. La presencia del mencionado enlace de hidrógeno unido a la relativa estabilidad de **I5-OH1** impide que se libere el ácido acético en una sola etapa. En efecto, nuestros resultados indican que primero tiene lugar la migración del hidrógeno que está formando el enlace de hidrógeno en **I5-OH1** al oxígeno no coordinado al Mo para dar el intermedio **I6-OH1** (8.1 kcal/mol) a través del ET **TS4-OH1** (17.7 kcal/mol). En **I6-OH1** el hidrógeno migrado está orientado hacia el lado contrario del oxígeno del ligando acuo al que inicialmente estaba unido, lo que provoca la rotura del metalociclo de seis miembros presente en **I5-OH1** y, por consiguiente, la inestabilidad de **I6-OH1** frente a **I5-OH1**. Por último, se produce la formación de ácido acético con la consiguiente recuperación del catalizador (-6.6 kcal/mol). La rotura del enlace entre Mo y el oxígeno del ligando ácido acético al que estaba unido viene determinada por el ET **TS5-OH1** (13.1 kcal/mol).

El mecanismo OH1' (línea roja continua en Figura 3.1.3.1) empieza con el ataque nucleofílico del ligando hidroxilo al C_{carbonilo} del éster a través del ET **TS1-OH1'** (33.5 kcal/mol) para generar el intermedio **I1-OH1'** (32.8 kcal/mol). Al igual que en OH2', **TS1-OH1'** muestra la interacción esperada O_{hidroxilo}...C_{carbonilo} y otra interacción entre un hidrógeno del ligando acuo y O_{carbonilo}. De nuevo, el algoritmo de la IRC indica que **TS1-OH1'** evoluciona hacia el intermedio **I0** previo a los

reactivos separados y por las razones aducidas anteriormente no lo incluimos en la Figura 3.1.3.1. A continuación, tiene lugar la migración del hidrógeno hidroxílico al O_{etoxilo} para provocar la eliminación de etanol con la consiguiente formación del intermedio ya mencionado anteriormente **I5-OH1**. Esta etapa está controlada por el ET **TS2-OH1'** (55.8 kcal/mol). **I5-OH1** evoluciona hacia los productos de la misma manera que en el mecanismo OH1 ya discutido.

Mecanismo de reacción en medio acuoso discreto-continuo

Dos de los tres mecanismos de reacción discutidos anteriormente, OH1 y OH1', evolucionan a través de reordenamientos moleculares que implican una transferencia de hidrógeno entre dos átomos de oxígeno: **I2-OH1** → **TS2-OH1** → **I3-OH1**, **I5-OH1** → **TS4-OH1** → **I6-OH1** e **I1-OH1'** → **TS2-OH1'** → **I5-OH1'**. Las etapas primera y tercera son las determinantes de los mecanismos OH1 y OH1', respectivamente, de modo que una descripción adecuada de las mismas es vital para una interpretación correcta de los resultados computacionales que se obtengan. Por ello, al igual que en las dos secciones anteriores, reinvestigamos esas tres etapas incorporando moléculas de agua explícitas para asistir la transferencia de hidrógeno y así obtener una descripción más realista de las barreras energéticas de estas transformaciones. Estudios teóricos previos sobre la hidratación de nitrilos catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^{+251}$ y $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+262}$ demostraron la idoneidad de incluir dos moléculas de agua explícitas para reproducir las características químicas más importantes que intervienen en estas migraciones de hidrógeno. El uso de al menos dos moléculas de agua explícitas en modelos de disolvente discreto-continuo también ha sido reportado en varias investigaciones teóricas sobre la hidrólisis neutra de ésteres y procesos químicos relacionados en ausencia de complejos metálicos.^{99, 240, 248, 257-260}

Cuando se consideran dos moléculas de agua explícitas, los ET obtenidos **TS2-OH1-2WAT**, **TS4-OH1-2WAT** y **TS2-OH1'-2WAT**, análogos a los respectivos **TS2-OH1**, **TS4-OH1** y **TS2-OH1'**, son, respectivamente, 5.3, 5.1 y 14.0 kcal/mol menos estables que los intermedios de reacción previos, **I2-OH1-2WAT**, **I5-OH1-2WAT** y **I1-OH1'-2WAT**. Por tanto, la inclusión de dos

moléculas de agua explícitas reduce la inestabilidad relativa de **TS2-OH1**, **TS4-OH1** y **TS2-OH1'** en 15.7, 15.9, y 9.0 kcal/mol, respectivamente, y, en consecuencia, las barreras energéticas que determinan estos ET pasan a ser ahora de 38.9, 16.4 y 46.8 kcal/mol, respectivamente (véanse líneas onduladas en Figura 3.1.3.1). Cabe destacar que estas barreras energéticas están medidas desde el intermedio previo más bajo en energía: $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acetato de etilo}$, **I3-OH1-2WAT** y $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acetato de etilo}$ para **TS2-OH1-2WAT**, **TS4-OH1-2WAT** y **TS2-OH1'-2WAT**, respectivamente.²⁵⁴

Por tanto, los resultados del modelo de disolvente discreto-continuo indican que OH1 se convierte ahora en el mecanismo más favorable con una barrera energética de 38.9 kcal/mol que corresponde a la migración de hidrógeno desde uno de los oxígenos puente del **I3-OH1** al $\text{O}_{\text{etoxilo}}$. Dado que la estabilización relativa de **TS4-OH1** es similar a la de **TS2-OH1**, OH1' sigue siendo menos favorable (7.9 kcal/mol) que OH1. El perfil energético correspondiente a OH2', que es el mecanismo preferido con el modelo de disolvente continuo, permanece sin cambios al no presentar etapas que impliquen migraciones de hidrógeno. Por ello, la barrera energética determinante del mecanismo OH2' queda ahora 8.8 kcal/mol por encima de la determinante del OH1.

A lo largo de los mecanismos W2 y W3 hemos encontrado etapas en las que se adiciona una molécula de agua. Dado que las barreras energéticas de estas transformaciones también son susceptibles a la presencia de moléculas de agua explícitas, al igual que en el caso de las migraciones de hidrógeno, reinvestigamos esas etapas con dos moléculas explícitas de agua. Sin embargo, las barreras energéticas resultantes siguen quedando muy por encima de las discutidas para OH1, OH1' y OH2' (véase Apéndice 6.3 de esta Memoria).

Discusión y comparación con hechos experimentales

El mecanismo OH1 que empieza con la sustitución del ligando acuo por el éster acetato de etilo en el complejo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ y sigue con el ataque del ligando hidroxilo al carbono carbonílico es el más favorecido según nuestros resultados PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-

B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo). Esto concuerda con la propuesta mecanística experimental sugerida para la hidrólisis de ésteres en presencia de molibdocenos.^{8, 12, 44} Además, la especie más estable encontrada a lo largo del mecanismo OH1, **I3-OH1**, es análoga al metalociclo de cuatro miembros $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\mu\text{-O})_2(\text{CMe})]^+$ caracterizado mediante técnicas MS en la catálisis por $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ del acetato de norbornenilo.⁴⁴ La estabilidad relativamente alta de **I3-OH1** (-14.6 kcal/mol) unida a la inestabilidad notable del intermedio tetraédrico formado tras el ataque del ligando hidroxilo al $\text{C}_{\text{carbonilo}}$, **I2-OH1** (26.1 kcal/mol), desvelan que el intermedio cíclico propuesto en el mecanismo experimental corresponde al primero de estos dos intermedios. La etapa determinante de la velocidad de reacción es la eliminación del ligando etanol (**TS2-OH1-2WAT**) con una barrera energética de 38.9 kcal/mol. La formación de **I2-OH1** y la eliminación de ácido acético, controladas, respectivamente, por **TS1-OH1** y **TS5-OH1**, son las dos etapas siguientes más desfavorables del mecanismo OH1. La barrera energética de la primera de estas dos etapas es 5.3 kcal/mol más baja en energía que la controlada por **TS2-OH1-2WAT**, mientras que una diferencia de 11.2 kcal/mol fue encontrada para la segunda.

A pesar de que nuestros resultados están en consonancia con los experimentos, cabe destacar que la barrera energética determinante de la velocidad de hidrólisis del acetato de etilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ excede en 10.5 kcal/mol el valor obtenido mediante la formulación termodinámica de la teoría del estado de transición (TET) a partir de los datos cinéticos experimentales reportados para esta reacción a una temperatura de 347.15 K.⁴⁴ Esta notable discrepancia es del orden de la obtenida (12.0 kcal/mol) en una investigación teórica reciente sobre la hidrólisis del acetato de *p*-nitrofenilo en presencia de un ión vanadato cuando se comparan resultados B3LYP con el valor experimental correspondiente.¹⁰⁵ Además, en este estudio, después de analizar varios métodos DFT, los autores concluyeron que la realización de cálculos puntuales de energía con el funcional M06 sobre geometrías optimizadas B3LYP ofrece el mejor acuerdo teoría-experimento. Otros funcionales como BP86, G96LYP y B3PW91 han mostrado también un buen comportamiento en la determinación de barreras energéticas de reacciones orgánicas catalizadas por complejos de metales de transición.^{105, 179, 263}

Por ello, recalculamos las barreras energéticas de las etapas más desfavorables del mecanismo OH1 ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acetato de etilo} \rightarrow \text{TS1-OH1}$, $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acetato de etilo} \rightarrow \text{TS2-OH1-2WAT}$ e $\text{I3-OH1} \rightarrow \text{TS5-OH1}$) al nivel de teoría PCM-DFT/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo) con DFT=M06, BP86, G96LYP y B3PW91.

Tabla 3.1.3.1. Energía libre de Gibbs en disolución acuosa referida a los reactivos separados (ΔG_{dion}) de las especies implicadas en las etapas más desfavorables para la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ al nivel de teoría PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ (DFT = B3LYP, M06, BP86, G96LYP, B3PW91; VTZ = aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo); VDZ = aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo)).

Especies	ΔG_{dion}				
	B3LYP	M06	BP86	G96LYP	B3PW91
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acetato de etilo}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acetato de etilo}$	-7.5	-1.8	-6.7	-12.3	-6.8
TS1-HAt-CC + H ₂ O	26.1	21.8	23.4	27.7	25.0
I2-HAt-CC + H ₂ O	26.1	19.8	24.5	30.1	23.8
TS2-HAt-CC-2WAT + H ₂ O	31.4	25.8	24.8	32.5	27.6
I3-HAt-CC + H ₂ O + etanol	-14.6	12.5	-15.0	-17.8	-16.1
TS5-HAt-CC + etanol	13.1	14.2	13.8	12.0	14.2
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{etanol} + \text{ácido acético}$	-6.6	0.1	-5.7	-11.7	-6.0

Al igual que con B3LYP, la formación de etanol controlada por **TS2-OH1-2WAT**, es decir, la rotura del intermedio tetraédrico **I2-OH1**, es la etapa determinante de la velocidad de reacción para todos los funcionales investigados (véase Tabla 3.1.3.1). La barrera energética determinada por **TS2-OH1-2WAT** es 11.3 (M06), 7.4 (BP86) y 4.4 (B3PW91) kcal/mol más baja que la obtenida con B3LYP, pero con G96LYP es 5.9 kcal/mol más alta. Una tendencia similar fue encontrada en el caso de la barrera energética para la formación del intermedio tetraédrico **I2-OH1** ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acetato de etilo} \rightarrow \text{TS1-OH1}$). Tomando como referencia B3LYP, nuestros resultados muestran que M06, BP86 y B3PW91 disminuyen la barrera energética controlada por **TS1-OH1** en 10.0, 3.5 y 1.8 kcal/mol, respectivamente, mientras que un incremento de 6.4 kcal/mol fue

obtenido con G96LYP. Para la barrera energética correspondiente a la formación de ácido acético (**I3-OH1** → **TS5-OH1**), encontramos una discrepancia más pequeña entre B3LYP y los otros cuatro funcionales investigados. Concretamente, BP86, G96LYP y B3PW91 aumentan la barrera para la formación de ácido acético en 1.1, 2.1 y 2.6 kcal/mol, respectivamente, mientras que M06 la reduce en 1.0 kcal/mol. Al igual que con el catalizador ión vanadato,¹⁰⁵ M06 da el mejor acuerdo con el experimento ya que la barrera energética determinante de la velocidad de reacción sólo difiere 0.8 kcal/mol de la obtenida con la formulación termodinámica de la TET a partir de datos cinéticos experimentales.⁴⁴ Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con B3LYP, BP86, G96LYP y B3PW91, la formación de ácido acético, y no la rotura del intermedio tetraédrico, es la segunda etapa menos desfavorable con M06.

Teniendo en cuenta los buenos resultados alcanzados con el funcional M06, recalculamos todas las especies del mecanismo OH1 que no habían sido consideradas en las tres etapas más desfavorables comentadas anteriormente al nivel de teoría PCM-M06/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo). A la vista del perfil energético obtenido (véase Figura 3.1.3.2) confirmamos, de nuevo, nuestra propuesta de asignación de **I3-OH1** al metalociclo sugerido en el mecanismo experimental sobre la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por molibdocenos.⁴⁴ Aclaremos también la duda sobre cuál es la etapa determinante de la velocidad de reacción para este proceso. Aunque experimentalmente se había sugerido que podría ser la formación o la rotura del intermedio tetraédrico,^{44, 86} todos los niveles de cálculo utilizados en este trabajo apuntan a la segunda propuesta. No obstante, la pequeña diferencia encontrada entre las barreras energéticas para la rotura del intermedio tetraédrico y la formación del ácido acético sugieren que esta conclusión se tome con cautela. No descartamos la posibilidad de que la etapa determinante pudiera ser la formación de ácido acético o incluso la formación del intermedio tetraédrico cuando se hidrolicen otros ésteres carboxílicos diferentes del acetato de etilo en presencia tanto de molibdocenos como de otros complejos organometálicos

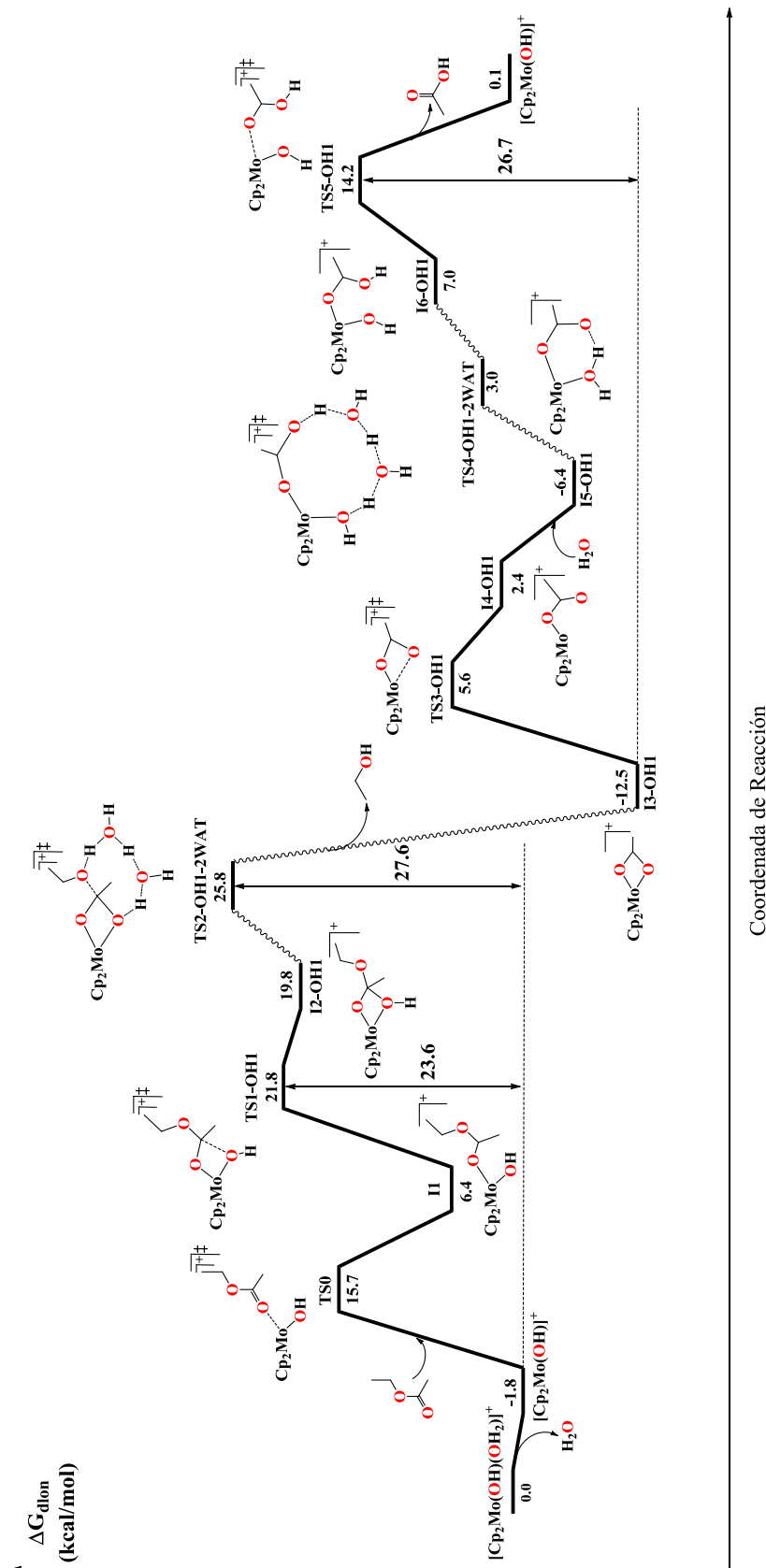


Figura 3.1.3.2. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa del mecanismo más favorable encontrado para la hidrólisis del acetato de etilo catalizada por $[Cp_2Mo(OH)(OH_2)]^+$ al nivel de teoría PCM-M06/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Mo).

3.2. Reactividad de acuocomplejos de Pd(II)

3.2.1. Hidratación de acrilonitrilo

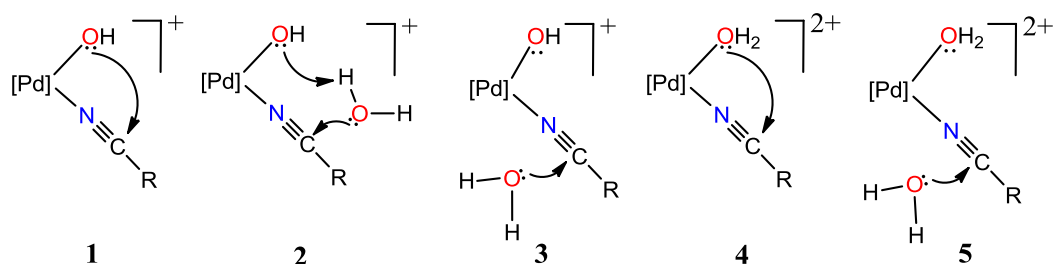
El estudio teórico sobre la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ fue realizado, desde el principio, en disolución acuosa al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Pd)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Pd). Aunque no hay datos experimentales disponibles, la selección de este proceso reactivo, como veremos más adelante, sí que permitirá interpretar los hechos experimentales más significativos reportados para la hidratación de nitrilos catalizada tanto por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ como por otros acuocomplejos de Pd(II).^{17, 18} Además, el estudio comparativo de la importante conversión de acrilonitrilo en acrilamida en presencia de los catalizadores $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ y $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ permitirá obtener un conocimiento más amplio sobre el mecanismo de este tipo de procesos, que puede ayudar a diseñar nuevos complejos organometálicos más eficientes y con otras funcionalidades.

Mecanismo de reacción en medio continuo

El Esquema 3.2.1.1 muestra las estructuras-tipo representativas de los mecanismos de reacción explorados en la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$. Las estructuras-tipo **1**, **2** y **3** son similares a las que representan los respectivos mecanismos de ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo, catálisis de base general y coordinación asistida por un ácido de Lewis, ya comentados en el caso de la catálisis por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ (véase Esquema 3.1.1.1). Las estructuras-tipo **4** y **5** son, respectivamente, análogas a **1** y **3**, pero se diferencian en que el ligando hidroxilo está reemplazado por un ligando acuoso.

El Apéndice 6.4 de esta Memoria recoge todos los perfiles de energía libre de Gibbs obtenidos en el presente estudio así como los datos geométricos y energéticos de las especies involucradas en ellos. De la misma manera que en los procesos reactivos catalizados por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$, vemos que los mecanismos de catálisis de base general (**2**) y coordinación asistida por ácido de

HIDRATACIÓN DE ACRILONITRILLO CATALIZADA POR ACUOCOMPLEJOS DE Pd(II)



Esquema 3.2.1.1. Mecanismos de reacción investigados en la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$.

Lewis (3) son claramente menos favorables que el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo (1). El proceso que transcurre a través del ataque nucleofílico intramolecular del ligando acuoso (4) no es operativo en la hidratación de acrilonitrilo en presencia de $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, en contra de lo que se había sugerido experimentalmente.^{17, 18} Finalmente, el mecanismo correspondiente al ataque nucleofílico de una molécula de agua externa al nitrilo coordinado al paladio (5) implica un gasto energético similar al del ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo, por lo que aquí sólo nos centraremos en estos dos. De aquí en adelante, a no ser que se indique lo contrario, daremos la energía libre de Gibbs en disolución acuosa de cada especie referida a la de los reactivos separados.

Todos los mecanismos de reacción investigados comienzan con la sustitución concertada de un ligando acuoso del catalizador por una molécula de acrilonitrilo para formar el intermedio correspondiente **II** (-6.3 kcal/mol) vía el ET **TS1** (-18.7 kcal/mol). Alternativamente, este proceso puede tener lugar de forma no concertada en la que el complejo $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ pierde inicialmente un ligando acuoso y luego experimenta la adición de una molécula de acrilonitrilo. No obstante, esta vía es 1.4 kcal/mol menos favorable que la concertada. **TS1** presenta una conformación de bipirámide trigonal distorsionada con dos enlaces acortados (moléculas de agua en posición axial, $d_{(\text{Pd}-\text{O})} = 2.016$ y 2.019 Å) y tres enlaces alargados (molécula de agua en posición ecuatorial, $d_{(\text{Pd}-\text{O})} = 2.118$ Å; molécula de agua saliente, $d_{(\text{Pd}-\text{O})} = 2.339$ Å; molécula de nitrilo entrante, $d_{(\text{Pd}-\text{N})} = 2.356$ Å). Esta estructura pentacoordinada es similar a la encontrada en procesos de intercambio de moléculas de agua en acuocomplejos de Pd d⁸ en disolución acuosa.^{264, 265}

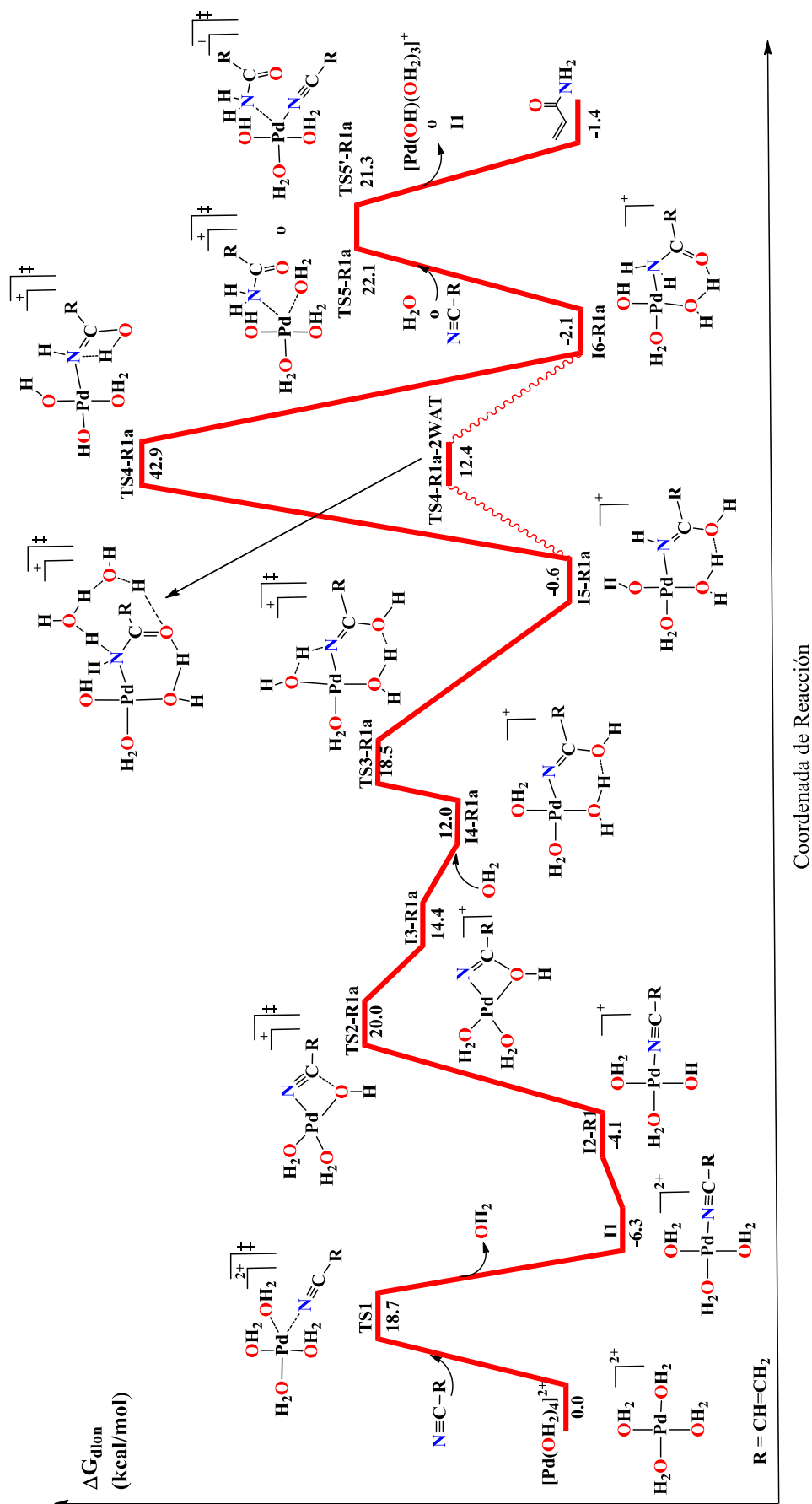


Figura 3.2.1.1. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa (en kcal/mol) correspondiente al mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo al nitrilo coordinado al centro metálico para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP para Pd)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP para Pd).

A lo largo del mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo (**R1a** en Figura 3.2.1.1), **I1** experimenta la desprotonación de uno de los ligandos acuo para formar el intermedio **I2-R1** (-4.1 kcal/mol) sin pasar a través de un ET. **I2-R1** progresa por medio del ataque del átomo de oxígeno hidroxílico ($O_{\text{hidroxilo}}$) al átomo de carbono del enlace $C\equiv N$ del acrilonitrilo (C_{nitrilo}) a través del ET **TS2-R1a** (20.0 kcal/mol) para formar el metalociclo de cuatro miembros **I3-R1a** (14.4 kcal/mol). En la siguiente etapa, se produce la adición de una molécula de agua externa al enlace $Pd-O_{\text{hidroxilo}}$ del metalociclo, sin ET alguno, que conlleva a la formación del intermedio **I4-R1a** (12.0 kcal/mol). Nuestros resultados muestran un alargamiento significativo del enlace $Pd-O_{\text{hidroxilo}}$ (2.133 Å) en **I3-R1a** comparado con el mismo enlace en **I2-R1**. Este hecho unido a una notable separación de cargas naturales en el enlace $Pd-O_{\text{hidroxilo}}$ de **I3-R1a**, Pd (+0.74 e) y $O_{\text{hidroxilo}}$ (-0.73 e), explica la rotura fácil de dicho enlace por medio una molécula de agua externa debidamente orientada. **I4-R1a** presenta una interacción de enlace de hidrógeno entre $O_{\text{hidroxilo}}$ y un átomo de hidrógeno de la molécula de agua entrante, $d(O_{\text{hidroxilo}}\cdots H-O_{\text{agua}}) = 1.724$ Å, lo que favorece la formación de un metalociclo de seis miembros. La formación del mencionado enlace de hidrógeno y la menor tensión de anillo del metalociclo formado explican el aumento de la estabilidad relativa, 2.4 kcal/mol, de **I4-R1a** respecto a **I3-R1a**. Posteriormente, **I4-R1a** evoluciona pasando por el ET **TS3-R1a** (18.5 kcal/mol) para la transferencia de un átomo de hidrógeno del ligando acuo más próximo al átomo de nitrógeno nitrílico (N) y así formar el intermedio tipo iminol **I5-R1a** (-0.6 kcal/mol). A continuación, se produce la migración del hidrógeno hidroxílico desde $O_{\text{hidroxilo}}$ al N vía el ET **TS4-R1a** (42.9 kcal/mol) para generar el intermedio **I6-R1a** (-2.1 kcal/mol), en el que ya se ha formado el ligando acrilamida. Finalmente, a partir de **I6-R1a**, la salida del ligando acrilamida del complejo de Pd(II) puede suceder de dos formas. Una de ellas transcurre por medio de la entrada de una molécula de agua externa a través del ET **TS5-R1a** (22.1 kcal/mol) para dar los productos $[Pd(OH)(H_2O)_3]^+$ + acrilamida (-1.4 kcal/mol). La otra implica la entrada de una molécula de nitrilo a través del ET **TS5'-R1a** (21.3 kcal/mol) para dar **I2-R1a** + acrilamida.

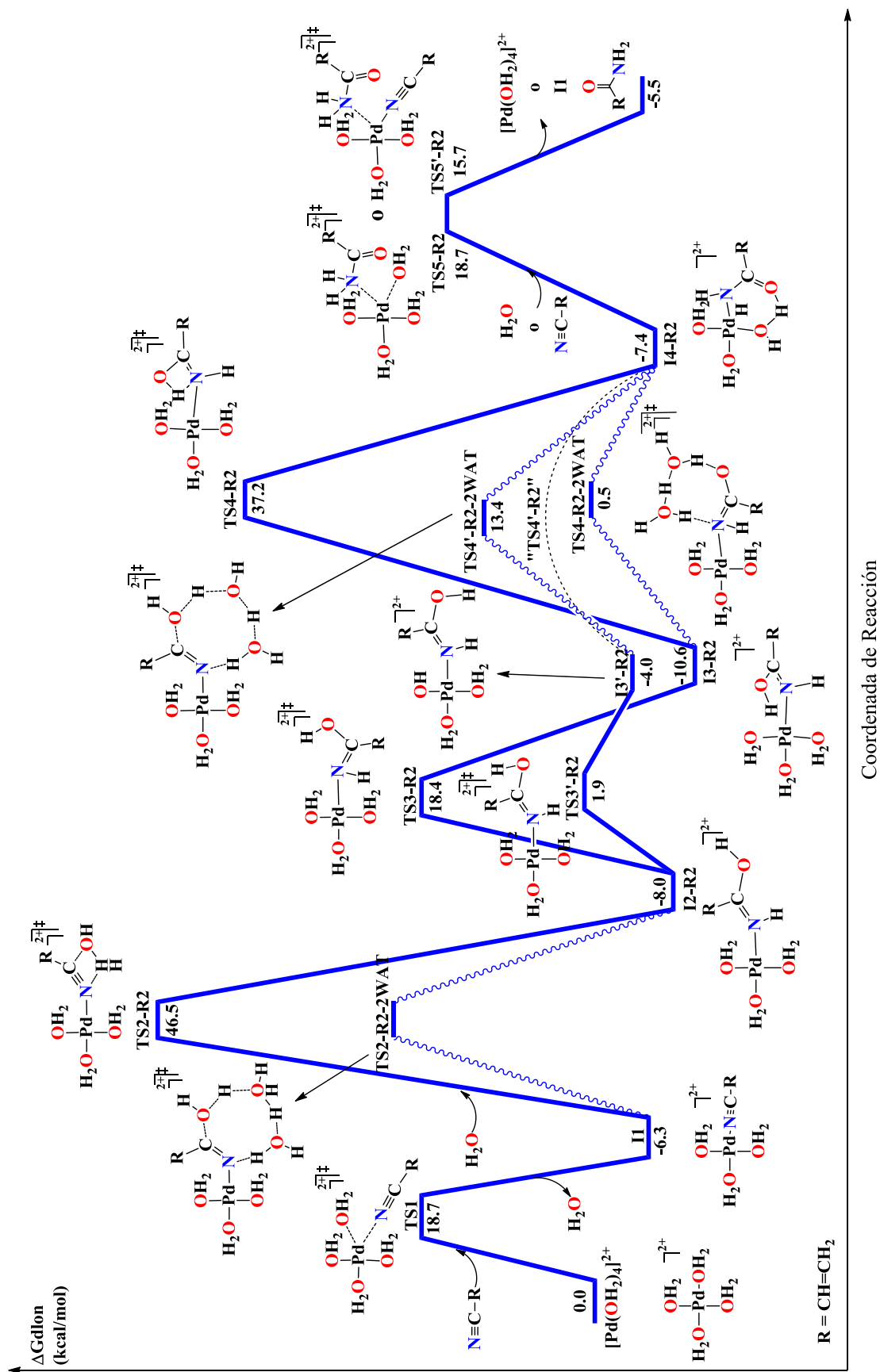


Figura 3.2.1.2. Perfil de energía libre de Gibbs en disolución acuosa (en kcal/mol) correspondiente al mecanismo de ataque nucleofílico de una molécula de agua externa al nitrilo coordinado al centro metálico para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ al nivel de teoría PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ para Pd)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ para Pd).

Por otra parte, **I1** puede experimentar la adición de una molécula de agua externa al enlace $C\equiv N$ del ligando acrilonitrilo por medio del ET **TS2-R2** (46.5 kcal/mol) para formar el intermedio tipo iminol **I2-R2** (-8.0 kcal/mol) (véase R2 en Figura 3.2.1.2). Esta especie puede evolucionar de dos formas. Por un lado, puede transformarse en otro intermedio tipo iminol **I3-R2** (-10.6 kcal/mol) a través del ET **TS3-R2** (18.4 kcal/mol). Posteriormente, **I3-R2** evoluciona vía el ET **TS4-R2** (37.2 kcal/mol) para la migración de un átomo de hidrógeno desde el oxígeno de la molécula de agua entrante al N para dar el intermedio **I4-R2** (-7.4 kcal/mol), en el que ya está presente el ligando acrilamida coordinado al centro metálico. A partir de aquí, el sistema experimenta la eliminación del ligando acrilamida de forma análoga a como se discutió en R1a. Concretamente, **I4-R2** puede evolucionar hacia los productos $[Pd(OH_2)_4]^{2+}$ + acrilamida (-5.5 kcal/mol) mediante la adición de una molécula de agua a través del ET **TS5-R2** (18.7 kcal/mol) o bien hacia **I1** + acrilamida a través de la adición de otra molécula de acrilonitrilo vía el ET **TS5'-R2** (15.7 kcal/mol). **I1** podría entrar en contacto con otra molécula de agua externa y así reiniciar la ruta R2. Por el otro lado, **I2-R2** puede experimentar la rotación del eje del enlace hidroxílico respecto al eje del enlace $C_{\text{nitrilo}}-O_{\text{hidroxilo}}$ a través del ET **TS3'-R2** (1.9 kcal/mol) para dar el intermedio **I3'-R2** (-4.0 kcal/mol). Tomando como referencia el enlace $C_{\text{nitrilo}}-N$, **I3'-R2** se diferencia de **I3-R2** en la orientación del enlace hidroxilo respecto al enlace N-H. En **I3'-R2**, estos dos enlaces están del mismo lado del enlace $C_{\text{nitrilo}}-N$, mientras que en **I3-R2** están en lados contrarios (véase Figura 3.2.1.2). Al igual que sucede en situaciones similares a las anteriormente descritas, el siguiente paso implica la formación del ligando acrilamida a partir de la migración de un hidrógeno al N_{nitrilo} . Después de una extensa búsqueda, no obstante, no pudimos encontrar un ET para tal transformación. Sin embargo, tal y como veremos más adelante, la inclusión de moléculas de agua explícitas en los cálculos permitió confirmar la conexión entre **I3'-R2** e **I4-R2**. Por ello, en ausencia de moléculas de agua explícitas, denotamos el ET hipotético que conectaría **I3'-R2** con **I4-R2** como “**TS4'-R2**” (véase Figura 3.2.1.2). Desde **I4-R2**, el sistema evoluciona hacia los productos al igual que se discutió anteriormente.

Los resultados obtenidos indican que R1a presenta una barrera energética determinante de la velocidad de reacción de 49.2 kcal/mol debida a la migración del H_{hidroxo} al N (**TS4-R1a**). La alternativa R2, que no implica la desprotonación de un ligando acuo del complejo de Pd(II), es 3.6 kcal/mol menos favorable que R1a. La barrera energética determinante de la velocidad de reacción para R2 corresponde a la adición de una molécula de agua externa al nitrilo coordinado al centro metálico (**TS2-R2**). Estas barreras energéticas tan altas han motivado la incorporación de un modelo de disolvente discreto-continuo en los cálculos químico-cuánticos con el fin de alcanzar una descripción más adecuada de las interacciones soluto-disolvente en aquellas etapas que implican migraciones de hidrógeno y adiciones de agua.

Mecanismo de reacción en medio acuoso discreto-continuo

Las etapas que involucran la transferencia de un átomo de hidrógeno **I5-R1a** → **TS4-R1a** → **I6-R1a**, **I3-R2** → **TS4-R2** → **I4-R2** e **I3'-R2** → “**TS4'-R2**” → **I4-R2** así como la etapa del ataque nucleofílico de una molécula de agua externa al enlace C≡N, **I1** → **TS2-R2** → **I2-R2**, fueron reinvestigadas en presencia de una y dos moléculas de agua explícitas (véase Apéndice 6.4 de esta Memoria). La inclusión de dos moléculas de agua explícitas conduce a la formación de ETs más relajados que los análogos en presencia de una molécula de agua explícita, lo que permite obtener una descripción más realista de los procesos de transferencia de hidrógeno y adición de agua. Por tanto, asumimos que el modelo discreto-continuo con dos moléculas de agua explícitas es una buena aproximación para las interacciones soluto-disolvente presentes en un sistema real y que la adición de un mayor número de moléculas de agua apenas modificaría las barreras energéticas obtenidas con dos moléculas de agua explícitas.^{241, 243-245}

A lo largo de R1a, la presencia de dos moléculas de agua explícitas estabiliza **TS4-R1a** en 30.5 kcal/mol (compárense **TS4-R1a-2WAT** y **TS4-R1a** en Figura 3.2.1.1). Esto hace que la eliminación del ligando acrilamida por medio de la entrada de una molécula de nitrilo, controlada por **TS5'-R1a**, se convierta ahora en la etapa determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 27.6 kcal/mol, 8.9 kcal/mol por encima de la determinada por **TS4-R1a**. La barrera

energética controlada por **TS5'-R1a** compite con las obtenidas para el ataque del ligando hidroxilo al C≡N del nitrilo (**TS2-R1a**, 26.3 kcal/mol) y la eliminación del ligando acrilamida provocada por la entrada de una molécula de agua externa (**TS5-R1a**, 28.4 kcal/mol).

A lo largo de R2, vemos que **TS2-R2** y **TS4-R2** se estabilizan 24.5 y 36.7 kcal/mol en presencia de dos moléculas de agua explícitas, respectivamente (compárense tanto **TS2-R2-2WAT** y **TS2-R2** como **TS4-R2-2WAT** y **TS4-R2** en Figura 3.2.1.2, respectivamente). Nuestros resultados también indican que la inclusión de moléculas de agua explícitas en los cálculos permite confirmar la conexión **I3'-R2** → “**TS4'-R2**” → **I4-R2** propuesta en la investigación del mecanismo de reacción de la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ con un método de solvatación continuo. Así, para el caso de dos moléculas de agua explícitas, **TS4'-R2-2WAT** es 13.4 kcal/mol menos estable que los reactivos separados. En consecuencia, vemos que la etapa del ataque nucleofílico de una molécula de agua externa al C≡N del nitrilo, controlada por **TS2-R2**, sigue siendo la determinante de la velocidad de reacción para el mecanismo R2. Sin embargo, la barrera energética obtenida, 28.3 kcal/mol, sólo está 0.7 kcal/mol por encima de la del mecanismo R1a. Nuestros resultados también indican que R2 transcurre más favorablemente a través de **I3'-R2** en vez de **I3-R2** debido al mayor coste energético que conlleva la isomerización **I2-R2** → **TS3-R2** → **I3-R2** comparada con **I2-R2** → **TS3'-R2** → **I3'-R2** (véase Figura 3.2.1.2). Al igual que para R1a, la eliminación del ligando acrilamida desde **I4-R2** es más favorable a través de la entrada de una molécula de nitrilo (**TS5'-R2**, 15.7 kcal/mol) que por medio de la adición de una molécula de agua externa (**TS5-R2**, 18.7 kcal/mol).

Discusión y comparación con el experimento

Los resultados alcanzados en nuestro estudio teórico sobre la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ revelan que el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo (R1a) es 0.7 kcal/mol más favorable que el del ataque nucleofílico de una molécula de agua externa (R2). Esta pequeña

diferencia energética es la misma que la deducida a partir de las constantes de velocidad experimentales $k(\text{H}_2\text{O})$ y $k(\text{OH})$ obtenidas para la hidratación de dicloroacetoniitrilo catalizada por $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ mediante la formulación termodinámica de la TET.¹⁷ $k(\text{H}_2\text{O})$ y $k(\text{OH})$ son, respectivamente, las constantes de velocidad de los mecanismos en los que el nitrilo coordinado al paladio es atacado por los nucleófilos agua e hidróxido. Además de esto, y en contra de la sugerencia experimental,^{17, 18} nuestros resultados permiten descartar la existencia del mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular de un ligando acuo al nitrilo coordinado al centro metálico del complejo de Pd(II) (véase **4** en Esquema 3.2.1.1), puesto que no pudimos encontrar ET ni intermedios de reacción químicamente significativos.

Estudios experimentales han demostrado que la velocidad de hidratación de dicloroacetoniitrilo catalizada por $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ depende del pH a causa del equilibrio ácido-base originado por la desprotonación de un ligando acuo del intermedio $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrilo})]^{2+}$ (**II**).¹⁷ Nuestros resultados corroboran este hecho ya que **II** es sólo 2.2 kcal/mol más estable que la especie desprotonada correspondiente $[\text{Pd}(\text{OH})(\text{OH}_2)_2(\text{nitrilo})]^{2+}$ (**I2-R1**). Experimentalmente se han utilizado valores bajos de pH para evitar tanto la hidrólisis posterior del producto carboxamida como la formación de complejos polinucleares de Pd—agua inactivos.¹⁷ En estos medios fuertemente ácidos, el equilibrio **II** \rightarrow **I2-R1** + H^+ estará completamente desplazado hacia **II**, de modo que el mecanismo R1a será inaccesible y convertirá a R2 en el mecanismo operativo. Aunque experimentalmente se había indicado que los ataques interno y externo de una molécula de agua al nitrilo coordinado al centro metálico presentan velocidades similares,¹⁷ nuestra investigación aclara que el ataque externo de una molécula de agua del disolvente es el único mecanismo operativo en condiciones de pH bajos. Además, el valor de la barrera de energía libre de Gibbs en disolución acuosa determinante de la velocidad de reacción de dicho mecanismo (28.3 kcal/mol) es muy próximo al obtenido (27.5 kcal/mol) a partir de la constante de velocidad experimental medida a 40 °C para la hidratación de acetoniitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ utilizando la TET.¹⁷ Cabe destacar también que la especie más estable encontrada a lo largo del mecanismo R2 más favorable, **I2-R2** (-8.0 kcal/mol), está

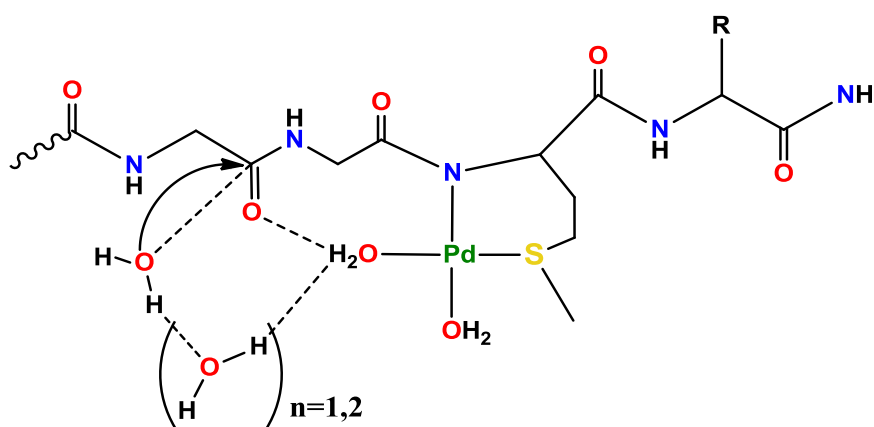
de acuerdo con la asignación experimental a un complejo iminol monodentado de la señal de desplazamiento químico $\delta = 6.68$ observada en experimentos $^1\text{H-NMR}$ para la hidratación de dicloroacetonitrilo en presencia de $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$.¹⁷ Por otro lado, en disoluciones neutras y básicas, el equilibrio $\text{II} \rightarrow \text{I2-R1} + \text{H}^+$ estará desplazado hacia **I2-R1**. Esto unido al hecho ya mencionado de que R1a es 0.7 kcal/mol más favorable que R2 sugiere que la formación del producto carboxamida proviene mayoritariamente de la participación de hidroxocomplejos de Pd(II).

Además, centrándonos en el mecanismo operativo en condiciones de pH bajos, R2, nuestros resultados indican que las barreras energéticas para la etapa de formación de la acrilamida vía **TS5-R2** (26.7 kcal/mol) o **TS5'-R2** (23.7 kcal/mol) están próximas al valor obtenido para la etapa determinante de la velocidad de reacción que corresponde al ataque externo de una molécula de agua al ligando nitrilo (**TS2-R2**, 28.3 kcal/mol). Esto explicaría la competitividad de estas dos etapas encontrada en la mayoría de las reacciones de hidratación de nitrilos catalizadas por complejos acuosos de Pd(II).¹⁷ Basándonos en las barreras energéticas controladas por **TS5-R2** y **TS5'-R2**, es posible racionalizar también el efecto de la concentración de nitrilo sobre la formación del producto carboxamida detectada experimentalmente.¹⁷ Así, para concentraciones bajas de nitrilo, la formación de acrilamida se llevará a cabo, principalmente, a través de la entrada de una molécula de agua (**TS5-R2** es 1.6 kcal/mol más estable que **TS2-R2**). Sin embargo, para concentraciones altas de nitrilo, predominará la formación de acrilamida por medio de la entrada de una nueva molécula de nitrilo en vez de una de agua (**TS5'-R2** es 3.0 y 4.6 kcal/mol más estable que **TS5-R2** y **TS2-R2**, respectivamente), lo que permitirá reiniciar el ciclo reactivo desde el complejo $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrilo})]^{2+}$ (**I1**).

3.2.2 Hidrólisis de la secuencia peptídica Gly~Gly-Met

La comparación de las constantes de velocidad medidas para la hidrólisis peptídica catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ (0.24 h⁻¹), $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ (0.25 h⁻¹), $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ (0.14 h⁻¹) y $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ (0.13 h⁻¹), el hecho de que estos cuatro complejos presenten la misma regioselectividad hacia la hidrólisis peptídica y el

aumento observado de las velocidades de hidrólisis con la acidez del medio de reacción,²⁸ apoyan la propuesta de que $[\text{Pd}(\text{péptido})(\text{OH}_2)_2]^+$ es el complejo activo en la hidrólisis peptídica, independientemente del tipo de ligando coordinado al catión Pd(II) al inicio de la reacción. Esto unido a que las velocidades de reacción encontradas no corresponden a procesos muy rápidos nos llevó a considerar que los procesos de *pseudo-equilibrio* entre los diferentes complejos $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{L})]^+$ (L = H₂O, NH₃, en, Cl⁻) podrían influir en la velocidad de reacción y modificar el valor de las constantes cinéticas de primer orden aparentes relativas a la concentración del péptido. Por consiguiente, centramos el estudio teórico sobre la hidrólisis del péptido Ace-Ala-Lys-**Gly-Gly-Met**-Ala-Ala-Arg-Ala en presencia de los complejos $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ y $[\text{PdCl}_4]^{2-}$, analizando la estabilidad relativa de estos cuatro complejos y la de los formados entre cada uno de ellos y el péptido. Los cálculos fueron realizados con el tripéptido Ace-**Gly-Gly-Met**-Nme ya que representa aceptablemente bien las características más significativas del péptido utilizado experimentalmente y, además, requiere un coste computacional menor. Basándonos en un estudio teórico previo sobre la hidrólisis de péptidos catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$,¹⁰⁷ tuvimos en cuenta el complejo hidrolíticamente activo $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ (Pep= Ace-**Gly-Gly-Met**-Nme) con el enlace peptídico escindible en conformación *trans* (véase Esquema 3.2.2.1). Por último, para reproducir el entorno ácido utilizado experimentalmente en estos procesos, consideramos las formas protonadas de los ligandos NH₃ y en, es decir, NH₄⁺ y enH₂²⁺, respectivamente.



Esquema 3.2.2.1. Propuesta teórica para la especie activa en la hidrólisis de péptidos catalizada por complejos de Pd(II).

El cálculo de la geometría y energía electrónica en fase gas de todas las especies involucradas en la estabilidad relativa de los complejos mencionados anteriormente fue llevada a cabo al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd). El efecto del disolvente fue incorporado por medio de cálculos PB-B3LYP/LACVP*+.²⁶⁶ La fiabilidad del nivel de cálculo B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd) fue contrastada previamente frente a métodos MP2 y CC combinados con bases aug-cc-pVnZ (cc-pVnZ-PP para Pd), donde $n = T, Q$ y 5. Los cálculos PB-B3LYP/LACVP*+ permitieron evaluar energías libres de Gibbs en disolución acuosa con el objeto de determinar pK_a y compararlos con datos experimentales disponibles. Elegimos para ello una serie de reacciones de intercambio de ligando y disociación protónica de especies químicas relativamente pequeñas que abarcan la mayor parte de las situaciones químicas que se dan en los complejos más grandes Pd-Pep (véase la sección *Validation Computations* del Apéndice 6.5 de esta Tesis). En general, nuestros resultados indican que el método B3LYP es más adecuado para determinar la estabilidad relativa de los complejos [Pd(Pep)(L)] (L = H₂O, NH₃, en) que la del análogo con ligandos cloro.

Influencia del ligando en el complejo de Pd(II)

Nuestros resultados revelan que los complejos de Pd(II) con ligandos amino son menos estables que [Pd(OH₂)₄]²⁺. Concretamente, *cis*-[Pd(NH₃)₂(OH₂)₂]²⁺ es únicamente 0.9 kcal/mol más estable que [Pd(H₂O)₄]²⁺ (véase ecuación (1) en Tabla 3.2.2.1), pero la sustitución de los cuatro ligandos acuo en [Pd(OH₂)₄]²⁺ por sendos ligandos amino para dar [Pd(NH₃)₄]²⁺ está claramente desfavorecida por 7.1 kcal/mol (véase ecuación (2) en Tabla 3.2.2.1). También encontramos que los ligandos acuo y amino en los complejos Pd-Pep son muy similares desde un punto de vista estructural (véase Figura 3.2.2.1). Sin embargo, el complejo [Pd(Pep)(NH₃)₂]⁺ es 8.4 kcal/mol menos estable que el complejo activo hidrolíticamente [Pd(Pep)(OH₂)₂]⁺. En el caso del ligando en vemos que el complejo *cis*-[Pd(en)(OH₂)₂]²⁺ es 11.3 kcal/mol más estable que [Pd(OH₂)₄]²⁺ (véase ecuación (4) en Tabla 3.2.2.1). Esto concuerda con el efecto quelato asociado al ligando bidentado etilendiamina. Cuando estos dos complejos interaccionan con

Tabla 3.2.2.1. Energías electrónicas (ΔE) y correcciones térmicas a la energía de Gibbs (ΔG^{corr}_{therm}) al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd), energías libres de Gibbs de solvatación ($\Delta\Delta G_{solv}$) al nivel de teoría PB-B3LYP/LACVP*+ y energías libres de Gibbs en disolución (ΔG_{dion}) referidas a los correspondientes reactivos en kcal/mol.

Reacciones	ΔE	$\Delta G^{corr}_{therm}(a)$	$\Delta\Delta G_{solv}(b)$	ΔG_{dion}
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + 2 \text{NH}_4^+ \rightarrow \text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+} + 2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{H}^+$	(1) 373.2	-25.3	-348.9	-0.9
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + 4 \text{NH}_4^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+} + 4 \text{H}_2\text{O} + 4\text{H}^+$	(2) 759.6	-49.6	-703.0	7.1
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+ + 2 \text{NH}_4^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^+ + 2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{H}^+$	(3) 404.9	-26.1	-370.4	8.4
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + \text{enH}_2^{2+} \rightarrow \text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+} + 2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{H}^+$	(4) 295.3	-27.0	-279.5	-11.3
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+ + \text{enH}_2^{2+} \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+ + 2 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{H}^+$	(5) 333.4	-27.9	-308.7	-3.1
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + 2 \text{Cl}^- \rightarrow \text{cis-}[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{Cl})_2] + 2 \text{H}_2\text{O}$	(6) -356.2	-2.3	347.8	-10.7
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + 4 \text{Cl}^- \rightarrow [\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-} + 4 \text{H}_2\text{O}$	(7) -340.4	-6.0	328.3	-18.1
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+ + 2 \text{Cl}^- \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^- + 2 \text{H}_2\text{O}$	(8) -147.5	-7.2	137.5	-17.2
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)] + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$	(9) 248.4	-18.6	-232.5	-2.7

^(a)Incluye la corrección debida al estado estándar de concentración (1M para todas las especies excepto para el agua que es 55 M; $G_{gas}(\text{H}^+) = -6.28$ kcal/mol).

^(b) $\Delta G_{solv}(\text{H}_2\text{O}) = -6.3$ kcal/mol; ${}^{267}\Delta G_{solv}(\text{H}^+) = 266.0$ kcal/mol.

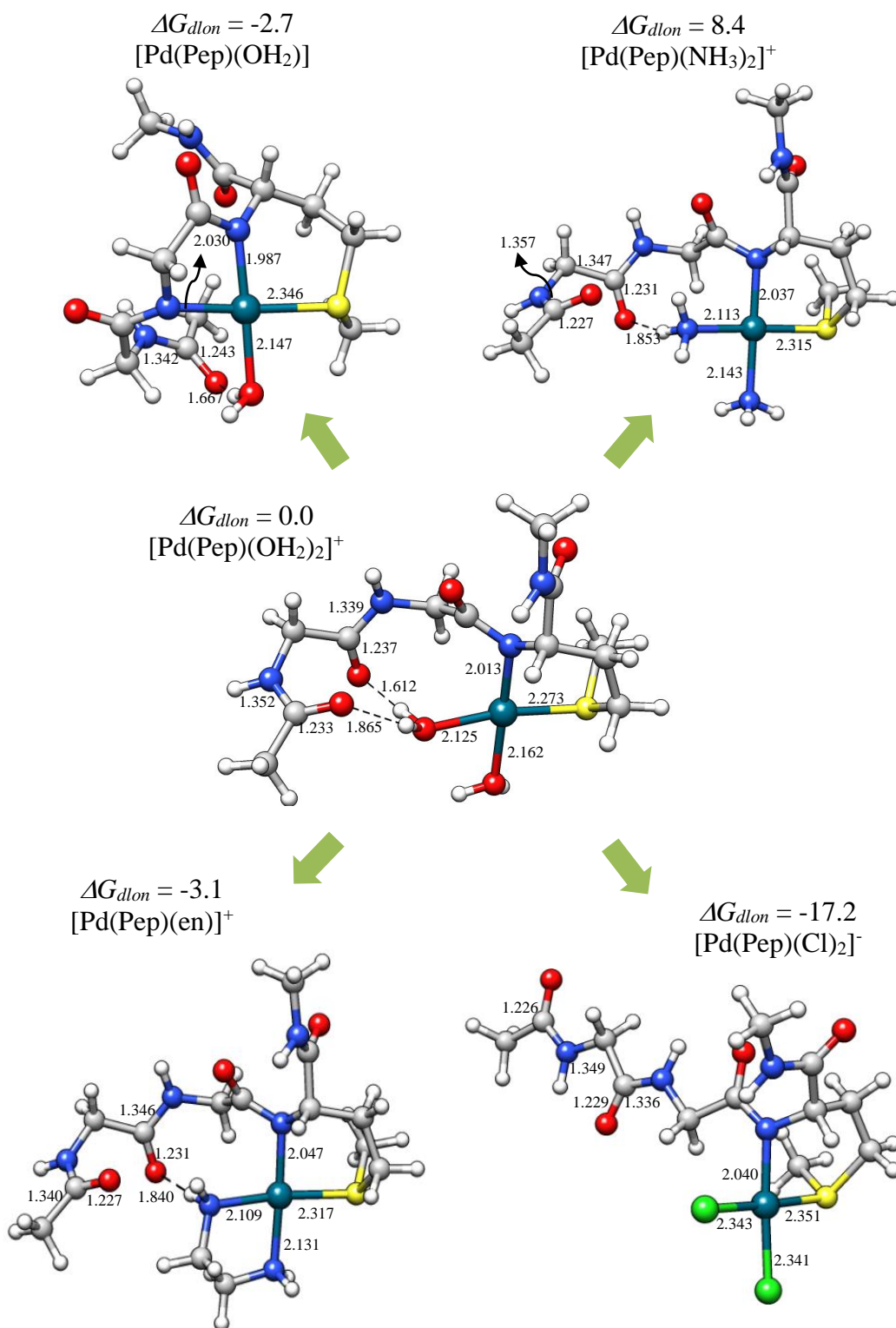


Figura 3.2.2.1. Geometrías optimizadas de los complejos Pd-Pep investigados en este trabajo al nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd). Se muestran también energías libres de Gibbs en disolución acuosa (en kcal/mol) y distancias de enlace más significativas (en Å).

el péptido, la estabilidad relativa entre los correspondientes complejos formados Pd-Pep se reduce en 8.2 kcal/mol (véase ecuación (5) en Tabla 3.2.2.1). Por tanto, la presencia del péptido disminuye el efecto quelato de la etilendiamina y hace que la diferencia energética entre $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ y $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ sea lo suficientemente pequeña (-3.1 kcal/mol) como para considerar que ambos complejos estén en equilibrio. Desde el punto de vista estructural, la geometría de equilibrio de los complejos $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ y $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ es muy parecida en cuanto a la conformación Pep-entorno y los enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos Pd-acuo/amino y el grupo carbonilo de la cadena peptídica (véase Figura 3.2.2.1). Esta similitud estructural apoya la utilización de los modelos clúster químico-cuánticos para la estimación de la estabilidad relativa de los complejos Pd-Pep.

La sustitución de dos y cuatro ligandos acuo en $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ por el ión Cl^- estabiliza notablemente los complejos $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{Cl})_2]$ y $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$ en 10.7 y 18.1 kcal/mol, respectivamente (véanse ecuaciones (6) y (7) en Tabla 3.2.2.1). De forma análoga, cuando comparamos la estabilidad relativa de los respectivos complejos de Pd(II) coordinados al péptido, encontramos que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ es 17.2 kcal/mol más estable que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ (véase ecuación (8) en Tabla 3.2.2.1). La mayor estabilidad de los complejos Pd-cloro tanto en ausencia como en presencia del péptido puede atribuirse a la mayor fortaleza de los enlaces metal-ligando formados entre Pd(II) y los iones Cl^- . No obstante, los datos energéticos obtenidos deben utilizarse con prudencia. En primer lugar, los cálculos de validación realizados en nuestro grupo indican que la calidad de las computaciones referidas a la estabilidad relativa de los complejos con cloro es menor que con los ligandos amino y etilendiamina. En segundo lugar, la utilización del modelo tripéptido en lugar del decapeptido completo puede dar lugar a efectos de truncamiento mayores en el complejo $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$. En efecto, tal y como se muestra en la Figura 3.2.2.1, la geometría optimizada de $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ presenta una conformación más extendida, que se desvía más significativamente de la forma horquilla de los complejos $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ y $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^+$. Esta modificación está provocada por la presencia de una carga negativa global alrededor del Pd(II) y la

incapacidad de los ligandos cloro para formar enlaces de hidrógeno intramoleculares. Por consiguiente, la utilización de un modelo más realista para representar el complejo $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^+$ a través de la incorporación de moléculas de agua y más residuos peptídicos en los cálculos químico-cuánticos podría alterar los resultados teóricos alcanzados sobre la influencia del ligando cloro.

Desprotonación del complejo $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$

Para analizar la estabilidad del complejo hidrolíticamente activo respecto a la acidez de la disolución, calculamos la variación de la energía libre de Gibbs correspondiente al proceso que implica la desprotonación del grupo amida en $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ unida a la liberación simultánea de una molécula de agua coordinada al átomo de Pd. Desde el punto de vista estructural, el complejo obtenido, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)]$ (**3** en Esquema 1.6), presenta enlaces entre el Pd y dos átomos de nitrógeno y uno de azufre de la cadena peptídica (véase Figura 3.2.2.1). Este entorno de coordinación del ión Pd(II) es similar al de la especie inactiva sugerida experimentalmente para el mecanismo de la catálisis por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ de la hidrólisis de péptidos en donde el péptido se comporta como un ligando tridentado.²⁸ En términos energéticos, nuestros resultados indican que la especie desprotonada inactiva $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)]$ es sólo 2.7 kcal/mol más estable que la especie activa $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ (véase ecuación (9) en Tabla 3.2.2.1).

Implicaciones para la hidrólisis del péptido

Basándonos en los resultados teóricos alcanzados sobre la estabilidad de los complejos de Pd(II) podemos interpretar de forma cualitativa el comportamiento cinético encontrando para la hidrólisis de péptidos al sustituir $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ por $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4^+$, *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ y $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$.²⁸

Para $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, nuestros resultados indican que este complejo no sería estable en las condiciones de pH bajos que se requieren para que tenga lugar la hidrólisis peptídica mencionada anteriormente. Además, la energía libre de Gibbs

en disolución para otros complejos Pd-amino como $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ está más próxima a la de $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ (-0.9 kcal/mol). Esto sugiere que partiendo de $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, el péptido se anclaría al ión Pd(II) para formar directamente el complejo reactivo $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$. El complejo equivalente $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ es también mucho menos estable (8.4 kcal/mol) que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$. En consecuencia, concluimos que el amino se comporta como un ligando más lábil que el acuo, independientemente de la presencia o no del péptido unido al ión Pd(II), lo que explica que se hubieran encontrado velocidades de reacción muy parecidas para la hidrólisis de péptidos catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ (0.24 h^{-1}) y $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ (0.25 h^{-1}).²⁸

Una situación más compleja aparece con el ligando en. Nuestros resultados muestran que el efecto quelato del ligando en está presente aún a pH bajos. Por ello, no es probable que la molécula de agua pueda desplazar la etilendiamina del complejo *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ antes de que el péptido se una al Pd(II). Alternativamente, proponemos que el péptido se ancla primero al *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ para formar $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ y luego se establece un equilibrio entre este complejo y el acuocomplejo activo hidrolíticamente. Esta sugerencia está basada en el hecho computacional de que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ es 3.1 kcal/mol más estable que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$. De este modo, la disminución de la velocidad de la hidrólisis peptídica al reemplazar $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ por *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ puede atribuirse a la sustitución lenta del ligando en por los dos ligandos acuo y no, como se había sugerido experimentalmente,²⁸ a la sustitución del ligando bidentado por los átomos dadores nitrógeno y azufre del residuo Met del péptido.

Las constantes de velocidad de primer orden de la hidrólisis peptídica en presencia de *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ y $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$ son muy similares (0.14 y 0.13 h^{-1} , respectivamente).²⁸ De nuevo, nuestros cálculos muestran que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ es más estable que $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$, lo que corrobora de forma cualitativa el efecto cinético observado con los ligandos cloro. Sin embargo, la diferente estabilidad relativa entre $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ y $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ (-14.1 kcal/mol) es demasiado alta como para explicar las constantes de velocidad similares reportadas

experimentalmente para los complejos $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$ y *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$. De acuerdo con lo que se comentó anteriormente, dos hechos computacionales pueden justificar esta discrepancia. Uno es la insuficiente descripción teórica de las energías de enlace Pd-cloro y el otro está relacionado con los efectos de truncamiento del péptido al utilizar un modelo clúster en los cálculos químico-cuánticos. Nuestros cálculos de validación sugieren que los efectos de truncamiento tienen un peso más importante porque las constantes de estabilidad de los complejos $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ están realmente subestimadas (véase Apéndice 6.5 para más detalle). No obstante, no puede descartarse la posibilidad de que la hidrólisis peptídica pudiera llevarse a cabo por medio del complejo $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ a través del ataque de un molécula de agua externa.

Por último, y en relación a la variación con el pH de la constante cinética de la hidrólisis peptídica en presencia de complejos de Pd(II), los datos alcanzados en esta investigación reflejan que la variación de la energía libre de Gibbs para la reacción $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)] + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$ es tan sólo de -2.7 kcal/mol. Esto permite suponer la existencia de un equilibrio ácido-base entre $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)_2]^+$ y $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{OH}_2)]$, representativos de los complejos **2** y **3** del Esquema 1.6, de modo que una disminución del pH daría lugar a un aumento de la concentración del complejo activo hidrolíticamente, lo que está de acuerdo con las observaciones experimentales reportadas en la literatura.²⁸

Capítulo 4

Conclusiones

Los estudios realizados en esta Tesis Doctoral han dado lugar las siguientes conclusiones:

1. La investigación mecanística de la hidratación de acrilonitrilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ revela que el ataque nucleofílico intramolecular del ligando hidroxilo al carbono del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo es el mecanismo de reacción más favorable en fase gas en buen acuerdo con sugerencias experimentales. La migración de hidrógeno desde el oxígeno hidroxílico al nitrógeno nitrílico es la etapa determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 41.5 kcal/mol. En un medio de disolvente continuo, el mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular continúa siendo el más favorable. La mayor estabilización del complejo $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ en medio acuoso, originada por su menor tamaño comparado con $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$, provoca un aumento de las barreras energéticas más relevantes, pero no cambia la etapa determinante de la velocidad de reacción que ahora presenta una barrera energética de 48.6 kcal/mol.

2. Una descripción más realista del efecto del disolvente en las transformaciones que implican migraciones de hidrógeno mediante la incorporación de moléculas explícitas de agua refleja una estabilización del orden de 15.6 kcal/mol de la etapa correspondiente a la migración de hidrógeno entre el oxígeno hidroxílico y el nitrógeno nitrílico. Esto convierte al ataque del ligando hidroxilo al carbono nitrílico en la etapa determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 33.8 kcal/mol, que está en consonancia con la velocidad lenta encontrada experimentalmente para la hidratación de nitrilos catalizada por molibdocenos.
3. Las tendencias cinéticas observadas experimentalmente para la catálisis por molibdocenos de la hidratación de nitrilos pudieron ser corroboradas a la luz del mecanismo de reacción encontrado para la conversión de acrilonitrilo en acrilamida catalizada por $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Por un lado, la sustitución de un metilo del isobutironitrilo por un grupo aceptor de electrones como el hidroxilo provoca una disminución de la barrera energética determinante de la velocidad de reacción que explica la mayor velocidad de hidratación del lactonitrilo respecto al isobutironitrilo encontrada experimentalmente. Por otro lado, el alargamiento de la cadena carbonada del nitrilo al pasar de acetonitrilo a propionitrilo muestra un aumento de la barrera energética determinante de la velocidad de reacción, y por tanto, confirma la disminución de la velocidad de hidratación reportada experimentalmente.
4. El estudio de la oxidación de CO a CO₂ en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ refleja que el ataque nucleofílico intramolecular es el mecanismo de reacción más favorecido tanto en fase gas como en disolución acuosa. En fase gas, el ataque del ligando hidroxilo al carbono del CO acoplado a la migración simultánea del hidrógeno hidroxílico al molibdeno es la etapa determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 48.7 kcal/mol. En medio acuoso continuo, esta transformación tiene lugar en dos etapas que están conectadas por un intermedio de reacción no localizado en fase gas, que coincide con el sugerido experimentalmente. Primero se produce el ataque del

ligando hidroxilo y después la migración de hidrógeno, siendo esta última la etapa determinante de la velocidad de reacción. La reducción notable de la barrera energética correspondiente a la migración de hidrógeno debida a la inclusión de una molécula explícita de agua en los cálculos del continuo convierte al ataque del ligando hidroxilo en la etapa determinante de la velocidad de reacción en disolución acuosa con una barrera energética de 22.1 kcal/mol, en consonancia con la propuesta mecanística experimental. Más aún, aunque esta barrera es cinéticamente accesible, la de la reversión de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O}$ a $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ es incluso menor, lo que también permite explicar la baja conversión de CO a CO₂ en presencia de molibdocenos detectada experimentalmente.

5. En un medio de disolvente continuo, nuestros resultados B3LYP indican que el ataque del ligando hidroxilo al carbono metilénico del éster aislado es el mecanismo de reacción más favorable para la hidrólisis de acetato de etilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Una descripción más realista de las etapas que implican transferencia de hidrógeno y adición de agua mediante la utilización de un modelo de disolvente discreto-continuo muestra que el mecanismo más favorable transcurre a través del ataque del ligando hidroxilo al carbono carbonílico del éster coordinado al centro metálico del molibdoceno, en buen acuerdo con sugerencias experimentales. El intermedio más estable encontrado a lo largo de este mecanismo es análogo al metalociclo $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\mu\text{-O})_2(\text{CMe})]^+$ detectado mediante espectroscopía de masas en la catálisis por molibdocenos de la hidrólisis del acetato de norborneno. Esto unido a la inestabilidad notable del intermedio tetraédrico formado tras el ataque del ligando hidroxilo permite desvelar la identidad del intermedio cíclico sugerido en la propuesta mecanística experimental sobre la hidrólisis de acetato de etilo en presencia de molibdocenos. La rotura del intermedio tetraédrico es la etapa determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética que excede en 10.5 kcal/mol el valor deducido a partir de constantes cinéticas experimentales.

6. La utilización del funcional M06 en el estudio de la hidrólisis de acetato de etilo en presencia de $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ no modifica los principales resultados alcanzados con el funcional B3LYP, pero es clave para obtener una barrera energética determinante de la velocidad de reacción comparable a la del experimento. Más importante aún, nuestros resultados aclaran que, al menos para la hidrólisis del acetato de etilo, la rotura del intermedio tetraédrico es la etapa determinante de la velocidad de reacción y no su formación ni la eliminación de ácido acético como se había dado a entender en algunos estudios mecanísticos experimentales.
7. El mecanismo de reacción encontrado para la hidratación de acrilonitrilo catalizada por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ con los modelos de disolvente continuo y discreto-continuo indica que el ataque del ligando hidroxilo al nitrilo coordinado al paladio es la ruta mecanística más favorable. La formación de acrilamida por medio de la entrada de una molécula de nitrilo es la etapa determinante de la velocidad de reacción con una barrera energética de 27.6 kcal/mol. La adición de dos moléculas de agua explícitas es vital para mostrar que el ataque de una molécula de agua externa al enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ del nitrilo coordinado al paladio es el segundo mecanismo de reacción más favorable cuya barrera energética es de 28.3 kcal/mol. La diferencia entre estas dos barreras energéticas coincide con la obtenida a partir de constantes de velocidad experimentales reportadas para la hidratación de dicloroacetnitrilo en presencia de *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$.
8. Basándonos en los resultados alcanzados para la catálisis por $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ de la hidratación de acrilonitrilo, interpretamos que, a los valores experimentales de pH bajos, el ataque de una molécula de agua externa es el único mecanismo operativo ya que la etapa $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2)]^{2+} \rightarrow [\text{Pd}(\text{OH})(\text{OH}_2)_2(\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2)]^+ + \text{H}^+$ del mecanismo de ataque nucleofílico del ligando hidroxilo está fuertemente penalizada. Esto coincide con la sugerencia experimental de que una molécula de agua externa actúa como nucleófilo en la hidratación de nitrilos catalizada por complejos de Pd(II). Por contra, no encontramos evidencias teóricas que permitan confirmar la otra

propuesta mecanística experimental relativa a que el nucleófilo sea un ligando acuoso. Nuestro mecanismo de reacción operativo a valores bajos de pH también permite dilucidar la estructura del iminol unidentado sugerido experimentalmente en la conversión de nitrilos a carboxamidas y racionalizar la formación del producto carboxamida en función de la concentración de nitrilo.

9. Los cálculos de referencia *ab initio* realizados con pequeños complejos de Pd(II) y su comparación frente a datos experimentales de pK_a y constantes de estabilidad permiten proponer la combinación del nivel de teoría B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP para Pd) con las energías de solvatación PB-B3LYP/LACVP*+ para estimar energías libres en disolución fiables de complejos de Pd-péptido con diferentes ligandos: H₂O, NH₃, en y Cl⁻. La aplicación de este protocolo computacional, que también podría ser útil para analizar otros problemas relacionados con la estabilidad relativa de los complejos metal-péptido, ha permitido racionalizar la cinética de la escisión del péptido Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly-Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala promovida por diferentes complejos de Pd(II).
10. Los resultados de nuestras indagaciones teóricas confirman que los complejos de Pd(II) con ligandos lábiles como [Pd(H₂O)₄]²⁺ y [Pd(NH₃)₄]²⁺ son más eficaces en la rotura hidrolítica del péptido Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly-Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala que los que tienen un ligando bidentado como *cis*-[Pd(en)(H₂O)₂]²⁺ o un ligando aniónico como [PdCl₄]²⁻. Además, nos permiten proponer una explicación más detallada de los hechos experimentales basada en el cálculo de la estabilidad relativa de los diversos complejos Pd-péptidos respecto al complejo hidrolíticamente activo [Pd(péptido)(H₂O)₂]⁺ y el supuesto de que inicialmente se formen los respectivos Pd-péptido y después evolucionen hacia [Pd(péptido)(H₂O)₂]²⁺. El mayor o menor carácter lábil de los ligandos en, Cl⁻, y NH₃ coordinados al Pd en comparación con H₂O parece controlar la estabilidad relativa de los complejos Pd-péptido investigados en este trabajo y, en consecuencia, la constante de velocidad global del péptido escindible.

Capítulo 5

Bibliografía

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Green Chemistry. Theory and Practice*. Oxford University Press: Oxford, 1998.
2. Domènech, X., *Química Verde*. Rubes Editorial: Barcelona, 2005.
3. Mestres, R., *Química Sostenible*. Editorial Síntesis: Madrid, 2011.
4. Gimeno-Heredia, J., Catálisis homogénea en medios acuosos: un reto de la Química Organometálica moderan. *An. Quím.* **2007**, *103*, 5-12.
5. Chanda, A.; Fokin, V. V., Organic synthesis "on water". *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748.
6. Herrmann, W. A.; Kühn, F. E., Organometallic Chemistry in Water. In *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, Second ed.; Cornils, B.; Herrmann, W. A., Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
7. Vicente, J.; Arcas, A., Aqua palladium complexes: synthesis, properties and applications. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1135-1154.
8. Breno, K. L.; Ahmed, T. J.; Pluth, M. D.; Balzarek, C.; Tyler, D. R., Organometallic chemistry in aqueous solution: reactions catalyzed by water-soluble molybdocenes. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1141-1151.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

9. Waern, J. B.; Harding, M. M., Bioorganometallic chemistry of molybdocene dichloride. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4655-4668.
10. Erxleben, A., Interaction of molybdocene dichloride with cysteine-containing peptides: coordination, regioselective hydrolysis, and intramolecular aminolysis. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1082-1094.
11. Meléndez, E., Bioorganometallic chemistry of molybdocene dichloride and its derivatives. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *706-707*, 4-12.
12. Ahmed, T. J.; Zakharov, L. N.; Tyler, D. R., Organometallic catalysis in aqueous solution. The hydrolytic activity of a water-soluble ansa-molybdocene catalyst. *Organometallics.* **2007**, *26*, 5179-5187.
13. Ahmed, T. J.; Baxley, G. T.; Tyler, D. R., Aqueous speciation of ansa- and non-ansa-substituted $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\mu\text{-OH})_2]_2[\text{OTs}]_2$. *Inorg. Chim. Acta.* **2009**, *362*, 2039-2043.
14. Ahmed, T. J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R., Frontiers in catalytic nitrile hydration: Nitrile and cyanohydrin hydration catalyzed by homogeneous organometallic complexes. *Coor. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949-974.
15. Kuo, L. Y.; Kanatzidis, M. G.; Sabat, M.; Tipton, A. L.; Marks, T. J., Metallocene antitumor agents. Solution and solid-state molybdenocene coordination chemistry of DNA constituents. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9027-9045.
16. Suárez, D.; Zakarianezhadmiri, M.; López, R., Insights into the hydrolytic chemistry of molybdocene dichloride based on a theoretical mechanistic study. *Theor. Chem. Acc.* **2013**, *132*, 1409-1419.
17. Kaminskaia, N. V.; Kostić, N. M., Nitrile hydration catalysed by palladium(II) complexes. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3677-3686.
18. Kaminskaia, N. V.; Guzei, I. A.; Kostić, N. M., Interplay between the palladium(II) ion, unidentate ligands and hydroxyl groups from a bidentate ligand in a new complex that catalyses hydration and alcoholysis of nitrile and urea. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 3879-3885.
19. Zhu, L. G.; Kostić, N. M., Toward artificial metallopeptidases: mechanisms by which platinum(II) and palladium(II) complexes promote selective, fast hydrolysis of unactivated amide bonds in peptides. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3994-4001.

20. Zhu, L. G.; Kostić, N. M., Selective hydrolysis of peptides, promoted by palladium aqua complexes: kinetic effects of the leaving group, pH, and inhibitors. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4566-4570.
21. Zhu, L. G.; Qin, L.; Parac, T. N.; Kostić, N. M., Site-specific hydrolytic cleavage of cytochrome c and of its heme undecapeptide, promoted by coordination complexes of palladium(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5218-5224.
22. Parac, T. N.; Kostić, N. M., New selectivity and turnover in peptide hydrolysis by metal complexes. A palladium(II) aqua complex catalyzes cleavage of peptides next to the histidine residue. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 51-58.
23. Parac, T. N.; Kostić, N. M., Effects of linkage isomerism and of acid–base equilibria on reactivity and catalytic turnover in hydrolytic cleavage of histidyl peptides coordinated to palladium(II). Identification of the active complex between palladium(II) and the histidyl residue. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5946-5951.
24. Milinkovic, S. U.; Parac, T. N.; Djuran, M. I.; Kostić, N. M., Dependence of hydrolytic cleavage of histidine-containing peptides by palladium(II) aqua complexes on the coordination modes of peptides. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 2771-2776.
25. Parac, T. N.; Kostić, N. M., Regioselective cleavage by a palladium(II) aqua complex of a polypeptide in different overall conformations. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2141-2144.
26. Parac, T. N.; Ullmann, G. M.; Kostić, N. M., New regioselectivity in the cleavage of histidine-containing peptides by palladium(II) complexes studied by kinetic experiments and molecular dynamics simulations. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3127-3135.
27. Milovic, N. M.; Kostić, N. M., Interplay of Terminal Amino Group and Coordinating Side Chains in Directing Regioselective Cleavage of Natural Peptides and Proteins with Palladium(II) Complexes. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 7053-7063.
28. Milovic, N. M.; Kostić, N. M., Palladium(II) complexes, as synthetic peptidases, regioselectively cleave the second peptide bond “upstream” from methionine and histidine side chains. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4759-4769.

29. Zhu, L. G.; Kostić, N. M., Sequence-dependent cleavage of albumins with palladium(II) complexes: role of serine residue in controlling the high regioselectivity of protein cleavage. *Inorg. Chim. Acta.* **2002**, *339*, 104-110.
30. Milovic, N. M.; Ducta, L. M.; Kostić, N. M., Combined use of platinum(II) complexes and palladium(II) complexes for selective cleavage of peptides and proteins. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4036-4045.
31. Milovic, N. M.; Kostić, N. M., Palladium(II) complex as a sequence-specific peptidase: Hydrolytic cleavage under mild conditions of X-Pro peptide bonds in X-Pro-Met and X-Pro-His segments. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 781-788.
32. Sun, X. J.; Zhang, L.; Zhang, Y.; Yang, G. S.; Guo, Z. J.; Zhu, L. G., New insights into the palladium-mediated selective hydrolysis of the His18-Thr19 peptide bond in cytochrome c: ¹H NMR and density functional theory investigation for model compounds. *New. J. Chem.* **2003**, *27*, 818-822.
33. Johnson, T. W.; Kostić, N. M., Steric effects on the rate of hydrolysis by palladium(II) complexes of the C-terminal amide bond in a series of methionine-containing dipeptides AcMet-Aa. *J. Serb. Chem. Soc.* **2004**, *11*, 887-899.
34. Milovic, N. M.; Badjic, J. D.; Kostić, N. M., Conjugate of palladium(II) complex and β -cyclodextrin acts as a biomimetic peptidase. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 696-697.
35. Stoffregen, S. A.; Griffin, A. K. K.; Kostić, N. M., Thioether complexes of palladium(II) and platinum(II) as artificial peptidases. Residue-selective peptide cleavage by a palladium(II) complex. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8899-8907.
36. Živkovića, M. D.; Rajkovića, S.; Rychlewskab, U.; Warzajtisb, B.; Djura, M. I., A study of the reactions of methionine- and histidine-containing peptides with palladium(II) complexes: The key role of steric crowding on palladium(II) in the selective cleavage of the peptide bond. *Polyhedron.* **2007**, *26*, 1541-1549.
37. Kuo, L. Y.; Kuhn, S.; Ly, D., First reported aqueous phosphoester bond cleavage promoted by an organometallic complex. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5341-5345.
38. Kuo, L. Y.; Barnes, L. A., Aqueous phosphoester bond cleavage of dimethyl phosphate by Cp₂MoCl₂: first reported case of hydrolytic cleavage on an

- unactivated phosphate diester by an organometallic complex. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 814-817.
39. Balzarek, C.; Tyler, D. R., Intra- and intermolecular H/D exchange in aqueous solution catalyzed by molybdocenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2406-2408.
40. Balzarek, C.; Weakley, T. J. R.; Tyler, D. R., C-H bond activation in aqueous solution: kinetics and mechanism of H/D exchange in alcohols catalyzed by molybdocenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9427-9434.
41. Kuo, L. Y.; Perera, N. M., Paraoxon and parathion hydrolysis by aqueous molybdenocene dichloride (Cp₂MoCl₂): first reported pesticide hydrolysis by an organometallic complex. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2103-2106.
42. Breno, K. L.; Tyler, D. R., C-H bond activation in aqueous solution: A linear free energy relationship investigation of the rate-limiting step in the H/D exchange of alcohols catalyzed by a molybdocene. *Organometallics* **2001**, *20*, 3864-3868.
43. Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Tyler, D. R., Organometallic chemistry in aqueous solution. Hydration of nitriles to amides catalyzed by a water-soluble molybdocene, (MeCp)₂Mo(OH)(H₂O)⁺. *Organometallics* **2003**, *22*, 1203-1211.
44. Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Landorf, C. W.; Tyler, D. R., Aqueous phase organometallic catalysis using (MeCp)₂Mo(OH)(H₂O)⁺. Intramolecular attack of hydroxide on organic substrates. *Organometallics*. **2004**, *23*, 1738-1746.
45. Kuo, L. Y.; Blum, A. P.; Sabat, M., P-S bond scission by bis(cyclopentadienyl)molybdenum(IV) dichloride, Cp₂MoCl₂(aq): first documented example of an organometallic complex hydrolyzing thiophosphinates. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5537-5541.
46. Ahmed, T. J.; Tyler, D. R., Effect of solvent on the dimerization of the ansa-molybdocene catalyst [C₂Me₄Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺[OTs]. *Organometallics*. **2008**, *27*, 2608-2613.
47. Ahmed, T. J.; Fox, B. R.; Knapp, S. M. M.; Yelle, R. B.; Julette, J. J.; Tyler, D. R., Investigation of the reactivity of Pt phosphinito and molybdocene nitrile hydration catalysts with cyanohydrins. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7828-7837.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

48. Kuo, L. Y.; Bentley, A. K.; Shari'ati, Y. A.; Smith, C. P., Phosphonothioate hydrolysis turnover by Cp_2MoCl_2 and silver nanoparticles. *Organometallics*. **2012**, *31*, 5294-5301.
49. Zabicky, J., *The Chemistry of Amides*. Wiley Interscience: New York, 1970.
50. Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F., *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Material Science*. Wiley: New York, 2000.
51. Opsahl, R., Amides. In *Encyclopedia of Chemical Technology*, Krosschwitz, J. I.; Howe-Grand, M., Eds. John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 1, pp 346-356.
52. Haberman, C. E., Amides. In *Encyclopedia of Chemical Technology*, Krosschwitz, J. I.; Howe-Grand, M., Eds. John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 1, p 251.
53. Yamada, H.; Kobayashi, M., Nitrile hydratase and its application to industrial production of acrylamide. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1391-1400.
54. Johansson, I., *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 5th ed.; Wiley: New York, 2004; Vol. 2, p 442-463.
55. Bhattacharya, A.; Scott, B. P.; Nasser, N.; Ao, H.; Maher, M. P.; Dubin, A. E.; Swanson, D. M.; Shankley, M. P.; Wickenden, A. D.; Chaplan, S. R., Pharmacology and antitussive efficacy of 4-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazine-1-carboxylic acid (5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-amide (JNJ17203212), a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist in Guinea pigs *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 665-674.
56. Rivara, S.; Lodola, A.; Mor, M.; Bedini, A.; Spadoni, G.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Frascini, F.; Scaglione, F.; Ochoa-Sánchez, R.; Gobbi, G.; Tarzia, G., N-(substituted-anilinoethyl)amides: design, synthesis, and pharmacological characterization of a new class of melatonin receptor ligands. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6618-6626.
57. van Pelt, S.; van Rantwijk, F.; Sheldon, R. A., *Focus in Catalysis Applications (supplement to Chimica Oggi Chemistry Today)*. Teknosienze Srl: Milano, 2008.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

58. Sanchez, S.; Demain, A. L., Enzymes and bioconversions of industrial, pharmaceutical, and biotechnological significance. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 224-230.
59. Li, B.; Su, J.; Tao, J., Enzyme and process development for production of nicotinamide. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 291-293.
60. Alt, H. G.; Köppl, A., Effect of the nature of metallocene complexes of group IV metals on their performance in catalytic ethylene and propylene polymerization. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1205-1222.
61. Djoman, M. C. K. B.; Ajjou, A. N., The hydration of nitriles catalyzed by water-soluble rhodium complexes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4845-4849.
62. Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L., Metal-mediated and metal-catalyzed hydrolysis of nitriles. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1-21.
63. García-Álvarez, R.; Crochet, P.; Cadierno, V., Metal-catalyzed amide bond forming reactions in an environmentally friendly aqueous medium: nitrile hydrations and beyond. *Green Chemistry.* **2013**, *15*, 46-66.
64. Ahmed, T. J.; Fox, B. R.; Knapp, S. M. M.; Yelle, R. B.; Jullette, J. J.; Tyler, D. R., Investigation of the reactivity of Pt phosphinito and molybdocene nitrile hydration catalysts with cyanohidrins. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7828-7837.
65. Haruta, M., Size- and support-dependency in the catalysis of gold. *Catal. Today* **1997**, *36*, 153-156.
66. Pettersson, L. J.; Westerholm, R., State of the art of multi-fuel reformers for fuel cell vehicles: problem identification and research needs. *Int. J. Hydrogen Energy.* **2001**, *26*, 243-264.
67. Nagai, M.; Zahidul, A. M.; Kunisaki, Y.; Aoki, Y., Water-gas shift reactions on potassium- and zirconium-promoted cobalt molybdenum carbide catalysts. *Appl. Catal. A.* **2010**, *383*, 58-65.
68. Han, Z.; Wang, J.; Yan, H.; Shen, M.; Wang, J.; Yang, M., Performance of dynamic oxygen storage capacity, water-gas shift and steam reforming reactions over Pd-only three-way catalysts. *Catal. Today.* **2010**, *158*, 481-489.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

69. Hwang, K. R.; Lee, C. B.; Park, J. S., Advanced nickel metal catalyst for water-gas shift reaction. *J. Power Sources*. **2011**, *196*, 1349-1352.
70. AL-Harbi, M.; Luo, J. Y.; Hayes, R.; Votsmeier, M.; Epling, W. S., Hydrogen generation and coke formation over a diesel oxidation catalyst under fuel rich conditions. *J. Phys. Chem. C*. **2011**, *115*, 1156-1162.
71. Rakib, M. A.; Grace, J. R.; Lim, C. J.; H., E. S. S. E., Modeling of a fluidized bed membrane reactor for hydrogen production by steam reforming of hydrocarbons. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 3110-3129.
72. Hutchings, G. J.; Gottschalk, F.; Hunter, R.; Orchard, S. W., Cobalt-manganese oxide water-gas shift catalysts. A kinetic and mechanistic study. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*. **1989**, *85*, 363-371.
73. Hargreaves, M. D.; Mahon, M. F.; Whittlesey, M. K., Substitution reactions of [Ru(dppe)(CO)(H₂O)₃][OTf]₂. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3137-3145.
74. Bender, M. L., Mechanisms of catalysis of nucleophilic reactions of carboxylic acid derivatives. *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 53-113.
75. Jonhson, S. L.; Gold, V., General base and nucleophilic catalysis of ester hydrolysis and related reactions. In *Advances in Physical Organic Chemistry* Academic Press: 1967; Vol. 5, pp 237-330.
76. Jencks, W. P., General acid-base catalysis of complex reactions in water. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 705-718.
77. Lowry, T. H.; Richardson, K. S., *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*. Third ed.; Harper and Row: New York, 1987.
78. Williams, A., Concerted mechanisms of acyl group transfer reactions in solution. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 387-392.
79. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Sixth ed.; Wiley-Interscience: New York, 2007.
80. Faber, K., *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*. Third ed.; Springer: Berlin, 1997.
81. Patel, R. N., *Stereoselective Biocatalysis*. Marcel Dekker: New York, 2000.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

82. Bournay, L.; Casanave, D.; Delfort, B.; Hillion, G.; Chodorge, J. A., New heterogeneous process for biodiesel production: a way to improve the quality and the value of the crude glycerin produced by biodiesel plants. *Catal. Today*. **2005**, *106*, 190-192.
83. Lotero, E.; Liu, Y. J.; Lopez, D. E.; Suwannakarn, K.; Bruce, D. A.; Goodwin, J. G., Synthesis of biodiesel via acid catalysis. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 5353-5363.
84. Serrano, M. C.; Chung, E. J.; Ameer, G. A., Advances and applications of biodegradable elastomers in regenerative medicine. *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 192-208.
85. Sisson, A. L.; Schroeter, M.; Lendlein, A., *Handbook of Biodegradable Polymers*. Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
86. Chin, J.; Jubian, V., A highly efficient copper(II) complex catalyzed hydrolysis of methyl acetat at pH 7.0 and 25 °C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 839-841.
87. Chin, J., Developing artificial hydrolytic metalloenzymes by a unified mechanism approach. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 145-152.
88. Wikjord, B. R.; Byers, L. D., The remarkable nucleophilic reactivity of molybdate. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5553-5554.
89. Wikjord, B. R.; Byers, L. D., Nucleophilic reactions of molybdate. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6814-6817.
90. Le Boisselier, V.; Postel, M.; Duñach, E., Bi(III) as new catalyst for the selective hydrolysis of esters. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2981-2984.
91. Frey, S. T.; Murthy, N. N.; Weintraub, S. T.; Thompson, L. K.; Karlin, K. D., Hydrolysis of unactivated esters and acetonitrile hydration by a hydroxo-dicopper(II) complex. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 956-957.
92. Ahn, B. T.; Park, H. S.; Lee, E. J.; Eom, I. H., Catalytic effect of MO_4^{2-} (M=Cr, Mo and W) on hydrolyses of carbon and Phosphorus esters. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 905-908.
93. Xia, J.; Xu, Y.; Li, S.-A.; Sun, W.-Y.; Yu, K.-B.; Tang, W.-X., Carboxy ester hydrolysis promoted by a zinc(II) 2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethanol complex: a new model for indirect activation on the serine nucleophile by zinc(II) in zinc enzymes. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2394-2401.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

94. Li, S.-A.; Xia, J.; Yang, D.-X.; Xu, Y.; Li, D.-F.; Wu, M.-F.; Tang, W.-X., Carboxyester hydrolysis catalyzed by a novel dicopper(II) complex with an alcohol-pendant macrocycle. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1807-1815.
95. diTargiani, R. C.; Chang, S.; Salter Jr., M. H.; Hancock, R. D.; Goldberg, D. P., Hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by a (N₂S(thiolate))zinc hydroxide complex: a model of the catalytically active intermediate for the zinc form of peptide deformylase. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5825-5836.
96. Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Hiraiwa, S.; Shirogane, Y.; Obora, Y.; Tsuji, Y., Hydrolysis of alkenyl esters and ethers catalyzed by metal complexes. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 509-512.
97. Huang, J.; Li, D.-F.; Li, S.-A.; Yang, D.-X.; Sun, W.-Y.; Tang, W.-X., Kinetic analysis of carboxy ester hydrolysis by a dinuclear Zn(II) complex. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 502-509.
98. Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Di Vaira, M., Reaction pathways for Zn(II)-catalyzed carboxylic acid esters hydrolysis. *Inorg. Chim. Acta.* **2005**, *358*, 77-92.
99. Schmeer, G.; Sturm, P., A quantum chemical approach to the water assisted neutral hydrolysis of ethyl acetate and its derivatives. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1025-1030.
100. Daw, P.; Sinha, A.; Wahidur-Rahaman, S. M.; Dinda, S.; Bera, J. K., Bifunctional water activation for catalytic hydration of organonitriles. *Organometallics.* **2012**, *31*, 3790-3797.
101. Knapp, S. M. M.; Sherbow, T. J.; Yelle, R. B.; Zakharov, L. N.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R., Mechanistic investigations and secondary coordination sphere effects in the hydration of nitriles with [Ru(η^6 -arene)Cl₂PR₃] Complexes. *Organometallics.* **2013**, *32*, 824-834.
102. Milovic, N. M.; Kostic, N. M., Palladium(II) complex as a sequence-specific peptidase: hydrolytic cleavage under mild conditions of X-Pro peptide bonds in X-Pro-Met and X-Pro-His segments. *Inorg. Chem.* **2003**, *125*, 781-788.
103. Barbosa, L. A. M. M.; van Santen, R. A., Theoretical study of nitrile hydrolysis reaction on Zn(II) ion exchanged zeolites. *J. Mol. Catal. A.* **2001**, *166*, 101-121.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

104. Hopmann, K. H., Full reaction mechanism of nitrile hydratase: a cyclic intermediate and an unexpected disulfide switch. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2760-2762.
105. Mihaylov, T.; Parac-Vogt, T.; Pierloot, K., Unraveling the mechanisms of carboxylic ester bond hydrolysis catalyzed by a vanadate anion. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 9619-9628.
106. Matsubara, T.; Hirao, K., Density functional study on regioselective hydrolysis of a tryptophan-containing peptide promoted by palladium(II) complexes. *Organometallics.* **2001**, *20*, 5056-5066.
107. Yeguas, V.; Campomanes, P.; López, R.; Díaz, N.; Suárez, D., Understanding regioselective cleavage in peptide hydrolysis by a palladium(II) aqua complex: a theoretical point of view. *J. Phys. Chem. B.* **2010**, *114*, 8525-8535.
108. Kumar, A.; Zhu, X.; Walsh, K.; Prabhakar, R., Theoretical insights into the mechanism of selective peptide bond hydrolysis catalyzed by $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 38-46.
109. Cramer, C. J., *Essential of Computational Chemistry: Theories and Models*. John Wiley & Sons: Chichester, U.K, 2002.
110. Nicolás-Vázquez, M. I.; Marín-Chinas, E.; Castro-Martínez, F.; Miranda-Ruvalcaba, R., *Algunos Aspectos Basicos de la Química Computacional* UNAM: México, 2006.
111. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*. Second ed.; John Wiley & Sons: London, 2007.
112. Houk, K. N., *Theoretical Organic Chemistry : Structure and Reactivity*. John Wiley & Sons Canada, 2008.
113. Atkins, P. W.; Friedman, R. S., *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press: New York, 1997.
114. Szabo, A.; Ostlund, N. S., *Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. MacMillan Publishing: New York, 1982.
115. Simons, J., *Energetic Principles of Chemical Reactions*. Jones and Bartlet: Boston, 1983.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

116. Born, M.; Oppenheimer, J. R., Quantum theory of the molecules. *Ann. Physik* **1927**, *84*, 457-484.
117. Espinosa, J., *Superficies de Energía Potencial y Reactividad Química*. Septem Ediciones, S.L.: Oviedo, 2006.
118. Mezey, P. M., *Potential Energy Hypersurfaces*. Elsevier: Amsterdam, 1987.
119. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B., An improved algorithm for reaction path following. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154-2161.
120. Kudin, K. N.; Scuseria, G. E.; Schlegel, H. B., A redundant internal coordinate algorithm for optimization of periodic systems. *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 2919-2923.
121. von Arnim, M.; Ahlrichs, R., Geometry optimization in generalized natural internal coordinates. *J. Chem. Phys.* **1999**, *111*, 9813-9190.
122. Fogarasi, G.; Zhou, X. F.; Taylor, P. W.; Pulay, P., The calculation of ab initio molecular geometries. Efficient optimization by natural internal coordinates and empirical correction by offset forces. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8191-8201.
123. Pulay, P.; Fogarasi, J., Geometry optimization in redundant internal coordinates. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 2856-2860.
124. Baker, J., Techniques for geometry optimization: A comparison of cartesian and natural internal coordinates. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1085-1100.
125. Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J., Using redundant internal coordinates to optimize equilibrium geometrical and transition states. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 49-56.
126. Baker, J.; Kessi, A.; Delley, B., The generation and use of delocalized internal coordinates in geometry optimization. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 192-212.
127. Farkas, O.; Schlegel, H. B., Methods for optimizing large molecules. Par II. An improved algorithm for geometry optimization using direct incursion in the iterative subspace (GDIIS). *Phys. Chem. Chem Phys.* **2002**, *4*, 11-55.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

128. Paizs, B.; Baker, J.; Suhai, S.; Pulay, P., Geometry optimization of large biomolecules in redundant internal coordinate. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 6566-6572.
129. Shaik, S. S.; Schlegel, H. B.; Wolfe, S., *Theoretical Aspects of Physical Organic Chemistry. The S_N2 Mechanism*. John Wiley & Sons: New York, 1992.
130. Bofill, J. M., Updated hessian matrix and the restricted step method for locating transition structures. *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 1-11.
131. Schlegel, H. B., *Ab Initio Methods in Quantum Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, 1987.
132. Culot, P.; Dive, G.; Nguyen, V. H.; Ghuysen, J. M., A quasi-newton algorithm for first-order saddle-point location. *Theoretica chimica Acta* **1992**, *82*, 189.
133. Helgaker, T., Transition state optimization by trust region image minimization. *Chem. Phys. Lett* **1991**, *182*, 503.
134. Banerjee, A.; Adams, N.; Simons, J.; Shepard, R., Search for stationary points on surface. *J. Phys. Chem* **1985**, *89*, 52.
135. Li, X.; Frisch, M. J., Energy-represented DIIS within a hybrid geometry optimization method. *J. Chem. Theory and Comput.* **2006**, *2*, 835-839.
136. Schlegel, H. B., Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, (2), 214-218.
137. Bertran, J.; Branchadell, V.; Moreno, M.; Sodupe, M., *Química Cuántica. Fundamentos y Aplicaciones Computacionales*. Síntesis: Madrid, 2000.
138. McCullough, E. A., Reaction path properties at critical-points on potencial surfaces. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 4050-4052.
139. Fukui, K., The path of chemical reactions. The IRC approach. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.
140. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B., Using Hessian updating to increase the efficiency of a Hessian based predictor-corrector reaction path following method. *J. Chem. Theory and Comput.* **2005**, *1*, 61-69.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

141. Page, C.; Doubleday, C.; McIver, J. W., Following steepest descent reaction paths. The use of higher energy derivatives with ab initio electronic structure methods. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 5634-5642.
142. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B., Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523-5527.
143. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B., Accurate reaction paths using a Hessian based predictor-corrector integrator. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9918-9924.
144. Bulirsch, R.; Stoer, J., Asymptotic upper and lower bounds for results of extrapolation methods. *Num. Math.* **1966**, *8*, 93-104.
145. Gear, C. W., *Numerical Initial Value Problems in Ordinary Differential Equations*. Prentice-Hall: Englewood Cliffs (NJ), 1971.
146. Press, W. H., *Numerical Recipes in FORTRAN 77: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press: Cambridge, 1996.
147. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B., Finding Minima, Transition States, and Following Reaction Pathways on Ab Initio Potential Energy Surfaces. In *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years*, Dykstra, C. E.; Frenking, G.; Kim, K. S.; Scuseria, G., Eds. Elsevier: Amsterdam, 2005; pp 195-249.
148. Rivail, J. L., *Éléments de Chimie Quantique à l'usage des Chimistes*. Deuxième ed.; InterÉditions/CNRS Éditions: Paris, 1990.
149. Cook, D. B., *Handbook of Computational Quantum Chemistry*. Oxford University Press: Oxford, 1998.
150. Boys, S. F., Electronic wave functions. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. *Proc. R. Soc. Lon. A.* **1950**, *200*, 542-554.
151. Helgaker, T.; Taylor, P. R., *Gaussian Basis Sets and Molecular Integral*. World Scientific: Singapore, 1995.
152. Hehre, W. J.; Radom, L.; Pople, J. A.; Schleyer, P. V. R., *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. John Wiley & Sons: New York, 1986.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

153. Dunning Jr, T. H.; Hay, P. J., Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. In *Methods of Electronic Structure Theory*, Schaefer III, H. F., Ed. Springer US: New York, 1977; pp 1-27.
154. Almöf, J.; Taylor, P. R., General contraction of gaussian basis set. Atomic natural orbital and the calculation of atomic and molecular properties. *J. Phys. Chem.* **1990**, *92*, 551-560.
155. Dunning Jr., T. H., Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen,. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007-1023.
156. Cundari, T. R.; Benson, M. T.; Lutz, M. L.; Sommerer, S. O., Effective Core Potential Approaches to the Chemistry of the Heavier Elements. In *Reviews in computational chemistry*, Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2007; Vol. 8, pp 145-202.
157. Frenking, G.; Antes, I.; Böhme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A. W.; Jonas, V.; Nauhaus., A.; Otto, M.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Vyboishchikov, S. F., Pseudopotential Calculations of Transition Metal Compounds: Scope and Limitations. In *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2007; Vol. 8, pp 63-144.
158. Peterson, K. A.; Puzzarini, C., Systematically converged basis sets for transition metals. II. Pseudopotential-based correlation consistent basis sets for the group 11 (Cu, Ag, Au) and 12 (Zn, Cd, Hg) elements. *Theor. Chem. Acc.* **2005**, *114*, 283-296.
159. Peterson, K. A.; Figgen, D.; Dolg, M.; Stoll, H., Energy-consistent relativistic pseudopotentials and correlation consistent basis sets for the 4d elements Y-Pd. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 124101-1-124101-12.
160. Hay, P. J.; Wadt, W. R., Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potential for the transition metal atoms Sc to Hg. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270-283.
161. Löwdin, P. O., Correlation Problem in Many-Electron Quantum Mechanics I. Review of Different Approaches and Discussion of Some Current Ideas. In *Advances in Chemical Physics*, Prigogine, I., Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2007; Vol. 2, pp 207-322.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

162. Saxe, P.; Schaefer III, H. F.; Handy, N. C., Exact (within a double-zeta basis set) of the Schrödinger particles systems. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *79*, 202-204.
163. Siegbahn, P. E., The Configuration Interaction Method. In *Lecture Notes in Quantum Chemistry*, Roos, B. O., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, 1992; Vol. 58, pp 255-293.
164. Koch, W.; Holthausen, M. C., Hydrogen Bonds and Weakly Bound Systems. In *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, WILEY-VCH: Weinheim, 2001; pp 217-236.
165. Mok, D. K. W.; Neumann, R.; Handy, N. C., Dynamical and nondynamical correlation. *J. Chem. Phys.* **1996**, *100*, 6225-6230.
166. Baerends, E. J.; Gritsenko, O. V., A quantum chemical view of density functional theory. *J. Phys. Chem. A.* **1997**, *101*, 5383-5403.
167. Möller, C.; Plesset, M., Note on an approximation treatment for many-electron systems. *Phys. Rev.* **1934**, *45*, 618-622.
168. Barlett, R. J., Coupled-cluster approach to molecular-structure and spectra: A step toward predictive quantum chemistry. *J. Phys. Chem. A.* **1989**, *93*, 1697-1708.
169. Cizek, J., On correlation problem in atomic and molecular systems. Calculation of wavefunction components in Ursell-type expansion using quantum-field theoretical methods. *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256-4266.
170. Watts, J. D.; Barlett, R. J., Triple excitations in coupled-cluster theory : Energy and analytical derivatives. *Int. J. Quantum Chem.* **1993**, *48*, 51-66.
171. Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M., Highly correlated systems: Structure, binding-energy and harmonic vibrational frequencies of ozone. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *158*, 207-212.
172. Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H., Results obtained with the correlation-energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.
173. Hohenberg, P.; Kohn, W., Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* **1964**, *136*, 864-871.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

174. Khon, W.; Sham, L. J., Self consistent equations including exchange and correlations effects. *Phys. Rev. A* **1965**, *140*, 1133-1138.
175. Parr, R. J.; Yang, W., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press: Oxford, 1989.
176. Stowwasser, R.; Hoffmann, R., What do the Khon-Sham orbitals and eigenvalues mean? *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3414-3420.
177. Cohen, A. J.; Mori-Sánchez, P.; Yang, W., Challenges for density functional theory. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 289-320.
178. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *J. Phys. Chem.* **1996**, *104*, 1040-1046.
179. Harvey, J. N., On the accuracy of density functional theory in transition metal chemistry. *Annu. Rep. Prog. Chem. Sec. C* **2006**, *102*, 203-226.
180. Vosko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M., Accutare spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin-density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211.
181. Mercero, J. M.; Matxain, J. M.; Lopez, X.; York, D. M.; Largo, A.; Eriksson, L. A.; Ugalde, J. M., Theoretical methods that help understanding the structure and reactivity of gas phase ions. *Int. J. Mass Spectr.* **2005**, *240*, 37-99.
182. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1988**, *98*, (38), 3098-3100.
183. Perdew, J. P., Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* **1986**, *33*, 8822-8824.
184. Gill, P. M. W., A new gradient-corrected exchange functional. *Mol. Phys.* **1996**, *89*, 433-445.
185. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, (2), 785-789.
186. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M., Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-3868.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

187. Ortiz, G.; Ballone, P., Metastability of doubly charged transition-metal dimers in density-functional theory. *Phys. Rev. B.* **1991**, *43*, 6376-6387.
188. Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C., Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B.* **1992**, *46*, 6671-6687.
189. Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J., General performance of density functionals. *J. Phys. Chem. A.* **2007**, *111*, 10439-10452.
190. Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E., Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401-1-146401-4.
191. Harris, J., Adiabatic-connection approach to Kohn-Sham theory *Phys. Rev. A.* **1984**, *29*, 1648-1659.
192. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8554-8560.
193. Becke, A. D., A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
194. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J., Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
195. Ernzerhof, M., Hybrid Methods: Combining Density Functional and Wavefunction Theory. In *Density Functionals: Theory and Applications*, Joubert, D. P., Ed. Springer Berlin 1998; Vol. 500, pp 60-90.
196. Ernzerhof, M., Construction of the adiabatic connection. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *263*, 499-506.
197. Burke, K.; Ernzerhof, M.; Perdew, J. P., The adiabatic connection method: a non-empirical hybrid. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265*, 115-120.
198. Adamo, C.; Barone, V., Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: the PBE0 model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158-6170.

199. Boese, A. D.; Martin, J. M. L., Development of density functional for thermochemical kinetics. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3405-3416.
200. Truhlar, D. G.; Zao, Y., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
201. Becke, A. D., Perspective: fifty years of density-functional theory in chemical physics. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 18A301-1-18A301-18.
202. Iikura, H.; Tsuneda, T.; Yanai, T.; Hirao, K., Long-range correction scheme for generalized-gradient-approximation exchange functionals. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 3540-3544.
203. Yanai, T.; Tew, D.; Handy, N., A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.
204. Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E., Assessment of a long-range corrected hybrid functional. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 234109-1-234109-10.
205. Schwabe, T.; Grimme, S., Towards chemical accuracy for the thermodynamics of large molecules: new hybrid density functionals including non-local correlation effects. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4398-4401.
206. Schwabe, T.; Grimme, S., Double-hybrid density functionals with long-range dispersion corrections: higher accuracy and extended applicability. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 3397-3405.
207. Grimme, S.; Ehrlich, S.; Goerigk, L., Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456-1465.
208. McQuarrie, D. A.; Simon, J. D., *Molecular Thermodynamics*. University Science Books: Sausalito, CA, 1999.
209. Reichardt, C., Solvent Effects on the Rates of Homogeneous Chemical Reactions. In *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH: Weinheim, 2004; pp 147-328.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

210. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., In *Solvent Effects and Chemical Reactivity*, Tapia, O.; Bertrán, J., Eds. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1996.
211. Rivail, J. L.; Rinaldi, D., Liquid-state Quantum Chemistry: Computational Applications of the Polarizable Continuum Models. In *Computational Chemistry, Review of Current Trends*, Leszczynski, J., Ed. World Scientific: Singapore, 1996.
212. Adamo, C.; Cossi, M.; Rega, N.; Barone, V., New Computational Strategies for the Quantum Mechanical Study of Biological Systems in Condensed Phases. In *Theoretical Biochemistry: Processes and Properties of Biological Systems*, Erikson, L. A., Ed. Elsevier Amsterdam, 2001; Vol. 9, pp 467-538.
213. Ruiz-López, M. F., Efectos del Disolvente en las Reacciones Químicas. In *Temas Actuales de Química Cuántica*, Fernández-Rico, J.; García de la Vega, J. M., Eds. UAM: Madrid, 1998; pp 279-299.
214. López, R.; Ruiz-López, M. F.; Rinaldi, D.; Sordo, J. A.; Sordo, T. L., Synthesis of β -lactams from fluoroketenes and imines: ab initio potential energy surfaces in gas-phase and in solution. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 10600-10608.
215. Tomasi, J.; Persico, M., Molecular interactions in solution: An overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094.
216. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Implicit solvation models: Equilibria, structure, spectra, and dynamics. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161-2200.
217. Luque, F. J.; Curutchet, C.; Muñoz-Muriedas, J.; Bidon-Chanal, A.; Solteras, I.; Morreale, A.; Gelpi, J. L.; Orozco, M., Continuum solvation models: dessecting the free energy of solvation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 3827-3836.
218. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
219. Ben-Naim, A., Standard thermodynamics of transfer. Uses and misuses. *J. Phys. Chem.* **1978**, *82*, 792-803.
220. Ben-Naim, A., *Solvation Thermodynamics*. Plenum Press: New York, 1987.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

221. Huron, M. J.; Claverie, P. J., Calculation of the interaction energy of one molecule with its whole surrounding. III. Application to pure polar compounds. *J. Phys. Chem.* **1974**, *78*, 1853-1861.
222. Tomasi, J.; Cammi, R., Remarks on the use of the apparent surface charges (ASC) methods in solvation problems: Iterative versus matrix-inversion procedures and the renormalization of the apparent charges. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1449-1458.
223. Tannor, D. J.; Marten, B.; Murphy, R.; Friesner, R. A.; Sitkoff, D.; Nicholls, A.; Ringnalda, M.; Goddard, W. A.; Honig, B., Accurate first principles calculation of molecular charge. Distributions and solvation energies from ab initio quantum mechanics and continuum dielectric theory. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11875-11882.
224. Marten, B.; Kim, K.; Cortis, C.; Friesner, R. A.; Murphy, R.; Ringnalda, M.; Sitkoff, D.; Honig, B., New model for calculation of solvation free energies: correction of self-consistent reaction field continuum dielectric theory for short-range hydrogen-bonding effects. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 11775-11788.
225. Bondi, A., van der Waals volumes and radii. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451.
226. Cancés, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J., A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041.
227. Madura, J. D.; Davies, M. E.; Gilson, M. K.; Wade, R. C.; Luty, B. A.; McCammon, J. A., Biological Application of Electrostatic Calculations and Brownian Dynamics Simulations. In *Reviews in Computational Chemistry*, Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., Eds. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2007; pp 22--267.
228. Pierotti, R. A., A scaled particle theory of aqueous and nonaqueous solutions. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 717-726.
229. Claverie, P., *Intermolecular Interactions: From Diatomics to Biomolecules*. J. Wiley: Chichester, 1978; p 69.
230. Andrés, J.; Bertrán, J., *Química Teórica y Computacional*. Publicacions de la Universitat Jaume I: Castellón de la Plana, 2000.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

231. Sitkoff, D.; Sharm, K. A.; Honig, B., Correlating solvation free-energies and surface tensions of hydrocarbon solutes. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 1978-1988.
232. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F., Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.
233. Weinhold, F.; Landis, C. R., *Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective* Cambridge University Press: Cambridge, 2005.
234. McWeeny, R., *Methods of Molecular Quantum Mechanics*. Academic Press: New York, 1992.
235. Lewis, G. N., The atom and the molecule. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 762-785.
236. Reed, A. E.; B., W. R.; Weinhold, F., Natural population analysis. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
237. Mulliken, R. S., Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833-1840.
238. Reed, A. E.; Weinhold, F., Natural bond orbital analysis of near Hartree-Fock water dimer. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066-4073.
239. Claverie, P., Intermolecular interactions and solvent effects: Simplified theoretical methods. In *Quantum theory of chemical reactions*, Daudel, R.; Pullman, A.; Salem, L.; Veillard, A., Eds. D. Reidel Publishing Company: Boston, 1982; Vol. III, pp 151-175.
240. da Silva, P. L.; Guimaraes, L.; Pliego, J. R. J., Revisiting the mechanism of neutral hydrolysis of esters: water autoionization mechanisms with acid or base initiation pathways. *J. Phys. Chem. B* **2013**.
241. Jaramillo, P.; Coutinho, K.; Canuto, S., Solvent effects in chemical processes. Water-assisted proton transfer reaction of pterin in aqueous environment. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12485-12495.
242. Karton, A.; O'Reilly, R. J.; Radom, L., Assessment of theoretical procedures for calculating barrier heights for a diverse set of water-catalyzed proton-transfer reactions. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 4211-4221.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

243. Maeda, S.; Matsuda, Y.; Mizutani, S.; Fujii, A.; Ohno, K., Long-range migration of a water molecule to catalyze a tautomerization in photoionization of the hydrated formamide cluster. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11896-11899.
244. Sambrano, J. R.; Andrés, J.; Gracia, L.; Safont, V. S.; Beltrán, A., DFT study of the water-assisted tautomerization process between hydrated oxide, $\text{MO}(\text{H}_2\text{O})^+$, and dihydroxide, $\text{M}(\text{OH})_2^+$, cations ($\text{M}=\text{V}$, Nb and Ta). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *384*, 56-62.
245. Tortonda, F. R.; Silla, E.; Tuñón, I.; Rinaldi, D.; Ruiz-López, M. F., Intramolecular proton transfer of serine in aqueous solution. Mechanism and energetics. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 89-95.
246. Wang, B.; Cao, Z., Hydration of carbonyl groups: the labile H_3O^+ ion as an intermediate modulated by the surrounding water molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *30*, 3266-3270.
247. Yamabe, S.; Fukuda, T.; Ishii, M., Role of hydrogen bonds in acid-catalyzed hydrolyses of esters. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *130*, 429-438.
248. Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Hayashida, Y., Reaction paths of the water-assisted neutral hydrolysis of ethyl acetate. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 7216-7224.
249. Chin, J.; Kim, J. H., Catalytic hydration of acrylonitrile to acrylamide under mild conditions. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 523-525.
250. Kim, J. H.; Britten, J.; Chin, J., Kinetics and mechanism of a cobalt(III) complex catalyzed hydration of nitriles. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3618-3622.
251. Tílvez, E.; Menéndez, M. I.; López, R., On the mechanism of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed nitrile hydration to amides: a theoretical study. *Organometallics* **2012**, *31*, 1618-1626.
252. Kuo, L. Y.; Finigan, D. M.; Tadros, N. N., Catalytic reduction of carbonyl functional groups in 2-propanol by molybdocene hydrides. *Organometallics* **2003**, *22*, 2422-2425.
253. Kuo, L. Y.; Weakley, T. J. R.; Awana, K.; Hsia, C., Aqueous “green” organometallic chemistry: Structure of the molybdocene monohydride used for carbonyl reduction in water. *Organometallics* **2001**, *20*, 4969-4972.

254. Kozuch, S.; Shaik, S., How to conceptualize catalytic cycles? The energetic span model. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101-110.
255. Senthilnathan, D.; Vaideeswaran, S.; Venuvanalingam, P.; Frenking, G., Antitumor activity of bent metallocenes: electronic structure analysis using DFT computations. *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 465-475.
256. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757-10816.
257. Kallies, B.; Mitzner, R., Models of water-assisted hydrolyses of methyl formate, formamide, and urea from combined DFT-SCRF calculations. *J. Mol. Model.* **1998**, *4*, 183-196.
258. Guthrie, J. P., Hydration of carbonyl compounds, an analysis in terms of Multidimensional Marcus theory. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5529-5538.
259. Gunaydin, H.; Houk, K. N., Molecular dynamics prediction of the mechanism of ester hydrolysis in water. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15232-15233.
260. Tolosa-Arroyo, S.; Hidalgo-García, A.; Moreno-Alvero, M.; Sansón-Martín, J. A., Theoretical study of the neutral hydrolysis of methyl formate via concerted and stepwise water-assisted mechanism using free-energy curves and molecular dynamics simulation. *Struc. Chem.* **2011**, *22*, 909-915.
261. Gómez-Bombarelli, R.; Calle, E.; Casado, J., Mechanisms of lactone hydrolysis in neutral and alkaline conditions. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6868-6879.
262. Tílvez, E.; Menéndez, M. I.; López, R., Unraveling the reaction mechanism on nitrile hydration catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$: insights from theory. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 7541-7549.
263. Schultz, N. E.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Density functionals for inorganometallic and organometallic chemistry. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *109*, 11127-11143.
264. Deeth, R. J.; Elding, L. I., Theoretical modeling of water exchange on $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, and $\text{trans-}[\text{PtCl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5019-5026.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

265. Helm, L.; Merbach, A. E., Water exchange on metal ions: experiments and simulations. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 151-181.
266. La base LACVP*+ es equivalente a la base de Pople de calidad doble- ζ 6-31+G*, que en el caso del átomo de Pd incorpora el pseudopotencial LANL2DZ para describir los electrones del *core*.
267. Gonçalves, P. F. B.; Stassen, H., Calculation of the free energy of solvation from molecular dynamics simulations. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 231-240.

Capítulo 6

Apéndices

En este apartado se recogen las publicaciones y manuscritos originados en el periodo de doctorado. En ellos se pueden encontrar una discusión más completa de los resultados comentados en el apartado de discusión de resultados, así como los aspectos metodológicos particulares de cada uno.

**6.1. On the Mechanism of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -
Catalyzed Nitrile Hydration to Amides: A
Theoretical Study**

Elkin Tilvez, María I. Menéndez, and Ramón López

Organometallics. **2012**, 31, 1618-1626

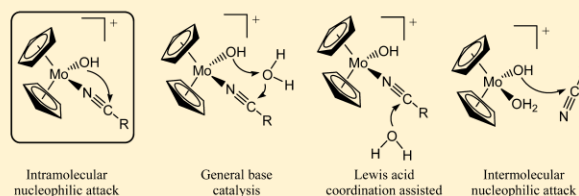
On the Mechanism of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -Catalyzed Nitrile Hydration to Amides: A Theoretical Study

Elkin Tílviz, María I. Menéndez, and Ramón López*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Principado de Asturias, Spain

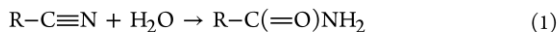
S Supporting Information

ABSTRACT: Nitrile hydration to amides catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ has been theoretically investigated by using acrylonitrile as a model and performing density functional theory calculations (B3LYP), both in the gas phase and in water solution. In both media, our results confirm the experimental belief that, among four plausible proposals, the intramolecular nucleophilic mechanism is the most favored for this kind of process. A hydrogen migration from oxygen to nitrogen atoms is the rate-limiting step in the gas phase. In the continuum solvation model the most significant energy barriers become larger than in the gas phase due to the relatively large solvation of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ complex, which is taken as reference to measure such barriers. However, the inclusion of explicit water molecules in the hydrogen migration between oxygen and nitrogen atoms notably stabilizes this step; thus the attack of the catalyst hydroxide to the nitrile becomes the rate-limiting step in water solution with a Gibbs energy barrier of 33.8 kcal/mol, in agreement with the slow reaction rate experimentally observed. The replacement of acrylonitrile by lactonitrile, isobutyronitrile, acetonitrile, propionitrile, and 3-hydroxypropionitrile also gives rise to rate-determining Gibbs energy barriers in water solution consistent with experimental trends for the effect of electron-withdrawing substituents and for the effect of enlargement of the backbone of the nitrile, thus corroborating the reaction mechanism found for the title hydration process investigated.



INTRODUCTION

The preparation of amides with different organic chains is an interesting issue due to their usefulness as building blocks in organic synthesis^{1,2} and as precursors of pharmaceutical compounds.^{3,4} Acrylamide is particularly important to synthesize polyacrylamide, a polymer that exhibits a wide range of relevant industrial applications such as mobile oil recovery, water treatment, paper strengthening, and the manufacturing of electrophoresis gels and adhesives.^{5–8} Acrylonitrile hydration is the most commonly used reaction for obtaining acrylamide (see eq 1), and it is well-known that catalysts are needed to perform it owing to the slow speed of this kind of process.



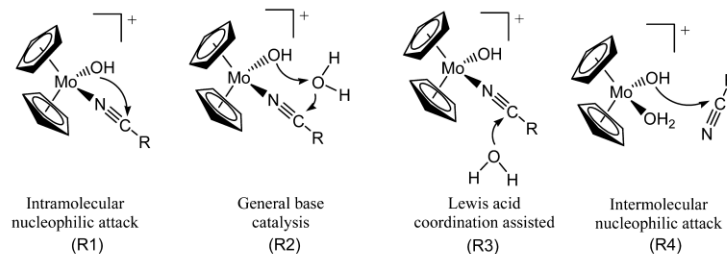
Strong acids and bases were classically used to accomplish that task, but in general they require harsh conditions and give low yields.^{1,2} Besides this, the undesirable evolution of the amide product to the corresponding carboxylic acid often cannot be stopped, because the amide hydrolysis is faster than the nitrile hydration, especially in basic conditions. These shortcomings have been avoided by using transition metal complexes to activate the nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ bond toward nucleophilic attack by water or hydroxide.^{9–12} Many of these organometallic reactions have been carried out in organic solvent pollutants due to the traditional belief that water, the harmless solvent, would degrade most metal complexes.¹⁰ However, the increasing awareness and concern about

environmental problems and sustainable growth has promoted the development of organometallic catalysts stable in pure aqueous media. Among others,^{12–21} molybdocene complexes of the type $[\text{Cp}_2\text{M}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ (where $\text{M} = \text{Mo}$ or W , and $\text{Cp}_2 = (\text{C}_5\text{H}_5)_2$, $(\text{C}_5\text{H}_4\text{-Me})_2$, or *ansa*- $\{(\text{C}_5\text{H}_4)_2\text{C}_2\text{Me}_4\}$) have demonstrated to be adequate to catalyze nitrile hydration to amide, and particularly the conversion of acrylonitrile into acrylamide.^{22–24}

Four basic mechanisms have usually been invoked in the literature concerning the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed nitrile hydration (see Scheme 1).²³ The first three start with the dissociation of the Mo-coordinated water ligand, followed then by the association of the nitrile to form the corresponding complex $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{N}\equiv\text{CR})]^+$ depicted in Scheme 1, while the fourth keeps water coordinated to the Mo complex and the nitrile unbound. Mechanism R1 consists in an intramolecular nucleophilic attack of the hydroxide ligand on the nitrile carbon atom to give an η^2 -amidate cyclic intermediate, which in turn undergoes water addition to finally afford the amide product and the catalyst. The presence of this type of four-membered metallocycle intermediates has also been suggested for the hydration of nitriles catalyzed by palladium,²⁵ platinum,²⁶ ruthenium,¹⁶ and rhodium²⁷ complexes, but they have only been trapped with the $[\text{Co}(\text{cyclo})-$

Received: June 23, 2011

Published: February 8, 2012

Scheme 1. Mechanistic Routes Proposed for $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -Catalyzed Nitrile Hydration

$(\text{OH}_2)_2]^{3+}$ catalyst.²⁸ In the proposals named general base catalysis (R2) and Lewis acid coordination assisted mechanism (R3), an external water molecule, directly interacting with the hydroxide ligand or not, acts as a nucleophile for the attack on the nitrile carbon atom, respectively. No H/D exchange has been experimentally observed in the hydration of nitriles, which has been interpreted as evidence that external water does not participate in the formation of an η^2 -amidate intermediate.¹¹ As a consequence, these two mechanisms have been ruled out by experimentalists. Mechanism R4, which involves the intermolecular nucleophilic attack of the Mo-coordinated hydroxide ligand of $[\text{Cp}_2\text{M}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ to the noncoordinated (unactivated) nitrile (see Scheme 1, R4), can also be excluded due to the fact that nonactivated nitriles are not very electrophilic, so there is little incentive to be attacked by water. In summary, the intramolecular nucleophilic mechanism (R1) is considered as the most likely one to account for the metal-catalyzed nitrile hydration in aqueous solution.^{11,12,22,23}

A recent combined experimental–theoretical study has reported, for the first time, the optimized structure and energy of the most relevant reaction intermediates involved in the intramolecular nucleophilic attack mechanism for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydration of lactonitrile and 3-hydroxypropionitrile.²⁹ Although these theoretical results have provided valuable information on the hydration process, a complete mechanistic study on the formation of amides from nitriles in the presence of aqueous molybdocenes is still needed. Particularly, transition states have not been described for this type of reaction to date, although it is well-known that their location is crucial to get a full description of a reactive process. This prompted us to undertake a detailed theoretical study on the reaction mechanism for the hydration of nitriles to amides catalyzed by the aqueous molybdocene $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ ($\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5$). On the basis of the great applied relevance of acrylamide, we took acrylonitrile as a prototype of nitrile to find the hydration mechanism, and, afterward, we recalculated the relevant reaction steps for five more nitriles: lactonitrile, isobutyronitrile, acetonitrile, propionitrile, and 3-hydroxypropionitrile. The consideration of such nitriles allows the analysis of the effect of selected nitrile substituents on the reaction process, as will be seen below.

COMPUTATIONAL METHODS

Quantum chemical computations were carried out with the Gaussian 03 series of programs.³⁰ Full geometry optimizations of stable species and transition states (TS) were performed with Schlegel's algorithm³¹ at the B3LYP/Basis I level of theory. B3LYP is a hybrid density functional, which combines the Becke three-parameter nonlocal hybrid exchange potential with the nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr.^{32–34} Basis I denotes aug-cc-pVDZ^{35,36} for the nonmetal atoms, a consistent correlation basis set of double- ζ quality

augmented by diffuse functions, plus cc-pVDZ-PP³⁷ for Mo, in which the valence electrons are described explicitly by the consistent correlation basis set of double- ζ quality cc-pVDZ, while the core electrons are modeled by the corresponding double- ζ Stuttgart–Köln energy-consistent relativistic pseudopotential. The nature of the stationary points was verified by analytical computations of harmonic vibrational frequencies. Intrinsic reaction coordinate calculations with the Gonzalez and Schlegel method were carried out to check the two minimum energy structures connecting each TS.^{38,39} Single-point energy calculations on the B3LYP/Basis I optimized geometries were performed at the B3LYP/Basis II theory level, wherein Basis II means aug-cc-pVTZ^{35,36} for the nonmetal atoms, a consistent correlation triple- ζ basis set augmented by diffuse functions, plus cc-pVTZ-PP³⁷ for Mo, in which the valence electrons are represented explicitly by the consistent correlation triple- ζ basis set cc-pVTZ, while the core electrons are modeled by the corresponding triple- ζ Stuttgart–Köln energy-consistent relativistic pseudopotential. Thermodynamic magnitudes (ΔH , ΔS , and ΔG) were computed at the B3LYP/Basis I theory level within the ideal gas, rigid rotor, and harmonic oscillator approximations.⁴⁰ To obtain results more readily comparable with experiment,²² a temperature of 348.15 K and a pressure of 1 atm were assumed in the calculations. The Gibbs energies in solution (G_{solution}) in this study were calculated by doing geometry optimizations in the aqueous medium using the polarizable continuum model (PCM) of Tomasi et al.^{41–43} with the Bondi radii⁴⁴ at the B3LYP/Basis I level of theory. As in the gas phase, we carried out single-point computations at the B3LYP/Basis II level of theory on the condensed-phase optimized geometries. To check the influence of the geometry relaxation in solution, G_{solution} values were also computed by performing B3LYP/Basis II single-point energy calculations in the PCM (radii = Bondi) medium on the B3LYP/Basis I gas-phase optimized geometries. The dielectric constant in the PCM calculations was set to 78.39 to simulate water, the solvent medium used in the experiments.^{22,23,29}

Although B3LYP is a well-validated DFT technique in many studies of organometallic chemistry, this functional is not always the most accurate in describing the metal–ligand interactions, the energy, or other molecular properties. Therefore, we compared our B3LYP results to those obtained with the functionals PBE,⁴⁵ TPSS,⁴⁶ PBE0,⁴⁷ BMK,⁴⁸ and M06,⁴⁹ finding no significant discrepancies in the geometry and energy (see Tables S1 and S2 and Comments in the Supporting Information for more details).

RESULTS AND DISCUSSION

We theoretically explored the four mechanistic routes displayed in Scheme 1 (R1, R2, R3, and R4) for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ ($\text{Cp} = \text{C}_5\text{H}_5$), first in the gas phase and last in aqueous solution. We expect to find the intrinsic characteristics of each reaction step and, afterward, the neat effect of solvent both in the geometries and in the relative energies of the critical structures. Besides all of the intermediates, we located most of the involved TSs. The geometries of all of the structures are collected in Figure S1 and their absolute and relative energies in Tables S3 and S4. Figure 1 displays a schematic view of the

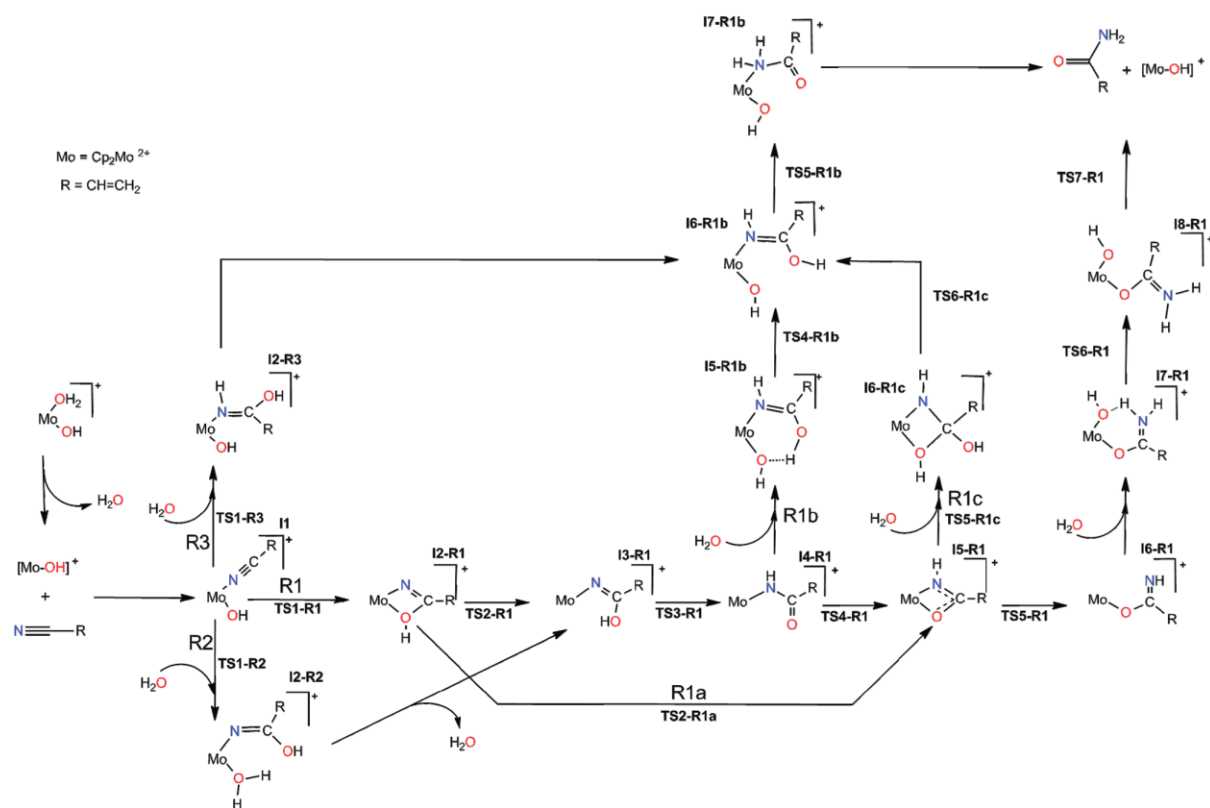


Figure 1. Schematic view of the reaction mechanisms found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide at the B3LYP/Basis I level of theory.

connections among the stable species involved in the reaction mechanisms found, and Figures 2 and 3 show the Gibbs energy profiles. In what follows, unless otherwise stated, the discussed energies are Gibbs energies relative to the separate reactants in the gas phase.

Reaction Mechanisms. As shown in Figure 1, the three kinds of mechanisms where the nitrile is activated by its coordination to the Mo complex (R1, R2, and R3 in Scheme 1) start with the dissociation of the water ligand from $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ to give $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ without encountering a TS, in agreement with the labile character of this ligand. This is an exergonic process (-6.7 kcal/mol) owing to the rise of the entropy caused by the loss of water. Afterward, acrylonitrile coordinates to the molybdenum center via the N atom in a process of slightly increasing Gibbs energy, but without evolving through a TS, to render the intermediate **I1** (-6.4 kcal/mol). Therefore, at **I1** the acrylonitrile moiety has replaced water as a ligand in the coordination sphere of Mo, and, as **I1** is more stable than the initial water complex, acrylonitrile seems to have more affinity than water for the metal in this complex and to form a strong bond with Mo. Complex **I1** is the branching point where mechanisms R1 (intramolecular attack mechanism), R2 (general base catalysis mechanism), and R3 (Lewis acid coordination assisted mechanism) split.

R1 is a quite complex route with alternative branches, so we display the relative Gibbs energy of the structures involved in Figure 1 and the most favorable reaction paths of type R1 in Figure 2 to be readily compared to the remaining routes. Along

R1, **I1** evolves through the TS **TS1-R1** (15.4 kcal/mol) for the intramolecular attack of the hydroxyl oxygen ($\text{O}_{\text{hydroxyl}}$) atom to the nitrile carbon ($\text{C}_{\text{nitrile}}$) atom to give the four-membered metalocyclic intermediate **I2-R1** (12.8 kcal/mol). This intermediate can proceed through the cleavage of the Mo–OH bond via the TS **TS2-R1** (16.7 kcal/mol), which leads to the corresponding open intermediate **I3-R1** (-5.5 kcal/mol). This intermediate undergoes a H-shift between the $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$ and N atoms through the high-energy TS **TS3-R1** (34.8 kcal/mol) to render the intermediate **I4-R1** (-1.3 kcal/mol). This species can become another four-membered metalocyclic species, **I5-R1** (-20.3 kcal/mol), due to the formation of the Mo–O bond via the TS **TS4-R1** (5.0 kcal/mol). At this very stable metalocycle the transferred H atom is linked to the N atom. Then, **I5-R1** evolves through the TS **TS5-R1** (5.8 kcal/mol) for the cleavage of the metalocycle Mo–NH bond to give the corresponding open intermediate **I6-R1** (0.1 kcal/mol). This step is followed by the addition of a water molecule to the Mo center without encountering a TS to form the six-membered metalocyclic intermediate **I7-R1** (-16.8 kcal/mol). At this species, a water H atom is clearly interacting with the N atom at a distance of 1.037 Å. **I7-R1** undergoes a rotation around the single O–C bond with a simultaneous cleavage of the hydrogen bond between the oxygen atom of the added water and the N atom to render the intermediate **I8-R1** (-8.6 kcal/mol) via the TS **TS6-R1** (-5.3 kcal/mol). Eventually, **I8-R1** becomes $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ + acrylamide (-13.3 kcal/mol) thanks to the TS **TS7-R1** (-5.5 kcal/mol) for the breakage of the Mo–O(C) bond.

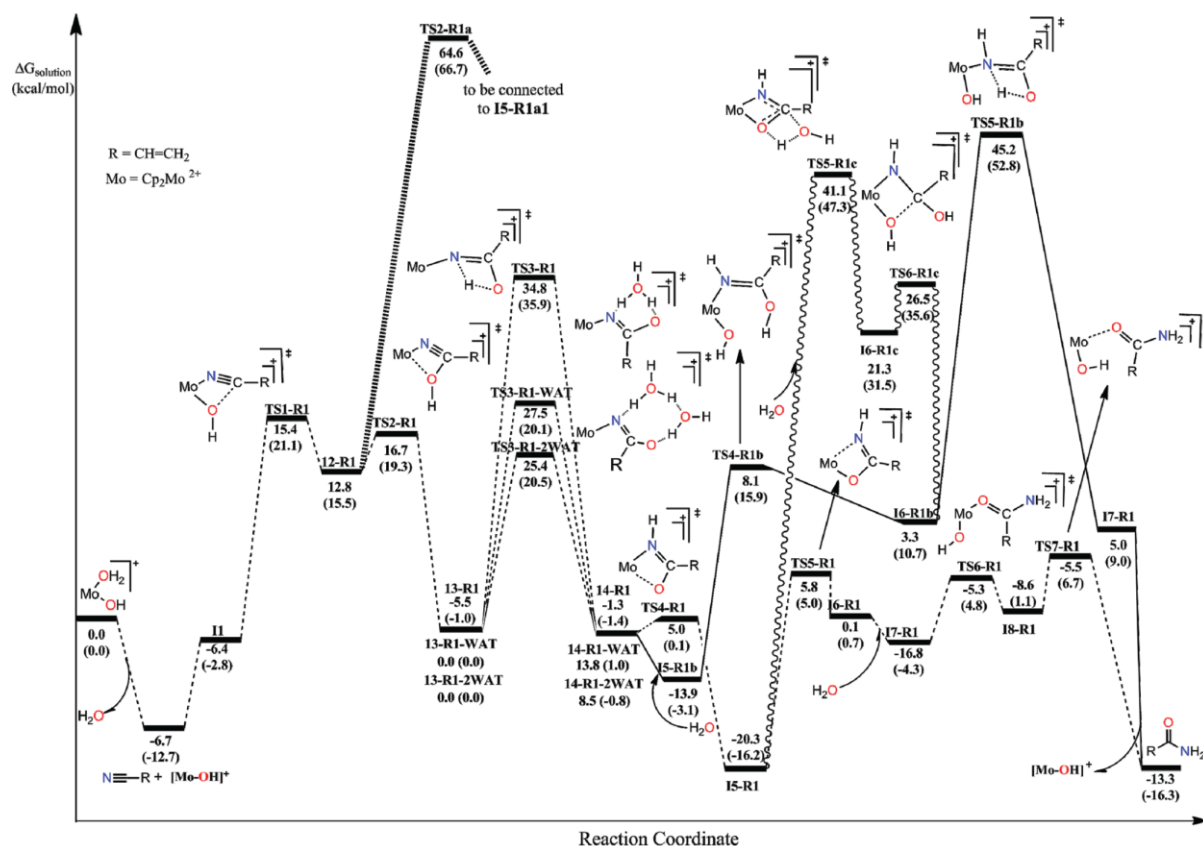


Figure 2. Gibbs energy profile both in gas phase and in water solution (in parentheses) of the routes involved in the intramolecular nucleophilic mechanism found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide at the B3LYP/Basis II//B3LYP/Basis I level of theory.

Three bifurcation points denoted as R1a, R1b, and R1c have been found along R1, all of them too high in energy to be competitive with the reaction mechanism just described. The first bifurcation appears at I2-R1 and involves the direct H-transfer from $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$ to N atoms, keeping the four-membered metallocyclic ring unaltered via the high-energy TS TS2-R1b (64.6 kcal/mol) to render the above-mentioned very stable intermediate I5-R1. The second bifurcation starts at I4-R1 with addition of a water molecule to the Mo atom followed by the donation of one of its H atoms to $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$ via the TS TS4-R1b (8.1 kcal/mol) and the final transfer of this H to the N atom through the TS TS5-R1b (45.2 kcal/mol) to yield the intermediate I7-R1b (5.0 kcal/mol). After an extensive search, no TS was found for the dissociation of acrylamide from I7-R1b, in agreement with the well-known poor coordinating ability of the NH_2 group.²⁹ The last bifurcation happens at I5-R1, implying the addition of a water molecule to the metallocycle O–C bond through the TS TS5-R1c (41.1 kcal/mol) to give the intermediate I6-R1c (21.3 kcal/mol), which is connected to the above-mentioned bifurcation at I6-R1b. Besides this, we explored the formation of the pentacoordinated complex $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\eta^2\text{-N,O})(\text{OH}_2)]^+$, but all attempts to find it failed. This is in agreement with the unlikely formation of bent Cp_2Mo complexes with three monohapto ligands due to hindered orbital and steric requirements, as previously reported.⁵⁰ We also investigated a direct step from I1 to I5-R1 as frequently reported in the experimental

mechanistic proposals.^{11,12,22,23} No TS was found for a hydroxyl H migration from $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$ to N atoms with and without simultaneous attack of $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$ to the N-linked carbon atom after an extensive search. Nonetheless, we located an intermediate, I2, wherein the initially hydroxyl H atom has completely been transferred from $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$ to N, but it is 55.0 kcal/mol less stable than separate reactants. Although the system could evolve from I1 to I5-R1 without passing through TS, the relatively high instability of I2 would prevent its posterior evolution to the separate products.

The general base catalysis mechanism (route R2 in Scheme 1 and Figures 1 and 3) also starts at I1 and joins route R1 at I3-R1. The first reaction step is described by the TS TS1-R2 (19.3 kcal/mol) for the attack of the oxygen atom of an external water molecule to $\text{C}_{\text{nitrile}}$ and a simultaneous interaction of a water hydrogen atom with $\text{O}_{\text{hydroxyl}}$. This TS leads to the intermediate I2-R2 (15.3 kcal/mol), in which that water hydrogen atom is practically transferred to the hydroxyl ligand (0.993 Å), thus indicating the formation of a water molecule coordinated to Mo. Subsequently, this labile water ligand dissociates from the Mo center to form the intermediate I3-R1 (-5.5 kcal/mol) without proceeding through a TS, which follows the above-described routes to give the acrylamide product. On the basis of our results, R2 replaces the formation and opening of the four-membered metallocycles for the addition of an external water molecule assisted by a hydroxyl catalyst.

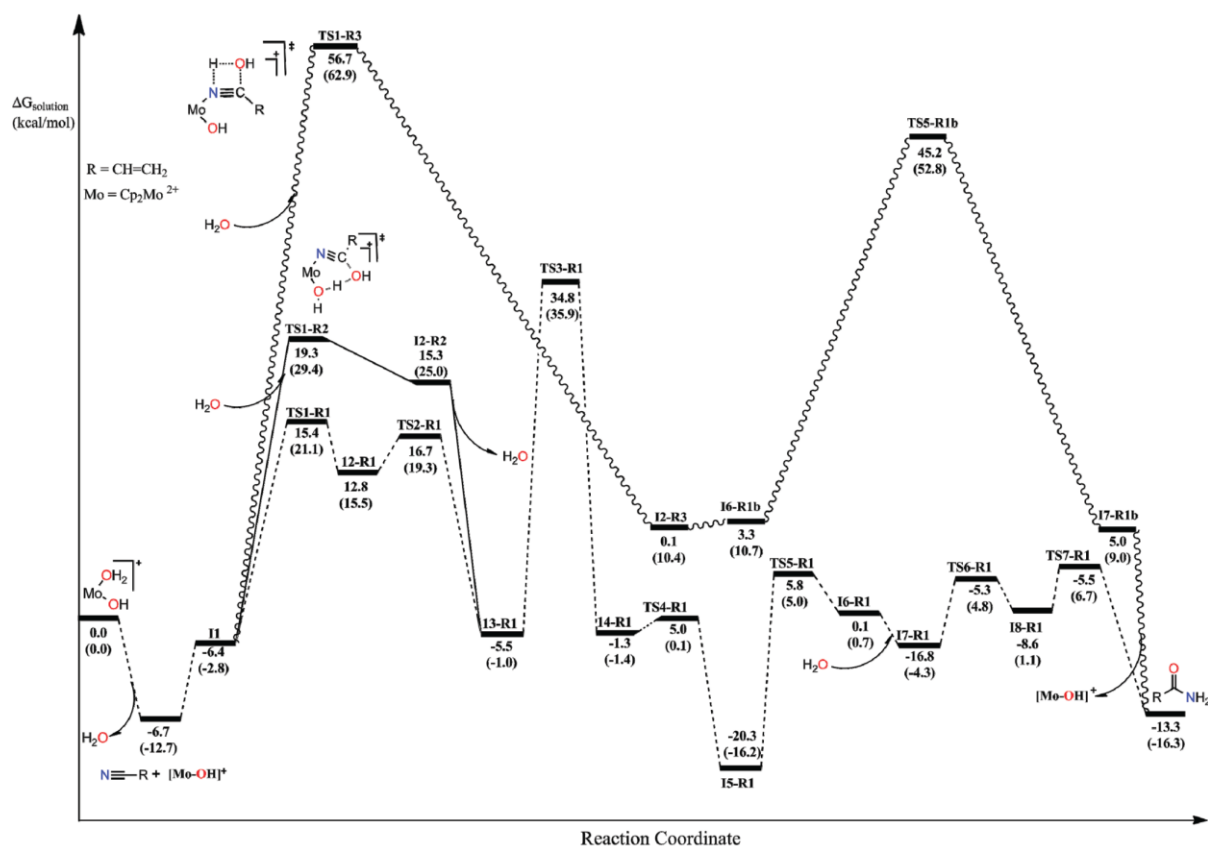


Figure 3. Gibbs energy profile both in gas phase and in water solution (in parentheses) of the general base catalysis (R2) and Lewis acid coordination assisted (R3) mechanisms found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide at the B3LYP/Basis II//B3LYP/Basis I level of theory. The most favorable intramolecular mechanism (R1) was also included for comparison purposes.

The Lewis acid coordination assisted mechanism, R3, starts with the addition of a water molecule to the $\text{C}\equiv\text{N}$ bond at **I1** through the TS **TS1-R3** (56.7 kcal/mol). Then, it evolves to the formation of the intermediate **I2-R3** (-4.9 kcal/mol), which is an isomer of **I6-R1b**, ready to evolve to the products as described in R1a2. At **I2-R3** a hydrogen atom is linked to $\text{N}_{\text{nitrile}}$ while the added water O-H bond is bound to $\text{C}_{\text{nitrile}}$ at a distance of 1.346 Å.

Finally, neither TS nor intermediate was found for the intermolecular nucleophilic mechanism R4 (see Scheme 1), corresponding to the attack of a hydroxyl ligand of the aqueous molybdocene to the isolated acrylonitrile. This is consistent with the fact that $\text{C}_{\text{nitrile}}$ is not activated; that is, it presents a lesser electrophilic character when isolated than when linked to Mo.

The comparison of the gas-phase Gibbs energy data for the calculated routes (R1, R2, and R3) shows that, measuring the Gibbs energy barrier of each step from the corresponding most stable previous intermediate,⁵¹ the branches of route R1 and route R3 can be ruled out due to their high Gibbs energy barriers. Routes R1 and R2 present the same rate-limiting step, **TS3-R1**, with an energy barrier of 41.5 kcal/mol (from $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{acrylonitrile} + \text{H}_2\text{O}$). However, structures to reach this step are lower in energy for R1, so this is the preferred mechanism in the gas phase.

Effect of Solvent. Once the reaction mechanisms were elucidated in the gas phase, we accomplish their character-

ization in aqueous solution by using a continuum solvation model, so energies provided below correspond to relative Gibbs energies in solution. Optimized structures just described are used as a starting point for the optimization in solution, and we find that only minor changes are observed in their geometry. Particularly, **TS1-R1**, **TS3-R1**, **I5-R1**, **TS4-R1**, **TS5-R1**, **TS2-R1a**, **I5-R1b**, **TS4-R1b**, **I6-R1b**, **TS1-R2**, and **I2-R2** show discrepancies in some bond distances between 0.09 and 0.43 Å when passing from the gas phase to the aqueous medium. However, these variations do not seem to be correlated with the stability/instability of the species; that is, those most geometrically altered are not those undergoing the largest relative energy changes. In fact, regarding the energetics, the inclusion of solvent in the computations destabilizes all the species in the range 0.1–15.3 kcal/mol except $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$, **TS4-R1**, **I4-R1**, **TS5-R1**, and the separate products ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{acrylamide}$), which stabilize at 6.0, 4.9, 0.1, 0.8, and 2.9 kcal/mol with respect to the reactants $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acrylonitrile}$, respectively. The notable stabilization of the active catalyst $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ in water solution is caused by its smaller size compared to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$, and it is the main factor that determines the increase of the most significant Gibbs energy barriers found for all of the routes when going from the gas phase to water solution. Besides this, we also found that the relative Gibbs energies of the structures optimized in solution are similar to those computed in solution, with the analogous structures optimized

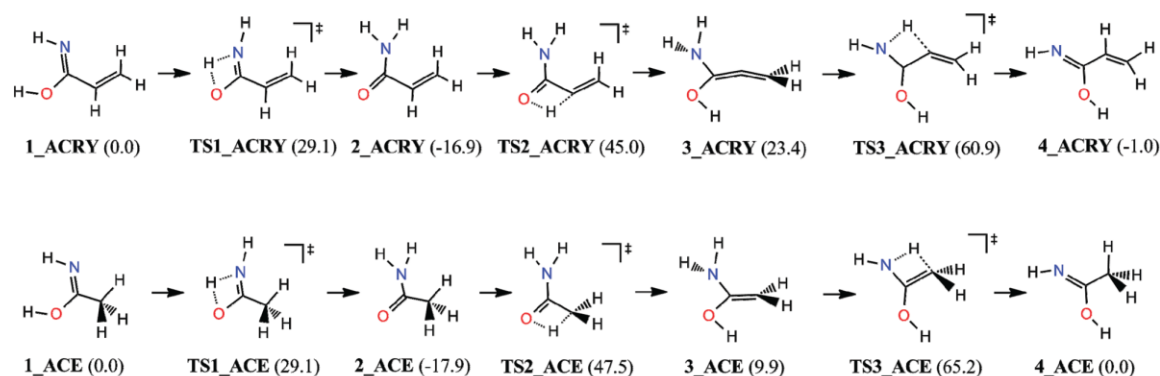


Figure 4. Most significant hydrogen migrations related to plausible rearrangements along the reaction mechanism found for the nitrile hydration catalyzed by molybdocenes. PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ//B3LYP-aug-cc-pVDZ Gibbs energy values in kcal/mol are given in parentheses.

in the gas phase as seen in Tables S5 and S6 in the Supporting Information. This means that geometry relaxation of the species in solution hardly modifies the relative Gibbs energies in solution.

In water solution, the tautomerization steps involving a H-shift between oxygen and nitrogen atoms (**I3-R1** → **I4-R1**, **I2-R1** → **I5-R1**, and **I6-R1b** → **I7-R1b**) deserve special attention, as solvent can strongly facilitate them. In fact, specific interactions that are not well-modeled by a continuum solvent model can be significant, so we consider one and two explicit water molecules⁵² to assist the H-transfer in **TS3-R1**, taking this step as representative of what happens in all of them. The presence of one or two water molecules provokes a stabilization of about 15.6 kcal/mol relative to the previous intermediate **I3-R1**, as seen in Figure 2. This stabilization would be even more accentuated if a larger number of explicit water molecules were considered due to the presence of a network of hydrogen bonds in liquid water.^{53–55} The notable reduction of this barrier is in consonance with that obtained (~26 kcal/mol) in heterocyclic compounds such as 2-aminopteridin-4(3H)-one, which involves similar H-transfers.⁵²

The notable stabilization of **TS3-R1** makes the nucleophilic OH attack characterized by **TS1-R1** (33.8 kcal/mol) the rate-limiting step for route R1 and the initial water addition characterized by **TS1-R2** (42.1 kcal/mol) the rate-limiting one for route R2. As a consequence, the intramolecular nucleophilic mechanism, R1, is the most favored in solution. The limiting energy barrier of 33.8 kcal/mol corroborates the slow acrylonitrile conversion to acrylamide experimentally detected.²² Furthermore, the immediate appearance of a pink color in solution after mixing the catalyst with acrylonitrile can be ascribed to the quick formation of the relatively stable intermediate **I1**. The subsequent slow disappearance of this color is caused by the transformation of **I1** into the four-membered metallocycle **I5-R1** via its less stable tautomer **I2-R1**.²²

Experimental studies have indicated that no H/D exchange happens at the nitrile α -carbon atom (the vinyl carbon atom close to the nitrile functionality) during the Mo-catalyzed hydration of acrylonitrile.^{11,22,23} Along route R1, the replacement of H₂O by D₂O as the reaction medium would allow the entrance of D₂O at the TS **TS3-R1**, provoking the formation of a N–D linkage. A H/D exchange at the α -carbon would imply a migration of this D atom to the α -carbon atom. To check this, we investigated the corresponding tautomerizations using a

model built by replacing the Cp₂Mo moiety at **I3-R1** by a H atom and using PCM-B3LYP/Basis II//B3LYP/Basis I (see Table S7 in the Supporting Information). As seen in Figure 4, the H-migration between O and N atoms (**1_ACRY** → **TS1_ACRY** → **2_ACRY**) implies a Gibbs energy barrier in solution of 27.0 kcal/mol. When Cp₂Mo is present, this value amounts to 35.7 kcal/mol, in consonance with a more electropositive character of the Mo atom compared to the H atom. More interestingly, very high Gibbs energy barriers were found for the H-migrations between C and O atoms (**2_ACRY** → **TS2_ACRY** → **3_ACRY**, 61.9 kcal/mol) and between C and N atoms (**3_ACRY** → **TS3_ACRY** → **4_ACRY**, 77.8 kcal/mol), thus preventing this kind of tautomerizations from taking place. This suggests no H/D exchange at the vinyl α -C atom in the acrylonitrile hydration catalyzed by the Mo complex along route R1. The replacement of the vinyl substituent by the methyl one (denoted by the suffix ACE) gives rise to similar conclusions (see Figure 4). In particular, the tautomerization **3_ACE** → **TS3_ACE** → **4_ACE**, which had been ascribed to a possible H/D exchange when Cp₂Mo is present,¹¹ shows a very unstable TS (65.2 kcal/mol), thus corroborating the non-existence of such an exchange for the Mo-catalyzed hydration of acetonitrile and other nitriles, in agreement with experiment.^{11,12,22–24,29} Along route R2, the initial D₂O addition would provoke a C–O(D) linkage at **I2-R2**, but the migration of this D atom to the α -carbon would imply a high energy barrier, thus preventing this rearrangement. As the possible hydrogen migrations along route R3 are analogous to those found for routes R1 and R2, we conclude that no H/D exchange should be expected in any of the routes, and, therefore, none of them could be ruled out on the basis of this experimental fact. However, the detailed theoretical analysis of the reaction mechanism on the [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺-catalyzed acrylonitrile hydration clearly shows that the intramolecular nucleophilic attack is the route followed by the system.

Effect of Substituents at the Nitrile Carbon Atom. The set of reaction mechanisms found for the hydration of acrylonitrile could be considered a qualitative pattern for the same reaction of nitriles with different substituents. In the intermediates and TSs found the catalyst interacts with the nitrile functionality through the Mo center, placing the nitrile in equatorial position and taking advantage of the capability of cyclopentadienyl ligands to keep apart. Thus, steric repulsions with bulky groups that could be present are expected to be

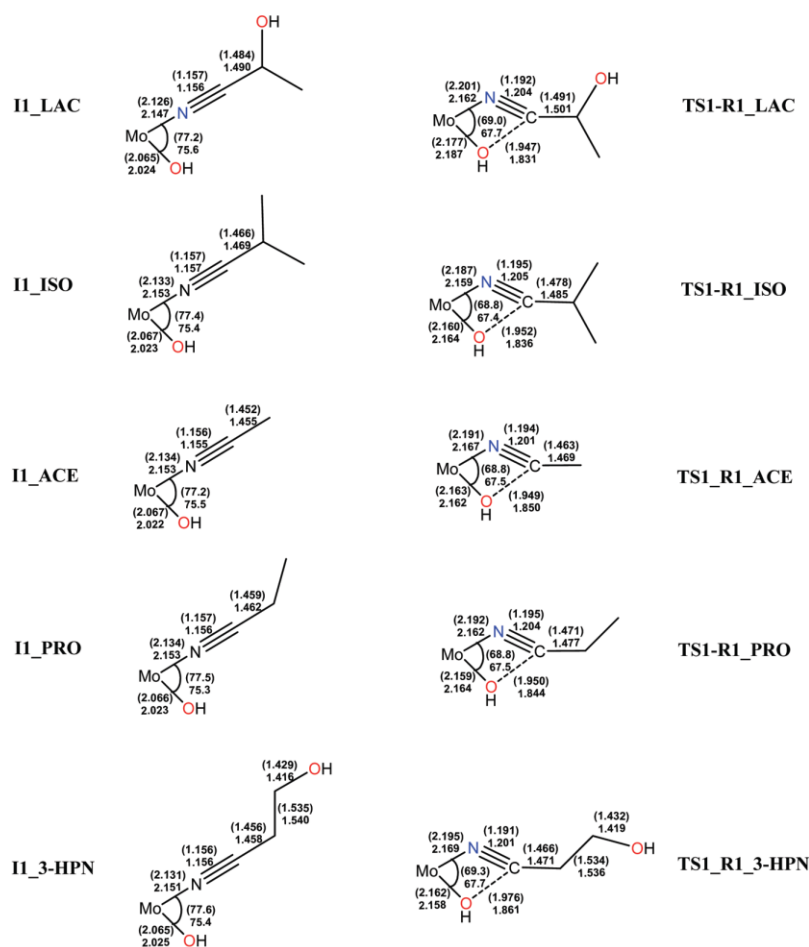


Figure 5. B3LYP/Basis I optimized geometries both in gas phase and in water solution (in parentheses) of the intermediates and transition states involved in the hydroxide nucleophilic attack step of the intramolecular mechanism for hydration of lactonitrile (LAC), isobutyronitrile (ISO), acetonitrile (ACE), propionitrile (PRO), and 3-hydroxypropionitrile (3-HPN) catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Distances and bond angles are given in angstroms and degrees, respectively.

avoided. Electronic effects would also be able to perform some quantitative changes, but likely keeping the proposed reaction routes. For instance, the four intermediates located for the hydration of lactonitrile and 3-hydroxypropionitrile at the B3LYP/6-31G(d) (SDD for Mo) level of theory²⁹ are analogous to those obtained for the intramolecular mechanism RIa1 of the acrylonitrile hydration discussed above.

Experimentally, two substituent effects have been analyzed: on one hand, electron-withdrawing substituents on the nitrile seem to slightly diminish the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydration rate in solution, while the enlargement of the carbon backbone of the nitrile produces the opposite effect.^{24,29} To theoretically check these trends, we focused on the rate-determining step of the most favored reaction mechanism in solution, that is, the intramolecular attack of the hydroxide ligand on the carbon atom of the coordinated nitrile, and on selected nitriles such as lactonitrile (LAC) and isobutyronitrile (ISO), to comparatively see the effect of the withdrawing OH group, acetonitrile (ACE) and propionitrile (PRO), for the analysis of the enlargement of the carbon backbone of the nitrile, and 3-hydroxypropionitrile (3-HPN) to see the combined effect of both factors. Figure 5 collects the optimized

structures obtained for the species II_R and TS1-R1_R ($R = \text{LAC, ISO, ACE, PRO, and 3-HPN}$), and Tables S8 and S9 all the corresponding energy data. As for the acrylamide case, the species $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{N}\equiv\text{C-R}$ ($R = \text{LAC, ISO, ACE, PRO, 3-HPN}$) become more stable than the corresponding subsequent intermediates II_R in aqueous solution. The comparison of the LAC and ISO cases indicates that the hydration process for the former nitrile presents a rate-limiting Gibbs energy barrier in solution 1.9 kcal/mol lower than that obtained for the latter nitrile, in good agreement with the electron-withdrawing character of LAC.²⁴ When the hydroxyl group is linked to the terminal carbon atom of the nitrile as in the 3-HPN case instead of the $\text{C}_{\text{nitrile}}$ -linked carbon atom as in the LAC case, the electron-withdrawing character of the $\text{C}_{\text{nitrile}}$ -linked substituent diminishes, thus provoking a rise of the Gibbs energy barrier of 1.8 kcal/mol. The enlargement of the carbon backbone modeled by the nitriles ACE and PRO brings about a small increase (0.3 kcal/mol) of the rate-limiting Gibbs energy barrier in solution. A similar trend was also found when going from ACE to 3-HPN, but now the presence of a hydroxyl group linked to the terminal carbon atom reduces slightly the rise of the Gibbs energy barrier of the process (0.2 kcal/mol).

CONCLUSIONS

The $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to the corresponding acrylamide was investigated at the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory both in the gas phase and in water solution. The intramolecular nucleophilic attack is the most favored in the gas phase, with a rate-limiting Gibbs energy barrier of 41.5 kcal/mol ascribed to a hydrogen migration between oxygen and nitrogen atoms. The same mechanism was found to be the most favorable in water solution, in good agreement with experimental suggestions. When solvent is modeled by a continuum solvation model, the greater stabilization of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ caused by its smaller size compared to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ increases the most relevant Gibbs energy barriers along the intramolecular mechanism, but does not change the rate-limiting step. The inclusion of explicit water molecules in the computations, however, becomes the nucleophilic attack of the catalytic hydroxide to the nitrile, previously bound to the Mo center, to yield a four-membered metallocyclic intermediate as the rate-limiting step in water solution with a Gibbs energy barrier of 33.8 kcal/mol, in consonance with the slow reaction rate experimentally found. The replacement of acrylonitrile by lactonitrile and isobutyronitrile in the intramolecular reaction mechanism reflects that electron-withdrawing substituents present lower reaction rates than electron-donating ones. When comparing the results obtained for acetonitrile and propionitrile, our results reveal that the enlargement of the carbon skeleton provokes a rise of the rate-determining Gibbs energy barrier in solution, that is, a diminution in the reaction rates. These trends are consistent with experimental findings on the nitrile hydration rate, thus confirming the reaction mechanism found. The set of reaction mechanisms presented in this work allows a deeper understanding of the role played by the molybdocene catalyst on the nitrile hydration to amides, so it could be useful for the development of more efficient catalysts.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Optimized geometries and energy data of the species involved in the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Optimized geometries of the nitriles lactonitrile, isobutyronitrile, acetonitrile, propionitrile, and 3-hydroxypropionitrile and energy data concerning their corresponding $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydration reaction. Electronic energies and optimized Cartesian coordinates of the species related to validation calculations. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Tel: +34 98 5 102 967. Fax: +34 98 5 103 125. E-mail: rlopez@uniovi.es.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the Ministry of Science and Innovation (Spain) for financial support (Project CTQ2010-18231). E.T. also thanks the University of Oviedo (Spain) for a grant (ref. UNOV-08-BECD0C).

REFERENCES

- (1) Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*; Wiley Interscience: New York, 1970.
- (2) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Material Science*; Wiley: New York, 2000.
- (3) Rivara, S.; Lodola, A.; Mor, M.; Bedini, A.; Spadoni, G.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Frascini, F.; Scaglione, F.; Ochoa-Sánchez, R.; Gobbi, G.; Tarzia, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6618–6626.
- (4) Bhattacharya, A.; Scott, B. P.; Nasser, N.; Ao, H.; Maher, M. P.; Dubin, A. E.; Swanson, D. M.; Shankley, M. P.; Wickenden, A. D.; Chaplan, S. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 665–674.
- (5) Opsahl, R. Amides. In *Encyclopedia of Chemical Technology*; Krosschwitz, J. L.; Howe-Grand, M., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 1, pp 346–356.
- (6) Haberman, C. E., Amides. In *Encyclopedia of Chemical Technology*; Krosschwitz, J. L.; Howe-Grand, M., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 1, p 251.
- (7) Yamada, H.; Kobayashi, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 1391–1400.
- (8) Johansson, I. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th ed.; Wiley: New York, 2004; Vol. 2, pp 442–463.
- (9) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771–1802.
- (10) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1–21.
- (11) Breno, K. L.; Ahmed, T. J.; Pluth, M. D.; Balzarek, C.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1141–1151.
- (12) Ahmed, T. J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949–974.
- (13) Djoman, M. C. K. B.; Ajjou, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4845–4849.
- (14) Kopylovich, M. N.; Kakushin, V. Y.; Jaukka, M.; Fraústo da Silva, J. J. R.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *41*, 4798–4804.
- (15) Fung, W. K.; Huang, X.; Man, M. L.; Ng, S. M.; Hung, M. Y.; Lin, Z.; Lau, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11539–11544.
- (16) Yamaguchi, K.; Matsushita, M.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1576–1580.
- (17) Cadierno, V.; Francos, J.; Gimeno, J.; Nebra, N. *Chem. Commun.* **2006**, 2536–2538.
- (18) Cadierno, V.; Gimeno, J.; Nebra, N. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 6590–6594.
- (19) Goto, A.; Endo, K.; Saitao, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3607–3609.
- (20) Cadierno, V.; Francos, J.; Gimeno, J. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 6601–6605.
- (21) Crisóstomo, C.; Crestani, M. G.; García, J. J. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1092–1096.
- (22) Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2003**, *22*, 1203–1211.
- (23) Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Landorf, C. W.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 1738–1746.
- (24) Ahmed, T. J.; Zakharov, L. N.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2007**, *26*, 5179–5187.
- (25) Kaminskaia, N. V.; Kostic, N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3677–3686.
- (26) Gaffar, T.; Parkins, A. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 249–254.
- (27) Lee, J.; Kim, M.; Chang, S.; Lee, H. Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5598–5601.
- (28) Kim, J. H.; Britten, J.; Chin, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3618–3622.
- (29) Ahmed, T. J.; Fox, B. R.; Knapp, S. M. M.; Yelle, R. B.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7828–7837.
- (30) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.;

Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Gaussian03 C.02; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2004.

- (31) Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214–218.
(32) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
(33) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
(34) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
(35) Dunning, T. H. Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1013.
(36) Kendall, R. A.; Dunning, T. H. Jr.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6802.
(37) Peterson, K. A.; Figgen, D.; Dolg, M.; Stoll, H. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 124101-1–124101-12.
(38) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154–2161.
(39) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.
(40) McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Molecular Thermodynamics*; University Science Books: Sausalito, CA, 1999.
(41) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
(42) Tomasi, J.; Cammi, R. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1449–1458.
(43) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
(44) Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
(45) Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–3875.
(46) Tao, J.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401-1–146401-4.
(47) Adamo, C.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158–6170.
(48) Boese, A. D.; Martin, J. M. L. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 3405–3416.
(49) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
(50) Lauher, J. W.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1729–1742.
(51) Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.
(52) Jaramillo, P.; Coutinho, K.; Canuto, S. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12485–12495.
(53) Maeda, S.; Matsuda, Y.; Mizutani, S.; Fujii, A.; Ohno, K. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11896–11899.
(54) Sambrano, J. R.; Andrés, J.; Gracia, L.; Safont, V. S.; Beltrán, A. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *384*, 56–62.
(55) Tortonda, F. R.; Silla, E.; Tuñón, I.; Rinaldi, D.; Ruiz-López, M. F. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 89–95.

On the mechanism of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed nitrile hydration to amides: A theoretical study

Elkin Tívez, María I. Menéndez, and Ramón López

Supporting Information

Table of Contents	Pages
Figure S1	S1-S7
Figure S2	S8
Table S1	S9
Table S2	S10
Comments on Tables S1 and S2	S11
Table S3	S12-S13
Table S4	S14
Table S5	S15-S16
Table S6	S17
Table S7	S18
Table S8	S19
Table S9	S20
Table S10	S21-S22
Table S11	S23-S24
Table S12	S25-S26
Table S13	S27-S28
Table S14	S29-S30
Table S15	S31-S32

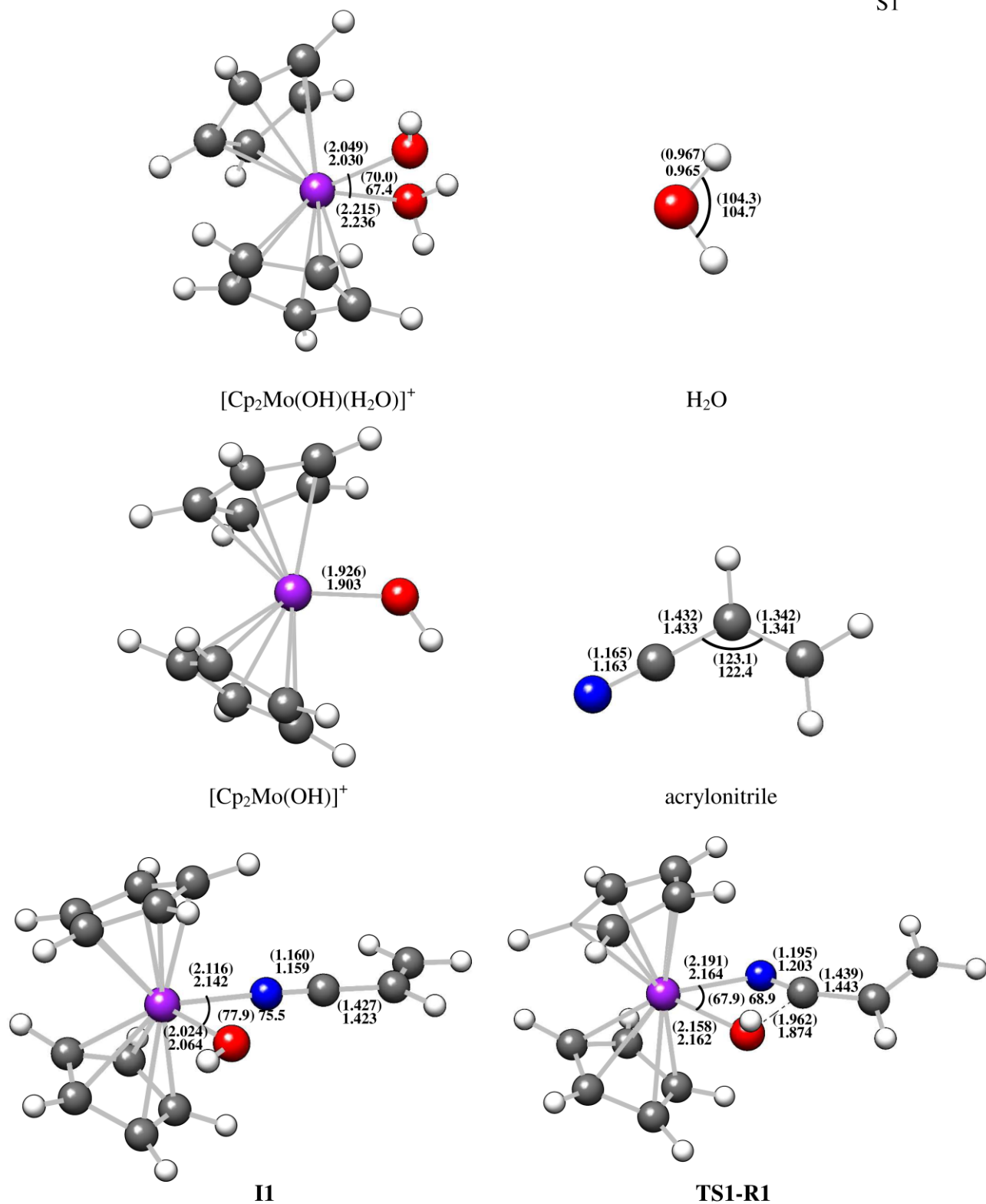
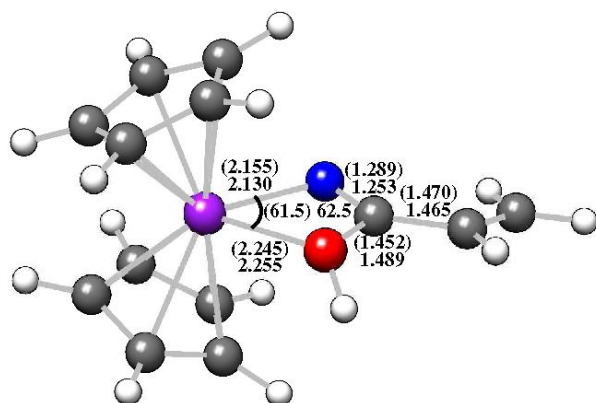
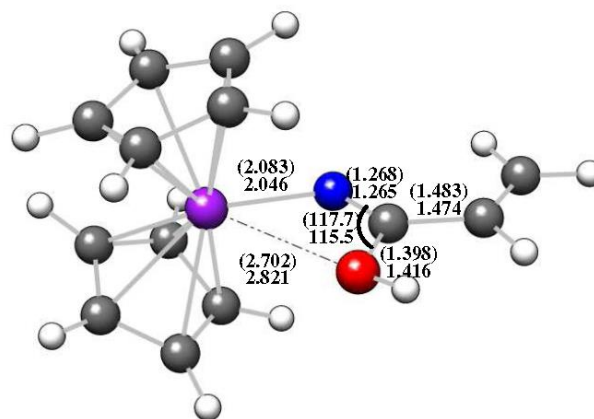
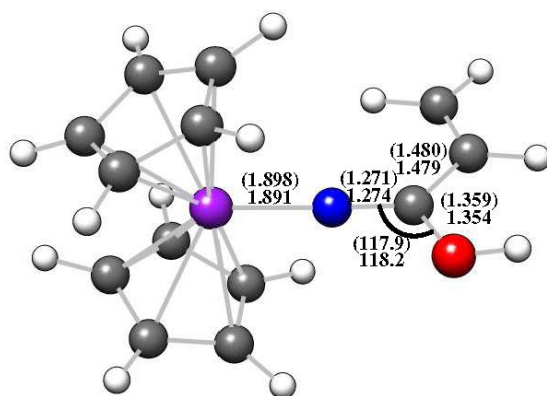
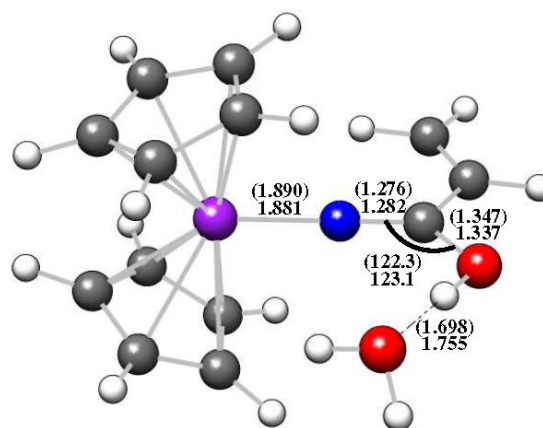
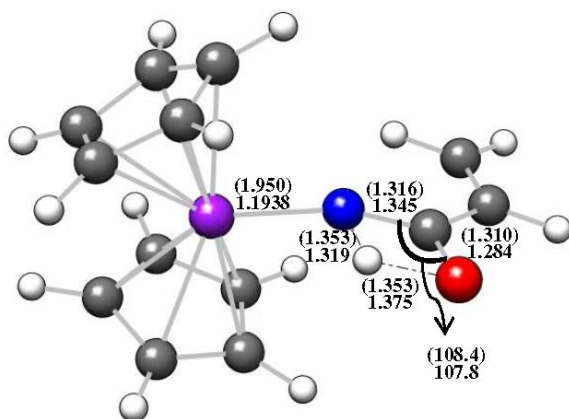
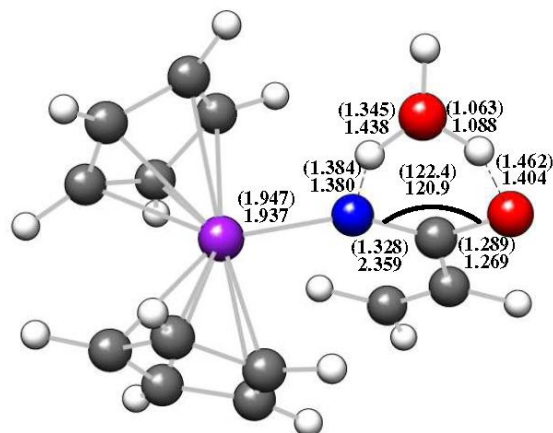
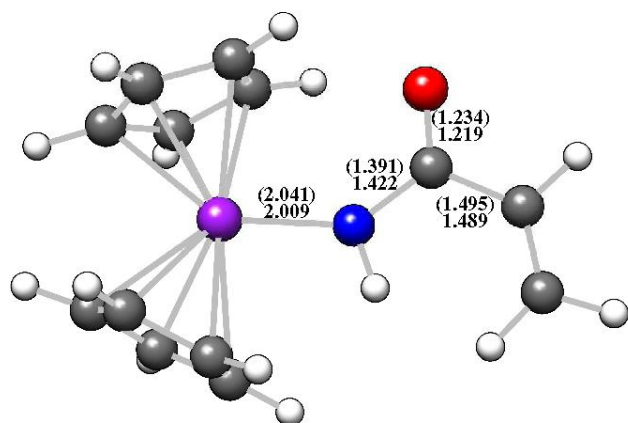


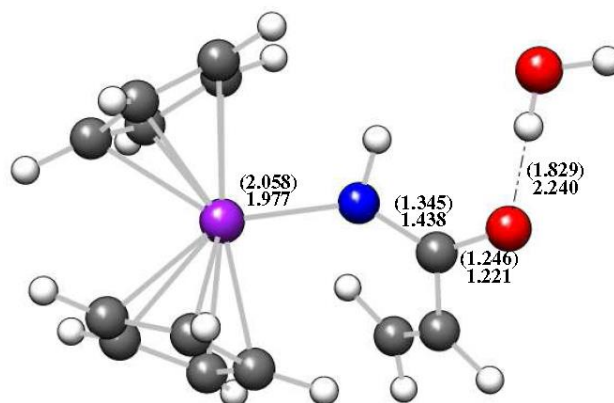
Figure S1. B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized geometries both in gas phase and in water solution (in parenthesis) of the species involved in the reaction mechanisms located for the hydration of acrylonitrile to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Main bond distances and bond angles are given in angstroms and degrees, respectively.

**I2-R1****TS2-R1****I3-R1****I3-R1-WAT****TS3-R1****TS3-R1-WAT****Figure 1. (Cont.)**

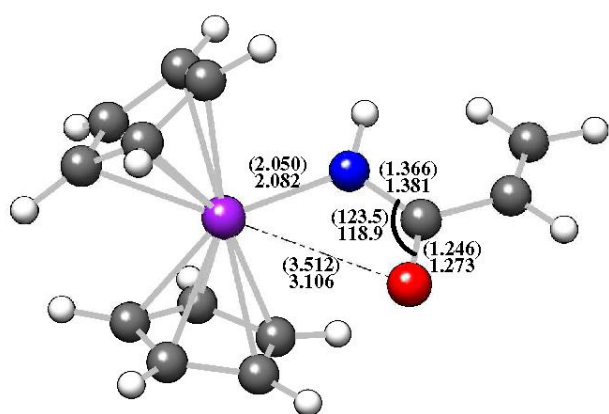
S3



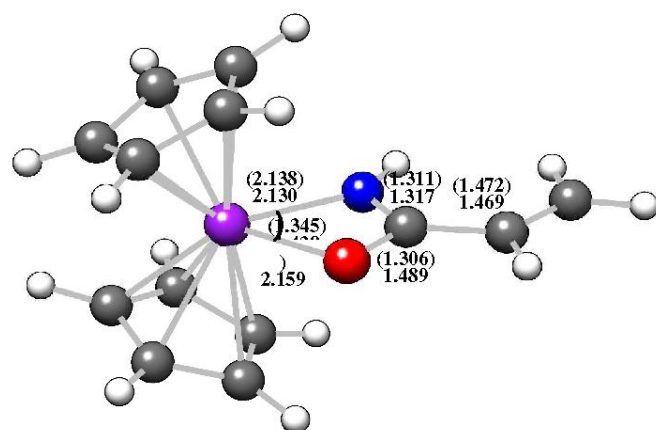
I4-R1



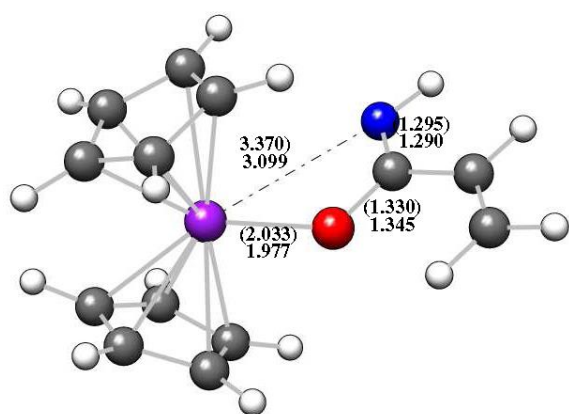
I4-R1-WAT



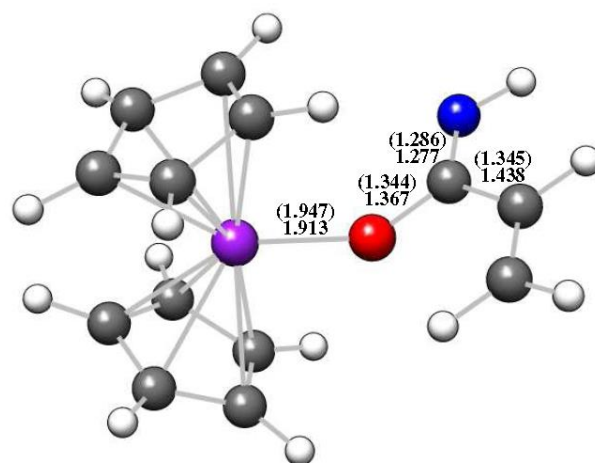
TS4-R1



I5-R1



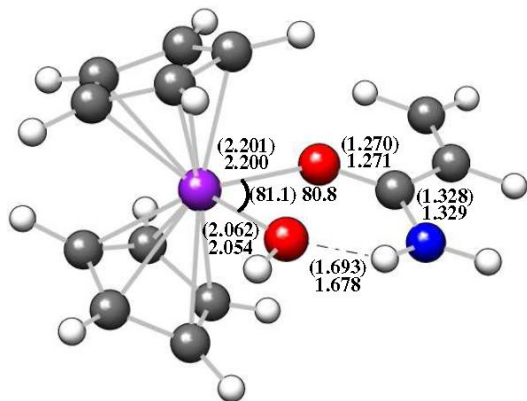
TS5-R1



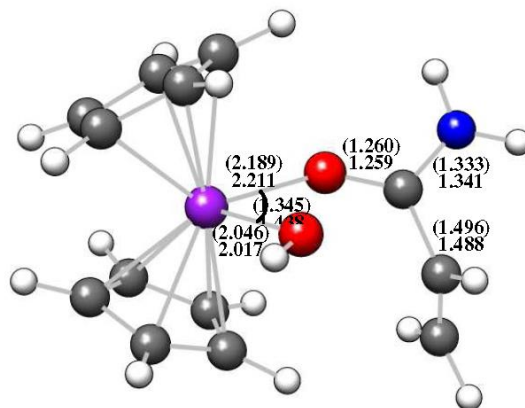
I6-R1

Figure 1. (Cont.)

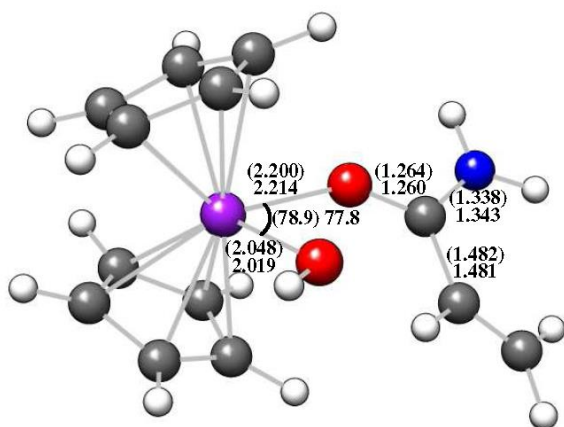
S4



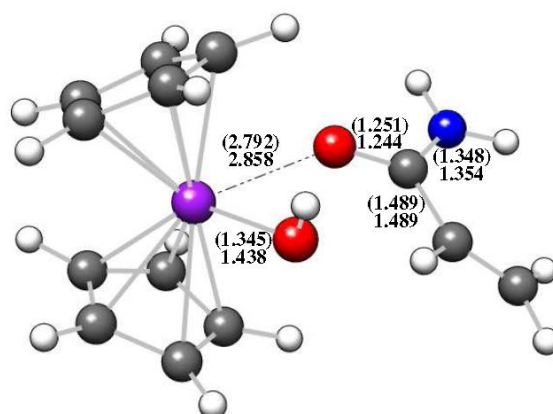
I7-R1



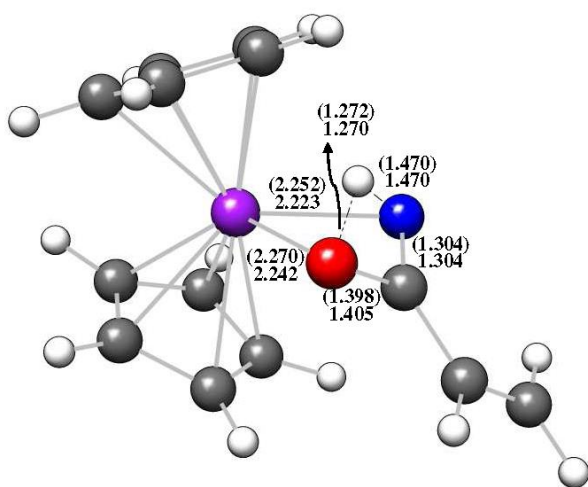
TS6-R1



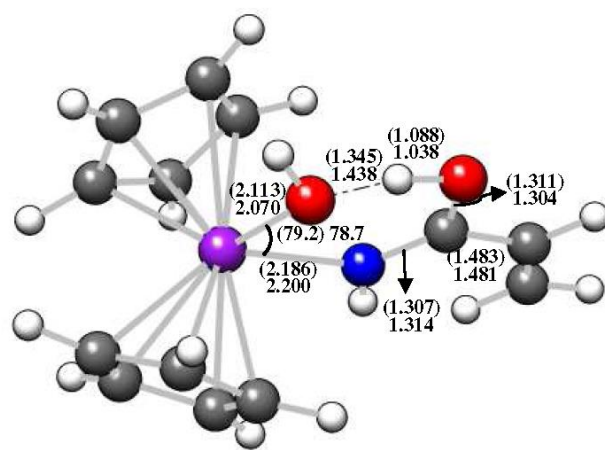
I8-R1



TS7-R1



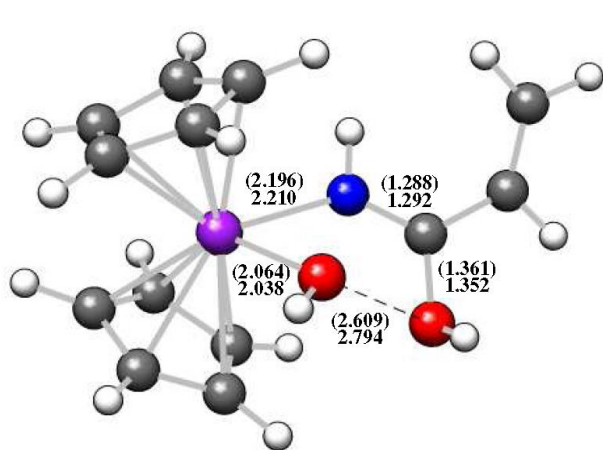
TS2-R1a



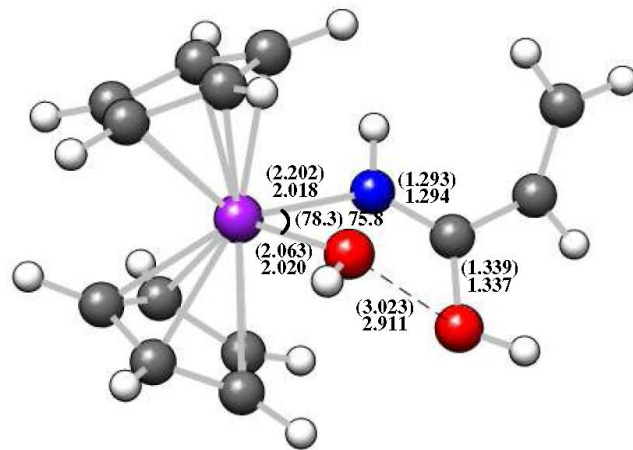
I5-R1b

Figure 1. (Cont.)

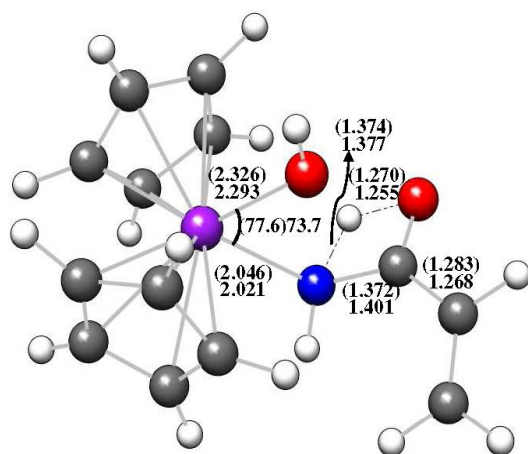
S5



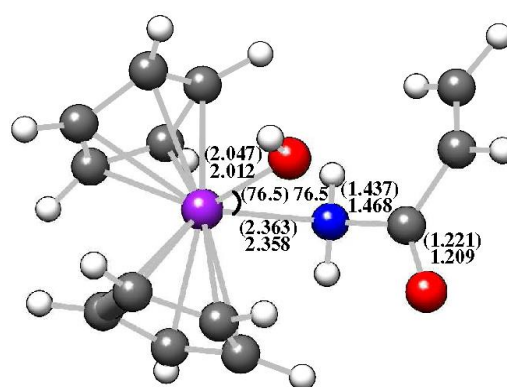
TS4-R1b



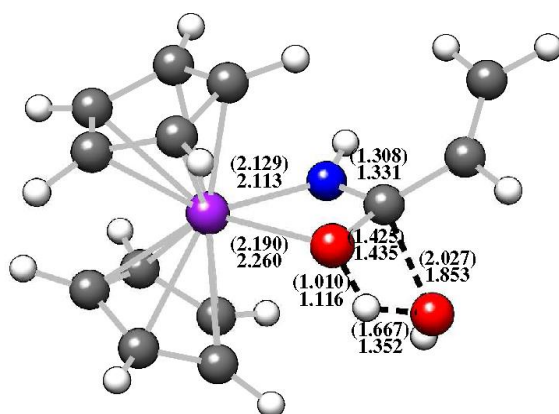
I6-R1b



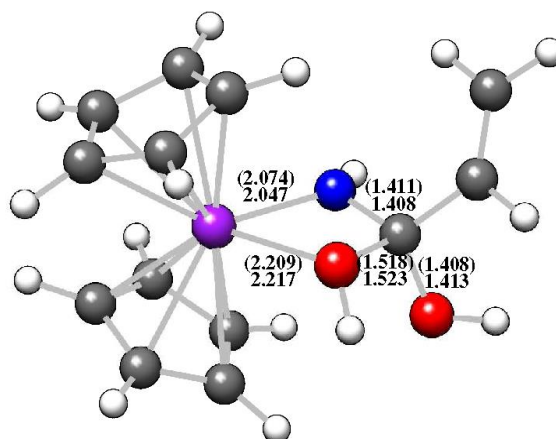
TS5-R1b



I7-R1b



TS5-R1c



I6-R1c

Figure 1. (Cont.)

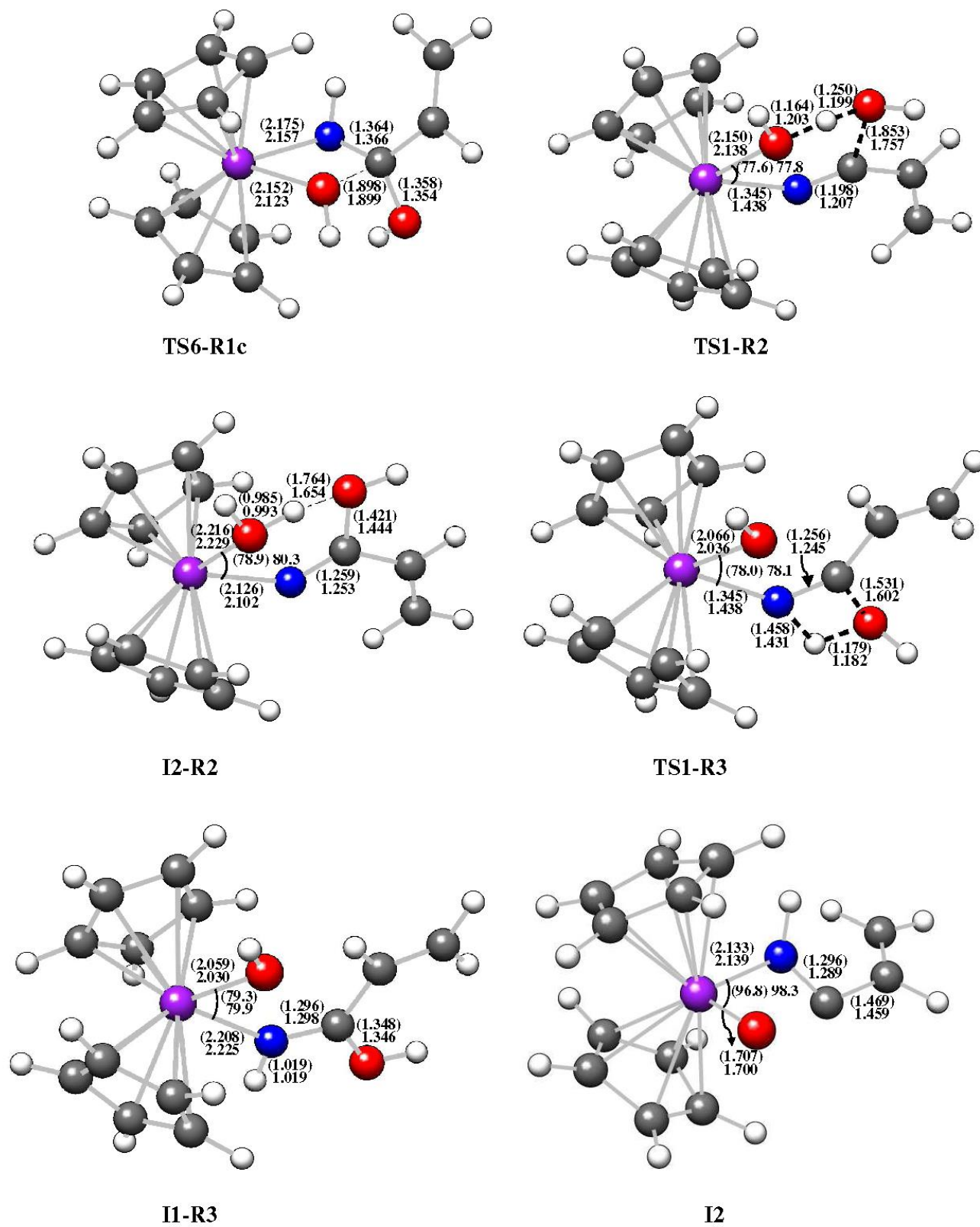
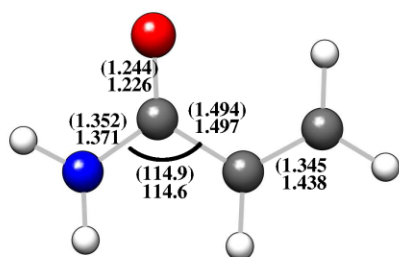


Figure S1. (Cont.)



(E)-acrylamide

Figure S1. (Cont.)

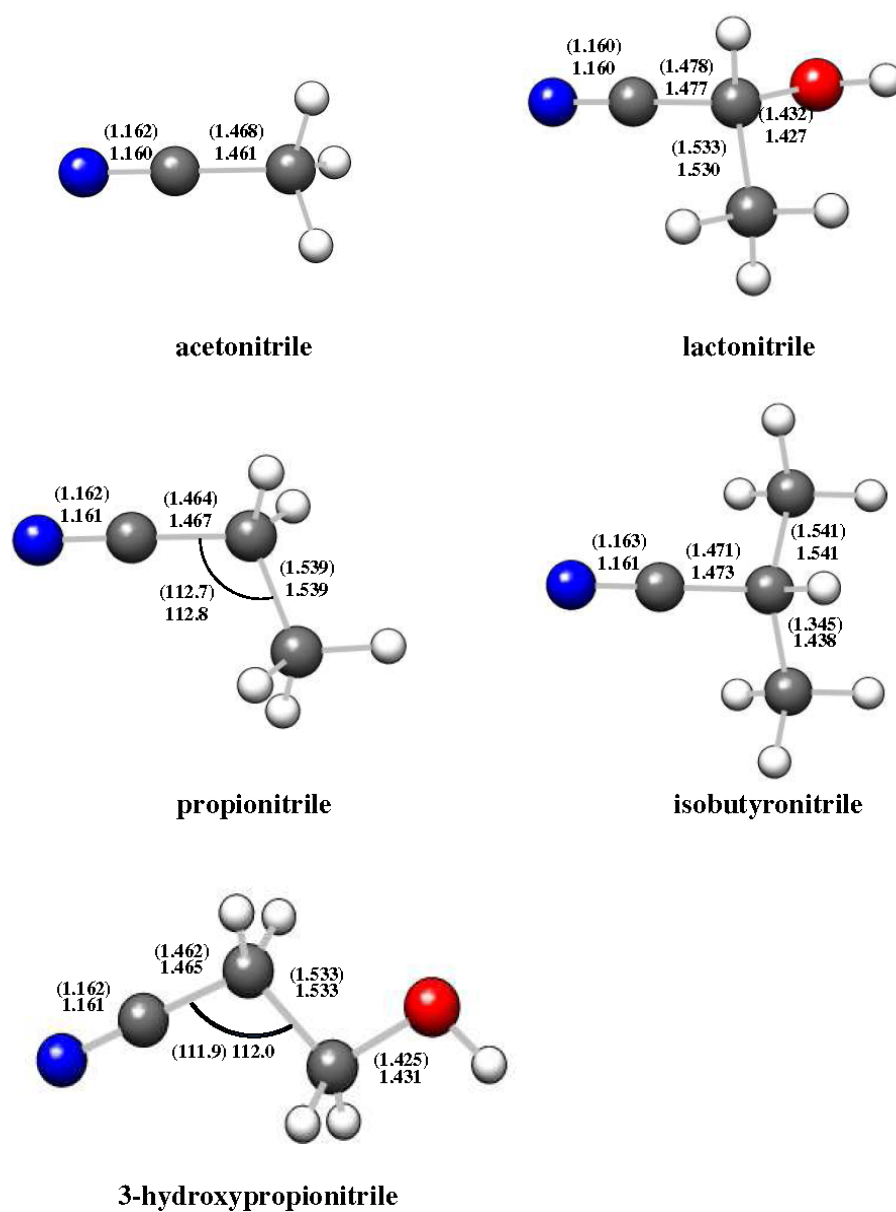


Figure S2. B3LYP/aug-cc-pVDZ optimized geometries both in gas-phase and in solution (in parenthesis) of different nitriles. Distances and bond angles are given in angstroms and degrees, respectively.

Table S1. DFT/aug-cc-pVDZ(cc-pVDZ-PP for Mo), E, and DFT/aug-cc-pVTZ(cc-pVTZ-PP for Mo)//DFT/aug-cc-pVDZ(cc-pVDZ-PP for Mo), E', electronic energies in hartree of the most significant structures involved in the hydroxide intramolecular attack step of the intramolecular mechanism with the DFT functionals PBE, TPSS, PBE0, BMK, and M06.

Species	PBE		TPSS		PBE0		BMK		M06	
	E	E'	E	E'	E	E'	E	E'	E	E'
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-606.612344	-606.739456	-607.352750	-607.475935	-606.616003	-606.738581	-606.562361	-606.697877	-606.825480	-606.962691
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.235021	-530.342536	-530.887115	-530.991369	-530.236453	-530.340446	-530.138415	-530.257471	-530.396521	-530.518943
H_2O	-76.359360	-76.380314	-76.446363	-76.466672	-76.359909	-76.379822	-76.405007	-76.421662	-76.406755	-76.422532
acrylonitrile	-170.635621	-170.676094	-170.884235	-170.923518	-170.642182	-170.681095	-170.735074	-170.776706	-170.716556	-170.763658
II	-700.903768	-701.050371	-701.804396	-701.946483	-700.909827	-701.051604	-700.900309	-701.060644	-701.148253	-701.315979
TS1-R1	-700.875720	-701.020870	-701.779393	-701.920386	-700.881590	-701.021448	-700.870832	-701.029062	-701.119276	-701.283369
I5-R1	-700.941077	-701.085685	-701.839106	-701.979663	-700.953977	-701.093698	-700.944069	-701.101524	-701.186631	-701.350929

Table S2. Relative DFT/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//DFT/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo), $\Delta E'$, electronic energies in kcal/mol of the most significant structures involved in the hydroxide intramolecular attack of the intramolecular mechanism with the DFT functionals PBE, TPSS, PBE0, BMK, and M06. B3LYP energies (see below in Table S3 for absolute electronic energies) are also given for comparison purposes.

Species	$\Delta E'$					
	B3LYP	PBE	TPSS	PBE0	BMK	M06
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acrylonitrile}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acrylonitrile}$	8.1	10.4	11.2	11.5	11.8	13.3
I1 + H_2O	-6.9	-9.5	-8.6	-7.4	-4.8	-7.6
TS1-R1 + H_2O	14.8	9.0	7.8	11.5	15.0	12.8
I5-R1 + H_2O	-25.4	-31.7	-29.4	-33.8	-30.5	-29.6

Comments on Tables S1 and S2

For the sake of full description of the methods, we mention here some structures and reaction steps collected in Figure 1 that will be described below in the Results and Discussion section. To check the reliability of our computational scheme (B3LYP/Basis II//B3LYP/Basis I), we focused our attention on the most relevant step along the intramolecular mechanism (R1), that is, the hydroxide nucleophilic attack, $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acrylonitrile} \rightarrow [\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acrylonitrile} \rightarrow \mathbf{I1} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \mathbf{TS1-R1} + \text{H}_2\text{O}$ and on the most stable species found on the potential energy surface. Therefore, we performed gas-phase DFT/Basis II//DFT/Basis I calculations on the above-mentioned species using the functionals PBE,⁴⁵ TPSS,⁴⁶ PBE0,⁴⁷ BMK,⁴⁸ and M06.⁴⁹ This choice ranges over different types of DFT techniques: a gradient generalized approximation (GGA) functional (PBE), a meta-GGA functional (TPSS), a hybrid-GGA functional (PBE0), and two meta-hybrid-GGA ones (BMK and M06), which have different percentages of the Hartree-Fock exchange (42% and 27%, respectively). Tables S1 and S2 in the Supporting Information collect all the electronic energy data obtained. As it can be seen in Table S2, B3LYP compared to the remaining functionals, overestimates the electronic energy barrier in the range 1.3-5.3 kcal/mol. It is important to note that all of the functionals render the same qualitative picture for the relative energy of the TS and **I5-R1** in electronic energy. Concerning the geometry, no significant discrepancies were found when replacing B3LYP by PBE, TPSS, PBE0, BMK, and M06.

Table S3. B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) and B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy (E and E', respectively), enthalpy (H), entropic contribution (-TS), and Gibbs energy both in gas phase and in solution (G and G_{solution}, respectively) of the critical structures involved in the [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺-catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide.^a

Species	E	E'	H ^b	-TS ^c	G ^b	G _{solution} ^d
[Cp ₂ Mo(OH)(OH ₂)] ⁺	-607.241512	-607.379699	-607.152008	-41.8	-607.218637	-607.307517
[Cp ₂ Mo(OH)] ⁺	-530.782915	-530.900876	-530.701965	-38.5	-530.763280	-530.850781
H ₂ O	-76.444643	-76.465915	-76.440268	-16.1	-76.465984	-76.476943
acrylonitrile	-170.853430	-170.898861	-170.841945	-23.6	-170.879536	-170.890714
I1	-701.660974	-701.823631	-701.566063	-47.9	-701.642383	-701.725767
TS1-R1	-701.628916	-701.789094	-701.532289	-47.2	-701.607560	-701.687609
I2-R1	-701.635089	-701.794499	-701.535855	-47.7	-701.611867	-701.696523
TS2-R1	-701.626102	-701.788144	-701.530464	-47.2	-701.605689	-701.690582
I3-R1	-701.663756	-701.824282	-701.564377	-48.0	-701.640890	-701.723077
I3-R1-WAT	-778.127052	-778.308654	-778.021530	-53.0	-778.106004	-778.185865
I3-R1-2WAT	-854.589923	-854.792242	-854.475389	-60.0	-854.570993	-854.650876
TS3-R1	-701.592114	-701.753634	-701.499405	-48.5	-701.576770	-701.604122
TS3-R1-WAT	-778.081861	-778.263767	-777.982721	-49.9	-778.062213	-778.153901
TS3-R1-2WAT	-854.551497	-854.754802	-854.445463	-53.4	-854.530574	-854.618250
I4-R1	-701.660117	-701.819427	-701.559139	-47.1	-701.634181	-701.723539
I4-R1-WAT	-778.112240	-778.289290	-778.000965	-52.2	-778.084075	-778.184303
I4-R1-2WAT	-854.576702	-854.777791	-854.461331	-60.3	-854.557438	-854.652080
TS4-R1	-701.650866	-701.810055	-701.551326	-45.8	-701.624242	-701.721133
I5-R1	-701.693923	-701.853172	-701.594066	-44.2	-701.664569	-701.747042
TS5-R1	-701.645303	-701.807944	-701.549308	-46.3	-701.623014	-701.713291
I6-R1	-701.652262	-701.815507	-701.555693	-47.9	-701.631960	-701.720139
I7-R1	-778.154480	-778.335552	-778.047895	-48.3	-778.124919	-778.205062
TS6-R1	-778.134205	-778.315789	-778.028152	-49.2	-778.106614	-778.190598
I8-R1	-778.141121	-778.322653	-778.034812	-48.4	-778.111902	-778.196428
TS7-R1	-778.128967	-778.310788	-778.023615	-52.3	-778.106931	-778.187480
TS2-R1a	-701.551619	-701.709864	-701.456247	-45.8	-701.529171	-701.615020
I5-R1b	-778.148542	-778.328455	-778.040125	-50.3	-778.120329	-778.203167
TS4-R1b	-778.116196	-778.294344	-778.006889	-49.2	-778.085225	-778.172879
I6-R1b	-778.122364	-778.302611	-778.013419	-49.9	-778.092919	-778.181124
TS5-R1b	-778.050007	-778.229159	-777.945936	-50.3	-778.026091	-778.114012
I7-R1b	-778.118508	-778.298506	-778.009578	-50.6	-778.090241	-778.183961
TS5-R1c	-778.061205	-778.239021	-777.955641	-48.3	-778.032636	-778.122832
I6-R1c	-778.097135	-778.275319	-777.987042	-48.4	-778.064219	-778.148097
TS6-R1c	-778.087902	-778.266286	-777.979636	-47.9	-778.055973	-778.141504
TS1-R2	-778.090329	-778.269949	-777.987614	-50.1	-778.067520	-778.151329
I2-R2	-778.101287	-778.281207	-777.993320	-50.5	-778.073750	-778.158413
TS1-R3	-778.029784	-778.209235	-777.927316	-50.5	-778.007814	-778.097917

I2-R3	-778.127917	-778.307572	-778.018230	-50.1	-778.098039	-778.181598
I2	-701.562265	-701.725176	-701.467936	-48.1	-701.544551	-701.642304
acrylamide	-247.335998	-247.400340	-247.313288	-26.9	-247.356117	-247.373403

^aAll the magnitudes are given in hartree except the entropic contribution, in kcal/mol. ^bH and G were computed by combining the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) thermal correction to enthalpy and Gibbs energy in gas phase with the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy, respectively. ^cThe entropic contribution was evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory. ^dG_{solution} was calculated by combining the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) Gibbs energy in solution with the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy in solution.

Table S4. Relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) and B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy, enthalpy, entropy contribution, and Gibbs energy both in gas phase and in solution of the critical structures located for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide.^a

species	ΔE	$\Delta E'$	ΔH^b	$-T\Delta S^c$	ΔG^b	$\Delta G_{\text{solution}}^d$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acrylonitrile}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acrylonitrile}$	8.8	8.1	6.1	-12.8	-6.7	-12.7
I1 + H ₂ O	-6.7	-6.9	-7.8	1.4	-6.4	-2.8
TS1-R1 + H ₂ O	13.4	14.8	13.4	2.0	15.4	21.1
I2-R1 + H ₂ O	9.5	11.4	11.2	1.6	12.8	15.5
TS2-R1 + H ₂ O	15.2	15.4	14.6	2.0	16.6	19.3
I3-R1 + H ₂ O	-8.4	-7.3	-6.7	1.2	-5.5	-1.1
TS3-R1 + H ₂ O	36.5	37.0	34.1	0.7	34.8	35.9
I4-R1 + H ₂ O	-6.2	-4.3	-3.4	2.1	-1.3	-1.4
TS4-R1 + H ₂ O	-0.4	1.6	1.5	3.5	5.0	0.1
I5-R1 + H ₂ O	-27.4	-25.4	-25.3	5.0	-20.3	-16.2
TS5-R1 + H ₂ O	3.1	2.9	2.8	3.0	5.8	5.0
I6-R1 + H ₂ O	-1.2	-1.8	-1.3	1.4	0.1	0.7
I7-R1	-37.4	-35.8	-33.8	17.0	-16.8	4.3
TS6-R1	-24.6	-23.4	-21.5	16.2	-5.3	4.8
I8-R1	-29.0	-27.7	-25.6	17.0	-8.6	1.1
TS7-R1	-21.4	-20.2	-18.6	13.1	-5.5	6.7
TS2-R1a + H ₂ O	61.9	64.5	61.1	3.5	64.6	66.7
I5-R1b	-33.6	-31.3	-29.0	15.1	-13.9	-3.1
TS4-R1b	-13.3	-9.9	-8.1	16.2	8.1	15.9
I6-R1b	-17.2	-15.1	-12.2	15.5	3.3	10.7
TS5-R1b	28.2	31.0	30.1	15.1	45.2	52.8
I7-R1b	-14.8	-12.5	-9.8	14.8	5.0	9.0
TS5-R1c	21.2	24.8	24.0	17.1	41.1	47.3
I6-R1c	-1.4	2.0	4.3	17.0	21.3	31.5
TS6-R1c	4.4	7.7	9.0	17.5	26.5	35.6
TS1-R2	2.9	5.4	4.0	15.3	19.3	29.4
I2-R2	-4.0	-1.7	0.4	14.9	15.3	25.0
TS1-R3	40.9	43.5	41.8	14.9	56.7	62.9
I2-R3	-20.7	-18.2	-15.2	-15.3	0.1	10.4
I2 + H ₂ O	55.2	54.9	53.8	1.2	55.0	49.6
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{acrylamide}$	-15.0	-14.2	-13.4	0.1	-13.3	-16.3

^aAll the values are given in kcal/mol. ^b ΔH and ΔG were computed by combining the relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) thermal correction to enthalpy and Gibbs energy in gas phase with the relative B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy, respectively. ^cThe entropic contribution was evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory. ^d $\Delta G_{\text{solution}}$ was calculated by combining the relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) Gibbs energy in solution with the relative B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy in solution.

Table S5. Gibbs energy both in the gas-phase and in solution (G and G_{solution} , respectively), and Gibbs energy of solvation ($\Delta G_{\text{solvation}}$) of the critical structures involved in the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide.

Species	$G^{\text{a,b}}$	$\Delta G_{\text{solvation}}^{\text{c}}$	$G_{\text{solution}}^{\text{d}}$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-607.218637	-0.086378	-607.305015
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.763280	-0.087417	-530.850696
H_2O	-76.465984	-0.006761	-76.472745
acrylonitrile	-170.879536	-0.007756	-170.887292
I1	-701.642383	-0.080660	-701.723043
TS1-R1	-701.607560	-0.079349	-701.686908
I2-R1	-701.611867	-0.085292	-701.697176
TS2-R1	-701.605689	-0.082777	-701.688466
I3-R1	-701.640890	-0.079294	-701.720184
I3-R1-WAT	-778.106004	-0.079639	-778.185643
I3-R1-2WAT	-854.570993	-0.079552	-854.650545
TS3-R1	-701.576770	-0.086460	-701.663230
TS3-R1-WAT	-778.062213	-0.086606	-778.148819
TS3-R1-2WAT	-854.530574	-0.088073	-854.618647
I4-R1	-701.634181	-0.087938	-701.722119
I4-R1-WAT	-778.084075	-0.086064	-778.170138
I4-R1-2WAT	-854.557438	-0.083693	-854.641131
TS4-R1	-701.624242	-0.091365	-701.715607
I5-R1	-701.664569	-0.078897	-701.743466
TS5-R1	-701.623014	-0.084445	-701.707459
I6-R1	-701.631960	-0.084217	-701.716176
I7-R1	-778.124919	-0.077131	-778.202050
TS6-R1	-778.106614	-0.081943	-778.188557
I8-R1	-778.111902	-0.079853	-778.191756
TS7-R1	-778.106931	-0.080227	-778.187158
TS2-R1a	-701.529171	-0.085144	-701.614314
I5-R1b	-778.120329	-0.080998	-778.201327
TS4-R1b	-778.085225	-0.084933	-778.170157
I6-R1b	-778.092919	-0.086577	-778.179496
TS5-R1b	-778.026091	-0.086660	-778.112751
I7-R1b	-778.090241	-0.093611	-778.183852
TS5-R1c	-778.032636	-0.085933	-778.118569
I6-R1c	-778.064219	-0.081524	-778.145742
TS6-R1c	-778.055973	-0.085569	-778.141542
TS1-R2	-778.067520	-0.080480	-778.148000
I2-R2	-778.073750	-0.083957	-778.157708
TS1-R3	-778.007814	-0.084100	-778.091913
I2-R3	-778.098058	-0.082519	-778.180558
I2	-701.544551	-0.095575	-701.640125

acrylamide -247.356117 -0.011211 -247.367328

^aAll the magnitudes are given in hartree. ^bG values were calculated as explained in Table S1. ^c $\Delta G_{\text{solvation}}$ values were computed by performing PCM(Bondi)-B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo) on the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP) gas-phase optimized geometries. ^d $G_{\text{solution}} = G + \Delta G_{\text{solvation}}$.

Table S6. Relative Gibbs energy in solution of the critical structures located for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide calculated at the PCM(Bondi)-B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo)^a and PCM(Bondi)-B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//PCM(Bondi)-B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo)^b levels of theory.

species	$\Delta G_{\text{solution}}^{(\text{rec})\text{a}}$	$\Delta G_{\text{solution}}^{\text{b}}$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{acrylonitrile}$	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{acrylonitrile}$	-11.6	-12.7
I1 + H ₂ O	-2.2	-2.8
TS1-R1 + H ₂ O	20.5	21.1
I2-R1 + H ₂ O	14.0	15.5
TS2-R1 + H ₂ O	19.5	19.3
I3-R1 + H ₂ O	-0.4	-1.0
TS3-R1 + H ₂ O	35.3	35.9
I4-R + H ₂ O	-1.6	-1.4
TS4-R1 + H ₂ O	2.5	0.1
I5-R1 + H ₂ O	-15.0	-16.2
TS5-R1 + H ₂ O	7.6	5.0
I6-R1 + H ₂ O	2.1	0.7
I7-R1	-6.1	-4.3
TS6-R1	2.4	4.8
I8-R1	0.3	1.1
TS7-R1	3.2	6.7
TS2-R1a + H ₂ O	66.0	66.7
I5-R1b	-5.7	-3.1
TS4-R1b	13.9	15.9
I6-R1b	8.0	10.7
TS5-R1b	49.9	52.8
I7-R1b	5.3	9.0
TS5-R1c	46.3	47.3
I6-R1c	29.2	31.5
TS6-R1c	31.9	35.6
TS1-R2	27.8	29.4
I2-R2	21.7	25.0
TS1-R3	63.0	62.9
I2-R3	7.4	10.4
I2 + H ₂ O	49.8	49.6
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{acrylamide}$	-16.1	-16.3

Table S7. B3LYP/aug-cc-pVDZ and B3LYP/aug-cc-pVTZ//B3LYP/aug-cc-pVDZ electronic energies (E and E', respectively), B3LYP/aug-cc-pVDZ Gibbs energies in the gas-phase (G), PCM(Bondi)-B3LYP/aug-cc-pVTZ Gibbs energies of solvation ($\Delta G_{\text{solvation}}$), absolute and relative corrected Gibbs energies in the gas-phase (G^* and ΔG^* , respectively),^{a,b} PCM(Bondi)-B3LYP/aug-cc-pVTZ relative Gibbs energies of solvation ($\Delta\Delta G_{\text{solvation}}$), and relative Gibbs energies in solution ($\Delta G_{\text{solution}}$)^c of the species involved in the tautomerization processes shown in Figure 4.

Species	E (hartree)	E' (hartree)	G (hartree)	$\Delta G_{\text{solvation}}$ (kcal/mol)	G^* (hartree)	ΔG^* (kcal/mol)	$\Delta\Delta G_{\text{solvation}}$ (kcal/mol)	$\Delta G_{\text{solution}}$ (kcal/mol)
1 ACRY	-247.310947	-247.374347	-247.26034	-8.4	-247.323740	0.0	0.0	0.0
TS1 ACRY	-247.262417	-247.324668	-247.217339	-7.0	-247.279590	27.7	1.4	29.1
2 ACRY	-247.333778	-247.396948	-247.283663	-10.8	-247.346833	-14.5	-2.4	-16.9
TS2 ACRY	-247.229641	-247.290288	-247.185535	-12.1	-247.246182	48.7	-3.7	45.0
3 ACRY	-247.272556	-247.336907	-247.223687	-7.4	-247.288038	22.4	1.0	23.4
TS3 ACRY	-247.208627	-247.270392	-247.163937	-9.0	-247.225702	61.5	-0.6	60.9
4 ACRY	-247.311154	-247.374198	-247.261286	-9.3	-247.323944	-0.1	-0.9	-1.0
1 ACE	-209.227949	-209.283028	-209.181493	-9.0	-209.236572	0.0	0.0	0.0
TS1 ACE	-209.180047	-209.234799	-209.138944	-6.8	-209.193696	26.9	2.2	29.1
2 ACE	-209.251401	-209.305754	-209.206656	-11.6	-209.261009	-15.3	-2.6	-17.9
TS2 ACE	-209.147646	-209.202263	-209.106188	-9.0	-209.160805	47.5	0.0	47.5
3 ACE	-209.213081	-209.26832	-209.166641	-8.3	-209.221880	9.2	0.7	9.9
TS3 ACE	-209.124337	-209.178251	-209.083134	-6.3	-209.137048	62.5	2.7	65.2
4 ACE	-209.226827	-209.280573	-209.180416	-10.5	-209.234162	1.5	-1.5	0.0
1 3-HPN	-323.771444	-323.853821	-323.695837	-12.9	-323.778214	0.0	0.0	0.0
TS1 3-HPN	-323.724716	-323.804712	-323.654416	-10.0	-323.734412	27.5	2.9	30.4
2 3-HPN	-323.797038	-323.877542	-323.723326	-14.1	-323.803830	-16.1	-1.2	-17.3
TS2 3HPN	-323.687933	-323.768132	-323.617245	-15.0	-323.697444	50.7	-2.1	48.6
3 3-HPN	-323.764291	-323.846749	-323.687143	-10.1	-323.769601	5.4	2.8	8.2
TS3 3-HPN	-323.680829	-323.762513	-323.609205	-6.5	-323.690889	54.8	6.4	61.2
4 3-HPN	-323.777732	-323.860650	-323.699994	-11.1	-323.782912	-2.9	1.8	-1.1

^a $G^* = G - E + E'$. ^b $\Delta G^* = \Delta G - \Delta E + \Delta E'$. ^c $\Delta G_{\text{solution}} = \Delta G^* + \Delta\Delta G_{\text{solvation}}$

Table S8. Absolute B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) and B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energies (E and E', respectively), enthalpy (H), entropy contribution (-TS), and Gibbs energy both in gas phase and in solution (G and G_{solution}, respectively) of the species involved in the first step of the intramolecular nucleophilic attack mechanism located for the hydration of N≡C-R (R= lactonitrile, LAC, isobutyronitrile, ISO, acetonitrile, ACE, propionitrile, PRO, and 3-hydroxypropionitrile, 3-HPN) catalyzed by [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ at a pressure of 1 atm and a temperature of 316.15 K.^a

Species	E	E'	H ^b	-TS ^c	G ^b	G _{solution} ^d
[Cp ₂ Mo(OH)(OH ₂)] ⁺	-607.241512	-607.379699	-607.155101	-36.1	-607.212677	-607.301500
[Cp ₂ Mo(OH)] ⁺	-530.782915	-530.900876	-530.704574	-33.4	-530.757782	-530.845344
H ₂ O	-76.444643	-76.465915	-76.440680	-14.4	-76.463640	-76.474599
LAC	-247.310658	-247.375471	-247.310658	-24.0	-247.375471	-247.346355
ISO	-211.405931	-211.464638	-211.355280	-24.2	-211.393831	-211.405887
ACE	-132.770898	-132.808055	-132.758284	-19.3	-132.789024	-132.801661
PRO	-172.088050	-172.136067	-172.008197	-21.9	-172.043066	-172.103375
3-HPN	-247.315534	-247.380126	-247.293974	-24.1	-247.332305	-247.350232
I1_LAC	-778.119474	-778.119474	-777.835176	-45.4	-777.907589	-778.177232
TS1-R1_LAC	-778.089611	-778.089611	-777.806858	-42.7	-777.874971	-778.142797
I1_ISO	-742.215582	-742.391438	-742.083082	-47.5	-742.158782	-742.199256
TS1-R1_ISO	-742.182520	-742.355292	-742.048634	-43.6	-742.118074	-742.199256
I1_ACE	-663.577924	-663.732315	-663.484643	-39.7	-663.547915	-663.633829
TS1-R1_ACE	-663.545969	-663.697543	-663.450452	-38.8	-663.512207	-663.595330
I1_PRO	-702.896700	-703.061939	-702.617909	-43.8	-702.687638	-702.934721
TS1-R1_PRO	-702.863843	-703.026081	-702.586638	-41.4	-702.652555	-702.896512
I1_3-HPN	-778.122848	-778.304691	-778.019755	-45.9	-778.092846	-778.393342
TS1-R1_3HPN	-778.090738	-778.269805	-777.986509	-43.5	-778.055826	-778.143821

^aAll the magnitudes are given in hartree except the entropic contribution, in kcal/mol. ^bH and G were computed by combining the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) thermal correction to enthalpy and Gibb energy in gas phase with the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy, respectively. ^cThe entropic contribution was evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory. ^dG_{solution} was calculated by combining the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) Gibbs energy in solution with the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy in solution.

Table S9. Relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) and B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energies (ΔE and $\Delta E'$, respectively), enthalpy (ΔH), entropy contribution ($-T\Delta S$), and Gibbs energy both in gas phase and in solution (ΔG and $\Delta G_{\text{solution}}$, respectively) of the species involved in the first step of the intramolecular nucleophilic attack mechanism located for the hydration of $\text{N}\equiv\text{C-R}$ (R= lactonitrile, LAC, isobutyronitrile, ISO, acetonitrile, ACE, propionitrile, PRO, and 3-hydroxypropionitrile, 3-HPN) catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ at a pressure of 1 atm and a temperature of 316.15 K.^a

Species	ΔE	$\Delta E'$	ΔH^b	$-T\Delta S^c$	ΔG^b	$\Delta G_{\text{solution}}^d$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{N}\equiv\text{C-R}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{N}\equiv\text{C-R}$	8.8	8.1	6.2	-11.7	-5.5	-11.6
I1_LAC + H₂O	-7.5	-7.5	-7.7	0.3	-7.4	-2.5
TS1-R1_LAC + H₂O	11.2	11.2	10.1	3.0	13.0	19.1
I1_ISO + H₂O	-8.0	-8.2	-8.4	-1.6	-10.0	-2.7
TS1-R1_ISO + H₂O	12.7	14.5	13.2	2.3	15.6	21.0
I1_ACE + H₂O	-6.4	-6.6	-7.5	1.3	-6.2	-3.3
TS1-R1_ACE + H₂O	13.7	15.2	14.0	2.3	16.2	20.9
I1_PRO + H₂O	-7.4	-7.6	-7.7	-0.2	-7.8	-2.8
TS1-R1_PRO + H₂O	13.2	14.9	12.0	2.2	14.2	21.2
I1_3-HPN + H₂O	-6.6	-6.8	-7.1	0.1	-7.2	-2.5
TS1-R1_3-HPN + H₂O	13.6	15.1	13.7	-2.3	16.0	20.9

^aAll the values are given in kcal/mol. ^b ΔH and ΔG were computed by combining the relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) thermal correction to enthalpy and Gibbs energy in gas phase with the relative B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy, respectively. ^cThe entropic contribution was evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory. ^d $\Delta G_{\text{solution}}$ was calculated by combining the relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) Gibbs energy in solution with the relative B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy in solution.

Table S10. B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the most relevant species involved in the hydroxide nucleophilic attack of the intramolecular mechanism for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$			H	-2.522843	1.061107	-1.607005	
C	2.238456	0.618766	-0.146655	H	-2.578707	1.499396	1.056642
C	1.888084	-0.233950	-1.255402	H	-1.721832	-0.731562	2.309607
C	1.545345	-1.492030	-0.700711	H	-1.114779	-2.546794	0.392279
C	1.683695	-1.423917	0.728293	H	-0.617851	2.782826	-0.166722
C	2.142123	-0.133062	1.059304				
Mo	0.000595	0.147060	0.027535	H_2O			
C	-1.664186	-0.872013	-1.248184	O	0.000000	0.000000	0.117817
C	-2.324996	0.224362	-0.615196	H	0.000000	0.764150	-0.471269
C	-2.299113	0.035271	0.784275	H	0.000000	-0.764150	-0.471269
C	-1.603861	-1.171761	1.069240	acrylonitrile			
C	-1.247049	-1.753846	-0.200439	C	1.613351	-0.357672	0.000002
H	2.541540	1.658745	-0.207432	H	1.457864	-1.436225	-0.000001
H	1.953488	0.005097	-2.311530	H	2.640435	0.005957	-0.000001
H	1.247990	-2.367006	-1.267306	H	0.754183	1.583474	0.000001
H	1.483755	-2.229184	1.428563	C	0.586435	0.504833	0.000004
H	2.321321	0.244953	2.059945	C	-0.784890	0.087896	-0.000001
H	-1.585108	-1.045260	-2.315921	N	-1.905980	-0.223364	-0.000005
H	-2.721495	1.097802	-1.122634				
H	-2.666969	0.744295	1.518017	II			
H	-1.469536	-1.620680	2.047609	C	-2.183212	-1.678977	0.194200
H	-0.802641	-2.732527	-0.332687	C	-1.063467	-2.265445	0.826424
O	-0.084038	1.719686	1.307612	C	0.007076	-2.297615	-0.096813
H	-0.102880	1.578170	2.259448	C	-0.446628	-1.778860	-1.360874
O	-0.234607	2.103985	-1.028147	C	-1.809929	-1.413330	-1.175431
H	-0.146482	2.692047	-0.243937	Mo	-0.511538	-0.000075	0.113993
H	0.320190	2.420731	-1.751478	C	-2.178452	1.679149	0.206148
				C	-1.819938	1.408890	-1.166589
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$			C	-0.458504	1.774272	-1.368093	
C	-1.449721	-1.531984	0.216658	C	0.008007	2.299118	-0.111684
C	-1.712417	-0.948544	-1.066510	C	-1.051840	2.269239	0.823495
C	-2.239961	0.350170	-0.835338	O	0.023951	0.000915	2.065573
C	-2.263424	0.581842	0.567122	N	1.629737	0.001537	0.082784
C	-1.759271	-0.574425	1.237195	C	2.785616	0.001835	0.174280
Mo	-0.001037	0.262449	-0.012570	C	4.202261	0.002524	0.342102
C	2.257318	0.416809	0.760570	C	5.052390	-0.002921	-0.697884
C	2.279596	0.449753	-0.656473	H	1.008686	-2.649835	0.122462
C	1.736397	-0.773909	-1.154122	H	0.111119	-1.765932	-2.290316
C	1.420514	-1.579866	-0.011466	H	-2.482257	-1.071475	-1.951209
C	1.697967	-0.826216	1.175181	H	-3.164032	-1.530243	0.633705
O	0.117390	2.158623	-0.117076	H	-0.992442	-2.536325	1.873872
H	2.583201	1.298352	-1.262253	H	0.089529	1.757824	-2.303255
H	1.678297	-1.073759	-2.194955	H	1.011767	2.652906	0.094999
H	1.065446	-2.602505	-0.044333	H	-0.969131	2.543992	1.869064
H	1.582430	-1.165215	2.199433	H	-3.154716	1.533190	0.656514
H	2.544232	1.232690	1.417624	H	-2.501175	1.064845	-1.933523
H	-1.595158	-1.428173	-2.032668				

H	4.706021	-0.008098	-1.730902
H	4.551215	0.007619	1.376083
H	6.128030	-0.002371	-0.527250
H	-0.718057	0.001691	2.682315

TS1-R1

C	-2.061882	-1.511287	0.853967
C	-0.864470	-2.252607	0.768341
C	-0.427344	-2.256909	-0.584338
C	-1.377456	-1.537720	-1.380520
C	-2.392993	-1.083572	-0.481038
Mo	-0.435713	0.010802	0.017844
C	-1.159887	1.860505	1.187967
C	-2.029345	1.659602	0.067521
C	-1.286909	1.869929	-1.147033
C	0.025150	2.244754	-0.772028
C	0.114479	2.220641	0.643861
O	1.169811	-0.412849	1.396022
N	1.468777	-0.190820	-0.989211
C	2.281548	-0.282547	-0.107051
C	3.646511	-0.385329	0.350737
C	4.672587	-0.001640	-0.425908
H	0.483281	-2.715651	-0.952818
H	-1.367085	-1.436737	-2.459811
H	-3.300911	-0.570242	-0.772868
H	-2.640996	-1.330293	1.753447
H	-0.311813	-2.660181	1.607807
H	-1.669171	1.810639	-2.160428
H	0.845830	2.434803	-1.455665
H	1.013913	2.430064	1.213763
H	-1.438173	1.849286	2.235896
H	-3.090406	1.452738	0.133121
H	4.518842	0.415222	-1.420872
H	3.793451	-0.804863	1.344318
H	5.698567	-0.107279	-0.075595
H	1.284755	0.154417	2.169691

I5-R1

C	-0.196041	2.285341	0.666361
C	-1.383479	1.736744	1.229594
C	-2.243301	1.407415	0.126696
C	-1.564362	1.710406	-1.103429
C	-0.306236	2.267908	-0.748473
Mo	-0.443846	-0.000088	0.009100
C	-1.421593	-1.734320	1.213032
C	-0.219750	-2.286682	0.689420
C	-0.283948	-2.267942	-0.728156
C	-1.531150	-1.709982	-1.124539
C	-2.247062	-1.404907	0.083189
H	0.670606	2.621634	1.224706
H	-1.627549	1.677608	2.284306
H	-3.268469	1.071536	0.211783
H	-1.960882	1.612282	-2.107872

H	0.470222	2.562673	-1.446715
H	-1.696331	-1.668502	2.259863
H	0.628601	-2.622349	1.275675
H	0.513230	-2.565951	-1.401116
H	-1.897472	-1.617156	-2.140802
H	-3.274047	-1.067748	0.134610
O	1.325215	0.003595	-1.228618
N	1.496376	-0.005514	0.922674
C	2.149839	-0.000229	-0.221320
C	3.597478	0.001662	-0.471178
C	4.530984	-0.002365	0.490312
H	3.871743	0.006800	-1.526633
H	1.971752	-0.007384	1.815967
H	5.591421	-0.000641	0.241939
H	4.284089	-0.007542	1.553257

Table S11. PBE/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the most relevant species involved in the hydroxide nucleophilic attack of the intramolecular mechanism for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$			H	-2.506587	1.224315	-1.484880	
C	2.219360	0.628555	-0.201311	H	-2.553042	1.406393	1.220991
C	1.820286	-0.254815	-1.282941	H	-1.664393	-0.935141	2.257068
C	1.495483	-1.504168	-0.667522	H	-1.092950	-2.584629	0.155158
C	1.675172	-1.390381	0.761813	H	-0.651594	2.750409	-0.196202
C	2.156334	-0.087244	1.033930	H_2O			
Mo	0.000569	0.137294	0.028584	O	0.000000	0.000000	0.119997
C	-1.624912	-0.863763	-1.277899	H	0.000000	0.765901	-0.479988
C	-2.300609	0.232581	-0.645882	H	0.000000	-0.765901	-0.479988
C	-2.280520	0.047899	0.759862	acrylonitrile			
C	-1.579742	-1.164632	1.058670	C	1.623080	-0.361155	0.000001
C	-1.219165	-1.753013	-0.217494	H	1.467695	-1.447204	0.000000
H	2.523982	1.674266	-0.297733	H	2.655412	0.009396	0.000003
H	1.878536	-0.055818	-2.355809	H	0.754682	1.590588	0.000003
H	1.197134	-2.406803	-1.203346	C	0.586040	0.503625	0.000001
H	1.492314	-2.175813	1.500387	C	-0.783315	0.088669	-0.000001
H	2.355934	0.330852	2.023528	N	-1.918946	-0.219945	-0.000002
H	-1.538039	-1.037748	-2.352858	II			
H	-2.691138	1.114855	-1.160309	C	-2.129505	-1.715466	-0.036887
H	-2.655282	0.766227	1.493137	C	-1.043468	-2.277265	0.680120
H	-1.464623	-1.621296	2.044576	C	0.118634	-2.212056	-0.139422
H	-0.785932	-2.745796	-0.344456	C	-0.246773	-1.654375	-1.428741
O	-0.074819	1.688068	1.346710	C	-1.642953	-1.360060	-1.355460
H	-0.132062	1.517654	2.301252	Mo	-0.499320	0.008952	0.125147
O	-0.252640	2.118412	-0.975079	C	-2.208003	1.549253	0.472715
H	-0.160332	2.642481	-0.128181	C	-1.978804	1.372230	-0.951037
H	0.405184	2.432657	-1.621110	C	-0.659731	1.838480	-1.270476
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$			C	-0.102673	2.347271	-0.038866	
C	-1.415478	-1.545828	0.079719	C	-1.053101	2.195649	1.001882
C	-1.673882	-0.837560	-1.152078	O	0.043143	-0.107700	2.072222
C	-2.220186	0.435143	-0.781632	N	1.583170	0.155290	0.010122
C	-2.244592	0.530803	0.639977	C	2.756559	0.226812	-0.014642
C	-1.714196	-0.679557	1.195999	C	4.166832	0.367448	-0.044094
Mo	-0.000946	0.255511	-0.017200	C	5.015235	-0.645774	-0.343412
C	2.234504	0.484659	0.718265	H	1.118507	-2.525928	0.167050
C	2.258840	0.389251	-0.699958	H	0.395850	-1.566606	-2.307132
C	1.696019	-0.872852	-1.089076	H	-2.253384	-0.992714	-2.181059
C	1.388250	-1.580863	0.130171	H	-3.157498	-1.614889	0.321775
C	1.655824	-0.715265	1.253431	H	-1.060230	-2.600297	1.723569
O	0.123535	2.160659	-0.143219	H	-0.200676	1.892887	-2.259883
H	2.563074	1.186681	-1.384871	H	0.900997	2.760749	0.082622
H	1.634430	-1.265127	-2.107069	H	-0.872528	2.427467	2.053870
H	1.044721	-2.613832	0.193766	H	-3.131327	1.330039	1.014838
H	1.558605	-0.967840	2.312079	H	-2.726170	1.026075	-1.665170
H	2.517000	1.367316	1.300220				
H	-1.588424	-1.232836	-2.167028				

H	4.659806	-1.652389	-0.594569
H	4.541325	1.369908	0.211103
H	6.097945	-0.475534	-0.334659
H	-0.722034	-0.173067	2.672754

TS1-R1

C	-1.952587	-1.491663	0.959044
C	-0.780646	-2.263524	0.711054
C	-0.503983	-2.253246	-0.684821
C	-1.509712	-1.475811	-1.355724
C	-2.427244	-1.032136	-0.331288
Mo	-0.448767	0.005103	0.013918
C	-1.180812	1.853417	1.132038
C	-1.992974	1.658891	-0.047385
C	-1.169285	1.826197	-1.225810
C	0.130854	2.194041	-0.768714
C	0.133058	2.196400	0.653426
O	1.102344	-0.403981	1.451367
N	1.436760	-0.283006	-0.977818
C	2.287985	-0.320958	-0.117163
C	3.641353	-0.374997	0.360789
C	4.671085	0.103801	-0.374397
H	0.363494	-2.712852	-1.164989
H	-1.615433	-1.350122	-2.435175
H	-3.376179	-0.528515	-0.515964
H	-2.438725	-1.346912	1.926535
H	-0.134851	-2.697936	1.477748
H	-1.493733	1.771896	-2.267310
H	1.002298	2.358848	-1.407696
H	1.009604	2.398426	1.275334
H	-1.524315	1.876655	2.168544
H	-3.071977	1.504725	-0.042274
H	4.518022	0.563515	-1.358977
H	3.788053	-0.835182	1.346075
H	5.699394	0.032442	0.000920
H	1.163923	0.241102	2.180143

I5-R1

C	-0.189952	2.265639	0.665037
C	-1.381107	1.703923	1.229992
C	-2.242347	1.375965	0.114191
C	-1.552696	1.676758	-1.121997
C	-0.293716	2.247159	-0.755511
Mo	-0.450154	0.000929	0.006754
C	-1.378104	-1.702625	1.231440
C	-0.186123	-2.262842	0.666483
C	-0.290366	-2.245736	-0.753907
C	-1.550382	-1.677668	-1.120458
C	-2.240216	-1.377134	0.115634
H	0.681652	2.604971	1.229856
H	-1.633709	1.653748	2.291224
H	-3.279151	1.049620	0.194392
H	-1.948720	1.585446	-2.135694

H	0.493482	2.542365	-1.454328
H	-1.630606	-1.652180	2.292678
H	0.686095	-2.600438	1.231416
H	0.497046	-2.540288	-1.452758
H	-1.946744	-1.587691	-2.134140
H	-3.277477	-1.052268	0.195901
O	1.316907	0.001883	-1.237996
N	1.474501	0.003494	0.928950
C	2.143108	0.000910	-0.215611
C	3.591114	-0.005187	-0.456821
C	4.525693	-0.008524	0.515661
H	3.874086	-0.006932	-1.518547
H	1.938812	0.001237	1.836690
H	5.594794	-0.013280	0.271260
H	4.270695	-0.006690	1.584920

Table S12. TPSS/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the most relevant species involved in the hydroxide nucleophilic attack of the intramolecular mechanism for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$			H	-2.502556	1.221625	-1.479932	
C	2.218706	0.628901	-0.194365	H	-2.548476	1.402357	1.218289
C	1.829804	-0.252337	-1.278599	H	-1.667684	-0.935497	2.249897
C	1.500472	-1.501178	-0.670591	H	-1.093055	-2.577745	0.154068
C	1.668591	-1.390353	0.759333	H	-0.641585	2.758707	-0.196518
C	2.145761	-0.088816	1.038269	H_2O			
Mo	0.000061	0.138364	0.026593	O	0.000000	0.000000	0.119910
C	-1.627883	-0.863550	-1.274282	H	0.000000	0.765618	-0.479642
C	-2.296677	0.233424	-0.639479	H	0.000000	-0.765618	-0.479642
C	-2.274690	0.045193	0.764991	acrylonitrile			
C	-1.579146	-1.168905	1.058103	C	1.620626	-0.360483	0.000001
C	-1.223022	-1.755281	-0.218195	H	1.465951	-1.441167	0.000000
H	2.520982	1.669896	-0.287787	H	2.648966	0.006016	0.000003
H	1.891110	-0.049915	-2.345188	H	0.753968	1.586252	0.000003
H	1.200669	-2.396856	-1.206688	C	0.586952	0.504977	0.000001
H	1.481849	-2.174516	1.490194	C	-0.783866	0.088773	-0.000001
H	2.338272	0.324441	2.025176	N	-1.915879	-0.221529	-0.000002
H	-1.544576	-1.035688	-2.344382	II			
H	-2.684427	1.113068	-1.148534	C	1.969034	1.821957	0.311597
H	-2.643057	0.758943	1.497665	C	0.765645	2.271706	0.918151
H	-1.459762	-1.624429	2.038069	C	-0.272207	2.224197	-0.046997
H	-0.785319	-2.740016	-0.348162	C	0.274575	1.788193	-1.312017
O	-0.077696	1.695827	1.338052	C	1.671997	1.566703	-1.086247
H	-0.120052	1.535889	2.294088	Mo	0.507167	0.008784	0.117673
O	-0.248161	2.106820	-0.972953	C	2.366179	-1.436954	0.103143
H	-0.151726	2.642744	-0.135684	C	1.917517	-1.186438	-1.254078
H	0.388829	2.421387	-1.637559	C	0.591883	-1.699437	-1.406502
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$			C	0.243327	-2.298108	-0.135125	
C	-1.419049	-1.545406	0.079384	C	1.339596	-2.165185	0.756737
C	-1.678736	-0.837662	-1.150426	O	-0.006570	-0.122915	2.074228
C	-2.218750	0.435388	-0.780995	N	-1.586622	-0.212022	0.053532
C	-2.242958	0.530599	0.640427	C	-2.750053	-0.349083	0.073852
C	-1.718647	-0.680589	1.194335	C	-4.156140	-0.554035	0.123536
Mo	-0.001099	0.254378	-0.017142	C	-5.042071	0.260803	-0.492199
C	2.231846	0.486749	0.717505	H	-1.315574	2.457272	0.148374
C	2.255989	0.390952	-0.700469	H	-0.249320	1.749355	-2.263246
C	1.700449	-0.872351	-1.087519	H	2.408043	1.331245	-1.847245
C	1.392206	-1.579123	0.130368	H	2.947671	1.771648	0.783321
C	1.660623	-0.714307	1.251901	H	0.627214	2.496863	1.972228
O	0.124684	2.159677	-0.143191	H	0.002830	-1.729473	-2.319014
H	2.557503	1.184260	-1.382427	H	-0.707894	-2.762872	0.109794
H	1.638377	-1.263360	-2.100129	H	1.335569	-2.466215	1.801060
H	1.045726	-2.605666	0.193837	H	3.339662	-1.184238	0.517445
H	1.563474	-0.965776	2.305201	H	2.520204	-0.751386	-2.044041
H	2.511878	1.365258	1.296398				
H	-1.592737	-1.230950	-2.160233				

H	-4.727824	1.122434	-1.083914
H	-4.482288	-1.413056	0.717218
H	-6.112958	0.073139	-0.401740
H	0.756876	-0.062109	2.675864

TS1-R1

C	-1.849727	-1.575037	0.927550
C	-0.646635	-2.268230	0.584347
C	-0.438901	-2.190742	-0.822343
C	-1.501905	-1.431071	-1.397818
C	-2.397619	-1.081912	-0.314021
Mo	-0.455463	0.023705	0.026790
C	-1.264000	1.888086	1.086373
C	-2.031350	1.655059	-0.109559
C	-1.168576	1.802963	-1.264658
C	0.109842	2.197307	-0.781084
C	0.060959	2.229057	0.640540
O	1.243576	-0.356858	1.415575
N	1.467893	-0.216022	-0.864076
C	2.154349	-0.281973	0.191358
C	3.578683	-0.359019	0.510766
C	4.535938	-0.150314	-0.416179
H	0.424393	-2.575384	-1.359506
H	-1.653326	-1.242261	-2.457268
H	-3.365969	-0.607368	-0.431834
H	-2.310195	-1.526976	1.910629
H	0.044380	-2.717257	1.294902
H	-1.458131	1.715528	-2.308786
H	0.997010	2.351149	-1.390433
H	0.906661	2.461862	1.286190
H	-1.640756	1.937481	2.104457
H	-3.100626	1.474263	-0.141536
H	4.282737	0.094033	-1.450137
H	3.838962	-0.611033	1.543084
H	5.592778	-0.229623	-0.155977
H	1.501298	0.241954	2.143322

I5-R1

C	0.190218	-2.261010	0.674159
C	1.385176	-1.705887	1.231797
C	2.241835	-1.381988	0.113748
C	1.545930	-1.679237	-1.117714
C	0.287048	-2.242463	-0.746119
Mo	0.449012	-0.000411	0.010725
C	1.386824	1.703558	1.232329
C	0.193288	2.260563	0.673365
C	0.291647	2.241892	-0.746832
C	1.549940	1.676587	-1.117006
C	2.244079	1.378226	0.115190
H	-0.676108	-2.593214	1.240743
H	1.641200	-1.654340	2.286646
H	3.272450	-1.052117	0.188857
H	1.936549	-1.589985	-2.127888
H	-0.500238	-2.533426	-1.437757
H	1.641751	1.651837	2.287432

H	-0.673082	2.594249	1.239007
H	-0.494441	2.534073	-1.439322
H	1.941405	1.586444	-2.126776
H	3.274058	1.046633	0.191435
O	-1.306040	0.001182	-1.235473
N	-1.482577	0.001042	0.927118
C	-2.144442	0.001827	-0.220923
C	-3.589498	0.003255	-0.479501
C	-4.532114	0.004076	0.482888
H	-3.859184	0.003636	-1.538591
H	-1.954454	0.001443	1.828212
H	-5.593790	0.005142	0.230101
H	-4.287845	0.003725	1.549125

Table S13. PBE0/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the most relevant species involved in the hydroxide nucleophilic attack of the intramolecular mechanism for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$			H	-2.483200	1.214020	-1.482634	
C	2.203858	0.610324	-0.199770	H	-2.529072	1.409281	1.205162
C	1.825982	-0.277394	-1.267126	H	-1.660002	-0.915721	2.243788
C	1.487903	-1.508515	-0.654941	H	-1.094592	-2.563811	0.167504
C	1.650572	-1.385835	0.764362	H	-0.631409	2.739285	-0.195051
C	2.123637	-0.089886	1.032725				
Mo	0.000286	0.138720	0.021768	H_2O			
C	-1.631811	-0.897876	-1.221587	O	0.000000	0.000000	0.117743
C	-2.284435	0.221260	-0.631849	H	0.000000	0.760376	-0.470972
C	-2.255346	0.088863	0.769815	H	0.000000	-0.760376	-0.470972
C	-1.571641	-1.111118	1.102523				
C	-1.226361	-1.742681	-0.141772	acrylonitrile			
H	2.504987	1.648419	-0.301922	C	1.607864	-0.356165	0.000000
H	1.876430	-0.082628	-2.333636	H	1.447608	-1.433965	0.000000
H	1.180197	-2.403759	-1.183763	H	2.635310	0.006104	0.000004
H	1.454312	-2.159477	1.501120	H	0.751540	1.584912	0.000004
H	2.312811	0.330941	2.014802	C	0.585097	0.506269	0.000000
H	-1.548130	-1.107885	-2.282864	C	-0.781505	0.087432	0.000000
H	-2.667254	1.081893	-1.171855	N	-1.900457	-0.226037	-0.000001
H	-2.610832	0.833047	1.474910				
H	-1.441936	-1.524107	2.097680	II			
H	-0.791721	-2.730767	-0.235751	C	-2.157756	-1.644067	0.210324
O	-0.061842	1.719814	1.279134	C	-1.028963	-2.228558	0.822821
H	-0.086706	1.585810	2.228774	C	0.024446	-2.258220	-0.113248
O	-0.232569	2.063517	-1.036750	C	-0.443233	-1.735465	-1.366010
H	-0.133015	2.633710	-0.240164	C	-1.804764	-1.379231	-1.161177
H	0.360005	2.359071	-1.734940	Mo	-0.515058	-0.000241	0.103990
				C	-2.151269	1.645793	0.220000
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$				C	-1.812698	1.375247	-1.154069
C	-1.417848	-1.533165	0.086864	C	-0.452714	1.729469	-1.374351
C	-1.676598	-0.837886	-1.137435	C	0.027714	2.258275	-0.129448
C	-2.205217	0.432150	-0.779692	C	-1.015339	2.232595	0.817908
C	-2.229013	0.534795	0.632474	O	0.005013	0.001121	2.049240
C	-1.716193	-0.669121	1.188501	N	1.601128	0.000174	0.090286
Mo	0.000145	0.250805	-0.016734	C	2.754365	-0.000067	0.192225
C	2.218804	0.483747	0.715847	C	4.165678	0.000027	0.367705
C	2.242681	0.395650	-0.694124	C	5.013617	0.002956	-0.670195
C	1.697982	-0.860576	-1.083608	H	1.031964	-2.602333	0.094756
C	1.389179	-1.566990	0.121744	H	0.102835	-1.718543	-2.302880
C	1.658503	-0.715296	1.239450	H	-2.490270	-1.044634	-1.929130
O	0.117471	2.136207	-0.141496	H	-3.132865	-1.499560	0.664876
H	2.537930	1.193051	-1.370844	H	-0.938355	-2.494808	1.870438
H	1.630955	-1.243876	-2.096766	H	0.084087	1.707743	-2.316467
H	1.045103	-2.592503	0.179665	H	1.037573	2.602856	0.066184
H	1.554846	-0.969118	2.289585	H	-0.913311	2.503148	1.863358
H	2.492932	1.359572	1.297894	H	-3.122087	1.505654	0.684920
H	-1.583030	-1.233473	-2.143627	H	-2.507118	1.038798	-1.913111

H	4.664994	0.005248	-1.702699
H	4.511030	-0.002217	1.402933
H	6.089457	0.003184	-0.499200
H	-0.748019	0.002852	2.647610

TS1-R1

C	-2.002079	-1.466303	0.908945
C	-0.829767	-2.233852	0.743277
C	-0.475295	-2.237367	-0.625914
C	-1.444399	-1.484987	-1.358349
C	-2.401765	-1.027394	-0.400620
Mo	-0.439190	0.001938	0.014206
C	-1.122047	1.835157	1.158714
C	-1.986766	1.649634	0.034632
C	-1.233730	1.825390	-1.173980
C	0.080403	2.176946	-0.792278
C	0.159767	2.165918	0.619158
O	1.117771	-0.410362	1.396557
N	1.441342	-0.258801	-0.997200
C	2.271798	-0.307102	-0.138760
C	3.614315	-0.363117	0.365472
C	4.638620	0.110109	-0.357365
H	0.410923	-2.699929	-1.047954
H	-1.490166	-1.372618	-2.436041
H	-3.321724	-0.508409	-0.640384
H	-2.528713	-1.292039	1.841833
H	-0.231658	-2.652481	1.545801
H	-1.608874	1.762515	-2.190236
H	0.911184	2.336363	-1.472661
H	1.063974	2.349409	1.191342
H	-1.408660	1.842073	2.204956
H	-3.054172	1.476208	0.097060
H	4.490782	0.565512	-1.336501
H	3.744510	-0.822425	1.343823
H	5.658067	0.040556	0.020640
H	1.164612	0.130164	2.192036

I5-R1

C	-0.180603	2.245753	0.662267
C	-1.363863	1.697654	1.229143
C	-2.226075	1.375183	0.129868
C	-1.550606	1.672178	-1.100258
C	-0.294326	2.228765	-0.747514
Mo	-0.445134	-0.000086	0.008124
C	-1.401849	-1.695248	1.212717
C	-0.204121	-2.247214	0.685580
C	-0.271703	-2.228797	-0.727075
C	-1.517045	-1.671556	-1.121489
C	-2.229703	-1.372615	0.086349
H	0.690948	2.575916	1.217711
H	-1.604522	1.638721	2.285094
H	-3.253547	1.045828	0.218115
H	-1.948739	1.574307	-2.104555
H	0.483966	2.515613	-1.447906
H	-1.673060	-1.629305	2.260915

H	0.649084	-2.576878	1.269214
H	0.527569	-2.518866	-1.401958
H	-1.884889	-1.579198	-2.137697
H	-3.259172	-1.042080	0.140157
O	1.302849	0.003673	-1.226701
N	1.473874	-0.005557	0.916856
C	2.123320	-0.000169	-0.224174
C	3.566919	0.001719	-0.470982
C	4.490938	-0.002618	0.495412
H	3.846211	0.007160	-1.525218
H	1.946732	-0.007351	1.809656
H	5.553491	-0.000843	0.255554
H	4.233931	-0.008109	1.556280

Table S14. BMK/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the most relevant species involved in the hydroxide nucleophilic attack of the intramolecular mechanism for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$			H	-2.436804	0.980828	-1.704474	
C	2.208636	0.616038	-0.049640	H	-2.551447	1.547986	0.945277
C	1.934651	-0.179565	-1.222345	H	-1.757169	-0.637585	2.330844
C	1.551390	-1.462715	-0.767002	H	-1.104723	-2.543015	0.513369
C	1.610210	-1.477816	0.672839	H	-0.603212	2.775221	-0.042042
C	2.042624	-0.206430	1.112689	water			
Mo	0.000356	0.132618	0.022228	O	0.000000	0.000000	0.109424
C	-1.663415	-0.895495	-1.200758	H	0.000000	0.763042	-0.473731
C	-2.284873	0.220159	-0.552522	H	0.000000	-0.763042	-0.473731
C	-2.233901	0.031487	0.851677	acrylonitrile			
C	-1.548431	-1.183602	1.124181	C	1.612590	-0.358427	0.000004
C	-1.211213	-1.765987	-0.154499	H	1.442639	-1.437251	0.000001
H	2.494209	1.665102	-0.035539	H	2.643244	0.001991	0.000002
H	2.019053	0.130866	-2.261364	H	0.753365	1.593530	0.000003
H	1.259694	-2.296617	-1.400685	C	0.592192	0.512642	0.000004
H	1.362021	-2.322979	1.312061	C	-0.785885	0.083514	0.000001
H	2.168203	0.112315	2.144399	N	-1.899432	-0.233129	-0.000002
H	-1.600900	-1.071070	-2.271775	II			
H	-2.677526	1.102220	-1.053224	C	-2.198255	-1.646092	0.198818
H	-2.571866	0.751957	1.592039	C	-1.068543	-2.219204	0.828961
H	-1.368625	-1.619800	2.104053	C	-0.004521	-2.266542	-0.110150
H	-0.750759	-2.739637	-0.293526	C	-0.470854	-1.769562	-1.378284
O	-0.094623	1.761380	1.223515	C	-1.833488	-1.393790	-1.179824
H	-0.108066	1.677633	2.177534	Mo	-0.539564	-0.003300	0.096043
O	-0.212369	2.061733	-1.144347	C	-2.183199	1.651733	0.204856
H	-0.137326	2.695147	-0.404465	C	-1.832220	1.386764	-1.175179
H	0.296831	2.362248	-1.902022	C	-0.468993	1.753057	-1.388857
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$			C	0.011599	2.255153	-0.128362	
C	-1.444557	-1.538194	0.280450	C	-1.043739	2.221694	0.820846
C	-1.675787	-1.013208	-1.038552	O	0.019655	-0.001585	2.036511
C	-2.185760	0.302415	-0.890159	N	1.639608	-0.008786	0.080299
C	-2.236876	0.601883	0.507120	C	2.788351	-0.005466	0.182951
C	-1.781462	-0.534994	1.248599	C	4.214059	0.000409	0.363079
Mo	0.001203	0.245568	0.001685	C	5.054728	0.018450	-0.684863
C	2.233078	0.393208	0.746698	H	1.004864	-2.603022	0.110906
C	2.247633	0.469715	-0.676040	H	0.085128	-1.749302	-2.311679
C	1.706936	-0.741367	-1.206723	H	-2.510974	-1.050153	-1.953443
C	1.385468	-1.578378	-0.081825	H	-3.175311	-1.482599	0.647413
C	1.689412	-0.867317	1.130735	H	-0.980849	-2.468996	1.882763
O	0.129123	2.153384	-0.024347	H	0.078467	1.723700	-2.327026
H	2.532479	1.346485	-1.255478	H	1.024904	2.587356	0.080700
H	1.621287	-1.004586	-2.258450	H	-0.944452	2.477792	1.872106
H	1.018654	-2.598159	-0.145783	H	-3.157446	1.499175	0.663319
H	1.574880	-1.235137	2.147981	H	-2.520321	1.044093	-1.939742
H	2.513390	1.197997	1.424585				
H	-1.514746	-1.536676	-1.978841				

H	4.695113	0.028011	-1.716197
H	4.554929	-0.009368	1.401226
H	6.134111	0.023756	-0.519389
H	-0.692026	0.002179	2.680070

TS1-R1

C	-2.086240	-1.458080	0.806573
C	-0.892438	-2.209485	0.765324
C	-0.417261	-2.238346	-0.579354
C	-1.351179	-1.539747	-1.418093
C	-2.375213	-1.044836	-0.549013
Mo	-0.442885	0.008662	0.002697
C	-1.064740	1.850670	1.220555
C	-2.024442	1.649183	0.178552
C	-1.386217	1.852840	-1.099200
C	-0.037421	2.188765	-0.844421
C	0.174869	2.166629	0.566789
O	1.134849	-0.415441	1.377226
N	1.487770	-0.184518	-1.008282
C	2.282178	-0.272791	-0.123095
C	3.635761	-0.356601	0.395835
C	4.672281	0.025323	-0.368451
H	0.510864	-2.696273	-0.911797
H	-1.300311	-1.435707	-2.498766
H	-3.260802	-0.503928	-0.870148
H	-2.684476	-1.246502	1.690126
H	-0.354792	-2.596419	1.627003
H	-1.853631	1.772752	-2.078079
H	0.730001	2.346434	-1.598824
H	1.130871	2.338889	1.055327
H	-1.252175	1.821238	2.290981
H	-3.075862	1.422745	0.333318
H	4.526816	0.415140	-1.378628
H	3.748842	-0.753943	1.404283
H	5.693969	-0.055639	0.008526
H	1.211263	0.051261	2.214263

I5-R1

C	-0.215566	2.240575	0.729389
C	-1.438327	1.712264	1.231859
C	-2.248617	1.394293	0.084430
C	-1.516417	1.705981	-1.114997
C	-0.258680	2.230533	-0.694302
Mo	-0.461307	-0.000261	0.017239
C	-1.439159	-1.710757	1.233755
C	-0.217505	-2.240813	0.730227
C	-0.262141	-2.231673	-0.693408
C	-1.519613	-1.705782	-1.113045
C	-2.250236	-1.392450	0.087068
H	0.635886	2.548677	1.330262
H	-1.725301	1.626485	2.276730
H	-3.278924	1.057370	0.120640
H	-1.867516	1.614350	-2.139456
H	0.560115	2.507824	-1.353940
H	-1.724931	-1.624157	2.278886

H	0.634205	-2.549605	1.330385
H	0.555692	-2.510217	-1.353725
H	-1.871666	-1.614257	-2.137193
H	-3.280099	-1.054262	0.124162
O	1.289517	-0.001365	-1.231437
N	1.497760	-0.000510	0.910714
C	2.120795	-0.001002	-0.248015
C	3.573863	-0.001098	-0.523247
C	4.512887	-0.000818	0.433450
H	3.832948	-0.001453	-1.584622
H	1.999806	-0.000104	1.789276
H	5.573933	-0.000931	0.175622
H	4.266990	-0.000493	1.499031

Table S15. M06/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the most relevant species involved in the hydroxide nucleophilic attack of the intramolecular mechanism for the acrylonitrile hydration to acrylamide catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$			H	-2.463432	0.938257	-1.702111	
C	2.201246	0.614456	-0.087089	H	-2.541015	1.558314	0.922226
C	1.889960	-0.183224	-1.242158	H	-1.709118	-0.589260	2.338050
C	1.536394	-1.461928	-0.764442	H	-1.070661	-2.517599	0.554483
C	1.630671	-1.463967	0.661986	H	-0.611221	2.775824	-0.122011
C	2.069781	-0.194267	1.076543	H ₂ O			
Mo	0.005290	0.140378	0.025776	O	0.000000	0.000000	0.111936
C	-1.627817	-0.912139	-1.205149	H	0.000000	0.761109	-0.474987
C	-2.294731	0.194465	-0.605596	H	0.000000	-0.761109	-0.474987
C	-2.255848	0.054905	0.792731	acrylonitrile			
C	-1.548413	-1.133347	1.115186	C	1.606974	-0.354262	0.000003
C	-1.203896	-1.754979	-0.133402	H	1.441453	-1.432471	0.000001
H	2.483600	1.664126	-0.086036	H	2.637798	0.000043	0.000003
H	1.961609	0.113216	-2.285271	H	0.755948	1.588819	0.000003
H	1.226211	-2.300751	-1.381881	C	0.587820	0.509380	0.000003
H	1.391464	-2.300728	1.314814	C	-0.777166	0.086969	0.000000
H	2.216764	0.131643	2.102112	N	-1.894113	-0.235608	-0.000002
H	-1.547790	-1.117206	-2.269016	II			
H	-2.690504	1.054627	-1.139292	C	-2.269305	-1.559743	-0.153974
H	-2.612760	0.793510	1.504797	C	-1.440665	-1.996544	0.895965
H	-1.400446	-1.547079	2.109172	C	-0.140876	-2.212027	0.358007
H	-0.740407	-2.731403	-0.236805	C	-0.185763	-1.955590	-1.056137
O	-0.073196	1.730635	1.279096	C	-1.498546	-1.548311	-1.358081
H	-0.084444	1.598950	2.229928	Mo	-0.501968	0.002592	0.127323
O	-0.230627	2.068406	-1.064711	C	-2.116929	1.632345	0.312972
H	-0.143554	2.673716	-0.295587	C	-1.937982	1.265555	-1.067773
H	0.325428	2.367174	-1.792208	C	-0.623369	1.631177	-1.476793
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$			C	-0.018545	2.273974	-0.349957	
C	-1.423461	-1.521292	0.306888	C	-0.932913	2.294301	0.717211
C	-1.670576	-1.027088	-1.008995	O	0.103177	0.107670	2.053540
C	-2.198476	0.279095	-0.878060	N	1.639471	0.037000	0.046371
C	-2.228732	0.605087	0.500076	C	2.792504	0.030148	0.151310
C	-1.735297	-0.502472	1.255927	C	4.204328	0.031129	0.314587
Mo	-0.002697	0.259476	-0.012092	C	5.034976	-0.093944	-0.727096
C	2.225319	0.360616	0.771516	H	0.733962	-2.504969	0.931295
C	2.244381	0.479035	-0.634767	H	0.632254	-2.067075	-1.761913
C	1.695670	-0.706855	-1.206690	H	-1.856434	-1.250205	-2.340039
C	1.382737	-1.575630	-0.117104	H	-3.313578	-1.267959	-0.064709
C	1.660244	-0.898435	1.108140	H	-1.721993	-2.090469	1.940486
O	0.120290	2.149348	-0.082560	H	-0.194527	1.532819	-2.469899
H	2.536099	1.369153	-1.187267	H	1.000967	2.647313	-0.307115
H	1.631553	-0.942663	-2.265077	H	-0.710761	2.641569	1.721755
H	1.006188	-2.589009	-0.213883	H	-3.022881	1.516119	0.901905
H	1.526393	-1.292890	2.112330	H	-2.702791	0.825055	-1.700057
H	2.504346	1.139606	1.477268				
H	-1.517535	-1.564543	-1.941655				

H	4.668438	-0.202534	-1.748789
H	4.563703	0.140015	1.340067
H	6.114513	-0.090658	-0.578877
H	-0.614660	0.134799	2.693344

TS1-R1

C	-2.021292	-1.462276	0.807926
C	-0.863516	-2.256349	0.661592
C	-0.468869	-2.243363	-0.694354
C	-1.395720	-1.453747	-1.440402
C	-2.370641	-0.989909	-0.502243
Mo	-0.410804	-0.004247	-0.011637
C	-0.894980	1.882479	1.163081
C	-1.957522	1.698530	0.243154
C	-1.452008	1.829701	-1.089624
C	-0.080586	2.116455	-1.003924
C	0.280067	2.119648	0.373066
O	1.116701	-0.459859	1.424674
N	1.512294	-0.290263	-0.952119
C	2.275435	-0.340778	-0.025840
C	3.603213	-0.355760	0.522904
C	4.621623	0.170106	-0.166865
H	0.423413	-2.714032	-1.097977
H	-1.401134	-1.313589	-2.517271
H	-3.259555	-0.419268	-0.754060
H	-2.570051	-1.288618	1.729791
H	-0.298450	-2.702731	1.474782
H	-2.024492	1.712866	-2.006698
H	0.603062	2.219465	-1.842254
H	1.284946	2.284682	0.754361
H	-0.974204	1.905987	2.245998
H	-2.991419	1.498523	0.511468
H	4.470681	0.631320	-1.144545
H	3.727575	-0.824385	1.499478
H	5.637057	0.145139	0.228222
H	1.206179	0.118892	2.190746

I5-R1

C	-0.087717	2.229819	0.528511
C	-1.139239	1.695567	1.338364
C	-2.193929	1.356662	0.439923
C	-1.787311	1.662402	-0.900125
C	-0.498933	2.224790	-0.827550
Mo	-0.418701	-0.000263	0.014716
C	-1.711527	-1.678099	1.037110
C	-0.430704	-2.229215	0.853486
C	-0.130748	-2.210712	-0.533004
C	-1.254780	-1.685301	-1.246036
C	-2.231195	-1.364430	-0.260808
H	0.879568	2.567863	0.888984
H	-1.167149	1.651974	2.422733
H	-3.162913	0.963886	0.734454
H	-2.368031	1.505448	-1.805461
H	0.119373	2.502660	-1.677251

H	-2.217361	-1.532117	1.988417
H	0.248971	-2.531821	1.645319
H	0.810719	-2.517980	-0.979981
H	-1.364622	-1.616539	-2.323882
H	-3.222900	-0.971797	-0.466329
O	1.328316	0.091590	-1.234260
N	1.523801	-0.082213	0.905574
C	2.155863	0.017521	-0.243433
C	3.593940	0.050043	-0.506051
C	4.524453	-0.018244	0.448352
H	3.859567	0.135187	-1.561788
H	2.018040	-0.124872	1.788391
H	5.586705	0.008280	0.206588
H	4.274485	-0.103786	1.508670

6.2. A Theoretical Investigation on the Oxidation of Carbon Monoxide by an Aqueous Molybdocene

Elkin Tilvez, María I. Menéndez, and Ramón López

Eur. J. Inorg. Chem. **2012**, 4445-4453

A Theoretical Investigation on the Oxidation of Carbon Monoxide by an Aqueous Molybdocene

Elkin Tílvez,^[a] María I. Menéndez,^[a] and Ramón López*^[a]

Keywords: Oxidation / Carbon monoxide / Molybdenum / Density functional calculations / Solvent effects

Density functional calculations have been performed to rationalize the oxidation of carbon monoxide by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ ($\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) to give carbon dioxide and $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$. Our results show that the intramolecular nucleophilic mechanism is the most favored both in the gas phase and in water solution, which is in good agreement with experimental results. The rearrangement that takes place during the nucleophilic hydroxide attack with a simultaneous hydrogen migration to the molybdenum center is the rate-determining step in the gas phase with a Gibbs energy bar-

rier of $48.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. In water medium, however, this combined process takes place separately and passes through a new $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+$ -type intermediate. The inclusion of one explicit water molecule in the continuum solvent model computations plays a crucial role to make the nucleophilic hydroxide attack the rate-determining step in the overall reactive process with a Gibbs energy barrier in solution of $21.2 \text{ kcal mol}^{-1}$. Besides this, our results have allowed us to rationalize the relatively low conversion of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ that was experimentally found.

Introduction

Minimizing the use of volatile organic compounds (VOCs) in the chemical industry and promoting the use of less-polluting solvents are highly desirable goals of green chemistry.^[1–6] Over the past few years, the development of homogeneous metal-catalyzed reactions in aqueous media has attracted significant attention because of the potential environmental and economic benefits of replacing organic solvents with water.^[7,8] Indeed, water is an attractive solvent because it is abundant, inexpensive, and nontoxic. Besides these advantages, working with water-soluble organometallic catalysts can also give rise to easy workup procedures^[9] and the possibility of finding reactions that outperform their analogues – or are even unprecedented – in organic solvents.^[10,11] As a result, the discovery of new water-soluble organometallic catalysts and processes has become a very active research area.

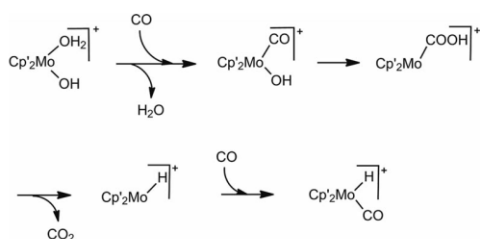
Numerous experimental studies^[12–26] have appeared in the literature that concern the use of aqueous molybdocenes for catalyzing a variety of important organic reactions such as nitrile hydration,^[12,13,15,17–19] H/D exchange,^[16,17] carbon monoxide oxidation,^[18] carboxylic^[15,18] and phosphate^[15,18,22,24–26] ester hydrolysis, and so on. In particular,

the oxidation of carbon monoxide is of considerable relevance on account of its implications in many important industrial applications such as combustion exhaust gas, the development of CO detection devices, fuel gas cleanup, or the improved efficiency of CO₂ lasers.^[27,28] It is also closely related to the water-gas shift reaction (WGS; $\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2$), which is utilized commercially for the synthesis of ammonia and petrochemicals.^[29–36]

An interesting experimental study has reported that the reaction of the complex $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ ($\text{Cp}' = \eta^5\text{-C}_3\text{H}_4\text{CH}_3$) with CO in aqueous solution takes place in a relatively facile way, with 30% conversion to the product complex $[\text{Cp}'_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$ in 1 h at 80 °C under CO (1 atm).^[18] Given the experimental mechanistic investigations on the WGS chemistry over ruthenium^[37] and cobalt–manganese^[32] catalysts, it has been proposed that the reaction mechanism for CO oxidation in the presence of aqueous molybdocenes consists of four steps (see Scheme 1): (1) CO coordination to the metal center; (2) nucleophilic attack of hydroxide (or water) to the coordinated CO; (3) decarboxylation of the newly formed carboxylic acid group to give the monohydride $[\text{Cp}'_2\text{MoH}]^+$; and (4) addition of a second CO molecule to the metal center to finally afford $[\text{Cp}'_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$.^[18] The nature of this complex has been confirmed by spectroscopic studies. As computational methods have proven to be useful for modeling catalytic reactions,^[38,39] a careful theoretical investigation on these oxidation processes can provide valuable insights into kinetics and the thermodynamics aspects of their mechanisms, which can help in controlling the evolution of the reaction and even in designing novel organometallic catalysts with better reactivities. Therefore, we present here a

[a] Departamento de Química Física y Analítica, Universidad de Oviedo, c/ Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Principado de Asturias, Spain
 Fax: +34-985103125
 E-mail: rlopez@uniovi.es
 Homepage: http://www.uniovi.es/mrq/Ingles/mrq_ramon
 Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejic.201200602>.

density functional theory study on the carbon monoxide oxidation to carbon dioxide performed by the complex $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ ($\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) (which lacks methyl groups at the cyclopentadienyl rings), which can be considered a good simplified model that exhibits the same reactive trend as the experimental catalyst.^[18]



Scheme 1. Proposed reaction mechanism for the carbon monoxide oxidation in the presence of an aqueous molybdocene complex.

Results and Discussion

An extensive exploration of the potential-energy hypersurface for the reaction of the aqueous molybdocene $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ with CO was carried out at the B3LYP/basis I level of theory both in the gas phase and in water solution (see Computational Details). First, we investigated the experimental mechanistic proposal shown in Scheme 1, which is commonly denoted as an intramolecular nucleophilic attack, wherein the hydroxide ligand is the nucleophile.^[18] As only the product complex in this scheme could be experimentally detected, we also explored the alternative mechanism of general base catalysis, in which an external water molecule, which directly interacts with the hydroxide ligand, acts as a nucleophile for the attack on the Mo-coordinated CO carbon atom. However, by taking into account experimental findings^[12,17,18] and our recent theoretical study on $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed nitrile hy-

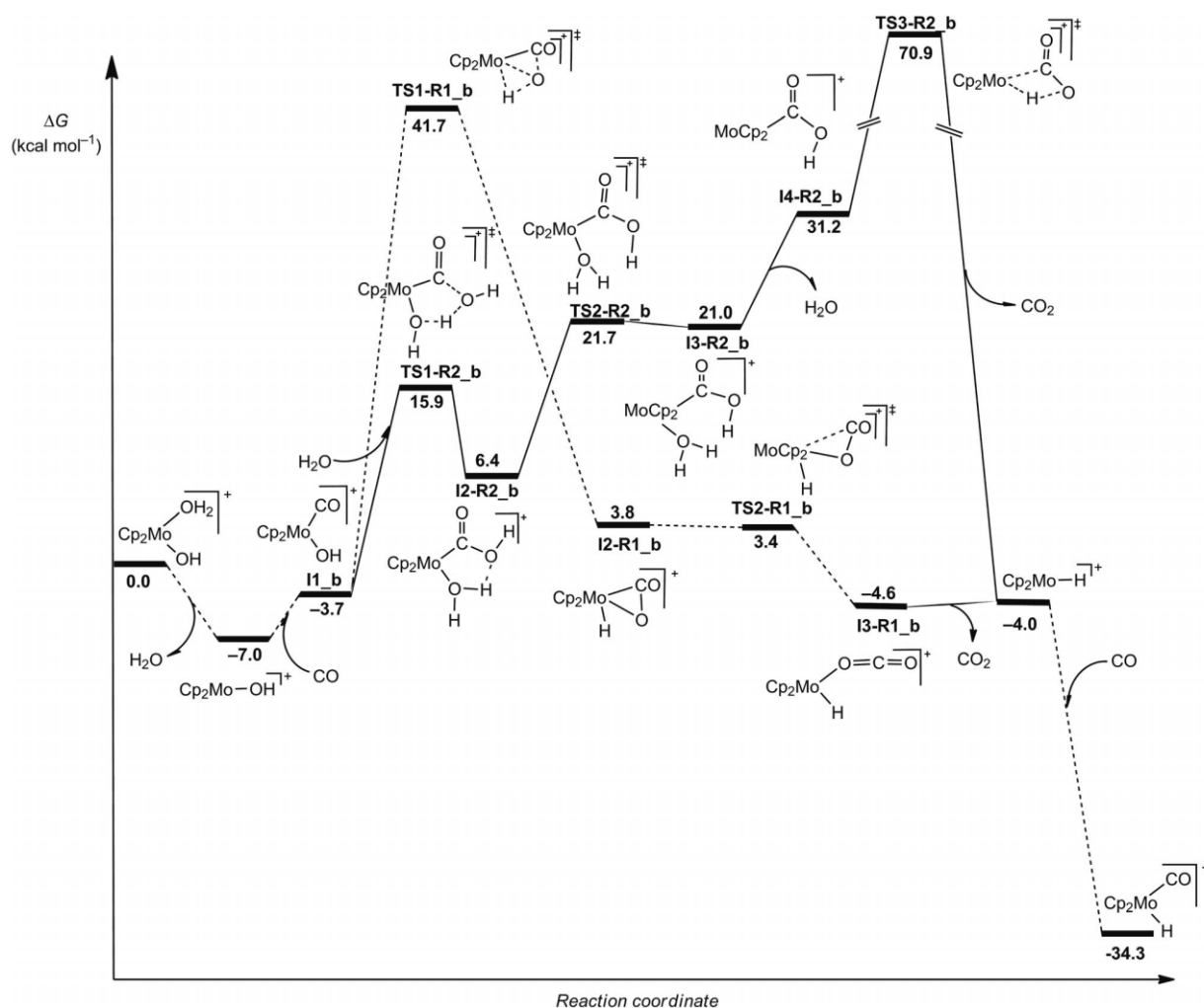


Figure 1. Gibbs energy profiles corresponding to the intramolecular nucleophilic mechanism (R1) and general base catalysis (R2) mechanisms found for the carbon monoxide oxidation by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ in the gas phase at the B3LYP//basis II//B3LYP//basis I level of theory.

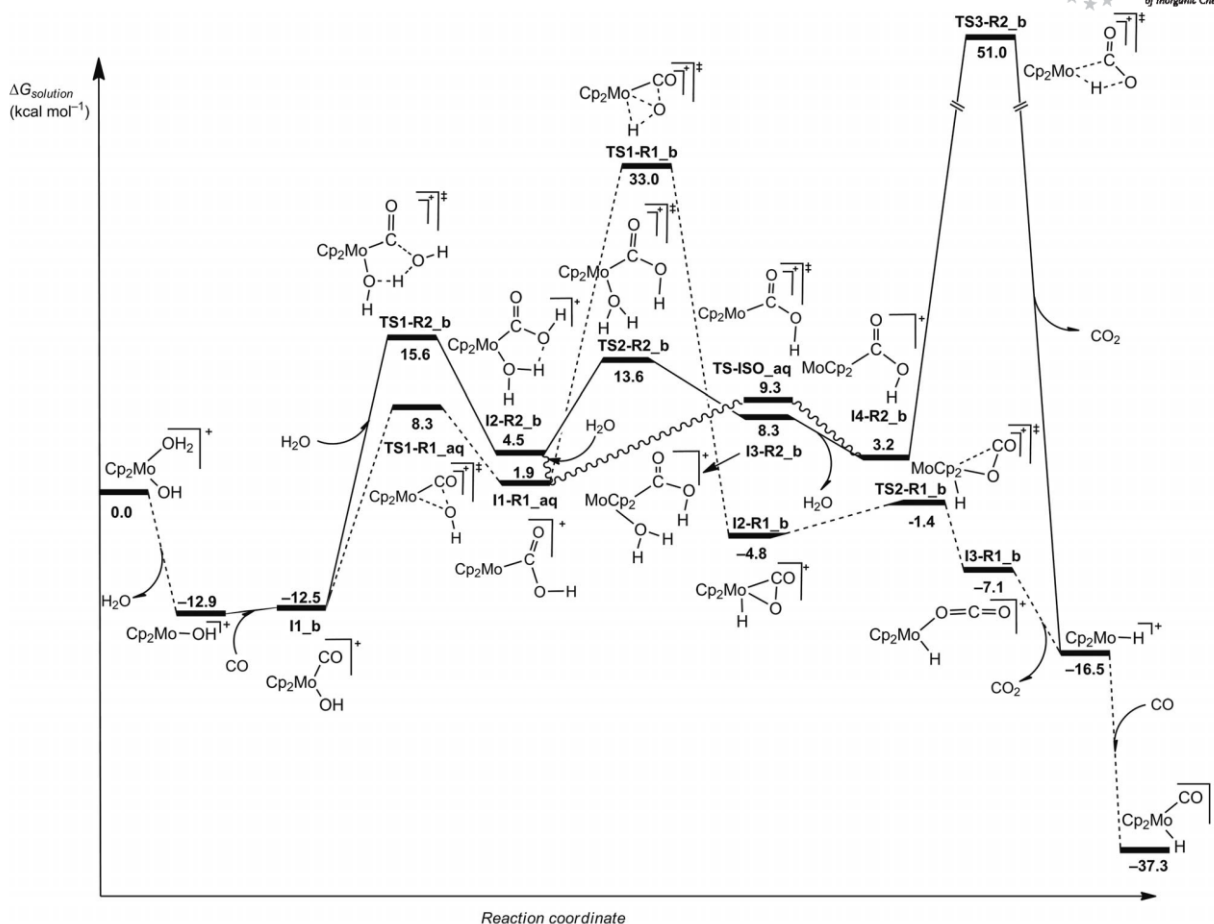


Figure 2. Gibbs energy profiles corresponding to the intramolecular nucleophilic mechanism (R1) and general base catalysis (R2) mechanisms found for the carbon monoxide oxidation by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ in water solution at the PCM-B3LYP//basis II/PCM-B3LYP//basis I level of theory.

dration,^[40] we discarded other less likely mechanistic possibilities such as the attack of an external water molecule, which does not directly interact with the OH ligand, on the bound CO carbon atom.

Figures 1 and 2 display the Gibbs energy profiles and a schematic representation of the species involved in the reaction mechanisms investigated in the gas phase and in water solution, respectively. Figure S1 and Tables S1–S4 in the Supporting Information collect the corresponding optimized geometries and energy data. Herein the name **X-R_m** will be used to represent the structures found with the following meaning: **X** will designate the type of stationary point, **I** (intermediate) or **TS** (TS); **R** will refer to the mechanistic route, **R1** (intramolecular nucleophilic attack) or **R2** (general base catalysis); and **m** will identify the species found both in the gas phase and in water (**b**) or only in water (**aq**).

Gas-Phase Reaction Mechanisms

In this section, unless otherwise stated, we discuss gas-phase Gibbs energies relative to the separate reactants at

the B3LYP/basis II//B3LYP/basis I level of theory (see the Computational Details). As found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration, oxidation of CO initiates with the release of the water ligand from the catalyst $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ to give $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ without any TS, which is in accord with the labile character of this ligand. The loss of water causes an increase in the entropy, which makes this process exergonic by $-7.0 \text{ kcal mol}^{-1}$. Then the CO is added by occupying the vacant coordination site at the molybdenum center in $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$, thus leading to the intermediate **I1_b** without passing through a TS. At this intermediate, the CO carbon atom is coordinated to the metal center at a distance of 2.033 \AA [$d(\text{O}_{\text{water}}-\text{Mo}) = 2.236 \text{ \AA}$ at the initial catalyst] and it is $3.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ more stable than $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. The smaller Mo–C bond length and the energy stabilization when CO replaces water seem to indicate that CO presents more affinity than water for the metal at this molybdenum complex.

From **I1_b**, the system can undergo two different rearrangements that correspond to the two reaction routes explored here. Along the intramolecular nucleophilic attack

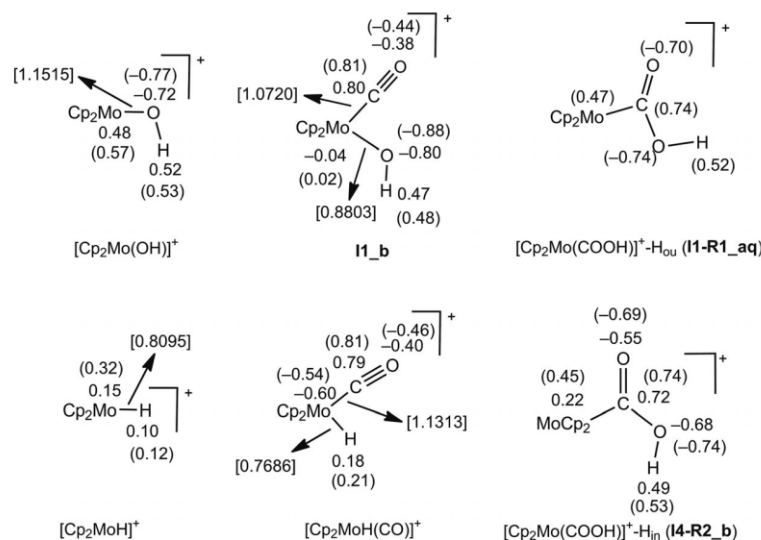
mechanism (R1), the hydroxy oxygen (O_{hydroxy}) atom attacks the CO carbon (C_{carbonyl}) atom by means of **TS1-R1_b** (41.7 kcal mol⁻¹) to yield the three-membered metallocyclic intermediate **I2-R1_b** (3.8 kcal mol⁻¹), in which the O_{hydroxy} atom simultaneously interacts with the C_{carbonyl} atom, $d(O_{\text{hydroxy}}-C_{\text{carbonyl}}) = 1.246 \text{ \AA}$, and with the Mo center, $d(O_{\text{hydroxy}}-\text{Mo}) = 2.188 \text{ \AA}$, whereas the hydroxy hydrogen (H_{hydroxy}) atom is now directly linked to Mo, $d(H_{\text{hydroxy}}-\text{Mo}) = 1.665 \text{ \AA}$, and clearly separated from O_{hydroxy} , $d(H_{\text{hydroxy}}-O_{\text{hydroxy}}) = 2.477 \text{ \AA}$. Structures analogous to the metallocycle species **I2-R1_b** have been invoked to explain $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed H/D exchanges in alcohols^[16,41,42] and catalytic hydrogenations of ketones when using $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{OTf})]$.^[17,43,44] Intermediate **I2-R1_b** evolves through **TS2-R1_b** for the cleavage of the Mo- C_{carbonyl} bond, thus giving rise to the formation of the intermediate **I3-R1_b** (-4.6 kcal mol⁻¹), in which the O=C=O moiety is linked to Mo through the O_{hydroxy} atom at a distance of 2.337 Å. TS **TS2-R1_b** presents a small electronic energy barrier of 0.4 kcal mol⁻¹ and becomes a transient structure on the Gibbs energy profile with a Gibbs energy of 3.4 kcal mol⁻¹ above reactants. Then **I3-R1_b** undergoes the decarboxylation in a very slightly increasing Gibbs energy process, but without a TS, to give the complex $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ (-4.0 kcal mol⁻¹). This step is followed by the addition of a new CO molecule to Mo without a TS either, which leads to the very stable product $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$ (-34.3 kcal mol⁻¹).

On the other hand, along the general base catalysis mechanism (R2), **I1_b** can also evolve through the addition of a water molecule between the hydroxy and carbonyl ligands through **TS1-R2_b** (15.9 kcal mol⁻¹) to give the intermediate **I2-R2_b** (6.4 kcal mol⁻¹). At this stable species, water hydroxide bonds to C_{carbonyl} , whereas the water hydrogen places itself as a bridge between water hydroxide and molybdocene hydroxide. Intermediate **I2-R2_b** becomes **I3-R2_b** (21.0 kcal mol⁻¹), in which the hydroxy hydrogen atom of the incoming water is oriented towards the water ligand, yet without establishing any hydrogen bond, through the **TS2-R2_b** (21.7 kcal mol⁻¹). The loss of a hydrogen bond and of the attractive $\text{C}(\text{O})\cdots\text{H}(\text{O})$ electrostatic interaction, typically invoked to explain the larger stability of the *E* conformation over the *Z* one in carboxylate moieties in the gas phase,^[45-47] along with the appearance of a steric repulsion between the water ligand and the hydroxy group at **I3-R2_b** explain the increase in Gibbs energy when going from **I2-R2_b** to **I3-R2_b**. Afterwards, the system undergoes the release of the water ligand without a TS to give the unstable intermediate **I4-R2_b** (31.2 kcal mol⁻¹), in which the carbon atom of the $\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ group is linked to Mo at a distance of 2.198 Å. Intermediate **I4-R2_b** is a molybdocene complex with an acid group ligand that orients its hydrogen atom inwards, that is, towards the molybdenum center. Due to its role in the reaction under study, we have denoted it $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{in}}$. It could seem reasonable to propose that one water molecule leaves **I2-R2_b** without any TS, following a similar evolution to that of **I3-R2_b**, to yield an isomer of **I4-R2_b**. However, al-

though this possibility was thoroughly explored in the gas phase, we repeatedly found that **I2-R2_b** invariably evolves into **I1_b** when water is extracted. In fact, such an isomer of **I4-R2_b** with H oriented outwards, $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$, could not be located in the gas phase. Intermediate **I4-R2_b** proceeds through the very unstable **TS3-R2_b** (70.9 kcal mol⁻¹) for a decarboxylation with a simultaneous hydrogen transfer from the hydroxy oxygen atom to Mo, thus affording the hydride complex $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$. The energy barrier for this step, 39.7 kcal mol⁻¹, measured from **I4-R2_b** is in consonance with those obtained for the decarboxylation step of the gas-phase thermolysis reaction of alkyl *N,N*-dimethylcarbamates (35.8 kcal mol⁻¹) and *N,N*-diethylcarbamates (34.0 kcal mol⁻¹) at the MP2/6-311+G(2d,p)//MP2/6-31G(d) level of theory.^[48] It is also interesting to note that **TS3-R2_b** resembles in a certain way **TS1-R1_b** but the distances Mo- C_{carbonyl} , Mo- H_{hydroxy} , and $H_{\text{hydroxy}}-O_{\text{hydroxy}}$ at **TS3-R2_b** are 0.561, 0.144, and 0.011 Å more elongated than at **TS1-R1_b**. As a result, the looser character of **TS3-R2_b** might be responsible for its greater instability, as a proton needs to be more naked in it. Eventually, $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ evolves into the products as previously discussed.

According to our gas-phase results, the intramolecular mechanism R1 is the most favored, with a rate-determining Gibbs energy barrier of 48.7 kcal mol⁻¹ measured from the most stable previous intermediate (**I1_b**; 3.7 kcal mol⁻¹ under reactants),^[49] which corresponds to **TS1-R1_b** for the nucleophilic hydroxylic attack with simultaneous hydrogen transfer from the O_{hydroxy} atom to the metal center.

Intermediates $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ and $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ resemble each other in the coordination number of Mo. Energetically, $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ is 3 kcal mol⁻¹ more stable than $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$, probably due to the greater ionic character of the Mo-O bond than the Mo-H bond, which implies a larger electrostatic interaction (see the corresponding natural charges in Scheme 2). Both intermediates undergo CO addition along the reaction under study but their response to this addition is very different: $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ becomes 3.3 kcal mol⁻¹ destabilized when yielding **I1_b**, whereas $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ becomes stabilized by 30.3 kcal mol⁻¹ when rendering $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$. The atomic natural population displayed in Scheme 2 shows that in both cases the CO addition leads to an increase in the natural charge of Mo but less for $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ (0.52 e) than for $[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$ (0.75 e); the presence of the OH ligand at $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ seems to partially block the donation of electron density to the Mo center, whereas the hydrogen ligand allows the reception of a large amount of electron density at the Mo atom. As a consequence, the most stable intermediate after CO addition is $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$, because its Mo-CO and Mo-H bonds present more ionic character (that is, stronger electrostatic interactions) than Mo-CO and Mo-OH bonds at **I1_b**. Bond lengths (see Figure S1 in the Supporting Information) and Wiberg bond indexes (see Scheme 2) corroborate the stronger nature of the above-mentioned bonds at the stable intermediate $[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$.



Scheme 2. Natural charges of some relevant species involved in the carbon monoxide oxidation by $[Cp_2Mo(OH)(OH_2)]^+$ both in the gas phase and in water solution (in parenthesis). Some significant Wiberg bond indexes in the gas phase are also displayed in square brackets.

Reaction Mechanisms in Water Solution

As a first step in the study of the oxidation of CO in solution, we used a dielectric polarizable continuum model (PCM) to simulate water solvent (see the Computational Details). Figure 2 collects the Gibbs energy profiles thus obtained. Afterwards, we considered a discrete continuum solvation model, which takes into account both specific and long-range solvent effects by including an explicit water molecule in the reactive structures involved in the most significant reaction steps. The Gibbs energy profiles thus obtained are displayed in Figure 3. Hereafter, therefore, we discuss Gibbs energies in solution relative to the separate reactants.

Continuum Solvation Model

We explore in solution both R1 and R2 mechanistic routes located in the gas phase. All of the structures described in the gas phase were located in water with only slight geometrical changes (for this reason they are denoted with the suffix *_b*, present in both phases, as we explained above). In addition to these reactive structures, two new ones were located in solution for route R1, and two new connections were found between both routes, as we shall describe below.

Along mechanistic route R1, a new stable intermediate **I1-R1_aq** ($1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$) appears (see Figure 2). It resembles the complex $[Cp_2MoCOOH]^+$ suggested by experimental results,^[18] and it is the intermediate $[Cp_2Mo(COOH)]^+-H_{ou}$ that does not exist in the gas phase. This intermediate comes from reactants through a TS only located in solution, which we have named **TS1-R1_aq** ($8.3 \text{ kcal mol}^{-1}$). Intermediate **I1-R1_aq** evolves through **TS-R1-b** ($33.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) into **I2-R1_b** ($-4.8 \text{ kcal mol}^{-1}$).

This means that the nucleophilic hydroxide attack step located in the gas phase (**I1_b** \rightarrow **TS1-R1_b** \rightarrow **I2-R1_b**) splits into two steps in solution, one for the attack of $O_{hydroxy}$ to $C_{carbonyl}$ and the other for the hydrogen transfer to the Mo atom with simultaneous interaction between $O_{hydroxy}$ and Mo. After extensive research, neither of these two new structures located in solution could be found in the gas phase. Relative to the Gibbs energy of the reactants, the solvent stabilizes all of the structures along route R1 in the range $2.5\text{--}12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$. Route R2 in solution comprises the same structures as in the gas phase, but solvent makes them more stable. The most stabilized species are **I4-R2_b** ($28.0 \text{ kcal mol}^{-1}$), **TS3-R2_b** ($19.9 \text{ kcal mol}^{-1}$), **I3-R2_b** ($12.7 \text{ kcal mol}^{-1}$), and $[Cp_2MoH]^+$ ($12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$), whereas the least stable ones are **TS1-R2_b** ($0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$), **I2-R2_b** ($1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$), and $[Cp_2MoH(CO)]^+$ ($3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$).

In aqueous solution two connections between R1 and R2 routes were located, both from the new intermediate **I1-R1_aq**. At the first one, **I1-R1_aq** evolves into **I2-R2_b** ($4.5 \text{ kcal mol}^{-1}$) through the addition of one water molecule without any TS, and at the second one **I1-R1_aq** transforms into **I4-R2_b** through **TS-ISO_aq** ($9.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) for the rotation of the O–H bond around the C–OH bond axis. Consequently, **I1-R1_aq** differs from **I4-R2_b** in the orientation of the O–H bond with respect to the Mo fragment, which corresponds to the above-mentioned intermediates $[Cp_2Mo(COO)]^+-H_{ou}$ and $[Cp_2Mo(COO)]^+-H_{in}$.

As just explained, solvent makes the Gibbs energy profiles for both reaction routes smoother and lower in relative Gibbs energy than the gas phase. Nevertheless, by using a continuum model for solvent, the rate-limiting step in each route is the same as in the gas phase, **TS1-R1_b** for R1 and **TS3-R2_b** for R2, which present a Gibbs energy barrier of 45.9 and $63.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, respectively, measured from

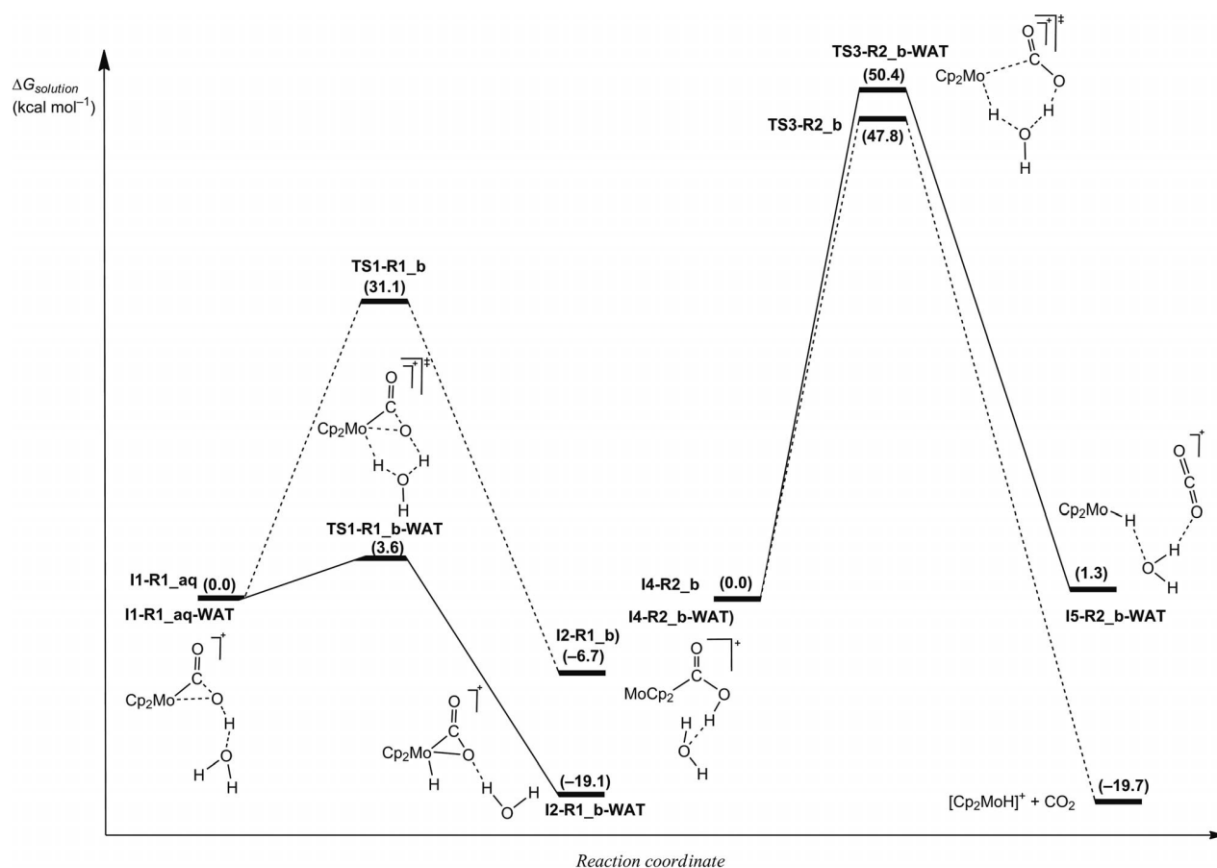


Figure 3. Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the hydrogen migrations found along the routes R1 and R2 in the absence and in the presence of one explicit water molecule. All values were computed at the PCM-B3LYP//basis II//PCM-B3LYP//basis I level of theory.

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$, the most stable intermediate prior to both of them.^[49] Therefore, the intramolecular mechanism still remains the most favored in water solution when solvent is modeled by a continuum medium.

Discrete Continuum Solvation Model

Specific solute–solvent interactions might play a crucial role when charged species react inside a polar solvent, especially when H or OH groups migrate between different positions of reactive structures.^[50–54] Because these situations happen in the reaction under study, we considered the presence of one explicit water molecule along the mechanisms studied. Starting at **I1_b**, one water molecule is considered and its presence yields the beginning of route R2. By taking into account the rearrangements undergone by the system at each reaction step, it seems that the explicit water molecule should play the most significant role at the rate-limiting steps **TS1–R1_b** and **TS3–R2_b**. So, to start with, we considered one explicit water molecule to assist the hydrogen transfer in **TS1–R1_b**. In the absence of this water molecule, **TS1–R1_b** is 31.1 kcal mol⁻¹ higher in Gibbs energy in solution than the previous intermediate **I1–R1_aq**, but this value

becomes 3.6 kcal mol⁻¹ [see $G_{\text{solution}}(\text{TS1–R1_b–WAT}) - G_{\text{solution}}(\text{I1–R1_aq–WAT})$ in Figure 3] when the water molecule is explicitly present. The notable stabilization of 27.5 kcal mol⁻¹ would be even more accentuated if a larger number of explicit water molecules were considered due to the presence of a network of hydrogen bonds in bulk water.^[50–53] The significant reduction of this barrier is in consonance with those obtained in heterocyclic compounds such as 2-aminopteridin-4(3*H*)-one (ca. 26 kcal mol⁻¹)^[50] and more recently in the nitrile hydration catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ (ca. 15 kcal mol⁻¹).^[40] Finally, we also checked the effect of one explicit water molecule on **TS3–R2_b** along R2. As can be seen in Figure 3, this molecule hardly changes the Gibbs energy barrier in solution as it increases from 47.8 to 50.4 [$G_{\text{solution}}(\text{TS3–R2_b–WAT}) - G_{\text{solution}}(\text{I4–R2_b–WAT})$, units in kcal mol⁻¹]. Transition states **TS1–R1_b–WAT** and **TS3–R2_b–WAT** have in common the hydrogen transfer from a COOH moiety to the Mo center, which is undoubtedly assisted by water. However, there is a main difference between them that explains the different stabilization provoked by the explicit water molecule: after **TS1–R1_b–WAT**, the CO₂ fragment remains bound to Mo, whereas after **TS3–R2_b–WAT**, this molecule

leaves. This cleavage starts as early as **TS3-R2_b-WAT** and its energy cost cannot be compensated by the explicit water stabilization.

Therefore, the consideration of a more realistic model of solvent, including the most relevant specific solute–solvent interactions along with the long-range ones, definitively renders **R1** as the preferred reaction route and makes clear that the rate-limiting step is represented by **TS1-R1_aq** for the nucleophilic attack of OH molybdocene ligand on the CO moiety. The Gibbs energy barrier, measured from $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$,^[49] amounts to $21.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ in water solution. To be more certain of this result, we calculated the Gibbs energy barrier of the rate-limiting step with other functionals reported in the literature. The value obtained at B3LYP is in consonance with those obtained when replacing in the calculations B3LYP by the functionals BP86 ($19.7 \text{ kcal mol}^{-1}$), M06 ($20.0 \text{ kcal mol}^{-1}$), CAM-B3LYP ($19.5 \text{ kcal mol}^{-1}$), and LC-BLYP ($17.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) (see the Computational Details and Tables S5 and S6 in the Supporting Information), thus corroborating the fast process found in solution.

Discussion and Comparison with Experimental Results

Our results in water solution indicate that the reaction mechanism preferred for the oxidation of CO catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ consists of the following steps: (1) H_2O elimination followed by non-simultaneous CO addition to the metal center; (2) nucleophilic attack of hydroxide on coordinated CO to give a complex that involves a carboxylic acid group; (3) hydrogen migration from the hydroxy oxygen atom to the metal center; (4) decarboxylation; and (5) coordination of a new CO molecule. The first and second steps that were determined theoretically match the first two ones proposed by experimental results (see Scheme 1).^[18] Theoretical steps 3 and 4 correspond to the third one proposed by experimental results. Our calculations reveal that the intramolecular nucleophilic attack is followed by a hydrogen migration from the Mo-coordinated COOH group to the metal center and then by the cleavage of the Mo–C bond to yield a complex with the CO_2 moiety bound to Mo through one O atom, which smoothly releases CO_2 . Our step 5 matches the last one in the experimental proposal.

We have already pointed out that an intermediate similar to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$ could not be computationally found in the gas phase. To be completely sure that it does not exist in this environment, although it does in aqueous solution, we analyzed the intrinsic reaction coordinate (IRC) calculation starting at **TS1-R1_b** in the gas phase and compared it with the same calculation in solution (in the Computational Details it is explained that this kind of calculation allows one to check the minima connected by the considered TS). Figures S2 and S3 in the Supporting Information display some relevant structures found along the reverse and forward pathways in both environments and clearly indicate that **TS1-R1_b** joins **I1_b** and **I2-R1_b** in

the gas phase and **I1-R1_aq** and **I2-R1_b** in water. In addition, we found that a structure similar to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$ corresponds to a TS in the gas phase. This TS connects **I1_b** with itself along a molecular rearrangement that starts at **I1_b**, performs the addition of the molybdenum hydroxide to CO and passes its hydrogen atom through the upper face, reaches the TS analogous to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$, and becomes **I1_b** through the return of the hydroxy ligand to Mo atom as it passes its hydrogen atom through the lower face (see Figure S4 in the Supporting Information). Once it is clear that $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$ is not a stable structure in the gas phase, it is necessary to understand why it is so. Scheme 2 shows the natural charges of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$ in solution and of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{in}}$ in the gas phase and in solution. Solvent seems to enhance the difference in the electronic population between Mo and hydroxy O atom, but water is also able to solvate the partially charged atoms, thereby making both isomers stable in solution. However, in the gas phase, $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$ is not stable because it would present an important charge separation between two atoms, Mo and O, which face each other in a proper orientation and without any obstacle impeding their approach. As a consequence, **I1_b** evolves into the three-membered metallocyclic structure **I2-R1_b** without passing through stable structures, similar to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{ou}}$. On the other hand, the orientation of the hydroxy H atom towards Mo at $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{COOH})]^+-\text{H}_{\text{in}}$ prevents the formation of such a bond between Mo and O and makes this isomer also stable in the gas phase.

On the basis of our findings, it is also possible to explain the experimental conversion of 30% found for the oxidation of carbon monoxide in the presence of an aqueous molybdocene. In effect, once formed, the posterior evolution of intermediate **I1_b**, which is $12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ more stable than the separate reactants, into the separate products would require the surmounting of a Gibbs energy barrier in solution of about 21 kcal mol^{-1} due to the passage through **TS1-R1_aq**. Although this barrier is kinetically accessible, the reversion of **I1_b** to the separate reactants is more favored by about 8 kcal mol^{-1} .

Conclusion

The oxidation of carbon monoxide to carbon dioxide in the presence of the aqueous molybdocene $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ was investigated by using the density functional B3LYP method both in the gas phase and in water solution. The intramolecular nucleophilic attack mechanism is the most favored in both reaction media. In the gas phase, the rate-determining step corresponds to the nucleophilic hydroxide attack combined with a hydrogen migration to the molybdenum center, which presents a Gibbs energy barrier of $48.7 \text{ kcal mol}^{-1}$. However, this rearrangement happens in two steps in water solution due to the existence of a new species, $[\text{Cp}_2\text{MoCOOH}]^+-\text{H}_{\text{ou}}$, which is only stable when stabilized by water. A more realistic description

of solvent effects by the inclusion of one explicit water molecule in the systems optimized in a continuum model reduces the Gibbs energy barrier that corresponds to the hydrogen atom migration, thus making the hydroxide attack the rate-limiting step in water solution, which is in good agreement with experimental indications. Our results also permitted us to rationalize the low conversion of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ that was experimentally detected.

Computational Details

All computations were performed by using the Gaussian 09 series of programs.^[55] Geometries for all the stable species and transition states (TS) were fully optimized with Schlegel's algorithm^[56] at the B3LYP/basis I level of theory. B3LYP is a hybrid density functional that combines Becke's three-parameter nonlocal hybrid exchange potential (B3)^[57] with the nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr (LYP).^[58,59] Basis I denotes the consistent correlation basis set of double- ζ quality augmented by diffuse functions aug-cc-pVDZ^[60,61] for the nonmetal atoms plus aug-cc-pVDZ-PP^[62] for Mo, in which the valence electrons are described explicitly by the consistent correlation basis set of double- ζ quality cc-pVDZ augmented by diffuse functions, whereas the core electrons are modeled by the corresponding double- ζ Stuttgart-Köln energy-consistent relativistic pseudopotential. The nature of the stationary points was confirmed by calculating vibrational frequencies using the harmonic approximation. IRC calculations starting at each saddle point verified the two minima connected by that TS by using the Gonzalez and Schlegel method implemented in Gaussian 09.^[63,64] To obtain more accurate energies, single-point energy calculations on the B3LYP/basis I optimized geometries were also performed at the B3LYP/basis II theory level, wherein basis II means aug-cc-pVTZ^[60,61] for the nonmetal atoms, a consistent correlation triple- ζ basis set augmented by diffuse functions, plus aug-cc-pVTZ-PP^[62] for Mo, in which the valence electrons are represented explicitly by the consistent correlation triple- ζ basis set cc-pVTZ augmented by diffuse functions, whereas the core electrons are modeled by the corresponding triple- ζ Stuttgart-Köln energy-consistent relativistic pseudopotential. Thermodynamics magnitudes (ΔH , ΔS , and ΔG) were computed at the B3LYP/basis I theory level within the ideal gas, rigid rotor, and harmonic oscillator approximations.^[65] To obtain results more readily comparable with experimental ones,^[18] a temperature of 353.15 K and a pressure of 1 atm were assumed in the calculations. Solvent effects were taken into account in the computations by performing geometry optimizations in the aqueous medium using the polarizable continuum model of Tomasi et al.^[66–68] with the Bondi radii^[69] at the B3LYP/basis I level of theory. As in the gas phase, we carried out single-point computations at the B3LYP/basis II level of theory on the condensed-phase optimized geometries. The dielectric constant in the PCM calculations was set to 78.39 to simulate water, the solvent medium used in the experiments.^[18] To take into account specific solute-solvent interactions, we also performed calculations that included one explicit water molecule in some significant reactive structures optimized in aqueous solution.

Previous theoretical investigations on the rationalization of the molybdocene catalyst inhibition in hydration reactions^[12] and in some rearrangements that involved molybdocene hydride complexes^[20,70,71] have successfully employed the B3LYP functional. Our recent theoretical study on the nitrile hydration catalyzed by the aqueous molybdocene $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^{+40}$ also showed the accuracy of the B3LYP mechanistic predictions relative to different

density functional techniques. Nevertheless, we validated B3LYP results for the particular process under study by performing computations on the rate-determining energy barrier of the most favorable reaction mechanism (see Results and Discussion) found for the reaction between $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ and CO by using the BP86,^[58,72] M06,^[73] CAM-B3LYP,^[74] and LC-BLYP^[75–77] methods. In particular, BP86 has proven to be adequate in studying the geometrical, electronic, and energetic properties of aqueous molybdocenes that are related to their antitumor activity.^[78] M06 has been selected on account of its good performance in evaluating energy barriers for transition-metal-containing systems, whereas the effect of long-range interactions has been taken into account through the use of CAM-B3LYP and LC-BLYP.

For interpretation purposes, a natural bond orbital (NBO) analysis was performed on some of the most important critical structures located along the reaction coordinates at the B3LYP/basis I level of theory both in the gas phase and in solution.^[79,80]

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Optimized geometries and energy data that correspond to the species involved in the carbon monoxide oxidation by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ both in the gas phase and in water solution. Schematic view of the IRC results found for TSI-R1_b and the TS connecting II_b with itself. Energy data of the species related to validation calculations.

Acknowledgments

We are grateful to the Ministry of Science and Innovation (Spain) for financial support (project CTQ2010-18231). E. T. also thanks the University of Oviedo (Spain) for a grant (ref. UNOV-08-BECCDOC).

- [1] V. K. Ahluwalia, M. Kidwai, *New Trends in Green Chemistry*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 2004.
- [2] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, USA, 1998.
- [3] J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Handbook of Green Chemistry & Technology*, Blackwell Publishers, Oxford, UK, 2002.
- [4] I. T. Horváth, P. T. Anastas, *Chem. Rev.* 2007, 107, 2169–2173.
- [5] M. Lancaster, *Green Chemistry: An Introductory Text*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2002.
- [6] A. S. Matlack, *Introduction to Green Chemistry*, Marcel Dekker Inc., New York, 2001.
- [7] *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications* (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2004.
- [8] F. Joó, *Aqueous Organometallic Catalysis*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands, 2001.
- [9] B. Cornils, *Angew. Chem.* 1995, 107, 1709; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1575–1577.
- [10] B. Cornils, E. G. Kuntz, *J. Organomet. Chem.* 1995, 502, 177–186.
- [11] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7816–7822.
- [12] T. J. Ahmed, B. R. Fox, S. M. M. Knapp, R. B. Yelle, J. J. Juliette, D. R. Tyler, *Inorg. Chem.* 2009, 48, 7828–7837.
- [13] T. J. Ahmed, S. M. M. Knapp, D. R. Tyler, *Coord. Chem. Rev.* 2011, 255, 949–974.
- [14] T. J. Ahmed, D. R. Tyler, *Organometallics* 2008, 27, 2608–2613.
- [15] T. J. Ahmed, L. N. Zakharov, D. R. Tyler, *Organometallics* 2007, 26, 5179–5187.
- [16] C. Balzarek, D. R. Tyler, *Angew. Chem.* 1999, 111, 2563; *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 2406–2408.

- [17] K. L. Breno, T. J. Ahmed, M. D. Pluth, C. Balzarek, D. R. Tyler, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1141–1151.
- [18] K. L. Breno, M. D. Pluth, C. W. Landorf, D. R. Tyler, *Organometallics* **2004**, *23*, 1738–1746.
- [19] K. L. Breno, M. D. Pluth, D. R. Tyler, *Organometallics* **2003**, *22*, 1203–1211.
- [20] J. L. Carreón-Macedo, J. N. Harvey, R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2999–2008.
- [21] L. Y. Kuo, T. T. Adint, A. E. Akagi, L. Zakharov, *Organometallics* **2008**, *27*, 2560–2564.
- [22] L. Y. Kuo, L. A. Barnes, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 814–817.
- [23] L. Y. Kuo, A. P. Blum, M. Sabat, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 5537–5541.
- [24] L. Y. Kuo, S. Kuhn, D. Ly, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5341–5345.
- [25] L. Y. Kuo, N. M. Perera, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 2103–2106.
- [26] J. B. Waern, M. M. Harding, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4655–4668.
- [27] M. Haruta, *Catal. Today* **1997**, *36*, 153–156.
- [28] L. J. Pettersson, R. Westerholm, *Int. J. Hydrogen Energy* **2001**, *26*, 243–264.
- [29] M. AL-Harbi, J. Y. Luo, R. Hayes, M. Votsmeier, W. S. Epling, *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 1156–1162.
- [30] P. C. Ford, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 31–37.
- [31] Z. Han, J. Wang, H. Yan, M. Shen, J. Wang, M. Yang, *Catal. Today* **2010**, *158*, 481–489.
- [32] G. J. Hutchings, F. Gottschalk, R. Hunter, S. W. Orchard, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **1989**, *85*, 363–371.
- [33] K. R. Hwang, C. B. Lee, J. S. Park, *J. Power Sources* **2011**, *196*, 1349–1352.
- [34] M. Nagai, A. M. Zahidul, Y. Kunisaki, Y. Aoki, *Appl. Catal. A* **2010**, *383*, 58–65.
- [35] M. A. Rakib, J. R. Grace, C. J. Lim, S. S. E. H. Elnashaie, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 3110–3129.
- [36] K. Yaccato, R. Carhart, A. Hagemeyer, M. Herrmann, A. Lesik, P. Strasser, A. Volpe, H. Turner, H. Weinberg, R. K. Grasselli, C. J. Brooks, J. M. Pigos, *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2010**, *13*, 318–330.
- [37] M. D. Hargreaves, M. F. Mahon, M. K. Whittlesey, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3137–3145.
- [38] K. N. Houk, P. H. Y. Cheong, *Nature* **2008**, *455*, 309–313.
- [39] B. Kirchner, F. Wennmohs, S. Ye, F. Neese, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 134–141.
- [40] E. Tilvez, M. I. Menéndez, R. López, *Organometallics* **2012**, *31*, 1618–1626.
- [41] C. Balzarek, T. J. R. Weakley, D. R. Tyler, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9427–9434.
- [42] K. L. Breno, D. R. Tyler, *Organometallics* **2001**, *20*, 3864–3868.
- [43] L. Y. Kuo, D. M. Finigan, N. N. Tadros, *Organometallics* **2003**, *22*, 2422–2425.
- [44] L. Y. Kuo, T. J. R. Weakley, K. Awana, C. Hsia, *Organometallics* **2001**, *20*, 4969–4972.
- [45] G. F. Musso, V. Magnasco, *Mol. Phys.* **1984**, *53*, 613–630.
- [46] T. Ratajczyk, M. Pecul, J. Sadlej, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 179–185.
- [47] K. B. Wiberg, K. E. Laiding, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5935–5943.
- [48] C. Quijano, R. Notario, J. Quijano, C. Sánchez, L. A. León, E. Vélez, *Theor. Chem. Acc.* **2003**, *110*, 377–386.
- [49] S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.
- [50] P. Jaramillo, K. Coutinho, S. Camuto, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12485–12495.
- [51] S. Maeda, Y. Matsuda, S. Mizutani, A. Fujii, K. Ohno, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11896–11899.
- [52] J. R. Sambrano, J. Andrés, L. Gracia, V. S. Safont, A. Beltrán, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *384*, 56–62.
- [53] F. R. Tortonda, E. Silla, I. Tuñón, D. Rinaldi, M. F. Ruiz-López, *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 89–95.
- [54] A. Kartan, R. J. O'Reilly, L. Radom, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 4211–4221.
- [55] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. Montgomery, J. A., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, 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, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09*, revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [56] H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214–218.
- [57] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [58] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- [59] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *J. Chem. Phys. Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- [60] T. H. Dunning Jr, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1013.
- [61] R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr, R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6802.
- [62] K. A. Peterson, D. Figgen, M. Dolg, H. Stoll, *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 124101-1-124101-12.
- [63] C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154–2161.
- [64] C. González, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.
- [65] D. A. McQuarrie, J. D. Simon, *Molecular Thermodynamics*, University Science Books, Sausalito, CA, **1999**.
- [66] J. Tomasi, R. Cammi, *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1449–1458.
- [67] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- [68] J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
- [69] A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- [70] S. Camanyes, F. Maseras, M. Moreno, A. Lledós, J. M. Luch, J. Bertrán, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4617–4621.
- [71] K. E. Janak, J. H. Shin, G. Parkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13054–13070.
- [72] J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822–8825.
- [73] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [74] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51–57.
- [75] M. Chiba, T. Tsuneda, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*, 144106-1-144106-11.
- [76] H. Iikura, T. Tsuneda, T. Yanai, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 3540–3544.
- [77] Y. Tawada, T. Tsuneda, S. Yanagisawa, T. Yanai, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 8425–8433.
- [78] D. Senthilnathan, S. Vaideeswaran, P. Venuganalingam, G. Frenking, *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 465–475.
- [79] E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.
- [80] F. Weinhold, *Natural Bond Orbital Methods*, vol. 3, Wiley, Chichester, UK, **1998**.

Received: June 1, 2012
 Published Online: August 21, 2012

SUPPORTING INFORMATION

DOI: 10.1002/ejic.201200602

Title: A Theoretical Investigation on the Oxidation of Carbon Monoxide by an Aqueous Molybdocene

Author(s): Elkin Tílviz, María I. Menéndez, Ramón López*

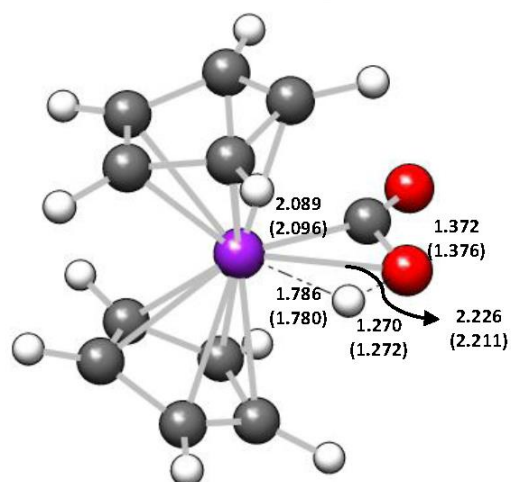
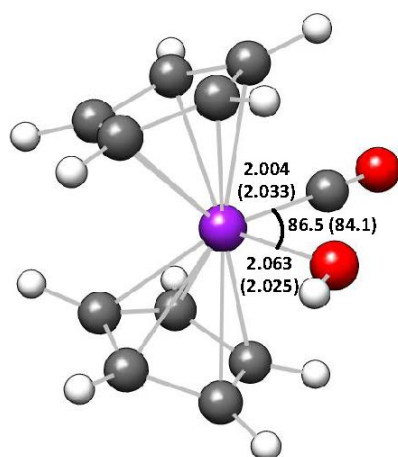
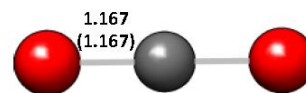
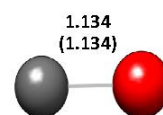
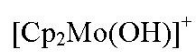
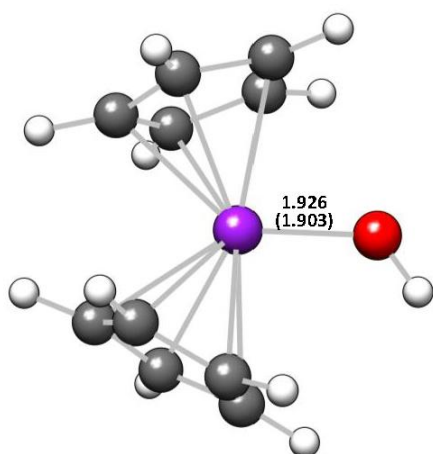
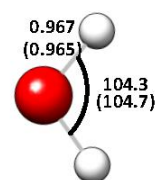
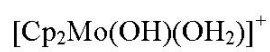
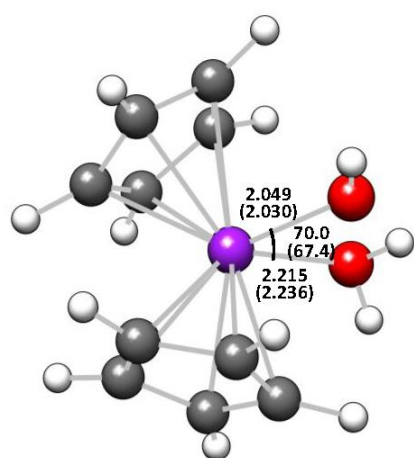
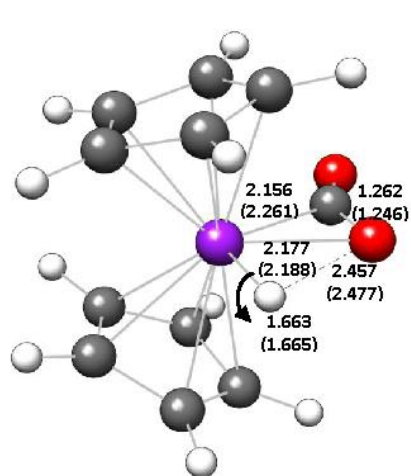
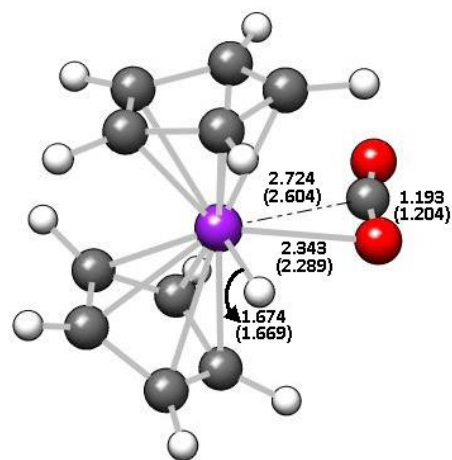


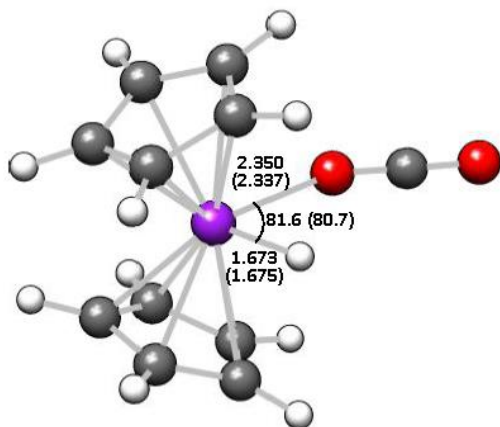
Figure S1. (Cont.)



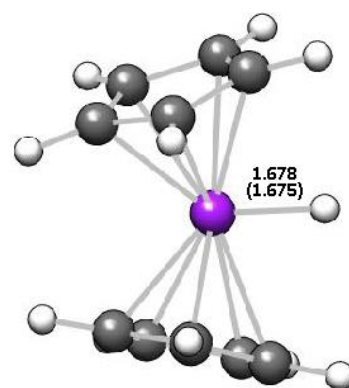
I2-R1_b



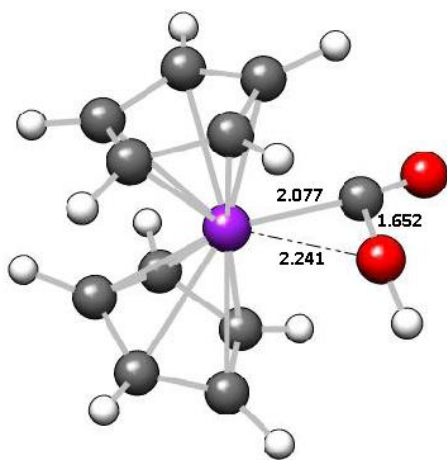
TS2-R1_b



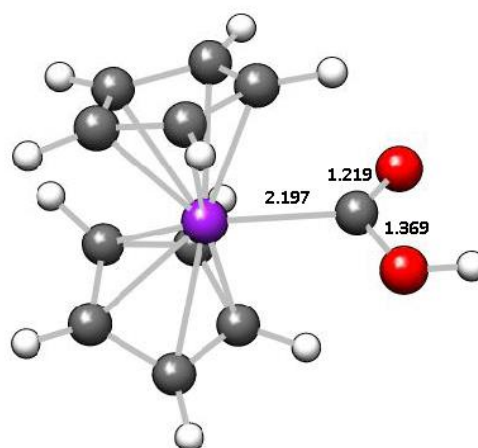
I3-R1_b



[Cp₂MoH]⁺

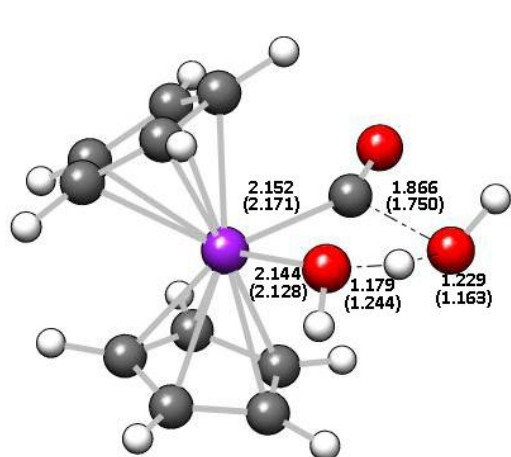


TS1-R1_aq

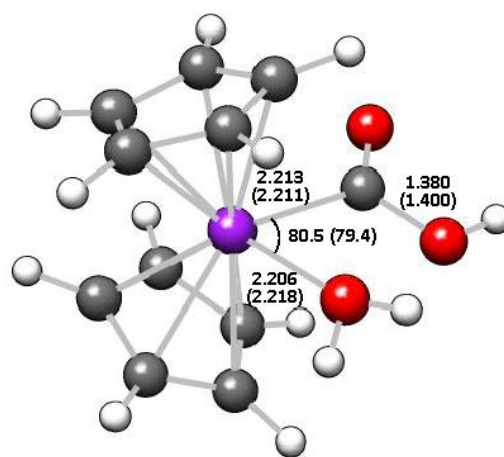


I1-R1_aq

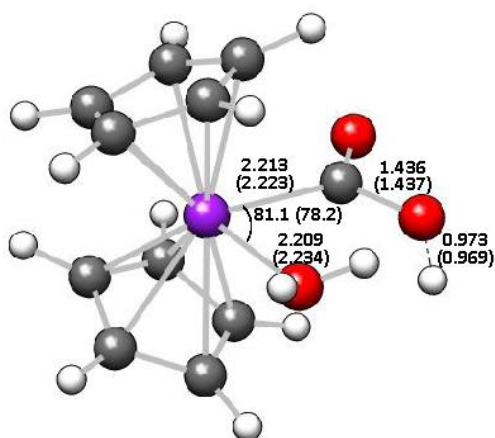
Figure S1. (Cont.)



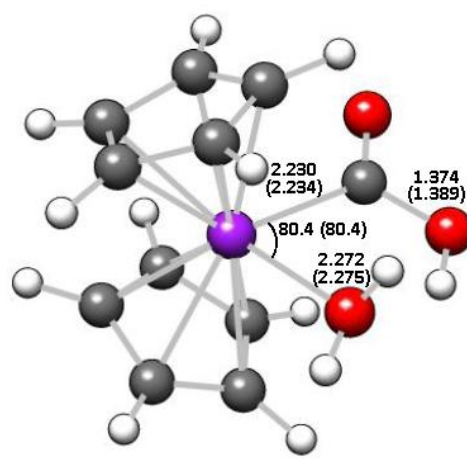
TS1-R2_b



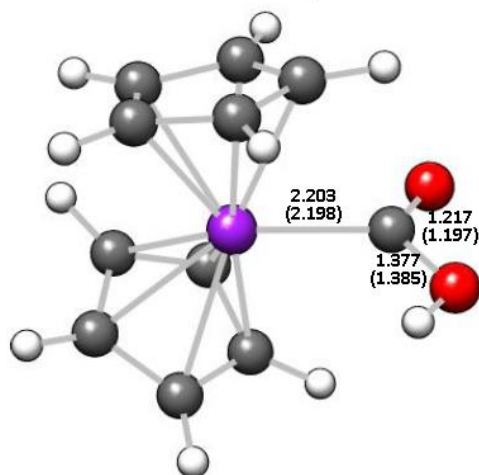
I2-R2_b



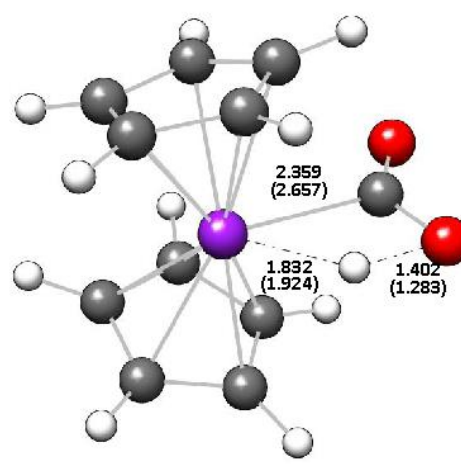
TS2-R2_b



I3-R2_b

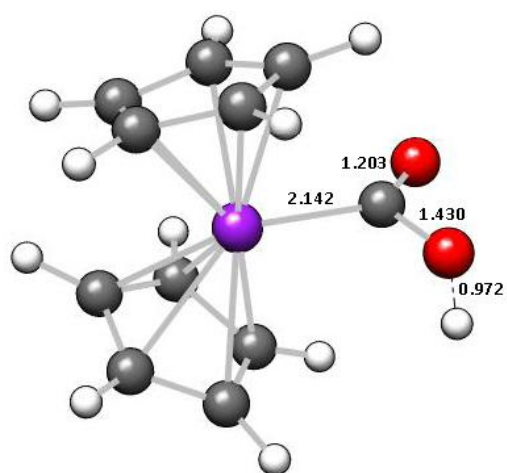


I4-R2_b

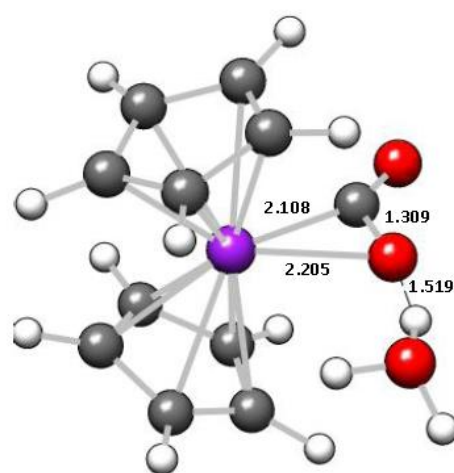


TS3-R2_b

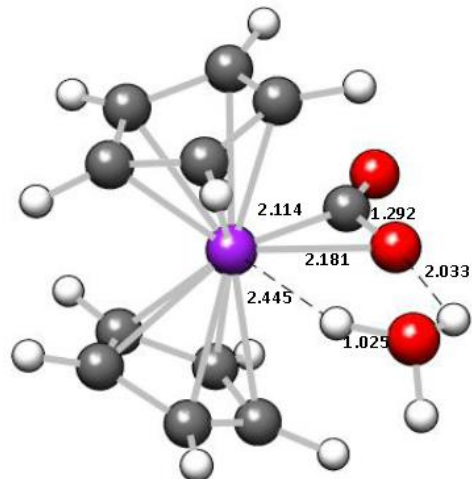
Figure S1. (Cont.)



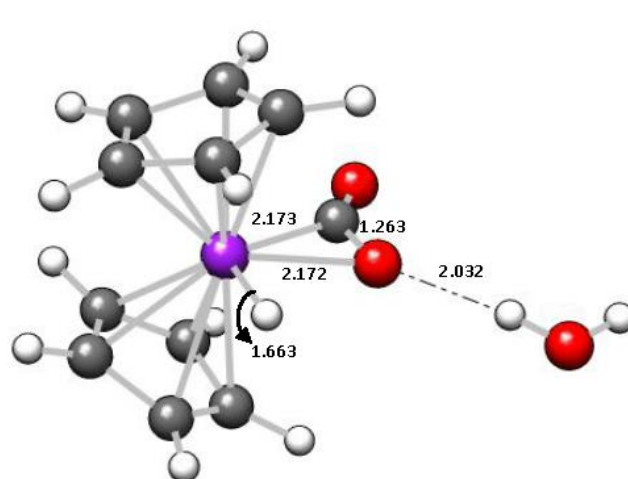
TS-ISO_aq



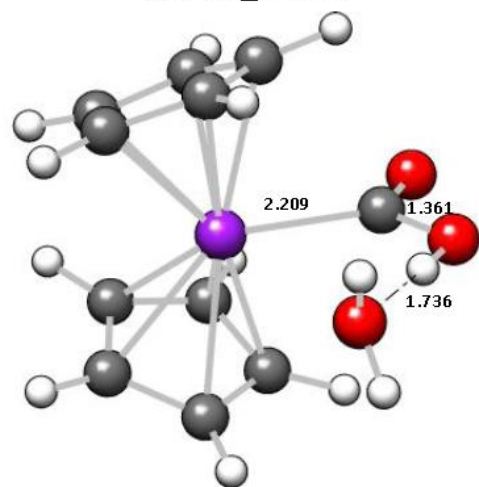
I1-R1_aq-WAT



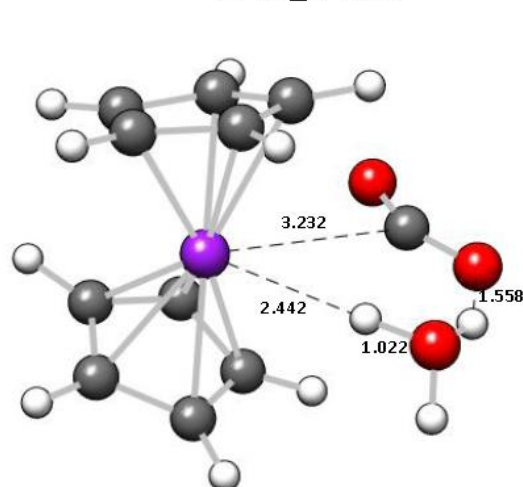
TS1-R1_b-WAT



I2-R1_b-WAT



I4-R2_b-WAT



TS3-R2_b-WAT

Figure S1. (Cont.)

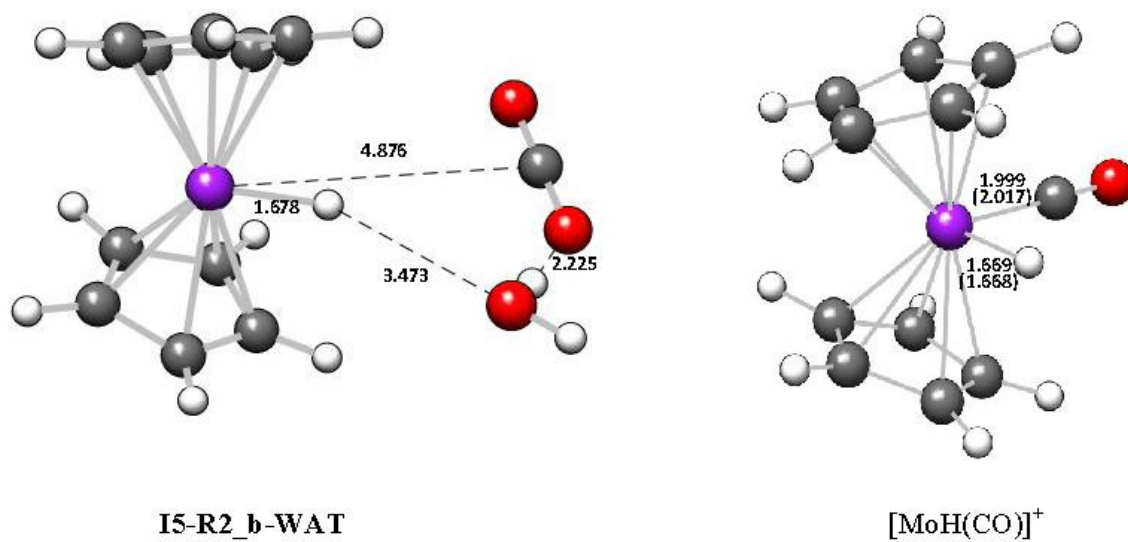


Figure S1. B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) optimized geometries both in gas phase (in parentheses) and in water solution of the species involved in the reaction of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ with carbon monoxide. Main bond distances and bond angles are given in angstroms and degrees, respectively.

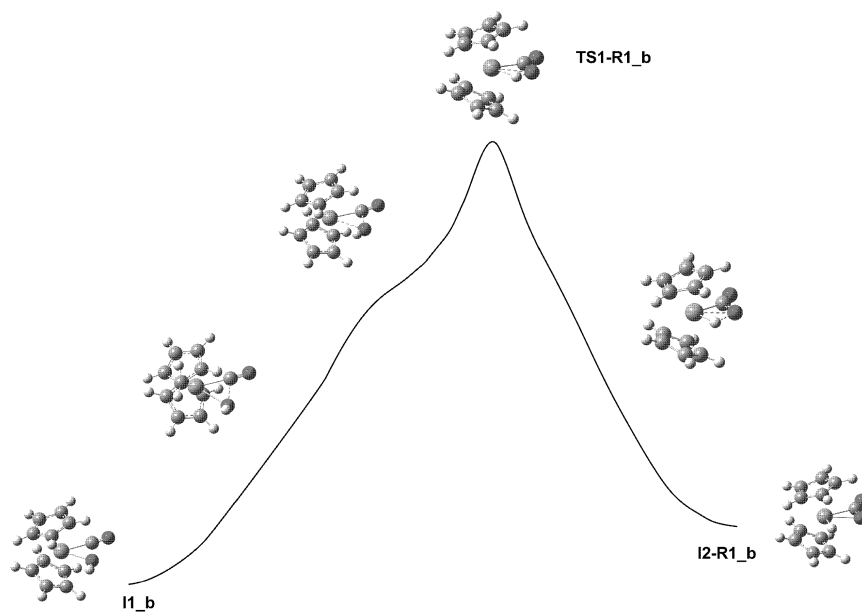


Figure S2. Schematic view of some of the most significant structures found along the IRC path obtained for **TS1-R1_b** in the gas phase at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory.

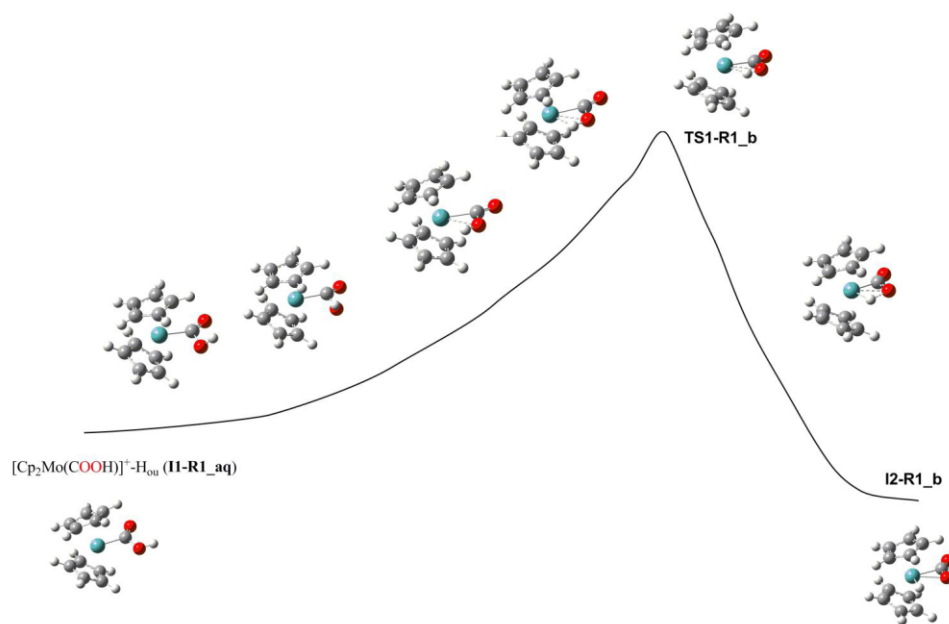


Figure S3. Schematic view of some of the most significant structures found along the IRC path obtained for **TS1-R1_b** in water solution at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory.

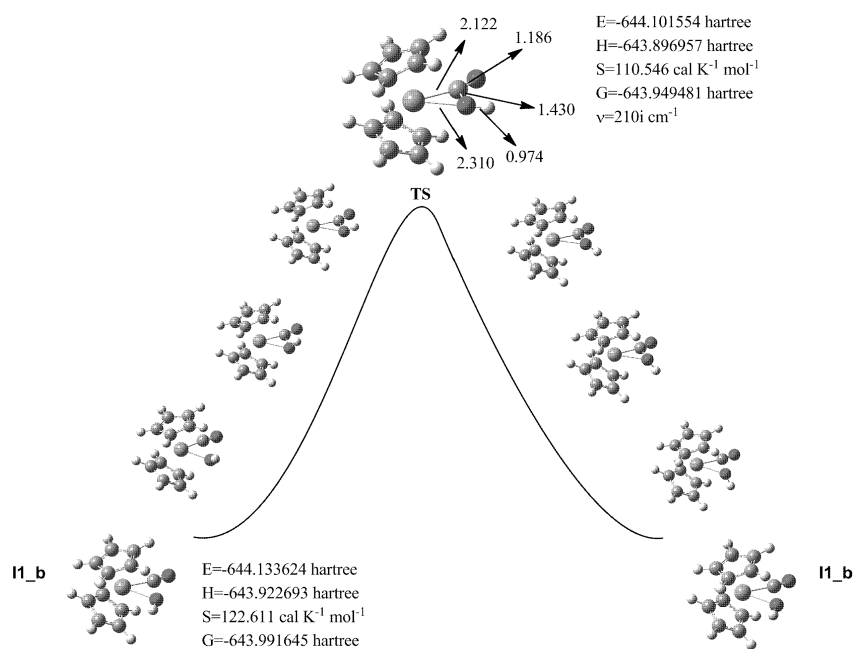


Figure S4. Schematic view of some of the most significant structures found along the IRC path obtained for the TS connecting **II_b** with itself in the gas phase at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory. Bond length distances are displayed in angstroms.

Table S1. B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) and B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy (E and E', respectively), enthalpy (H), entropic contribution (-TS), and Gibbs energy (G) of the critical structures involved in the oxidation of carbon monoxide by [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺ in the gas phase.^a

Species	E	E'	H ^b	TS ^c	G ^b
[Cp ₂ Mo(OH)(OH ₂)] ⁺	-607.241512	-607.380454	-607.152260	42.7	-607.220352
[Cp ₂ Mo(OH)] ⁺	-530.782915	-530.901534	-530.702197	39.3	-530.764822
H ₂ O	-76.444643	-76.466179	-76.440468	16.4	-76.466618
CO	-113.330281	-113.358686	-113.349791	17.1	-113.377030
CO ₂	-188.614214	-188.663198	-188.647263	18.6	-188.676884
I1_b	-644.133624	-644.278648	-644.067717	43.3	-644.136669
TS1-R1_b	-644.057904	-644.202412	-643.996645	42.4	-644.064287
I2-R1_b	-644.121021	-644.266734	-644.057708	42.0	-644.124666
TS2-R1_b	-644.119026	-644.266176	-644.058513	42.0	-644.125379
I3-R1_b	-644.124093	-644.272543	-644.063494	46.9	-644.138165
[Cp ₂ MoH] ⁺	-455.492705	-455.592285	-455.401524	36.8	-455.460246
TS1-R2_b	-720.569921	-720.734380	-720.499567	45.5	-720.572105
I2-R2_b	-720.587428	-720.752335	-720.511744	47.3	-720.587167
TS2-R2_b	-720.564222	-720.728922	-720.489998	45.7	-720.562758
I3-R2_b	-720.565262	-720.729899	-720.489077	47.0	-720.563905
I4-R2_b	-644.079645	-644.223793	-644.013813	42.2	-644.080998
TS3-R2_b	-644.003873	-644.149407	-643.945295	45.5	-644.017817
[Cp ₂ MoH(CO)] ⁺	-568.897306	-569.023946	-568.820861	40.6	-568.885595

^aAll the magnitudes are given in hartree except the entropic contribution, which is given in kcal/mol. ^bH and G magnitudes were computed by adding the B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy to the corresponding thermal corrections calculated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) theory level. ^cThe entropic contribution was evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) theory level.

Table S2. Relative B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) and B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy (ΔE and $\Delta E'$, respectively), enthalpy (ΔH), entropy contribution ($-T\Delta S$), and Gibbs energy in the gas phase (ΔG) of the structures located in the oxidation of carbon monoxide by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.^a

Species	ΔE	$\Delta E'$	ΔH^b	$T\Delta S^c$	ΔG^b
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + 2\text{CO}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + 2\text{CO}$	8.8	8.0	6.0	13.0	-7.0
I1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-4.1	-3.6	-3.8	-0.1	-3.7
TS1-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	43.5	44.3	40.7	-1.0	41.7
I2-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	3.8	3.9	2.4	-1.4	3.8
TS2-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	5.1	4.3	1.9	-1.5	3.4
I3-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	1.9	0.3	-1.2	3.4	-4.6
$[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	12.7	11.0	8.0	12.0	-4.0
TS1-R2_b + CO	1.2	3.0	1.6	-14.3	15.9
I2-R2_b + CO	-9.8	-8.3	-6.1	-12.5	6.4
TS2-R2_b + CO	4.8	6.4	7.6	-14.2	21.7
I3-R2_b + CO	4.1	5.8	8.1	-12.9	21.0
I4-R2_b + $\text{CO} + \text{H}_2\text{O}$	29.8	30.9	30.0	-1.3	31.2
TS3-R2_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	77.4	77.5	73.0	2.1	70.9
$[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+ + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-33.9	-34.8	-35.6	-1.3	-34.3

^aAll the values are given in kcal/mol. ^b ΔH and ΔG magnitudes were computed by adding the relative B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) electronic energy to the corresponding relative thermal corrections calculated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) theory level. ^cThe entropic contribution was evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) theory level.

Table S3. Enthalpy (H_{solution}), entropic contribution ($-TS_{\text{solution}}$), and Gibbs energy (G_{solution}) of the critical structures involved in the oxidation of carbon monoxide by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ at the PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory in water solution.^{a,b}

Species	H_{solution}	TS_{solution}	G_{solution}
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-607.239906	43.0	-607.308469
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.789824	38.8	-530.851640
H_2O	-76.451184	16.4	-76.477347
CO	-113.351046	17.1	-113.378285
CO_2	-188.649875	18.6	-188.679510
I1_b	-644.161051	42.8	-644.229319
TS1-R1_aq	-644.129418	41.9	-644.196238
I1-R1_aq	-644.138595	42.6	-644.206456
I1-R1_aq-WAT	-720.577216	47.4	-720.652748
TS1-R1_b	-644.091605	40.9	-644.156792
TS1-R1_b-WAT	-720.574195	45.8	-720.647152
I2-R1_b_WAT	-720.601566	51.3	-720.683240
I2_R1_b	-644.151182	41.3	-644.216984
TS2-R1_b	-644.143066	43.1	-644.211712
I3-R1_b	-644.147622	45.9	-644.220793
$[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+$	-455.497778	36.7	-455.556190
TS1-R2_b	-720.588497	46.1	-720.661914
I2-R2_b	-720.605626	46.4	-720.679629
TS2-R2_b	-720.592342	45.7	-720.665099
I3-R2_b	-720.600374	45.9	-720.673508
I4-R2_b	-644.137247	42.1	-644.204346
I4-R2_b-WAT	-720.593341	49.1	-720.671619
TS3-R2_b	-644.060633	42.3	-644.128073
TS3-R2_b-WAT	-720.515022	47.9	-720.591360
I5-R2_b-WAT	-720.594670	47.0	-720.669509
TS-ISO_aq	-644.127503	42.1	-644.194605
$[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+$	-568.905631	38.9	-568.967641

^aAll the magnitudes are given in hartree except the entropic contribution, which is given in kcal/mol. ^bThermodynamic magnitudes in water solution were calculated in the same manner as in the gas phase.

Table S4. Relative enthalpy ($\Delta H_{\text{solution}}$), entropic contribution ($-T\Delta S_{\text{solution}}$), and Gibbs energy ($\Delta G_{\text{solution}}$) of the critical structures involved in the oxidation of carbon monoxide by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ at the PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory in water solution.^{a,b}

Species	$\Delta H_{\text{solution}}^b$	$T\Delta S_{\text{solution}}^c$	$\Delta G_{\text{solution}}^b$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + 2\text{CO}$	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + 2\text{CO}$	-0.7	12.2	-12.9
I1 + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-13.4	-0.9	-12.5
TS1-R1_aq + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	6.5	-1.8	8.3
I1-R1_aq + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	0.7	-1.1	1.9
I1-R1_aq-WAT + CO	8.6	-12.7	21.3
TS1-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	30.2	-2.8	33.0
TS1-R1_b-WAT + CO	10.5	-14.3	24.9
I2-R1_b-WAT + CO	-6.7	-8.9	2.2
I2-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-7.2	-2.4	-4.8
TS2-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-2.1	-0.6	-1.4
I3-R1_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-4.9	2.2	-7.1
$[\text{Cp}_2\text{MoH}]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	-4.9	11.6	-16.5
TS1-R2_b + CO	1.5	-14.0	15.6
I2-R2_b + CO	-9.2	-13.7	4.5
TS2-R2_b + CO	-0.9	-14.5	13.6
I3-R2_b + CO	-5.9	-14.2	8.3
I4-R2_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	1.6	-1.6	3.2
I4-R2_b-WAT + CO	-1.5	-11.0	9.5
TS3-R2_b + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	49.7	-1.4	51.0
TS3-R2_b-WAT + CO	47.6	-12.2	59.9
I5-R2_b-WAT + CO	-2.3	-13.2	10.8
TS-ISO_aq + $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	7.7	-1.6	9.3
$[\text{Cp}_2\text{MoH}(\text{CO})]^+ + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}$	-40.6	-3.3	-37.3

^aAll the values are given in kcal/mol. ^b Relative thermodynamic magnitudes in water solution were calculated in the same manner as in the gas phase.

Table S5. PCM-DFT/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//PCM-DFT/aug-cc-pVDZ(aug-cc-pVDZ-PP for Mo) Gibbs energy in water solution (G_{solution}) of the most significant structures involved in the hydroxide intramolecular attack of the intramolecular nucleophilic mechanism for the reaction between $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ and CO with the DFT functionals B3LYP, CAM-B3LYP, M06, BP86, and LC-BLYP.^{a,b}

Species	B3LYP	CAM-B3LYP	M06	BP86	LC-BLYP
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-607.308469	-606.959723	-606.88846	-607.39725	-605.63454
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.851640	-530.526121	-530.46829	-530.93857	-529.31632
H ₂ O	-76.477347	-76.449338	-76.43343	-76.47371	-76.32727
CO	-113.378285	-113.333672	-113.31305	-113.37442	-113.12210
I1_b	-644.196238	-643.828775	-643.75654	-644.32444	-642.41134
TS1-R1_aq	-607.308469	-606.959723	-606.88846	-644.29297	-605.63454

^aAll the magnitudes are given in hartree. ^bB3LYP results are also given for comparison purposes.

Table S6. PCM-DFT/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//PCM-DFT/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) relative Gibbs energy in water solution ($\Delta G_{\text{solution}}$) of the most significant structures involved in the hydroxide intramolecular attack of the intramolecular nucleophilic mechanism for the reaction between $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ and CO with the DFT functionals B3LYP, CAM-B3LYP, M06, BP86, and LC-BLYP.^a

Species	B3LYP	CAM-B3LYP	M06	BP86	LC-BLYP
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + 2\text{CO}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + 2\text{CO}$	-12.9	-9.9	-8.3	-9.4	-5.7
I1_b + H ₂ O + CO	-12.5	-8.5	-12.8	-16.6	-4.9
TS1-R1_aq + H ₂ O + CO	8.3	9.6	7.2	3.1	11.3

^aAll the values are given in kcal/mol. ^bB3LYP results are also given for comparison purposes.

6.3. Understanding the Hydrolysis Mechanism of Ethyl Acetate Catalyzed by an Aqueous Molybdocene: A Computational Chemistry Investigation

Elkin Tilvez, Gloria I. Cárdenas-Jirón, María I. Menéndez, and Ramón López

Understanding the hydrolysis mechanism of ethyl acetate catalyzed by an aqueous molybdocene: A computational chemistry investigation

Elkin Tílvez,^a Gloria I. Cárdenas-Jirón,^b María I. Menéndez,^a and Ramón López^{a*}

^aDepartamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, C/ Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Principado de Asturias, Spain

^bDepartamento de Ciencias Químicas, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile (USACH), Casilla 40, Correo 33, Santiago, Chile

Abstract

A thoroughly mechanistic investigation on the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate has been performed using density functional theory methodology together with continuum and discrete-continuum solvation models. The use of explicit water molecules in the PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)/PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) computations is crucial to show that the intramolecular hydroxo ligand attack is the preferred mechanism in agreement with experimental suggestions. Besides, the most stable intermediate located along this mechanism is analogous to that experimentally reported for the norbornenyl acetate hydrolysis catalyzed by molybdocenes. The three most relevant steps are the formation and cleavage of the tetrahedral intermediate formed after the hydroxo attack and the acetic acid formation, being the rate-determining step with a Gibbs energy barrier of 38.9 kcal/mol the second one. Among several functionals checked, M06 gives the best agreement with experiment as the tetrahedral intermediate cleavage step presents a rate-determining Gibbs energy barrier that only differs 0.8 kcal/mol from that derived from experimental kinetic constants. Apart from clarifying what are the identity of the cyclic intermediate and the rate-determining step proposed for the acetyl acetate hydrolysis catalyzed by molybdocenes, the small difference in the Gibbs energy barrier found for the tetrahedral intermediate cleavage and the acetic acid formation also uncovers that this picture could change when studying carboxylic esters other than ethyl acetate in the presence of molybdocenes and other transition metal complexes. Therefore, in general, the information reported here could be of interest in designing new catalysts and understanding the reaction mechanism of these and other metal-catalyzed hydrolysis reactions.

Introduction

The hydrolysis of carboxylic acid esters occurs in many chemical,¹⁻⁶ biochemical,^{1,3,4,6-8} and industrial⁹⁻¹² processes. Particularly, polyesters often biodegrade by hydrolysis and the detailed knowledge of the process may have consequences in fields such as drug delivery, nerve regeneration, tissue engineering, cardiovascular and orthopedic applications, etc. It is well-known that most esters do not readily hydrolyze in neutral aqueous solution, and consequently catalysts are required.^{4,6} Transition metal-based catalysts have attracted considerable attention owing to the wide variety of ligands and metal ions available and potentially useful.¹³⁻²⁶ In particular, the hydroxo metal complexes are good for mimicking ester-hydrolyzing enzymes that contain metal ions in their active sites,^{14,19,21,25} providing thus valuable information for understanding the chemistry involved in the action of metalloenzymes and for designing efficient artificial metalloenzymes. In addition, organometallic hydroxo compounds are also important due to their rich OH-centered reactivity²⁷ that is dominated by the nucleophilic character of the hydroxo ligand. In the last two decades, the chemistry of hydroxo complexes of middle (groups 6 and 7) transition-metal fragments has started to be investigated.^{24,26-40} Experimental studies have focused on the aqueous chemistry of the metallocene dihalide bis(η^5 -cyclopentadienyl)-molybdenum(IV) dichloride (Cp_2MoCl_2 , $\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$) finding that the hydroxo molybdocene $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ is the active species at neutral pH.^{36,39,41,42} The interest in Cp_2MoCl_2 and derivatives in water is twofold. On the one hand, molybdocenes and other related metallocenes have been investigated as potential compounds for antitumor treatments^{36,42-46} since the discovery of anticancer activity of titanocene.⁴⁷ On the other hand, molybdocenes have been used for catalyzing a variety of organic reactions in aqueous solution³⁷ like nitrile hydration,^{24,26,31,38,40} carboxylic^{24,26} and phosphate^{24,26,48-50} ester hydrolysis, ether hydrolysis,²⁴ carbon monoxide oxidation,²⁴

hydrogenation of olefins,³⁷ etc. The investigation on the mechanism of these processes could be of importance in designing new catalysts with functionalities that can enhance or modify their reactivity toward different organic electrophiles.

The aqueous hydrolysis of ethyl acetate is commonly used as a representative procedure for the theoretical study of the hydrolysis of carboxylic acid esters. While the hydrolysis mechanism of this and other esters has theoretically been investigated in considerable detail in the absence of metal complexes,⁵¹⁻⁶¹ theoretical works are scarce for organometallic catalysts and practically null for aqueous molybdocene catalysis.^{25,62} From an experimental point of view, four mechanisms have been considered to account for the hydrolysis of ethyl acetate catalyzed by $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($\text{Cp}' = \text{C}_5\text{H}_4\text{CH}_3$):^{24,37} the intramolecular nucleophilic attack, the general base catalysis, the Lewis acid coordination assisted, and the intermolecular nucleophilic mechanism (see Scheme 1). In the first three proposals the ester bonds to the metal while in the last one a water ligand saturates Mo coordination and the ester does not coordinate to the metal.

As for other chemical transformations catalyzed by aqueous molybdocenes, it is believed that the intramolecular nucleophilic attack is the operative mechanism for the ethyl acetate hydrolysis case proceeding via strained, four-membered ring intermediates.^{24,37} In general, as displayed in Scheme 2, such kind of mechanism starts with the replacement of the water ligand by the substrate (X-Y in Scheme 2) followed by the intramolecular hydroxo ligand attack to form a strained cyclic intermediate. Then, the addition of water leads to the formation of an opened intermediate, which subsequently evolves to the corresponding product and the catalyst. Experimental reports do not clarify the identity of the cyclic intermediate,²⁴ as two candidates are possible: the metallocycle formed immediately after the attack of the hydroxo ligand to the Mo-coordinated ester before ethanol elimination and a similar metallocycle free from the ethanol moiety. An

intermediate of this last kind is not shown at Scheme 2 but has been experimentally detected in the norbornenyl acetate hydrolysis.²⁴ As the four membered intermediate is considered the key to determine the operative mechanism for ester hydrolysis, it is crucial to know its nature and the intermediate systems that lead to it. Other intriguing issue is related to the rate-determining step. It has been proposed that formation of the four-membered metallocyclic intermediate containing the ethanol moiety is the lowest step for the $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate on the basis of the fact that the formation of an analogous intermediate with amide substrates seems to prevent the amide hydrolysis in the presence of molybdocenes.²⁴ However, an experimental study on the methyl acetate hydrolysis catalyzed by Cu(II) complex has suggested that either formation or cleavage of the above-mentioned intermediate could be the rate-determining step.¹³ Concerning the energy barrier involved in the ethyl acetate catalyzed by $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$, a value of 28.4 kcal/mol is deduced from the pseudo-first-order rate constant obtained at 74 °C, $1.0 \pm 0.1 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$,²⁴ for such a process using the thermodynamics formulation of the Transition State Theory (TST).

With all of this mind, we undertook a theoretical mechanistic study on the hydrolysis of ethyl acetate catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$. Previous theoretical investigations on nitrile hydration^{63,64} catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ and $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ and on carbon monoxide oxidation⁶⁵ catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ had proven to be useful in getting a more profound rationalization of the most relevant experimental results found in the interesting chemistry of molybdocenes toward organic electrophiles in an aqueous medium.

Computational Details

All the computations were done with the Gaussian 09 suite of programs⁶⁶ using the B3LYP density functional theory (DFT) method in conjunction with two basis sets, denoted VDZ and VTZ. B3LYP is a three-parameter hybrid DFT functional that combines the Becke's nonlocal exchange functional,⁶⁷ the Hartree-Fock exchange energy, the nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr (LYP),⁶⁸ and the Vosko-Wilk-Nusair (VWN) fitting to the correlation energy derived from the local spin density approximation.^{69,70} VDZ (VTZ) is the correlation consistent double- ζ (triple- ζ) basis set augmented by diffuse functions aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVTZ) here used for the non-metal atoms,^{71,72} plus aug-cc-pVDZ-PP (aug-cc-pVTZ-PP) for Mo,⁷³ in which the valence electrons are represented explicitly by aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVTZ) while the core electrons are modelled by the corresponding double- ζ (triple- ζ) Stuttgart-Koln energy-consistent relativistic pseudopotential.

Solvent effects were taken into account on molecular geometries and energies from the outset. To that end, we used the Polarizable Continuum Model (PCM) approach of Tomasi and co-workers⁷⁴⁻⁷⁷ together with the integral equation formalism model⁷⁸⁻⁸⁰ and the Bondi radii.⁸¹ A relative permittivity of 78.39 was considered in the PCM computations to simulate the water solvent used in the experiments on the ethyl acetate hydrolysis catalyzed by molybdocenes.^{24,26} Because some steps of the reaction mechanisms found involve hydrogen shifts, a discrete-continuum solvent model was also used in order to obtain a more realistic description of the process and of the involved energy barriers. Previous theoretical studies on ester hydrolysis in the absence⁵¹⁻⁶¹ and in the presence of metal complexes^{25,62-65} as well as those for nitrile hydration catalyzed by aqueous molybdocenes⁶³ and Pd(II) complexes⁶⁴ have shown the adequacy of including explicit water molecules to simulate the most significant features in the rearrangements

mentioned above. The involvement of at least two explicit water molecules has been indicated in experimental studies on neutral hydrolysis of carboxylic esters in the condensed phase.⁸² On the other hand, reaction steps where the role of explicit water molecules is assumed to be irrelevant were studied using just the PCM model.

Geometry optimizations were performed without constraints using the Schlegel's algorithm⁸³ at the PCM-B3LYP/VDZ level of theory. The character of all first-order saddle points and local minima on the potential energy surface (PES) was confirmed by means of analytical calculations of harmonic vibrational frequencies. Intrinsic reaction coordinate (IRC) computations with the Hessian-based predictor-corrector integrator method were performed to verify the expected connections between the first-order saddle points and local minima on the PES.^{84,85} To obtain more accurate energies of the stationary points, PCM-B3LYP/VTZ single-point energy calculations on the PCM-B3LYP/VDZ optimized geometries were done and identified in the text as PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ computations.

Thermal free energy corrections in water solution (G^{therm}) were computed at the PCM-B3LYP/VDZ level of theory at a pressure of 1 atm and a temperature of 347.15 K within the ideal gas, rigid rotor, and harmonic oscillator approximations⁸⁶ to compare with experimental results on ethyl acetate hydrolysis in the presence of $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.²⁴ The Gibbs energy in aqueous solution, G^{sol} , was estimated by adding to the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy, G , which includes the electrostatic and non-electrostatic solute-solvent interactions, the G^{therm} correction. The calculation of thermodynamic magnitudes in solution based on molecular partition functions developed for computing gas-phase thermodynamics properties is a standard procedure that has proven to be a correct and useful approach.⁸⁷ To obtain G^{sol} values at the solution-phase standard state of 1 M (55.5 M for water), denoted here as G^{sol}_{corr} , the

G^{therm} for each species was augmented by 2.3 kcal/mol (5.1 kcal/mol for water) in order to take into account the corresponding decrease in the translational entropy on going from the calculations performed at 1 atm and 347.15 K to the required 1 M (55.5 M for water) standard state:

$$G_{corr}^{therm} = G^{therm} - RT \ln V + RT \ln (RT/P) \quad (1)$$

where G_{corr}^{therm} is the corrected G^{therm} term and V is the molar volume (1 L/mol for all the species except for water that is 1/55.5 L/mol). Consequently, the corrected G^{sol} value, G_{corr}^{sol} , for each species referred to the separate reactants was calculated as follows:

$$\Delta G_{corr,VTZ/VDZ}^{sol} = \Delta G_{VTZ/VDZ}^{sol} + 2.3 \times \Delta n + 5.1 \times \Delta m \quad (2)$$

where Δn and Δm are the changes in the number of non-water species and water molecules, respectively. Hereafter unless otherwise specified, we will discuss in the text the $\Delta G_{corr,VTZ/VDZ}^{sol}$ values denoted as ΔG^{sol} for brevity.

The level of theory PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ chosen in this work has proven to be adequate in investigating the reaction mechanism of similar systems such as the nitrile hydration catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^{+63}$ and $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+64}$ and the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ -catalyzed oxidation of carbon monoxide⁶⁵ as well as for the hydrolysis of carboxylic esters both in the absence⁵⁷⁻⁶¹ and in the presence of metal complexes.⁶² However, other four functionals were also checked by performing PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ where DFT stands for M06,⁸⁸ BP86,^{67,89} G96LYP,^{68,90} and B3PW91^{67,91}. M06 is a hybrid meta generalized gradient approximation (HM-GGA) functional that is parameterized for both transition metals and nonmetals. BP86 and

G96LYP are GGA methods. The first is composed of the Becke's nonlocal exchange functional⁶⁷ and the Perdew 1986 correlation functional,⁹¹ while the second combines the exchange functional proposed by Gill in 1996 (G96)⁹⁰ with the LYP correlation functional.⁶⁸ B3PW91 is a hybrid GGA functional as B3LYP that uses the Perdew and Wang 1991 correlation functional⁹¹ instead of the LYP one, but retains the three parameters derived for B3LYP. We selected these DFT methods based on their good performance in chemical processes mediated or catalyzed by metal complexes.^{62,92-94} As happened in a recent theoretical investigation on the *p*-nitrophenyl acetate hydrolysis catalyzed by a vanadate ion,⁶² M06 gives the best agreement with experiment. To get more accurate energy data, we also carried out PCM-M06/VTZ single-point energy computations on PCM-M06/VDZ optimized geometries.

For interpretation purposes, a natural bond orbital (NBO) analysis was also performed on some relevant species along the reaction mechanisms found.^{95,96}

Results and discussion

The reaction mechanisms found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate in an aqueous medium modelled by a continuum solvent model are presented first. They are grouped into two sets: mechanisms starting with and without the release of the water ligand from $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. Afterwards, we consider a combined discrete-continuum solvent model through the inclusion of two explicit water molecules in some relevant steps of the previously presented reaction mechanisms to obtain a more realistic description of the process and, consequently, better energy barriers in water solution. Finally, our results are compared with available experimental data. As mentioned in the previous section, unless otherwise indicated, we discuss in the text PCM-

B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energies in water solution referred to the separate reactants.

Continuum model

Mechanisms starting with the water ligand release

A pre-reactive complex, **I0**, between the separate reactants ($d(\text{O}_{\text{carbonyl}}-\text{H}_{\text{water}}) = 1.746$ Å) was located (see Figure S1 in the Supporting Information). **I0** is 2.0 kcal/mol more stable than the separate reactants when thermal corrections are not taken into account, but becomes 7.8 kcal/mol less stable than the separate reactants along the Gibbs energy profile in solution. This suggests that **I0** is a transient species similar to those found in a theoretical investigation on vanadate anion-catalyzed carboxylic ester hydrolysis.⁶² **I0** does not belong to the reaction path of mechanisms starting with the water ligand release. As it can be seen in Figures 1 and 2, all of them have in common the initial loss of the water ligand from $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ to give $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ (-7.5 kcal/mol) without any TS, followed by the addition of the ethyl acetate to Mo via the TS **TS0** (16.2 kcal/mol) to afford the intermediate **I1** (9.5 kcal/mol). In accordance with experimental mechanistic proposals suggested for ester hydrolyses catalyzed by Cu(II)¹³ and Mo²⁴ complexes, the ester moiety in **I1** is bound to the metal center via the carbonyl oxygen atom ($\text{O}_{\text{carbonyl}}$) at a distance of 2.210 Å. We also explored the existence of an intermediate with Mo linked to the ethoxyl oxygen atom ($\text{O}_{\text{ethoxyl}}$) but all the attempts failed. As it could be expected, a NBO analysis on the free ethyl acetate shows that $\text{O}_{\text{carbonyl}}$ presents a negative natural charge (-0.70 e) clearly higher than that obtained for $\text{O}_{\text{ethoxyl}}$ (-0.59 e). This explains the prevalence of the interaction between $\text{O}_{\text{carbonyl}}$ and the metal center of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$, wherein Mo has a natural charge of 0.57 e . Several mechanisms can be

envisaged from **I1** depending on the nucleophile attacking the ester moiety, the hydroxo ligand or an external water molecule, and the attacked ester carbon atom.

A NBO analysis on the ethyl acetate moiety at **I1** indicates that the carbonyl carbon atom (C_{carbonyl}) presents a notable positive natural charge ($0.93 e$). However, negative natural charges were found for the methylenic carbon atom ($C_{\text{methylenic}}$, $-0.09 e$), the methyl carbon atom of the acyl group (C_{acyl} , $-0.67 e$), and the methyl carbon atom of the ethoxyl group (C_{methyl} , $-0.73 e$). As expected, C_{carbonyl} is the preferred carbon atom for a nucleophilic attack while the remaining ones will be strongly penalized. In these circumstances, we only investigate the most likely nucleophilic attacks both for the hydroxo ligand and the external water molecule (see Scheme 3). For the former nucleophile, we consider the attack on C_{carbonyl} (route OH1), $C_{\text{methylenic}}$ (route OH2), and C_{acyl} (route OH3). On the basis of these results, in the case of the water nucleophile, we only took into account the attack on C_{carbonyl} but we found three different routes differing in the oxygen atom that accepts one of the water H atoms: OH ligand (route W1), carbonyl oxygen (route W2), or ether oxygen (route W3). With this nomenclature, OH1 and W1 coincide with the intramolecular nucleophilic attack and general base catalysis mechanisms, respectively (see Scheme 1.a-b),^{24,37} whereas W2 and W3 resemble the Lewis acid coordination assisted mechanism (see Scheme 1.c).^{24,37} We present below the species located along the six mechanisms mentioned above.

The OH1 mechanism (continuous black line in Figure 1). **I1** undergoes the attack of O_{hydroxo} to C_{carbonyl} via the TS **TS1-OH1** (26.1 kcal/mol) to afford the four-membered metallocycle intermediate **I2-OH1** (26.1 kcal/mol). At **I2-OH1** C_{carbonyl} presents a tetrahedral conformation resembling that found in intermediates located in computational studies on neutral hydrolysis of carboxylic esters non-catalyzed^{51-55,57-60} and catalyzed^{25,62,97} by metal complexes. The next step is for the release of an ethanol

molecule and the formation of another four-membered metallocycle intermediate **I3-OH1** (-14.6 kcal/mol) owing to a hydrogen migration from O_{hydroxo} to O_{ethoxyl} coupled with simultaneous cleavage of the C_{carbonyl}-O_{ethoxyl} bond via the TS **TS2-OH1** (47.1 kcal/mol). **I3-OH1** is analogous to the [Cp'₂Mo(μ-O)₂(CMe)]⁺ complex characterized by mass spectrometry in the hydrolysis of norbornenyl acetate catalyzed by molybdocenes.²⁴ Afterwards, **I3-OH1** evolves for the cleavage of one of the two Mo-O bonds through the TS **TS3-OH1** (0.2 kcal/mol) to give the corresponding opened intermediate **I4-OH1** (-2.7 kcal/mol), which in turn undergoes the addition of an external water molecule to the metal center, d(Mo-O_{water} = 2.181 Å), leading to **I5-OH1** (-6.6 kcal/mol) without any TS. **I5-OH1** can be considered a six-membered metallocycle due to the establishment of a hydrogen bond between the incoming water and O_{hydroxo}, d(O_{water}-H...O_{hydroxo} = 1.512 Å). The presence of such a hydrogen bond together with the relatively high stability of the metallocycle **I5-OH1** prevents the release of the acetic acid ligand in one step. Instead, a hydrogen migration from O_{water} to O_{hydroxo} via the TS **TS4-OH1** (17.7 kcal/mol) to yield the intermediate **I6-OH1** (8.1 kcal/mol) occurs and then the cleavage of the Mo-O_{carbonyl} bond via the TS **TS5-OH1** (13.1 kcal/mol) to form an acetic acid molecule and [Cp₂Mo(OH)]⁺ (-6.6 kcal/mol) takes place. We note here that the H migration to O_{hydroxo} is coupled with a rotation of the H...O_{hydroxo} bond axis with respect to the O_{hydroxo}-C_{carbonyl} bond axis, thus provoking the cleavage of the O_{water}-H bond and facilitating the posterior acid acetic elimination.

The OH2 mechanism (continuous blue line in Figure 1). **I1** proceeds through the O_{hydroxo} attack on the methylenic carbon atom of the ester ethoxyl moiety via the TS **TS1-OH2** (58.5 kcal/mol) leading to the intermediate **I2-OH2** (5.7 kcal/mol). At this stable species, the original single C_{carbonyl}-O_{ethoxyl} bond is clearly cleaved while the ethanol ligand is formed. The next step is for the elimination of the ethanol ligand via the TS **TS2-OH2**

(7.3 kcal/mol) giving rise to the intermediate **I4-OH1**, which in turn evolves to the separate products via **I5-OH1** as explained for OH1.

The OH3 mechanism (continuous green line in Figure 1). **I1** becomes the intermediate **I2-OH3** (64.1 kcal/mol) via the TS **TS1-OH3** (113.0 kcal/mol) for the O_{hydroxo} attack on C_{methyl} of the ester acetyl group. At **I2-OH3**, the $C_{\text{methyl}}-C_{\text{carbonyl}}$ bond is completely broken while a new $O_{\text{hydroxo}}-C_{\text{methyl}}$ bond is formed. From **I2-OH3**, we could not find any significant TS or intermediate for the formation of acetic acid and ethanol. Instead, our theoretical exploration reveals that **I2-OH3** undergoes the addition of an external water molecule to the initial carbonyl bond via the TS **TS2-OH3** (121.7 kcal/mol) leading to $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOH}$ and the intermediate **I3-OH3** (62.0 kcal/mol). **I3-OH3** proceeds through the cleavage of the methanol ligand via the TS **TS3-OH3** (66.9 kcal/mol) to give methanol, thus recovering the catalyst (49.1 kcal/mol).

The W1 mechanism (continuous red line in Figure 2). **I1** evolves through the TS **TS1-W1** (35.4 kcal/mol) for the attack on C_{carbonyl} of an external water molecule simultaneously interacting with the hydroxo ligand to give rise to the six-membered metallocycle **I2-W1** (33.3 kcal/mol). This species connects to the intermediate **I5-OH1** (-6.6 kcal/mol) via the TS **TS2-W1** (51.3 kcal/mol) for a hydrogen migration from the incoming water oxygen atom to O_{ethoxyl} . Then, **I5-OH1** becomes the separate products as mentioned for OH1.

The W2 mechanism (continuous orange line in Figure 2). The process starts with the addition of an external water molecule to the carbonyl bond of **I1** via the TS **TS1-W2** (69.2 kcal/mol) leading to the six-membered metallocycle **I2-W2** (31.6 kcal/mol). This intermediate differs from **I2-W1** in the position of a hydrogen atom of the incoming water molecule being 1.7 kcal/mol more stable than it. At **I2-W2** this hydrogen atom is bonded

to O_{carbonyl} whereas remains linked to the incoming water at **I2-W1**. As happened for **I2-W1**, **I2-W2** becomes **I5-OH1** first and then evolves to the separate products as previously described. **TS2-W2** (55.8 kcal/mol) is the TS for the transformation **I2-W2** \rightarrow **I5-OH1** and implies a H shift from O_{carbonyl} to O_{ethoxyl} .

The W3 mechanism (continuous pink line in Figure 2). This reaction pathway implies the addition of an external water molecule to the single $C_{\text{carbonyl}}-O_{\text{ethoxyl}}$ bond of the ester ligand to afford ethanol and **I6-OH1** via the TS **TS1-W3** (66.0 kcal/mol). Subsequently, **I6-OH1** leads to the products as indicated for OH1.

The results obtained using the continuum model indicate that OH1 is the preferred mechanism of those starting with the release of the water ligand. The ethanol elimination via a H migration from O_{hydroxo} to O_{ethoxyl} is the rate-determining step controlled by **TS2-OH1** with a Gibbs energy barrier in solution of 54.6 kcal/mol, measured from the most stable previous species ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ester} + \text{H}_2\text{O}$).⁹⁸ W1 is the second most favoured mechanism, 4.2 kcal/mol higher in energy than OH1, being the rate-determining step controlled by **TS2-W1** the ethanol formation via a H migration from the incoming water. The remaining mechanistic routes (W2, W3, OH2, and OH3) are even less stable than W1 in the range 7.2-70.4 kcal/mol.

Mechanisms starting without the water ligand release

On the basis of different intermolecular mechanisms suggested for the ester hydrolysis catalyzed by molybdocenes (see Scheme 1.d)^{24,26,37} and other metal catalysts,^{20,97} other mechanistic possibilities were also investigated where the ethyl acetate ester is not activated by the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ complex but free in the reaction medium. All of them initiate with the attack of the hydroxo ligand to the ester carbonyl carbon atom without water ligand release. As for the mechanisms involving the hydroxo ligand attack

on the Mo-coordinated ester (see above), C_{carbonyl} , $C_{\text{methylene}}$, and C_{methyl} are the ester carbon atoms susceptible for nucleophilic attack investigated by us. Although several orientations of the ester relative to the complex were tested, only those with the carbonyl oxygen close to the water ligand were found reactive, with intermediate **10** as the initial complex from which the reaction paths proceeds. This is in the line of the fact that O_{carbonyl} presents a higher negative natural charge compared to that found for O_{ethoxyl} as explained in the previous subsection.

Figure 3 collects the Gibbs energy profiles in solution of the mechanisms found. We ascribe $\text{OH1}'$, $\text{OH2}'$, and $\text{OH3}'$ to the reaction pathways starting with the attack of the hydroxo ligand on C_{carbonyl} , $C_{\text{methylene}}$, and C_{methyl} , respectively. We use the prime symbol to differentiate $\text{OH1}'$, $\text{OH2}'$, and $\text{OH3}'$ from the analogous ones starting with the water ligand release from $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ (OH1 , OH2 , and OH3 in Figure 1, respectively). Below we describe the mechanisms found.

The mechanism $\text{OH1}'$ (discontinuous black line in Figure 3). The first step, the O_{hydroxo} attack on C_{carbonyl} , is controlled by the TS **TS1-OH1'** (33.5 kcal/mol) that connects the separate reactants with the intermediate **11-OH1'** (32.8 kcal/mol). At **11-OH1'**, the new $O_{\text{hydroxo}}-C_{\text{carbonyl}}$ bond presents a distance of 1.495 Å. Then, this intermediate undergoes the formation of the ethanol molecule due to a hydrogen migration from O_{hydroxo} to O_{ethoxyl} coupled with the cleavage of the $O_{\text{ethoxyl}}-C_{\text{carbonyl}}$ bond via the TS **TS2-OH1'** (55.8 kcal/mol). This TS leads to **15-OH1** (-6.6 kcal/mol), which in turn evolves to the separate products as mentioned for OH1 .

The mechanism $\text{OH2}'$ (discontinuous blue line in Figure 3). The first TS along this route, **TS1-OH2'** (47.7 kcal/mol), involves the attack of the hydroxo ligand on $C_{\text{methylene}}$ coupled with simultaneous cleavage of the $C_{\text{methylene}}-O_{\text{ethoxyl}}$ bond and hydrogen transfer from the water ligand to O_{carbonyl} . **TS1-OH2'** leads to the formation of the acetic acid

molecule and the resultant intermediate **I1-OH2'** (5.9 kcal/mol), in which the hydroxo and ethanol ligands are linked to Mo. Subsequently, this intermediate undergoes the cleavage of the Mo-ethanol bond via the TS **TS2-OH2'** (10.4 kcal/mol) leading to $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ and ethanol (-6.6 kcal/mol).

The mechanism OH3' (discontinuous green line in Figure 3). This mechanism initiates with the $\text{O}_{\text{hydroxo}}$ attack on C_{methyl} combined with a hydrogen transfer from the water ligand to $\text{O}_{\text{carbonyl}}$ and the cleavage of the $\text{C}_{\text{methyl}}-\text{C}_{\text{carbonyl}}$ bond via the TS **TS1-OH3'** (94.0 kcal/mol). This TS connects the separate reactants with the intermediate **I3-OH3** (62.0 kcal/mol) after eliminating the $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOH}$ molecule. Finally, **I3-OH3** undergoes the methanol ligand release (49.1 kcal/mol) as discussed for OH3 in Figure 2, thus recovering the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$ complex.

The results obtained for the mechanisms starting without the water ligand release using a continuum solvation model show that OH2' is the predominant. The attack of the hydroxo ligand on $\text{C}_{\text{methylenic}}$ coupled with the ethanol formation is the rate-determining step controlled by **TS1-OH2'** with a Gibbs energy barrier of 47.7 kcal/mol.

The overall mechanism preference found using PCM solvation model is summarized in Table 1. It is worth mentioning that only OH1 route includes the intermediate **I3-OH1**, that closely resembling the four-membered metallocycle experimentally detected.²⁴ However, OH1 is not the preferred route but OH2', that starting with the nucleophilic attack of the OH ligand to $\text{C}_{\text{methylenic}}$ when the ester is not directly bonded to Mo. Besides, for all the reaction paths the Gibbs energy barriers are much higher than those experimentally determined. These facts suggest that the continuum solvation model is not enough to provide a realistic description of the process under study. PCM takes into account the solvent as a reaction environment and the long range interactions between it and the solute.^{99,100} Due to the presence of many 1,3-H transfer steps along all of the

mechanism, it seems reasonable to consider that explicit water molecules may assist these steps acting as a bifunctional catalyst able of extracting one H from one end and releasing another one at the other end with much smaller energy barriers.^{25,51-61,63-65,101-104} This possibility is studied through a discrete-continuum solvent model in the next section.

Discrete-continuum model

Among the nine mechanism studied (see Figures 1-3) OH2, OH3, OH2', and OH3' cannot benefit from the assistance of explicit water molecules in any of their reaction steps. For the remaining mechanisms, following the preference trend shown in Table 1, two explicit water molecules were considered to reinvestigate those TSs susceptible of water assistance as well as their previous intermediates. With the energy of this couple of structures it is possible to assess the stabilization produced by water molecules in the corresponding step. The resultant species were denoted by adding the label **2WAT** at the end of the acronym used in continuum model results (see wavy lines in Figures 1-3).

For OH1 route, **TS2-OH1** and **TS4** become stabilized by 15.7 and 15.9 kcal/mol, respectively. As a consequence, **TS2-OH1**, for the 1,3-H shift and ethanol release, remains as the rate limiting step in this route now with a Gibbs energy barrier of 38.9 kcal/mol. Besides, **I5** evolves to the products in just one step corresponding to the release of the acetic acid moiety. The next most favoured mechanism is OH1' wherein **TS2-OH1'** undergoes a stabilization of 9.0 kcal/mol. This TS remains as the rate limiting step in OH1' route now with a Gibbs energy barrier of 46.8 kcal/mol. Routes starting with a nucleophilic water attack on the ester bonded to Mo, W1, W2, and W3, are much less favourable than OH1-2WAT and water assistance will not be able to invert this trend.

According to the results obtained using a discrete-continuum model, OH1 becomes now the preferred mechanism for the ethyl acetate hydrolysis catalyzed by

$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$. OH1' and OH2', the predominant mechanism in the continuum model, are now the second and third most favoured, 7.9 and 8.8 kcal/mol higher in energy than OH1, respectively. The remaining mechanisms are even less stable than the previous ones.

Discussion and comparison with experiment

The OH1 reaction mechanism, which starts with the replacement of the water ligand in $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ by ethyl acetate followed by the hydroxo ligand attack on the ester carbonyl carbon atom to form a tetrahedral intermediate (**I2-OH1**), is the preferred on the basis of our PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ computations using a discrete-continuum solvent model. This coincides with the mechanism experimentally proposed for ester hydrolyses catalyzed by molybdocenes.^{24,26,37} Moreover, the most stable species located both along such a mechanism and on PES, **I3-OH1**, is analogous to the $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\mu\text{-O})_2(\text{CMe})]^+$ metallocycle detected by mass spectrometry for the $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of norbornenyl acetate.²⁴ This fact along with the notable instability of **I2-OH1**, 26.1 kcal/mol, clarifies that **I3-OH1** is the identity of the cyclic intermediate mentioned in experiments on the ethyl acetate hydrolysis catalyzed by molybdocenes.²⁴ The rate-determining step controlled by **TS2-OH1-2WAT** corresponds to the cleavage of the tetrahedral intermediate previously formed **I2-OH1** due to the elimination of the ethanol ligand coupled with the simultaneous formation of $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\mu\text{-O})_2(\text{CMe})]^+$ (**I3-OH1**) with a Gibbs energy barrier of 38.9 kcal/mol measured from the most stable previous species ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{ethyl acetate}$).⁹⁸ The following two least favorable steps, which are determined by **TS1-OH1** and **TS5-OH1**, imply the tetrahedral intermediate and acetic acid formation, respectively. The Gibbs

energy barriers for these steps are 5.3 and 11.2 kcal/mol lower in energy than that obtained for the rate-determining step, respectively.

The rate-determining Gibbs energy barrier for OH1 exceeds 10.5 kcal/mol the value derived from the experimental kinetic constant obtained for the $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -hydrolysis of ethyl acetate at 347.15 K using the thermodynamic formulation of the transition state theory (TST).²⁴ This notable discrepancy is close to that obtained (12.0 kcal/mol) in a recent theoretical investigation on the *p*-nitrophenyl acetate hydrolysis promoted by a vanadate ion when compared the obtained B3LYP rate-determining Gibbs energy barrier with the respective experimental value.⁶² In this study, besides, after validating several DFT methods, the best agreement between theory and experiment was reached by performing M06 single-point energy calculations on B3LYP optimized geometries. So, we recomputed the energy barrier of most relevant steps found for OH1, that is, the tetrahedral intermediate formation ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{ethyl acetate} \rightarrow \text{TS1-OH1}$), the tetrahedral intermediate cleavage ($[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{ethyl acetate} \rightarrow \text{TS2-OH1-2WAT}$), and the acetic acid formation ($\text{I3-OH1} \rightarrow \text{TS5-OH1}$) at the PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory. As mentioned in the Computational Details section, we also checked the performance of functionals other than M06 like BP86, G96LYP, and B3PW91, which have been useful for obtaining energy barriers of organic reactions in the presence of metal complexes.^{62,92-94} As seen in Table 2, the cleavage of the tetrahedral intermediate remains as the rate-determining step for all the functionals studied here. The M06, BP86, and B3PW91 Gibbs energy barriers for this step are 11.3, 7.4, and 4.4 kcal/mol lower in energy than the B3LYP one, but a rise of 5.9 kcal/mol was found for G96LYP. A similar trend was obtained in the case of the tetrahedral intermediate formation. Specifically, taken as reference the B3LYP results, we find that M06, BP86, and B3PW91 diminish the Gibbs energy barrier of the formation of

the tetrahedral intermediate by 10.0, 3.5, and 1.8 kcal/mol, respectively; while an increase of 6.4 kcal/mol was obtained for G96LYP. The discrepancy in the Gibbs energy barrier for the acetic acid formation is smaller than in the two steps mentioned above. BP86, G96LYP, and B3PW91 increase 1.1, 2.1, and 2.6 kcal/mol the Gibbs energy barrier with respect to B3LYP, respectively, whereas M06 shows a reduction of 1.0 kcal/mol. As happened for the vanadate ion case,⁶² M06 provides the best agreement with experiment because the obtained rate-determining Gibbs energy barrier only differs 0.8 kcal/mol from that derived from experimental kinetic data using the thermodynamic formulation of TST.²⁴ However, it is noteworthy that the Gibbs energy barrier for the acetic acid formation, the second least favorable step, is very close (0.9 kcal/mol) to that computed for the rate-determining one. Besides this, unlike it happens for M06, the tetrahedral intermediate formation becomes the second least favorable step for BP86, G96LYP, and B3PW91.

On the basis of the excellent performance of the PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ computational protocol, apart from the species involved in the formation and cleavage of the tetrahedral intermediate and the acetic acid formation, we also recomputed all the remaining species involved in the OH1 mechanism as well as the rate-determining Gibbs energy barriers of the two following most stable mechanisms (OH1' and OH2') at the PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory. On the one hand, we find that M06 reduces the rate-determining Gibbs energy barriers of the OH1' and OH2' routes as in the OH1 case, but both mechanisms remain clearly less favorable than that OH1 by 11.2 and 15.7 kcal/mol (see Supporting Information). On the other hand, as seen in Figure 4, the highest stability of **I3-OH1** (-12.5 kcal/mol) together with the notable instability of **I2-OH1** (21.8 kcal/mol) confirm our PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ proposal of assignment of [Cp₂Mo(μ-O)₂(CMe)]⁺ to the metallocyclic intermediate experimentally

suggested for ethyl acetate hydrolysis catalyzed by molybdocenes.²⁴ Furthermore, as discussed above, our theoretical results show that the cleavage of the tetrahedral intermediate **I2-OH1** is the rate-determining step, at least in the case of the ethyl acetate hydrolysis catalyzed by molybdocenes. This clarifies some experimental suggestions indicating that either the tetrahedral intermediate cleavage or the tetrahedral intermediate formation could be the rate-determining step for carboxylic ester hydrolysis both in the absence⁶⁰ and in the presence of metal complexes.^{13,24}

Conclusions

The hydrolysis mechanism of ethyl acetate catalyzed by the aqueous molybdocene $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ has been studied in considerable detail using density functional theory methodology in conjunction with continuum and discrete-continuum solvation models. Nine mechanistic possibilities were investigated at the PCM-B3LYP/aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo)//PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) level of theory. When using the most realistic description of solvent, a discrete-continuum model, the attack of the hydroxo ligand on the carbonyl carbon atom of the Mo-coordinated ester to give the tetrahedral intermediate $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\mu\text{-O})(\mu\text{-OH})(\text{C}(\text{OEt})\text{Me})]^+$ becomes the most favored mechanism evolving to the separate products via the very stable metallocycle $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\mu\text{-O})_2(\text{CMe})]^+$. The tetrahedral intermediate cleavage is the rate-determining one with a Gibbs energy barrier of 38.9 kcal/mol. The tetrahedral intermediate and acetic acid formation are 5.3 and 11.2 kcal/mol lower in energy than the rate-determining step, respectively. The remaining reaction mechanisms are at least 7.9 kcal/mol less stable than the most favored. Although the B3LYP results allow us to ascribe $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\mu\text{-O})_2(\text{CMe})]^+$ to the cyclic intermediate invoked for ethyl acetate hydrolysis catalyzed by $[\text{Cp}'_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$ and clarify what is the rate-determining

step in such a process, the Gibbs energy barrier obtained is far from that derived from experimental kinetic data at 347.15 K. When replacing the B3LYP functional by the M06, BP86, G96LYP, and B3PW91 ones in the single-point energy computations on the B3LYP optimized geometries, we found that M06 gives an excellent agreement with experiment as happened in a recent theoretical study on the ester hydrolysis catalyzed by a vanadate ion. Specifically, the tetrahedral intermediate cleavage remains as the rate-determining one with a Gibbs energy barrier that only differs 0.8 kcal/mol from the value derived from experimental kinetic data. The M06 results also uncover a small difference in the energy barrier between the tetrahedral intermediate cleavage and the acetic acid formation (0.9 kcal/mol), thus suggesting that the rate-determining step could change when using esters other than ethyl acetate. Therefore, the present study provides a detailed knowledge about carboxylic ester hydrolysis catalyzed by molybdocenes that could be of importance in these and other related metal-catalyzed organic processes.

Acknowledgments

We are grateful to the Ministry of Science and Innovation (Spain) for financial support (Project CTQ2010-18231). E.T. also thanks the University of Oviedo (Spain) for a grant (Ref. UNOV-08-BECDOC).

Supporting Information

Optimized geometries, energy data, and cartesian coordinates of the species involved in the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory (Figure S1 and Tables S1-S3). PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ (DFT = M06, BP96, G96LYP, B3PW91) energy data of

the most relevant steps involved in the most favoured mechanism found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate (Tables S4-S5). PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ energy data corresponding to all the species located along the most favoured mechanism found for the ethyl acetate hydrolysis catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ (Table S6-S7). Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the hydrogen migration and water addition steps found along the reaction mechanisms found both in the absence and in the presence of two explicit water molecules (Figures S2-S5). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

1. Bender, M. L., Mechanisms of catalysis of nucleophilic reactions of carboxylic acid derivatives. *Chem. Rev.* **1960**, 60, 53-113.
2. Jonhson, S. L., General base and nucleophilic catalysis of ester hydrolysis and related reactions. **1967**, 5, 237–330.
3. Jencks, W. P., General acid-base catalysis of complex reactions in water. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 705-718.
4. Lowry, T. H.; Richardson, K. S., *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*. Third ed.; Harper and Row: New York, 1987.
5. Williams, A., Concerted mechanisms of acyl group transfer reactions in solution. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 387-392.
6. Smith, M. B.; March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Sixth ed.; Wiley-Interscience: New York, 2007.
7. Faber, K., *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*. Third ed.; Springer: Berlin, 1997.
8. Patel, R. N., *Stereoselective Biocatalysis*. Marcel Dekker: New York, 2000.
9. Bournay, L.; Casanave, D.; Delfort, B.; Hillion, G.; Chodorge, J. A., New heterogeneous process for biodiesel production: a way to improve the quality and the value of the crude glycerin produced by biodiesel plants. *Catal. Today* **2005**, 106, 190-192.
10. Lotero, E.; Liu, Y. J.; Lopez, D. E.; Suwannakarn, K.; Bruce, D. A.; Goodwin, J. G., Synthesis of biodiesel via acid catalysis. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44, 5353-5363.
11. Serrano, M. C.; Chung, E. J.; Ameer, G. A., Advances and applications of biodegradable elastomers in regenerative medicine. *Adv. Funct. Mater.* **2010**, 20, 192-208.
12. Sisson, A. L.; Schroeter, M.; Lendlein, A., *Handbook of Biodegradable Polymers*. Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
13. Chin, J.; Jubian, V., A highly efficient copper(II) complex catalyzed hydrolysis of methyl acetat at pH 7.0 and 25 °C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 839-841.
14. Chin, J., Developing artificial hydrolytic metalloenzymes by a unified mechanism approach. *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 145-152.
15. Wikjord, B. R.; Byers, L. D., Nucleophilic reactions of molybdate. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6814-6817.

16. Le Boisselier, V.; Postel, M.; Duñach, E., Bi(III) as new catalyst for the selective hydrolysis of esters. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2981-2984.
17. Frey, S. T.; Murthy, N. N.; Weintraub, S. T.; Thompson, L. K.; Karlin, K. D., Hydrolysis of unactivated esters and acetonitrile hydration by a hydroxo-dicopper(II) complex. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 956-957.
18. An, B. T.; Park, H. S.; Lee, E. J.; Eom, I. H., Catalytic effect of MO_4^{2-} (M=Cr, Mo and W) on hydrolyses of carbon and Phosphorus esters. **2000**, 21, 905-908.
19. Xia, J.; Xu, Y.; Li, S.-A.; Sun, W.-Y.; Yu, K.-B.; Tang, W.-X., Carboxy ester hydrolysis promoted by a zinc(II) 2-[bis(2-aminoethyl)amino]ethanol complex: a new model for indirect activation on the serine nucleophile by zinc(II) in zinc enzymes. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 2394-2401.
20. Li, S.-A.; Xia, J.; Yang, D.-X.; Xu, Y.; Li, D.-F.; Wu, M.-F.; Tang, W.-X., Carboxyester hydrolysis catalyzed by a novel dicopper(II) complex with an alcohol-pendant macrocycle. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 1807-1815.
21. diTargiani, R. C.; Chang, S.; Salter Jr., M. H.; Hancock, R. D.; Goldberg, D. P., Hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by a ($\text{N}_2\text{S}(\text{thiolate})$)zinc hydroxide complex: a model of the catalytically active intermediate for the zinc form of peptide deformylase. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 5825-5836.
22. Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Hiraiwa, S.; Shirogane, Y.; Obora, Y.; Tsuji, Y., Hydrolysis of alkenyl esters and ethers catalyzed by metal complexes. *Org. Lett.* **2004**, 6, 509-512.
23. Huang, J.; Li, D.-F.; Li, S.-A.; Yang, D.-X.; Sun, W.-Y.; Tang, W.-X., Kinetic analysis of carboxy ester hydrolysis by a dinuclear Zn(II) complex. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 502-509.
24. Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Landorf, C. W.; Tyler, D. R., Aqueous phase organometallic catalysis using $(\text{MeCp})_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})^+$. Intramolecular attack of hydroxide on organic substrates. *Organometallics* **2004**, 23, 1738-1746.
25. Bazzicalupi, C.; Bencini, A.; Berni, E.; Di Vaira, M., Reaction pathways for Zn(II)-catalyzed carboxylic acid esters hydrolysis. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 77-92.
26. Ahmed, T. J.; Zakharov, L. N.; Tyler, D. R., Organometallic catalysis in aqueous solution. The hydrolytic activity of a water-soluble ansa-molybdocene catalyst. *Organometallics* **2007**, 26, 5179-5187.
27. Fulton, J. R.; Holland, A. W.; Fox, D. J.; Bergman, R. G., Formation, reactivity, and properties of nondative late transition metal-oxygen and -nitrogen bonds. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 44-56.
28. Gibson, D. H.; Yin, X., Synthesis and reactions of *fac*- $\text{Re}(\text{dmbpy})(\text{CO})_3\text{X}$ (dmbpy = 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridyl; X = COOH, COOMe, H, OH, and OCHO). *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11200-11201.
29. Morales, D.; Clemente, M. E. N.; Pérez, J.; Riera, L.; Riera, V.; Miguel, D., The combination of organometallic $\{\text{Mo}(\eta^3\text{-allyl})(\text{CO})_2(\text{phen})\}$ fragments and hard aquo and hydroxo ligands: controlled synthesis and structural characterization. *Organometallics* **2002**, 21, 4934-4938.
30. Gibson, D. H.; Yin, X.; Hen, H.; Mashuta, M. S., Synthesis and reactions of *fac*- $[\text{Re}(\text{dmbpy})(\text{CO})_3\text{X}]$ (dmbpy = 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine; X = COOH, CHO) and their derivatives. *Organometallics* **2003**, 22, 337-346.
31. Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Tyler, D. R., Organometallic chemistry in aqueous solution. Hydration of nitriles to amides catalyzed by a water-soluble molybdocene, $(\text{MeCp})_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})^+$. *Organometallics* **2003**, 22, 1203-1211.
32. Gerbino, D. C.; Hevia, E.; Morales, D.; Navarro-Clemente, M. E.; Pérez, J.; Riera, V.; Riera, V.; Miguel, D., A new reactivity pattern of low-valent transition-metal hydroxo

complexes: straightforward synthesis of hydrosulfido complexes via reaction with carbon disulfide. *Chem. Commun.* **2003**, 328-329.

33. Heard, P. J.; Sroisuwat, P.; Tocher, D. A., Synthesis and reactivity of N,N,N',N'-tetramethyldiaminomethane complexes of tricarbonylrhenium(I). X-ray molecular structures of $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{TMDM})]$ and $[\{\text{Re}(\text{bipy})(\text{CO})_3\}_2(\text{m-OH})][\text{SbF}_6]$. *Polyhedron* **2003**, *22*, 1321-1327.

34. Cuesta, L.; Hevia, E.; Morales, D.; Pérez, J.; Riera, L.; Miguel, D., Reactivity of molybdenum and rhenium hydroxo complexes toward organic electrophiles: reactions that afford carboxylato products. *Organometallics* **2006**, *25*, 1717-1722.

35. Cuesta, L.; Gerbino, D. C.; Hevia, E.; Morales, D.; Navarro-Clemente, M. E.; Pérez, J.; Riera, L.; V., R.; Miguel, D.; del Río, I.; García-Granda, S., Reactivity of molybdenum and rhenium hydroxo-carbonyl complexes toward organic electrophiles. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1765-1777.

36. Waern, J. B.; Harding, M. M., Bioorganometallic chemistry of molybdocene dichloride. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4655-4668.

37. Breno, K. L.; Ahmed, T. J.; Pluth, M. D.; Balzarek, C.; Tyler, D. R., Organometallic chemistry in aqueous solution: Reactions catalyzed by water-soluble molybdocenes. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1141-1151.

38. Ahmed, T. J.; Fox, B. R.; Knapp, S. M. M.; Yelle, R. B.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R., Investigation of the reactivity of Pt phosphinito and molybdocene nitrile hydration catalysts with cyanohydrins. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7828-7837.

39. Ahmed, T. J.; Baxley, G. T.; Tyler, D. R., Aqueous speciation of ansa- and non-ansa-substituted $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\mu\text{-OH})_2]_2[\text{OTs}]_2$. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 2039-2043.

40. Ahmed, T. J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R., Frontiers in catalytic nitrile hydration: nitrile and cyanohydrin hydration catalyzed by homogeneous organometallic complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949-974.

41. Kuo, L. Y.; Kanatzidis, M. G.; Sabat, M.; Tipton, A. L.; Marks, T. J., Metallocene antitumor agents. Solution and solid-state molybdocene coordination chemistry of DNA constituents. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9027-9045.

42. Harding, M. M.; Mokhsi, G.; Mackay, J. P.; Prodigious, M.; Lucas, S. W., Interactions of the antitumor agent molybdocene dichloride with oligonucleotides. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 2432-2437.

43. Köpf-Maier, P.; Köpf, H., Transition and main-group metal cyclopentadienyl complexes: preclinical studies on a series of antitumor agents of different structural type. *Struc. Bonding* **1988**, *70*, 103-185.

44. Murthy, M. S.; Rao, L. N.; Kuo, L. Y.; Toney, J. H.; Marks, T. J., Antitumor and toxicologic properties of the organometallic anticancer agent vanadocene dichloride. *Inorg. Chimica Acta* **1988**, *152*, 117-124.

45. Toney, J. H.; Rao, L. N.; Murthy, M. S.; Marks, T. J., A biological and chemical study of a new antitumor agent—vanadocene dichloride. *Breast. Cancer Res. Treat.* **1995**, *6*, 185-189.

46. Meléndez, E., Bioorganometallic chemistry of molybdocene dichloride and its derivatives. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *706-707*, 4-12.

47. Köpf-Maier, P.; Köpf, H., Titanocene dichloride—the first metallocene with cancerostatic activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 477-479.

48. Kuo, L. Y.; S., K.; Ly, D., First reported aqueous phosphoester bond cleavage promoted by an organometallic complex. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 5341-5345.

49. Kuo, L. Y.; Barnes, L. A., Aqueous phosphoester bond cleavage of dimethyl phosphate by Cp_2MoCl_2 : first reported case of hydrolytic cleavage on an unactivated phosphate diester by an organometallic complex. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 814-817.

50. Kuo, L. Y., Paraoxon and parathion hydrolysis by aqueous molybdenocene dichloride (Cp_2MoCl_2): first reported pesticide hydrolysis by an organometallic complex. *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2103-2106.
51. Kallies, B.; Mitzner, R., Models of water-assisted hydrolyses of methyl formate, formamide, and urea from combined DFT-SCRF calculations. *J. Mol. Model.* **1998**, 4, 183-196.
52. Schmeer, G.; Sturm, P., A quantum chemical approach to the water assisted neutral hydrolysis of ethyl acetate and its derivatives. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 1025-1030.
53. Guthrie, J. P., Hydration of carbonyl compounds, an analysis in terms of Multidimensional Marcus theory. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5529-5538.
54. Yamabe, S.; Tsuchida, N.; Hayashida, Y., Reaction paths of the water-assisted neutral hydrolysis of ethyl acetate. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 7216-7224.
55. Gunaydin, H.; Houk, K. N., Molecular dynamics prediction of the mechanism of ester hydrolysis in water. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15232-15233.
56. Shi, Z.; Hsieh, Y.; Weinberg, N.; Wolfe, S., The neutral hydrolysis of methyl acetate - Part 2. Is there a tetrahedral intermediate? *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 544-555.
57. Tolosa-Arroyo, S.; Hidalgo-García, A.; Moreno-Alvero, M.; Sansón-Martín, J. A., Theoretical study of the neutral hydrolysis of methyl formate via concerted and stepwise water-assisted mechanism using free-energy curves and molecular dynamics simulation. *Struc. Chem.* **2011**, 22, 909-915.
58. Wang, B.; Cao, Z., Hydration of carbonyl groups: the labile H_3O^+ ion as an intermediate modulated by the surrounding water molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 30, 3266-3270.
59. da Silva, P. L.; Guimaraes, L.; Pliego, J. R. J., Revisiting the mechanism of neutral hydrolysis of esters: water autoionization mechanisms with acid or base initiation pathways. *J. Phys. Chem. B* **2013**.
60. Gómez-Bombarelli, R.; Calle, E.; Casado, J., Mechanisms of lactone hydrolysis in neutral and alkaline conditions. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6868-6879.
61. Akbulatov, S.; Tian, Y.; Kapustin, E.; Boulatov, R., Model studies of the kinetics of ester hydrolysis under stretching forc. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6992-6995.
62. Mihaylov, T.; Parac-Vogt, T.; Pierloot, K., Unraveling the mechanisms of carboxylic ester bond hydrolysis catalyzed by a vanadate anion. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 9619-9628.
63. Tílvez, E.; Menéndez, M. I.; López, R., On the mechanism of the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed nitrile hydration to amides: a theoretical study. *Organometallics* **2012**, 31, 1618-1626.
64. Tílvez, E.; Menéndez, M. I.; López, R., Unraveling the reaction mechanism on nitrile hydration catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$: insights from theory. *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 7541-7549.
65. Tílvez, E.; Menéndez, M. I.; López, R., A theoretical investigation on the oxidation of carbon monoxide by an aqueous molybdocene. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4445-4453.
66. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.;

- Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision A.1; Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.
67. Becke, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, (6), 3098-3100.
68. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, (2), 785-789.
69. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, (7), 5648-5652.
70. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J., Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623-11627.
71. Dunning Jr., T. H., *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007-1013.
72. Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harrison, R. J., *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796-6802.
73. Peterson, K. A.; Figgen, D.; Dolg, M.; Stoll, H., Energy-consistent relativistic pseudopotentials and correlation consistent basis sets for the 4d elements Y–Pd. *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 124101-1-124101-12.
74. Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3210-3221.
75. Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, 106, 5151-5158.
76. Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J., *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 404-417.
77. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R., Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999-3093.
78. Cancès, M. T.; Mennucci, B.; Tomasi, J., *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032-3041.
79. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, M. T., *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1999**, 464, 211-226.
80. Scalmani, G.; Frisch, M. J., *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 114110-15.
81. Bondi, A., van der Waals volumes and radii. *J. Phys. Chem.* **1964**, 68, 441-451.
82. Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H., Ester Formation and Hydrolysis and Related Reactions. In *Comprehensive Chemical Kinetics* Elsevier: Amsterdam, 1972; Vol. 10, p 158.
83. Schlegel, H. B., Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *J. Comput. Chem.* **1982**, 3, (2), 214-218.
84. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B., Accurate reaction paths using a Hessian based predictor-corrector integrator. *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 9918-9924.
85. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B., Using Hessian updating to increase the efficiency of a Hessian based predictor-corrector reaction path following method. *J. Chem. Theor. & Comput.* **2005**, 1, 61-69.
86. Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*. Second ed.; John Wiley and Sons: London, 2007.
87. Ribeiro, R. F.; Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Use of solution-phase vibrational frequencies in continuum models for the free energy of solvation. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 14556-14562.
88. Zhao, Y.; Truhlar, D. G., The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and

transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

89. Perdew, J. P., Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822-8824.

90. Gill, P. M. W., A new gradient-corrected exchange functional. *Mol. Phys.* **1996**, *89*, 433-445.

91. Perdew, J. P., Unified Theory of Exchange and Correlation beyond the Local Density Approximation. In *Electron Structure of Solids'91*, Zeiscke, P.; Eschig, H., Eds. Akademie Verlag: Berlin, 1991; pp 11-20.

92. Schultz, N. E.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G., Density functionals for inorganometallic and organometallic chemistry. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 11127-11143.

93. Harvey, J. N., On the accuracy of density functional theory in transition metal chemistry. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sec. C* **2006**, *102*, 203-226.

94. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Density functional theory for transition metals and transition metal chemistry. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 10757-10816.

95. Reed, E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F., Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

96. Weinhold, F., *Natural Bond Orbital Methods*. Wiley: Chichester, 1998; Vol. 3.

97. Yeguas, V.; Campomanes, P.; López, R., The importance of a conformational equilibrium on the reactivity of molybdenum and rhenium hydroxo-carbonyl complexes toward phenyl acetate: a theoretical investigation. *Organometallics* **2007**, *26*, 5271-5277.

98. Kozuch, S.; Shaik, S., How to conceptualize catalytic cycles? The energetic span model. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101-110.

99. Claverie, P., Intermolecular Interactions and Solvent Effects: Simplified Theoretical Methods. In *Quantum Theory of Chemical Reactions*, Daudel, R.; Pullman, A.; Salem, L.; Viellard, A., Eds. D. Reidel: Dordrecht, 1982; Vol. III, pp 151-175.

100. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G., Implicit solvation models: equilibria, structure, spectra, and dynamics. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2161-2200.

101. Tortonda, F. R.; Silla, E.; Tuñón, I.; Rinaldi, D.; Ruiz-López, M. F., Intramolecular proton transfer of serine in aqueous solution. Mechanism and energetics. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 89-95.

102. Sambrano, J. R.; Andrés, J.; Gracia, L.; Safont, V. S.; Beltrán, A., DFT study of the water-assisted tautomerization process between hydrated oxide, $\text{MO}(\text{H}_2\text{O})^+$, and dihydroxide, $\text{M}(\text{OH})^{2+}$, cations ($\text{M}=\text{V}$, Nb and Ta). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *384*, 56-62.

103. Jaramillo, P.; Coutinho, K.; Canuto, S., Solvent effects in chemical processes. Water-assisted proton transfer reaction of pterin in aqueous environment. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12485-12495.

104. Yeguas, V.; López, R.; Lambert, A.; Monard, G.; Ruiz-López, M. F., Computer simulation of reactions in beta-cyclodextrin molecular reactors: transition state recognition. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4346-4355.

Scheme and Figure Captions

Scheme 1. Experimental mechanistic proposals suggested for carboxylic ester hydrolysis catalyzed by molybdocenes.

Scheme 2. Generalized mechanism proposed for organic reactions catalyzed by molybdocenes.

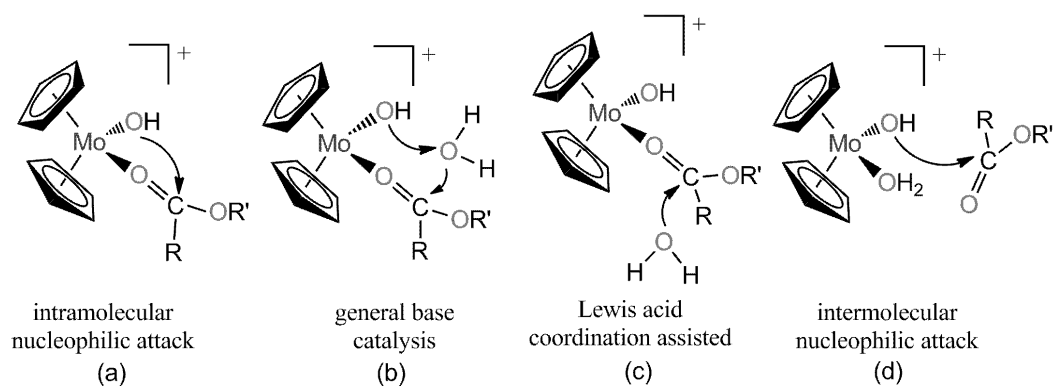
Scheme 3. Representative structures of the reaction mechanisms investigated for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

Figure 1. Gibbs energy profile in water solution of the reaction mechanisms starting with the water ligand release (OH1, OH2, and OH3) for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

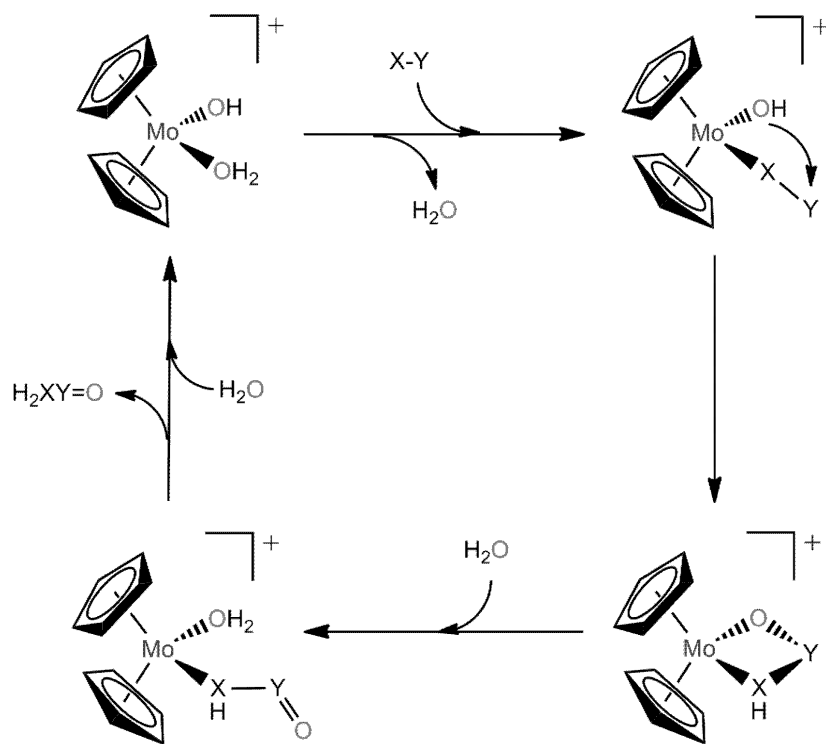
Figure 2. Gibbs energy profile in water solution of the reaction mechanisms starting with the water ligand release (W1, W2, and W3) for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

Figure 3. Gibbs energy profile in water solution of the reaction mechanisms starting without the water ligand release (OH1', OH2', and OH3') for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

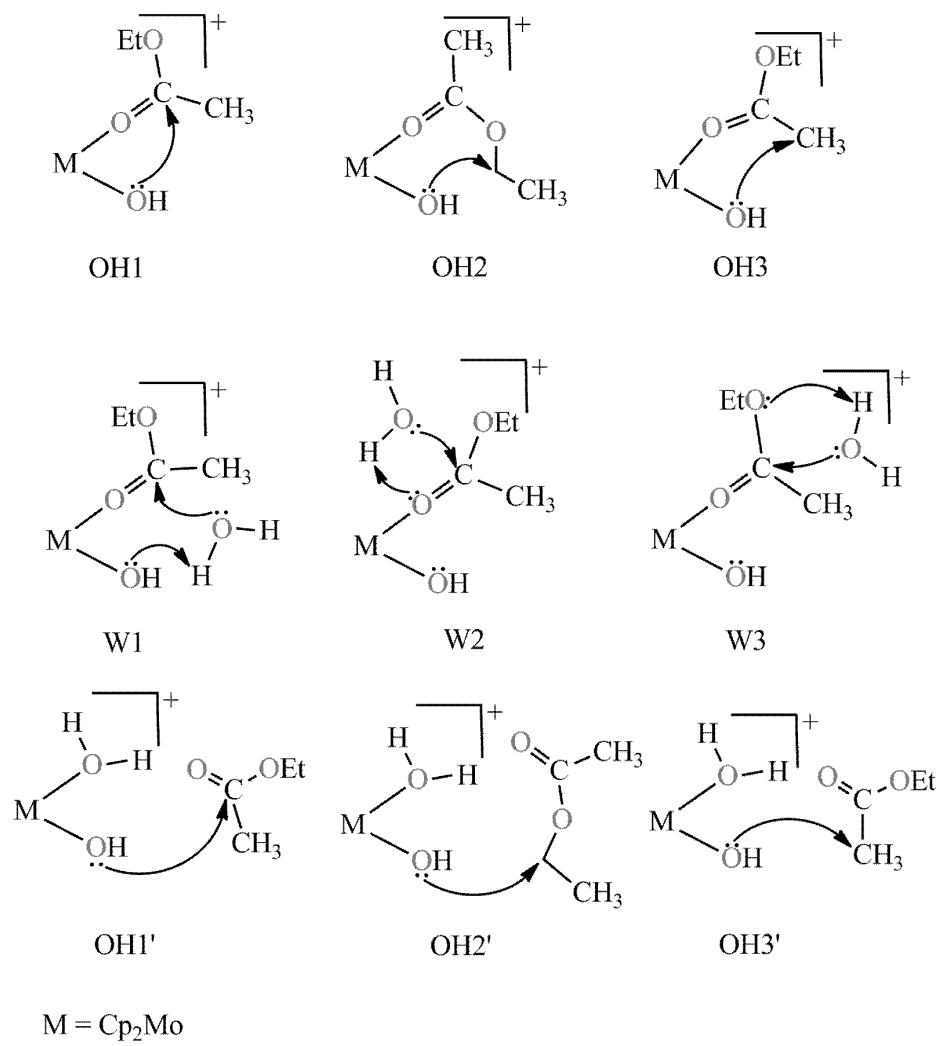
Figure 4. Gibbs energy profile in water solution of the most favored reaction mechanism found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate at the PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.



Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

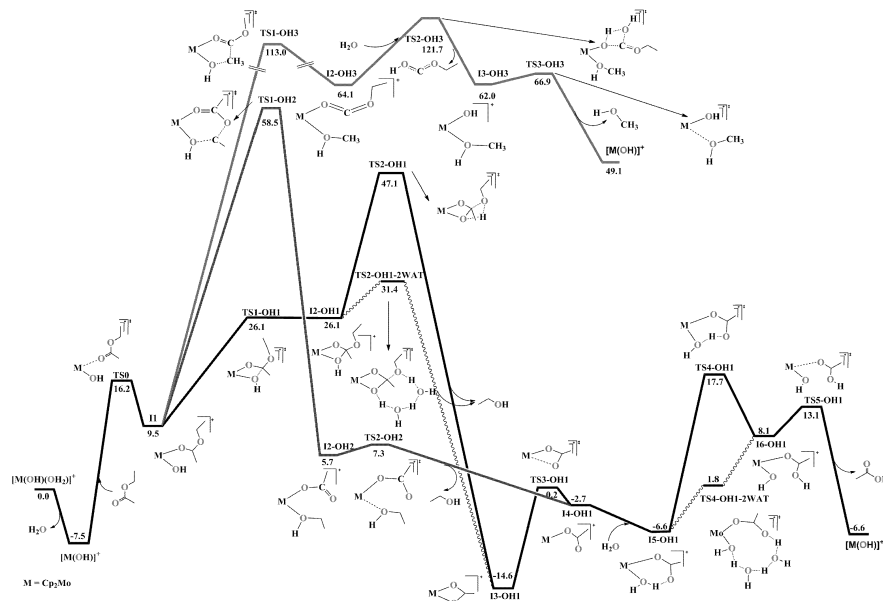


Figure 1.

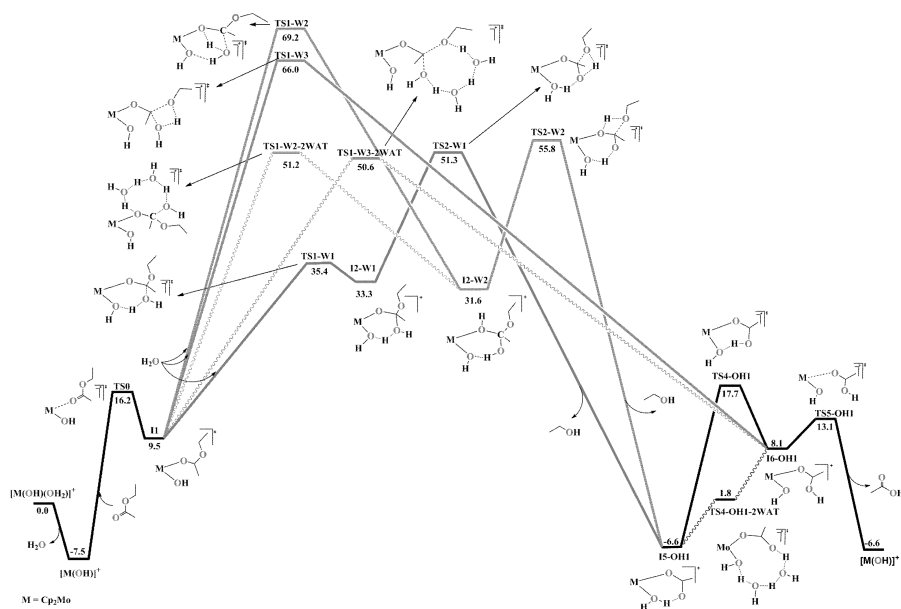


Figure 2.

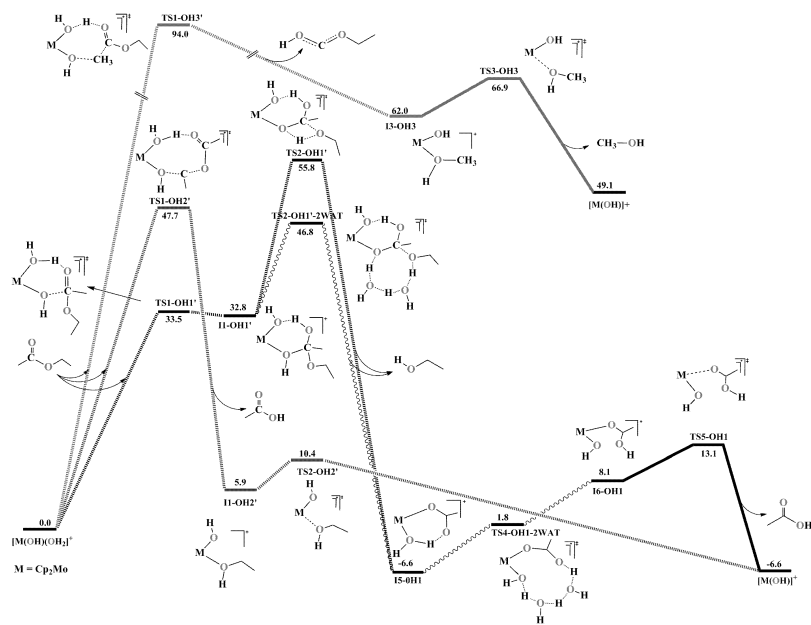


Figure 3.

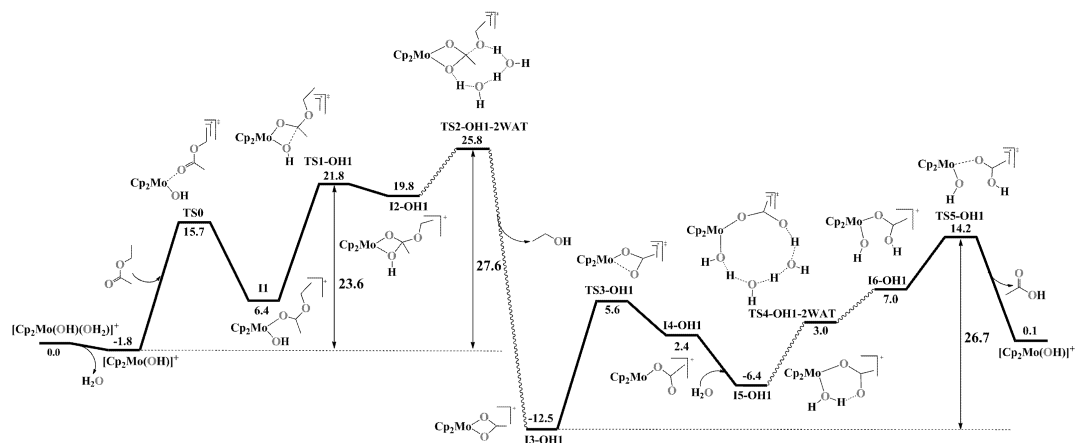


Figure 4.

Table 1. Rate-determining step, with its corresponding Gibbs energy barrier following an increasing trend, for the nine reaction mechanisms studied using the PCM model and the discrete-continuum model in parenthesis.

OH2'	OH1	OH1'	W1	OH2	W3	W2	OH3'	OH3
TS1	TS2	TS2	TS2	TS1	TS1	TS1	TS1	TS2
47.7	54.6 (38.9)	55.8 (46.8)	58.8	66.0	73.5 (50.6)	76.7	94.0	129.2

Table 2. Relative Gibbs energy in water solution (in kcal/mol) of the species involved the three most relevant steps (formation and cleavage of the tetrahedral intermediate and formation of acetic acid) found for the ethyl acetate hydrolysis catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ at the level of theory PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ (DFT = M06, BP86, G96LYP, B3PW91). For comparison purposes, B3LYP values are also given.

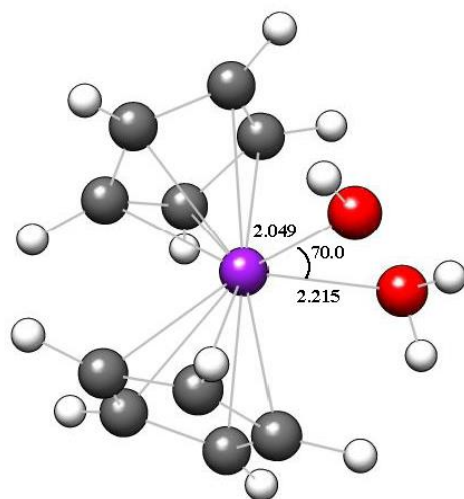
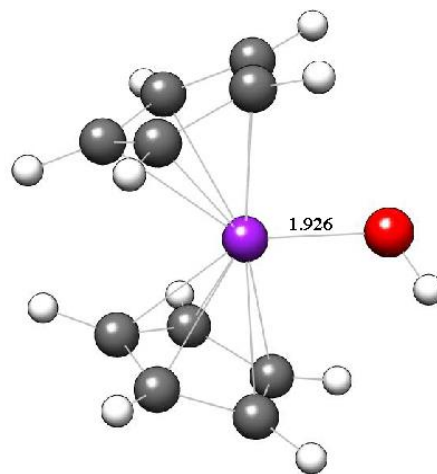
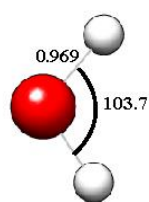
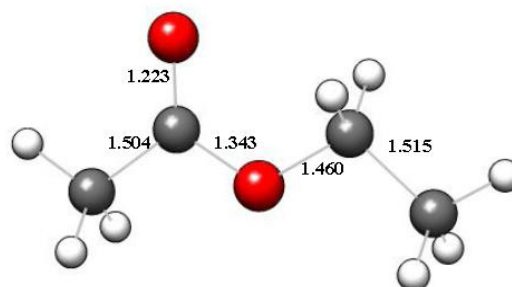
Species	ΔG^{sol}				
	B3LYP	M06	BP86	G96LYP	B3PW91
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+ + \text{ethyl acetate}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{H}_2\text{O} + \text{ethyl acetate}$	-7.5	-1.8	-6.7	-12.3	-6.8
TS1-OH1 + H ₂ O	26.1	21.8	23.4	27.7	25.0
I2-OH1 + H ₂ O	26.1	19.8	24.5	30.1	23.8
TS2-OH1-2WAT + H ₂ O	31.4	25.8	24.8	32.5	27.6
I3-OH1 + H ₂ O + ethanol	-14.6	-12.5	-15.0	-17.8	-16.1
TS5-OH1 + ethanol	13.1	14.2	13.8	12.0	14.2
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethanol} + \text{acetic acid}$	-6.6	0.1	-5.7	-11.7	-6.0

Understanding the hydrolysis mechanism of ethyl acetate catalyzed by an aqueous molybdocene: A computational chemistry investigation

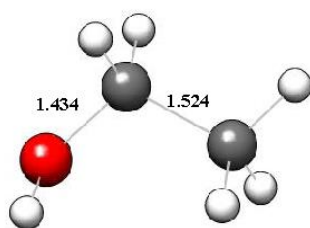
Elkin Tilvez, Gloria I. Cárdenas-Jirón, María I. Menéndez, and Ramón López

Supporting Information

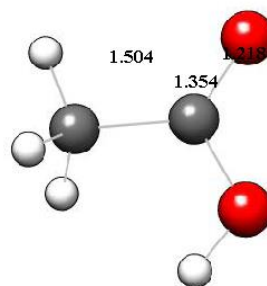
Table of Contents	Pages
Figure S1	2-11
Table S1	12-13
Table S2	14
Table S3	15-23-
Table S4	24
Table S5	24
Table S6	25
Table S7	26
Figure S2	27
Figure S3	28
Figure S4	29
Figure S5	30
Figure S6	31

 $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+$  $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$  H_2O 

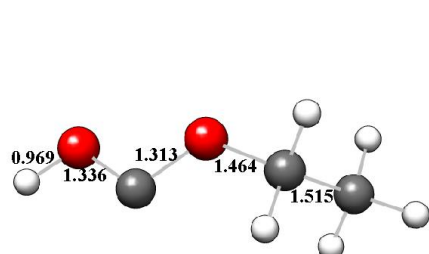
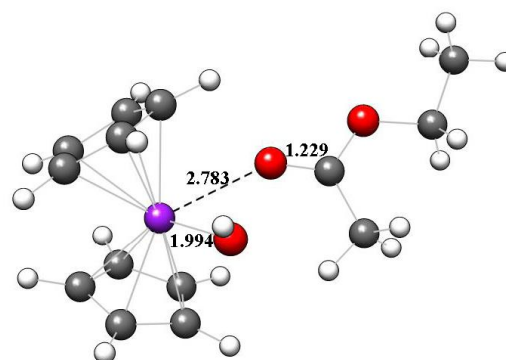
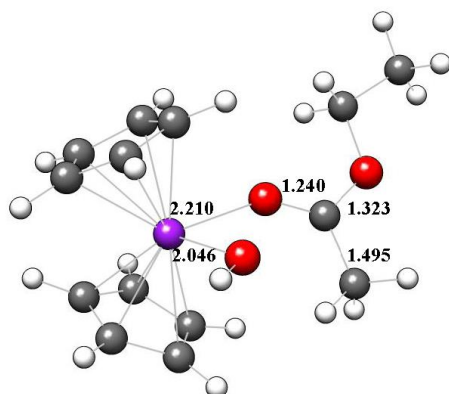
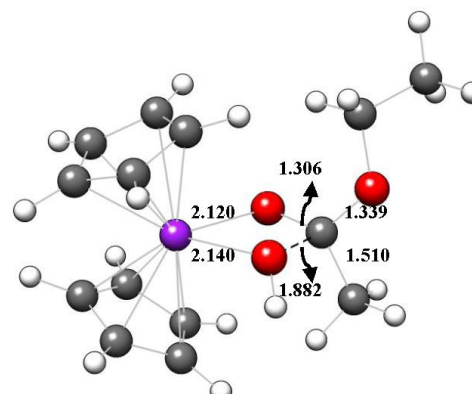
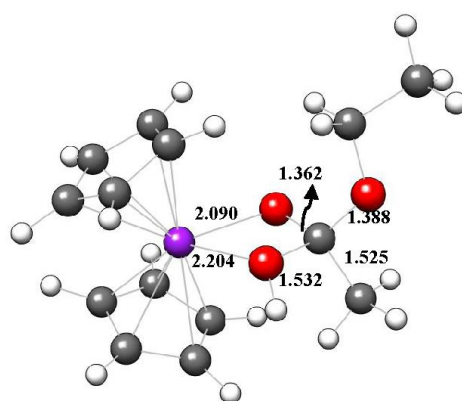
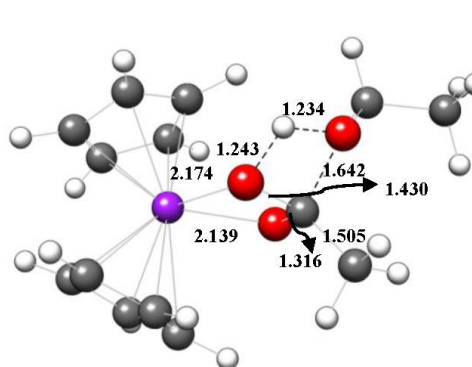
ethyl acetate

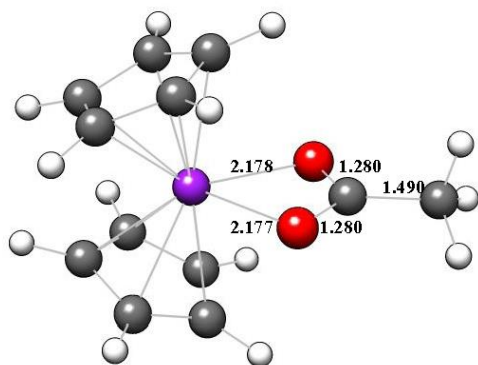


ethanol

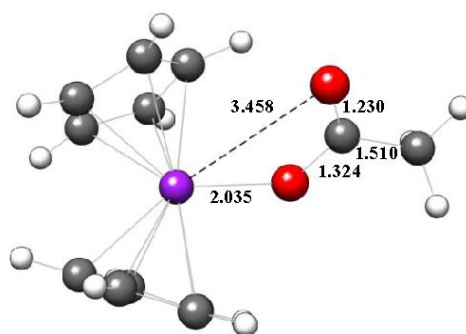


acetic acid

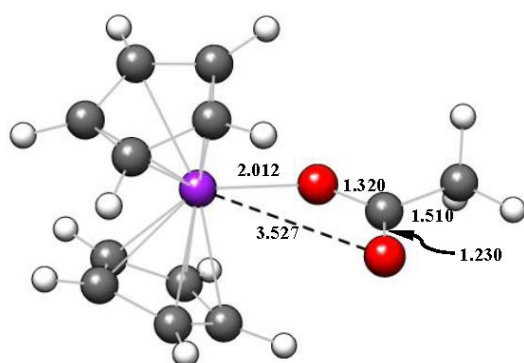
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  TS_0  I_1  $\text{TS}_1\text{-OH}_1$  $\text{I}_2\text{-OH}_1$  $\text{TS}_2\text{-OH}_1$



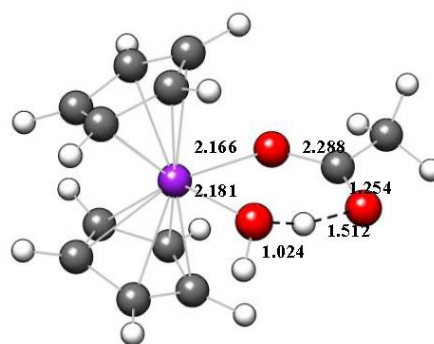
I3-OH1



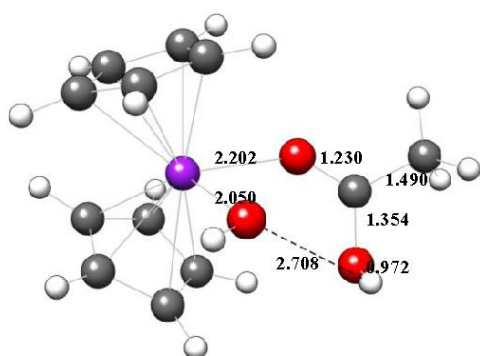
TS3-OH1



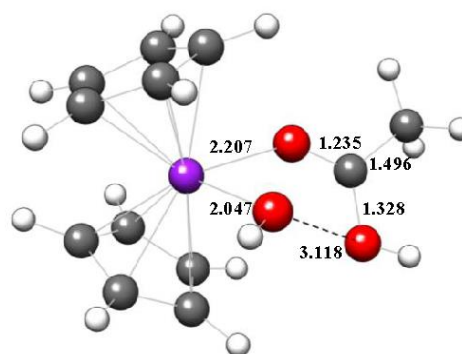
I4-OH1



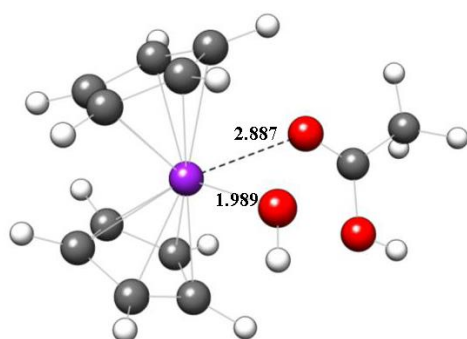
I5-OH1



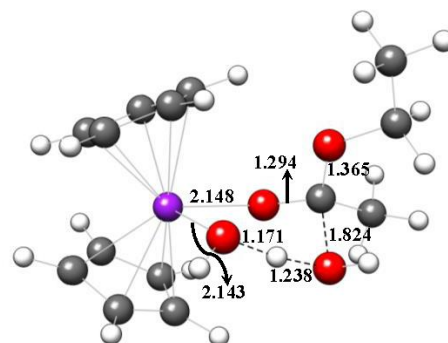
TS4-OH1



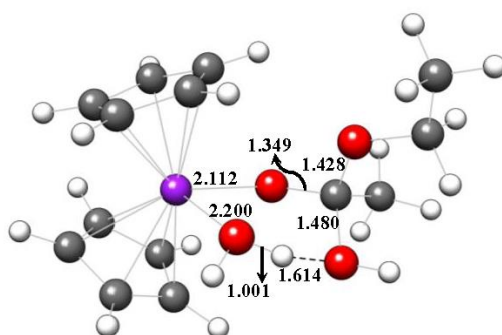
I6-OH1



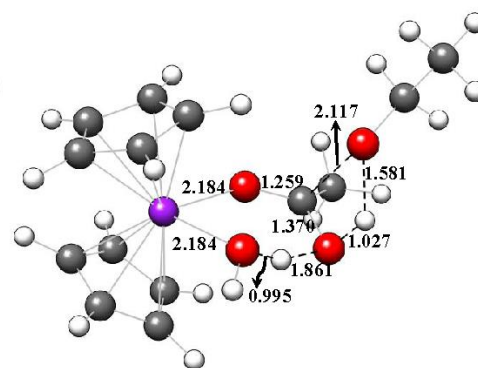
TS5-OH1



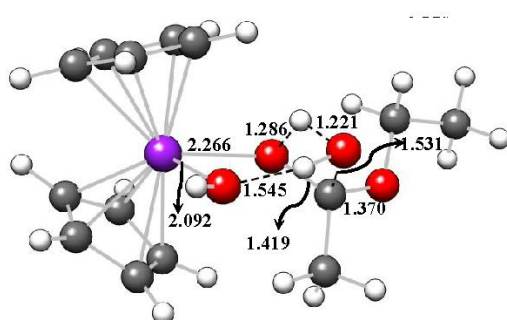
TS1-W1



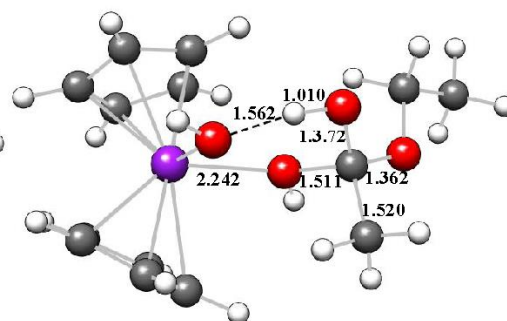
I2-W1



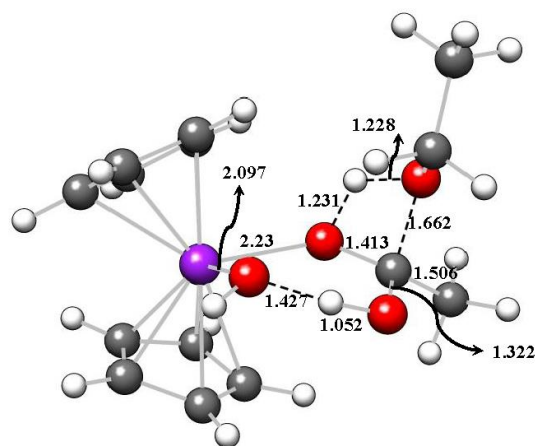
TS2-W1



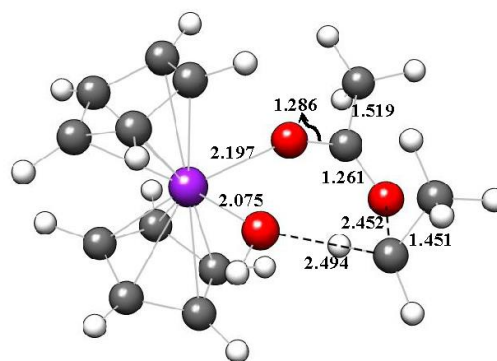
TS1-W2



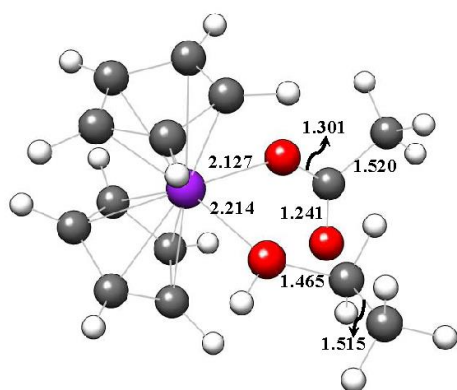
I2-W2



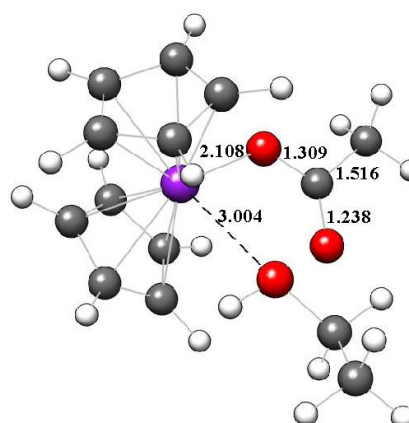
TS2-W2



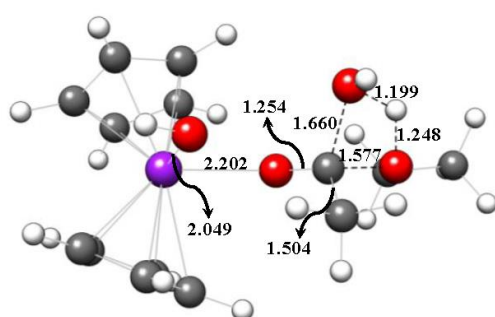
TS1-OH2



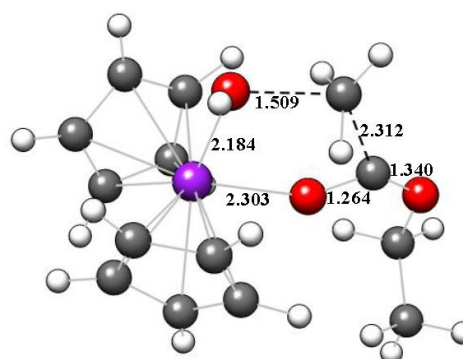
I2-OH2



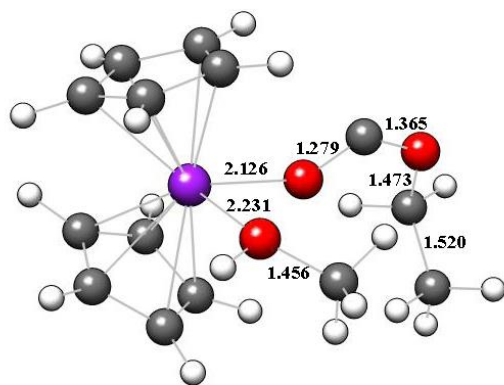
TS2-OH2



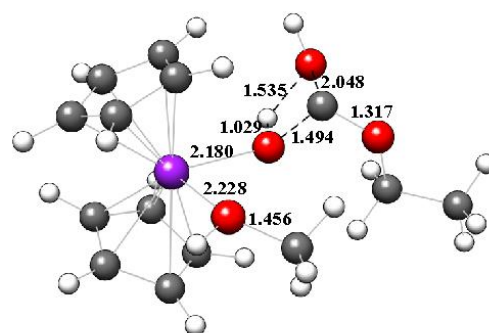
TS1-W3



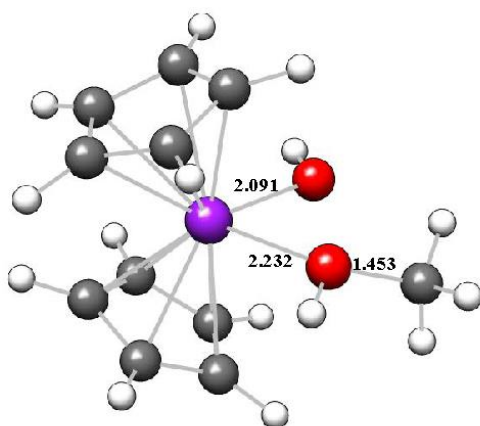
TS1-OH3



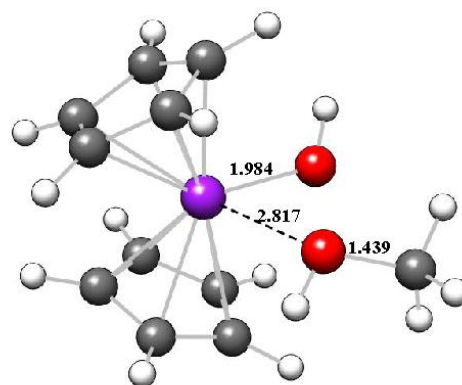
I2-OH3



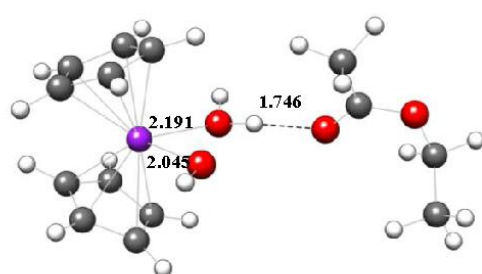
TS2-OH3



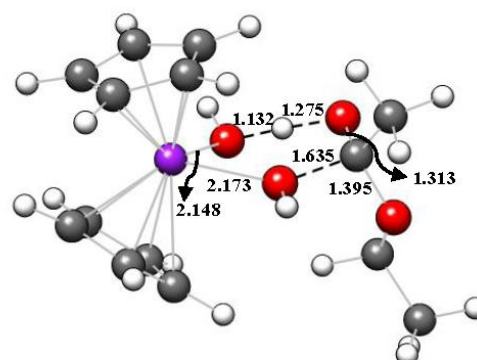
I3-OH3



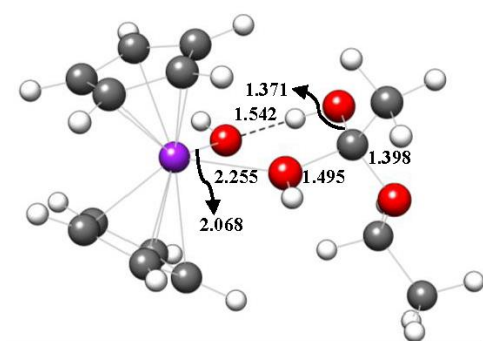
TS3-OH3



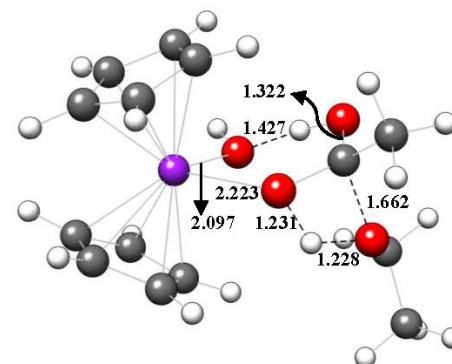
I0



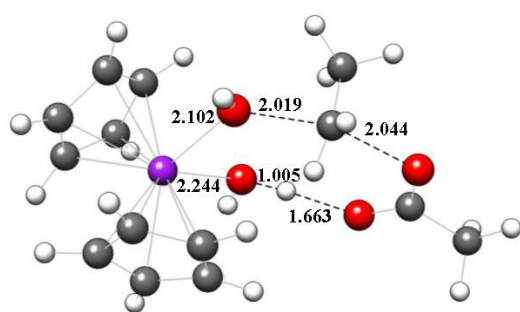
TS1-OH1'



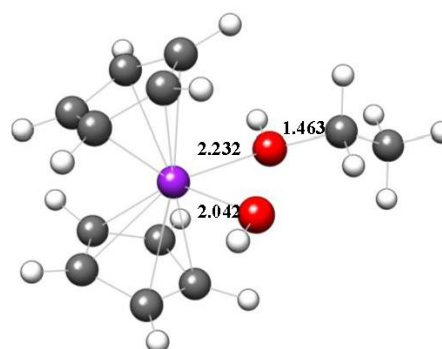
I1-OH1'



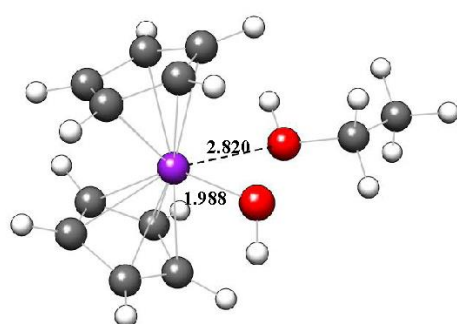
TS2-OH1'



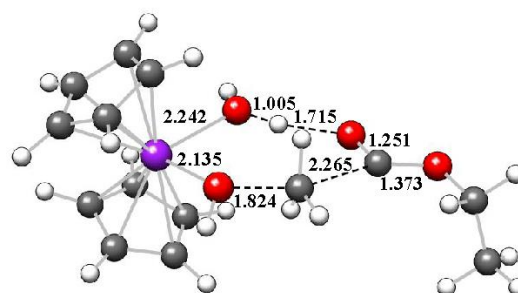
TS1-OH2'



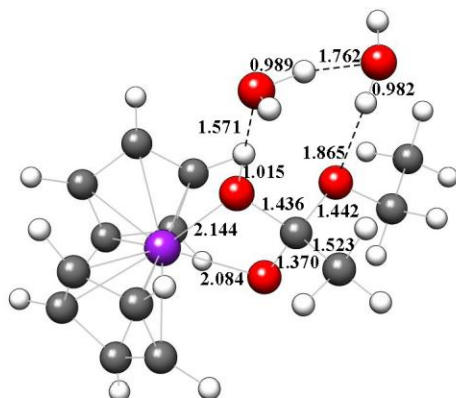
I1-OH2'



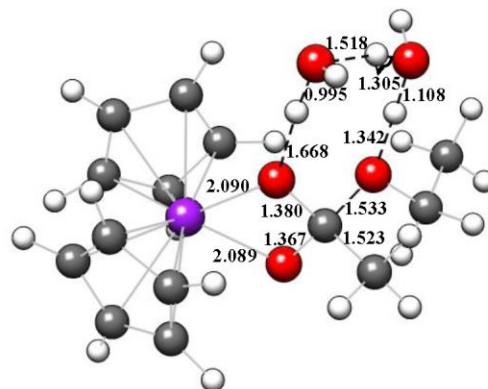
TS2-OH2'



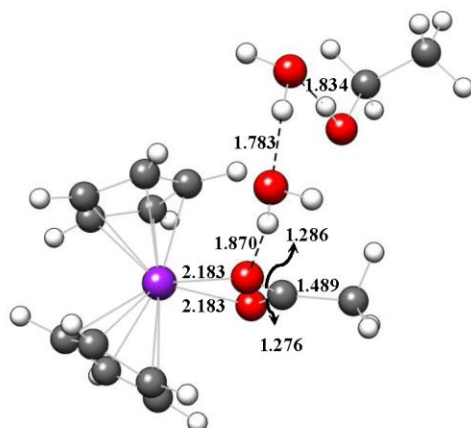
TS1-OH3'



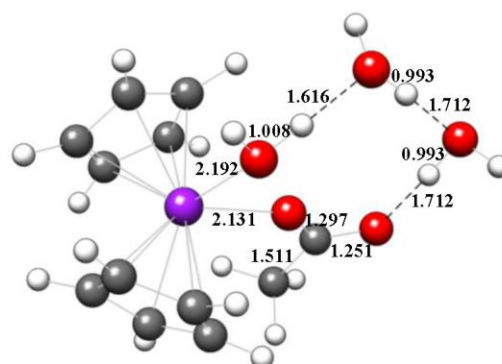
I2-OH1-2WAT



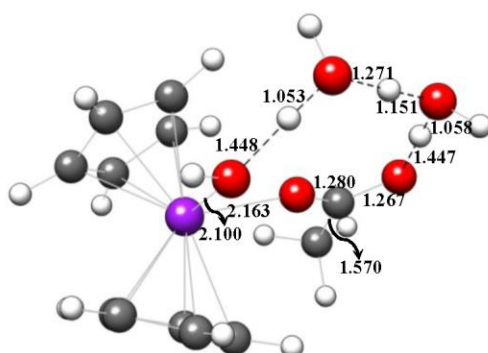
TS2-OH1-2WAT



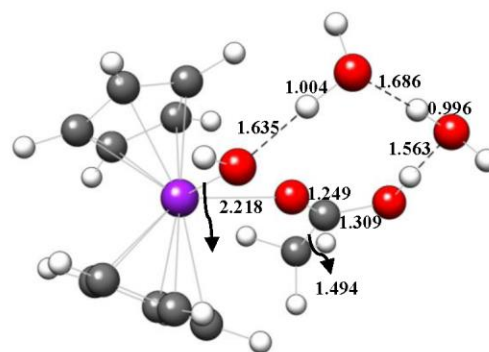
I3-OH1-2WAT



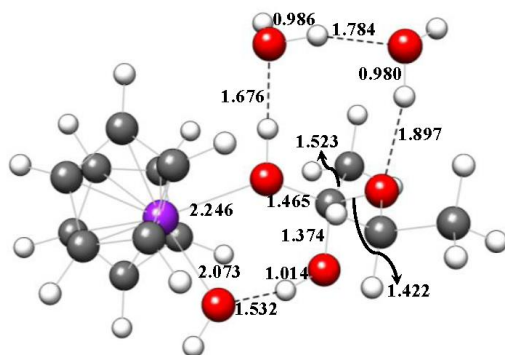
I5-OH1-2WAT



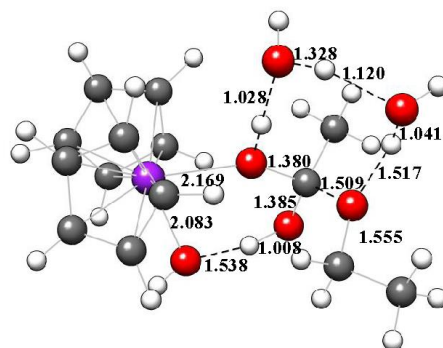
TS4-OH1-2WAT



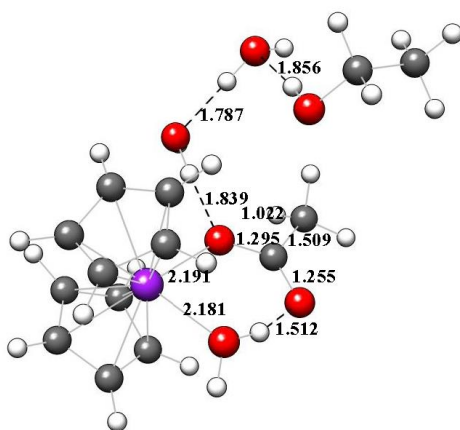
I6-OH1-2WAT



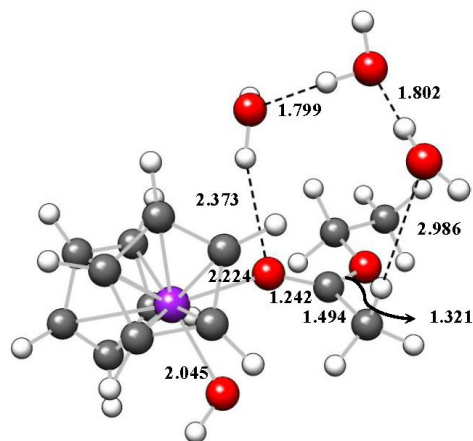
I1-OH1'-2WAT



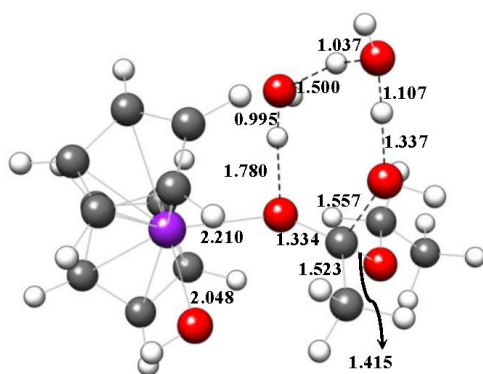
TS2-OH1'-2WAT



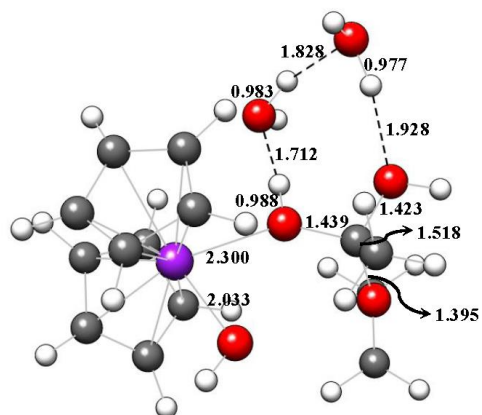
I5-OH1'-2WAT



I1-W2-2WAT



TS1-W2-2WAT



I2-W2-2WAT

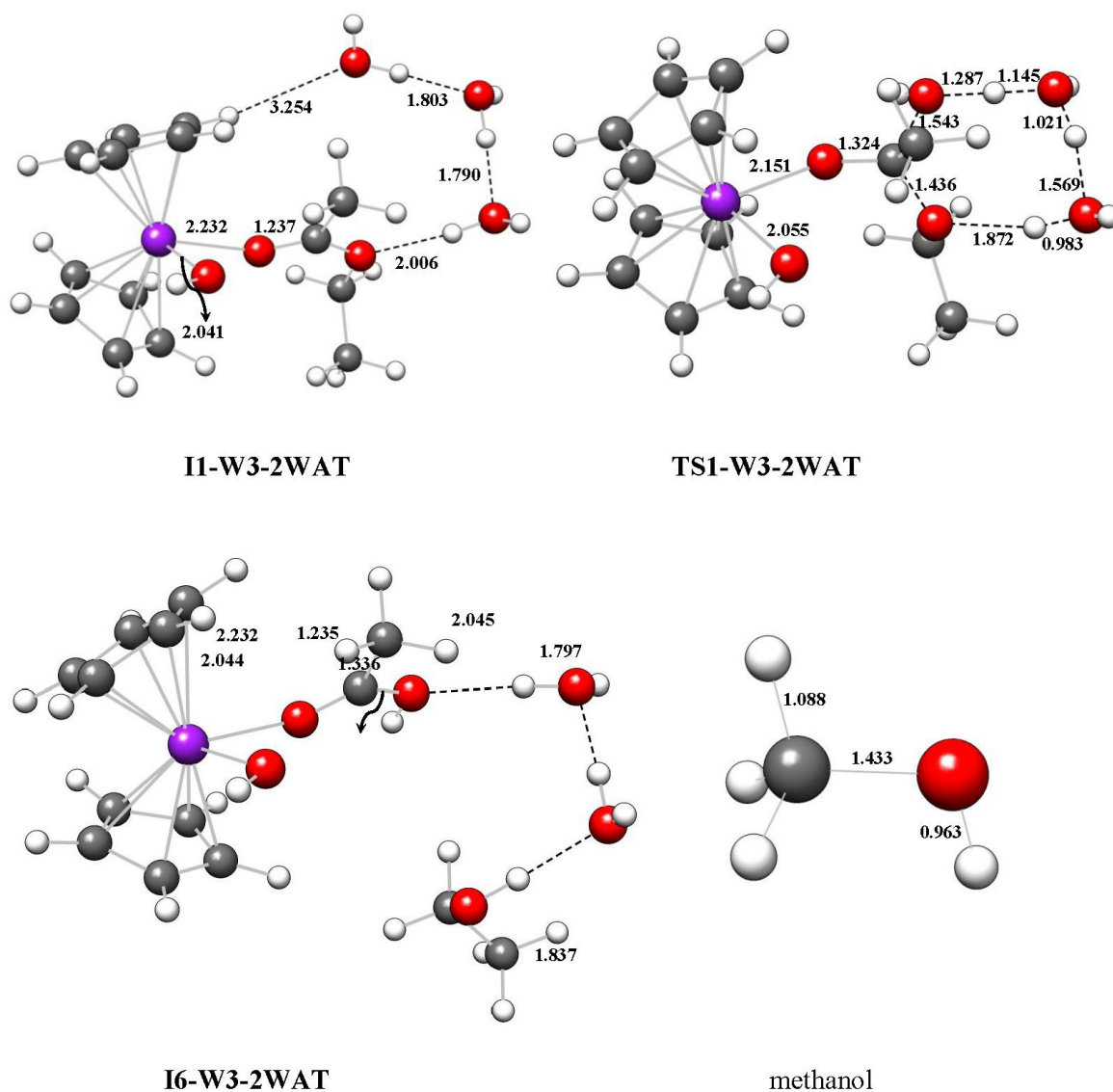


Figure S1. PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) optimized geometries of the critical structures involved in the reaction mechanisms found for the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed hydrolysis of ethyl acetate.

Table S1. PCM-B3LYP/VDZ and PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energies with electrostatic and non-electrostatic solute-solvent interactions ($G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$ and $G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$, respectively), PCM-B3LYP/VDZ thermal Gibbs energy correction in water solution ($G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{them}}$), and Gibbs energy in water solution ($G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}}$) of the critical structures involved in the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed neutral hydrolysis of ethyl acetate.^{a,b,c,d}

Species	$G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$	$G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$	$G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{them}}$	$G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}}$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-607.329093	-607.467830	0.160506	-607.307324
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.870295	-530.988974	0.138367	-530.850607
H ₂ O	-76.454991	-76.476646	-0.000207	-76.476853
ethyl acetate	-307.758858	-307.843240	0.077506	-307.765735
ethanol	-155.073232	-155.118026	0.048563	-155.069463
acetic acid	-229.135085	-229.196084	0.028951	-229.167134
CH ₃ CH ₂ COOH	-268.367445	-268.439266	0.053071	-268.386195
methanol	-115.750532	-115.784906	0.023267	-115.761639
TS0	-838.611757	-838.812908	0.238065	-838.574843
I1	-838.627056	-838.827800	0.242230	-838.585570
I1-W2-2WAT	-1068.003995	-1068.266764	0.293454	-1067.973310
I1-W3-2WAT	-1068.003488	-1068.267103	0.289695	-1067.977408
TS1-OH1	-838.605724	-838.804442	0.245322	-838.559121
I2-OH1	-838.609588	-838.807613	0.248508	-838.559105
I2-OH1-2WAT	-991.537429	-991.776996	0.288209	-991.488787
TS2-OH1	-838.570007	-838.767698	0.242113	-838.525585
TS2-OH1-2WAT	-991.525341	-991.765074	0.284692	-991.480382
I3-OH1	-683.570025	-683.726796	0.168710	-683.558086
I3-OH1-2WAT	-991.567836	-991.810077	0.275448	-991.534629
TS3-OH1	-683.544117	-683.701752	0.167159	-683.534592
I4-OH1	-683.550077	-683.707861	0.168609	-683.539251
I5-OH1	-760.026669	-760.204041	0.189998	-760.014043
I5-OH1-2WAT	-912.948192	-913.166888	0.23346	-912.933428
TS4-OH1	-759.987243	-760.165262	0.189810	-759.975452
TS4-OH1-2WAT	-912.932576	-913.151521	0.231405	-912.920116
I6-OH1	-760.003063	-760.181066	0.190377	-759.990689
I6-OH1-2WAT	-912.940139	-913.158824	0.234693	-912.924131
TS5-OH1	-759.994361	-760.172569	0.189905	-759.982663
TS1-W1	-915.058164	-915.277368	0.264471	-915.012897
I2-W1	-915.067124	-915.285865	0.269508	-915.016357
TS2-W1	-915.031562	-915.251319	0.263656	-914.987663
TS1-W2	-915.006178	-915.223973	0.264817	-914.959156
TS1-W2-2WAT	-1067.953895	-1068.213764	0.306954	-1067.906810
I2-W2	-915.068780	-915.287516	0.268445	-915.019071
I2-W2-2WAT	-1067.978098	-1068.238128	0.307423	-1067.930705
TS2-W2	-915.025825	-915.243945	0.263545	-914.980400
TS1-OH2	-838.541962	-838.741889	0.234463	-838.507426
I2-OH2	-838.632090	-838.832400	0.240824	-838.591576
TS2-OH2	-838.618394	-838.819120	0.23825	-838.580870
TS1-W3	-915.004188	-915.223625	0.259420	-914.964205
TS1-W3-2WAT	-1067.957671	-1068.218287	0.306444	-1067.911843
I6-W3-2WAT	-1067.999292	-1068.262937	0.295137	-1067.967800
TS1-OH3	-838.462928	-838.661794	0.241215	-838.420579

I2-OH3	-838.540315	-838.739876	0.241419	-838.498457
TS2-OH3	-914.918279	-915.136818	0.261379	-914.875439
I3-OH3	-646.622684	-646.773778	0.185764	-646.588014
TS3-OH3	-646.611436	-646.762838	0.182526	-646.588014
I0	-915.092144	-915.314222	0.257211	-915.057011
TS1-OH1'	-915.061692	-915.280607	0.264658	-915.015949
I1-OH1'	-915.066892	-915.285672	0.268629	-915.017043
I1-OH1'-2WAT	-1067.993307	-1068.252869	0.307896	-1067.944973
TS2-OH1'	-915.025825	-915.243943	0.263550	-914.980393
TS2-OH1'-2WAT	-1067.971598	-1068.230815	0.308166	-1067.922649
I5-OH1'-2WAT	-1068.025063	-1068.287530	0.298977	-1067.988553
TS1-OH2'	-915.035767	-915.255413	0.262018	-914.993395
I1-OH2'	-685.945472	-686.107296	0.210785	-685.896511
TS2-OH2'	-685.934297	-686.096267	0.206941	-685.889342
TS1-OH3'	-914.962051	-915.181816	0.262167	-914.919649

^aAll the magnitudes are given in hartree. ^bThermodynamic contributions are computed at a temperature of 347.15 K and a pressure of 1 atm. ^c $G^{\text{sol}}_{\text{PCM-B3LYP/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} = G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} + G^{\text{them}}_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$. ^dVTZ = aug-cc-pVTZ (aug-cc-pVTZ-PP for Mo); VDZ = aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo).

Table S2. Relative PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy with electrostatic and non-electrostatic solute-solvent interactions ($\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$), PCM-B3LYP/VDZ thermal Gibbs energy correction ($\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{them}}$), PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}}$), and PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($\Delta G_{\text{corr}}^{\text{sol}}$) computed at the standard concentration of 1 M (55.5 M for water) of the critical structures involved in the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed neutral hydrolysis of ethyl acetate.^{a,b}

Species	$\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$	$\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{them}}$	$\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}}$	$\Delta G_{\text{corr}}^{\text{sol}}$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+ + \text{ethyl acetate}$	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethyl acetate} + \text{H}_2\text{O}$	1.4	-14.0	-12.6	-7.5
TS0 + H ₂ O	13.5	-0.1	13.4	16.2
I1 + H ₂ O	4.2	2.5	6.7	9.5
TS1-OH1 + H ₂ O	18.8	4.5	23.3	26.1
I2-OH1 + H ₂ O	16.8	6.5	23.3	26.1
TS2-OH1 + H ₂ O	41.9	2.4	44.3	47.1
I3-OH1 + H ₂ O + ethanol	-6.5	-13.1	-19.7	-14.6
TS3-OH1 + H ₂ O + ethanol	9.2	-14.1	-4.9	0.2
I4-OH1 + H ₂ O + ethanol	5.4	-13.2	-7.8	-2.7
I5-OH1 + ethanol	-6.9	0.3	-6.6	-6.6
TS4-OH1 + ethanol	17.4	0.2	17.7	17.7
I6-OH1 + ethanol	7.5	0.6	8.1	8.1
TS5-OH1 + ethanol	12.8	0.3	13.1	13.1
TS1-W1	21.1	16.6	37.7	35.4
I2-W1	15.8	19.7	35.6	33.3
TS2-W1	37.5	16.1	53.6	51.3
TS1-W2	54.7	16.8	71.5	69.2
I2-W2	14.8	19.1	33.9	31.6
TS2-W2	42.1	16.0	58.1	55.8
TS1-OH2 + H ₂ O	58.1	-2.4	55.7	58.5
I2-OH2 + H ₂ O	1.3	1.6	2.9	5.7
TS2-OH2	9.6	0.0	9.6	7.3
TS1-W3	54.9	13.4	68.3	66.0
TS1-OH3 + H ₂ O	108.3	1.9	110.2	113.0
I2-OH3 + H ₂ O	59.3	2.0	61.3	64.1
TS2-OH3	109.3	14.7	124.0	121.7
I3-OH3 + CH ₃ CH ₂ COOH	61.5	0.5	62.0	62.0
TS3-OH3 + CH ₃ CH ₂ COOH	68.4	-1.5	66.9	66.9
I0	-2.0	12.0	10.1	7.8
TS1-OH1'	19.1	16.7	35.8	33.5
I1-OH1'	15.9	19.2	35.1	32.8
TS2-OH1'	42.1	16.0	58.1	55.8
TS1-OH2'	34.9	15.0	50.0	47.7
I1-OH2' + acetic acid	4.8	1.1	5.9	5.9
TS2-OH2' + acetic acid	11.7	-1.3	10.4	10.4
TS1-OH3'	81.1	15.2	96.3	94.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethyl acetate} + \text{acetic acid}$	5.0	-13.9	-8.9	-6.6
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH} + \text{methanol}$	61.4	-14.6	46.8	49.1

^aAll the thermodynamic magnitudes are given in kcal/mol at a temperature of 347.15 K and a pressure of 1 atm. ^b $\Delta G_{\text{corr}}^{\text{sol}} = \Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}} + (2.3 \text{ kcal/mol}) \Delta n + (5.1 \text{ kcal/mol}) \Delta m$, where Δn and Δm are the changes in the number of non-water components and water molecules for each transformation along the reaction mechanisms found, respectively.

Table S3. PCM-B3LYP/aug-cc-pVDZ (aug-cc-pVDZ-PP for Mo) optimized cartesian coordinates of the critical structures involved in the [Cp₂Mo(OH)(OH₂)]⁺-catalyzed hydrolysis of ethyl acetate.

[Cp ₂ Mo(OH)(OH ₂)] ⁺				H	4.311184	-2.428296	-0.045710	C	2.760408	3.299501	-0.490654
C	2.220212	0.636121	-0.106763	H	4.709978	-1.298505	1.255004	C	1.675526	4.151478	-0.072145
C	1.895988	-0.186168	-1.246450	H	6.576826	-1.428131	-0.422881	C	0.496593	3.766700	-0.781866
C	1.547444	-1.460996	-0.742120	H	5.471503	-0.917299	-1.707267	O	-0.145825	3.027085	1.938917
C	1.660741	-1.438800	0.689713	H	5.877410	0.203601	-0.389237	H	1.969601	-0.001813	2.952219
C	2.102976	-0.156958	1.075961	H	3.034807	-0.679046	-0.966070	H	3.176878	-0.270955	0.554713
Mo	-0.004811	0.166908	0.033647	acetic acid				H	1.239925	-0.102070	-1.338721
C	-1.668626	-0.889165	-1.212572	C	4.131683	0.385674	-0.335127	H	-1.138685	0.307692	-0.098068
C	-2.336382	0.212286	-0.596125	C	2.777777	-0.252385	-0.186444	H	-0.647634	0.366508	2.561722
C	-2.300695	0.047334	0.807026	O	1.731707	0.232087	-0.581033	H	3.789987	3.352307	-0.156256
C	-1.593031	-1.148053	1.109396	O	2.729103	-1.454932	0.432241	H	1.741884	4.949445	0.658113
C	-1.233511	-1.747560	-0.151100	H	4.794446	-0.277647	-0.908105	H	-0.489239	4.204485	-0.673107
H	2.506017	1.681843	-0.140513	H	3.612205	-1.750672	0.707202	H	0.140100	2.097139	-2.214391
H	1.940101	0.103977	-2.290544	H	4.031633	1.345708	-0.848511	H	2.773578	1.577828	-1.901270
H	1.230144	-2.309392	-1.337473	H	4.582600	0.536422	0.655574	H	-1.036918	2.987205	1.570486
H	1.425297	-2.261435	1.357218	CH ₃ CH ₂ OCO				O	2.445169	2.841745	2.363675
H	2.255518	0.185328	2.093464	C	6.709847	-0.353915	-1.024043	C	1.520754	2.334062	4.571424
H	-1.573471	-1.073140	-2.276893	C	5.723355	-0.642549	0.083503	H	1.323645	3.014246	5.406127
H	-2.740605	1.074669	-1.115618	O	4.706642	0.404099	0.126001	H	0.593000	2.051188	4.073851
H	-2.667216	0.765429	1.532011	C	3.490657	0.063366	-0.204321	H	2.017672	1.440496	4.975869
H	-1.426786	-1.568291	2.095141	O	2.762006	1.170879	-0.106577	C	2.447418	2.984850	3.595240
H	-0.760847	-2.714441	-0.268317	H	1.850392	0.952552	-0.340554	O	3.363444	3.743756	4.174093
O	-0.091347	1.745848	1.337021	H	6.197580	-0.620734	1.062065	C	4.354028	4.415133	3.323485
H	-0.086803	1.486051	2.265569	H	5.216202	-1.594727	-0.053361	H	3.809635	5.044832	2.611588
O	-0.209171	2.064639	-1.089865	H	7.176057	0.622039	-0.889375	H	4.902398	3.640930	2.775879
H	-0.044816	2.756260	-0.422504	H	7.493573	-1.112145	-1.009675	C	5.253463	5.222331	4.233596
H	0.364156	2.240762	-1.849440	H	6.221380	-0.380874	-1.998091	H	6.005428	5.735882	3.619998
[Cp ₂ Mo(OH)] ⁺				H	4.680851	5.979796	4.784385	H	4.680851	5.979796	4.784385
C	-1.415430	-1.552198	0.124649	TS0				H	5.774934	4.574536	4.949890
C	-1.699221	-0.889135	-1.115816	C	1.748074	1.973255	0.757624	TS1-OH1			
C	-2.245334	0.382415	-0.792184	C	0.416719	2.387460	0.425113	C	2.577565	1.150003	0.832407
C	-2.258191	0.522361	0.622247	C	0.213701	2.202488	-0.977906	C	1.603334	2.139411	0.515508
C	-1.729477	-0.667131	1.208512	C	1.395835	1.658236	-1.523182	C	1.336557	2.092672	-0.873546
Mo	0.001116	0.270189	-0.005680	C	2.343829	1.518894	-0.462893	C	2.129612	1.067092	-1.459889
C	2.258236	0.397345	0.771013	Mo	0.577037	0.107213	0.144548	C	2.930026	0.512369	-0.404032
C	2.276175	0.493596	-0.644136	C	2.315429	-1.442768	0.488414	Mo	0.764751	-0.080218	0.040321
C	1.736559	-0.708862	-1.194375	C	2.079125	-1.275557	-0.923602	C	2.083376	-2.018404	0.452924
C	1.423337	-1.564048	-0.086929	C	0.760261	-1.723892	-1.231995	C	1.602027	-2.146530	-0.893613
C	1.702032	-0.862516	1.132095	C	0.199452	-2.195243	0.003925	C	0.195260	-2.214856	-0.848818
O	0.079916	2.194681	-0.026283	C	1.161942	-2.050168	1.036223	C	-0.202060	-2.094408	0.519065
H	2.575428	1.368459	-1.212860	O	-0.540300	0.161351	1.794860	C	0.975231	-1.985973	1.335431
H	1.666142	-0.961042	-2.246409	O	-1.995963	-0.198350	-0.871728	O	-0.728749	0.519611	1.450324
H	1.059022	-2.580119	-0.163138	C	-3.155241	0.129388	-0.630471	H	0.598943	2.688652	-1.398725
H	1.573242	-1.243054	2.139498	O	-4.117752	-0.604719	-1.205815	H	2.183437	0.815519	-2.513079
H	2.539268	1.184740	1.463914	C	-5.535075	-0.304086	-0.996004	H	3.709772	-0.225864	-0.536410
H	-1.571179	-1.299666	-2.111404	C	-6.329971	-1.377948	-1.708474	H	3.020982	0.970077	1.805337
H	-2.528876	1.148732	-1.507795	C	-3.541425	1.279427	0.252540	H	1.116778	2.791241	1.233554
H	-2.563121	1.410843	1.167146	H	-0.708864	2.386515	-1.518253	H	-0.466996	-2.275696	-1.705470
H	-1.662179	-0.890162	2.267189	H	1.543824	1.356866	-2.554962	H	-1.218600	-2.091819	0.886567
H	-1.054571	-2.566912	0.229860	H	3.358283	1.150977	-0.563889	H	1.012094	-1.926978	2.416937
H	-0.737461	2.712290	-0.041531	H	2.234277	2.053674	1.723265	H	3.123966	-1.957455	0.749112
H ₂ O				H	-0.324056	2.755968	1.124860	H	2.215506	-2.155069	-1.788722
O	-0.024248	0.000000	-0.017137	H	0.301861	-1.771558	-2.212656	H	-0.489159	1.224356	2.067209
H	0.025062	0.000000	0.950263	H	-0.815322	-2.554860	0.139128	O	-1.071179	0.490591	-0.852490
H	0.904123	0.000000	-0.293580	H	1.008951	-2.281921	2.085510	C	-1.937101	2.540519	0.211840
ethyl acetate				H	3.224440	-1.187791	1.022423	H	-2.459536	2.941822	-0.667714
C	-1.022840	0.243368	-0.079113	H	2.795307	-0.890619	-1.639547	H	-2.522082	2.780991	1.105003
C	-2.225362	-0.658623	-0.040793	H	-0.324909	-0.438957	2.518093	H	-0.953977	3.004139	0.278107
O	-1.060398	1.458117	-0.215401	H	-4.205995	1.967817	-0.284088	C	-1.853524	1.043090	0.034852
O	0.123463	-0.443283	0.055370	H	-4.085873	0.910664	1.131931	O	-3.058154	0.510214	0.275413
C	1.367895	0.319275	0.034525	H	-2.642139	1.805759	0.574804	C	-3.397091	-0.843398	-0.148334
C	2.508204	-0.663470	0.201401	H	-5.736847	-0.303443	0.081103	H	-3.228732	-1.502670	0.711096
H	-3.136929	-0.065261	-0.152566	H	-5.742030	0.690024	-1.408971	H	-2.739700	-1.132147	-0.971666
H	-2.248005	-1.205192	0.911427	H	-6.110264	-2.370316	-1.293409	C	-4.856635	-0.845792	-0.559055
H	-2.158499	-1.399210	-0.848904	H	-7.400658	-1.174968	-1.573664	H	-5.146081	-1.868199	-0.837453
H	1.334632	1.051397	0.850559	H	-6.110488	-1.381970	-2.784095	H	-5.500275	-0.518147	0.267650
H	1.425003	0.855508	-0.920573	II				H	-5.022539	-0.189813	-1.423482
H	3.458356	-0.112348	0.188931	C	-0.168975	0.230959	0.381018	I2-OH1			
H	2.432110	-1.198787	1.157292	C	0.085341	0.193599	1.782285	C	2.556422	1.124406	0.892540
H	2.522672	-1.395078	-0.617514	C	1.471399	0.008595	1.989226	C	1.592657	2.119481	0.562513
ethanol				C	2.121295	-0.090325	0.724311	C	1.377903	2.102384	-0.837170
C	5.672813	-0.844888	-0.631210	C	1.098820	0.014751	-0.271799	C	2.191559	1.087963	-1.413410
C	4.496646	-1.368735	0.184115	Mo	1.188007	2.068683	0.718664	C	2.955193	0.512665	-0.338902
O	3.301979	-0.602654	-0.023918	C	0.826880	2.657854	-1.588792	Mo	0.762500	-0.087823	-0.006488
				C	2.226134	2.380121	-1.419407	C	2.065218	-2.032284	0.459570
								C	1.692384	-2.107034	-0.925493

C	0.286013	-2.187293	-0.998995	C	1.432087	1.504266	-2.432056	C	-0.708300	2.501936	0.587261
C	-0.216934	-2.123018	0.336027	C	1.620923	2.339302	-3.651403	Mo	-0.574932	0.129542	0.122128
C	0.891422	-2.036814	1.249025	O	2.409028	0.929778	-1.836130	C	-1.681439	-1.507794	-1.257479
O	-0.927725	0.531778	1.264486	H	-0.911740	-1.221081	-2.207906	C	-2.489958	-1.240012	-0.097712
H	0.661991	2.709170	-1.378582	H	-1.307413	-1.657987	0.415253	C	-1.763213	-1.610107	1.058836
H	2.286210	0.858447	-2.468774	H	1.089859	-2.305981	1.508049	C	-0.477645	-2.083263	0.611430
H	3.737010	-0.226413	-0.456201	H	2.964501	-2.264038	-0.445440	C	-0.459177	-2.048975	-0.821925
H	2.957820	0.919579	1.878527	H	1.700104	-1.539487	-2.737855	C	2.577588	-0.263994	0.309853
H	1.075330	2.748808	1.279604	H	-0.951014	1.536249	1.390743	O	2.594456	-0.371339	1.564333
H	-0.304854	-2.227430	-1.907379	H	0.866997	3.092234	0.103296	C	3.871739	-0.366586	-0.463035
H	-1.258418	-2.154040	0.620911	H	3.320511	2.112899	0.584444	O	0.257685	0.338478	2.127593
H	0.840498	-2.018829	2.331791	H	3.072120	-0.096779	2.094615	H	0.328188	-2.434676	1.246288
H	3.078263	-1.965860	0.838885	H	0.430996	-0.454890	2.596481	H	0.379424	-2.316792	-1.454661
H	2.375809	-2.083044	-1.767924	H	1.815638	3.373376	-3.331066	H	-1.958874	-1.298186	-2.285344
H	-0.844664	1.175399	1.984725	H	2.484192	1.983393	-4.223365	H	-3.491998	-0.826114	-0.106575
O	-1.014582	0.510278	-0.930631	H	0.712708	2.328172	-4.262676	H	-2.117146	-1.559098	2.082725
C	-1.867837	2.565256	0.128753					H	1.062016	2.608595	-0.755716
H	-2.347572	2.894513	-0.799978	TS3-OHI				H	-0.308363	2.903191	1.512046
H	-2.494977	2.866113	0.975591	C	0.373499	1.526156	1.332994	H	-2.806602	1.939444	1.151856
C	-0.895359	3.050227	0.214613	C	1.611175	2.155538	0.950286	H	-2.957237	1.055209	-1.415866
H	-1.753770	1.044887	0.080766	C	2.697192	1.354942	1.401679	H	-0.549041	1.451894	-2.598400
O	-3.060854	0.589541	0.180045	C	2.159953	0.204500	2.024697	H	4.574011	-1.023529	0.061067
C	-3.376528	-0.804463	-0.034224	C	0.728700	0.328339	2.016815	H	-0.215796	-0.097379	2.847773
H	-3.120721	-1.366532	0.874236	Mo	1.395059	0.178375	-0.217804	H	1.220248	-0.006973	2.080416
H	-2.789528	-1.184678	-0.876933	C	0.096796	-1.221135	-1.688183	H	3.695491	-0.723640	-1.482827
C	-4.865681	-0.898704	-0.312723	C	-0.329853	-1.439127	-0.356539	H	4.317406	0.637418	-0.519380
H	-5.144940	-1.953080	-0.442609	C	0.784775	-1.970631	0.372151	O	1.521843	-0.044611	-0.394320
H	-5.447938	-0.488784	0.523396	C	1.922505	-2.027892	-0.496662				
H	-5.128784	-0.353742	-1.229044	C	1.475362	-1.558460	-1.776985	TS4-OHI			
				O	2.639324	1.101051	-1.537705	C	-1.961627	1.565314	-1.041248
TS2-OHI				C	2.592287	1.326443	-2.841571	C	-0.630835	2.033562	-1.009732
C	-2.545360	1.169676	-0.863726	C	3.905309	1.803517	-3.415062	C	-0.293172	2.252304	0.374239
C	-1.578429	2.129870	-0.446078	H	-0.501140	-0.781213	-2.479961	C	-1.440009	1.949737	1.173891
C	-1.416832	2.037018	-0.957389	H	-1.324385	-1.257003	0.036018	C	-2.457270	1.500400	0.304685
C	-2.267815	1.011257	1.451339	H	0.768364	-2.301629	1.403474	Mo	-0.582874	0.003846	0.153139
C	-2.995679	0.498211	0.322262	H	2.899724	-2.432480	-0.259121	C	-0.768828	-2.356102	0.665035
Mo	-0.814021	-0.113126	0.014367	H	2.091949	-1.456948	-2.662923	C	-0.196604	-0.228001	-0.623551
C	-2.048291	-2.058365	-0.647696	H	-0.626705	1.921569	1.196918	C	-1.111270	-1.583595	-1.487360
C	-1.837993	-2.144407	0.769766	H	1.699984	3.071412	0.374277	C	-2.268055	-1.279161	-0.703773
C	-0.449097	-2.196897	1.015572	H	3.749660	1.540669	1.213867	C	-2.043137	-1.723353	0.650545
C	0.207075	-2.122644	-0.259164	H	2.727044	-0.619843	2.444095	O	0.451727	-0.117913	1.919216
C	-0.791498	-2.053158	-1.290370	H	0.031465	-0.376206	2.454495	C	2.601447	-0.357560	-0.137451
O	0.761781	0.664533	-1.266100	H	4.209810	2.728705	-2.907318	C	3.913125	0.210472	-0.558285
H	-0.701061	2.598104	1.547843	H	4.684017	1.052423	-3.226224	O	2.636344	-1.554735	0.323625
H	-2.395247	0.722180	2.488560	H	3.810538	1.983581	-4.489856	H	0.796420	-2.595552	-0.896010
H	-3.788266	-0.237668	0.368854	O	1.575050	1.188654	-3.519824	H	-0.975895	-1.393666	-2.546286
H	-2.921031	1.027505	-1.870826					H	-3.182926	-0.832622	-1.072250
H	-1.008337	2.777640	-1.103279	I4-OHI				H	-2.748880	-1.672654	1.472415
H	0.030040	-2.264264	1.985886	C	-0.855339	-1.524231	1.325639	H	-0.274113	-2.759571	1.540938
H	1.274779	-2.175181	-0.419590	C	-0.093441	-2.235323	0.355595	H	0.014993	2.193893	-1.865576
H	-0.615467	-2.003918	-2.359274	C	-0.801632	-2.232094	-0.872525	H	0.666171	2.592122	0.747138
H	-3.011665	-1.979471	-1.139875	C	-2.028178	-1.528605	-0.697106	H	-1.501370	2.001737	2.255076
H	-2.616960	-2.138700	1.524918	C	-2.075043	-1.118559	0.676191	H	-3.439365	1.147291	0.601404
H	1.745888	-0.074561	-1.441326	Mo	-0.372670	0.057866	-0.284047	H	-2.507761	1.270400	-1.930278
O	1.014201	0.511678	0.932390	C	0.039949	2.077789	0.839837	H	4.401916	-0.505275	-1.234332
C	2.137690	2.413824	-0.098599	C	-1.271232	1.685673	1.198600	H	2.762292	-1.449537	1.451591
H	2.874144	2.476428	0.710701	C	-2.084105	1.685391	0.061126	H	-0.152469	-0.179858	-0.196937
H	2.617507	2.663463	-1.049976	C	-1.277366	2.042299	-1.088825	O	1.533398	0.179688	-0.427739
H	1.330464	3.127705	0.101138	C	0.052365	2.268613	-0.577229	H	3.782290	1.175847	-1.053118
C	1.575046	1.018926	-0.144505	O	1.613715	-0.135845	-0.542254	H	4.557550	0.309590	0.326103
O	2.767317	0.081028	-0.773746								
C	3.476146	-0.872205	0.057004								
H	3.548901	-1.797172	-0.527641					I6-OHI			
H	2.870995	-1.064370	0.951659	C	0.887243	2.166833	1.510380	C	-1.820415	1.573238	-1.013408
C	4.850579	-0.338409	0.420474	H	-1.604791	1.423383	2.197137	C	-0.482832	2.036166	-1.111563
H	5.375609	-1.083153	1.034898	H	-3.135293	1.422239	-0.027037	C	-0.073506	2.387230	0.224304
H	5.448854	-0.146988	-0.479877	H	-1.603115	2.139776	-2.118744	C	-1.168322	2.175327	1.108636
H	4.770319	0.590622	0.999910	H	0.920378	2.529752	-1.173548	C	-2.237464	1.640829	0.362963
				H	-0.601018	-1.383247	2.369869	Mo	-0.405561	0.101472	0.148201
				H	0.900630	-2.641307	0.509488	C	-0.461326	-2.244000	0.545375
				H	-0.427963	-2.625310	-1.814015	C	0.030445	-2.105096	-0.776625
				H	-2.802478	-1.386372	-1.442406	C	-0.954113	-1.456997	-1.565929
				H	-2.906980	-0.623699	1.161413	C	-2.079672	-1.213642	-0.714319
				H	3.902489	-1.094820	-1.386019	C	-1.772777	-1.683546	0.610365
				H	4.089516	0.654361	-1.177911	O	0.459107	0.014994	2.001095
				H	4.841833	-0.460097	0.007944	C	2.819120	-0.294947	-0.047125
				O	2.696901	-0.307451	1.414798	C	4.135443	0.278352	-0.467979
								O	2.890605	-1.463562	0.583536
				I5-OHI				H	1.020793	-2.390029	-1.113941
				C	-2.005358	1.941836	0.420629	H	-0.874010	-1.209578	-2.618776
				C	-2.076838	1.461325	-0.934103	H	-3.029869	-0.796243	-1.023561
				C	-0.806375	1.679484	-1.570102	H	-2.440925	-1.694335	1.464301
				C	0.020835	2.340339	-0.613653	H	0.096324	-2.647594	1.381840

H	0.100656	2.143597	-2.018745
H	0.910082	2.738229	0.515548
H	-1.149840	2.307319	2.184675
H	-3.201530	1.331723	0.753289
H	-2.429848	1.232929	-1.841909
H	4.647403	-0.433993	-1.129374
H	3.711310	-1.809045	0.692178
H	-0.212433	-0.059355	2.690082
O	1.751041	0.276707	-0.289162
H	3.982736	1.228536	-0.984255
H	4.766843	0.426548	0.418911

TS5-OH1

C	2.143441	-1.107801	-1.048537
C	0.880749	-1.725032	-1.297443
C	0.495036	-2.373390	-0.078937
C	1.493342	-2.149205	0.897614
C	2.501234	-1.325847	0.332255
Mo	0.576363	-0.006155	0.226845
C	0.076466	2.188962	0.556485
C	-0.186649	1.987471	-0.844254
C	1.031441	1.667691	-1.466653
C	2.057536	1.671672	-0.463641
C	1.479768	2.022917	0.791156
O	-0.241648	-0.238571	2.025004
C	-3.189605	-0.220984	-0.150294
C	-4.491333	-0.838790	-0.574998
O	-3.249377	0.961549	0.489313
H	-1.158703	2.027008	-1.323579
H	1.165500	1.403730	-2.510556
H	3.108756	1.469387	-0.635457
H	2.008428	2.168200	1.726705
H	-0.668839	2.436104	1.303680
H	0.352132	-1.762223	-2.243150
H	-0.442786	-2.893124	0.088777
H	1.441415	-2.458717	1.935612
H	3.406331	-0.987077	0.824583
H	2.745541	-0.582420	-1.779618
H	-5.025281	-0.152105	-1.246104
H	-4.168964	1.258027	0.586041
H	-0.035034	0.416186	0.730316
O	-2.095039	-0.727425	-0.351805
H	-4.303423	-1.787620	-1.083213
H	-5.123887	-1.004471	0.308018

TS1-W1

C	-2.532754	-1.157994	1.184134
C	-1.676553	-2.006407	0.399148
C	-1.967129	-1.779302	-0.988683
C	-2.946040	-0.766802	-1.053787
C	-3.298727	-0.387234	0.286437
Mo	-0.965605	0.108664	-0.012850
C	-2.008545	1.998099	-0.727669
C	-0.982711	1.734486	-1.700293
C	0.263496	1.934366	-1.050593
C	0.023720	2.264792	0.303581
C	-1.385756	2.302874	0.530849
O	0.180837	-0.156675	1.777784
C	1.993301	-1.034779	-0.389642
C	4.038969	0.195584	0.123206
H	-1.488626	-2.261334	-1.833488
H	-3.348058	-0.327427	-1.960878
H	-4.015595	0.378961	0.561102
H	-2.578117	-1.107937	2.266654
H	-0.951432	-2.710707	0.789511
H	1.239546	1.769761	-1.490010
H	0.788371	2.396975	1.059687
H	-1.885416	2.587398	1.450062
H	-3.072193	2.018205	-0.928632
H	-1.132952	1.486421	-2.745099
H	4.547926	-0.111297	-0.798720
O	-0.335404	-0.239801	2.587549
O	1.806108	-1.829233	1.241468
H	0.977647	-1.005781	1.652276
H	2.626345	-1.748342	1.749765
O	0.765367	-0.908850	-0.777339
C	4.395904	1.622126	0.493078
H	3.890471	1.927284	1.418421
H	5.480362	1.691596	0.650687
H	4.118300	2.315774	-0.311409
H	4.314057	-0.498478	0.928492
O	2.604086	0.147512	-0.087947

C	2.803461	-2.087952	-1.114807
H	3.082176	-1.693811	-2.101888
H	3.712060	-2.358949	-0.569967
H	2.182048	-2.977552	-1.247318

I2-W1

C	-2.521247	-1.104136	1.232179
C	-1.635445	-1.986422	0.515159
C	-1.909148	-1.855649	-0.885310
C	-2.899977	-0.865657	-1.035123
C	-3.285258	-0.409208	0.272722
Mo	-0.959134	0.119638	-0.004267
C	-2.044093	1.971417	-0.757581
C	-1.012351	1.703769	-1.727530
C	0.229680	1.952317	-1.089081
C	-0.014682	2.306623	0.257456
C	-1.426154	2.323943	0.487360
O	0.192367	-0.022078	1.864846
C	1.977693	-1.091556	-0.320193
C	4.040899	0.138615	0.245486
H	-1.396707	-2.371134	-1.688998
H	-3.292110	-0.491750	-1.975363
H	-4.025086	0.354359	0.485740
H	-2.595348	-0.991286	2.308575
H	-0.907068	-2.654120	0.960023
H	1.208675	1.791842	-1.522807
H	0.748785	2.475440	1.008012
H	-1.928873	2.619075	1.401546
H	-3.107642	1.963624	-0.959553
H	-1.160321	1.425325	-2.765063
H	4.624741	-0.221200	-0.613688
H	-0.323084	-0.180935	2.665975
O	1.824729	-1.784306	0.978891
H	0.876748	-0.746889	1.771795
H	2.694304	-1.995531	1.348928
O	0.744206	-0.839195	-0.805238
C	4.449037	1.557024	0.605211
H	3.888753	1.917634	1.478067
H	5.520456	1.580853	0.845774
H	4.269249	2.238552	-0.237306
H	4.228990	-0.536318	1.095192
O	2.640315	0.151590	-0.084055
C	2.752486	-2.009649	-1.269739
H	2.944814	-1.481243	-2.211307
H	3.707945	-2.333316	-0.840752
H	2.141800	-2.895829	-1.473114

TS2-W1

C	-2.284735	2.180246	0.046517
C	-1.890383	1.890045	-1.306008
C	-0.482381	1.853154	-1.362164
C	0.007542	2.084232	-0.029882
C	-1.121156	2.321170	0.829928
Mo	-1.082569	0.111150	0.079662
C	-3.190352	-0.573964	-0.399748
C	-2.962205	-0.900945	0.981708
C	-1.978963	-1.933069	1.000595
C	-1.582107	-2.212657	-0.327884
C	-2.308688	-1.366441	-1.214500
O	0.070277	-0.067461	1.926071
O	1.898992	-1.644862	0.955663
C	1.806742	-1.251853	-0.358687
C	2.659891	-1.984175	-1.350335
O	0.767113	-0.675704	-0.773437
O	3.252921	0.138466	0.316989
C	4.462335	0.391895	-0.348997
C	5.274342	1.497826	0.333688
H	-0.801280	-2.908376	-0.615250
H	-2.253556	-1.368078	-2.297176
H	-3.940143	0.115154	-0.768452
H	-3.486899	-0.494183	1.838829
H	-1.550224	-2.385031	1.889329
H	1.049927	2.098033	0.268277
H	-1.088095	2.531348	1.893151
H	-3.305581	2.251889	0.406397
H	-2.565169	1.705521	-2.135214
H	0.117805	1.642371	-1.239937
H	4.267832	0.697456	-1.397965
H	-0.418712	-0.257586	2.737768
H	0.771492	-0.761274	1.795830
H	2.752343	-1.108261	1.149738
H	5.519922	1.215070	1.368394

H	6.216817	1.677378	-0.206409
H	4.705969	2.439559	0.359408
H	5.094611	-0.518637	-0.406427
H	2.825836	-1.368092	-2.239811
H	3.613014	-2.285348	-0.909984
H	2.105094	-2.886301	-1.650112

TS1-W2

C	1.604707	1.437469	-1.658622
C	2.788839	1.042662	-0.954149
C	2.713128	1.536556	0.396755
C	1.505658	2.287052	0.486581
C	0.833763	2.222235	-0.756375
Mo	1.066341	-0.049881	0.067688
C	0.647273	-2.261678	0.409042
C	1.934317	-2.021560	0.994483
C	2.814865	-1.688891	-0.056010
C	2.090254	-1.747378	-1.295180
C	0.758301	-2.112351	-1.017523
O	0.242340	0.180236	1.976460
O	-1.162394	0.025115	-0.335585
C	-2.202467	0.616726	0.427963
O	-2.123420	-0.459581	1.514427
O	-3.420558	0.531736	-0.193110
C	-3.773420	-0.694009	-0.895398
C	-5.205308	-0.541404	-1.369004
C	-2.054148	2.010098	0.988342
H	-0.137773	2.649555	-0.973443
H	1.370875	1.234559	-2.697647
H	3.627912	0.510299	-1.383648
H	3.470540	1.436910	1.166302
H	1.126057	2.761448	1.384056
H	-0.037828	-2.235222	-1.743146
H	-0.241773	-2.562056	0.951546
H	2.182617	-2.067776	2.048811
H	3.859170	-1.417899	0.055322
H	2.494147	-1.515338	-2.274838
H	0.867556	0.046607	2.697115
H	-2.901887	2.205434	1.653826
H	-1.123401	2.109917	1.545898
H	-2.086337	2.731597	0.165062
H	-3.674260	-1.543397	-0.208300
H	-3.086084	-0.830187	-1.737604
H	-5.500434	-1.446189	-1.917210
H	-5.890169	-0.411210	-0.520727
H	-5.305547	0.319421	-2.043482
H	-1.482204	-0.849970	0.551475
H	-1.252609	-0.207879	2.013230

I2-W2

C	1.578711	1.560928	-1.575550
C	2.734686	0.960421	-0.978925
C	2.785962	1.325285	0.412774
C	1.692560	2.215356	0.639245
C	0.957920	2.348087	-0.559659
Mo	0.938701	-0.009800	0.027518
C	0.214732	-2.153577	0.200455
C	1.505213	-2.149952	0.820252
C	2.455340	-1.858262	-0.182240
C	1.765175	-1.725873	-1.435086
C	0.386232	-1.913837	-1.210223
O	0.190806	0.213350	1.947189
O	-1.246530	0.353604	-0.318340
C	-2.430206	0.659612	0.569883
O	-2.299077	-0.166590	1.657173
O	-3.569782	0.375161	-0.159129
C	-3.857816	-1.023105	-0.432020
C	-5.002400	-1.064473	-1.426273
C	-2.429660	2.144327	0.897260
H	0.032428	2.902599	-0.670016
H	1.275934	1.493693	-2.614471
H	3.478919	0.369458	-1.497581
H	3.557187	1.063218	1.125855
H	1.412864	2.642020	1.595597
H	-0.398189	-1.873260	-1.957271
H	-0.730835	-2.311679	0.704618
H	1.713685	-2.296118	1.874230
H	3.522617	-1.735156	-0.030831
H	2.225031	-1.485848	-2.387441
H	0.817053	-0.010554	2.644340
H	-3.294505	2.362612	1.534130
H	-1.511560	2.400913	1.434400

H -0.929080 -0.035168 2.450081
C 2.125245 1.743507 0.710746

I2-OH3

C 0.485403 2.419871 0.463870
C -0.298320 2.093388 -0.667531
C 0.556284 1.572924 -1.684907
C 1.893819 1.610443 -1.156873
Mo 0.741202 0.036441 0.022104
C 2.892854 -0.931516 -0.244315
C 2.122724 -1.330198 -1.391839
C 1.028880 -2.092687 -0.942994
C 1.089616 -2.143798 0.489551
C 2.274584 -1.447325 0.917192
O 0.088270 0.039110 2.150781
H -1.379065 2.155954 -0.720751
H 0.264766 1.280689 -2.687323
H 2.794155 1.359026 -1.703352
H 2.688465 2.264941 0.852054
H 0.100429 2.781782 1.412058
H 0.243154 -2.510646 -1.561833
H 0.366155 -2.633724 1.130362
H 2.625074 -1.330653 1.936644
H 3.791657 -0.324760 -0.267427
H 2.334269 -1.062073 -2.421658
H 0.743015 0.494150 2.696028
O -1.301053 -0.469385 -0.279944
C -1.238125 0.258461 2.710584
C -1.975492 -1.531055 -0.051316
O -3.268710 -1.422442 -0.477469
C -3.769415 -0.212652 -1.147599
H -4.574076 -0.582907 -1.792693
H -2.972780 0.205468 -1.770777
C -4.297014 0.806333 -0.150170
H -4.726532 1.659417 -0.694655
H -5.085901 0.367593 0.475180
H -3.497271 1.179945 0.500795
H -1.850671 -0.603972 2.443464
H -1.134898 0.327064 3.797514
H -1.673124 1.178385 2.305992
C 1.844977 2.108738 0.188856

TS2-OH3

C 0.774929 2.322988 -0.182122
C -0.002909 1.796676 -1.240141
C 0.842026 1.020968 -2.092081
C 2.163537 1.097184 -1.537002
Mo 0.882525 -0.103758 -0.086784
C 2.977322 -1.189152 -0.06408
C 2.219566 -1.844659 -1.078916
C 1.094836 -2.440448 -0.481569
C 1.119758 -2.129028 0.917006
C 2.317059 -1.377984 1.190807
O 0.165182 0.442238 1.950540
H -1.075338 1.913395 -1.348394
H 0.555332 0.532303 -3.016249
H 3.057739 0.682041 -1.984936
H 2.952271 2.126155 0.313400
H 0.394088 2.910947 0.646451
H 0.315286 -2.984977 -1.000320
H 0.370261 -2.425919 1.641129
H 2.652618 -1.022464 2.158667
H 3.902046 -0.642331 -0.191991
H 2.462100 -1.852965 -2.136256
H 0.875558 0.901613 2.416922
O -1.210838 -0.612845 -0.418409
C -1.116215 0.949326 2.419857
C -2.089720 -1.584223 0.299840
O -3.246161 -1.007992 0.553890
C -3.763312 0.178498 -0.161852
H -3.740340 -0.046995 -1.232145
H -3.098967 1.021228 0.048988
C -5.170134 0.421943 0.341300
H -5.585328 1.302739 -0.167491
H -5.820358 -0.437186 0.130605
H -5.174456 0.614931 1.422408
H -1.848204 0.150817 2.298091
H -1.008824 1.200574 3.479215
H -1.409051 1.835016 1.846212
C 2.115239 1.876976 -0.329259
O -2.362344 -2.246832 -1.618362
H -1.386934 -1.103847 -1.305595

H -1.917479 -3.104164 -1.594788

I3-OH3

C -3.426694 1.022169 -0.155280
C -3.707614 -0.328326 -0.458187
C -3.021843 -0.680166 -1.669518
C -2.333159 0.460258 -2.135020
C -2.549964 1.510829 -1.190249
Mo -1.363146 -0.054075 -0.040469
C -1.797755 -2.199461 0.593128
C -1.580690 -1.466116 1.803246
C -0.199895 -1.096969 1.812971
C 0.413518 -1.574094 0.633154
C -0.566473 -2.234389 -0.157675
O 0.276938 0.810486 -0.893494
O -0.945247 1.705011 1.268955
C 0.281951 2.453980 1.477795
H 1.438077 -1.379037 0.337362
H -0.400152 -2.742023 -1.101444
H -2.716886 -2.694921 0.307790
H -2.301097 -1.287404 2.593833
H 0.286670 -0.494077 2.573264
H -1.703615 0.509224 -3.016512
H -2.122589 2.505611 -1.241489
H -3.807369 1.585121 0.689664
H -4.316025 -0.996267 0.141377
H -3.018707 -1.661153 -2.133617
H -1.419987 1.628352 2.106517
H 0.558704 0.326530 -1.679292
H 0.652241 2.741701 0.494196
H 1.024447 1.834886 1.995288
H 0.039986 3.340687 2.073245

TS3-OH3

O 0.977404 -0.253930 1.769899
O 2.276348 -1.032016 -0.808193
Mo -0.147311 0.029069 0.061027
H 4.327507 -1.417472 -0.667883
H 0.645007 2.505470 1.857407
H -1.940106 2.304985 1.119815
H -1.980090 1.714692 -1.535056
H 0.572789 1.514622 -2.401703
H 2.181831 1.984143 -0.268117
H -2.353933 -1.062287 1.887733
H -0.262529 -2.707377 1.297169
H 0.139501 -2.649289 -1.365118
H -1.609953 -0.919286 -2.439092
H -3.132314 0.073076 -0.435537
H 2.368641 -0.556571 -1.644882
H 0.643110 -0.832537 2.466644
H 3.384824 -1.479507 0.851619
H 3.786295 0.101807 0.121724
C -1.075975 2.144468 0.484384
C -1.094224 1.824556 -0.922533
C 0.251920 1.714812 -1.385661
C 1.096845 2.023579 -2.070978
C 0.285057 2.306517 0.853977
C -0.829802 -2.110782 0.591204
C -0.627120 -2.102283 -0.829296
C -1.540711 -1.192805 -1.912529
C -2.323714 -0.639411 -0.322941
C -1.905412 -1.220842 0.913548
C 3.521221 -0.942963 -0.091907

I0

C 2.771176 1.652402 1.098773
C 1.550739 2.334745 0.852278
C 1.329711 2.380053 -0.541767
C 2.427384 1.750655 -1.210501
C 3.334264 1.325273 -0.187205
Mo 1.458316 0.039924 0.025272
C 3.135637 -1.562444 0.668733
C 3.131683 -1.481748 -0.764269
C 1.860116 -1.876041 -1.236315
C 1.065323 -2.199468 -0.077865
C 1.873252 -2.031809 1.089345
O -0.120084 0.096272 1.323942
O -0.360413 0.167970 -1.189521
H 0.437434 2.767109 -1.021729
H 2.578317 1.684660 -2.282199
H 4.308046 0.879460 -0.345214
H 3.228876 1.477586 2.066291

H 0.851449 2.671667 1.609330
H 1.550724 -1.941291 -2.273820
H 0.030479 -2.519600 -0.090670
H 1.556429 -2.177683 2.115923
H 3.962185 -1.287136 1.315664
H 3.958307 -1.147758 -1.380865
H 0.171676 0.105253 2.243287
H -1.256278 0.004535 -0.801671
H -0.351851 -0.184144 -2.088146
C -3.766043 -0.771154 -0.097174
O -2.984806 0.054611 -0.563263
C -3.368395 -2.098912 0.478008
H -2.371988 -2.374808 0.124251
H -3.348699 -2.009628 1.573299
H -4.100108 -2.869585 0.213041
O -5.083278 -0.563765 -0.033605
C -5.614526 0.715881 -0.508161
H -6.631561 0.469758 -0.828327
H -5.026502 1.036748 -1.373258
C -5.613878 1.752187 0.600948
H -4.593200 1.990773 0.924862
H -6.081098 2.672863 0.224781
H -6.192165 1.399778 1.464933

TS1-OH1'

C -1.269547 1.644517 -1.465544
C -0.141928 2.153118 -0.758579
C -0.501842 2.353378 0.593275
C -1.863469 1.973990 0.770468
C -2.348417 1.567325 -0.521064
Mo -0.827056 -0.001177 0.120445
C -2.488870 -1.381468 -0.945359
C -2.924801 -1.084166 0.391326
C -1.988275 -1.623378 1.303281
C -0.944731 -2.232594 0.524365
C -1.283464 -2.102905 -0.864690
O 1.137732 -0.426377 -0.703731
O 0.487851 -0.002744 1.818984
H 0.174322 2.662223 1.382479
H -2.441728 2.052090 1.684309
H -3.370971 1.302351 -0.758424
H -1.322592 1.428440 -2.526738
H 0.852662 2.287969 -1.169438
H -2.049987 -1.580942 2.385344
H -0.061700 -2.721540 0.918632
H -0.689192 -2.448122 -1.703113
H -2.985540 -1.067633 -1.857770
H -3.820358 -0.534240 0.657786
H 1.167300 -0.391249 -1.668787
H 1.385954 -0.647769 1.574964
H 0.079476 -0.260565 2.654146
C 2.495855 -1.173220 -0.183639
O 2.333817 -1.359248 1.105796
C 2.612176 -2.425279 -1.039935
H 3.512577 -2.968238 -0.725865
H 1.738520 -3.064517 -0.881997
H 2.705474 -2.179616 -2.104476
O 3.503668 -0.292434 -0.578497
C 3.713499 0.871636 0.251407
H 4.014427 0.548275 1.255920
C 4.794764 1.714042 -0.400253
H 4.487278 2.048461 -1.400362
H 4.987314 2.602060 0.217134
H 5.731826 1.147983 -0.490477
H 2.771211 1.429297 0.332121

II-OH1'

C -1.209717 1.701899 -1.499711
C -0.186016 2.241050 -0.656303
C -0.722509 2.473482 0.629297
C -2.077428 2.052945 0.641401
C -2.390270 1.611138 -0.696485
Mo -0.912027 0.091032 0.138164
C -2.585686 -1.303255 -0.906443
C -3.007791 -1.005247 0.433108
C -2.060501 -1.545523 1.335093
C -1.021343 -2.141326 0.549968
C -1.368311 -2.005946 -0.841374
O 1.132977 -0.373440 -0.690978
O 0.341406 0.153183 1.782029
H -0.159394 2.812819 1.491107
H -2.767495 2.121729 1.475138

H	-3.369626	1.307661	-1.044030
H	-1.123958	1.478302	-2.557203
H	0.848939	2.394861	-0.941925
H	-2.104424	-1.493342	2.417282
H	-0.130742	-2.622508	0.936106
H	-0.785206	-2.356509	-1.685370
H	-3.094675	-0.994690	-1.813278
H	-3.899737	-0.451772	0.706848
H	1.148387	-0.294439	-1.655032
H	1.560975	-0.741183	1.482385
H	-0.116312	0.163753	2.630266
C	2.382961	-1.079181	-0.271989
O	2.263182	-1.342840	1.068223
C	2.538102	-2.353487	-1.085775
H	3.429384	-2.886294	-0.735075
H	1.658567	-2.988977	-0.944235
H	2.660627	-2.121356	-2.150256
O	3.454355	-0.242447	-0.598966
C	3.641824	0.937402	0.217825
H	3.929858	0.627796	1.230667
C	4.728146	1.776660	-0.428673
H	4.430578	2.099545	-1.435447
H	4.909637	2.671241	0.182353
H	5.667983	1.213023	-0.501892
H	2.697036	1.491985	0.277204

TS2-OH1'

C	-0.657600	1.971829	-1.255669
C	-0.062775	2.229721	0.028056
C	-1.112700	2.334313	1.000903
C	-2.330946	2.096381	0.326147
C	-2.049854	1.877331	-1.064900
Mo	-0.943227	0.146901	0.205685
C	-2.207319	-1.427772	-0.939589
C	-3.035111	-0.695833	-0.024148
C	-2.619386	-0.997683	1.322245
C	-1.573430	-1.957487	1.220827
C	-1.320877	-2.214492	-0.145931
O	0.891393	-0.470755	-0.887156
O	0.452200	-0.014554	1.761981
H	-0.995003	2.535410	2.059480
H	-3.313666	2.065565	0.784688
H	-2.781795	1.636251	-1.828509
H	-0.131107	1.838439	-2.194303
H	0.996592	2.344792	0.226411
H	-3.066725	-0.625281	2.237147
H	-1.005861	-2.365037	2.050162
H	-0.544356	-2.867278	-0.526871
H	-2.287613	-1.439142	-2.020642
H	-3.870634	-0.064223	-0.298397
H	1.826844	0.317179	-1.026164
H	1.399003	-0.993360	1.335483
H	0.051674	-0.068352	2.637241
C	1.973913	-1.285222	-0.484973
O	2.014832	-1.645822	0.785996
C	2.365787	-2.361085	-1.462962
H	3.331008	-2.789126	-1.169945
H	1.606005	-3.152424	-1.440717
H	2.433008	-1.952168	-2.475404
O	2.992533	-0.018773	-0.833978
C	3.728312	0.573233	0.264941
H	4.387464	-0.206814	0.665403
H	3.027088	0.882023	1.050106
C	4.524411	1.756044	-0.257931
H	3.857999	2.526168	-0.668868
H	5.094986	2.199370	0.569622
H	5.230086	1.442144	-1.038196

TS1-OH2'

C	-2.021864	1.281955	-1.597108
C	-0.774804	1.919676	-1.345689
O	-0.688005	2.224259	0.032137
C	-1.885302	1.795434	0.679809
C	-2.725716	1.237508	-0.341023
Mo	-0.960850	-0.171558	-0.135213
C	-2.757890	-1.732668	-0.499335
C	-2.756198	-1.375680	0.893341
C	-1.527167	-1.777238	1.458050
C	-0.745471	-2.364862	0.400730
C	-1.534030	-2.365005	-0.795455
O	0.606300	-0.593099	-1.470759
O	0.776337	0.020149	1.271578

H	0.178161	2.653030	0.524910
H	-2.136690	1.931423	1.725630
H	-3.744470	0.895984	-0.207346
H	-2.399883	0.961347	-2.561566
H	0.016142	2.072847	-2.071507
H	-1.228633	-1.659044	2.494008
H	0.262475	-2.751703	0.495512
H	-1.224551	-2.729395	-1.768219
H	-3.556326	-1.526467	-1.204540
H	-3.556888	-0.865470	1.417334
H	0.323878	-0.557036	-2.393420
H	0.458031	0.244595	2.156213
H	1.610808	0.567179	1.149994
C	2.461605	0.187247	-1.305601
O	4.009354	1.416516	-0.784558
C	3.915372	1.814545	0.427083
C	4.999828	2.748763	0.934355
H	5.448961	2.324938	1.842351
H	5.775064	2.912649	0.179235
H	4.544671	3.710790	1.207745
O	2.989673	1.493374	1.231230
C	3.146118	-1.097091	-0.953367
H	3.026311	-1.347052	0.105457
H	2.733891	-1.908645	-1.563812
H	4.214563	-1.021379	-1.186470
H	1.953579	0.822892	-0.617527
H	2.502449	0.530368	-2.334965

II-OH2'

C	-1.712165	-2.487973	-0.304444
C	-2.771860	-1.724523	0.228317
C	-2.406958	-1.295021	1.548190
C	-1.127100	-1.811922	1.846951
C	-0.673343	-2.525947	0.692978
Mo	-0.797792	-0.355164	0.027415
C	-2.511398	1.135696	-0.177066
C	-1.898781	1.040700	-1.466569
C	-0.595392	1.621134	-1.339454
C	-0.410545	2.054436	-0.007980
C	-1.571064	1.730160	0.741579
O	1.079429	-0.204276	0.816620
O	0.519070	-1.075125	-1.624526
C	1.924838	-0.813035	-1.933014
C	2.516795	-1.964567	-2.723066
H	0.507162	2.467268	0.395560
H	-1.746183	1.954683	1.788088
H	-3.530011	0.859315	0.064318
H	-2.357551	0.679045	-2.379986
H	0.152694	1.673657	-2.123559
H	-0.572525	-1.652561	2.764881
H	0.289106	-3.012864	0.586638
H	-1.686407	-2.955586	-1.282580
H	-3.692797	-1.474512	-0.286665
H	-3.007067	-0.663662	2.195429
H	0.021647	-1.154010	-2.449935
H	1.054514	0.121259	1.724687
H	2.474364	-2.899966	-2.149917
H	1.992069	-2.105370	-3.678425
H	3.569428	-1.738558	-2.943492
H	2.404851	-0.686934	-0.962537
H	1.981775	0.131650	-2.489275

TS2-OH2'

C	-1.610680	-2.498187	-0.014374
C	-2.771443	-1.752847	0.265928
C	-2.623643	-1.148808	1.558039
C	-1.379970	-1.552782	2.110274
C	-0.733106	-2.363717	1.124076
Mo	-0.859527	-0.283231	0.239797
C	-2.584067	1.141499	-0.259032
C	-1.827435	0.974125	-1.460139
C	-0.555512	1.590093	-1.232472
C	-0.525855	2.110344	0.082436
C	-1.757140	1.803419	0.722277
O	1.011897	-0.080299	0.880655
O	0.690236	-1.470074	-1.795059
C	2.085641	-1.151809	-2.000449
C	2.632648	-1.789653	-3.267961
H	0.333446	2.569892	0.558128
H	-2.054199	2.096281	1.723414
H	-3.615727	0.846760	-0.112476
H	-2.172837	0.533857	-2.388872

H	0.275850	1.599442	-1.930981
H	-0.993862	-1.284191	3.087567
H	0.249829	-2.812978	1.215255
H	-1.412227	-3.063209	-0.917648
H	-3.611649	-1.611209	-0.405647
H	-3.346074	-0.495587	2.035702
H	0.188877	-1.146190	-2.556763
H	1.233789	-0.461635	1.739492
H	2.527497	-2.882710	-3.236900
H	2.109178	-1.408354	-4.156668
H	3.699662	-1.545383	-3.370703
H	2.600057	-1.535309	-1.112665
H	2.215152	-0.060120	-2.025032

TS1-OH3'

C	-1.708556	1.752405	-1.609787
C	-0.365590	2.049376	-1.238733
C	-0.331832	2.366378	0.138022
C	-1.655521	2.281646	0.666013
C	-2.514017	1.937137	-0.431165
Mo	-1.218274	0.116865	-0.045363
C	-3.347352	-0.842835	-0.563648
C	-3.345637	-0.565959	0.847119
C	-2.322708	-1.326247	1.446482
C	-1.658693	-2.058452	0.402587
C	-2.326267	-1.777048	-0.838185
O	0.311470	-0.765564	-1.245646
O	0.320279	-0.094910	1.571175
H	0.566303	2.566964	0.712698
H	-1.960761	2.511455	1.680679
H	-3.594546	1.879899	-0.392045
H	-2.064407	1.513424	-2.605815
H	0.501487	1.974450	-1.886288
H	-2.060622	-1.326788	2.498934
H	-0.812042	-2.722716	0.533145
H	-2.071070	-2.178019	-1.812130
H	-4.009547	-0.392404	-1.295576
H	-4.000267	0.132703	1.356993
H	0.244981	-0.536065	-2.182272
H	0.009488	0.297426	2.397688
H	1.314587	0.047039	1.554631
C	2.044194	-0.645715	-0.687040
H	1.862422	-1.371576	0.086507
H	1.986055	0.412035	-0.497207
O	3.009844	0.151595	1.789295
O	5.036528	-0.274030	1.083343
C	5.890047	-0.694897	-0.011695
H	6.638047	-1.362855	0.433074
H	5.282068	-1.266003	-0.724587
C	6.550001	0.500167	-0.678989
H	7.131519	1.084893	0.046847
H	7.232921	0.150058	-1.466321
H	5.797687	1.156209	-1.138354
H	2.562203	-0.979712	-1.580880
C	3.690008	-0.244549	0.816903

I2-OH1-2WAT

Mo	-1.132089	0.170263	-0.030523
O	0.378208	-0.183819	-1.422393
O	0.703828	-0.697019	0.659140
O	2.465883	0.178100	-0.453101
O	1.935422	-1.704984	2.697266
C	-2.877246	-0.740960	-1.269214
C	-3.331751	-0.449027	0.065026
C	-2.636817	-1.298462	0.986761
C	-1.798874	-2.149037	0.206228
C	-1.951320	-1.815793	-1.159253
C	-0.046389	2.141729	0.288506
C	-0.744459	1.892660	1.520222
C	-2.125755	1.961892	1.240610
C	-2.292125	2.260779	-0.151600
C	-1.012694	2.391026	-0.740766
C	1.351600	-0.721758	-0.621911
C	1.793340	-2.122698	-1.023215
C	3.225826	0.474108	-1.651459
C	4.010083	1.751793	-1.413465
H	-1.387748	-2.247677	-1.978473
H	-3.235155	-0.288749	-2.187383
H	-4.101466	0.267105	0.324000
H	-2.775624	-1.339389	2.061227
H	-1.102255	-2.881141	0.600391

H -0.805734 2.616605 -1.780729
H 1.028352 2.132372 0.157679
H -0.296411 1.676781 2.484120
H -2.927168 1.774269 1.947335
H -3.241102 2.352306 -0.668981
H 1.185437 -1.081804 1.465838
H 2.196665 -2.104244 -2.041881
H 2.568043 -2.491018 -0.340323
H 0.934969 -2.800903 -1.000017
H 2.530288 0.594090 -2.491124
H 3.902405 -0.364117 -1.869633
H 4.609968 1.980065 -2.304880
H 3.334531 2.595960 -1.222700
H 4.692389 1.643225 -0.559700
H 2.849806 -1.388795 2.493000
H 2.001570 -2.668781 2.646561
O 4.182017 -0.572196 1.678281
H 3.651955 -0.227874 0.927309
H 4.539419 0.206892 2.125358

TS2-OH1-2WAT

Mo -1.097079 0.132290 -0.072744
O 0.402241 -0.193153 -1.489834
O 0.628214 -0.847302 0.584826
O 2.489301 0.079775 -0.425789
O 1.792507 -1.474349 2.870494
C -2.979658 -0.567963 -1.309572
C -3.320431 -0.438230 0.080758
C -2.583032 -1.411458 0.832426
C -1.826127 -2.165994 -0.114465
C -2.072587 -1.655929 -1.411240
C 0.053862 2.121697 0.169694
C -0.337589 1.784687 1.500506
C -1.746361 1.795218 1.559333
C -2.234894 2.164898 0.261914
C -1.125912 2.373874 -0.609491
C 1.267030 -0.821493 -0.637961
C 1.765860 -2.179473 -1.114349
C 3.332530 0.321954 -1.581529
C 4.153446 1.579019 -1.348023
H -1.580059 -1.982943 -2.320540
H -3.381113 0.015889 -2.130860
H -4.051214 0.245966 0.492518
H -2.655672 -1.598263 1.898050
H -1.125423 -2.956957 0.127218
H -1.167030 2.714359 -1.638390
H 1.073706 2.149873 -0.192665
H 0.329962 1.493551 2.305117
H -2.353925 1.536583 2.421159
H -3.277297 2.284300 -0.009916
H 1.247457 -1.382347 2.038450
H 2.240149 -2.098664 -2.098910
H 2.487915 -2.592155 -0.398997
H 0.912321 -2.861057 -1.196704
H 2.673851 0.440429 -2.449797
H 3.984381 -0.547558 -1.745319
H 4.781398 1.763866 -2.230247
H 3.503054 2.450512 -1.195105
H 4.814959 1.469422 -0.477598
H 2.982689 -0.720147 2.304585
H 1.957879 -2.421371 2.985415
O 3.647251 -0.188287 1.716061
H 3.146310 -0.064995 0.735949
H 3.780097 0.687231 2.117767

I3-OH1-2WAT

Mo 1.387512 -0.084626 -0.154266
O 0.285035 1.258796 -1.475643
O -0.088281 1.308179 0.649718
O -3.634486 -0.079378 -0.628861
O -1.634302 0.901167 2.990106
C 3.505708 0.334527 -0.995377
C 3.604137 -0.427701 0.220008
C 3.127447 0.376556 1.312870
C 2.772934 1.640886 0.767006
C 3.001058 1.615502 -0.634213
C -0.421354 -1.399464 -0.457091
C 0.085557 -1.755496 0.841446
C 1.355391 -2.338233 0.650843
C 1.630475 -2.738628 -0.759304
C 0.531462 -1.820949 -1.449159
C -0.370762 1.779825 -0.512485

C -1.393526 2.843052 -0.710447
C -4.718867 -0.680951 -1.350320
C -6.083448 -0.176960 -0.893575
H 2.764249 2.418606 -1.323856
H 3.812292 0.017874 -1.985701
H 4.013172 -1.426956 0.306145
H 3.094193 0.092525 2.358481
H 2.332145 2.465417 1.317208
H 0.436664 -1.710338 -2.523524
H -1.381624 -0.931616 -0.653806
H -0.402757 -1.574991 1.792354
H 2.027783 -2.671953 1.434023
H 2.540956 -2.754571 -1.213404
H -1.128315 1.173358 2.197358
H -1.331297 3.246603 -1.724757
H -2.386024 2.399253 -0.551886
H -1.249546 3.636186 0.032416
H -4.668670 -1.778165 -1.257199
H -4.555142 -0.429190 -2.406710
H -6.877513 -0.643434 -1.494931
H -6.261547 -0.428789 0.161751
H -6.155856 0.913608 -1.010625
H -2.829377 -0.293994 2.421388
H -2.060900 1.709311 3.306888
O -3.495600 -0.919932 2.050285
H -3.652137 -0.402018 0.297761
H -3.085417 -1.793505 2.125478

I5-OH1-2WAT

C -1.049173 -2.310591 -0.698267
C -2.296472 -1.597906 -0.736078
C -2.605593 -1.134339 0.588444
C -1.567745 -1.614824 1.439716
C -0.627086 -2.327379 0.661456
Mo -0.704537 -0.065894 -0.194770
C 0.221314 1.056806 -2.078499
C -0.118061 1.968251 -1.029028
C -1.550367 1.975323 -0.877936
C -2.064914 1.032457 -1.797794
C -0.969920 0.457693 -2.531008
O -0.493873 0.975680 1.722575
O 1.446123 2.598209 2.395626
O 3.522914 -0.596126 0.429071
C 2.408819 -0.815083 -0.096785
O 1.352253 -0.206142 0.345314
C 2.312206 -1.820087 -1.221292
H -3.491201 -0.588681 0.894889
H -1.468857 -1.399243 2.497975
H 0.298091 -2.751945 1.035570
H -0.566813 -2.809879 -1.529840
H -2.925391 -1.486839 -1.610354
H -2.127238 2.591798 -0.197572
H -3.111947 0.783778 -1.926132
H -1.050217 -0.320008 -3.283550
H 1.222469 0.827117 -2.424495
H 0.586265 2.564843 -0.460849
H 2.060734 -2.800467 -0.791743
H 0.296077 1.574902 1.903981
H 1.532589 -1.555475 -1.940438
H 3.282196 -1.906016 -1.720158
H -1.283200 1.462847 1.993733
H 1.529917 3.375251 1.826447
H 2.335094 2.156614 2.377016
O 3.824195 1.313454 2.318131
H 4.030896 0.872551 3.153088
H 3.687648 0.582098 1.659717

TS4-OH1-2WAT

C -0.783562 -2.074835 -0.491851
C -2.040172 -1.394552 -0.599423
C -2.420450 -0.912230 0.704092
C -1.416879 -1.352334 1.610980
C -0.418886 -2.044063 0.888969
Mo -0.509173 0.185885 -0.027653
C 0.379302 1.261710 -1.948690
C 0.084783 2.201675 -0.905598
C -1.339006 2.244477 -0.723637
C -1.899310 1.299756 -1.615084
C -0.838720 0.694548 -2.369667
O -0.255423 1.196951 1.752977
O 1.655290 2.622880 2.545872
O 3.767327 -0.270715 0.554359

C 2.638464 -0.541627 0.047576
O 1.588172 0.047836 0.482353
C 2.576618 -1.587542 -1.035826
H -3.331634 -0.381881 0.958058
H -1.371365 -1.111503 2.666953
H 0.503951 -2.429953 1.308672
H -0.253333 -2.582933 -1.288143
H -2.631074 -1.306752 -1.502618
H -1.884567 2.871776 -0.027903
H -2.954233 1.065471 -1.706883
H -0.955834 -0.093114 -3.106762
H 1.364946 1.007111 -2.320798
H 0.814883 2.785869 -0.358235
H 2.315727 -2.550458 -0.573447
H 0.857446 2.034217 1.289986
H 1.807845 -1.348660 -1.775764
H 3.555520 -1.688351 -1.513461
H -1.085878 1.580525 2.101828
H 1.654203 3.447886 2.039861
H 2.772903 2.029548 2.426080
O 3.792054 1.502557 2.322300
H 4.041368 1.100600 3.168267
H 3.749534 0.737888 1.591742

I6-OH1-2WAT

C -0.967425 -2.308150 -0.666180
C -2.222677 -1.633339 -0.797921
C -2.633415 -1.156844 0.500354
C -1.650274 -1.597046 1.427410
C -0.631839 -2.278233 0.723494
Mo -0.712505 -0.046768 -0.184792
C 0.181892 1.029359 -2.097583
C -0.102342 1.967702 -1.046623
C -1.523758 2.025864 -0.864972
C -2.096023 1.091515 -1.760452
O -1.043484 0.482539 -2.523016
C -0.457436 0.932268 1.628365
O 1.417952 2.596736 2.442016
O 3.617825 -0.566072 0.436394
C 2.444354 -0.801428 -0.094314
O 1.440503 -0.191019 0.328111
C 2.437616 -1.840266 -1.168414
H -3.552661 -0.631613 0.735264
H -1.629707 -1.361113 2.485249
H 0.283586 -2.661991 1.162118
H -0.418393 -2.813473 -1.451533
H -2.795821 -1.542025 -1.712142
H -2.061489 2.650494 -0.160896
H -3.153457 0.867853 -1.851725
H -1.170023 -0.298352 -3.265624
H 1.163969 0.768382 -2.475235
H 0.633783 2.540515 -0.495188
H 2.174592 -2.803068 -0.706464
H 0.703496 1.990551 2.081010
H 1.683637 -1.605189 -1.923480
H 3.431287 -1.928797 -1.615424
H -1.299286 1.277637 1.949590
H 1.413583 3.375798 1.870257
H 2.876066 1.752876 2.369067
O 3.720329 1.230035 2.288760
H 3.885789 0.861567 3.167325
H 3.578954 0.132173 1.184743

I1-OH1'-2WAT

C 1.338683 1.761803 1.525316
C 0.383992 2.247562 0.585987
C 1.027905 2.468123 -0.650863
C 2.403921 2.115162 -0.523857
C 2.598590 1.713214 0.846327
Mo 1.307506 0.118680 -0.150492
C 2.785182 -1.175169 1.242502
C 3.452790 -0.927355 -0.004319
C 2.706005 -1.531584 -1.040193
C 1.546213 -2.120825 -0.441638
C 1.614864 -1.914561 0.983196
O -0.848513 -0.395719 0.211533
O 0.481042 0.117509 -2.051785
H 0.534681 2.766536 -1.568316
H 3.170835 2.219348 -1.283224
H 3.549429 1.462944 1.299665
H 1.154193 1.528518 2.567409
H -0.678934 2.356455 0.771148

H	2.444481	2.127125	1.575429
H	0.309663	2.771626	0.086104
H	0.653886	1.702082	-2.373015
H	3.064848	0.451337	-2.426926
H	4.135843	0.690918	0.034798
H	1.173532	-1.507969	-2.347248
H	-2.977959	0.691268	-2.747972
H	-1.693032	1.785605	-2.171094
H	-1.278556	0.127776	-2.711098
H	-4.212884	-1.234059	0.565183
H	-2.558648	-1.448413	1.180401
H	-3.770925	-3.642451	1.001149
H	-4.007004	-3.377325	-0.743238
H	-2.361983	-3.611886	-0.090516
O	-1.264475	1.484126	2.416764
H	-1.220649	0.695947	0.897381
H	-1.688758	2.325739	2.137247
H	-2.764239	2.874325	0.488251
O	-2.530202	3.585888	1.114758
H	-1.924499	4.161332	0.627823
H	-4.001788	1.058698	-0.544866
H	-1.896456	1.070885	3.021500

methanol

C	-1.667908	1.247069	-0.001356
H	-1.293406	0.226008	-0.023015
H	-1.306388	1.737101	0.905079
H	-2.759502	1.222998	0.015471
O	-1.177260	1.898513	-1.179260
H	-1.499010	2.806259	-1.179752

II-W3-2WAT

C	2.050954	1.322917	-1.601496
C	3.237866	0.561675	-1.392110
C	3.791409	0.905458	-0.104790
C	2.974763	1.920597	0.443000
C	1.897657	2.159014	-0.443538
Mo	1.674704	-0.125152	0.154494
C	0.566239	-2.177263	-0.458751
C	1.013836	-2.216945	0.898209
C	2.444248	-2.150371	0.911610
C	2.856431	-2.054126	-0.452208
C	1.696144	-2.072532	-1.293146
O	1.248727	0.391172	2.082813
O	-0.426635	0.613639	0.009048
C	-1.528531	0.497657	0.559216
O	-3.629196	-2.693005	-1.351128
O	-2.579865	1.175214	0.108648
C	-2.426229	2.088013	-1.037297
C	-2.171657	3.500864	-0.549731
C	-1.844251	-0.396873	1.713247
H	1.068987	2.831963	-0.254249
H	1.428928	1.327369	-2.489115
H	3.674584	-0.129405	-2.101953
H	4.691007	0.492477	0.338751
H	3.088637	2.359901	1.427745
H	1.688534	-1.976265	-2.373660
H	-0.467763	-2.169570	-0.787293

H	0.376611	-2.282378	1.770569
H	3.090797	-2.218899	1.779108
H	3.883915	-2.005297	-0.793046
H	2.011627	0.260214	2.659269
H	-2.734985	-0.047244	2.240861
H	-2.040239	-1.404487	1.319559
H	-0.978753	-0.434176	2.378540
H	-3.382109	2.002082	-1.561482
H	-1.621870	1.710478	-1.672203
H	-2.105263	4.166924	-1.420733
H	-2.992227	3.847558	0.090661
H	-1.230431	3.564392	0.009933
O	-5.442108	0.861409	0.817124
H	-4.486148	1.004262	0.709364
H	-5.831364	-0.703547	0.040622
H	-4.469097	-2.314138	-1.006550
O	-5.992190	-1.578460	-0.380954
H	-6.639087	-1.407431	-1.077923
H	-3.560571	-3.559042	-0.927549
H	-5.584435	0.852389	1.774323

TS1-W3-2WAT

C	2.709024	1.486831	-1.371886
C	3.257536	1.644886	-0.055844
C	2.240062	2.116638	0.799298
C	1.043640	2.228975	0.016739
C	1.349978	1.859163	-1.337308
Mo	1.488140	-0.003255	0.107754
C	1.856305	-2.243167	0.965340
C	3.059931	-1.476064	0.937934
C	3.343657	-1.212653	-0.448549
C	2.291775	-1.767628	-1.250570
C	1.397779	-2.420078	-0.358517
O	0.471164	0.086547	1.891514
O	-0.525282	-0.271257	-0.601453
C	-1.712952	-0.591943	-0.110873
C	-1.836934	-1.692164	0.934189
O	-2.495889	-1.148639	-1.318029
O	-2.477287	0.519559	0.382701
C	-2.619558	1.659345	-0.498733
C	-3.019703	2.867189	0.330407
O	-5.121253	-0.061095	1.127541
O	-4.907621	-1.336997	-1.097374
H	0.080232	2.555029	0.386200
H	0.659877	1.837949	-2.172688
H	3.241526	1.103446	-2.235909
H	4.276872	1.417840	0.237265
H	2.342128	2.333806	1.856510
H	2.223837	-1.748581	-2.332736
H	0.472783	-2.906151	-0.644815
H	1.334117	-2.566956	1.858204
H	3.688046	-1.229478	1.787011
H	4.236578	-0.733336	-0.828917
H	1.099991	0.218166	2.611407
H	-2.891857	-1.915321	1.126813
H	-1.350340	-2.600710	0.569559
H	-1.349887	-1.359660	1.852755
H	-3.389527	1.431932	-1.250089

H	-1.671068	1.830847	-1.017512
H	-3.135893	3.737124	-0.330086
H	-3.975069	2.698912	0.844733
H	-2.253551	3.100786	1.081268
H	-4.166073	0.172631	1.112867
H	-5.131554	-0.862025	-0.221494
H	-3.778949	-1.212430	-1.245792
H	-5.392089	-0.895475	-1.813027
H	-2.168167	-0.688595	-2.107114
H	-5.245028	-0.614361	1.911637

I6-W3-2WAT

C	1.211324	1.881117	-1.345608
C	2.605980	1.961741	-1.156603
C	2.864467	2.225252	0.231133
C	1.626440	2.328228	0.902496
C	0.595634	2.085719	-0.058719
Mo	1.720137	0.114751	0.111468
C	2.364550	-2.187549	-0.352939
C	2.656483	-1.929457	1.005644
C	3.581051	-0.848467	1.079576
C	3.889772	-0.478669	-0.280366
C	3.109184	-1.285025	-1.167861
O	0.509024	-0.217788	1.724566
O	-0.178397	-0.607813	-0.812609
C	-1.050111	-1.466767	-0.648580
O	-2.121573	-1.455966	-1.447040
O	-3.713989	1.466531	1.081034
C	-3.739347	1.978061	-0.260019
C	-5.033874	2.714652	-0.587216
C	-1.050083	-2.586300	0.334987
H	-0.468738	2.064503	0.144625
H	0.700317	1.688950	-2.282018
H	3.358915	1.811140	-1.922477
H	3.845143	2.308611	0.686941
H	1.488195	2.509454	1.962331
H	3.124802	-1.258999	-2.251627
H	1.648663	-2.916617	-0.716468
H	2.184610	-2.415296	1.851760
H	4.039073	-0.449989	1.978084
H	4.630285	0.253363	-0.577165
H	0.952292	0.023503	2.547099
H	-2.061697	-2.734411	0.726342
H	-0.759202	-3.505135	-0.194369
H	-0.346837	-2.371751	1.139236
H	-3.576862	1.156594	-0.977609
H	-2.883072	2.661060	-0.336998
H	-4.992155	3.113254	-1.611704
H	-5.898188	2.038965	-0.518586
H	-5.189447	3.553666	0.105698
O	-5.572814	-0.638628	1.305395
H	-4.375331	0.746005	1.151845
H	-5.328546	-1.325005	0.644187
H	-3.968956	-2.193656	-0.974732
O	-4.819897	-2.498217	-0.618680
H	-5.416211	-2.508480	-1.380297
H	-2.056868	-0.713380	-2.075367
H	-5.503580	-1.079663	2.162713

Table S4. PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($G^{\text{sol}}_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}}$; DFT = B3LYP, M06, BP86, G96LYP, B3PW91) for the structures involved in the most significant steps found along the intramolecular nucleophilic hydroxo attack mechanism: the intramolecular hydroxo attack on the carbonyl carbon atom of the Mo-coordinated ester, the ethanol formation, and the acetic acid formation.^{a,b,c,d}

Species	B3LYP	M06	BP86	G96LYP	B3PW91
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-607.307324	-606.887501	-607.389962	-607.030962	-607.144899
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.850607	-530.465292	-530.932193	-530.598520	-530.717158
H ₂ O	-76.476853	-76.433205	-76.476541	-76.460133	-76.446683
ethyl acetate	-307.765735	-307.557273	-307.757856	-307.638055	-307.641777
ethanol	-155.069463	-154.955172	-155.061909	-154.994245	-155.007832
acetic acid	-229.167134	-229.027836	-229.166481	-229.098634	-229.074863
TS1-OH1	-838.559121	-837.981281	-838.638521	-838.169202	-838.304583
I2-OH1	-838.559105	-837.984512	-838.636722	-838.165424	-838.306496
I2-OH1-2WAT	-991.488787	-990.831080	-991.565772	-991.051292	-991.174407
TS2-OH1	-838.525585	-837.949044	-838.611226	-838.138447	-838.274857
TS2-OH1-2WAT	-991.480382	-990.821551	-991.565235	-991.047424	-991.168461
I3-OH1	-683.558086	-683.084368	-683.641345	-683.251093	-683.365935
TS5-OH1	-759.982663	-759.466893	-760.063903	-759.655619	-759.756188

^aAll the magnitudes are given in hartree. ^bThermodynamic magnitudes were computed at a pressure of 1 atm and a temperature of 347.15 K. ^cB3LYP results are given for comparison purposes. ^d $G^{\text{sol}}_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} = G_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} + G^{\text{th}}_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$.

Table S5. Relative PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($\Delta G^{\text{sol}}_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}}$; DFT = B3LYP, M06, BP86, G96LYP, B3PW91) and PCM-DFT/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($\Delta G^{\text{sol}}_{\text{corr}}$) computed at the standard concentration of 1 M (55.5 M for water) for the structures involved in the most significant steps found along the intramolecular nucleophilic hydroxo attack mechanism: the intramolecular hydroxo attack on the carbonyl carbon atom of the Mo-coordinated ester, the ethanol formation, and the acetic acid formation.^{a,b,c,d}

Species	$\Delta G^{\text{sol}}_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}}$					$\Delta G^{\text{sol}}_{\text{corr}}$				
	B3LYP	M06	BP86	G96LYP	B3PW91	B3LYP	M06	BP86	G96LYP	B3PW91
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+ + \text{ethyl acetate}$	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethyl acetate} + \text{H}_2\text{O}$	-12.6	-6.9	-11.8	-17.4	-11.9	-7.5	-1.8	-6.7	-12.3	-6.8
TS1-OH1 + H ₂ O	23.3	19.0	20.6	24.9	22.2	26.1	21.8	23.4	27.7	25.0
I2-OH1 + H ₂ O	23.3	17.0	21.7	27.3	21.0	26.1	19.8	24.5	30.1	23.8
TS2-OH1 + H ₂ O	44.3	39.2	37.7	44.2	40.9	47.1	42.0	40.5	47.0	43.7
TS2-OH1-2WAT + H ₂ O	28.6	23.0	22.0	29.7	24.8	31.4	25.8	24.8	32.5	27.6
I3-OH1 + H ₂ O + ethanol	-19.7	-17.6	-20.1	-22.9	-21.2	-14.6	-12.5	-15.0	-17.8	-16.1
TS5-OH1 + ethanol	13.1	14.2	13.8	12.0	14.2	13.1	14.2	13.8	12.0	14.2
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethanol} + \text{acetic acid}$	-8.9	-2.2	-8.0	-14.0	-8.3	-6.6	0.1	-5.7	-11.7	-6.0

^aAll the values are given in kcal/mol at a temperature of 347.15 K and a pressure of 1 atm. ^bB3LYP results are also given for comparison purposes. ^c $\Delta G^{\text{sol}}_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} = \Delta G_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} + \Delta G^{\text{th}}_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$. ^d $\Delta G^{\text{sol}}_{\text{corr}} = \Delta G^{\text{sol}}_{\text{PCM-DFT/VTZ/PCM-B3LYP/VDZ}} + (2.3 \text{ kcal/mol}) \Delta n + (5.1 \text{ kcal/mol}) \Delta m$, where Δn and Δm are the changes in the number of non-water components and water molecules for each transformation along the reaction mechanisms found, respectively.

Table S6. PCM-B3LYP/VDZ and PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energies with electrostatic and non-electrostatic solute-solvent interactions ($G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$ and $G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$, respectively), PCM-B3LYP/VDZ thermal Gibbs energy correction in water solution ($G^{\text{therm}}_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$), and Gibbs energy in water solution ($G^{\text{sol}}_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$) of the critical structures involved in the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed neutral hydrolysis of ethyl acetate.^{a,b,c}

Species	$G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$	$G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$	$G^{\text{therm}}_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$	$G^{\text{sol}}_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$	-607.329093	-607.048007	0.160506	-606.887501
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+$	-530.870295	-530.603659	0.138367	-530.465292
H ₂ O	-76.454991	-76.432998	-0.000207	-76.433205
ethyl acetate	-307.758858	-307.634778	0.077506	-307.557272
ethanol	-155.073232	-155.003734	0.048563	-154.955171
acetic acid	-229.135085	-229.056787	0.028951	-229.027836
TS0	-838.611757	-838.229126	0.238065	-837.991061
I1	-838.627056	-838.248066	0.242230	-838.005836
TS1-OH1	-838.605724	-838.226602	0.245322	-837.981280
I2-OH1	-838.609588	-838.233020	0.248508	-837.984512
I2-OH1-2WAT	-991.537429	-991.119289	0.288209	-990.831080
TS2-OH1	-838.570007	-838.191157	0.242113	-837.949044
TS2-OH1-2WAT	-991.525341	-991.106243	0.284692	-990.821551
I3-OH1	-683.570025	-683.253078	0.168710	-683.084368
I3-OH1-2WAT	-991.567836	-991.140584	0.275448	-990.865136
TS3-OH1	-683.544117	-683.222706	0.167159	-683.055547
I4-OH1	-683.550077	-683.229310	0.168609	-683.060701
I5-OH1	-760.026669	-759.689857	0.189998	-759.499859
I5-OH1-2WAT	-912.948192	-912.572309	0.23346	-912.338849
TS4-OH1	-759.987243	-759.653106	0.189810	-759.463296
TS4-OH1-2WAT	-912.932576	-912.555224	0.231405	-912.323819
I6-OH1	-760.003063	-759.668874	0.190377	-759.478497
I6-OH1-2WAT	-912.940139	-912.563401	0.234693	-912.328708
TS5-OH1	-759.994361	-759.656798	0.189905	-759.466893
I1-OH1'	-915.066892	-914.6705356	0.268629	-915.017043
I1-OH1'-2WAT	-1067.993307	-1067.559035	0.307896	-1067.944973
TS2-OH1'	-915.025825	-914.626187	0.263550	-914.980393
TS2-OH1'-2WAT	-1067.971598	-1067.536645	0.308166	-1067.922649
I5-OH1'-2WAT	-1068.025063	-1067.580674	0.298977	-1067.228479
TS1-OH2'	-915.035767	-914.634097	0.262018	-914.993395

^aAll the magnitudes are given in hartree. ^bThermodynamic contributions are computed at a temperature of 347.15 K and a pressure of 1 atm. ^c $G^{\text{sol}}_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}} = G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}} + G^{\text{therm}}_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}$.

Table S7. Relative PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy with electrostatic and non-electrostatic solute-solvent interactions ($\Delta G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$), PCM-B3LYP/VDZ thermal Gibbs energy correction ($\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{therm}}$), PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($\Delta G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}}$), and PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ Gibbs energy in water solution ($\Delta G_{\text{corr}}^{\text{sol}}$) computed at the standard concentration of 1 M (55.5 M for water) of the critical structures involved in the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed neutral hydrolysis of ethyl acetate.^{a,b}

Species	$\Delta G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}$	$\Delta G_{\text{PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{therm}}$	$\Delta G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}}$	$\Delta G_{\text{corr}}^{\text{sol}}$
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]^+ + \text{ethyl acetate}$	0.0	0.0	0.0	0.0
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethyl acetate} + \text{H}_2\text{O}$	7.1	-14.0	-6.9	-1.8
TS0 + H ₂ O	13.0	-0.1	12.9	15.7
I1 + H ₂ O	1.1	2.5	3.6	6.4
TS1-OH1 + H ₂ O	14.5	4.5	19.0	21.8
I2-OH1 + H ₂ O	10.5	6.5	17.0	19.8
TS2-OH1 + H ₂ O	36.8	2.4	39.2	42.0
I3-OH1 + H ₂ O + ethanol	-4.4	-13.1	-17.6	-12.5
TS3-OH1 + H ₂ O + ethanol	14.7	-14.1	0.5	5.6
I4-OH1 + H ₂ O + ethanol	10.5	-13.2	-2.7	2.4
I5-OH1 + ethanol	-6.8	0.3	-6.4	-6.4
TS4-OH1 + ethanol	16.3	0.2	16.5	16.5
I6-OH1 + ethanol	6.4	0.6	7.0	7.0
TS5-OH1 + ethanol	14.0	0.3	14.2	14.2
I1-OH1'	13.2	19.2	26.9	24.6
TS2-OH1'	39.0	16.0	51.5	49.2
TS1-OH2'	32.7	15.0	45.6	43.3
$[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})]^+ + \text{ethanol} + \text{acetic acid}$	11.7	-13.9	-2.2	0.1

^aAll the thermodynamic magnitudes are given in kcal/mol at a temperature of 347.15 K and a pressure of 1 atm. ^b $\Delta G_{\text{corr}}^{\text{sol}} = \Delta G_{\text{PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ}}^{\text{sol}} + (2.3 \text{ kcal/mol}) \Delta n + (5.1 \text{ kcal/mol}) \Delta m$, where Δn and Δm are the changes in the number of non-water components and water molecules for each transformation along the reaction mechanisms found, respectively.

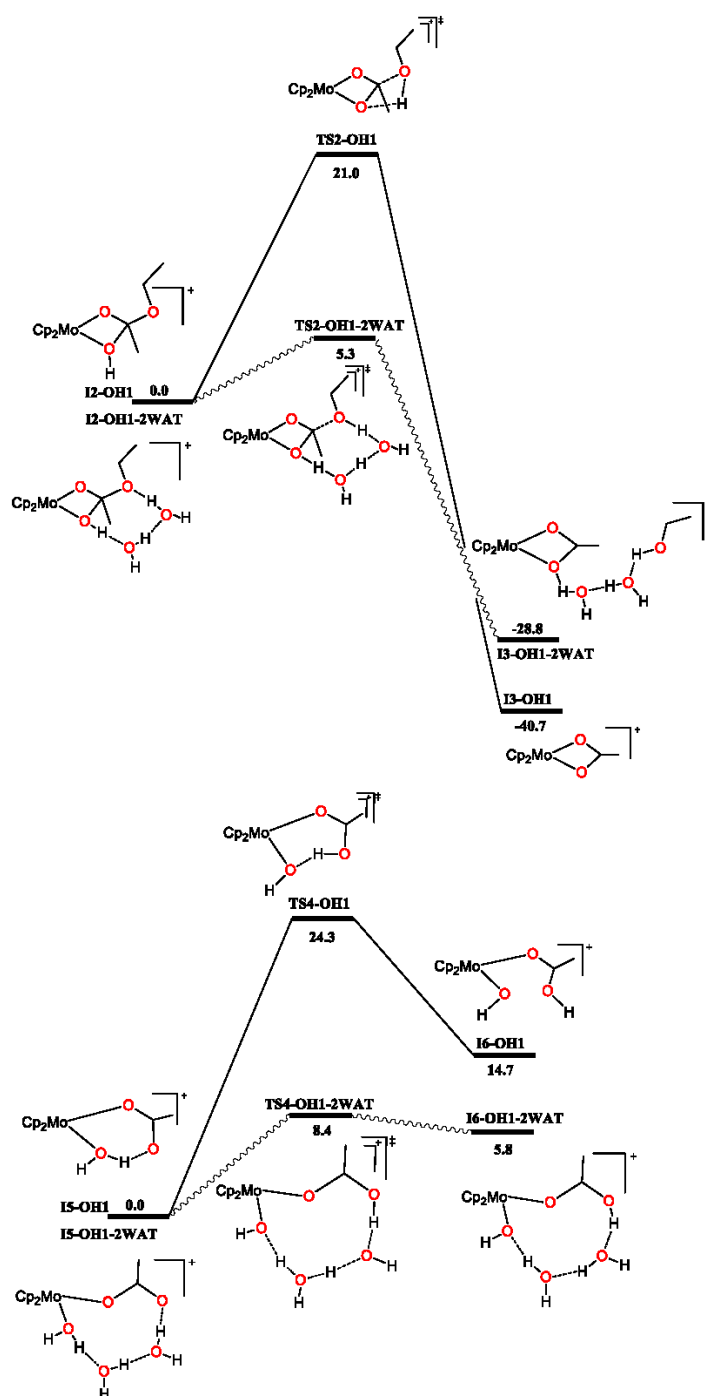


Figure S2. Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the hydrogen migrations found along the OH1 mechanism both in the absence and in the presence of two explicit water molecules at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

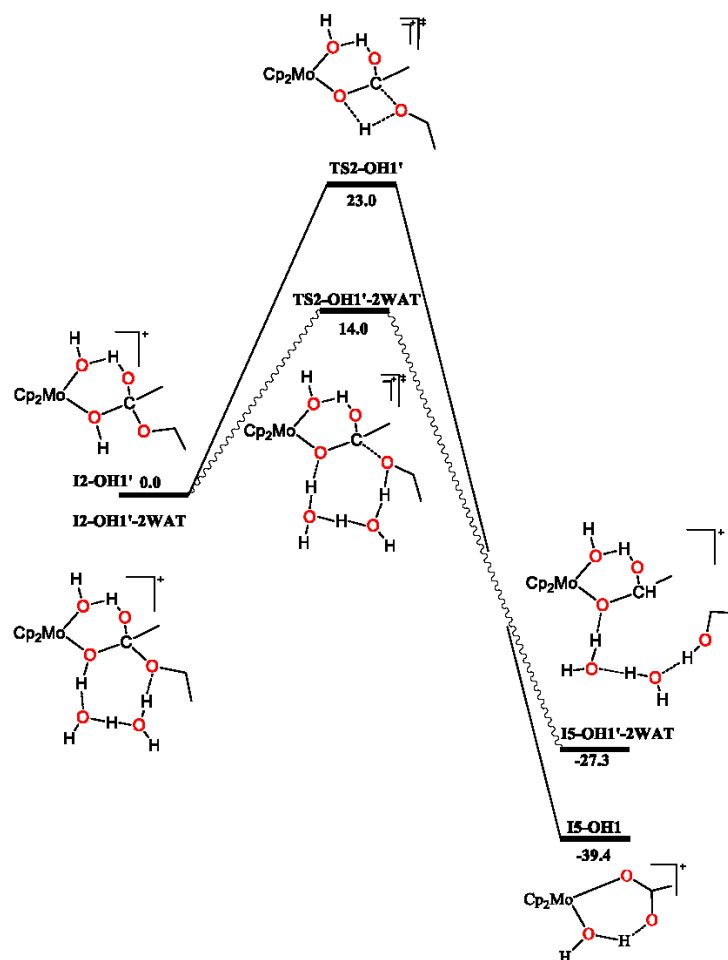


Figure S3. Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the hydrogen migration found along the OH1' mechanism both in the absence and in the presence of two explicit water molecules at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

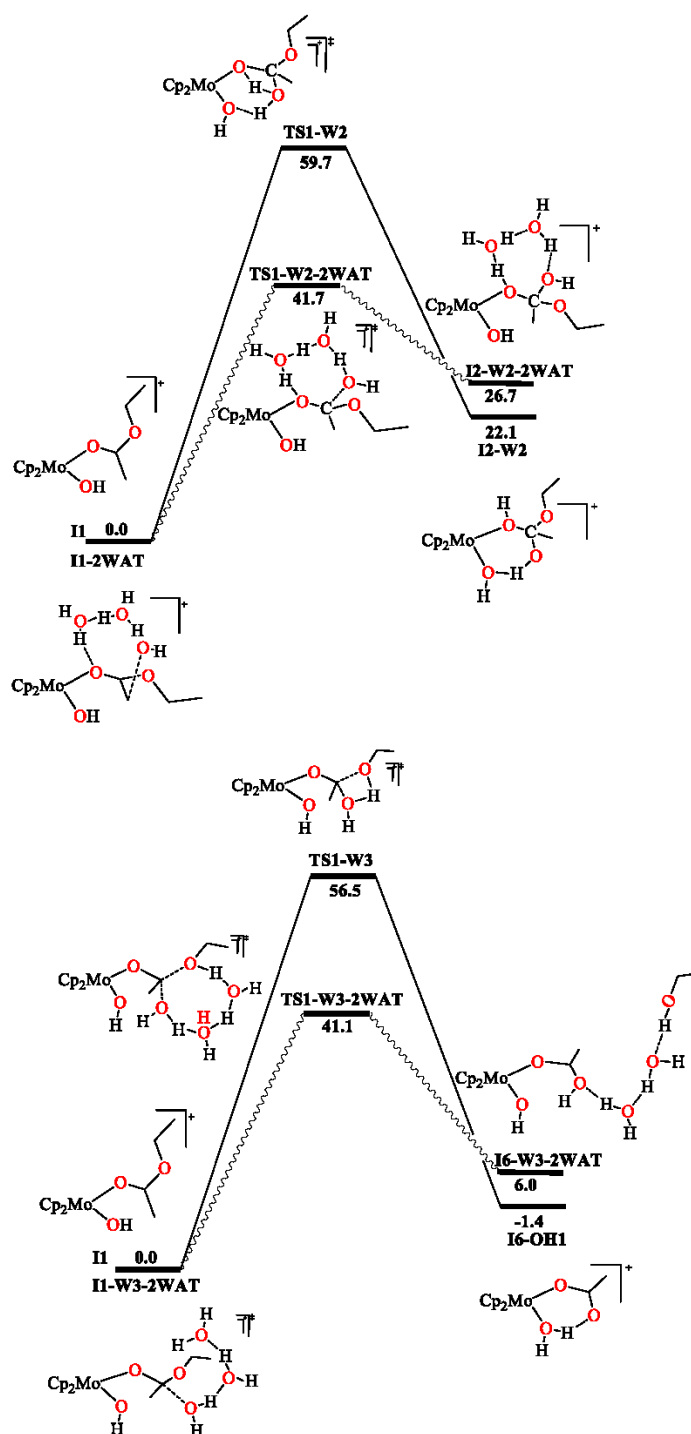


Figure S4. Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the water addition found along the W2 and W3 mechanisms both in the absence and in the presence of two explicit water molecules at the PCM-B3LYP/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

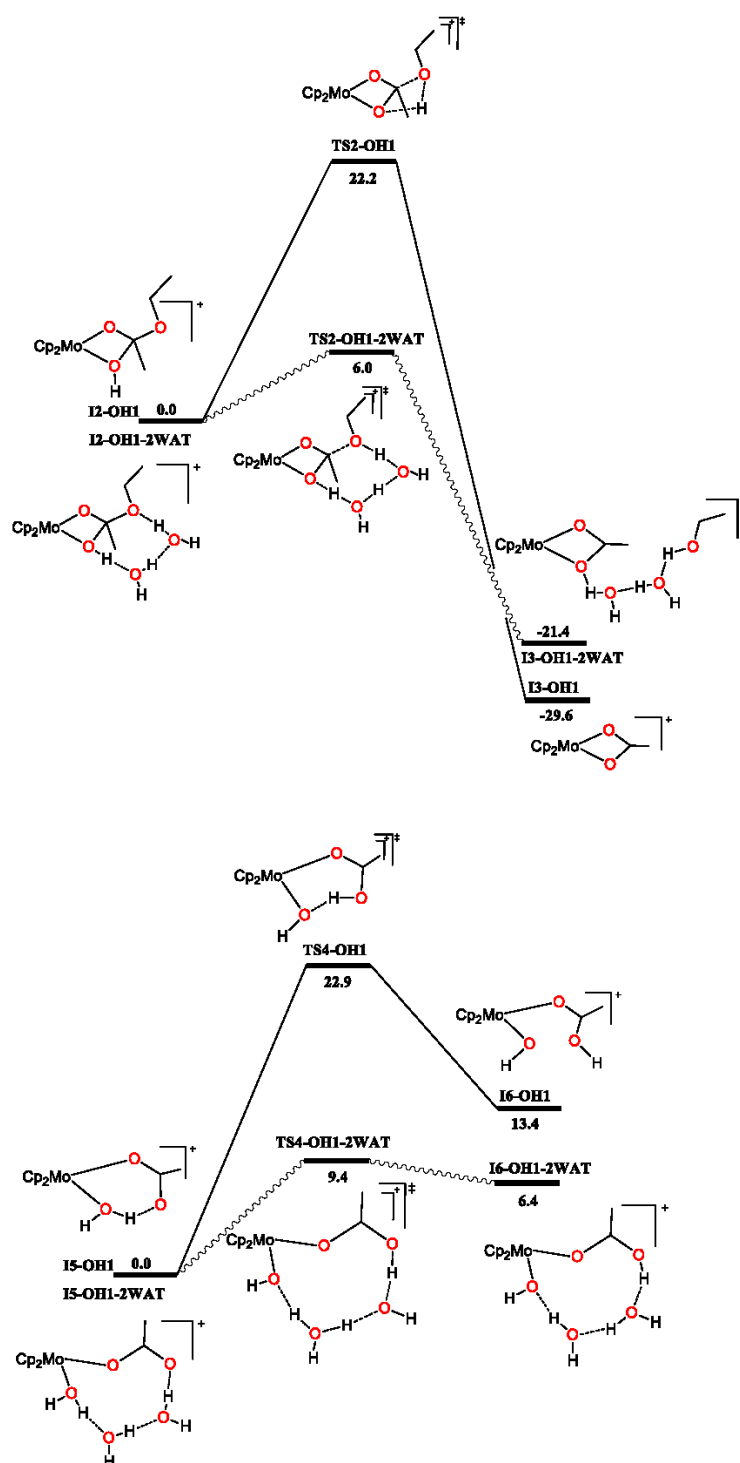


Figure S5. Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the water addition found along the OH1 mechanism both in the absence and in the presence of two explicit water molecules at the PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

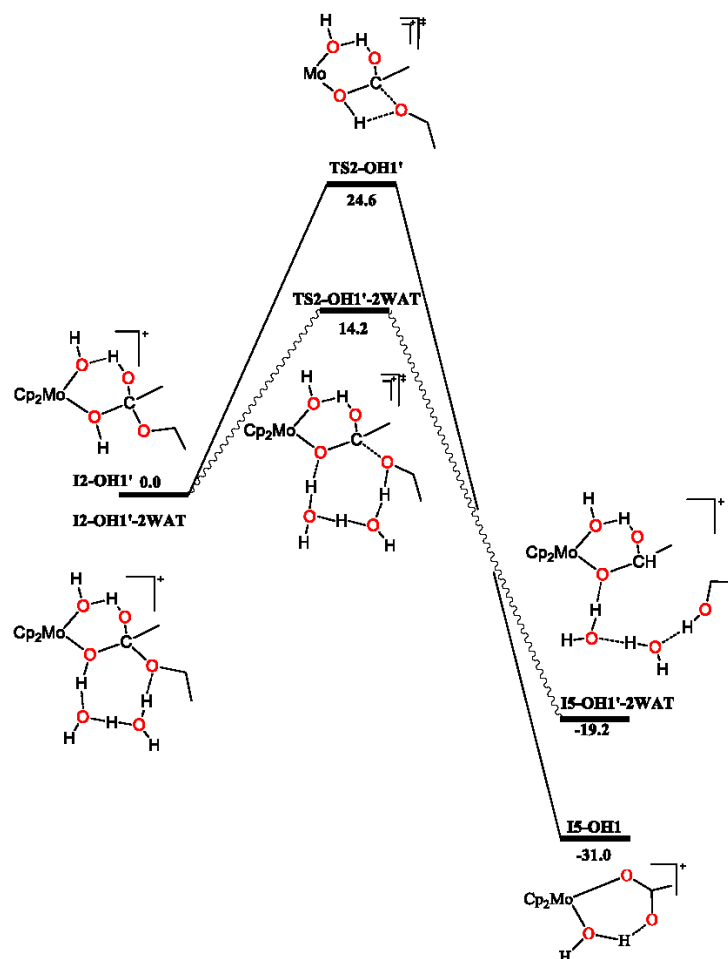


Figure S6. Schematic Gibbs energy profiles in water solution for the water addition found along the OH1' mechanism both in the absence and in the presence of two explicit water molecules at the PCM-M06/VTZ//PCM-B3LYP/VDZ level of theory.

6.4. Unraveling the Reaction Mechanism on Nitrile Hydration Catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$: Insights from Theory

Elkin Tilvez, María I. Menéndez, and Ramón López

Inorg. Chem. **2013**, 52, 7541-7549

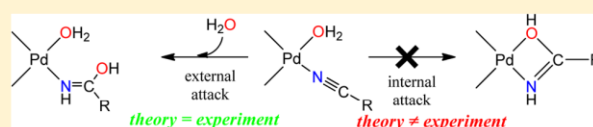
Unraveling the Reaction Mechanism on Nitrile Hydration Catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$: Insights from Theory

Elkin Tílvez, María I. Menéndez, and Ramón López*

Departamento de Química Física y Analítica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, C/Julián Clavería 8, 33006 Oviedo, Principado de Asturias, Spain

Supporting Information

ABSTRACT: Density functional theory methodologies combined with continuum and discrete-continuum descriptions of solvent effects were used to investigate the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to yield acrylamide. According to our results, the intramolecular hydroxide attack mechanism and the external addition mechanism of a water molecule with



rate-determining Gibbs energy barriers in water solution of 27.6 and 28.3 kcal/mol, respectively, are the most favored. The experimental kinetic constants of the hydration started by hydroxide, $k(\text{OH}^-)$, and water, $k(\text{H}_2\text{O})$, attacks for the *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ -catalyzed dichloroacetonitrile hydration rendered Gibbs energy barriers whose energy difference, 0.7 kcal/mol, is the same as that obtained in the present study. Our investigation reveals the nonexistence of the internal attack of a water ligand for Pd-catalyzed nitrile hydration. At the low pHs used experimentally, the equilibrium between $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{OH})(\text{nitrile})]^+$ is completely displaced to $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$. Experimental studies in these conditions stated that water acts as a nucleophile, but they could not distinguish whether it was a water ligand, an external water molecule, or a combination of both possibilities. Our theoretical explorations clearly indicate that the external water mechanism becomes the only operative one at low pHs. On the basis of this mechanistic proposal it is also possible to ascribe an ^1H NMR signal experimentally detected to the presence of a unidentate iminol intermediate and to explain the influence of nitrile concentration reported experimentally for nitriles other than acrylonitrile in the presence of aqua-Pd(II) complexes. Therefore, our theoretical point of view on the mechanism of nitrile hydration catalyzed by aqua-Pd(II) complexes can shed light on these relevant processes at a molecular level as well as afford valuable information that can help in designing new catalysts in milder and more efficient conditions.

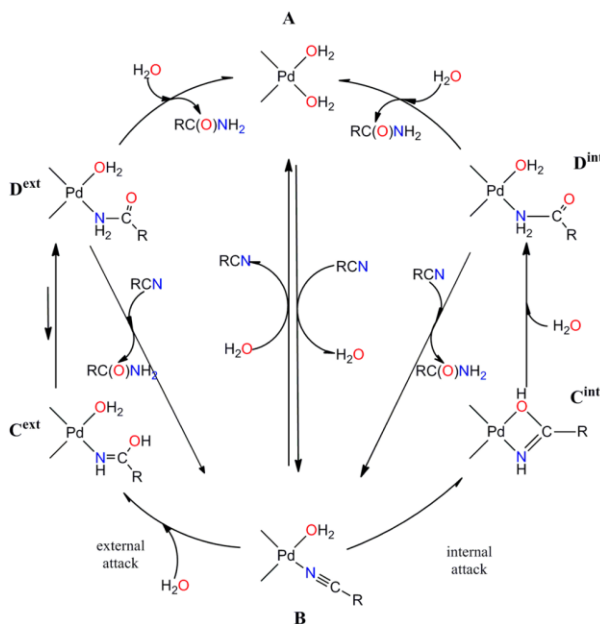
INTRODUCTION

The formation of amides from the hydration reaction of nitriles (see eq 1) is of great importance because of the utility of amides as chemical intermediates in organic synthesis,^{1,2} as well as in many industrial^{3–6} and pharmaceutical^{7,8} applications. Much effort has been directed toward the development of catalysts for nitrile hydration because of the well-known slow speed of this reaction. Acids and bases,^{1,9} enzymes,^{6,10–12} and transition metals^{13–17} have been used to achieve that task. The use of transition metals for catalyzing nitrile hydration reactions has become the most active alternative in recent years^{18–40} because almost all transition metals can form organometallic compounds, which provide a wide variety of structures and reactivities of potential use for hydrating nitriles. In addition, the coordination of these molecules to metal cations in organometallic compounds favors their susceptibility to nucleophilic attack, thus improving the rate of nitrile hydration. Other important advantages of this catalytic methodology over the above-mentioned ones are the use of milder (and/or more eco-friendly, in some cases) reaction conditions and the selective formation of amides without the formation of carboxylic acid.

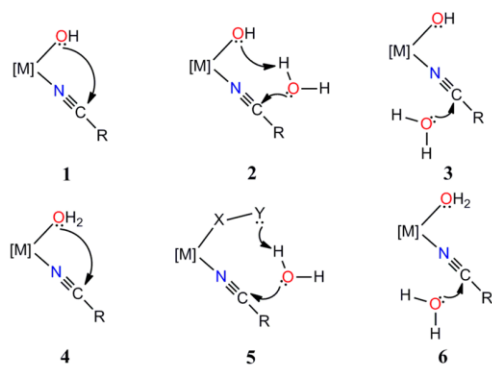


A broad spectrum of transition metal complexes including cobalt,^{41–44} gold,³⁹ indium,²⁹ iridium,^{22,45} molybdenum,^{18,46,47} nickel,^{23,48,49} osmium,^{19,20,47,50–52} palladium,^{28,53–59} platinum,^{17,18,60–66} rhodium,^{24,27,33,67} ruthenium,^{19,21,25,26,30,31,34–36,38,68–74} silver,^{37,40} and zinc³² has been found to be effective at promoting nitrile hydration. Of particular interest are those that are water-soluble because of the potential environmental and economic benefits of replacing organic solvents with water. Among others, several aqua-palladium(II) complexes have been reported to catalyze nitrile hydration.^{53,54,75} With regard to its reaction mechanism (see Scheme 1), it has been proposed that the process begins with the replacement of a water ligand by a nitrile molecule at the Pd catalyst (A) to give the corresponding complex (B), which is followed by a water attack to the nitrile ligand.⁵⁴ This can occur either internally via a water ligand to give a bidentate iminol complex (C^{int}) or externally through a solvent water to afford a unidentate iminol complex (C^{ext}). In the next step, along these two reaction pathways, the formation of a carboxamide ligand (D^{int} and D^{ext}) takes place, which is then expelled because of the entry of either another water molecule to recover A or

Received: March 4, 2013

Scheme 1. Experimental Proposed Mechanisms for Nitrile Hydration Catalyzed by Pd(II)–Aqua Complexes

another nitrile molecule to afford **B**. Experimental kinetics could not distinguish whether nucleophilic water is one of the Pd ligands or an external one. ^1H NMR experiments have corroborated the presence of an iminol-type intermediate.⁵⁴ In addition, the mechanistic possibility of the hydroxide ligand acting as a nucleophile (see **1** in Scheme 2), commonly invoked

Scheme 2. Plausible Mechanisms for Metal-Catalyzed Nitrile Hydration

in most aqueous homogeneous nitrile hydration catalyzed by metals, has been ruled out in the Pd case because the aqua ligands cannot be deprotonated to any significant extent at the low pH conditions ($2.0 < \text{pH} < 3.0$) experimentally used.⁵⁴

Two major questions, however, could be raised from the experimental suggestion implying the participation of the nucleophile water. First, the reaction pathway based on the attack of a water ligand to the nitrile carbon atom to give the four-membered metalocycle C^{int} seems unlikely. Apart from the fact that the nucleophilicity of the attacking water is clearly decreased by its linkage to the metal center, a recent theoretical study on the $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$ -catalyzed acrylonitrile hydration has shown the nonexistence of a mechanistic route

for the attack of the hydroxide ligand (a stronger nucleophile than the water ligand) to the metal-coordinated $\text{N}\equiv\text{C}$ unit with simultaneous transfer of the hydroxide hydrogen atom to the nitrile nitrogen atom to directly give a metalocycle analogous to C^{int} . However, such a species has been found via an alternative stepwise mechanism but presents a very high Gibbs energy barrier.⁷⁶ Second, although both hydroxide and water are typically invoked as potential nucleophiles for hydration of nitriles (see **1–6** in Scheme 2), the nucleophilic action of an external water was confirmed in only two recent theoretical investigations on the catalytic hydration of acetonitrile and cyanohydrins to their corresponding amides by $\text{Rh}(\text{I})$ ²⁴ and $\text{Ru}(\text{II})$ ³¹ complexes, respectively. Interestingly, in both cases, a solvent water attacks the nitrile ligand through a hydrogen-bonding interaction with a functionalized ligand of the complex (see **5** in Scheme 2), demonstrating that water has to be activated to act as a nucleophile in these metal-catalyzed reactions.

Understanding in detail the mechanisms of nitrile hydration catalyzed by metal complexes is an important issue that can explain phenomena that are not well-understood as well as give valuable information than can help in designing milder and more efficient reactions. In recent years, theoretical approaches in chemistry are proving to be useful for providing insights into the mechanisms of metal-catalyzed processes.^{77,78} Despite the importance of the conversion of nitriles into amides catalyzed by metal complexes, only a few theoretical investigations have recently focused on its reaction mechanism,^{18,24,28,35,76,79} but none of them involved aqua–palladium(II) complexes. This prompted us to examine the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide from a theoretical point of view. On the basis of the reaction mechanism found, we will rationalize the available experimental findings for such a reactive process.⁵⁴

■ COMPUTATIONAL DETAILS

The molecular geometries and energies in aqueous solution of the reactants, intermediates, transition states, and products involved in the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide were computed using a density functional theory (DFT) level of theory, PCM-B3LYP/BSI. The polarizable continuum solvent (PCM) model of Tomasi et al.^{80–82} with the Bondi radii⁸³ was employed to take into account bulk solvation effects on molecular geometries and energies from the outset. A dielectric constant of 78.39 was set in the PCM computations to simulate water, the solvent medium in the experiments.⁵⁴ Because some of the steps studied here involve a hydrogen migration or a water attack, the PCM method was combined with the inclusion of explicit water molecules in order to obtain a more realistic description of solvent effects on the energy barriers for such rearrangements. B3LYP is the popular hybrid DFT functional, which combines the Becke three-parameter nonlocal hybrid exchange potential with the nonlocal correlation functional of Lee, Yang, and Parr.^{84–86} BSI means aug-cc-pVDZ^{87,88} for the nonmetal atoms, a consistent correlation double- ζ basis set augmented by diffuse functions, plus aug-cc-pVDZ-PP⁸⁹ for Pd, in which the valence electrons are represented explicitly by the consistent correlation double- ζ basis set cc-pVDZ augmented by diffuse functions while the core electrons are modeled by the corresponding double- ζ Stuttgart–Köln energy consistent relativistic pseudopotential.

To obtain more accurate relative energies of the stationary points, PCM-B3LYP/BSII single-point energy calculations on the PCM-B3LYP/BSI optimized geometries were done and identified in the text as PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI computations. BSII denotes aug-cc-pVTZ^{87,88} for the nonmetal atoms, a consistent correlation basis set of triple- ζ quality augmented by diffuse functions, plus aug-cc-pVTZ-PP⁸⁹ for Pd, in which the valence electrons are described

explicitly by the consistent correlation basis set of triple- ζ quality cc-pVTZ augmented by diffuse functions while the core electrons are modeled by the corresponding triple- ζ Stuttgart–Köln energy-consistent relativistic pseudopotential.

The adequacy of the PCM-B3LYP/BSII computational level for obtaining molecular geometries and energies has successfully been demonstrated on different types of Pd(II) complexes.⁹⁰ The size of the species involving explicit water solvent molecules prevented the use of such a level of theory for optimizing these molecular systems, but we reoptimized structures without explicit waters at the PCM-B3LYP/BSII level and compared the results obtained with the analogous ones at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level. As it could be expected,⁹⁰ only slight discrepancies both in geometry and in energy were found (see Figure S1, Table S3, and comments in the Supporting Information) so we decided to use the same theory level for all of the structures to facilitate comparisons.

All the geometry optimizations were performed without constraints using Schlegel's algorithm.⁹¹ The character of all first-order saddle points and local minima on the potential energy surface (PES) was confirmed by means of analytical calculations of harmonic vibrational frequencies. Intrinsic reaction coordinate (IRC) computations with the Hessian-based predictor–corrector integrator method were performed to verify the expected connections between the first saddle points and local minima on the PES.^{92–94}

Thermal free-energy corrections in water solution (G^{therm}) were computed at the PCM-B3LYP/BSI level of theory within the ideal gas, rigid rotor, and harmonic oscillator approximations.⁹⁵ A pressure of 1 atm and a temperature of 298.15 K were assumed in the calculations to compare with experiment.⁵⁴ The Gibbs energy in aqueous solution was estimated by adding the G^{therm} correction to the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI Gibbs energy (which includes the electrostatic and nonelectrostatic solute–solvent interactions).

A significant step in this work is the deprotonation of the intermediate complex $[\text{Pd}(\text{OH})_3(\text{N}\equiv\text{CCH}=\text{CH}_2)]^{2+}$, which involves the release of a proton to the aqueous media. We determined the Gibbs energy of such a proton in aqueous solution ($G_{\text{sol}}(\text{H}^+)$) by adjusting this energy at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level to reproduce the experimental $\text{p}K_{\text{a}}$ value of 3.0⁹⁶ for the proton dissociation of the $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ complex. The combination of $G_{\text{sol}}(\text{H}^+)$ with the gas-phase Gibbs energy of a proton ($G_{\text{gas}}(\text{H}^+) = 5/2RT - T\Delta S_{\text{gas}} = 1.48 - 7.76 = -6.28$ kcal/mol at 298.15 K and 1 atm) permits the calculation of the corresponding solvation Gibbs energy ($\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+)$). The resulting $\Delta G_{\text{sol}}(\text{H}^+)$ value, -255.6 kcal/mol, is in consonance with the reported data in the literature at 298.15 K ranging from -252.6 to -262.5 kcal/mol.^{97–101}

All computations were done with the Gaussian 09 suite of programs.¹⁰²

RESULTS AND DISCUSSION

The calculations for the acrylonitrile hydration reaction catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ in an aqueous medium modeled by a continuum solvent model are discussed first. Afterward, we consider a combined discrete-continuum solvent model through the inclusion of explicit water molecules in some key steps of the previously presented reaction mechanisms to obtain more realistic energy barriers in water solution. Finally, we compare our results with experiments. Unless otherwise cited, we discuss in the text PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI Gibbs energies in water solution referred to the separate reactants.

Reaction Mechanism Using a Continuum Solvent Model. Figures 1–3 display all the species involved in the reaction pathways located for the $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration in water solution. More detailed geometrical and energetic data are collected in the Supporting Information. We considered the reaction mechanisms typically

invoked for homogeneous metal-catalyzed nitrile hydration (see Scheme 2).

All the resulting reaction pathways start with the replacement of a water ligand by acrylonitrile at the $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ complex to give the corresponding intermediate **II** (-6.3 kcal/mol, **B** in Scheme 1). The catalyst $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ presents a square-planar conformation in the line of experimental and theoretical studies previously reported.^{103–108} The Pd–OH₂ distance found by us (2.039 Å) agrees well with that obtained (2.04 Å) for the four first-shell water molecules at $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ from recent empirical potential structure refinement simulations.¹⁰⁵ As seen in Figure 1, the substitution process can occur in a

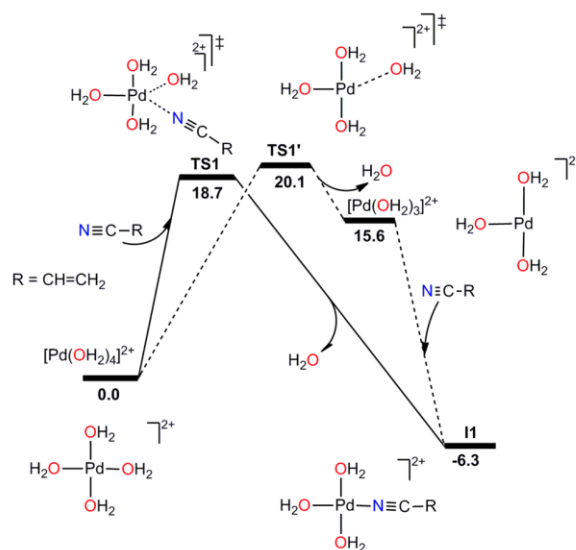


Figure 1. Alternative ways for the substitution of a water ligand at $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ with acrylonitrile. Relative Gibbs energies in water solution are given in kilocalories per mole at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory.

concerted way via the transition state (TS) **TS1** (18.7 kcal/mol) or in a two-step process through a water ligand elimination via the TS **TS1'** (20.1 kcal/mol) to give the unstable complex $[\text{Pd}(\text{OH})_3]^{2+}$ (15.6 kcal/mol), followed then by the acrylonitrile addition to the metal center without any TS. In the most favored way, **TS1** presents a distorted trigonal bipyramidal geometry with two shortened bonds (axial water molecules, $d_{\text{Pd-O}} = 2.016$ and 2.019 Å) and three elongated bonds (equatorial water molecule, $d_{\text{Pd-O}} = 2.118$ Å; equatorial leaving water molecule, $d_{\text{Pd-O}} = 2.339$ Å; equatorial entering nitrile molecule, $d_{\text{Pd-N}} = 2.356$ Å) when compared to the analogous bonds in $[\text{Pd}(\text{OH})_4]^{2+}$ ($d_{\text{Pd-O}} = 2.039$ Å) and **II** ($d_{\text{Pd-N}} = 1.955$ Å). This five-coordinated structure resembles that found for the water exchange process on planar d^8 Pd–aqua complexes in water solution.^{106,107}

II is a bifurcation point because one of its water ligands can or cannot undergo its deprotonation. Therefore, we divided the reaction pathways into two groups: those involving hydroxide complexes, routes R1a–c in Figure 2, and those proceeding via complexes without the hydroxide ligand, routes R2 in Figure 3.

On one hand, as collected in Figure 2, **II** (-6.3 kcal/mol) can undergo the deprotonation of a water ligand to render the intermediate **I2-R1** (-4.1 kcal/mol) without any TS. Along R1a, **I2-R1** proceeds through the attack of O_{hydroxide} to C_{nitrile} via

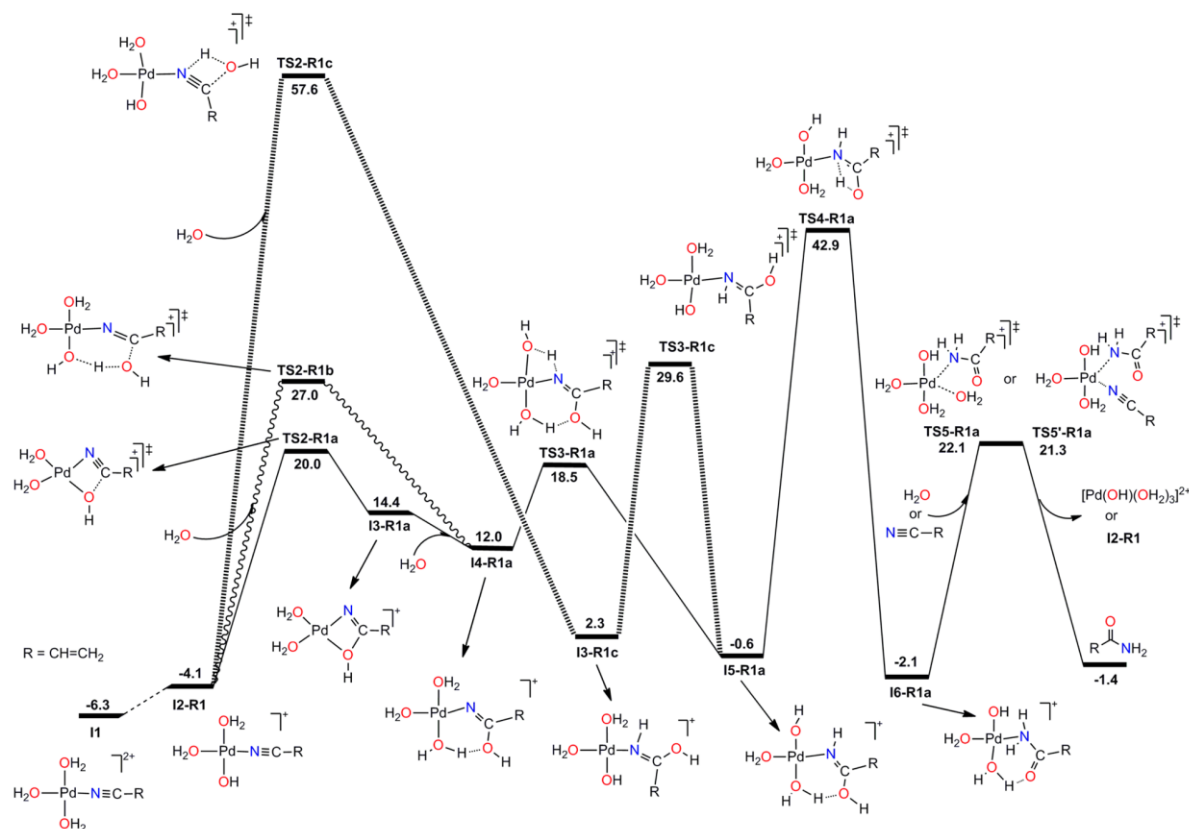


Figure 2. Reaction pathways for the $[\text{Pd}(\text{OH})_2]_4^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide via the participation of the hydroxide ligand starting from the complex $[\text{Pd}(\text{OH})_2]_3(\text{N}\equiv\text{C}-\text{R})^{2+}$ (I1). Relative Gibbs energies in water solution are given in kilocalories per mole at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory.

the TS **TS2-R1a** (20.0 kcal/mol) to give the four-membered metallocycle intermediate **I3-R1a** (14.4 kcal/mol). In the next step, however, the addition of an external water molecule cleaves the Pd–OH bond of the metallocyclic moiety at **I3-R1a** without any TS to give the intermediate **I4-R1a** (12.0 kcal/mol). **I3-R1a** shows a significant elongation of the Pd–OH bond (2.133 Å) compared to the same bond at **I2-R1** (1.945 Å). This fact together with the notable separation of the natural charges in the Pd–OH bond at **I3-R1a** (Pd (+0.74 *e*) and O (–0.73 *e*)) facilitates its breakage by a properly oriented external water molecule without any TS. **I4-R1a** presents a hydrogen bond interaction between the initial $\text{O}_{\text{hydroxide}}$ and a hydrogen atom of the incoming water molecule at a distance of 1.724 Å, thus favoring the formation a six-membered metallocycle less strained than that at **I3-R1a**. These electronic and geometrical rearrangements could explain the gain of stability of **I4-R1a** compared to **I3-R1a**. **I4-R1a** undergoes a hydrogen transfer to the nitrile nitrogen atom ($\text{N}_{\text{nitrile}}$) from the water ligand closest to it via the TS **TS3-R1a** (18.5 kcal/mol) to form the iminol-type intermediate **I5-R1a** (–0.6 kcal/mol). Then, another hydrogen migration takes place from the initial $\text{O}_{\text{hydroxide}}$ to $\text{N}_{\text{nitrile}}$ to afford the intermediate **I6-R1a** (–2.1 kcal/mol) in which the acrylamide ligand is present, via the TS **TS4-R1a** (42.9 kcal/mol). Finally, the acrylamide ligand can be expelled by the entry of either another water molecule via the TS **TS5-R1a** (22.1 kcal/mol) to give $[\text{Pd}(\text{OH})(\text{OH}_2)_3]^+$ and acrylamide (–1.4 kcal/mol) or another nitrile molecule via the TS **TS5'-R1a** (21.3 kcal/mol) to recover the intermediate **I2-**

R1. This intermediate would come back to reproduce the **R1a** route.

Along **R1b**, **I2-R1** connects to **I4-R1a** via the TS **TS2-R1b** (27.0 kcal/mol) for the addition of an external water molecule between $\text{C}_{\text{nitrile}}$ and $\text{O}_{\text{hydroxide}}$. At **TS2-R1b**, the distance between the incoming water oxygen atom and $\text{C}_{\text{nitrile}}$ is 1.772 Å while a hydrogen atom of the same water molecule is interacting with $\text{O}_{\text{hydroxide}}$ at a distance of 1.413 Å. For **R1c**, **I2-R1** undergoes the addition of an external water molecule to the nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ bond, without any contact with Pd or other ligands, through the TS **TS2-R1c** (57.6 kcal/mol) to give another iminol-type intermediate, **I3-R1c** (2.3 kcal/mol), which in turn evolves to the intermediate **I5-R1a** (–0.6 kcal/mol) via the TS **TS3-R1c** (29.6 kcal/mol) for a rotation around the $\text{C}_{\text{nitrile}}-\text{N}_{\text{nitrile}}$ bond axis. From both **I4-R1a** and **I5-R1a**, the system evolves to the formation of acrylamide as previously described for **R1a**.

On the other hand, along the nondeprotonated water ligand routes, **R2** in Figure 3, an external water molecule is added to the nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ bond to give the iminol-type intermediate **I2-R2** (–8.0 kcal/mol) via a highly unstable TS, **TS2-R2** (46.5 kcal/mol). **I2-R2** tautomerizes to another iminol intermediate **I3-R2** (–10.6 kcal/mol) via the TS **TS3-R2** (18.4 kcal/mol). Afterward, a hydrogen migration takes place from the $\text{C}_{\text{nitrile}}$ -linked hydroxyl group to $\text{N}_{\text{nitrile}}$ via the TS **TS4-R2** (37.2 kcal/mol), thus resulting in the intermediate **I4-R2** (–7.4 kcal/mol) wherein the acrylamide ligand is already formed. Alternatively, **I2-R2** can undergo the rotation of the hydroxyl bond axis with

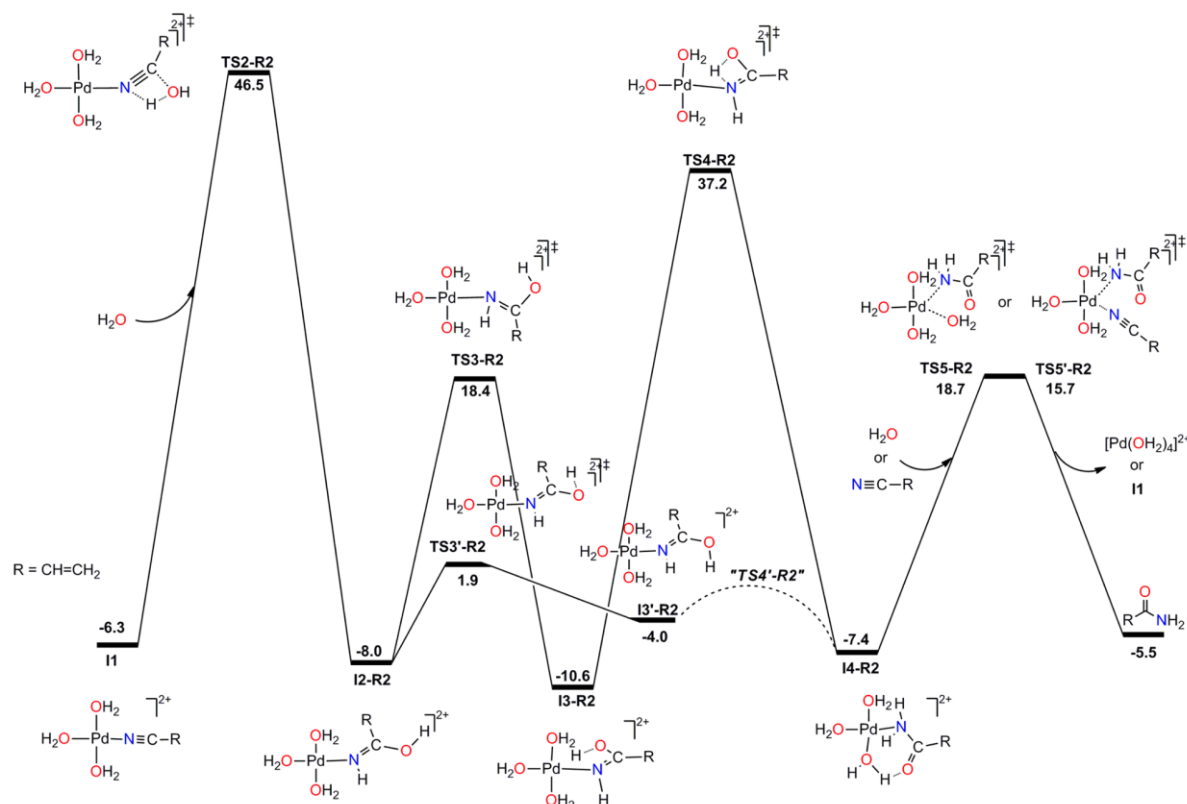


Figure 3. Reaction pathways found for the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide in the absence of the hydroxide ligand starting from the complex $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{N}\equiv\text{C-R})]^{2+}$ (II). Relative Gibbs energies in water solution are given in kilocalories per mole at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory.

respect to the $\text{C}_{\text{nitrile}}-\text{O}_{\text{hydroxide}}$ bond axis via the TS $\text{TS3}'\text{-R2}$ (1.9 kcal/mol), rendering the intermediate $\text{I3}'\text{-R2}$ (−4.0 kcal/mol). At this species, the hydroxide hydrogen atom is in the same side as the $\text{H}-\text{N}_{\text{nitrile}}$ bond, while a different trend is present at I3-R2 . As happened before in similar situations, the next step would imply the formation of the acrylamide ligand through a hydrogen migration from $\text{O}_{\text{hydroxide}}$ to $\text{N}_{\text{nitrile}}$. Although we could not find the corresponding TS after an extensive search, such a rearrangement could be confirmed by the inclusion of explicit water molecules of solvent in the computations that revealed the connection between $\text{I3}'\text{-R2}$ and I4-R2 (see below). Accordingly, we named the hypothetical TS in the absence of explicit water molecules $\text{TS4}'\text{-R2}$. As happened for routes R1a–c, I4-R2 can undergo the displacement of the acrylamide ligand through the addition of either a water molecule via the TS TS5-R2 (18.7 kcal/mol) to give $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ and acrylamide (−5.5 kcal/mol) or another nitrile molecule via the TS $\text{TS5}'\text{-R2}$ (15.7 kcal/mol) to afford II and acrylamide. As for I2-R1 in R1 routes, II could react with another external water molecule and proceed through R2 again.

We also explored the mechanistic possibility suggested by experimentalists⁵⁴ concerning the internal attack of a water ligand to $\text{C}_{\text{nitrile}}$ at the intermediate complex $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$ (see 4 in Scheme 2), but all attempts to find any significant TS failed after an extensive search. This is in accordance with the well-known fact that the nucleophilic character of water is lowered because of its linkage to the metal center. The same negative result was reached after investigating

the attack on $\text{C}_{\text{nitrile}}$ at $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$ by an external water molecule interacting with a water ligand of the Pd complex.

According to the results obtained using only a continuum solvent model, R1a and R1b are the most favored mechanistic routes with a rate-determining Gibbs energy barrier in water solution of 49.2 kcal/mol (TS4-R1a), measured from the most stable previous intermediate (II),¹⁰⁹ which involves the hydrogen migration from $\text{O}_{\text{hydroxide}}$ to $\text{N}_{\text{nitrile}}$. For routes R1c and R2, the water addition to the nitrile ligand is the rate-determining step with Gibbs energy barriers of 63.9 (TS2-R1c) and 52.8 (TS2-R2) kcal/mol measured from II, respectively. Such high barriers are not compatible with experimental facts, so they indicate the need to improve our theoretical model.

Adding Explicit Water Molecules To Improve the Estimate of Energy Barriers. Several steps in the reaction mechanisms found for the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -acrylonitrile hydration involve a hydrogen migration ($\text{I5-R1a} \rightarrow \text{TS4-R1a} \rightarrow \text{I6-R1a}$, $\text{I3-R2} \rightarrow \text{TS4-R2} \rightarrow \text{I4-R2}$, and $\text{I3}'\text{-R2} \rightarrow \text{TS4}'\text{-R2} \rightarrow \text{I4-R2}$) or a water nucleophilic attack ($\text{I2-R1} \rightarrow \text{TS2-R1c} \rightarrow \text{I3-R1c}$ and $\text{II} \rightarrow \text{TS2-R2} \rightarrow \text{I2-R2}$). In an aqueous medium, these molecular rearrangements are not well-modeled using a continuum solvation model because the specific solute–solvent interactions are not well-described and the possible role of solvent as bifunctional catalyst cannot be modeled.^{110–114} These drawbacks can be overcome by adding explicit water molecules to the corresponding solute species immersed in the continuum solvent. The consideration of one explicit water molecule reduces the Gibbs energy barriers of the hydrogen

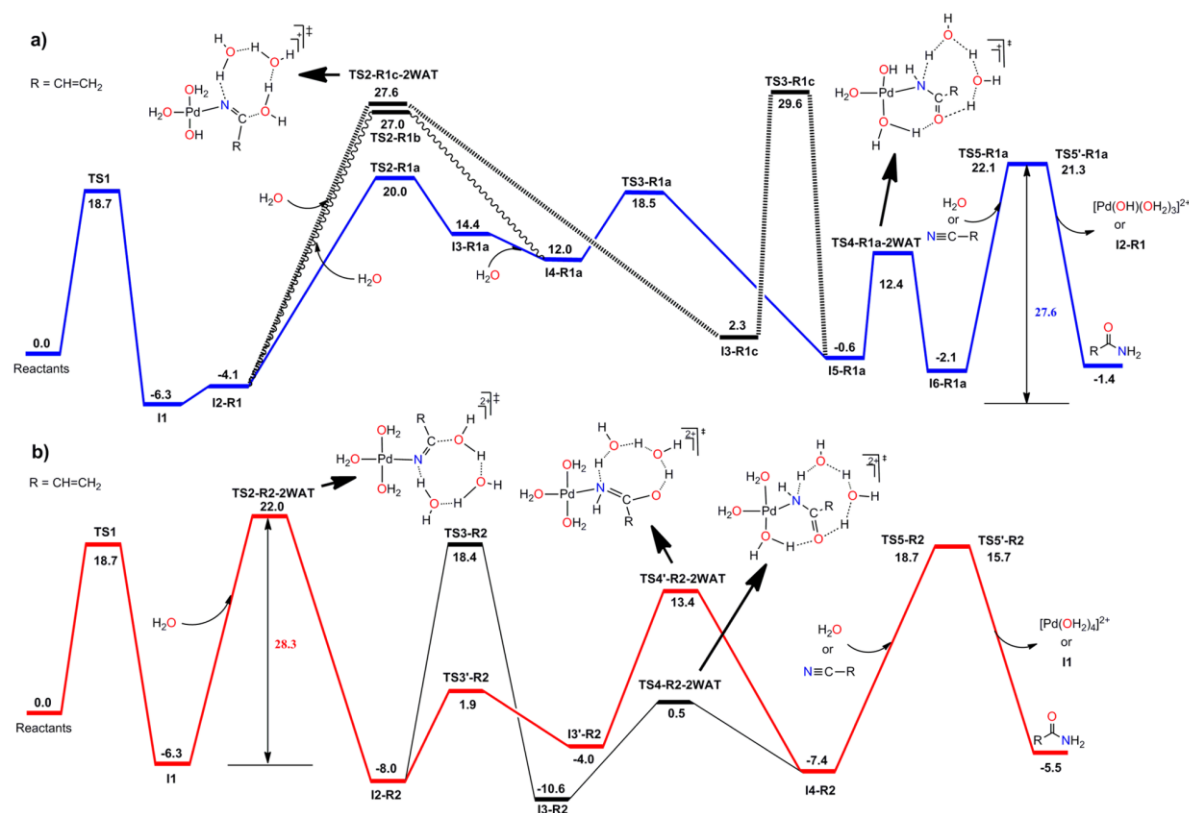


Figure 4. Resultant Gibbs energy profiles in water solution after the inclusion of two explicit water molecules (in kilocalories per mole) for routes R1a–c (a) and R2 (b) at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory.

migration TSs (measured from the corresponding previous intermediate) in the range of 19.0–28.1 kcal/mol (see Figure S2 in the Supporting Information). The inclusion of two explicit water molecules allows the formation of looser TSs where both water molecules directly connect with both reacting sites at the solute molecule, thus collecting the main solute–solvent specific interactions. As no charge separation is derived from the hydrogen transfers here analyzed, we assume that two explicit water molecules are enough to properly reproduce solute–solvent interactions in the real system and that the presence of a larger number would hardly modify the obtained energy barriers.^{110,112–114} As a matter of fact, accurate results have been obtained considering two explicit water molecules in conjunction with a continuum solvent for previous theoretical studies on the acrylonitrile hydration and carbon monoxide oxidation catalyzed by $[\text{Cp}_2\text{Mo}(\text{OH})(\text{OH}_2)]^+$.^{76,115}

Taking a general overview, we conclude that R1a could be the most favored mechanism at the experimental conditions, allowing the deprotonation of a water ligand of the Pd complex. This route presents a rate-determining Gibbs energy barrier in water solution of 27.6 kcal/mol (measured from the most stable previous intermediate $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$, I1),¹⁰⁹ corresponding to the acrylamide formation step via the entry of a nitrile molecule (TS5'-R1a, see blue line in Figure 4a). This energy barrier competes with those obtained for the intramolecular hydroxide attack step (TS2-R1a, 26.3 kcal/mol) and the acrylamide formation via the entry of a water molecule (TS5-R1a, 28.4 kcal/mol). The attack of an external water molecule to the nitrile $\text{C}\equiv\text{N}$ bond at the nondeprotonated intermediate I1 is the rate-determining step along the R2

mechanisms, the second most preferred, with a Gibbs energy barrier of 28.3 kcal/mol (see red line in Figure 4b). We also note that route R2 evolving through I3'-R2 is more favorable than that proceeding through I3-R2 because of the cost of the isomerizations preceding each of them. Once again, the acrylamide release via the entry of a nitrile molecule (TS5'-R2) is more favorable than that of a water molecule (TS5-R2) by 3.0 kcal/mol. Routes R1b and R1c are more energy-demanding than those mentioned above (see black lines in Figure 4a). R1b presents a rate-determining Gibbs energy barrier in solution of 33.3 kcal/mol (TS2-R1b) ascribed to the water attack on the nitrile carbon atom at the deprotonated intermediate $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{OH})(\text{nitrile})]^+$, I2-R1, while a value of 35.9 kcal/mol (TS3-R1c) was obtained for R1c.

Discussion and Comparison with Experiment. On the basis of our results for the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration displayed in Figure 4, the intramolecular hydroxide attack (R1a; Gibbs energy barrier of 27.6 kcal/mol) and the external water attack on the non-deprotonated complex $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$ (R2; Gibbs energy barrier of 28.3 kcal/mol) are the most favored mechanisms. The small difference between the rate-determining Gibbs energy barriers of R2 and R1a (0.7 kcal/mol) is the same as that derived from the experimental rate constants $k(\text{H}_2\text{O})$ and $k(\text{OH})$ reported for the *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ -catalyzed dichloroacetonitrile hydration⁵⁴ using the thermodynamic formulation of transition state theory (TST). $k(\text{H}_2\text{O})$ and $k(\text{OH})$ denote the rate constants measured for the mechanisms involving the participation of water and hydroxide as nucleophiles, respectively. After an extensive search, our results also indicate the nonexistence of

any TS for the internal attack of a water ligand on the nitrile ligand at the complex $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$ (**II**), thus discarding the mechanism suggested by experimentalists involving an aqua ligand attacking internally (see Scheme 1).

Experimental results have shown that the reaction rate for the *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ -catalyzed dichloroacetonitrile hydration depends on the pH because of the acid–base equilibrium involving the deprotonation of a water ligand at the intermediate complex $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{nitrile})]^{2+}$ (**II**).⁵⁴ Our results reflect that **II** is only 2.2 kcal/mol more stable than the deprotonated species $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_2(\text{OH})(\text{nitrile})]^+$ (**I2-R1**), thus corroborating the equilibrium between **II** and **I2-R1** experimentally proposed. Low pH values are required to avoid both the subsequent hydrolysis of the carboxamide product and the formation of inactive polynuclear aqua–Pd complexes.⁵⁴ In strongly acidic solutions, therefore, we argue that the equilibrium $\text{II} \rightarrow \text{I2-R1} + \text{H}^+$ will be completely displaced to **II**. Consequently, R1 routes are inaccessible, and route R2 will become the operative mechanism. This fact, in conjunction with the computationally proven absence of an internal attack of a water ligand, clarifies the experimental mechanistic proposal. Experimentally, it had been indicated that internal attack on the nitrile ligand by the aqua ligand and external attack on the nitrile ligand by solvent water occur at similar rates.⁵⁴ However, our calculations indicate that at low pHs an external water molecule is the only one involved in the reaction. The rate-determining Gibbs energy barrier in water solution obtained by us for R2 (28.3 kcal/mol) compares well with that derived from the experimental rate constant measured at 40 °C for the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acetonitrile hydration⁵⁴ using the TST equation (27.5 kcal/mol). Besides this, the relatively stable intermediate **I2-R2** (–8.0 kcal/mol) found along R2 supports the assignment of the resonance at δ 6.68, observed in ¹H NMR experiments for the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed dichloroacetonitrile hydration,⁵⁴ to the presence of a unidentate iminol. In neutral and basic solutions, the equilibrium $\text{II} \rightarrow \text{I2-R1} + \text{H}^+$ will be displaced to **I2-R1**. This, along with the fact that R1a is slightly more favored than R2, will favor the carboxamide formation via complexes involving the hydroxide ligand.

In addition, along the operative mechanism at low pHs, our results show that the Gibbs energy barriers for the release of acrylamide determined by **TSS-R2** (26.7 kcal/mol) and **TSS'-R2** (23.7 kcal/mol) are close to that obtained for the nucleophilic water attack (**TS2-R2**, 28.3 kcal/mol), the rate-determining step of the overall process at low pHs. This could explain why both steps were found to be competitive in most of the hydration reactions of nitriles catalyzed by aqua–Pd(II) complexes.⁵⁴ It is also possible to rationalize the effect of the nitrile concentration on the formation of the carboxamide product on the basis of the Gibbs energy barriers determined by **TSS-R2** and **TSS'-R2**. In effect, as both energy barriers are less unfavorable than the rate-determining one, at a relatively low nitrile concentration the acrylamide formation will take place mainly via the entry of a water molecule determined by **TSS-R2**. At a high nitrile concentration, the addition of a nitrile molecule determined by **TSS'-R2** instead of a water molecule will displace the acrylamide ligand, and the reactive cycle will resume from **II**.

CONCLUSIONS

The reaction mechanism of $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration was investigated using a DFT methodology in

conjunction with continuum and discrete-continuum solvent models. At the more realistic description of solute–solvent interactions, the inclusion of two explicit water molecules reveals that the intramolecular nucleophilic hydroxide attack is the most favorable mechanism with a rate-determining Gibbs energy barrier in water solution of 27.6 kcal/mol, corresponding to the acrylamide formation via the entry of a nitrile molecule. The second most favorable mechanism corresponds to the attack on the nitrile ligand by an external water molecule with a rate-determining Gibbs energy barrier of 28.3 kcal/mol. The difference between the two above-mentioned Gibbs energy barriers is the same as that obtained from experimental rate constants measured for the *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{OH}_2)_2]^{2+}$ -catalyzed dichloroacetonitrile hydration. At low pHs, the external water attack becomes the only operative mechanism as the process $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3(\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2)]^{2+} \rightarrow [\text{Pd}(\text{OH})(\text{OH}_2)_2(\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2)]^+ + \text{H}^+$ is strongly penalized, thus preventing the evolution via intermediate complexes involving the hydroxide ligand. This agrees with the experimental suggestion about a solvent water attacking externally for Pd(II)-catalyzed nitrile hydration. Conversely, our results allow us to rule out, after an extensive search, the other experimental mechanistic proposal concerning the internal attack of a water ligand to the Pd-coordinated nitrile on the basis of the nonexistence of a chemically significant species for such a molecular rearrangement. Besides, it was also possible to clarify the structure of a unidentate iminol suggested experimentally in the conversion of nitriles into carboxamides and rationalize the formation of the carboxamide product depending on the concentration of nitrile. Therefore, we believe that our study not only can shed light on the mechanism of nitrile hydration catalyzed by metal complexes but also can afford valuable information that can aid in designing new catalysts in milder and more efficient conditions.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Optimized geometries and energy data of the species involved in the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration (Figure S1 and Tables S1–S3), comments on Figure S1 and Table S3, and influence of the inclusion of one and two explicit water molecules in the steps involving hydrogen migrations and water attack (Figures S2–S4). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: rlopez@uniovi.es.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to the Ministry of Science and Innovation (Spain) for financial support (Project CTQ2010-18231). E.T. also thanks the University of Oviedo (Spain) for a grant (ref. UNOV-08-BECDOC).

REFERENCES

- Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Material Science*; Wiley: New York, 2000.
- Zabicky, J. *The Chemistry of Amides*; Wiley Interscience: New York, 1970.

- (3) Haberman, C. E. Amides. In *Encyclopedia of Chemical Technology*; Krosschwitz, J. L., Howe-Grand, M., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 1, p 251.
- (4) Johansson, I. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 5th ed.; Wiley: New York, 2004; Vol. 2, pp 442–463.
- (5) Opsahl, R. Amides. In *Encyclopedia of Chemical Technology*; Krosschwitz, J. L., Howe-Grand, M., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991; Vol. 1, pp 346–356.
- (6) Yamada, H.; Kobayashi, M. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1996**, *60*, 1391–1400.
- (7) Bhattacharya, A.; Scott, B. P.; Nasser, N.; Ao, H.; Maher, M. P.; Dubin, A. E.; Swanson, D. M.; Shankley, M. P.; Wickenden, A. D.; Chaplan, S. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 665–674.
- (8) Rivara, S.; Lodola, A.; Mor, M.; Bedini, A.; Spadoni, G.; Lucini, V.; Pannacci, M.; Frascini, F.; Scaglione, F.; Ochoa-Sánchez, R.; Gobbi, G.; Tarzia, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6618–6626.
- (9) Bailey, P. D.; Mills, T. J.; Pettecrew, R.; Price, R. A. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*; Katritzky, A. R., Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Oxford, 2005; Vol. 5, pp 201–294.
- (10) Kovacs, J. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 825–848.
- (11) Li, B.; Su, J.; Tao, J. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 291–293.
- (12) Sanchez, S.; Demain, A. L. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 224–230.
- (13) Ahmed, T. J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949–974.
- (14) García-Álvarez, R.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 46–66.
- (15) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771–1802.
- (16) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 1–21.
- (17) Parkins, A. W. *Platinum Met. Rev.* **1996**, *40*, 169–174.
- (18) Ahmed, T. J.; Fox, B. R.; Knapp, S. M. M.; Yelle, R. B.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 7828–7837.
- (19) Ashraf, S. M.; Kandioller, W.; Mendoza-Ferri, M. G.; Nazarov, A. A.; Hartinger, C. G.; Keppler, B. K. *Chem. Biodiversity* **2008**, *27*, 2030–2035.
- (20) Bull, M. L.; Cadierno, V.; Esteruelas, M. A.; Gimeno, J.; Herrero, J.; Izquierdo, S.; Enrique Oñate, E. *Organometallics* **2012**, *31*, 6861–6867.
- (21) Cadierno, V.; Francos, J.; Gimeno, J. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 6601–6605.
- (22) Crestani, M. G.; Steffen, A.; Kenwright, A. M.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Organometallics* **2009**, *28*, 2904–2914.
- (23) Crisóstomo, C.; Crestani, M. G.; García, J. J. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 1092–1096.
- (24) Daw, P.; Sinha, A.; Wahidur-Rahaman, S. M.; Dinda, S.; Bera, J. K. *Organometallics* **2012**, *31*, 3790–3797.
- (25) García-Álvarez, R.; Díez, J.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Organometallics* **2011**, *30*, 5442–5451.
- (26) García-Álvarez, R.; García-Garrido, S. E.; Díez, J.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4218–4230.
- (27) Goto, A.; Endo, K.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3607–3609.
- (28) Hirano, T.; Uehara, K.; Kamata, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6425–6433.
- (29) Kim, E. S.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1589–1591.
- (30) Knapp, S. M. M.; Sherbow, T. J.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2012**, *31*, 2941–2944.
- (31) Knapp, S. M. M.; Sherbow, T. J.; Yelle, R. B.; Zakharov, L. N.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2013**, *32*, 824–834.
- (32) Kopylovich, M. N.; Kukushkin, V. Y.; Haukka, M.; Fraústo da Silva, J. J. R.; Pombeiro, A. J. L. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 4798–4804.
- (33) Lee, J.; Kim, M.; Chang, S.; Lee, H. Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5598–5601.
- (34) Lee, W.; Frost, B. J. *Green Chem.* **2012**, *14*, 62–66.
- (35) Leung, C. W.; Zheng, W.; Zhou, Z.; Lin, Z.; Lau, C. P. *Organometallics* **2008**, *27*, 4957–4969.
- (36) Martin, M.; Horvath, H.; Sola, E.; Katho, A.; Joo, F. *Organometallics* **2009**, *28*, 561–566.
- (37) Mitsudome, T.; Mikami, Y.; Mori, H.; Arita, S.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Chem. Commun.* **2009**, 3258–3260.
- (38) Nasir-Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6220–6222.
- (39) Ramón, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 8695–8697.
- (40) Shimizu, K.; Imaiida, N.; Sawabe, K.; Satsuma, A. *Appl. Catal., A* **2012**, *421–422*, 114–120.
- (41) Chin, J.; Kim, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 523–525.
- (42) Heinrich, L.; Mary-Verla, A.; Li, Y.; Vaissermann, J.; Chottard, J. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2203–2206.
- (43) Kim, J. H.; Britten, J.; Chin, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3618–3622.
- (44) Tyler, L. A.; Noveron, J. C.; Olmstead, M. M.; Mascharak, P. K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5751–5761.
- (45) Chin, C. S.; Kim, S. Y.; Joo, K.-S.; Won, G.; Chong, D. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**, *20*, 535–538.
- (46) Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2003**, *22*, 1203–1211.
- (47) Breno, K. L.; Pluth, M. D.; Landorf, C. W.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2004**, *23*, 1738–1746.
- (48) Crestani, M. G.; Arévalo, A.; García, J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 732–742.
- (49) Crisóstomo, C.; Crestani, M. G.; García, J. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *266*, 139–148.
- (50) Breno, K. L.; Ahmed, T. J.; Pluth, M. D.; Balzarek, C.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1141–1151.
- (51) Cavarzan, A.; Scarso, A.; Strukul, G. *Green Chem.* **2010**, *12*, 790–794.
- (52) Stepanenko, I. N.; Cebrian-Losantos, B.; Arion, V. B.; Krukhin, A. A.; Nazarov, A. A.; Keppler, B. K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 400–411.
- (53) Kaminskaia, N. V.; Guzei, I. A.; Kostic, N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 3879–3885.
- (54) Kaminskaia, N. V.; Kostic, N. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3677–3686.
- (55) Kim, E. S.; Kim, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2973–2975.
- (56) Kim, E. S.; Lee, H. S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6286–6289.
- (57) Villain, G.; Constant, G.; Gaset, A.; Kalck, P. *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 355–364.
- (58) Villain, G.; Gaset, A.; Kalck, P. *J. Mol. Catal.* **1981**, *12*, 103–111.
- (59) Villain, G.; Kalck, P.; Gaset, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2901–2904.
- (60) Arnold, D. P.; Bennett, M. A. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *199*, 119–135.
- (61) Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8657–8660.
- (62) Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 249–261.
- (63) Jensen, C. M.; Trogler, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 723–729.
- (64) Jiang, X. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; De Vries, J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2327–2331.
- (65) North, M.; Parkins, A. W.; Shariff, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7625–7627.
- (66) Yoshida, T.; Matsuda, T.; Okano, T.; Kitani, T.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2027–2038.
- (67) Djoman, M. C. K. B.; Ajjou, A. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4845–4849.
- (68) Fung, W. K.; Huang, X.; Man, M. L.; Ng, S. M.; Hung, M. Y.; Lin, Z.; Lau, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11539–11544.

- (69) García-Álvarez, R.; Díez, J.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Organometallics* **2010**, *29*, 3955–3965.
- (70) Murahashi, S.; Sasao, S.; Saito, E.; Naota, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2521–2523.
- (71) Oshiki, T.; Yamashita, H.; Sawada, K.; Utsunomiya, M.; Takahashi, K.; Takai, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 6287–6290.
- (72) Van Dijk, A. J. M.; Heyligen, T.; Duchateau, R.; Meuldijk, J.; Koning, C. E. *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 7664–7672.
- (73) Yamaguchi, K.; Matsushita, M.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1576–1580.
- (74) Yi, C. S.; Zeczycki, T. N.; Lindeman, S. V. *Organometallics* **2008**, *27*, 2030–2035.
- (75) Vicente, J.; Arcas, A. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1135–1154.
- (76) Tílviz, E.; Menéndez, M. L.; López, R. *Organometallics* **2012**, *31*, 1618–1626.
- (77) Houk, K. N.; Cheong, P. H. *Nature* **2008**, *455*, 309–313.
- (78) Kirchner, B.; Wennmohs, F.; Ye, S.; Neese, F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, *11*, 134–141.
- (79) Barbosa, L. A. M. M.; van Santen, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *101*–121.
- (80) Tomasi, J.; Cammi, R. *J. Comput. Chem.* **1995**, *16*, 1449–1458.
- (81) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.
- (82) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027–2094.
- (83) Bondi, A. *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441–451.
- (84) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100.
- (85) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- (86) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- (87) Dunning, T. H., Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–1013.
- (88) Kendall, R. A.; Dunning, T. H., Jr.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796–6802.
- (89) Peterson, K. A.; Figgen, D.; Dolg, M.; Stoll, H. *J. Chem. Phys.* **2007**, *126*, 124101-1–124101-12.
- (90) Tílviz, E.; Díaz, N.; Menéndez, M. L.; Suárez, D.; López, R. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 465–475.
- (91) Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 214–218.
- (92) Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 9918–9924.
- (93) Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. In *Theory and Applications of Computational Chemistry: The First 40 Years*; Dykstra, C. E., Frenking, G., Kim, K. S., Scuseria, G., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2005; pp 195–249.
- (94) Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Theory & Comput.* **2005**, *1*, 61–69.
- (95) McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Molecular Thermodynamics*; University Science Books: Sausalito, CA, 1999.
- (96) Elding, L. I. *Inorg. Chim. Acta* **1976**, *20*, 65–69.
- (97) Conway, B. E. *J. Solution Chem.* **1978**, *7*, 721–770.
- (98) Gomer, R.; Tryson, G. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 4413–4424.
- (99) Klots, C. E. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 3585–3592.
- (100) Tawa, G. J.; Topol, I. A.; Burt, S. K.; Caldwell, R. A.; Rashin, A. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 4852–4863.
- (101) Tissandier, M. D.; Cowen, K. A.; Feng, W. Y.; Gundlach, E.; Cohen, M. H.; Earhart, A. D.; Coen, J. V.; Tuttle, T. R. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7787–7794.
- (102) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision A.1; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.
- (103) Beret, E. C.; Martínez, J. M.; Pappalardo, R. R.; Sánchez-Marcos, E.; Doltsinis, N. L.; Marx, D. *J. Chem. Theory & Comput.* **2008**, *4*, 2108–2121.
- (104) Beret, E. C.; Pappalardo, R. R.; Doltsinis, N. L.; Marx, D.; Sánchez-Marcos, E. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 237–240.
- (105) Bowron, D. T.; Beret, E. C.; Martín-Zamora, E.; Soper, A. K.; Sánchez-Marcos, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 962–967.
- (106) Deeth, R. J.; Elding, L. I. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5019–5026.
- (107) Helm, L.; Merbach, A. E. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *187*, 151–181.
- (108) Martínez, J. M.; Torrico, F.; Pappalardo, R. R.; Sánchez-Marcos, E. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 15851–15855.
- (109) Kozuch, S.; Shaik, S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 101–110.
- (110) Jaramillo, P.; Coutinho, K.; Canuto, S. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12485–12495.
- (111) Karton, A.; O'Reilly, R. J.; Radom, L. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 4211–4221.
- (112) Maeda, S.; Matsuda, Y.; Mizutani, S.; Fujii, A.; Ohno, K. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11896–11899.
- (113) Sambrano, J. R.; Andrés, J.; Gracia, L.; Safont, V. S.; Beltrán, A. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *384*, 56–62.
- (114) Tortonda, F. R.; Silla, E.; Tuñón, I.; Rinaldi, D.; Ruiz-López, M. F. *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *104*, 89–95.
- (115) Tílviz, E.; Menéndez, M. L.; López, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 4445–4453.

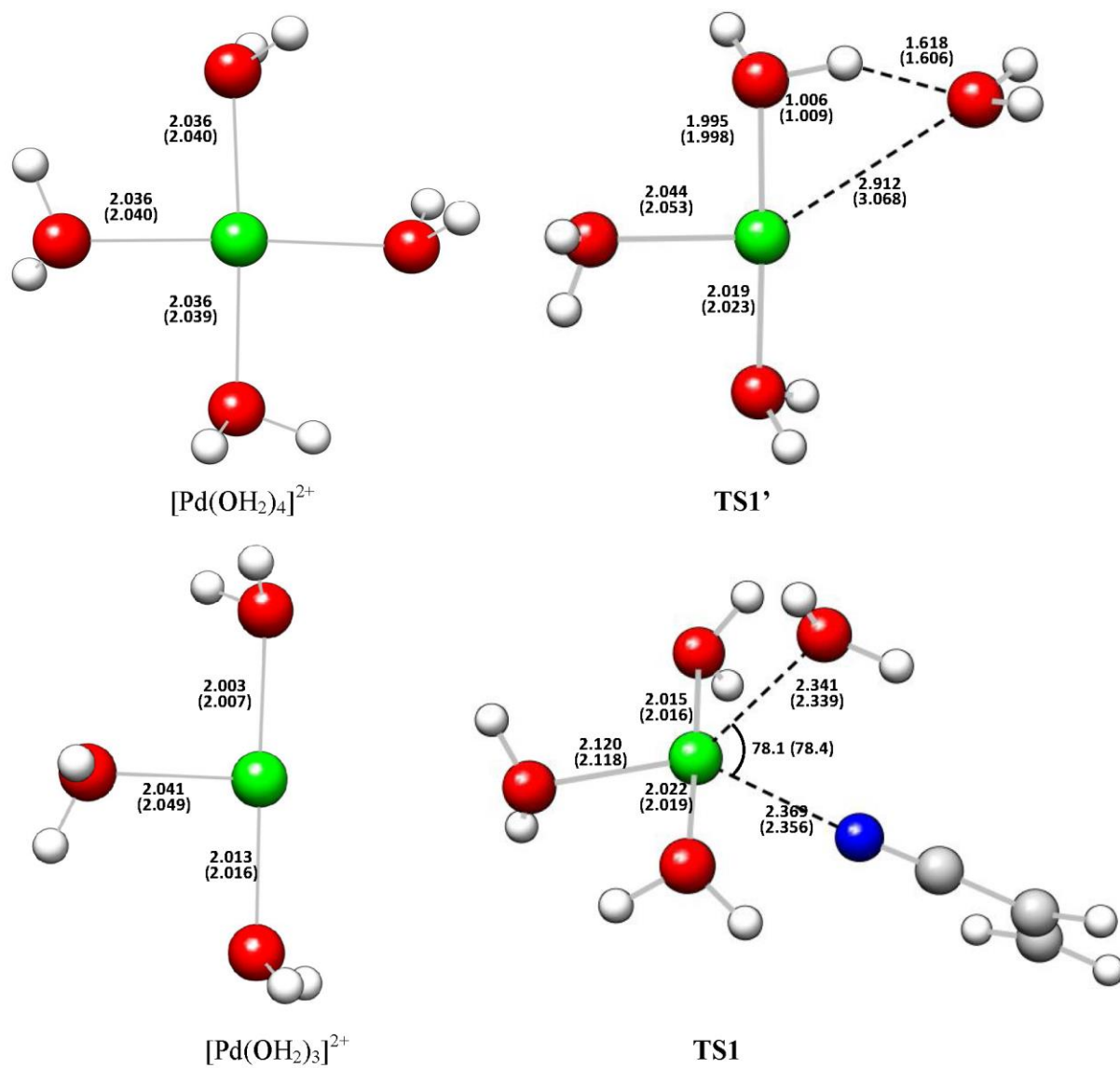
Unravelling the reaction mechanism on nitrile hydration catalyzed by $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$: Insights from theory

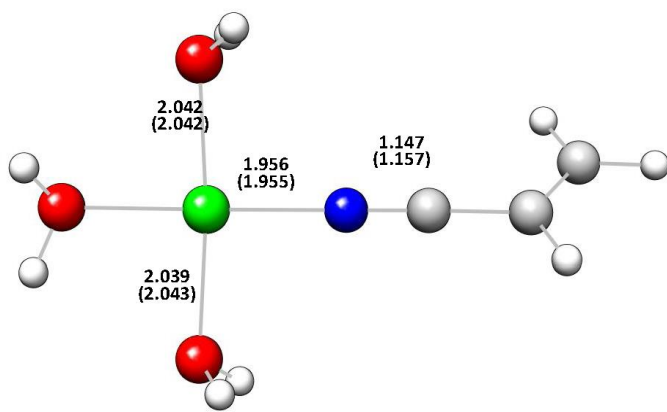
Elkin Tilvez, María I. Menéndez, and Ramón López

Supporting Information

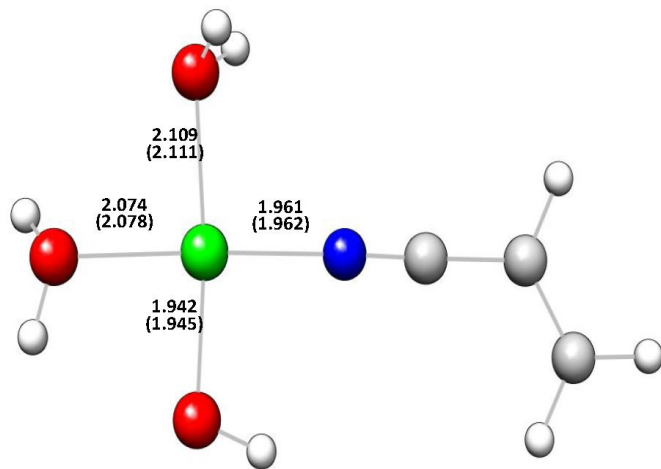
Table of Contents	Pages
Figure S1	2-10
Table S1	11
Table S2	12
Table S3	13
Comments on Figure S1 and Table S3	14
Figure S2	15
Figure S3	16
Figure S4	17

Figure S1. PCM-B3LYP/BSI (in parenthesis) and PCM-B3LYP/BSII optimized geometries of the species involved in the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide. Distances are given in angstroms.

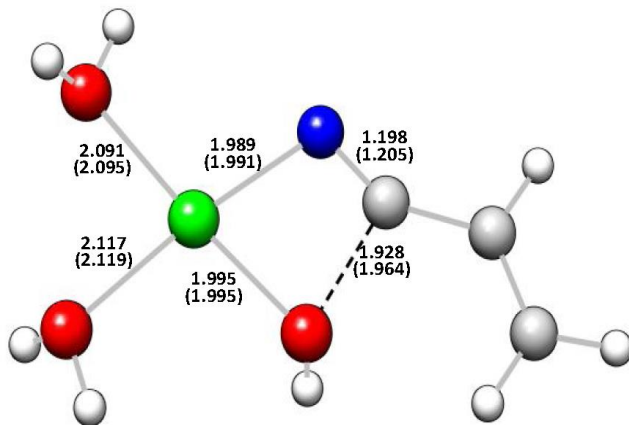




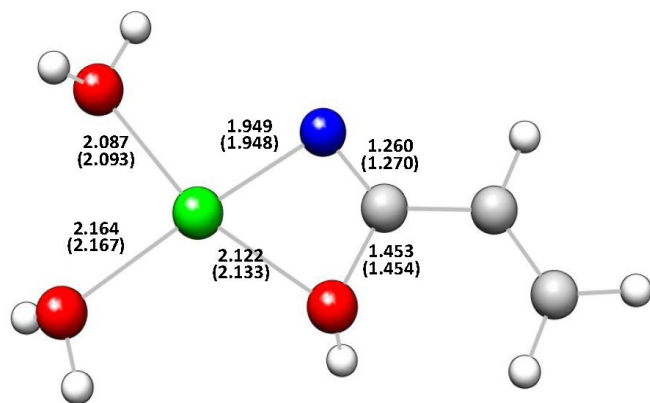
II



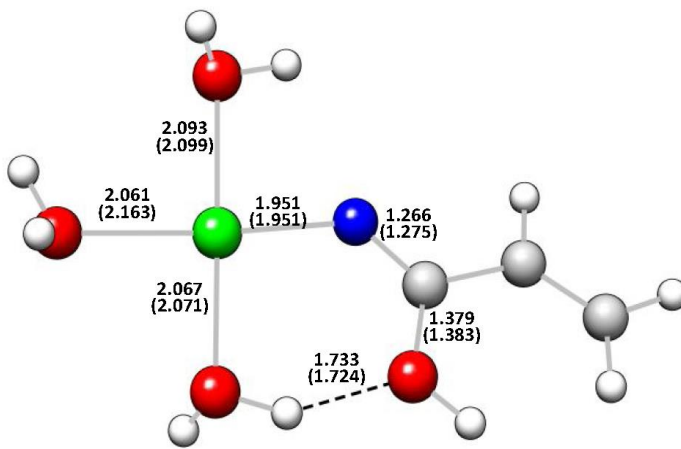
I2-R1



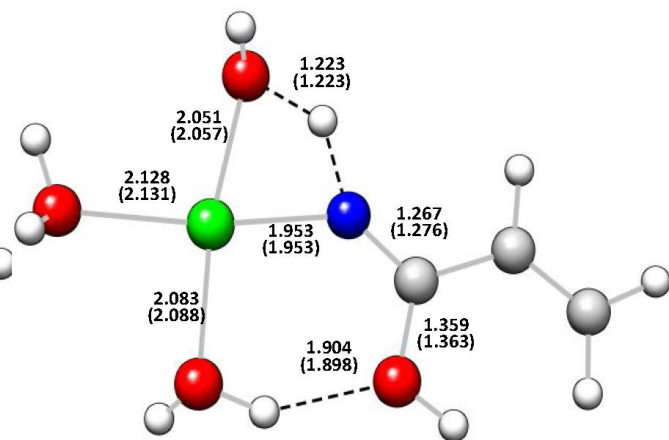
TS2-R1a



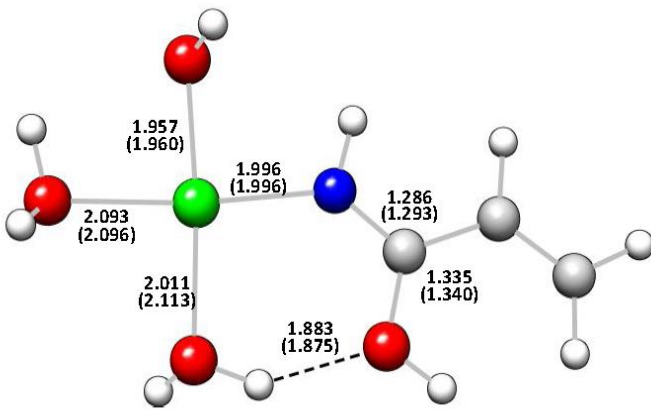
I3-R1a



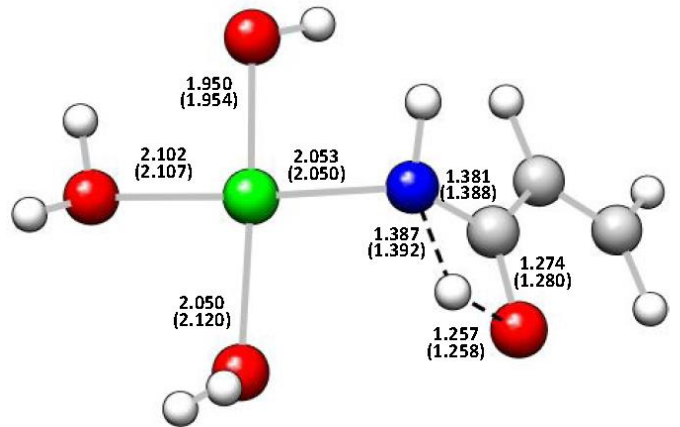
I4-R1a



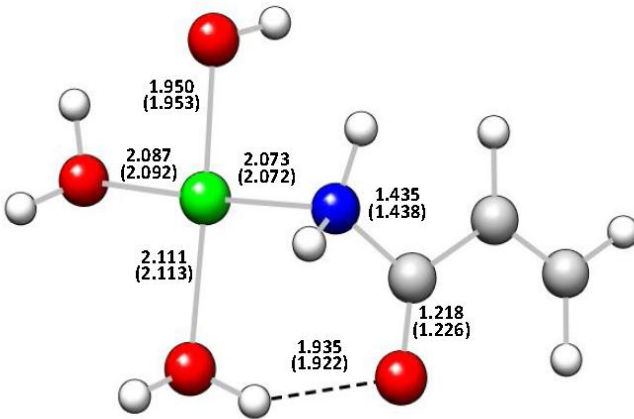
TS3-R1a



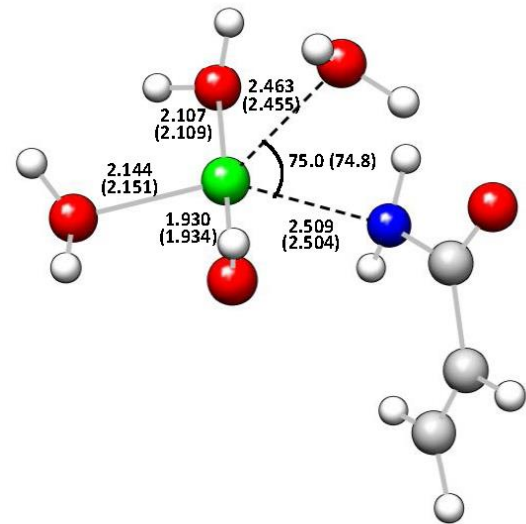
I5-R1a



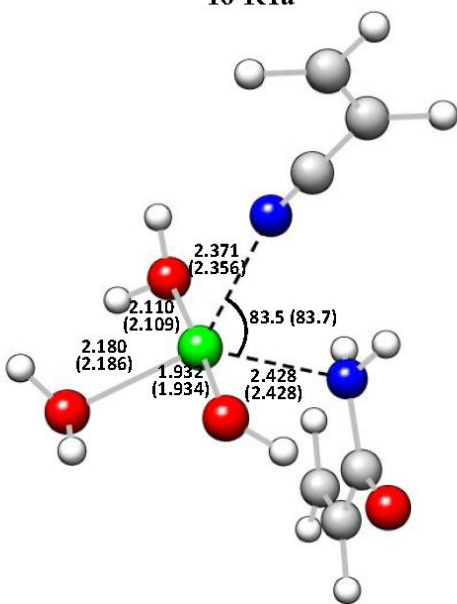
TS4-R1a



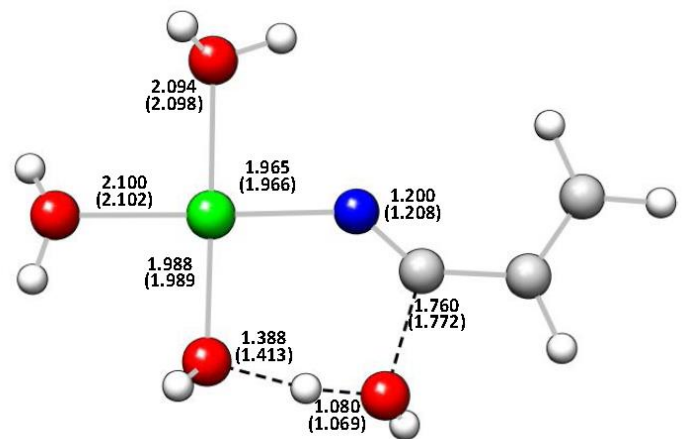
I6-R1a



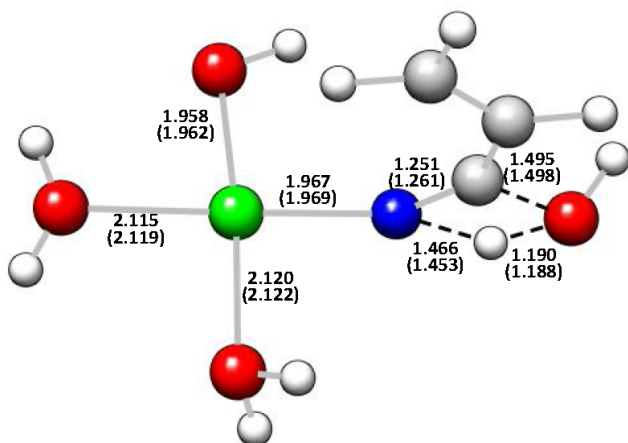
TS5-R1a



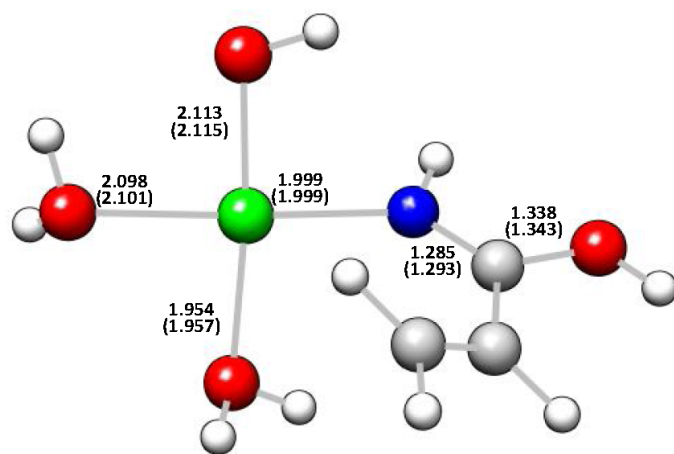
TS5'-R1a



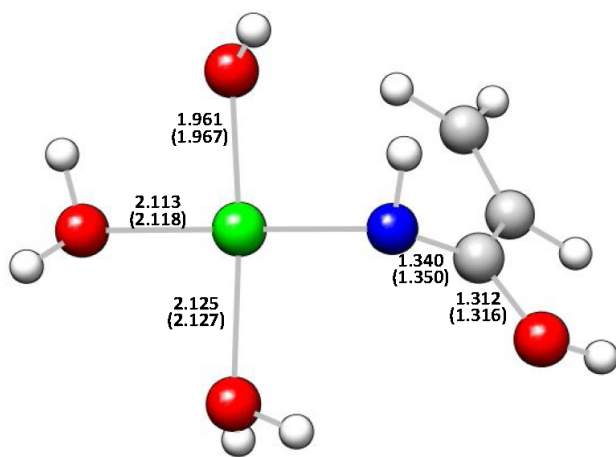
TS2-R1b



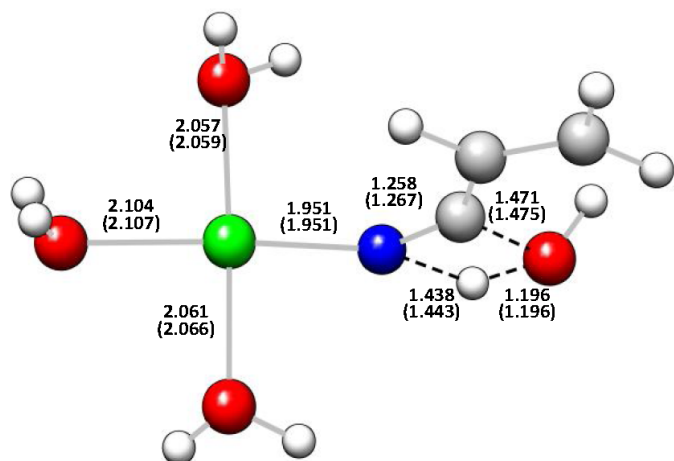
TS2-R1c



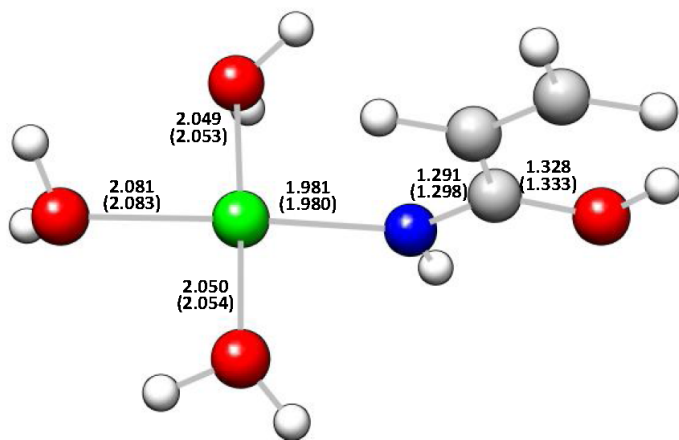
I3-R1c



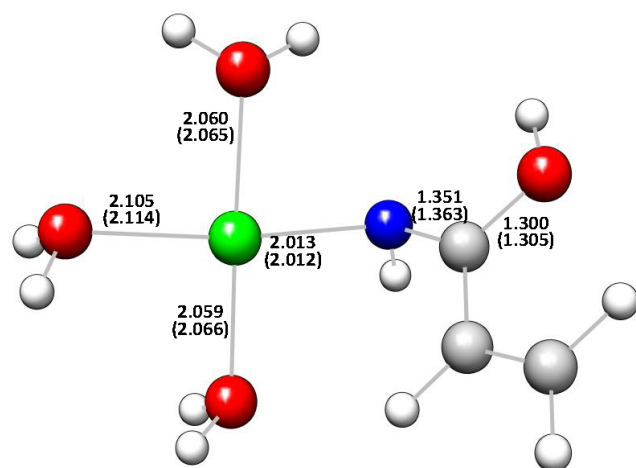
TS3-R1c



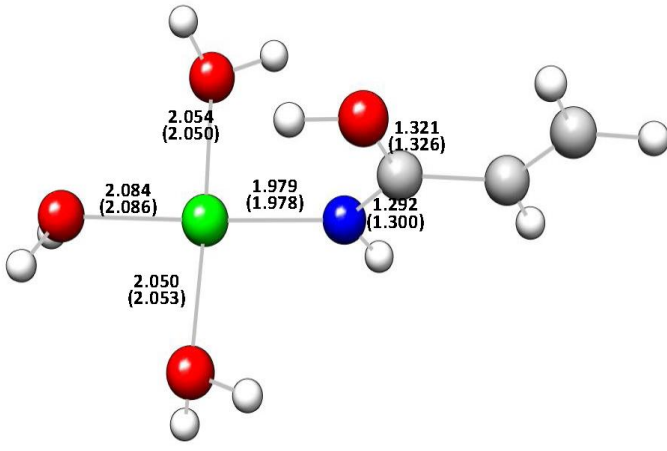
TS2-R2



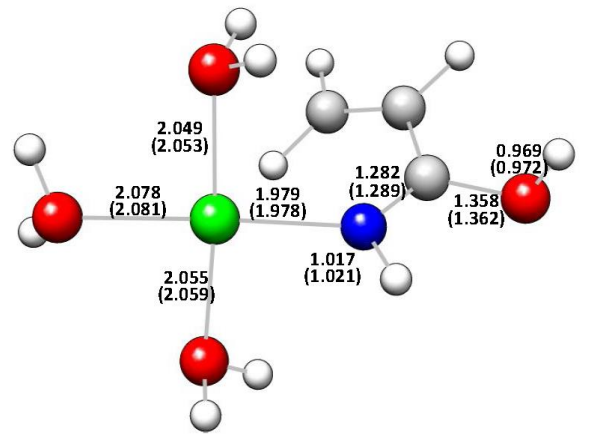
I2-R2



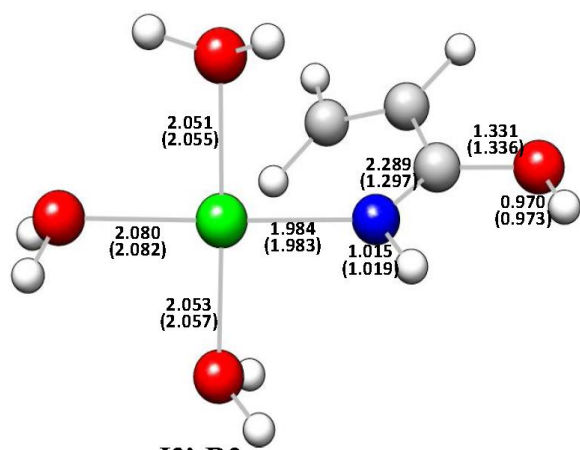
TS3-R2



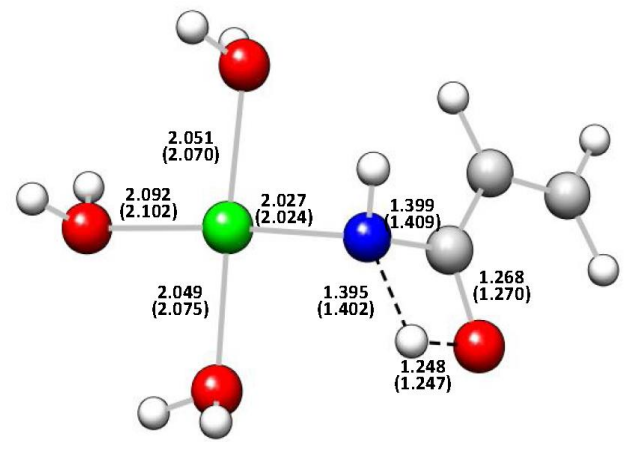
I3-R2



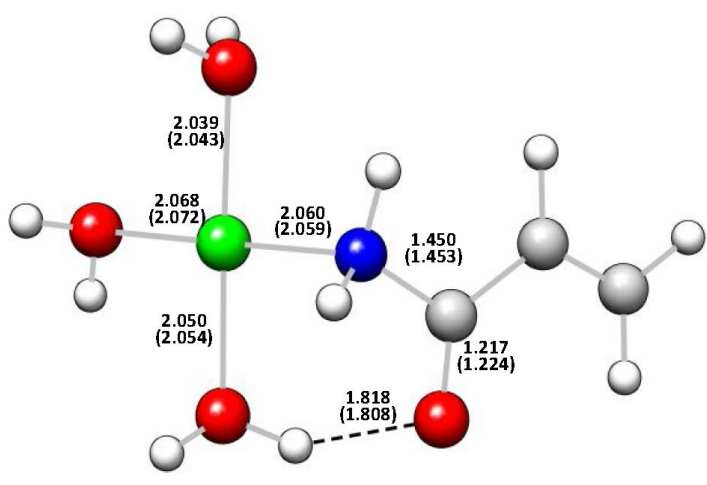
TS3'-R2



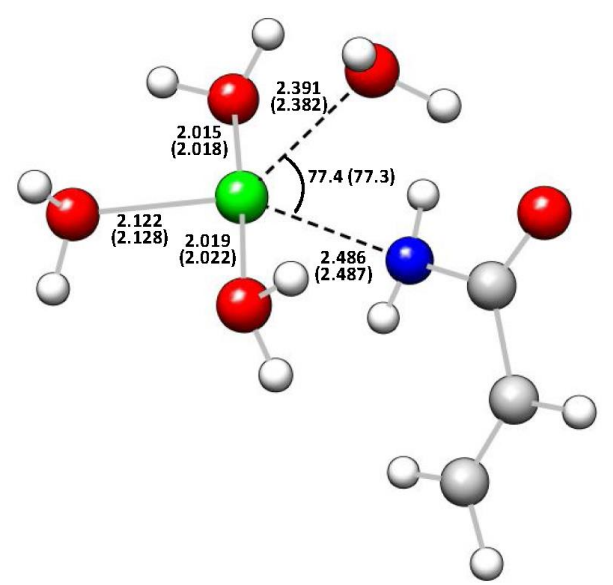
I3'-R2



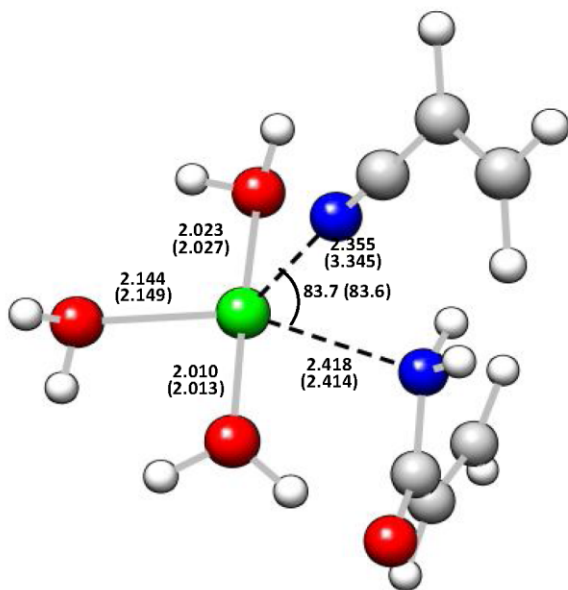
TS4-R2



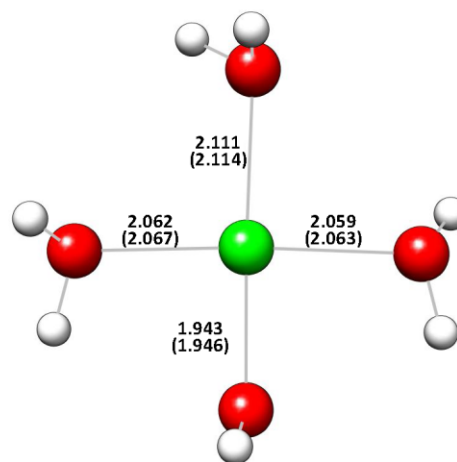
I4-R2



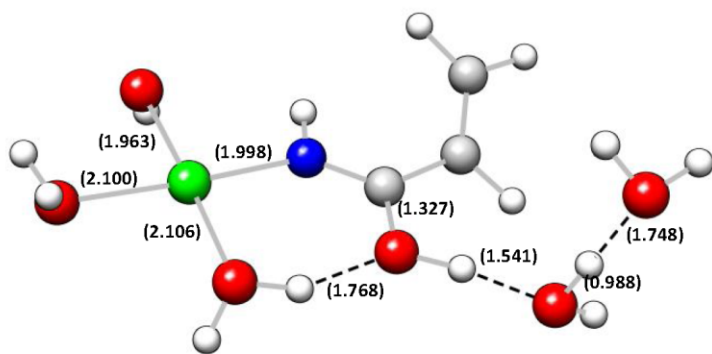
TS5-R2



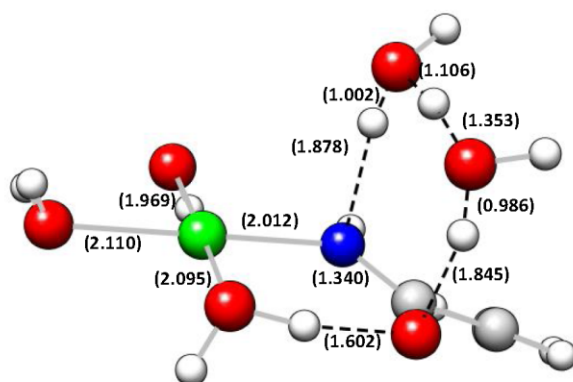
TS5'-R2



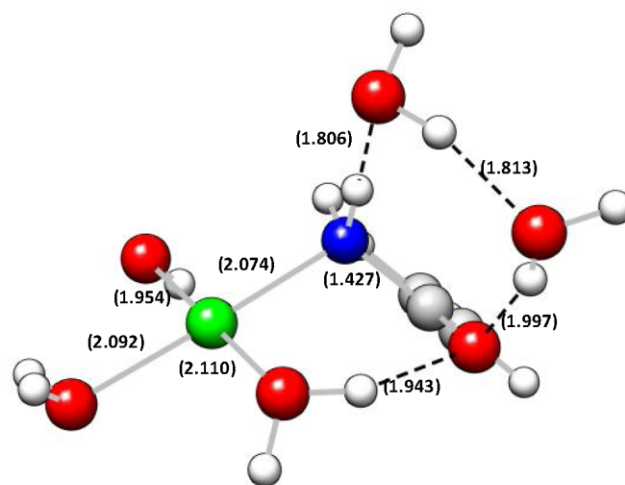
[Pd(OH)(OH₂)₃]⁺



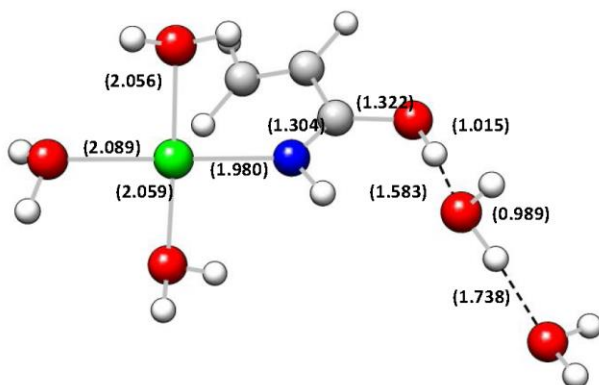
I5-R1a-2WAT



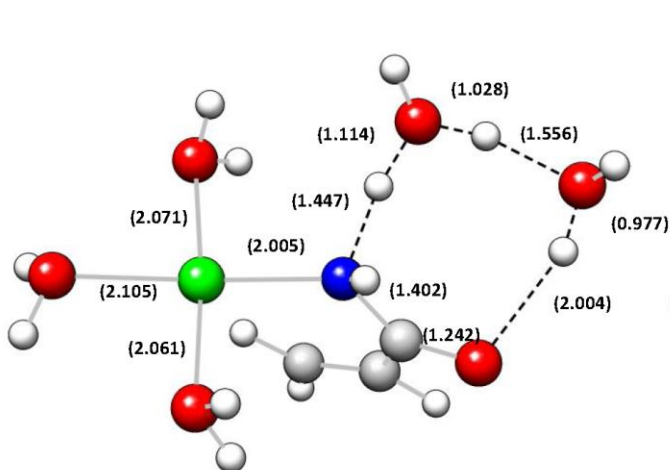
TS4-R1a-2WAT



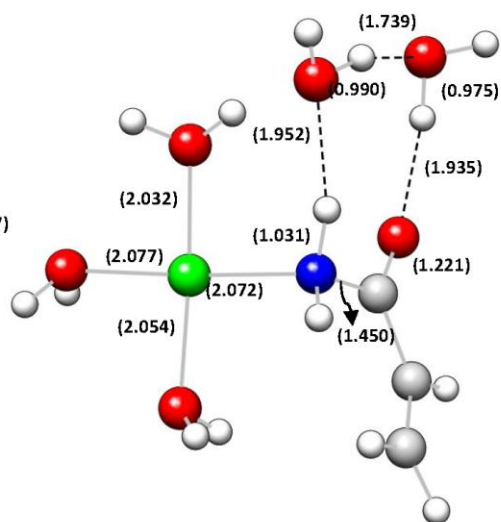
I6-R1a-2WAT



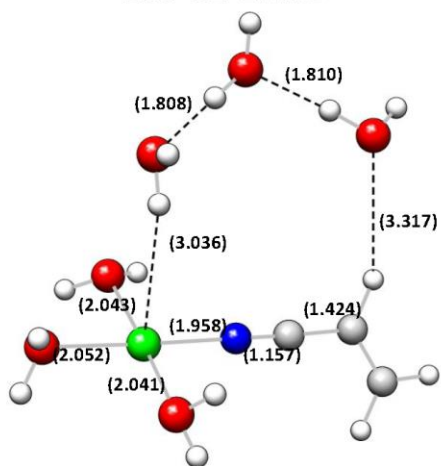
I3'-R2-2WAT



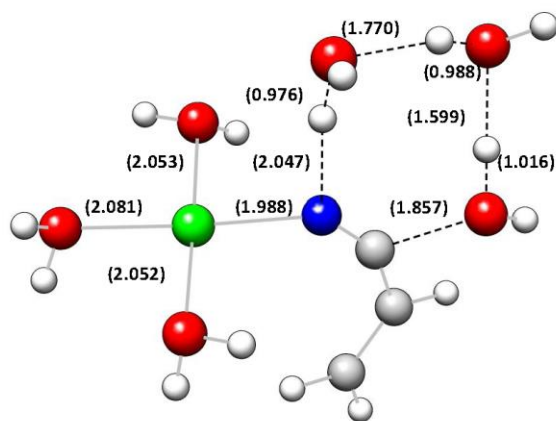
TS4'-R2-2WAT



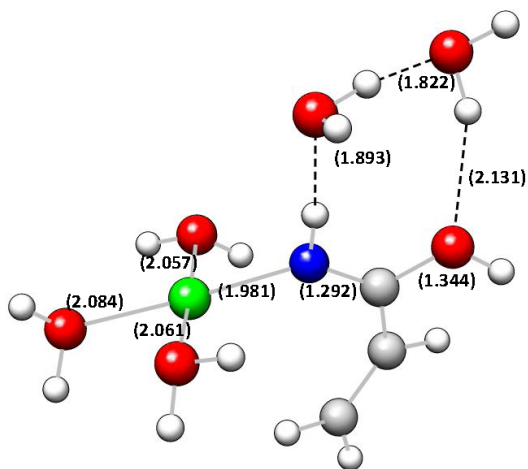
I4'-R2-2WAT



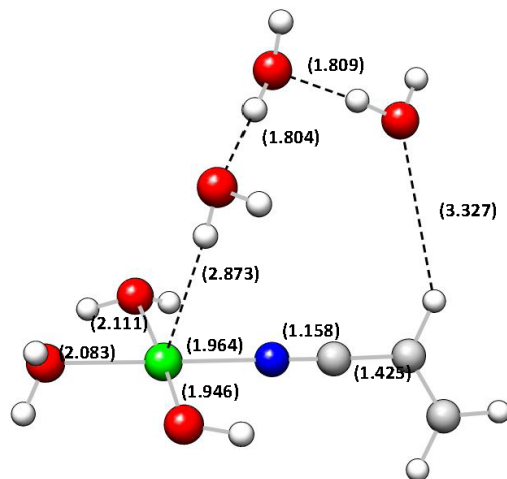
I1-2WAT



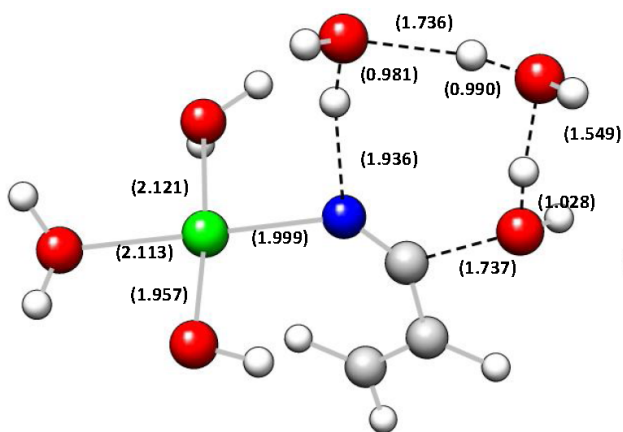
TS2-R2-2WAT



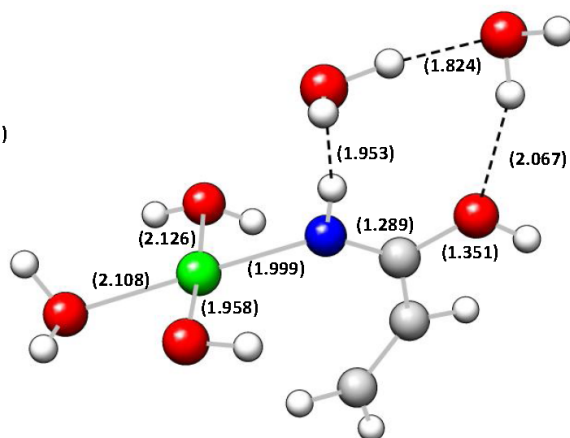
I2-R2-2WAT



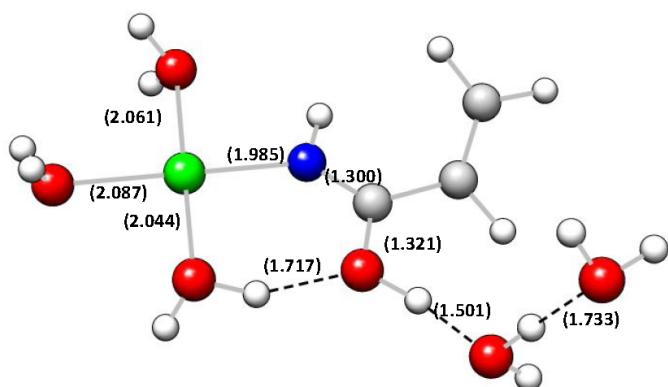
I2-R1-2WAT



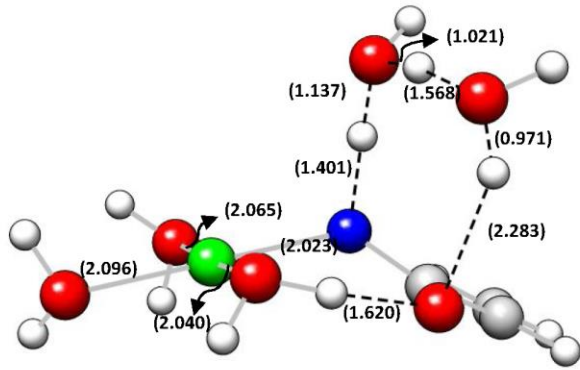
TS2-R1c-2WAT



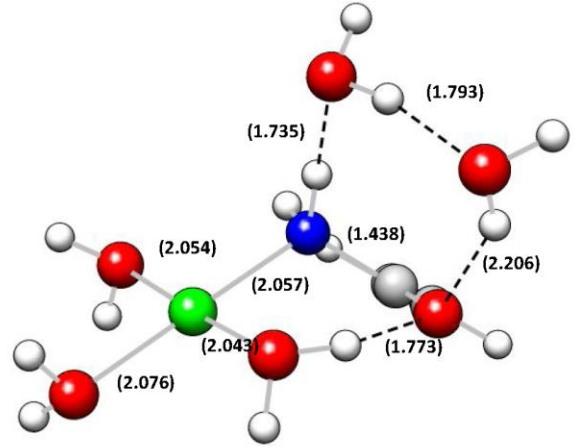
I3-R1c-2WAT



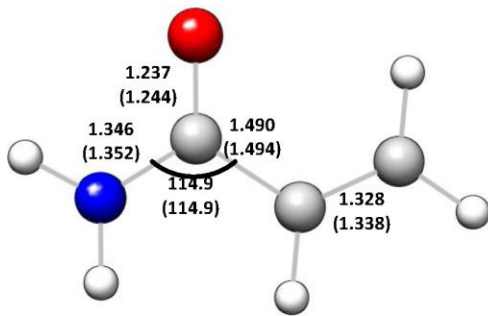
I3-R2-2WAT



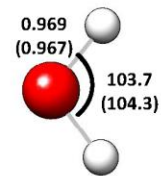
TS4-R2-2WAT



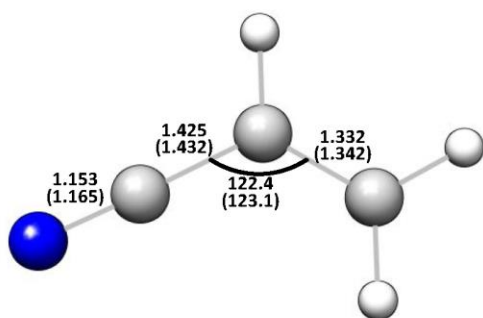
I4-R2-2WAT



(*E*)-acrylamide



water



acrylonitrile

Table S1. PCM-B3LYP/BSI and PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI Gibbs energies with electrostatic and non-electrostatic solute-solvent terms (G_{BSI} and $G_{BSII/BSI}$, respectively), PCM-B3LYP/BSI thermal Gibbs energy corrections in water solution (G^{therm}_{BSI}), and PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI Gibbs energies in water solution ($G_{sol,BSII/BSI}$) for the critical structures involved in the $[Pd(OH_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide.^a

Species	G_{BSI}	$G_{BSII/BSI}$	G^{therm}_{BSI}	$G_{sol,BSII/BSI}$
$[Pd(OH_2)_4]^{2+}$	-433.039470	-433.128897	0.070065	-433.058832
acrylonitrile	-170.864613	-170.910052	0.024637	-170.885416
TS1	-603.889767	-604.023319	0.108825	-603.914493
TS1'	-433.004079	-433.093398	0.066587	-433.026811
$[Pd(OH_2)_2]^{2+}$	-356.538859	-356.607141	0.046532	-356.560609
$[Pd(OH)(OH_2)_3]^+$	-432.602875	-432.689745	0.054711	-432.635034
H ₂ O	-76.454991	-76.476671	0.003350	-76.473321
I1	-527.459027	-527.572870	0.091915	-527.480955
I2-R1	-527.023565	-527.134668	0.074482	-527.060185
TS2-R1a	-526.993180	-527.101682	0.079831	-527.021851
I3-R1a	-527.004911	-527.112108	0.081457	-527.030650
I4-R1a	-603.484060	-603.612342	0.104456	-603.507886
TS3-R1a	-603.471467	-603.599336	0.101914	-603.497422
I5-R1a	-603.505040	-603.633590	0.105681	-603.527909
I5-R1a-WAT	-679.971601	-680.120904	0.125639	-679.995265
I5-R1a-2WAT	-756.430704	-756.601470	0.143800	-756.457669
TS4-R1a	-603.430621	-603.557607	0.098979	-603.458628
TS4-R1a-WAT	-679.934914	-680.083409	0.127068	-679.956341
TS4-R1a-2WAT	-756.413410	-756.583272	0.146385	-756.436887
I6-R1a	-603.506697	-603.635124	0.104872	-603.530342
I6-R1a-WAT	-679.966155	-680.115310	0.124998	-679.990312
I6-R1a-2WAT	-756.427862	-756.597941	0.146025	-756.451916
TS5-R1a	-679.941227	-680.090518	0.125369	-679.965150
TS5'-R1a	-774.349798	-774.523001	0.144544	-774.378456
TS2-R1b	-603.455038	-603.584163	0.100296	-603.483867
I2-R1-2WAT	-756.399351	-756.574000	0.126956	-756.447044
TS2-R1c	-603.406540	-603.534246	0.099134	-603.435112
TS2-R1c-2WAT	-756.365658	-756.536580	0.139984	-756.396596
I3-R1c	-603.499161	-603.627481	0.104156	-603.523326
I3-R1c-2WAT	-756.417923	-756.588263	0.143334	-756.444929
TS3-R1c	-603.452729	-603.580376	0.100590	-603.479786
I1-2WAT	-756.8350391	-757.0124119	0.141382	-756.8710299
TS2-R2	-603.852475	-603.982579	0.112359	-603.870220
TS2-R2-2WAT	-756.8058677	-756.9794868	0.153534	-756.8259528
I2-R2	-603.943239	-604.074042	0.117104	-603.956938
I2-R2-2WAT	-756.8602092	-757.0328124	0.157821	-756.8749914
TS3-R2	-603.901768	-604.031269	0.116388	-603.914881
I3-R2	-603.947185	-604.077950	0.116773	-603.961176
I3-R2-WAT	-680.406954	-680.558575	0.139513	-680.419062
I3-R2-2WAT	-756.873491	-757.046607	0.158207	-756.888400
TS4-R2	-603.842263	-603.998231	0.113300	-603.884931
TS4-R2-WAT	-680.379077	-680.530090	0.142350	-680.387740
TS4-R2-2WAT	-756.857082	-757.028920	0.158246	-756.870674
I4-R2	-603.945019	-604.075744	0.119646	-603.956098
I4-R2-WAT	-680.405776	-680.557226	0.140071	-680.417155
I4-R2-2WAT	-756.867109	-757.039456	0.161123	-756.878333
TS3'-R2	-603.928620	-604.059398	0.118228	-603.941170
I3'-R2	-603.939852	-604.070625	0.11995	-603.819902
I3'-R2-WAT	-680.405240	-680.556898	0.134809	-680.422089
I3'-R2-2WAT	-756.868060	-757.040854	0.155712	-756.885142
TS4'-R2-WAT	-680.366064	-680.517019	0.139735	-680.377284
TS4'-R2-2WAT	-756.844593	-757.016018	0.158551	-756.857467
I4'-R2-WAT	-680.404807	-680.556398	0.139073	-680.417325
I4'-R2-2WAT	-756.872138	-757.044479	0.163939	-756.880540
TS5-R2	-680.377759	-680.529388	0.141542	-680.387846
TS5'-R2	-774.789716	-774.965409	0.160807	-774.804603
acrylamide	-247.354073	-247.418233	0.050773	-247.367460
H ⁺				-0.417276

^aAll the magnitudes are given in hartree. Thermodynamic contributions are computed at a temperature of 298.15 K and a pressure of 1 atm.

Table S2. Gibbs energies with electrostatic and non-electrostatic solute-solvent terms (G_{BSII}), thermal Gibbs energy corrections in water solution (G^{therm}_{BSII}), and Gibbs energies in water solution ($G_{sol,BSII}$) for the critical structures involved in the $[Pd(OH_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile hydration to acrylamide at the PCM-B3LYP/BSII level of theory.^a

Species	G_{BSII}	G^{therm}_{BSII}	$G_{sol,BSII}^b$
$[Pd(OH_2)_4]^{2+}$	-433.128986	0.070226	-433.058760
acrylonitrile	-170.910611	0.024807	-170.885804
TS1	-604.024237	0.108292	-603.915945
TS1'	-433.093502	0.066780	-433.026722
$[Pd(OH_2)_3]^{2+}$	-356.607265	0.046763	-356.560502
$[Pd(OH)(OH_2)_3]^+$	-432.689821	0.054335	-432.635486
H ₂ O	-76.476693	0.003382	-76.473311
I1	-527.573460	0.090827	-527.482633
I2-R1	-527.135231	0.075100	-527.060131
TS2-R1a	-527.102149	0.080183	-527.021966
I3-R1a	-527.112570	0.081471	-527.031099
I4-R1a	-603.612810	0.105023	-603.507787
TS3-R1a	-603.599779	0.102096	-603.497683
I5-R1a	-603.634030	0.105728	-603.528302
TS4-R1a	-603.558039	0.099231	-603.458808
I6-R1a	-603.635556	0.105235	-603.530321
TS5-R1a	-680.090982	0.125204	-679.965778
TS5'-R1a	-774.524073	0.144545	-774.379528
TS2-R1b	-603.584670	0.099615	-603.485055
TS2-R1c	-603.534726	0.096973	-603.437753
I3-R1c	-603.627922	0.103611	-603.524311
TS3-R1c	-603.580848	0.100114	-603.480734
TS2-R2	-603.983094	0.110799	-603.872295
I2-R2	-604.074477	0.117082	-603.957395
TS3-R2	-604.031924	0.117559	-603.914365
I3-R2	-604.078377	0.118495	-603.959882
TS3'-R2	-604.059789	0.117777	-603.942012
I3'-R2	-604.071069	0.120012	-603.951058
TS4-R2	-604.000483	0.113135	-603.887348
I4-R2	-604.076188	0.119996	-603.956192
TS5-R2	-680.529866	0.141949	-680.387917
TS5'-R2	-774.966380	0.162429	-774.803951
acrylamide	-247.418637	0.050726	-247.367910
H ⁺			-0.416752

^aAll the magnitudes are given in hartree. Thermodynamic contributions are computed at a temperature of 298.15 K and a pressure of 1 atm.

$$^bG_{sol,BSII} = G_{BSII} + G^{therm}_{BSII}$$

Table S3. Relative Gibbs energies in water solution at the PCM-B3LYP/BSII ($\Delta G_{sol,BSII}$) and PCM-B3LYP/BSII/PCM-B3LYP/BSI ($\Delta G_{sol,BSII/BSI}$) levels of theory for the critical structures involved in the $[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$ -catalyzed acrylonitrile (ACRY) hydration to acrylamide.^a

Species	$\Delta G_{sol,BSII}$	$\Delta G_{sol,BSII/BSI}$
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + 2 \text{ACRY} + \text{H}_2\text{O}$	0.0	0.0
TS1 + ACRY + H ₂ O	18.0	18.7
TS1' + 2 ACRY + H ₂ O	20.1	20.1
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_3]^{2+} + 2 \text{ACRY} + 2 \text{H}_2\text{O}$	15.7	15.6
$[\text{Pd}(\text{OH})(\text{OH}_2)_3]^+ + 2 \text{ACRY} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$	4.1	4.1
I1 + ACRY + 2 H ₂ O	-7.1	-6.3
I2-R1 + ACRY + 2 H ₂ O + H ⁺	-3.5	-4.1
TS2-R1a + ACRY + 2 H ₂ O + H ⁺	20.4	20.0
I3-R1a + ACRY + 2 H ₂ O + H ⁺	14.7	14.4
I4-R1a + ACRY + H ₂ O + H ⁺	12.6	12.0
TS3-R1a + ACRY + H ₂ O + H ⁺	18.9	18.5
I5-R1a + ACRY + H ₂ O + H ⁺	-0.3	-0.6
TS4-R1a + ACRY + H ₂ O + H ⁺	43.3	42.9
I6-R1a + ACRY + H ₂ O + H ⁺	-1.6	-2.1
TS5-R1a + ACRY + H ⁺	22.2	22.1
TS5'-R1a + H ₂ O + H ⁺	21.4	21.3
TS2-R1b + ACRY + H ₂ O + H ⁺	26.8	27.0
TS2-R1c + ACRY + H ₂ O + H ⁺	56.5	57.6
I3-R1c + ACRY + H ₂ O + H ⁺	2.2	2.3
TS3-R1c + ACRY + H ₂ O + H ⁺	29.5	29.6
TS2-R2 + ACRY + H ₂ O	43.5	46.5
I2-R2 + ACRY + H ₂ O	-8.1	-8.0
TS3-R2 + ACRY + H ₂ O	19.0	18.4
I3-R2 + ACRY + H ₂ O	-9.6	-10.6
TS4-R2 + ACRY + H ₂ O	35.9	37.2
I4-R2 + ACRY + H ₂ O	-7.3	-7.4
TS3'-R2 + ACRY + H ₂ O	1.6	1.9
I3'-R2 + ACRY + H ₂ O	-4.1	-4.0
TS5-R2 + ACRY	18.8	18.7
TS5'-R2 + H ₂ O	16.6	15.7
$[\text{Pd}(\text{OH}_2)_4]^{2+} + \text{ACRY} + \text{acrylamide}$	-5.5	-5.5
$[\text{Pd}(\text{OH})(\text{OH}_2)_3]^+ + \text{ACRY} + \text{acrylamide} + \text{H}^+$	-1.4	-1.4

^aAll the values are given in kcal/mol at a temperature of 298.15 K and a pressure of 1 atm.

Comments on Figure S1 and Table S3

As seen in Figure S1, no significant discrepancies in geometry were located between the computational levels PCM-B3LYP/BSI and PCM-B3LYP/BSII for analogous optimized structures without including explicit water molecules. Concerning the energy, we performed analytical calculations of harmonic vibrational frequencies at the PCM-B3LYP/BSII level of theory to obtain the corresponding Gibbs energy in aqueous solution ($G_{sol,BSII}$). In the case of $H^+_{(aq)}$, the Gibbs energy in aqueous solution was determined by adjusting this energy at the PCM-B3LYP/BSII level to reproduce the experimental pK_a value of 3.0 for the proton dissociation of the $[Pd(H_2O)_4]^{2+}$ complex. As displayed in Table S3, the relative PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI Gibbs energies in water solution slightly differ from the analogous ones at the PCM-B3LYP/BSII level in the range (-1.0)-(+1.2) kcal/mol. Therefore, the B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory is a quite reasonable approach for investigating the reaction mechanisms implied in the acrylonitrile hydration catalyzed by $[Pd(OH_2)_4]^{2+}$, taking into account the size of the molecular systems studied here and general good performance of the computational level PCM-B3LYP/BSII for obtaining molecular geometries and energies on different types of Pd(II) complexes.

Figure S2. Variation of the Gibbs energy barrier in water solution (in kcal/mol) due to the inclusion of one and two explicit water molecules in the hydrogen migration steps found along the routes R1a and R2 at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory.

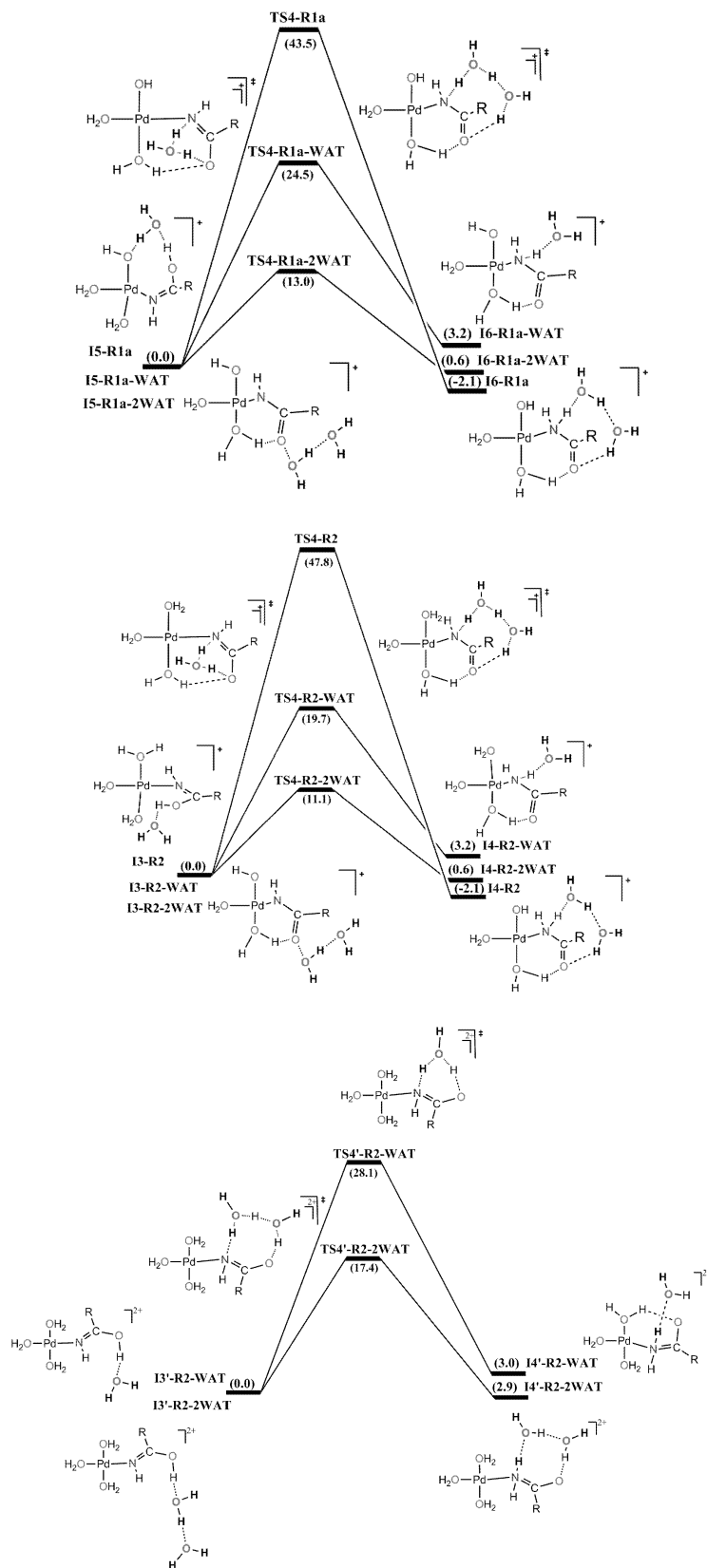


Figure S3. Variation of the Gibbs energy barrier in water solution (in kcal/mol) due to the inclusion of two explicit water molecules in the hydrogen migration steps found along the routes R1a and R2 at the PCM-B3LYP/BSII//PCM-B3LYP/BSI level of theory.

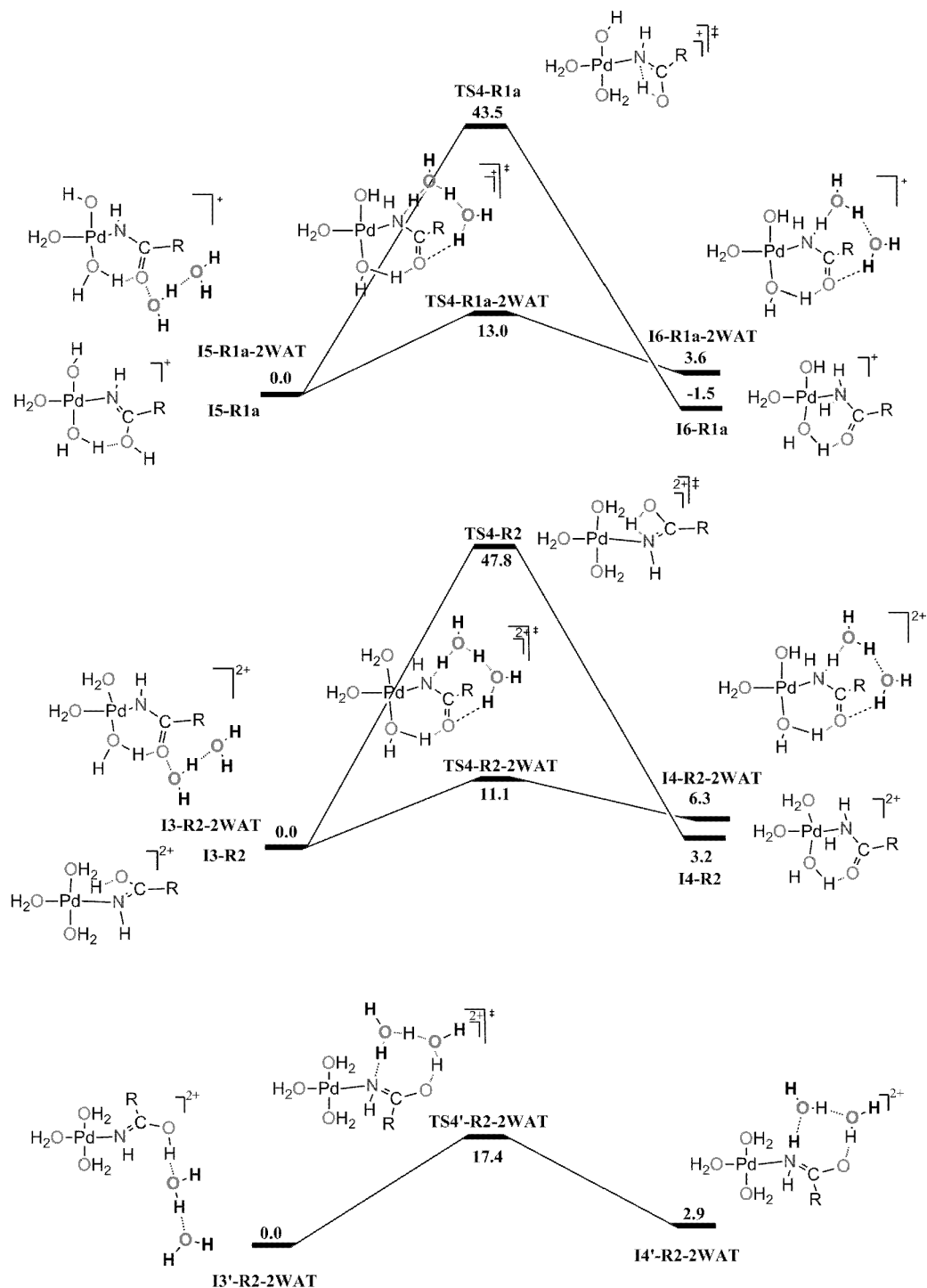
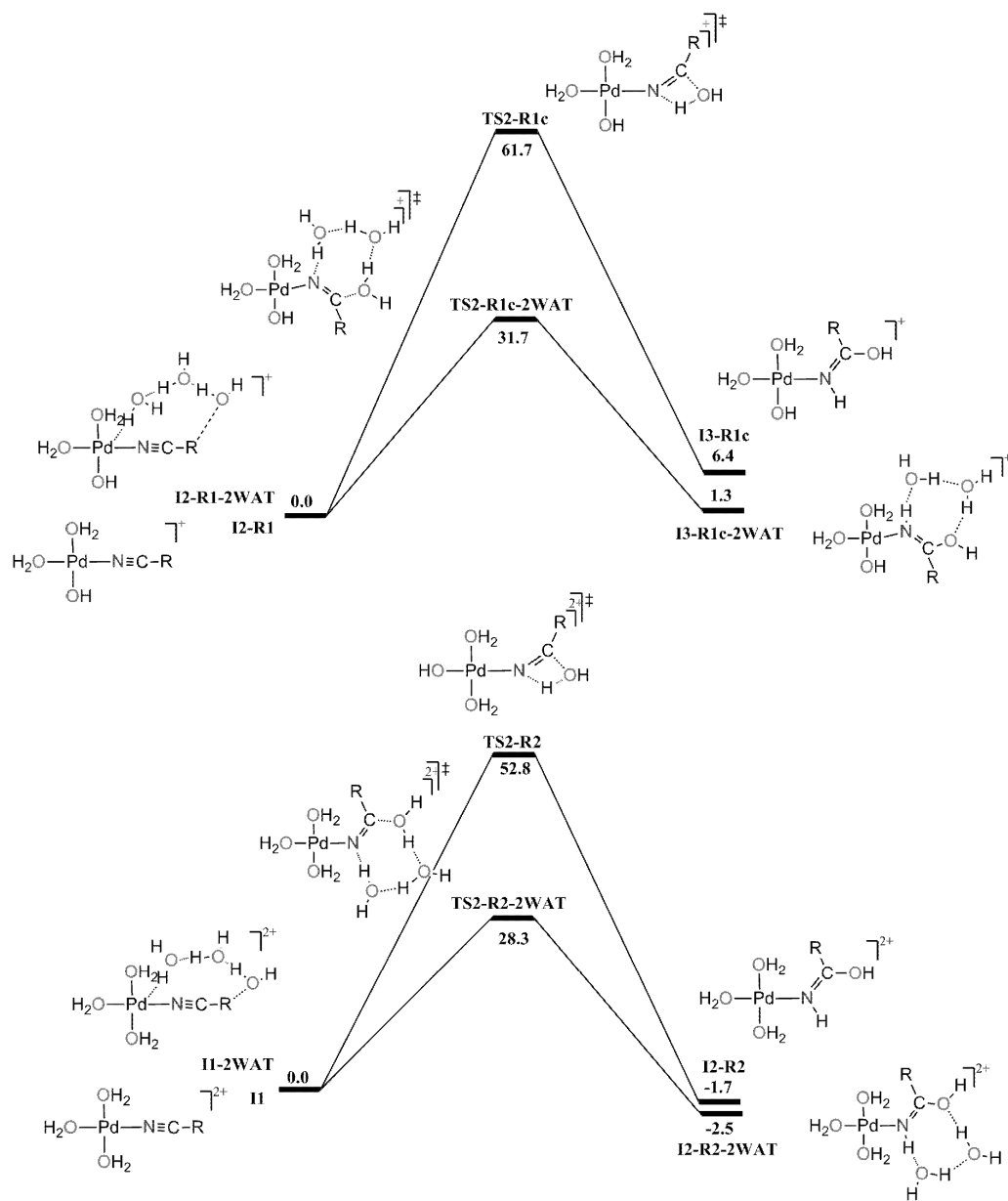


Figure S4. Variation of the Gibbs energy barrier in water solution (in kcal/mol) due to the inclusion of two explicit water molecules in the water attack steps found along the routes R1c and R2 at the PCM-B3LYP/BSII/PCM-B3LYP/BSI level of theory.



**6.5. A Quantum Chemical Calculations of Stability
Constants: Study of Ligand Effects on the
Relative Stability of Pd(II)–Peptide Complexes**

Elkin Tilvez, Natalia Díaz, M. Isabel Menéndez, Dimas Suárez, Ramón López

Theor. Chem. Acc **2011**, 128, 465-475

Quantum chemical calculations of stability constants: study of ligand effects on the relative stability of Pd(II)–peptide complexes

Elkin Tílviz · Natalia Díaz · M. Isabel Menéndez · Dimas Suárez · Ramón López

Received: 29 June 2010 / Accepted: 18 November 2010 / Published online: 5 December 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Replacement of $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ by *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$, and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ on the hydrolytic cleavage of the Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly-Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala peptide is theoretically investigated by using different quantum chemical methods both in the gas phase and in water solution. First, we carry out a series of validation calculations on small Pd(II) complexes by computing high-level ab initio [MP2 and CCSD(T)] and Density Functional Theory (B3LYP) electronic energies while solvent effects are taken into account by means of a Poisson-Boltzmann continuum model coupled with the B3LYP method. After having assessed the actual performance of the DFT calculations in predicting the stability constants for selected Pd(II)-complexes, we compute the relative free energies in solution of several Pd(II)–peptide model complexes. By assuming that the reaction of the peptide with *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$, and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ would lead to the initial formation of the respective peptide-bound complexes, which in turn would evolve to afford a hydrolytically active complex $[\text{Pd}(\text{peptide})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ through the displacement of the en, Cl^- , and NH_3 ligands by water, our calculations of the relative stability of these complexes allow us to rationalize why $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ and

$[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ are more reactive than *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ as experimentally found.

Keywords Palladium complexes · Ligand effects · Peptide hydrolysis · Stability constants · Quantum mechanical calculations

1 Introduction

Hydrolytic cleavage of the amide bond in peptides and proteins is a very important issue due to its implication in many bioanalytical and bioengineering applications such as protein sequencing, peptide mapping, protein footprinting and folding studies, protein semisynthesis, and purification of fusion proteins [1–6]. The extreme inertness of the amide linkage to be hydrolyzed has prompted the emerging of different procedures to overcome such an inconvenience [7–10]. Among them, the use of transition-metal complexes constitutes one of the most promising strategies for cleaving peptides and proteins because mild conditions can be employed [2, 3, 5, 7, 9–16]. Besides this, the relatively small size of these complexes favors the probing of the conformation or accessibility of protein regions [3, 13, 17, 18], which can also be important to get a better knowledge on natural metalloproteases.

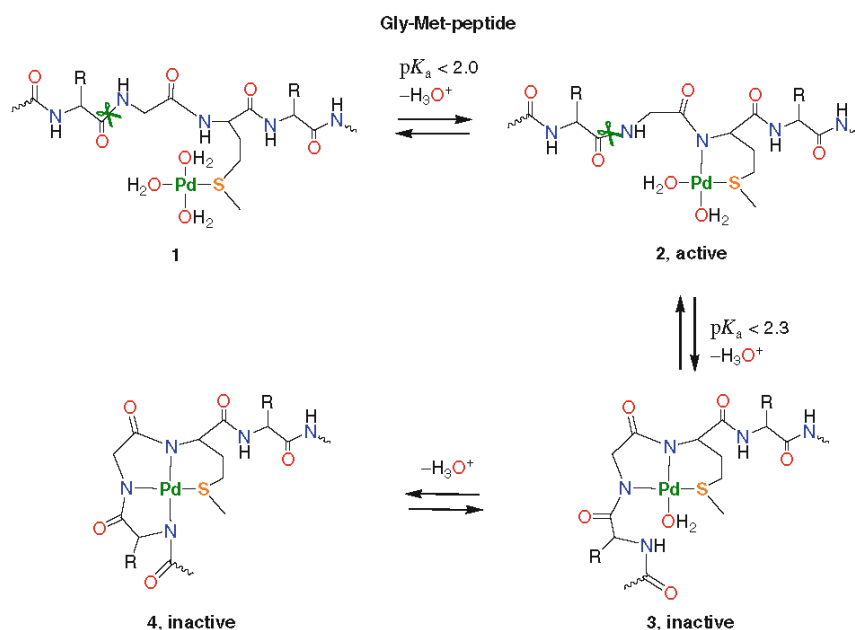
Numerous experimental studies have shown that palladium (II) and platinum (II) complexes are useful reagents for cleaving peptides and proteins [15, 19–41]. Particularly, the complex $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ has been studied in some detail because of its relatively high effectiveness [15, 25, 28]. This complex spontaneously binds to the side chains of either methionine (Met) or histidine (His) residues and regioselectively promotes the hydrolytic cleavage of the second amide bond upstream from the anchoring residue,

Published as part of the special issue celebrating theoretical and computational chemistry in Spain.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00214-010-0862-z) contains supplementary material, which is available to authorized users.

E. Tílviz · N. Díaz · M. I. Menéndez · D. Suárez · R. López (✉)
Departamento de Química Física y Analítica,
Facultad de Química, Universidad de Oviedo,
C/Julián Clavería, 8, 33006 Oviedo, Asturias, Spain
e-mail: rlopez@uniovi.es

Scheme 1 Binding of Pd(II) ion to the Met side chain followed by the stepwise coordination of the deprotonated NH groups in the peptide backbone upstream from the anchor



that is, for instance, the Gly–Gly and Gly–Pro bonds in the Gly–Gly–Met (or Gly–Gly–His) and Gly–Pro–Met (or Gly–Pro–His) peptide sequences, respectively (see Scheme 1) [15, 25, 28]. These processes start with the complexation of the peptide, in which the metal ion anchors to the sulfur or nitrogen atoms of the Met or His residues, respectively (see 1 in Scheme 1 for the Met case). Then, the Pd (II) ion deprotonates the secondary amide group and binds to the nitrogen atom of the resulting amidate anion, thus giving the so-called hydrolytically active complex (see 2 in Scheme 1). This mechanistic proposal has gained much support in our recent computational work [42] confirming that only $[\text{Pd}(\text{peptide})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ complexes, in which the scissile peptide bond has a *trans* conformation, possess the adequate structure and stability for being hydrolytically active. Our calculations, which are in consonance with the most important experimental facts and their interpretation, have also uncovered the critical roles played by both the Pd–peptide dicoordination environment and one of the Pd-bound water molecules during the hydrolysis reaction. In this scenario, other plausible Pd–peptide complexes lacking these two essential features, Pd-peptide dicoordination and Pd-bound water, would not be reactive.

An experimental investigation into the $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ -catalyzed hydrolysis of the peptide Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly-Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala at pH 1.8 has revealed that the replacement of $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ by *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, $[\text{PdCl}_4]^{2-}$, and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ does not change the regioselectivity, but affects the rate of the reaction [28]. According to the rate constants experimentally obtained, $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ are better cleavage

promoters than *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{PdCl}_4]^{2-}$. However, the reason why this happens remains unclear. Thus, for instance, the initial delay experimentally observed in the peptide hydrolysis by *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ compared to $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ has been ascribed to a relatively slow displacement of the en ligand by the sulfur and nitrogen donor atoms of the peptide Met residue [28]. However, it has also been proposed that the more labile Pd-bound water molecules are initially displaced by the peptide molecule from the *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ complex to form *cis*- $[\text{Pd}(\text{pep})(\text{en})]^+$. Then, after a relatively slow replacement of the en ligand by water in a process assisted by the acidic solvent, the Pd(II) ion would cleave the scissile peptide bond [28].

In this work, we aim at rationalizing the experimentally observed ligand effects on the hydrolytic cleavage of the Gly–Gly–Met peptide sequence. Based on the details of the theoretical hydrolysis mechanism as well as on the experimental kinetic data, the lower reaction rate in the presence of *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ could be a consequence of a larger stability of the $[\text{Pd}(\text{peptide})(\text{en})]^+$ and $[\text{Pd}(\text{peptide})\text{Cl}_2]^-$ complexes with respect to the hydrolytically active $[\text{Pd}(\text{peptide})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$. To further clarify the origin of the ligand kinetic effects, theoretical calculations of stability constants could be very useful. In this respect, and taking into account the relatively large size of the Pd–peptide complex models, it is clear that Density Functional Theory (DFT) methods offer a priori the best compromise between accuracy and computational cost for performing the required calculations. Nevertheless, we carry out a series of validation calculations on small Pd(II) complexes

using high-level ab initio calculations. Then, we apply a composite quantum mechanical protocol for determining the relative stability of a series of [Pd(peptide)(L)] complexes (L = H₂O, en, Cl⁻, and NH₃). The influence of the pH on the stability of the reactive [Pd(peptide)(H₂O)₂]⁺ complex is also assessed. Overall, our results fulfill a twofold goal: (a) they give new insight into the ligand effects on the hydrolysis of the Pd(II)–peptide complexes, and (b) they support the use of quantum chemical calculations to estimate the relative stability constants of Pd(II) complexes, what could be of interest for the computational design of other metal complexes for the regioselective cleavage of peptides and proteins.

2 Computational details

2.1 Gas-phase calculations on test systems

From previous computational experience in metal-containing systems, the error on the relative energies computed by DFT methodologies is unlikely to exceed a range of 3–5 kcal/mol [43]. Nevertheless, exceptions exist and, therefore, the performance of the B3LYP [44–46] method when compared with ab initio methodologies is reassessed in this work. Thus, we performed a series of validation calculations on small palladium(II) compounds that are relevant to the coordination environment of the Pd(II) ion in the metal–peptide complexes. The gas-phase acidity of acetamide, ammonia and ethylamine is also considered in the test calculations given that binding of Pd(II) to the peptide backbone implies the deprotonation of NH groups, while the NH₃ and en ligands would be protonated at the acidic pHs required for the regioselective Pd(II)-assisted peptide hydrolysis.

Molecular geometries were optimized using the DFT B3LYP method and the ab initio MP2 method. In both cases, we employed a correlation consistent basis set of triple- ζ quality: aug-cc-pVTZ for the non-metal atoms plus the cc-pVTZ-PP basis set with extended relativistic pseudo-potentials for Pd [47–51]. Given the acceptable similarity between the B3LYP and MP2 optimized geometries (see below), the nature of the critical points found was only checked by harmonic frequency calculations at the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) level.

Electronic energies were refined by performing single-point calculations at the CCSD(T)/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) level of theory (coupled cluster single and double excitation augmented with a noniterative treatment of triple excitations) [52] on the MP2/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) geometries. The effect of larger basis sets on the ab initio energies was also estimated by doing MP2/aug-cc-pVnZ/MP2/aug-cc-pVTZ ($n = Q, 5$)

calculations [47–51]. To extrapolate our results toward the complete basis set (CBS) limit and, thereby, remove basis set truncation errors, we used the Schwarz's extrapolation formula for correlation energy:

$$E_n = E_{\text{CBS}} + An^{-3}$$

where n is the cardinal number of the basis set and E_{CBS} and A are fitting parameters, with E_{CBS} being the resulting estimate of the CBS limit of correlation energy. Herein, CBS extrapolations with the aug-cc-pVnZ ($n = Q, 5$) basis sets were used systematically on the MP2 correlation energies. The HF energies were not extrapolated, and the 5Z values were simply taken as the most accurate estimates of the HF limit. Then, the following “composite” formula was used to obtain a better estimate of the electronic energy:

$$E_{\text{CCSD(T)/CBS}} \approx E_{\text{MP2/CBS}} + (E_{\text{CCSD(T)/aug-cc-pVTZ}} - E_{\text{MP2/aug-cc-pVTZ}})$$

The frozen core approximation was used in all the correlated ab initio calculations. B3LYP and MP2 calculations were done using the Gaussian 03 [53] and TURBOMOLE [54] packages, respectively, while the MOLPRO code [55] was used for the CCSD(T) computations [56]. The MP2 calculations were performed in the framework of the “resolution-of-the-identity” approximation (RI-MP2) using the appropriate auxiliary basis set.

2.2 Solvent effects and calculation of equilibrium constants

To take into account condensed-phase effects, we used a Self-Consistent-Reaction-Field (SCRf) model proposed for quantum mechanical computations on solvated molecules [57, 58]. The solvent is represented by a dielectric continuum characterized by its relative static dielectric permittivity ϵ . The solute, which is placed in a cavity created in the continuum after spending some cavitation energy, polarizes the continuum, which in turn creates an electric field inside the cavity. This interaction can be taken into account using quantum chemical methods by minimizing the electronic energy of the solute plus the Gibbs energy change corresponding to the solvation process [59]. Among the different approaches that can be followed to calculate the electrostatic potential created by the polarized continuum in the cavity, we employed the Poisson-Boltzmann (PB) model as implemented in the JAGUAR program [60]. ΔG_{solv} values were evaluated through geometry reoptimizations of all the species in solution at the PB-B3LYP/LACVP*+ [61, 62] level, excepting H⁺ and H₂O (see below). A relative permittivity of 80.37 was employed to simulate water as the solvent used in the experimental

work. In these calculations, we used the LACVP*+ basis, which comprises the 6–31+G* basis set for non-metal atoms and the Los Alamos effective core potentials for palladium, as larger basis sets including diffuse and polarization functions hardly change the aqueous solvation effects [63].

For all the species, Gibbs energies in solution (G_{solution}) were computed by adding the Gibbs energies of solvation (ΔG_{solv}) to Gibbs energies in the gas phase (G_{gas}). The G_{gas} values were obtained by combining the B3LYP/aug-cc-pVTZ electronic energies with the gas-phase thermal corrections evaluated at the B3LYP/aug-cc-pVTZ(cc-pVTZ-PP for Pd) level (for the test calculations on small systems) or the B3LYP/aug-cc-pVDZ(cc-pVDZ-PP for Pd) [47–51] level (for the QM cluster models of the Pd–peptide complexes, see below). Thermodynamic magnitudes were computed within the ideal gas, rigid rotor, and harmonic oscillator approximations at a pressure of 1 atm and a temperature of 298.15 K. To obtain G_{solution} values at the standard state of 1 M, it must be taken into account that the translational entropy for each species is smaller by $6.4 \text{ cal mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ than the entropy value obtained for the standard state of an (ideal) gas (1 atm, 298.15 K \rightarrow 0.041 M). For water, a standard concentration of 55 M was taken.

The standard free energy of a proton that is needed to compute $\text{p}K_{\text{a}}$ values was estimated by combining the gas-phase free energy of a proton ($\frac{5}{2}RT - TS_{\text{gas}} = 1.48 - 7.76 = -6.28$) kcal/mol at 298 K and 1 atm) with its solvation free energy ($\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+)$). Here, $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+)$ was treated as a parameter chosen to give the best match between calculated and experimental $\text{p}K_{\text{a}}$ values for methylamine. The selected $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+) = -266.0$ kcal/mol is in good agreement with the typical literature values [64]. On the other hand, we used the experimental solvation free energy for water ($\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_2\text{O}) = -6.3$ kcal/mol) [65] in the calculations of stability constants for Pd-complexes as we found that this value, which is 3.2 kcal/mol less negative than the PB-B3LYP/LACVP*+ one, improves the agreement between theoretical and experimental data for the small complexes.

2.3 QM calculations on the Pd-peptide cluster models

In our previous work [42], we found that (a) the central region of the peptide molecules nearby the Pd(II) ion is conformationally rigid, and (b) QM calculations on truncated models of the peptide molecules (Ace-Gly-Gly-Met-Nme or Ace-Gly-Gly-Pro-Nme) can reproduce both the structure of the first coordination shell around the Pd(II) ion and the relative stability of various coordination modes. Assuming that exchange of water by other ligands at the Pd(II) site would mainly affect the Pd–ligand bond energies, the stability of the Pd–peptide complexes is then

evaluated using again a truncated peptide model (Ace-Gly-Gly-Met-Nme).

Initial geometries for the QM cluster models were built based on the structure of the complexes studied in our previous work [42]. The augmented correlation basis sets aug-cc-pVnZ (cc-pVTZ-PP for Pd) with $n = \text{D, T}$, in conjunction with the hybrid density functional method B3LYP, were used to fully optimize all the critical structures. The structures were first optimized and their nature as energy minima on the Potential Energy Surface confirmed by analytical computations of harmonic vibrational frequencies at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Pd) level. Subsequently, the structures were reoptimized at the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) level. As the molecular geometries obtained with the double- and triple- ζ correlation consistent basis sets were quite similar, we did not carry out the computationally very costly frequency calculations using the larger basis set (aug-cc-pVTZ). For the sake of brevity, we only report the molecular geometries at the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) level.

All the quantum chemical computations at the B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Pd) theory level and only those at the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) theory level involving molecular systems other than Pep and Pd(II)–Pep complexes were carried out with the Gaussian 03 series of program [53]. To perform the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) calculations on the Pd–peptide complexes, we employed the TURBO-MOLE V5.9 code [54] selecting the B3LYP version equivalent to that implemented in Gaussian 03. Gibbs free energies in the gas phase and in solution were computed using the prescriptions above described (i.e., all the structures were reoptimized in solution at the PB-B3LYP/LACVP*+ level).

3 Results and discussion

3.1 Validation computations

Before presenting and discussing the obtained results for the Pd-peptide models, we corroborate the adequacy of the B3LYP/aug-cc-pVTZ(cc-pVTZ-PP for Pd) level for computing their molecular geometry and electronic energy by performing ab initio benchmarking calculations based on MP2/aug-cc-pVTZ(cc-pVTZ-PP for Pd) geometry optimizations followed by single-point calculations at the CCSD(T)/aug-cc-pVTZ(cc-pVTZ-PP for Pd) and MP2/aug-cc-pVnZ(cc-pVXZ-PP for Pd) with $n = \text{Q, 5}$ levels of theory. To accomplish this task, we selected a series of proton dissociation and ligand exchange processes on small molecules with the aim of ranging over most of the

Table 1 Electronic reaction energies (in kcal/mol) obtained with different quantum chemical computational protocols

Reaction	B3LYP/ aug-cc- pVTZ ^a	MP2/aug- cc-pVTZ ^a	MP2/aug- cc-pVQZ ^b	MP2/aug- cc-pV5Z ^b	MP2/ CBS ^{b,c}	CCSD(T)/ aug-cc- pVTZ ^b	Composite energy ^d
Proton dissociation							
CH ₃ CONH ₂ → CH ₃ CONH + H ⁺	369.9	366.8	367.0	367.0	366.9	369.1	368.9
CH ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺ → CH ₃ CH ₂ NH ₂ + H ⁺	226.2	225.0	224.9	224.8	224.7	226.5	226.2
NH ₄ ⁺ → NH ₃ + H ⁺	211.1	210.6	210.6	210.5	210.4	211.8	211.6
[Pd(H ₂ O) ₄] ²⁺ → [Pd(H ₂ O) ₃ (OH)] ⁺ + H ⁺	126.0	122.5	122.0	121.7	121.1	125.5	124.5
Ligand exchange							
[Pd(H ₂ O) ₄] ²⁺ + NH ₃ → [Pd(H ₂ O) ₃ (NH ₃)] ²⁺ + H ₂ O	-24.8	-28.9	-29.0	-28.9	-28.8	-26.5	-26.3
[Pd(H ₂ O) ₄] ²⁺ + Cl → [Pd(H ₂ O) ₃ (Cl)] ⁺ + H ₂ O	-227.7	-231.7	-233.5	-234.4	-235.2	-229.8	-233.3
[Pd(H ₂ O) ₄] ²⁺ + 2Cl → <i>trans</i> - [Pd(H ₂ O) ₂ (Cl) ₂] + H ₂ O	-357.3	-364.6	-367.6	-369.2	-370.6	-360.4	-366.4
[Pd(H ₂ O) ₄] ²⁺ + 4Cl → [Pd(Cl) ₄] ²⁻ + 4H ₂ O	-340.4	-350.6	-356.2	-358.9	-361.5	-342.6	-353.6

^a Using the cc-pVTZ-PP basis set for Pd^b Single-point calculations on the MP2/aug-cc-pVTZ geometries^c Obtained from CBS extrapolation of the VQZ and V5Z energies and using the HF/aug-cc-pV5Z energies^d $E_{\text{MP2/CBS}} + (E_{\text{CCSD(T)/aug-cc-pVTZ}} - E_{\text{MP2/aug-cc-pVTZ}})$

chemical features involved in the larger Pd-peptide complexes.

In general, the MP2 and B3LYP molecular geometries of the test compounds are very similar to each other. Thus, the MP2 computed bond lengths and bond angles of the structures involved in the gas-phase acidity of acetamide, ammonia, and ethylamine differ from the B3LYP values by only (-1.0%) to (+0.4%) and (-1.0%) to (+0.2%), respectively. More significant deviations were found when comparing the B3LYP and MP2 geometries of the complexes [Pd(H₂O)₄]²⁺, [Pd(NH₃)(H₂O)₃]²⁺, [Pd(H₂O)₃(OH)]⁺, [Pd(H₂O)₃Cl]⁺, [PdCl₄]²⁻, and *trans*-[Pd(H₂O)₂Cl₂]. All the above-mentioned Pd(II)-complexes present a shortening of the metal–ligand distances ranging from (-1.9%) to (-4.3%) ongoing from B3LYP to MP2. The maximum relative deviations were found for Cl-containing complexes following the sequence: [Pd(H₂O)₃Cl]⁺ < *trans*-[Pd(H₂O)₂Cl₂] < [PdCl₄]²⁻. The discrepancies between the MP2 and B3LYP bond angles were only significant for the complexes [Pd(NH₃)(H₂O)₃]²⁺ and *trans*-[Pd(H₂O)₂Cl₂], which are in the range (-5.7%) to (+5.7%). In addition to this, it maybe also interesting to note that both the B3LYP (2.041 Å) and MP2 (1.983 Å) Pd–OH₂ bond distances at [Pd(H₂O)₄]²⁺ compare well with the maximum of the Pd–O radial distribution function at 2.04 Å obtained from recent molecular dynamics (MD) simulations for aqueous solutions of Pd(II) [66]. This and other MD studies have also reported that the first solvation shell of the Pd(II)-aqua complex presents four water molecules in a square-planar conformation confirming the reasonable adequacy of considering four water ligands in our computations [66–68].

Table 1 shows the electronic reaction energy at different levels of theory for proton release from the following acids: CH₃CONH₂, NH₄⁺, CH₃CH₂NH₃⁺ and [Pd(H₂O)₄]²⁺. For the extremely weak acid (acetamide) and the stronger acids, ammonium and methylammonium, the B3LYP/aug-cc-pVTZ energies closely match the best ab initio estimate provided by the composite CCSD(T)/aug-cc-pVTZ and MP2/CBS energies, the energy differences being lower than 0.5 kcal/mol. The gas-phase acidity of the [Pd(H₂O)₄]²⁺ cation is slightly less accentuated at the B3LYP/aug-cc-pVTZ, but the difference between the B3LYP and ab initio energies is also quite low, 1.5 kcal/mol. We also computed the electronic reaction energy of ligand replacement at [Pd(H₂O)₄]²⁺ leading to the mono-amin-, monochloro-, dichloro- and tetrachloro-Pd(II) complexes. In this case, we find that the discrepancy between the B3LYP and the composite ab initio reaction energies varies between 1.5 and 13.2 kcal/mol, the highest deviations corresponding to the processes involving chloride ions. These results clearly indicate that the energetics of the metal–ligand bonds is more sensitive to the correlation method and basis set effects than the deprotonation energies, particularly in the case of the H₂O → Cl⁻ exchange processes. Overall, we conclude that the B3LYP reaction energies for deprotonation and formation of [Pd(NH₃)(H₂O)₃]²⁺ do not deviate significantly from the CCSD(T) and composite ones, while the relative stability of the Pd–chloride bonds tends to be underestimated by a few kcal/mol.

In addition to reliable free energies in the gas phase, the calculation of pK_a's and stability constants of metal complexes also demands accurate solvation energies for

Table 2 B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) electronic energies (ΔE) and thermal Gibbs energy corrections ($\Delta G_{\text{therm}}^{\text{corr}}$), PB-B3LYP/LACVP*+ Gibbs energies of solvation ($\Delta \Delta G_{\text{solv}}^{\text{c}}$), and Gibbs energy in solution ($\Delta G_{\text{solution}}^{\text{d}}$) referred to the corresponding reactants

Reaction	ΔE	$\Delta G_{\text{therm}}^{\text{corr}}$ ^{a, b}	$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^{\text{c}}$	$\Delta G_{\text{solution}}^{\text{d}}$	$\text{p}K_{\text{a}}$ (calc)	$\text{p}K_{\text{a}}$ (exp)
Proton dissociation						
$\text{CH}_3\text{CONH}_2 \rightarrow \text{CH}_3\text{CONH} + \text{H}^+$	369.8	-11.4	-333.6	24.7	18.1	17.0 [69]
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_2 + \text{H}^+$	226.2	-13.7	-198.1	14.5	10.6	10.7 [70]
$\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{NH}_3 + \text{H}^+$	211.2	-14.8	-183.5	12.9	9.4	9.3 [70]
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} \rightarrow [\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})]^+ + \text{H}^+$	126.0	-12.2	-109.0	4.9	3.6	3.0 [71]
					$\log \beta_n$ (calc)	$\log \beta_n$ (exp)
Ligand exchange						
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + \text{NH}_3 \rightarrow [\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NH}_3)]^{2+} + \text{H}_2\text{O}$	-24.8	1.3	9.6	-14.0	10.2	9.7 [72]
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + \text{Cl}^- \rightarrow [\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{Cl})]^+ + \text{H}_2\text{O}$	-227.7	-2.0	224.3	-5.4	3.9	6.1 [73]
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + 2\text{Cl}^- \rightarrow \text{trans-}[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Cl})_2] + \text{H}_2\text{O}$	-357.3	-3.1	348.0	-12.4	9.1	10.7 [73]
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + 4\text{Cl}^- \rightarrow [\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-} + 4\text{H}_2\text{O}$	-340.4	-6.0	328.3	-18.1	13.3	15.7 [73]

All values are in kcal/mol. The computed and experimental $\text{p}K$ values at 25 °C are also indicated

^a The correction due to the standard state concentration (1 M for all the species except 55 M for H_2O) is included

^b Using $G_{\text{therm}}(\text{H}^+) = 5/2RT - TS_{\text{gas}} = -6.28$ cal/(K mol)

^c Using $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_2\text{O}) = -6.3$ kcal/mol (exp); $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+) = -266.0$ kcal/mol

^d $\Delta G_{\text{solution}} = \Delta E + \Delta G_{\text{therm}}^{\text{corr}} + \Delta \Delta G_{\text{solv}}$

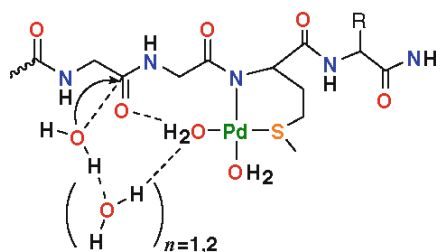
the different species involved. Hence, after having calibrated the electronic B3LYP/aug-cc-pVTZ energies, it is equally important to assess the performance of the Gibbs solvation energies for computing equilibrium constants. To this end, we evaluated the free energies and the equilibrium constant in aqueous solution for the deprotonation and ligand exchange reactions above considered, and for which experimental data are available (see Table 2). As mentioned in the Computational Details, we employed the PB-B3LYP/LACVP*+ level of theory to compute the solvation energies, excepting those of H^+ and bulk H_2O , which were chosen to give the best agreement with experimental data. Thus, by adjusting $\Delta G_{\text{solvation}}(\text{H}^+)$ to -266.0 kcal/mol, the computed $\text{p}K_{\text{a}}$'s for CH_3CONH_2 , NH_4^+ , CH_3NH_3^+ and $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ are all within ~ 1 $\text{p}K$ unit from the experimental ones (see Table 2). Therefore, we believe that this degree of agreement is quite remarkable considering the diverse nature and acid strength of these molecules (note also that in these calculations the gas-phase Gibbs energy is obtained at the B3LYP/aug-cc-pVTZ level). We note in passing that the geometry relaxation effects accounted for by the PB-B3LYP/LACVP*+ solvation energies are relatively important for obtaining reliable $\text{p}K_{\text{a}}$ predictions for the species studied in this work. For example, the computed $\text{p}K_{\text{a}}$ values for $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ are 0.90 (single-point calculations on the gas-phase geometries) and 3.59 (solvation energies derived from the fully relaxed structures in solution), the experimental $\text{p}K_{\text{a}}$ value being 3.0 (this effect can be traced back to a slightly loss of planarity

upon solvation of the coordination polyhedra in the $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{OH})]^+$ complex).

For the $[\text{Pd}(\text{L})_i(\text{H}_2\text{O})_{4-i}]$ complexes with $\text{L} = \text{NH}_3$, Cl^- , their stability constants are expressed in the form of cumulative constants ($\log \beta_n$) (see Table 2). The combination of the B3LYP/aug-cc-pVTZ electronic energies with the PB-B3LYP/LACVP*+ solvation energies gives a quite reasonable value for the $\log \beta_1(\text{NH}_3)$ constant, 10.2, which is only 0.5 log units above the experimental value. For the Pd-chloro complexes, the resulting $\log \beta$ constants are about 2 units below the experimental ones, what is not entirely unexpected given that the B3LYP/aug-cc-pVTZ reaction energies deviate from the ab initio values by 2–13 kcal/mol although it also seems that the $\log \beta$ calculations for Cl^- ligands benefit from a partial cancellation of errors. With all these results in mind, we note that our computational protocol based on the B3LYP method would be more adequate to determine the relative stability of the complexes $[\text{Pd}(\text{L})(\text{peptide})]$ ($\text{L} = \text{H}_2\text{O}$, en, NH_3) than those including $\text{L} = \text{Cl}^-$.

3.2 Pd-peptide cluster models

As mentioned in the Introduction, our previous calculations have revealed that $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ can promote hydrolysis of the Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly-Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala peptide through an external attack of a water molecule to the scissile Gly-Gly peptide bond in *trans* conformation (see Scheme 2) [42]. To analyze the changes in the stability of the hydrolytically active Pd-peptide complex upon ligand



Scheme 2 Hydrolytically active Pd(II) complex

exchange processes, we investigate the effect of ligands en, Cl^- , and NH_3 on a closely related model complex, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, where Pep stands for Ace-Gly-Gly-Met-Nme. By using this model for representing the peptide molecule, a relatively high QM level of theory can be employed to compute only *relative* stability constants among Pd–peptide complexes. Thus, truncation effects and neglect of the conformational freedom of the peptide molecule prevent us from computing absolute binding energies for the formation the Pd–Pep complexes.

We studied the energy change corresponding to several reactive processes that can be envisaged when the Pd-bound water molecules at the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ and $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ complexes, are substituted by en, NH_3 and Cl^- . For these processes to occur, an acidic environment is assumed in order to match more closely the experimental conditions. This means that the en and NH_3 ligands should be considered to be in their protonated forms as enH_2^{2+} and NH_4^+ , respectively, when they are not bound to the Pd(II) ion. The chemical equations and the computed energy data are summarized in Table 3 while Fig. 1 displays the optimized geometries of the Pd-bound peptide complexes at the B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) level of theory. Unless otherwise stated, we will discuss in the text the Gibbs energies in solution.

3.2.1 Influence of ethylenediamine ligand

The chelate effect associated to the bidentate en ligand is well reproduced by our calculations. Thus, the *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ complex is predicted to be 11.2 kcal/mol more stable than $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. This free energy difference assumes a 1 M standard concentration of H^+ in aqueous solution, so that water replacement by en takes place with the release of two H^+ from the doubly protonated enH_2^{2+} species. In Fig. 1, we see that the equilibrium geometry of the corresponding complexes in the presence of the Pep ligand, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ and $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$, is quite similar in terms of the Pep-moiety conformation and the intramolecular H-bonds between the Pd–water/amino groups and the backbone carbonyl group. We note in

passing that this structural similarity gives support to the use of these QM cluster models for estimating the relative stability of the Pd–peptide complexes. Interestingly, the computed free energies indicate that water replacement by en stabilizes the Pd–Pep complex by 3.1 kcal/mol, that is, the presence of the Pep ligand diminishes the chelate effect of the en ligand in such a way that the resulting energy difference could be small enough for establishing an equilibrium between the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ and $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ complexes.

3.2.2 Influence of ammonia ligands

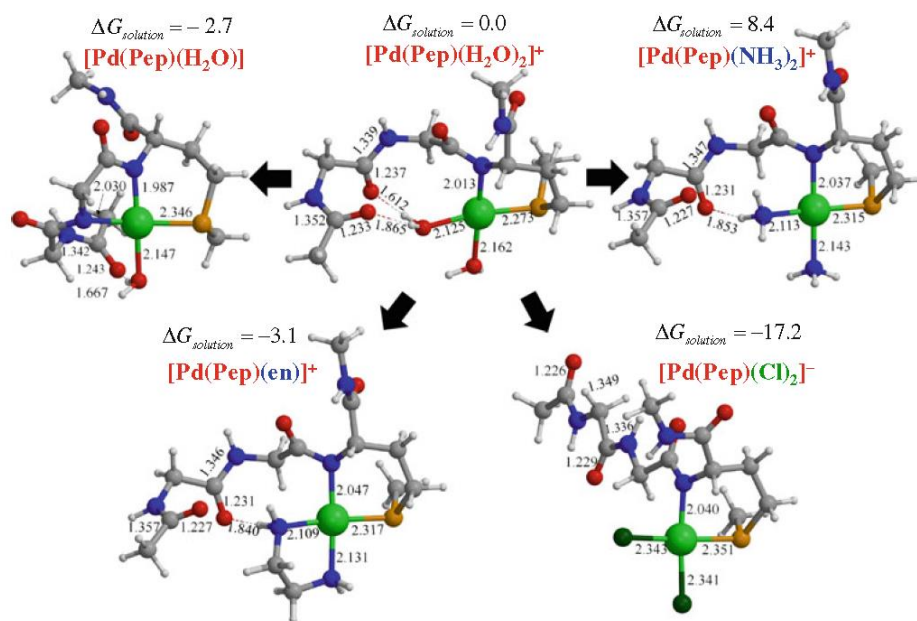
According to our calculations in acid aqueous solution, the predicted stability of the Pd–ammonia complexes with respect to $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ is rather low in consonance with expectation. For example, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ is slightly more stable than the Pd(II)-aqua complex by 0.9 kcal/mol. Moreover, when the experimentally used $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ is taken into account in the calculations, the stability is reversed by 7.1 kcal/mol (see Table 3). From a structural point of view, ammonia and water ligands result in very similar $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{L})_2]^+$ complexes (see Fig. 1), but $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^+$ turns out to be 8.4 kcal/mol less stable than the hydrolytically active species $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$.

3.2.3 Influence of chloride ligands

According to our results and taking as reference the $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ species, the replacement of two and four water ligands by Cl^- ions largely stabilizes the Pd-complex by 10.7 and 18.1 kcal/mol, respectively. Similarly, when comparing the relative stability of the Pd(II) complexes coordinated to the Pep fragment, the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ complex is much more stable than the precursor water complex by 17.2 kcal/mol. These figures can be understood in terms of the larger strength of the metal–ligand bonds formed between the Pd(II) and Cl^- ions. However, they should be taken with caution, particularly for the Pd-peptide structures. First, our validation calculations suggest that the quality of the relative stability calculations involving chloro-complexes would be lower than those for the other ligands. Secondly, the use of a tripeptide model instead of the full decapeptide can result in larger truncation effects in the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ complexes. In effect, as seen in Fig. 1, the optimized $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ structure exhibits a more extended conformation, which deviates significantly from the hairpin shape of $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ and $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^+$. This change is due to the location of a global negative charge around the Pd(II) ion and the inability of the Pd-bound Cl^- ions to establish intramolecular hydrogen bond interactions. Hence, the use of a more realistic model for $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ through the

Table 3 B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) electronic energies (ΔE), B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Pd) thermal Gibbs energy corrections ($\Delta G_{\text{therm}}^{\text{corr}}$), PB-B3LYP/LACVP*+ Gibbs energiesof solvation ($\Delta\Delta G_{\text{solv}}$), and Gibbs energies in solution ($\Delta G_{\text{solution}}$) referred to the corresponding reactants in kcal/mol

Reaction		ΔE	$\Delta G_{\text{therm}}^{\text{corr}}$ ^a	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}$ ^b	$\Delta G_{\text{solution}}$
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + 2\text{NH}_4^+ \rightarrow \text{cis-}[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+$	(1)	373.2	-25.3	-348.9	-0.9
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + 4\text{NH}_4^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+} + 4\text{H}_2\text{O} + 4\text{H}^+$	(2)	759.6	-49.6	-703.0	7.1
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+ + 2\text{NH}_4^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^+ + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+$	(3)	404.9	-26.1	-370.4	8.4
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + \text{enH}_2^{2+} \rightarrow \text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+} + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+$	(4)	295.3	-27.0	-279.5	-11.3
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+ + \text{enH}_2^{2+} \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+ + 2\text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+$	(5)	333.4	-27.9	-308.7	-3.1
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + 2\text{Cl}^- \rightarrow \text{cis-}[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{Cl})_2] + 2\text{H}_2\text{O}$	(6)	-356.2	-2.3	347.8	-10.7
$[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+} + 4\text{Cl}^- \rightarrow [\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-} + 4\text{H}_2\text{O}$	(7)	-340.4	-6.0	328.3	-18.1
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+ + 2\text{Cl}^- \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^+ + 2\text{H}_2\text{O}$	(8)	-147.5	-7.2	137.5	-17.2
$[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})] + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$	(9)	248.4	-18.6	-232.5	-2.7

^a The correction due to the standard state concentration (1 M for all the species except 55 M for H_2O) is included. $G_{\text{therm}}(\text{H}^+) = -6.28$ cal/(k mol)^b Using $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_2\text{O}) = -6.3$ kcal/mol (exp); $\Delta G_{\text{solv}}(\text{H}^+) = -266.0$ kcal/mol**Fig. 1** B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) optimized geometries of the complexes Pd-Pep complexes of Pd(II) ion investigated in this work. Relative Gibbs energies in solution are also indicated. Distances are given in Å and energies in kcal/mol

inclusion in the QM calculations of water molecules and more peptide residues could modify our theoretical findings on the influence of the chloride ligands.

3.2.4 Deprotonation of $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$

We also calculated the free energy for the deprotonation of one amide group of the hydrolytically active complex $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ with simultaneous release of a Pd-bound water molecule, leading thus to a $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})]$ complex in which the Pd ion is bound to two N and one S donor

atoms of the peptide plus the remaining water molecule (see Fig. 1). The resulting structure is a model of complex **3** in Scheme 1, so that the computed change in the standard free energy in solution, which amounts to -2.7 kcal/mol, can give some indication about the stability of the reactive complex **2** with respect to the acidity of the solution.

3.2.5 Implications for peptide hydrolysis

The mechanistic proposal that the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ complex is the hydrolytically active species regardless the

identity of the ligands initially bound to the Pd(II) cation at the reactant state is supported by various experimental evidences: the coincidental order of magnitude of the rate determining constants measured for the $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$ complexes, the fact that all of them present the same regioselectivity toward peptide hydrolysis, and the pH kinetic effects showing that the rate of the reaction increases with acidity [28]. Although the Pd(II)-assisted peptide hydrolysis processes have practical rates at 20–40 °C, they are not extremely fast and, therefore, it can be reasonably expected that pseudo-equilibrium processes among different Pd(II)-complexes with various ligands including the reactive complex, $[\text{Pd}(\text{pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, could affect the rate of the reaction and modulate the value of the apparent first-order kinetic constant on the peptide concentration. In this mechanistic scenario, the calculations reported in this work provide new insight by showing that the different experimental reaction rate of peptide hydrolytic cleavage promoted by the complexes $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ (0.24 h⁻¹), $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ (0.25 h⁻¹), $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (0.14 h⁻¹), and $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$ (0.13 h⁻¹) [28] can be correlated with the relative stability of the complexes $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^+$, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$, and $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ compared to $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ and other related ligand exchange processes (see Table 3). Particularly, our calculations help understanding qualitatively why complexes in which Pd(II) ion carries labile ligands, $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, are more reactive than those containing an anionic ligand, $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$, or a bidentate ligand, $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$.

In the case of $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, our results indicate that this complex would not be stable at the low pHs required for the reaction to occur, and the predicted free energy of other species like $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ would be close to that of $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$. This means that, starting from $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$, peptide binding to the Pd(II) ion could form directly the reactive aqua-complex, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$. Moreover, we found that the equivalent ammonia complex, $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ is much less stable. Hence, we conclude that ammonia behaves as a more labile ligand than water, regardless of the presence or not of the Pd-bound peptide molecule, explaining thus the practically identical reaction rate of $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$.

A more complex behavior can be expected in the case of the ethylenediamine Pd(II) complex because our calculations point out that the ligand chelate effect is still present at low pH values. Thus, it is not probable that water molecules can displace the en ligand before peptide binding takes place. Alternatively, we predict that the peptide molecule binds first to $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, forming thus the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{en})]^+$ complex which, in turn, could be in equilibrium with the reactive $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ complex as the latter one is only about 3 kcal/mol less stable in

terms of standard free energy. In this way, the hydrolytic delay experimentally observed can be attributed to a slow displacement of the bidentate en ligand by two water molecules instead of by the N and S donor atoms in peptide as experimentally suggested [28].

As indicated before, the first-order rate constant for the $\text{cis-}[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{Cl})_4]^{2-}$ complexes reacting with the peptide molecules is nearly identical (0.14 and 0.13 h⁻¹) [28]. Our calculations show again that $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ is more stable than $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$, what is in qualitative agreement with the observed kinetic effect for the Cl⁻ ligands. However, the calculated $\Delta G_{\text{solution}}$ value, -17.2 kcal/mol favoring $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$, is clearly too large in absolute value for explaining the similar rate constants experimentally reported for the en and Cl⁻ ligands. As previously noticed, two computational facts can justify this discrepancy: a poorer theoretical description of the Pd–Cl bond energies and larger truncation effects due to the use of a cluster model in our QM calculations. We believe that truncation effects play a more important role since the stability constants of the small $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]$ and $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ complexes are actually underestimated according to our benchmarking calculations (see Table 2). Nevertheless, the possibility that the peptide hydrolysis reaction could also take place at the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{Cl})_2]^-$ complex through the attack of an external water molecule cannot be ruled out.

The rate constant for the regioselective peptide hydrolysis induced by the Pd(II) complexes increases with acidity. On the basis of NMR experiments, it has been demonstrated that at pH 2.3 the only Pd(II)–peptide complexes are **2** and **3** (see Scheme 1). Our calculations show again a reasonable agreement with these experimental observations because the standard free energy change for the $[\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})_2]^+ \rightarrow [\text{Pd}(\text{Pep})(\text{H}_2\text{O})] + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+$ reaction is not large, -2.7 kcal/mol, and thereby an acid–base equilibrium between the two Pd(II) complexes representing **2** and **3** can be expected: the lower pH, the larger concentration of **2**.

4 Summary and conclusions

In this work, we present benchmark ab initio calculations on small Pd(II) complexes that together with a careful comparison with experimental data (pK_a and stability constants) allow us to propose the combination of the B3LYP/aug-cc-pVTZ level of theory with the PB-B3LYP/LACVP*+ solvation energies in order to estimate reliable free energies in solution for Pd–peptide complexes with different ligands: H₂O, NH₃, en and Cl⁻. This computational protocol, which could be useful to analyze other problems related with the relative stability of metal–

peptide complexes, allow us to study the ligand effects on the kinetics of cleavage of Ace-Ala-Lys-Tyr-Gly-Gly-Met-Ala-Ala-Arg-Ala promoted by different Pd(II) complexes. Thus, our calculations confirm that complexes in which the Pd(II) ion carries labile ligands such as $[\text{Pd}(\text{H}_2\text{O})_4]^{2+}$ and $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ would be more effective than those containing a bidentate ligand, such as *cis*- $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, or anionic ligands, such as $[\text{PdCl}_4]^{2-}$, as promoters of the cleavage. Besides, we propose a more detailed explanation of the experimental facts on the basis of the computed relative stability of the various Pd–peptide complexes with respect to the hydrolytically active complex $[\text{Pd}(\text{peptide})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ and on the assumption of an initial formation of the respective peptide-bound complexes, which subsequently evolve to give $[\text{Pd}(\text{peptide})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$. The greater or lower labile character of the ligands en, Cl^- , and NH_3 compared to H_2O coordinated to Pd seems to control the relative stability of the Pd–peptide complexes investigated in this work and, as a consequence, the global rate constant of peptide cleavage.

Acknowledgments The authors thank financial support from the Ministerio de Ciencia e Innovación of Spain via project CTQ2007-63266.

References

- Beynon R, Bond JS (2001) Proteolytic enzymes. Oxford University, New York
- Colland F, Fujita N, Ishihama A, Kolb A (2002) Genes Cells 7:233
- Heyduk T, Baichoo N, Heyduk E (2001) Metal Ions Biol Syst 38:255
- Hubbard S, Beynon RJ (2001) Proteolysis of native proteins as structural probe. Oxford University, New York
- Loizos N (2004) Method Mol Biol 261:199
- Thomas JJ, Bakhtiar R, Siuzdak G (2000) Acc Chem Res 33:179
- Chae PS, Kim M-S, Jeung C-S, Lee SD, Park H, Lee S, Suh J (2005) J Am Chem Soc 127:2396
- Grant KB, Kassai M (2006) Curr Org Chem 10:1035
- Jeon JW, Son SJ, Yoo CE, Hong IS, Suh J (2003) Bioorg Med Chem 11:2901
- Kassai M, Ravi RG, Shealy SJ, Grant KB (2004) Inorg Chem 43:6130
- Allen G (2001) Metal Ions Biol Syst 38:197
- Buckingham DA, Clark CR (2001) Metal Ions Biol Syst 38:43
- Datwyler SA, Meares CF (2001) Metal Ions Biol Syst 38:213
- Erxleben A (2005) Inorg Chem 44:1082
- Milovic NM, Kostic NM (2003) J Am Chem Soc 125:781
- Takarada T, Yashiro M, Komiyama M (2000) Chem Eur J 6:3906
- Ghaim JB, Greiner DP, Meares CF, Gennis RB (1995) Biochemistry 34:11311
- Miyake R, Owens JT, Xu D, Jackson WM, Meares CF (1999) J Am Chem Soc 121:7453
- Dutca LM, Ko KS, Pohl N, Kostic NM (2005) Inorg Chem 44:5141
- Johnson TW, Kostic NM (2004) J Serb Chem Soc 69:887
- Johnson TW, Kostic NM (2006) J Serb Chem Soc 69:887
- Kaminskaia NV, Kostic NM (2001) Inorg Chem 40:2368
- Milinkovic SU, Parac TN, Djuran MI, Kostic NM (1997) J Chem Soc Dalton Trans 2771
- Milovic NM, Badjic JD, Kostic NM (2004) J Am Chem Soc 126:696
- Milovic NM, Dutca LM, Kostic NM (2003) Inorg Chem 42:4036
- Milovic NM, Dutca LM, Kostic NM (2003) Chem Eur J 9:5097
- Milovic NM, Kostic NM (2001) Metal Ions Biol Syst 38:145
- Milovic NM, Kostic NM (2002) J Am Chem Soc 124:4759
- Milovic NM, Kostic NM (2002) Inorg Chem 41:7053
- Parac TN, Kostic NM (1996) J Am Chem Soc 118:51
- Parac TN, Kostic NM (1996) J Am Chem Soc 118:5946
- Parac TN, Kostic NM (1998) Inorg Chem 37:2141
- Parac TN, Ullmann GM, Kostic NM (1999) J Am Chem Soc 121:3127
- Stoffregen SA, Griffin AKK, Kostic NM (2005) Inorg Chem 44:8899
- Sun XJ, Zhang L, Zhang Y, Yang GS, Guo ZJ, Zhu L (2003) New J Chem 27:818
- Yang G, Miao R, Li Y, Hong J, Zhao C, Guo Z, Zhu L (2005) J Chem Soc Dalton Trans 1613
- Zhu L, Kostic NM (1992) Inorg Chem 31:3994
- Zhu L, Kostic NM (1993) J Am Chem Soc 115:4566
- Zhu L, Kostic NM (2002) Inorg Chim Acta 339:104
- Zhu L, Qin L, Parac TN, Kostic NM (1994) J Am Chem Soc 116:5218
- Zirkovic MD, Rajkovic S, Rychlewka O, Warzajtis B, Djuran MI (2007) Polyhedron 26:1541
- Yeguas V, Campomanes P, López R, Díaz N, Suárez D (2010) J Phys Chem B 114:8525–8535
- Siegbahn PEM (2003) Rev Biophys 36:91
- Becke AD (1988) Phys Rev A 38:3098
- Becke AD (1993) J Chem Phys 98:5648
- Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Phys Rev B 37:785
- Dunning TH Jr (1989) J Chem Phys 90:1007
- Kendall RA, Dunning TH Jr, Harrison RJ (1992) J Chem Phys 96:6796
- Peterson KA (2007) Annu Rep Comput Chem 3:195
- Peterson KA, Figgen D, Dolg M, Stoll H (2007) J Chem Phys 126:124101
- Woon DE, Dunning TH Jr (1993) J Chem Phys 98:1358
- Raghavachari K, Trucks GW, Pople JA, Head-Gordon M (1989) Chem Phys Lett 157:479
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Montgomery JA, Vreven JT, Kudin KN, Burant JC, Millam JM, Iyengar SS, Tomasi J, Barone V, Mennucci B, Cossi M, Scalmani G, Rega N, Petersson GA, Nakatsuji H, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Klene M, Li X, Knox JE, Hratchian HP, Cross JB, Adamo C, Jaramillo J, Gomperts R, Stratmann RE, Yazyev O, Austin AJ, Cammi R, Pomelli C, Ochterski JW, Ayala PY, Morokuma K, Voth GA, Salvador P, Dannenberg JJ, Zakrzewski VG, Dapprich S, Daniels AD, Strain MC, Farkas O, Malick DK, Rabuck AD, Raghavachari K, Foresman JB, Ortiz JV, Cui Q, Baboul AG, Clifford S, Cioslowski J, Stefanov BB, Liu G, Liashenko A, Piskorz P, Komaromi I, Martin RL, Fox DJ, Keith T, Al-Laham MA, Peng CY, Nanayakkara A, Challacombe M, Gill PMW, Johnson B, Chen W, Wong MW, Gonzalez C, Pople JA (2003) Gaussian 03, Revision A.1. Gaussian Inc., Wallingford
- Ahlrichs R, Bär M, Baron HP, Rüdiger B, Böcker S, Crawford N, Deglmann P, Ehrig M, Eichkorn K, Elliot S, Furche F, Haase F, Häser M, Horn H, Hättig C, Huber C, Huniar U, Kattannek M, Köhn A, Kölmel C, Kollwitz M, May K, Nava P, Ochsenfeld C, Öhm H, Patzelt H, Rappoport D, Rubner O, Schäfer A, Schneider U, Sierka M, Treutler O, Unterreiner B, von Arnim M, Weigend

- F, Weis P, Weiss H (2005) TURBOMOLE, version 5.9. Karlsruhe, Germany
55. Werner HJ, Knowles PJ, Lindh R, Manby FR, Schütz M, Celani P, Korona K, Rauhut G, Amos RD, Bernhardsson A, Berning A, Cooper DL, Deegan MJO, Dobbyn AJ, Eckert F, Hampel C, Hetzer G, Lloyd AW, McNicholas SJ, Meyer W, Mura ME, Nicklass A, Palmieri P, Pitzer R, Schumann U, Stoll H, Stone AJ, Tarroni R, Thorsteinsson T (2008) MOLPRO, version 2008.1, a package of ab initio programs. Cardiff, UK
56. Peterson KA, Puzzarini C (2005) *Theor Chem Acc* 114:283
57. Curutchet C, Cramer CJ, Truhlar DG, Ruiz-López MF, Rinaldi D, Orozco M, Luque FJ (2002) *J Comput Chem* 24:284
58. Tomasi J, Persico M (1994) *Chem Rev* 94:2027
59. Claverie P (1982) In: Daudel R, Pullman A, Salem L, Veillard A (eds) *Quantum theory of chemical reactions*, vol III. Reidel, Dordrecht, p 151
60. Jaguar (2004) Schrödinger, L. L. C., Portland
61. Hay PJ, Wadt WR (1985) *J Chem Phys* 82:299
62. Hehre WJ, Radom L, Pople JA, Schleyer PVR (1986) *Ab initio molecular orbital theory*. Wiley, New York
63. Takano Y, Houk KN (2005) *J Chem Theory Comput* 1:70
64. Tawa GJ, Topol IA, Burt SK, Caldwell RA, Rashin AA (1998) *J Chem Phys* 109:4852
65. Goncalves PFB (2004) *Pure Appl Chem* 76:231
66. Beret EC, Pappalardo RR, Doltsinis NL, Marx D, Sánchez-Marcos E (2008) *Chem Phys Chem* 9:237
67. Beret EC, Martínez JM, Pappalardo RR, Sánchez-Marcos E, Doltsinis NL, Marx D (2008) *J Chem Theory Comput* 4:2108
68. Martínez JM, Torrico F, Pappalardo RR, Sánchez-Marcos E (2004) *J Phys Chem B* 108:15851
69. Serjeant E, Dempsey B (1979) Ionization constants of organic acids in solution. In: IUPAC Chemical Data Series No. 23. Pergamon Press, Oxford
70. Pliego JR Jr, Riveros JM (2000) *Chem Phys Lett* 332:597
71. Shi T, Elding LI (1998) *Acta Chem Scand* 52:897
72. Martell AE, Smith RL (1989) *Critical stability constants*. Plenum Press, New York (and references therein)
73. Martell AE, Sillén LG (1968) *Stability constants of metal-ion complexes*. London

Quantum chemical calculations of stability constants: Study of ligand effects on the relative stability of Pd(II)- peptide complexes

Elkin Tílvez, Natalia Díaz, M. Isabel Menéndez, Dimas Suárez, and Ramón López*

Electronic Supplementary Material: Energy data and optimized cartesian coordinates corresponding to all the species involved in this work.

Supporting Information

Table of Contents

Table S1	S2
Table S2	S3
Table S3	S4
Table S4	S5-S13

Table S1. Electronic energies (in hartree) obtained with different quantum chemical computational protocols for small Pd(II) compounds that are relevant to the coordination environment of the Pd(II) ion in the metal-peptide complexes and also species involved in the gas-phase acidity of acetamide, ammonia, and ethylamine.

	B3LYP/VTZ ^(a)	MP2/VTZ ^(a)	MP2/VQZ ^(b)	MP2/V5Z ^(b)	HF/V5Z ^(c)	corr/VQZ	corr/V5Z	corr/CBS	MP2/CBS ^(d)	CCSD(T)/VTZ ^(e)
CH₃CONH₂	-209.307847	-208.854308	-208.914273	-208.935557	-208.079071	-0.838167	-0.856486	-0.878004	-208.957075	-208.908483
CH₃CONH⁻	-208.718562	-208.269779	-208.329392	-208.350742	-207.475281	-0.856964	-0.875461	-0.897187	-208.372469	-208.320353
NH₃	-56.588857	-56.460513	-56.477748	-56.483810	-56.224852	-0.253777	-0.258958	-0.265042	-56.489894	-56.480543
CH₃CH₂NH₃⁺	-135.595113	-135.253127	-135.293115	-135.306955	-134.685286	-0.609840	-0.621670	-0.635564	-135.320850	-135.312152
CH₃CH₂NH₂	-135.234592	-134.894540	-134.934692	-134.948675	-134.316510	-0.620130	-0.632165	-0.646301	-134.962811	-134.951280
[Pd(H₂O)₄]²⁺	-432.773838	-431.965751	-432.131562	-432.200630	-430.337262	-1.800049	-1.863368	-1.940039	-432.277301	-431.762016
[Pd(H₂O)₃(OH)]⁺	-432.573024	-431.770565	-431.937075	-432.006775	-430.106056	-1.836704	-1.900718	-1.978231	-432.084287	-431.562094
[Pd(H₂O)₃(NH₃)]²⁺	-412.936044	-412.143377	-412.303547	-412.370243	-410.525301	-1.783454	-1.844942	-1.919395	-412.444697	-411.942399
H₂O	-76.466197	-76.328970	-76.351894	-76.360205	-76.066965	-0.286246	-0.293240	-0.301455	-76.368420	-76.342326
Cl⁻	-460.310516	-459.780792	-459.802375	-459.811073	-459.576793	-0.226022	-0.234280	-0.243979	-459.820772	-459.805042
[Pd(H₂O)₃(Cl)]⁺	-816.981041	-815.786832	-815.954069	-816.025010	-814.185533	-1.773863	-1.839477	-1.918927	-816.104460	-815.590948
<i>trans</i>-[Pd(H₂O)₂(Cl)₂]	-1201.031822	-1199.450410	-1199.618391	-1199.690711	-1197.895264	-1.727800	-1.795447	-1.877359	-1199.772623	-1199.261762
[Pd(Cl)₄]²⁻	-1968.693529	-1966.331685	-1966.501087	-1966.576014	-1964.872275	-1.632055	-1.703738	-1.790537	-1966.662812	-1966.158839

^(a)Energies corresponding to the optimized geometries at the B3LYP/VTZ and MP2/VTZ levels of theory where VTZ is the basis set aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd).

^(b)MP2/VQZ and MP2/V5Z single point energy calculations on the MP2/VTZ optimized geometries where VQZ and V5Z are the basis sets aug-cc-pVQZ (cc-pVQZ-PP for Pd) and aug-cc-pV5Z (cc-pV5Z-PP for Pd), respectively. ^(c)HF energies are not extrapolated. ^(d)Obtained energies after extrapolating our MP2 results toward the complete basis set (CBS) limit using the formula $E_n = E_{CBS} + An^{-3}$. ^(e)Single-point energy calculations on the MP2/VTZ optimized geometries.

Table S2. B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) electronic energy (**E**, hartree) and thermal Gibbs energy correction (**G_{therm}**, hartree), standard state concentration (**C^o**, M), symmetry number (**σ**), correction due to the standard state concentration (**Corr**, kcal mol⁻¹), PB-B3LYP/LACVP*+ Gibbs energy of solvation (**ΔG_{solv}**, kcal mol⁻¹), and Gibbs energy in solution^(a) (**G_{solution}**, hartree) of the small Pd(II) compounds that are relevant to the coordination environment of the Pd(II) ion in the metal-peptide complexes and also species involved in the gas-phase acidity of acetamide, ammonia, and ethylamine.

	E	G_{therm}	C^o	σ	Corr	ΔG_{solv}	G_{solution}
CH₃CONH₂	-209.307847	0.044758	1.0	1	1.89	-13.3	-209.281286
CH₃CONH⁻	-208.718562	0.033530	1.0	1	1.89	-80.9	-208.810979
CH₃CH₂NH₃⁺	-135.595113	0.081623	1.0	1	1.89	-73.6	-135.627684
CH₃CH₂NH₂	-135.234592	0.066808	1.0	1	1.89	-5.7	-135.173777
NH₄⁺	-56.925348	0.032073	1.0	12	2.53	-90.2	-57.032961
NH₃	-56.588857	0.016125	1.0	3	2.18	-7.8	-56.581581
H⁺	0.0	-0.010008	1.0	1	1.89	-266.0	-0.430887
[Pd(H₂O)₄]²⁺	-432.773838	0.067446	1.0	4	2.25	-238.4	-433.082682
[Pd(H₂O)₃(OH)]⁺	-432.573024	0.055357	1.0	2	2.07	-81.3	-432.643994
[Pd(H₂O)₃(NH₃)]²⁺	-412.936044	0.078650	1.0	2	2.07	-230.2	-413.220941
H₂O	-76.466197	0.003600	55.0	2	4.45	-6.3	-76.465549
[Pd(H₂O)₃(Cl)]⁺	-816.981041	0.042217	1.0	2	2.07	-82.7	-817.067342
trans-[Pd(H₂O)₂(Cl)₂]	-1201.031822	0.018214	1.0	1	1.89	-27.6	-1201.054640
Cl⁻	-460.310516	-0.015023	1.0	2	2.07	-74.9	-460.441659
[PdCl₄]²⁻	-1968.693529	-0.032084	1.0	8	2.43	-184.7	-1969.016000

$$^{(a)}G_{\text{solution}} = E' + G_{\text{therm}} + (\text{Corr}/627.5095) + (\Delta G_{\text{solv}}/627.5095)$$

Table S3. B3LYP/aug-cc-pVDZ (cc-pVDZ-PP for Pd) electronic energy (E , hartree) and thermal Gibbs energy correction (G_{therm} , hartree), B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) electronic energy (E' , hartree), standard state concentration (C° , 1M), symmetry number (σ), thermal Gibbs energy correction including the correction due to the standard state concentration (G_{therm}^{corr} , hartree), PB-B3LYP/LACVP*+ Gibbs energy of solvation (ΔG_{solv} , kcal mol⁻¹), and Gibbs energy in solution^(a) ($G_{solution}$, hartree) of the species involved in the study of the ligand effects on the hydrolytic cleavage of the **Gly~Gly-Met** peptide sequence.^(b)

	E	G_{therm}	E'	C°	σ	G_{therm}^{corr}	ΔG_{solv}	$G_{solution}$
[Pd(H ₂ O) ₄] ²⁺	-432.682401	0.067612	-432.773772	1	4	0.071940	-238.38	-433.081709
<i>cis</i> -[Pd(NH ₃) ₂ (H ₂ O) ₂] ²⁺	-393.014480	0.094096	-393.097342	1	2	0.097769	-223.01	-393.354960
[Pd(NH ₃) ₄] ²⁺	-353.325805	0.120892	-353.399825	1	4	0.125220	-212.89	-353.613869
<i>cis</i> -[Pd(en)(H ₂ O) ₂] ²⁺	-470.442020	0.131407	-470.540655	1	2	0.135080	-211.24	-470.742207
<i>cis</i> -[Pd(H ₂ O) ₂ (Cl) ₂]	-1200.953586	0.018518	-1201.030025	1	2	0.022191	-27.83	-1201.052180
[PdCl ₄] ²⁻	-1968.633234	-0.032200	-1968.693529	1	8	-0.027218	-184.65	-1969.015005
[Pd(Pep)(H ₂ O) ₂] ⁺	-1668.494533	0.335124	-1668.804832	1	1	0.338143	-71.95	-1668.581347
[Pd(Pep)(NH ₃) ₂] ⁺	-1628.776495	0.359700	-1629.077959	1	1	0.362719	-78.10	-1628.839704
[Pd(Pep)(en)] ⁺	-1706.193104	0.396886	-1706.510942	1	1	0.399905	-73.96	-1706.228900
[Pd(Pep)(Cl) ₂] ⁻	-2436.432606	0.277516	-2436.728514	1	1	0.280535	-71.75	-2436.562314
[Pd(Pep)(H ₂ O)]	-1591.655948	0.301443	-1591.942845	1	1	0.304462	-32.10	-1591.689534
Pep	-1388.854529	0.293834	-1389.120678	1	1	0.296853	-35.22	-1388.879959
NH ₄ ⁺	-56.905630	0.031749	-56.925348	1	12	0.037114	-90.19	-57.0319581
H ₂ O	-76.444643	0.003584	-76.466197	55	2	0.011041	-6.30	-76.465195
H ⁺	0.0	-0.010008	0.0	1	1	-0.006989	-266.00	-0.430887
enH ₂ ²⁺	-191.115109	0.111274	-191.169853	1	1	0.114293	-237.92	-191.434710
Cl ⁻	-460.298181	-0.015023	-460.310516	1	1	-0.012004	-74.94	-460.441943

^(a) $G_{solution} = E' + G_{therm}^{corr} + (\Delta G_{solv}/627.5095)$

^(b)Pep = Ace-**Gly~Gly-Met**-NMe, enH₂²⁺ = diprotonated ethylenediamine

Table S4. B3LYP/aug-cc-pVTZ (cc-pVTZ-PP for Pd) optimized Cartesian coordinates of all the species studied in this work.

Acetamide				H	-2.054093	1.465600	0.796763
C	-1.353050	-0.367541	-0.034921	H	2.198451	-1.407781	0.800218
C	0.072528	0.150886	0.004675	H	1.442889	2.140058	0.803705
N	1.044343	-0.803124	-0.079184	H	-1.978233	1.563013	-0.768397
O	0.333965	1.331864	0.123622	H	-2.068786	-1.517848	-0.067832
H	0.834747	-1.780421	-0.158451	H	-0.846739	-2.354022	-0.806635
H	2.004588	-0.513637	-0.008789	H	-0.935870	-2.303462	0.849812
H	-1.446312	-1.324300	-0.548495	[Pd (H₂O)₃ (OH)]⁺			
H	-1.978632	0.373487	-0.525462	O	1.099727	1.919722	-0.145715
H	-1.713383	-0.488244	0.987985	Pd	0.014355	0.067392	-0.045445
Deprotonated acetamide				O	-1.711747	0.996077	-0.710077
C	0.072459	-0.155472	-0.001263	O	-0.999637	-1.549146	0.121102
O	-0.676751	-1.173512	0.001948	O	1.562095	-1.171383	0.542311
N	1.387137	-0.069788	-0.013648	H	1.741868	2.029343	-0.858825
H	1.722421	-1.038554	-0.020359	H	1.048588	-1.994882	0.656042
C	-0.650578	1.208927	0.010942	H	-2.469194	0.462392	-0.424393
H	0.050534	2.044545	0.008934	H	2.000971	-0.989527	1.384537
H	-1.307411	1.278945	-0.861662	H	1.471472	2.332685	0.643355
H	-1.292776	1.270948	0.894969	H	-1.876367	1.914910	-0.460234
Protonated ethylamine				H	-1.139688	-1.928760	-0.758164
C	-0.891176	-0.508860	-0.832089	[Pd (H₂O)₃ (Cl)]⁺			
H	-0.575577	-1.552628	-0.814728	Pd	-0.038305	0.177156	0.057832
H	-0.552281	-0.047206	-1.760192	O	-0.420487	2.139560	0.844490
H	-1.980096	-0.496179	-0.838728	O	-1.906779	0.064937	-0.812672
C	-0.405616	0.248124	0.385227	Cl	0.403811	-1.888074	-0.671686
H	-0.708563	1.292643	0.377353	O	1.840613	0.231066	0.890983
H	-0.731511	-0.205782	1.318294	H	0.028980	2.901142	0.456016
N	1.121991	0.257604	0.437599	H	-1.328965	2.403279	1.039418
H	1.512897	0.701175	-0.396509	H	2.322341	-0.558836	0.591734
H	1.491497	-0.694822	0.478353	H	1.854035	0.222176	1.859267
H	1.470443	0.763983	1.254133	H	-2.170397	-0.870049	-0.836683
Ethylamine				H	-1.915537	0.365878	-1.733739
C	-0.860241	-0.464592	-0.805442	trans-[Pd (H₂O)₂ (Cl)₂]			
H	-0.550004	-1.511865	-0.816440	Pd	0.000020	-0.000009	0.000049
H	-0.508548	-0.002980	-1.730857	Cl	-1.947363	0.118810	-1.239435
H	-1.952555	-0.439303	-0.813225	Cl	1.947454	-0.118779	1.239379
C	-0.294118	0.260455	0.416566	O	-0.602036	1.756559	0.882103
H	-0.644617	1.295117	0.423706	O	0.601912	-1.756560	-0.882104
H	-0.685424	-0.197140	1.328114	H	-0.492362	1.723752	1.841392
N	1.166059	0.286942	0.526046	H	-1.547519	1.823535	0.670261
H	1.571402	0.730046	-0.290782	H	1.547728	-1.823170	-0.671704
H	1.533484	-0.657652	0.550414	H	0.490662	-1.724219	-1.841229
NH₄⁺				H₂O			
H	0.000000	0.000000	-1.024066	O	-0.019860	0.000000	-0.014043
N	0.000000	0.000000	0.000000	H	0.016993	0.000000	0.947034
H	0.965499	0.000000	0.341355	H	0.898537	0.000000	-0.299656
H	-0.482750	0.836147	0.341355	[Pd (H₂O)₄]²⁺			
H	-0.482750	-0.836147	0.341355	Pd	0.000037	0.000037	0.018679
NH₃				O	1.446508	1.439016	-0.052020
N	0.000000	0.000000	-0.112021	H	2.230346	1.271019	-0.602594
H	0.941889	0.000000	0.261381	O	1.438845	-1.446547	-0.052575
H	-0.470945	0.815700	0.261381	H	1.268577	-2.232171	-0.599911
H	-0.470945	-0.815700	0.261381	O	-1.446466	-1.439204	-0.046543
[Pd (H₂O)₃ (NH₃)]²⁺				H	-2.231379	-1.272040	-0.595857
O	0.964206	1.871544	-0.006746	O	-1.439113	1.446622	-0.046150
Pd	0.010569	-0.005546	0.003101	H	-1.872736	1.741304	0.772148
N	-1.070495	-1.752220	-0.005781	H	1.876723	-1.740204	0.763832
O	1.870336	-0.948531	0.001585	H	1.742498	1.874770	0.764669
O	-1.838229	0.954842	-0.011905	H	-1.741128	-1.872751	0.771812
H	1.561731	2.065090	-0.757462	H	-1.272318	2.231406	-0.595743
H	2.182836	-1.444934	-0.780841	cis-[Pd (NH₃)₂ (H₂O)₂]²⁺			
				Pd	-0.005512	-0.007936	-0.008891

H	0.4697504	-0.8390780	1.8851979	O	-3.3688965	2.5258481	0.8382392
C	-0.3707996	0.8269967	0.7031355	N	-2.9609755	3.0918202	-1.3223271
O	-0.1287782	1.9766406	0.3534762	H	-2.3979336	2.8377909	-2.1155542
N	-1.3735631	0.0484774	0.2099041	C	-3.2388825	4.5084160	-1.1292645
C	-2.3703000	0.7044327	-0.6512577	H	-2.4003013	5.0194592	-0.6525950
H	-2.0362002	0.7126665	-1.6952036	H	-4.1127745	4.6175865	-0.4932917
C	-3.7661487	0.0546162	-0.5524206	H	-3.4392038	4.9653572	-2.0954951
H	-4.1673212	0.3021300	0.4291608	Pd	-0.9141213	-1.6686527	0.0128834
H	-4.4117175	0.5626103	-1.2738346	N	1.0240159	-1.1420671	-0.6296499
C	-3.9292270	-1.4338586	-0.8101909	C	1.6001466	-2.2749950	-1.3936318
H	-4.9772456	-1.7172284	-0.7129734	C	1.3110888	-3.5475504	-0.6249711
H	-3.5943167	-1.7377165	-1.8017391	H	1.6639467	-4.4280278	-1.1620185
S	-2.9995040	-2.5360308	0.3263116	H	1.8054336	-3.5180487	0.3448245
C	-3.4360605	-1.9037563	1.9771031	N	-0.1614211	-3.6233839	-0.3765125
H	-2.9362859	-2.5483073	2.6953940	H	-0.6353889	-3.9862683	-1.1990147
H	-3.1054279	-0.8768157	2.0891289	H	-0.3635824	-4.2769269	0.3735231
H	-4.5133686	-1.9907080	2.0992690	H	1.6116947	-0.9871190	0.2035148
C	-2.6438956	2.1660515	-0.1857545	H	1.1033705	-0.2835013	-1.1683831
O	-3.0637614	2.3791925	0.9373035	H	2.6723365	-2.1338090	-1.5294085
N	-2.5384323	3.1117298	-1.1463233	H	1.1380028	-2.3056256	-2.3805667
H	-1.9748560	2.8904570	-1.9489442				
C	-2.7197887	4.5214600	-0.8279240	[Pd (Pep) (Cl) ₂] ⁻			
H	-1.8632338	4.9208213	-0.2816411	H	7.8101287	-2.0256110	0.5771523
H	-3.6053081	4.6368278	-0.2094287	C	7.2826495	-1.8196570	-0.3538968
H	-2.8521458	5.0790810	-1.7519480	H	6.8375411	-2.7418344	-0.7248366
Pd	-0.8535197	-1.8709945	-0.2321169	H	8.0167873	-1.4608566	-1.0746470
N	1.0464534	-1.2688078	-0.9336865	C	6.2688409	-0.7172274	-0.1035480
H	1.3622032	-1.7635342	-1.7616744	O	6.6119431	0.3842888	0.3107946
H	0.5294000	-4.1557522	-0.1060720	N	4.9846766	-1.0367909	-0.3657817
N	-0.3057415	-3.9045040	-0.6287331	H	4.7093116	-1.9474166	-0.7081349
H	-0.1127354	-4.0838254	-1.6099573	C	3.8814279	-0.1250035	-0.1915198
H	-1.0368466	-4.5529553	-0.3512278	H	4.0022320	0.7620160	-0.8178810
H	1.7536892	-1.4140971	-0.1973901	H	3.8228989	0.2257835	0.8414992
H	1.1154430	-0.2811561	-1.1699235	C	2.5923714	-0.8658929	-0.5740578
				O	2.6351901	-2.0307949	-0.9651003
				N	1.4721737	-0.1489315	-0.4472991
				H	1.4704554	0.7840821	-0.0488345
[Pd(Pep) (en)] ⁺				C	0.1358101	-0.6470630	-0.7104567
H	5.9707125	0.5091090	-2.3080151	H	-0.0139151	-1.6167554	-0.2339046
C	5.7823736	-0.1310965	-1.4464400	H	-0.0414639	-0.8005769	-1.7759134
H	6.7013845	-0.2273687	-0.8716363	C	-0.8566380	0.3912041	-0.1689324
H	5.4948604	-1.1106286	-1.8248207	O	-0.4078953	1.4364461	0.3432952
C	4.6341662	0.4535763	-0.6580069	N	-2.1489179	0.1072005	-0.3132256
O	3.5055455	0.5611597	-1.1277934	C	-3.1220925	1.0493989	0.2342228
N	4.9212323	0.8678665	0.6014834	H	-4.0876236	0.7575770	-0.1928128
H	5.8429935	0.7148599	0.9684458	C	-3.2385304	0.9308723	1.7532792
C	3.9369469	1.5046412	1.4450101	H	-2.2439140	0.9819943	2.1944496
H	3.6651980	2.4830444	1.0436484	H	-3.7936022	1.7901840	2.1346295
H	4.3818600	1.6617654	2.4274464	C	-3.9815290	-0.3332184	2.1849763
C	2.6729634	0.6623007	1.6282172	H	-4.0051490	-0.4250540	3.2718867
O	2.7009275	-0.5685997	1.6266937	H	-5.0152001	-0.3044454	1.8373811
N	1.5505447	1.3786233	1.8224964	S	-3.3894705	-1.9678858	1.5657473
H	1.5592228	2.3619928	1.5977122	C	-1.7775829	-2.0812774	2.4078651
C	0.2317432	0.7807374	1.9035066	H	-1.3345287	-3.0233520	2.0956997
H	-0.3065929	1.1949395	2.7595543	H	-1.1263808	-1.2577852	2.1309488
H	0.3371669	-0.2866389	2.0669089	H	-1.9399443	-2.0922865	3.4846845
C	-0.6037947	1.1418350	0.6690942	C	-2.9515450	2.5008944	-0.2566152
O	-0.4253159	2.2447832	0.1625812	O	-3.2267121	3.4693758	0.4392967
N	-1.5649176	0.2510716	0.3012453	N	-2.6187033	2.5911921	-1.5642169
C	-2.6010886	0.7610849	-0.6133133	H	-2.3597727	1.7377008	-2.0358022
H	-2.2671621	0.7017233	-1.6558134	C	-2.3859341	3.8609205	-2.2149013
C	-3.9526015	0.0360034	-0.4552849	H	-1.3898771	4.2562628	-1.9946946
H	-4.3571773	0.3116005	0.5174844	H	-3.1200127	4.5866041	-1.8697178
H	-4.6364653	0.4639890	-1.1933393	H	-2.4846248	3.7346963	-3.2917966
C	-4.0241084	-1.4703354	-0.6354971	Pd	-2.9520169	-1.7211794	-0.7314041
H	-5.0523562	-1.8139775	-0.5215079	Cl	-2.5886468	-1.3274816	-3.0128916
H	-3.6721204	-1.7996497	-1.6131255	Cl	-3.9322146	-3.8203166	-1.0649853
S	-3.0273220	-2.4545690	0.5487807				
C	-3.5229126	-1.7823018	2.1674279	[Pd (Pep) (H ₂ O)]			
H	-2.9928471	-2.3635500	2.9173379	H	2.0328389	2.3437897	2.7935096
H	-3.2577820	-0.7330381	2.2401018	C	1.0837412	2.3139715	2.2667148
H	-4.5940954	-1.9311925	2.2836251				
C	-2.9677365	2.2359372	-0.2745089				

H	0.4065795	3.0548907	2.6906071	H	-0.9760237	-0.7809397	-2.3347644
H	0.6256970	1.3301907	2.4000142	C	0.5455418	-2.1877367	-1.8752972
C	1.3255516	2.5459172	0.7967804	H	0.7500485	-2.4661761	-2.9090989
O	2.4467366	2.3589957	0.2943313	H	0.5406100	-3.0998976	-1.2810345
N	0.2581654	2.9363883	0.0822613	C	1.7304383	-1.3389740	-1.4088190
H	-0.6189839	3.0210369	0.5697641	O	2.8727426	-1.6994076	-1.6818262
C	0.2328457	3.1757773	-1.3548127	N	1.4437412	-0.2291164	-0.7032982
H	1.2491325	3.0859960	-1.7232022	C	2.4528357	0.7438877	-0.2785013
H	-0.1077118	4.1923458	-1.5411925	H	3.2025652	0.7864322	-1.0727261
C	-0.7540504	2.2556026	-2.0979668	C	1.8412274	2.1281176	-0.0675219
O	-1.7948378	2.7741328	-2.5122891	H	1.1939971	2.1050769	0.8090281
N	-0.4214866	0.9610222	-2.2506693	H	2.6618730	2.7933580	0.2055157
C	-1.4741499	0.0635805	-2.7381168	C	1.1100841	2.7259596	-1.2725292
H	-1.1918887	-0.3846124	-3.6954595	H	1.0988289	3.8129452	-1.2000201
H	-2.4049618	0.6052616	-2.8879605	H	1.6127078	2.4764147	-2.2076685
C	-1.7124774	-1.0403861	-1.7168285	S	-0.6335580	2.1950305	-1.5172105
O	-2.7945083	-1.6311636	-1.6336632	C	-1.4822181	3.0854510	-0.1735682
N	-0.6533090	-1.2634056	-0.9000862	H	-2.5071145	2.7210141	-0.1571960
C	-0.8831911	-2.0845080	0.2935530	H	-1.0234675	2.8702077	0.7889401
H	-1.5214876	-2.9178967	-0.0091746	H	-1.4697986	4.1568290	-0.3629851
C	0.3795551	-2.6372637	0.9552557	C	3.1680813	0.2758611	1.0184842
H	0.8179608	-1.8591204	1.5789688	O	3.0070197	0.8434408	2.0886452
H	0.0675541	-3.4247321	1.6451650	N	3.9784424	-0.7892410	0.8507374
C	1.4158107	-3.2112543	0.0035147	H	3.9628178	-1.2547283	-0.0484313
H	2.0959968	-3.8937388	0.5126427	C	4.6652418	-1.4038098	1.9726062
H	0.9625450	-3.7487861	-0.8286851	H	3.9642059	-1.8661564	2.6703297
S	2.4661963	-1.9382285	-0.7854645	H	5.2381799	-0.6569515	2.5200028
C	3.4950951	-1.3815759	0.6116815	H	5.3418214	-2.1649807	1.5917096
H	4.0588113	-0.5232342	0.2566657	H	0.4753716	0.0235012	-0.5761630
H	2.8839492	-1.0879864	1.4593730	Diprottonated ethylendiamine (enH₂²⁺)			
H	4.1779532	-2.1828737	0.8854654	C	0.305863	-0.645171	0.282185
C	-1.6476767	-1.2338525	1.3413396	H	0.272813	-0.670309	1.370931
O	-1.0661788	-0.6011788	2.2193577	H	1.337051	-0.783440	-0.041274
N	-2.9871987	-1.2405135	1.1883058	C	-0.305864	0.645171	-0.282185
H	-3.3266921	-1.5903314	0.2986025	H	-0.272814	0.670309	-1.370931
C	-3.8507126	-0.3907811	1.9876644	H	-1.337051	0.783441	0.041274
H	-3.8062507	0.6537968	1.6689432	N	-0.458025	-1.863520	-0.195890
H	-3.5476036	-0.4400888	3.0308334	H	-0.444852	-1.968245	-1.216987
H	-4.8758953	-0.7418687	1.8942589	H	-0.034371	-2.715883	0.191720
Pd	0.9742456	-0.2285287	-1.3793871	N	0.458025	1.863520	0.195890
O	2.7007853	0.9544083	-1.8592425	H	0.034371	2.715883	-0.191720
H	2.6943925	1.6315277	-1.1167144	H	0.444852	1.968245	1.216987
H	2.5895134	1.4192775	-2.6946581	H	-1.439974	-1.862431	0.103364
Pep				H	1.439975	1.862431	-0.103364
H	-5.8546949	-0.1602138	2.3164879	Ethylendiamine (en)			
C	-4.7941372	-0.4086988	2.3419766	C	0.256576	-0.632781	0.339068
H	-4.6767537	-1.4305636	2.6987555	H	0.141523	-0.527048	1.421281
H	-4.3144934	0.2746083	3.0413049	H	1.331327	-0.722670	0.140379
C	-4.2114823	-0.1798173	0.9646001	C	-0.256574	0.632766	-0.339079
O	-4.2168551	0.9241612	0.4371819	H	-0.141525	0.527029	-1.421293
N	-3.7034791	-1.2832214	0.3494938	H	-1.331325	0.722656	-0.140387
H	-3.5672640	-2.1319172	0.8750237	N	-0.531234	-1.795107	-0.080266
C	-3.0094636	-1.2051160	-0.9124091	H	-0.355661	-2.018077	-1.052793
H	-2.8586772	-0.1544789	-1.1539467	H	-0.284797	-2.615021	0.458582
H	-3.6028904	-1.6471597	-1.7204076	N	0.531239	1.795091	0.080250
C	-1.6876697	-1.9646853	-0.8379535	H	0.284793	2.615006	-0.458591
O	-1.5077077	-2.8624462	-0.0325398	H	0.355678	2.018056	
N	-0.7606745	-1.5758628	-1.7549073				
1.052780							