

Títol del treball:

Catàlisi predictiva per millorar la semihidrogenació

Nom estudiant: Àlex López Vílchez

Correu electrònic: alexlopezvilchez@gmail.com

Grau en: Biotecnologia

Nom del tutor: Albert Poater Teixidor

Correu electrònic: albert.poater@udg.edu

Nom del cotutor: Michele Tomasini

Correu electrònic: michele.tomasini3@studio.unibo.it

Empresa/Institució: Institut de Química Computacional i Catàlisi de la Universitat de Girona (IQCC)

ÍNDEX

1. ABSTRACT	2
2. REFLEXIONS SOBRE ÈTICA, PERSPECTIVA DE GÈNERE I SOSTENIBILITAT	4
3. INTRODUCCIÓ	5
4. OBJECTIVES	9
5. METODOLOGIA	10
6. RESULTATS	12
7. DISCUSSIÓ	26
8. CONCLUSIONS	27
9. BIBLIOGRAFIA	28

1. ABSTRACT

RESUM

La semihidrogenació és un procés molt important pel que fa a l'obtenció tant d'alquens Z com E, de tal manera que entendre com funciona a nivell energètic és clau per poder introduir millores. S'estudiarà l'evolució d'una bateria d'alquins fins a les dues conformacions possibles del corresponent alquè a través de càlculs en la teoria funcional de la densitat, utilitzant el programa Gaussian16. En concret, s'estudien la conformació Z i E dels alquens, que significa que els substituents sobre els carbonis del doble enllaç se situïn en forma cis o trans respectivament. Seguidament, es farà una recollida de dades estructurals i electròniques de les espècies estudiades, on també s'analitzarà l'impediment estèric dels diferents grups funcionals. Llavors s'estudiaran possibles correlacions entre les energies de conversió de les diferents estructures i diferents descriptors tant estructurals com energètics, així com diferències entre els dos isòmers dels diferents alquens, fent servir regressions lineals i també multilineals amb dues o tres variables dependents.

RESUMEN

La semihidrogenación es un proceso muy importante en lo que se refiere a la obtención tanto de alquenos Z como E, de tal manera que entender cómo funciona a nivel energético es clave para poder introducir mejoras. Se estudiará la evolución de una batería de alquinos hasta las dos posibles conformaciones del correspondiente alqueno a través de cálculos en la teoría funcional de la densidad, utilizando el programa Gaussian16. En concreto, se estudian la conformación Z y E de los alquenos, lo que significa que los sustituyentes sobre los carbonos del doble enlace se sitúen en forma cis o trans respectivamente. Seguidamente, se realizará una recogida de datos estructurales y electrónicos de las especies estudiadas, donde también se analizará el impedimento estérico de los diferentes grupos funcionales. Entonces se estudiarán posibles correlaciones entre las energías de conversión de las diferentes estructuras y diferentes descriptores tanto estructurales como energéticos, así como diferencias entre los dos isómeros de los distintos alquenos, utilizando regresiones lineales y multilineales con dos o tres variables dependientes.

ABSTRACT

Semi-hydrogenation is a very important process in terms of obtaining both Z and E alkenes, so understanding how it works at an energetic level is key to being able to introduce improvements. The evolution of a battery of alkynes up to the two possible conformations of the corresponding alkene will be studied through density functional theory calculations, using the Gaussian16 program. Specifically, the Z and E conformation of alkenes are studied, which means that the substituents on the carbons of the double bond are in cis or trans form respectively. Structural and electronic data of the studied species will then be collected, where the steric hindrance of the different functional groups will also be analysed. Then possible correlations between the conversion energies of the different structures and different structural and energy descriptors will be studied, as well as differences between the two isomers of the different alkenes, using linear and multi-linear regressions with two or three dependent variables.

2. REFLEXIONS SOBRE ÈTICA, PERSPECTIVA DE GÈNERE I SOSTENIBILITAT

La química computacional fa servir els ordinadors per generar informació sobre les propietats de les molècules o simular resultats experimentals. Això pot ser utilitzat per explicar els resultats obtinguts al laboratori o predir els resultats abans de realitzar l'experiment. Si la química computacional es fa servir com a eina de predicció, es pot reduir l'ús de productes químics, com ara catalitzadors metàl·lics, solvents i reactius, evitant així un gran nombre d'experiments no satisfactoris.

Des d'una perspectiva de sostenibilitat, la química computacional té diversos avantatges: evita l'ús de solvents contaminants, és més segura, més neta i més eficaç en comparació amb els experiments. A més, l'optimització de les condicions de catàlisi d'una reacció permet assolir les condicions on el catalitzador té el màxim TON (nombre de mols de producte obtinguts per mols de catalitzador), reduint així la quantitat de residus generats. No obstant això, cal tenir en compte que els càlculs es realitzen en superordinadors, el que implica un cost energètic, no només pel funcionament dels ordinadors, sinó també per la refrigeració d'aquests.

Des d'un punt de vista ètic, es reconeix la tasca dels altres companys del grup de recerca i es garanteix que no hi ha dades inventades, i que tots els resultats inclosos en el treball s'han obtingut amb rigor científic.

Pel que fa a la perspectiva de gènere, es pot destacar la igualtat de gènere en el grup de recerca, ja que es compta amb presència tant masculina com femenina. En aquest estudi, he treballat amb el doctorand italià Michele Tomasini, per tan aportant diversitat internacional al treball, i el Dr. Albert Poater. Cal fer èmfasi que dins del grup de recerca també hi ha les doctorandes Anna Vidal-López i Sílvia Escayola.

3. INTRODUCCIÓ

La producció d'alquens és un procés d'una gran importància en diferents àmbits de la ciència com poden ser la química, la farmacèutica i les indústries del sabor i la fragància. El mètode principal per la seva síntesi és la hidrogenació dels enllaços insaturats C-C d'alcanes.¹ Tot i això, aquest procés presenta diverses problemàtiques com poden ser la tolerància a diferents grups funcionals, la quimioselectivitat, l'estereoselectivitat i evitar sobrereducions del substrat.²

Per aquest motiu, la cerca d'un mètode efectiu per la seva síntesi ha sigut un gran repte que calia afrontar. Els primers mètodes que van sorgir van ser creats per Lindlar,³ i per Birch,⁴ tot i que amb les seves limitacions que els hi impedièren obtenir un resultat completament satisfactori, ja que, per una banda, el mètode de Lindlar només permetia l'obtenció dels (E)-alquens, i per l'altre el mètode de Birch només permetia l'obtenció dels (Z)-alquens. D'aquesta manera, calia trobar un mètode que permetés la síntesi simultània dels (E) i (Z) i isòmers.

Una altra aproximació, a partir de la qual s'han desenvolupat mètodes per la síntesi d'alquens, és la transferència de semideshidrogenació.⁵ Aquesta metodologia requereix la utilització d'hidrogen gas a alta pressió, cosa que pot comportar un inconvenient per l'usuari. A causa d'aquest fet, s'han provat diferents donadors d'hidrogen, essent l'àcid fòrmic el que mostrava uns resultats més prometedors. Aquest mètode, però, també va acompanyat de les seves limitacions, essent la poca estereoselectivitat, la generació de productes per sobreredució i quimioselectivitat insuficient les principals.

No va ser fins al 2022, quan Kusy *et al.* van dissenyar un mètode que permet l'obtenció tant de l'isòmer (E) com del (Z),⁶ solucionant les limitacions esmentades anteriorment. El sistema utilitzat està basat en complexos d'iridi ($[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$) i lligands de fosfina asimètrics basats en ferrocè (tbppf), en presència d'àcid fòrmic, que actua com a donador d'hidrogen. Amb aquest sistema és possible fer una semihidrogenació selectiva de l'isòmer (E), sense productes per sobreredució, i amb la capacitat d'obtenir l'isòmer (Z), modificant la ràtio lligand/metall.

Inicialment, es va descobrir que 1 mol % de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ era capaç de fer una semihidrogenació selectiva de l'isòmer (E) en presència d'àcid fòrmic, tot i que amb quantitats significants de producte de sobreredució, cosa que feia que aquesta metodologia fos ineficient. Per aquesta raó, es van provar altres complexos d'iridi, disponibles en el mercat, com $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$,

$[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ i $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$, tot i que cap d'ells aconseguia resultats satisfactoris. Davant d'aquest fet, es van provar diferents lligands de fosfina bidentats per tal de facilitar el model de reacció. Es va veure que tant la utilització de dppm com de dppn provocaven una obstrucció del procés de semihidrogenació. Vista la pobra activitat catalítica dels complexos amb aquests resultats, es va procedir a fer un *screening* de lligands de fosfina basats en ferrocè. En comparar lligands simètrics amb asimètrics, es va veure que hi havia diferències importants: mentre que els lligands simètrics donaven una mescla d'isòmers, els lligands asimètrics permetien que es donés una conversió completa sense restes de sobreredució, i amb excel·lent selectivitat. D'aquesta manera, es va decidir utilitzar el complex $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ juntament amb tbppf.

Per demostrar la gran tolerància a diferents grups funcionals, aquesta metodologia va ser provada enfront de difenilacetilens funcionalitzats, així com productes naturals, per tal de demostrar la seva excepcional aplicabilitat.

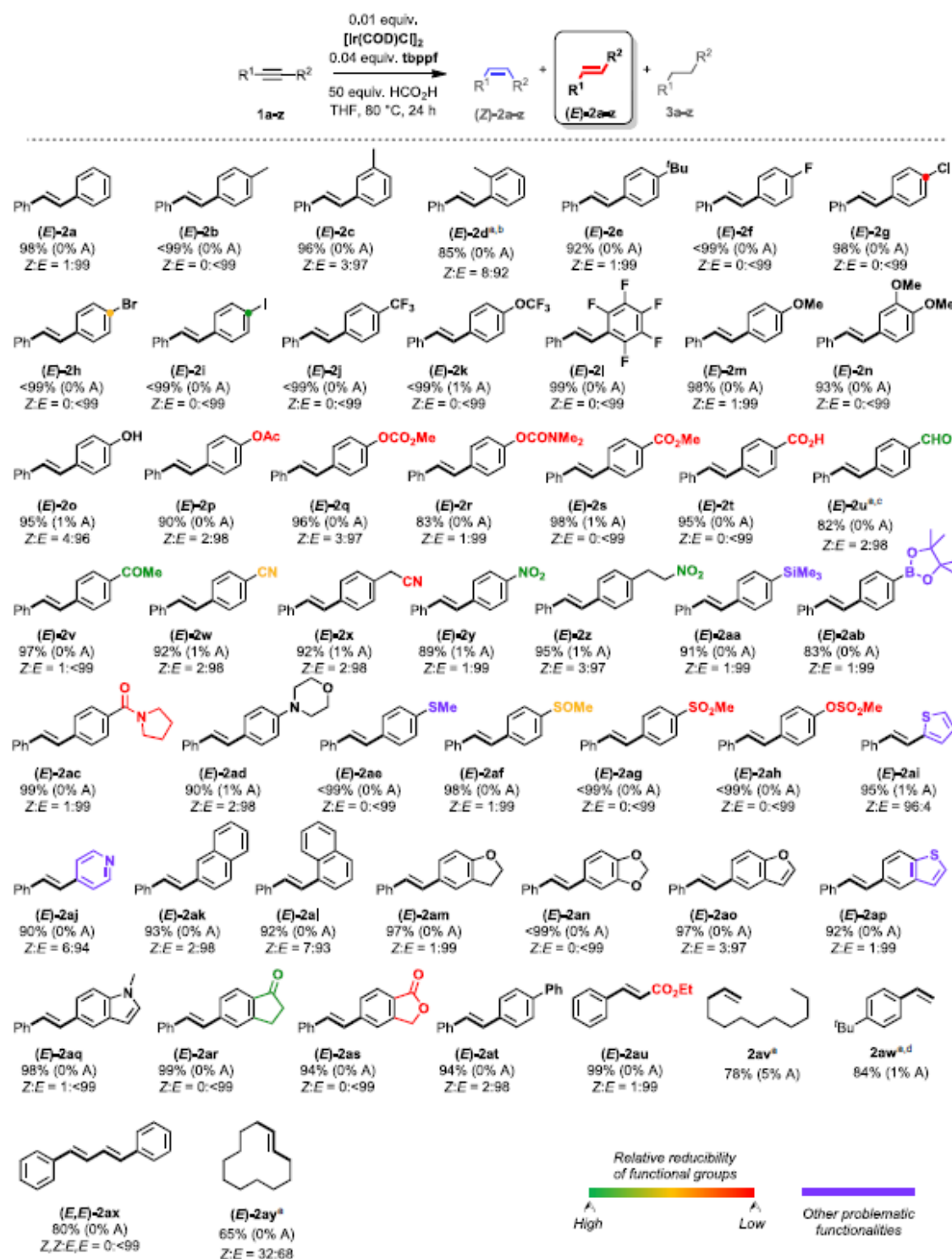


Figura 1. Estudi de l'abast del substrat i de la tolerància del grup funcional.⁶

Els resultats d'aquestes proves mostren que diferents grups funcionals que podrien ser problemàtics són tolerats sota condicions reductives. També mostren que aquesta metodologia pot ser aplicada a compostos naturals, fins i tot si contenen enllaços insaturats C-C.

En un afany d'anàlisi, es va estudiar la mescla de la reacció model en el temps, on es veia l'evolució de la fracció molar en el temps. D'aquesta manera, es veia com la producció de l'isòmer (Z) disminuïa amb el temps. Amb aquest resultat, sorgia la pregunta de com es forma l'isòmer (E): es tractava d'una altra reacció de semihidrogenació o era una isomerització? Es va monitorar la isomerització de (Z) en (E), i es va veure que no s'obtenia el producte esperat, de tal manera que la síntesi dels dos isòmers es donava de forma seqüencial. Per determinar aquest mecanisme d'acció, es van provar diferents ràtios $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{lligand metàl·lic}$, i es va veure que mentre que una ràtio 1:2 donava com a producte majoritari l'isòmer (Z), una ràtio 1:4 donava com a producte majoritari l'isòmer (E). Això indicava que aquesta ràtio podia ser utilitzada com a control de l'estereoselectivitat de la reacció de semihidrogenació.

Finalment, amb els resultats experimentals obtinguts, es va poder proposar un mecanisme del procés. Primerament, hi ha una reacció entre el pre-catalitzador i l'àcid fòrmic, que dona com a resultat hidrur d'iridi, el qual participa en tres cicles diferents: (Z)-semihidrogenació, isomerització i deshidrogenació de l'àcid fòrmic.

4. OBJECTIVES

Given the great importance of semihydrogenation, study how it evolves from a battery of alkynes to alkenes Z and E at an energetic level.

Find a series of structural and/or electronic descriptors that define all optimized structures, that is, alkynes and alkenes.

Find correlations between hydrogenation as well as the difference between the two isomers of alkenes with structural and electronic parameters.

5. METODOLOGIA

La metodologia emprada en aquest treball ha consistit en l'ús del programa GAUSSIAN 16,⁷ amb capacitat de treball amb sistemes gràcies a la teoria del funcional de la densitat (DFT). No obstant això, per preparar les geometries de les estructures per ser llavors optimitzades es va utilitzar el programa ChemCraft 1.8.⁸ L'optimització de les geometries es va dur a terme mitjançant el funcional B3LYP, que és híbrid GGA de Lee, Parr i Yang,^{9,10,11} aplicant la correcció de dispersió D3 de Grimme,¹² i la base Def2TZVP que gaudeix de triple polarització.¹³

Les optimitzacions es van fer sense forçar una simetria determinada, i es va determinar la seva naturalesa de mínims resultants amb el càlcul de les freqüències vibracionals de les molècules, que van ser comprovades positives en tots els casos.

L'efecte solvent es va introduir en les optimitzacions de geometria mitjançant el model implícit anomenat smd.¹⁴ Aquest model de solvent consisteix en el model de solvatació polaritzable, variació de IEFPCM per Truhlar i col·laboradors. Es va partir del solvent THF.

S'ha discutit tant l'energia electrònica així com l'energia de Gibbs, calculada a una temperatura de 353.15 K i una pressió d'1 atm, per tenir en compte les condicions experimentals.

Per poder visualitzar de forma més fàcil i efectiva l'impediment estèric que generen els diferents substituents de l'epòxid s'ha utilitzat el software SambVca2.1 per generar els mapes estèrics,^{15,16} aconseguint també els %V_{BUR}. Els mapes estèrics topogràfics es poden considerar com els mapes geogràfics clàssics, que representen les característiques físiques com diverses formes del relleu i d'aigua presents a la superfície de la Terra. Es fan servir diferents colors, línies, matisos, ombrejats i elevacions puntuals per mostrar l'elevació i per diferenciar les terres baixes de les muntanyes en mapes físics. S'ha fet servir la mateixa filosofia per construir els mapes estèrics dels alquens Z. La mitjana entre els dos àtoms que defineixen la conformació Z és al centre. En aquest marc, les zones marrons indiquen zones on l'estructura sobresurt com una muntanya, limitant així l'espai al seu abast, mentre que les zones blaves indiquen zones buides on l'estructura es retrau com un llac, i on, per tant, hi ha menys impediment estèric.

Els ordres d'enllaç de Mayer (MBO) s'han calculat mitjançant l'Equació 1:¹⁷

$$B_{AB}^{\text{Mayer}} = \sum_s^{\text{on A}} \sum_t^{\text{on B}} (\text{PS})_{st} (\text{PS})_{ts} \quad (\text{Eq.1})$$

on S és la matriu de superposició orbital atòmica i P és la matriu de densitat. Les sumes s'executen sobre les funcions del conjunt de bases que pertanyen a un àtom determinat A o B. Concretament s'han calculat afegint IOP(6/80=1) a la línia de comandes.

Per tal d'elaborar les correlacions amb una, dues i tres variables s'ha emprat programari propi del grup de recerca, elaborat amb Python, amb autoria del doctorand Michele Tomasini.

6. RESULTATS

De la Figura 1 s'han calculat tant totes les espècies alquí com els dos isòmers alquè, amb la conformació Z (cis) o E (trans). Per exemple per l'espècie AC es representen a la Figura 2 les 3 espècies estudiades.

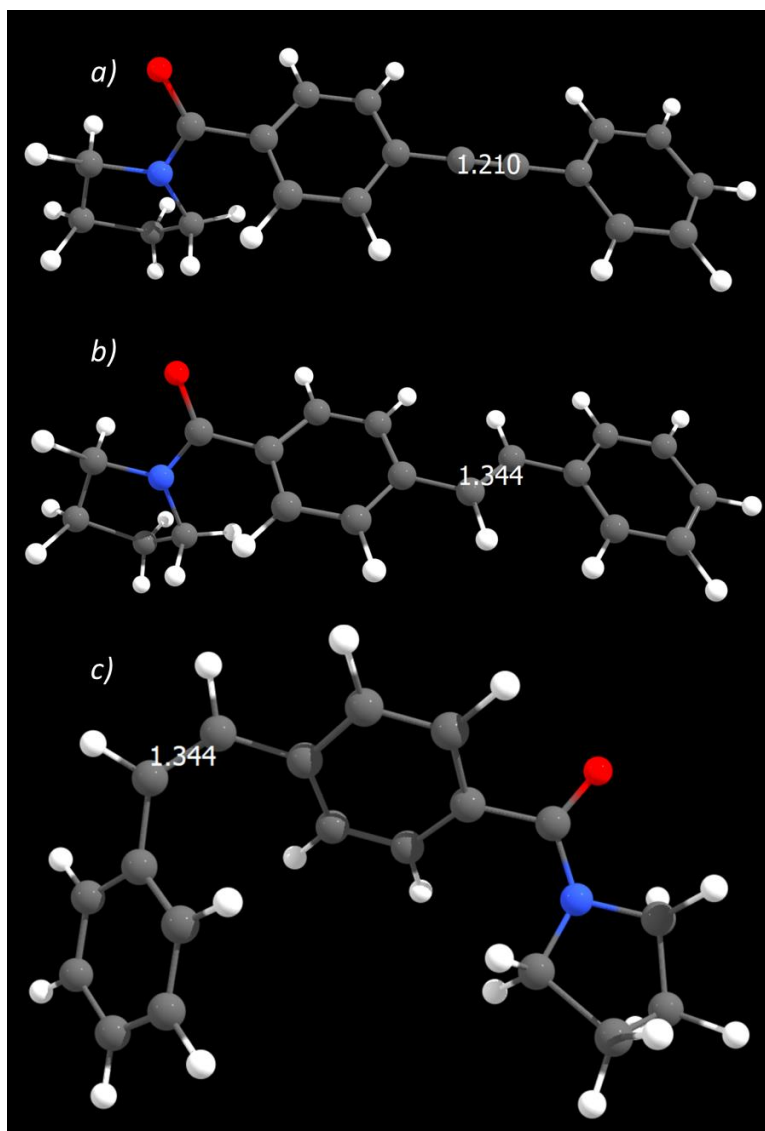


Figura 2. Estructura optimitzada de a) l'alquí, b) alquè E i c) alquè Z per la molècula AC (distàncies seleccionades en Å).

Un cop s'han optimitzat les geometries, s'han recollit diferents paràmetres, que permetran la formació de correlacions entre valors energètics i diferents descriptors. Pel que fa als valors

energètics recollits, aquests es troben agrupats a la Taula 1, mentre que els diferents descriptors de caràcter electrònic es troben recollits a les Taules 2-4. En concret, com a estructurals a la Taula 2 s'han recollit la distància entre carbonis dels enllaços C-C triple en els alquins i C-C doble en els alquens, així com els corresponents Mayer Bond Orders (MBOs). També s'hi han recollit a la Taula 1 els angles dihedres pels alquens així com el %V_{BUR} per les estructures alquè en conformació E. A la Taula 3 s'hi recullen les energies dels orbitals frontera, i en la Taula 4 les càrregues derivades de l'anàlisi de població natural (NPA).

Taula 1. *Valors energètics de conversió entre diferents estructures (en kcal/mol).*

	ΔE conversió E-Z	ΔG conversió E-Z	ΔE conversió alquí-Z	ΔG conversió alquí-Z	ΔE conversió alquí-E	ΔG conversió alquí-E
A	-4.5	-4.5	-45.4	-27.6	-40.9	-23.1
B	-4.5	-4.8	-45.2	-26.9	-40.7	-22.1
C	-4.5	-5.3	-45.3	-27.8	-40.8	-22.5
E	-4.5	-4.9	-45.3	-27.5	-40.7	-22.6
F	-4.4	-4.6	-45.5	-27.5	-41.1	-22.9
G	-4.5	-4.4	-45.8	-27.5	-41.3	-23.1
H	-4.4	-4.6	-45.8	-27.6	-41.4	-23.0
I	-4.5	-4.5	-45.7	-27.7	-41.3	-23.3
J	-4.5	-4.1	-46.2	-27.4	-41.7	-23.3
K	-4.5	-4.2	-45.8	-27.2	-41.3	-23.1
L	-3.4	-4.2	-47.0	-29.2	-43.6	-25.0
M	-4.7	-4.4	-45.1	-26.7	-40.5	-22.2
N	-2.6	-1.7	-45.4	-27.4	-42.8	-25.7
O	-4.5	-4.8	-45.1	-27.6	-40.6	-22.8
P	-4.3	-4.2	-45.6	-27.5	-41.3	-23.2
Q	-4.4	-4.3	-45.7	-27.4	-41.3	-23.1
R	-4.4	-3.7	-45.4	-26.9	-41.0	-23.2
S	-4.6	-4.8	-46.1	-28.5	-41.4	-23.7
T	-4.7	-4.5	-46.2	-27.8	-41.6	-23.3
U	-4.6	-4.7	-46.2	-27.7	-41.6	-23.0
V	-4.6	-4.8	-46.1	-27.6	-41.4	-22.9
W	-4.7	-4.6	-46.5	-28.2	-41.8	-23.6
X	-4.1	-4.3	-45.6	-29.6	-41.5	-25.4
Y	-4.8	-4.3	-46.8	-27.8	-42.0	-23.5
Z	-2.9	-2.7	-45.5	-28.1	-42.6	-25.3
AA	-4.5	-4.2	-45.5	-26.3	-41.0	-22.2
AB	-4.6	-4.7	-45.6	-27.3	-41.0	-22.6

AC	-4.4	-4.7	-45.7	-27.8	-41.3	-23.1
AD	-4.7	-4.2	-44.9	-27.0	-40.3	-22.8
AE	-4.6	-4.9	-45.4	-27.6	-40.8	-22.7
AF	-4.4	-5.0	-45.8	-28.3	-41.4	-23.3
AG	-4.5	-4.1	-46.3	-27.9	-41.8	-23.8
AI	-4.8	-5.4	-46.5	-29.5	-41.8	-24.1
AJ	-4.6	-4.5	-46.7	-28.6	-42.0	-24.1
AK	-4.7	-4.7	-45.9	-27.9	-41.2	-23.3
AM	-4.5	-5.5	-44.8	-27.8	-40.2	-22.3
AN	-4.7	-4.9	-45.6	-27.7	-40.9	-22.8
AO	-4.5	-4.8	-45.3	-27.6	-40.8	-22.9
AP	-4.5	-4.6	-45.6	-27.7	-41.0	-23.1
AQ	-4.6	-5.5	-44.9	-27.9	-40.3	-22.4
AR	-4.7	-4.5	-46.1	-27.9	-41.4	-23.4
AS	-4.6	-4.6	-46.2	-27.9	-41.6	-23.4
AT	-4.5	-4.6	-47.2	-30.0	-42.6	-25.4
AU	-5.0	-5.2	-51.4	-33.6	-46.5	-28.4
AX	-3.1	-4.1	-91.3	-57.3	-88.2	-53.2
AL	-3.2	-3.0	-43.2	-25.2	-40.1	-22.1
D	-3.5	-3.5	-43.5	-25.6	-40.0	-22.1

Taula 2. Descriptors estructurals.

	dist CC Z	MBO CC Z	DIHEDRE Z	%V _{BUR} Z	dist CC E	MBO CC E	DIHEDRE E	dist CC alquí	MBO CC alquí	DIHEDRE alquí
A	1.34224	1.855912	6.448	68.9	1.34374	1.809663	180.000	1.20982	2.778615	180.000
B	1.34305	1.854401	6.579	68.7	1.34393	1.810240	180.000	1.21004	2.782611	-36.390
C	1.34237	1.855521	6.474	68.9	1.34381	1.806156	-179.989	1.20992	2.783554	13.293
E	1.34268	1.854719	6.559	68.9	1.34398	1.809612	179.988	1.21005	2.792783	3.111
F	1.34224	1.856917	6.395	68.8	1.34356	1.813090	180.000	1.20965	2.778013	0.000
G	1.34215	1.856022	6.472	69.0	1.34394	1.806237	180.000	1.20973	2.773655	0.000
H	1.34211	1.855582	6.442	69.0	1.34395	1.806602	180.000	1.20971	2.773160	0.000
I	1.34238	1.854763	6.320	68.8	1.34403	1.807887	180.000	1.20984	2.775814	0.000
J	1.34186	1.854128	6.407	69.1	1.34439	1.804892	179.856	1.20972	2.776430	-9.391
K	1.34207	1.856953	6.348	68.9	1.34375	1.806966	179.956	1.20966	2.780552	-1.177
L	1.33994	1.843213	5.811	73.2	1.34692	1.763872	180.000	1.20852	2.755039	0.000
M	1.34360	1.849300	6.753	68.6	1.34433	1.804153	180.000	1.21032	2.783313	180.000
N	1.34342	1.848909	6.708	68.5	1.34418	1.804296	179.999	1.21010	2.783950	0.000
O	1.34366	1.850345	6.741	68.5	1.34408	1.807193	-180.000	1.21021	2.777630	180.000
P	1.34215	1.856931	6.343	69.0	1.34374	1.810622	-179.989	1.20969	2.780283	-52.989
Q	1.34192	1.856671	6.367	69.0	1.34372	1.810916	179.995	1.20963	2.779912	-5.458
R	1.34251	1.855518	6.299	68.8	1.34376	1.811888	179.899	1.20982	2.781261	-155.868
S	1.34242	1.848863	6.573	69.0	1.34508	1.802284	180.000	1.21010	2.779848	180.000

T	1.34245	1.847992	6.661	69.0	1.34530	1.798326	180.000	1.21012	2.774431	180.000
U	1.34294	1.844655	6.755	68.9	1.34588	1.795244	-180.000	1.21033	2.768204	0.000
V	1.34271	1.846967	6.746	68.9	1.34535	1.801216	179.995	1.21020	2.776114	-4.892
W	1.34235	1.847024	6.696	69.0	1.34546	1.794318	180.000	1.21009	2.775400	0.000
X	1.34221	1.855559	6.385	68.9	1.34389	1.808622	0.000	1.20982	2.783939	180.000
Y	1.34283	1.839769	6.892	69.0	1.34678	1.784025	180.000	1.21041	2.763378	0.000
Z	1.34240	1.855204	6.454	68.8	1.34394	1.807702	180.000	1.20991	2.788504	0.000
AA	1.34269	1.854190	6.389	68.8	1.34414	1.809166	-180.000	1.21001	2.782496	4.069
AB	1.34433	1.851412	6.906	68.4	1.34455	1.808059	179.674	1.21008	2.786180	0.032
AC	1.34408	1.855583	6.662	68.6	1.34442	1.807762	179.821	1.20994	2.786426	5.274
AD	1.34562	1.841303	7.229	68.2	1.34519	1.799405	179.781	1.21091	2.783037	-9.641
AE	1.34351	1.849453	6.734	68.6	1.34461	1.800134	180.000	1.21031	2.778929	0.000
AF	1.34397	1.854492	6.879	68.5	1.34426	1.806898	179.966	1.20981	2.776932	-23.156
AG	1.34381	1.852423	6.890	68.7	1.34481	1.800652	-179.992	1.20981	2.772772	16.446
AI	1.33506	1.806671	0.000	71.2	1.34558	1.746094	180.000	1.21096	2.760200	176.699
AJ	1.34157	1.850762	6.385	69.0	1.34444	1.804810	180.000	1.20962	2.774277	180.000
AK	1.34468	1.846216	7.331	68.6	1.34466	1.799028	180.000	1.21009	2.786327	179.761
AM	1.34493	1.848355	6.852	68.3	1.34454	1.805770	179.970	1.21053	2.786621	-156.710
AN	1.34477	1.842959	7.182	68.5	1.34448	1.802737	179.919	1.21015	2.779570	169.489
AO	1.34378	1.854972	6.685	68.7	1.34366	1.809864	180.000	1.20980	2.791154	-178.379
AP	1.34408	1.853370	6.954	68.6	1.34413	1.805298	180.000	1.20990	2.786407	-178.673
AQ	1.34502	1.846578	7.102	68.4	1.34439	1.806398	179.997	1.21045	2.794368	179.678
AR	1.34468	1.847406	7.203	68.5	1.34545	1.796382	180.000	1.21022	2.779856	-179.993
AS	1.34432	1.850657	-7.095	68.6	1.34516	1.797722	179.999	1.20998	2.780336	0.941
AT	1.34324	1.851047	6.638	68.7	1.34460	1.807459	-179.916	1.21044	2.782255	180.000
AU	1.33506	1.833891	3.547	70.0	1.33506	1.738979	180.000	1.20919	2.918662	-3.571
AX	1.35041	1.760598	0.000	62.2	1.34884	1.717100	0.000	1.20919	2.709362	0.000
AL	1.34205	1.859246	6.987	70.7	1.34351	1.801979	177.932	1.21012	2.807634	-1.245
D	1.34149	1.861184	6.607	70.9	1.34405	1.800934	-179.141	1.21006	2.794652	0.119

Taula 3. Descriptors energètics corresponents als orbitals frontera: HOMO i LUMO.

	HOMO Z	LUMO Z	HOMO E	LUMO E	HOMO aquí	LUMO aquí
A	-0.21961	-0.05290	-0.21208	-0.06189	-0.22292	-0.05960
B	-0.21493	-0.05100	-0.20762	-0.05922	-0.21808	-0.05686
C	-0.21773	-0.05173	-0.21057	-0.06067	-0.22110	-0.05880
E	-0.21474	-0.05083	-0.20763	-0.05911	-0.21803	-0.05676
F	-0.21928	-0.05273	-0.21155	-0.06139	-0.22227	-0.05881
G	-0.22038	-0.05666	-0.21281	-0.06540	-0.22330	-0.06355
H	-0.22047	-0.05746	-0.21315	-0.06609	-0.22358	-0.06439
I	-0.21778	-0.05693	-0.21092	-0.06533	-0.22039	-0.06334
J	-0.22649	-0.06333	-0.21919	-0.07184	-0.23018	-0.07100

K	-0.22157	-0.05570	-0.21263	-0.06348	-0.22320	-0.06129
L	-0.23376	-0.06366	-0.22413	-0.07445	-0.23449	-0.07367
M	-0.20624	-0.04848	-0.20009	-0.05555	-0.20953	-0.05281
N	-0.20514	-0.04866	-0.19666	-0.05527	-0.20409	-0.05219
O	-0.20854	-0.04859	-0.20195	-0.05632	-0.21182	-0.05336
P	-0.21935	-0.05314	-0.21172	-0.06200	-0.22255	-0.05995
Q	-0.22127	-0.05456	-0.21318	-0.06325	-0.22399	-0.06130
R	-0.21749	-0.05219	-0.20941	-0.06073	-0.21969	-0.05821
S	-0.22442	-0.07023	-0.21729	-0.07707	-0.22801	-0.07748
T	-0.22567	-0.07319	-0.21863	-0.07965	-0.22946	-0.08051
U	-0.22586	-0.08031	-0.21898	-0.08588	-0.22967	-0.08721
V	-0.22407	-0.07450	-0.21711	-0.08043	-0.22782	-0.08136
W	-0.22781	-0.07411	-0.22061	-0.08110	-0.23140	-0.08191
X	-0.22120	-0.05609	-0.21265	-0.06335	-0.22337	-0.06151
Y	-0.23036	-0.10162	-0.22371	-0.10341	-0.23456	-0.10659
Z	-0.21919	-0.07595	-0.21056	-0.07648	-0.22119	-0.07723
AA	-0.21817	-0.05465	-0.21088	-0.06326	-0.22140	-0.06136
AB	-0.21971	-0.05951	-0.21251	-0.06780	-0.22317	-0.06677
AC	-0.22028	-0.05874	-0.21274	-0.06751	-0.22306	-0.06589
AD	-0.19264	-0.04794	-0.18907	-0.05464	-0.19555	-0.05148
AE	-0.20249	-0.05285	-0.19787	-0.06037	-0.20554	-0.05818
AF	-0.22057	-0.05990	-0.21382	-0.06876	-0.22333	-0.06715
AG	-0.22804	-0.06757	-0.22069	-0.07563	-0.23158	-0.07529
AI	-0.21331	-0.05673	-0.20583	-0.06487	-0.21623	-0.06320
AJ	-0.23071	-0.06450	-0.22429	-0.07348	-0.23563	-0.07287
AK	-0.21355	-0.05959	-0.20702	-0.06538	-0.21540	-0.06681
AM	-0.20175	-0.04714	-0.19630	-0.05485	-0.20535	-0.05174
AN	-0.20420	-0.05034	-0.19890	-0.05790	-0.20677	-0.05514
AO	-0.21533	-0.04878	-0.20790	-0.05680	-0.21831	-0.05503
AP	-0.21455	-0.05210	-0.20732	-0.06009	-0.21651	-0.05846
AQ	-0.20326	-0.04534	-0.19754	-0.05227	-0.20555	-0.05043
AR	-0.22424	-0.07307	-0.21732	-0.07898	-0.22793	-0.08062
AS	-0.22719	-0.07072	-0.21999	-0.07802	-0.23082	-0.07900
AT	-0.21329	-0.05891	-0.20680	-0.06639	-0.21379	-0.06923
AU	-0.24148	-0.06035	-0.24060	-0.07231	-0.25262	-0.07174
AX	-0.20984	-0.06317	-0.20588	-0.06704	-0.22171	-0.07322
AL	-0.21189	-0.05910	-0.20696	-0.06593	-0.21252	-0.06935
D	-0.21947	-0.04957	-0.21178	-0.06017	-0.22052	-0.05905

Taula 4. Descriptors energètics: càrregues NPA dels carbonis del doble o triple enllaç.

	Càrrega Z C1	Càrrega Z C2	Càrrega E C1	Càrrega E C2	Càrrega alquí C1	Càrrega alquí C2
--	--------------	--------------	--------------	--------------	------------------	------------------

A	-0.18923	-0.18924	-0.18436	-0.18447	-0.00150	-0.00010
B	-0.19545	-0.18575	-0.17988	-0.19248	-0.00933	0.00342
C	-0.19076	-0.18812	-0.18238	-0.18645	-0.00528	-0.12776
E	-0.19390	-0.18603	-0.17939	-0.19184	-0.00931	0.00413
F	-0.18940	-0.18932	-0.18296	-0.18693	-0.00014	-0.00131
G	-0.18322	-0.19298	-0.18729	-0.17908	0.00705	-0.00421
H	-0.18191	-0.19342	-0.18811	-0.17734	0.00905	-0.00490
I	-0.18278	-0.19304	-0.18722	-0.17900	0.00588	-0.00316
J	-0.17251	-0.19966	-0.19517	-0.16466	0.02047	-0.00988
K	-0.18409	-0.19225	-0.18548	-0.18282	0.00453	-0.00299
L	-0.14925	-0.21509	-0.21513	-0.15041	0.06445	-0.03433
M	-0.20364	-0.18186	-0.17518	-0.20463	-0.01833	0.00632
N	-0.20148	-0.18233	-0.17566	-0.20203	-0.01734	0.00642
O	-0.20249	-0.18310	-0.20219	-0.17566	-0.01626	0.00528
P	-0.18744	-0.19037	-0.18407	-0.18445	0.00120	-0.00111
Q	-0.18547	-0.19108	-0.18571	-0.18149	0.00453	-0.00267
R	-0.18982	-0.18907	-0.18186	-0.18797	-0.00330	0.00098
S	-0.17235	-0.19969	-0.19512	-0.16379	0.01890	-0.00846
T	-0.16943	-0.20132	-0.19715	-0.15995	0.02293	-0.01022
U	-0.16649	-0.20317	-0.19869	-0.15655	0.02581	-0.01133
V	-0.17174	-0.20014	-0.19515	-0.16321	0.01900	-0.00843
W	-0.16458	-0.20423	-0.19986	-0.15503	0.03037	-0.01405
X	-0.18373	-0.19280	-0.18482	-0.18281	0.00224	-0.00169
Y	-0.15693	-0.20728	-0.20315	-0.14471	0.03944	-0.01620
Z	-0.18839	-0.18973	-0.18279	-0.18722	-0.00293	0.00039
AA	-0.18721	-0.19072	-0.18477	-0.18313	-0.00118	0.00018
AB	-0.19256	-0.18327	-0.18849	-0.17624	-0.00224	0.00489
AC	-0.19092	-0.18441	-0.18801	-0.17673	-0.00284	0.00565
AD	-0.17715	-0.21018	-0.17238	-0.21019	0.00882	-0.02597
AE	-0.19566	-0.18683	-0.18030	-0.19445	-0.00928	0.00229
AF	-0.18085	-0.19376	-0.17278	-0.19102	-0.00566	0.01100
AG	-0.17028	-0.19999	-0.15937	-0.19787	-0.01187	0.02554
AI	-0.20926	-0.19232	-0.20221	-0.18992	-0.03011	0.02348
AJ	-0.16122	-0.20766	-0.20422	-0.15188	0.03297	-0.01640
AK	-0.18847	-0.18968	-0.18228	-0.18682	0.00036	-0.00082
AM	-0.17799	-0.20762	-0.17366	-0.20666	0.00751	-0.02266
AN	-0.18380	-0.20100	-0.17850	-0.20023	0.00298	-0.01172
AO	-0.18302	-0.19766	-0.17753	-0.19580	0.00410	-0.01060
AP	-0.18586	-0.19333	-0.18056	-0.19087	0.00205	-0.00536
AQ	-0.17530	-0.21071	-0.17015	-0.21092	0.01100	-0.02678
AR	-0.19918	-0.17254	-0.19504	-0.16279	-0.00858	0.01902
AS	-0.20097	-0.16990	-0.19731	-0.15978	-0.01184	0.02457
AT	-0.18819	-0.19048	-0.18451	-0.18429	-0.00019	-0.00054

AU	-0.12702	-0.30034	-0.10992	-0.30840	-0.12868	0.08356
AX	-0.1878	-0.20826	-0.18455	-0.20264	0.07108	-0.09238
AL	-0.19089	-0.18843	-0.19064	-0.18165	-0.00073	0.00096
D	-0.19078	-0.18818	-0.18876	-0.18461	-0.00624	0.00281

Amb tots els valors de les Taules 1-4 es va mirar si hi havia alguna mena de correlació entre l'energia de conversió de les diferents estructures i els descriptors. Per veure que bona era la correlació entre els dos paràmetres, calia veure quin era el valor del coeficient de Pearson (r^2). Per poder dir que hi ha una bona relació entre dos variables, el valor de r^2 hauria de ser superior a 0.8, tot i que valors entre 0.7 i 0.8 també són indicadors que hi ha una relació. Es van utilitzar aquests criteris d'una forma arbitrària, per posar una cota raonable per tenir en compte.

Primerament es va fer un estudi per poder detectar si hi havia algun descriptor que era més significatiu respecte les magnituds energètiques estudiades. Això va donar com a resultat que no hi havia cap correlació remarcable, però va permetre dues coses. Primerament eliminant dades i deixant-ne un mínim de 10 parelles de dades es va poder arribar a r^2 superior a 0.7 només per MBO CC Z. I llavors com a segona cosa, va permetre inferir que les dues darreres molècules, AU i AX donen valors anòmals respecte la resta de la sèries, pel fet de ser cíclics segurament. Així mateix, AL i D també es van interpretar com a anòmales ja que en la majoria d'ajustos sortien de la mitjana de forma pronunciada. No s'ha pogut trobar la raó d'aquest comportament i segurament la repetició dels càlculs seria necessària per tal de comprovar que no hi hagi algun tipus d'isòmer que no s'ha contemplat. En conclusió, aquestes quatre molècules s'han eliminat de l'anàlisi global de correlacions.

Taula 5. Valors de r^2 de les diferents correlacions de les estructures Z.

	dist CC Z	MBO CC Z	HOMO Z	LUMO Z	DIHEDRE Z	%V _{BUR} Z	Càrrega Z C1	Càrrega Z C2
ΔE E-Z	0.048	0.064	0.012	0.001	0.007	0.046	0.021	0.019
ΔG E-Z	0.014	0.003	0.000	0.017	0.003	0.010	0.016	0.044
ΔE alquí-E	0.163	0.755	0.001	0.011	0.160	0.538	0.002	0.045
ΔG alquí-E	0.116	0.771	0.000	0.008	0.172	0.477	0.007	0.076

ΔE alquí-Z	0.165	0.741	0.002	0.010	0.155	0.528	0.001	0.038
ΔG alquí-Z	0.124	0.736	0.000	0.011	0.161	0.482	0.004	0.058

Taula 6. Valors de r^2 de les diferents correlacions de les estructures E.

	dist CC E	MBO CC E	HOMO E	LUMO E	DIHEDRE E	Càrrega E C1	Càrrega E C2
ΔE E-Z	0.065	0.035	0.027	0.008	0.000	0.009	0.001
ΔG E-Z	0.015	0.008	0.003	0.005	0.000	0.007	0.014
ΔE alquí-E	0.093	0.511	0.000	0.005	0.016	0.003	0.027
ΔG alquí-E	0.060	0.566	0.002	0.003	0.017	0.011	0.049
ΔE alquí-Z	0.099	0.500	0.000	0.004	0.016	0.002	0.025
ΔG alquí-Z	0.067	0.531	0.001	0.004	0.016	0.008	0.041

Taula 7. Valors de r^2 de les diferents correlacions de les estructures alquins.

	dist CC alquí	MBO CC alquí	HOMO alquí	LUMO alquí	DIHEDRE alquí	Càrrega alquí C1	Càrrega alquí C2
ΔE E-Z	0.154	0.100	0.016	0.003	0.016	0.078	0.069
ΔG E-Z	0.042	0.030	0.003	0.005	0.035	0.018	0.003
ΔE alquí-E	0.112	0.123	0.012	0.027	0.012	0.093	0.148
ΔG alquí-E	0.115	0.081	0.016	0.023	0.006	0.061	0.125
ΔE alquí-Z	0.123	0.132	0.010	0.024	0.044	0.100	0.153
ΔG alquí-Z	0.131	0.093	0.013	0.025	0.013	0.068	0.116

Quan es van obtenir els diferents valors d' r^2 , es va veure que no s'arribava a aquest llindar per poder confirmar la presència d'una relació lineal, excepte en quatre casos. Tot i això, no es podia afirmar la presència d'una relació.

Fent un examen més exhaustiu de les relacions generades, es podia veure que sí que s'apuntava a la presència d'una relació lineal, però el fet que certs punts actuessin d'*outliers*, feia que aquesta relació disminuís. Si es poguessin identificar amb exactitud aquests punts, podrien ser eliminats i es podria veure si el valor de r^2 augmenta. Es va ser capaç d'identificar quatre *outliers*, però aquests van resultar insuficients per tal d'obtenir una relació acceptable.

D'aquesta manera, per tal de poder veure si es podia trobar una relació, es van refer les correlacions, però aquest cop utilitzant dues variables en lloc d'una. A les Taules 8-12 es poden veure els valors d' r^2 de diferents correlacions de dues variables, emprant un programari elaborat amb Python pel grup de recerca, i només es recullen les millors opcions, i els índexos són simplement fruit de l'anàlisi sistemàtica de totes les variables en estudi.

Taula 8. Correlació entre la conversió d'alquí a Z, i ΔG , amb dues variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
55	HOMO Z, HOMO alquí	0.524
171	HOMO E, HOMO alquí	0.219
48	HOMO E, HOMO Z	0.218
61	LUMO E, %V _{BUR} Z	0.186
107	%V _{BUR} Z, LUMO alquí	0.180

Taula 9. Correlació entre la conversió d'alquí a Z, i ΔE , amb dues variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
55	HOMO Z, HOMO alquí	0.694
107	%V _{BUR} Z, LUMO alquí	0.534
61	LUMO Z, %V _{BUR} Z	0.531
100	%V _{BUR} Z, LUMO E	0.522
171	HOMO E, HOMO alquí	0.480

Taula 10. Correlació entre la conversió d'alquí a E, i ΔG , amb dues variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
108	%V _{BUR} Z, DIHEDRE alquí	0.321
162	MBO CC E, DIHEDRE alquí	0.320
47	HOMO Z, MBO CC E	0.254
153	MBO CC E, HOMO E	0.252
155	MBO CC E, DIHEDRE E	0.250

Taula 11. Correlació entre la conversió d'E a Z, i ΔG , amb dues variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
55	HOMO Z, HOMO alquí	0.325
48	HOMO Z, HOMO E	0.253
74	LUMO Z, LUMO alquí	0.149
215	dist CC alquí, càrrega alquí C2	0.125
40	MBO CC Z, càrrega alquí C2	0.111

Taula 12. Correlació entre la conversió d'E a Z, i ΔE , amb dues variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
55	HOMO Z, HOMO aquí	0.500
48	HOMO Z, HOMO E	0.471
211	dist CC aquí, HOMO aquí	0.264
169	HOMO E, dist CC aquí	0.259
53	HOMO Z, dist CC aquí	0.227

Tot i que la correlació millora, encara que no es pot considerar una relació lineal entre els paràmetres. De tal manera que, finalment, es van refer les relacions però aquesta vegada utilitzant tres variables alhora. El resultat d'aquesta anàlisi queda recollit en les Taules 13-16.

Taula 13. Correlació entre la conversió d'quí a Z, i ΔE , amb tres variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
521	HOMO Z, LUMO E, HOMO aquí	0.793
488	HOMO Z, dist CC E, HOMO aquí	0.789
561	HOMO Z, HOMO aquí, LUMO aquí	0.789
413	HOMO Z, LUMO Z, HOMO aquí	0.785
224	MBO CC Z, HOMO Z, HOMO aquí	0.782

Taula 14. Correlació entre la conversió d'alquí a Z, i ΔG , amb tres variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
413	HOMO Z, LUMO Z, HOMO alquí	0.597
551	HOMO Z, dist CC alquí, HOMO alquí	0.595
561	HOMO Z, HOMO alquí, LUMO alquí	0.592
521	HOMO Z, LUMO E, HOMO alquí	0.590
224	MBO CC Z, HOMO Z, HOMO alquí	0.581

Taula 15. Correlació entre la conversió d'E a Z, i ΔE , amb tres variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
511	HOMO Z, HOMO E, HOMO alquí	0.567
406	HOMO Z, LUMO Z, HOMO E	0.552
505	HOMO Z, HOMO E, LUMO E	0.547
512	HOMO Z, HOMO E, LUMO alquí	0.541
454	HOMO Z, càrrega E C1, HOMO E	0.533

Taula 16. Correlació entre la conversió d'E a Z, i ΔG , amb tres variables.

Índex	Variables	Valor de r^2
406	HOMO Z, LUMO Z, HOMO E	0.400
446	HOMO Z, % V_{BUR} Z, HOMO alquí	0.398
505	HOMO Z, HOMO E, LUMO E	0.390
512	HOMO Z, HOMO E, LUMO alquí	0.377
413	HOMO Z, LUMO Z, HOMO alquí	0.371

Seguidament en la Figura 3, es pot veure una representació gràfica de la millor correlació obtinguda amb tres variables, que de fet, respon a l'Equació 2. De fet, la Figura 3 inclou l'energia calculada a partir de l'Eq. 2 juntament amb l'energia aconseguida de l'optimització de les diferents espècies alquens Z i E.

$$\Delta E_{\text{pred}} = -31.0094 + 441.9473 \cdot \text{HOMO Z} + 5.338151 \cdot \text{LUMO Z} + 356.519 \cdot \text{HOMO E} \quad (\text{Eq.2})$$

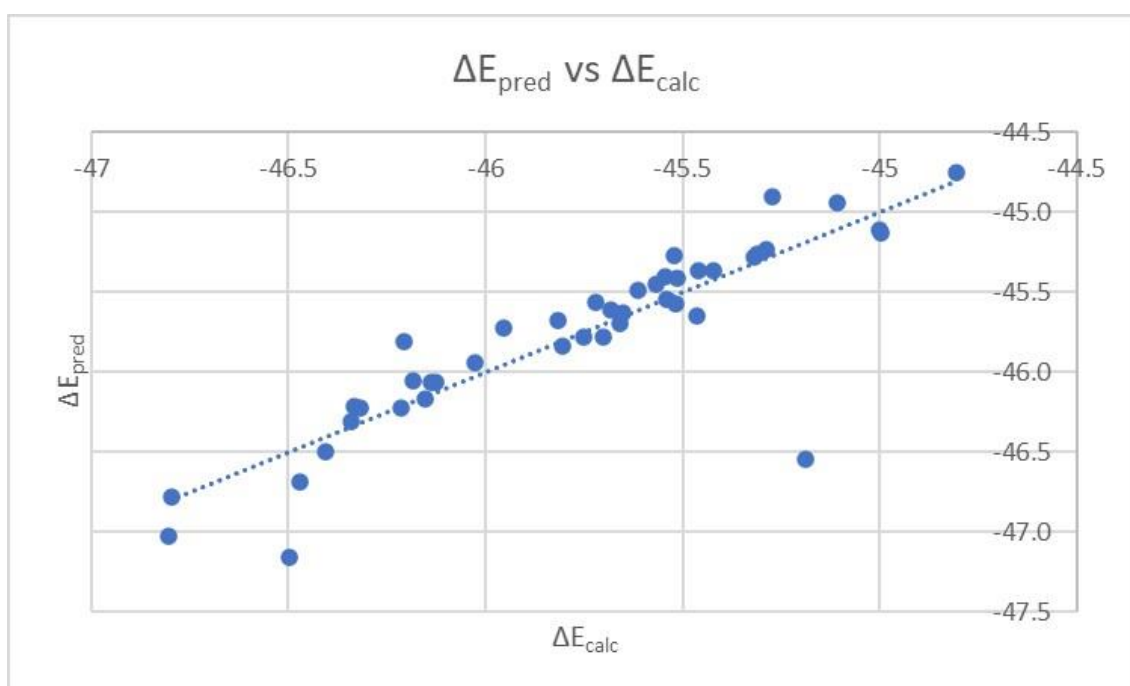


Figura 3. Representació gràfica de la millor correlació obtinguda amb tres variables, on ΔE_{calc} són els resultats experimentals obtinguts dels càlculs computacionals, i ΔE_{pred} prové de l'Eq. 2; totes les energies estan disposades en kcal/mol).

A continuació en la Figura 4, es pot veure un recull dels diferents mapes estèrics de les estructures Z del ventall de molècules analitzades seguint l'ordre establert en les taules, amb uns perfils molt semblants, excepte per lleugeres diferències, però per tal de fer-ho de forma quantitativa, es va optar per recollir els %V_{BUR} a la Taula 1, que permeten veure de forma significativa si dos alquens tenen dos grups estèricament impeditos o no.

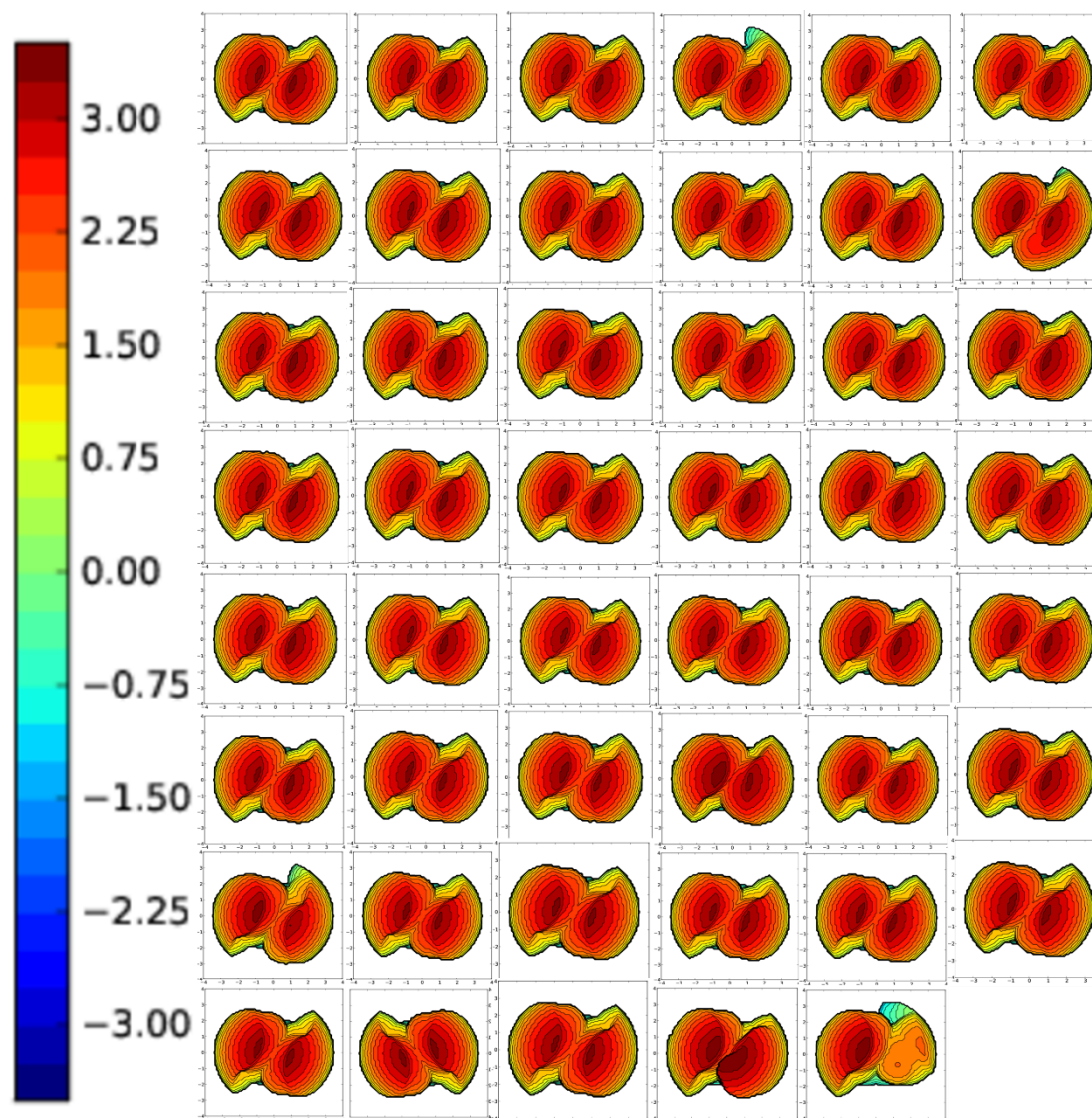


Figura 4. Mapes estàtics de les molècules provades, situant el centre al punt mig entre els 2 grups que defineixen l'alquè Z.

7. DISCUSSIÓ

Cal fer un incís en el fet que s'han intentat moltes correlacions, i això es pot comprovar amb els índexs d'aquestes. No obstant això, després d'analitzar els resultats, es pot veure clarament que no s'ha pogut establir cap relació directa entre les energies de conversió i els diferents descriptors. I això motiva a no disposar l'equació de les correlacions, o sigui, els coeficients per cada una de les variables, ja que en cap cas s'ha considerat que químicament fos rellevant. Tot i això, no acaba de ser del tot cert, perquè com s'ha mencionat anteriorment, l'anàlisi amb profunditat de les relacions mostra indicis de la seva presència. Una possible causa que podria haver impedit la visualització d'aquesta relació pot haver estat la mida mostral: en tenir tantes espècies diferents de les quals obtenir dades, i moltes d'elles essent tan diferents entre elles, això ha dificultat la caracterització dels *outliers*. Una opció que es podria haver explorat seria partir d'un grup mostral més petit, de tal manera que seria més fàcil identificar els *outliers*. Seguidament, es podrien haver anat incorporant espècies que compartissin un comportament similar al que descriu aquest grup reduït, per tal d'englobar-les totes i així aconseguir una millor correlació.

Sembla que el que s'esperaria obtenir és el que queda representat en l'anàlisi de tres variables: una major correlació pel que fa a la conversió d'alquins en Z alquens. D'aquesta manera, això seria un indicador que el sistema té més tendència a transformar els alquins en Z alquens que no pas en E. Això seria constant amb la literatura, ja que per l'obtenció dels E alquens, cal una reacció d'isomerització necessària addicional. Un altre resultat que dona suport a aquesta teoria és el que es pot veure en analitzar tant el % V_{BUR} com els mapes estèrics: es pot observar que hi ha un clar impediment estèric per part de la majoria dels grups funcionals. D'aquesta manera, el fet que els grups es trobin impeditos fa que les molècules no siguin capaces de passar de la conformació Z a la E de forma espontània.

8. CONCLUSIONS

L'estudi està basat en l'estudi de la reacció de semihidrogenació a nivell energètic en una bateria de compostos, així com trobar descriptors que defineixin totes les estructures, a través de la cerca de correlacions utilitzant paràmetres tant estructurals com electrònics.

L'objectiu principal era trobar correlacions entre els diferents valors energètics i els diferents descriptors escollits, per tal d'explicar com evoluciona la reacció estudiada. El que s'ha pogut veure, un cop els càlculs computacionals van acabar, és que, directament, no es pot establir una relació directa entre els diferents paràmetres. En mirar-ho amb més deteniment, es va poder veure que sí que hi havia una relació, però aquesta quedava semiamagada per l'acció d'*outliers*. Eliminar aquests punts hauria fet que la relació millorés, fins a un punt on es podria haver dit que podria existir una relació lineal entre dos paràmetres. Però, atès el fet que hi havia moltes espècies per analitzar, això ha fet que fos quasi impossible la caracterització de tots els *outliers*. D'aquesta manera, per poder arribar a confirmar l'existència d'aquesta relació, es va optar per provar de fer relacions de dues i tres variables, essent aquesta última on apareixien resultats que confirmen la presència de correlacions entre els paràmetres.

D'aquesta manera, es pot concloure que aquest estudi presenta resultats que posteriorment podran ser aplicats en la recerca experimental. Per altra banda, si es volguessin perfilar més els resultats obtinguts, una opció és refer l'experiment reduint el nombre d'espècies a analitzar, per tal de poder caracteritzar amb més facilitat els *outliers*, i així poder establir correlacions amb només una sola variable.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ P. G. Andersson, I. J. Munslow, *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
- ² S. Siegel, In *Heterogeneous Catalytic Hydrogenation of C=C and ChC*. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8 Reduction, B.M. Trost, I. Fleming, eds. (Pergamon Press), pp. 417–443, 1991.
- ³ H. Lindlar, Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen. *Helvetica Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.
- ⁴ K. N. Campbell, L. T. Eby, The preparation of higher cis and trans Olefins¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 216–219.
- ⁵ D. Wang, D. Astruc, The Golden age of transfer hydrogenation. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686.
- ⁶ R. Kusy, M. Lindner, J. Wagner, K. Grela, Ligand-to-metal ratio controls stereoselectivity: Highly functional-group-tolerant, iridium-based, (E)-selective alkyne transfer semihydrogenation. *Chem Catal.* **2022**, *2(6)*, 1346–1361.
- ⁷ Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- ⁸ Chemcraft. G. A. Zhurko, Chemcraft - graphical program for visualization of quantum chemistry computations. Ivanovo, Russia, 2005. <https://chemcraftprog.com>
- ⁹ A. D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- ¹⁰ P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623–11627.
- ¹¹ C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.
- ¹² S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A Consistent and Accurate ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- ¹³ A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2571–2577.
- ¹⁴ A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, Universal solvation model based on solute electron density

and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.

¹⁵ L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, SambVca 2. A Web Tool for Analyzing Catalytic Pockets with Topographic Steric Maps. *Organometallics* **2016**, *35*, 2286–2293.

¹⁶ L. Falivene, Z. Cao, A. Petta, L. Serra, A. Poater, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, Towards the online computer-aided design of catalytic pockets. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 872–879.

¹⁷ I. Mayer, Charge, bond order and valence in the AB initio SCF theory. *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *97*, 270–274.