

# Hidròlisi de nitrils amb catalitzadors de ruteni. Estudi del mecanisme de reacció.

---

Estudiant: David Holgado Moreno

Grau en Química

Correu electrònic: davidholgadam@gmail.com

Tutor: Albert Poater Teixidor

Cotutor\*:

Empresa / institució: Universitat de Girona / Institut de Química Computacional i Catàlisi

Vistiplau tutor (i cotutor\*):



Nom del tutor: Albert Poater Teixidor

Nom del cotutor\*:

Empresa / institució: Institut de Química  
Computacional i Catàlisi

Correu(s) electrònic(s): albert.poater@udg.edu

\*si hi ha un cotutor assignat

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació:



## Index

Resum.....	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Introducció.....	7
1.1 Complexos de ruteni.....	7
1.2 Complexos de ruteni amb lligands tipus DMSO.....	7
1.3 Hidròlisi de nitrils.....	8
1.4 Mecanisme de la reacció.....	9
2. Objectives.....	11
3. Detalls computacionals i metodologia.....	13
4. Resultats i discussions.....	15
4.1 Mecanisme complet de la reacció.....	15
4.2 Ruta principal.....	16
4.3 Rutes secundàries.....	18
4.3.1 Hidròlisi concertada en un sol pas.....	18
4.3.2 Descoordinació del clorur.....	19
4.3.3 Doble protonació del nitril.....	20
4.3.4 Descoordinació de clorur a la ruta principal.....	21
4.4 Reaccions secundàries.....	22
4.4.1 Desprotonació inicial del grup pirazol i coordinació de H <sub>2</sub> O.....	22
4.4.2 Paper de l'aigua com a potencial lligand.....	23
4.4.3 Protonació del lligand clorur.....	23
4.5 Perspectives de futur.....	24
5. Conclusions.....	25
6. Referències.....	26

## Resum

La hidròlisi de diferents tipus de nitrils, com ara l'acrilonitril o el benzonitril, per obtenir les corresponents amides de forma selectiva, s'ha realitzat amb èxit utilitzant catalitzadors de ruteni com el  $[\text{RuCl}_2(\text{pypz-H})(\text{DMSO})_2]$ , que eliminen la necessitat d'utilitzar una base. Per tal de dirigir futures optimitzacions del catalitzador, s'ha estudiat el mecanisme pel qual es produeix aquesta reacció.

Partint dels mecanismes proposats per Solomon i coautors en l'estudi de l'enzim nitril hidratasa, s'han proposat diverses possibles rutes d'acció del catalitzador de ruteni. La viabilitat de totes elles s'ha estudiat i valorat mitjançant càlculs computacionals determinant l'energia interna i l'energia lliure en fase aquosa. També s'han realitzat els càlculs pertinents per determinar quin lligand es dissocia per permetre la coordinació del nitril, i si aquest varia depenent de la ruta.

En definitiva, s'ha determinat la ruta principal d'aquesta reacció, així com tres possibles rutes secundàries que es podrien produir, o almenys, ser competitives. Alhora, s'han estudiat altres espècies potencialment presents en la superfície d'energia potencial i s'ha valorat el seu la seva possible capacitat per alentir la reacció o disminuir el seu rendiment general. Aquests nous coneixements poden donar lloc a futures millores dels catalitzadors de ruteni per a la hidròlisi de nitrils.

## Resumen

La hidrólisis de diferentes tipos de nitrilos, tales como el acrilonitrilo o el benzonitrilo, para obtener sus correspondientes amidas de forma selectiva, se ha realizado con éxito utilizando catalizadores de rutenio como el  $[\text{RuCl}_2(\text{pypz-H})(\text{DMSO})_2]$ , que eliminan la necesidad de utilizar una base. Con el fin de dirigir futuras optimizaciones del catalizador, se ha estudiado el mecanismo por el que se produce esta reacción.

Partiendo de los mecanismos propuestos por Solomon y coautores en el estudio de la enzima nitrilo hidratasa, se han propuesto varias posibles rutas de acción del catalizador de rutenio. La viabilidad de todas ellas se ha estudiado y valorado mediante cálculos computacionales determinando la energía interna i la energía libre en fase acuosa. También se han realizado los cálculos pertinentes para determinar qué ligando se disocia para permitir la coordinación del nitrilo y si éste varía dependiendo de la ruta.

En definitiva, se ha determinado la ruta principal de esta reacción, así como tres posibles rutas secundarias que se podrían producir, o al menos, ser competitivas. Además, se han estudiado otras especies potencialmente presentes en la superficie de energía potencial, i se ha valorado su capacidad para reducir la velocidad o el rendimiento de la reacción. Estos nuevos conocimientos pueden dar lugar a futuras mejoras de los catalizadores de rutenio para la hidrólisis de nitrilos.

## Abstract

Hydrolysis of different types of nitriles, such as acrylonitrile or benzonitrile, to selectively obtain the corresponding amides, has been successfully done using ruthenium catalysts such as  $[\text{RuCl}_2(\text{pypz-H})(\text{DMSO})_2]$ , which eliminates the need for a base. In order to direct further optimization of the catalyst, the mechanism by which this reaction occurs has been studied.

Based on the mechanisms proposed by Solomon et al. on the study of the nitrile hydratase, several possible routes of the ruthenium catalyst have been proposed. The viability of all of them have been studied and evaluated by computational calculations, determining the internal energy and the free energy in the aqueous phase. There have also been relevant calculations to determine which ligand dissociated to allow nitrile coordination, and if this varies depending on the route.

In short, the main route of this reaction has been determined, as well as three possible secondary routes that could at least be competitive to the main one. At the same time, other species potentially present in the potential energy surface have been studied in order to determine their capability of decreasing the overall reaction rate and yield. These new insights may lead to future improvements of ruthenium catalysts for the nitriles hydrolysis.

## 1. Introducció

### 1.1. Complexos de ruteni

L'estudi dels complexos de ruteni s'ha desenvolupat durant els últims anys de manera important pel seu interès en molts camps de la química.<sup>1</sup> El ruteni és l'únic element de la taula periòdica (apart de l'osmi) que pot presentar l'estat d'oxidació +8,<sup>2</sup> i existeixen compostos de ruteni en tots els estats d'oxidació entre -2 (per exemple en  $[\text{Ru}(\text{CO})_4]^{2-}$ ) i +8 (com en  $\text{RuO}_4$ ).

Els complexos de ruteni mostren una estabilitat cinètica en els diferents estats d'oxidació, presenten parells redox reversibles i la simplicitat sintètica per a l'obtenció dels diferents complexos els converteixen en interessants per tal d'estudiar-ne les aplicacions.

Apart de les propietats redox també és molt important l'esfera de coordinació del metall a l'hora de dissenyar una aplicació pel compost. Així, els compostos organometàl·lics amb lligands tipus  $\pi$ -conjugats, o altres lligands que permetin deslocalització electrònica, presenten propietats específiques en els camps de l'òptica no lineal,<sup>3</sup> magnetisme,<sup>4</sup> sensors moleculars<sup>5</sup> o cristalls líquids.<sup>6</sup>

Les aplicacions dels complexos de ruteni engloben moltes branques de la química com per exemple catàlisi, bioquímica, materials, síntesis o biomedicina, entre d'altres.<sup>7</sup>

### 1.2. Complexos de ruteni amb lligands tipus DMSO

La química dels complexos de metalls de transició amb lligands de tipus sulfòxid ha augmentat de forma notable des de l'aparició dels primers articles als anys seixanta. Aquests complexos són molt útils com a reactius de partida en la síntesi de nous complexos organometàl·lics i de coordinació, gràcies a la labilitat del lligand DMSO. També són molt importants en diversos processos catalítics,<sup>8</sup> i tenen aplicacions en la indústria farmacèutica com agents antitumorals i antimetastàsics.<sup>9</sup>

Una de les característiques principals del lligand dimetilsulfòxid es que es pot coordinar a partir de l'oxigen o del sofre, depenent de les propietats del metall, de la naturalesa de la resta de lligands del complex o per impediments estèrics. Habitualment es coordina a partir de l'oxigen però en metalls del grup VIII, normalment de la segona i tercera sèrie de transició, es

pot coordinar pel sofre, com és el cas del ruteni. La coordinació per sofre està afavorida en metalls amb caràcter d'àcid tou de Lewis (radi gran i baix estat d'oxidació).

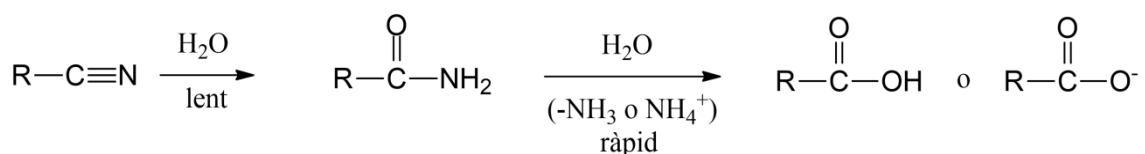
La naturalesa bidentada (capacitat de coordinar a través del sofre o de l'oxigen) del lligand de tipus sulfòxid que sovint s'observa en aquests compostos, els fa interessants des del punt de vista acadèmic, en química de coordinació<sup>10</sup> i en aplicacions com a memòries moleculars<sup>11</sup> a causa de la isomerització de l'enllaç metall-sulfòxid.

### 1.3. Hidròlisi de nitrils

La reacció d'hidròlisi de nitrils té una gran importància des d'un punt de vista tant acadèmic com industrial,<sup>12</sup> ja que permet sintetitzar productes d'un gran interès com són els àcids carboxílics i les amides. La reacció té també un interès biotecnològic, ja que les *nitril hidratases*, una família d'enzims de ferro no Hemo,<sup>13</sup> s'utilitzen industrialment per sintetitzar amides com la acrilàmida, la nicotinàmida i la 5-cianovaleramida.<sup>14</sup>

Les amides, no només són una bona font de partida per reaccions de química orgànica<sup>15</sup> sinó que també tenen un elevat nombre d'aplicacions industrials i farmacèutiques.<sup>16 17</sup>

La reacció d'hidròlisi de nitrils es mostra en l'Esquema 1. Al principi, el substrat s'hidrolitza a amida amb una reacció lenta en la que sovint cal escalfar i, posteriorment, passa a àcid carboxílic amb una reacció més ràpida.



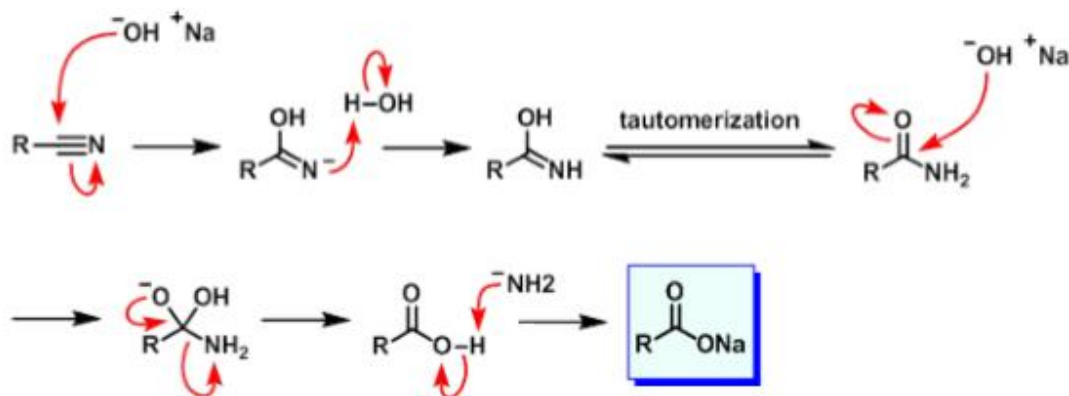
**Esquema 1.** Reacció d'hidròlisi de nitrils per donar amides i posterior transformació a àcids carboxílics

En els primers protocols descrits per a aquesta síntesi, la reacció es duia a terme en medi àcid<sup>18</sup> o en medi bàsic<sup>19</sup> sense cap ió metàl·lic. Però aquesta reacció presentava un problema en el cas que es volgués obtenir l'amida, ja que hidrolitza ràpidament a àcid carboxílic en aquestes condicions de pH. També es produïen sals a causa de la neutralització final del medi, que eren difícils d'eliminar. A més, aquestes condicions fortes podien afectar a altres grups sensibles i es podrien arribar a donar altres reaccions paral·leles. Per tots aquests inconvenients, es van investigar altres mètodes alternatius per intentar millorar el rendiment d'aquesta reacció,



utilitzant catalitzadors metàl·lics.

La hidròlisi tradicional del grup nitril té lloc mitjançant l'atac nucleofílic d'un grup  $\text{OH}^-$  tal i com es descriu a l'Esquema 2, formant la corresponent amida.



**Esquema 2.** Mecanisme d'hidròlisi del grup nitril.

La introducció de catalitzadors metàl·lics en aquesta reacció va ajudar a reduir part dels inconvenients, ja que es poden dur a terme les reaccions en condicions neutres, a menor temperatura i millorant la velocitat de l'etapa d'hidròlisi.

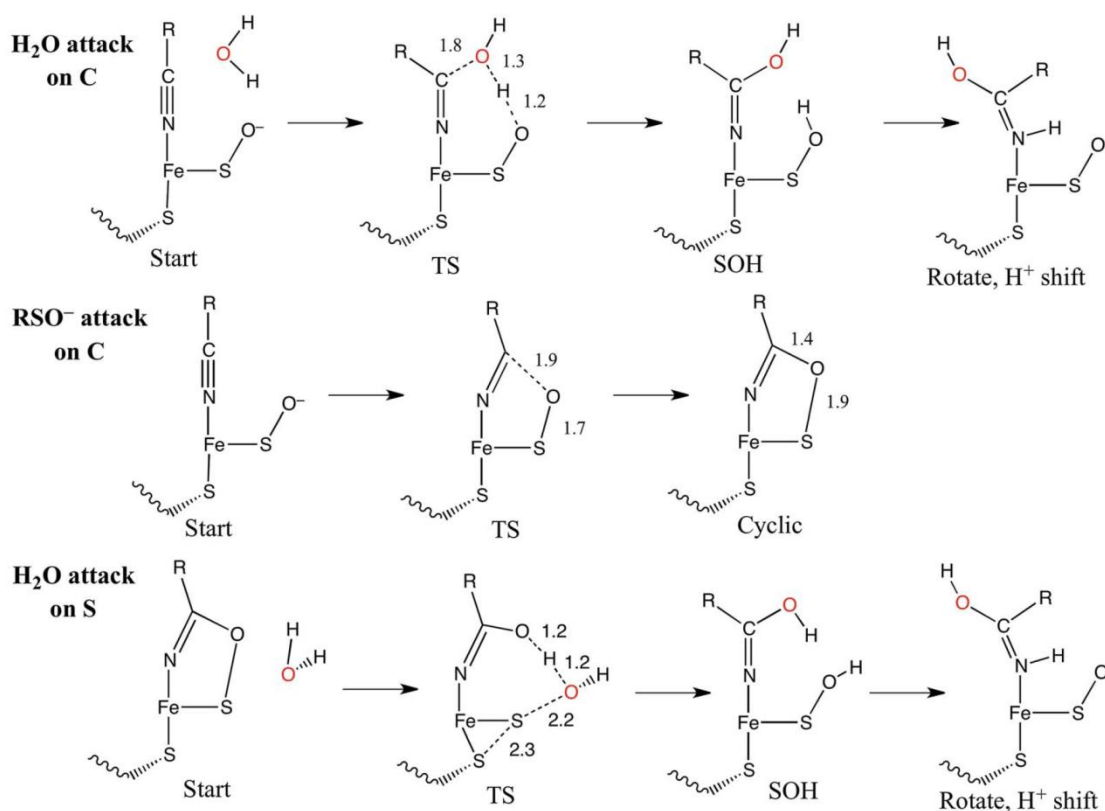
En els processos catalítics mediat per complexos metàl·lics, el nitril es troba inicialment coordinat al metall (Esquema 2) i en el pas final del cicle es produeix una substitució del lligand amida per acetonitril tornant a començar el cicle catalític.<sup>20</sup> Diversos grups estan treballant actualment amb catalitzadors de ruteni amb lligands N o S-donadors per a la hidròlisi de nitrils<sup>21</sup>

#### 1.4 Mecanisme de reacció

Prèviament a aquest treball, el mecanisme de la reacció d'hidròlisi de nitrils amb un catalitzador de ruteni no s'havia estudiat amb profunditat a nivell molecular. No obstant, Solomon i coautors<sup>22</sup> van proposar variis mecanismes per a l'enzim nitril hidratasa, el qual té un centre metàl·lic de ferro i dos lligands sulfur, un d'ells amb un oxigen.

Es van proposar dues rutes possibles. A la primera ruta (Esquema 3, a dalt), la molècula de  $\text{H}_2\text{O}$  ataca el carboni del nitril, mentre que cedeix un protó al oxigen del lligand sulfòxid. En un segon pas de reacció, el protó del sulfòxid es transmet al nitrogen del carbonil, l'estructura rota, i finalment es dissocia la amida.

A la segona ruta (Esquema 3, mig i a baix), el mateix oxigen del sulfòxid reacciona amb el carboni del nitril, formant un cicle abans de que entri la molècula de  $H_2O$ . A continuació, l' $H_2O$  trenca aquest cicle, i es forma de nou el intermedi SOH de la primera ruta, que novament transmet un protó al nitrogen del carbonil, rota l'estructura i finalment se'n dissocia l'amida.



**Esquema 3:** Mecanismes proposats per l'enzim nitril hidratasa, per Solomon i coautors.<sup>22</sup>

En aquest treball, s'ha estudiat la viabilitat energètica de dues rutes incloses en l'estudi de Solomon i col·laboradors, aquí equivalents per al catalitzador  $[RuCl_2(pypz-H)(dmsO)_2]$ , considerant que un dmsO pot actuar de manera similar al lligand sulfòxid. També s'han contemplat altres rutes alternatives, que poguessin resultar ser més favorables.

Abans d'estudiar com es realitza l'atac de la molècula d'aigua sobre el complex catalitzador-nitril, cal saber primer quin dels quatre lligands monodentats es dissocia per permetre la coordinació del nitril, sabent que el lligand piridina-pirazol té baixa tendència a dissociar-se.<sup>23</sup>

## 2. Objectives

The aim of this project is to study the mechanism of Ru-catalysed nitrile hydrolysis, by density functional theory calculations (DFT). To this end, the hydrolysis of acrylamide by the  $[\text{RuCl}_2(\text{pypz-H})(\text{DMSO})_2]$  catalyst will be envisaged. Specifically, this project will look into:

- Determine which one of the four monodentate ligands unbinds to allow the nitrile coordination.
- Calculate the energy profile of the main pathway of this reaction.
- Calculate the energetic viability of the other secondary pathways that could take place in this reaction.
- Search for more intermediates that could be present in the potential energy surface, and evaluate their possible influence on the overall reaction rate and yield.



### 3. Detalls computacionals i metodologia

Tots els càlculs computacionals s'han obtingut a partir de la teoria del funcional de densitat (DFT). El DFT, parteix de l'objectiu de donar solució a l'equació de Schrödinger, on el funcional de l'energia electrònica és minimitzat respecte a densitat electrònica. Llavors, a partir de la densitat electrònica, es determinen les propietats d'un sistema. El DFT és una eina versàtil que ens permet obtenir varies propietats de sistemes moleculars, la seva energia o la càrrega en fase gas o solvent. En aquest projecte, s'ha utilitzat el DFT per obtenir l'energia interna i l'energia lliure de cada intermedi en fase gas i en solvent aquós. També ha permès obtenir la barrera energètica entre els intermedis mitjançant la determinació de l'energia lliure en fase aquosa dels estats de transició.

A part del DFT, s'han utilitzat els següents programes externs:

-Chemcraft: permet observar les coordenades i freqüències dels mínims i els estats de transició, així com realitzar modificacions en l'estructura.

-GaussView: permet observar i modificar fàcilment les estructures dels sistemes estudiats, abans d'enviar-los a calcular per DFT.

Tots els càlculs de DFT s'han realitzat amb el paquet de programes Gaussian09,<sup>24</sup> utilitzant el funcional BP86 de Becke i Perdew.<sup>25</sup> Les configuracions electròniques dels sistemes moleculars s'han descrit segons la base split-valence, utilitzant la funció polaritzant d'Ahlich et al. per l'hidrogen, el carboni, el nitrogen i l'oxigen (anomenat SVP en el Gaussian 09).<sup>26</sup> Pel ruteni, s'ha utilitzat el pseudopotencial quasi-relativístic de Stuttgart/Dresden (estàndard SDD en el Gaussian 09).<sup>27</sup>

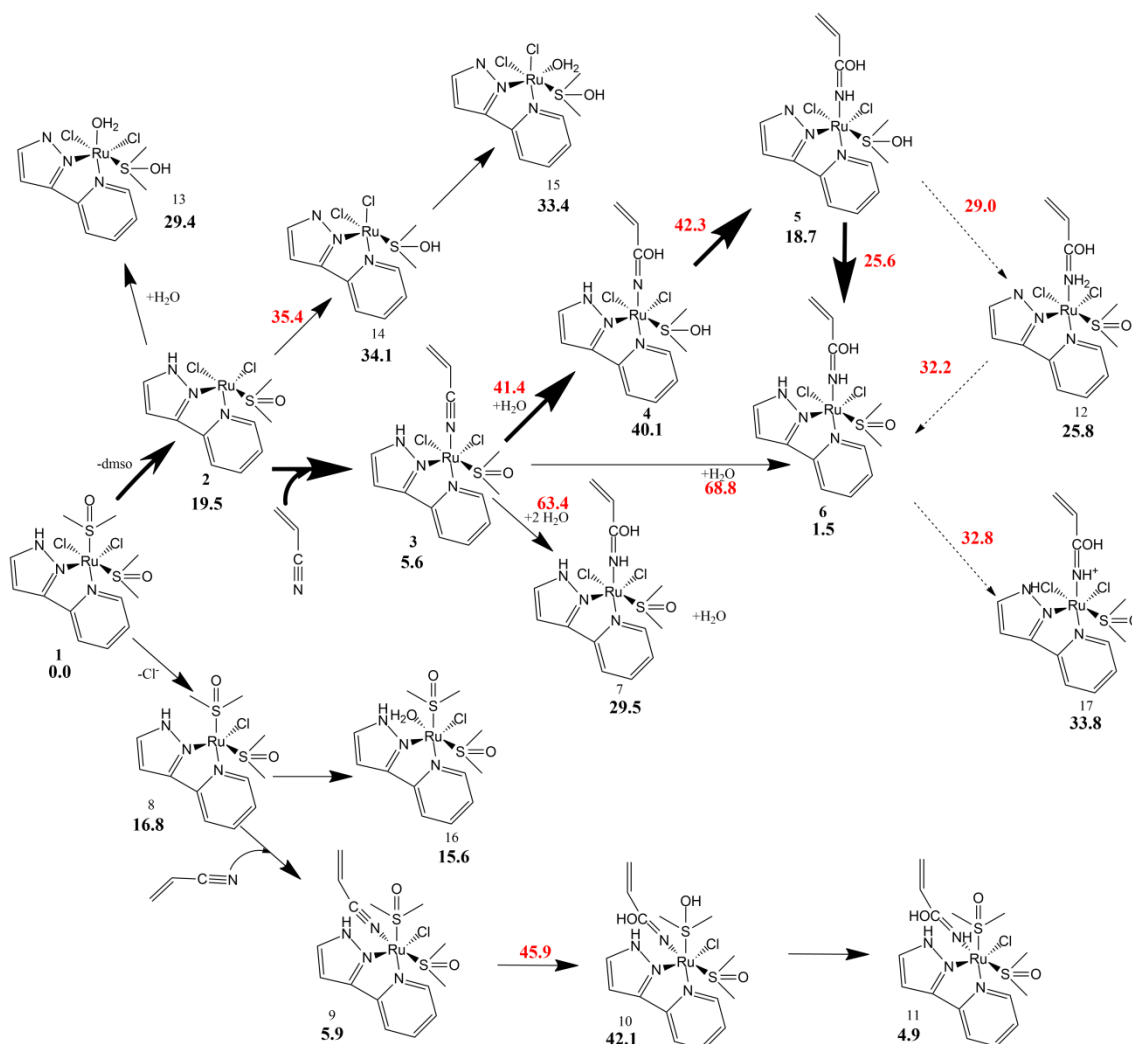
Les optimitzacions de les geometries s'han dut a terme sense restriccions de simetria i els punts estacionaris han estat caracteritzats a partir de càlculs de freqüències analítiques. Aquestes freqüències s'han utilitzat per calcular les energies de punt zero (ZPE), i com a correccions tèrmiques i efectes entròpics a 298K i 1 atm, utilitzant les relacions estàndard de mecànica estadística per un gas ideal. D'altra banda, també s'ha inclòs l'esquema D3BJ Grimme per tenir en compte les correccions de dispersió en les optimitzacions de geometria.<sup>28</sup>

Les energies es van obtenir a partir de càlculs puntuals en les geometries BP86 optimitzades utilitzant el funcional M06.<sup>29</sup> En aquests càlculs puntuals d'energia, el H, C, N, O, S, i Cl s'han

descriu mitjançant l'ús del conjunt de bases 6-311+G(d,p), que inclou funcions de polarització i difuses, mentre que per al metall s'ha emprat el conjunt de bases SDD. Sobre les energies del M06/6-311+G(d,p),sdd//BP86-D3BJ/SVP,sdd, s'han afegit les correccions tèrmiques ZPE obtingudes al nivell de BP86-D3BJ/SVP,sdd. A més, per calcular les energies de Gibbs s'han inclòs els efectes de solvent per a una solució aquosa estimada amb el model de solvatació polaritzable contínua PCM com s'aplica en Gaussian09.<sup>30</sup>

## 4. Resultats i discussions

### 4.1 Mecanisme complet de la reacció

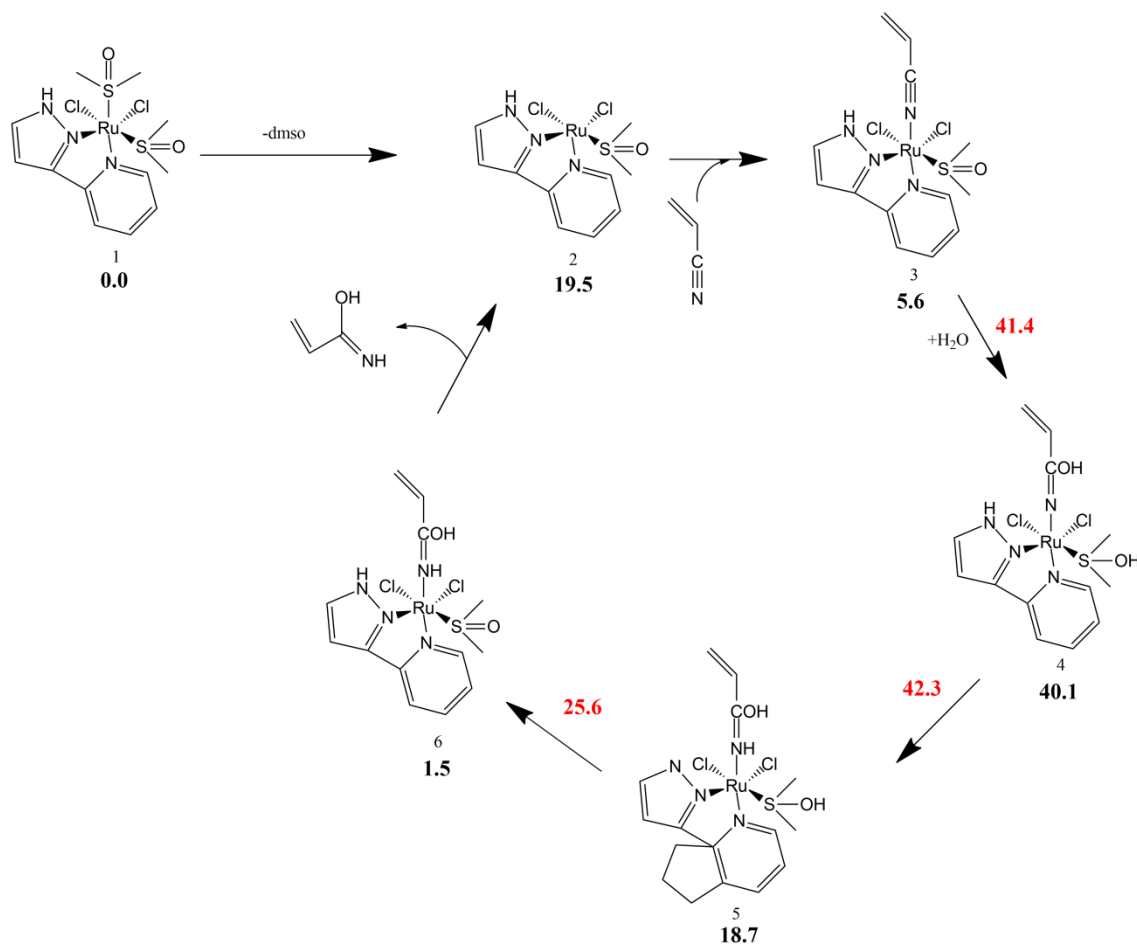


**Figura 1.** Diagrama complet de tots els possibles camins per a la hidròlisi de nitrils catalitzada, amb la energia lliure en fase aquosa per a cada intermedi i estat de transició, en kcal/mol, relatives a l'espècie 1 (en vermell, els estats de transició).

La hidròlisi de nitrils catalitzada amb ruteni presenta un elevat nombre d'intermedis i rutes possibles. A la figura 1 es poden observar tots els que s'han estudiat en aquest projecte, que a continuació s'explicaran més detalladament.

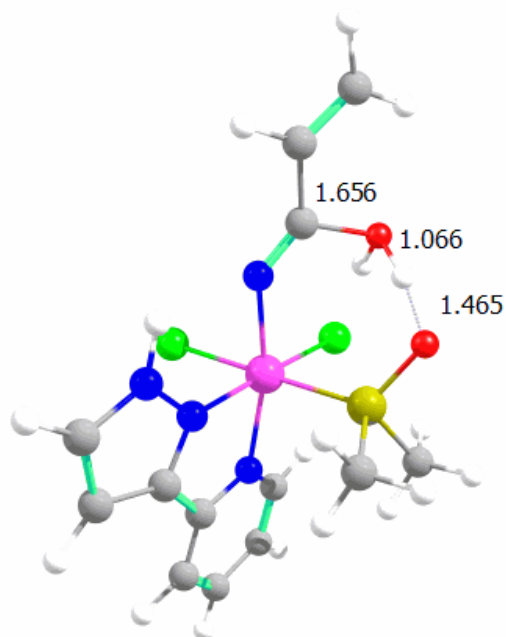
## 4.2 Ruta principal

Partint de Raigs X s'ha optimitzat l'estructura **1**. S'han estudiat també possibles isòmers, amb una energia lliure en fase solvent més alta, de 4.7 i 12.3 kcal/mol respecte la estructura **1**.

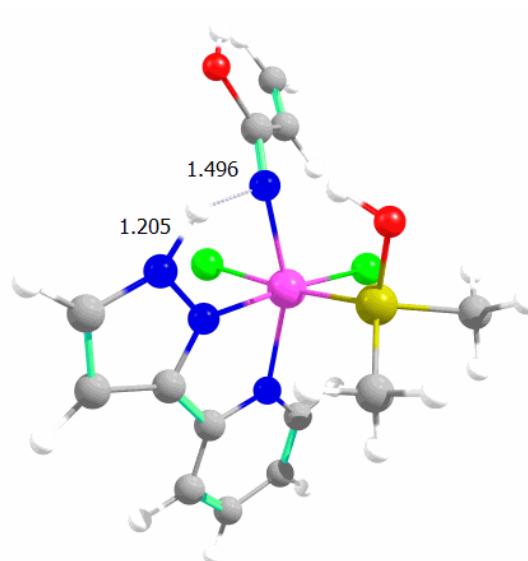


**Figura 2.** Esquema de la ruta principal per a la hidròlisi de nitrils catalitzada pel complex de ruteni, amb l'energia lliure en solvent per a cada intermedi i pels estats de transició, en kcal/mol, respecte **1**.





**Figura 3.** Estructura del estat de transició entre els intermedis **3** i **4**, formació de l'enllaç C-O i transferència d'un H a un DMSO. Distàncies entre els àtoms que participen en l'estat de transició en



**Figura 4.** Estructura del estat de transició entre els intermedis **4** i **5**, transferència d'H del lligand pypz al nitril. Distàncies entre els àtoms que participen en l'estat de transició en Å.

De tots els possibles camins per a la l'obtenció de l'amida, l'indicat a la Figura 2 és el més baix en energia, i per tant, el que es considera la ruta principal. En primer lloc, el precatalitzador **1** perd un DMSO amb un cost de 19.5 kcal/mol, per tal de formar l'espècie de catalitzador activa **2**. A continuació, comença el cicle catalític, entrant un nitril en la posició vacant del ruteni, i formant l'intermedi **3**.

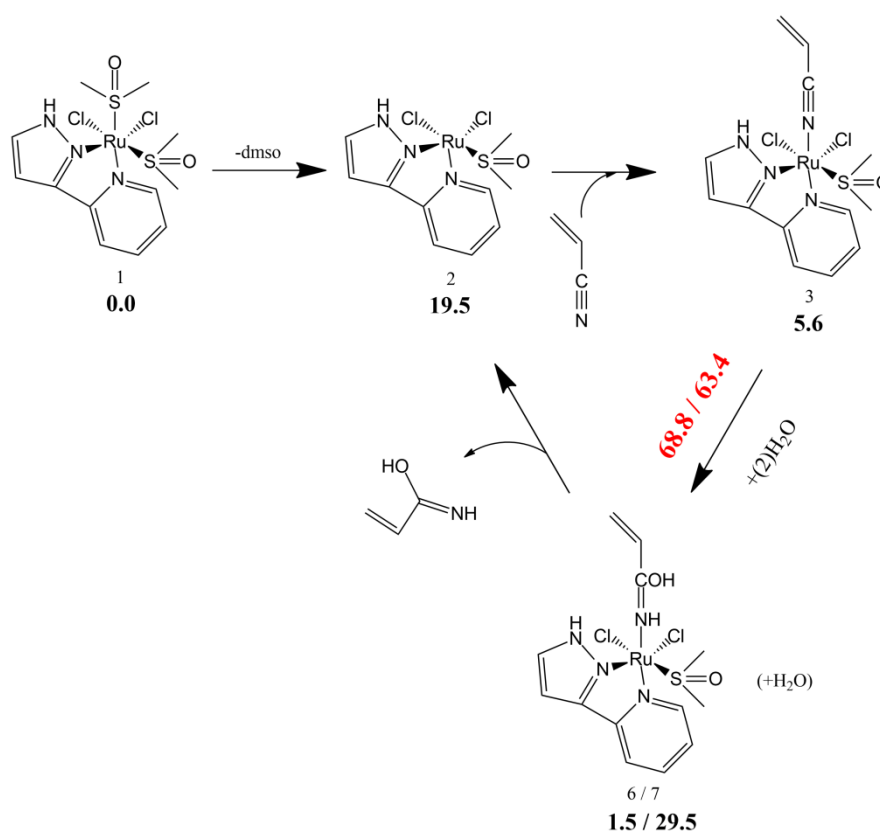
Tot seguit, una molècula de H<sub>2</sub>O ataca el carboni del nitril, de manera que el grup C-N perd la naturalesa de triple enllaç i es forma un enllaç C-O. El segon protó de l'aigua el rep el lligand DMSO, que dóna suport a aquesta reacció, donant lloc a l'intermedi **4**. Seguidament, el protó del lligand pypz-H és transferit al nitrogen del nitril, donant lloc a l'intermedi **5**, que ja conté l'amida coordinada al catalitzador, superant una barrera energètica de 42.3 kcal/mol. Aquest pas és el limitant de la velocitat de reacció, és a dir, l'estat de transició entre **4** i **5** és el màxim del perfil energètic d'aquesta ruta. A continuació, el protó del DMSO-H és transferit al lligand py-pz, recuperant la distribució inicial de protonació d'aquest lligand bidentat. Finalment, s'allibera l'amida i es recupera l'espècie catalítica activa **2**, de manera que pot començar un nou cicle. El cicle catalític que comença a partir de l'espècie **2** és exoergònic per un total de -

22.6 kcal/mol.

### 4.3 Rutes secundàries

Les rutes secundàries que es presenten a continuació són rutes en les que es realitza la hidròlisi del nitril mitjançant una via més energètica que la principal. Tot i així, amb les adequades condicions de pressió, temperatura i temps de reacció, podrien arribar a tenir lloc paral·lelament amb la ruta principal.

#### 4.3.1 Hidròlisi concertada en un sol pas

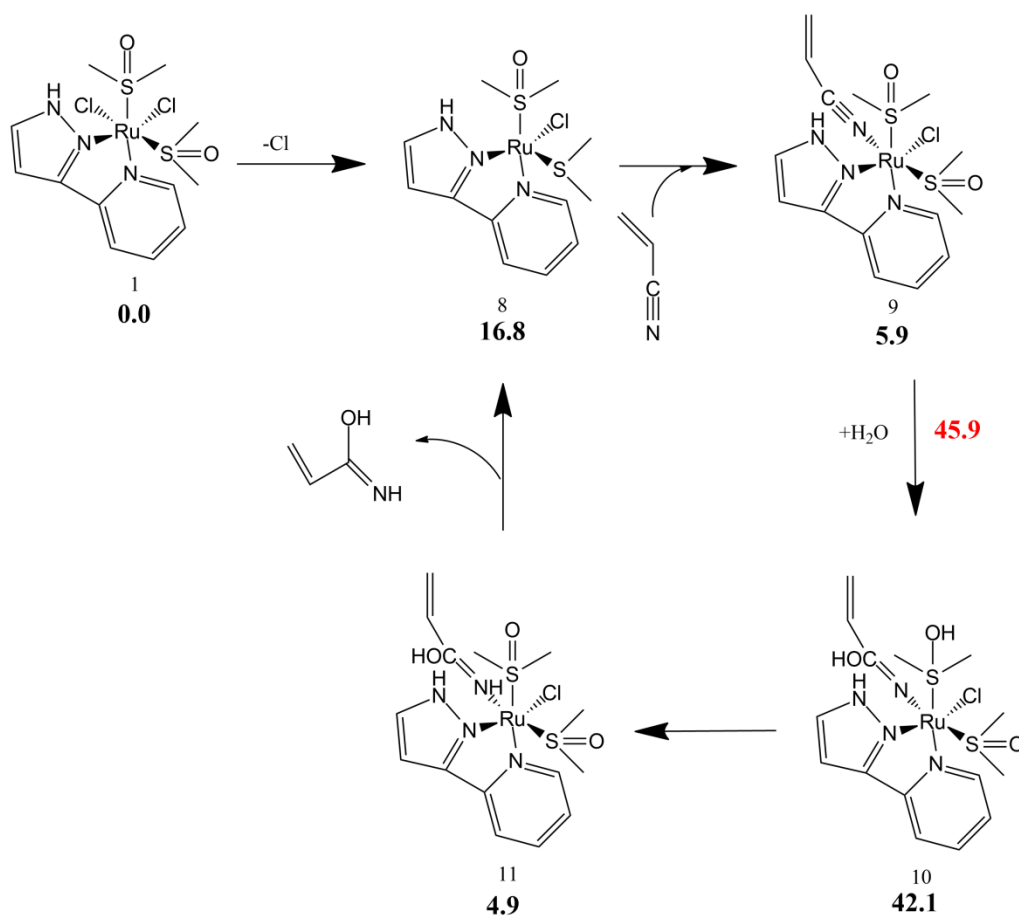


**Figura 5.** Esquema de la hidròlisi concertada en un sol pas, amb l'energia lliure en solvent per a cada intermedi i pels dos estats de transició (vermell) en kcal/mol, respecte **1**. Els estats de transició corresponen a la hidratació directe i a la hidratació suportada per una molècula de H<sub>2</sub>O.

Aquesta ruta és igual a la ruta principal fins a la formació de l'intermedi **3**, però quan es realitza l'atac del H<sub>2</sub>O sobre el carboni del nitril i es forma el enllaç C-O, el protó restant s'uneix directament al nitrogen del nitril, formant la amida en un sol pas i evitant la formació dels intermedis **4** i **5**. Per tal d'estabilitzar l'estat de transició d'aquesta ruta, s'ha realitzat també el càlcul afegint una molècula de H<sub>2</sub>O extra que actua com a suport, formant un pont entre les

dues aigües i el nitril. Tot i així, l'energia de l'estat de transició segueix sent molt alta, més de 20kcal/mol per sobre del de la ruta principal. Això ens indica la importància del DMSO en aquest catalitzador, ja que el seu suport en la ruta principal permet reduir la barrera energètica substancialment.

#### 4.3.2 Descoordinació del clorur

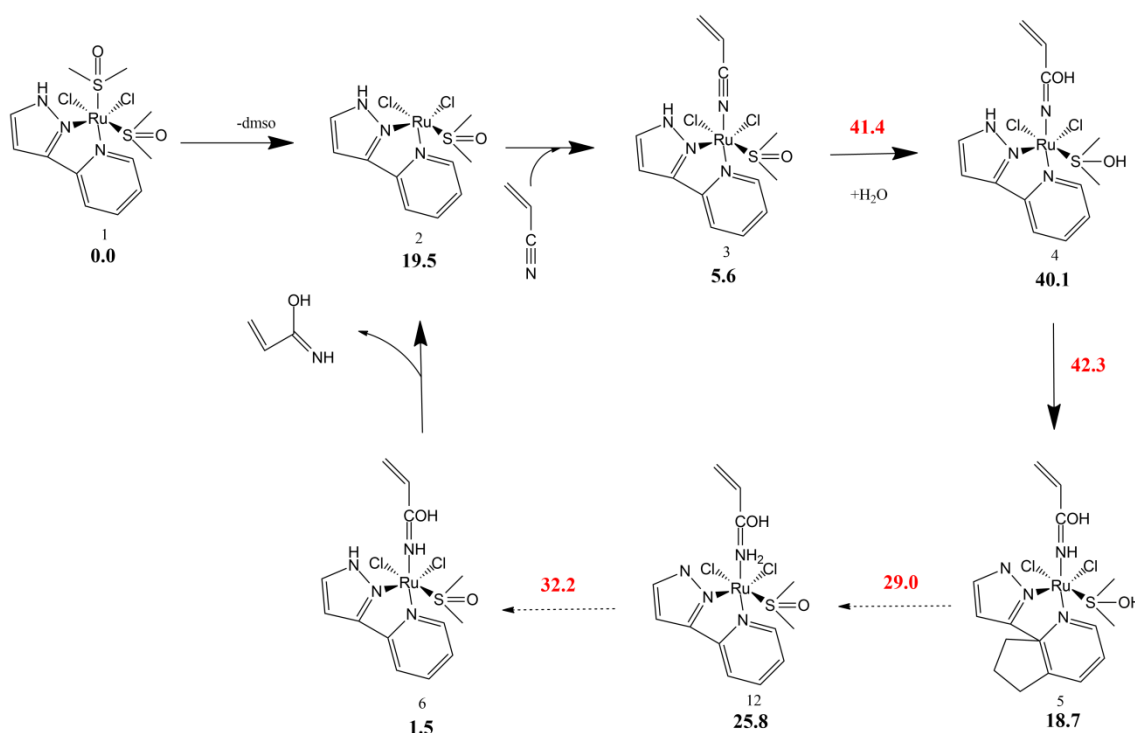


**Figura 6.** Esquema de la ruta que parteix de la descoordinació del clorur, amb l'energia lliure en solvent per a cada intermedi i per l'estat de transició (vermell) en kcal/mol

Aquesta ruta és un símil de la ruta principal, però en el pas inicial, en lloc de dissociar-se un DMSO del precatalitzador **1**, es dissocia un Cl amb un cost de 16.8 kcal/mol. En aquest cas, però, és indiferent quin dels lligands Cl es dissociï, ja que tots dos convergeixen en la mateixa espècie. La ruta segueix igual que la ruta principal, formant-se els mateixos intermedis, a excepció de l'intermedi **5**, sempre però, mantenint dos lligands DMSO i només un clor al voltant del ruteni enlloc de dos lligands clor i un DMSO, com es mostra a la Figura 6.

S'ha de destacar que, inicialment, l'espècie amb un Cl dissociat és més estable que la corresponent a la dissociació del DMSO de la ruta principal. Tanmateix, tant la resta d'intermedis de la ruta secundària, com el seu estat de transició, tenen una energia superior a la dels seus equivalents en la ruta principal. Aquesta diferència d'energia no es pot explicar per factors electrònics, ja que la càrrega parcial del carboni en la espècie sense clorur és lleugerament més positiva (+0.42) que en l'espècie sense DMSO (+0.36). Així doncs, la diferència energètica ha de ser deguda a factors estèrics. Tot i així, és una diferència que no supera les 5 kcal/mol en cap cas, i per tant, és possible que totes dues rutes tinguin lloc simultàniament segons les condicions de concentració de ions clorurs i molècules de DMSO lliures.

### 4.3.3 Doble protonació del nitril

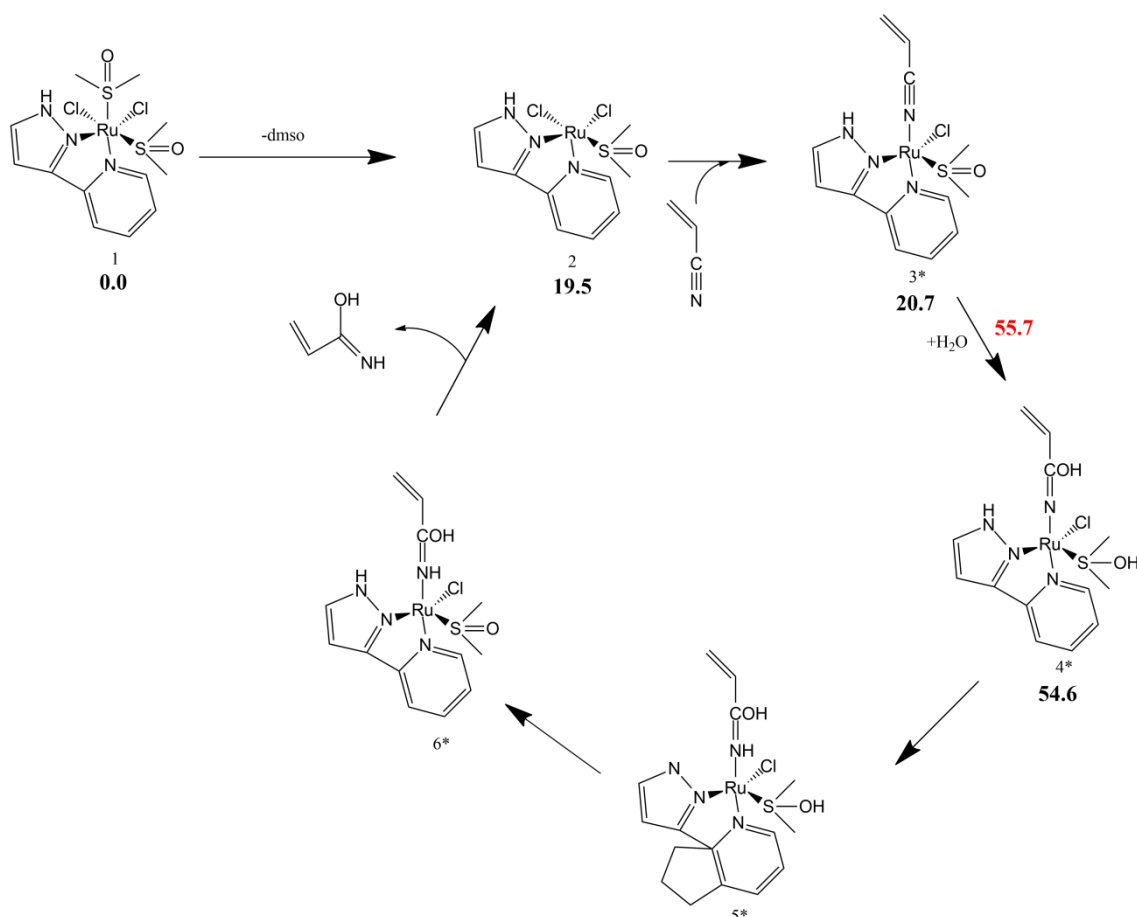


**Figura 7.** Esquema d'una variant de la ruta principal, amb la doble protonació del nitril per formar l'intermedi **12**, amb l'energia lliure en solvent per a cada intermedi i pels estats de transició (vermell) en kcal/mol, respecte **1**

Aquesta ruta és igual a la ruta principal fins a la formació de l'intermedi **5**. A continuació la transferència de H entre el DMSO-H i el py-pz no es realitza directament, sinó que el nitril actua com a pont entre les dues espècies, formant-se la espècie **12** amb el nitril doblement protonat. Aquesta ruta implica la formació d'un intermedi 25 kcal/mol més alt en energia que

el de la ruta principal, i a més la necessitat d'un pas addicional, per tant, no estarà afavorida ni termodinàmicament ni cinèticament. Tot i així, les barreres energètiques són inferiors a les del *rate determining step*, per tant, podria ser una ruta competitiva a la ruta principal.

#### 4.3.4 Descoordinació de clorur a la ruta principal



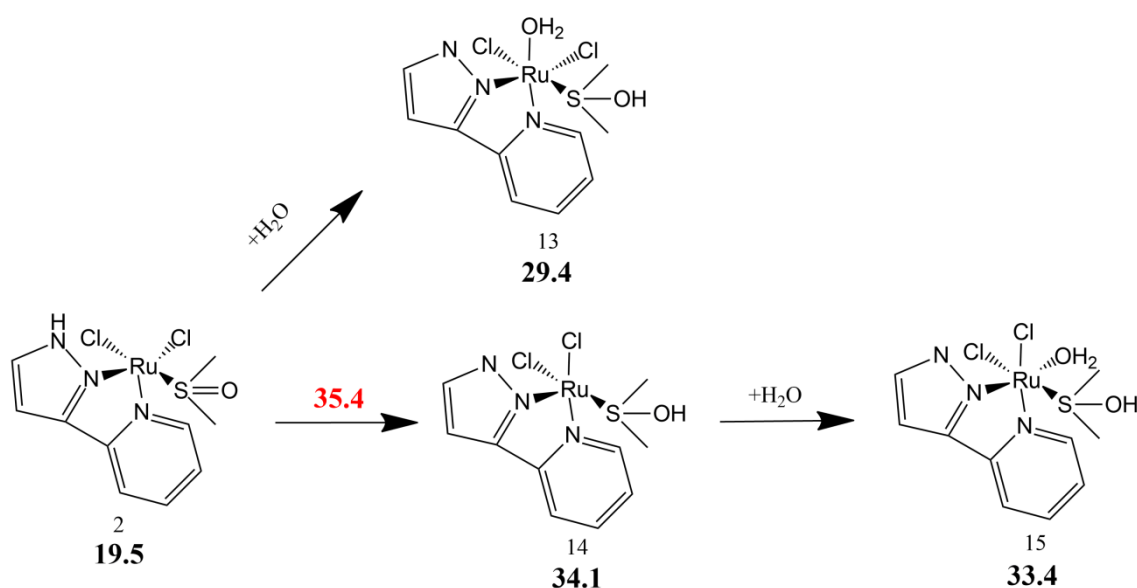
**Figura 8.** Esquema d'una variant de la ruta principal, amb la descoordinació d'un clorur en tots els intermedis del cicle, amb l'energia lliure en solvent per a cada intermedi i per l'estat de transició (vermell) en kcal/mol

Finalment, s'ha estudiat la possibilitat de la descoordinació d'un clorur després de l'entrada del nitril, calculant l'energia de tots els següents intermedis i de l'estat de transició de l'etapa limitant. El resultat és una ruta energèticament molt més elevada que la ruta principal, que en algun pas passa a ser directament desfavorable des del punt de vista termodinàmic. Així doncs, serà improbable que tingui lloc. Això ens indica la importància dels clorurs per a l'estabilitat dels intermedis del cicle.

#### 4.4 Reaccions secundàries

Les reaccions que es presenten a continuació donen lloc a vies alternatives a la hidròlisi de nitrils. Això vol dir que interferiran en la reacció principal o en una reacció secundària, i provocaran una disminució en l'efectivitat del catalitzador.

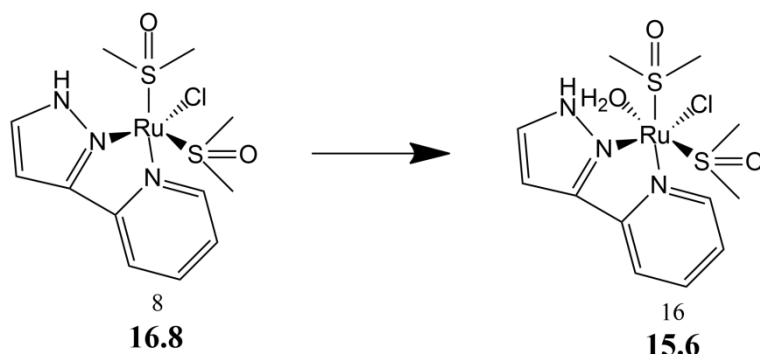
##### 4.4.1 Desprotonació inicial del grup pirazol i coordinació de H<sub>2</sub>O



**Figura 9.** Esquema dels possibles intermedis amb origen en l'espècie 2 amb l'energia lliure en solvent per a cada intermedi i per l'estat de transició (vermell) en kcal/mol

En el primer pas de la ruta principal, un DMSO del precatalitzador es dissocia per donar lloc a la primera espècie del cycle catalític. Aquest primer intermedi, però, pot actuar de maneres diferents (Figura 9). En un primer cas, un molècula de H<sub>2</sub>O es coordina en la posició vacant del DMSO, impedit la entrada del nitril, i per tant, de la hidròlisi. Aquest mateix fenomen es pot produir després d'una transferència de H del lligand piridina-pirazol al DMSO, bloquejant també l'entrada del nitril. Tanmateix, la formació de qualsevol d'aquests intermedis està desafavorida termodinàmicament, ja que tots ells presenten una energia superior a la de l'espècie original. A més, competeixen amb la formació del intermedi 3 (Figura 1), que es troba gairebé 30 kcal/mol més baix en energia.

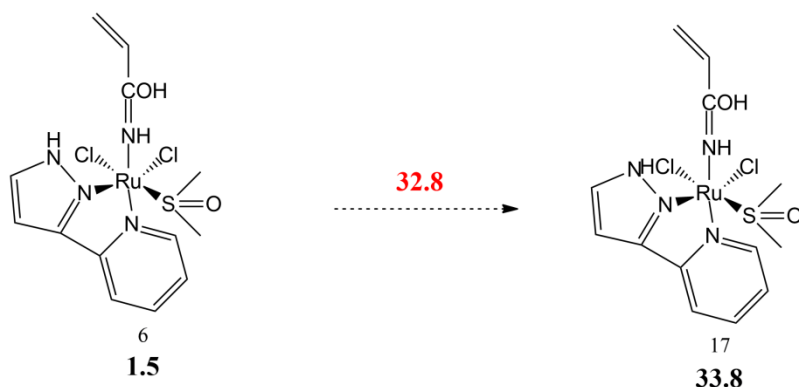
#### 4.4.2 Paper de l'aigua com a potencial lligand



**Figura 10.** Esquema de l'intermedi derivat de l'espècie 8 amb l'energia lliure en solvent per a cada espècie en kcal/mol

De manera similar a la ruta principal, la ruta secundària 2 també parteix d'una espècie dissociada on s'hi podria coordinar una molècula de H<sub>2</sub>O. Aquesta molècula bloqueja l'entrada del nitril, i per tant impedeix la seva hidròlisi. En aquest cas, la formació de l'intermedi està lleugerament afavorida termodinàmicament, ja que és una mica més estable que el seu precursor. Tot i així, competeix amb la formació de l'espècie **3** (Figura 1), que és molt més estable i per tant, la seva formació està molt més afavorida.

#### 4.4.5 Protonació del lligand clorur



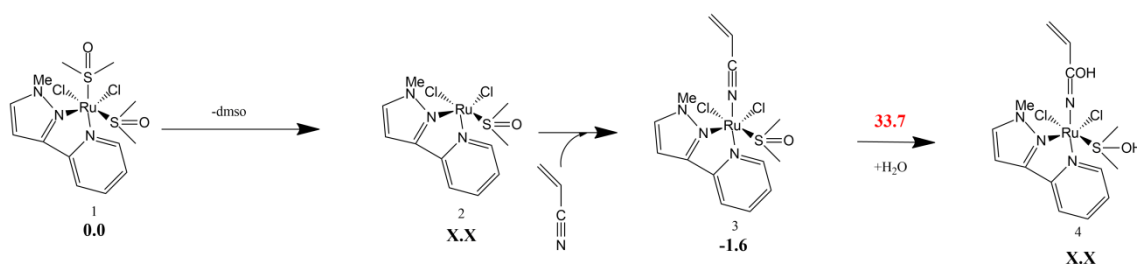
**Figura 11.** Formació de l'intermedi 17, derivat de l'espècie 5, amb l'energia lliure en solvent per a cada espècie i per l'estat de transició (vermell) en kcal/mol

Per últim, la darrera espècie de la ruta principal (**5**) pot donar lloc a un altre intermedi. En aquest cas, el protó del lligand piridina-pirazol es transfereix a un dels clorurs, formant l'Intermedi **17** (Figura 13). Aquest nou intermedi alenteix la reacció, ja que tot i que es forma

l'amida, un cop aquesta es dissocia el catalitzador no es recupera completament. Caldria una transferència de H del clorur al py-pz.

Tanmateix, la formació de l'Intermedi **17** a partir del **5** està altament desfavorida termodinàmicament, ja que hi ha una diferència de més de 30 kcal/mol entre les dues espècies, de manera que serà una reacció poc rellevant

#### 4.5 Perspectives de futur



**Figura 11.** Possible inici de la ruta catalítica a partir d'un catalitzador de ruteni amb un substituent metil al lligand py-pz

En posteriors projectes s'abordarà l'estudi del paper del substituent al grup pirazol, pel fet que experimentalment s'ha observat una menor activitat de les variants substituïdes respecte al pirazol simplement protonat. Actualment, la principal hipòtesi és que el protó del pirazol juga un paper important en la transferència de protó del grup DMSO-H fins al nitril (Figura 2), ja que permet la formació de l'intermedi **5**, que estabilitza aquest procés. La substitució del protó del grup pypz-H per un altre grup, com ara un metil, impedeix aquesta ruta, i per tant, disminueix l'activitat del catalitzador.



## 5. Conclusions

In summary, the mechanism of the nitrile hydrolysis by a ruthenium based catalyst bearing a pyridine-pyrazole ligand, two dimethyl sulfoxide ligands and two chloride ligands, with acrylamide as a substrate, was studied by DFT calculations, trying to screen all the potential pathways we considered feasible. The main pathway of this reaction has been described, which involves first the dissociation of a DMSO ligand and four more steps that are repeated in each catalytic cycle: first, the entrance of the nitrile, through a purely associative mechanism, in the vacant site left by the DMSO; secondly, the formation of the C-O bond by direct attack of an H<sub>2</sub>O molecule on the nitrile carbon, supported by the remaining DMSO ligand, which receives one of the water protons; thirdly, the proton is transferred from the DMSO-H to the nitrile, supported by the pypz-H. This is the rate determining step of the reaction, with an overall energy barrier of 42.3 kcal/mol; and finally, the amide is decoordinated from the catalyst, allowing the coordination of a new nitrile substrate molecule to the metal and restarting the catalytic cycle.

In addition, other possible secondary routes have been described, such as direct hydrolysis in a single step reaction or the dissociation of a chloride ligand instead of a DMSO ligand. Although these secondary routes are located higher in energy, they could potentially compete with the main route. Other intermediates of the potential energy surface have also been studied. Despite being less stable than the ones in the main route, they can decrease the reaction rate and yield. In conclusion, this study has provided useful information that may lead to future improvements of ruthenium based catalysts for the hydrolysis of nitriles.

## 6. Referències

- <sup>1</sup> (a) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M. T. Gandolfi, M. Venturi, *Int. J. Photoenergy* **2004**, *6*, 1. (b) E. Baranoff, J. P. Collin, J. Furusho, Y. Furusho, A. Laemmel, J. P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1215.
- <sup>2</sup> W.P. Griffith, *Chem.Soc.Rev.* **1992**,*21*,179.
- <sup>3</sup> T. Marder, H. Fyfe, M. Mlekuz, G. Stringer, N. Taylor, R. Laine, *Inorganic Organometallic Polymers with special properties*, **1992** NATO ASI Series E, Vol. 206, Kluwer Dordrecht, Netherlands, p.331.
- <sup>4</sup> D. Posselt, W. Badur, M. Steiner, M. Baumgarten, *Synth. Met.* **1993**, *55*, 3299.
- <sup>5</sup> E. Constable, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 407.
- <sup>6</sup> S. Takahashi, Y. Takai, H. Morimoto, K. Sonogashira. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 3.
- <sup>7</sup> L. R. Schauer, K. C. Schultz, A. F. Baik, M. Hyun, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18234.
- <sup>8</sup> (a) H. L. Kwong, W. S. Lee, T. S. Lai, W. T. Wong, *Inorg. Chem. Commun.* **1999**, *2*, 66. (b) L. Gonsalvi, I. W. C. E Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2002**, *3*, 202. (c) A. M. Khenkin, L. J. W. Shimon, R. Neumann. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3331.
- <sup>9</sup> (a) G. Sava, S. Pacor, G. Mestroni, E. Alessio, *Clin. Exp. Metastasis* **1992**, *10*, 273. (b) L. Bratsos, S. Jedner, T. Gianferrara, E. Alessio, *Chimia* **2007**, *61*, 692. (c) G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava, S. Pacor, M. Coluccia, A. Boccarelli. *Metal Based Drugs* **1994**, *1*, 41.
- <sup>10</sup> (a) K.Z. Malik, S.D. Robinson, J.W. Steed, *Polyhedron* **2000**, *19*, 1589. (b) M. B.Cingi, M. Lanfranchi, M.A. Pellinghelli, M. Tegoni, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 703.
- <sup>11</sup> (a) R. Ballardini, V. Balzani, A. Credi, M.T. Gandolfi, M. Venturi, *Int. J. Photoenergy* **2001**, *3*, 63. (b) E. Branoff, J. P. Collin, J. Furusho, Y. Furusho, A. C. Laemmel, J. P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1215.
- <sup>12</sup> N.V. Kaminskaia, N. M. Kostic, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 3677-3786
- <sup>13</sup>(a) P. Lugo-Mas, A.Dey, L.Xu, S.D.Davin, J. Benedict, W. Kaminsky, K. O. Hodgson, B. Hedman, E. I. Solomon, J. A. Kovacs, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11211; (b)J. A. Kovacs, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 825.
- <sup>14</sup>(a) H. Yamada, M. Kobayashi, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1996**, *60*, 1391–1400. (b) I. Endo, M. Nojiri, M. Tsujimura, M. Nakasako, S. Nagashima, M. Yohd, M. Odaka, *J. Inorg. Biochem.*, **2001**, *83*, 247; (c) S. Sanchez , A. L. Demain, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 224; (d) B. Li, J. Su and J. Tao, *Org. Process Res. Dev.*, **2011**, *15*, 291.
- <sup>15</sup> (a) J. Zabicky, *The chemistry of amides*, Interscience Publishers, John Wiley & Sons Ltd.,

London, **1970**. (b) A. Greenberg, C. M. Breneman and J. F. Liebman, *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-Interscience, **2000**.

<sup>16</sup> A. Bhattacharya, B. P. Scott, N. Nasser, H. Ao, M. P. Maher, A. E. Dubin, D. M. Swanson, N. P. Shankley, A. D. Wickenden and S. R. Chaplan, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 323, 665–674.

<sup>17</sup> I. Ferrer, X. Fontrodona, M. Rogríguez, I. Romero, *Dalton Trans.* **2016**, 45, 3163–3174.

<sup>18</sup> J. C. Gresham, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 936.

<sup>19</sup> A. Katritzky, R. Pilarski, *Urogdi Synthesis* **1989**, 949.

<sup>20</sup> W. K. Fung, X. Huang, M. L. Man, S. M. Ng, M. Y. Hung, Z. Lin, C. P. Lau, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11539.

<sup>21</sup> I. Ferrer, J. Rich, X. Fontrodona, M. Rodríguez, I. Romero, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 13461.

<sup>22</sup> Light, K. M.; Yamanaka, Y.; Odaka, M. & Solomon, E. I. (2015) *Chemical Science (Royal Society of Chemistry : 2010)* **2015**, 6(11), 6280–6294.

<sup>23</sup> Manrique, E.; Poater, A.; Fontrodona, X.; Solà, M.; Rodríguez, M. & Romero, I. *Dalton Trans.* **2015**, 44(40), 17529–17543.

<sup>24</sup> Gaussian 09, Revision D.01, 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. A. Montgomery, Jr., 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, J. M. 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, ©. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

<sup>25</sup> (a) A. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098-3100. (b) J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8822-8824. (c) J. P. Perdew, *Phys. Rev. B* **1986**, 34, 7406-7406.

<sup>26</sup> A. Schaefer, H. Horn, Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1992**, 97, 2571-2577.

<sup>27</sup> (a) U. Haeusermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Mol. Phys.* **1993**, 78, 1211-1224. (b) W. Kuechle, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 7535-7542. (c) T. Leininger, A. Nicklass, H. Stoll, M. Dolg, P. Schwerdtfeger, *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 1052-1059.

<sup>28</sup> S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 154104-154119.

<sup>29</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.

<sup>30</sup> (a) V. Barone, M. Cossi, *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995-2001. (b) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094.