

**Síntesi catalítica de fenols mitjançant òxid nítrós**  
**Estudi computacional mitjançant càlculs de DFT**

Estudiant: Judit Bardolet Garrote  
Correu electrònic: juditbardolet21@gmail.com  
Grau en Química

Tutor: Albert Poater Teixidor  
Correu electrònic: albert.poater@udg.edu

Cotutor: Sílvia Simon Rabasseda  
Correu electrònic: silvia.simon@udg.edu  
Empresa/Institució: IQCC

## Índex

1. Abstract	2
2. Reflexions sobre ètica, perspectiva de gènere i sostenibilitat	3
3. Introducció	4
3.1. Importància del níquel en catàlisi	5
3.2. Propietats i interès industrial dels fenols	6
3.3. Inserció catalítica oxidativa en un enllaç M-C	6
3.4. Òxid nítric com a oxidant selectiu	9
4. Objectives	10
5. Metodologia	11
5.1. Mètode i detalls computacionals	11
6. Resultats	12
7. Conclusions	22
8. Bibliografia	23

## 1. Abstract

### Resum

El  $N_2O$  és un dels principals gasos que contribueixen en l'escalfament global. Mitjançant una síntesi de fenols emprant aquest òxid nítrós i, un catalitzador en forma de complex organometàl·lic amb el níquel com a metall catalitzador, s'aconsegueix l'ús de reactius que beneficien al medi ambient. Aquest procés s'estudia mitjançant càlculs en la teoria del funcional de la densitat amb el programa Gaussian16, per tal de poder estudiar les propietats de les molècules i la interacció entre aquestes. Per a fer-ho es disposa d'una estructura formada per un lligand tridentat en el centre del qual hi haurà un àtom metàl·lic de Ni, que catalitzarà la reacció. A més s'afegeix com a oxidant l'òxid nítrós que proporcionarà l'oxigen corresponent al del fenol que s'obté com a producte final. Durant l'estudi s'avaluen els possibles mecanismes per tal que aquesta síntesi tingui lloc.

### Resumen

El  $N_2O$  es uno de los principales gases que contribuyen al calentamiento global. Mediante la síntesis de fenoles utilizando este óxido nítrico y un catalizador en forma de complejo organometálico con níquel como metal catalítico, se logra el uso de reactivos que benefician al medio ambiente. Este proceso se estudia a través de cálculos en la teoría funcional de la densidad utilizando el programa Gaussian16, con el fin de investigar las propiedades de las moléculas y sus interacciones. Para ello, se dispone de una estructura compuesta por un ligando tridentado en cuyo centro se encuentra un átomo metálico de Ni, que cataliza la reacción. Además, se agrega óxido nítrico como oxidante, proporcionando el oxígeno correspondiente al fenol que se obtiene como producto final. Durante el estudio, se evalúan los posibles mecanismos para que esta síntesis tenga lugar.

### Abstract

$N_2O$  is one of the main gases contributing to global warming. By synthesizing phenols using this nitrous oxide and an organometallic complex catalyst with nickel as the catalytic metal, the use of reagents that benefit the environment is achieved. This process is studied through calculations in density functional theory using the Gaussian16 program, in order to investigate the properties of the molecules and their interactions. To do this, a structure is composed of a tridentate ligand with a central Ni metal atom, which catalyzes the reaction. Additionally, nitrous oxide is added as an oxidant, providing the corresponding oxygen for the phenol obtained as the final product. During the study, the possible mechanisms for this synthesis to occur are evaluated.

## 2. Reflexions sobre ètica, perspectiva de gènere i sostenibilitat

### Reflexió sobre ètica

Realment hi ha ètica en la ciència? Centrant-nos en la química computacional, cal tenir en compte una sèrie de reflexions. Els conflictes socioeconòmics, la transparència, la responsabilitat comunicativa i l'assignació d'autories juguen un paper molt important en l'àmbit científic per tal de preservar la credibilitat i integritat científica. Cal ser conseqüent amb els resultats obtinguts i saber comunicar-ho de la manera més transparent possible, cal evitar les atribucions inapropiades del treball i la manipulació dels resultats ja que poden crear conflictes d'interès a causa del finançament associat que tingui el projecte. Al garantir l'ètica es genera una evolució en aquest camp, que actualment es troba en constant desenvolupament.

### Reflexió sobre perspectiva de gènere

Les dones han tingut poca visibilitat en el món científic i, especialment, en la química, on en aquest camp, només han guanyat 8 dels 103 premis Nobel, des del seu inici. Per donar visibilitat a les dones en la ciència, s'han proposat diverses estratègies: promoure la seva presència en la divulgació científica, fomentar la igualtat en l'educació i establir mètodes de suport. Aquestes accions permetrien una major participació femenina en la recerca i en congressos científics, evitant l'efecte Matilda. També és important crear un entorn inclusiu des de joves per reduir la discriminació de gènere. Establir més suports i donar visibilitat a les dones científiques ajudaria a evitar el mansplaining i el menyspreu intel·lectual en el futur. És necessari que tots contribuïm per assolir la igualtat de gènere en tots els àmbits, no només en la ciència, a fi de construir una societat més igualitària.

### Reflexió sobre sostenibilitat

El treball s'ha basat en uns resultats experimentals previs. I s'ha pretès mitjançant càlculs computacionals entendre el mecanisme. Per tant, aquest estudi no ha consumit reactius, ni solvents, i no ha generat residus de cap tipus, i per tant, justifica que mediambientalment és una tipologia més sostenible que si hagués estat una continuació dels estudis a nivell experimental. No obstant, també té un component negatiu que és el fet de que els càlculs corren en un superordinador, el qual té un consum d'energia elevat, tant pels propis ordinadors utilitzats com per mantenir aquests a temperatura constant refrigerats en la sala on estan situats. Una possibilitat per reduir aquest punt negatiu dels càlculs seria fer ús d'energies que no tinguin empremta de generació de carboni, i.e. diòxid de carboni, a través d'energies verdes com l'energia solar o l'eòlica.

### 3. Introducció

El canvi climàtic és una evidència cada cop més notable en el dia a dia. Per tal d'intentar minimitzar els seus efectes, la comunitat científica cada vegada fa més recerca per trobar diferents mètodes per a poder frenar aquesta crisi climàtica. En aquest treball s'ha dut a terme computacionalment una cerca d'un mètode per a la utilització d' $N_2O$  com a reactiu oxidant, ja que aquest gas és un dels principals precursors en l'efecte hivernacle, juntament amb el  $CO_2$  (percentatge d'abundància més elevat) i molts d'altres gasos. Per tal de dur a terme la modelació computacional, s'han extret els fonaments de l'estudi experimental d'un estudi de Cornella *et al.*<sup>[1]</sup>, el qual duu a terme una síntesi catalítica de fenols mitjançant l'òxid nítrós com a reactiu oxidant i utilitzant níquel com a catalitzador de la reacció.

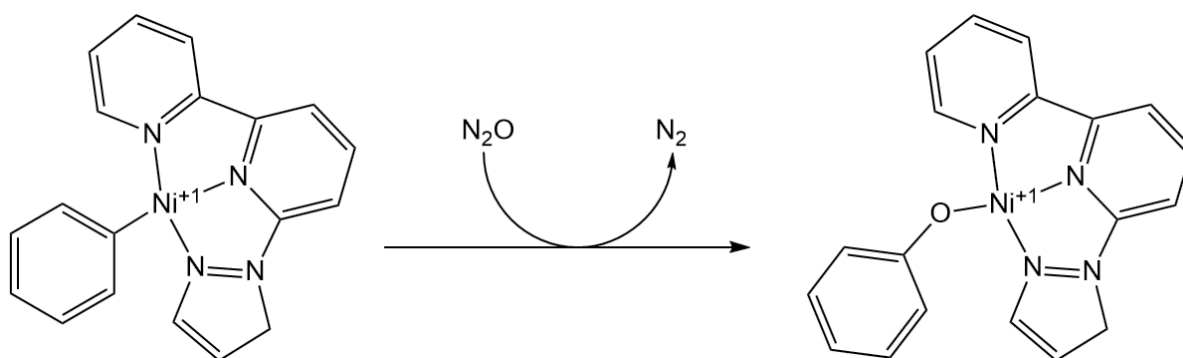


Figura 1. Pas de la reacció estudiada

L'estudi es basarà en aquesta reacció anterior amb la qual, mitjançant una reducció posterior al producte de la Figura 1, es pot obtenir un fenol i regenerar el catalitzador per a dur a terme un nou cicle catalític.

Avaluant els 12 principis de la química verda<sup>[2]</sup>, en aquest estudi se'n segueixen 5:

- **Economia atòmica:** l'economia atòmica dicta que cal trobar una ruta sintètica que incorpori tots els materials utilitzats en el procés en el producte final. En aquest estudi s'introdueix tot l'oxigen del reactiu en el producte i, el residu que es genera no és nociu pel medi ambient. A més el complex de Níquel que s'utilitza es regenera a cada cicle de la reacció.
- **Catàlisi:** s'utilitza un catalitzador amb un centre metàl·lic format per níquel per tal d'incrementar la selectivitat, minimitzar els residus i reduir el temps de reacció i la demanda energètica.
- **Prevenió de residus:** es minimitza a cada pas els residus generats ja que només es genera un sol residu en tota la reacció i, per tant, a nivell teòric la prevenció de residus es veu molt afavorida, en canvi, això pot canviar a nivell pràctic ja que poden sorgir més inconvenients no previstos.

- **Disseny per a una eficiència energètica:** s'intenta buscar la ruta catalítica que eviti l'aportació d'energia o necessiti un refredament extra. És a dir, s'utilitzen les condicions més òptimes: a temperatura i pressió ambient.
- **Disseny per a productes químics més segurs:** es dissenya una síntesi química on el subproducte que es forma sigui segur i no contaminant per al medi ambient. L' $N_2$ , el gas que es produeix en aquesta reacció, és un gas inert i, per tant, no nociu per la seva alliberació en l'atmosfera.

### 3.1. Importància del níquel en catàlisi

Un catalitzador és una substància clau en una reacció catalítica. La presència d'aquesta substància, la qual no es consumeix en la reacció, provoca una disminució de l'energia d'activació, és a dir, fa que la reacció es dugui a terme més ràpidament. Tal catalitzador altera el mecanisme de reacció, ja que aquest participa en la reacció formant productes intermedis.<sup>[3]</sup>

Al llarg dels anys, els metalls de transició han estat en el punt de mira en l'àrea de la química i, més concretament en la síntesi catalítica mitjançant aquests metalls de transició. Aquest fet ha generat un interès en la indústria química, farmacèutica, petroquímica, entre d'altres, degut a les seves grans propietats envers altres catalitzadors.

Els metalls de transició es caracteritzen per la formació d'ions complexos ja que concretament en reaccions d'oxidació-reducció poden adoptar varis estats d'oxidació. A més es caracteritzen per tenir en la seva estructura electrònica orbitals d i f semiplens, fet que permet que siguin capaços d'acceptar i cedir electrons durant el procés de catàlisi. En concret, aquest estudi es centra en el Níquel, el qual té dos orbitals d buits.<sup>[4]</sup>

Fent una comparació entre els metalls del grup 10 en la taula periòdica, grup el qual és encapçalat pel Níquel, es poden extreure una sèrie de característiques i propietats d'aquest metall en concret. L'enllaç C-C és un enllaç d'alta resistència i, en canvi, l'enllaç M-C és més feble, fet que constitueix la base fonamental de les transformacions catalítiques amb metalls de transició. Avaluant aquest enllaç amb els diferents metalls del grup 10, el níquel és el que és més feble i, per tant, dona a la reactivitat de les espècies orgàniques amb el centre metàl·lic de níquel. La seva reactivitat proporciona un catalitzador molt actiu, però alhora, fa que el sistema catalític sigui difícil de controlar i predir. A més, fa una catàlisi eficient amb un elevat rendiment i les transformacions impliquen substrats no reactius.

El níquel com a catalitzador té una ruptura fàcil de l'enllaç homolític. Aquest fet té uns certs avantatges com les ciclacions, les reaccions de cicloaddició i els acoblaments multicomponents. No obstant, també provoca que es generin radicals i s'iniciïn reaccions secundàries que comporten la formació de subproductes, això genera una disminució en la selectivitat del catalitzador.

Aquest metall de transició, té una fàcil accessibilitat a la majoria dels seus estats d'oxidació, fet que provoca nous patrons de reactivitat més enllà del marc tradicional d'alguns metalls.

Cal afegir que aquesta fàcil accessibilitat genera nous tipus de rutes catalítiques que es poden ajustar mitjançant la selecció dels lligands. Tanmateix, aquest fet condueix a una fàcil desactivació del catalitzador, el qual té una elevada sensibilitat a ser modificat, també té una escassa tolerància als grups funcionals i la contribució paramagnètica inhibeix els estudis de RMN.

El níquel ha demostrat tenir una capacitat per coordinar i activar molècules orgàniques insaturades fent que hi hagi una varietat inusual de transformacions involucrant múltiples enllaços. Això però, té uns certs inconvenients com una selectivitat pobre, varies reaccions secundàries i productes amb baix rendiment, entre d'altres.

El cost d'aquest metall, en forma de salts de níquel, és notablement inferior respecte a altres metalls del seu mateix grup, entre d'altres. Aquest fet provoca una oportunitat dins la recerca dels compostos organometàl·lics, amb metalls de transició, fent que es tingui el punt de mira en el níquel com a futur potencial en catàlisi.

Contextualitzant, el Ni té una alta activitat, una bona àrea d'aplicació i un potencial per explorar varies reaccions. En condicions optimitzades, té rendiments elevats i bona selectivitat en les transformacions catalitzades per Ni per a una àmplia gama de substrats. El Ni s'aplica com a catalitzador en diferents reaccions catalítiques, com: el  $\text{NiCl}_2$  com a electrocatalitzador en reaccions d'oxigenació amb aigua com a oxidant<sup>[5]</sup>, aminació de fluorurs d'aril amb amines primàries catalitzada per níquel<sup>[6]</sup>, trifluorometilació d'enllaços  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-O}$  catalitzats per níquel<sup>[7]</sup>, entre molts d'altres.<sup>[8]</sup>

### 3.2. Propietats i interès industrial dels fenols

Un anell aromàtic unit a un grup hidroxil es el que denomina a un fenol. El fenol és un substància cristal·lina i incolora a temperatura ambient. Dita substància té propietats higroscòpiques en aigua i en menor magnitud en dissolvents orgànics. Els fenols, al contenir un anell aromàtic i un grup hidroxil, es considera un compost amb una alta reactivitat. Aquest compost té una elevada resistència a la descomposició biològica degut a la presència de l'anell de benzè, el qual dona estabilitat. El fenol és considerat un compost tòxic ja que és nociu pel medi ambient degut a la seva persistència en l'ecosistema. Aquesta toxicitat és deguda a la hidrofobicitat del compost fenòlic i a la generació d'espècies radicals lliures i orgàniques. Per separat, tant l'anell de benzè com el grup hidroxil, el qual és molt reactiu, poden tenir reaccions secundàries que poden conduir a una major toxicitat del fenol. A més, té un gran impacte en la salut humana ja que fins i tot en petites dosis, és molt tòxic i, per tant, s'ha de seguir un protocol de protecció molt detallat al manipular-lo. El fenol, el qual també és conegut com a hidroxibenzè, té un interès industrial en la producció de productes químics, com: plis, plàstics, aspirina, antisèptics, parafarmacèutic, refinaria d'oli, explosius, tints, pesticides i drogues, entre d'altres.<sup>[9]</sup>

### 3.3. Inserció catalítica oxidativa en un enllaç M-C

Tradicionalment, la síntesi de fenols amb un complex de Ni es dona a través d'un intercanvi de lligands amb una font nucleofílica d'oxigen, que en aquest cas pot ser  $\text{H}_2\text{O}$  o un nucleòfil

basat en oxigen protic, com  $\text{H}_3\text{O}^+$ . Aquesta font d'oxigen s'ha de combinar amb una base que pugui arribar a donar un fenol, com podria ser KOH (veure la Figura 2).

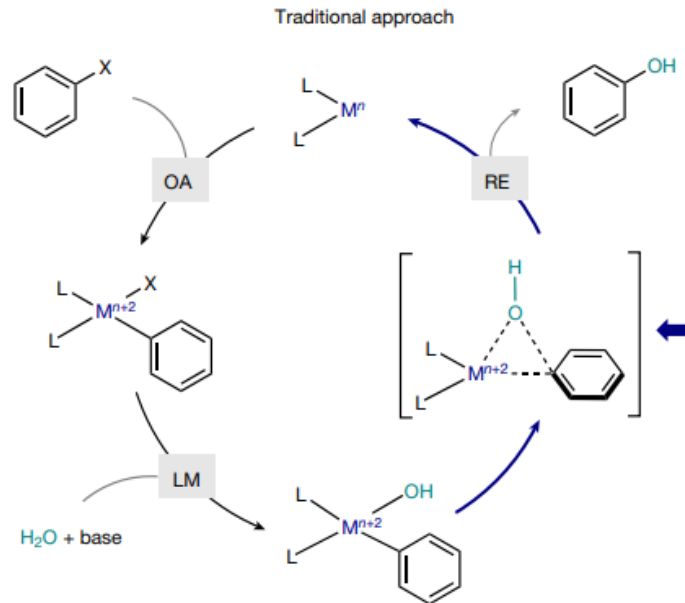


Figura 2. Reacció tradicional de síntesi de fenols. Cornellà et al. (2022).

Aquesta ruta tradicional no presenta cap inconvenient a nivell de reactivitat i producció, però es vol proposar una nova ruta sintètica per tal de no gastar reactius que han de ser sintetitzats prèviament i, emprar reactius sostenibles, com l' $\text{N}_2\text{O}$  que es troba en estat gasós en l'atmosfera tenint un impacte nociu en aquesta (veure la Figura 3). Aquest reactiu només s'ha de captar de l'aire i reciclar-lo i, amb aquest mirar si és útil a nivell reactiu per tal de poder arribar a frenar una part de l'efecte hivernacle.

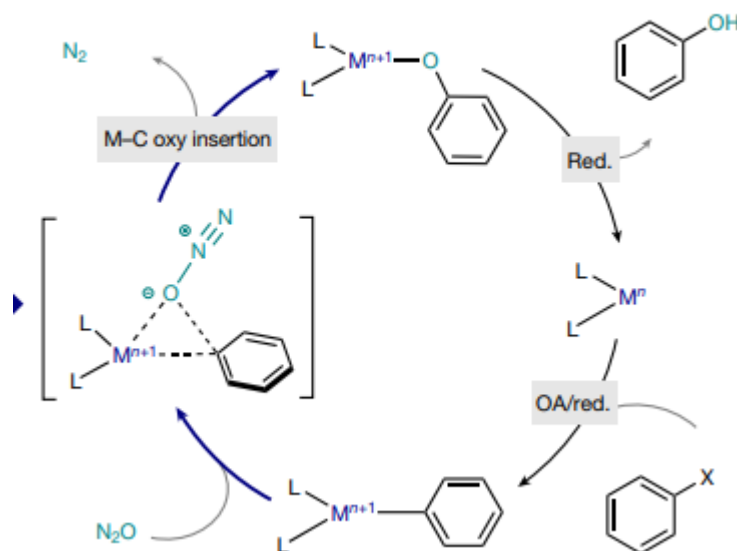


Figura 3. Síntesi de fenols amb inserció de  $\text{N}_2\text{O}$ . Cornellà et al. (2022).



Així, Cornellà *et al.*<sup>[1]</sup> han proposat una nova ruta sintètica que es basa en la introducció de l'òxid nitrós com a reactiu oxidant, ja no és necessària la combinació d'una font nucleofílica d'oxigen amb una base hidroxilica sinó que el propi N<sub>2</sub>O ja proporciona la inserció de l'oxigen necessari per oxidar el fenil i que mitjançant una reducció posterior es dongui el producte desitjat, el fenol. La Figura 4 recull els resultats aconseguits experimentalment, fent incís en què s'ha aconseguit arribar a rendiments bons, però en cap cas superiors al 80%. Una de les particularitats d'aquests resultats és comprovar que enlloc del lligand tridentat amb 2 grups piridil i un pirazol es simplifica a només els 2 grups piridil la reactivitat baixa de forma dràstica amb rendiments inferiors al 5%.

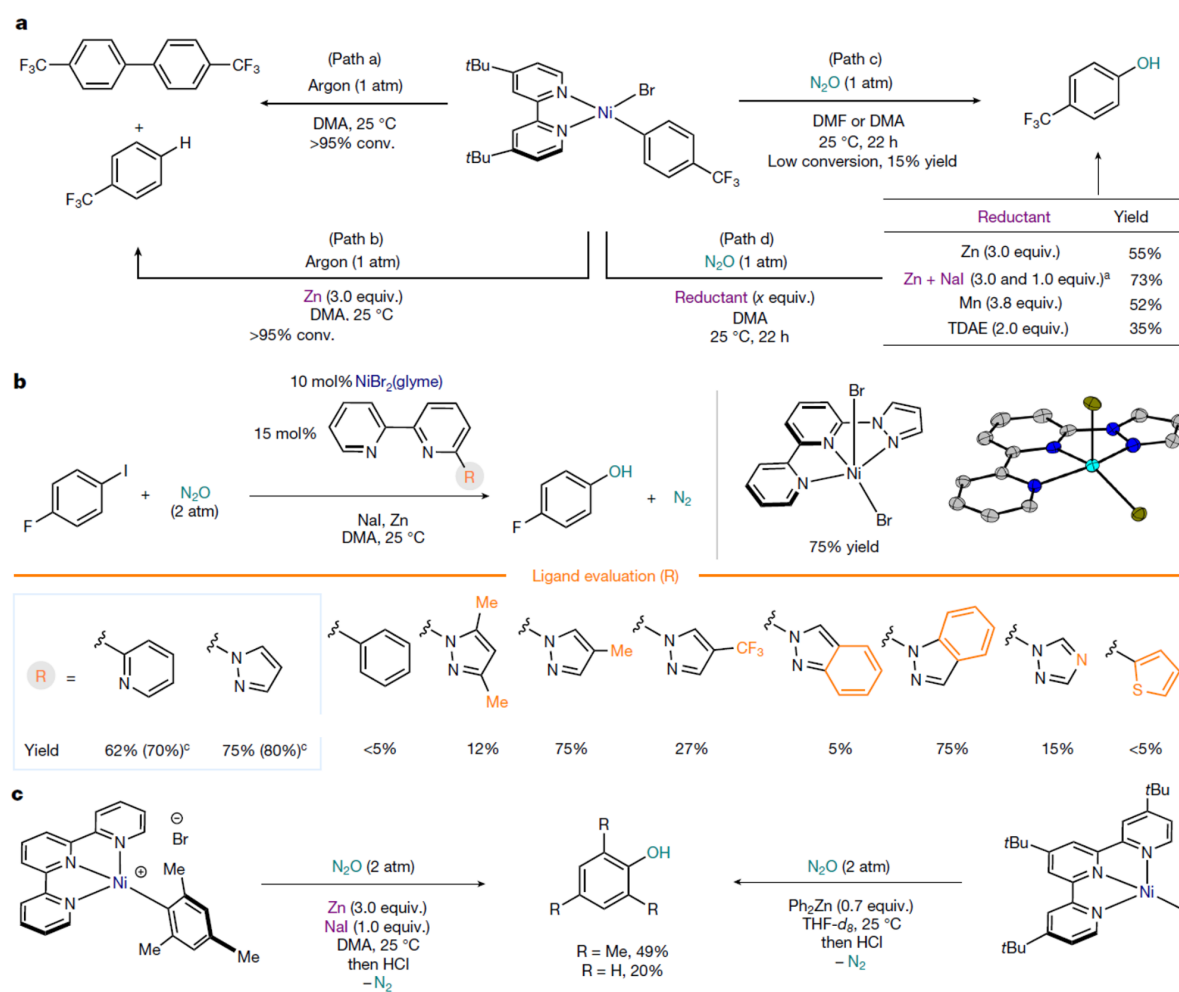


Figura 4. Initial discovery of Cornellà *et al.* (2022) with the optimization of potential ligands and intermediates (a) Stoichiometric reactivity using a bipyridine-supported Ni(II) oxidant addition complexes. b) Key electronic and structural features of the ligand in the catalytic synthesis of phenols from aryl halides and N<sub>2</sub>O. c) Reactivity studies of tridentate terpyridine-supported Ni complexes with N<sub>2</sub>O.

### 3.4. Òxid nítrós com a oxidant selectiu

L' $\text{N}_2\text{O}$  és un agent oxidant selectiu el qual ens permet oxidar el complex de Ni unit a un fenil, fent que s'introdueixi un oxigen entre aquestes dues entitats. La revalorització d'aquest reactiu pot contribuir beneficiosament en el medi ambient i reduir l'efecte del canvi climàtic.

L'òxid nítrós és un dels principals gasos contribuïdors en l'efecte hivernacle, fet que requereix actuar envers aquest per tal de poder disminuir-lo. Això es pot aconseguir principalment amb l'economia circular. L'economia circular té com a principal objectiu pensar com es poden transformar els residus en recursos. En aquest estudi, el residu òxid nítrós es converteix en un recurs, fent de reactiu en la reacció. Llavors, tot i que el residu que es genera és  $\text{N}_2$ , aquest és innocu pel medi ambient.

Si s'aplica el concepte d'economia circular en el camp de la química, sorgeix el concepte de química circular, la qual pretén recollir i donar utilitat als residus, maximitzar la circulació atòmica, fer una optimització eficient dels recursos, fer dissenys que siguin òptims i millorar l'eficiència dels processos, entre d'altres.

Com ja s'ha comentat, Cornellà *et al.*<sup>[11]</sup> ha portat a terme estudis experimentals fent servir diferents lligands per la reacció. El que encara no s'ha comprovat és quin pot ser el possible mecanisme de reacció per aquesta formació de fenols. Aquest és l'objectiu que es planteja en el treball, simplificant el substrat arílic al simple fenil no substituït en posició para. Concretament, es centra en la inserció d'un reactiu sostenible en la síntesi fenòlica, l' $\text{N}_2\text{O}$ .<sup>[10]</sup>

## 4. Objectives

This study aims to explore the reaction pathway responsible for the formation of phenols from halobenzenes and N<sub>2</sub>O as reagents, with the catalytic activity mediated by a nickel complex featuring a pincer-type ligand NNN.

Upon characterizing the mechanism, particular attention is directed towards the rate-determining step of the reaction. The objective is to identify strategies that can reduce the activation energy of the reaction, making it compatible with room temperature conditions. This involves modifying the ligand structure surrounding the nickel catalyst to investigate if an alternative, more favorable mechanism can be achieved.

Furthermore, the influence of the solvent is investigated by employing an implicit solvent model. By incorporating this model, the impact of different solvents on the reaction can be assessed, providing insights into solvent effects on reaction kinetics and selectivity.

The overall goal of this extended study is to gain a comprehensive understanding of the reaction mechanism, identify potential improvements to enhance the reaction efficiency, and explore the influence of solvent on the reaction outcomes. The findings obtained from this research can contribute to the development of more efficient and environmentally friendly synthetic routes for the synthesis of phenols.

## 5. Metodologia

Mitjançant la teoria del funcional de la densitat (DFT) s'han dut a terme els càlculs pertinents en la inserció oxidativa de l' $N_2O$  en un complex de Ni. S'ha utilitzat un software específic per a fer les optimitzacions de la geometria i calcular les freqüències vibracionals. Juntament amb altres programes es pot arribar a modelar el mecanisme en aquesta síntesi específica de fenols.

### 5.1 Mètode i detalls computacionals

Com a mètode de càlcul s'ha fet servir el funcional B3LYP amb la base Def2TZVP<sup>[11][12][13]</sup>, fent ús del paquet Gaussian16.<sup>[14][15]</sup> S'ha tingut en compte la dispersió a partir de l'aproximació de Grimme (D3). També, totes les estructures s'han caracteritzat com a mínims (cap freqüència imaginària) o estats de transició (una freqüència imaginària). Aquests últims s'han comprovat fent el corresponent IRC per tal d'anar veient entre quins dos mínims es trobava. Les optimitzacions de geometries s'han realitzat sense restriccions de simetria i, el càlcul de freqüències que s'han realitzat caracteritzen els punts estacionaris localitzats. Aquestes freqüències s'han usat per a calcular les correccions termals de l'energia lliure de Gibbs<sup>[16][17]</sup>.

El solvent s'ha tingut en compte a partir de l'aproximació SMD, amb la base Def2TZVP<sup>[18]</sup> i el solvent n,n-dimetilacetamida. S'ha aplicat com a càlcul puntual (sense reoptimització de geometria) sobre la geometria optimitzada en fase gas. L'efecte solvent és l'efecte que produeix el solvent estabilitzant reactius, estats de transició i productes. Aquest efecte té una contribució important en la cinètica ja que canvia la velocitat de reacció en solvent comparat en fase gas. Es dona quan s'estabilitza el reactiu i l'estat de transició de forma desigual. No obstant, l'efecte solvent no sempre és positiu, també pot desafavorir la reacció. Si el reactiu es troba més estabilitzat que l'estat de transició, augmenta la barrera energètica i, en canvi, si l'estat de transició s'estabilitza més que el reactiu, disminueix la barrera energètica i, en conseqüència, s'afavoreix la reacció augmentant-ne la velocitat d'aquesta.

Totes les energies s'han obtingut com a energies lliures en kcal/mol i calculades sota condicions estàndard (1 atm a 298 K).

## 6. Resultats

L'estudi, en el qual m'he centrat, es basa en la rellevància de l' $N_2O$  com a un oxidant sostenible en la síntesi de derivats de fenols. Per tal de fer-ho, s'utilitza un complex de Ni com a catalitzador a temperatura ambient i, la reacció consistirà en l'activació de l' $N_2O$  en una reducció del níquel catalítica amb creuament electrofílic en la síntesi dels fenols. Partint del complex inicial indicat en la Figura 1 fins al complex feniloxi, producte de la mateixa, aquests són els dos complexos dels quals se n'avaluarà l'energia en estat singlet i triplet, per saber amb quina multiplicitat es treballarà.

Una de les complicacions de treballar amb metalls, és el fet de que els estats electrònics estan molt propers en energia i, per tant, no es pot saber a priori quin estat serà el més estable. En aquest cas, com que es tracta de  $Ni^0$ , aquest pot tenir dos estats possibles, el single i el triplet. Avaluant energèticament els dos possibles estats electrònics, s'observa que el singlet té una energia més estable respecte el triplet i, per tant, tots els càlculs s'han realitzat en estat singlet. A la Taula 1 es mostren els resultats energètics per a cada estat electrònic pel reactiu i el producte i el triplet ja no s'ha tingut en compte per la resta dels càlculs, a l'estar més amunt en energia. Com bé es pot comprovar, l'estat singlet té unes energies pel reactiu i producte menors en comparació a l'estat triplet. Pel que fa als reactius, l'estat triplet es troba ~20 kcal/mol per sobre l'estat singlet i, per als productes es troba a ~3 kcal/mol per sobre. Aquest fet ens dóna a entendre que l'estat singlet es troba més estabilitzat energèticament i, que per tant, centrarem els càlculs de la cerca utilitzant aquesta multiplicitat.

Taula 1. Diferències d'energia entre diferents estats electrònics

	Diferència entre singlet i triplet
Reactiu	20.24 kcal/mol
Producte	2.70 kcal/mol

Des d'un inici s'han provat diferents mecanismes de reacció aproximant l'òxid nítrós al centre metàl·lic de Ni, per tal de veure quin era el possible mecanisme que pogués entendre el que succeeix experimentalment. Aquests mecanismes es presenten sota l'efecte de solvent, juntament però també amb les dades sense la presència d'aquest.

### Mecanisme 1

El mecanisme 1 s'ha dut a terme en presència de n,n-dimetilacetamida, que fa de solvent i, sense la presència d'aquest. S'han avaluat les diferents propietats termals de les reaccions sota aquestes dues condicions i les diferències d'energia es poden veure en els perfils energètics en la Figura 5. Llavors a la Figura 6 es mostra el perfil energètic en detall del mecanisme 1 amb solvent, amb detall de les diferents estructures.

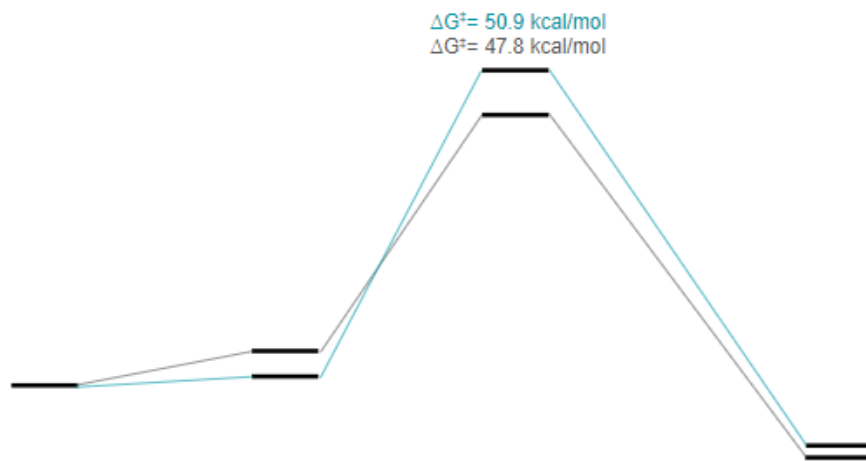


Figura 5. Perfils energètics sota condicions amb solvent (gris) i sense solvent (verd)

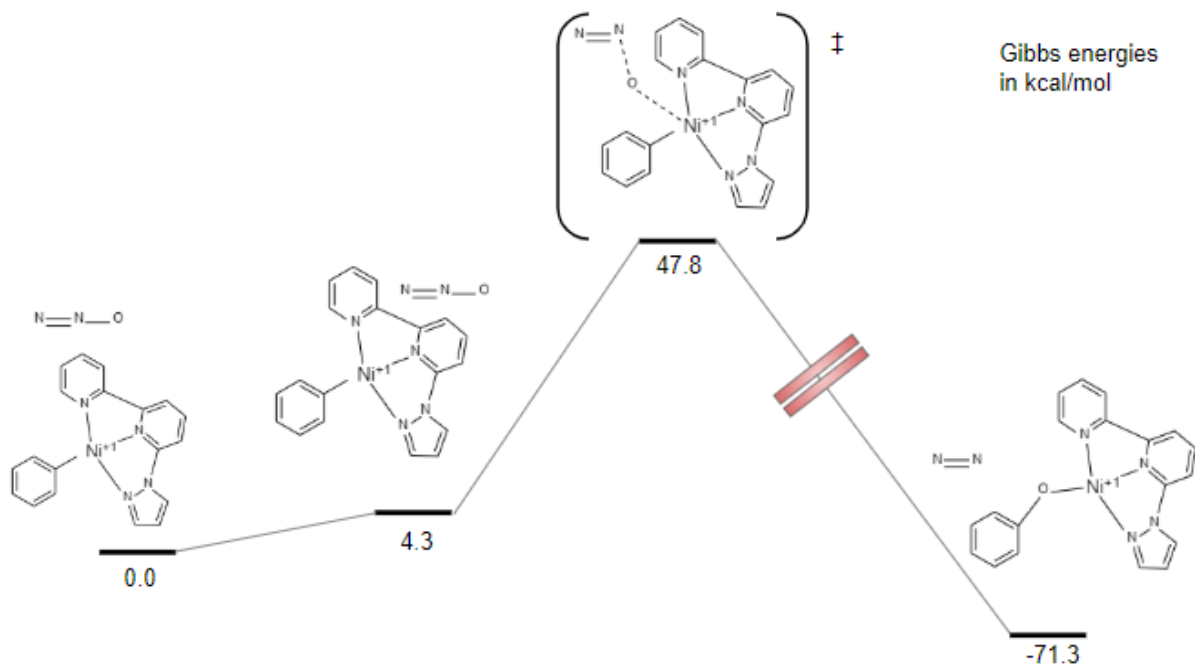


Figura 6. Perfil energètic detallat amb les energies de Gibbs del mecanisme 1 sota solvent.

La reacció del mecanisme 1 es basa en la introducció de l'òxid nítrós en el complex de Ni, passant per un estat de transició on s'allibera una molècula de  $N_2$ . Més detalladament, el mecanisme consisteix en la inserció de  $N_2O$  fent que l'oxigen d'aquest s'uneixi al Ni. Aquest procés es va estudiar si era possible en diferents etapes i es va comprovar que era un procés concertat (veure la Figura 7).

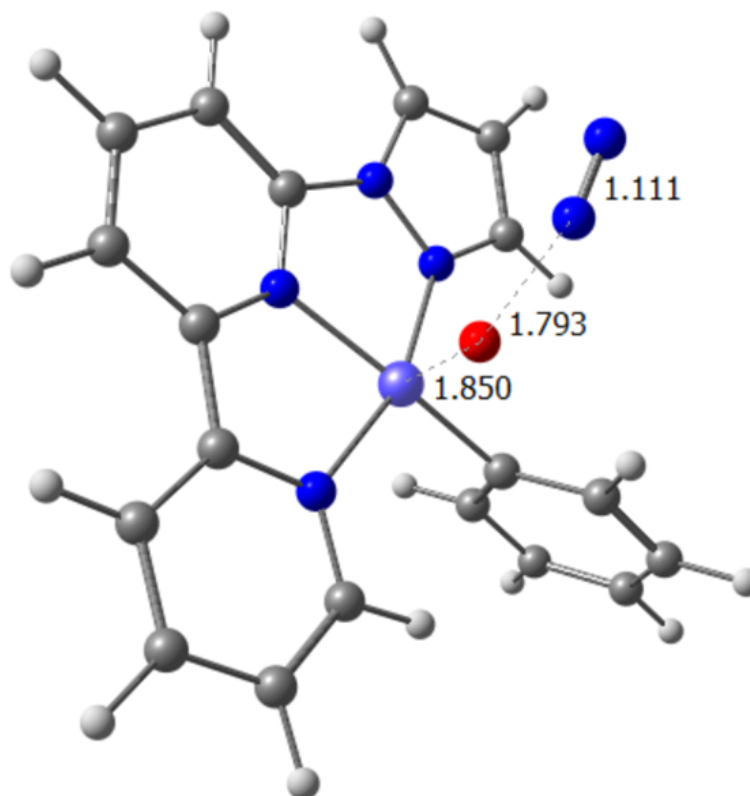


Figura 7. Estat de transició de l'entrada de  $N_2O$  i sortida de  $N_2$  del complex de Ni catiónic (selecció de distàncies en Å).

Un cop format l'enllaç Ni-O s'esperaria la formació del producte alcoxi on, amb una reducció posterior donaria el producte desitjat, el fenol, però no s'ha aconseguit localitzar aquest estat de transició. No obstant, l'alt cost cinètic del primer pas invalida qualsevol estudi de la posterior formació de l'enllaç C-O. Així, a l'avaluar l'energia d'activació de l'entrada del reactiu i sortida de  $N_2$ , la qual és l'energia necessària inicial per que es pugui dur a terme la reacció, es pot veure com aquesta barrera és massa elevada. Tenint en compte que es realitza a temperatura ambient, una barrera energètica no pot ser tan elevada sinó que hauria de tenir almenys un valor màxim de la meitat del que s'ha trobat, per tal de poder-la dur a terme en condicions estàndard, sinó necessitaria aportació d'energia i la síntesi perdria eficiència energètica ja que podria comportar la presència de reaccions secundàries no desitjades.

L'efecte solvent aquí és important, ja que té una polaritat remarcable, i també pel fet que per exemple en el mecanisme abans de reduir el complex presenta càrrega global +1. A més, hi ha àtoms amb forta acumulació de càrrega dins els complexos, des de l'hidrur fins a l'oxigen que s'uneix al metall. Anant als valors numèrics, en el cas del mecanisme amb càrrega +1 global el cost cinètic baixa 3.1 kcal/mol, gràcies a l'efecte solvent. Aquest ha estabilitzat més l'estat de transició respecte del complex inicial de Ni, per tant implica que interactua amb el reactiu  $N_2O$  i, per tant, el solvent afavoreix cinèticament la reacció.

## Mecanisme 2

Pel segon cas, el qual anomenarem mecanisme 2, no s'han obtingut uns resultats clars ja que el mecanisme està conformat suposadament pels reactius, el primer estat de transició, un intermedi, el segon estat de transició i, els productes, i bàsicament consistiria en la fixació del  $N_2O$  a través no del l'oxigen, sinó del nitrogen terminal. Dit això, caldria fer una recerca més minuciosa avaluant cada pas de reacció més detalladament, la qual cosa comporta l'obertura d'un altre possible estudi. Per tant, aquest mecanisme 2 no es té en compte com a mecanisme en aquest estudi degut a que no s'han pogut obtenir totes les energies necessàries per determinar la possible ruta de reacció. No obstant, aquest mecanisme ha servit com a reflexió per a la possible existència d'un tercer mecanisme on hi entra en joc un altre component, l'hidrur. Com es pot veure en la Figura 8, l'intermedi resultant no evoluciona cap a la formació de productes i el possible estat de transició posterior a aquest no s'ha trobat computacionalment.

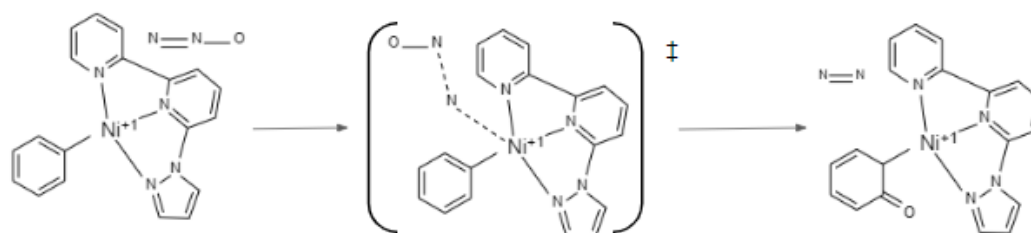


Figura 8. Ruta catalítica rebutjada.



### Mecanisme 3

En el tercer cas, el qual anomenarem mecanisme 3, com ja s'ha mencionat anteriorment, seguint el mecanisme proposat per Cornellà *et al.*<sup>[1]</sup> s'anticipa el pas posterior suggerit en la Figura 5, optant abans amb un pas oxidant fet que el Ni<sup>+1</sup> passi a Ni<sup>+2</sup> amb la inclusió d'un hidrur. Així, es parteix del complex anteriorment descrit al mecanisme 1 però amb un hidrur en la seva estructura. Tal com s'ha fet pel mecanisme 1, en aquest mecanisme 3 també s'han inclòs els valors amb i sense solvent. Abans de començar la descripció del mecanisme 3, cal fer el matís que, mentre es buscava el mecanisme 3, s'han trobat dues possibles rutes; amb el grup pirazol dissociat o no.

En la primera part del mecanisme de la Figura 9 es pot veure com partim del complex de níquel, el qual conté un hidrur i, del reactiu N<sub>2</sub>O per separat. Seguidament, es troba el complex juntament amb l'òxid nítrós. A partir d'aquest, s'obté el primer estat de transició, on es duu a terme la inserció de l'oxigen en el centre metàl·lic. Tot seguit, aquest resulta en un intermedi de reacció on l'hidrogen unit al Ni resulta unit a un nitrogen del reactiu previ. Es comprova com la barrera energètica és inferior per 3.6 kcal/mol quan el grup pirazol es troba dissociat.

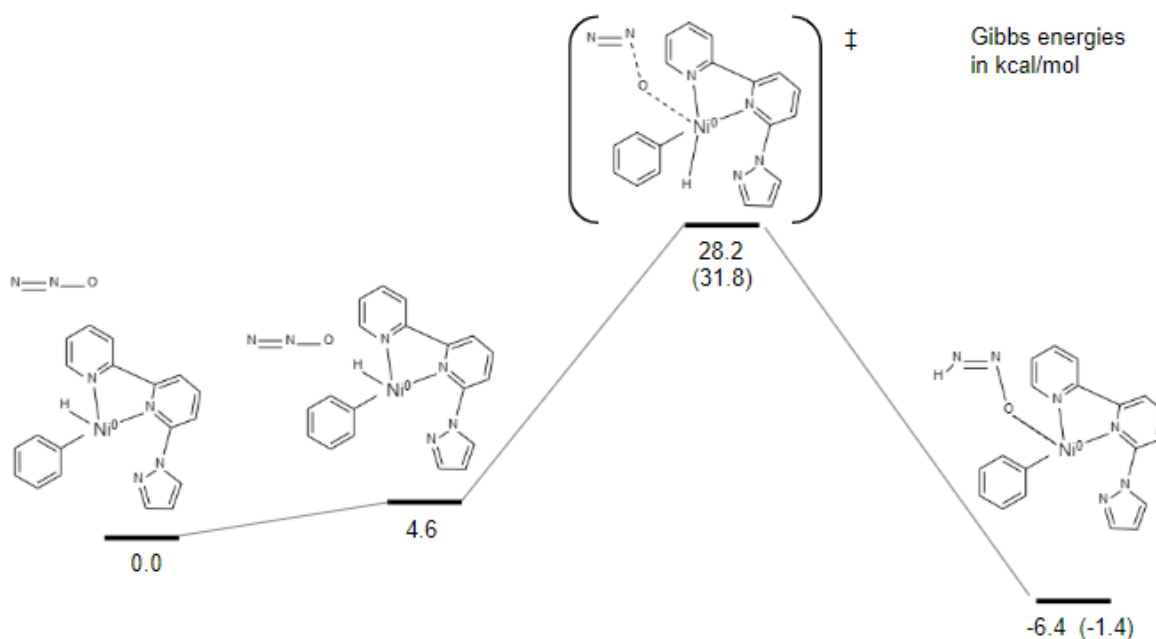
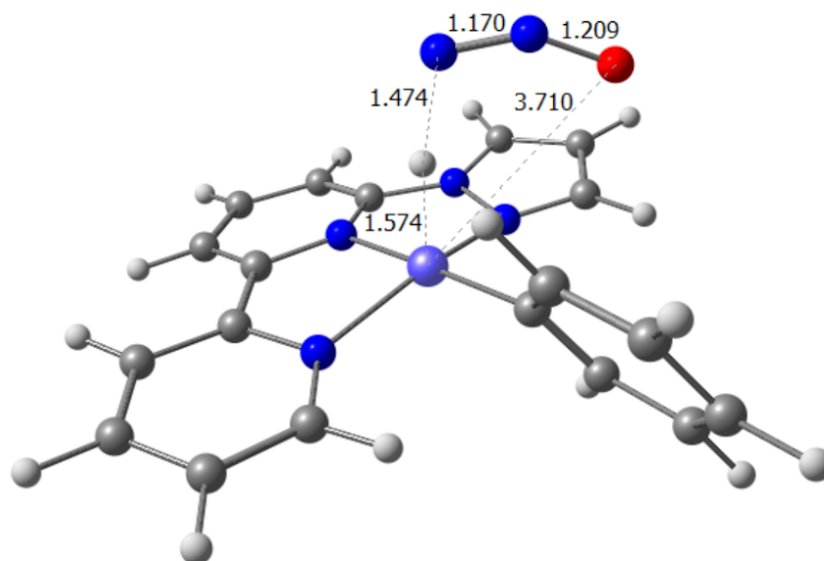
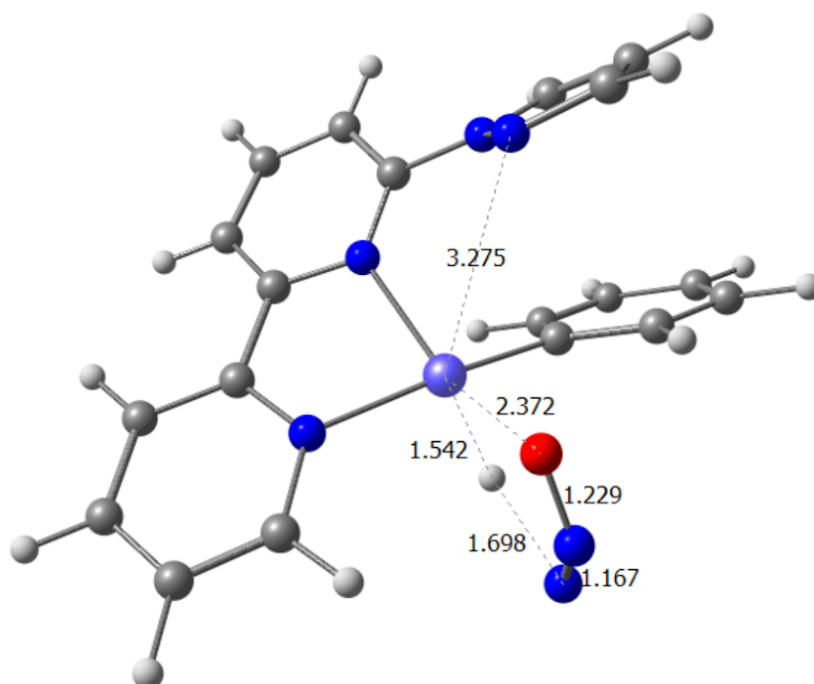


Figura 9. Part del perfil energètic detallat del mecanisme 3 (entre parèntesis els valors corresponents amb el grup piridil no dissociat).

A la Figura 10 es disposa la conformació 3D dels estats de transició de l'entrada de N<sub>2</sub>O a través de la formació de l'enllaç Ni···O. Amb el grup piridil del lligand tridentat de tipus pincer la distància Ni···O disminueix dràsticament de 3.710 a 2.372 Å.



a)



b)

Figura 10. Estats de transició de l'entrada de  $N_2O$  amb el grup piridil a) no dissociat o b) dissociat (selecció de distàncies en Å).

A continuació, en la Figura 11, per facilitar l'alliberament de  $N_2$ , s'introdueix l'aigua en la reacció formant un altre intermedi de reacció més alt en energia que l'anterior. Cal matisar que l'aigua es pot trobar de forma residual en el solvent, i aquesta aigua fa de cocatalitzador facilitant la transferència d'hidrogen. Així agafa l'hidrogen enllaçat al nitrogen i en transfeix un dels seus a l'oxigen. Per tant, l'aigua es manté invariable, ja no es modifica al llarg de la reacció. L'estat de transició implica també i principalment l'alliberament de  $N_2$ . Cinèticament aquest estat de transició implica un cost de 16.2 kcal/mol, i termodinàmicament, hi ha una baixada dràstica de l'energia de fins a 64.9 kcal/mol. L'intermedi resultant és el complex de Ni el qual té unit un grup hidroxil i, ja de forma dissociada hi ha la molècula de l'aigua, així com la molècula  $N_2$  alliberada en aquest pas. Com en el primer pas el grup pirazol dissocia afavoreix aquest pas, però de forma quantitativa menys significativa, per només 0.4 kcal/mol, concretament.

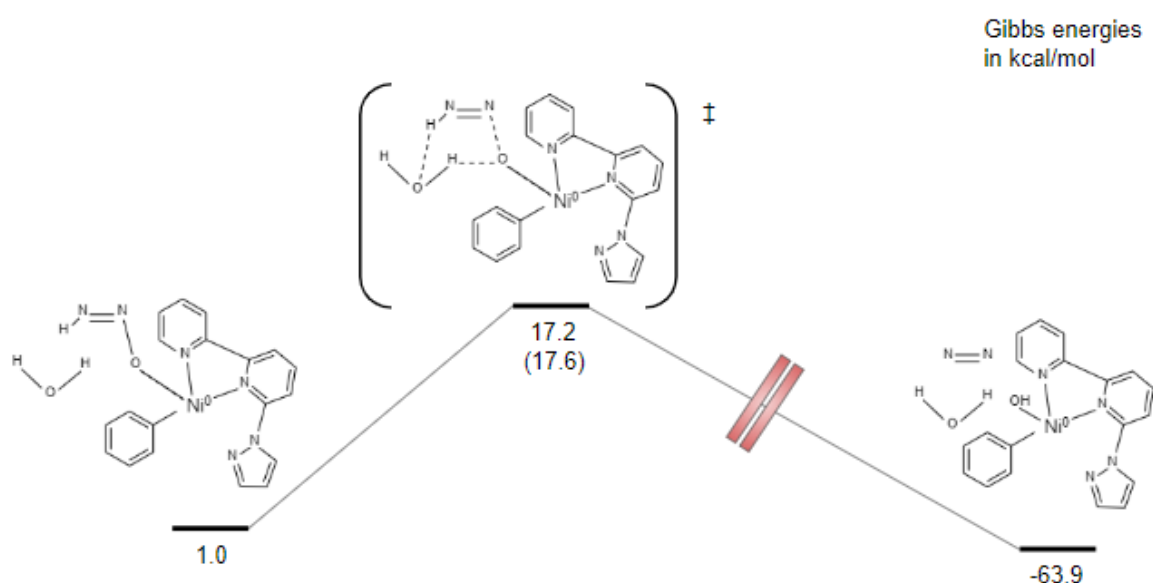
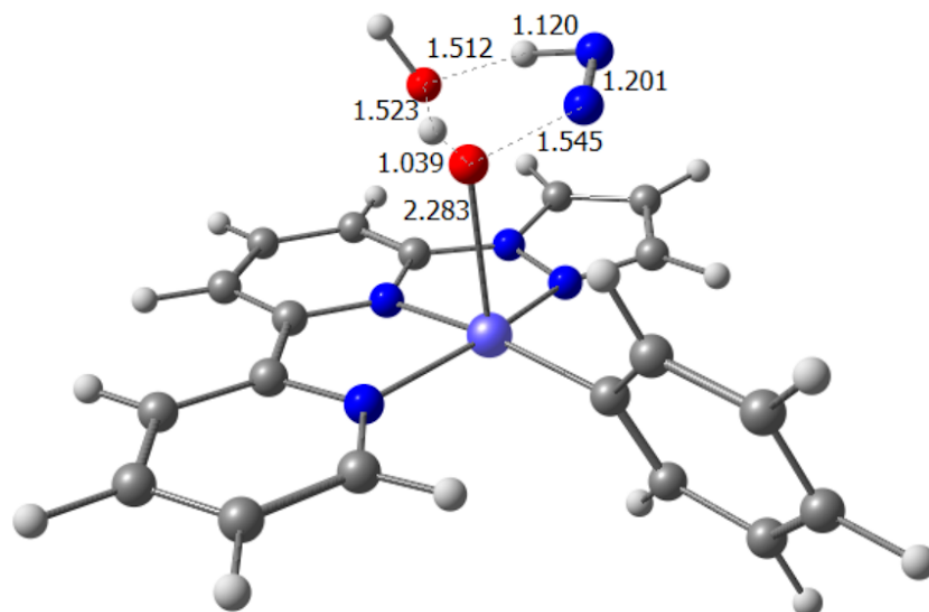
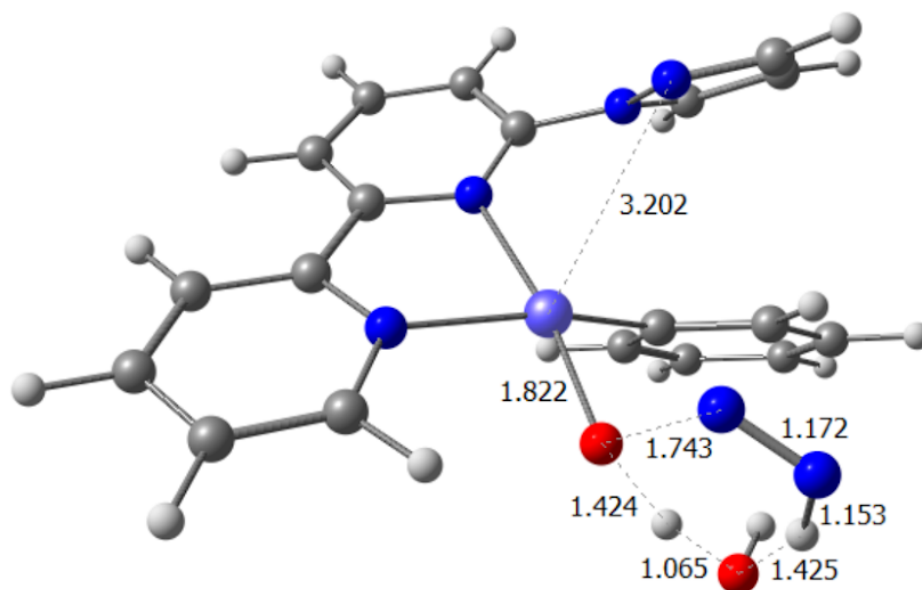


Figura 11. Part del perfil energètic detallat del mecanisme 3 (entre parèntesis el valor corresponent amb el grup piridil no dissociat).

A la Figura 12 es disposa la conformació 3D dels estats de transició de l'alliberament de  $N_2$ , amb l'assistència d'una molècula d'aigua. La reacció de nou es troba més afavorida si el grup piridil està dissociat del centre metàl·lic, permetent concloure que igualment que en el primer estat de transició, l'efecte trans del nitrogen central piridílic del lligand tridentat ajuda cinèticament aquests passos.



a)



b)

Figura 12. Estats de transició de l'alliberament de  $N_2$  amb el grup piridil a) no dissociat o b) dissociat (selecció de distàncies en Å).

Per últim, en la Figura 13, en el darrer pas es comença partint d'un intermedi una mica inferior en energia que el seu intermedi antecessor ja que no conté l' $N_2$  ni l' $H_2O$  en la seva geometria optimitzada. Concretament, la total omisió dels dos agents implica una estabilització addicional de 6.5 kcal/mol. Aquest intermedi a través d'un estat de transició on el grup OH passa d'estar unit al centre metàl·lic a estar unit al carboni enllaçant del grup aril, o sigui inserint-se a l'enllaç Ni-C del mateix. Finalment, s'arriba a un producte on el grup hidroxil es troba unit al carboni del fenil. Encara faltaria dissociar el fenol resultant, que és el producte desitjat en la síntesi estudiada.

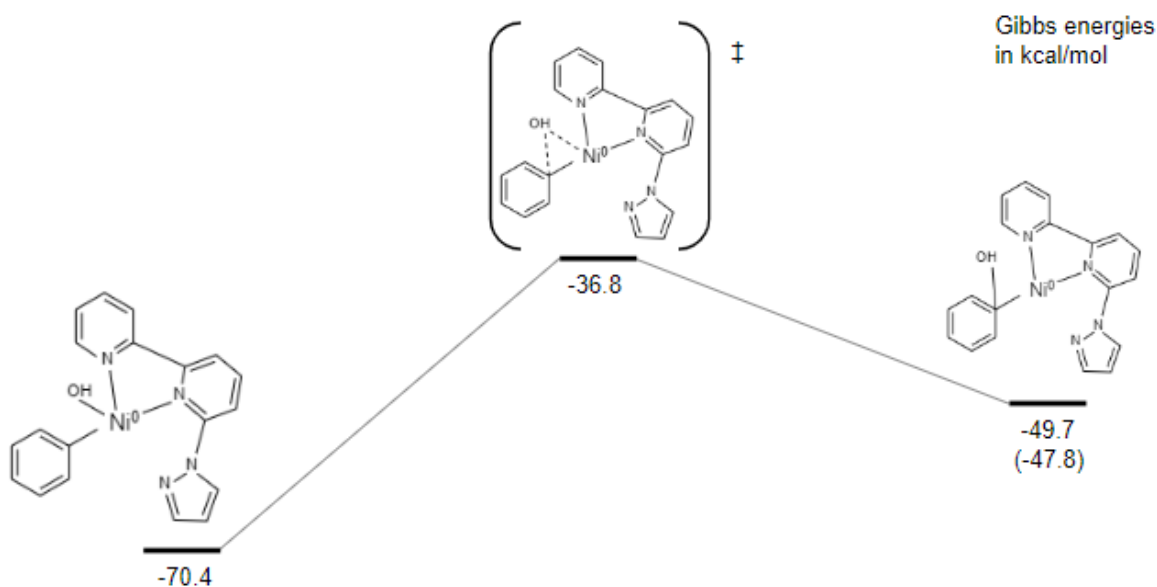


Figura 13. Part del perfil energètic detallat del mecanisme 3 (entre parèntesis el valor corresponent amb el grup piridil no dissociat).

A la Figura 14 es disposa l'estat de transició de formació de l'enllaç C-O entre els grups fenil i hidroxil, per tant deixant el producte fenol sobre el níquel. Tal i com es comprova, les distàncies de Ni-C i Ni-O són gairebé les pròpies d'enllaç i simplement es produeix la formació de l'enllaç C-O.

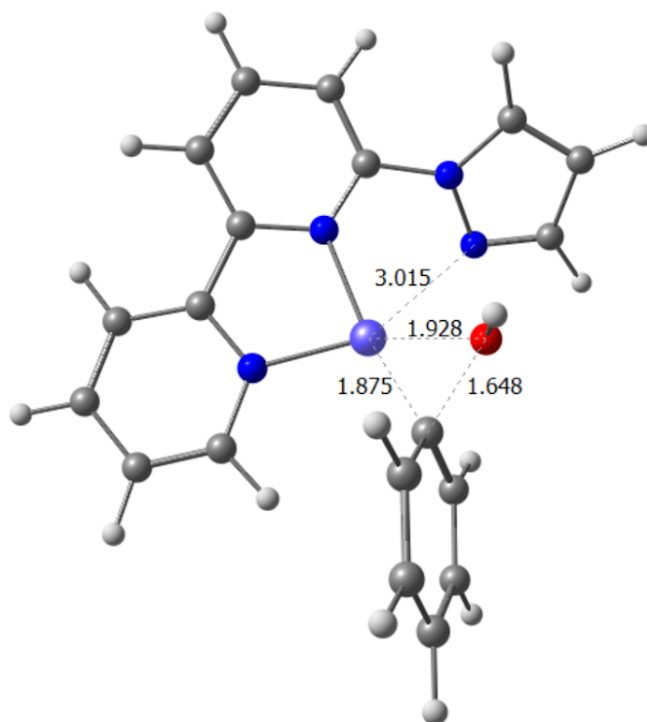


Figura 14. Estat de transició de formació de l'enllaç C-O per obtenir fenol amb el grup piridil dissociat (selecció de distàncies en Å).

Com s'ha vist en la descripció del mecanisme 3, hi ha una sèrie de canvis respecte el mecanisme 1. Primerament, en aquest mecanisme no hi ha el pas on es forma el grup alcoxi sinó que el pas de la reducció es donaria prèviament a aquest. I també, i no menys important, en el tercer mecanisme es troba un dels enllaços N-Ni del propi complex totalment dissociat, concretament el corresponent a l'anell pirazol, al contrari del que succeeix en el mecanisme 1 que no es troba dissociat. En resum, en els perfils energètics del mecanisme 3 de la Figura 15, es pot observar com pels dos casos el pas determinant de la reacció serà l'últim pas de reacció, el del tercer TS, ja que és el pas que té una major barrera d'energia. No obstant, queda pendent fer un estudi més profund també del segon TS que porta a l'alliberament de  $N_2$ , ja que hi ha discrepància en valor absolut entre la barrera calculada en ambdues fases, gas i solvent.

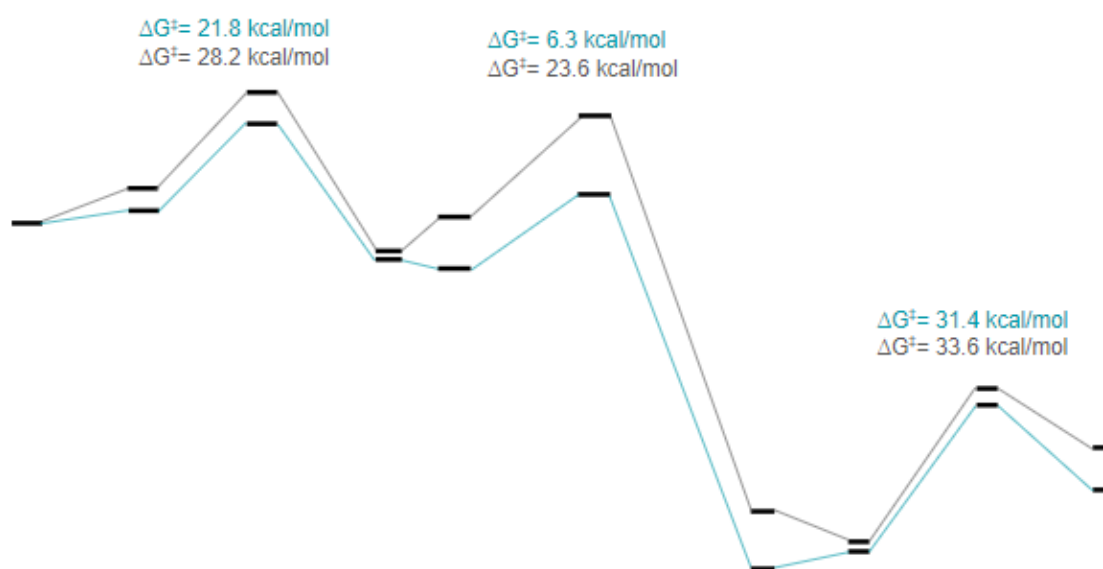


Figura 15. Perfils energètics sota condicions sense solvent (verd) i amb solvent (gris)

## 7. Conclusions

The present study is based on the relevance of  $N_2O$  as a sustainable oxidant in the synthesis of phenol derivatives. In order to do so, a Ni complex is used as a catalyst at room temperature, and the reaction involves the activation of  $N_2O$  in a catalytic reduction of nickel through electrophilic cross-coupling in the synthesis of phenols.

The main objective is to find the mechanism that describes the insertion of  $N_2O$  in the synthesis of phenols. After performing computational calculations, it has been observed that there are two viable mechanisms to achieve this, with the second one being favored due to discouraging results from the first mechanism. In the first mechanism, a very high energy barrier was found, which is unattainable at room temperature. Consequently, another mechanism was explored, which has a longer synthetic route and already contains a hydride in a prior step, making it more complex. However, in the final intermediate and to obtain the phenol, only dissociation of the intermediate with the catalyst is required. This second mechanism was found to be kinetically more favorable than the first route, but further efforts are still needed as the third step of the process involves overcoming a barrier that is still too high under the experimental conditions.

Therefore, it can be concluded that within this study, two catalytic routes have been identified that can provide a more detailed description of the experimentally conducted synthesis. Furthermore, it should be noted that this work can be further expanded in the near future, as once the mechanism is determined, different ligands need to be tested to explain the experimental results. These ligands will determine the reaction efficiency and should allow for the discovery of an even more efficient catalytic route.

## 8. Bibliografia

- [1] Le Vaillant, F., Mateos Calbet, A., González-Pelayo, S. et al. (2022). Author Correction: Catalytic synthesis of phenols with nitrous oxide. *Nature*, 608, E22 .  
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05064-7>
- [2] Costa, M. *Principles of Green Chemistry* (apunts acadèmics de l'assignatura Química Verda, 2022). Universitat de Girona.
- [3] Vyboishchikov, S. *Formal Kinetics* (apunts acadèmics de l'assignatura Cinètica i Dinàmica molecular, 2021). Universitat de Girona.
- [4] Duran, J. *Els elements del bloc d* (apunts acadèmics de l'assignatura Química dels elements, 2021). Universitat de Girona.
- [5] Liang, Y., Shi, SH., Jin, R. et al. (2021). Electrochemically induced nickel catalysis for oxygenation reactions with water. *Nat. Catal.*, 4, 116–123 .  
<https://doi.org/10.1038/s41929-020-00559-w>
- [6] Harada T.; Ueda Y.; Iwai T.; Sawamura M. (2018). Nickel-catalyzed amination of aryl fluorides with primary amines. *Chem. Commun.* 54, 1718–1721.  
<https://doi.org/10.1039/C7CC08181B>
- [7] Dürr A. B.; Yin G.; Kalvet I.; Napoly F.; Schoenebeck F. (2016). Nickel-catalyzed trifluoromethylthiolation of Csp<sup>2</sup>-O bonds. *Chem. Sci.*, 7, 1076–1081.  
<https://doi.org/10.1039/C5SC03359D>
- [8] Ananikov V. P. (2015) Nickel: The "spirited horse" of transition metal catalysis. *ACS Catal.*, 5, 1964–1971. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00072>
- [9] Gami, A. A., Shukor, M., Khalil, K. A., Dahalan, F. A., Khalid, A., & Ahmad, S. A. (2014). Phenol and its toxicity. *J. Environ. Microbiol. Toxicol.*, 2(1), 11–23.  
<https://doi.org/10.54987/jemat.v2i1.89>
- [10] Luque-Urrutia, J. A., Solà, M., Milstein, D., Poater, A. (2017). The Fundamental Noninnocent Role of Water for the Hydrogenation of Nitrous Oxide by PNP Pincer Ru-based Catalysts. *Inorg. Chem.*, 56(23), 14383–14387.  
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02630>
- [11] Becke, A. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*1988, 38, 3098-3100.
- [12] Perdew, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B*1986, 33, 8822-8824.
- [13] Perdew, J. P. Erratum: Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B*1986, 34, 7406-7406.



[14] Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

[15] *Chemcraft*. Zhurko G. A. Chemcraft - graphical program for visualization of quantum chemistry computations. Ivanovo, Russia, 2005.

<https://chemcraftprog.com>

[16] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. 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.

[17] Grimme,S.;Ehrlich,S.;Goerigk,L. Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *J. Comp. Chem.*2011, 32, 1456-1465.

[18] Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.*2005, 7, 3297-3305.