



**Títol del Treball:**

**Estudi computacional de la  $\gamma$ -lactonització  
estereoselectiva d'enllaços C-H catalitzada per  
complexes de Mn**

Estudiant: Jan Gasulla i Rabionet

Correu electrònic: jagara17@gmail.com

Grau en Química

Tutor: Josep Maria Luis Luis

Correu electrònic: josepm.luis@udg.edu

Cotutor: Arnau Call Quintana

Correu electrònic: arnau.call@udg.edu

Institució: Universitat de Girona

Data de dipòsit de la memòria a través de la plataforma de TFG: 04/07/2023

## ÍNDEX

RESUM .....	i
RESUMEN .....	ii
ABSTRACT .....	iii
REFLEXIÓ SOBRE ÈTICA.....	iv
REFLEXIÓ SOBRE SOSTENIBILITAT .....	iv
REFLEXIÓ SOBRE PERSPECTIVA DE GÈNERE.....	iv
1. INTRODUCCIÓ .....	1
1.1 OXIDACIÓ D'ENLLAÇOS C-H.....	1
1.2 BASE EXPERIMENTAL I COMPUTACIONAL.....	4
1.2.1 OPTIMITZACIÓ DE LA REACCIÓ .....	4
1.2.2 FACTORS QUE AFECTEN LA SELECTIVITAT .....	5
1.2.3 ANÀLISIS DEL MECANISME DE REACCIÓ .....	6
1.2.4 OXIDACIÓ DE GRUPS GEM-DIMETIL .....	7
1.2.5 ANÀLISI TEÒRIC DE L'OXIDACIÓ DEASTEREOSELECTIVA ....	10
1.3 CÀLCULS COMPUTACIONALS .....	11
2. OBJECTIVES .....	12
3. METODOLOGIA .....	12
3.1 MÈTODES.....	13
3.1.1 MECÀNICA MOLECULAR.....	13
3.1.1.1 UFF .....	13
3.1.2 MÈTODES SEMI-EMPÍRICS.....	14
3.1.2.1 PM6.....	15
3.1.3 DFT.....	15
3.1.3.1 UB3LYP .....	15
3.1.3.2 DISPERSIÓ EMPÍRICA.....	16
3.1.4 ONIOM.....	16

3.2	CONJUNT DE FUNCIONS DE BASE .....	16
3.2.1	6-31G.....	17
3.2.2	LANL2DZ.....	17
3.2.3	DEF2SVP .....	17
3.2.4	GEN.....	17
4.	RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	18
4.1	OPTIMITZACIÓ DEL MÈTODE DE CÀLCUL COMPUTACIONAL .....	18
4.1.1	MÈTODES DE MECÀNICA MOLECULAR I SEMI-EMPÍRIC .....	19
4.1.2	MÈTODE UB3LYP AMB DIFERENTS BASES .....	20
4.2	SCANS DE L'ANGLE DÍEDRE DE COMPOSTOS D'INTERÈS.....	22
4.2.1	SCANS DEL SUBSTRAT 15 AMB (S,S)-Mn(TIPSpdp) .....	23
4.2.2	SCAN DEL SUBSTRAT 15 AMB (R,R)-Mn(TIPSpdp) .....	24
4.2.3	SCANS DEL SUBSTRAT 17 AMB Mn(TIPSpdp).....	26
4.2.4	OPTIMITZACIÓ DE CONFORMACIONS D'INTERÈS .....	27
5.	CONCLUSIONS .....	29
6.	REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES.....	30

## RESUM

L'oxidació d'enllaços C-H poc reactius per a la seva posterior funcionalització ha esdevingut un procés de gran interès en el camp de la síntesis química pel seu potencial de permetre la síntesis de compostos que no podrien ser sintetitzats per altres mètodes o que per fer-ho s'hauria de seguir un procés llarg i costós.

L'any passat, els grups de recerca d'en Miquel Costas i en Josep M. Luis van publicar un article en el qual s'estudiava la l'oxidació d'enllaços C-H primaris en la posició gamma d'àcids carboxílics per formar  $\gamma$ -lactones de forma estereoselectiva controlada per les propietats estructurals d'un catalitzador de manganès.

Utilitzant aquest article com a base s'ha realitzat un estudi computacional per resoldre diverses qüestions que van quedar obertes, amb l'objectiu de poder formular una possible hipòtesis que les respongui.

El primer que s'ha realitzat és un estudi per identificar el mètode més eficient per la realització de càlculs computacionals amb les estructures descrites en l'article. Això s'ha dut a terme comparant diversos mètodes de càlcul amb capacitats molt diferents. S'ha conclòs, que el millor mètode per realitzar-los és el mètode de càlcul DFT UB3LYP amb una combinació de les bases def2svp i 6-31G, utilitzant la primera pels àtoms de major importància al ser més precisa i la segona la resta d'àtoms al ser més ràpida.

A continuació s'han realitzat scans de l'energia dels complexos formats per la unió de cada un dels enantiòmers del catalitzador amb diferents substrats rotant un angle diedre. Inicialment s'han realitzat els scans congelant la majoria d'àtoms del catalitzador, abaratint així el cost dels càlculs. Aquesta estratègia és va descartar degut a diversos problemes amb les optimitzacions, i per tant finalment es van realitzar els scans amb tots els àtoms lliures.

A partir dels resultats obtinguts per diferents substrats s'ha determinat que la  $\gamma$ -lactonització només té lloc quan la confirmació de mínima energia del complex reactiu té una orientació relativa del Mn=O adient per afavorir l'oxidació del enllaç C-H. És a dir, que per l'únic substrat pel qual no s'obté la  $\gamma$ -lactonització, en la seva conformació més estable el C-H a oxidar està en una posició no accessible per la unitat oxidant metall-oxo.

## RESUMEN

La oxidación de enlaces C-H poco reactivos para su posterior funcionalización se ha convertido en un proceso de gran interés en el campo de la síntesis química debido a su potencial para permitir la síntesis de compuestos que no podrían ser sintetizados por otros métodos, o que requerirían un proceso largo y costoso.

El año pasado, los grupos de investigación de Miquel Costas y Josep M. Luis publicaron un artículo en el cual se estudiaba la oxidación de enlaces C-H primarios en la posición gamma de ácidos carboxílicos para formar  $\gamma$ -lactonas de forma estereoselectiva controlada por las propiedades estructurales de un catalizador de manganeso.

Utilizando este artículo como base, se ha realizado un estudio computacional para resolver diversas preguntas que quedaron abiertas, con el objetivo de formular una posible hipótesis que las responda.

Lo primero que se ha realizado es un estudio para identificar el método más eficiente para la realización de cálculos computacionales con las estructuras descritas en el artículo. Esto se ha llevado a cabo comparando varios métodos de cálculo con capacidades muy diferentes. Se ha concluido que el mejor método para realizarlos es el método de cálculo DFT UB3LYP con una combinación de las bases def2svp y 6-31G, utilizando la primera para los átomos de mayor importancia debido a su mayor precisión y la segunda para el resto de átomos debido a su mayor rapidez.

A continuación, se han realizado scans de la energía de los complejos formados por la unión de cada uno de los enantiómeros del catalizador con diferentes sustratos rotando un ángulo diédrico. Inicialmente, se realizaron los scans congelando la mayoría de los átomos del catalizador, abaratando así el costo de los cálculos. Esta estrategia se descartó debido a diversos problemas con las optimizaciones, por lo que finalmente se realizaron los scans con todos los átomos libres.

A partir de los resultados obtenidos para diferentes sustratos, se ha determinado que la  $\gamma$ -lactonización solo tiene lugar cuando la conformación de mínima energía del complejo reactivo tiene una orientación relativa del Mn=O adecuada para favorecer la oxidación del enlace C-H. Es decir, que para el único sustrato para el cual no se obtiene la  $\gamma$ -lactonización, en su conformación más estable, el C-H a oxidar se encuentra en una posición no accesible para la unidad oxidante metal-oxo.

## ABSTRACT

The oxidation of nonactive C-H bonds for their subsequent functionalization has become a highly interesting process in the field of chemical synthesis due to its potential to enable the synthesis of compounds that could not be synthesized by other methods or would require a long and costly process.

Last year, the research groups of Miquel Costas and Josep M. Luis published an article studying the oxidation of primary C-H bonds at the gamma position of carboxylic acids to form  $\gamma$ -lactones in a stereoselective manner controlled by the structural properties of a manganese catalyst.

Using this article as a basis, a computational study has been conducted to address several open questions, with the aim of formulating a possible hypothesis to answer them.

The first step was to identify the most efficient method for performing computational calculations with the structures described in the article. This was accomplished by comparing various calculation methods with varying capabilities. It was concluded that the best method for performing these calculations is the DFT UB3LYP method with a combination of def2svp and 6-31G basis sets, using the first for the most important atoms due to its higher precision and the other for the remaining ones due to its faster computation.

Subsequently, energy scans were performed on the complexes formed by the binding of each enantiomer of the catalyst to different substrates, while rotating a dihedral angle. Initially, the scans were conducted by freezing most of the atoms of the catalyst, reducing the computational cost. However, this strategy was abandoned due to several issues with the optimizations, and therefore, the scans were ultimately performed with all atoms unrestricted.

Based on the results obtained for different substrates, it was determined that  $\gamma$ -lactonization only occurs when the lowest energy conformation of the reactive complex has a suitable relative orientation of Mn=O to facilitate the oxidation of the C-H bond. Consequently, for the only substrate for which  $\gamma$ -lactonization is not obtained, in its most stable conformation, the C-H bond to be oxidized is in a not accessible position for the metal-oxo oxidizing unit.

## **REFLEXIÓ SOBRE ÈTICA**

El desenvolupament de nous processos per a la síntesis de substàncies químiques pot ser molt important per la fabricació de fàrmacs o altres compostos necessaris en la nostra societat però també poden ser utilitzats per a la creació d'armes químiques, on els marcs reguladors internacionals no sempre hi poden actuar.

Evitar que es faci un mal ús dels avenços científics però, no es responsabilitat dels investigadors i en la meua opinió no s'ha de deixar de desenvolupar un avenç científic per por a les possibles aplicacions negatives que pugui tenir.

## **REFLEXIÓ SOBRE SOSTENIBILITAT**

Per tal que un procés de síntesis química sigui sostenible és important minimitzar el consum de reactius, solvents i catalitzadors necessaris per dur-la a terme i prioritzar que l'obtenció d'aquests tingui el mínim impacte ambiental. També s'ha de tenir en compte els productes no desitjats ja que si aquests tenen elevada toxicitat o són difícils de degradar, pot ser necessari buscar un procés alternatiu que minimitzi la generació de residus químics.

Les reaccions que s'estudien en aquest treball podrien esdevenir una ruta més sostenible alternativa per a la síntesis de diversos productes amb interès farmacèutic. En la meua opinió és molt important estudiar la sostenibilitat de nous processos i intentar sempre utilitzar el procés més sostenible per a la síntesis d'un compost però si no és possible utilitzar aquest procés per raons econòmiques o d'urgència crec que és correcte utilitzar-ne d'alternatius.

## **REFLEXIÓ SOBRE PERSPECTIVA DE GÈNERE**

Un cop desenvolupat un nou fàrmac s'han de realitzar estudis clínics per tal d'assegurar-se que no tenen efectes adversos en humans. Tradicionalment, la majoria d'aquests s'han centrat en pacients de sexe masculí i, per tant, la majoria dels medicaments han estat dissenyats i avaluats en base als resultats obtinguts en homes. La problemàtica principal d'això es que s'ha demostrat que hi ha diferències biològiques significatives entre homes i dones que poden afectar l'eficàcia i la seguretat dels medicaments.

Per evitar aquests problemes, es essencial incloure dones en els estudis clínics i realitzar anàlisis de gènere en la recerca farmacològica, tal i com s'està s'ha estat fent els últims anys, poden així identificar i abordar les diferències en la farmacocinètica i la farmacodinàmica entre homes i dones. Personalment crec que és molt important realitzar els assajos amb persones de tots dos gèneres i fins i tot de diferents ètnies.

## 1. INTRODUCCIÓ

En els processos sintètics de compostos és necessària la introducció selectiva de funcionalitats, fet que normalment comporta realitzar un elevat nombre de passos sintètics. Això es tradueix en un elevat consum de reactius, dissolvents i energia i que, per tant, s'allunyi d'una economia circular.

Això és quelcom que va en contra dels principis de la química verda i en molts casos també dels interessos econòmics de les empreses. Una de les millors formes de solucionar aquests problemes sol ser la utilització de catalitzadors, els quals acceleren una reacció química mitjançant la disminució de la energia d'activació i permetent així que aquesta tingui lloc a una major velocitat, o que fins i tot tingui lloc si aquesta no és possible sense catalitzadors.

Els catalitzadors redueixen les barreres energètiques que han de superar els reactius per arribar a l'estat de transició i formar els productes, sense alterar l'equilibri químic d'una reacció. A més, poden ser utilitzats en múltiples cicles de reacció, ja que no es consumeix i es regenera després de cada cicle catalític, convertint-los així en un component econòmicament favorable que contribueix a reduir els residus i l'ús d'energia en processos de producció.

Així doncs, la utilització de catalitzadors no només permet dur a terme reaccions de manera més eficient sinó que també obre la porta a noves rutes sintètiques que sense l'ús d'aquests no serien cinèticament viables. Un altre factor especialment important és que permeten realitzar transformacions selectives, evitant la formació de subproductes no desitjats i millorant al mateix temps l'economia atòmica.

En aquest context, una de les aplicacions més prometedores dels catalitzadors és la funcionalització selectiva d'enllaços C-H alifàtics mitjançant reaccions d'oxidació. A continuació s'explica com es duen a terme aquests processos i com s'han estudiat aquestes reaccions tant de forma experimental com computacional.

### 1.1 OXIDACIÓ D'ENLLAÇOS C-H

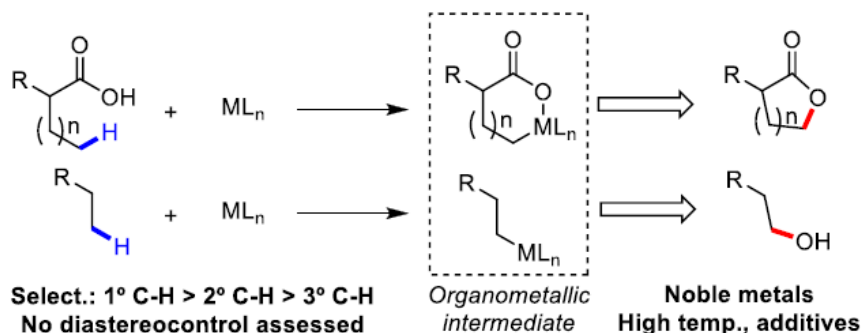
Una de les possibles vies per a la funcionalització d'enllaços C-H alifàtics forts és la oxidació d'aquests per tal d'obtenir cetones, alcohols o lactones. L'elevada versatilitat d'aquests grups funcionals en, síntesis orgànica, afavoreix la seva posterior reactivitat i, per tant, faciliten l'increment de forma seqüencial de la complexitat molecular.

La presència de diversos enllaços C(sp<sup>3</sup>)-H en una mateixa molècula dificulta la realització d'oxidacions selectives degut a la seva similar naturalesa química. La



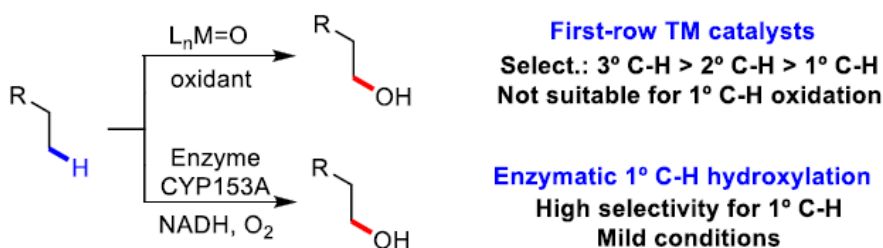
selectivitat de l'oxidació està intrínsecament relacionada amb la naturalesa de la reacció que trenca l'enllaç C-H.

Hi ha diverses formes de controlar la selectivitat de l'activació d'enllaços C-H; la utilització d'una o altre d'aquestes depèn de la naturalesa del enllaç C-H a trencar i del tipus de catalitzador utilitzat. Per exemple, els catalitzadors basats en metalls nobles<sup>[1]</sup> 5d i 6d com ara pal·ladi, iridi o platí, dirigeixen l'oxidació de les posicions terminals, al ser les que formen un enllaç M-C més fort dels intermedis organometàl·lics (**Figura1**).



**Figura 1:** Oxidació d'enllaç C-H primari via intermedis organometàl·lics. <sup>[2]</sup>

Per altra banda oxidacions promogudes per radicals orgànics<sup>[2]</sup> o òxids metàl·lics a través d'un mecanisme d'abstracció d'àtom d'hidrogen (HAT), tenen lloc en l'enllaç C-H més feble, a on el trencament d'aquest enllaç dona lloc al corresponent radical alquil<sup>[3]</sup>. És per aquest motiu que l'oxidació d'enllaços primaris no activats mitjançant espècies oxidants és altament improbable i per tant un repte difícil a assolir. (**Figura 2**).<sup>[4]</sup>



**Figura 2:** Oxidació d'enllaços C-H primaris via HAT. <sup>[4]</sup>

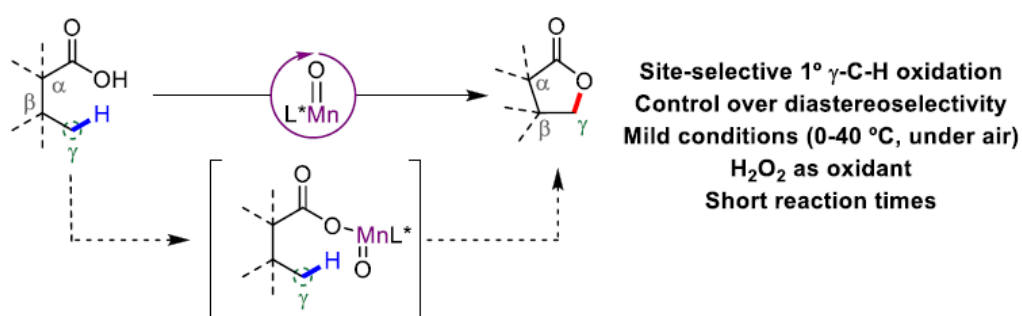
La utilització d'enzims optimitzats específicament per aquest propòsit mitjançant l'evolució directa és una estratègia alternativa per controlar l'alta reactivitat de les espècies metall-oxo executant HAT en enllaços C-H.<sup>[5]</sup>

Al llarg dels últims 20 anys la química d'oxidació catalitzada per complexos de ferro o manganès bioinspirats, ha viscut un creixement molt important. Aquestes sistemes, i especialment els sistemes tetradentats del tipus N<sub>2</sub>Py<sub>2</sub>, exemples a la **Taula 1**, són especialment interessants ja que permeten realitzar oxidacions estereoselectives a través d'un reconeixement específic del substrat pel catalitzador.

Aquests catalitzadors promouen la ruptura heterolítica del peròxid d'hidrogen per generar espècies metall-oxo altament electrofíliques. Aquestes espècies reaccionen de forma molt eficient amb enllaços C-H a través d'oxidacions dirigides o no-dirigides. Per exemple, els àcids carboxílics es poden oxidar de forma dirigida per formar  $\gamma$ -lactones (**Figura 3**).<sup>[4,6,7,8]</sup>

Una propietat molt important d'aquests catalitzadors és que la forma com és coordina el substrat al catalitzador determinarà quina lactona es forma, permetent oxidacions estereoselectives.<sup>[4]</sup>

Aquestes oxidacions dirigides permeten la funcionalització d'enllaços  $\gamma$ -C-H primaris en presència d'enllaços secundaris i terciaris mol més reactius, en condicions suaus, amb poca quantitat de catalitzador i utilitzant peròxid d'hidrogen com a oxidant.



**Figura 3:** Oxidació d'enllaços C-H primaris mitjançant una  $\gamma$ -lactonització directa amb complexos de manganès.<sup>[4]</sup>

Totes aquestes condicions fan que aquest tipus de reaccions siguin molt prometedores tant en quant a la possibilitat d'oxidar compostos d'alt interès farmacèutic de forma selectiva obtenint productes que d'altre manera serien especialment difícils o fins i tot impossibles d'obtenir, com també des del punt de vista de la química verda pel baix consum de reactius i la pràcticament nul·la generació de residus.

Aquest tipus de reaccions catalitzades per complexos de manganès són el camp d'estudi d'aquest treball, on a continuació s'explicarà la base experimental i computacional utilitzades en la seva realització.

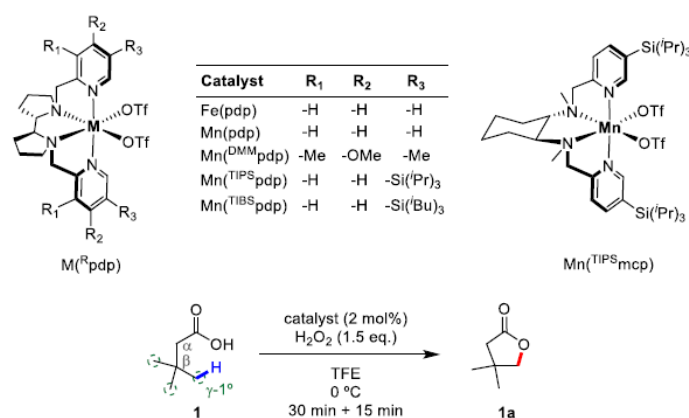
## 1.2 BASE EXPERIMENTAL I COMPUTACIONAL

L'article que ha servit com a base per aquest treball <sup>[4]</sup> investiga de forma experimental i computacional els diversos factors que permeten entendre com i perquè funciona la  $\gamma$ -lactonització dirigida un àcid carboxílic d'enllaços primaris C-H no activats catalitzats per complexos de Mn.

### 1.2.1 OPTIMITZACIÓ DE LA REACCIÓ

En primer lloc es compara l'activitat de diferents catalitzadors en l'oxidació directe del substrat àcid 3,3-dimetilbutanoic (**1**) per tal d'identificar quin és el més eficient així com quines són les condicions òptimes per dur a terme tal oxidació de forma eficient.

**Taula 1:** Optimització de la lactonització del enllaç C-H primari utilitzant com a substrat l'àcid 3,3-dimetilbutanoic (**1**). <sup>[4]</sup>



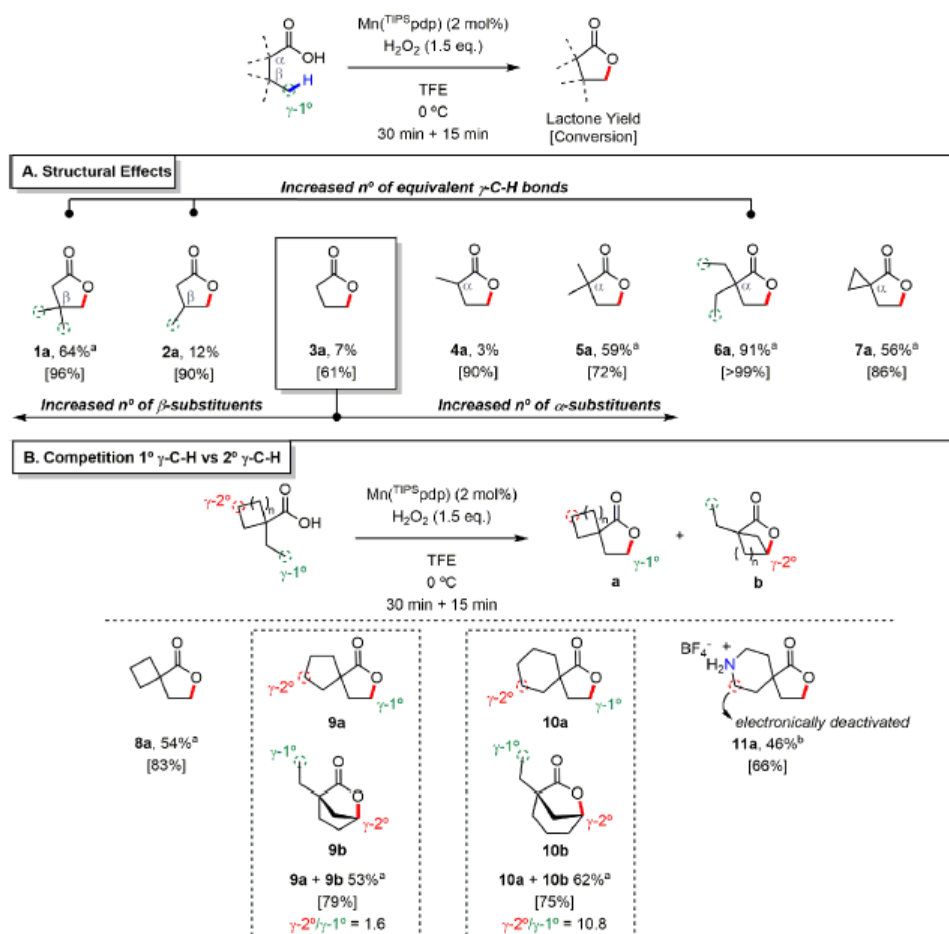
entry	catalyst	variation	conversion (%)	yield (%)
1	Mn <sup>(TIPSPdp)</sup> <sup>b</sup>	—	75	44
2	Mn <sup>(TIPSPdp)</sup>	—	96	66 (64) <sup>c</sup>
3	Mn(pdp)	—	92	54
4	Fe(pdp)	—	82	25
5	Mn <sup>(DMM)</sup> pdp)	—	81	28
6	Mn <sup>(TIBSPdp)</sup>	—	95	55
7	Mn <sup>(TIPSMcp)</sup>	—	71	41
8	Mn <sup>(TIPSPdp)</sup>	TfOH <sup>d</sup>	97	62
9	Mn <sup>(TIPSPdp)</sup>	HFIP <sup>e</sup>	98	64
10	Mn <sup>(TIPSPdp)</sup>	CH <sub>3</sub> CN <sup>f</sup>	57	11

<sup>a</sup>Reaction conditions: Substrate (25 mM), and (S,S)-catalyst (2 mol %) were dissolved in TFE. 1.5 equiv of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.9 M solution in TFE) were delivered over 30 min with a syringe pump, at 0 °C. <sup>b</sup>Reaction performed using 1.0 equiv of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and 1 mol % catalyst. Conversions and yields determined by GC analysis using biphenyl as internal standard. <sup>c</sup>Isolated yield in parentheses. <sup>d</sup>TfOH (0.1 equiv) was added as a 0.09 M TFE solution over 30 min with a syringe pump. <sup>e</sup>HFIP solvent. <sup>f</sup>CH<sub>3</sub>CN solvent.

Com podem veure a la **Taula 1**, els catalitzadors de manganès proporcionen un rendiment superior al de ferro, sent el complex Mn<sup>(TIPSPdp)</sup> el més eficient (66 % rendiment, **Taula 1**, entrada 2). Cal destacar que tant la presència de l'àcid trifluorometansulfònic (TfOH) com l'ús de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) com a dissolvent, pràcticament no tenen efecte en la conversió ni el rendiment, a diferencia de l'acetonitril (CH<sub>3</sub>CN) té un efecte notablement negatiu (**Taula 1**, entrades 8-10).

### 1.2.2 FACTORS QUE AFECTEN LA SELECTIVITAT

Per tal de determinar l'efecte dels factors estructurals del substrat en la selectivitat de la reacció, es va investigar la reactivitat de diversos substrats amb diferents propietats estructurals, canviant de forma sistemàtica l'estructura del substrat **1**, tal i com podem observar a la **Figura 4**.



**Figura 4:** Productes de la lactonització de substrats derivats d'àcid butanoic amb diferents substituents a les posicions alfa i beta amb els seus respectius rendiments i la regioselectivitat. [4]

La gran disminució de rendiment respecte **1** dels substrats **2** (àcid 3-metilbutanoic) i **3** (àcid butanoic) podria ser indicatiu de que una major quantitat d'enllaços C-H primaris en la posició gamma afavoriria que es produís la reacció.

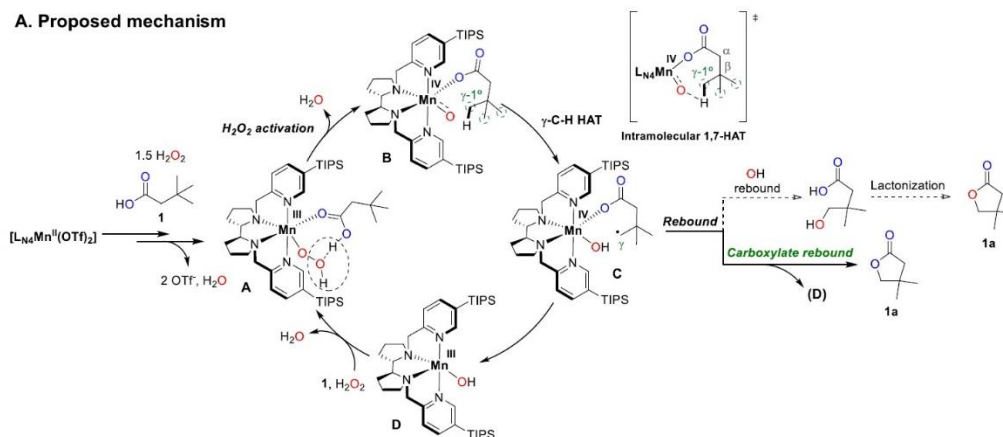
En quant als substrats **4** (àcid 2-metilbutanoic) i **5** (àcid 2,2-dimetilbutanoic), els quals mantenen el mateix nombre d'enllaços C-H primaris en posició gamma, s'observa també una gran diferència en ells. L'increment de rendiment a través d'augmentar el nombre de metils a la posició alfa, seria indicatiu de que una compressió de l'angle causada per l'efecte de Thorpe–Ingold també seria favorable.

Al combinar aquests dos factors en el substrat **6** (àcid 2,2-dietilbutanoic) s'obté un rendiment del 91%, molt superior a qualsevol obtingut anteriorment. Per el substrat **7** en canvi tenim una situació semblant al **5**, només efecte de Thorpe–Ingold.

Per tal de determinar la regioselectivitat s'afegeixen diferents substituents que proporcionen enllaços C-H secundaris en la posició gamma, els quals són també accessibles per una oxidació directe. El primer substrat d'aquest tipus que es posa a prova és l'àcid ciclobutanocarboxílic (**8**), el qual dona com a producte només la lactona formada per l'oxidació del C-H primari, segons dels autors presumiblement degut a la seva elevada rigidesa, obtenint un rendiment molt similar al obtingut amb el substrat **7**. Per altre banda la oxidació dels àcids ciclopentanocarboxílic (**9**) i ciclohexanocarboxílic (**10**), els quals contenen un sistema cíclic molt més flexible que permet apropar els grups metilènics al centre electrofílic, s'obté de forma majoritària la lactona secundària. La formació de la lactona secundària en detriment de l'oxidació del grup metil és especialment destacable quan s'augmenta la mida del cycle (substrat **10**). No obstant, quan es desactiva electrònicament els C-H secundaris en posició gamma del substrat **10** (substrat **11**), s'obté exclusivament la lactona fruit de l'oxidació del C-H primari amb un rendiment similar a l'obtingut amb **10**, demostrant que l'oxidació d'enllaços primaris es pot produir de forma selectiva en presència d'enllaços C-H més febles sempre i quan aquests estiguin estructuralment inaccessible o electrònicament desactivats.

### 1.2.3 ANÀLISIS DEL MECANISME DE REACCIÓ

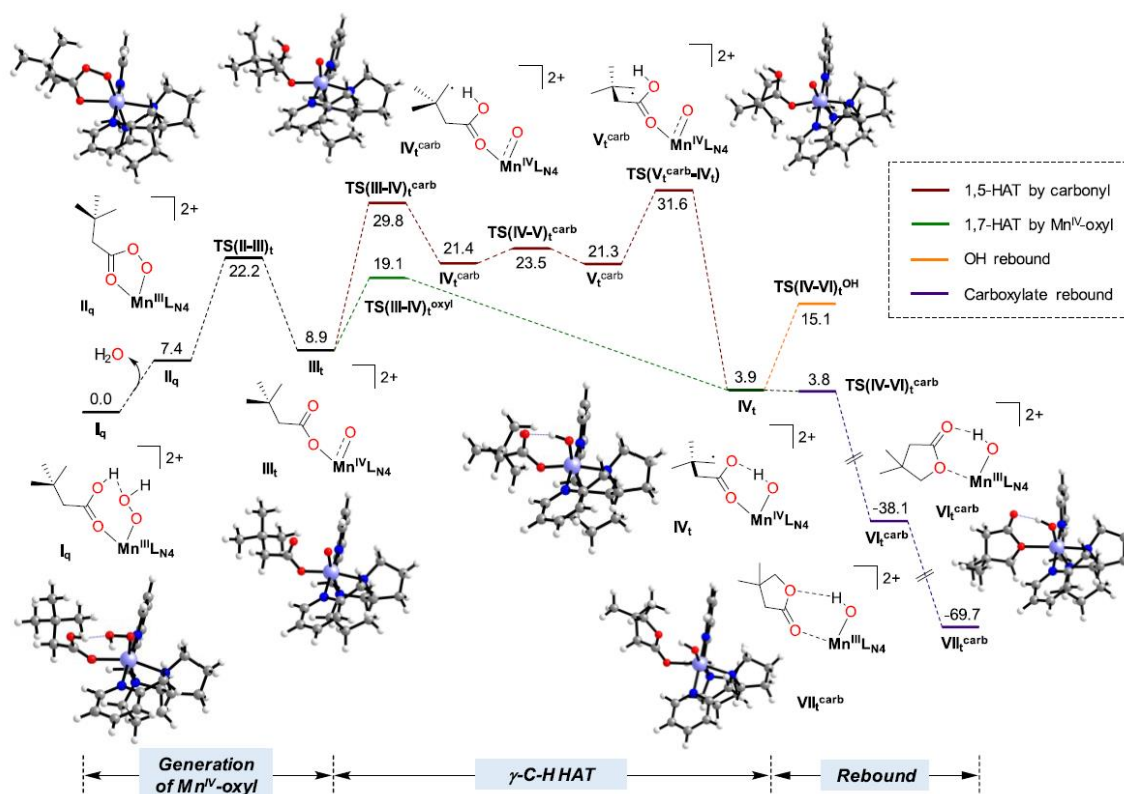
A partir de les dades experimentals obtingudes i càlculs computacionals es proposa un mecanisme de reacció per a la lactonització d'enllaços  $\gamma$ -C-H primaris emprant el substrat **1** com a model. Es proposa que el complex inicial de  $Mn^{2+}$  és un precatalitzador que s'oxida a  $Mn^{3+}$ , el qual activa heterolíticament el peròxid d'hidrogen amb l'ajuda de la coordinació de l'àcid carboxílic (**Figura 5**).



**Figura 5:** Mecanisme de lactonització del substrat **1** amb el catalitzador de manganès.<sup>[4]</sup>

Un cop s'ha format l'espècie metall-oxo carboxilat, s'analitzen dos possibles camins per dur a terme l'abstracció de l'àtom d'hidrogen: 1,5-HAT executat pel lligand carboxilat i 1,7-HAT executat pel lligand oxo. Tot i que el procés 1,5-HAT és el més comú descrit a la literatura, els càlculs DFT demostren que el 1,7-HAT és el més favorable energèticament en el trencament de l'enllaç C-H convertint el carboni gamma del substrat en un radical (**Figura 6**). Aquesta diferència energètica també s'ha observat per a les reaccions corresponents amb el substrat 6. La realització d'estudis d'efecte cinètic isotòpic donen suport a aquesta proposta mecanística.

Els resultats computacionals i estudis de marcatge isotòpic emprant  $^{18}\text{O}$  mostren que la lactonització segueix un mecanisme en el qual un  $\gamma$ -carboni radical format mitjançant 1,7-HAT és capturat ràpidament pel lligand carboxilat formant així la  $\gamma$ -lactona, sense la formació de l'intermedi hidroxilàcid.

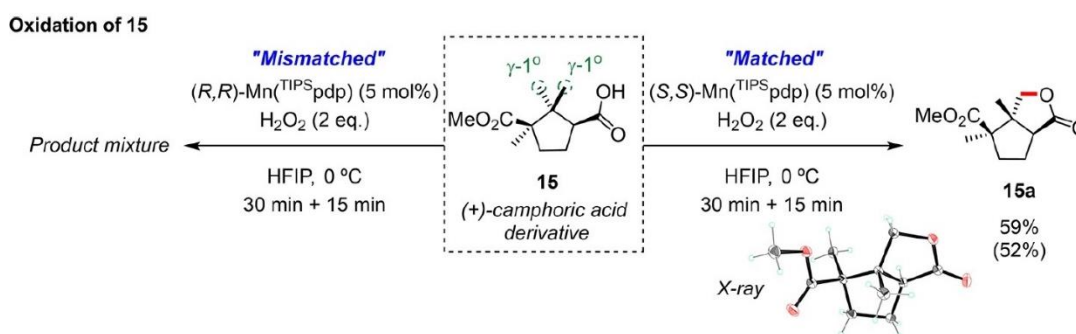


**Figura 6:** Perfil energètic de la lactonització del substrat **1** tant amb 1,5-HAT com amb 1,7-HAT. <sup>[4]</sup>

### 1.2.4 OXIDACIÓ DE GRUPS GEM-DIMETIL

Es van realitzar experiments addicionals amb àcids carboxílics complexats amb rellevància biològica per tal de demostrar el potencial sintètic de la metodologia desenvolupada. Dels vuit substrats investigats només quatre són de rellevància per aquest treball i per tant són els únics que s'explicaran amb detall.

Primer de tot, es va avaluar la oxidació de substrats amb grups gem-dimetil els quals són interessants ja que la diferenciació d'aquests grups és especialment difícil. És per això que primer és va estudiar la oxidació del substrat **15**, derivat d'àcid camfòric esterificat (**Figura 7**). Com que el substrat és un producte quiral, es va avaluar la oxidació emprant els dos enantiòmers del catalitzador Mn(<sup>TIPS</sup>pdp). Es va observar que el (S,S)-Mn(<sup>TIPS</sup>pdp) dirigia l'oxidació a un dels metils amb un rendiment del 59% amb alts nivells de diastereoselectivitat per a la lactona **15a**, mentre que amb el (R,R)-Mn(<sup>TIPS</sup>pdp) no es va observar la formació de lactona, sinó diversos productes no identificats després d'una conversió completa del substrat (**Figura 7**).

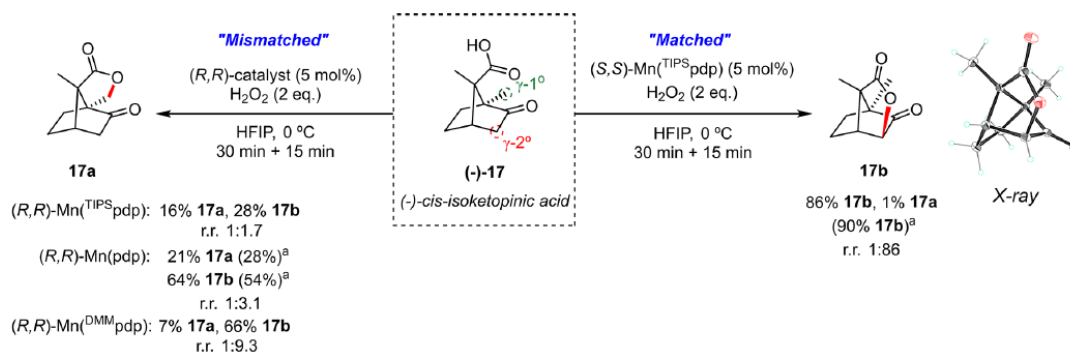


**Figura 7:** Lactonització del substrat **15** amb els dos enantiòmers del catalitzador. [4]

Els altres tres substrats d'interès són el **17**, el **18** i el **19**, tots tres derivats bicíclics de la càmfora (**Figures 8 i 9**).

El substrat **17** té dos posicions gamma susceptibles de ser oxidades mitjançant la una oxidació directa, sent una d'elles amb enllaços C-H primaris i l'altre amb un grup metilènic. Es va realitzar l'oxidació emprant els mateixos catalitzadors que els utilitzats per la lactonització del substrat **15**. L'ús de catalitzadors amb configuració S,S afavoreix clarament l'oxidació de la posició metilènica de forma eficient (86% rendiment), formant la lactona bicíclica **17b** (**Figura 8**). No obstant, la inversió de la configuració absoluta del catalitzador altera de forma significativa la regioselectivitat de la reacció, permetent obtenir la lactona **17a** originada d'una oxidació dirigida de la posició gamma primària.

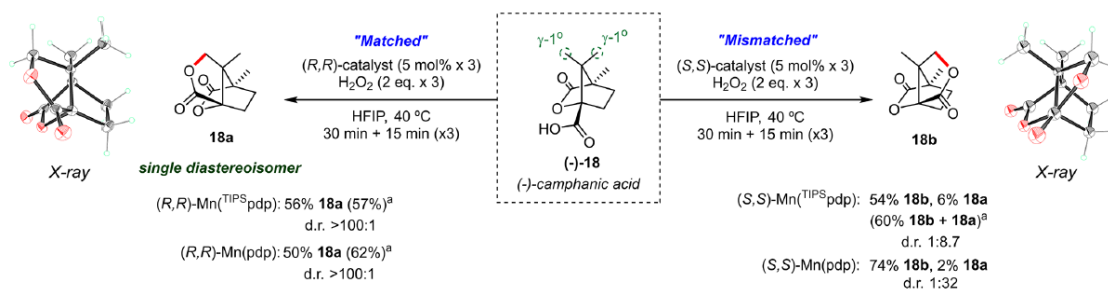
Aquest canvi de selectivitat s'explica pel fet que amb la configuració S,S l'enllaç C-H exo del carboni metilènic està orientat, en l'estructura conformacionalment rígida, cap al grup Mn=O del catalitzador afavorint la formació de **17b**, la qual cosa no passa amb la configuració R,R permetent així la formació de **17a** en detriment de **17b**.



**Figura 8:** Lactonització del substrat **17** amb diversos catalitzadors. [4]

En el substrat **18** tornem a tenir un grup gem-dimetil amb els metils a la posició gamma i es realitza la reacció mitjançant els dos enantiòmers del catalitzador tal i com s'havia fet amb el substrat **15** i també els enantiòmers *(R,R)*-Mn(pdp) i *(S,S)*-Mn(pdp), com podem veure a la **Figura 9**.

Els catalitzadors de tipus *(R-R)* realitzen la lactonització amb només un dels metils generant de forma selectiva la lactona primària **18a**. No obstant, emprant catalitzadors amb configuració *(S-S)* és possible de canviar dràsticament la diastereoselectivitat de la reacció generant de forma majoritària la respectiva lactona **18b**. Es demostra que la diastereoselectivitat de la reacció pot ser controlada de forma molt acurada a través del canvi estructural del catalitzador, permetent modular de forma específica la oxidació del grup gem-dimetil.

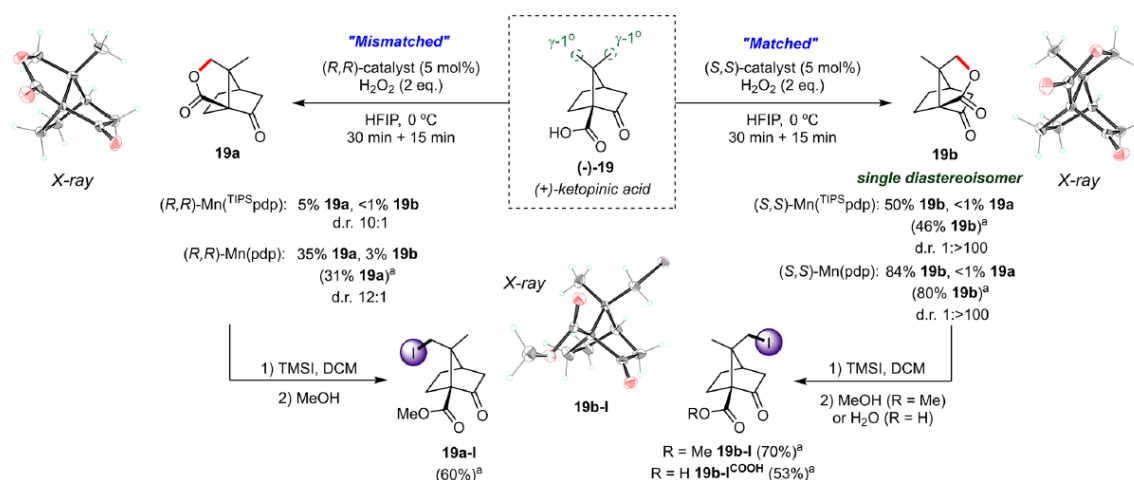


**Figura 9:** Lactonització del substrat **18** amb diversos catalitzadors. [4]

La reactivitat del substrat **19** s'avalua de la mateixa manera com s'ha fet amb el substrat **18**. S'observa un comportament similar i comparable a l'obtingut amb el substrat **18** (**Figura10**), fet que ens confirma que les estereoselectivitats es poden controlar a través d'un disseny racional del catalitzador. Per demostrar el potencial sintètic d'aquestes oxidacions dirigides selectives, els diastereoisomers **19a** i **19b** obtinguts es van fer reaccionar amb iodur de trimetilsil (TMSI) seguit d'una transesterificació amb metanol, per tal d'obtenir els dos iodoesters, que contenen l'àtom de iode enllaçat al carboni en



posició gamma oxidat en cada cas. Aquests productes són clarament intermedis d'interès per a la síntesi d'importants productes naturals tals com els sesquiterpens.



**Figura 10:** Lactonització del substrat **18** amb diversos catalitzadors i la seva posterior transformació en productes iodats. [4]

### 1.2.5 ANÀLISI TEÒRIC DE L'OXIDACIÓ DIASTEREOSELECTIVA

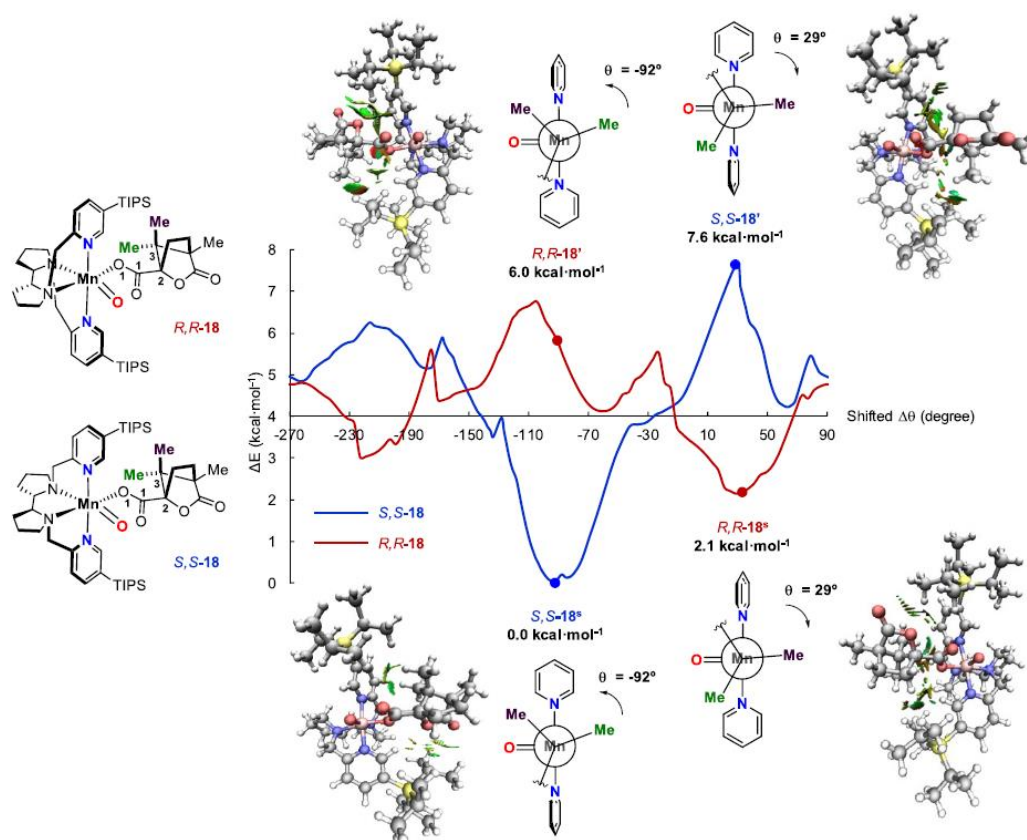
Per tal d'explicar la capacitat dels diferents catalitzadors de realitzar l'oxidació del grup gem-dimetil de forma diastereoselectiva es va proposar un model computacional agafant com a exemple la lactonització del substrat **18** amb els dos enantiòmers del catalitzador Mn(TIPSPdp).

Es va realitzar un scan rotacional complet de l'angle diedre format pels àtoms O<sub>1</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> i C<sub>3</sub> dels complex substrat-catalitzador (**Figura 11**). Això va permetre determinar quines són les conformacions més i menys estables per cada un dels complexos reactius. La hipòtesi en la que estava basada aquest model és assumir que les conformacions més estables són amb les quals es produeix la reacció. Per tant, l'anàlisi de la posició relativa dels enllaços C-H oxidables respecte al grup Mn=O permet predir quins enllaços C-H seran oxidats.

És a dir que a partir de les estructures de mínima energia es pot entendre i predir la diastereoselectivitat de les reaccions de lactonització. Els metils gamma que estiguin orientats adientment respecte al grup Mn=O seran els que estaran afavorits per la oxidació. Mitjançant unes projeccions de tipus Newman es pot veure de forma clara quines seran els C-H que patiran oxidació.

Un fet que es destaca en l'article és que l'angle diedre de les conformacions de mínima energia d'un enantiòmer és similar al de màxima energia amb l'altre i viceversa. La qual cosa podria indicar que la gran estereoselectivitat no es deu només a que a la

conformació de mínima energia un dels metils estigui en la posició adient perquè es doni la reacció, sinó que també a que la conformació amb la qual l'altre hauria d'estar per poder ser atacat pel grup Mn=O, és de les més desfavorides energèticament.



**Figura 11:** Scan rotacional complet del angle diedre, determinat pels àtoms O1, C1, C2 i C3, dels complex **R,R-18** i **S,S-18** amb projeccions de tipus Newman per els mínims i màxims energètics. [4]

### 1.3 CÀLCULS COMPUTACIONALS

Mitjançant la realització de càlculs computacionals podem extreure conclusions sobre mecanismes de reacció, estructures moleculars..., sense la necessitat de realitzar procediments experimentals. Tot i que sovint també es fa servir les eines de la química computacional per ajudar a racionalitzar els resultats obtinguts en el laboratori, treballant de manera sinèrgica amb les dades espectroscòpiques.

Per a la realització d'aquets càlculs s'utilitzen diferents mètodes, els quals varien en la precisió dels resultats obtinguts i en el temps de càlcul. El mètode més eficient serà aquell que en el mínim temps de càlcul assoleixi resultats amb el nivell precisió que necessiti l'investigador. Tant els diferents mètodes de càlcul que s'utilitzaran en aquest treball i la base teòrica d'aquests com el tipus de càlculs que es realitzaran, estan explicats a l'apartat de metodologia.

## 2. OBJECTIVES

The main goal of this study is to explore some questions not solved in the study carried out in the ref. 4. This main goal is divided in three main objectives, correlated in a way that the results of the first one will help with the others and the ones from the second can help with the third, which constitutes the biggest not solved question.

The first objective is to determine which is the best approximation to perform the rotational scan of the complex formed by the catalyst  $\text{Mn}(\text{TIPS})\text{pdp}$  and the interest substrates. The goal is to explore if it is possible to reduce the cpu time with respect to the method used in the ref. 4.

The second objective is to make a complete scan of a dihedral angle for the substrates 15, 17, and 19 with both enantiomers of the catalyst  $\text{Mn}(\text{TIPS})\text{pdp}$  following the procedure described in the article for the substrate 18, with the aim of assessing if all the substrates react in a similar way like is proposed in the article.

The last objective of the work is to make a hypothesis of why the oxidation of the substrate 15 with  $(R,R)\text{-Mn}(\text{TIPS})\text{pdp}$  catalyst does not generate the desired product as it does with all the other similar substrates.

## 3. METODOLOGIA

La metodologia utilitzada en aquest treball consisteix en l'optimització de l'energia i la geometria dels diferents complexos estudiats mitjançant la utilització del programa Gaussian<sup>[9]</sup>. S'han realitzat en tres tipus de càlculs:

- Càlculs puntuals d'energia per determinar l'energia d'estructures geomètriques congelades.
- Optimitzacions de la geometria de la molècula per tal de trobar l'estructura més estable, aquella que minimitza l'energia total de la molècula. Gaussian inicia l'optimització amb una configuració inicial de les coordenades de la molècula. A continuació, calcula el gradient de l'energia en aquesta configuració i ajusta les coordenades per avançar en la direcció del descens d'energia. Aquest procés es repeteix iterativament fins que es converteix en un mínim local d'energia o fins que s'assoleix un criteri de convergència prèviament establert.
- Scans consistents en diverses optimitzacions d'una mateixa estructura variant una part d'aquesta. En el cas d'aquest treball el que varia es un angle díedre que

rota  $10^\circ$  al finalitzar cada optimització fins a rotar els  $360^\circ$  havent trobat 36 geometries optimitzades amb diferent angle diedre.

Per realitzar aquests càlculs és necessari especificar quin mètode es vol utilitzar i donat que un dels principals objectius d'aquest treball és comparar diferents mètodes de càlcul per tal de trobar el més òptim, a continuació s'expliquen tots els que s'han utilitzat.

### **3.1 MÈTODES**

Un mètode és l'enfocament teòric i algorismes utilitzats per a realitzar càlculs de química quàntica. Cada mètode té les seves avantatges, limitacions i aplicacions específiques, i l'elecció del mètode adequat depèn del sistema que es vulgui estudiar i dels objectius de la investigació.

#### **3.1.1 MECÀNICA MOLECULAR**

Els mètodes de mecànica molecular <sup>[10]</sup> es basen en models simplificats per descriure les interaccions entre els àtoms i calcular les energies i les forces entre els àtoms d'una molècula. En aquests mètodes les molècules es representen com una col·lecció d'àtoms, i cada àtom es modela com una partícula puntual amb una càrrega elèctrica i una massa assignada, i s'utilitzen potencials d'energia per descriure les interaccions entre els àtoms, incloent-hi els enllaços químics, les forces de van der Waals i les interaccions electrostàtiques.

Els potencials d'energia utilitzats en els mètodes de mecànica molecular es basen en paràmetres empírics obtinguts experimentalment o de càlculs teòrics més precisos. Aquests paràmetres defineixen les força i les constants de lligament entre àtoms i permeten simular el comportament de les molècules en diferents condicions.

Cal destacar que aquests mètodes realitzen simplificacions que no tenen en compte diversos factors importants causant que siguin útils per a simulacions de sistemes de mida molt gran i per obtenir una visió qualitativa del comportament molecular, però no quan es necessiti una major precisió.

##### **3.1.1.1 UFF**

El mètode UFF (Universal Force Field) <sup>[11]</sup> descriu les forces i les energies associades als enllaços químics, angles de vinculació, torsions i interaccions de van der Waals en una molècula utilitzant una funció d'energia basada en una suma de termes, on cada terme representa una interacció específica.

El terme d'enllaç modela les forces entre àtoms units per un enllaç covalent i depèn de la longitud de l'enllaç i les constants de força específiques per a cada tipus d'enllaç. El terme d'angle descriu les forces angulars entre tres àtoms consecutius i està determinat per la magnitud de l'angle i les constants d'angle. El terme de torsió representa les forces rotacionals al voltant dels enllaços de la molècula i depèn de l'angle de torsió i les constants de torsió. Aquest terme té en compte la flexibilitat de la molècula i pot descriure torsions simples o múltiples. Finalment, el terme de van der Waals modela les forces d'atracció i repulsió entre àtoms no enllaçats i depèn de les posicions relatives dels àtoms i dels paràmetres de van der Waals específics per a cada tipus d'àtom.

Per determinar els paràmetres del mètode UFF, s'utilitzen dades experimentals com ara longituds d'enllaç, angles i constants de torsió, així com dades teòriques de càlculs ab-initio per ajustar els valors òptims. Aquests paràmetres s'han recopilat per a una àmplia varietat de tipus d'àtoms i grups funcionals i s'han establert com a valors estàndard en la literatura.

### 3.1.2 MÈTODES SEMI-EMPÍRICS

Els mètodes semi-empírics <sup>[12]</sup> combinen elements de teoria quàntica i aproximacions empíriques per obtenir resultats numèrics de manera eficient al simplificar els càlculs fent suposicions i aproximacions addicionals per reduir la demanda computacional.

Aquets mètodes contenen paràmetres ajustables per tal de reproduir resultats experimentals reduint el temps de càlcul al compensar errors causats per diferents aproximacions introduïdes per reduir el temps de càlcul.

Els mètodes semi-empírics es poden basar en el mètode de Hückel, que considera els orbitals moleculars com una combinació lineal dels orbitals atòmics i utilitza valors d'energia i integrals de solapament específiques per a cada tipus d'àtom, aquests valors són derivats a partir de dades experimentals i càlculs més precisos realitzats amb mètodes ab-initio, utilitzen una mínima base d'orbitals de Slater i consideren que moltes integrals son zero o el seu valor està ja predefinit.

A causa de les aproximacions i simplificacions que es fan, els mètodes semi-empírics són menys precisos que els mètodes DFT, però són àmpliament utilitzats en química computacional per a molècules de mida gran al oferir un bon equilibri entre precisió i eficiència computacional, sent especialment útils per a la descripció ràpida de reaccions químiques, estudis de mecanismes, càlcul de constants d'equilibri i predicció d'estructures moleculars.

### 3.1.2.1 PM6

El mètode PM6 (Parametrized Model 6) <sup>[13]</sup> és un mètode semi-empíric que es basa en una combinació del mètode ab-initio Hartree-Fock (HF) i aproximacions semi-empíriques per a descriure l'estructura i l'energia de les molècules.

L'origen del mètode PM6 és el mètode semi-empíric NDDO (neglect of diatomic differential overlap)<sup>[14]</sup>, al qual es van incorporar diverses modificacions al terme d'interacció nucli-nucli NDDO i al mètode d'optimització dels paràmetres. En el mètode NDDO, la matriu de superposició S es substitueix per la matriu d'unitat. Això permet substituir l'equació secular del mètode ab initio de Hartree-Fock  $|H-ES|=0$  amb una equació més senzilla  $|H-E|=0$ . Només els electrons de valència es tracten quànticament, mentre que el paper dels electrons del nucli consisteix en reduir el potencial generat per les càrregues nuclears. Alguns dels paràmetres el mètode PM6 es van determinar utilitzant com a referència les dades obtingudes amb els mètodes DFT B3LYP (veure següent apartat) i B88-PW91

### 3.1.3 DFT

Els Mètodes de Funcionals de Densitat (DFT) <sup>[15]</sup> permeten estudiar i predir les propietats dels sistemes moleculars. El principi fonamental de DFT es basa en la densitat electrònica, que és una funció que descriu la distribució espacial de les càrregues negatives (electrons) en un sistema. En lloc d'estudiar els electrons de forma individual, la DFT tracta amb la densitat electrònica total.

Per aplicar els mètodes de DFT, cal conèixer el funcional de densitat, que és una funció matemàtica que relaciona la densitat electrònica amb l'energia total del sistema. Hi ha diferents funcionals de densitat disponibles.

#### 3.1.3.1 UB3LYP

El mètode B3LYP<sup>[16]</sup> és un mètode DFT que combina el funcional de intercanvi de gradient generalitzat (GGA) de Becke (B), el funcional de correlació de gradient generalitzat de tres paràmetres de Lee, Yang i Parr (LYP) per a l'intercanvi i exacte de Hartree-Fock. El potencial de intercanvi descriu una interacció estabilitzant quàntica (que no té una interpretació clàssica senzilla) entre electrons del mateix espín. El potencial de correlació inclou l'efecte en l'energia de la correlació del moviment entre diferents electrons.

La combinació d'aquests components permet que B3LYP proporcioni una descripció equilibrada de les energies d'atomització, les energies de reacció, les geometries

moleculars i altres propietats de sistemes moleculars. A més, el mètode UB3LYP (unrestricted B3LYP) permet tenir en compte els electrons no aparellats, i per tant és adequat per a l'estudi de sistemes radicals i processos de transferència d'espín.

### **3.1.3.2 DISPERSIÓ EMPÍRICA**

Al utilitzar el mètode UB3LYP afegim un terme d'interacció de dispersió empíric anomenat GD3BJ (Grimme Dispersion 3 with Becke-Johnson damping) <sup>[17]</sup> al càlcul quàntic. Aquest terme té com a objectiu millorar la descripció de les interaccions de dispersió entre els àtoms, les quals no estan prou ben descrites pel mètode UB3LYP.

Les interaccions de dispersió són les forces atractives no covalents que es produeixen entre els àtoms a causa de les fluctuacions temporals de les seves densitats de càrrega electrònica. En molècules grans o complexes, aquestes interaccions poden ser significatives i contribuir a determinar el valor de les propietats físiques i químiques de la molècula.

L'afegit d'aquest terme de dispersió empíric pot millorar la precisió en la predicció de propietats moleculars, especialment en casos en què les forces de dispersió són importants. Això pot incloure propietats com ara les energies d'unió, les energies de reacció, les geometries moleculars i les energies de conformació.

### **3.1.4 ONIOM**

ONIOM (Our Own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics) és una tècnica de càlcul híbrid utilitzada en química computacional per combinar diferents mètodes de càlcul. Permet realitzar càlculs detallats en una part concreta d'una molècula, utilitzant un mètode de càlcul precís, mentre que la resta de la molècula es modela utilitzant un mètode més simple i eficient.

## **3.2 CONJUNT DE FUNCIONS DE BASE**

Un "basis set" (conjunt de base) és un conjunt de funcions matemàtiques que s'utilitzen per aproximar la descripció dels orbitals moleculars en els càlculs mecano-quàntics.. En química computacional, són fonamentals calcular propietats moleculars. Les funcions de base són seleccionades tenint en compte diversos factors com la grandària de la molècula, el tipus d'àtoms involucrats, les propietats que es volen calcular i els recursos computacionals disponibles.

Les bases es caracteritzen segons diversos paràmetres, com ara la seva grandària i precisió. Una grandària major implica un conjunt de funcions més gran i més precisió en els resultats, però també comporta un augment en el temps i els recursos computacionals requerits per realitzar els càlculs.

### **3.2.1 6-31G**

La base 6-31G és un conjunt de funcions de base molt utilitzat en càlculs quàntics en química computacional, sent especialment adequat per a l'estudi de molècules orgàniques molt grans.

Aquesta base consisteix en una combinació de funcions exponencials que s'utilitzen per descriure els orbitals moleculars dels àtoms en una molècula. Inclou 1 funció per descriure cada un dels electrons de cor obtinguda com a combinació de 6 gaussianes, i dos funcions per descriure els orbitals de valència, la primera descrita per la combinació de 3 gaussianes, i la segona per una sola gaussiana.

### **3.2.2 LANL2DZ**

La base Lanl2dz és un conjunt de funcions de base utilitzat principalment en càlculs quàntics que involucren elements de transició i lantànids. Com la 6-31G, és una base doble-zeta (DZ) de valència. Aquesta base és utilitzada en càlculs quàntics per a molècules que contenen aquests elements com ara complexos metàl·lics i molècules amb cations metàl·lics.

### **3.2.3 DEF2SVP**

La base Def2svp és amplament utilitzada en càlculs quàntics per a molècules orgàniques i inorgàniques. Aquesta base és una doble-zeta on a més se inclouen funcions de polarització (per exemple, en el cas de un Carboni, funcions d) per millorar la descripció de la densitat electrònica. Aquesta base proporciona una descripció més precisa de les propietats moleculars que les doble-zeta.

### **3.2.4 GEN**

La opció GEN permet la utilització de diferents bases per una sola molècula especificant per quins àtoms es vol utilitzar cadascuna de les bases. Permetent realitzar càlculs detallats en una part concreta d'una molècula, utilitzant una base més gran, mentre que per la resta de la molècula s'utilitza una base més petita per tal de disminuir el temps de càlcul.



## 4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

Els resultats d'aquest treball estan dividits en dos apartats principals. En el primer, la optimització del mètode de càlcul, es realitzen diversos càlculs computacionals utilitzant diferents aproximacions per tal de determinar quin és el més eficient per assolir l'objectiu d'aquest treball. En el segon apartat s'aplica el mètode per predir la selectivitat dels catalitzadors descrita en la referència 4 als substrats **15**, **17** i **19**, els quals no havien estat estudiats anteriorment utilitzant les eines de la química computacional.

### 4.1 OPTIMITZACIÓ DEL MÈTODE DE CÀLCUL COMPUTACIONAL

Els primers resultats obtinguts, Taula 2, corresponen a quatre optimitzacions i dos càlculs puntuals amb els compostos **R,R-18** i **S,S-18**, complex reactiu format per la interacció del substrat 18 a els dos enantiòmers del catalitzador  $Mn(TIP^S)Pdp$ , utilitzant el mètode `ub3lyp` i la base `def2svp`.

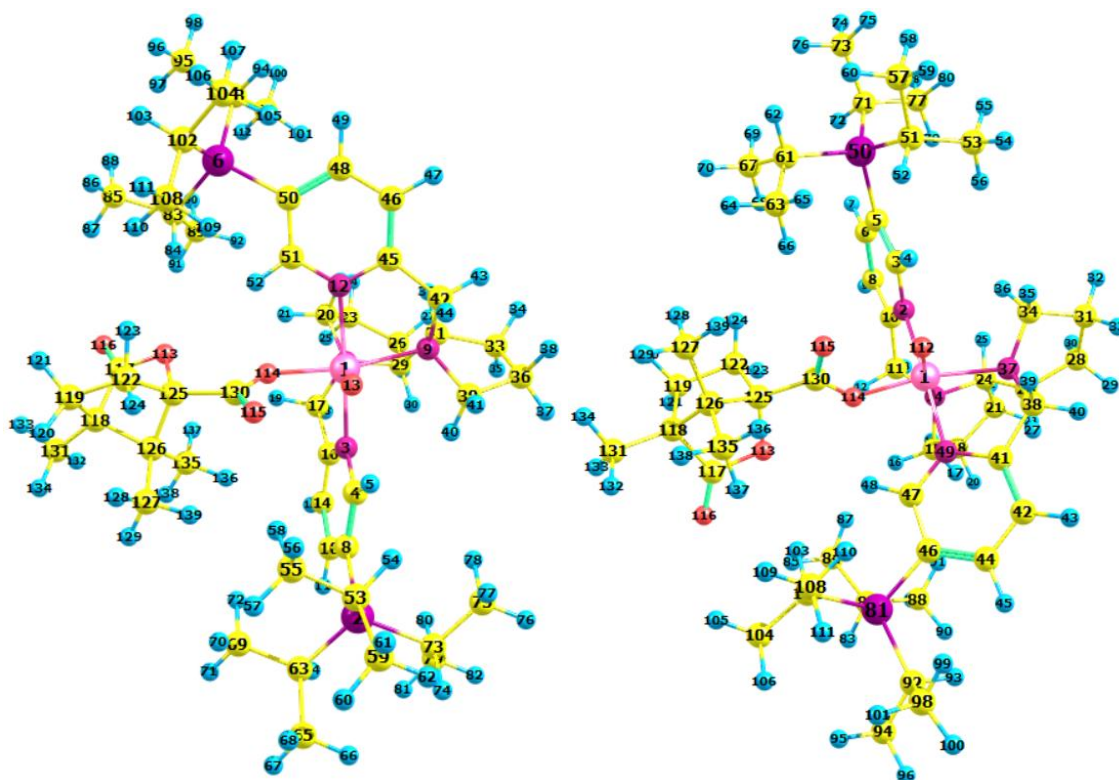
Les optimitzacions es realitzen a partir de les estructures de mínima energia de tots dos compostos amb dos valors diferents d'espín per tal de comprovar quin és l'espín correcte i que les diferències energètiques amb aquests són iguals a les presentades a l'article.

Els càlculs puntuals en canvi corresponen a les estructures d'aquests compostos al intercanviar l'angle díedre, obtenint els compostos **R,R-18'** i **S,S-18'**. El resultat d'aquests càlculs també està present a l'article de la ref. 4 i simplement es comprova que les diferències energètiques siguin les mateixes.

**Taula 2:** Angle díedre, energia electrònica i diferència energètica respecte l'estructura de mínima energia de diferents càlculs amb els compostos **R,R-18** i **S,S-18**.

Càlcul	Angle díedre (°)	Energia electrònica (a.u.)	$\Delta E$ (Kcal/mol)
Mínim <b>R,R-18</b>	29	-4.199,994079	2,13
Mínim <b>S,S-18</b>	-92	-4199,997474	0
<b>R,R-18'</b>	-92	-4199,987791	6,08
<b>S,S-18'</b>	29	-4199,985312	7,63
Mínim <b>R,R-18</b> amb diferent espín	29	-4199,967682	14,05
Mínim <b>S,S-18</b> amb diferent espín	-92	-4199,978107	12,15

L'angle díedre correspon al format per l'oxigen del substrat unit al metall del catalitzador i a tres carbonis, l'últim dels quals unit als dos metils en posició gamma (**Figura 11**), a la **Figura 12** són els àtoms 114, 130, 125 i 126 per tots dos compostos.



**Figura 12:** Compostos **S,S-18**, (esquerra) i **R,R-18** (dreta) en el mínim energètic.

Els resultats obtinguts reproduïxen correctament els presentats en la referència 4 i la diferència energètica entre els diferents estats d'espín demostra que l'utilitzat és el de menor energia. Aquests resultats seran utilitzats en els següents subapartats per comparar els diferents mètodes de càlcul.

#### 4.1.1 MÈTODES DE MECÀNICA MOLECULAR I SEMI-EMPÍRIC

El primer enfoc per trobar el mètode de càlcul més eficient va ser el de començar amb els mètodes més ràpids i anar augmentant la precisió, per aquest motiu es va començar amb els mètodes de mecànica molecular i semi-empírics, concretament amb els mètodes UFF i PM6.

Aquests mètodes però no són capaços de descriure de forma correcta les interaccions del metall del catalitzador amb els àtoms del seu voltant, per aquest motiu es va decidir utilitzar el mètode ONIOM que permet que en una part del compost, en aquest cas el metall i els àtoms units a ell, s'utilitzi un mètode més precís, ub3lyp, i per la resta d'àtoms els mètodes més ràpids (**Taula 3**).

En lloc de realitzar optimitzacions es comença amb càlculs puntuals d'energia a partir de les quatre estructures estudiades en l'apartat anterior ja que d'aquesta manera es poden obtenir resultats de forma molt més ràpida que puguin permetre descartar diversos mètodes i així només realitzar optimitzacions amb els més prometedors.

**Taula 3:** Deferències d'energia respecte **S,S-18** dels diferents mètodes posats a prova pels diferents conformes estudiats. Els resultats Ub3lyp/def2svp s'utilitzen com a referència.

Mètode	$\Delta E$ <b>S,S-18</b> (Kcal/mol)	$\Delta E$ <b>R,R-18</b> (Kcal/mol)	$\Delta E$ <b>S,S-18'</b> (Kcal/mol)	$\Delta E$ <b>R,R-18'</b> (Kcal/mol)
Ub3lyp/def2svp	0,00	2,13	7,63	6,08
UFF	0,00	3,78	0,88	4,46
PM6/STO-3G	0,00	8,64	35,06	3,90
UFF:ONIAM	0,00	4,98	9,69	8,32
PM6/STO-3G: ONIAM	0,00	9,88	37,73	6,02

Comparant els resultats dels diferents mètodes utilitzats amb els obtinguts amb el mètode Ub3lyp/def2svp observem que en cap d'ells s'obtenen les mateixes energies que amb aquest mètode però almenys tots identifiquen **S,S-18** com l'estructura de menor energia. Si ens fixem en quants identifiquen **R,R-18** com la segona estructura de menor energia veurem que només un dels quatre ho fa, el UFF:ONIAM, que combina ub3lyp/def2svp i UFF.

Amb aquest mètode es realitzen optimitzacions començant amb l'estructura ja optimitzada de **R,R-18** i **S,S-18** per tal de comprovar que aquests són capaços d'identificar-la com a tal i no la modifiquen massa durant la optimització. Els resultats d'aquesta prova però no són els esperats i el mètode UFF:ONIAM és incapaç d'optimitzar la geometria i acaben amb una estructura molt diferents de la inicial, que ja era la correcta. Per aquest motiu es considera que els mètodes de mecànica molecular i semi-empírics no són adients per aquest objectiu i es descarta utilitzar aquesta aproximació en els següents passos del projecte.

#### 4.1.2 MÈTODE UB3LYP AMB DIFERENTS BASES

En veure els resultats poc prometedors obtinguts amb els primers mètodes utilitzats es decideix fer un canvi d'enfoc i en lloc de començar posant a prova els mètodes més ràpids i anar augmentant la precisió es comença a fer el procés contrari; utilitzar el mètode ub3lyp amb bases cada vegada més petites, la qual cosa augmenta la velocitat de càlcul a costa de la precisió.

Per comparar les diferents bases, al esperar d'aquestes una bona precisió en els càlculs, en lloc de realitzar els quatre càlculs puntuals com en l'apartat anterior es realitzen

directament optimitzacions, començant amb la geometria ja optimitzada per **R,R-18** i **S,S-18** i amb les estructures **R,R-18'** i **S,S-18'** congelant l'angle díedre, també es realitzen càlculs puntuals d'aquestes estructures al existir una major possibilitat de modificacions en aquestes al ser mínims amb un angle congelat (**Taula 4**).

Les primeres bases posades a prova són la lanl2dz i la 6-31G, per a aquesta última, al ser poc precisa, també es posa a prova una tècnica similar a la utilitzada en l'anterior apartat, mitjançant la paraula clau gen es calcula part del compost utilitzant aquesta base i la part més important (substrat, metall i els àtoms directament enllaçats a aquest) amb la base més precisa def2svp. (**Figura 20**)

**Taula 4:** Diferències d'energia respecte l'estructura de menor energia amb el mètode ub3lyp i diferents bases.

Càlcul	Def2svp $\Delta E$ (Kcal/mol)	Lanl2dz $\Delta E$ (Kcal/mol)	def2svp/6-31G $\Delta E$ (Kcal/mol)	6-31G $\Delta E$ (Kcal/mol)
Optimització <b>R,R-18</b>	2,13	2,04	1,99	1,75
Optimització <b>S,S-18</b>	0,00	0,00	0,00	0,00
Càlcul puntual <b>R,R-18</b>	6,08	14,33	8,44	13,55
Càlcul puntual <b>S,S-18</b>	7,63	14,36	9,54	14,84
Optimització <b>R,R-18'</b>	6,08	4,99	5,95	5,73
Optimització <b>S,S-18'</b>	7,63	4,65	6,39	6,78

Els resultats obtinguts amb les diferents bases posades a prova són similars als obtinguts amb la base més precisa, la combinació de def2svp i 6-31G és la que obté millors resultats, la qual cosa pot ser indicatiu de la gran importància de descriure correctament el metall i el substrat en aquest tipus de compostos.

Tot i així, com que totes les bases donen resultats suficientment correctes es decideix comprovar la diferència en el temps de càlcul entre unes i altres. Per fer-ho es realitzen càlculs puntuals de l'estructura optimitzada **S,S-18** i scans de 5 punts, consistents en 5 optimitzacions consecutives entre les quals es realitza un gir de 10° en l'angle díedre anteriorment explicat. Aquesta última prova es d'especial importància ja que l'objectiu d'aquest apartat és cercar el mètode i base més eficients per a realitzar aquest mateix tipus de scan però amb molts més punts que completin el gir.

**Taula 5:** Temps de càlcul total i temps de cpu obtinguts en realitzar càlculs puntuals i scans de 5 punts amb el mètode ub3lyp i diferents bases.

Base	Càlculs puntuals		Scans de 5 punts	
	Job cpu time	Elapsed time	Job cpu time	Elapsed time
Def2svp	1d 3h 35min	3h 27min	45d 23h 30min	2d 21h 30min
Lanl2dz	15h 20min	1h 55min	41d 12h 52min	2d 15h 6min
Def2svp/6-31G	12h 7min	1h 31min	17d 21h 8min	1d 3h 14min
6-31G	7h 48min	58min	18d 0h 44min	1d 3h 34min

Els resultats d'aquesta última prova indicarien que el mètode més ràpid realitzant els càlculs és el 6-31G però a l'hora de realitzar el scan és lleugerament més ràpid la combinació d'aquest amb def2svp. Si ens fixem en els dos mètodes més lents veurem que tot i fer lanl2dz el càlcul puntual en molt menys temps que def2svp, tarda pràcticament el mateix a realitzar el scan.

Tots aquests resultats ens indiquen que el mètode ub3lyp amb la combinació mitjançant gen de les bases def2svp i 6-31G seria la forma més eficient per realitzar aquests tipus de càlculs, obtenint uns resultats molt similars als obtinguts utilitzant només def2svp com a base en menys de la meitat de temps. Per aquest motiu aquest serà el mètode amb el qual es realitzaran tots els càlculs dels apartats següents.

## 4.2 SCANS DE L'ANGLE DÍEDRE DE COMPOSTOS D'INTERÈS

En l'article de referència es realitza un scan complet dels compostos **R,R-18** i **S,S-18** rotant un angle díedre. Els resultats d'aquests scans permeten saber de quina forma està més afavorida la unió del substrat amb el catalitzador i per tant quina és la posició dels carbonis gamma respecte l'oxigen al qual s'uniran per formar la lactona.

Per tal de comprovar si aquesta posició relativa és igual per tots els substrats es realitza un scan amb la resta de substrats similars (**15**, **17** i **19**) sent especialment d'interès el **R,R-15** al no produir la reacció esperada i el **R,R-17** el qual no conté el grup gem-dimetil però presenta canvis importants en la regioselectivitat de la reacció.

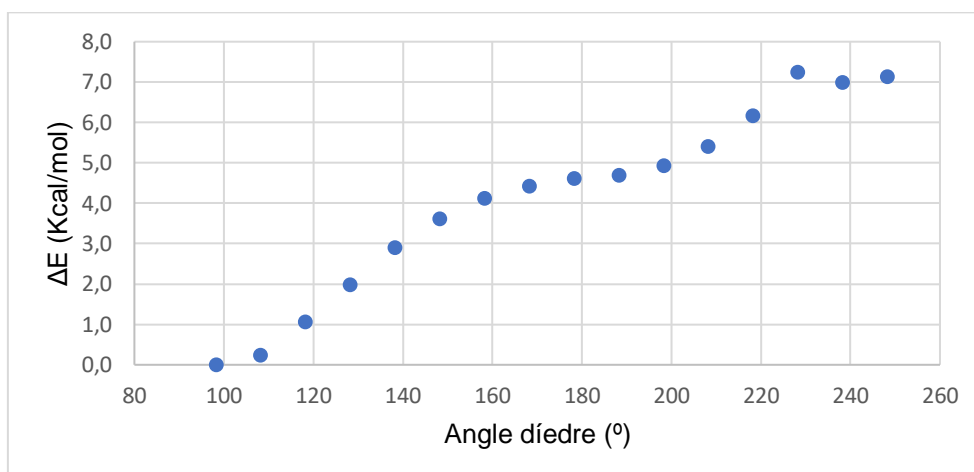
Per falta de temps l'únic scan acabat és el del substrat **15** amb el catalitzador R,R. L'altre scan amb aquest substrat està encara en procés de càlcul, igual que els dos amb el substrat **17**. Pel que fa al substrat **19** no s'ha pogut començar i només s'han realitzat optimitzacions buscant les principals conformacions.

#### 4.2.1 SCANS DEL SUBSTRAT 15 AMB (S,S)-Mn(TIP<sup>S</sup>pdp)

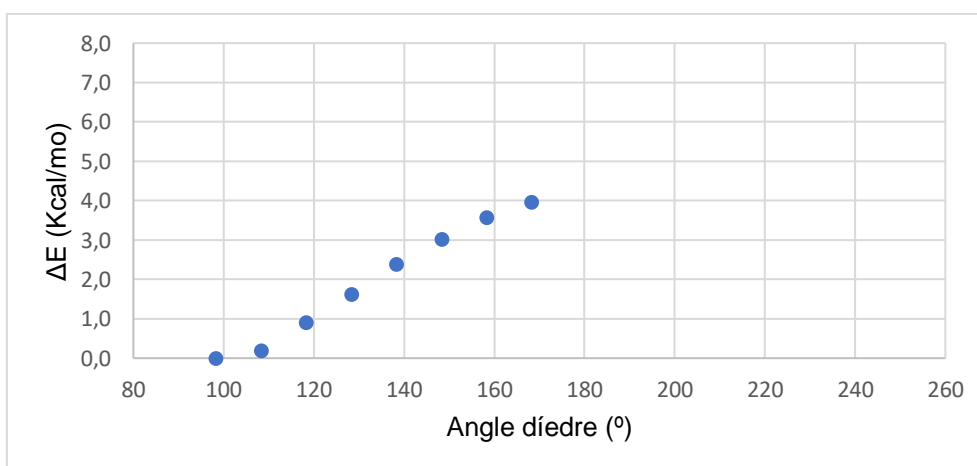
El substrat **15** és amb el qual es van començar a realitzar els scans. Per tal de disminuir el temps de càlcul es va decidir congelar la major part dels àtoms del catalitzador, a cost de disminuir la precisió, confiant que els resultats serien prou indicatius. Per simplificar els inputs es va decidir que els àtoms congelats fossin els que és calculaven mitjançant la base 6-31G i els lliures amb la def2svp.

No obstant, un cop s'havia realitzat un terç del scan es van començar a produir molts errors de càlcul que dificultaven la realització d'aquest, i és per aquest motiu es va decidir repetir els scans des de zero. Aquest cop però, sense congelar cap àtom, amb l'esperança de que això solucionés el problema.

Tot i així per tal de comprovar si els resultats congelant part del complex eren molt diferents que sense fer-ho es va decidir que per el complex **S,S-15** es realitzaria de les dues maneres (**Figures 13 i 14**).



**Figura 13:** Scan incomplet de **S,S-15** congelant part de l'estructura.



**Figura 14:** Scan incomplet de **S,S-15**.

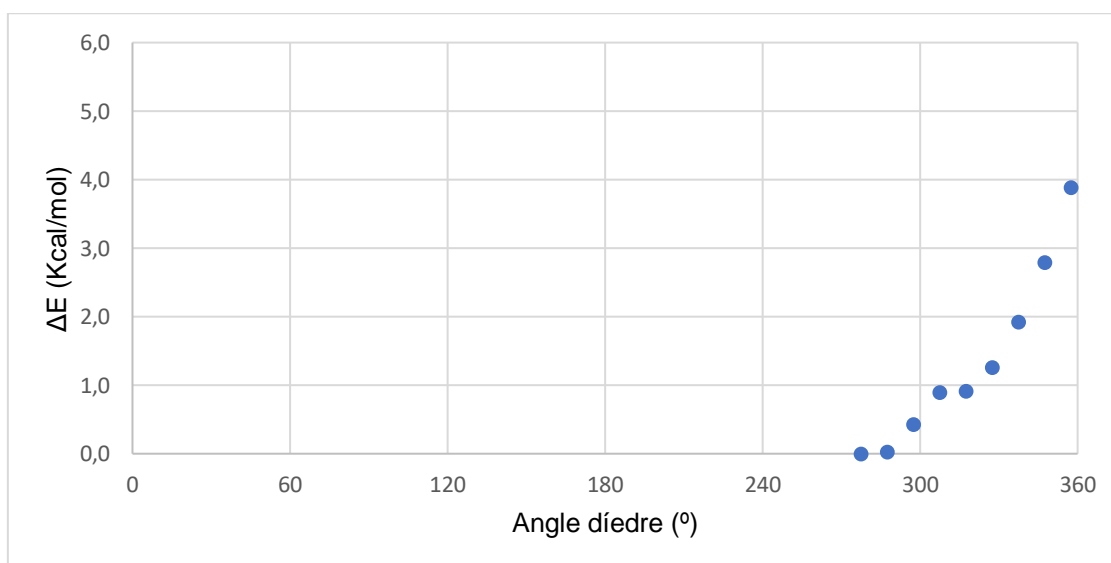
El punt inicial del scan és un mínim trobat sense congelar l'angle intentant emular la disposició del substrat al mínim energètic del scan del complex **S,S-18**. Tots dos scans tenen una forma similar i l'energia va augmentant al rotar l'angle d'edre tal i com s'esperava. En quant a les diferències entre aquests, podem veure com l'energia entre el punt inicial i la resta de punts va augmentant a mesura que ens allunyem d'aquest, començant amb una diferència inferior a 0,05 Kcal/mol i arribant a una superior a 0,5 Kcal/mol, la qual cosa indicaria que al realitzar el scan congelant part de la molècula podria anar bé per tenir una idea general de la forma del scan però no per saber les diferències exactes d'energies entre els diferents mínims, especialment si l'angle d'edre d'aquests no és similar.

#### 4.2.2 SCAN DEL SUBSTRAT 15 AMB (R,R)-Mn(TIPSPdp)

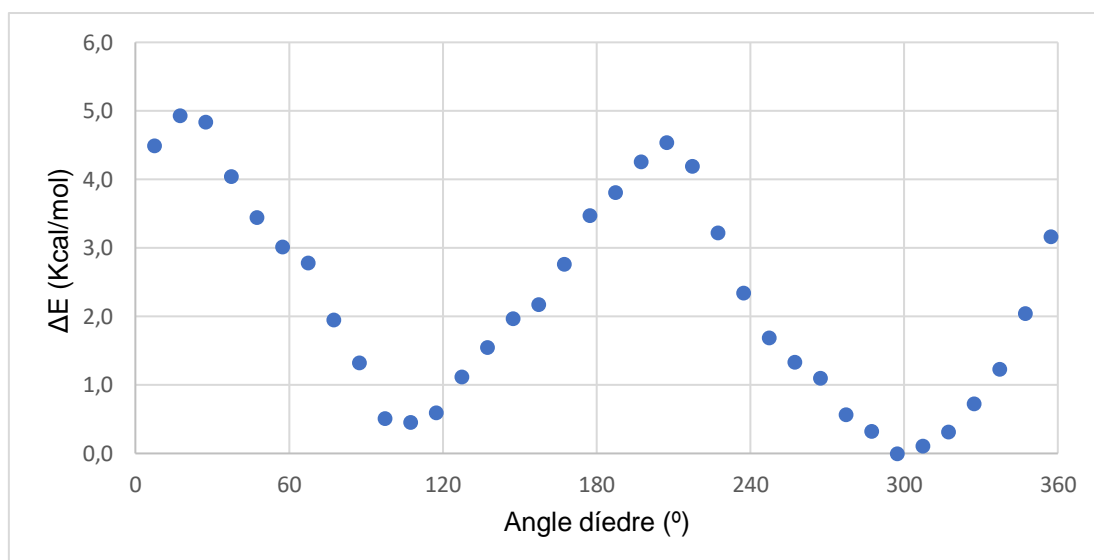
El scan al qual se li va donar la major prioritat va ser el del substrat **15** amb el catalitzador R,R ja que té el potencial d'ajudar a resoldre un dels objectius del treball.

Aquest scan es va començar a realitzar congelant part de la molècula però al donar molts problemes es decidí abandonar el càlcul i tornar a començar amb tots els àtoms lliures. Per aquest motiu tenim un scan complet amb tots els àtoms lliures i només 9 punts amb part d'aquests congelats (**Figures 15 i 16**).

Comparant el dos scans veiem que a diferència del que passava amb els de **S,S-15** aquests sí que difereixen també en forma i no només en energia, al tenir un pendent positiva entre els 267,4° i els 297,4° i l'altre pendent negativa. Confirmant així la importància de realitzar els scans amb tots els àtoms lliures per obtenir resultats precisos.

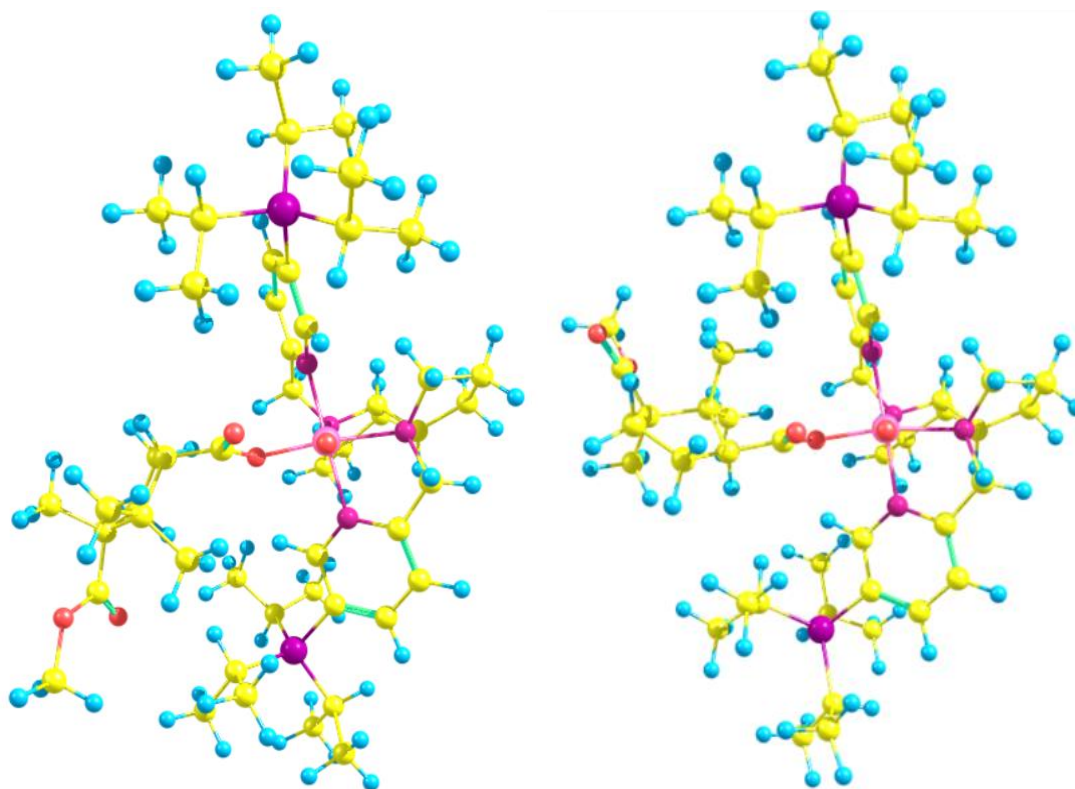


**Figura 15:** Scan incomplet de **R,R-15** congelant part de l'estructura.



**Figura 16:** Scan complet de **R,R-15**.

El scan complet té dos mínims molt clars sent l'angle dièdre del primer de  $107,4^\circ$  i de l'altre  $297,4^\circ$ , amb una diferència entre ells de  $0,451$  Kcal/mol, sent el segon el de menor energia. Al haver estat aquest mínims calculats amb un angle dièdre determinat no podem estar segurs de si els angles i les diferències d'energia són del tot correctes i per tant es tornen a optimitzar alliberant l'angle dièdre (**Figura 17**).



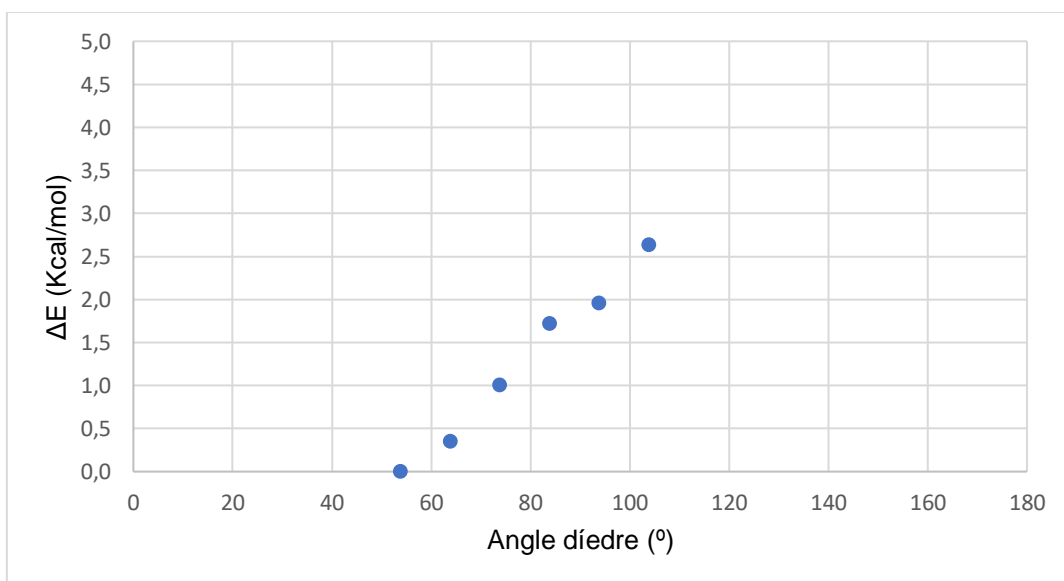
**Figura 17:** Compost **R,R-15** amb un angle dièdre de  $103,8^\circ$  (esquerra) i de  $296,7^\circ$  (dreta).



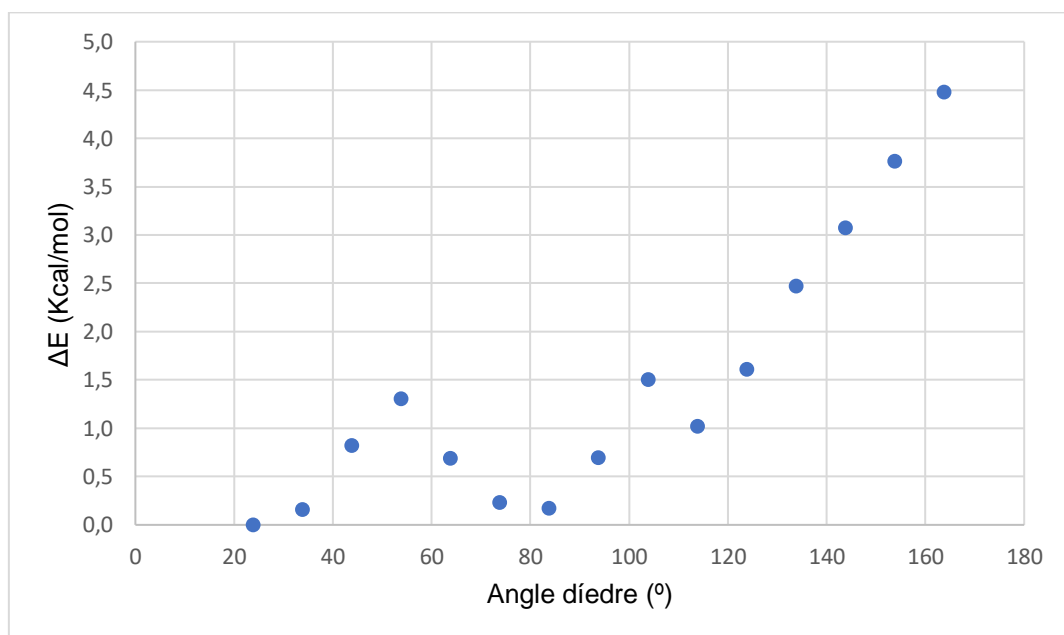
Els nous angles díedres són de 103,8 i 296,7 respectivament i la diferència d'energia de 0,387 Kcal/mol, sent també el segon el de menor energia. En la conformació de menor energia el metil a oxidar està posicionat en el quadrant oposat al del grup Mn=O que executa el 1,7-HAT, la qual cosa podria explicar el perquè no s'observa el producte d'oxidació de la posició primària.

#### 4.2.3 SCANS DEL SUBSTRAT 17 AMB Mn(TIPSPdp)

Pel que fa el substrat **17** s'han començat a realitzar scans amb tots dos enantiòmers del catalitzador Mn(TIPSPdp) però cap dels dos ha acabat encara (**Figures 18 i 19**).



**Figura 18:** Scan incomplet de **R,R-17**.



**Figura 19:** Scan incomplet de **S,S-17**.

De moment el scan de **R,R-17** està presentant el comportament esperat obtenint conformacions cada vegada de major energia al allunyar-se de la inicial, la qual és un mínim trobat al intentar emular la posició del metil a oxidar en el mínim de **R,R-18**, sent la conformació a partir de la qual s'obtidria el producte **17a**. En aquest scan però, també s'hauria de trobar un mínim corresponent a una conformació en la qual es pugui produir l'oxidació del metilè en posició gamma per obtenir el producte **17b**, ja que s'ha comprovat experimentalment que mitjançant aquest substrat i catalitzador aquest producte s'obté amb rendiment lleugerament superior.

Pel que fa al scan de **S,S-17** aquest presenta dos mínims amb una energia molt similar, 0,177 Kcal/mol de diferencia. Al ser aquest compost capaç de donar com a producte tant **17a** com **17b** és possible que el primer correspongui a l'oxidació de la posició gamma metilènica i el segon a la del metil, per com estan posicionats aquests àtoms.

Al ser aquest substrat l'únic per el qual l'oxidació es pot produir en un enllaç C-H secundari i no només en primaris, es prudent no extreure conclusions fins a que els scans hagin avançat més, ja que aquests poden ser molt diferents als obtinguts amb els altres substrats.

#### 4.2.4 OPTIMITZACIÓ DE CONFORMACIONS D'INTERÈS

Al no tenir temps d'acabar els scans abans de la data d'entrega del treball s'ha decidit realitzar optimitzacions dels diferents compostos posicionant els enllaços C-H a oxidar en cada cas en una conformació similar a l'òptima de **R,R-18** i **R,R-15** (Taula 6 i Figura 20).

**Taula 6:** Diferències d'energia dels diferents compostos estudiats emulant les conformacions de **R,R-18** i **R,R-15**, respecte la de mínima energia per cada substrat.

	Com <b>R,R-18</b> $\Delta E$ (Kcal/mol)	Com <b>R,R-15</b> $\Delta E$ (Kcal/mol)
Substrat <b>15</b>	0,39	0,00
Substrat <b>17</b>	0,00	0,74
Substrat <b>18</b>	0,00	2,52
Substrat <b>19</b>	0,00	0,94

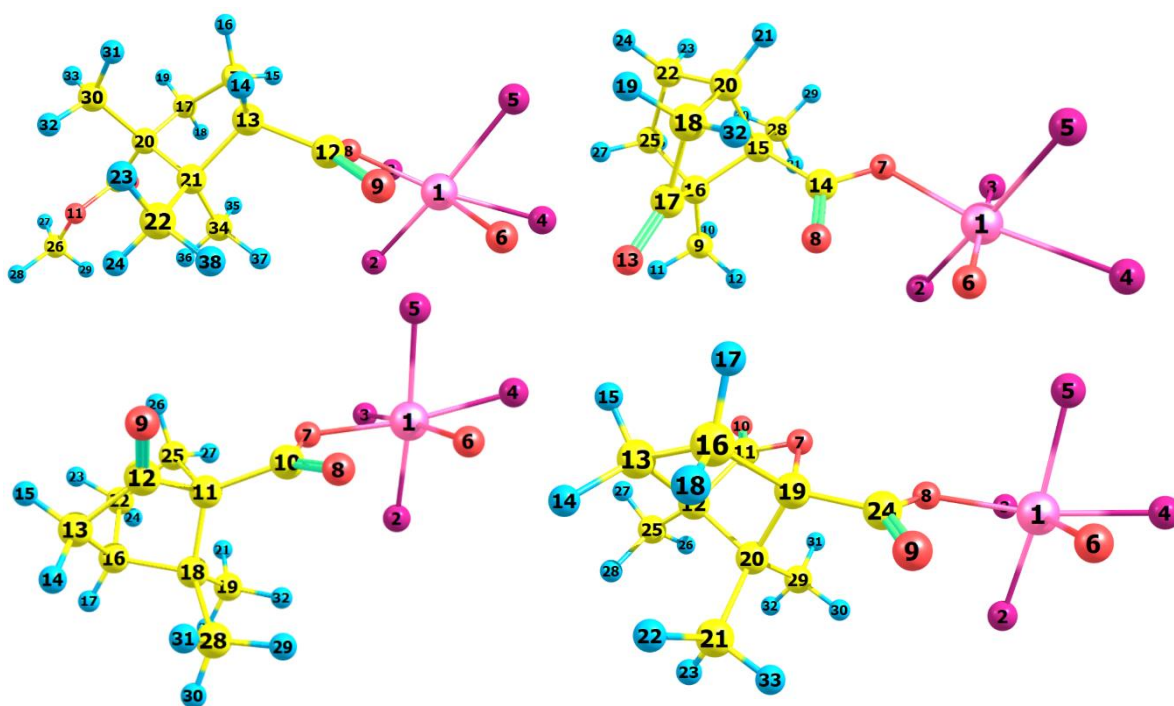
Aquests resultats no tenen la veracitat dels obtinguts realitzant un scan però ens permeten tenir una idea del que ens trobarem al realitzar-lo.

Destaca el fet que al comparar les energies de les dos conformacions amb el catalitzador R,R, el substrat **15** sigui l'únic per el qual el mínim energètic de l'estructura es trobi quan la posició de l'enllaç C-H a oxidar no és accessible pel Mn=O i en canvi per els substrats

(**17**, **18** i **19**), tal com es pot veure a la taula, l'estructura de mínima energia correspon al conòrmer ben orientat perquè es produeixi l'atac.

Això ens estaria indicant que el posicionament dels enllaços C-H a oxidat respecte el grup Mn=O en la conformació més favorable energèticament és clau perquè es pugui produir la reacció. La qual cosa significaria que és possible determinar si una reacció d'aquest tipus produirà o no el producte desitjat sense la necessitat de procediments experimentals al laboratori, únicament mitjançant càlculs computacionals. Tot i així, fins que no s'hagin realitzat tots els scans complets no podrem estar segurs d'aquest fet al ser possible l'existència de conformacions més favorables energèticament amb angles diedres molt diferents als dels mínims de **R,R-18** i **R,R-15**.

A partir de tots els resultats obtinguts es formula la següent hipòtesis: mitjançant la utilització del catalitzador (R,R)-Mn(<sup>TIPS</sup>pdp) per a la lactonització de **15** no s'obté el producte esperat degut a que, en el mínim energètic de l'estructura, el metil a oxidar està en una posició no accessible per el metall-oxo impedit la interacció necessària amb aquest.



**Figura 20:** Àtoms calculats amb la base def2svp per a cada tipus de complex, entre ells els que formen els angles diedres utilitzats en els scans i per comprobar conformacions amb els diferents substrats, a dalt a l'esquerra el **15** (8-12-13-21), a dalt a la dreta el **17** (7-14-15-28), a baix a l'esquerra el **18** (7-10-11-18) i a baix a la dreta el **19** (8-24-19-20).

## 5. CONCLUSIONS

Through the completion of this work, several conclusions have been reached regarding the different objectives set forth.

First, the comparison of different approaches for performing the computational calculations in this study allows us to conclude that the use of semi-empirical methods or molecular mechanics is not suitable for this type of study. On the contrary, the DFT *ub3lyp* method, provides sufficiently accurate results with different basis sets. The combination of *def2svp* for the most important atoms and *6-31G* for the other atoms of the complex has proven to be the most efficient.

Furthermore, the differences between scans with or without freezing a large part of the complex allow us to conclude that doing so can provide a general idea of the scan's shape, but the accuracy of the calculations decreases as the structure deviates from the initial state. Errors during the geometry optimization occur more frequently, and the reduction in calculation time is lower than expected. Therefore, it is considered that this approach is not worth using.

The oxidation of substrate **15** using the catalyst (R,R)-Mn(<sup>TIPS</sup>pdp) has been studied by performing a complete scan while rotating the dihedral angle. In this scan, two energy minimums have been observed, one of which has the methyl group to be oxidized in the expected position. However, the other minimum, with lower energy, has the methyl group positioned in such a way that the necessary interaction with Mn=O would not be possible. This result is in agreement with the experimental results indicating that for **15**, with this catalyst, the  $\gamma$ -lactonization does not occur.

Due to lack of time to complete the other scans, optimizations of all the complexes have been carried out using structures in which the positioning of the C-H bond to be oxidized with respect to Mn=O is very similar to that of the main energy minimum of the completed scans with the R,R catalyst (**R,R-18**, and **R,R-15**). The results of these optimizations have led to the conclusion that the conformers similar to **R,R-18** are energetically favorable compared to the ones similar to **R,R-15** for the compounds in which the expected product is obtained using the R,R catalyst (**17**, **18** and **19**).

Finally, based on all the obtained results, the following hypothesis has been formulated: when using the catalyst (R,R)-Mn(<sup>TIPS</sup>pdp) for the lactonization of substrate **15**, the expected product is not obtained because, in the most stable energy minimum of the structure, the methyl to be oxidized is in a position that is not accessible for the metall-oxo oxidizing unit.

## 6. REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- [1] Zhang, S., Zhang, J., & Zou, H. (2022). C(sp<sup>3</sup>)-H oxygenation via alkoxypalladium(ii) species: an update for the mechanism. *Chemical science*, 13(5), 1298–1306.
- [2] Richers, J., Heilmann, M., Drees, M., & Tiefenbacher, K. (2016). Synthesis of Lactones via C-H Functionalization of Nonactivated C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds. *Organic letters*, 18(24), 6472–6475.
- [3] Ottenbacher, R. V., Bryliakova, A. A., Shashkov, M. V., Talsi, E. P., & Bryliakov, K. P. (2021). To Rebound or...Rebound? Evidence for the "Alternative Rebound" Mechanism in C–H Oxidations by the Systems Nonheme Mn Complex/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/Carboxylic Acid. *American Chemical Society Catalysis*, 11(9), 5517–5524.
- [4] Call, A., Cianfanelli, M., Besalú-Sala, P., Olivo, G., Palone, A., Vicens, L., Ribas, X., Luis, J. M., Bietti, M., & Costas, M. (2022). Carboxylic Acid Directed  $\gamma$ -Lactonization of Unactivated Primary C-H Bonds Catalyzed by Mn Complexes: Application to Stereoselective Natural Product Diversification. *Journal of the American Chemical Society*, 144(42), 19542–19558.
- [5] Carestia, A. M., Ravelli, D., & Alexanian, E. J. (2018). Reagent-dictated site selectivity in intermolecular aliphatic C-H functionalizations using nitrogen-centered radicals. *Chemical science*, 9(24), 5360–5365.
- [6] Vicens, L., Bietti, M., & Costas, M. (2021). General Access to Modified  $\alpha$ -Amino Acids by Bioinspired Stereoselective  $\gamma$ -C-H Bond Lactonization. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 60(9), 4740–4746.
- [7] Cianfanelli, M., Olivo, G., Milan, M., Klein Gebbink, R. J. M., Ribas, X., Bietti, M., & Costas, M. (2020). Enantioselective C-H Lactonization of Unactivated Methylenes Directed by Carboxylic Acids. *Journal of the American Chemical Society*, 142(3), 1584–1593.
- [8] Kurganskiy, V. I., Ottenbacher, R. V., Shashkov, M. V., Talsi, E. P., Samsonenko, D. G., & Bryliakov, K. P. (2022). Manganese-Catalyzed Regioselective C-H Lactonization and Hydroxylation of Fatty Acids with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Organic letters*, 24(48), 8764–8768.
- [9] Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch et al, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [10] Vanommeslaeghe, K., Guvench, O., & MacKerell, A. D., Jr (2014). Molecular mechanics. *Current pharmaceutical design*, 20(20), 3281–3292.
- [11] Rappe, A. K., Casewit, C. J., Colwell, K. S., Goddard, W. A., Iii, & Skiff, W. M. (1992). UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of the American Chemical Society*, 114(25), 10024–10035.
- [12] Christensen, A. S., Kubař, T., Cui, Q., & Elstner, M. (2016). Semiempirical Quantum Mechanical Methods for Noncovalent Interactions for Chemical and Biochemical Applications. *Chemical reviews*, 116(9), 5301–5337.
- [13] Stewart J. J. (2007). Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *Journal of molecular modeling*, 13(12), 1173–1213.
- [14] Pople JA, Santry DP, Segal GA (1965) J Chem Phys 43:S129–S135; Pople JA, Beveridge DL, Dobosh PA (1967) J Chem Phys 47:2026–2033
- [15] Orio, M., Pantazis, D. A., & Neese, F. (2009). Density functional theory. *Photosynthesis research*, 102(2-3), 443–453.
- [16] Becke AD (1993) J Chem Phys 37:5648–5652; Lee C, Yang W, Parr RG (1988) Phys Rev B 37:785–789
- [17] Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of computational chemistry*, 32(7), 1456–1465.