



Títol del treball:

Anàlisi predictiva de catalitzadors per generar hidrogen molecular

Nom estudiant: Enric Mayolas Gómez

Correu electrònic: henrikmg@hotmail.com

Grau en Química

Nom dels tutors: Albert Poater Teixidor / Roger Monreal Corona

Correu electrònic: albert.poater@udg.edu

Data de dipòsit de la memòria a través de la plataforma del TFG: 07/06/2024

ÍNDEX

Resum	I
Resumen	II
Abstract	III
Reflexions de sostenibilitat, ètica i perspectiva de gènere	IV
1. Introducció.....	1
1.1 Importància de les oxalamides	1
1.2 Reacció, producte i catalitzador	2
2. Objectives	7
3. Metodologia	8
4. Resultats i discussió.....	10
5. Conclusions	22
6. Bibliografia	23

Resum

La síntesi d'oxalamides mitjançant l'acoblament deshidrogenatiu sense acceptor entre l'etilenglicol i les amines és una manera nova i millorada d'aconseguir aquests compostos amb tanta versatilitat i valor. Els mètodes convencionals utilitzats fins al moment tenen una economia atòmica baixa i generen residus o utilitzen agents tòxics. En aquest treball, l'objectiu és estudiar de manera computacional els resultats descrits per Milstein i col·laboradors amb els diferents substituents de les amines que, mitjançant un catalitzador de ruteni i en presència de ^tBuOK com a base, reaccionen amb l'etilenglicol i formen oxalamides de manera respectuosa amb el medi ambient. A més, és una reacció on la hidrogenació del producte amb el mateix catalitzador completa amb un alt rendiment l'obtenció de les amines i etilenglicol inicials.

S'han estudiat 26 espècies d'amines per a veure quines serien les més viables per a la síntesi tenint en compte les seves optimitzacions geomètriques i les de les respectives amides. Per a dur a terme aquests càlculs computacionals, s'ha utilitzat el funcional BP86 amb les base Def2-SVP tant per les amines com per les amides, on la temperatura ha estat de 135 °C. Posteriorment, s'ha realitzat el càlcul puntual de l'energia en presència del solvent toluè amb el funcional B3LYP i la base Def2-TZVP, emprant el model de solvent explícit polarizable continuum model (PCM).

A partir de les energies obtingudes, s'ha calculat l'energia d'activació de Gibbs per a cada espècie d'amina i amida i en base als resultats que s'han obtingut s'ha justificat quins efectes té cada modificació de substituent en aquesta reacció.

A més a més, s'han realitzat proves complementaries a les fases gasoses de les espècies inicial i final per obtenir més informació, concretament l'energia dels orbitals HOMO i LUMO i la càrrega del nitrogen. També s'han realitzat els mapes estèrics per a la determinació del grau d'ocupació dels substituents de les amines que afectarà al catalitzador de ruteni per a dur a terme la reacció.

S'ha arribat a la conclusió que ni la termodinàmica ni la cinètica, ni cap dels paràmetres estudiats, a nivell estructural i/o electrònic permeten trobar alguna correlació amb els rendiments experimentals.

Resumen

La síntesis de oxalamidas mediante el acoplamiento deshidrogenativo sin aceptor entre el etilenglicol y las aminas es una nueva y mejorada forma de conseguir estos compuestos con tanto valor y versatilidad. Los métodos convencionales utilizados hasta ahora tienen una economía atómica más baja y generan residuos o utilizan agentes tóxicos.

En este trabajo, el objetivo es estudiar de manera computacional los resultados descritos por Milstein y colaboradores con los diferentes sustituyentes de las aminas que, mediante un catalizador de rutenio y en presencia de ^tBuOK como base, reaccionan con el etilenglicol y forman oxalamidas de manera respetuosa con el medio ambiente. Además, es una reacción donde la hidrogenación del producto con el mismo catalizador completa con un alto rendimiento la obtención de las aminas y etilenglicol iniciales.

Se han estudiado 26 especies de aminas y sus respectivas amidas para ver cuáles serían las más viables para la síntesis teniendo en cuenta sus optimizaciones geométricas. Para llevar a cabo estos cálculos computacionales, se ha utilizado el funcional BP86 con las bases Def2-SVP tanto para las aminas como para las amidas, donde la temperatura ha sido de 135°C. Posteriormente, se ha realizado el cálculo puntual de la energía en presencia del solvente tolueno con el funcional B3LYP y la base Def2-TZVP para los átomos.

A partir de las energías obtenidas, se ha calculado la energía de activación de Gibbs para cada especie de amina y amida y en base a los resultados que se han obtenido se ha justificado qué efectos tiene cada modificación de sustituyente en esta reacción.

Además, se han realizado pruebas complementarias en las fases gaseosas de las especies inicial y final para obtener más información, concretamente la energía de los orbitales HOMO y LUMO y la carga del nitrógeno. También se han realizado los mapas estéricos para la determinación del grado de ocupación de los sustituyentes de las aminas que afectará al catalizador de rutenio para llevar a cabo la reacción.

Se ha llegado a la conclusión de que ni la termodinámica, ni la cinética, ni ninguno de los parámetros estudiados a nivel estructural y/o electrónico permiten encontrar correlación alguna con los rendimientos experimentales.

Abstract

The synthesis of oxalamides via acceptorless dehydrogenative coupling between ethylene glycol and amines is a novel and improved method to obtain these versatile and valuable compounds. The conventional methods used so far have low atomic economy and generate waste or utilize toxic agents.

The aim of this final degree thesis is to computationally study the results described by Milstein and collaborators with different amine substituents that, using a ruthenium catalyst and ^tBuOK as base, react with ethylene glycol to form oxalamides in an environmentally friendly manner. Additionally, it is a reaction where the hydrogenation of the product with the same catalyst completes the retrieval of the initial amines and ethylene glycol with high yield.

In this project, 26 species of amines were studied to determine which would be the most viable for synthesis considering their geometric optimizations and those of the respective amides. To carry out these computational calculations, the BP86 functional was used with Def2-SVP bases for both the amines and the amides, with the temperature set at 135 °C. Subsequently, a single-point energy calculation was performed in the presence of the solvent toluene using the B3LYP functional and the Def2-TZVP basis set for the atoms.

From the energies that we obtained, the Gibbs activation energy for each species of amine and amide was calculated. Based on these results, the effects of each substituent modification on this reaction were justified.

Additionally, complementary tests were conducted on the gas phases of the initial and final species to obtain more information, specifically the energy of the HOMO and LUMO orbitals and the nitrogen charge. Steric maps were also created to determine the degree of occupation of the amine substituents that will affect the ruthenium catalyst in carrying out the reaction.

The conclusion has been reached that neither the thermodynamics, nor the kinetics or any of the parameters studied, at the structural and/or electronic level allow finding any correlation with the experimental yields.

Reflexions de sostenibilitat, ètica i perspectiva de gènere

La química computacional utilitza ordinadors per a generar informació sobre les propietats de les molècules i simular els resultats d'experiments. Aquest mètode es pot utilitzar per explicar els perquès dels resultats de laboratori o predir els resultats que obtindríem d'experiments, així reduint la quantitat de síntesi química que implica catalitzadors metàl·lics, dissolvents i reactius. I no només, els càlculs poden ser els inductors a futurs experiments.

Així, des d'una perspectiva de sostenibilitat, la química computacional aporta molts beneficis, evitant l'ús de dissolvents nocius per al medi ambient. Però no tot són aspectes positius, també trobem que la utilització de supercomputadors comporta una despesa energètica alta, per fer-los funcionar, però també, i sobretot, per a refrigerar-los. I encara avui en dia no és senzill sempre utilitzar una energia àmpliament provinent de fonts que siguin verdes. La clau per minimitzar l'impacte seria que aquestes fonts fossin d'energies renovables, però és un procés lent on cal sensibilització ambiental per part de tot el planeta, cooperant i educant a tothom en aquest sentit.

Pel que fa a l'ètica en la investigació científica, cal tenir en compte els interessos dels investigadors i inversors, ja que segons el seu sector, origen i orientació política poden influir en el projecte de manera important. Al món de la investigació, un resultat negatiu molt prolongat en el temps pot tallar la font de finançament del projecte. Per tant, és molt important establir límits en la pressió per aconseguir resultats i evitar la dinàmica del "Publish or Perish".

La perspectiva de gènere és un apartat que té aspectes clars i d'altres molt obscurs. Es pot pensar que la ciència és un dels camps amb menys discriminació o estereotips ja que els resultats ho són (gairebé) tot, i un resultat no té gènere. Dit això, durant el procés d'aconseguir-los sí que s'han donat casos de biaixos segons l'autoria a l'hora de valorar un resultat, que per sort han anat disminuint.

El nostre grup de recerca promou la igualtat d'oportunitats i evitar que aparegui la síndrome de la impostora, una sensació que potser no reflecteix els percentatges d'homes i dones del grup i que pot empobrir la seva feina quan té molt potencial. Malgrat això, tot i que en el Departament de Química hi ha quasi igualtat entre homes i dones, en el grup de recerca del Dr. Poater hi ha un cert biaix, però hi ha presència femenina tant a nivell predoctoral com postdoctoral.

1. Introducció

1.1 Importància de les oxalamides

Les oxalamides són compostos orgànics derivats de les amides molt presents en diferents branques de la indústria química. S'utilitzen en la síntesi orgànica, en la fabricació d'agroquímics i també tenen presència rellevant en medicina, és a dir la indústria farmacèutica¹.

Això és possible ja que el grup amida és molt actiu i té un paper destacat en el disseny de fàrmacs i en la química de productes naturals². A més, les oxalamides també són lligands versàtils a causa dels diferents modes d'enllaç, tenen la capacitat de formar complexos estables amb metalls de transició, principalment.

El mètode més habitual de síntesi de les amides fins fa poc temps ha estat a partir de la condensació d'àcids carboxílics, com per exemple l'àcid oxàlic, amb la diferent amida que interessés. Era necessari, però, l'ús de reactius d'activació i d'aquesta manera s'obtenia una reacció amb alts rendiments (Figura 1).

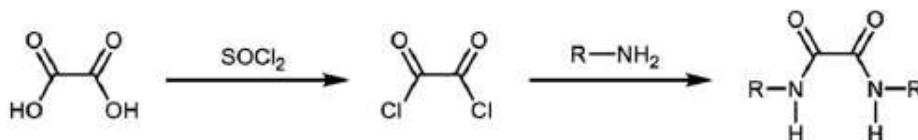


Figura 1. Síntesi d'amides a partir de la condensació d'àcids carboxílics³.

També s'ha trobat un cas d'amidació d'epòxids basat en la reacció de Willgerodt. Aquesta reacció implica fer reaccionar un epòxid amb sulfur d'amoni per acabar obtenint l'amida desitjada. El gran problema d'aquesta reacció és que utilitza reactius d'amoni i sofre en grans quantitats i genera subproductes no desitjats com $(\text{NH}_4)\text{HS}_x$ o H_2S (Figura 2).

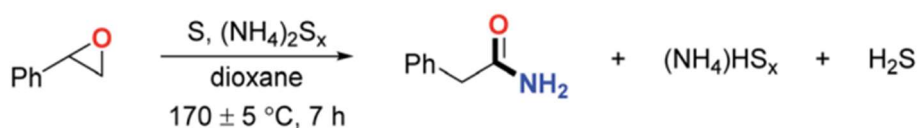


Figura 2. Amidació d'epòxids amb S i $(\text{NH}_4)\text{HS}_x$ per sintetitzar amides⁴.

Amb l'objectiu de no continuar creant els subproductes i residus tant tòxics que acabem de veure, s'ha buscat cercat una síntesi més verda, respectuosa amb el medi ambient i amb la salut humana, i aquí entren en escena els alcohols.

Els alcohols, que contenen un grup hidroxil unit a un àtom de carboni, tenen una gran varietat d'utilitats en síntesi orgànica ja que els trobem com intermedis químics amb un rang molt ampli d'aplicació, tant a la indústria farmacèutica, com a la cosmètica i a la de solvents. Són compostos que es poden obtenir amb mètodes com la reducció de carbonils, l'addició d'aigua a alquens, l'addició de reactius de Grignard a carbonils i la hidròlisi d'halurs d'alquil⁵. Es poden sintetitzar de manera més propera a la química verda a partir de biomassa i això els converteix en molècules valuoses per al present i futur.

Les opcions són gairebé infinites, en aquest cas ens centrarem en l'etilenglicol (EG), que és un compost orgànic important ja que s'utilitza com a intermedi en nombrosos processos industrials (per energia, plàstics, automòbils, entre d'altres)⁶. Al ser un compost econòmicament assequible i que es pot obtenir a partir d'hidrocarburs derivats de biomassa, és a dir de manera renovable, és molt convenient per a la indústria.

1.2 Reacció, producte i catalitzador

En l'article de Milstein i col·laboradors³ es basen i proposen una millora a un sistema reversible de transport d'hidrogen líquid que se centra en l'EG⁷. En aquest sistema es pot carregar i descarregar l'hidrogen químicament en presència d'un catalitzador de ruteni, l'EG pateix una esterificació deshidrogenativa sense acceptor per formar oligoèsters i aquests es poden hidrogenar novament a EG amb el mateix catalitzador. Aquesta capacitat de càrrega i descàrrega amb alt rendiment i que l'únic subproducte sigui l'H₂, és el més destacable de la descoberta, inclòs abans de tenir en compte el valor de l'H₂ actualment i la quantitat d'investigació que té al darrere aquesta molècula.

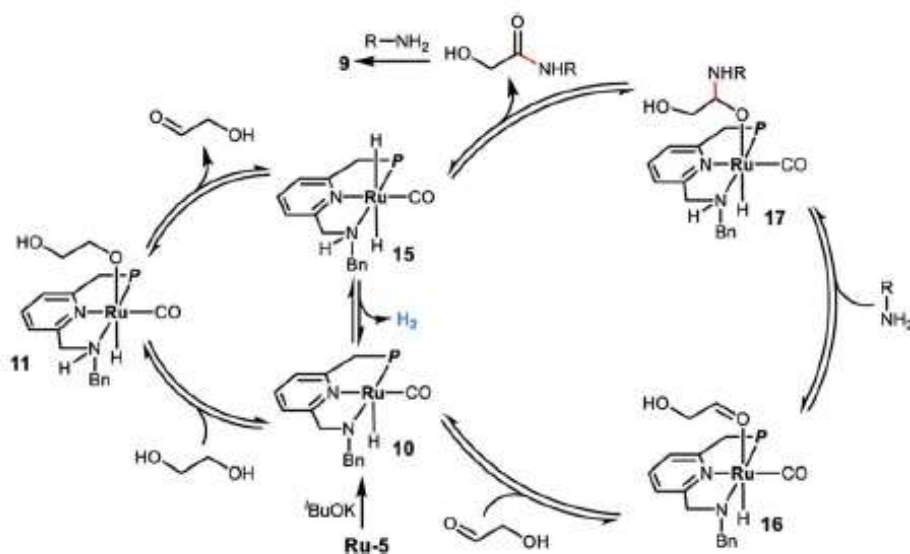


Figura 3. Mecanisme reversible de reacció de l'etilenglicol i les amines amb el catalitzador pincer de ruteni³.

Tot el procés es duu a terme en presència d'un catalitzador de ruteni com s'ha comentat, en el que es comença desprotonant el catalitzador pincer de ruteni amb el solvent ^tBuOK, molècula 10. Aquesta desprotonació permet a l'etilenglicol complexar-se amb el ruteni i generar un alcoxi, 11, que pateix una dissociació completa i ja allibera l'H₂ i el glicolaldehid però ens centrarem més en què passa al utilitzar aquest glicolaldehid.

Es forma el complex 16 al reaccionar amb l'espai d'enllaç vacant del ruteni i entra en acció l'amina per a afegir-s'hi i crear el complex 17, un intermediari hemiacetal, que és el pas clau estudiat en aquest treball, com veurem més endavant. Quan s'allibera aquest grup amida α-hidroxílica, reacciona amb la segona amina per a formar l'oxalamida corresponent segons el substituent.

El procés com veiem és totalment reversible i es poden aconseguir els reactius inicials a l'hidrogenar l'oxalamida, evidentment en presència del catalitzador per a dur a terme cada pas.

Recentment l'equip d'investigació on s'ha realitzat el present TFG ha realitzat càlculs amb la teoria del funcional de la densitat (DFT) per tal de corroborar el mecanisme proposat experimentalment, i tot i que hi ha lleugeres discrepàncies, simplement el que hi ha és un augment de la seva complexitat, i postula que es tracta d'una concatenació de cicles catalítics per poder generar aldehids que s'alliberen després de ser formats catalíticament gràcies a l'acció del catalitzador de ruteni (veure Figura 4). Per tant, cal pensar que, la temperatura relativament alta per dur a terme la reacció, 408.15 K, ha de

ser justificada potser pel pas determinant que defineix l'estat de transició E→F o, els passos dels aldehids generats per arribar a generar les amides també poden estar en competència. Aquí, precisament, es farà incís en aquest últim cas.

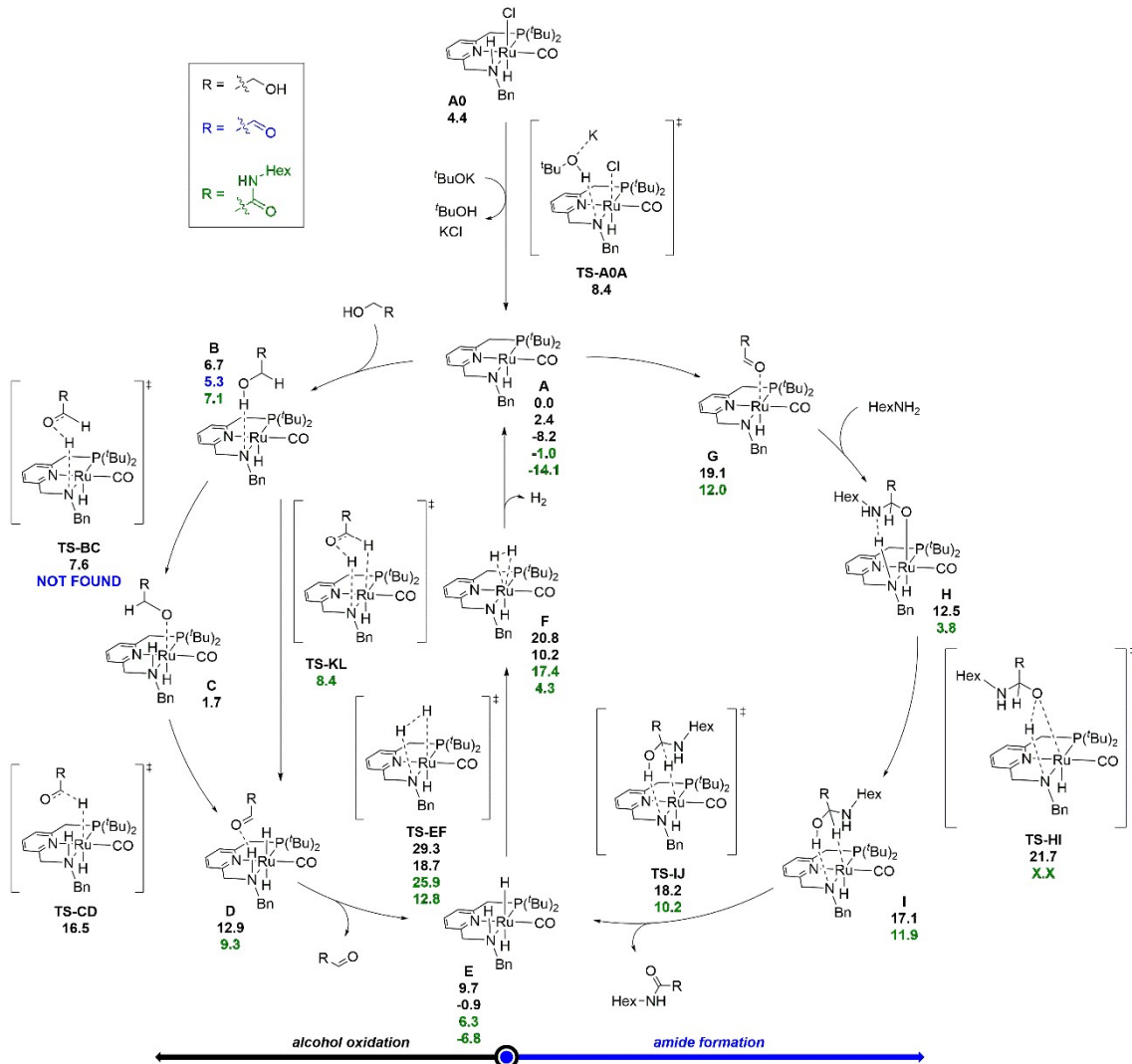


Figura 4. Mecanisme de reacció calculat mitjançant DFT (energies de Gibbs relatives en kcal/mol).

A la Figura 5 veiem com són les formes finals de les diferents espècies d'oxalamides, pel que les modificacions de les amines i les hidroxiacetamides que es treballen inicialment les anomenarem amb la lletra corresponent, o bé en el cas de les tres últimes, nombre.

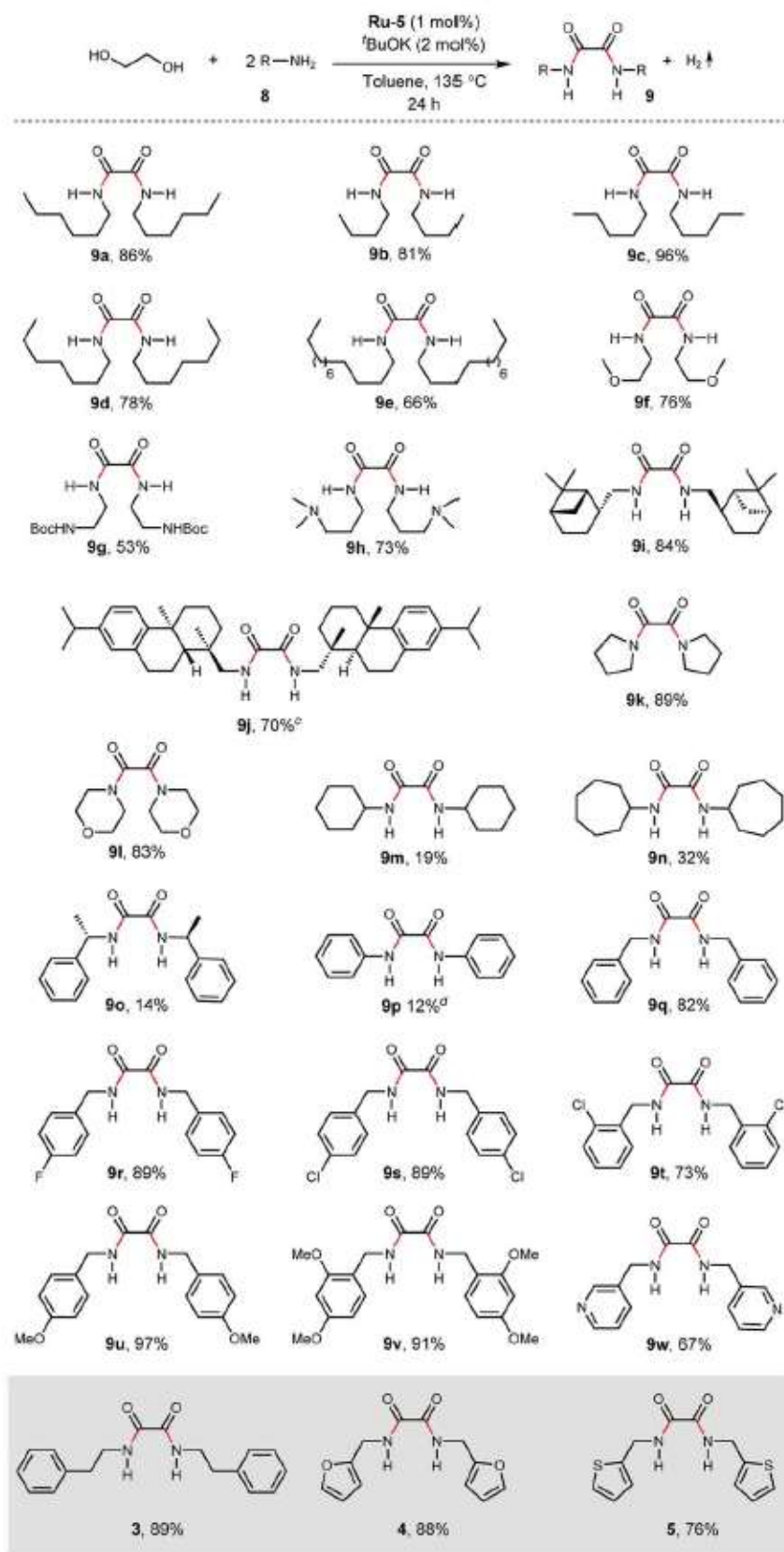


Figura 5. Llistat d'oxalamides anomenades i amb el corresponent rendiment en %³.

Es treballarà optimitzant i calculant puntualment l'energia de una de les dues amines que formen les oxalamides, i també s'optimitzarà la corresponent hidroxiamida, pas previ a la reacció amb la segona amina per a la formació de la oxalamida final (17 a la Figura 3). Per a obtenir informació de l'ocupació estèrica i saber com és la interacció amb el catalitzador a l'inici de la reacció, és la manera de procedir.

Només veient els percentatges de rendiment de les reaccions, no es poden extreure conclusions a ull nu degut a les diferències de rendiment entre molècules teòricament semblants i viceversa, rendiments alts en espècies molt diferents.

L'ocupació estèrica de l'amina és un factor determinant per al rendiment de la reacció de síntesi d'oxalamides i la seva hidrogenació inversa. Per entendre aquestes singularitats, s'utilitza el programa SambVca 2.1 per als mapes estèrics de cada espècie, sempre comparant amb el mateix punt de partida i orientació, segons el nitrogen de l'amina.

2. Objectives

The main objective of this work is to understand the yields of the 26 different amine species that have been used to react and form oxalamides, based on what has been described in an article by Milstein and collaborators.

The key step to be investigated is the reaction of the amine with the ethylene glycol complex, even though there is the action of the ruthenium catalyst that transforms the alcohol to aldehydes. The main point is to unveil the role of the different substituents of the amines that have singular effects on the reaction.

To study them, we will computationally calculate the single-point energy in toluene solvent, considering the Gibbs free energy from the geometry optimization of the reactants and products of each species of interest. The calculations will be carried out at a temperature of 408.15 K.

From these geometric optimizations, we will also obtain information about the HOMO and LUMO orbitals and the nitrogen charges from the amine.

To explain the steric effect, steric maps of each species will be made and their influence on the reaction will also be evaluated.

3. Metodologia

Aquest estudi s'ha basat en el disseny de les molècules amb el programa ChemCraft 1.8 i la posterior optimització de geometria mitjançant càlculs d'estructura electrònica amb el programa Gaussian 16⁸. S'han creat 26 diferents amines i 26 amides, és a dir un dels dos reactius i el producte de la reacció respectivament, i per cada estructura s'ha realitzat l'optimització en fase gas i el mateix càlcul tot aplicant l'efecte del solvent. Aquests càlculs s'han dut a terme segons la teoria de la densitat funcional (DFT) utilitzant el programari clúster Beta de l'Institut de Química computacional i Catalisi (IQCC) de la Universitat de Girona, basat en CPUs. L'anàlisi de dades que s'ha realitzat al llarg del treball, incloent la visualització de les molècules un cop optimitzades per a comprovar que la geometria era la desitjada, també ha estat fet amb el programa ChemCraft 1.8.

Entrant en detall a les optimitzacions de geometria, s'ha utilitzat el funcional pur GGA de Becke i Perdew BP86^{9,10}, juntament amb la correcció de la dispersió de Grimme¹¹, i la base Def2-SVP per a tots els àtoms¹². Puntualitzar que per les molècules que contenen ruteni es van utilitzar pseudopotencials de Stuttgart sdd¹³. Aquesta base s'utilitza per al càlcul de les freqüències vibracionals de la molècula, ja que aquestes ens donen informació per identificar si el punt trobat es tracta d'un mínim d'energia un estat de transició, en cas de presentar una sola freqüència imaginària.

A part de fixar-nos en la freqüència vibracional de la molècula, hem recollit les dades dels orbitals HOMO i LUMO de cada espècie i també la càrrega NPA (Natural Population Analysis) del nitrogen. Aquesta elecció no és arbitrària sinó que el nitrogen en qüestió és l'àtom des del qual es coordinaran les corresponents amines amb el catalitzador per a formar l'amida. A més a més, el càlcul de freqüències també proporciona les correccions tèrmiques associades a l'energia lliure de Gibbs en fase gas per a la temperatura de treball, que són 408.15 K.

Un cop optimitzada la geometria per a cada reactiu s'ha realitzat un càlcul d'energia puntual, aquesta vegada utilitzant la base Def2-TZVP per definir els àtoms¹⁴, i emprant el funcional B3LYP^{15,16}, així com de nou es va tenir en compte la dispersió amb el model GD3 de Grimme. Aquest càlcul té en compte l'efecte del toluè com a solvent, emprant el mètode de modelització de solvent de polarització continu (PCM)^{17,18}. Aquest cop no es dissenyen novament les molècules sinó que s'utilitza la geometria ja optimitzada del càlcul anterior ja que en el cas d'optimitzar-la amb les condicions descrites pel càlcul puntual en solvent tindria un cost computacional massa elevat. Cal mencionar que

aquesta elecció no es produeix per la reacció entre les molècules orgàniques aquí descrites, EG i amines, sinó per la part on el catalitzador metàl·lic té un rol, que fa incrementar el nombre d'àtoms dels càlculs.

En tots els casos s'han utilitzat les correccions de dispersió al funcional DFT amb la correcció de Grimme D3. Per tant, l'energia lliure de Gibbs amb el solvent correspon a l'energia final obtinguda amb la base Def2-TZVP sumada a la resta de l'energia lliure de Gibbs del compost i l'energia calculada amb la base Def2-SVP.

Finalment s'ha utilitzat el programari SambVca2.1 per a poder calcular mapes estèrics desenvolupats per Cavallo i col·laboradors i d'aquesta manera visualitzar de forma fàcil i efectiva l'ocupació estèrica dels reactius a l'hora d'entrar en contacte amb el lligands per a dur a terme la reacció estudiada¹⁹⁻²¹.

4. Resultats i discussió

Com hem vist a la Figura 5, inclosa en la introducció, són 26 les espècies d'amines i amides que s'han optimitzat, obtenint les energies lliures de Gibbs (G a la Figura 5) i les electròniques que ens permeten calcular l'energia relativa que veiem a la Taula 1. Per a dur a terme el càlcul per a cada hidroxiacetamida, s'ha utilitzat la fórmula que trobem a l'Equació 1.

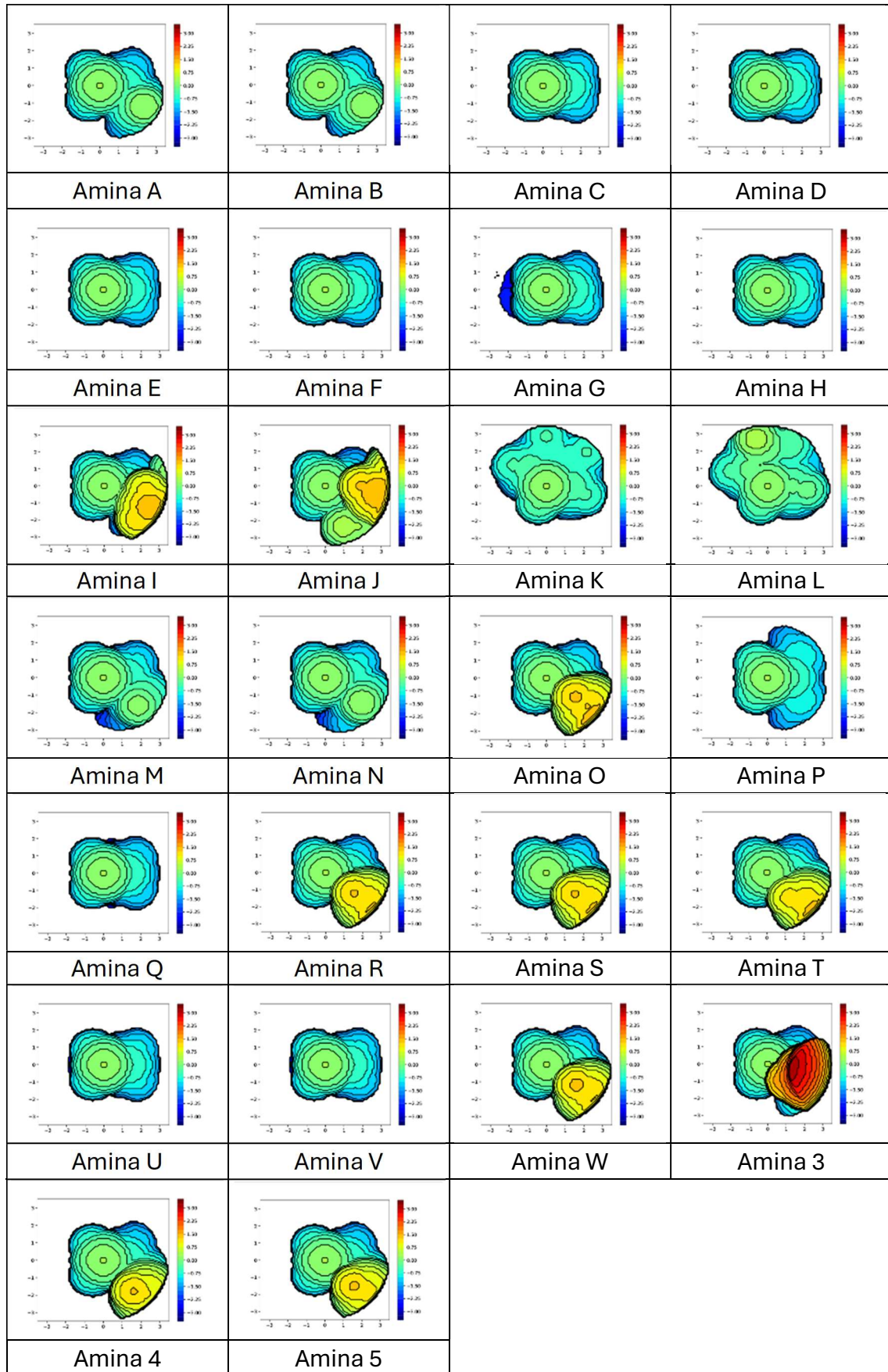
$$\text{Energia relativa} = G(\text{hidroxiacetamida}) + 2 * G(H_2) - G(EG) - G(\text{amina}) \quad (1)$$

Taula 1. Energia relativa de les diferents espècies optimitzades en energies de Gibbs (en kcal/mol).

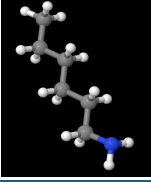
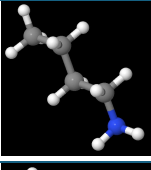
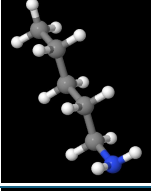
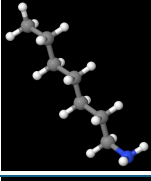
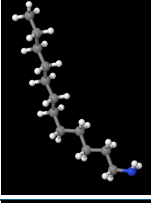
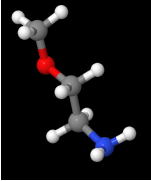
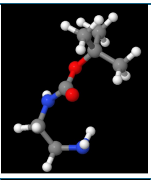
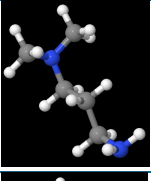
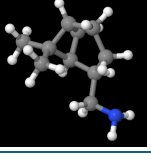
Espècie	Energia Relativa	Espècie	Energia Relativa	Espècie	Energia Relativa
Amida A	-11.9	Amida J	-4.5	Amida S	-10.5
Amida B	-11.9	Amida K	-8.5	Amida T	-10.0
Amida C	-11.4	Amida L	-8.4	Amida U	-4.2
Amida D	-11.5	Amida M	-11.7	Amida V	-10.0
Amida E	-11.6	Amida N	-9.4	Amida W	-10.1
Amida F	-10.5	Amida O	-10.6	Amida 3	-10.6
Amida G	-10.5	Amida P	-4.8	Amida 4	-10.1
Amida H	-11.4	Amida Q	-9.7	Amida 5	-10.0
Amida I	-11.8	Amida R	-10.7		

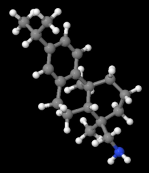
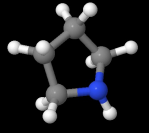
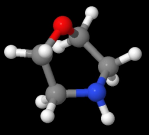
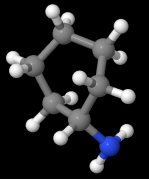
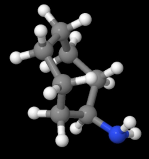
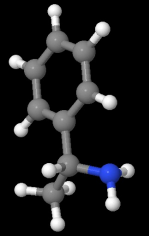
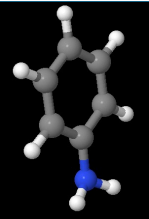
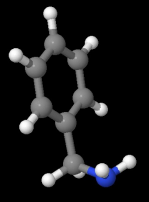
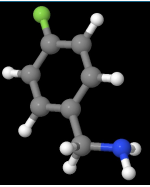
La informació continguda a la Taula 1 destil·la que termodinàmicament la reacció és exergònica en tots els casos, i amb un rang d'energies relativament estret, de 4.2 a 11.9 kcal/mol. Quan s'ha intentat correlacionar la termodinàmica amb els rendiments experimentals no s'ha observat cap tendència significativa.

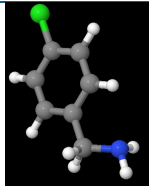
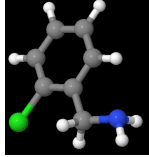
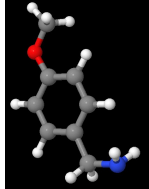
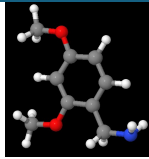
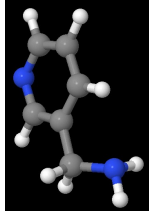
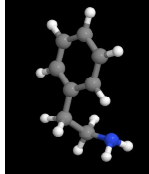
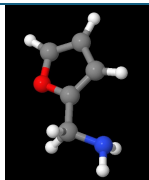
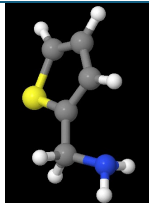
Taula 2. Mapes estèrics de totes les amines.



Taula 3. Distribució segons els quadrants dels mapes estèrics (S = Sud, N = Nord, O = Oest, E = Est).

	Amina	%V _{bur} SO	% V _{bur} NO	% V _{bur} NE	% V _{bur} SE	% V _{bur} total
A		17.9	17.9	26.7	40.7	25.8
B		17.9	17.9	26.7	40.7	25.8
C		18.2	18.2	26.5	26.5	22.3
D		18.2	18.2	26.5	26.5	22.3
E		18.2	18.2	26.5	26.5	22.3
F		18.2	18.2	26.5	26.5	22.4
G		20.4	20.1	26.4	26.7	23.4
H		18.2	18.2	26.5	26.5	22.3
I		17.9	17.9	34.7	59.9	32.6

J		19.1	17.8	41.5	62.4	35.2
K		20.1	37.1	39.0	28.6	31.2
L		20.3	44.5	41.6	29.3	33.9
M		18.6	18.3	26.7	40.9	26.1
N		18.8	18.4	26.7	41.9	26.5
O		18.3	18.4	27.8	62.1	31.6
P		18.0	18.0	32.1	32.2	25.1
Q		18.4	18.4	26.4	26.4	22.4
R		17.9	17.9	27.5	60.6	30.9

S		17.9	17.9	27.5	60.7	31.0
T		17.9	17.9	27.3	61.5	31.1
U		19.0	19.0	26.6	26.6	22.8
V		19.1	19.1	26.6	26.6	22.8
W		17.9	17.9	27.6	60.4	30.9
3		18.8	17.8	45.3	74.2	38.8
4		17.9	17.9	26.7	57.9	30.1
5		17.9	17.9	26.8	59.2	30.5

Podem agrupar els mapes estèrics de la Taula 2 en diferents grups: el primer grup seria els de l'amina A i B que tenen uns mapes molt semblants a primer cop d'ull. Com es pot comprovar, amb els repartiments dels quadrants que veiem a la Taula 3, no és semblant per casualitat sinó que els percentatges de volum ocupat ($\%V_{bur}$) calculats són idèntics: 25.8% del total. En aquest grup també es podrien incloure les amines M i N ja que tenen una forma similar a les dues primeres esmentades però amb una diferenciació al

quadrant sud-est per part de la amina N, tots els % dels 4 quadrants tenen un 1% o menys de diferència entre M, N, A i B.

El segon grup, més nombrós, pot incloure les amines C, D, E, F, H, Q, U i V. Entre V i U només hi ha un 0.1% de diferència als quadrants oest, tot i que tenen el mateix % global (22.8%) degut als decimals del càlcul, mentre que amb la molècula Q hi ha 4 dècimes de diferència de global (22.4%) i menys de 6 dècimes als parcials, sent molt similar la imatge que hem calculat. Les altres molècules, C, D, E, F i H són molt diferents geomètricament parlant de les 3 esmentades, però si només tenim en compte l'ocupació estèrica, s'assemblen a les 3 i entre elles són calcades: un repartiment de 18.2% als quadrants oest i 26.5% a l'est, fent un conjunt de 22.3% d'ocupació.

S'ha de destacar la semblança entre les molècules, en aquest cas, però per altra banda ens trobem amb l'amina G, que podria pertànyer al mateix grup d'espècies però al analitzar el seu $%V_{bur}$ trobem que hi ha un 1% de diferència en global (23.4% ocupat) però amb una estructura geomètrica que no té res a veure amb les anteriors.

El següent grup a diferenciar visualment també és nombrós i seria de les amines I, J, O, R, S, T, 4 i 5. En aquest cas l'amina J es diferencia de la resta a la part est, amb el quadrant NE amb un 41.5% i el SE 62.4%, mentre que el repartiment del W sí que és més semblant a la resta del grup però no simètric, queda més ocupat el superior. El total de la J és de 35.2%, cosa que tenint en compte que és enormement més gran que la resta, encara és prou semblant per agrupar-la parcialment aquí.

El global de la resta d'aquest està entre el 32.6% de la amina I i el 30.1% d'ocupació de la amina 4, amb les amines R, S, T i W amb només 2 dècimes de diferència entre elles (30.9-31.1%) i els quadrants molt similars. En aquestes 4 veiem com el fet de tenir fluor, clor (en dues posicions diferents) o bé un nitrogen a l'anell no ha influït a diferenciar-les espacialment parlant (Figura 5).

L'amina I queda a mig camí de la J i aquestes últimes ja que té el NE amb un $%V_{bur}$ major, mentre que la O té un SE una mica més gran que les quatre esmentades.

Pel que fa a les amines 4 i la 5, tenen un petit percentatge menor al quadrant SE i també el global de 30.1% i 30.5% respectivament, tot i que són molècules amb la presència d'oxigen i de sofre (Figura 5) a l'anell, com en el cas de l'oest.

Les últimes quatre que queden per comentar són singulars, començant per l'espècie K i L, on trobem les úniques amines amb un nitrogen enllaçat cíclicament directament per on reaccionarà. El mapa de la K és d'una ocupació simètrica però no en els percentatges

degut al fet d'haver d'escollir un dels dos carbonis adjacents al nitrogen com a referència, seguint el patró que s'ha treballat a la resta de molècules. L'ocupació total, com podem veure a la Taula 3, és del 31.2%, gairebé la mateixa que l'espècie T però amb una forma que no té res a veure. Pel que fa a la L, té un 2% de diferència amb la K de global i és degut al 7% que trobem més ocupat al quadrant sud oest, que es pot deure a la presència de l'oxigen a l'anell.

La molècula P és totalment simètrica entre nord i sud i així es reflecteix al mapa, però difereix de les dues anteriors comentades amb el fet de tenir un benzè enllaçat al nitrogen sense aquest formar-ne part.

Per acabar l'anàlisi pur dels mapes trobem l'amina 3, que té la major ocupació de totes, un global de 38.8%, on destaca molt visualment el quadrant SE i el valor de 74.2% ocupat es reflecteix perfectament al mapa. Aquest fet és degut al benzè, que es doblega en la seva forma optimitzada.

A la Taula 4 podem observar que les similituds entre els grups que s'ha destacat anteriorment no continua. Trobem els valors de l'HOMO (highest occupied molecular orbital) i el LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) i la diferència que hi ha entre ells, l'anomenat gap. El fet que hi hagi aquesta diferència, de 30 fins a 50 kcal/mol entre la primera meitat de la Taula 4 i la segona, es deu a que la segona part de les molècules tenen un anell de benzè o similar, que redueix molt el salt fins al primer orbital desocupat, es troba més a prop que en les molècules lineals o amb els anells més senzills com en els casos de l'amina I a l'amina N (vegeu Figura 5).

També trobem a la Taula 4 com les càrregues del nitrogen depenen de l'entorn més proper a aquest àtom en la geometria de la molècula. Aquests valors també es poden relacionar amb les energies relatives de la Taula 1 per a veure'n la concordança.

Als primers cinc casos trobem una cadena lineal de carbonis amb un entorn sense gran càrrega negativa al voltant del nitrogen, les energies relatives dels quals se situen entre -11.4 i -11.9 kcal/mol, i les càrregues també presenten valors similars, tot i que per l'A i la B es diferencien per unes dècimes, més negativament.

Taula 4. Energies dels orbitals frontera de cada espècie i càrrega sobre el nitrogen.

Espècie	Càrrega del Nitrogen (e)	E_{HOMO} (a.u.)	E_{LUMO} (a.u.)	HOMO-LUMO gap (kcal/mol)
Amina A	-0.869	-0.188	0.037	141.5
Amida A		-0.199	-0.005	121.4
Amina B	-0.869	-0.188	0.037	141.7
Amida B		-0.199	-0.006	121.4
Amina C	-0.861	-0.189	0.036	140.9
Amida C		-0.199	-0.005	121.4
Amina D	-0.862	-0.188	0.035	140.4
Amida D		-0.199	-0.005	121.4
Amina E	-0.862	-0.188	0.035	140.3
Amida E		-0.199	-0.006	121.3
Amina F	-0.862	-0.195	0.031	141.6
Amida F		-0.202	-0.010	120.6
Amina G	-0.868	-0.187	0.007	121.8
Amida G		-0.200	-0.020	113.3
Amina H	-0.861	-0.164	0.029	120.9
Amida H		-0.165	-0.007	99.1
Amina I	-0.874	-0.189	0.027	136.0
Amida I		-0.198	-0.008	119.2
Amina J	-0.880	-0.194	-0.035	99.6
Amida J		-0.200	-0.043	98.1
Amina K	-0.704	-0.178	0.031	131.2
Amida K		-0.194	-0.017	110.7
Amina L	-0.707	-0.176	0.026	127.1
Amida L		-0.202	-0.025	111.3
Amina M	-0.868	-0.188	0.024	133.4
Amida M		-0.198	-0.004	121.9
Amina N	-0.870	-0.188	0.026	134.2
Amida N		-0.209	-0.026	114.9
Amina O	-0.874	-0.197	-0.038	99.7
Amida O		-0.203	-0.044	100.8
Amina P	-0.796	-0.176	-0.033	90.1
Amida P		-0.198	-0.051	92.4
Amina Q	-0.846	-0.194	-0.045	93.5
Amida Q		-0.205	-0.044	101.2
Amina R	-0.874	-0.199	-0.047	95.7
Amida R		-0.207	-0.054	96.2
Amina S	-0.874	-0.201	-0.049	95.8
Amida S		-0.208	-0.055	96.2
Amina T	-0.876	-0.202	-0.046	98.3
Amida T		-0.209	-0.051	98.7
Amina U	-0.862	-0.191	-0.041	94.8

Amida U		-0.196	-0.052	90.3
Amina V	-0.862	-0.179	-0.027	94.9
Amida V		-0.179	-0.028	95.0
Amina W	-0.875	-0.205	-0.058	92.2
Amida W		-0.207	-0.064	89.6
Amina 3	-0.879	-0.195	-0.032	102.2
Amida 3		-0.204	-0.039	103.6
Amina 4	-0.867	-0.189	-0.021	105.7
Amida 4		-0.196	-0.027	106.3
Amina 5	-0.867	-0.194	-0.042	95.2
Amida 5		-0.202	-0.048	96.5

A partir de la molècula F ja veiem com la introducció de, primer un oxigen, i en el cas de la G un nitrogen en quarta posició respecte al nitrogen enllaçant amb el catalitzador, influeixen a l'energia relativa (-10.5 kcal/mol les dues) però mantenen valors de càrrega del nitrogen com els primers que hem vist.

Per a la molècula H i I, els valors són relativament similars d'E relativa però la I, primera molècula que té un anell, té una càrrega més semblant a l'amina J, que és on trobem una diferència d'energia menor (-4.5 kcal/mol) d'aquesta part de la Taula 4. La càrrega del nitrogen de l'amina H és influenciat per la presència d'un segon nitrogen a la molècula i es reflecteix als valors trobats. Recordem que fins aquesta amina H, els mapes estèrics d'ocupació hem vist que eren molt semblants (Taula 2).

A la K i la L, com que el nitrogen es troba inclòs a l'anell, la càrrega és menys negativa, els únics casos en què és de l'ordre de -0.70 en tot el treball. Pel que fa al valor de l'energia relativa és gairebé idèntica, de -8.5 i -8.4 kcal/mol. Són dos mapes estèrics únics i també es reflecteix en aquestes dades, tot i que no tenen un gap tant petit com les molècules aromàtiques de la segona meitat de la Taula 4.

Entre les amides M i Q, a la Taula 1 veiem com les energies trobades no tenen continuïtat, degut a les diferències geomètriques entre elles. En canvi, per a les càrregues de nitrogen de M, N i O són de l'ordre de -0.87 com la majoria vista fins al moment. No és casualitat que tal i com veiem a la Taula 2 amb els mapes estèrics, tinguin valors similars als de les molècules lineals inicials, on comparteixen % V_{bur} en els tres casos. Les dues restants, P i Q, tenen -0.79 i -0.84 respectivament, cosa que les diferencia una mica i, a més, a l'amina P tenim una energia de -4,8, la tercera més petita en diferència de totes les calculades.

En aquest grup, entre M i P trobem els rendiments menors de totes les espècies provades (Figura 5), però la Q ja se'n desmarca i s'assembla a les primeres de la taula, però no del tot ja que en la càrrega de nitrogen, difereix. I també és on hi ha el canvi de gap entre HOMO i LUMO, sent menor o al voltant de 100 kcal/mol, tendència que continua en la resta de espècies de la taula.

En els casos de la R, S i T, que tenen una energia relativa i una càrrega gairebé idèntica, on trobem que són casos de molècules que tenen un halogen enllaçat a l'anell de benzè.

L'espècie U és la que té menor energia relativa de totes les molècules, -4.2 kcal/mol, juntament amb el menor gap. No en destaca per separat ni la càrrega, ni el mapa estèric, que és dels menys ocupats com les molècules inicials, ni la forma geomètrica en excés, on veiem un grup metil èter aromàtic, però al ajuntar aquests factors trobem que és la molècula amb més rendiment de totes, 97% (Figura 5).

A l'amina V enlloc d'un grup metil èter n'hi ha dos, però aquest factor no millora ni el rendiment ni canvia la càrrega i en canvi si que augmenta una mica el gap i sobretot l'energia relativa.

Les espècies W, 4 i 5 són gairebé idèntiques parlant d'energia relativa i de % V_{bur} però difereixen en el gap, que és major en la 4 tot i tenir un rendiment bastant superior a W i 5. Les diferències entre elles són els àtoms que es troben a l'anell en cada cas i es reflexa que, seguint l'ordre d'electronegativitat de la taula periòdica, el vencedor en rendiment és l'oxigen de la molècula 4.

Per últim trobem el cas de la més ocupada de totes, la 3, que té un rendiment i gap molt semblants a la 4, però amb unes dècimes més diferenciada l'energia relativa, una mica més de càrrega de nitrogen i sobretot la gran diferència al mapa estèric amb una ocupació del 38.8%.

Veient que no s'ha trobat cap correlació entre els rendiments experimentals i cap dels paràmetres aquí estudiats, s'ha també fet una mirada a la cinètica. Donat que l'estat de transició del pas limitant de la reacció correspon a la formació d'hidrogen molecular ($E \rightarrow F$ a la Figura 4) a partir del catalitzador de ruteni hidrogenat, aquest és comú per als mecanismes de tots els derivats d'oxalamida. Per determinar l'efecte dels substituents de l'amina en el mencionat estat de transició, és suficient amb fer càlculs

d'optimització dels reactius, així com dels intermedis que es generen en la successió de cicles catalítics, que són un seguit d'amides. D'aquesta manera es pot calcular la diferència energètica entre el mínim d'energia del perfil de reacció i el TS. La Taula 5 engloba els valors de cinètica, que lliguen perfectament amb la temperatura de reacció experimental, amb un rang de valors que van de 29.3 a 36.9 kcal/mol.

Taula 5. Energia relativa del cost cinètic de l'obtenció d'oxalamides en energies de Gibbs (en kcal/mol).

Espècie	Energia Relativa	Espècie	Energia Relativa	Espècie	Energia Relativa
Amida A	34.1	Amida J	32.4	Amida S	32.6
Amida B	32.1	Amida K	29.3	Amida T	31.9
Amida C	32.1	Amida L	29.7	Amida U	32.8
Amida D	32.2	Amida M	32.0	Amida V	31.2
Amida E	32.3	Amida N	36.2	Amida W	32.5
Amida F	32.0	Amida O	31.0	Amida 3	32.1
Amida G	36.9	Amida P	32.1	Amida 4	32.2
Amida H	31.8	Amida Q	32.4	Amida 5	31.5
Amida I	31.6	Amida R	32.7		

Novament s'ha intentat correlacionar amb el rendiment, però l'intent ha resultat estèril tal i com s'observa a la Figura 6 amb coeficient de correlació de Pearson insignificant.

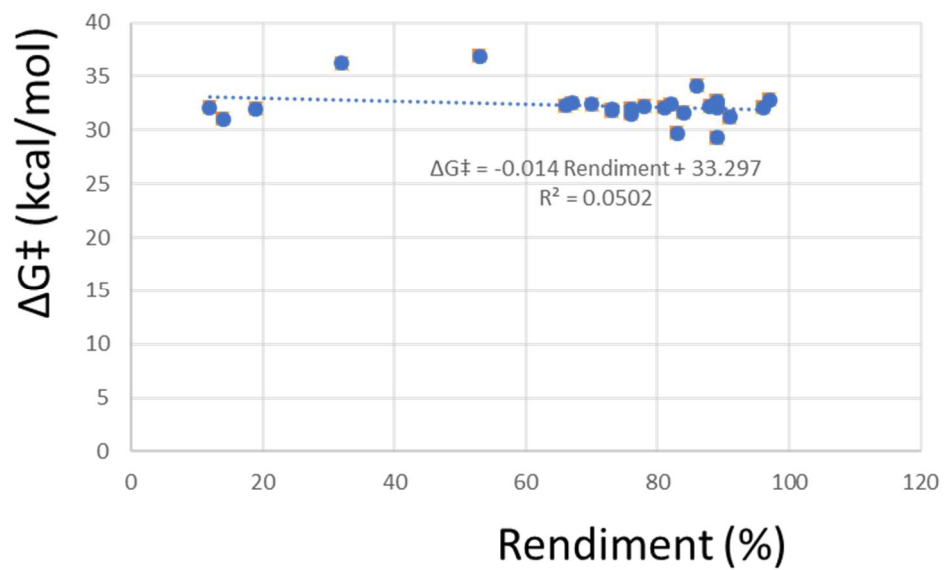


Figura 6. Correlació entre rendiment i cost cinètic a l'obtenció d'oxalamides.

5. Conclusions

L'objectiu principal d'aquest treball era comprendre els rendiments de 26 espècies diferents d'amines utilitzades per reaccionar i formar oxalamides, tal com es descriu experimentalment per Milstein i col·laboradors de forma anterior. El focus era en la reacció de l'amina amb el complex de glicol d'etilè, facilitada per un catalitzador de ruteni. L'estudi pretenia revelar el paper dels diferents substituents en les amines i els seus efectes en la reacció.

Es van realitzar càlculs computacionals per determinar l'energia de punt únic en dissolvent de toluè, utilitzant l'energia lliure de Gibbs de l'optimització de la geometria dels reactius i productes a 408,15 K. A partir d'aquestes optimitzacions, es va obtenir informació sobre els orbitals HOMO i LUMO i les càrregues de nitrogen. Es van crear mapes estèrics per avaluar els efectes estèrics en la reacció.

L'estudi va implicar el disseny de molècules amb ChemCraft 1.8 i l'optimització de les seves geometries utilitzant Gaussian 16. Els càlculs es van realitzar tant en fase gasosa com en fase dissolvent utilitzant la teoria del funcional de densitat (DFT).

Els resultats van indicar que la reacció era exergònica per a totes les espècies, amb un rang estret d'energies lliures de Gibbs de -4,2 a -11,9 kcal/mol. No obstant això, no es va observar una correlació significativa entre la termodinàmica i els rendiments experimentals. Els mapes estèrics i la distribució dels percentatges d'ocupació estèrica (%Vbur) van destacar similituds i diferències entre les amines, amb grups notables basats en propietats geomètriques i estèriques.

En conjunt, aquest estudi proporciona perspectives computacionals detallades sobre els factors estèrics i electrònics que influeixen en els rendiments de diferents espècies d'amines en la formació d'oxalamides, contribuint a una millor comprensió del paper dels substituents en aquestes reaccions. No obstant, ni la termodinàmica ni la cinètica aconsegueixen correlacionar-se amb els resultats experimentals.

6. Bibliografia

- [1] A. A. Molina-Paredes, J. A. Lara-Cerón, M. Ibarra-Rodríguez, C. del Angel-Mosqueda, H. V. R. Dias, V. M. Jiménez-Pérez, B. M. Muñoz-Flores, Supramolecular interactions in X-ray structures of oxalamides: Green synthesis and characterization. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1263*, 133144.
- [2] A. Dobosz, J. Sychała, H. Kozłowski, M. Rowinska, A. Temeriusz, H. Frauendor, F. Meyer, Solution studies of some new oxamides—Co-ordination behaviour towards Cu (II) ions. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 1505-1516.
- [3] Y. Zou, Q. Zhou, Y. Diskin-Posner, Y. Ben-David, D. Milstein, Synthesis of oxalamides by acceptorless dehydrogenative coupling of ethylene glycol and amines and the reverse hydrogenation catalyzed by ruthenium. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7188-7193.
- [4] Y. Liang, J. Luo, D. Milstein, Facile synthesis of amides via acceptorless dehydrogenative coupling of aryl epoxides and amines. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 5913–5919.
- [5] S. Allesi, Methods and Applications of Synthesizing Alcohols in Organic Chemistry. *Res. Rev. J. Med. Org. Chem.* **2023**, *10*, 007.
- [6] H. Yue, Y. Zhao, X. Ma, J. Gong, Ethylene glycol: properties, synthesis, and applications. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4218–4244.
- [7] Y. Q. Zou, N. von Wolff, A. Anaby, Y. Xie, D. Milstein, Ethylene Glycol as an Efficient and Reversible Liquid Organic Hydrogen Carrier. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 415-422.
- [8] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

- [9] A. D. Becke, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- [10] J. P. Perdew, Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1986**, *33*, 8822-8824.
- [11] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, A consistent and accurate ab initio parameterization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [12] S. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, Fully Optimized Contracted Gaussian Basis Sets for Atoms Li to Kr. *J. Chem Phys.* **1992**, *97*, 2571-2577.
- [13] W. Küchle, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, Energy-Adjusted Pseudopotentials for the Actinides. Parameter Sets and Test Calculations for Thorium and Thorium Monoxide. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 7535-7542.
- [14] V. Barone, M. Cossi, Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *J. Chem. Phys. A* **1998**, *102*, 1995-2001.
- [15] A. D. Becke, Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- [16] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- [17] J. Tomasi, M. Persico, Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027-2094.
- [16] R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr., R. J. Harrison, Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796-6806.
- [17] L. Falivene, Z. Cao, A. Petta, L. Serra, A. Poater, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, Towards the online computer-aided design of catalytic pockets. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 872-879.
- [18] L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, SambVca 2. A Web Tool for Analyzing Catalytic Pockets with Topographic Steric Maps. *Organometallics* **2016**, *35*, 2286-2293.

[19] A. Poater, F. Ragone, R. Mariz, R. Dorta, L. Cavallo, Comparing the Enantioselective Power of Steric and Electrostatic Effects in Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 14348-14353.