

00582  
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

POSGRADO EN CIENCIAS QUIMICAS

"COMPORTAMIENTO Y CARACTERIZACION DE LOS  
ORBITALES MOLECULARES Y DE LAS PROPIEDADES  
ELECTRONICAS DURANTE EL ESTUDIO DE LA EVOLUCION  
DE MECANISMOS DE REACCION. USO DE LA QUIMICA  
COMPUTACIONAL".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS

P R E S E N T A :

M. en C. GUILLERMO RAMIREZ GALICIA

DIRECTOR: DR. MANUEL FERNANDO RUBIO ARROYO

MEXICO, D. F.

2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

I



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Presidente  
Primer Vocal  
Segundo Vocal  
Tercer Vocal  
Secretario  
Primer Suplente  
Segundo Suplente

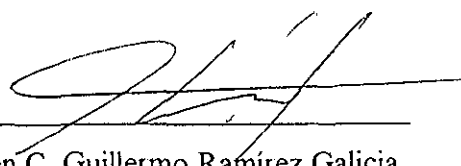
Dr. Carlos Rius Alonso  
Dr. Juan Antonio Cogordán Ramírez  
Dr. Roberto Salcedo Pintos  
Dr. Alberto Vela Amieva  
Dr. Carlos Amador Bedolla  
Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo  
Dr. Marco Antonio Mora Delgado

Este tema se desarrollo en el Departamento de Fisicoquímica, Química Teórica del Instituto de Química, UNAM Con el apoyo de la DGEP por medio de una beca de estudios de Doctorado



Dr. Manuel Fernando Rubio Arroyo

Asesor



M en C Guillermo Ramírez Galicia

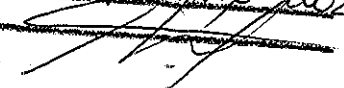
Sustentante

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepional

NOMBRE: Guillermo Ramírez Galicia

FECHA: 02-Septiembre-2007

INMA: 

*A mi familia.*

# Índice.

Resumen.	vi
Summary.	vii
<b>Capítulo 1. Introducción.</b>	1
<b>Capítulo 2. Antecedentes.</b>	3
2.1 Mecanismos de reacción.	3
2.2 Condiciones generales en el estudio de los mecanismos de reacción.	5
2.3 Reactividad química.	7
2.4 Efecto del disolvente.	10
<b>Capítulo 3. Conceptos generales de teoría.</b>	12
3.1 Química cuántica.	12
3.2 Aproximación de Born-Oppenheimer.	13
3.3 Cálculo de la energía esperada del sistema.	14
3.4 Funciones base.	19
3.5 Método computacional.	22
3.6 Aproximación propuesta por Pople.	23
3.7 Métodos semiempíricos.	23
3.7.1 Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO).	23
3.7.2 Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO).	24
3.7.3 Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO).	25
3.7.4 Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap (MINDO).	25
3.7.5 Modified Neglect of Differential Overlap (MNDO).	26
3.7.6 Austin Model 1 (AM1).	27
3.8 Comparación entre los métodos MNDO y AM1.	27
3.8.1 Geometría molecular.	27
3.8.2 Cambios de energía ( $\Delta H_f$ ).	28
<b>Capítulo 4. Resultados y discusión (sistemas bajo estudio).</b>	30
4.1 Carácter nucleofílico y electrofílico.	30
4.1.1 Condiciones generales.	30
4.1.2 Dos ejemplos sencillos.	33

IV

TESIS CON FALLA DE ORIGEN
------------------------------

<i>4.2 Mecanismo de formación de perácidos.</i>	37
<i>4.3 Mecanismo de formación de N-óxidos.</i>	61
<i>4.4 Transposición de N-óxidos de aminas terciarias.</i>	69
<i>4.5 Rearreglo del 1,2-diazepin-4-ol.</i>	82
<b>Capítulo 5. Conclusiones.</b>	96
<b>Capítulo 6. Bibliografía.</b>	98
<b>Anexo: Publicaciones.</b>	103

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

✓

## Resumen

La reactividad química ha sido uno de los tópicos más importantes en química y su estudio conlleva a una serie de trabajos especializados en el tema, de donde surgen diferentes propuestas para su estudio.

En este trabajo se presenta un modelo matemático simple para determinar la reactividad química utilizando para tal efecto los resultados obtenidos de aplicar la teoría de los orbitales moleculares. Dentro de este análisis se establecieron los porcentajes de carácter nucleofílico en orbitales moleculares ocupados y los porcentajes de carácter electrofílico en los orbitales moleculares desocupados, los cuales son los parámetros apropiados para determinar a los orbitales moleculares más importantes en la reacción química.

Es importante destacar que algunos de los resultados muestran que no solo los orbitales moleculares frontera son los responsables de la reactividad química, ya que durante la trayectoria de la reacción se observan cruzamientos de la energía de los orbitales moleculares ocupados y/o desocupados diferentes a los frontera, permitiendo explicar la reactividad química y los productos de reacción. Matemáticamente se encontró que la energía de los orbitales moleculares se comporta como una función polinomial en la trayectoria de reacción.

Finalmente se propone un modelo matemático simple para la interacción soluto-disolvente para una reacción química con base en la aproximación discreta de moléculas de disolvente.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Summary

Chemical reactivity has been one of the most important topics for chemistry research through a long time. From the results obtained in this field it is possible to find different proposals to increase its development.

Here a simple mathematical model to measure chemical reactivity considering the results obtained by applying the molecular orbital theory is presented. Moreover, the percentage of nucleophilic character in occupied molecular orbitals and the percentage of electrophilic character in unoccupied molecular orbitals were determined. The second ones are suitable indicators about to know which molecular orbitals are the most important in the chemical reaction.

It is very important to mention that some results have shown that not only the frontier molecular orbitals drive chemical reactivity, such as during the reaction path the energy levels of some occupied and/or unoccupied molecular orbitals different to the frontier were crossing. In this way it was possible to explain the reaction products and the chemical reactivity. From the mathematical way of view it was clear that the molecular orbital energy follows a polynomial function for the reaction path.

Finally, a simple mathematical model to measure the interaction solvent-solut for any chemical reaction is proposed considering an approximation of discrete solvent molecules.



# Capítulo 1. Introducción.

Actualmente, la investigación que se realiza en el área de la Química Teórica se ha orientado, entre otros, hacia la reproducción de la energía [1] y la obtención de la mejor representación geométrica de las moléculas que se encuentran bajo estudio. Esto se logra, en la mayoría de los casos, al aumentar la complejidad de los niveles de teoría y de las bases utilizada. Los resultados obtenidos a partir de esta estrategia son excelentes para sistemas pequeños, de alrededor de 10-15 átomos pesados aproximadamente, sin embargo los problemas que involucran moléculas con más de 50 átomos pesados muy difícilmente son accesibles para ésta estrategia, y ni hablar de macromoléculas como proteínas, DNA, etc.

Por ejemplo, utilizando una combinación “moderna” de “hardware/software” (una computadora personal Pentium II<sup>®</sup> 450 MHz ejecutando en Windows NT<sup>®</sup> el programa VAMP 7.5) la optimización completa a nivel semiempírico AM1 de un péptido con 203 átomos, 622 electrones en 548 orbitales se tardó 7.8 horas [2].

Es posible que estrategias de cálculo como la anterior sea la más adecuada para la representación de propiedades moleculares de sistemas grandes. Una de las teorías más utilizadas es la teoría de orbitales moleculares [3]. Desafortunadamente al correlacionar los resultados obtenidos de los cálculos con los datos experimentales de alguna propiedad molecular no son exactos y puede causar malos entendidos, principalmente cuando se trata de la predicción de la reactividad química en los mecanismos de reacción.

Por otra parte, en el periodo de 1989 a 1993 aumentó el porcentaje de uso de métodos semiempíricos del 29 a 34% en artículos publicados en revistas provenientes de la “American Chemical Society” [4]. En los últimos 6 meses (Septiembre de 2001 a Febrero de 2002) el porcentaje de uso de los métodos semiempíricos con respecto a los ab initio ha disminuido al 16.57 % [5]. A pesar de la disminución del porcentaje de publicación de artículos en donde se utilizan los métodos semiempíricos, la cantidad de artículos aumento de 150 a 414 artículos en el mismo periodo de tiempo, es decir, aún siguen estando vigentes.

La mayoría de los mecanismos de reacción explicados por la teoría de orbitales moleculares utiliza diversos modelos en donde incluye la interpretación de éstos. Es claro

que la interpretación de los orbitales moleculares es muy subjetiva, pero siempre se ha realizado con base en la resolución de la ecuación de Schrödinger del sistema (molécula) en estudio, independientemente del nivel de cálculo utilizado.

En el presente trabajo se utiliza a la teoría de los orbitales moleculares como base de cálculo de un modelo de reactividad química. Inicialmente (Capítulo 2) se realiza la revisión de los conceptos fundamentales de los mecanismos de reacción, así como de los principales modelos para el cálculo de la reactividad química, en la mayoría de estos modelos se utiliza la teoría de los orbitales moleculares frontera.

En el capítulo 3 se presenta la teoría fundamental de la química cuántica no relativista, así como las diferentes aproximaciones que se realizan en el operador Hamiltoniano y en la función de onda, y se finaliza con la revisión de algunos de los diferentes métodos semiempíricos más utilizados.

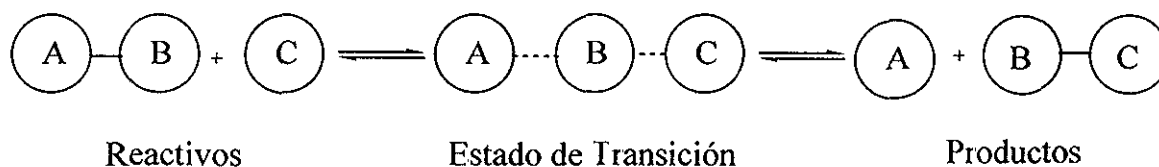
Los resultados de este trabajo se presentan en el Capítulo 4; se inicia con la propuesta para el cálculo de la reactividad química y la justificación de éste modelo por medio de dos ejemplos sencillos. Posteriormente se presentan cuatro mecanismos de reacción en donde se utiliza este modelo, y finalmente se presenta un mecanismo de reacción en donde se incluye el efecto del disolvente por medio de cálculos utilizando la aproximación de la “supermolécula”.

En el Capítulo 5 se recolectan los resultados de los mecanismos de reacción para llegar a la Conclusión General del trabajo, así como las conclusiones particulares del modelo propuesto al inicio del Capítulo 4.

## Capítulo 2. Antecedentes.

### 2.1 Mecanismos de reacción.

Una reacción química involucra la transformación de los reactivos en productos; de manera general, un mecanismo de reacción es la descripción detallada de la ruta que sigue un cambio químico, la cual se ve reflejada en el rompimiento y/o formación gradual de algunos enlaces pasando por uno o varios estados de transición, así como la formación de intermediarios y concluye con la aparición de los productos (Figura 1).



*Figura 1. Ruptura y formación de enlaces en un mecanismo de reacción.*

Los mecanismos de reacción son modelos teóricos que se proponen para explicar el cambio químico, a partir de estos modelos se crean algunas hipótesis que conllevan a una serie de consecuencias químicas que deben ser confirmadas de manera experimental. Así, cuando las diferentes hipótesis del modelo concuerdan con los resultados experimentales, estas constituyen las evidencias que apoyan al mecanismo de reacción.

La representación de los mecanismos de reacción debe de realizarse en términos de ruptura y formación de enlaces así como la cuantificación de los cambios de energía asociada a estos procesos, esperando que esta hipótesis pueda ser traducida a experimentos de cinética química que incluyen a los parámetros de activación, efecto isotópico, etc. Sin embargo, en muchas ocasiones no es posible realizar estos experimentos y, en consecuencia, el mecanismo de reacción propuesto es dejado de lado por falta de datos contundentes.

Afortunadamente, los estudios de mecanismos de reacción a través de la representación por medio de la química cuántica han sido una herramienta poderosa en la investigación de mecanismos de reacción [6], principalmente en fisicoquímica orgánica. Estos estudios se basan en la resolución de las ecuaciones de onda (dependiente o

independiente del tiempo) que describen a los sistemas estudiados (moléculas) con precisión.

Es importante recordar que el concepto de mecanismo de reacción está íntimamente ligado con el concepto de estructura. Las estructuras se describen en términos de puntos sobre la hipersuperficie de energía potencial. Cuando se habla de estructuras estables (reactivos, intermediarios y productos) en un mecanismo de reacción es necesario conectarlos a través de un camino de reacción (en inglés “*the reaction path*” o “*the pathway*”) que pasan por diferentes estados de transición sobre la hipersuperficie de energía potencial. Este camino de reacción es representado en una dimensión por la coordenada de reacción (“*the reaction coordinate*”) [7].

La representación gráfica del camino de reacción es el perfil de reacción el cual es el trazo de la energía de los reactivos, complejos activados, intermediarios de reacción y productos en función de la coordenada de reacción (Figura 2); con esta representación es posible comparar los valores obtenidos de los cálculos cuánticos para los estados estacionarios con los obtenidos de manera experimental [8].

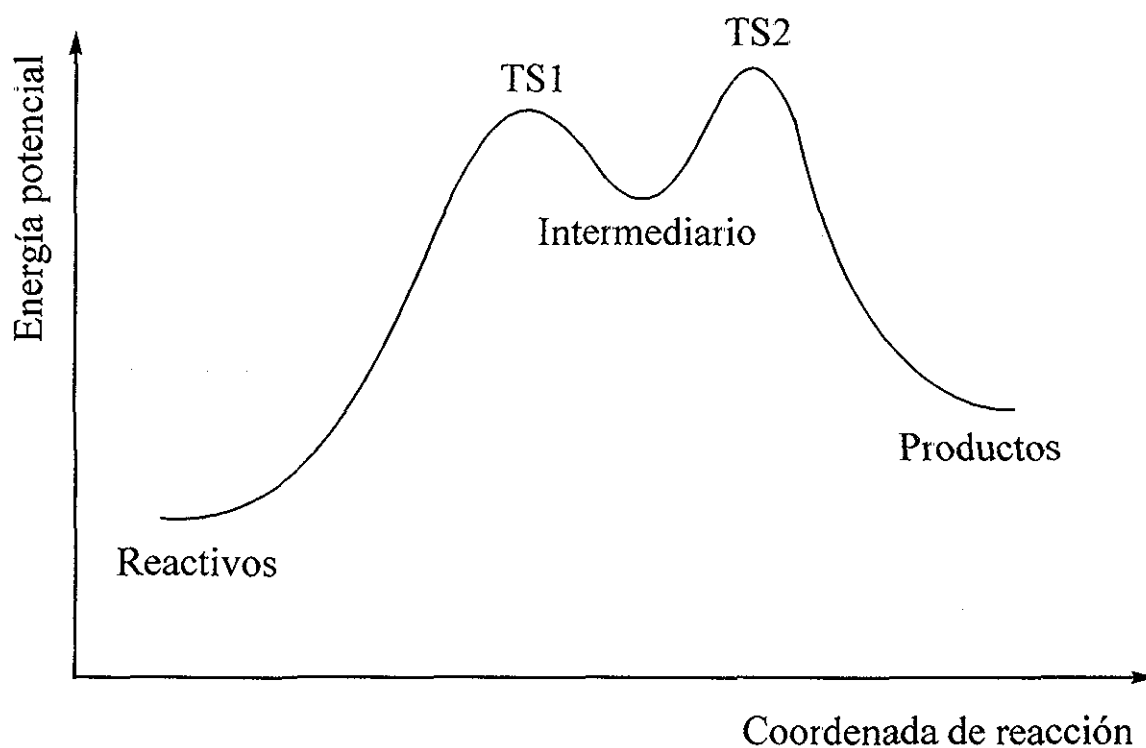


Figura 2. Representación gráfica del camino de reacción.

Algunas veces, la forma de encontrar la coordenada de reacción (o la ruta de reacción) es por medio de rutas intuitivas (“*the intuitive paths*”) en donde se escoge a un parámetro geométrico (una distancia de enlace, ángulo de enlace, la distancia entre dos centros de masa de las moléculas que reaccionan, etc.) como coordenada guía, calculando la energía en cada etapa a lo largo de esta coordenada por minimización con respecto a todas o algunas de las coordenadas internas. Estas rutas intuitivas son llamadas también rutas de mínima energía [9].

Cabe mencionar que muchas aproximaciones en los métodos teóricos han sido creadas para describir las reacciones químicas [10] así como la reactividad de las moléculas en las reacciones. Más adelante se describirán y analizarán algunos modelos.

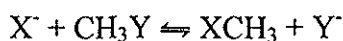
## ***2.2 Condiciones generales en el estudio de los mecanismos de reacción.***

Cuando un mecanismo de reacción no puede ser confirmado solo de manera experimental y se recurre a un tratamiento cuántico para explicarlo, el investigador debe de tomar en cuenta las aproximaciones consideradas en el desarrollo de los métodos teóricos. Por ejemplo, es necesario recordar que la teoría considera a los sistemas (moléculas) sin interacción y en fase gaseosa. Sin embargo en las diferentes aproximaciones que se toman en el desarrollo de los métodos semiempíricos se utilizan una serie de parámetros experimentales que son medidos bajo condiciones de laboratorio.

La mejor opción para este tipo de investigaciones es realizarlas de manera combinada, es decir, utilizando tanto la teoría como la experimentación.

Comúnmente al realizar un estudio teórico de un mecanismo de reacción, el investigador comete algunos errores [11]. A continuación se dan algunos ejemplos de estos:

a) Uso de modelos químicos inadecuados, es decir, cuando se toma una reacción química descrita en la literatura como modelo y se aplica a un sistema bajo estudio sin considerar las características y condiciones de reacción del sistema, por ejemplo la reacción hipotética para una sustitución tipo  $S_{N2}$ :



Cuando se analiza el mecanismo de reacción para otro grupo alquilo para las mismas condiciones de reacción no se encuentra gran diferencia en el mecanismo propuesto

debido a las semejanzas en las características de los reactivos. Sin embargo, al proponer el mismo mecanismo de reacción para otro sistema, por ejemplo para la trimetilfosfina o la fosfina, el esquema anterior no es adecuado debido al cambio en las características de los reactivos, como lo es la diferencia de basicidad entre los grupos alquilo y las fosfinas.

b) El uso de procedimientos inadecuados, es decir, no se toma en cuenta los alcances de los métodos utilizados en la descripción del mecanismo de reacción. En general a partir de un cálculo semiempírico se obtiene buenos resultados en sistemas de capa cerrada, mientras que para los sistemas de capas abiertas presentan varias deficiencias, por ejemplo las energías de formación son mucho más negativas que las experimentales. Para mejorar esta descripción es posible hacer cálculos de interacción de configuraciones.

c) Carencia de datos experimentales para comparación. Se ha observado que los valores experimentales de  $\Delta H^\circ_f$  son más negativos que los calculados (por ejemplo en la transposición de Cope [12]). Desafortunadamente, en la mayoría de los casos cuando el investigador utiliza los cálculos teóricos como métodos de descripción de un mecanismo de reacción es por falta de evidencia experimental, cayendo en un círculo vicioso. La metodología ideal es poder comparar los datos obtenidos por medio de los experimentos y los calculados por la teoría.

El principal propósito de los tratamientos semiempíricos es dar información útil a los químicos, de tal manera que se tenga un número mayor de propuestas para explicar lo que sucede en el trabajo experimental. Por ejemplo, proveer datos para una síntesis como guía para escoger la mejor alternativa entre diferentes rutas y para apoyar el descubrimiento y desarrollo de nuevos productos de síntesis.

d) Inadecuada búsqueda de la hipersuperficie de energía potencial, comúnmente este error surge cuando se supone que un mecanismo de reacción se lleva a cabo en una sola etapa sin considerar transformaciones más complejas, por lo que es necesario explorar varias posibilidades en las propuestas de los mecanismos de reacción y descartar aquellas rutas que se encuentren en los máximos de la hipersuperficie de energía potencial.

En la bibliografía hay un gran número de artículos relacionados con mecanismos de reacción estudiados teóricamente, en donde nuestro grupo de investigación ha contribuido con algunos [13-20], poniendo de manifiesto la importancia de los cálculos teóricos en la descripción de mecanismos de reacción.

## 2.3 Reactividad Química.

El concepto de reactividad química es el centro de la química, ya que dentro de una reacción química, una molécula (o una región de ella) se comporta como aceptor de electrones (molécula o región electrofílica) o como donador de electrones (molécula o región nucleofílica), es decir, en términos generales para que se lleve a cabo una reacción debe existir transferencia de electrones de una región a otra. C. K. Ingold fue uno de los primeros científicos en proponer que mientras más básico sea un reactivo, éste podría ser más nucleofílico [21]. Aunque estos dos términos no son iguales, los dos se pueden definir como la capacidad de donar electrones (uno o un par) en la interacción con un aceptor de electrones (un ácido o un electrófilo).

La formación de un nuevo enlace en un sistema que interactúa se encuentra por deslocalización electrónica [22], es decir, por lo regular la zona electrofílica y nucleofílica desaparecen y pueden cambiar de lugares en la misma molécula durante la formación del enlace (Figura 3).

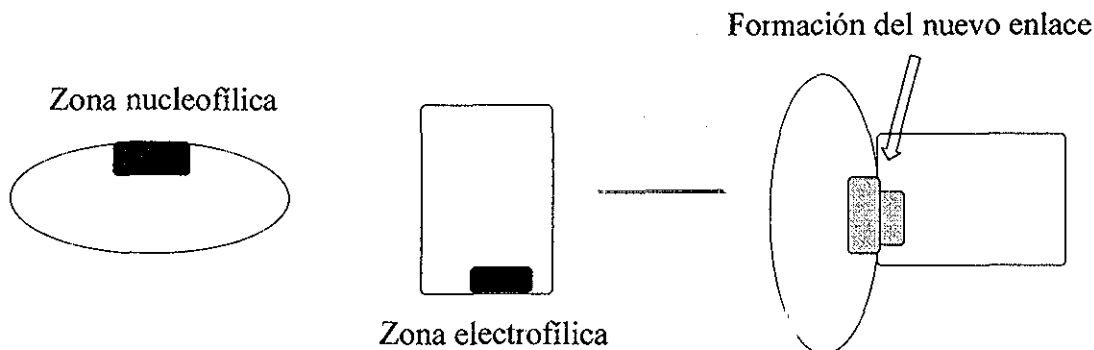


Figura 3. Interacción entre un centro nucleofílico y uno electrofílico en la formación de un nuevo enlace.

Así pues, una forma de realizar el análisis de reactividad química es a través del análisis de población electrónica. Una manera de realizar este análisis de población, es por medio del análisis de población de Mulliken, quien propone que la suma de las contribuciones de población atómicas sobre todos los orbitales moleculares debe ser igual a la población electrónica [23]. Mulliken considera a los orbitales moleculares normalizados

obtenidos por medio de la combinación lineal de orbitales atómicos y toma solo a los orbitales moleculares ocupados por N electrones (para capas cerradas N=2) dividiéndolos en subpoblaciones de la siguiente manera: cuando se encuentra en un mismo átomo las llama poblaciones atómicas netas, y cuando se encuentran poblaciones entre dos átomos las llama poblaciones de interpenetración.

Otra manera de calcular la distribución electrónica es a partir de la electronegatividad de los átomos en una molécula [24], que de acuerdo a Mulliken puede expresarse como  $-(\epsilon_{\text{HOMO}} + \epsilon_{\text{LUMO}})/2$  [25], siendo  $\epsilon_{\text{HOMO}}$  la energía del HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) y  $\epsilon_{\text{LUMO}}$  la energía del LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), estos términos provienen de la teoría de los orbitales moleculares [2], en donde una de sus aproximaciones para la construcción de la función de onda es la LCAO-MO (Linear Combination of Atomic Orbitals- Molecular Orbitals), la cual es una función apropiada para revelar el origen de los enlaces químicos [26].

La principal teoría utilizada a partir de la LCAO-MO, es la teoría de los orbitales moleculares, la cual propone que la reactividad química se encuentra en los Orbitales Moleculares Frontera, HOMO y LUMO (Figura 4). La aplicación de esta teoría esta basada en el análisis de cargas atómicas, energías monoeléctricas y coeficientes de la CLOA-OM [27], algunos autores mencionan que estos orbitales juegan un papel importante en la selectividad química [28] asociando los cuadrados de la CLOA-OM como la probabilidad de encontrar ya sea un sitio nucleofílico (dador de electrones) o electrofílico (aceptor de electrones).

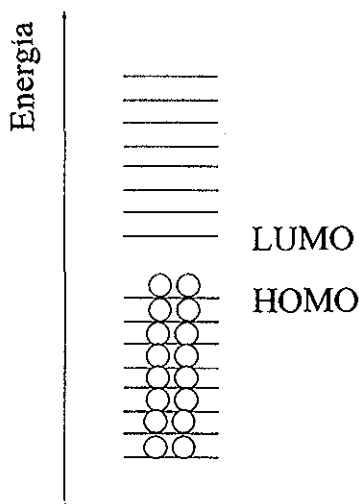


Figura 4. Localización de los Orbitales Moleculares Frontera (HOMO y LUMO)



Los valores de la energía de los orbitales frontera (ya sea la suma o la diferencia) han sido utilizados como medida de reactividad química, por ejemplo la electronegatividad, la diferencia HOMO-LUMO como medida de aromaticidad [29] así como en la clasificación de ácidos duros y blandos [30], definiendo a la dureza como un medio de la diferencia de energías del LUMO menos el HOMO [31].

Sin embargo, los principales índices para la descripción de reactividad local son las funciones de Fukui [32]. La función Fukui por definición (rigurosa) es la primera derivada de la densidad electrónica con respecto al número de electrones,  $N$ , en el sistema. Yang y Mortier [33] propusieron las funciones Fukui como una aproximación basada en la carga atómica. Este concepto está relacionado con la teoría de los orbitales moleculares frontera [34]. Existen varias formas de representar a las funciones Fukui, una de ellas es el análisis de índices de átomos en moléculas (AIM) [35]; cuando se utilizan métodos semiempíricos bajo la aproximación NDO (Neglecting Differential Overlap) [36], Komorowski propone una combinación lineal de los promedios de la electronegatividad y dureza de una serie de compuestos con el mismo sustituyente para calcular la electronegatividad local del sustituyente [37]. Para cálculos *ab initio*, Balawender introduce un análisis parecido al de Komorowski [38].

Recientemente, Balawender y Komorowski propusieron un esquema analítico para evaluar los índices de las funciones Fukui atómicos (y de orbital) por medio de diferencias finitas [39]. Desafortunadamente, los cálculos de las funciones Fukui son dependientes de la manera en que se calcula la población electrónica, trayendo como consecuencia diferentes valores al cambiar ésta propiedad electrónica [40].

A pesar de las diferentes propuestas para el cálculo de la reactividad, se ha encontrado que la teoría de los orbitales moleculares frontera falla en muchos casos [41]. Por ejemplo, el HOMO para la piridina no es el orbital de “par libre” del nitrógeno sino es un orbital  $\pi$  de la molécula, sin embargo la experimentación nos dice que la protonación ocurre en el par libre del nitrógeno. Fukui explica esto en términos de la alta energía requerida para cambiar la hibridación del carbono protonado. Esta explicación puede ser válida para moléculas aromáticas, pero no para compuestos no aromáticos; en la protonación de alquilaminas se encuentra que el sitio de protonación de acuerdo con las funciones Fukui no corresponde con el verdadero [33]. Otros autores sugieren que el

análisis de los orbitales moleculares diferentes a los orbitales frontera muestran un efecto sutil de cooperación en la reactividad principalmente cuando los sistemas en estudio son grandes [42]. Este efecto se observa en el cálculo de dos especies que van a interactuar, ya que la deslocalización electrónica de éstas moléculas estará representada por una combinación de orbitales moleculares ocupados por una parte y orbitales moleculares desocupados por otra [43]. Así que el número de orbitales moleculares relevantes para la interacción crece cuando las especies aumentan. Sin embargo se ha demostrado que la deslocalización electrónica está representada en término de algunos orbitales moleculares ocupados y desocupados [44].

Además de las fallas anteriores, la principal crítica a la teoría de los orbitales moleculares frontera fue realizada por Dewar [41], en donde menciona que la teoría de orbitales moleculares frontera surge para la interpretación de reacciones pericíclicas y cicloadiciones [45]. Sin embargo, cuando es extendida a otros fenómenos químicos es donde se involucran interacciones electrónicas entre diferentes moléculas o diferentes partes de la misma molécula y las interpretaciones no son satisfactorias.

Otro ejemplo de la mala predicción por uso de la teoría de los orbitales moleculares frontera es en la reacción de  $S_{N2}$  en  $\alpha$ -Clorocetonas, ya que predice que en vez de la sustitución del cloro se realizará la adición al carbonilo, sin embargo si se analiza el orbital molecular LUMO+1 (el siguiente orbital molecular al LUMO) se encontrara el orbital del antienlace C-Cl que permite la sustitución  $S_{N2}$  [41].

Siguiendo este tipo de análisis, hemos encontrado la participación del LUMO+1 en la reactividad química del ácido per fórmico [16, 17 entre otras] así como otros orbitales moleculares internos [15].

## ***2.4 Efecto del disolvente.***

Es bien conocido que la presencia del disolvente puede afectar considerablemente la superficie de energía potencial de un gran número de reacciones químicas, especialmente cuando involucra intermediarios o compuestos de reacción cargados eléctricamente [46].

Actualmente, hay varias formas generales (al menos 3) para la simulación del efecto del disolvente [47]: 1) el método continuo, 2) el método discreto y 3) una combinación de ambos; en el método continuo es necesario considerar un campo externo

que simula una constante física del disolvente (por lo general, la constante dieléctrica), mientras que en el método discreto es necesario colocar las moléculas del disolvente alrededor del soluto y de esta manera realizar la simulación del disolvente. Los métodos combinados toman los dos anteriores para realizar los cálculos.

Dentro de los métodos continuos, se han realizado diferentes aproximaciones para considerar a la energía de solvatación en los cálculos cuánticos [48], sin embargo no hay una tendencia definida en este tipo de cálculos.

Para el método discreto, la interacción “directa” del disolvente con el soluto permite observar las interacciones como son las atracciones y repulsiones del sistema disolvente-soluto, siendo el estudio de los orbitales moleculares una herramienta en la construcción de pequeños conglomerados [49], sin embargo el número de posibles isómeros con energía térmica accesible incrementa drásticamente con el número de unidades moleculares utilizadas.

La principal aproximación para la solvatación discreta es llamada la aproximación de la “supermolécula” [50], en la cual las moléculas de disolvente son colocadas al azar.

Los métodos semiempíricos AM1 y PM3 han sido empleados para representar las interacciones de puentes de hidrógenos de pequeños conglomerados de agua [51], solvatación de pequeñas moléculas neutras [51] y cargadas [52].

Utilizando este tipo de estrategia se han obtenido varios éxitos, por ejemplo la estabilidad del zwitterion de la glicina [53] en donde se encuentra que con 2 moléculas de disolvente (agua) es posible estabilizar esta especie. Por otra parte H. S. Rzepa y M. Yi [54] proponen un límite en la diferencia de la energía de solvatación cuando se adiciona más moléculas de agua, siendo este límite 20 moléculas de disolvente.

Por otra parte, M. Coll y colaboradores [55] en un sistema  $\beta$ -lactama logran la estabilización al adicionar una molécula de agua que es introducida como efecto del disolvente.

De manera general, la energía de solvatación es calculada por medio de la diferencia de la energía de la “supermolécula” menos la suma de la energía del soluto en fase gaseosa y la energía del conglomerado del disolvente.

# Capítulo 3. Conceptos generales de teoría.

## 3.1 Mecánica Cuántica.

El movimiento de las partículas microscópicas, como los electrones y los núcleos en átomos y/o moléculas, es estudiado por la mecánica cuántica. Al aplicar la mecánica cuántica a problemas en química se conoce como química cuántica.

La principal aplicación es la descripción (y predicción) del estado de un átomo y/o molécula (sistemas), la cual se establece por medio de una función que depende de las coordenadas de las partículas y del tiempo. Esta función, llamada función de estado o función de onda, contiene toda la información que puede ser determinada para el sistema.

Para poder obtener esta información a partir de la función de onda, es necesario tener un operador Hermitiano lineal [56]. Para el cálculo de la energía del sistema, el operador que se utiliza es el Hamiltoniano,  $\hat{H}$ , el cual es un operador de energía cinética,  $\hat{K}$ , y de energía potencial,  $\hat{V}$ . Reunidos estos dos elementos se obtiene la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo:

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t)}{\partial t} = \hat{H} \Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t) \quad 1$$

Una forma de resolver ésta ecuación es haciendo una separación de variables, asumiendo que el Hamiltoniano es independiente del tiempo, es posible tener estados con energía definida E; por lo que los estados de la función onda satisface:

$$\begin{aligned} \hat{H} \Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t) &= E \Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t) \\ -\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t)}{\partial t} &= E \Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t) \end{aligned} \quad 2$$

Para cumplir con las ecuaciones anteriores es necesario que la función de onda sea el producto de dos funciones, una que dependa exclusivamente del tiempo y la segunda que dependa de las coordenadas de las partículas, así que

$$\Psi(x_1, x_2, x_3, \dots, t) = \chi(t) \psi(x_1, x_2, x_3, \dots) \quad 3$$

La función  $\psi(x_1, x_2, x_3, \dots)$  satisface la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

$$\hat{H} \psi(x_1, x_2, x_3, \dots) = E \psi(x_1, x_2, x_3, \dots) \quad 4$$

Sí  $\psi(x_1, x_2, x_3, \dots)$  es una función de onda normalizada, la energía promedio o energía esperada se calcula como:

$$\langle E \rangle = \int \psi^* \hat{H} \psi d\tau \quad 5$$

Una vez establecida la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, es necesario resolverla.

### 3.2 Aproximación de Born-Oppenheimer.

Las moléculas son sistemas microscópicos que están formadas por n-electrones y N-núcleos. El Hamiltoniano para un sistema con interacciones tipo Coulombico es:

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 - \sum_\alpha \frac{\hbar^2}{2M_\alpha} \nabla_\alpha^2 + \sum_{\alpha < \beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha e^2}{r_{\alpha i}} + \sum_{i < j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad 6$$

en donde los subíndices  $i, j$  representan a los electrones; Los subíndices  $\alpha$  y  $\beta$  a los núcleos;

$\hbar = \frac{h}{2\pi}$ ;  $m_i$  es la masa del electrón;  $M_\alpha$  es la masa de los núcleos;  $\nabla^2$  es el operador

Laplaciano;  $e$  es la carga del electrón;  $Z_\alpha$  y  $Z_\beta$  son los números atómicos de los núcleos y  $r$  es la distancia entre las diferentes partículas.

La esencia de la aproximación de Born-Oppenheimer [57] es la separación de los movimientos nucleares y electrónicos basado en la gran diferencia, de cientos o miles de veces, de las masas de los núcleos y de los electrones, por lo cual los primeros se encuentran en un estado “estacionario” con respecto a los segundos. Así que el Hamiltoniano anterior se puede separar en un operador de energía cinética nuclear  $\hat{T}_N(r_\alpha)$  y un operador Hamiltoniano electrónico  $\hat{H}_e(r_i, r_\alpha)$ :

$$\hat{T}_N(r_\alpha) = -\sum_\alpha \frac{\hbar^2}{2M_\alpha} \nabla_\alpha^2 \quad 7a$$

$$\hat{H}_e(r_i, r_\alpha) = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + \sum_{\alpha < \beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha e^2}{r_{\alpha i}} + \sum_{i < j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad 7b$$

Es necesario, además, que la función de onda que depende de las coordenadas de los núcleos y los electrones se puede separar en una función de onda electrónica  $\psi_e(Q_\alpha, q_i)$  y una función de onda nuclear  $\psi_N(Q_\alpha)$

$$\psi(x_1, x_2, x_3, \dots) = \psi_e(Q_\alpha, q_i) \psi_N(Q_\alpha) \quad 8$$

desde un punto de vista clásico, la velocidad de los núcleos es tan pequeña en comparación con la velocidad de los electrones que la función de onda electrónica es relativamente insensible a los cambios de la posición y momento nuclear, siendo capaz de ajustarse de manera cuasiestática al movimiento nuclear. Sustituyendo las ecuaciones 7a, 7b y 8 en la ecuación 4 se obtiene:

$$[\hat{T}_N(r_\alpha) + \hat{H}_e(r_i, r_\alpha)] \psi_e(Q_\alpha, q_i) \psi_N(Q_\alpha) = E \psi_e(Q_\alpha, q_i) \psi_N(Q_\alpha) \quad 9$$

Al desarrollar esta ecuación se obtiene:

$$\hat{H}_e(r_i, r_\alpha) \psi_e(Q_\alpha, q_i) = E(r_\alpha) \psi_e(Q_\alpha, q_i) \quad 10$$

y

$$[\hat{T}_N(r_\alpha) + E(r_\alpha)] \psi_N(Q_\alpha) = E \psi_N(Q_\alpha) \quad 11a$$

o

$$\hat{H}_N \psi_N(Q_\alpha) = E \psi_N(Q_\alpha) \quad 11b$$

Las ecuaciones 10 y 11a (u 11b) representan las ecuaciones de Schrödinger electrónica y nuclear respectivamente;  $E(r_\alpha)$  es la energía electrónica de la ecuación 10 y es la energía potencial (o potencial efectivo) para el movimiento nuclear en la ecuación 11a;  $E$  es la energía total del sistema.

### ***3.3 Cálculo de la energía esperada del sistema.***

Una vez encontrada la ecuación de Schrödinger electrónica, únicamente falta resolverla, es necesario establecer la función de onda molecular multielectrónica, la cual estará construida de un conjunto de orbitales moleculares que tienen las siguientes características.

- 1) El orbital molecular es la función propia de un Hamiltoniano monoeléctrico, es decir, el orbital molecular es una función de onda que depende de las coordenadas de un sólo electrón.
- 2) Un orbital molecular puede extenderse sobre cualquier número de átomos en la molécula. Esto significa que el electrón en el orbital molecular es no localizable pero presenta zonas en la molécula que tiene densidad de probabilidad baja (que tiende a cero).

- 3) No más de 2 electrones ocupan un orbital molecular, si existen 2 electrones en el orbital molecular, éstos deben tener espín opuesto.
- 4) El orbital molecular multiplicado por la función de espín ( $\alpha$  o  $\beta$ ) produce un orbital molecular de espín.

Estas condiciones se utilizan para poder resolver las ecuaciones de Hartree-Fock; para facilitar la resolución de las ecuaciones de Hartree-Fock se postula que el orbital molecular se expresa como una Combinación Lineal de Orbitales Atómicos, esto es conocido como el método de Roothaan [2].

La función de onda para un sistema de capa cerrada con N electrones puede ser representada por un determinante de Slater simple.

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_2(1) & \dots & \psi_{N-1}(1) & \psi_N(1) \\ \psi_1(2) & \psi_2(2) & \dots & \psi_{N-1}(2) & \psi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots \\ \psi_1(N) & \psi_2(N) & \dots & \psi_{N-1}(N) & \psi_N(N) \end{vmatrix} \quad 12$$

Este determinante satisface la antisimetría requerida para un sistema polieletrónico.

Teniendo el Hamiltoniano electrónico (ecuación 7b) y el determinante de Slater (ecuación 12) es posible calcular la energía del sistema.

$$E = \langle \Psi | \hat{H}_e | \Psi \rangle \quad 13$$

Si

$$\hat{H}_{el} = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{i\alpha} \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} \text{ y } \hat{V}_{NN} = \sum_{\alpha<\beta} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} \quad 14$$

La ecuación 13 se transforma

$$E = \langle \Psi | \hat{H}_{el} + \hat{V}_{NN} | \Psi \rangle = \langle \Psi | \hat{H}_{el} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \hat{V}_{NN} | \Psi \rangle \quad 15$$

el segundo término de la ecuación 15 se transforma a

$$\langle \Psi | \hat{V}_{NN} | \Psi \rangle = \hat{V}_{NN} \langle \Psi | \Psi \rangle = \hat{V}_{NN} \quad 16$$

debido a que  $\hat{V}_{NN}$  no involucra coordenadas electrónicas y que el determinante de Slater se encuentra normalizado.

El primer término quedaría como:

$$\begin{aligned} \langle \Psi | -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} - \sum_{i\alpha} \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} | \Psi \rangle = \\ \langle \Psi | -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 - \sum_{i\alpha} \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} | \Psi \rangle + \langle \Psi | \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} | \Psi \rangle \end{aligned} \quad 17$$

El primer término de la ecuación 17 quedaría como:

$$\langle \Psi | -\sum_i \left[ \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} \right] | \Psi \rangle \equiv \langle \Psi | \sum_i \hat{H}_i | \Psi \rangle \quad 18$$

el cual es el Hamiltoniano para el i-ésimo electrón en un sistema con  $\alpha$ -núcleos.

Así que la ecuación 15 se transforma a:

$$E = \langle \Psi | \sum_i \hat{H}_i | \Psi \rangle + \langle \Psi | \sum_{i<j} \sum_j \frac{e^2}{r_{ij}} | \Psi \rangle + \hat{V}_{NN} \quad 19$$

minimizando la energía utilizando el principio variacional para encontrar el mejor orbital, la energía es obtenida de la solución de Hartree-Fock.

$$F(1)\psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad 20$$

en donde

$$F(1) = H_0 + \sum_k [2J_k(1) - K_k(1)] \quad 21$$

y  $H_0 = -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}}$  siendo  $J_k$  y  $K_k$  los operadores Coulombico y de Intercambio

respectivamente, los cuales están definidos como

$$J_k(1)\psi_i(1) = \left[ \int \psi_k^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \psi_k(2) d\tau_2 \right] \psi_i(1) \quad 22a$$

$$K_k(1)\psi_i(1) = \left[ \int \psi_k^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right] \psi_k(1) \quad 22b$$

La energía total del sistema es

$$E = 2 \sum_i^{n/2} H_i + \sum_i^{n/2} \sum_k^{n/2} [2J_{ik} - K_{ik}] \quad 23$$

en donde

$$H_i = \langle \psi_i(1) | H_0 | \psi_i(1) \rangle \quad 24a$$



$$J_{ik} = \langle \psi_i(1)\psi_k(2) | \frac{e^2}{r_{12}} | \psi_i(1)\psi_k(2) \rangle \quad 24b$$

$$K_{ik} = \langle \psi_i(1)\psi_k(2) | \frac{e^2}{r_{12}} | \psi_k(1)\psi_i(2) \rangle \quad 24c$$

Introduciendo el método de Roothaan.

$$\psi_i = \sum_{\mu} c_{\mu} \phi_{\mu} \quad 25$$

en donde  $\phi_{\mu}$  es un orbital atómico, que constituye el conjunto base. El  $\phi_{\mu}$  no es necesariamente ortogonal, por lo que se define la integral de interpenetración.

$$S_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu} | \phi_{\nu} \rangle = \int \phi_{\mu}^*(1)\phi_{\nu}(1) d\tau_1 \quad 26$$

Por otra parte, el orbital molecular debe satisfacer la condición de ortogonalidad.

$$\langle \psi_i | \psi_j \rangle = \delta_{ij} \quad 27$$

Sustituyendo la CLOA

$$\begin{aligned} \left\langle \sum_{\mu} c_{\mu} \phi_{\mu} \left| \sum_{\nu} c_{\nu} \phi_{\nu} \right. \right\rangle &= \sum_{\mu} \sum_{\nu} \langle c_{\mu} \phi_{\mu} | c_{\nu} \phi_{\nu} \rangle = \\ \sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu}^* c_{\nu} \langle \phi_{\mu} | \phi_{\nu} \rangle &= \sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu}^* c_{\nu} S_{\mu\nu} = \delta_{ij} \end{aligned} \quad 28$$

La densidad de carga en el punto  $r$  está definida por

$$\rho(r) = 2 \sum_i^{OMO} \psi_i^*(r) \psi_i(r) \quad 29$$

El factor 2 aparece porque cada orbital molecular se encuentra doblemente ocupado, sustituyendo la CLOA se obtiene.

$$\rho(r) = 2 \sum_i^{OMO} \sum_{\mu} \sum_{\nu} c_{\mu}^* c_{\nu} \phi_{\mu}^*(r) \phi_{\nu}(r) \quad 30$$

Definiendo la matriz de densidad como

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i^{OMO} c_{\mu}^* c_{\nu} \quad 31$$

Sustituyendo 31 en 30

$$\rho(r) = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \phi_{\mu}^*(r) \phi_{\nu}(r) \quad 32$$

Si tenemos N orbitales moleculares ocupados, para una capa cerrada se tendrían 2N electrones, este es el resultado al integrar la densidad de carga sobre todo el espacio.

$$\int \rho(r) dr = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} \int \phi_{\mu}^*(r) \phi_{\nu}(r) dr = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} = 2N \quad 33$$

Sustituyendo la CLOA en la ecuación 20 (Ecuación de Hartree-Fock) se obtiene:

$$F(1)\psi_i(1) = \sum_{\nu} H_0(1)c_{\nu}\phi_{\nu}(1) + \sum_k \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} \sum_{\nu} c_{\lambda k}^* c_{\sigma k} c_{\nu k} \left\{ 2 \left[ \int \phi_{\lambda}^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \phi_{\sigma}(2) d\tau \right] \phi_{\nu}(1) \right. \\ \left. - \left[ \int \phi_{\lambda}^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \phi_{\nu}(2) d\tau \right] \phi_{\sigma}(1) \right\} = \sum_{\nu} \epsilon_i c_{\nu} \phi_{\nu}(1) \quad 34$$

La ecuación 34 es la ecuación de Hartree-Fock obtenida de la CLOA. Introduciendo la siguiente notación.

$$\langle \phi_{\mu}(1)\phi_{\lambda}(2) | \frac{e^2}{r_{12}} | \phi_{\nu}(1)\phi_{\sigma}(2) \rangle \equiv \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle \quad 35$$

Se coloca el mismo electrón [ $\phi_{\mu}(1)$  y  $\phi_{\nu}(1)$  o  $\phi_{\lambda}(2)$  y  $\phi_{\sigma}(2)$ ] del mismo lado del bracket. Esto implica:

$$\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle = \lambda\sigma | \mu\nu \rangle ; \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle = \langle \nu\mu | \sigma\lambda \rangle \quad 36$$

Multiplicando por  $\phi_{\mu}^*$  e integrando la ecuación 34 sobre las coordenadas del electrón (1) se obtiene

$$\sum_{\nu} c_{\nu} H_{\mu\nu} + \sum_k \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} \sum_{\nu} c_{\lambda k}^* c_{\sigma k} c_{\nu k} [2 \langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \langle \mu\sigma | \lambda\nu \rangle] = \sum_{\nu} \epsilon_i c_{\nu} S_{\mu\nu} \quad 37$$

en donde  $H_{\mu\nu} = \langle \phi_{\mu}(1) | H_0(1) | \phi_{\nu}(1) \rangle$

Sustituyendo la matriz de densidad  $P_{\lambda\sigma}$  en la ecuación 37 se obtiene

$$\sum_{\nu} c_{\nu} H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} \sum_{\nu} P_{\lambda\sigma} c_{\nu} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\sigma | \lambda\nu \rangle] = \sum_{\nu} \epsilon_i c_{\nu} S_{\mu\nu} \quad 38$$

Definiendo

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\sigma | \lambda\nu \rangle] \quad 39$$

Se obtiene la ecuación de Hartree-Fock de forma compacta

$$\sum_{\nu} (F_{\mu\nu} - \epsilon_i S_{\mu\nu}) c_{\nu} = 0 \quad 40$$

Este conjunto de ecuaciones homogéneas tiene soluciones no triviales cuando

$$\det|F_{\mu\nu} - \varepsilon_i S_{\mu\nu}| = 0 \quad 41$$

Finalmente la energía (ecuación 23) se puede expresar como

$$\begin{aligned} E &= \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\sigma | \lambda\nu \rangle] = \\ &= \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) \end{aligned} \quad 42$$

### 3.4 Funciones base.

La expresión analítica de la función de onda es obtenida de resolver la ecuación de Schrödinger para un sistema determinado.

Una de las principales aproximaciones a la función de onda es la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos para producir el Orbital Molecular (CLOA-OM), que en términos matemáticos se expresa como

$$\psi = c_1 \chi_1 + c_2 \chi_2 + \dots + c_n \chi_n = \sum_i^n c_i \chi_i \quad 43$$

donde  $c_1, c_2, \dots, c_n$  son los coeficientes de la combinación lineal y  $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$  son los orbitales atómicos.

Desgraciadamente el tratamiento matemático al utilizar la CLOA es muy general y cualquier conjunto de funciones definidas apropiadamente puede ser utilizado por una expansión de las bases. Las funciones más utilizadas son las funciones hidrogenóides, las funciones tipo Slater y las funciones Gaussianas.

Las funciones hidrogenóides están divididas en una parte angular (que depende de  $\theta$  y  $\phi$ ) y una parte radial (que depende de  $r$ ), de manera general la función hidrogenóide se puede expresar como:

$$\chi(r, \theta, \phi) = A(Z) \left[ \frac{Z}{a_0} \right]^2 \exp\left(-\frac{Zr}{na_0}\right) Y(\theta, \phi) \quad 44$$

en donde  $A(Z)$  es una función que depende de la carga nuclear  $Z$ ,  $a_0$  es el radio de Bohr (52.946 pm),  $r$  es la distancia radial,  $n$  es el número cuántico principal y  $Y(\theta, \phi)$  es el armónico esférico de la función. Desafortunadamente, estos orbitales atómicos son solución exclusiva para los átomos hidrogenóides por lo que no consideran el efecto de

apantallamiento para los electrones en orbitales superiores al 1s, ya que conforme aumenta la distancia  $r$  la carga nuclear efectiva disminuye por el efecto de los electrones internos, por lo que J. C. Slater [58] propone la siguiente expresión para los orbitales atómicos:

$$\chi(r, \theta, \phi) = \left[ N r^{n'-1} \left( \exp\left(-\frac{Z' r}{n}\right) \right) \right] [Y(\theta, \phi)] \quad 45$$

donde  $N$  es un factor de normalización,  $n'$  es el número cuántico principal efectivo,  $Z'$  es la carga nuclear efectiva y  $Y(\theta, \phi)$  es la parte angular o también conocido como el armónico esférico. La función 45, con correcciones tipo Gaussianas, es utilizada en la mayoría de los métodos semiempíricos.

Las funciones Gaussianas son funciones que dependen de las coordenadas  $x$ ,  $y$  y  $z$  y presentan el factor  $\exp(-\alpha r^2)$  donde  $\alpha$  es una constante que determina el tamaño de la extensión radial, la forma general de estas funciones centrada en el átomo  $a$  es:

$$g_{ijk}(\alpha, r) = N x_a^i y_a^j z_a^k \exp(-\alpha r^2) [Y(\theta, \phi)] \quad 46$$

siendo  $N$  la constante de normalización,  $i$ ,  $j$  y  $k$  son números enteros no negativos. Cuando  $i+j+k=0$  la función Gaussiana es llamada función Gaussiana tipo  $s$ ; cuando  $i+j+k=1$  se tienen las Gaussianas tipo  $p$ ; Cuando  $i+j+k=2$  se tienen las Gaussianas tipo  $d$ , de éstas últimas existen 6 funciones diferentes que para representar a los orbitales  $d$  se deben obtener 5 combinaciones lineales. Las funciones Gaussianas fueron introducidas a los cálculos de orbitales moleculares por Boys [59].

Las funciones Gaussianas son menos satisfactorias que las funciones tipo Slater como representación del orbital atómico, sin embargo éstas pueden ser evaluadas de manera explícita sin recursos de integración numérica.

La combinación lineal de funciones Gaussianas pueden ser utilizadas como funciones base para el orbital atómico  $\chi_\mu$ :

$$\chi_\mu = \sum_s d_{\mu s} g_s \quad 47$$

en donde  $g_s$  son las funciones Gaussiana centrada en el mismo átomo y tiene los mismos valores para  $i$ ,  $j$  y  $k$  pero con diferentes  $\alpha$ . La  $\chi_\mu$  es la función Gaussiana contraída, mientras que las  $g_s$  se les llaman Gaussianas primitivas.

Una función difusa será una función primitiva que presenta el exponente orbital  $\alpha$  más pequeña cuando se calcula el conjunto primitivo.

La selección de las funciones base que se utilizan en el cálculo es la parte más importante dentro del modelo computacional [60]. Usualmente, las funciones base son obtenidas por la minimización de la energía total de un átomo neutro con respecto a los exponentes atómicos [61].

En los cálculos *ab initio*, las funciones bases mínimas utilizadas son de la serie STO-KG [62]. Estas funciones base consiste en una expansión de orbitales atómicos tipo Slater en términos de  $K$  funciones Gaussianas.

$$\chi_{nl}(\xi = 1, r) = \sum_{k=1}^K d_{nl,k} g_l(\alpha_{n,k}, r) \quad 48$$

en donde  $n$  y  $l$  definen el número cuántico principal y número cuántico angular respectivamente. Los valores de los exponentes gaussianos,  $\alpha$ , y los coeficientes,  $d$ , son determinados por minimización de los errores al compararlos con las funciones Slater. En esta serie de funciones base, los cálculos realizados con la base STO-3G son los que reproducen mejor la geometría y propiedades electrónicas.

Otro tipo de funciones utilizadas en los cálculos *ab initio* son las funciones bases de tipo  $K-K'K''G^*$ . Esta nomenclatura significa que la función base para los orbitales atómicos internos esta compuesta con  $K$  funciones Gaussianas primitivas.

$$\chi_{nl}(r) = \sum_{k=1}^K d_{nl,k} g_l(\alpha_{n,k}, r) \quad 49$$

Mientras que para los orbitales atómicos de valencia están compuestos por  $K'$  y  $K''$  funciones primitivas contraídas y difusas respectivamente.

$$\chi_{nl}(r) = \sum_{k=1}^K d'_{nl,k} g_l(\alpha'_{n,k}, r) \quad 50$$

$$\chi_{nl}(r) = \sum_{k=1}^K d''_{nl,k} g_l(\alpha''_{n,k}, r) \quad 51$$

Cuando en un átomo se incorporan funciones con mayor número cuántico angular del que necesita es el estado basal electrónico se le llama conjunto base polarizado; con esta combinación se logra desplazar la carga electrónica fuera del centro nuclear, es decir se logra la polarización de la carga.

En el caso de las funciones Gaussianas, el asterisco (\*) significa que la función se encuentra polarizada para los elementos diferentes a hidrógenos es decir se adicionan las

seis funciones “d” para polarizar a los orbitales “p”. En caso de que se presenten dos asteriscos, la función base también polariza a los hidrógenos.

En este trabajo se utilizaran las funciones base STO-3G [62], 3-21G(\*) [63] y en algunos casos 6-31G\* [64]

### 3.5 Método computacional.

Un cálculo típico de orbitales moleculares a partir de las ecuaciones de Hartree-Fock en términos de la CLOA (ecuación 42) requiere las siguientes etapas:

- 1) Especificar el conjunto base, en los cálculos semiempíricos se utilizan los orbitales tipo Slater.
- 2) Se calcula la integral de interpenetración

$$S_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}(1)\phi_{\nu}(1)d\tau_1$$

- 3) Se calcula la matriz del core:

$$H_{\mu\nu} = \int \phi_{\mu}(1)H_0(1)\phi_{\nu}(1)d\tau_1$$

- 4) Se calcula la integral bielectrónica

$$\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$$

- 5) Se calcula los Eigenvectores de  $H_{\mu\nu}$
- 6) Se asignan pares de electrones a los orbitales moleculares
- 7) Se calcula la matriz de densidad

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_{i=1}^{OMO} c_{\mu i}^* c_{\nu i}$$

- 8) Se calcula la energía electrónica total

$$E = \sum_{\mu} \sum_{\nu} P_{\mu\nu} H_{\mu\nu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu} \sum_{\nu} \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\mu\nu} P_{\lambda\sigma} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle]$$

- 9) Se calcula el hamiltoniano de Fock

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - \frac{1}{2} \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle]$$

- 10) Se calculan los Eigenvectores de  $F_{\mu\nu}$

- 11) Continuar hasta que la energía sea constante.

### 3.6 Aproximación propuesta por Pople.

El gran número de integrales que deben ser evaluadas al resolver la ecuación de Schrödinger por medio del tratamiento de Roothaan del campo autoconsistente es un gran problema de tiempo de computo. Pople [36] introdujo una simplificación a este tratamiento que es conocido como el método Pople o aproximación de Pople.

Pople resuelve el problema de integrales de tres o cuatro centros en el tratamiento de Roothaan al ignorar algunos términos; matemáticamente, el método de Pople asume que los orbitales atómicos  $\phi_\mu$  no son interpenetrados en el espacio, es decir, si  $\phi_\mu$  y  $\phi_\nu$  son dos diferentes orbitales atómicos se tiene:

$$\int \phi_\mu \phi_\nu d\tau = 0 \quad 52$$

Con esta suposición, las integrales  $\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle$  se resuelven si  $\mu=\nu$  y  $\lambda=\sigma$ , obteniéndose integrales bicéntricas que son mucho más fáciles de evaluar que las que involucran tres o cuatro centros.

Esta aproximación (ecuación 52) es conocida como NDO (Neglecting Differential Overlap).

Los métodos de Pople [65] postulan tres situaciones: 1) que los electrones de valencia se mueven sobre el núcleo y los electrones de las capas internas (core), 2) que los orbitales moleculares pueden ser aproximados por una CLOA y 3) desprecia las integrales de interpenetración y las de tres o cuatro centros. Define a las integrales monoeléctricas de resonancia ( $\beta_{ij}$ ) las toma como:

$$\beta_{\mu\nu} = \beta_0 S_{\mu\nu} \quad 53$$

donde  $\beta_0$  es una constante relacionada al tipo de enlace involucrado.

### 3.7 Métodos semiempíricos.

A continuación se presentan algunos de los métodos semiempíricos que se basan en las aproximaciones que propuso Pople y posteriormente Dewar.

#### 3.7.1 Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO) [66]

En este método se ignoran algunas integrales de las usadas en tratamientos *ab initio* como medida de simplificación de cálculo, por ejemplo, algunas integrales

bielectrónicas monocéntricas fueron derivadas de datos experimentales (por ejemplo los potenciales de ionización asociados al nivel energético del orbital atómico que se utiliza).

Las aproximaciones usadas son:

1. Todas las integrales de interpenetración que involucren diferentes orbitales atómicos son iguales a cero. Esto reduce la ecuación secular de:

$$|F_{\mu\nu} - E_{\mu} S_{\mu\nu}| = 0 \quad 54$$

a

$$|F_{\mu\nu} - E_{\nu}| = 0 \quad 55$$

2. Todas las nubes de carga de diferentes orbitales atómicos,  $\phi_{\nu}$ , son ignoradas. Esto elimina más integrales multicéntricas bielectrónicas.

3. Todas las integrales bicéntricas bielectrónicas entre pares de átomos son iguales.

4. Todas las integrales electrón-core por par de átomos son iguales.

5. Las integrales de resonancia son proporcionales a la integral de interpenetración:

$$H_{\mu\nu} = \beta_{AB} S_{\mu\nu} \quad 56$$

$\beta_{AB}$  es un parámetro que depende de la naturaleza de los átomos  $A$  y  $B$ , esto reduce las ecuaciones de Fock completando las de Roothaan:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} [\langle \mu\nu | \lambda\sigma \rangle - 0.5 \langle \mu\lambda | \nu\sigma \rangle] \quad 57$$

CNDO significó un gran avance sobre los otros métodos, como la teoría de Hückel [67] la técnica Omega [68] y el método PPP [69], sin embargo se encontraron varias dificultades técnicas, por ejemplo, en algunas ocasiones la minimización de la energía por autoconsistencia fallaba provocando datos erróneos. Posteriormente se creó CNDO/2, que su diferencia principal con CNDO es que en dos átomos neutros separados por una distancia de varios angstroms se encuentran quietos por su atracción mutua.

### 3.7.2 Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO) [70]

En INDO, en contraste con CNDO, las integrales monocéntricas bielectrónicas son iguales. Los elementos diagonales de la matriz de Fock son:



$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu} + \sum_{\lambda}^A [P_{\lambda\lambda} \langle \mu\mu | \lambda\lambda \rangle - P_{\lambda\lambda}^{\alpha} \langle \mu\lambda | \mu\lambda \rangle] \quad 58$$

donde  $P^{\alpha}$  es el elemento de la matriz de densidad compuesta de orbitales con espín  $\alpha$ . También presenta a las integrales de resonancia como función del porcentaje de  $\beta$  de las contribuciones a dos orbitales atómicos:

$$F_{\mu\nu}^{\alpha} = \frac{1}{2} (\beta_{\mu} + \beta_{\nu}) S_{\mu\nu} - P_{\mu\nu}^{\alpha} \langle \mu\mu | \nu\nu \rangle \quad 59$$

### 3.7.3 Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO). [71]

Los métodos anteriores no reproducen las repulsiones entre los pares de electrones libres, por lo que surge el método NNDO, que considera todas las interacciones excepto aquellas que provienen de interpenetraciones diferenciales de dos átomos. En NDDO todas las integrales bielectrónicas bicéntrica involucran intercambios en la nube de pares de orbitales.

Los tres métodos anteriores fueron propuestos por Pople y colaboradores y su principal objetivo era el de reproducir los resultados obtenidos por cálculos a primeros principios con menor tiempo de cálculo empleado.

Los resultados obtenidos por los métodos CNDO e INDO fueron bastante buenos para distancias de enlaces y ángulos, un poco erráticos en momentos dipolares y pobres en energías de disociación.

Para NDDO surgieron muchos intentos para parametrizar el método, estos resultados fueron inapropiados.

Dewar y colaboradores se interesaron en que los métodos semiempíricos reprodujeran los resultados obtenidos en el laboratorio y retomaron las teorías INDO y NDDO para lograr sus objetivos.

### 3.7.4 Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap (MINDO) [72]

MINDO/3 es el resultado final de una serie de modificaciones a la teoría INDO, siendo la diferencia más importante el origen de los parámetros, por ejemplo, en vez de usar datos de espectros atómicos se define  $U_{ll}$ , integral bielectrónica ajustable. La forma básica de la matriz de Fock para MINDO/3 es:

$$F_{ll} = U_{ll} - \sum_{A \neq B} Z_B \gamma_{AB} + \sum_k^A \left( P_{kk} G_{kl} - \frac{1}{2} P_{lk} H_{lk} \right) + \sum_{B \neq A} P_{BB} \gamma_{AB} \quad 60$$

y

$$F_{lk} = \beta_{ab} S_{lk} - \frac{1}{2} P_{lk} \gamma_{AB} \quad 61$$

siendo  $G_{kl}$  la integral monocéntrica bielectrónica del tipo  $\langle kk, ll \rangle$ , es decir, la integral de repulsión coulombica y  $H_{kl}$  la correspondiente integral de intercambio  $\langle kl, kl \rangle$ . Cuando  $k=l$ , se tiene que  $G_{kl}=H_{kl}$ .  $\gamma_{AB}$  son las integrales de repulsión bicéntricas.

Las integrales core-core son funciones de la integral de repulsión electrón-electrón, teniendo la forma de:

$$E_{AB} = (1-a) Z_A Z_B \gamma_{AB} + \left( \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right) \quad 62$$

siendo  $a=a(R_{AB}, \alpha_{AB})$ :

$$a = \alpha_{AB} \exp(-R_{AB}) \quad 63$$

### 6.7.5 Modified Neglect of Diatomic Overlap (MNDO) [73]

MINDO/3 no pudo representar las interacciones par libre-par libre (al igual que INDO), por lo cual es ineficiente para moléculas que las contengan. Dewar y Thiel rectificaron este problema, ahora desarrollando y parametrizando un nuevo método basado en la teoría NDDO, creando MNDO.

La matriz de Fock para MNDO es:

1. Los términos en la diagonal es

$$F_{ll} = U_{ll} - \sum_{B \neq A} Z_B \langle ll, ss \rangle + \sum_k^A P_{kk} \left[ \langle ll, kk \rangle - \frac{1}{2} \langle lk, lk \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle ll, \lambda\sigma \rangle \quad 64$$

2. Los términos fuera de la diagonal es:

$$F_{lk} = \sum_{B \neq A} Z_A \langle lk, ss \rangle + \sum_k^A P_{lk} \left[ 3 \langle lk, lk \rangle - \langle ll, kk \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} P_{\lambda\sigma} \langle lk, \lambda\sigma \rangle \quad 65$$

3. Los términos de los orbitales sobre diferentes átomos:

$$F_{lk} = \frac{1}{2} (B_l + B_k) S_{lk} - \frac{1}{2} \sum_{\lambda}^A \sum_{\sigma}^B P_{lk} \langle l\lambda, k\sigma \rangle \quad 66$$

Los parámetros utilizados en MNDO fueron obtenidos usando datos experimentales de 34 compuestos. Estos fueron optimizados y se observó que reproducían los calores de formación, el momento dipolar, el potencial de ionización y la geometría molecular. El mayor problema que presenta MNDO es no predecir los puentes de hidrógeno, importantes en moléculas de interés biológico y en mecanismo de reacción. Otro error que se encuentra en MNDO es la predicción de un calor de formación grande para el neopentano.

### 3.7.6 Austin Model 1 (AM1) [74]

Como se mencionó, MNDO es incapaz de predecir los puentes de hidrógeno, por lo cual Dewar trabajó para resolver este problema. La reparametrización no fue la respuesta, ya que al realizarla se observaba repulsión excesiva entre los átomos que deberían formar el puente de hidrógeno a una distancia de van der Waals, por lo cual se decidió que a cada átomo se le debía asignar un comportamiento de esfera gaussiana en lugar de imitar los efectos de correlación, por lo que el término de repulsión core-core, en AM1, queda de la forma:

$$E_{AB} = Z_A Z_B (S_A S_A + S_B S_B) + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_i^4 \left[ a_i(A) e^{-b_i(A)[R_{AB}-c_i(A)]^2} + a_i(B) e^{-b_i(B)[R_{AB}-c_i(B)]^2} \right] \quad 67$$

Cabe señalar que el formalismo usado en AM1 es esencialmente el utilizado en MNDO, es decir, los elementos de la matriz de Fock son prácticamente los mismos, la única modificación se encuentra en la función de repulsión core (CRF).

## 3.8 Comparación entre los métodos MNDO y AM1.

### 3.8.1 Geometría molecular [75]

Las distancias y ángulos de enlace predichos por estos dos métodos son satisfactorios, siendo el error promedio para las distancias de enlace de 0.054 Å para MNDO, 0.050 Å para AM1 y 0.036 Å para PM3, en ángulos de valencia los errores promedios son 4.3° en MNDO, 3.3° en AM1 y 39° para PM3 y en ángulos diedros se observa errores promedios de 21.6° para MNDO, 12.5° en AM1 y 14.9° en PM3.

Comparando las geometrías obtenidas con los métodos semiempíricos MNDO y AM1 con un método ab initio con la base STO-3G no presentan grandes diferencias; Para

la distancia entre átomos pesados conectados el error medio cuadrado es 0.048 Å para ambos métodos, para el ángulo de enlace el error medio cuadrado es de 4.3° para MNDO y 3.3° para AM1.

### 3.8.2 Cambios de energía ( $\Delta H^\circ_f$ ) [76].

El calor de formación está definido como el cambio de entalpía a presión constante para la reacción en la que un mol de un compuesto determinado se produce a partir de sus elementos en su forma más estable. Los calores de formación estándar,  $\Delta H_f^\circ$ , se obtienen en algunos casos de manera directa por medición en un calorímetro pero, por lo general, se determinan indirectamente usando calores de combustión junto con la ley de Lavoisier-Laplace y la ley de Hess.

Los compuestos para los cuales  $\Delta H_f^\circ$  es negativo son más estables con respecto a sus elementos, por que se libera energía en su formación. Por otra parte, un valor positivo de  $\Delta H_f^\circ$  indica que el compuesto solamente se puede formar (a partir de sus elementos) si se le proporciona energía al sistema reaccionante y por lo tanto son menos estables que los elementos puros.

AM1 calcula el  $\Delta H_f^\circ$  como:

$$\Delta H_f^{mol} = E_{tot}^{mol} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A$$

Donde  $\Delta H_f^A$  es el calor de formación del átomo  $A$  en la molécula con referencia del estado elemental  $A$ , y

$$E_{tot}^{mol} = E_{el} + \sum_{A < B} \sum_B E_{AB}^{core}$$

Recordemos que MNDO y AM1 fueron parametrizados con valores de  $\Delta H_{298}^\circ$ . Para 607 compuestos con valencia normal, se encontró un error promedio de 13.1 kcal/mol en MNDO y de 9.6 kcal/mol en AM1, para 106 compuestos con hipervalencia se obtuvo un error promedio de 75.8 y 37.7 kcal/mol para MNDO y AM1 respectivamente. Tomando en cuenta los 713 compuestos, este error promedio es de 22.5 y 13.8 kcal/mol para MNDO y AM1.

Dewar comparó, entre el método *ab initio* (utilizando la base 6-31G\*) y el semiempírico AM1, 88 compuestos y se encontró como resultado que el error promedio en el calor de formación es de 4.3 y 6.7 kcal/mol respectivamente.

# Capítulo 4. Resultados y discusión (Sistemas bajo estudio).

## 4.1. *Carácter nucleofílico y electrofílico.*

### 4.1.1 *Condiciones Generales.*

Como ya se ha mencionado, la búsqueda de un modelo matemático para caracterizar la reactividad química ha sido uno de los principales problemas en la química computacional; con base exclusivamente en los resultados de cálculos de orbitales moleculares con métodos semiempíricos, se presenta a continuación una propuesta para el cálculo del porcentaje de carácter nucleofílico y electrofílico para una molécula.

Se define a un nucleófilo como una molécula que puede donar uno o dos electrones y a un electrófilo como una molécula que puede aceptar uno o dos electrones [77] (ver Capítulo 2); de esta manera, en un diagrama de energía, los orbitales moleculares que se encuentran ocupados serán orbitales nucleofílicos mientras que los orbitales moleculares desocupados serán los orbitales electrofílicos (Figura 1).

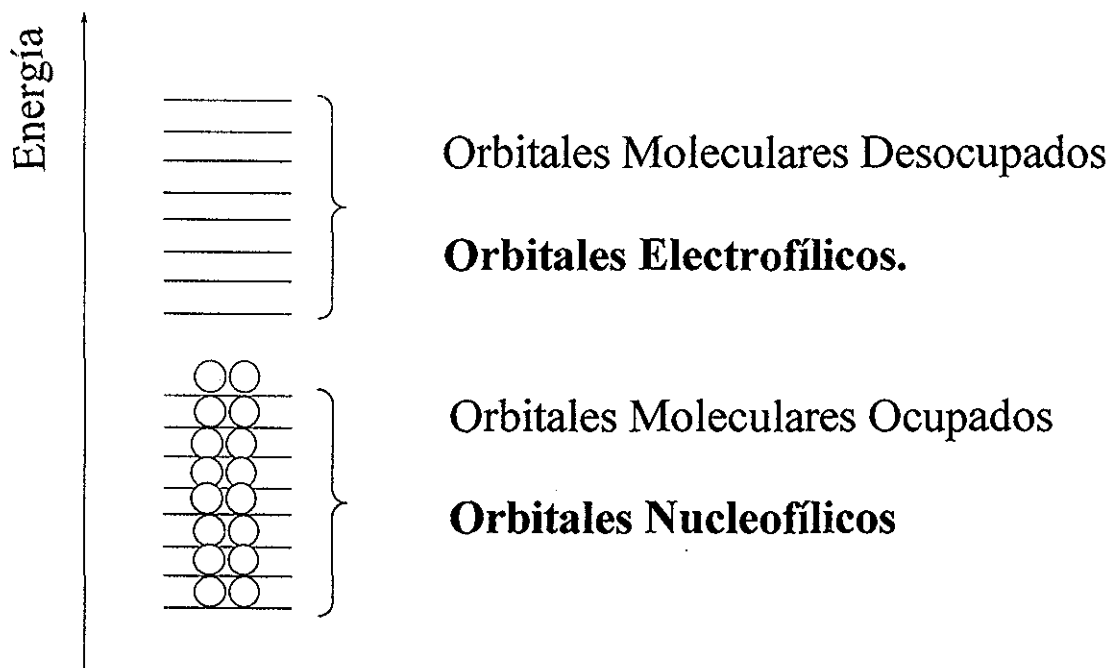


Figura 1. Orbitales Moleculares Ocupados y Desocupados.

De acuerdo a la teoría de los orbitales moleculares frontera [27], el HOMO y el LUMO son los orbitales moleculares que presentan la mayor reactividad química (cualquiera que sea ésta), sin embargo, los orbitales moleculares internos o externos deben contribuir a la reactividad química. Obviamente ésta contribución dependerá de diversos factores, por ejemplo: *i*) de la energía del orbital molecular (sí se encuentra accesible o no para la reacción) *ii*) del tipo de reacción química de la que se trate *iii*) el comportamiento del orbital molecular en la trayectoria de reacción.

En el presente trabajo se propone una forma de estudio de los orbitales moleculares a partir de la condición de normalización de los orbitales moleculares y de los orbitales atómicos que participan en la combinación lineal.

Partiendo de la definición de la CLOA-OM para el *i*-ésimo orbital molecular.

$$\psi_i = \sum_{j=1}^n c_{ij} \phi_j \quad 4.1$$

en donde  $c_{ij}$  es el *j*-ésimo coeficiente de la combinación lineal en el *i*-ésimo orbital molecular y  $\phi_j$  es el *j*-ésimo orbital atómico.

Cumpliendo la condición de normalización de los orbitales moleculares.

$$\int \psi_i \psi_i^* d\tau = \int \left[ \sum_{j=1}^n c_{ij} \phi_j \right] \left[ \sum_{j=1}^n c_{ij}^* \phi_j^* \right] d\tau = 1 \quad 4.2$$

desarrollando el producto y reordenando los términos

$$\sum_{j=1}^n c_{ij}^2 \int \phi_j \phi_j^* d\tau + \sum_{k \neq l} \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n c_{ik} c_{il}^* \int \phi_k \phi_l^* d\tau = 1 \quad 4.3$$

Para el análisis de reactividad química que se propone en el presente trabajo el segundo sumando de la ecuación 4.3 se desprecia, por lo que la ecuación 4.2 se transforma en

$$\int \psi_i \psi_i^* d\tau = \sum_{j=1}^n c_{ij}^2 = 1 \quad 4.4$$

La ecuación 4.4 debe de considerarse como la probabilidad de donar (en caso de que se trate de orbitales moleculares ocupados) o de aceptar (en el caso de que se trate de orbitales moleculares desocupados) dos electrones en una reacción química. Recordando que cada  $c_{ij}$  corresponde a un orbital atómico, es posible reagrupar la suma de los  $c_{ij}$  en diferentes regiones.

$$\sum_{j=1}^n c_{ij}^2 = \sum_{j=\text{región 1}} c_{ij}^2 + \sum_{k=\text{región 2}} c_{ik}^2 + \dots + \sum_{l=\text{región m}} c_{il}^2 = 1$$

$$= \sum_{m=1}^l \text{Probabilidad de la región m - ésima}$$

en donde las regiones pueden ser átomos, o un conjunto de átomos, o un conjunto de orbitales atómicos, etc. en una molécula.

De esta manera es posible cuantificar la reactividad de una molécula (o parte de ella) en una reacción química, sin embargo éste análisis no asegura que el orbital molecular *i*-ésimo sea el que interviene en la reacción (de forma clásica, estos orbitales moleculares son los orbitales frontera), es decir, pueden existir otros orbitales moleculares con una mayor probabilidad en la región de estudio. Así que el uso de todos los orbitales moleculares es necesario.

Tomando al conjunto completo que es solución para el sistema como:

$$\begin{pmatrix} c_{11} & c_{12} & \dots & c_{1n} \\ c_{21} & c_{22} & \dots & c_{2n} \\ \vdots & \vdots & c_{ij} & \vdots \\ c_{n1} & c_{n2} & \dots & c_{nn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \vdots \\ \phi_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \psi_1 \\ \psi_2 \\ \vdots \\ \psi_n \end{pmatrix} = \Psi \quad 4.5$$

o para cada uno de los orbitales moleculares *i*-ésimos:

$$\begin{pmatrix} c_{i1} & c_{i2} & \dots & c_{in} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \phi_1 \\ \phi_2 \\ \vdots \\ \phi_n \end{pmatrix} = \psi_i \quad 4.5a$$

Tomando en cuenta que nuestra aproximación (ecuación 4.4) es verdadera, la suma sobre todos las integrales de los orbitales moleculares *i*-ésimos sería igual a sumar *n* veces 1:

$$\sum_{i=1}^n \int \psi_i \psi_i^* d\tau = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n c_{ij}^2 = n \quad 4.6$$

al intercambiar el orden de las sumas

$$\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n c_{ij}^2 = \sum_{j=1}^n \sum_{i=1}^n c_{ji}^2 = n \quad 4.7$$

de donde suponemos que se cumple la igualdad 4.8:



$$\sum_{i=1}^n c_{ji}^2 = 1 \quad 4.8$$

Si es cierta la igualdad anterior, obtendríamos que al encontrar una región de alta probabilidad en algún orbital molecular  $i$ -ésimo los otros orbitales moleculares contribuyen con probabilidades bajas de acuerdo a la ecuación 4.8.

### 4.1.2 Dos ejemplos sencillos

A continuación se presentan 2 ejemplos sencillos ( $H_2$  y HCl) en donde se relacionan los conceptos de reactividad química utilizando 3 métodos semiempíricos (MNDO, AM1 y PM3).

#### a) Análisis para el $H_2$ .

Para el caso del  $H_2$  la CLOA-OM en los métodos semiempíricos solo está compuesta de dos términos (dos orbitales 1s).

Para los 3 casos, las funciones de onda son las mismas (Tabla 1), aun cuando la energía de los orbitales moleculares es diferente, sin embargo la energía del HOMO se encuentra alrededor de  $-15.59$  eV (valor promedio) el cual se acerca al valor experimental de la energía de ionización de la molécula de hidrógeno que es de  $-15.3$  eV [78].

Orbital Molecular	Energía (eV)		
	MNDO	AM1	PM3
HOMO $\psi_1=0.70711s_1+0.70711s_2$	-15.74729	-14.91615	-16.10759
LUMO $\psi_2=0.70711s_1-0.70711s_2$	4.78274	4.97130	4.75515

Tabla 1. Funciones de onda para la molécula de  $H_2$  y sus energías calculadas con tres métodos semiempíricos.

Por otra parte, el cuadrado de cada uno de los coeficientes de los orbitales moleculares es 0.50000, así que la suma sobre el orbital molecular y sobre el orbital atómico es igual a la unidad (Tabla 2).

En este caso, por ser una molécula pequeña, la complejidad de los cuadrados de los coeficientes es mínima. La interpretación es que cada hidrógeno de la molécula se puede comportar como nucleófilo o electrófilo (por la probabilidad), sin embargo debido a

la energía del LUMO se encuentra más próxima a cero la molécula debe de comportarse preferentemente como electrófilos.

	$c_{s1}^2$	$c_{s2}^2$	$\sum_{j=1}^n c_{ji}^2$
HOMO	0.50000	0.50000	1.00000
LUMO	0.50000	0.50000	1.00000
$\sum_{i=1}^n c_{ij}^2$	1.00000	1.00000	

Tabla 2. Cuadrado de los coeficientes de cada Orbital Molecular para la molécula de  $H_2$ .

### b) Análisis para el HCl.

Al cambiar un átomo de hidrógeno por un átomo de cloro, para los métodos semiempíricos la función de onda incorpora 3 orbitales atómicos más, obteniéndose una combinación lineal entre 5 orbitales atómicos, en las tablas 3, 4 y 5 se presentan estas contribuciones. Desafortunadamente, no se encontraron datos experimentales de potenciales de ionización y afinidad electrónica.

	$S_H$	$S_{Cl}$	$P_{xCl}$	$P_{yCl}$	$P_{zCl}$	Energía
HOMO-3	-0.21013	-0.97090	0.11491	0.00000	0.00000	-25.36056
HOMO-2	-0.60366	0.22130	0.76591	0.00000	0.00000	-17.07183
HOMO-1	0.00000	0.00000	0.00000	0.92376	0.38298	-13.00114
HOMO	0.00000	0.00000	0.00000	-0.38298	0.92376	-13.00114
LUMO	0.76905	-0.09157	0.63259	0.00000	0.00000	0.92713

Tabla 3. Combinaciones lineales para el HCl calculadas con MNDO.

	$S_H$	$S_{Cl}$	$P_{xCl}$	$P_{yCl}$	$P_{zCl}$	Energía
HOMO-3	-0.17120	-0.98387	0.05195	0.00000	0.00000	-37.03600
HOMO-2	0.62182	-0.14880	-0.76889	0.00000	0.00000	-16.75983
HOMO-1	0.00000	0.00000	0.00000	1.00000	0.00000	-12.33303
HOMO	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	1.00000	-12.33303
LUMO	0.76422	-0.09933	0.637260	0.00000	0.00000	1.86619

Tabla 4. Combinaciones lineales para el HCl calculadas con AM1.

	S <sub>H</sub>	S <sub>Cl</sub>	p <sub>xCl</sub>	p <sub>yCl</sub>	p <sub>zCl</sub>	Energía
HOMO-3	-0.21033	-0.97653	0.04630	0.00000	0.00000	-55.56043
HOMO-2	0.63819	-0.17302	-0.75018	0.00000	0.00000	-14.95033
HOMO-1	0.000000	0.00000	0.00000	0.92376	0.38298	-11.06007
HOMO	0.000000	0.00000	0.00000	0.38298	0.92376	-11.06007
LUMO	0.74059	-0.12823	0.65961	0.00000	0.00000	1.54329

Tabla 5. Combinaciones lineales para el HCl calculadas con PM3

Los orbitales moleculares obtenidos con cada método de cálculo son diferentes, sin embargo presentan una tendencia definida, los orbitales s<sub>H</sub>, s<sub>Cl</sub> y p<sub>xCl</sub> presentan contribuciones en el HOMO-3, HOMO-2 y LUMO, mientras que los orbitales p<sub>yCl</sub> y p<sub>zCl</sub> son la solución para el HOMO-1 y HOMO.

Al tomar los cuadrados de los coeficientes (Tablas 6, 7 y 8), se obtiene que la principal contribución para del hidrógeno (orbital s<sub>H</sub>) se encuentra en el LUMO con el 59.14 %, 58.40 % y 54.84 % de carácter electrofílico para cálculos obtenidos con MNDO, AM1 y PM3 respectivamente. Así que los porcentajes restantes de estos valores se encuentran repartidos en los diferentes orbitales moleculares internos (principalmente en el HOMO-2), y debido a que la energía de este orbital se encuentra muy por debajo de cero, el hidrógeno tendrá menor probabilidad de intervenir en una hipotética reacción en donde actúe como nucleófilo.

	s <sub>H</sub> <sup>2</sup>	s <sub>Cl</sub> <sup>2</sup>	p <sub>xCl</sub> <sup>2</sup>	p <sub>yCl</sub> <sup>2</sup>	p <sub>zCl</sub> <sup>2</sup>	$\sum_{j=1}^n c_{ji}^2$
HOMO-3	0.04415	0.94264	0.01320	0.00000	0.00000	1.00000
HOMO-2	0.36440	0.04897	0.58661	0.00000	0.00000	0.99999
HOMO-1	0.00000	0.00000	0.00000	0.85333	0.14667	1.00000
HOMO	0.00000	0.00000	0.00000	0.14667	0.85333	1.00000
LUMO	0.59143	0.00838	0.40017	0.00000	0.00000	0.9998
$\sum_{i=1}^n c_{ij}^2$	0.99998	0.99999	0.99998	1.00000	1.00000	

Tabla 6. Cuadrado de los coeficientes para el HCl calculado con MNDO.

	$S_H^2$	$S_{Cl}^2$	$P_{xCl}^2$	$P_{yCl}^2$	$P_{zCl}^2$	$\sum_{j=1}^n c_{ji}^2$
HOMO-3	0.02930	0.96800	0.00269	0.00000	0.00000	0.99999
HOMO-2	0.38666	0.02214	0.59119	0.00000	0.00000	0.99999
HOMO-1	0.00000	0.00000	0.00000	1.00000	0.00000	1.00000
HOMO	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	1.00000	1.00000
LUMO	0.58403	0.00786	0.40610	0.00000	0.00000	0.99999
$\sum_{i=1}^n c_{ij}^2$	0.99999	1.00000	0.99998	1.00000	1.00000	

Tabla 7. Cuadrado de los coeficientes para el HCl calculado con AM1.

	$S_H^2$	$S_{Cl}^2$	$P_{xCl}^2$	$P_{yCl}^2$	$P_{zCl}^2$	$\sum_{j=1}^n c_{ji}^2$
HOMO-3	0.04423	0.95361	0.00214	0.00000	0.00000	0.99998
HOMO-2	0.40728	0.02993	0.56277	0.00000	0.00000	0.99998
HOMO-1	0.00000	0.00000	0.00000	0.85333	0.14667	1.00000
HOMO	0.00000	0.00000	0.00000	0.14667	0.85333	1.00000
LUMO	0.54847	0.01644	0.43508	0.00000	0.00000	0.99999
$\sum_{i=1}^n c_{ij}^2$	0.99998	0.99998	0.99999	1.00000	1.00000	

Tabla 8. Cuadrado de los coeficientes para el HCl calculado con PM3.

Por otro lado, el HOMO-1 y HOMO corresponden a los “pares libres” del cloro y estos corresponden a la característica nucleofílica del cloro.

A partir de estos ejemplos sencillos, se demuestra la normalización sobre el orbital molecular o sobre el orbital atómico ( $\sum c_{ji}^2$  y  $\sum c_{ij}^2$ ), y a la vez es una forma de localizar la mayor contribución de los coeficientes a los orbitales moleculares y de esta manera asociar estas contribuciones a la reactividad química. El problema principal se presenta cuando se aumenta el número de átomos (y en consecuencia, el número de funciones base) por lo que debe cambiar la estrategia de análisis: *i*) determinar la (s) región (es) de importancia ya sea (n) electrofílico (s) o nucleofílico (s), *ii*) comenzar la búsqueda de estas regiones a partir de

los orbitales moleculares frontera hasta localizar la mayor contribución de la región de interés.

#### 4.2 Mecanismo de formación de perácidos.

La característica electrofílica del oxígeno 3 en los perácidos (Figura 2a) ha sido tema de discusión en varias publicaciones [16, 17, 19], en donde se ha concluido que la participación del LUMO+1 (Figura 2b) es determinante en las reacciones químicas estudiadas. Es claro que las contribuciones atómicas en el oxígeno 3 para el LUMO no son las más importantes para el perácido, esto se observa directamente en la figura 2b, en donde estas contribuciones son prácticamente cero.

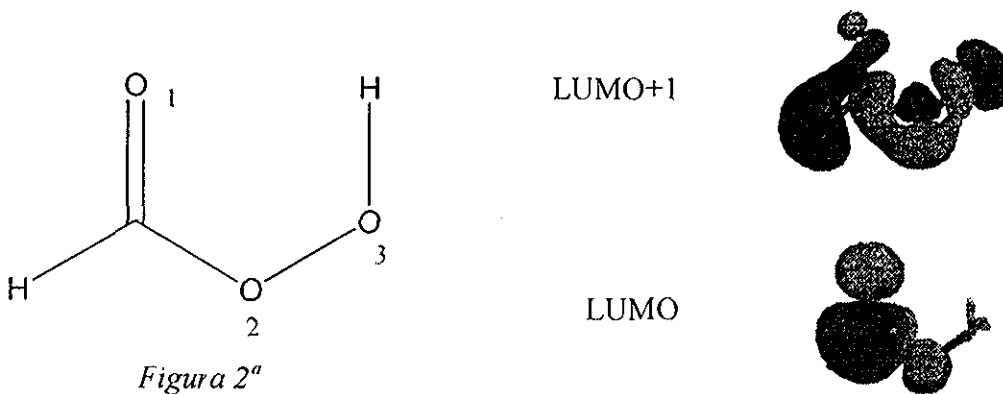


Figura 2 a) Numeración de los oxígenos en el ácido perácido. b) Orbitales Moleculares desocupados (LUMO y LUMO+1) del ácido perácido

Así que el comprender las características del orbital LUMO+1 del perácido durante la formación de este es importante y necesaria.

La oxidación de ácidos carboxílico con peróxido de hidrógeno utilizando catálisis ácida es el mejor método para preparar perácidos [79], así que el mecanismo de reacción para la formación del ácido perácido a partir de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno se puede efectuar al menos por dos rutas diferentes (figura 3). La ruta A es la adición del peróxido de hidrógeno al carbono del carbonilo para la formación de un estado de transición tetraédrico con la posterior pérdida de una molécula de agua, mientras que la ruta

B se lleva en medio ácido para la activación del carbono del carbonilo y posteriormente la adición del peróxido de hidrógeno y la pérdida de una molécula de agua.

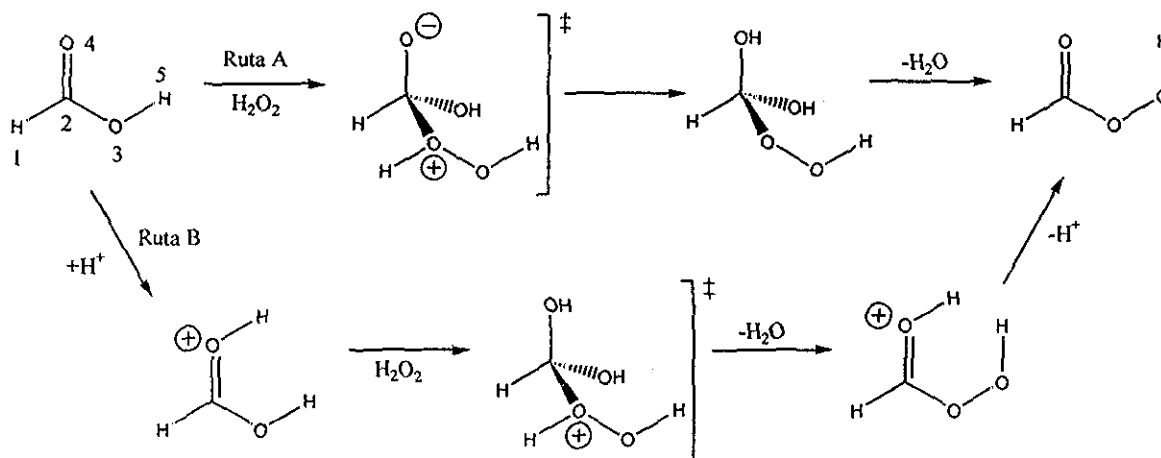


Figura 3. Mecanismos de reacción propuestos para la formación del ácido per fórmico.

Para este sistema se realizaron cálculos semiempíricos (AM1) y *ab initio* (HF/STO-3G, HF/3-21G\* y HF/6-311G\*). Todos los cálculos semiempíricos realizados en la presente tesis fueron obtenidos con el paquete MOPAC 6.0 [80] instalado en la supercomputadora CRAY/YMP de la Dirección General de Servicios de Computo Académico de la UNAM (DGSCA-UNAM), mientras que todos los cálculos *ab initio* se realizaron con el programa Gaussian 98W versión A.6 [81] instalado en una computadora personal Pentium III®, 300 MHz ejecutado en Windows 98, y la visualización de los orbitales moleculares se realizaron con el paquete SPARTAN 4.0.2 [82] instalado en una estación de trabajo INDY (sistema IRIX 5.3, 100 MHz).

De acuerdo a los mecanismos propuestos para la formación del ácido per fórmico (Figura 3), el carbono del carbonilo del ácido fórmico será el sitio electrofílico (ya sea que el oxígeno del carbonilo se encuentra protonado o no) mientras que los oxígenos del peróxido de hidrógeno serán los sitios nucleofílicos.

El LUMO del ácido fórmico corresponde a un orbital  $\pi^*$  para los carbonilos presentando un nodo perpendicular al enlace (Figura 4) mientras que el HOMO del peróxido de hidrógeno corresponde a contribuciones de los orbitales p de los oxígenos, que se puede interpretar como los orbitales de los pares libres de cada oxígeno (Figura 4).

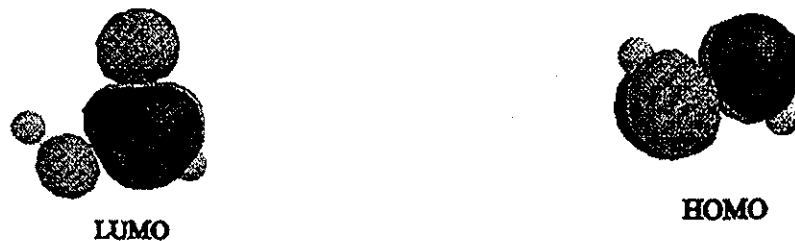


Figura 4 Orbitales Moleculares de interés para los reactivos.

Estos resultados predicen interacción entre el orbital  $\pi^*$  del carbono del carbonilo y los orbitales p de los oxígenos para la formación de la especie tetraédrica. Las energías para los orbitales moleculares frontera (y algunos vecinos) calculados con AM1 se presentan en la figura 5 tanto para los reactivos aislados como para el complejo de baja interacción [83].

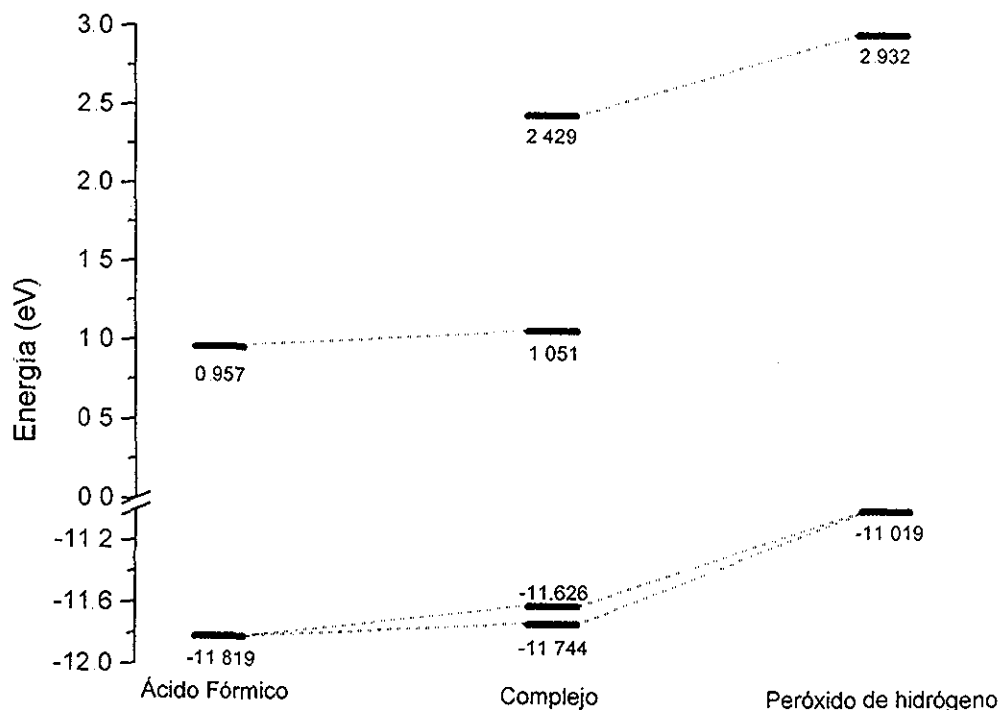


Figura 5 Diagrama de correlación de los orbitales moleculares del ácido fórmico y del peróxido de hidrógeno calculados con AM1.

La diferencia de la energía entre los orbitales moleculares más altos ocupados (HOMOs) del ácido fórmico y el peróxido de hidrógeno es de 0.800 eV, diferencia lo suficientemente pequeña para que estos orbitales moleculares se vuelvan a combinar en el complejo de baja interacción, obteniéndose dos orbitales moleculares con prácticamente las mismas contribuciones (Figura 6). En el caso de los orbitales moleculares más bajos desocupados (LUMOs) no ocurre esta recombinación debido a que la diferencia de energía entre ellos es mucho mayor (de 1.975 eV), en consecuencia los LUMOs en las moléculas separadas se encuentran en el complejo de baja interacción como LUMO y LUMO+1 para el ácido fórmico y peróxido de hidrógeno.

Así bien, la interacción electrónica para la formación del enlace se realizará entre el HOMO y el LUMO en el complejo de baja interacción (o con el HOMO del peróxido de hidrógeno y el LUMO del ácido fórmico). La primera coordenada ( $r_1$ ) de reacción se define como la distancia entre uno de los oxígenos del peróxido de hidrógeno hacia el carbono del carbonilo.

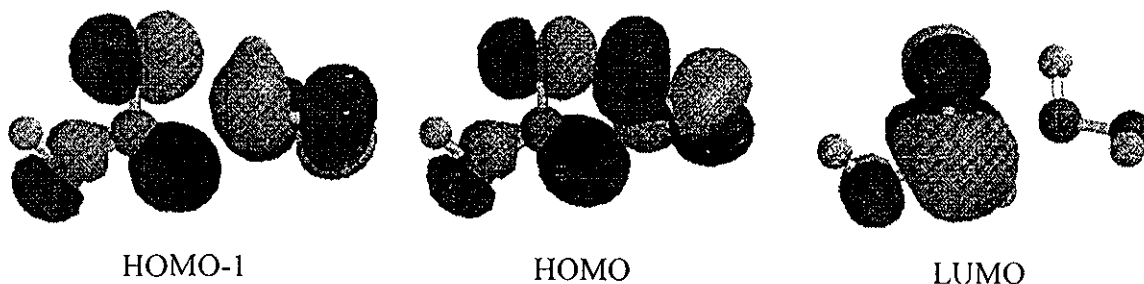


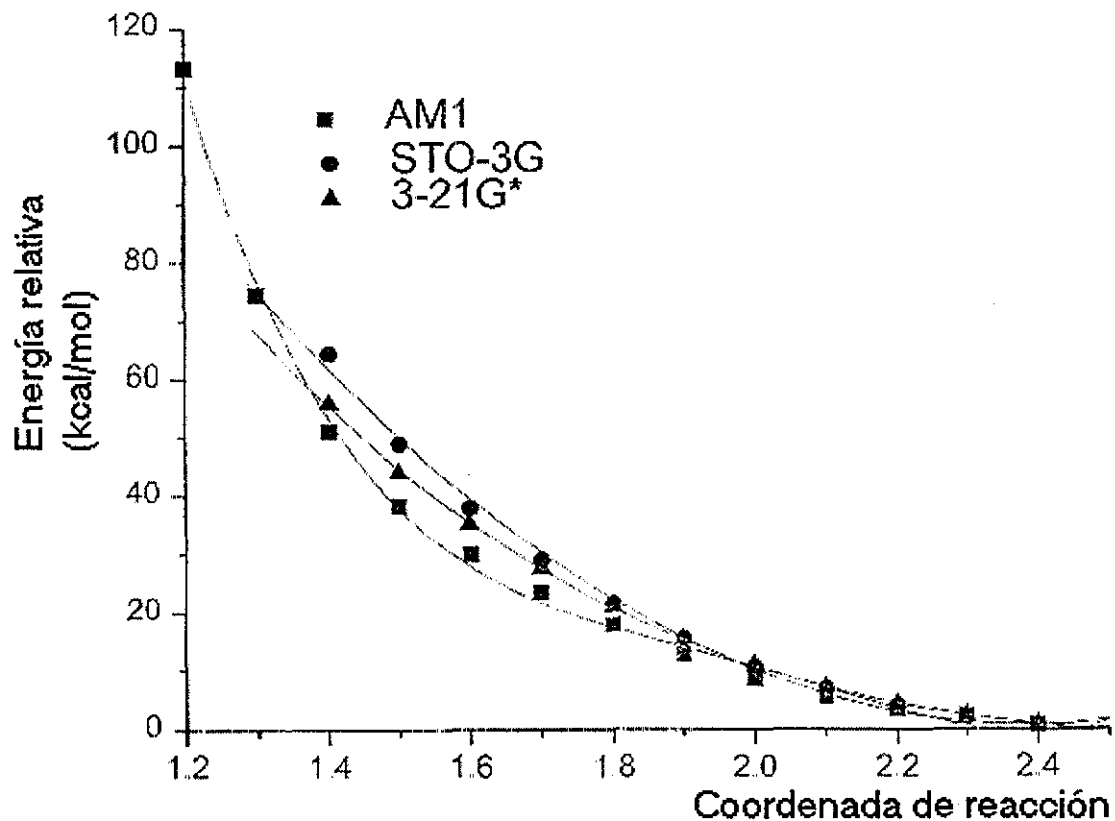
Figura 6. Orbitales moleculares de mayor interés en el complejo de baja interacción.

El seguimiento del mecanismo de formación del ácido perfórmico (y en general para cualquier mecanismo incluido en el presente trabajo) se realizó utilizando los siguientes criterios: 1) Siguiendo una trayectoria definida entre los centros de interacción señalados por los experimentos y de esta manera se realiza el análisis de los orbitales moleculares sobre esa trayectoria y 2) Caracterizando los estados estacionarios por medio del cálculo de frecuencias confirmando la trayectoria intuitiva con el cálculo IRC. Para el mecanismo de formación de ácido perfórmico se realizó con HF/6-311G\*.

La energía relativa con respecto a los reactivos para la formación del estado de transición tetraédrico (zwiterion) se presenta en la gráfica 1, en esta se observa el aumento



de la energía, es decir, no se encuentra un mínimo de energía; este comportamiento se observa con los tres diferentes niveles de cálculo.



Gráfica 1 Energía relativa (kcal/mol) en función de la primera coordenada de reacción para la formación del complejo tetraédrico (zwitterion).

La principal dificultad de este tipo de resultados es el no encontrar una estructura estable (intermediario) por lo que se debe de escoger algún punto sobre la trayectoria en donde se cambia de dirección la coordenada de reacción. No se puede escoger un valor muy cercano al inicio de la reacción ya que aún no se ha formado el nuevo enlace; sin embargo tampoco se debe escoger puntos en donde los átomos de carbono y oxígeno que reaccionan se encuentren muy cercanos ya que la energía sería muy alta.

La razón por la cual no existe un mínimo de energía en la trayectoria anterior es porque sobre esta trayectoria no se transfiere el hidrógeno (protón) del peróxido al oxígeno del carbonilo (Figura 7).

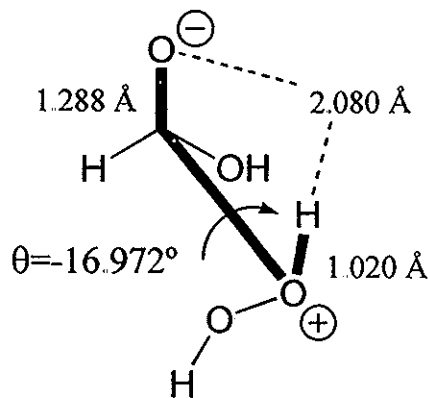
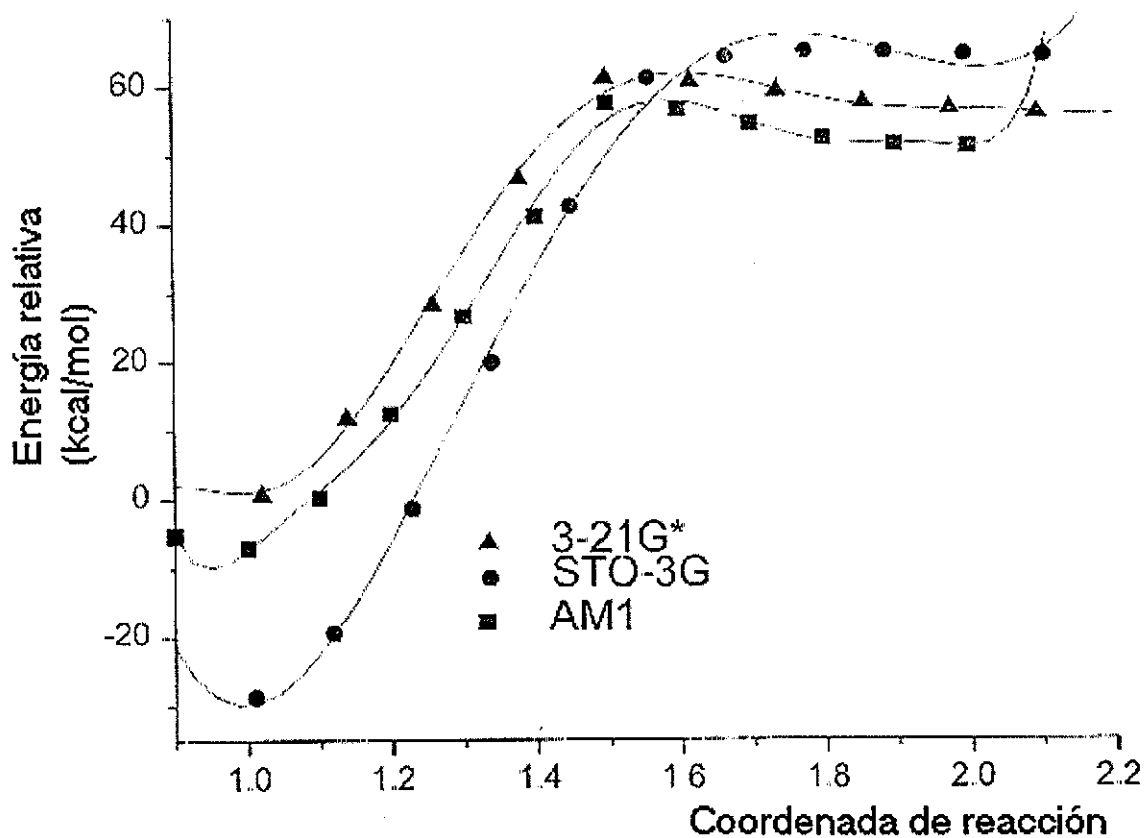


Figura 7. Geometría del complejo para  $r_1=1.4\text{Å}$ .

Se encuentra que para  $r_1=1.4\text{Å}$  en la gráfica 1 es el punto más favorecido para la transferencia del protón ya que el ángulo diedro  $O_1-C_1-O_1-H_1$  es de  $-16.972^\circ$  y se encuentra en la dirección correcta para la transferencia.



Gráfica 2. Energía relativa en función de la segunda coordenada de reacción ( $r_2^{1.4}$ ) para la formación del intermediario tetraédrico neutro.

La transferencia del protón del peróxido de hidrógeno hacia el oxígeno del carbonilo es la segunda coordenada de reacción ( $r_2^{1,4}$ ) y presenta un pequeño cambio en la energía (Gráfica 2). De manera general, el comportamiento de la energía (relativa) para los tres niveles de cálculo es la misma

Una vez que se ha obtenido el intermediario tetraédrico neutro, se define una nueva coordenada de reacción ( $r_3$ ) en donde se observa la pérdida de una molécula de agua para la formación del ácido per fórmico, cabe señalar que el oxígeno en la molécula de agua proviene del oxígeno del carbonilo (Figura 8). La transferencia del hidrógeno 5 al oxígeno 4 comienza en una distancia de 2.396 Å, hasta la ruptura del enlace oxígeno 4-carbono 2.

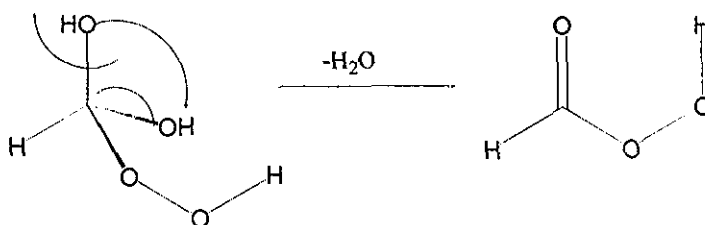
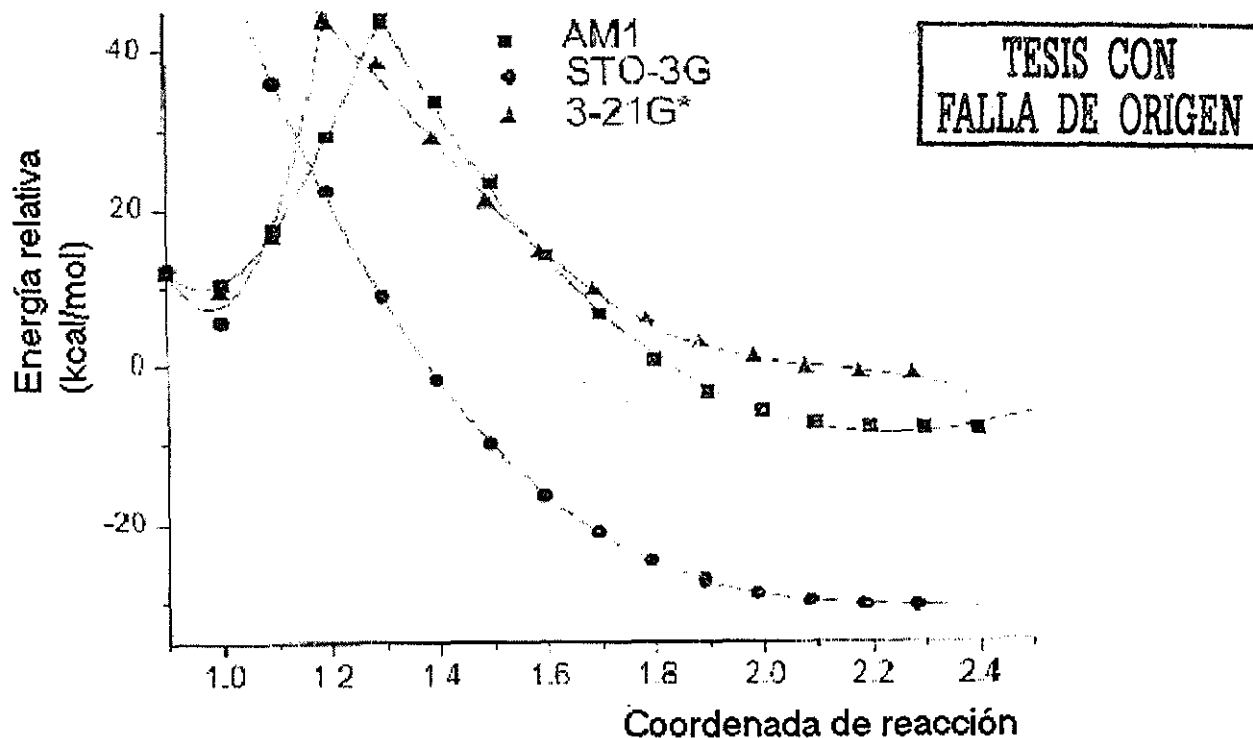


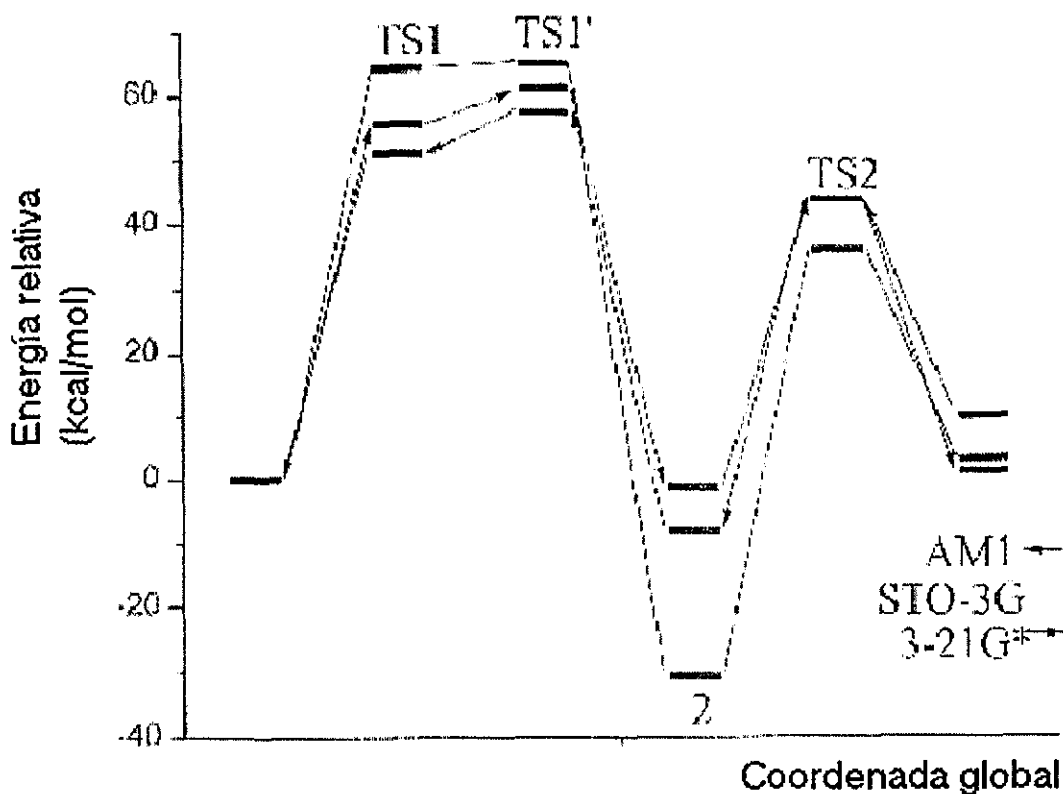
Figura 8. Formación del ácido per fórmico a partir del intermediario neutro.



Gráfica 3. Energía relativa (kcal/mol) en función de la tercera coordenada de reacción ( $r_3$ ) para la formación de los productos.

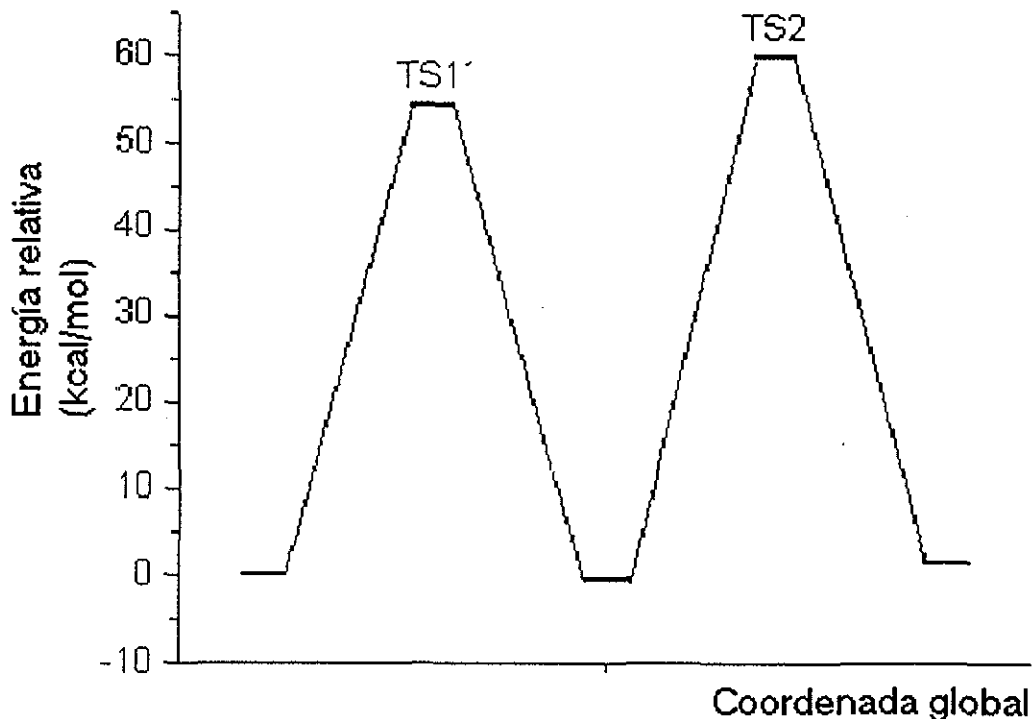
En la gráfica 3 se presenta la energía relativa como función de la tercera coordenada de reacción ( $r_3$ ). Para esta etapa de la reacción se localiza la formación de los productos alrededor de 1.0 Å. La ubicación de la energía de transición es diferente para los 3 métodos utilizados (Gráfica 3), sin embargo la tendencia de estas curvas es la misma.

En la gráfica 4 se resumen los puntos más importantes de las tres gráficas anteriores. Las tendencias del mecanismo de reacción se conservan durante la trayectoria global. La formación del intermediario tetraédrico neutro (2) coloca a los cálculos semiempíricos por debajo de los otros niveles de cálculo; sin embargo la formación del producto se encuentra por arriba de los resultados obtenidos por cálculos *ab initio*.



Gráfica 4. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada global de reacción.

La presencia de dos estados de transición unidos sin un intermediario se debe a que uno de estos estados no existe, como se mencionó anteriormente, la transferencia de un hidrógeno del peróxido de hidrógeno al oxígeno del carbonilo debe ocurrir por un cambio en la coordenada de reacción. En la gráfica 4a se presenta la energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada global de reacción obtenida a partir del cálculo HF/6-311G\*.



Gráfica 4a. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada global de la reacción calculada con HF/6311G\*.

Los cambios de energía obtenidas son muy parecidos a los obtenidos con la base HF/3-21G\*.

El primer estado de transición (TS1') para esta trayectoria corresponde a la migración de uno de los hidrógenos del peróxido de hidrógeno al carbonilo con la adición simultánea del oxígeno del peróxido al carbonilo (Figura 9). La frecuencia imaginaria para este estado estacionario es de  $2170\text{ cm}^{-1}$ .

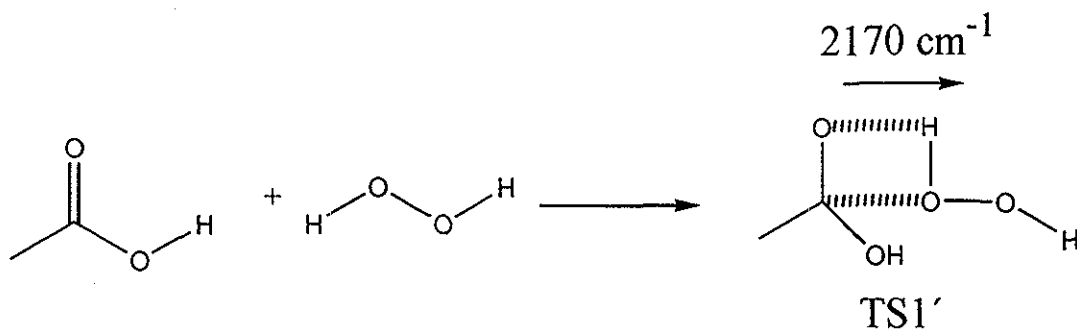


Figura 9. Frecuencia imaginaria para el estado de transición 1'.

El segundo estado de transición corresponde a la migración del hidrógeno 5 al oxígeno 4 para la formación de una molécula de agua (Figura 10), la frecuencia imaginaria corresponde a  $2232\text{ cm}^{-1}$ .

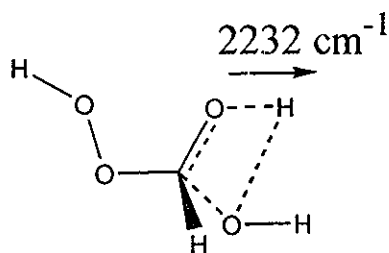


Figura 10 Frecuencia imaginaria para el estado de transición 2.

De acuerdo a estos resultados, el estado de transición obtenido a partir de la primera coordenada de reacción no existe. Sin embargo para el análisis del comportamiento de los orbitales moleculares se toma en cuenta las trayectorias calculadas.

Los cuatro niveles de cálculo, colocan a **2** por debajo de las energías de los reactivos y productos, es decir **2** está sobre estabilizado o la energía de los productos es subestimada. Este resultado implicaría que el intermediario tetraédrico neutro es más estable que el ácido perfórmico. Al comparar las energías de formación experimentales,  $\Delta H_f^\circ$ , con las calculadas para el ácido perfórmico y del agua se obtiene que, efectivamente, la energía se encuentra subestimada por los cuatro niveles de cálculo (Tabla 9).

El método semiempírico subestima en alrededor de 102 kcal/mol la energía del ácido perfórmico, por tal razón se encuentra tan arriba en la gráfica 4. Para el caso de los resultados de los cálculos Hartree Fock, el valor es muy cercano al experimental, sin embargo, para el agua, este valor no es tan bueno (Tabla 9) ya que está alrededor de 22 kcal/mol por abajo del valor experimental.

$\Delta H_f$ (kcal/mol)					
Molécula	AM1	STO-3G	3-21G*	6-311G*	Experimental
Ac. Perfórmico	-65.17	-163.16	-164.44	-165.40	-167.22
Agua	-59.24	-47.04	-47.43	-47.71	-68.31
Suma	-124.41	-210.20	-211.87	-213.11	-235.53

Tabla 9. Energías de formación para el ácido perfórmico y el agua.

Dentro del análisis de reactividad propuesto en ésta tesis, se mencionó que uno de los factores que intervienen en la reactividad es el comportamiento de los orbitales moleculares durante la trayectoria de reacción. Como una aproximación cualitativa, se describe el comportamiento de la energía del orbital molecular como función de la trayectoria de reacción como un polinomio; De ésta manera se puede identificar si existe algún cruzamiento entre los orbitales moleculares y así justificar la reactividad química en orbitales moleculares internos o externos según sea el caso.

En el acercamiento inicial (en  $\tau_1$ ), el orbital HOMO-1 pierde su forma al incrementar la interacción entre las moléculas, la contribución "p" del oxígeno  $sp^2$  en el plano del carbonilo desaparece y pasa a formar una contribución  $\pi$  de enlace, este cambio se debe a que durante el acercamiento se propone la localización de una carga negativa sobre éste oxígeno (Figura 11), el comportamiento de la energía de este orbital molecular se puede describir como un polinomio cúbico en  $\tau_1$  (Tabla 10)

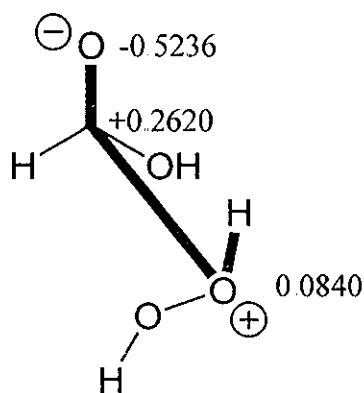


Figura 11. Cargas calculadas para el primer estado de transición calculado con AM1.

En el caso del HOMO las principales contribuciones no cambian significativamente en la trayectoria de la reacción, es decir, la función de onda se mantiene; sin embargo aumentan las contribuciones en la región de no enlace del oxígeno del carbonilo. La energía del orbital molecular también se comporta como un polinomio cúbico en la trayectoria de la reacción (Tabla 10).

El LUMO mantiene su forma en la trayectoria de la reacción, aumentando las contribuciones del oxígeno que formará el nuevo enlace. Es oportuno recordar que el oxígeno del peróxido presentará una carga positiva en esta propuesta. El comportamiento de la energía del LUMO en la trayectoria de la reacción puede aproximarse como un

polinomio de cuarto grado (Tabla 10). El cambio en la función de onda en el HOMO-1 carece de interés para el mecanismo así que desde este punto no se toma en cuenta:

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO-1	$E=-18.638+15.302r_1-9.863r_1^2+1.968r_1^3$	0.9928
HOMO	$E=-17.590+13.381r_1-8.024r_1^2+1.457r_1^3$	0.9982
LUMO	$E=40.423-106.185r_1+95.497r_1^2-35.506r_1^3+4.712r_1^4$	0.998

*Tabla 10. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_1$ ) calculados con AM1.*

El cambio de dirección (coordenada  $r_2^{14}$ ) en el mecanismo de reacción no afecta a los orbitales moleculares frontera, hasta que se alcanza el estado de transición TS1'. El comportamiento de la energía en función de esta coordenada de reacción se describe como un polinomio de segundo grado (Tabla 11).

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO	$E=-19.151+8.479(r_2^{14})-2.088(r_2^{14})^2$	0.9966
LUMO	$E=11.398-11.206(r_2^{14})+2.672(r_2^{14})^2$	0.9978

*Tabla 11. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_2^{14}$ ) calculado con AM1*

La optimización del intermediario 2 modifica un poco las funciones de onda, sin embargo son muy semejantes a las iniciales. El HOMO corresponde a orbitales de no enlace de los oxígenos, mientras que el LUMO ya presenta las características del LUMO+1 de los perácidos [16, 17].

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO	$E=-213.394+589.335r_3-676.431r_3^2+382.321r_3^3-106.507r_3^4+11.704r_3^5$	0.9976
LUMO	$E=-40.549+121.146r_3-138.893r_3^2+79.479r_3^3-22.555r_3^4+2.529r_3^5$	0.9982

*Tabla 12. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_3$ ) calculada con AM1*



El comportamiento de los orbitales moleculares frontera es muy semejante hasta el estado de transición (TS2), la energía de cada uno de ellos se comporta como un polinomio de quinto grado (Tabla 12).

En el caso de los cálculos *ab initio* con la base STO-3G, los orbitales moleculares obtenidos en el estado basal son muy semejantes a los que se calculan con el método semiempírico AM1, sin embargo en el complejo de baja interacción la combinación de los orbitales moleculares ocupados es diferente comparada con el método AM1 ya que el HOMO en el complejo corresponde principalmente al peróxido de hidrógeno. Algo semejante ocurre cuando se utiliza la base 3-21G\* (ver figura 5).

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO-1 <sup>a</sup>	$E=-0.370+0.529r_1-0.436r_1^2+0.090r_1^3$	0.9981
LUMO <sup>a</sup>	$E=-1.324+2.846r_1-1.525r_1^2+0.258r_1^3$	0.9928
HOMO-1 <sup>b</sup>	$E=-1.550+2.769r_1-2.302r_1^2+0.798r_1^3-0.100r_1^4$	0.9999
LUMO <sup>b</sup>	$E=0.753-2.093r_1+2.163r_1^2-0.867r_1^3+0.120r_1^4$	0.9999

Tabla 13. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_1$ ) calculada con las bases <sup>a</sup>STO-3G y <sup>b</sup>3-21G\*.

Durante la trayectoria de la reacción se observa que alrededor de 1.7 Å se presenta el cruzamiento de la energía de los orbitales moleculares ocupados, dejando de esta manera al HOMO-1 en mayor disposición para la siguiente etapa de la reacción; el comportamiento de estos orbitales (HOMO-1 y LUMO) se presentan en la tabla 13.

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO <sup>a</sup>	$E=-9.829+19.596(r_2^{1.4})-15.027(r_2^{1.4})^2+5.127(r_2^{1.4})^3-0.656(r_2^{1.4})^4$	0.9999
LUMO <sup>a</sup>	$E=3.101-5.563(r_2^{1.4})+4.262(r_2^{1.4})^2-1.453(r_2^{1.4})^3+0.186(r_2^{1.4})^4$	0.9999
HOMO <sup>b</sup>	$E=-1.527+1.618(r_2^{1.4})-0.771(r_2^{1.4})^2+0.124(r_2^{1.4})^3$	0.9999
LUMO <sup>b</sup>	$E=0.745-0.822(r_2^{1.4})+0.380(r_2^{1.4})^2-0.059(r_2^{1.4})^3$	0.9999

Tabla 14. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_2^{1.4}$ ) calculada con las bases <sup>a</sup>STO-3G y <sup>b</sup>3-21G\*.

El comportamiento de los orbitales moleculares calculados con las bases STO-3G y 3-21G\* es el mismo que el descrito para los orbitales calculados con el método semiempírico en las dos trayectorias siguientes ( $r_2^{14}$  y  $r_3$ ). El comportamiento de estos orbitales se presenta en las tablas 14 y 15.

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO <sup>a</sup>	$E=1.547-4.098r_3+3.297r_3^2-1.168r_3^3+0.153r_3^4$	0.9982
LUMO <sup>a</sup>	$E=0.185+0.578r_3-0.471r_3^2+0.180r_3^3-0.026r_3^4$	0.9990
HOMO <sup>b</sup>	$E=-2.010+4.938r_3-6.048r_3^2+3.580r_3^3-1.029r_3^4+0.115r_3^5$	0.9981
LUMO <sup>b</sup>	$E=0.152+0.055r_3-0.003r_3^2-0.002r_3^3$	0.9992

Tabla 15. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_3$ ) calculada con las bases <sup>a</sup>STO-3G y <sup>b</sup>3-21G\*.

El uso de un medio ácido favorece la formación del ácido perfórmico ya que “activa” al carbonilo en el ácido fórmico para la adición del peróxido de hidrógeno. La ruta B propuesta es la trayectoria donde se incluye a  $H_3O^+$  como el medio ácido. En la figura 12 se presentan a los orbitales moleculares de interés para este sistema, el HOMO corresponde al ácido fórmico mientras que el LUMO al  $H_3O^+$ .

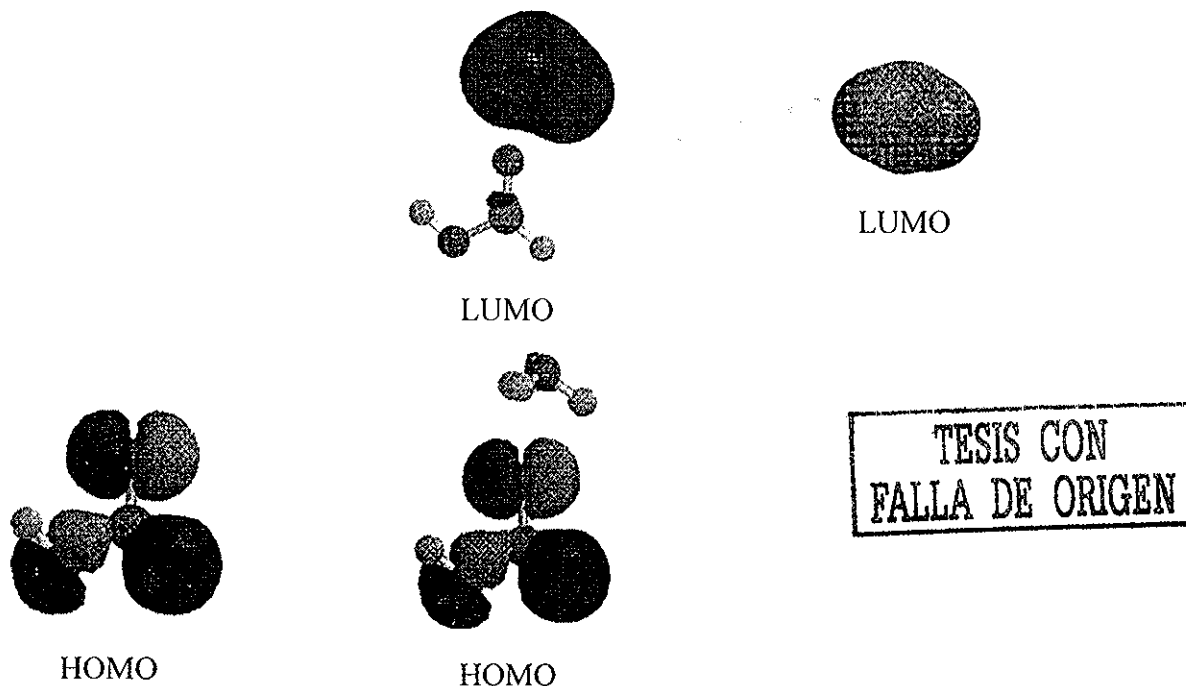


Figura 12. Orbitales moleculares de interés en la trayectoria de la ruta B

Es importante mencionar que el LUMO+1 en el complejo de baja interacción se encuentra a 1.1 eV por arriba del LUMO y que corresponde al ácido fórmico (Figura 13).

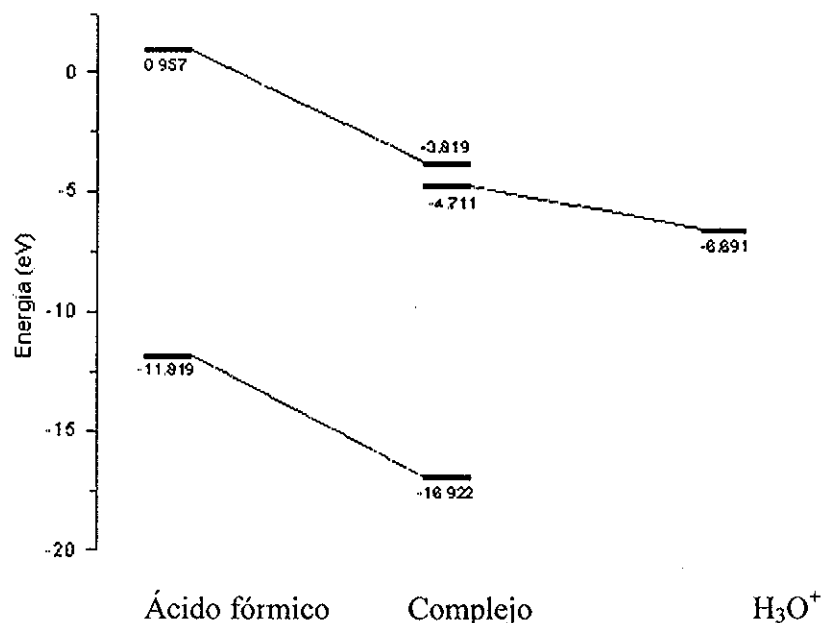
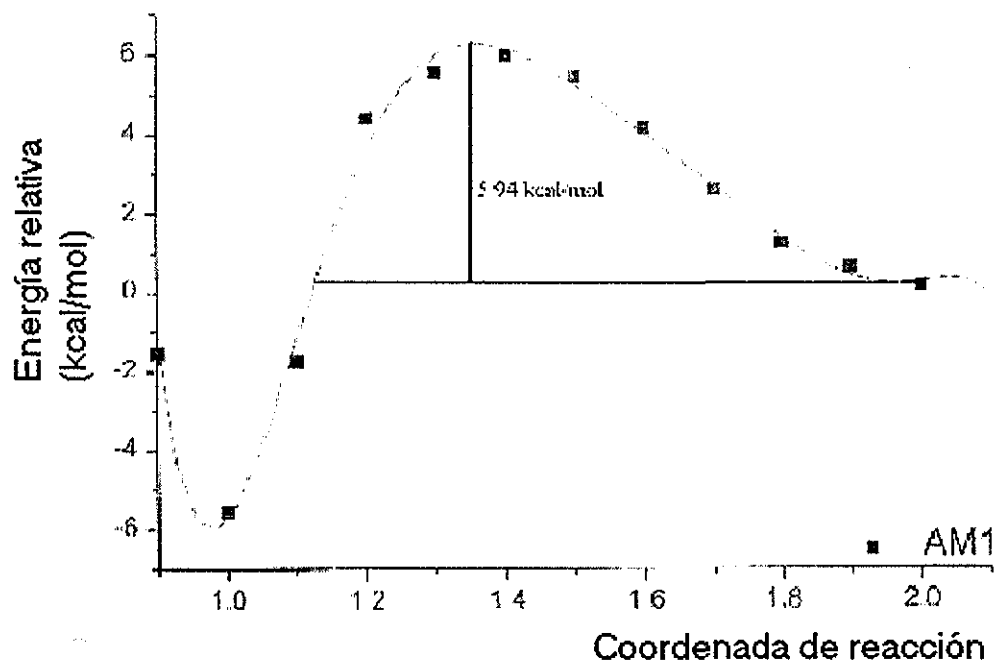


Figura 13 Diagrama de correlación de los orbitales moleculares de interés en la ruta B.

La transferencia de un protón del H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> al oxígeno del carbonilo en el ácido fórmico (r<sub>0</sub>) es tan solo de 5.94 kcal/mol (Gráfica 5) calculado con el método semiempírico.



Gráfica 5. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción en el equilibrio ácido base.

Esta barrera es de muy baja energía comparada con las barreras calculadas con anterioridad, así que el equilibrio ácido-base propuesto debe de realizarse más fácilmente que las anteriores. Sin embargo, cuando se realizan los cálculos *ab initio* con HF/STO-3G y HF/3-21G\*, las geometrías al equilibrio muestran a un protón que se encuentra entre el ácido fórmico (distancia alrededor de 1.1 Å y ordenes de unión alrededor de 0.45) y la molécula de agua (distancia alrededor de 1.2 Å y ordenes de unión de 0.43) formando el sistema  $[\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{HCO}_2\text{H}]^+$  (Figura 14).

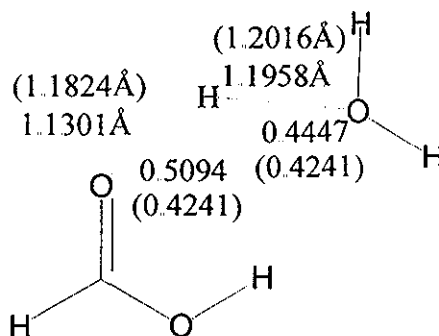


Figura 14. Distancias y ordenes de unión para el complejo  $[\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H} \cdots \text{HCO}_2\text{H}]$  calculados con STO-3G y 3-21G\* (valor entre paréntesis)

La trayectoria en  $r_0$  no existe para éstos dos métodos de cálculo. Este resultado está de acuerdo con el encontrado con el método semiempírico, el equilibrio ácido-base ocurre de manera más fácilmente.

Una vez obtenida la protonación del oxígeno del carbonilo (completa como en el caso del cálculo semiempírico o parcial como en los cálculos *ab initio*) se incluye una molécula de peróxido de hidrógeno para la formación de un nuevo complejo de baja interacción. La figura 15 muestra los orbitales moleculares de éste nuevo complejo, éstos orbitales son muy semejantes a los descritos anteriormente en la ruta A, sin embargo la principal diferencia es que en el caso de los orbitales ocupados ya no existe la combinación entre los HOMOs del ácido fórmico y del peróxido de hidrógeno; además en este complejo, el peróxido de hidrógeno se encuentra en otra conformación (ángulo diedro HOOH de  $90^\circ$ ) debido a la presencia de la molécula de agua que se encuentra dentro del sistema. Este cambio en la conformación trae como consecuencia que los orbitales de no enlace de los oxígenos se combinen y formen otro orbital molecular.

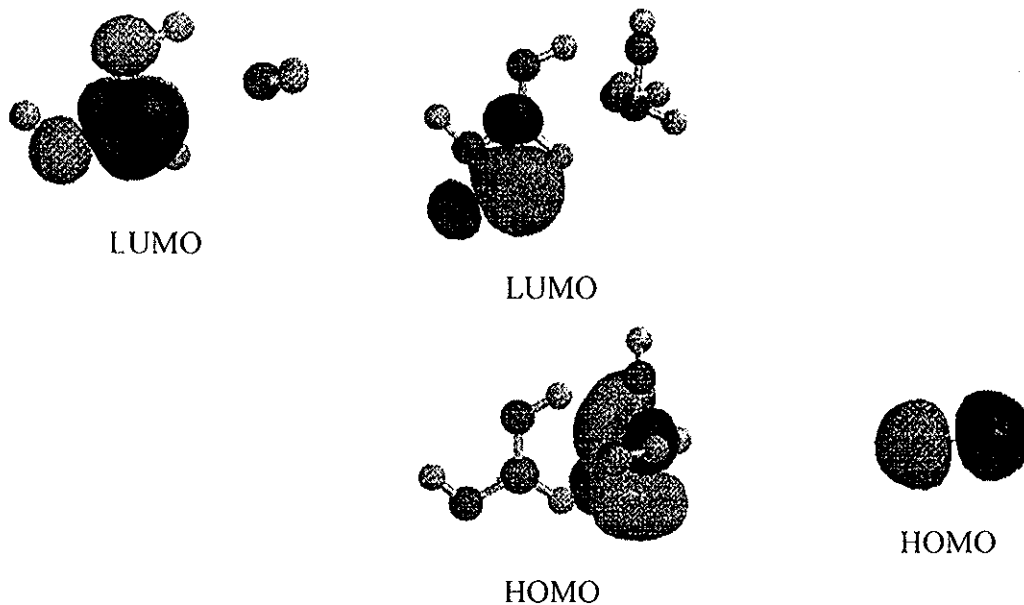
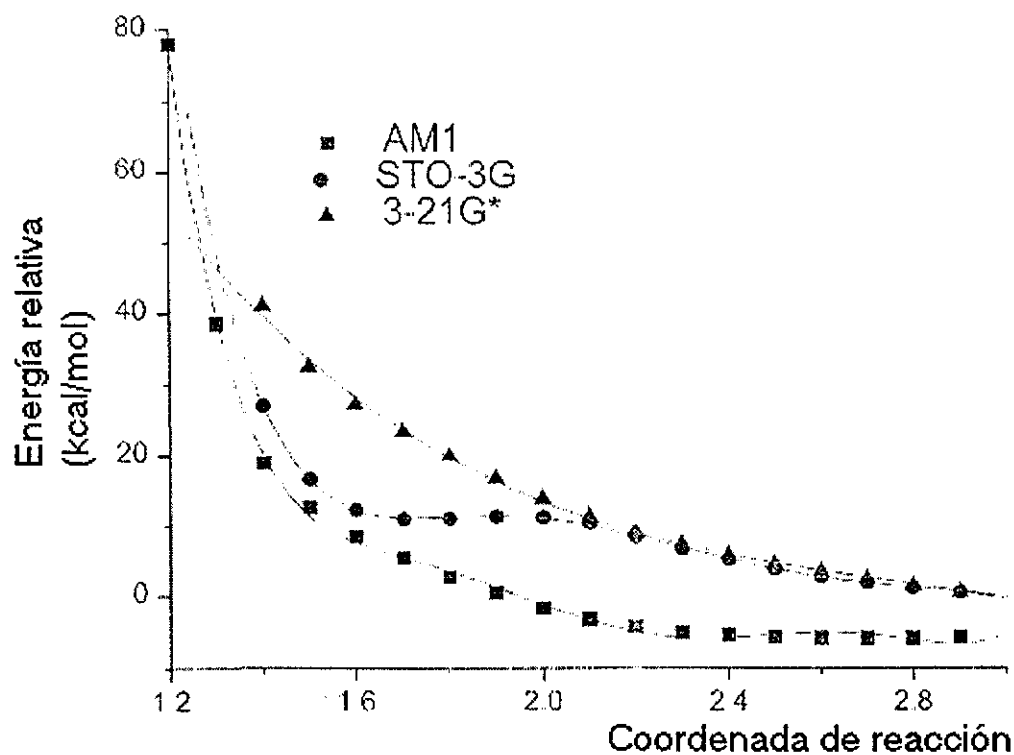


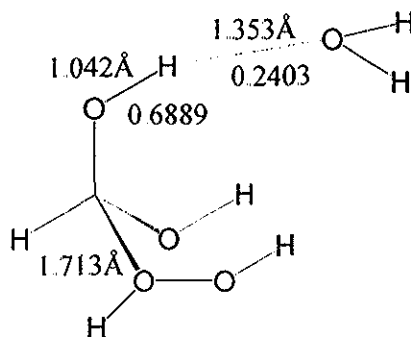
Figura 15. Orbitales moleculares de interés.

El acercamiento de uno de los oxígenos del peróxido de hidrógeno al carbono del carbonilo está definido por  $r_1$ . Nuevamente en este caso no se encuentra un mínimo de energía (Gráfica 6) como en la etapa de reacción similar en la ruta A.



Gráfica 6. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción.

Los cálculos realizados con HF/STO-3G predice una meseta alrededor de 1.7 Å (Gráfica 6), al optimizar la geometría en esta zona se obtiene que la distancia de equilibrio es de  $r_1 = 1.713 \text{ \AA}$  para la formación de un nuevo intermediario en donde se observa que el hidrógeno que se encontraba inicialmente en equilibrio (Figura 14) se desplaza al oxígeno del carbonilo y alejándose, en consecuencia, de la molécula de agua (Figura 16).



*Figura 16. Algunas distancias y ordenes de unión del nuevo intermediario calculado con HF/STO-3G.*

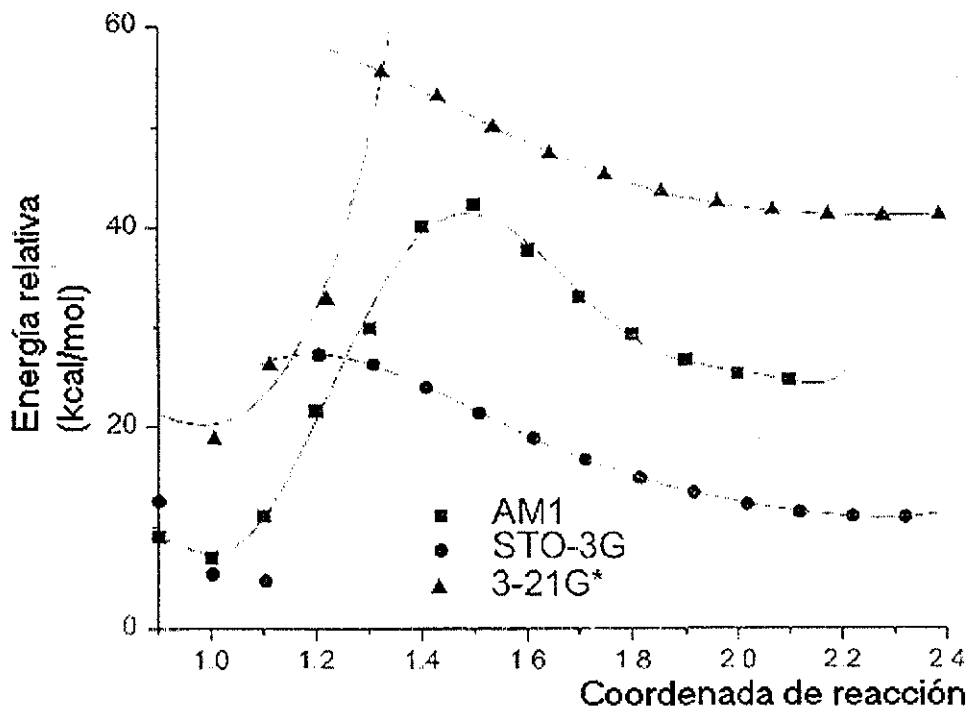
En el caso de los cálculos con HF/3-21G\*, la meseta desaparece (Gráfica 6).

Como en el caso de la ruta A, se selecciona una distancia para continuar con la trayectoria de reacción, esta distancia fue  $r_1 = 1.4 \text{ \AA}$ , por lo que la nueva coordenada se define como  $r_2^{14}$ , observándose un segundo mínimo alrededor de 1.0 Å (Gráfica 7), en donde ya ha ocurrido la transferencia de un protón del peróxido de hidrógeno al oxígeno del carbonilo.

La presencia del intermediario en los cálculos HF/STO-3G abre la posibilidad de que la nueva coordenada se realice desde éste último, así que se define  $r_2^{17v}$  que parte de la geometría del intermediario, encontrándose el siguiente mínimo alrededor de 1.0 Å (Gráfica 7).

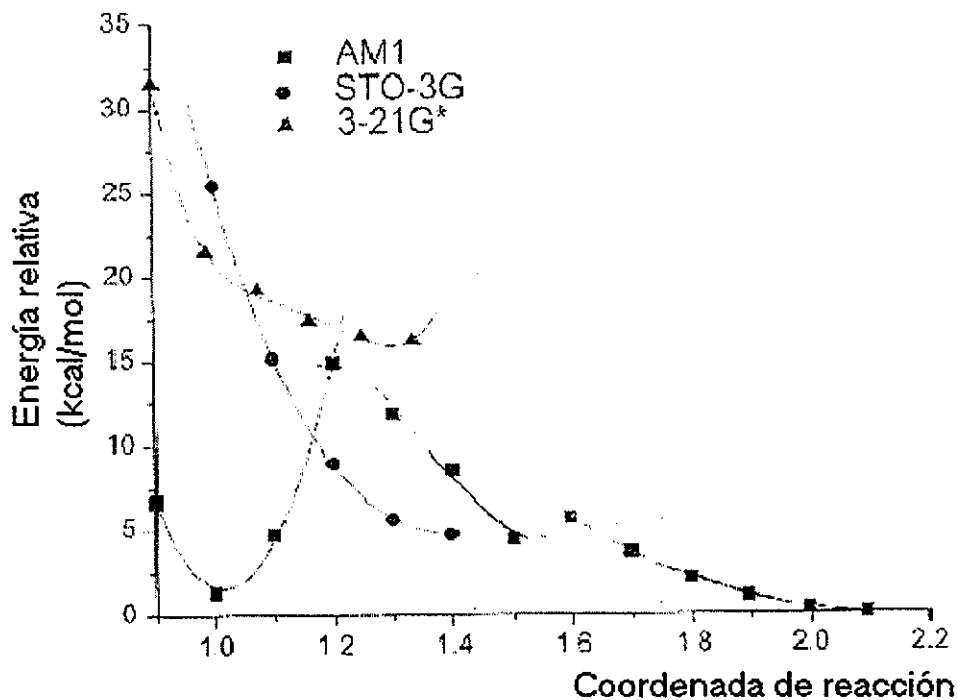
Cabe señalar que a pesar del intercambio del protón ocurrido, se encuentra que la molécula de agua recién formada sigue interactuando con el carbono del carbonilo con distancia de 1.559 Å y orden de unión de 0.6071 para el cálculo AM1.

La conclusión de esta ruta es que con la pérdida del protón del oxígeno del carbonilo a partir de la salida de una molécula de  $\text{H}_3\text{O}^+$  se define la distancia de interacción  $r_3$ .



Gráfica 7. Energía relativa (kcal/mol) en función de  $r_2^{14}$ .

En la gráfica 8 se presenta el comportamiento de la energía relativa en función de la coordenada de reacción.



Gráfica 8. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción  $r_3$ .

En el caso de los cálculos *ab initio*, la coordenada  $r_3$  comienza alrededor de 1.4 Å, ya que este tipo de cálculos estabiliza a la especie protonada (en este caso al ácido perfoómico protonado) y presenta la interacción del protón con el agua. En el caso de los cálculos con HF/3-21G\* se observa el incremento en la energía sin la localización de un mínimo, así que la especie protonada es mucho más estable (en este sistema) que los productos (Gráfica 8), mientras que con HF/STO-3G a pesar de este incremento en la energía, finalmente es posible extraer el protón (Gráfica 8).

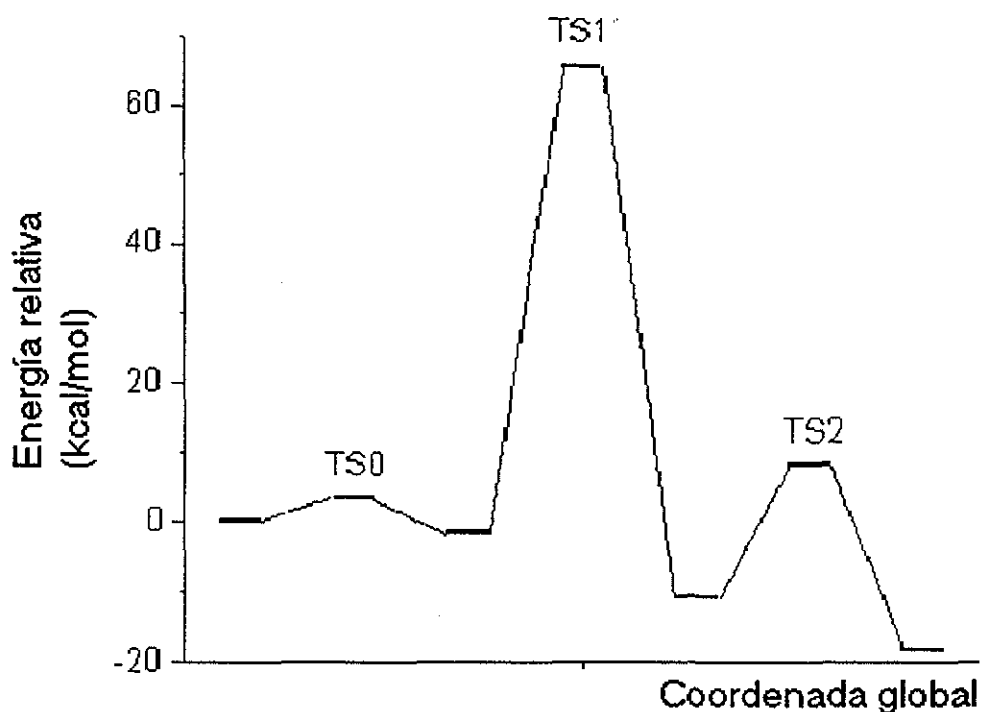
Debido a los comportamientos diferentes de la energía para la ruta B con los tres tipos de cálculos se presenta el siguiente resumen:

a) Para el caso de los cálculos con el método AM1 se presentan cuatro estados de transición de los cuales dos corresponden a equilibrios ácido-base (TS0 y TS3) los cuales presentan energías relativamente pequeñas (5.97 y 1.87 kcal/mol con respecto a los estados anteriores). De acuerdo a estos resultados, la etapa determinante de la reacción es la formación del complejo tetraédrico neutro (23.28 kcal/mol por arriba del cero de energía). En el caso del intermediario, se encuentra en 5.06 kcal/mol por arriba de los reactivos, por lo que la ruta B no predice la estabilización del intermediario.

b) En el caso de los cálculos con HF/STO-3G solo se presentan tres estados de transición debido a que no existe el primer equilibrio ácido-base y se encuentra la estabilización al primer acercamiento. De acuerdo a los resultados obtenidos, el segundo equilibrio ácido-base es la etapa determinante de la reacción ya que se encuentra en 20.75 kcal/mol por arriba del estado inicial pero debemos de recordar que la estabilización del sistema por las moléculas de agua es mayor que en el caso de los cálculos semiempíricos, Sin embargo el intermediario tetraédrico calculado se encuentra en 4.72 kcal/mol por arriba de la energía inicial; esta energía es comparable con la calculada con AM1.

c) En los cálculos con HF/3-21G\* solo se encuentran dos estados de transición ya que para el tercero no es posible encontrar un mínimo local o global para la reacción, a pesar de que éste último es de menor energía que los anteriores. Sin embargo en el análisis de las frecuencias, se encuentra que los cálculos HF/6-311G\* predice tres estados de transición (Gráfica 9)





Gráfica 9 Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada global de la reacción calculada con HF/6311G\*

Nuevamente no aparece la adición por separado del oxígeno del peróxido de hidrógeno al carbono del carbonilo, pasando por la migración del hidrógeno al oxígeno del carbonilo protonado (Figura 17)

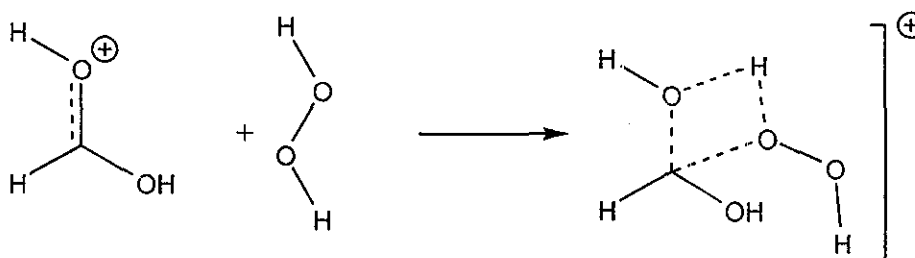


Figura 17. Formación del estado de transición 1'.

Los estados de transición están caracterizados por una frecuencia imaginaria. La primera etapa de la reacción es la protonación del carbonilo por medio de la migración de un hidrógeno de la molécula  $\text{H}_3\text{O}^+$  al oxígeno del carbonilo (Figura 18).

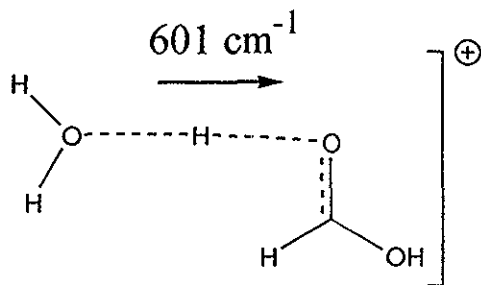


Figura 18. Frecuencia imaginaria para el estado de transición inicial (TS0).

La frecuencia imaginaria corresponde a  $601\text{ cm}^{-1}$  (TS0) para la migración.

En la adición del peróxido de hidrógeno al carbono del carbonilo se realiza de manera simultanea (Figura 19) con frecuencia imaginaria de  $2173\text{ cm}^{-1}$ .

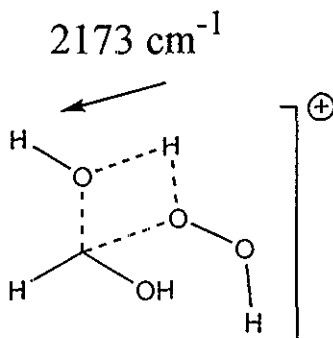


Figura 19. Frecuencia imaginaria para el primer estado de transición (TS1).

La tercera etapa de la reacción es la migración del protón del oxígeno del carbonilo al oxígeno del agua (Figura 20) con frecuencia imaginaria de  $1109\text{ cm}^{-1}$ .

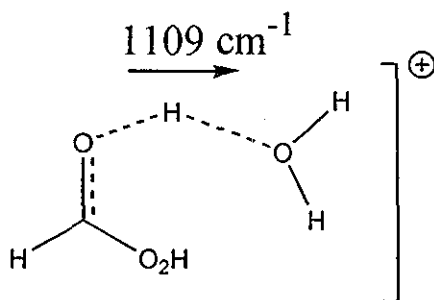


Figura 20. Frecuencia imaginaria para el segundo estado de transición (TS2)

Del análisis de las frecuencias en los estados estacionarios se concluye que no existe el estado de transición TS1 obtenido por la coordenada de reacción  $r_1$ .

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO	$E = -22.713 - 0.048r_0 + 8.278r_0^2 - 5.466r_0^3 + 1.030r_0^4$	0.9999
LUMO	$E = -35.394 + 85.813r_0 - 83.539r_0^2 + 34.664r_0^3 - 5.255r_0^4$	0.9996
LUMO+1	$E = -28.836 + 46.041r_0 - 32.789r_0^2 + 10.690r_0^3 - 1.340r_0^4$	0.9999

Tabla 16. Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_0$ ) calculados con AM1.

El comportamiento de los orbitales moleculares para los cálculos AM1 es el siguiente, para la coordenada  $r_0$  el HOMO se conserva hasta el estado de transición, una vez superado este, las contribuciones de no enlace del oxígeno del carbonilo desaparecen del HOMO, mientras que las energías del LUMO y del LUMO+1 se cruzan alrededor de 1.52 Å. Este cruzamiento de la energía de estos orbitales se debe a la transferencia del protón en el sistema. Recordemos que el LUMO+1 corresponde en cuanto a forma al LUMO del ácido fórmico en la ruta A. La energía de estos orbitales moleculares se puede aproximar como polinomios de cuarto grado en la trayectoria de la reacción (Tabla 16).

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO-2	$E = 511.978 - 1480.729r_1 + 1715.751r_1^2 - 1052.761r_1^3 + 360.547r_1^4 - 65.326r_1^5 + 4.891r_1^6$	0.9961
HOMO-1	$E = 99.869 - 224.230r_1 + 155.445r_1^2 - 46.633r_1^3 + 5.143r_1^4$	0.9998
HOMO	$E = -25.072 + 6.051r_1 - 1.085r_1^2$	0.9993
LUMO	$E = 62.894 + 103.001r_1 - 67.240r_1^2 + 19.100r_1^3 - 2.003r_1^4$	0.9997

Tabla 17. Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_1$ ) calculada con AM1.

El acercamiento del peróxido de hidrógeno al ácido fórmico protonado involucra a los orbitales moleculares HOMO-1, HOMO y LUMO, además la presencia de la molécula de agua se manifiesta en el HOMO-2 el cuál aumenta de energía en la trayectoria

cruzándose con el HOMO-1. La contribución del HOMO desaparece en la trayectoria de reacción, mientras que la energía del LUMO aumenta en la trayectoria; Las energías de estos orbitales fueron aproximadas en diferentes funciones (Tabla 17).

Los orbitales moleculares frontera en el cambio de trayectoria (de  $r_1$  a  $r_2^{14}$ ) se comportan como polinomios de cuarto grado para el HOMO y de segundo grado para el LUMO (Tabla 18). El HOMO presenta contribuciones de no enlace correspondiente a los oxígenos en lo que era el ácido fórmico, mientras que el LUMO presenta contribuciones de tipo sigma de enlace entre el  $H_1$  y el  $O_1$  las cuales disminuyen conforme se lleva a cabo el intercambio del protón.

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO	$E = -65.62 - 177.148(r_2^{14}) + 140.75(r_2^{14})^2 - 49.517(r_2^{14})^3 + 6.505(r_2^{14})^4$	0.9977
LUMO	$E = 0.764 - 5.744(r_2^{14}) + 1.299(r_2^{14})^2$	0.9986

Tabla 18. Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_2^{14}$ )

El movimiento de un segundo protón hacia una de las moléculas de agua ( $r_3$ ) presenta mayor interés en los orbitales moleculares frontera, en donde el HOMO presenta contribuciones en el perácido protonado mientras que el LUMO se encuentra en el oxígeno de una molécula de agua; Cabe señalar que ésta última molécula aún presenta interacción con el carbono del carbonilo, razón por la cual sus principales contribuciones se encuentran en el LUMO. Una vez que es superado el estado de transición, el LUMO corresponde al  $H_3O^+$ . El comportamiento de estos orbitales moleculares se presenta en la tabla 19.

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO	$E = 49.100 - 152.861r_3 + 131.981r_3^2 - 50.196r_3^3 + 7.081r_3^4$	0.9806
LUMO	$E = -0.692 - 3.844r_3 + 0.878r_3^2$	0.9937

Tabla 19. Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $r_3$ ).

La descripción de los orbitales moleculares para los cálculos ab initio es difícil debido al comportamiento de la energía en las diversas coordenadas de reacción. Sin embargo en general se comportan de la misma manera que el caso observado con los

cálculos AM1. En resumen, se obtiene que la primera ruta estabilizada (Ruta A sin catalizador) con el método AM1 es 9.83 kcal/mol más energético que la segunda ruta (Ruta B con catalizador).

En los dos casos, la etapa determinante de la reacción es la formación del intermediario tetraédrico neutro.

Un hecho importante es que en la ruta B se encuentra un intermediario con mayor energía que los reactivos, lo que también sugiere que la ruta B es más probable que la ruta A.

Durante el seguimiento de los orbitales moleculares frontera y algunos de sus vecinos se establece que la reactividad electrofílica del ácido per fórmico se debe a los orbitales moleculares desocupados que provienen del enlace del peróxido de hidrógeno. Este no se ve afectado durante los mecanismos de reacción estudiados. Sin embargo, el LUMO del ácido fórmico sufre una serie de transformaciones durante las diferentes trayectorias, pero finalmente este orbital molecular permanece en la formación del producto.

### 4.3 Mecanismo de formación de N-óxidos.

El segundo mecanismo de reacción que revisaremos será el mecanismo de N-oxidación; en este mecanismo de reacción participan una amina terciaria y un perácido en donde la amina se comporta como nucleófilo y el perácido como el electrófilo. De manera general existen dos trayectorias diferentes para la realización de este mecanismo (Figura 21).

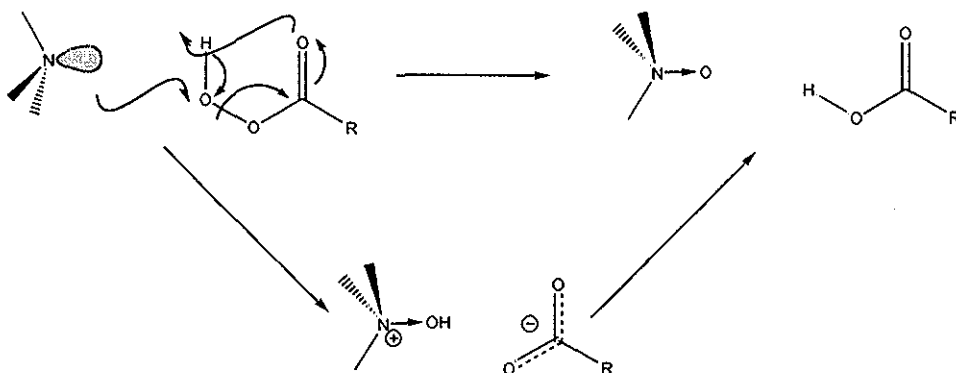


Figura 21. Mecanismos de reacción para la N-oxidación

La primera trayectoria corresponde al movimiento concertado de los átomos involucrados en la reacción, éste mecanismo de reacción se realiza en una sola etapa. Mientras que la segunda trayectoria se realiza en dos etapas, en donde la primera corresponde a la adición del OH (de la posición 3) a la amina y posteriormente la pérdida del protón para la obtención de los productos de la reacción. De manera específica, se realizó el estudio del mecanismo de reacción para la N-oxidación de la N-(2,4-dinitrofenil)piperidina con el ácido per fórmico, descrita por Kuthier [84].

Los orbitales moleculares de interés para la reacción son el HOMO de la piperidina y el LUMO+1 del ácido per fórmico (Figura 22).

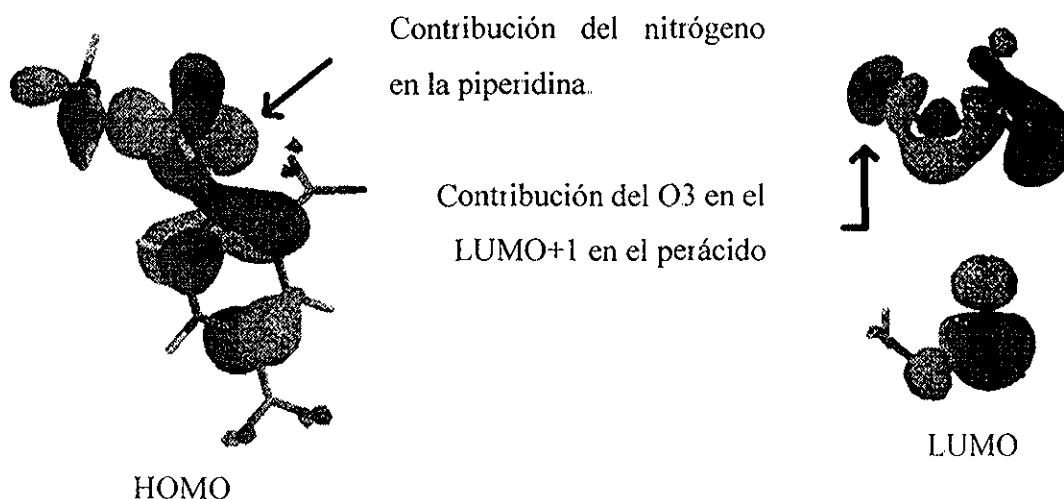


Figura 22. Orbitales moleculares de interés para el mecanismo de N-oxidación

En el HOMO de la piperidina se localiza una contribución “p” del nitrógeno con un porcentaje de carácter nucleofílico de 44.51 %. En el caso del LUMO+1 el porcentaje de carácter electrofílico en el oxígeno 3 es de 19.71 %. Al formar el complejo de baja interacción se obtiene que este es 2.44 kcal/mol menos estable que las moléculas separadas (Tabla 20).

Molécula.	Ac. Per fórmico	N-(2,4-dinitrofenil) piperidina	Complejo.
Energía.	-65.17	28.61	-34.12

Tabla 20 Energías de formación para las moléculas de interés.

Esto se debe a que existen repulsiones entre los oxígenos del perácido y los oxígenos del grupo nitro en la posición orto en el anillo aromático.

En el cálculo del complejo de baja interacción se observa la participación de un mayor número de orbitales moleculares (Figura 23).

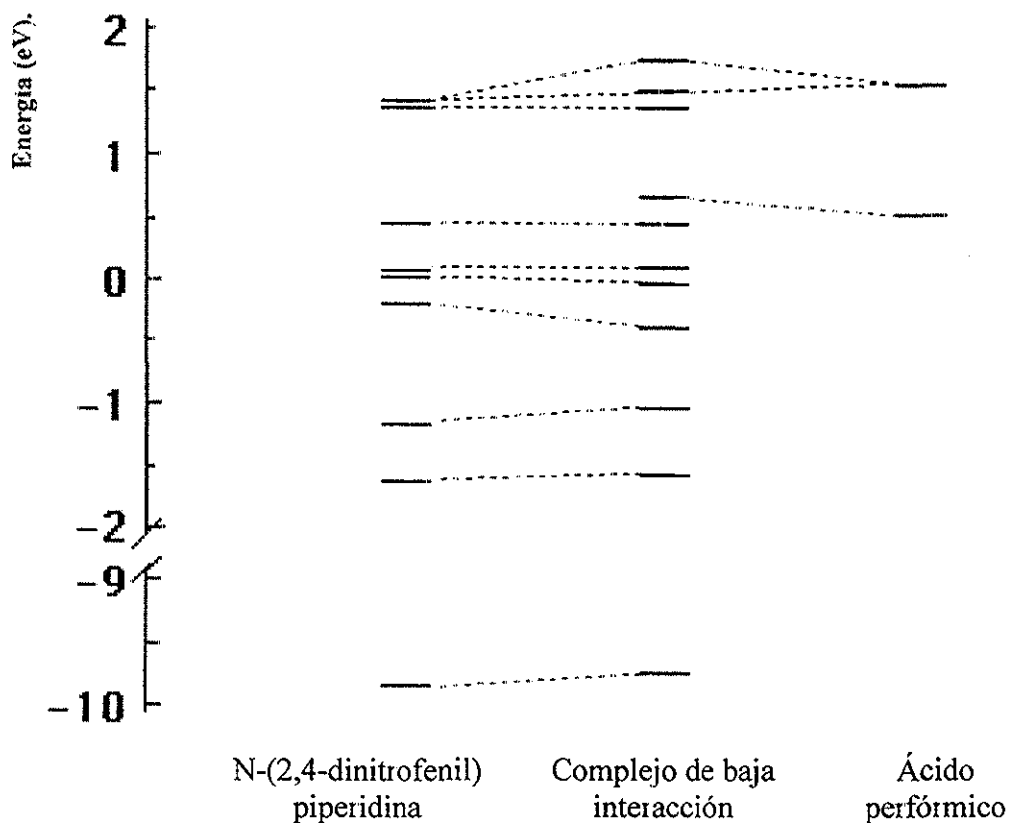


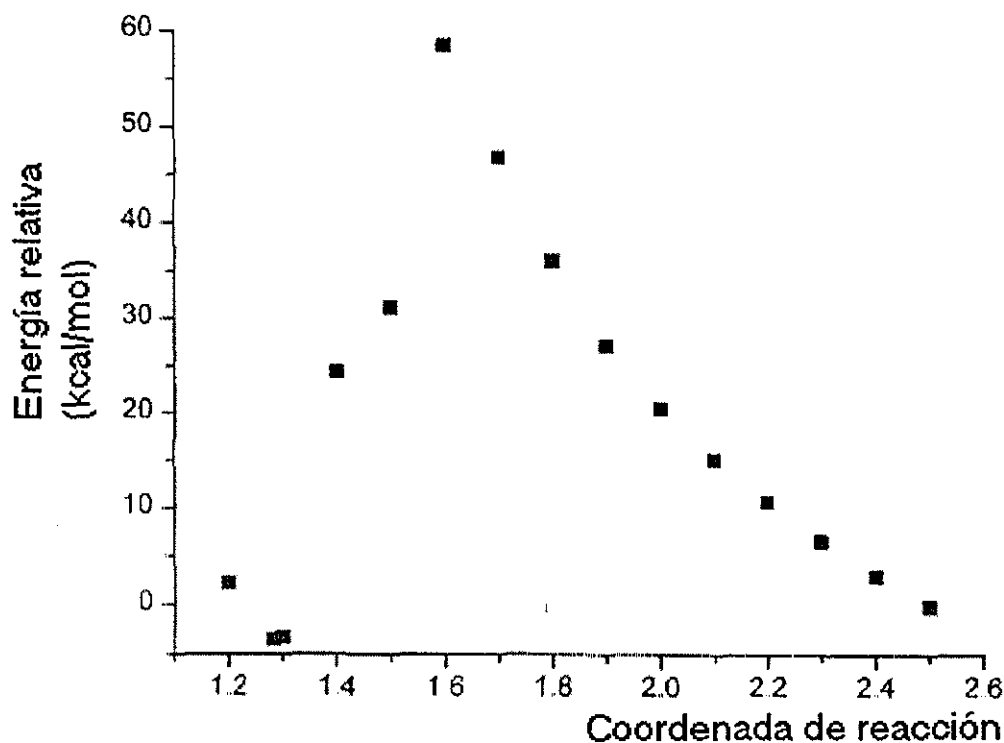
Figura 23 Diagrama de correlación de los orbitales moleculares de la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina y del ácido perfórmico.

Este aumento en el número de orbitales moleculares en el diagrama de correlación se debe a que existen orbitales moleculares desocupados de la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina que corresponden al anillo aromático en la molécula (del LUMO al LUMO+7) y que no participan directamente en el sitio de la reacción, así que en el cálculo del complejo de baja interacción estos orbitales se encuentran por debajo del LUMO+1 del perácido. Además se observa la combinación del LUMO+1 del ácido perfórmico y el LUMO+7 de la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina para formar los orbitales LUMO+8 y LUMO+9.

Para este mecanismo de reacción se define a  $r$  como la coordenada de reacción,  $r$  es la distancia entre el nitrógeno de la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina al oxígeno 3 del ácido

perfórmico, desde 2.5 a 1.2 Å. En la gráfica 10 se presenta la energía relativa en función de la coordenada de reacción.

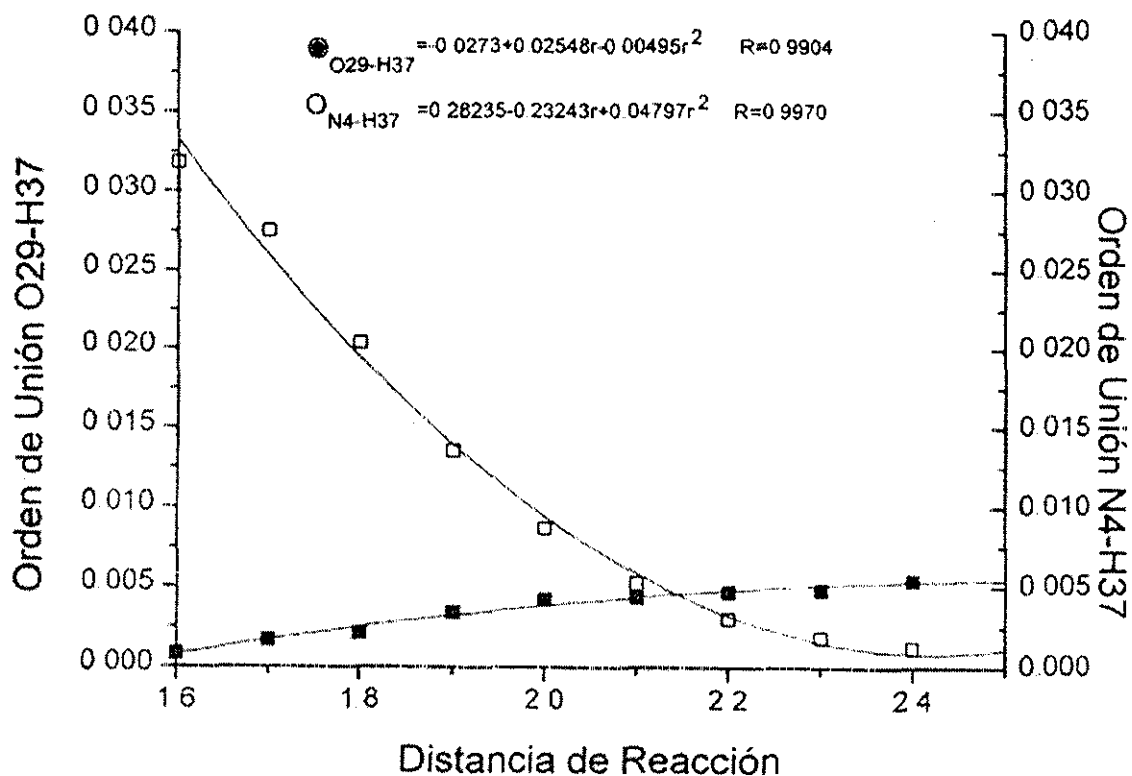
La energía de transición se encuentra alrededor de  $r=1.6$  Å con 58.56 kcal/mol por arriba de la energía de los reactivos.



Gráfica 10. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción  $r$ .

Es importante mencionar que el estado de transición calculado corresponde a la transferencia del grupo  $-OH$  del perácido a la amina (segunda trayectoria del mecanismo propuesto). Esta transferencia se puede deber a la alta interacción entre el nitrógeno de la amina y el hidrógeno del perácido (Gráfica 11), en donde se observa el aumento de la densidad electrónica entre estos dos centros. Sin embargo la formación del anión formiato (después del estado de transición) presenta una atracción hacia el hidrógeno del perácido, razón por la cual se observa un comportamiento “anormal” en la gráfica 11 después del estado de transición. Al aumentar la atracción del formiato hacia el hidrógeno, finalmente se rompe el enlace hidrógeno oxígeno formándose el N-óxido y el ácido fórmico.





Gráfica 11. Orden de unión entre el nitrógeno de la amina y el hidrógeno en función de la trayectoria de la reacción.

El análisis de las frecuencias para el estado de transición muestra la transferencia del grupo  $-OH$  al nitrógeno de la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina, formando el siguiente estado de transición (Figura 24). Con frecuencias imaginarias de  $568\text{ cm}^{-1}$  para los cálculos realizados con el método AM1,  $822\text{ cm}^{-1}$  para HF/3-21G\* y  $964\text{ cm}^{-1}$  para HF/6-31G\*.

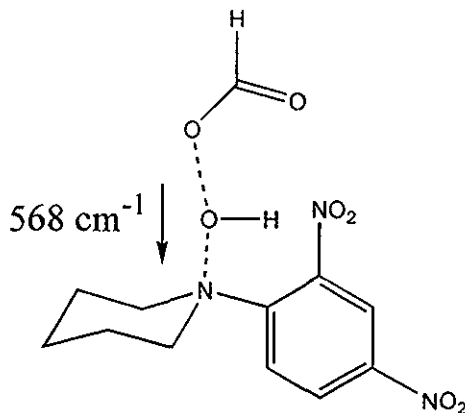
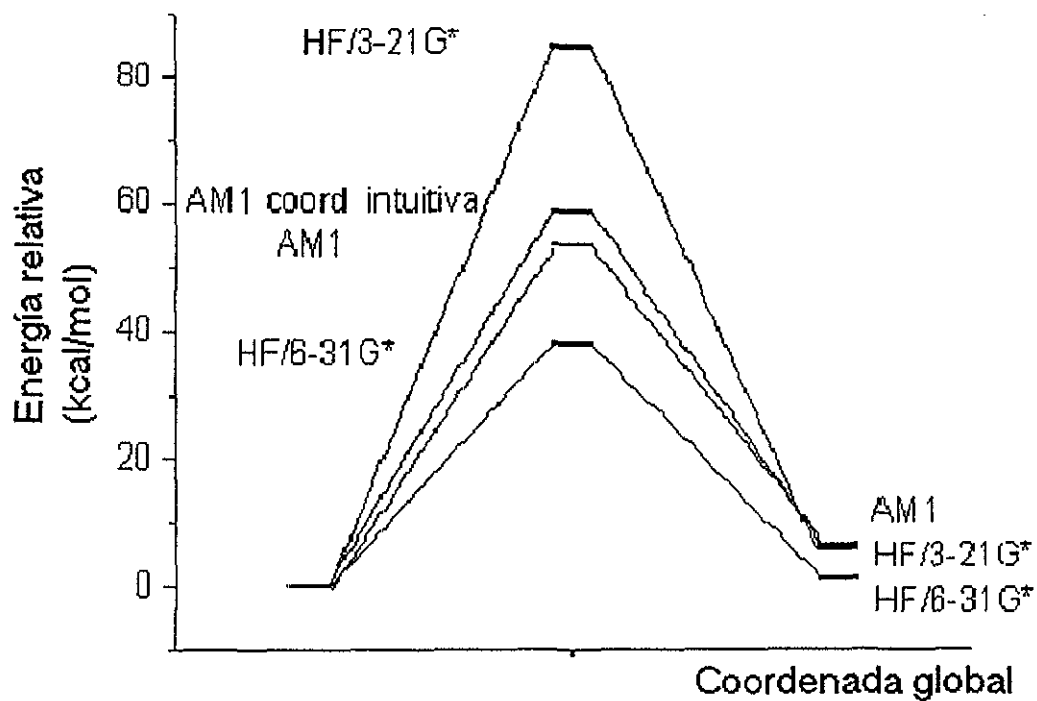
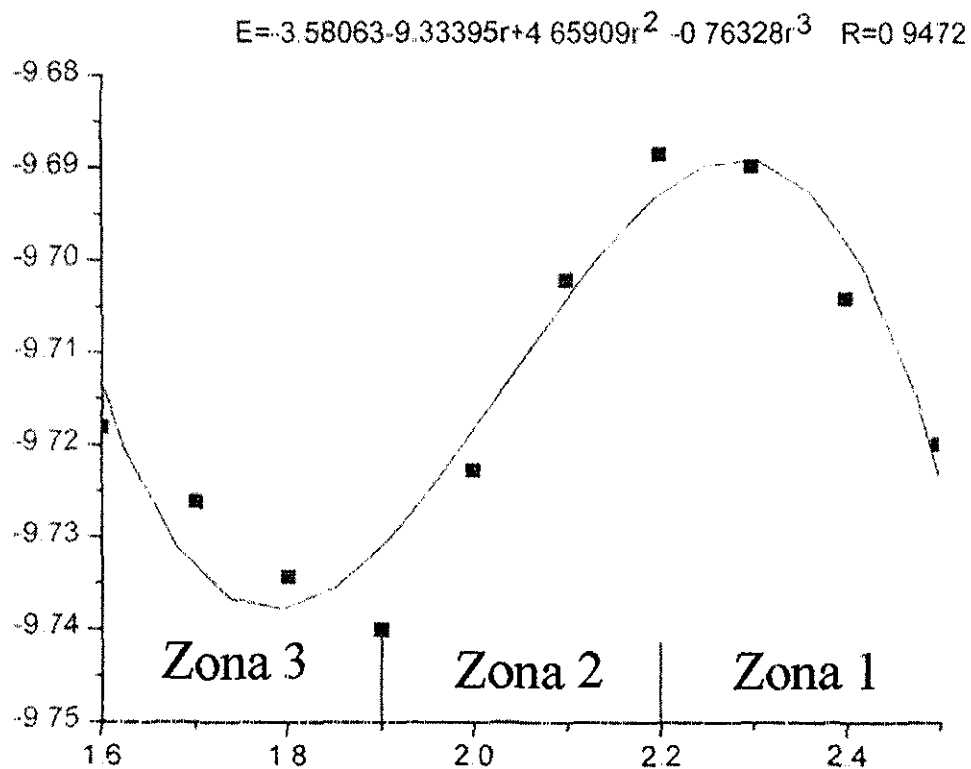


Figura 24. Frecuencia imaginaria calculada con el método semiempírico AM1 para la reacción de N-oxidación.

En la gráfica 12 se muestra las energías de los estados estacionarios.



Gráfica 12. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción.



Gráfica 13. Energía del HOMO (eV) en función de la coordenada de reacción.

La diferencia en energía para el cálculo del estado de transición con AM1 es menos energética con el cálculo de frecuencias que con la coordenada intuitiva, siendo que la primera debe de existir menor interacción entre las moléculas.

El comportamiento del HOMO de la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina y correspondientemente en el complejo de baja interacción es de un polinomio de tercer orden en la coordenada de reacción (Gráfica 13), este comportamiento se puede asociar a tres diferentes interacciones electrónicas en la reacción.

La primera corresponde a una zona de repulsión debida al rompimiento de un puente de hidrógeno débil entre el oxígeno del grupo nitro y el hidrógeno del perácido (Gráfica 13). La segunda zona corresponde a la formación de un puente de hidrógeno fuerte entre el nitrógeno de la amina y el hidrógeno del perácido. Finalmente, la tercera zona corresponde a repulsiones debido al acercamiento de los centros nucleofílicos.

Una manera de observar la interacción entre los centros nucleofílicos es por medio del cálculo del porcentaje de carácter nucleofílico del nitrógeno de la amina y del oxígeno adicionado (Tabla 21).

Distancia.	% Carácter Nucleofílico N <sub>4</sub> .	% Carácter Nucleofílico O
∞	44.51	0.00
2.5	42.19	0.10
2.4	42.22	0.14
2.3	42.25	0.24
2.2	42.62	0.39
2.1	42.08	0.49
2.0	41.52	0.70
1.9	41.23	1.48
1.8	40.88	2.52
1.7	38.84	4.42
1.6	34.59	6.45

*Tabla 21. Porcentajes de carácter nucleofílico*

El porcentaje de carácter nucleofílico en el nitrógeno de la amina disminuye casi en 10% conforme se lleva a cabo la reacción mientras que en el caso del porcentaje de

carácter nucleofílico en el oxígeno adicionado aumenta en 6.45 % en el mismo intervalo, es decir, una parte del porcentaje de carácter nucleofílico del nitrógeno de la amina se transfiere al oxígeno.

Los orbitales moleculares desocupados, LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 y LUMO+7, en el complejo corresponden a contribuciones tipo  $\pi$  sobre el anillo aromático en la N-(2,4-dinitrofenil) piperidina y durante la trayectoria de reacción se comportan como funciones de segundo grado en  $r$  (Tabla 22). En general, la energía de estos orbitales disminuye en la trayectoria sin embargo no presentan cambios en la forma del orbital molecular durante la trayectoria debido a que la reacción no se lleva a cabo sobre el anillo aromático.

Orbital Mol.	Aproximación	R
LUMO	$E = -5.317 + 3.3749r - 0.753r^2$	0.9898
LUMO+1	$E = -4.386 + 3.077r - 0.695r^2$	0.9891
LUMO+2	$E = -1.464 + 1.106r - 0.268r^2$	0.9177
LUMO+3	$E = -2.564 + 2.337r - 0.531r^2$	0.9853
LUMO+4	$E = -2.909 + 2.692r - 0.595r^2$	0.9877
LUMO+5	$E = -2.611 + 2.785r - 0.625r^2$	0.9858
LUMO+7	$E = -1.594 + 2.679r - 0.598r^2$	0.9636

Tabla 22. Orbitales Moleculares desocupados que no intervienen en la reacción en función de la trayectoria de la reacción

Se identificó al LUMO+6 en el complejo como el LUMO en el ácido per fórmico, la energía de éste orbital molecular se comporta como un polinomio de segundo grado en la trayectoria de la reacción de la reacción (Tabla 23) aumentando de energía conforme la distancia de reacción disminuye. Este aumento de la energía del orbital molecular trae como consecuencia el cruzamiento con los orbitales moleculares LUMO+7 y LUMO+8. El cruzamiento con el LUMO+8 implica que el LUMO+1 se encuentra por debajo del LUMO en el perácido dejando a éste último en mayor disposición para la reacción química.

Como se observa en las ecuaciones anteriores, el LUMO+9 aumenta de energía mientras que el LUMO+8 disminuye. Cabe aclarar que éste último orbital se parece más al LUMO+1 en el perácido que el LUMO+9.

La disminución de la energía del LUMO+8 permite el cruzamiento con el LUMO+6 en el intervalo de 1.8 a 1.7 Å en la trayectoria de la reacción.

Orbital Mol	Aproximación	R
LUMO+6	$E=9.975-8.282r+1.835r^2$	0.9806
LUMO+8	$E=-5.858+6.376r-1.376r^2$	0.9921
LUMO+9	$E=4.334-1.765r+0.290r^2$	0.9732

Tabla 23. Orbitales Moleculares desocupados de interés en la trayectoria de la reacción.

En resumen, en este mecanismo de reacción nos permite visualizar de manera clara el cruzamiento de la energía de los orbitales moleculares en éste caso desocupados; así como caracterizar los sitios electrofílicos en el perácido en un orbital molecular diferente a los orbitales frontera.

También se pone de manifiesto que la interacción entre las moléculas sólo afecta a sitios específicos, y en consecuencia, a solo cierto tipo de orbitales moleculares. Esto se observa en la energía de los orbitales moleculares correspondientes al anillo aromático en la piperidina.

#### ***4.4 Transposición de N-óxidos de aminas terciarias.***

Una vez que se obtuvo el N-óxido de la N-(2,4-dinitrofenil)piperidina se realiza el estudio de la transposición a la O-arilhidroxilamina (Figura 25). Experimentalmente, esta reacción fue estudiada por S. Al-Kazzas y colaboradores [85], en donde por calentamiento del N-óxido en disolventes apróticos se obtiene la O-arilhidroxilamina correspondiente. Este estudio se propone la formación de una oxaziridina como estado de transición.

Dentro de los productos obtenidos en la formación del N-óxido se encuentra el ácido fórmico, el cual puede formar un puente de hidrógeno con el N-óxido; se ha observado que disminuye la reactividad del N-óxido para la formación del estado de transición tricíclico [86] por lo que se propone la ruptura del puente de hidrógeno (moléculas libres) como etapa inicial antes de la formación de los productos.

Así que en este estudio se realizó en dos trayectorias con y sin la presencia del ácido fórmico (y el puente de hidrógeno).

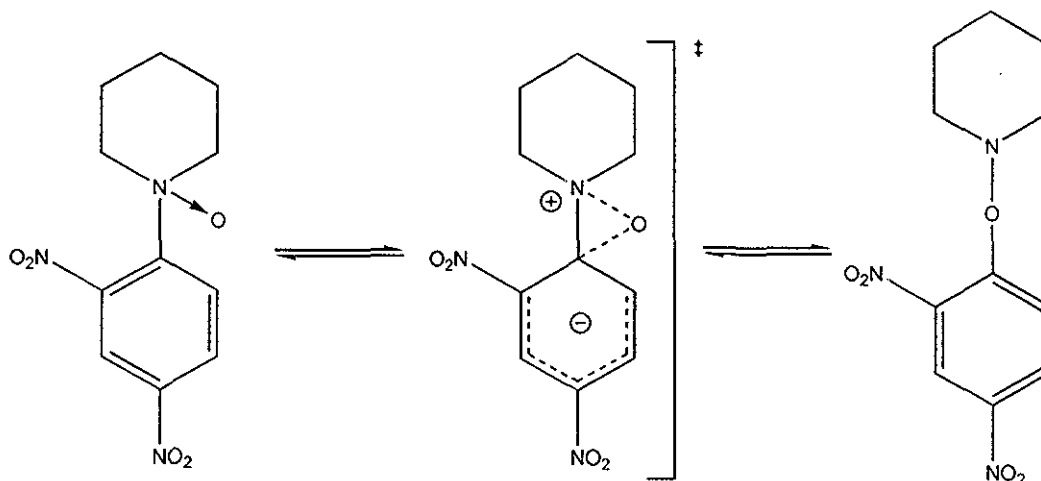


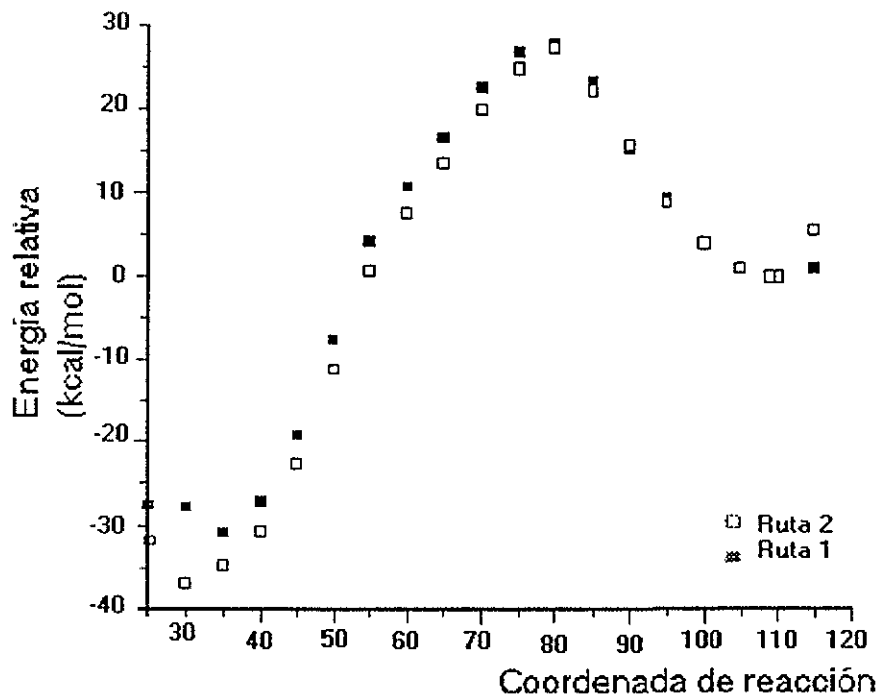
Figura 25 Mecanismo de transposición propuesto.

El puente de hidrógeno formado estabiliza en 7.60 kcal/mol el sistema (Tabla 24), este tiene una distancia de 2.030 Å y un orden de unión de 0.0148, al comparar el valor de la energía del puente de hidrógeno en el agua que es de 4.0 kcal/mol [87] debemos considerar que la interacción calculada se puede catalogar como una interacción fuerte entre las moléculas.

Molécula.	Ácido fórmico	N-óxido	Complejo	Dif. de energía
Energía (kcal/mol).	-97.37	-67.38	-37.59	7.60

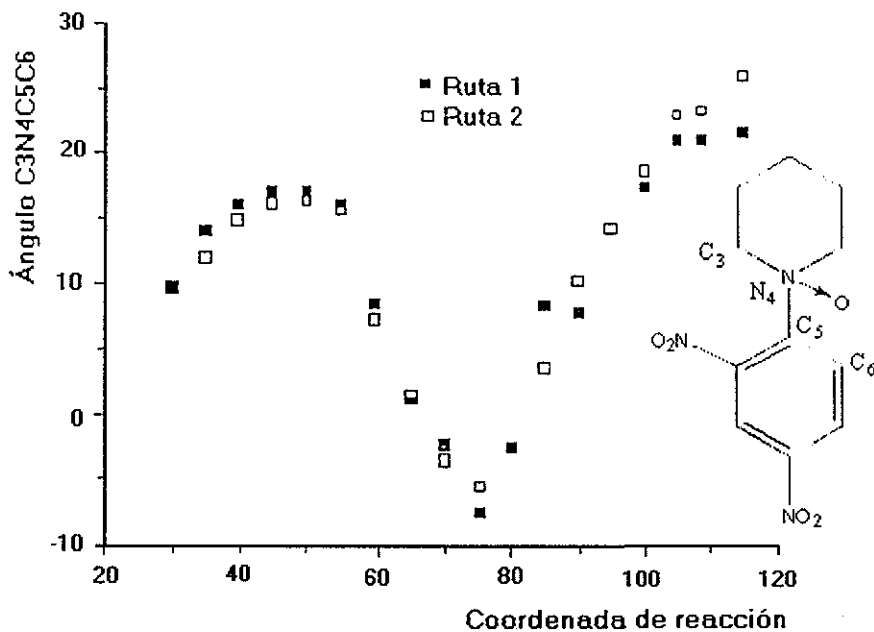
Tabla 24. Energías de formación para las moléculas de interés.

Para este mecanismo de reacción se define  $\theta$  como el ángulo formado entre los átomos de oxígeno del N-óxido, nitrógeno de la piperidina y el carbono "ipso" del anillo aromático como la coordenada de reacción para las dos trayectorias definidas. La energía relativa en función de la coordenada de reacción se presenta en la gráfica 14, en donde la energía de transición se encuentra en 28.20 kcal/mol. Para las dos trayectorias de reacción, el estado de transición se encuentra alrededor de  $\theta=80^\circ$ . Es importante señalar que la trayectoria 1 es 0.45 kcal/mol más energética que la trayectoria 2, es decir la presencia del puente de hidrógeno entre el ácido fórmico y el oxígeno del N-óxido aumenta la energía del estado de transición. Geométricamente, este estado de transición corresponde al inicio de la formación de la oxaziridina debería de ser  $\theta=60^\circ$ .



Gráfica 14 Energía relativa (kcal/mol) en función del ángulo de reacción. Calculado con AMI

Es importante mencionar que el anillo aromático se encuentra fuera del plano de reacción, sin embargo al evolucionar la reacción éste ángulo regresa al plano de reacción (Gráfica 15)



Gráfica 15 Ángulo  $C_3N_4C_5C_6$  en función del ángulo de reacción

De esta manera se encuentra el punto de mayor interpenetración de los orbitales moleculares para aumentar la interpenetración de los orbitales moleculares de interés.

La influencia del puente de hidrógeno se observa claramente en la tabla 25, en ella se representa la distancia, orden de unión y energía correspondiente a esta interacción.

En el intervalo inicial (de 115 a 90°) la presencia del puente de hidrógeno favorece la transposición (Tabla 25), sin embargo la estabilización por esta interacción se pierde en la región cercana al estado de transición (de 85° en adelante), en donde aun se observa un puente de hidrógeno fuerte con distancia 2.033 Å, orden de unión 0.0134 y energía de la interacción de +0.61 kcal/mol (Tabla 25).

$\theta$ (grado)	Distancia O-H	Orden de unión O-H	Estabilidad del puente de hidrógeno* (kcal/mol)
115	2.027	0.0149	-4.58
110	2.030	0.0148	0.00
109	2.028	0.0148	0.02
105	2.017	0.0154	-0.03
100	2.026	0.0149	-0.08
95	2.030	0.0145	-0.13
90	2.035	0.0141	-0.11
85	2.033	0.0134	0.61
80	2.077	0.0100	0.46
75	2.161	0.0054	2.02
70	2.220	0.0036	2.58
65	2.260	0.0028	2.97
60	2.277	0.0029	3.11
55	2.254	0.0034	3.49
50	2.229	0.0043	3.43
45	2.228	0.0042	3.48
40	2.229	0.0041	3.56

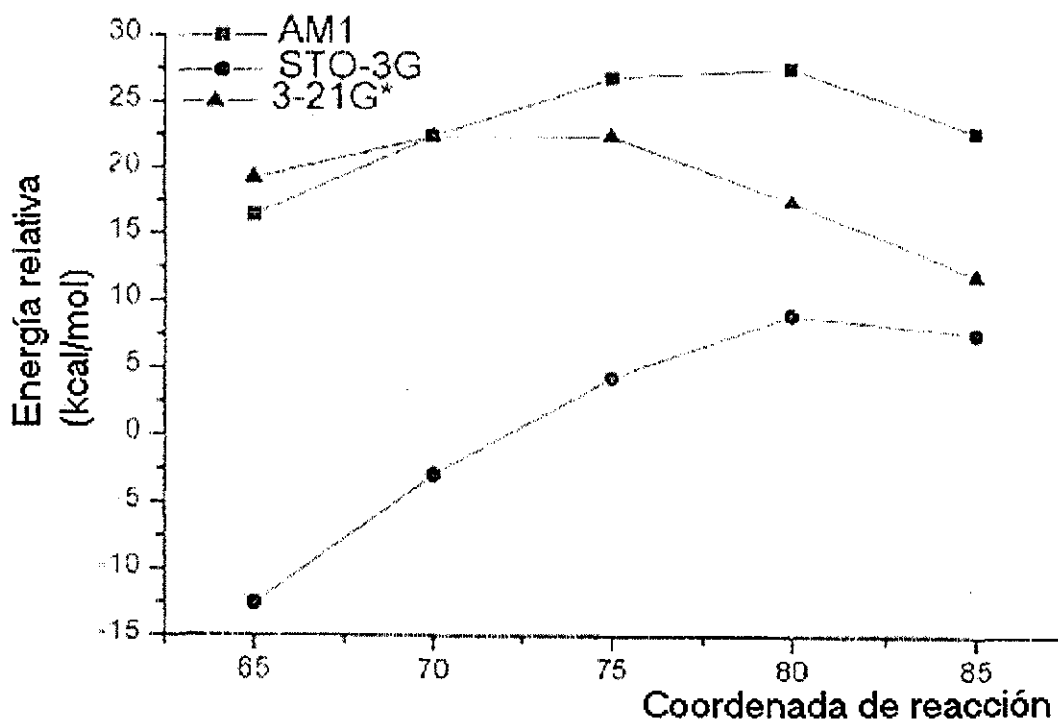
Tabla 25. Evolución del puente de hidrógeno en la trayectoria 1 calculado con el método AM1. \*Se calcula como la diferencia de energía entre la trayectoria 1 y la trayectoria 2.



$\theta$ (grado)	Distancia O-H	Orden de unión O-H	Estabilidad del puente de hidrógeno* (kcal/mol)
35	2.224	0.0042	3.63
30	2.210	0.0043	8.48
25	2.179	0.0046	3.90

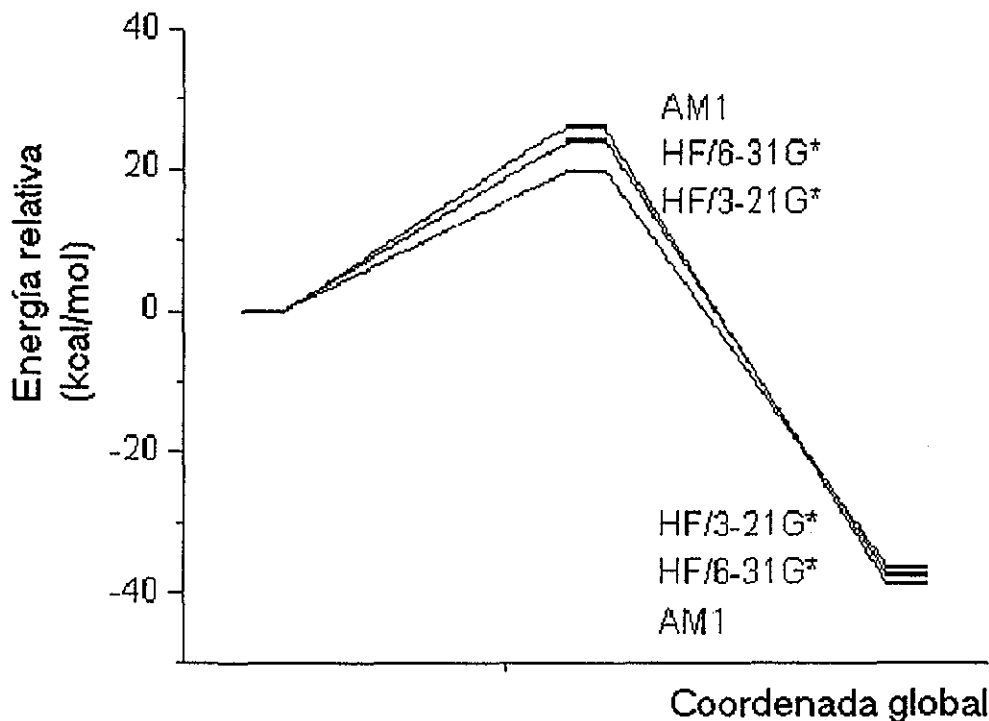
Continuación de la tabla 25. Evolución del puente de hidrógeno en la trayectoria 1 calculado con el método AM1. \*Se calcula como la diferencia de energía entre la trayectoria 1 y la trayectoria 2.

Con respecto a los cálculos *ab initio*, presentan tendencias semejantes al caso AM1 sin la presencia del puente de hidrógeno. Los resultados obtenidos con HF/STO-3G se encuentra una barrera energética de 9.00 kcal/mol y el estado de transición se encuentra alrededor de  $\theta=80^\circ$ , mientras que con la base HF/3-21G\* la energía es de 19.20 kcal/mol por arriba de la energía de los reactivos y se encuentra en  $\theta=70^\circ$ . Las energías calculadas con el método *ab initio* se encuentra por debajo de la calculada con el método semiempírico (Gráfica 16).



Gráfica 16. Energía relativa (kcal/mol) en función del ángulo de la reacción calculada con AM1, HF/STO-3G y HF/3-21G\*.

En la caracterización de los estados de transición por medio del análisis de frecuencias, la energía del sistema calculada con AM1 se encuentra por debajo que la calculada al utilizar la coordenada intuitiva (Gráfica 17).



Gráfica 17. Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción.

En cambio, el cálculo HF/3-21G\* se encuentra un poco por arriba que la coordenada intuitiva (de 19.484 y 19.20 kcal/mol respectivamente). Se realizó un cálculo adicional con HF/6-31G\* para el estado de transición con energía de 23.809 kcal/mol. Geométricamente, los resultados del análisis de frecuencias y de la coordenada intuitiva también se encuentran alrededor de  $\theta=80^\circ$ .

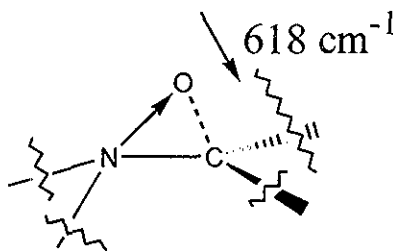


Figura 26. Frecuencia imaginaria con el método semiempírico AM1 para la reacción transposición de un N-óxido de aminas terciarias.

El análisis de frecuencias para los estados estacionarios muestran al valor negativo en 618, 431 y 564  $\text{cm}^{-1}$  para cálculos AM1, HF/3-21G\* y HF/6-31G\* respectivamente que corresponden a la formación del enlace O-C (Figura 26).

Al inicio de la reacción se observa a los orbitales moleculares HOMO-1, HOMO y LUMO+1. En el caso de los cálculos AM1, el HOMO-1 tiene su principal contribución en el orbital  $p_z$  del oxígeno del N-óxido (Figura 27a), mientras que el HOMO presenta la contribución en el mismo átomo pero en el orbital  $p_x$  (Figura 27b). Es importante señalar que la dirección del HOMO-1 es la correcta para este mecanismo de reacción, mientras que el HOMO no la tiene. El LUMO presenta contribuciones en el anillo aromático incluyendo al carbono "ipso" (Figura 27c).

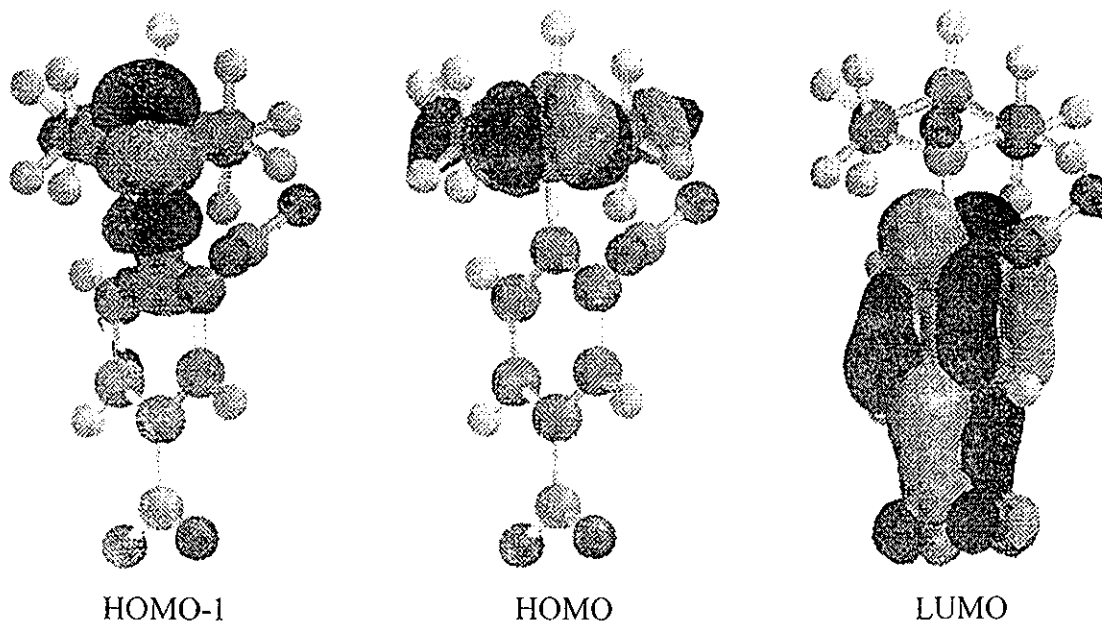


Figura 27 Orbitales moleculares de interés calculados con AM1 a) HOMO-1, b) HOMO y c) LUMO

Estos orbitales moleculares son los mismos para la trayectoria 1 como para la trayectoria 2, es decir, los orbitales moleculares del ácido fórmico no intervienen en el mecanismo de reacción. El comportamiento de estos orbitales moleculares en la coordenada de reacción se presenta en la tabla 26. Los orbitales moleculares ocupados de interés observan un cruzamiento alrededor de  $\theta=100^\circ$ , dejando al HOMO-1 por arriba (en energía) que el HOMO, permitiendo de esta manera que se lleve a cabo la reacción.

El comportamiento de los orbitales moleculares ocupados para las dos trayectorias es idéntico, sólo que el cruzamiento en la trayectoria 2 se encuentra antes ( $\theta=101.97^\circ$ ) que en la trayectoria 1 ( $\theta=100.43^\circ$ ).

Trayectoria	O. Molecular	Aproximación	R
1	HOMO-1	$E=-1.902-0.140\theta+5.799\times 10^{-4}\theta^2$	0.9986
1	HOMO	$E=-29.829+0.369\theta-0.001\theta^2$	0.9767
1	LUMO	$E=5.417-0.132\theta+5.964\times 10^{-4}\theta^2$	0.9932
2	HOMO-1	$E=-4.449-0.086\theta+3.175\times 10^{-4}\theta^2$	0.9979
2	HOMO	$E=-32.551+0.427\theta-0.002\theta^2$	0.9838
2	LUMO	$E=5.104-0.123\theta+5.425\times 10^{-4}\theta^2$	0.9924

Tabla 26. Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción ( $\theta$ ) calculadas con AM1

En el caso de los cálculos *ab initio* se presentan comportamientos semejantes en los orbitales moleculares de interés, sin embargo es importante señalar que los orbitales moleculares ocupados tienen ligeras desviaciones con respecto a los obtenidos con los cálculos AM1 (Figura 28) por lo que cualquiera de los dos orbitales (HOMO-1 u HOMO) pueden actuar como orbitales moleculares nucleofílicos.

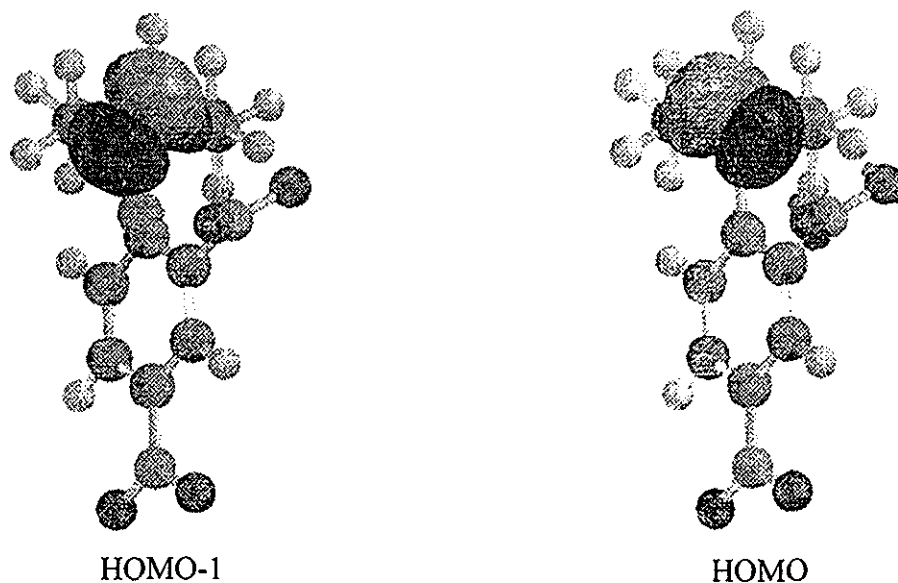


Figura 28 Orbitales Moleculares Ocupados calculados con AM1.

La simplicidad de este mecanismo de reacción así como el contar con resultados experimentales para comparar son motivos suficientes para elegir a este sistema para observar el efecto del disolvente. Recordemos que un disolvente tiene un efecto importante en las propiedades electrónicas de un (varios) reactivo (s) en un mecanismo de reacción.

Los resultados experimentales obtenidos por Al- Kazzas [85] presenta la influencia de disolventes próticos y apróticos como lo son metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol, isopropanol, triclorometano, nitrometano, benceno, dioxano y tetrahidrofurano.

La manera en que se incluye el disolvente es a partir de las estructuras de mínima energía se le van adicionando “n” moléculas del disolvente en diferentes sitios, con n=1, 2 o 3 (Figura 29).

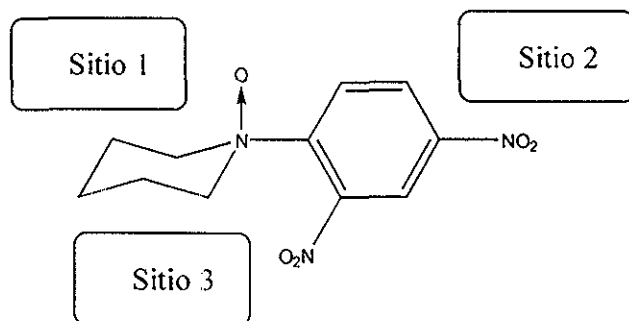


Figura 29. Distribución de los sitios de solvatación para el N-óxido.

Una vez colocadas las n-moléculas de disolvente se procede a calcular la energía de activación tomando como base al mecanismo estudiado con anterioridad. De acuerdo a las diferentes interacciones se proponen 6 modelos matemáticos utilizando la ley de distribución de Boltzmann para calcular la energía de activación tomando en cuenta las diferentes estructuras solvatadas.

En la tabla 27 se presentan los resultados obtenidos para n=1 en cada uno de los tres sitios designados. Se observa que en los cálculos con disolventes apróticos, la energía de activación disminuye con respecto a los cálculos con los disolventes próticos, sin embargo no disminuye hasta el valor experimental. En los sitios 1 y 2 para los disolventes próticos no se encuentran una gran variación en la energía de transición, sin embargo en el sitio 3 en algunos casos disminuye por debajo de los valores experimentales, haciendo suponer que en esta posición es más importante la presencia del disolvente.

Disolvente	Energía de activación (kcal/mol)			
	Experimental	Sitio 1	Sitio 2	Sitio 3
Metanol	26.11	26.837	24.360	24.105
Etanol	23.02	26.613	25.491	25.638
Propanol	24.17	26.603	25.496	22.775
Butanol	25.35	26.619	25.495	25.065
Pentanol	24.59	26.624	25.493	25.062
Hexanol	25.36	26.617	25.492	24.253
Heptanol	25.83	26.623	25.491	21.480
Octanol	24.97	26.629	25.490	24.067
Isopropanol	25.62	26.719	25.550	25.569
Triclorometano	21.14	28.087	23.525	23.386
Nitrometano	20.40	26.377	24.796	22.863
Benceno	17.85	26.766	25.388	23.878
Dioxano	16.34	25.883	24.540	22.553
Tetrahidrofurano	17.29	25.618	25.925	22.715

Tabla 27. Energías de activación calculadas para  $n=1$  en los tres sitios de solvatación para la transposición del N-óxido.

A continuación se presenta los resultados del efecto del disolvente (metanol) en los diferentes sitios propuestos (Tabla 28).

Sistema	Energía de activación (kcal/mol)
Experimental.	26.11 [0.000]*
Sitio 1.	26.837 [0.727]
Sitio 2.	24.360 [-1.750]
Sitio 3.	24.105 [-2.005]
Sitio 1 y sitio 2.	28.256 [2.146]
Sitio 1 y sitio 3.	24.288 [-1.822]
Sitio 2 y sitio 3.	22.916 [-3.194]
Sitio 1, sitio 2 y sitio 3.	26.688 [0.578]

Tabla 28. Energía de activación en los diferentes sitios de solvatación propuestos con  $n=1$ , 2 y 3 con metanol. \* el valor entre [ ] es la diferencia de energía  $E_{calculada} - E_{experimental}$ .

En el momento que se hace la combinación de dos sitios de solvatación (n=2), al colocar la posición 3 la energía sigue disminuyendo, mientras que al calcular la combinación sitio 1 y sitio 2, la energía aumenta hasta el máximo en esta serie de datos. Obviamente, al colocar las tres moléculas de disolvente, la energía resultante toma un valor intermedio a los obtenidos previamente; además éste último resultado se acerca mucho más al valor experimental (alrededor de 0.5 kcal/mol).

A partir de estos resultados se proponen 6 modelos matemáticos en donde se utilizan la energía de solvatación así como la energía calculada del estado de transición.

La energía de solvatación se calcula como la diferencia de la energía del complejo (la molécula del soluto y n-moléculas de disolvente) menos la suma de la energía del soluto y las n-moléculas del disolvente sin interacción:

$$\epsilon_i^{sol} = \Delta H_f^{complejo} - (\Delta H_f^{soluto} + n \Delta H_f^{agua})$$

Los modelos matemáticos propuestos se encuentran en la tabla 29.

Modelo	Función de distribución	Ecuación
1	$\chi_i^{sol} = \frac{\exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}{\sum_{i=1}^3 \exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}$	$\epsilon^{TS} = \sum_{i=1}^3 \epsilon_i^{TS} \chi_i^{sol}$
2	$\chi_i^{sol} = \frac{\exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}{\sum_{i=2}^3 \exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}$	$\epsilon^{TS} = \sum_{i=2}^3 \epsilon_i^{TS} \chi_i^{sol}$
3	$\chi_i^{TS} = \frac{\exp\left(-\frac{\epsilon_i^{TS}}{RT}\right)}{\sum_{i=1}^3 \exp\left(-\frac{\epsilon_i^{TS}}{RT}\right)}$	$\epsilon^{TS} = \sum_{i=1}^3 \epsilon_i^{TS} \chi_i^{TS}$

Tabla 29. Modelos matemáticos para calcular la energía de transición

4	$\chi_i^{sol} = \frac{\exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}{\sum_{i=1}^7 \exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}$	$\epsilon^{TS} = \sum_{i=1}^7 \epsilon_i^{TS} \chi_i^{sol}$
5	$\chi_i^{sol} = \frac{\exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}{\sum_{i=1}^7 \exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}$	$\epsilon^{TS} = \sum_{i=1}^7 \frac{\epsilon_i^{TS}}{\chi_i^{sol}}$
6	$\chi_i^{sol*} = \frac{\exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol} - \epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}{\sum_{i=1}^7 \exp\left(-\frac{\epsilon_i^{sol} - \epsilon_i^{sol}}{RT}\right)}$	$\epsilon^{TS} = \sum_{i=1}^7 \epsilon_i^{TS} \chi_i^{sol*}$

Tabla 29 Continuación de los modelos matemáticos para calcular la energía de transición.

En los tres primeros modelos propuestos solo se toman en cuenta las contribuciones individuales del disolvente, es decir, la energía de solvatación y transición con n=1 moléculas de disolvente; en el modelo 2 se excluye la contribución en la posición 1. Los tres últimos modelos incluyen a todas las moléculas solvatadas (7 en total). El modelo 5 toma el factor el peso de manera inversa, para que de esta manera las moléculas solvatadas con menor energía de transición contribuyan menos al resultado final.

Modelo	Energía de activación (kcal/mol)
1	26.787 [0.677]*
2	24.312 [-1.797]
3	24.221 [-1.888]
4	26.737 [0.627]
5	24.510 [-1.599]
6	25.693 [-0.416]

Tabla 30. Energías de activación calculadas con los diferentes modelos matemáticos propuestos \* el valor entre [] es la diferencia de energía  $\epsilon_{calculada} - \epsilon_{experimental}$



En el caso del modelo 6 (Tabla 29) se toma la diferencia de energía de solvatación  $(\epsilon_i - \epsilon_1)^{sol}$ , de esta manera se desea eliminar el efecto de la molécula del disolvente en la posición 1. Los resultados obtenidos para el metanol con estos modelos se presentan en la tabla 30.

Disolvente	Exp.	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6
Metanol	26.11	26.787	24.312	24.221	26.904	24.628	25.693
Etanol	23.02	26.573	25.509	25.637	27.064	25.655	27.613
Propanol	24.17	26.566	25.449	22.808	27.107	22.916	28.398
Butanol	25.35	26.575	25.299	24.212	27.094	24.489	28.354
CHCl <sub>3</sub>	21.14	28.024	23.477	23.448	27.936	24.602	27.748
CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	20.40	26.375	24.790	22.943	26.347	22.862	25.749
Benceno	17.85	26.198	24.850	24.007	26.176	25.189	26.268
Dioxano	16.34	25.016	24.494	22.631	24.934	23.218	25.238
THF	7.29	25.752	25.838	22.750	25.156	23.351	24.267

*Tabla 31 Energías de activación calculadas con los diferentes modelos y diferentes disolventes.*

El mejor resultado para este caso se obtuvo con el modelo 6, con  $-0.416$  kcal/mol, hay que recordar que en este último modelo se hace la aproximación quitando el efecto de la molécula de disolvente en la posición 1. También es claro que el efecto del disolvente en la posición 3 (de menor energía) predomina en los resultados de los modelos 2, 3 y 5.

Resultados similares se obtuvieron para ocho diferentes disolventes, en la tabla 31 se presentan estos resultados. Desgraciadamente en el caso de los disolventes apróticos no se obtienen resultados satisfactorios, aún cuando la energía de transición calculada disminuye. Es importante mencionar que el modelo químico propuesto no presenta interacciones entre las moléculas de disolvente, solo entre disolvente soluto, ya que en el caso de las moléculas de disolventes próticos tiende a presentar interacciones fuertes entre sí en cálculos semiempíricos. Así que es posible que en el caso de los disolventes apróticos se necesitan un mayor número de moléculas alrededor del soluto con o sin interacción disolvente-disolvente.

En resumen, no se encuentra la formación de la oxaziridina como estado de transición en éste mecanismo de reacción, proponiéndose que se trata de un complejo muy cercano a esta estructura.

Por otro lado, la presencia de un puente de hidrógeno, ya sea por el ácido fórmico de la reacción o por la presencia de las moléculas de disolventes próticos, aumenta la energía de activación, esto está de acuerdo con los datos experimentales

Se puso de manifiesto la intervención del HOMO-1 como el orbital molecular reactivo para llevar a cabo la reacción química propuesta, este orbital molecular se comporta como una función de segundo orden en la coordenada de reacción.

Se propusieron 6 modelos matemáticos en donde se utiliza a la energía de solvatación y a la energía de transición de los complejos solvatados para determinar el valor de la energía de transición final, desafortunadamente no se encontró una tendencia entre los modelos presentados y los resultados experimentales.

#### 4.5 Rearreglo del 1,2-diazepin-4-ol.

En este caso se estudió la reacción de acetilación del 6-fenil-5-metil-2,3-dihidro-1,2-diazepin-4-ol en la posición 1 para la formación de 2-acetil-7-fenil-6-metil-2,3-diaza-8-oxabicyclo[3.2.1]-6-octeno (Figura 30).

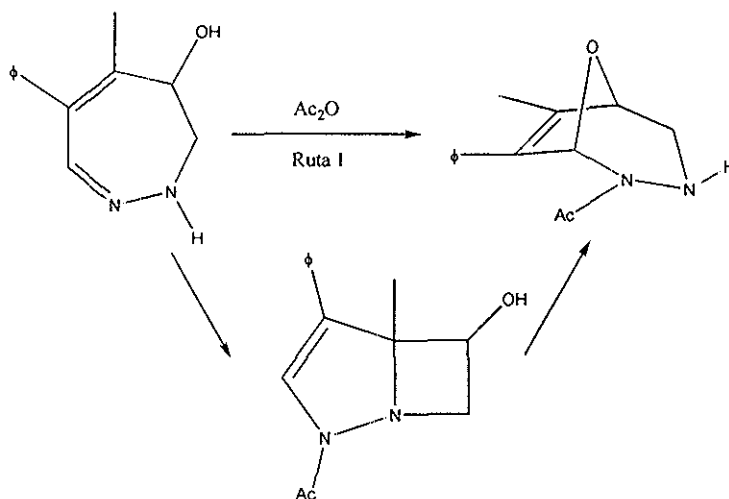


Figura 30. Reacción en estudio.

Cuando no se utiliza una base externa (por ejemplo piridina), la formación del oxabicyclo se realiza en una sola etapa, sin embargo al agregar la base la reacción pasa por un segundo bicyclo como intermediario (2-acetil-4-fenil-5-metil-1,2-diazabicyclo[3.2.0]-hepten-6-ol) [88].

De acuerdo a datos experimentales, Moore y colaboradores proponen que la reacción de la ruta 1 se inicia con la interacción entre el nitrógeno de la posición 2 con el carbono de la posición 5 sin llegar a formar un enlace así que cuando se utiliza la piridina se forma el segundo biciclo [89]; Posteriormente propone la interacción del alcohol para la formación del oxabicyclo. De la propuesta inicial de Moore sin la presencia de la piridina se derivan dos trayectorias de reacción (Figura 31).

De esta manera podemos decidir cuál de las dos trayectorias es más probable.

La trayectoria 1 comienza con el ataque nucleofílico del nitrógeno 1 hacia cualquiera de los carbonilos del anhídrido acético, para formar un intermediario tetraédrico; posteriormente la pérdida del ion acetato y finalmente el ataque nucleofílico del hidróxido en la posición 4 hacia el carbono 7 para obtener los productos de reacción.

Para la trayectoria 2, la primera interacción corresponde al acercamiento del nitrógeno 2 al carbono 5, posteriormente el ataque nucleofílico del nitrógeno 1 a cualquiera de los carbonos de los carbonilos en el anhídrido acético, seguido de la pérdida de una molécula de ácido acético; finalmente la formación del oxabicyclo por el ataque nucleofílico del oxígeno en la posición 4 al carbono en la posición 7.

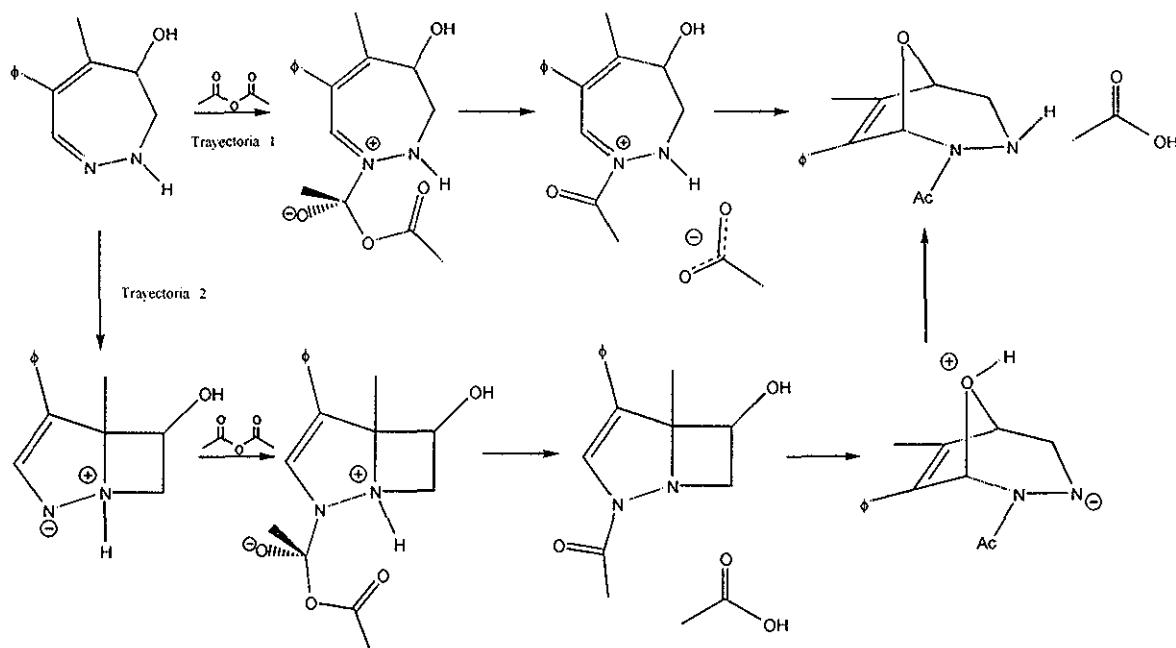


Figura 31 Trayectorias propuestas para la formación del oxabicyclo.

El análisis de los orbitales moleculares de las moléculas de interés da como resultado que el caso del anhídrido acético el LUMO se encuentra sobre los grupos carbonilos (como se esperaba), quedando así localizado el orbital molecular electrofilico. En cambio, en el caso de la diazepina, el HOMO presenta contribuciones tipo  $\pi$  en las posiciones C5-C6 y C7-N1, explorando a algunos orbitales moleculares se encuentra que el HOMO-1 y el HOMO-2 presentan contribuciones en el fenilo de la posición 6 y algunas del N2, mientras que el HOMO-3 y el HOMO-4 presentan contribuciones del N1 las cuales se pueden identificar como contribuciones del par libre de éste átomo. Este resultado nos permite proponer que los orbitales moleculares nucleofilicos para la trayectoria 1 son el HOMO-3 y el HOMO-4.

En la figura 32 se presenta el diagrama de correlación de orbitales moleculares para el complejo de baja interacción correspondiente a la primera etapa del mecanismo de reacción para la trayectoria 1.

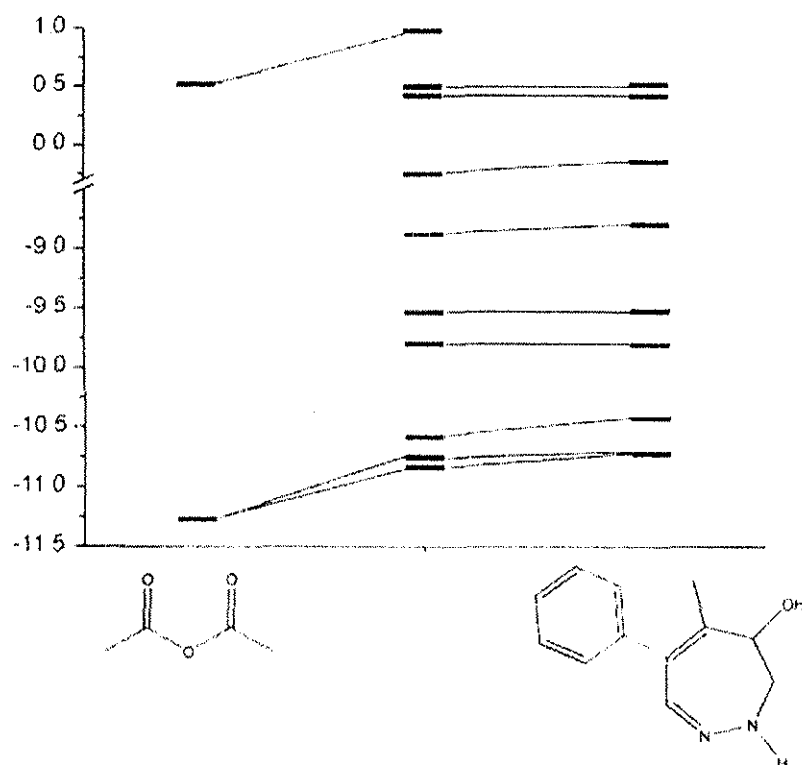
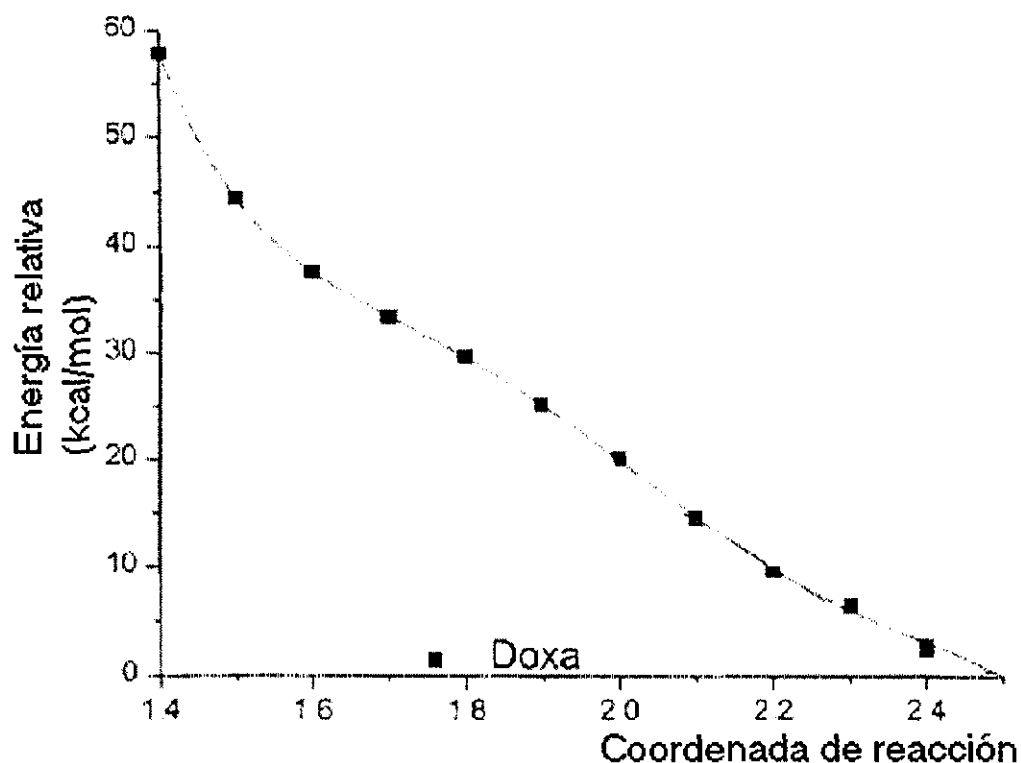


Figura 32. Diagrama de correlación de orbitales moleculares de las moléculas de interés.

En éste diagrama de correlación se identifica al LUMO del anhídrido acético como el LUMO+3 en el complejo de baja interacción, mientras que el HOMO-3 y el HOMO-4

(de hecho todos los orbitales moleculares ocupados mencionados anteriormente) se identifican tanto en la diazepina como en el complejo de baja interacción.



Gráfica 18. Energía relativa (kcal/mol) en función de la distancia de reacción para la formación del oxabicyclo.

Así como sucedió en el caso de la formación del ácido per fórmico, el acercamiento del N1 hacia uno de los carbonilos del anhídrido acético no presenta un mínimo de energía (Gráfica 18), lo cual es indicativo de que la formación del complejo tetraédrico en forma de zwitterion no es estable.

Nuevamente, es necesario realizar un cambio en la trayectoria de reacción en algún punto sobre la trayectoria anterior, tomando en cuenta los criterios anteriormente mencionados. En este caso se decidió realizar el cambio en la trayectoria en  $r=1.5 \text{ \AA}$  ya que en este punto el enlace  $N_1-C_{\text{carbonilo}}$  ya se encuentra formado.

La nueva coordenada de reacción representa a la ruptura del enlace carbono  $sp^2$  con oxígeno  $sp^3$  del anhídrido acético. En este caso la energía disminuye para cuando la distancia en esta coordenada es  $1.8 \text{ \AA}$ , observándose la adición del ion acetato a la posición 7 (Figura 33).

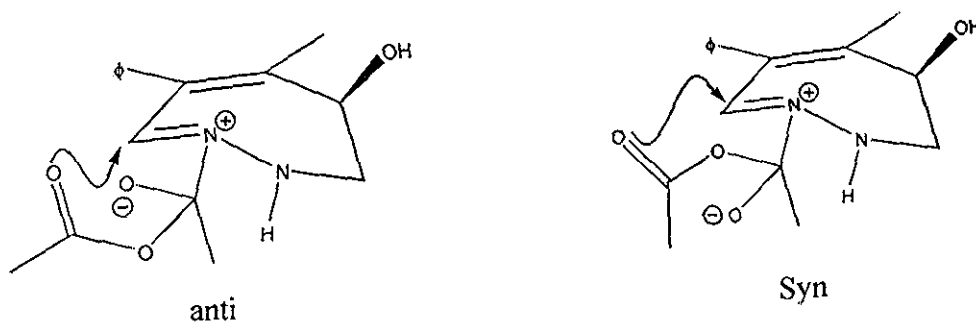
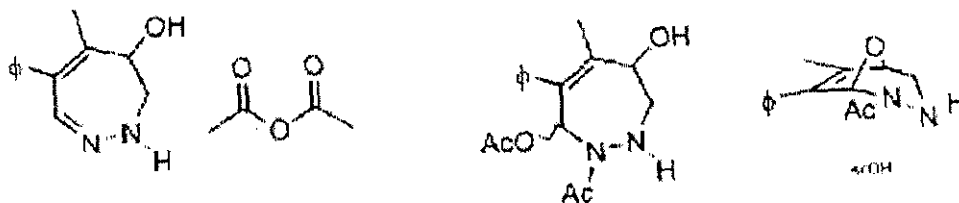
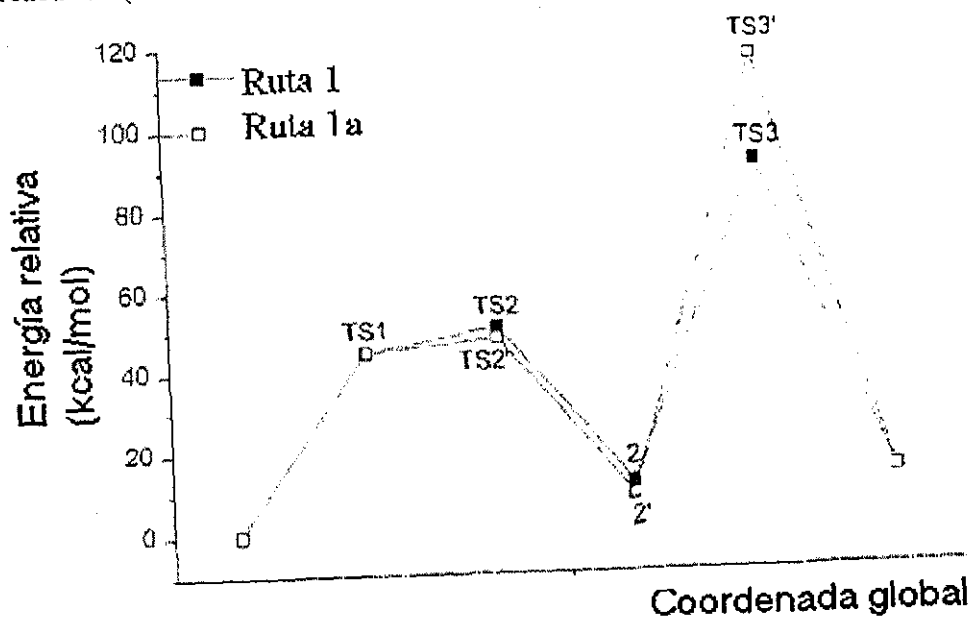


Figura 33. Adición del ion acetato a la posición 7 de la diazepina de manera anti y syn.

Esta adición puede realizarse de manera *anti* o *syn* con respecto al alcohol en la posición 4. La optimización del producto por la adición del ion acetato de manera anti es 11.68 kcal/mol por arriba de la energía de los reactivos. Para la formación del producto, se define la nueva coordenada de reacción del oxígeno de la posición 4 hacia el carbono de la posición 7. La formación del producto se observa en 13.31 kcal/mol por arriba de la energía de los reactivos (Gráfica 19).



Gráfica 19. Energía relativa (kcal/mol) en función de la trayectoria global de la reacción para la ruta 1.

La adición syn hace que la energía del intermediario es 3.2 kcal/mol que se justifica por la estabilización de un puente de hidrógeno entre el oxígeno del carbonilo y el hidrógeno del alcohol (Figura 34) entre otras interacciones.

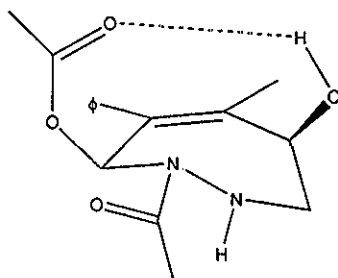
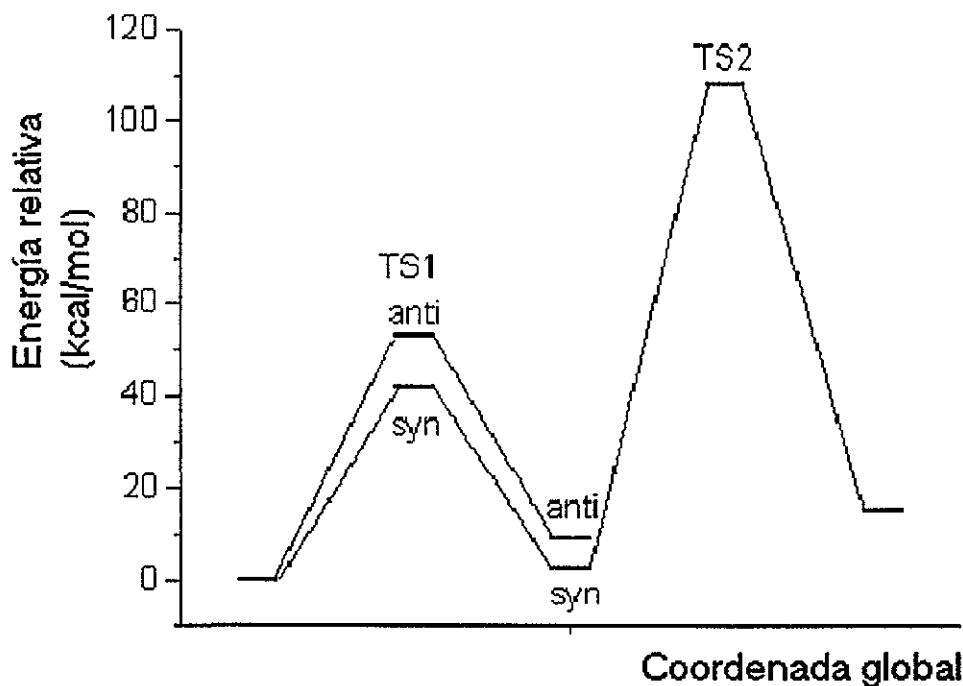


Figura 34. Geometría para el puente de hidrógeno

Obviamente, el cierre para la formación del oxabicyclo se ve más impedida de forma estérica para la adición syn que para la adición anti; esto se ve reflejado en la gráfica 19, en donde el tercer estado de transición es 15.65 kcal/mol más energético en la adición syn que en la anti.



Gráfica 20 Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción calculado con AM1.

El análisis de los estados de transición por medio de las frecuencias permiten establecer que el primer estado de transición 1 (TS1) no existe en la trayectoria de la reacción, siendo exclusivamente los segundos estados de transición (TS2 y TS2'), los cuales corresponden a la adición anti y syn respectivamente.

Las energías calculadas con AM1 para estos estados son de 52.925 y 41.761 kcal/mol que son muy parecidas a la obtenida por medio de la coordenada intuitiva. Para los intermediarios, presentan la misma tendencia con 9.099 y 2.928 kcal/mol (Gráfica 20).

A diferencia de la coordenada intuitiva, el análisis de frecuencias para los siguientes estados de transición sugiere que el cierre del biciclo se realiza exclusivamente de manera syn, con energía de 107.81 kcal/mol la cual corresponde a la coordenada intuitiva.

El análisis de frecuencias para los estados de transición muestran valores de 138, 272 y 281  $\text{cm}^{-1}$  para los estados de transición TS2, TS2' y TS3. El TS2' corresponde a la ruptura del enlace oxígeno-carbono en el anhídrido acético para formar el ion acetato (Figura 35).

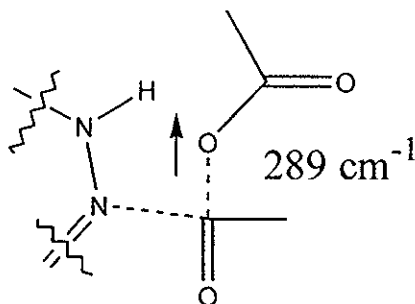


Figura 35 Frecuencia imaginaria calculada con el método semiempírico AM1

Para el estado de transición TS2 corresponde a la adición del ión acetato al carbono 7 de la diazepina; y finalmente el tercer estado de transición corresponde al cierre del biciclo con la salida de una molécula de ácido acético (Figura 36).

Los cálculos de la energía para los estados de transición por el análisis de frecuencias con HF/6-31G\* muestra que los intermediarios y productos se estabilizan más que con los cálculos AM1 (Gráfica 21), pero conservando las tendencias observadas anteriormente. Las frecuencias imaginarias son de 129, 289 y 336  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a estados de transición similares a los calculados con el método AM1.



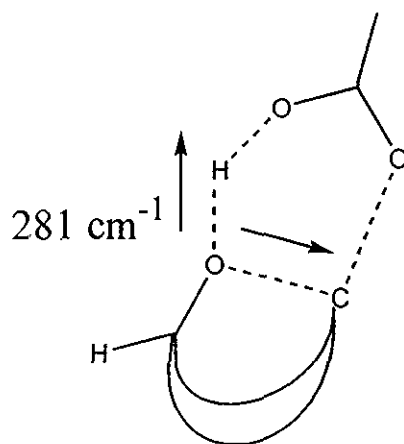
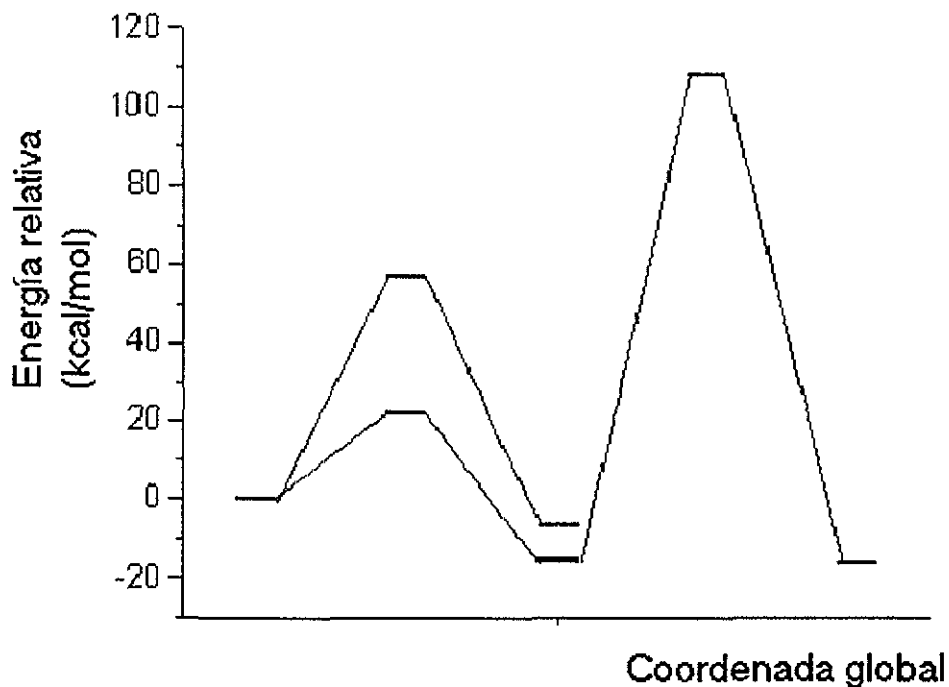


Figura 36 Frecuencia imaginaria calculada con el método semiempírico AM1

El comportamiento de los orbitales moleculares es variado. Para la primera trayectoria se observa el cruzamiento del HOMO-4 con todos los orbitales moleculares superiores hasta que toma el lugar del HOMO (Tabla 32). En el caso del LUMO+3, su energía disminuye, sin embargo no llega a cruzarse con los orbitales moleculares desocupados que se encuentran debajo de él (Tabla 32).



Gráfica 21 Energía relativa (kcal/mol) en función de la coordenada de reacción calculado con HF/6-31G\*.

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO-4	$E = -60.021 + 115.094r - 92.985r^2 + 31.905r^3 - 3.989r^4$	0.9990
HOMO	$E = -22.952 + 659.412r - 782.438r^2 + 452.252r^3 - 127.297r^4 + 13.986r^5$	0.9900
LUMO+3	$E = 109.616 - 286.417r + 298.358r^2 - 146.384r^3 + 35.733r^4 - 3.426r^5$	0.9999

Tabla 32 Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción  $r$

En el cambio de la trayectoria (para la formación del complejo tetraédrico cargado), los orbitales moleculares de interés son los frontera, los cuales se conservan en la trayectoria ( $r_2$ ). Sin embargo en la adición syn es más difícil mantener una funcionalidad en la energía, debido a las diferentes interacciones entre el acetato y el alcohol (Tabla 33).

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO <sub>(anti)</sub>	$E = 0.747 - 1.474r_2 + 3.263r_2^2$	0.9960
LUMO <sub>(anti)</sub>	$E = 0.062 - 0.822r_2$	0.9960
HOMO <sub>(syn)</sub>	$E = -347.412 + 811.029r_2 - 722.906r_2^2 + 283.665r_2^3 - 41.354r_2^4$	0.9990
LUMO <sub>(syn)</sub>	$E = -9.590 + 17.805r_2 - 12.029r_2^2 + 2.604r_2^3$	0.9980

Tabla 33. Orbitales moleculares de interés para los tipos de adiciones en función de la trayectoria de reacción

En la segunda trayectoria de reacción, primeramente se forma el biciclo al formar el enlace  $N_2C_5$ . La formación de este enlace es tan solo 7.67 kcal/mol por arriba de la energía de la diazapina. Se observa que la separación de las cargas se realiza en la zona de la diazapina ( $N_2$ ) y la zona en donde se localizaba el dieno ( $C_6$ ), esta estructura se presenta en la figura 37.

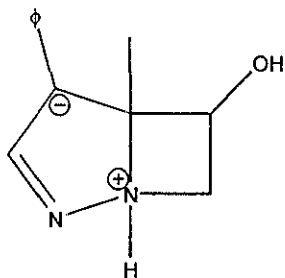


Figura 37 Estructura del nuevo biciclo.

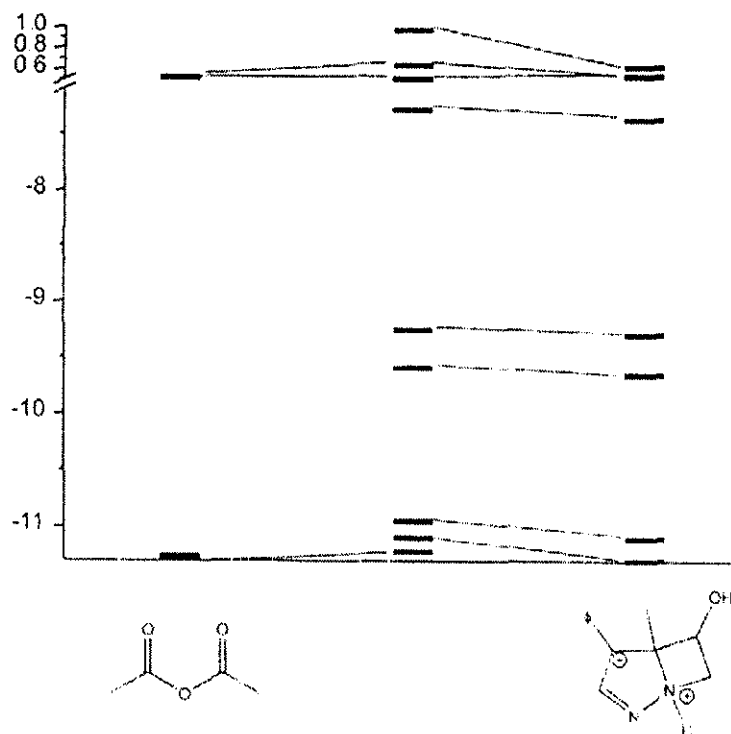
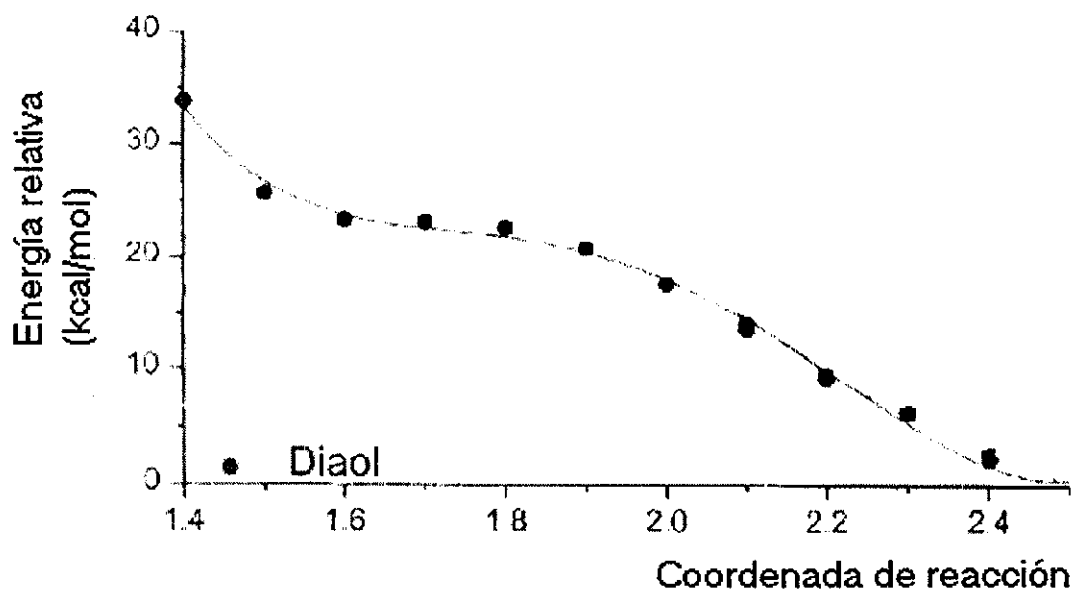


Figura 38. Diagrama de correlación de orbitales moleculares para la trayectoria 2.

Para esta estructura, los orbitales moleculares calculados son muy similares a los obtenidos en la trayectoria 1, es decir el HOMO corresponde a contribuciones  $\pi$  del doble enlace, el HOMO-1 y HOMO-2 corresponde a contribuciones en el fenilo y en el HOMO-3 se encuentran las contribuciones correspondientes al  $N_1$ , el cual es el responsable de la reacción de acetilación (Figura 38); Este hecho nos permite suponer que a pesar del cambio químico en la estructura de la diazepam no involucra cambios las características electrónicas. En el caso del anhídrido acético, el LUMO se combina con el LUMO del biciclo formado dos nuevos orbitales moleculares, sin embargo el LUMO en el complejo se parece más al LUMO del anhídrido acético, por lo que este orbital molecular es el orbital electrofílico.

El acercamiento del anhídrido acético al biciclo no presenta un mínimo de energía, al igual que en el primer acercamiento, sin embargo aparece una meseta en el intervalo de 1.6 a 1.8 Å (Gráfica 22). Así mismo como en el caso de la trayectoria 1 es necesario realizar el cambio en la coordenada de reacción para concluir el proceso de acetilación, obteniéndose el estado de transición en 82.56 kcal/mol por arriba del cero de energía.



Gráfica 22 *Energía relativa (kcal/mol) en función de la distancia de reacción en la segunda trayectoria de reacción.*

Una vez obtenido los intermediarios de acetilación, es necesario realizar el acercamiento del grupo alcohol que se encuentra en la posición 4 hacia el carbono 7 esperando que el movimiento electrónico forme la separación de cargas correspondiente al mecanismo de reacción propuesto (Figura 39).

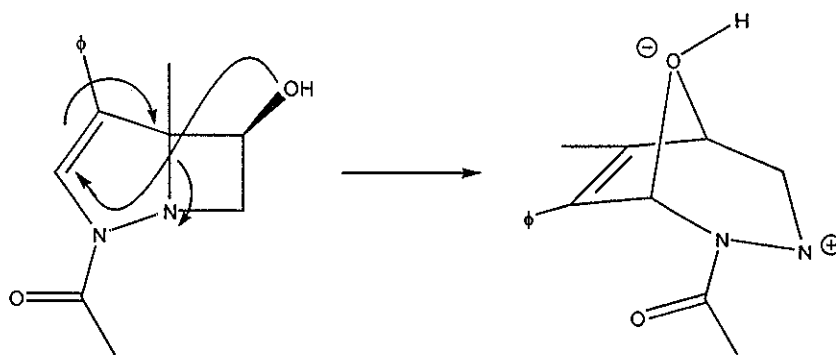


Figura 39. *Formación de los productos de la reacción.*

Sin embargo, al realizar el acercamiento no se rompe el enlace  $N_2C_5$  (Gráfica 23) de tal manera que se forma un tricyclo con separación de cargas pero en posiciones diferentes a las esperadas (Figura 40).

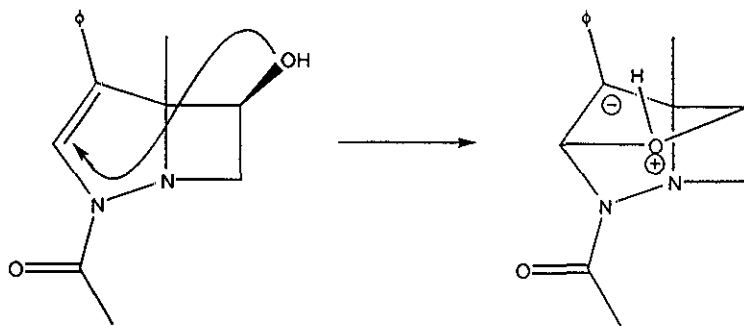
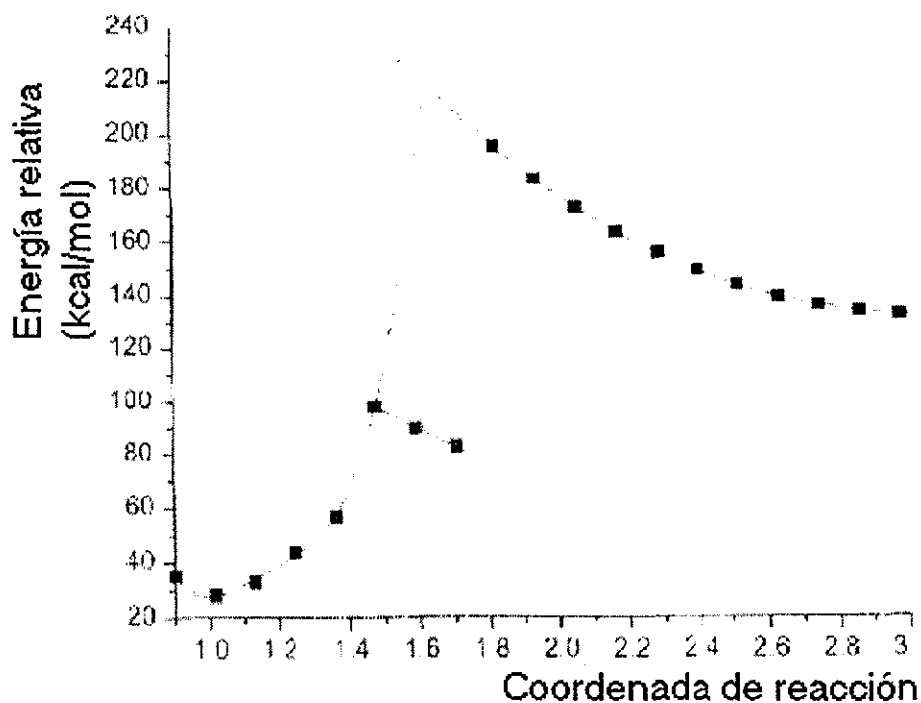


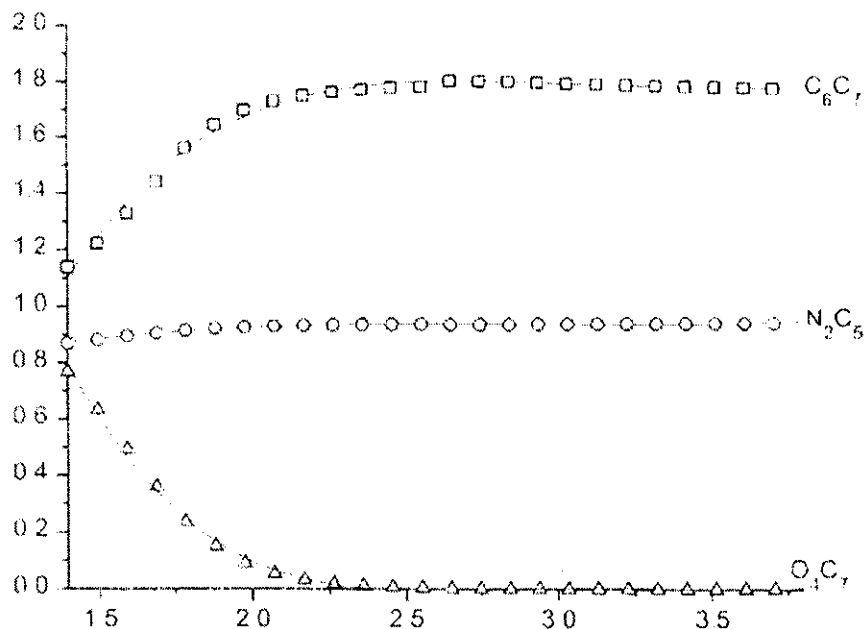
Figura 40. Formación del triciclo.

Es claro que el doble enlace  $C_6C_7$  desaparece (Gráfica 24), sin embargo no es suficiente para romper el enlace  $N_2C_5$ .



Gráfica 23. Energía relativa (kcal/mol) en función de la trayectoria de reacción.

Debido a este resultado inesperado, es necesario hacer un cambio en la trayectoria de reacción para la ruptura del enlace  $N_2C_5$  (Gráfica 23). Durante esta ruptura se observa la migración del hidrógeno del grupo hidroxilo, primero al  $N_1$  (primer mínimo en la gráfica 20) y posteriormente migra a  $N_2$ . Las líneas punteadas representan la energía relativa si la trayectoria de migración fuera de manera directa hacia el  $N_2$ .



Gráfica 24. Orden de unión en función de la distancia de reacción en la formación del triciclo

De acuerdo al análisis de frecuencias no es posible obtener el segundo biciclo, así que en la segunda trayectoria de reacción no se continúa el análisis de frecuencias, sin embargo si se realiza el análisis del comportamiento de los orbitales moleculares.

En la primera etapa de la trayectoria 2, los orbitales moleculares de mayor interés son el HOMO-3, HOMO y LUMO; el comportamiento que presentan es muy parecido al observado en la trayectoria 1; La principal diferencia en este caso es que el HOMO-3 no cruza al HOMO, sin embargo estos orbitales moleculares se encuentran muy próximos en energía. En el caso del LUMO su energía decrece. En la tabla 34 se presentan las funciones que representan el comportamiento de estos orbitales moleculares.

Orbital Mol.	Aproximación	R
HOMO-3	$E = -89.128 + 169.208r - 129.240r^2 + 42.187r^3 - 5.024r^4$	0.9990
HOMO	$E = -33.943 + 84.804r - 111.641r^2 + 70.250r^3 - 20.957r^4 + 2.389r^5$	0.9990
LUMO	$E = -33.146 + 93.469r - 106.982r^2 + 60.104r^3 - 16.349r^4 + 1.721r^5$	0.9990

Tabla 34. Orbitales moleculares de interés en función de la trayectoria de reacción.

Desgraciadamente, el comportamiento de los orbitales moleculares después de ésta etapa de la reacción es difícil de caracterizar.

Nuevamente se ha puesto de manifiesto la participación de los orbitales moleculares internos en la descripción de mecanismos de reacción. De manera particular, en este mecanismo se concluye que la acetilación se realiza en la diazepina (ruta 1) y no en el biciclo formado por la interacción  $N_2$  y  $C_5$  (ruta 2)

## Capítulo 5. Conclusiones.

En la presente tesis, se propone el uso de la Teoría de los Orbitales Moleculares como instrumento para determinar la Reactividad Química en una reacción, aprovechando las características matemáticas que presentan este tipo de cálculo.

Se demostró que la normalización del orbital molecular sobre los orbitales atómicos no es la única presente dentro de la metodología de los cálculos semiempíricos, sino que también se encuentra la normalización de los orbitales atómicos sobre los orbitales moleculares de esta manera es posible establecer los diferentes porcentajes de carácter nucleofílico (para los orbitales moleculares ocupados) y el porcentaje de carácter electrofílico (para los orbitales moleculares desocupados). Es claro que ésta característica nos permite localizar los principales porcentajes en cualquier orbital molecular (y no exclusivamente en los orbitales moleculares frontera), abriendo una nueva opción en la predicción de los mecanismos de reacción y de la reactividad química.

Podemos suponer, aún cuando no se ha demostrado, que estos porcentajes (de carácter nucleofílico y electrofílico) dependen de la energía del orbital molecular en donde se encuentran las principales contribuciones, sin embargo el hecho observado, en varias propuestas mecanísticas tanto anteriores a y en esta tesis, el cruzamiento de orbitales moleculares tanto internos al HOMO como externos al LUMO durante su evolución.

En los sistemas bajo estudio, se establecieron los diferentes sitios nucleofílicos y/o electrofílicos, dependiendo del caso, de las moléculas por separado antes de comenzar la simulación de la reacción; estos se analizaron en los diagramas de correlación de orbitales moleculares poniendo mayor atención al complejo de baja interacción donde los reactivos conservan las principales características de los orbitales moleculares de las moléculas separadas; Así mismo se estableció que la energía de los orbitales moleculares se comportan como polinomios en las diferentes coordenadas de reacción.

Los estados estacionarios se caracterizaron por medio del análisis de frecuencias, determinando que los estados de transición presentan solo una frecuencia imaginaria. Además se comparó las energías calculadas para los estados de transición a partir de las coordenadas intuitivas y por medio de las frecuencias obteniéndose resultados muy parecidas entre sí en la mayoría de sus casos.



Dentro del análisis de los mecanismos de reacción, es necesario caracterizar otras propiedades electrónicas, por ejemplo las poblaciones electrónicas entre átomos (ordenes de unión) en la mayoría de los casos, estas se comportan como funciones de la coordenada de reacción. En el caso de las poblaciones electrónicas por átomo no se observan estas tendencias. Sin embargo, este tipo de análisis debe de realizarse metódicamente en los estudios de mecanismos de reacción que completará el análisis, pero este no debe de basarse totalmente en estas características.

Otro aspecto importante abordado en esta tesis fue el efecto del disolvente en los mecanismos de reacción. En este caso se realizó la simulación de un mecanismo de reacción incluyendo diferentes números de moléculas de disolvente. La aproximación realizada (moléculas de disolvente discretas) se justifica a partir de que no se desea cuantificar la interacción disolvente-disolvente, y partiendo de que la interacción disolvente-soluto es muy importante alrededor de la primera esfera de solvatación.

Esta aproximación es buena, aunque no excelente, para cuando se utilizan disolventes próticos y mala para cuando los disolventes son apróticos. Se establecieron 6 modelos matemáticos para calcular la energía de transición a partir de la solvatación en diversos sitios del soluto. Sin embargo no es posible generalizar esta metodología debido a la disparidad de los resultados obtenidos, pero coloca las bases para una investigación futura.

Se realizaron algunas comparaciones entre cálculos semiempíricos y *ab initio*, encontrándose similitudes de resultados en los mecanismos de reacción, tanto en las diferencias de energía como en el comportamiento de los orbitales moleculares, concluyendo que es importante continuar con los cálculos tipo semiempíricos en sistemas o mecanismos de reacción complicados.

## Capítulo 6. Bibliografía.

- [1] J. A. Pople, *Angew Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 1894.
- [2] I. Clark, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **503** (2000) 1.
- [3] C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.* **23** (1951) 69.
- [4] D. B. Boyd, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **401** (1997) 219.
- [5] Búsqueda realizada en línea en “Current Contents Connect” en la dirección:  
<http://132.248.67.1:8080/ccc/ccc.cgi>.
- [6] Z. Havlas y R. Zahradnik, *Int. J. Quantum Chem.* **26** (1984) 607.
- [7] W. H. Miller, N. C. Handy y E. Adams, *J. Chem. Phys.* **72** (1980) 371.
- [8] a) J. R. Bews y C. Glidewell, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **8** (1983) 353. b) F. W. Mc Lafferty, M. B. Barbalas y F. Turecek, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 1.
- [9] a) K. Jug, *Theor. Chim. Acta* **54** (1980) 263. b) E. A. Mc Cullough Jr y D. M. Silver, *J. Chem. Phys.* **62** (1975) 4050. c) N. M. Witriol, J. D. Stettler, M. A. Ratner, J. R. Sabin y S. B. Trickey, *J. Chem. Phys.* **66** (1977) 1141.
- [10] D. K. Maity, D. K. Majumdar y S. P. Bhattacharyya, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **332** (1995) 1.
- [11] M. J. S. Dewar, *Int. J. Quantum Chem.* **44** (1992) 472.
- [12] M. J. S. Dewar, G. P. Ford, M. L. Mc Kee, H. S. Rzepa y L. E. Wade, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 5069.
- [13] G. Ávila-Zarraga, G. Ramírez-Galicia, M. Rubio y L. A. Maldonado-Graniel, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **531** (2000) 301.
- [14] G. Ramírez-Galicia, M. Martínez-Cienfuegos, M. Rubio, J. M. Fernández-G. y R. Enríquez, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **531** (2000) 309.
- [15] G. Ramírez-Galicia, J. García y M. Rubio, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **458** (1999) 239.
- [16] G. Ramírez-Galicia, M. F. Rubio Arroyo, R. Martínez y E. Angeles, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **489** (1999) 7.
- [17] G. Ramírez-Galicia, M. Rubio, P. Ponce-P. y R. Cetina, *Afinidad* **55** (1998) 143.
- [18] G. Ramírez-Galicia y M. F. Rubio, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **428** (1998) 131.
- [19] G. Ramírez-Galicia y M. F. Rubio, *Rev. Latinoam. Quím.* **25** (1996) 22.
- [20] R. Martínez, M. F. Rubio, G. Ramírez-Galicia, T. Camacho, I. Linzanga y C. Mancera, *J. Heterocyclic Chem.* **32** (1995) 827.

- [21] J. L. Gleave, E. D. Hughes y C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **137** (1935) 236.
- [22] H. Fujimoto, S. Inagaki y K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 2670.
- [23] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **23** (1955) 1833
- [24] L. Pauling, "The nature of the chemical bond" Cornell University Press; Ithaca, New York, 1960.
- [25] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **11** (1934) 782.
- [26] H. Fujimoto y I. Sugayana, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 15
- [27] F. Mendizabal y R. R. Contreras, *Int. J. Quantum Chem. S.* **26** (1992) 751.
- [28] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **4** (1971) 57.
- [29] Z. Zhon, R. G. Parr y J. F. Garst, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 4843.
- [30] a) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 3533. b) R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 6801. c) G. Klopman, "Chemical Reactivity and Reaction Paths", Wiley-Interscience, New York 1974, pp 55-165.
- [31] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke; *J. Chem. Phys.* **68** (1978) 3801.
- [32] R. G. Parr y W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 4049.
- [33] W. Yang y W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 5708.
- [34] a) K. Fukui, I. Yonezawa y H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **20** (1952) 722. b) K. Fukui, I. Yonezawa, C. Nogata y H. Shingu, *J. Chem. Phys.* **22** (1954) 1433.
- [35] R. F. Nalewajski, "Structure and Bonding"; Springer, Berlin 1993, Vol. 80, pp 115-186.
- [36] M. S. J. Dewar "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry" McGraw-Hill, New York, 1969, pp 82-89.
- [37] L. Komorowski, J. L. Lipinski y M. J. Pyka, *J. Phys. Chem.* **97** (1993) 3166.
- [38] R. Balawender, L. Komorowski y S. Roszak, *Int. J. Quantum Chem.* **61** (1997) 499.
- [39] R. Balawender y L. Komorowski, *J. Chem. Phys.* **109** (1998) 5203.
- [40] R. K. Roy, S. Pal y K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **110** (1999) 8236.
- [41] M. J. S. Dewar, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **200** (1989) 301.
- [42] H. Fujimoto y S. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 7424.
- [43] a) K. Fukui y H. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **41** (1968) 1989. b) K. Fukui y H. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42** (1969) 3399. c) R. S. Mulliken y W. B. Person; "Molecular Complex", Wiley, New York 1969.

- [44] a) K. Fukui, N. Koga y H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 196. b) H. Fujimoto, N. Koga y I. Hatane, *J. Phys. Chem.* **88** (1984) 3539.
- [45] a) R. B. Woodward y R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81** (1969) 797; *Angew. Chem Int Ed. Engl.* **8** (1969) 781. b) I. Fleming: "Frontier Orbitals and Organic Reactions"; Wiley, New York, 1976. c) J. Sauer y R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 779.
- [46] J. Frau, J. Donoso, F. Muñoz, B. Vilanova y F. Garcia-Blanco, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **426** (1998) 313.
- [47] a) G. R. Fleming, P. G. Wolynes; *Phys Today* **43** (1990) 36. b) P. J. Rossky, J. D. Simon; *Nature* **370** (1994) 263.
- [48] J. Tomasi y M. Pérsico, *Chem. Rev.* **94** (1994) 2027.
- [49] T. Asada y S. Iwata, *Chem. Phys. Lett.* **260** (1996) 1.
- [50] a) J. D. Madura y W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 2517. b) P. A. Bash, M. J. Field y M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 8092. c) I. H. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 6299.
- [51] H. S. Rzepa y M. Yi, *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2* **1990** 943.
- [52] I. Juranic, H. S. Rzepa y M. Yi, *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2* **1990** 877.
- [53] J. H. Jensen y M. S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 8159.
- [54] H. S. Rzepa y M. Yi, *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 2* **1991** 531.
- [55] M. Coll, J. Frau, J. Donoso y F. Muñoz, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **426** (1998) 323.
- [56] Un operador  $M$  es Hermitiano si  $\int \phi_1^* M \phi_2 d\tau = \int \phi_2^* M^* \phi_1 d\tau$  para las funciones  $\phi_1$  y  $\phi_2$ .
- [57] J. Goodisman, "Diatomic Interaction Potential Theory", Academic Press, New York, 1973, Vol. 1 Capítulo 1.
- [58] J. C. Slater, *Phys. Rev.* **36** (1930) 57.
- [59] S. F. Boys, Proc. Roy. Soc. (London) A200, (1950) 542.
- [60] a) E. R. Davidson y D. Feller, *Chem. Rev.* **86** (1986) 681. b) W. J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer y J. A. Pople; *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley New York 1986.
- [61] S. Huzinaga, *J. Chem. Phys.* **42** (1930) 57.

- [62] a) W. J. Hehre, R. F. Stewart y J. A. Pople, *J. Chem Phys.* **51** (1969) 2657. b) W. J. Hehre, R. Ditchfield, R. F. Stewart y J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **52** (1970) 2769. c) W. J. Pietro, B. A. Levi, W. J. Hehre y R. F. Stewart, *Inorg Chem.* **19** (1980) 2225. d) W. J. Pietro, R. F. Hout Jr., E. S. Blurock, W. J. Hehre, D. J. DeFrees y R. F. Stewart, *Inorg. Chem.* **20** (1981) 3650. e) W. J. Pietro y W. J. Hehre, *J. Comput. Chem.* **4** (1985) 241.
- [63] W. J. Pietro, M. M. Francl, W. J. Hehre, J. A. Pople y J. S. Binkley, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5048.
- [64] M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees y J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **77** (1982) 3654.
- [65] M. S. J. Dewar "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry" McGraw-Hill, New York, 1969, pp 448.
- [66] J. A. Pople y G. A. Segal, *J. Chem Phys* , **43** (1965) 5136.
- [67] E. Hückel, *Phys*, **70** (1931) 204.
- [68] A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry", Wiley, New York, 1959.
- [69] J. Murrell, "The Theory of Electronic Spectral of Organic Molecules" Methuen y Wiley, New York 1964.
- [70] J. A. Pople, D. L. Beveridge y P. A. Dobosh, *J. Chem Phys* , **47** (1967) 2026.
- [71] J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal, *J. Chem Phys.*, **43** (1965) 5129
- [72] R. C. Bingham, M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.* , **97** (1975) 1285.
- [73] M. S. J. Dewar y W. Thiel, *J. Am Chem Soc* , **99** (1977) 4899.
- [74] M. S. J. Dewar, E. G. Zebisch, E. F. Healy y J. J. P. Stewart, *J. Am Chem. Soc.* , **107** (1985) 3902.
- [75] J. J. P. Stewart, *J. Compt. Chem* , **10** (1989) 221.
- [76] J. J. P. Stewart, *J. Compt. Chem* , **11** (1990) 543.
- [77] Cuando se habla de donar o aceptar un electrón se refiere a sistemas de capa abierta, mientras que cuando se donan o se aceptan dos electrones se refiere a sistemas de capa cerrada.
- [78] B. Baranowski, *Solid State Ionics*, **101-103** (1997) 1003.
- [79] D. Swern, "Organic Peroxides Vol. 1". Wiley NY 1970 p 313.

- [80] J. J. P. Stewart, QCPE Program No 455, Chemistry Department, Indiana University, Bloomington, IN, 1989.
- [81] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [82] SPARTAN version 4.0.2, Wavefunction Inc., Irvine, CA, 1995.
- [83] el cual se define como el conglomerado de dos o más moléculas y que cumpla con la condición de  $\Delta\Delta H_f^{CBI} = \Delta H_f^{CBI} - \Sigma\Delta H_{fi} = 0$
- [84] A. H. Kuthier, K. Y. Al-Halla y S. Y. Hanna, *J Chem. Soc., Perkin Trans II*, 1987, 109.
- [85] S. Al-Kazzas, S. Y. Hanna y A. H. Khuthier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, 1989, 1661.
- [86] A. H. Khuthier, K. Y. Al-Halla y S. Y. Hanna, *J Chem Soc., Perkin Trans. II*, 1986 413.
- [87] P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy, "The hydrogen bond recent developments in theory and experiments". North-Holland publishing company. Amsterdam. 1976 p 1395.
- [88] J. A. Moore, R. W. Hedeiros, R. L. Williams, *J. Og Chem.* 31 (1996) 52.
- [89] J. A. Moore, F. J. Marascia, R. W. Medeiros, R. L. Wineholt, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 34.

## Anexo: Publicaciones.

Durante el desarrollo de esta tesis se publicaron los siguientes trabajos de algunos de los sistemas que se estudiaron:

- 1 “**Mechanism of rearrangement of oxides of ternary amines. Behavior of the molecular orbitals**” Guillermo Ramírez y Manuel F Rubio *J Mol Struct (THEOCHEM)*, **428** (1998) 131-141
- 2 “Rearrangement of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ol Behavior of the molecular orbitals” Guillermo Ramírez-Galicia, José García y Manuel Rubio *J Mol Struct (THEOCHEM)*, **458** (1999) 239-248

Parte de esta tesis se presentó en siguiente congreso y simposio:

- 1 “**Rearrangement of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ols. Theoretical study**” J G García, G. Ramírez y M F: Rubio. V Congreso Químico de América del Norte Cancún Q Roo, Noviembre 11-15, 1997
- 2 “**Los orbitales moleculares, qué son y cómo utilizarlos**” Guillermo Ramírez Galicia Instituto de Química, UNAM Abril 16 de 1998.

## Mechanism of rearrangement of oxides of tertiary amines. Behavior of the molecular orbitals<sup>1</sup>

Guillermo Ramirez\*, Manuel F. Rubio

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria 04510 Coyoacán, México*

Received 19 February 1997; accepted 7 June 1997

### Abstract

The study of the mechanism of rearrangement of oxide of a tertiary amine to the *O*-substituted hydroxylamine was carried out by the semiempirical method AM1. The case of the *N*-oxide of *N*-(2,4-dinitrophenyl) piperidine was taken as a model. The study of the reaction mechanism was performed taking into account the presence or lack of an intermolecular hydrogen bond with formic acid, analyzing the behavior of the frontier molecular orbitals and their neighbors. We have also made ab initio calculations in the vicinity of the transition state previously calculated with AM1 using the basis STO-3G and 3-21G\*. © 1998 Elsevier Science B.V.

**Keywords:** Frontier molecular orbital, internal and external; Ab initio and semiempirical calculations

### 1. Introduction

Recently, we used the theory of frontier molecular orbitals (FMO) [1,2] for the study of reaction mechanisms using the semiempirical method AM1. We pointed out that the molecular orbital neighbor of the frontier orbitals (especially the LUMO+1 in one of the reagents) participate in the chemical reaction since on observation of the trajectory of the reaction it was observed that there is crossing between the LUMO and the LUMO+1. From these results, we decided to carry out a complete analysis of the frontier molecular orbitals and their neighbors. It was observed that the HOMO is the only molecular orbital responsible for the nucleophilic character of the molecule

The mechanism of reaction for the conversion of the *N*-oxide of *N*-(2,4-dinitrophenyl) piperidine (Npyra) to the corresponding *O*-arylhydroxylamine (Hidami) has been studied experimentally by heating the Npyra in an aprotic solvent [3]. An oxaziridine was proposed in a transition state (Fig. 1).

Experimentally, it has been demonstrated that the formation of the intermolecular hydrogen bond between the Npyra and one formic acid (reaction products of oxidation of the Pyra with performic acid [4]) decreases the Npyra reactivity for the formation of the transition state of three member rings [5]. Therefore we proposed that the reaction of rearrangement starts from the free molecule (Fig. 2).

In the present investigation, we propose a mechanism based on molecular orbital theory. The calculations were performed using semiempirical and ab initio methods. The neighbor molecular orbitals were

\* Corresponding author.

<sup>1</sup> Contribution 1587 from Instituto de Química, UNAM.



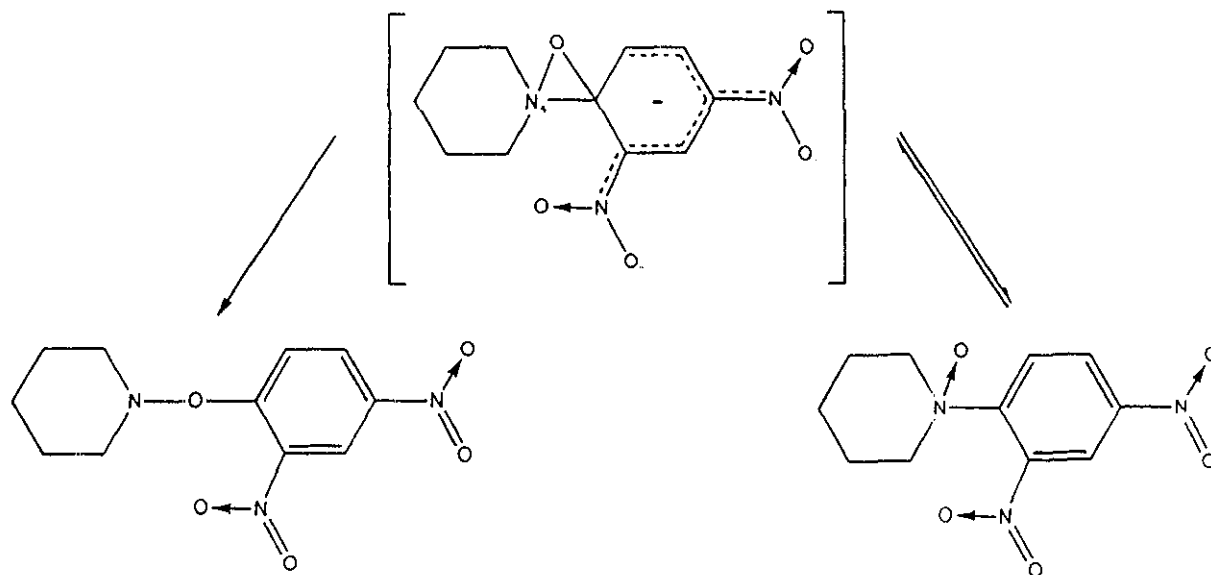


Fig 1 Conversion of Npyra to the oxaziridine-like transition state

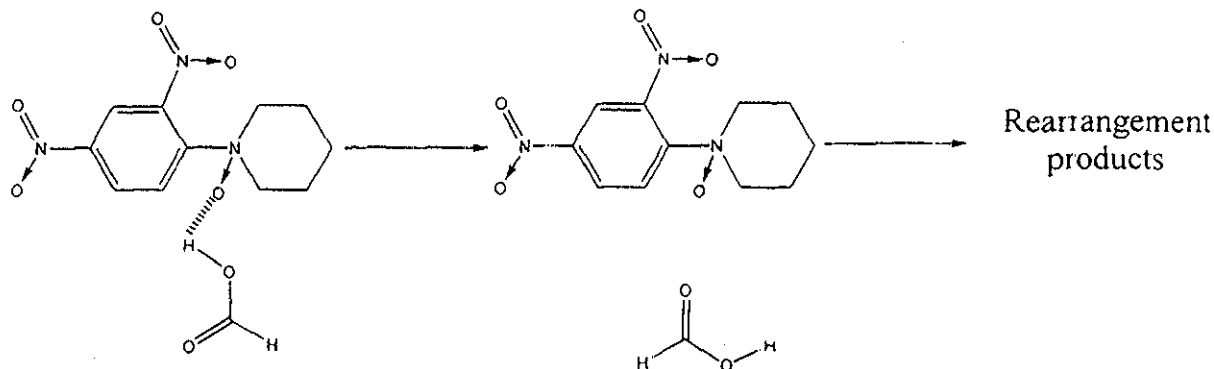


Fig 2 Dissociation of the intermolecular hydrogen bond

analyzed during the reaction trajectory. We show the occupied molecular orbital crossing (HOMO and HOMO-1) and the reactivity of each one.

## 2. Method of calculation

The molecules considered were formic acid and Npyra (Fig. 3). The initial geometries were obtained previously [2]. The calculations were carried out using two methods: the semiempirical method AM1 [6] included in the MOPAC 6.0 package [7] and the ab initio with the HF theory and the basis sets STO-3G

and 3-21G\* [8]. The ab initio calculations and the visualization of the molecular orbitals was carried out using the SPARTAN 4.0.2 package [9].

## 3. Results and discussion

### 3.1 FMO of Npyra

The electronic properties of Npyra and formic acid were calculated on the isolated and complexed<sup>2</sup>

<sup>2</sup> The complexed form has a hydrogen bond

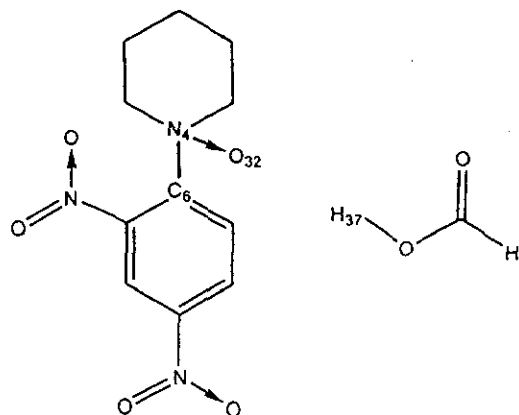


Fig. 3. The molecules studied.

molecules by the semiempirical method AM1 (Table 1). It can be observed that the complex of the Npyra is more stable than the separate molecules by  $7.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ , i.e., the hydrogen bond stabilizes both molecules. This hydrogen bond is considered as a weak bond since the bond order has the value of 0.0148 and the interatomic distance between the atoms that form this interaction (the  $O_{32}$  and the  $H_{37}$ ) is  $2.030 \text{ \AA}$ .

As mentioned above, the conversion reaction of the Npyra might be taking place by two different paths:

1. the path involving the formation of a hydrogen bond between formic acid and Npyra (path 1);
2. the path with just Npyra (path 2).

In both path 1 and path 2, the changes in the molecular orbitals HOMO-1, HOMO, LUMO and LUMO+1 were observed with the semiempirical method AM1. The contributions of the atomic orbitals to these molecular orbitals are exclusively from Npyra, so the molecular orbitals of the formic acid do not participate directly at the beginning of the

reaction mechanism. It is important to point out that in the initial state and in five states in the vicinity of the transition state ab initio methods were used.

The molecular orbitals studied in path 2, using AM1, STO-3G and 3-21G\*, in the starting state are shown in Figs. 4, 5 and 6 (HOMO-1, HOMO and LUMO, respectively). From these figures, variations were observed with respect to the contributions of atomic orbitals to occupied molecular orbitals depending on the calculations with different basis sets (Table 2), i.e., for the HOMO-1 the main contribution is from the  $p_z$  of the  $O_{32}$ . This feature is observed with AM1 calculations, but on the other hand the contribution from the  $p_x$  of the  $O_{32}$  is observed with ab initio calculations. Likewise, for the HOMO, we observed the main contribution from the  $p_x$  of the  $O_{32}$  with AM1 calculations and from the  $p_z$  of the  $O_{32}$  with ab initio calculations. It is necessary to point out that the combination of the HOMO-1 and the HOMO results in a contribution to the  $O_{32}$  that completely surrounds this atom, i.e., the trend of these occupied molecular orbitals, is the same by both methods.

The role of the unoccupied molecular orbitals is to keep the tendency of the contributions without affecting the busy base, i.e., in the LUMO the main contribution on the  $p_x$  of the  $C_6$  is always kept and for the LUMO+1 it is distributed in the aromatic ring without including the  $C_6$ . It is important to note that the molecular orbitals in the initial state of path 1 calculated by AM1 are the same as in path 2. From this result it is hoped that the behavior of the molecular orbitals will be similar during the course of the reaction.

### 3.2. Trajectory of the reaction

The trajectory of the reaction ( $\theta_1$ ) is defined as the variation of the bond angle ( $O_{32}N_4C_6$ ) from the initial angle of  $109.9^\circ$  (corresponding to the initial geometry

Table 1  
Electronic properties by AM1 method

Molecule	$\Delta H_f$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$E_1$ (eV)	$PI$ (eV)	$4E$ (eV)	$\rho$ (Debye)
Formic acid	-97.37	-797.124	11.81	-0.957	1.48
Npyra	67.38	-3800.424	10.00	1.947	8.54
Npyra complex	-37.59	-4597.878	10.17	1.893	7.53
Hidami	29.41	-3802.070	10.49	1.589	1.46
Hidami complex	-72.36	-4599.386	10.51	1.671	6.45

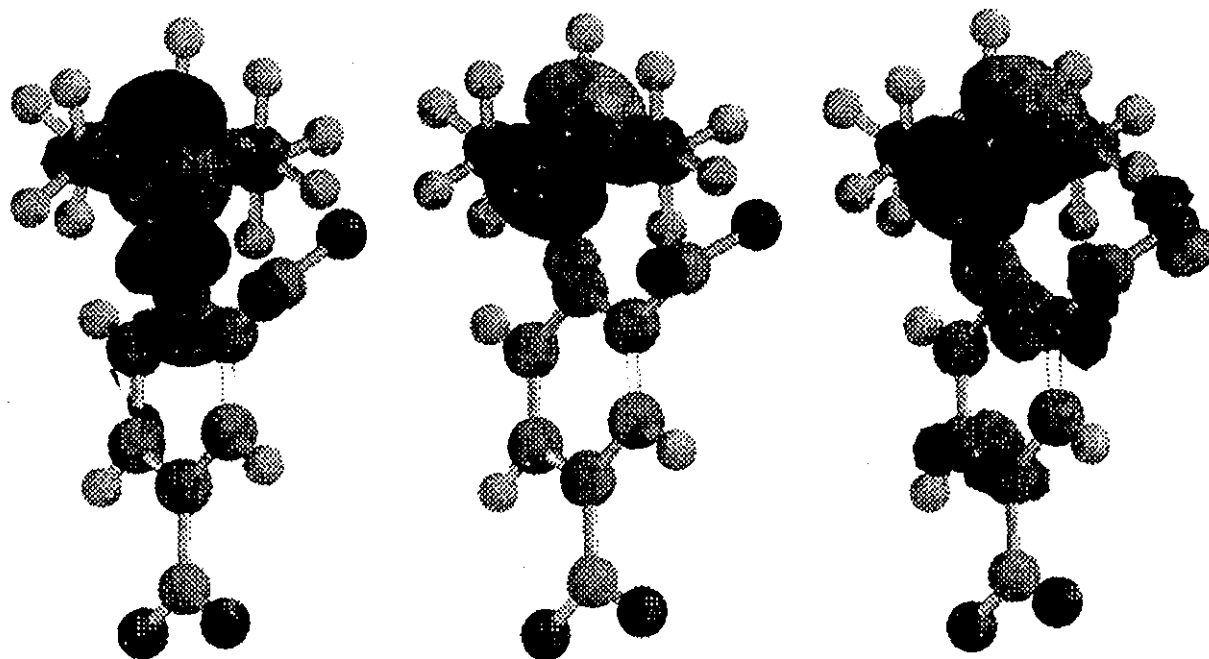


Fig. 4 HOMO-1 in the initial state for path 2 calculated with AM1 STO-3G and 3.21G\*

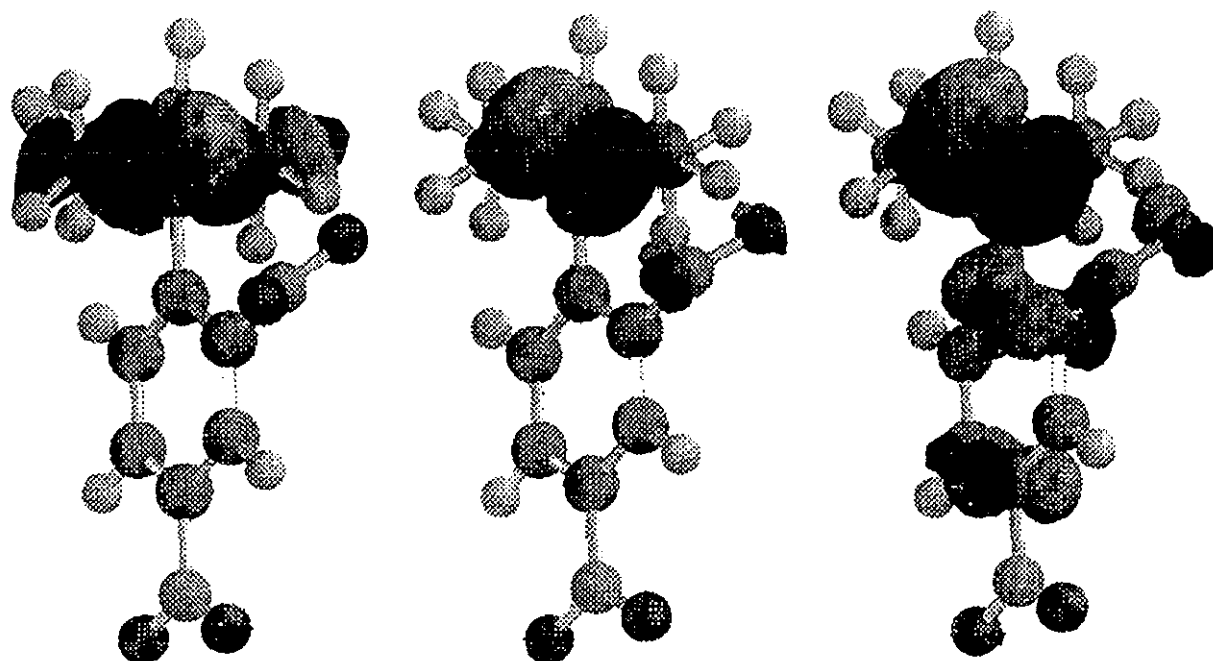


Fig. 5 HOMO in the initial state for path 2 calculated with AM1 STO-3G and 3.2. G\*

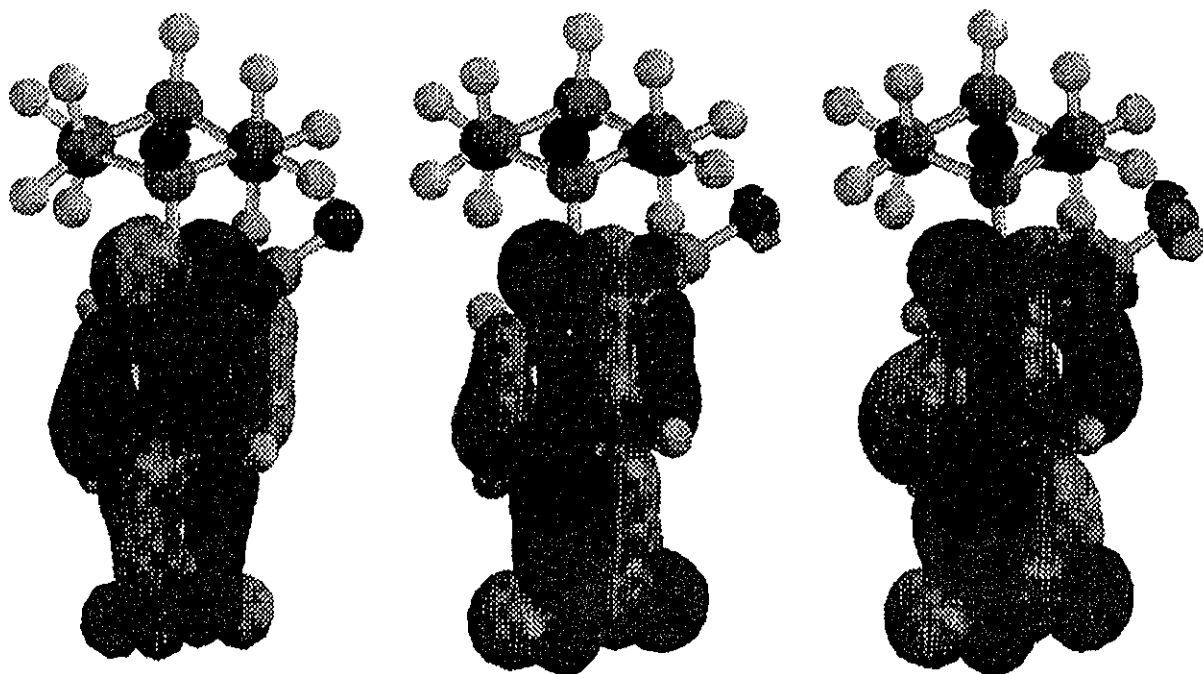


Fig. 6. LUMO in the initial state for path 2 (calculated with AM1, STO-3G and 3-21G\*)

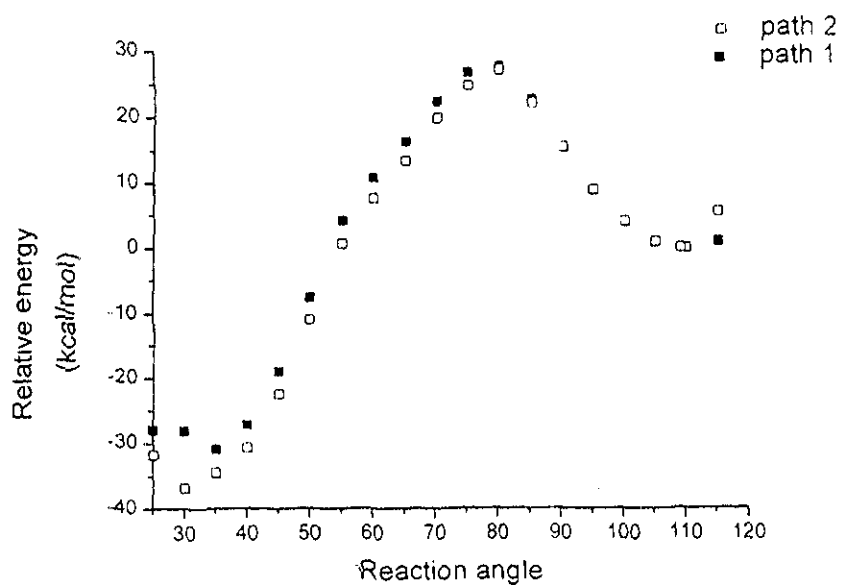


Fig. 7. Relative energy as a function of the reaction progress for the 2 paths calculated with AM1

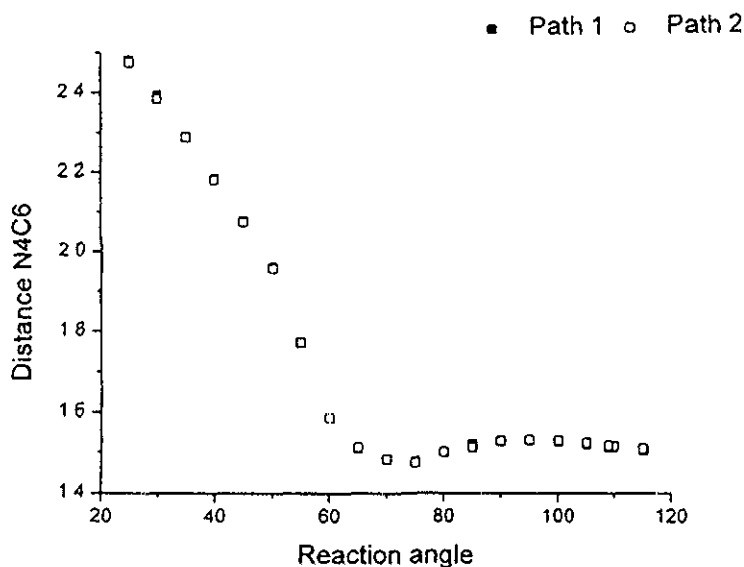


Fig. 8. Distance N4C6 as a function of the reaction progress.

of the Npyra) up to  $31.2^\circ$ . This phenomenon corresponds to the formation of the Hidami (Fig. 3).

Fig. 7 presents the curves for the relative energy as a function of the angle of reaction calculated by AM1. For the two paths, the transition state is located around  $80^\circ$  in the reaction trajectory, but with different activation energies. For path 1, the energy is  $0.45 \text{ kcal mol}^{-1}$  larger than for path 2.

The transition state corresponds to the beginning of the formation of oxaziridine in both paths; passing this point the bond  $\text{N}_4\text{C}_6$  begins to break, and for this reason the oxaziridine cannot be considered as the transition state (Fig. 8). Geometrically, the transition state corresponds to the point in which the substituent

at  $\text{N}_4$  enters the reaction path, i.e., the dihedral angle of the phenyl goes towards an almost perpendicular position to the plane that forms  $\theta_1$ .

Fig. 9 shows a local minimum at the angle of reaction  $75^\circ$ , which is associated with the point where there is the maximum overlap of orbitals of the  $\text{O}_{12}$  and the  $\text{C}_6$ , although the difference in energy of formation goes on lowering towards the formation of the Hidami. It is important to remark that this dihedral angle is practically parallel in the product, i.e.  $-10^\circ$ .

When the relative energy during the course of the reaction was compared, two zones of predominance in the reaction path were located: the first one

Table 2

Percentage of electrophilic and nucleophilic character of main contribution in the molecular orbitals of HOMO-1, HOMO and LUMO by AM1, STO-3G and 3-21G\* methods

Path	Base	HOMO-1		HOMO		LUMO	
		$\Sigma a_i^2 \text{O}_{12}$	$a_i \text{O}_{12}$	$\Sigma a_i^2 \text{O}_{12}$	$a_i \text{O}_{12}$	$\Sigma a_i^2 \text{C}_6$	$a_i \text{C}_6$
1	AM1	80.77%	0.77027 2p	75.00%	0.77758 2p	28.60%	0.48747 2p
2	AM1	81.08%	0.76652 2p	78.72%	0.78748 2p	28.74%	0.49295 2p
2	STO-3G	97.31%	0.83942 2p	96.37%	0.75509 2p	21.1%	0.40818 2p
2	3-21G*	56.09%	0.53282 3p	51.36%	0.46845 3p	19.34%	0.34097 3p

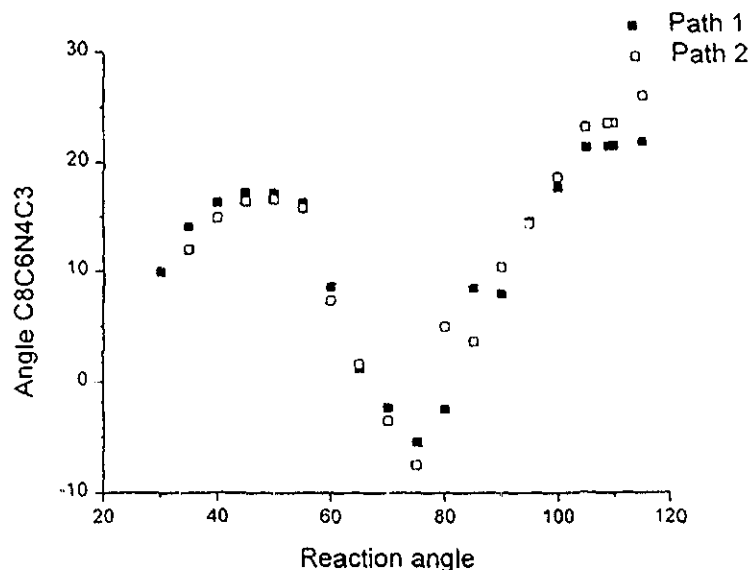


Fig. 9. Dihedral angle  $O_{12}N_4C_6C_8$  as a function of the reaction progress.

corresponds to that when the relative energy of path 1 is lower than the relative energy of path 2, i.e., the presence of the hydrogen bond favors the reaction, but this tendency is opposite (second zone) within  $10^\circ$  of the transition state.

Path 2 is energetically higher than path 1 ( $0.45 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), because of the presence of the hydrogen bond between the formic acid and the oxygen of the *N*-oxide ( $O_{12}H_{17}$ ) that inhibits the rearrangement reaction. During the evolution of the reaction, the strength of the hydrogen bond decreases (Table 3). Comparing the stability of the hydrogen bond (taking as reference the energy of the hydrogen bond at the beginning of the reaction), we found that this bond is not stable after  $80^\circ$ . This fact confirms the existence of two zones described previously.

From the *ab initio* calculations, it was found that the transition state was located at two different angles of reaction depending on the basis set used. In the case of the calculation with the STO-3G basis, the transition state was placed in the same position as with the semiempirical calculations ( $80^\circ$ ) with  $9.00 \text{ kcal mol}^{-1}$  above the ground state, while for the calculation with the 3-21G\* basis the transition state is  $10^\circ$  ahead in the progress of the reaction ( $70^\circ$ ) and  $19.20 \text{ kcal mol}^{-1}$  above the ground state (Fig. 10).

The explanation of this behavior is that the distance between the  $O_{12}$  and the  $C_6$  is larger in the calculation

with the 3-21G\* basis than that with the AM1 method and with the STO-3G basis. By comparing the distance between the  $O_{12}$  and the  $C_6$  in the transition states, it is observed that the three distances present a trend forming the corresponding bond (Table 4). The transition state calculated with the 3-21G\* basis is the most similar to that proposed by Khuthier [5].

### 3.3 Behavior of the molecular orbitals (HOMO-1, HOMO, LUMO and LUMO+1)

The behavior of the molecular orbitals during the course of the reaction can show variations [1,2]; therefore, it is necessary to observe carefully their development. In the study of the rearrangement reaction the interaction between atomic orbitals is relevant in the FMO theory for the formation of the product which would be the  $p_x$  of the  $O_{12}$  (in the HOMO) as well as the  $p_x$  of the  $C_6$  (in the LUMO). These atomic orbitals make the main contribution to the frontier molecular orbitals in the ground state (Table 2). However, the other contributions of the atomic orbitals in the same atom should be taken into account, since these could modify the final direction of the molecular orbital. At first, the results about the main contribution to the frontier molecular orbitals obtained by AM1 show that the interaction for the formation of the new bond should be between the  $p_x$  atomic orbital

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Table 3  
Hydrogen bond evolution  $O_{32}H_{17}$  in path 1 by AM1 method

$\theta_1$ (grades)	Distance	Bond order	Hydrogen bond stability (kcal mol <sup>-1</sup> )
	$O_{32}H_{17}$ (Å)	$O_{32}H_{17}$	
115	2.027	0.0149	-4.58
110	2.030	0.0148	0.00
109	2.028	0.0148	0.02
105	2.017	0.0154	-0.03
100	2.026	0.0149	0.08
95	2.030	0.0145	0.13
90	2.035	0.0141	-0.11
85	2.033	0.0134	0.21
80	2.077	0.0100	0.46
75	2.161	0.0054	2.02
70	2.220	0.0036	2.58
65	2.260	0.0028	2.97
60	2.277	0.0029	3.11
55	2.254	0.0034	3.49
50	2.229	0.0043	3.43
45	2.228	0.0042	3.48
40	2.229	0.0041	3.56
35	2.224	0.0042	3.63
30	2.210	0.0043	3.48
25	2.179	0.0046	3.90

of the  $O_{32}$  and  $C_6$ , but in fact this is not possible. Since the total contribution of each one of these atoms to the frontier molecular orbital (either HOMO or LUMO) does not allow that the direction of overlap would be effective, i.e., in such cases the direction of the frontier molecular orbitals is almost perpendicular (Fig. 5(a) and Fig. 6(a)).

It can be seen in the molecular orbital HOMO-1 from the AM1 calculation that the main contribution of the  $O_{32}$  favors the direction of the reaction. This means that they are in the atomic orbital  $p_z$  and in Fig. 4(a) it is noted that, indeed, this molecular orbital is found in such a direction that the reaction is carried out.

Table 4  
Distances and bond order for the  $O_{32}$  and  $C_6$  atoms by AM1, STO-3G and 3-21G\* methods

Angle	AM1		STO-3G		3-21G*	
	$D(O_{32}C_6)$ (Å)	$O_{32}C_6$	$D(O_{32}C_6)$ (Å)	$O_{32}C_6$	$D(O_{32}C_6)$ (Å)	$O_{32}C_6$
85	1.924	0.1551	2.095	0.0856	2.074	0.1180
80	1.830	0.2785	1.957	0.1963	1.921	0.1895
75	1.714	0.5954	1.792	0.4462	1.823	0.4209
70	1.623	0.7479	1.674	0.6547	1.704	0.6293
65	1.542	0.8433	1.581	0.7915	1.604	0.7959

In the reaction path the behavior of HOMO-1, HOMO, LUMO and LUMO+1 calculated by AM1 is described by second degree functions of the angle of reaction. The equations that describe this behavior are found in Table 5. It is important to mention that this behavior is shown even in the transition state.

According to these equations, the occupied molecular orbitals are exchanged approximately before the 100° point in the angle of reaction, for both paths. From the equations, the crossing for path 1 occurs at the angle 100.43° and for path 2 at the angle 101.91°, so in this way the HOMO-1 becomes the most accessible molecular orbital for the interaction of orbitals and the interaction of electrons when we approach the transition state. Therefore, this molecular orbital is the one that is present in the nucleophilic character of the molecule and in particular in the  $O_{32}$ .

The unoccupied molecular orbitals do not exchange until near the transition state, so the characteristic electrophilic is assigned to LUMO and in particular in this reaction to the  $C_6$ .

In the case of the ab initio calculations, it is not possible to propose corresponding equations for the behavior of the molecular orbitals of interest due to the limited number of calculated geometries. However, the orbitals of one of the transition states were with several bases, showing that the molecular orbitals are similar (Figs. 11, 12 and 13) so it is proposed that the behavior of the molecular orbitals is similar for the three levels of calculations.

#### 4. Conclusions

For the rearrangement reaction studied, it was found that in the reactant the  $O_{32}$  is the most nucleophilic atom in the molecule. This characteristic affects

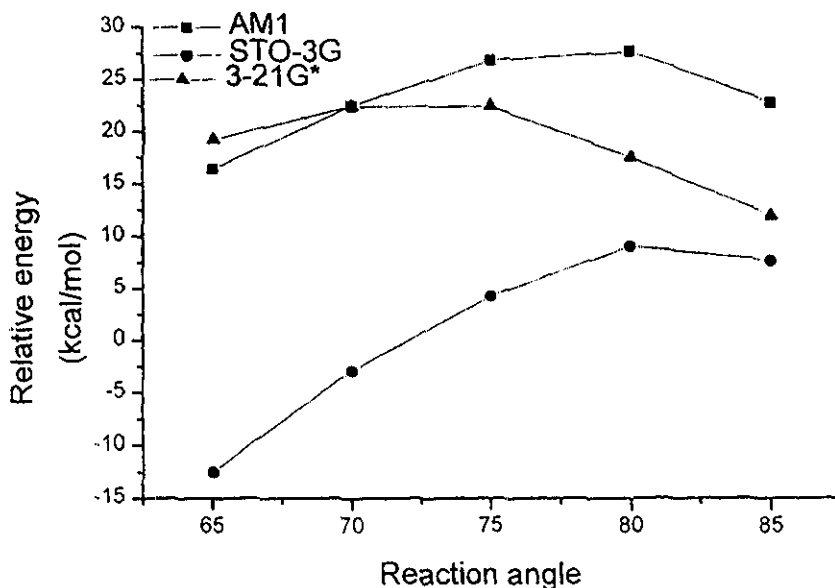


Fig. 10. Relative energy as a function of the reaction progress for path 2 calculated with AM1, STO-3G and 3-21G\*.

the HOMO as shown by FMO theory. Unfortunately, the direction of this molecular orbital does not permit effective interaction with the LUMO. However, the HOMO-1 can interact with the LUMO, therefore it is necessary to carry out a study of the molecular orbitals adjacent to the frontier orbitals for the determination of the chemical reactivity.

During the study of the reaction path by the AM1 method, the crossing of the occupied molecular orbitals was seen, confirming the interaction between the HOMO-1 and the LUMO in the transition state. Similar behavior is suspected for ab initio calculations with our basis sets.

In the calculations done by AM1 and with the STO-3G basis set, the transition state proposed by Kuthier

was not found. Instead, we propose that the transition state should be at some point before the formation of the oxaziridine, since the recovery of the aromaticity in this product is fundamental. This fact is shown in the fall of the energy with formation of the product. However, in the calculations carried out with the 3-21G\* basis set, the transition state was found to be very similar to that proposed by Kuthier, prior to formation of the oxaziridine.

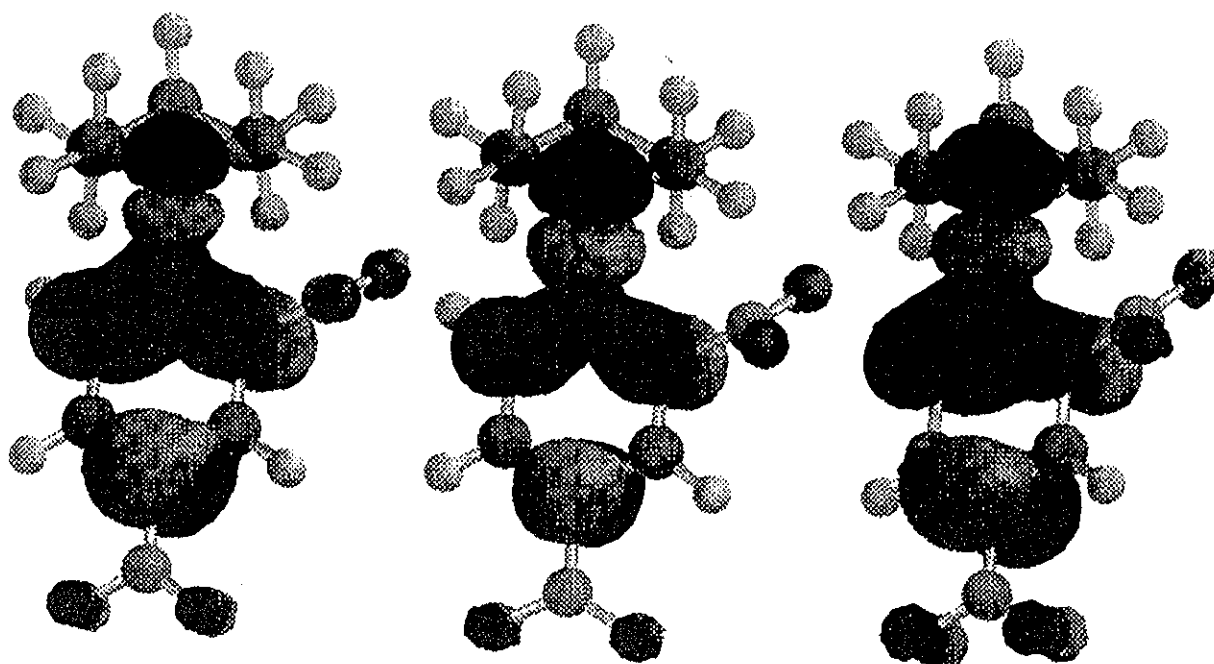
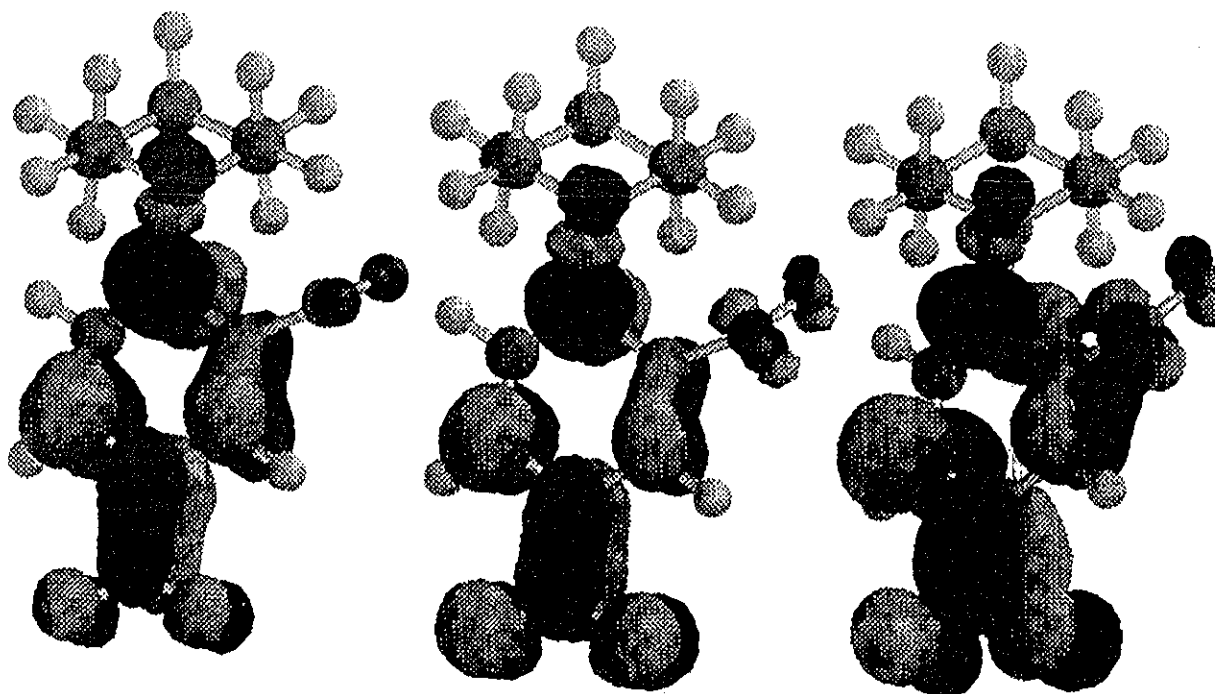
The presence of formic acid decreases the reactivity of the  $O_3$  for the mechanism of rearrangement, increasing the energy by 0.45 kcal mol<sup>-1</sup>, which confirms Kuthier's proposal that conversion of the Npyra is carried out from the free molecules and not from the complex formed by intermolecular hydrogen bonding.

Table 5

Molecular orbitals as a function of the trajectory of reaction ( $\theta_1$ ) in paths 1 and 2 by AM1 method

Path	Molecular orbital	Equation	R
1	HOMO-1	$E = -1.9028 - 0.1406\theta_1 + 5.7993 \times 10^{-4}\theta_1^2$	0.9986
1	HOMO	$E = -29.8298 + 0.3694\theta_1 - 0.0017\theta_1^2$	0.9767
1	LUMO	$E = 5.4179 - 0.1321\theta_1 + 5.9643 \times 10^{-4}\theta_1^2$	0.9932
1	LUMO + 1	$E = 3.7991 - 0.0922\theta_1 + 4.1541 \times 10^{-4}\theta_1^2$	0.9967
2	HOMO-1	$E = -4.4490 - 0.0868\theta_1 + 3.1753 \times 10^{-4}\theta_1^2$	0.9979
2	HOMO	$E = -32.5511 + 0.4270\theta_1 - 0.0020\theta_1^2$	0.9838
2	LUMO	$E = 5.1048 - 0.1239\theta_1 - 5.4257 \times 10^{-4}\theta_1^2$	0.9924
2	LUMO + 1	$E = 3.8808 - 0.0930\theta_1 - 4.0994 \times 10^{-4}\theta_1^2$	0.9926



Fig. 11. HOMO at  $\theta = 80^\circ$  for path 2 calculated with AM1/STO-3G and 3-21G<sup>+</sup>.Fig. 12. LUMO at  $\theta = 80^\circ$  for path 2 calculated with AM1/STO-3G and 3-21G<sup>+</sup>.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

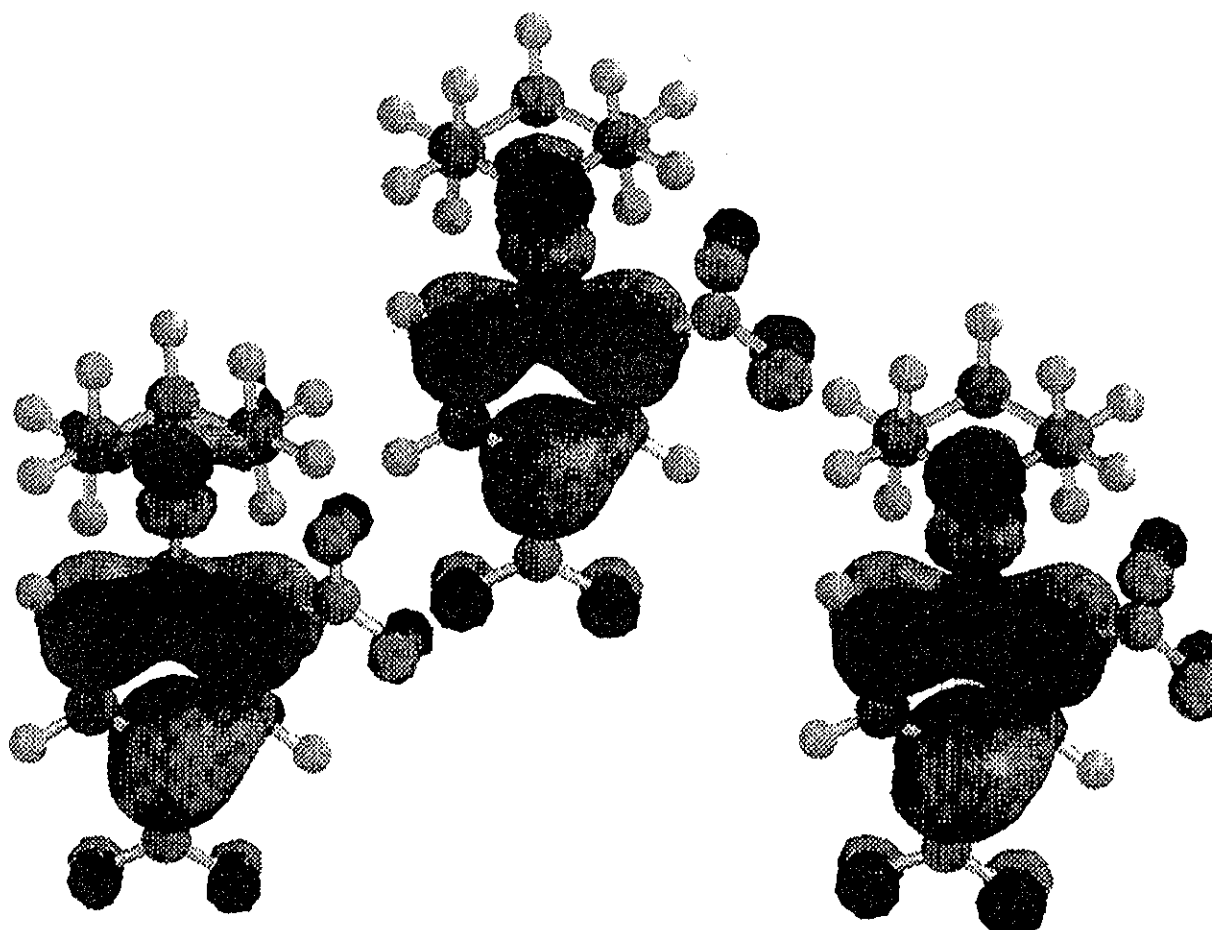


Fig. 13. HOMO at  $\theta = 80^\circ$  for path 2 calculated with AM1, STO-3G and 3-21G\*

In spite of this fact, the complex is more stable than the free molecules, so the calculations favor the path 2 proposal.

#### References

- [1] G. Ramirez, M. Rubio, P. Ponce, R. Cetina, *AFINIDAD* in press.
- [2] G. Ramirez, M. Rubio, *Rev. Latinoam. Quim.* 25 (1996) 22.
- [3] S. Al-Kazzaz, S.Y. Hanna, A.H. Khuthier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1989) 1661.
- [4] A.H. Khuthier, K.Y. Al-Mallah, S.Y. Hanna, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1987) 109.
- [5] A.H. Khuthier, K.Y. Al-Mallah, S.Y. Hanna, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* (1986) 413.
- [6] M.J.S. Dewar, E.G. Zocbisch, J.J. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902.
- [7] J.J.P. Stewart, QCPE Program No. 455, Chemistry Department, Indiana University, Bloomington, IN, 1989.
- [8] W.J. Hehre, L. Radom, P.V.R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986, chapter 6.
- [9] SPARTAN version 4.0.2, Wavefunction Inc., Irvine, CA, 1993.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Rearrangement of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ol. Behavior of the molecular orbitals<sup>1</sup>

Guillermo Ramírez Galicia<sup>a,\*</sup>, José García<sup>b</sup>, Manuel Rubio<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Instituto de Química Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México

<sup>b</sup>Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán Universidad Nacional Autónoma de México. Campo 1 Cuatitlan Izcalli 54740 Estado de México México

Received 27 October 1997; accepted 20 April 1998

### Abstract

Our research was carried out by AM1 semiempirical calculations in order to show the reaction mechanism of the rearrangement of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ol to 8-oxa-1,2-diazabicyclo[3.2.1]octene. We will show three different routes for these rearrangements. The molecular reactivity was established starting from the molecular orbitals, mainly the frontier molecular orbitals and some of their neighbors. © 1999 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

**Keywords.** AM1 semiempirical calculations; Frontier molecular orbitals and the neighbors; Reaction coordinate

### 1. Introduction

Acetylation of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ol (Diazol) takes place at N<sub>1</sub> along two different paths, with or without an external base, in this case pyridine. 2-Acetyl-6-methyl-7-phenyl-2,3-diaza-8-oxabicyclo[3.2.1]-6-octene (Doxa) can be obtained in one step when pyridine is not added. However, when a base is present, acetylation gives 2-acetyl-5-methyl-4-phenyl-1,2-diazabicyclo[3.2.0]-heptene-6-ol (Acdiol), formed from Doxa by an acid–base reaction using acetic acid (Fig. 1) [1].

Moore proposes that the formation of Doxa in the absence of pyridine is owing to an interaction between N<sub>2</sub> and C<sub>5</sub> in the transition state, thus producing Acdiol when pyridine is present. He also proposes

participation of the alcohol group in Doxa formation. The interaction results are obtained by using external alcohol when acetylation is carried out on dihydro-diazepinone [2].

Previously, we carried out mechanistic proposals for several reactions by AM1 semiempirical calculation [3], in which the participation of the frontier molecular orbitals [4] had been observed for the characterization of the chemical reactivity in some molecules. However, we also observed a participation of neighboring molecular orbitals at the frontier [5–8]. The participation of the internal and external molecular orbitals in the reaction reactivity is explained.

This research was carried out by using the semiempirical calculations for the three reaction trajectories with the purpose of both elucidating the reaction mechanism and determining which molecular orbitals participate in this reaction and their behavior during each of the reaction trajectories.

\* Corresponding author.

<sup>1</sup> Contribution No. 1673 from Instituto de Química, UNAM.

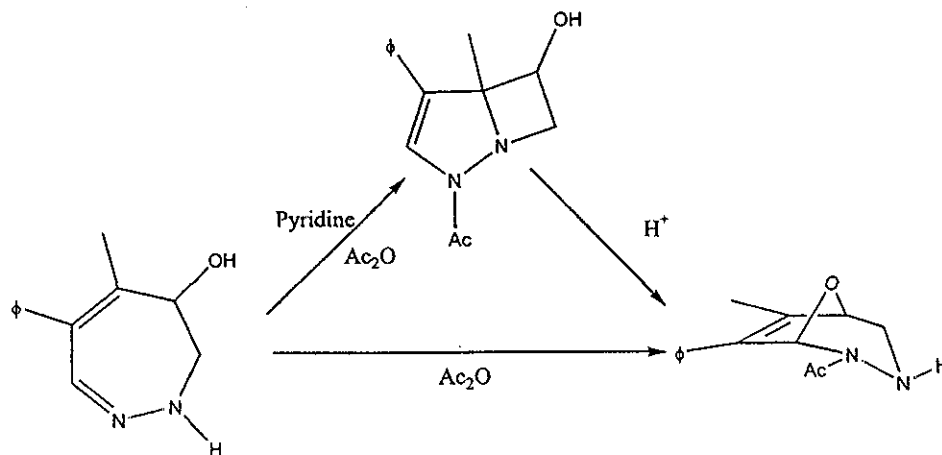


Fig. 1. Paths for Doxa formation.

## 2. Method of calculation

The molecules used in this reaction mechanism were Diazol and acetic anhydride (Fig. 2). The initial geometries for these molecules were obtained by molecular MMX calculation [9] using the PCMO-DEL1.0 package [10]. All the posterior calculations were carried out with the semiempirical method AM1 [3], included in the MOPAC6.0 package [11]. The visualization of the molecular orbitals were carried out with the SPARTAN4.0.2 package [12].

## 3. Results and discussion

Doxa formation without the pyridine intervention proposes two different routes. Path 1 proposes the initial acetylation of  $N_1$  with acetic anhydride. Once this step is carried out, it is proposed that the bicycle formation is formed by nucleophilic attack of alcohol at position 4 (Fig. 3).

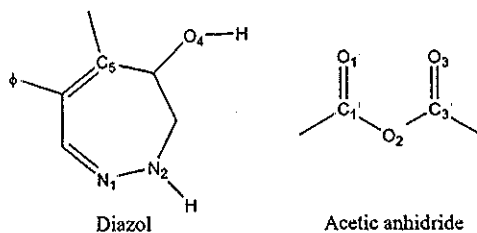


Fig. 2. Study molecules.

Path 2 proposes the interaction of  $N_2$  towards  $C_5$  in the initial formation of 5-methyl-4-phenyl-1,2-diazabicyclo[3.2.0]hepten-6-ol (Diaol), in the posterior acetylation of  $N_1$  and finally the interaction of  $O_4$  towards  $C_7$  in order to obtain Doxa (Fig. 3).

### 3.1. Path 1 for the Doxa formation

The acetylation reaction of  $N_1$  is proposed in two steps. The first step is a nucleophilic attack of  $N_1$  towards  $C_1$  or  $C_3$ . According to this proposal and to the theory of the frontier molecular orbitals [4], it is hoped that the initial interaction occurs between HOMO of Diazol and the LUMO of acetic anhydride.

However, when the analysis of these molecular orbitals (MO) is carried out, the HOMO of Diazol shows contributions of a  $\pi$  type owing to the double bonds present in this molecule. Upon exploring the occupied MO internally, it was observed that HOMO – 1 and HOMO – 2 correspond to contributions in the  $C_6$  group (phenyl) and  $N_2$ ; HOMO – 3 and HOMO – 4 shows contributions of  $N_1$  with an MO of no-bond (to which it is identified as the lone pair of  $N_1$ ).

From these results, it is proposed that HOMO – 3 or HOMO – 4 are the MO that donate the nucleophilic characteristic of Diazol.

In the case of acetic anhydride, the MO of major interest is unoccupied. LUMO presents characteristic contributions of antibond MO for the carbonyls, since this MO is the one that gives the electrophilic characteristic to acetic anhydride.

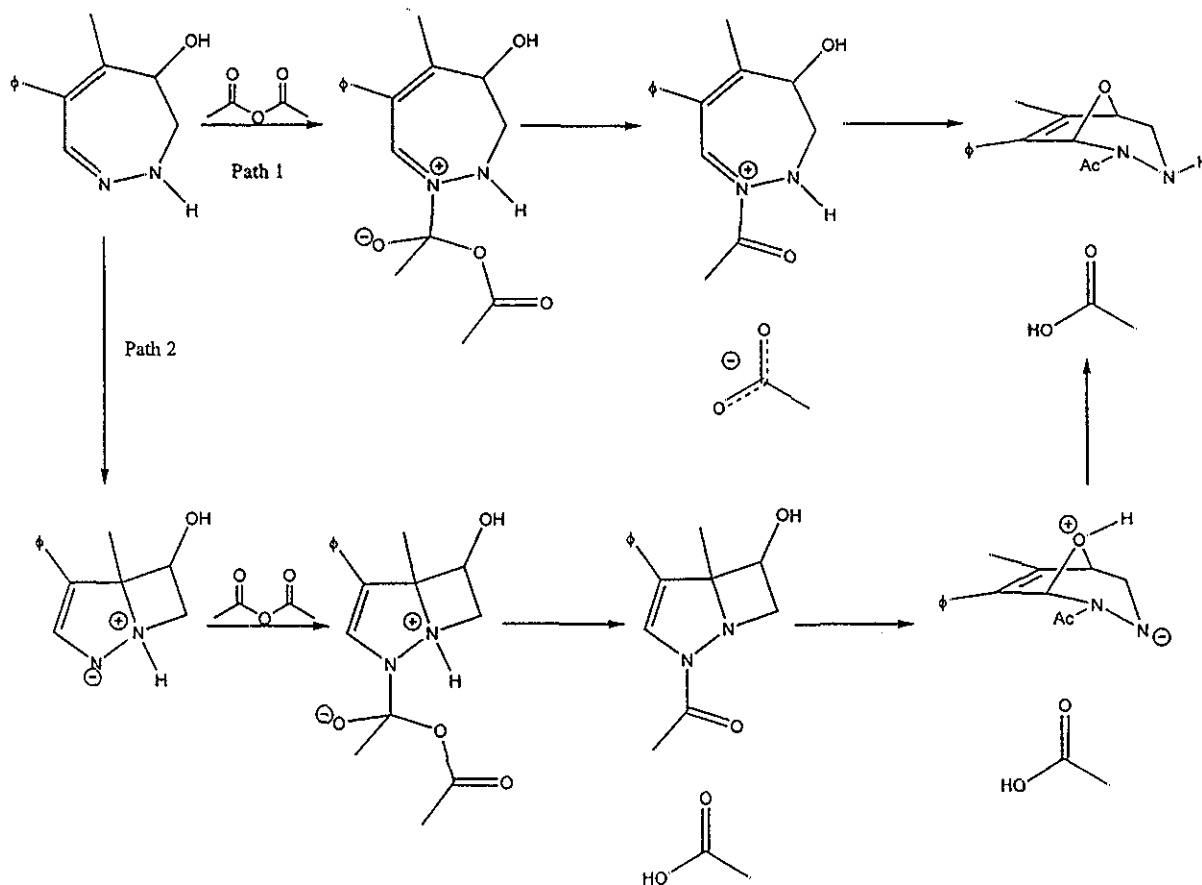


Fig 3 Paths proposals for Doxa formation in absence of pyridine

The first reaction coordinate is defined as  $r_{11}$  between  $N_1$  and  $C_1$  for this path, which begins at  $r_{11} = 2.5 \text{ \AA}$ , where it meets the complex of low interaction (CLI). The MO interactions of the two isolated molecules and CLI are observed (Fig 4). HOMO - 3 and HOMO - 4 are equivalent on Diazol, while LUMO + 3 in CLI is identical to LUMO in acetic anhydride. When  $C_1$  approaches  $N_1$ , it shows a graph that does not contain any local minimum inside its trajectory (Fig. 5), which indicates that the

tetrahedral zwitterion formation is unstable and that it is necessary to change the reaction coordinate in order to reach the tetrahedral intermediate.

The occupied MO behaves as several different functions in the reaction coordinate (Table 1). It is important to highlight that the energy of HOMO - 4 increases and behaves as a function of the fourth order of the reaction coordinate, the approach of such a mode that the other high energy MO meets including HOMO. This crossing allows this MO to approach

Table 1  
Molecular orbital with function of  $r_{11}$

Molecular orbital	Equation	R
HOMO - 4	$E = -60.021 + 115.094r_{11} - 92.985r_{11}^2 + 31.905r_{11}^3 - 3.989r_{11}^4$	0.999
HOMO	$E = -226.952 + 659.412r_{11} - 782.438r_{11}^2 + 452.252r_{11}^3 - 127.297r_{11}^4 + 13.986r_{11}^5$	0.990
LUMO + 3	$E = 109.616 - 286.417r_{11} + 293.358r_{11}^2 - 146.384r_{11}^3 + 35.733r_{11}^4 - 3.426r_{11}^5$	0.999

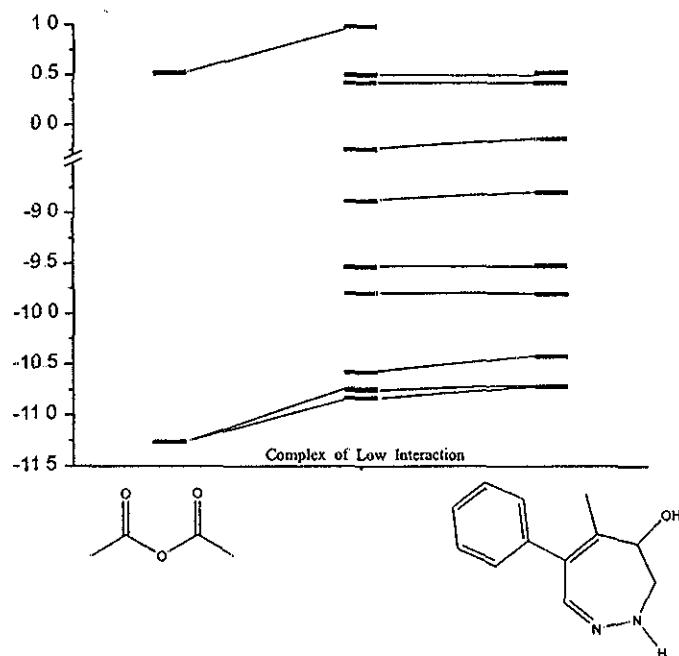


Fig 4 Molecular orbitals interaction of Diazol and acetic anhydride

closer to the unoccupied MO LUMO + 3 energy decreases and behaves as a function of the fifth order in  $r_{11}$  at the same interval. It could be proposed that in this approach the MO that participates in the reaction is HOMO - 4 and LUMO + 3 in CLI

The change in the reaction coordinate could be

carried out at any point during the first trajectory (Fig 5). After carrying out several calculations it was decided that this change of coordinates is carried out when  $r_{11} = 1.5 \text{ \AA}$ . This point allows the new bond  $N_1-C_1$  to remain without undergoing any changes

The reaction coordinate change ( $r_{12}$ ) breaks up the

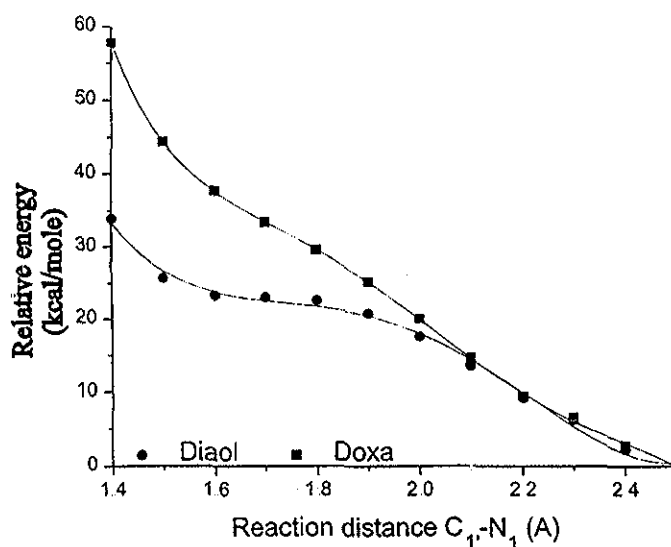
Fig 5 Reaction trajectory for approach C<sub>1</sub> to N<sub>1</sub>

Table 2  
Molecular orbital with function of  $r_{12a}^a$  and  $r_{12a}^b$

Molecular orbital	Equation	R
HOMO <sup>a</sup>	$E = 0.747 - 1.474r_{12} + 3.263r_{12}^2$	0.996
LUMO <sup>a</sup>	$E = 0.062 - 0.822r_{12}$	0.996
HOMO <sup>b</sup>	$E = -347.412 + 811.029r_{12a} - 722.906r_{12a}^2 + 283.665r_{12a}^3 - 41.354r_{12a}^4$	0.999
LUMO <sup>b</sup>	$E = -9.590 + 17.805r_{12a} - 12.029r_{12a}^2 + 2.604r_{12a}^3$	0.998

bond C<sub>1</sub>-O<sub>2</sub>. The energy decrease when  $r_{12} \approx 1.8 \text{ \AA}$  and the addition of O<sub>2</sub> toward C<sub>7</sub> in Diazol are observed. Upon carrying out, the complete optimization system is 11.68 kcal/mol above zero energy. Possibly, the addition could be carried out completely from the *anti* (Path 1) and *syn* (Path 1a) at alcohol of the position 4. This reaction step could be considered as an intramolecular reaction for the MO of major interest in the frontier. The HOMO behaves as a function of the second order in  $r_{12}$  (Table 2), while LUMO is a lineal function (Table 2) in the same variable. It is necessary to remember that HOMO at this point is HOMO - 4 in CLI and that LUMO corresponds to the double bond contribution of Diazol.

The Doxa formation starts when the *anti* addition is carried out using the approach of alcohol at position 4

towards the carbon at position 7 in the nucleophilic substitution. This approach defines a new reaction coordinate  $r_{13}$  as the distance between these two atoms. In the bicycle formation, the transition state is calculated around  $r_{13} = 1.8 \text{ \AA}$ , whose energy is 90.07 kcal/mol above zero energy, after passing this point Doxa is 13.31 kcal/mol above Diazol. In this case, the MO does not behave as a function, because of the rotation of the hydrogen of alcohol during the ring closing.

### 3.2 Path 1a for the Doxa formation

The main difference between Path 1 and Path 1a is several additions of acetate toward C<sub>7</sub> with regard to the OH at position 4. In the case of Path 1a, this

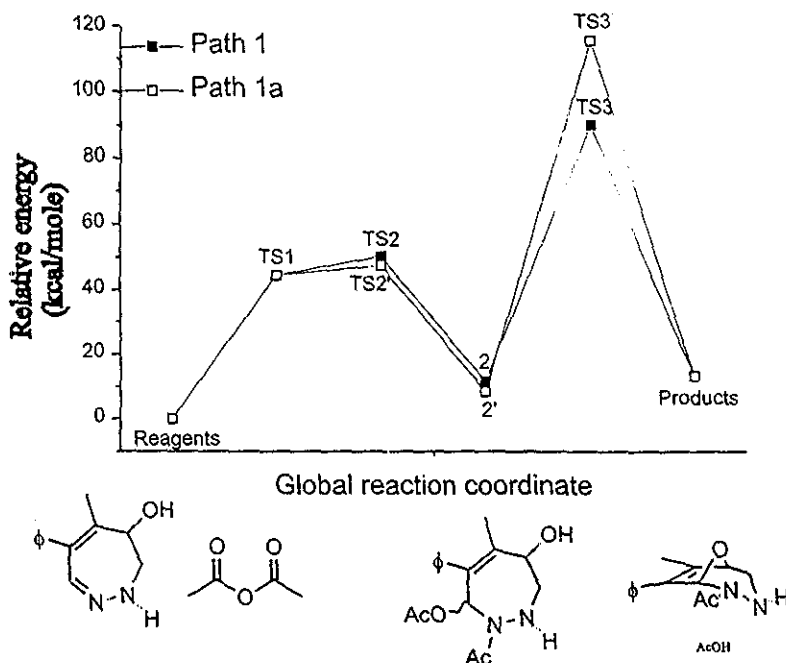


Fig. 6. Relative energy as a function of global reaction trajectory for Path 1 and Path 1a.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Table 3

Molecular orbital with function of  $r_{13a}$ 

Molecular orbital	Equation	R
HOMO	$E = -8\ 820 + 0\ 161r_{13a} - 0\ 222r_{13a}^2 + 0\ 036r_{13a}^3$	0.999
LUMO	$E = -5925\ 511 + 19513\ 975r_{13a} - 27880\ 864r_{13a}^2 + 22575\ 774r_{13a}^3 - 11332\ 604r_{13a}^4 + 3611\ 798r_{13a}^5 - 713\ 809r_{13a}^6 + 71\ 992r_{13a}^7 - 3\ 892r_{13a}^8$	0.994

Table 4

Molecular orbital with function of  $r_{21}$ 

Molecular orbital	Equation	R
HOMO - 1	$E = -54\ 808 + 87\ 162r_{21} - 57\ 259r_{21}^2 + 15\ 902r_{21}^3 - 1\ 606r_{21}^4$	0.996
HOMO	$E = -19\ 360 + 7\ 417r_{21} - 1\ 611r_{21}^2 + 0\ 102r_{21}^3$	0.994
LUMO	$E = 55\ 284 - 86\ 483r_{21} + 50\ 212r_{21}^2 - 12\ 883r_{21}^3 + 1\ 233r_{21}^4$	0.995

addition is carried out by *syn*. The reaction coordinate for this case may be called  $r_{12a}$ .

In this case, the acetate addition is slower for the *anti* addition, since the presence of free acetate at some points of the reaction trajectory is observed, a situation that is not observed in the *anti* addition. Apparently, this situation decreases the energy in the transition state which is 50.15 kcal/mol in the *anti* addition and 47.35 kcal/mol in the *syn* addition; and, consequently, the energy for the intermediate also decreases by 3.2 kcal/mol in the second addition (Fig. 6).

HOMO in this reaction step behaves as a function of the fourth order in  $r_{12a}$ , while LUMO is in the third order for this variable (Table 2). It should be pointed out that these MOs are identical to those discussed in the *anti* addition.

In this case, the bicycle closing presents major problems since the approach of the OH at position 4 has steric impediments with acetate; this is reflected in the differences of energy, since it increases to 15.65 kcal/mol, which was found in path 1.

Obviously, the distance in order to locate this transition state should diminish owing to this impediment, located at  $r_{13a} = 1.7 \text{ \AA}$ .

Again, in this case, the MO of interest is at the frontier. The HOMO behaves as a function of the third order in  $r_{13a}$  while LUMO possibly behaves as a function of superior order (Table 3).

### 3.3 Path 2 for the Doxa formation

As was mentioned, this path proposes the initial

Diaol formation, involving the initial reaction to the approach of  $N_2$  towards  $C_4$ , whose reaction coordinate is  $r_{21}$ . Apparently, the orbitals of interest in this case are HOMO - 1, which contains the contributions of  $N_2$  and LUMO that presents contributions in  $C_4$ .

Upon carrying out the Diaol formation, we reach the transition state around  $r_{21} = 1.8 \text{ \AA}$  with 57.82 kcal/mol above zero energy. It is said that the beginning of this reaction is 7.67 kcal/mol higher in energy than the opposing first Path 1 approach. However, at this point, it is possible to locate an intermediate that corresponds to Diaol.

HOMO - 1 behaves as a function of the fourth order in  $r_{21}$ , which reaches HOMO approximately when  $r_{21} = 2.6 \text{ \AA}$ . In this way, HOMO - 1 remains the major disposition in order to carry out this reaction. LUMO also behaves as a function of the fourth order in this reaction coordinate (Table 4).

Once Diaol is obtained the following reaction is the  $N_1$  acetylation, having carried out the analysis of the MO of Diaol in order to determine which MO in this reaction is necessary.

Diaol acetylation is defined as  $r_{22}$  as the new reaction coordinate and defined between  $N_1$  and  $C_1$ . For  $r_{22} = 2.5 \text{ \AA}$  reaches the second complex of low interaction (CLI2). The MO of this complex is very similar to those of CLI1, i.e. HOMO contributions correspond to  $\pi$ -type double bonds, while HOMO - 1 and HOMO - 2 are MO of phenyl. HOMO - 3 contribution corresponds to  $N_1$  which are responsible for the acetylation reaction. The MO of interest for acetic



Table 5  
Molecular orbital with function of  $r_{22}$

Molecular orbital	Equation	R
HOMO - 3	$E = -89.128 + 169.208r_{22} - 129.240r_{22}^2 + 42.187r_{22}^3 - 5.024r_{22}^4$	0.999
HOMO	$E = -33.945 + 84.804r_{22} - 111.641r_{22}^2 + 70.250r_{22}^3 - 20.957r_{22}^4 + 2.389r_{22}^5$	0.999
LUMO	$E = -33.146 + 93.469r_{22} - 106.982r_{22}^2 + 60.104r_{22}^3 - 16.349r_{22}^4 + 1.721r_{22}^5$	0.999

Table 6  
Molecular orbital with function of  $r_{23}$

Molecular orbital	Equation	R
HOMO	$E = -14.392 + 12.220r_{23} - 8.165r_{23}^2 + 1.682r_{23}^3$	0.999
LUMO	$E = -8.472 + 14.610r_{23} - 8.675r_{23}^2$	0.999

anhydride continues to be LUMO. The new MO combination in CL12 is shown in Fig. 7.

The approach of acetic anhydride to Diaol is in a similar situation as the opposing Path 1 in the first approach, i.e. curve does not present a local minimum; however, it reaches the asymptotic zone in the  $r_{22} = 1.6-1.8 \text{ \AA}$  interval.

Although the behavior of the MO is also similar to that calculated in Path 1, the main difference is that, in

this case, HOMO - 3 does not cross HOMO; however, these MO are approaching in accordance to the reaction that is carried out. These MO behave as functions from the fourth to the fifth order in the reaction coordinate (Table 5). LUMO decreases in energy, behaving as a function of the fifth order in  $r_{22}$  (Table 5).

Using the same criteria as in Path 1, it was decided to carry out the change of reaction coordinate ( $r_{23}$ ) in order to conclude the acetylation process.

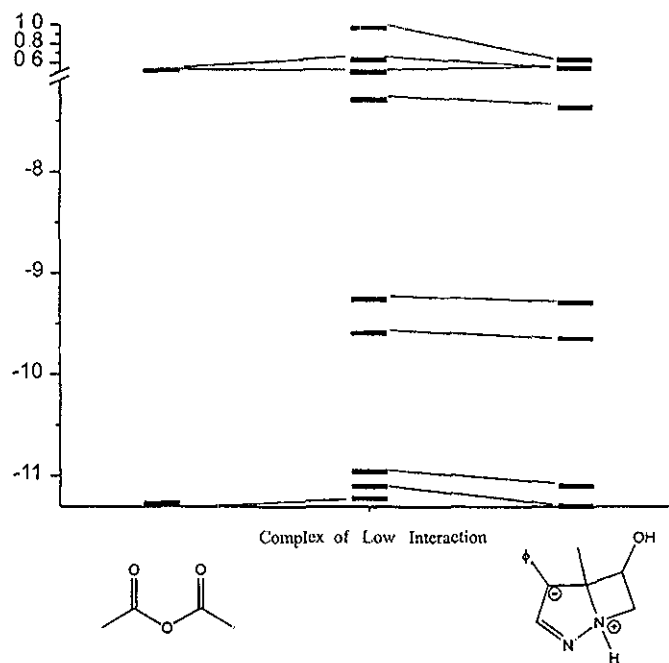


Fig. 7. Molecular orbitals interaction of Diaol and acetic anhydride.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

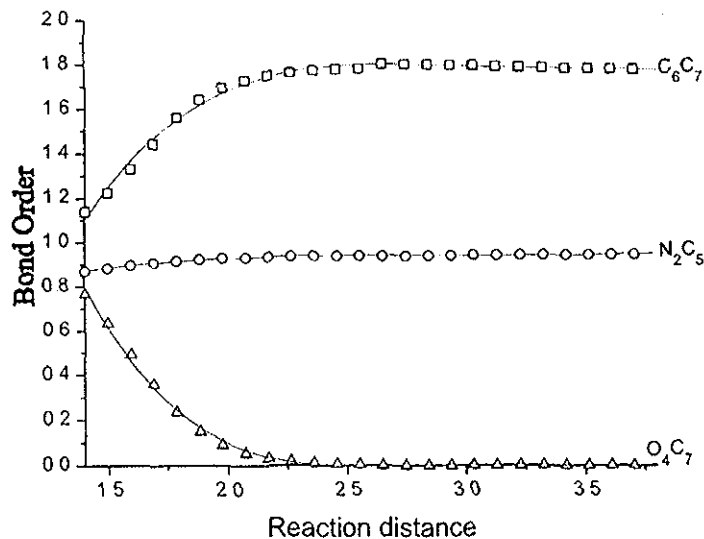


Fig. 8 Bonds order more important in tricycle formation

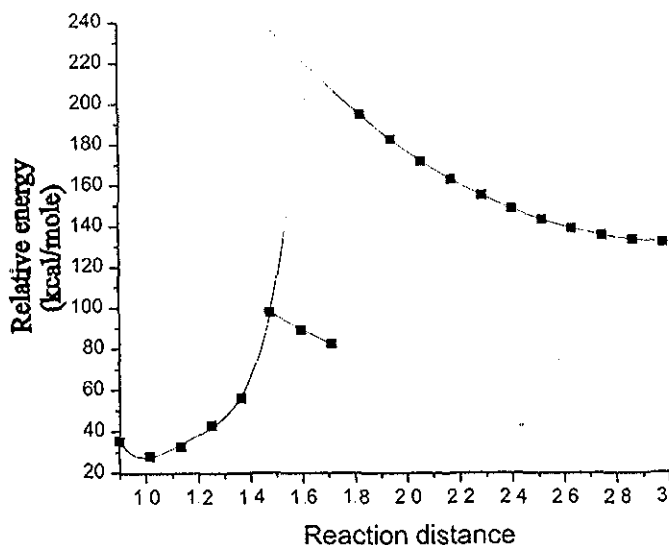
The bond breakup  $C_1-O_2$  at around  $r_{23} = 1.8 \text{ \AA}$  produces the appearance of an acetate-like transition state, which extracts a proton from Diaol in order to form the corresponding acetic acid. The transition state of acetylation is 82.56 kcal/mol above zero energy. The products of this reaction are 38.25 kcal/mol higher than the initial state.

This reaction could be considered as an intramolecular reaction and the MO of major interest is the frontier HOMO, which behaves as a function of the third

order in  $r_{23}$ , while LUMO is of a lower order in the reaction coordinate (Table 6).

The Doxa formation starting from Acdiol is carried out in two steps. The first corresponds to the tricycle formation ( $r_{24}$ ), which is not stable and the second step corresponds to Doxa by means of a change in the reaction coordinate ( $r_{25}$ ).

Since the tricycle formation does not present an energy minimum during the reaction trajectory, it is said that the relative energy increases. However, the

Fig. 9 Relative energy as a function of  $r_{25}$ 

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

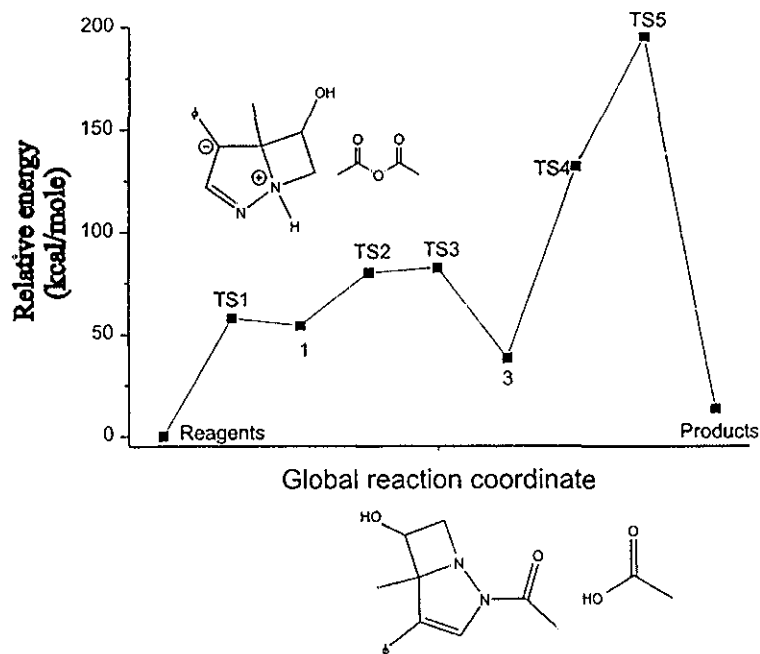


Fig. 10 Relative energy as a function of global reaction coordinate for Path 2

O<sub>4</sub> forms the bond with C<sub>7</sub>, but the bond N<sub>2</sub>C<sub>5</sub> does not break (Fig. 8)

The reaction coordinate change is chosen according to the approach used in Path 1. The migration of the hydrogen 1 towards N<sub>2</sub> is carried out in two steps. The first involves the migration towards N<sub>1</sub> and the second on the movement of the hydrogen towards N<sub>2</sub>. According to the calculated graph, it is possible to consider that the migration could be carried out directly by increasing the transition energy (Fig. 9)

HOMO behaves as a function of the fourth order in the reaction coordinate, while LUMO is of the third order (Table 7). It should be mentioned that the functionality of this MO occurs until the first migration is carried out. Apparently, Path 2 is the major

energy of the two previous paths (Fig. 10). The major energy for this path is around 195.13 kcal/mol above zero energy. It corresponds to the last studied step.

If we compare N<sub>1</sub> acetylation for Path 1 (or Path 1a) and Path 2 exclusively, the latter has less energy than the former; however, Doxa formation in Path 1 is lower than Path 2 (Fig. 5).

#### 4. Conclusions

According to the energy differences calculated, the acetylation of N<sub>1</sub> is carried out following Path 1. However, it is possible that the acetylation reaction in N<sub>1</sub> is easier to carry out when Diaol is removed than

Table 7  
Molecular orbital with function  $r_{25}$

Molecular orbital	Equation	R
HOMO	$E = -6.433 - 1.278r_{25} + 0.713r_{25}^2 - 0.151r_{25}^3 + 0.008r_{25}^4$	0.995
LUMO	$E = 5.407 - 5.979r_{25} + 2.294r_{25}^2 - 0.310r_{25}^3$	0.998

Diazol. Therefore, it is proposed that the addition of the acetate to C<sub>7</sub> is an important factor in the formation of Doxa and not in the initial formation of the bridge N<sub>2</sub>–C<sub>5</sub>, as Moore proposes.

The participation of internal molecular orbitals of Diazol (HOMO – 3) has an important role in the acetylation reaction, since it is this molecular orbital that donates the nucleophilic character of Diazol in this reaction. It is necessary to justify the procedure of characterization of the molecular orbital neighbors to the frontier in the case of occupied molecular orbitals.

In the case of acetic anhydride, it is proposed that LUMO is the molecular orbital that donates the electrophilic character in the reaction. In the complexes of lower interactions studied, it is necessary to characterize the frontier molecular orbitals and their neighbors, since the information of chemical reactivity is not only at the frontier.

The change in the reaction coordinate when it is not an energy minimum supplements certain reactions, in particular the acetylation of N<sub>1</sub> for any of the two paths studied. We propose that the first step of the acetylation is, indeed, reversible.

## Acknowledgements

G.R.G. thanks DGEP-UNAM for its financial fellowship support.

## References

- [1] J.A. Moore, R.W. Medeiros, R.L. Williams, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 52.
- [2] J.A. Moore, F.J. Marascia, R.W. Medeiros, R.L. Wincholt, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 34.
- [3] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebish, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3902.
- [4] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reaction*, Wiley, New York, 1976.
- [5] G. Ramirez, G. M.F. Rubio, *Rev. Latinoam. Quím.* 25 (1996) 22.
- [6] G. Ramirez, G. M. Rubio, *J. Molec. Struct. (Theochem)* 428 (1998) 131.
- [7] G. Ramirez, G. M. Rubio, P. Ponce, R. Cetina, *AFINIDAD* 55 (1998) 143.
- [8] G. Ramirez, G. M. Rubio, *J. Molec. Struct.* (submitted).
- [9] N.L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8197.
- [10] PCMOD4.0, Serena Software, 4th ed., Bloomington, IN, 1990.
- [11] J.J.P. Stewart, QCPE Program No. 455, Chemistry Department, Indiana University, IN, 1989.
- [12] SPARTAN version 4.0.2, Wavefunction, Inc., Irvine, CA.