

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“ESTUDIO TEÓRICO DEL EFECTO DEL SUSTITUYENTE EN EL PASO
DE MIGRACIÓN DE LA REACCIÓN DE BAEYER-VILLIGER”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

M. EN C. LINO JOEL REYES TREJO



TUTOR: Dr. Manuel F. Rubio Arroyo

AÑO: 2005

M: 350506



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

zo a la Dirección General de Bibliotecas de la
a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Lino Joel Reyes Trejo
FECHA: 8/NOV/2005
FIRMA: Lino Joel Reyes Trejo

Esta tesis se desarrolló en el Departamento de Fisicoquímica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México D. F. bajo la dirección del Dr. Manuel F. Rubio Arroyo.

Publicación:

Journal of Physical Chemistry (J. Phys. Chem. A **2005**, 109, 3383-3390)

Substituent Effects in the Migration Step of the Baeyer-Villiger Rearrangement. A Theoretical Study

Lino Reyes, Miguel Castro, Julián Cruz, and Manuel Rubio

Participación en Congresos.

- 1) XXXVI Congreso de Química
Ixtapa, Guerrero. Septiembre 9 – 13, 2001.
- 2) XXV Congreso Latinoamericano de Química
Cancún, Quintana Roo. Septiembre 22 – 26, 2002.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Raúl Cetina Rosado† por la dirección de esta tesis, por la amistad que me brindó y por lo que aprendí a su lado.

Al Dr. Manuel Rubio Arroyo por su acertada dirección y por su valioso apoyo durante la realización de este trabajo, al comité Tutelar, Dra. Rocío Pozas Horcasitas y Dr. Roberto Martínez, agradezco sus adecuadas indicaciones a esta investigación.

A los miembros del jurado: Dr. Gustavo Alberto García de la Mora, Dr. Francisco Lara Ochoa, Dr. Roberto Martínez, Dr. Marco Antonio Mora Delgado, Dr. Emilio Orgaz Barqué, Dr. Roberto Salcedo Pintos y Dra. Ana María Martínez Vázquez, agradezco sus oportunas correcciones y sugerencias a esta tesis.

Al Dr. F. Miguel Castro Martínez por sus consejos y apreciables comentarios. A la Dra. María Inés Nicolás Vázquez y al Dr. Julián Cruz Borbolla, por su apoyo incondicional durante la realización de este proyecto.

Agradezco al H. Consejo Técnico de la Facultad de Química por el permiso otorgado para la terminación de esta tesis.

A la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico, en especial a Lourdes Yolanda Flores Salgado y a Eduardo César Cabrera Flores, por el apoyo recibido en el uso de la supercomputadora Silicon Graphics Origin 2000/32.

A la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, en especial a Josefina Tenopala, por su apreciable ayuda en la realización de los trámites de titulación.

DEDICATORIAS

A Esperanza y a mis hijos
Itzel Margarita y Joel Tonatiuh

A mis padres:
Juana y Rodolfo

A mis hermanos:
Francisca, Susana, Benito, Victoria
José María, Isabel, Lourdes y Licha

Resumen

Se realizaron cálculos mecano-cuánticos en el paso de migración de la reacción de Baeyer-Villiger (BV) de algunas acetofenonas, p -RC₆H₄COCH₃ (R = CN, Cl, H, CH₃, CH₃O), con ácido m -cloroperbenzoico (m -CPBA). La reactividad de estas cetonas se esclareció considerando el efecto del sustituyente sobre la distribución de carga, orbitales moleculares de frontera, cambios en el orden de enlace y barreras de energía, determinados para el paso de transposición del grupo arilo. Se observó una desviación en el caso del derivado p -OCH₃ al trazar la gráfica del logaritmo de las constantes de rapidez de oxidación relativa de las cetonas estudiadas ante sus correspondientes barreras de energía calculadas para el paso de migración. Esta observación es consistente con un cambio en el paso determinante de la rapidez de reacción, del paso de migración del grupo arilo al de adición a carbonilo, en el caso de la p -metoxiacetofenona, de acuerdo a la sugerencia de Okuno, la cual establece que en la oxidación de BV el paso determinante puede cambiar al variar el grupo sustituyente.

Abstract

Quantum mechanical calculations have been performed on the migration step of the Baeyer-Villiger (BV) rearrangements of some acetophenones, p -RC₆H₄COCH₃ (R = CN, Cl, H, CH₃, CH₃O) with m -chloroperbenzoic acid (m -CPBA). The energy barriers, charge distributions, and the frontier molecular orbitals determined for the aryl migration step explain the effects of substituents on the reactivity of these ketones. A plot of the log of relative oxidation rates of the ketones versus their corresponding calculated energy barriers of the migration stage showed a downward deviation for the p -OCH₃ derivative. This result is consistent with a change in the rate-determining step, from the aryl migration to the carbonyl addition, in the case of p -methoxyacetophenone, according to the Okuno's suggestion that the rate-determining step of the BV oxidation can change with variations in the substituent group.

Glosario

- AM1:** Modelo Austin 1, llamado así en honor a la Universidad de Texas en Austin.
- APM:** Ácido permaleico.
- ATPA:** Ácido trifluoroperacético.
- B3LYP:** Funcional donde el intercambio se expresa mediante tres parámetros de Becke, y la correlación usando la aproximación de Lee, Yang y Parr.
- BV:** Baeyer-Villiger.
- CASSCF:** Por sus siglas en inglés: **C**omplete **A**ctive-**S**pace **S**elf-**C**onsistent **F**ield **M**ethod.
- CCSD(T):** Por sus siglas en inglés: **C**oupled **C**luster **S**ingled **D**ouble and **T**riple **E**xcitation.
- CNDO/2:** Modificación del método CNDO.
- CNDO:** Por sus siglas en inglés: **C**omplete **N**eglect of **D**ifferential **O**verlap.
- DFT:** Teoría de funcionales de la densidad. Por sus siglas en inglés: **D**ensity **F**unctional **T**heory
- HF:** Teoría de Hartree-Fock.
- HOMO:** Acrónimo del inglés para el orbital molecular ocupado de más alta energía.
- INDO:** Por sus siglas en inglés: **I**ntermediate **N**eglect of **D**ifferential **O**verlap.
- LUMO:** Acrónimo del inglés para el orbital molecular desocupado de menor energía.
- MCi:** Circuito principal.
- m-CPBA:** Ácido *m*-Cloroperbenzoico.
- MINDO/3:** Tercera versión del método INDO modificado.
- MNDO:** Modificación del método NDDO.
- MOJ:** More O’Ferrall y Jencks.
- NDDO:** Por sus siglas en inglés: **N**eglect of **D**iatomic **D**ifferential **O**verlap.
- NPA:** Análisis natural de población. Por sus siglas en inglés: **N**atural **P**opulation **A**nalysis.
- PES:** Superficie de energía potencial. Por sus siglas en inglés: **P**otencial **E**nergy **S**urface.
- PM3:** Método paramétrico 3. Método semiempírico basado en MNDO.
- RLS:** Paso limitante de la rapidez de reacción. Por sus siglas en inglés: **R**ate **L**imit **S**tep.
- SOCi:** Circuito secundario del oxígeno.
- SPCi:** Circuito secundario del protón.
- TOMF:** Teoría de los orbitales moleculares de frontera.
- TS:** Estado de transición. Por sus siglas en inglés: **T**ransition **S**tate.
- ZPE:** Energía en el punto cero. Por sus siglas en inglés: **Z**ero **P**oint **E**nergy.

χ : Coordenada elíptica antisimétrica

ξ : Coordenada elíptica simétrica

ΔE : Barrera de energía

Índice

Introducción	3
Capítulo 1. Antecedentes	5
1.1 Mecanismo de la reacción de BV	6
1.1.1 Estudios experimentales	6
1.1.2 Estudios teóricos	20
1.1.2.1 Efectos del Sustituyente	22
Capítulo 2. Fundamentos Teóricos	26
2.1 La Aproximación de Born-Oppenheimer	27
2.2 El Método de Hartree-Fock	29
2.3 Funciones de Base	35
2.4 Métodos Semiempíricos	39
2.5 Métodos PosHartree-Fock	42
2.6 Teoría de Funcionales de la Densidad	45
2.7 Métodos de Aproximación de la Densidad Local	51
2.8 Método del Gradiente Corregido	52
2.9 Comparación de Métodos	54
Capítulo 3. Métodos empleados en el análisis de la reactividad	56
3.1 Análisis de las superficies de energía potencial	56
3.2 Métodos de análisis de población	58
3.3 Teoría de orbitales moleculares de frontera	61
3.4 Diagramas de More O'Ferrall-Jenks	64
Capítulo 4. Estudios teóricos preliminares	67
4.1 Estudio teórico del paso de migración de la reacción de acetona con ácido per fórmico	67
4.1.1 Resultados y discusión	68
4.1.1.1 Geometrías y energías	68

4.1.1.2	Coordenadas elípticas	73
4.1.1.3	Diagramas de More O'Ferrall-Jenks	74
4.1.2	Conclusiones	77
4.2	Estudio teórico del paso de migración de la reacción de acetona con perácidos alifáticos y aromáticos	78
4.2.1	Resultados y discusión	78
4.2.1.1	Coordenadas elípticas	83
4.2.1.2	Efectos del sustituyente sobre la reactividad	86
4.2.2	Conclusiones	87
Capítulo 5. Objetivos y metodología		89
5.1	Objetivos	89
5.2	Métodos computacionales	90
Capítulo 6. Estudio teórico del efecto del sustituyente en el paso de migración de la transposición de BV		92
6.1	Resultados y discusión	93
6.1.1	Geometrías y energías	93
6.1.2	Cargas atómicas	101
6.1.3	Análisis de los orbitales de frontera	104
6.1.4	Evolución del orden de enlace	107
6.2	Conclusiones	109
Capítulo 7. Conclusiones generales		111
Bibliografía		113
Apéndice		117

Introducción

Aunque existe una gran cantidad de estudios experimentales relacionados con el mecanismo de la oxidación de Baeyer-Villiger (BV), poco se conoce en detalle con respecto a la relación existente entre el patrón de sustitución del sustrato y su reactividad.

Este hecho se ha explicado considerando la suposición de que en esta reacción pueden operar varios pasos determinantes de la rapidez de reacción, dependiendo del perácido, condiciones de reacción y del sustrato mismo.

En el caso de las acetofenonas *p*-sustituidas, se ha establecido que los sustituyentes electrodonadores presentes en el grupo migrante fenilo facilitan la transposición de BV. Sin embargo, los resultados no son concluyentes con respecto al paso determinante de la reacción.

En los últimos años los métodos mecano-cuánticos han alcanzado una alta confiabilidad en el estudio de los mecanismos de las reacciones orgánicas. La información estructural obtenida mediante el cálculo de los posibles intermediarios y estados de transición es de gran utilidad en la interpretación de los resultados experimentales. El análisis de un conjunto de datos teóricos y empíricos permite racionalizar los efectos del sustituyente, así como los requerimientos estereoquímicos que afectan el barrido energético de una reacción determinada.

En estudios previos,³⁵⁻³⁶ hemos empleado esta metodología para analizar el mecanismo de la transposición de BV, elucidando algunos aspectos claves del paso de migración. Sin embargo, aún existen grandes interrogantes con respecto a la ya mencionada relación entre el patrón de sustitución del sustrato y su reactividad.

En esta tesis se realizó un estudio teórico con el objetivo de elucidar los efectos del sustituyente en la reacción de Baeyer-Villiger de acetofenonas *p*-sustituidas. El contenido de

este documento está dividido en seis capítulos. La primera parte del capítulo 1 presenta los estudios experimentales relacionados con el mecanismo de la reacción de Baeyer-Villiger. En la segunda sección se describen brevemente los trabajos teóricos realizados por diversos autores.

En el capítulo 2 se presentan los fundamentos básicos de los métodos de cálculo empleados en el presente estudio. En el capítulo 3 se abordan los métodos utilizados en el análisis de la reactividad de las acetofenonas estudiadas. En el capítulo 4 se describen en forma detallada dos trabajos teóricos realizados previamente por nuestro grupo de trabajo,³⁵⁻³⁶ los cuales constituyen la base del presente estudio, mientras que en el capítulo 5 se presentan los objetivos planteados en esta investigación y una descripción de los métodos computacionales empleados en el análisis de los resultados.

El objetivo del capítulo 6 es presentar el estudio del efecto del sustituyente en el paso de migración de la oxidación de Baeyer-Villiger de las acetofenonas mencionadas anteriormente. Este efecto fue evaluado principalmente en el marco de la teoría de los orbitales de frontera y análisis de población, así como por comparación de las barreras de energía de migración del grupo arilo.

El análisis de los datos teóricos y experimentales mostró claramente el comportamiento anómalo de la *p*-metoxiacetofenona. Este hecho sugiere para este caso, un cambio en el paso determinante de la rapidez de reacción, considerando la conclusión de Okuno,¹⁵ la cual establece que en la oxidación de BV el paso determinante puede cambiar al variar el grupo sustituyente.

Capítulo 1

Antecedentes

La reacción de Baeyer-Villiger (BV), un proceso mediante el cual cetonas son convertidas en ésteres o lactonas¹ (Figura 1), se ha estudiado ampliamente por más de cien años y es utilizada de manera frecuente debido a su predecible regioselectividad y alta estereoselectividad.²⁻⁴

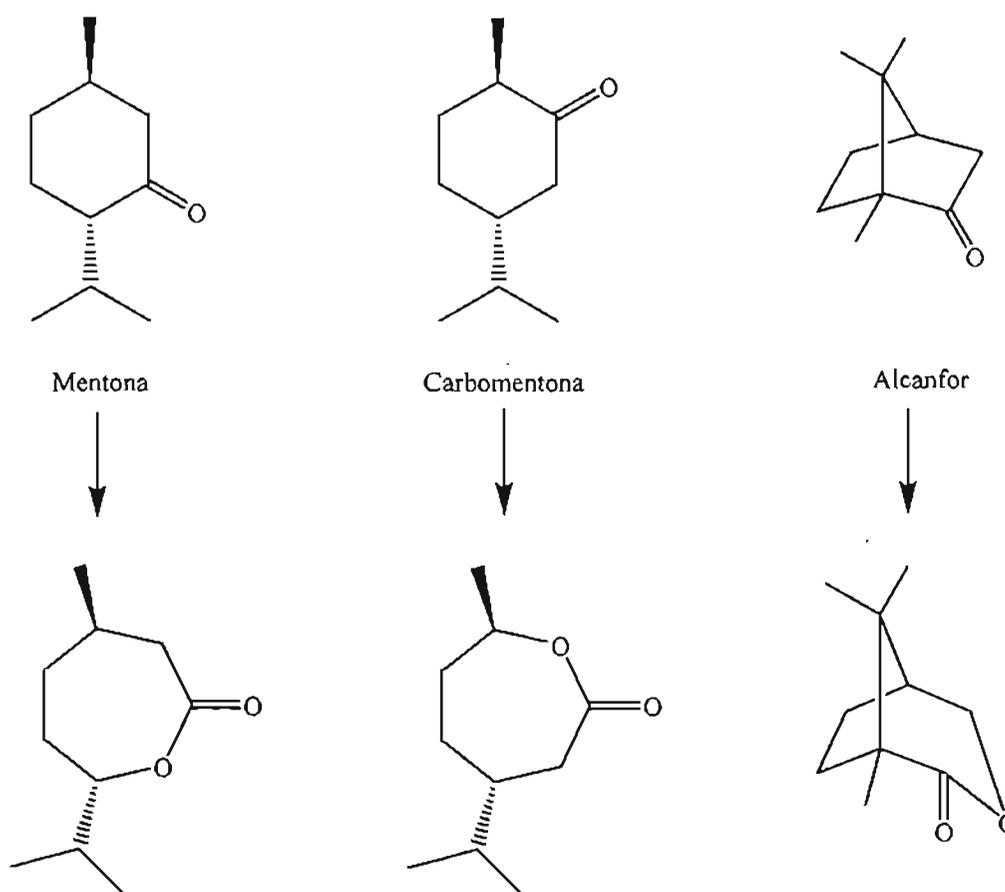


Figura 1. Cetonas transformadas por Baeyer y Villiger a sus correspondientes lactonas usando KHSO_5 , a temperatura ambiente.

1.1 Mecanismo de la reacción de Baeyer-Villiger.

1.1.1 Estudios experimentales.

Se ha sugerido que la reacción ocurre mediante un mecanismo de dos etapas, en el primer paso, la adición de un perácido a cetona o aldehído produce un aducto tetraédrico llamado el intermediario de Criegee (Figura 2), del cual no existen evidencias experimentales concluyentes de su formación.^{5,6}

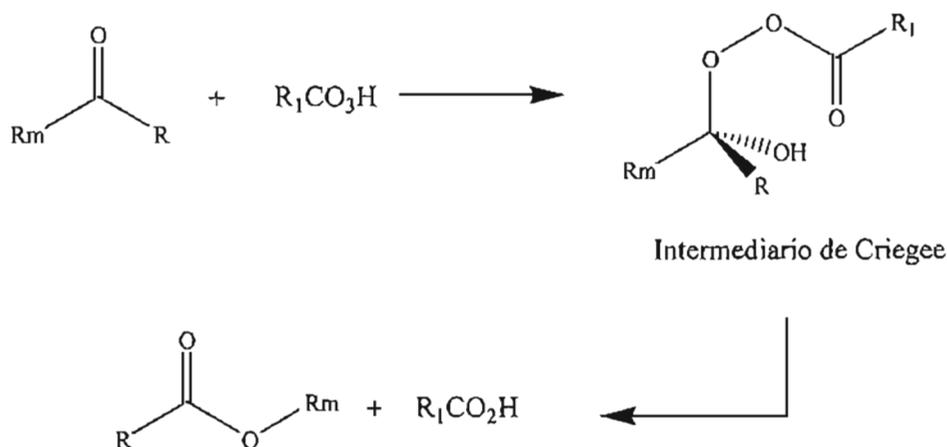


Figura 2. Posible mecanismo de reacción de la oxidación de BV.

El segundo paso consiste en la migración del grupo alquilo o arilo del fragmento cetona a uno de los dos oxígenos peroxídicos correspondientes a la parte del perácido en el intermediario. Este último es aceptado como el paso limitante de la rapidez de reacción (RLS, por sus siglas en inglés), involucrando un mecanismo concertado, es decir, la migración es simultánea con la salida del grupo ácido.⁷ Varias evidencias experimentales apoyan este mecanismo, como el efecto isotópico secundario observado en la oxidación de la fenilpropanona con ácido trifluoroperacético,⁸ el cual es de $k_H/k_D = 1.052/D$. En 1953 Doering y Dorfman⁷ demostraron mediante un experimento de marcado isotópico que el oxígeno del carbonilo del éster proviene del oxígeno de la cetona. Para lograr su propósito, oxidaron con

ácido perbenzoico la benzofenona marcada en el carbonilo con el isótopo 18 del oxígeno, obteniendo benzoato de fenilo con ^{18}O en el grupo carbonilo. Esta observación es consistente con el mecanismo de Criegee, descartando por completo a intermediarios con estructuras simétricas como el dioxirano **1**, propuesto en un principio por Baeyer y Villiger (ver Figura 3).

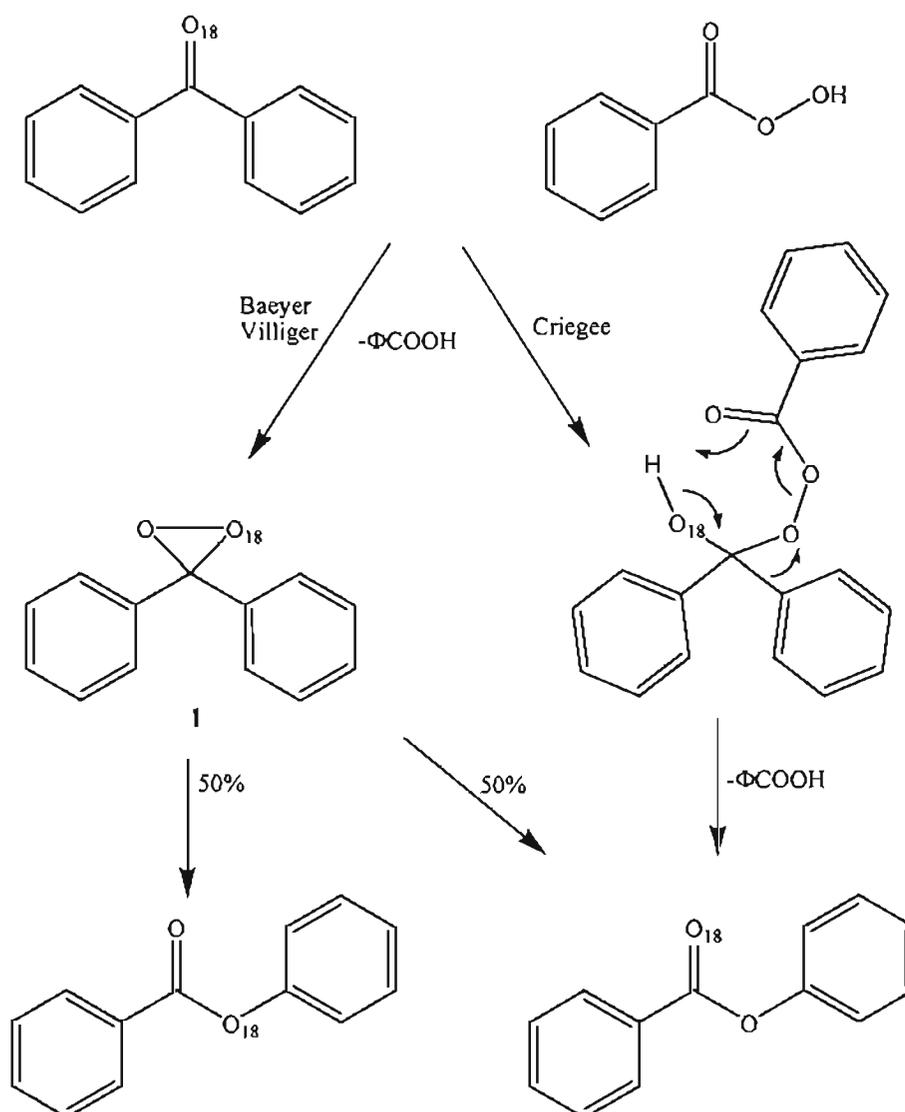
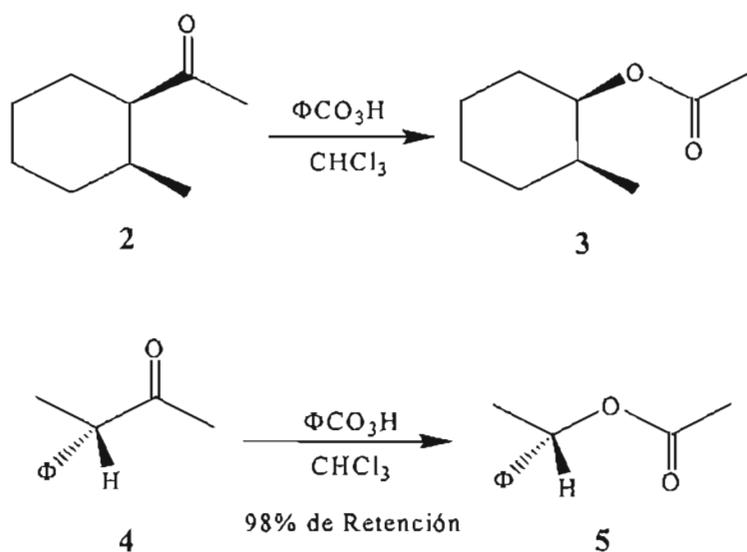


Figura 3. Posición del átomo de oxígeno de la benzofenona después de la oxidación de BV de acuerdo al mecanismo de reacción que involucra a un dioxirano y vía el intermediario de Criegee.

Otro aspecto importante de la reacción de BV es su estereoselectividad; es decir, la transposición es intramolecular con retención de la configuración del grupo migrante. Este hecho fue demostrado por Turner⁹ al obtener exclusivamente el *cis*-1-acetoxi-2-metilciclohexano **3** por oxidación del *cis*-1-acil-2-metilciclohexano **2** con ácido perbenzoico en cloroformo. Los estudios de Mislow y Brenner¹⁰ sobre la oxidación de BV de la 3-fenil-2-butanona **4** confirmaron la estereoselectividad de esta reacción.



Por otro lado, se ha realizado un número considerable de estudios sobre la aptitud migratoria de los sustituyentes presentes en cetonas no simétricas.³ Si bien, estos indican que la habilidad migratoria depende principalmente de la densidad electrónica y de los efectos estérico y conformacional, la naturaleza exacta de los factores que afectan la migración aun no ha sido completamente esclarecida.⁴ Adicionalmente se ha demostrado que el perácido empleado puede tener un gran efecto sobre la preferencia migratoria de los sustituyentes.¹¹ Sin embargo, a partir de numerosos estudios sobre la aptitud migratoria se ha podido establecer el orden siguiente:²

Alquilo terciario > ciclohexilo > alquilo secundario > bencilo > fenilo > alquilo primario > ciclopentilo, ciclopropilo > metilo

En el caso particular de las benzofenonas sustituidas, se ha encontrado que la migración de sustituyentes con grupos electrodonadores predomina sobre la del fenilo, mientras que los grupos electroatraentes ejercen un efecto contrario¹² (ver Tabla 1).

Tabla 1. Efectos electrónicos en la reacción de BV de benzofenonas *p*-sustituidas y ácido perbenzoico.

	R ¹	Sustrato R ²	t.r. ^(a) (d)	Conv. ^(b) (%)	Rend ^(c) (%)	Dist. Prod. ^(d) R ¹ /R ²	
1	1a	<i>p</i> -MeO-Ar	Φ	8	100	86	100:0
2	1b	<i>p</i> -Me-Ar	Φ	8	61	47	100:0
3	1c	Φ	Φ	8	54	45	-
4	1d	<i>p</i> -Cl-Ar	Φ	8	26	22	9:91
5	1e	<i>p</i> -Br-Ar	Φ	8	6	3	(e)
6	1f	<i>p</i> -O ₂ N-Ar	Φ	15	100	29	0:100
7	1g	Mesitil	Φ	8	8	7	100:0

^(a) Tiempo de reacción en días. ^(b) Conversión basada en la cetona recuperada. ^(c) Producción del éster aislado o de la saponificación de productos. ^(d) Distribución normalizada de producto al 100%. ^(e) Migración a favor del grupo R¹, pero la baja conversión no permitió la determinación de la proporción precisa.

En general, el sustituyente que estabiliza mejor una carga positiva migrará con mayor facilidad. Sin embargo, otros factores pueden influir en su aptitud migratoria.³ Winnik y Stoute¹³ han encontrado efectos estéricos en la reacción de BV de alquil cetonas con ácido trifluoroperacético (ATPA) y permaleico (APM).

Tabla 2. Relación de aptitud migratoria alquilo/metilo para la reacción de BV de RCOCH₃.

R	ATPA	R/CH ₃ (ATPA)	APM	R/CH ₃
Etilo	1.38 ^(a)	72 ^(b)	0.37 ^(a)	270 ^(b)
Propilo	0.69	150	0.22	450
Butilo	0.78	130	0.25	400
Pentilo	0.51	200	0.15	670
Nonilo	0.65	150	-(c)	-(c)
Isobutilo	0.32	310	0.13	770
Neopentilo	0.12	830	0.10	1000
Bencilo	<0.05	>2000	<0.05	>2000

^(a) Porcentaje de migración de metilo. ^(b) Relación de aptitud migratoria alquilo/metilo. ^(c) No pudo medirse debido a un intercambio parcial de éster.

En la Tabla 2 es posible observar que para ambos perácidos la capacidad migratoria del grupo alquilo se incrementa conforme aumenta su tamaño. Esto se explicó suponiendo que la migración ocurre a partir del intermediario de Criegee de menor energía, el cual mantiene al grupo más voluminoso anti-periplanar al grupo carboxilato saliente (Figura 4). Considerando al estado de transición con similares requerimientos estéricos, debe favorecerse la migración del grupo alquilo de mayor tamaño.

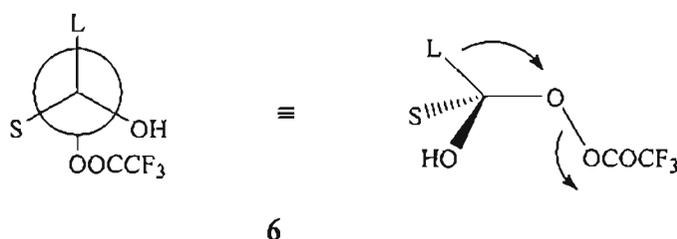


Figura 4. Conformación favorecida para el intermediario de Criegee.

Los datos de la Tabla 2 también señalan una mayor selectividad del APM con respecto al ATPA en la oxidación de las metilcetonas. No obstante, la selectividad del primero disminuye a medida que aumenta el tamaño del grupo alquilo. Lo anterior sugiere que el ATPA es más sensible a los efectos estéricos y que la naturaleza del grupo saliente puede afectar la capacidad migratoria de los sustituyentes.

Por otro lado, se han realizado estudios con relación a los requerimientos estereoelectrónicos de la migración.² Al arreglo anti-periplanar del grupo migrante con el enlace O-O del grupo carboxilato saliente se le ha llamado efecto estereoelectrónico primario, mientras que el alineamiento anti-periplanar del par de electrones no compartido del oxígeno del OH con el sustituyente que migra, recibe el nombre de efecto estereoelectrónico secundario.^{14,15} (ver Figura 5).

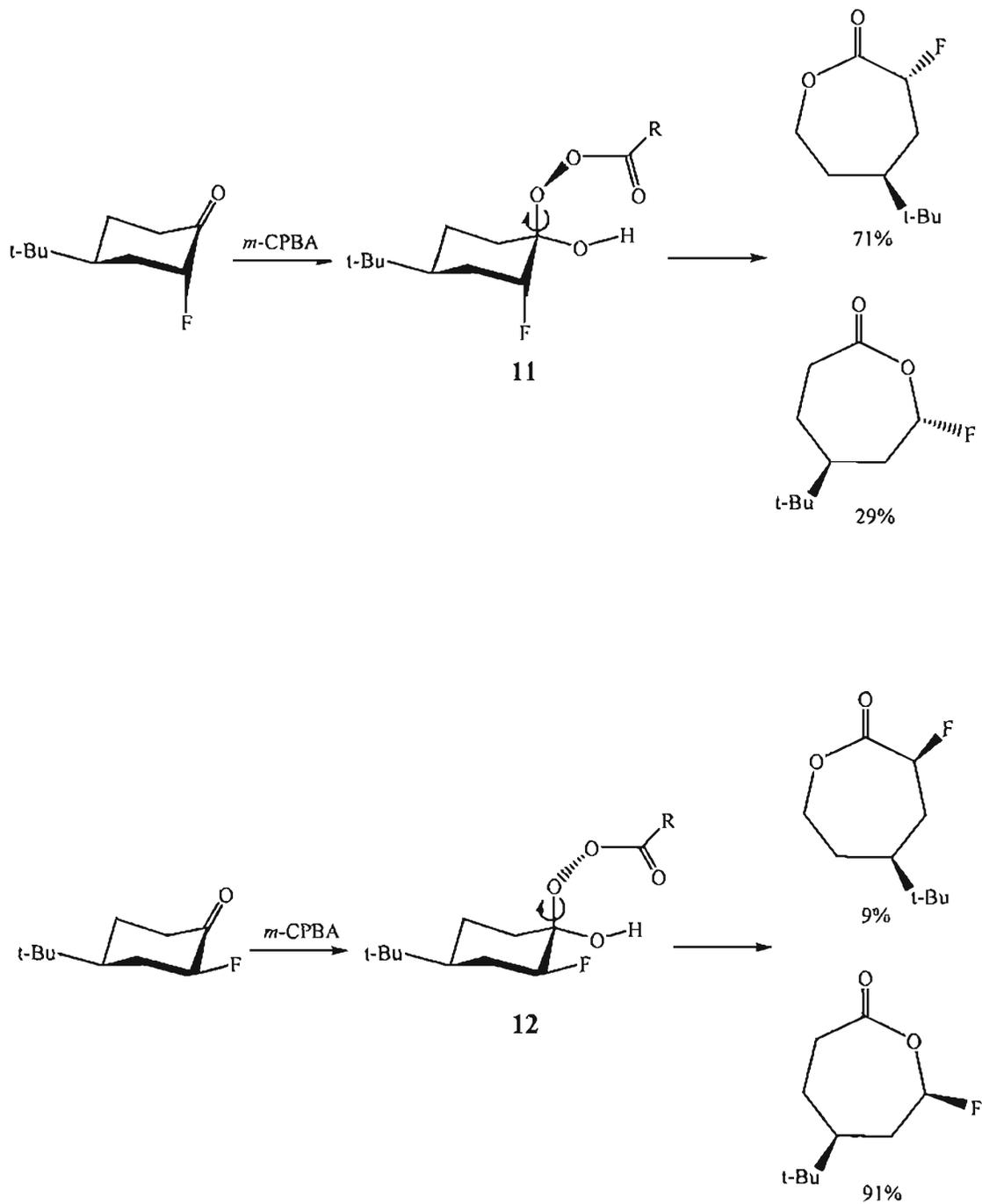


Figura 7. Modelo de Cruden para el efecto stereoelectrónico primario.

reacción de BV). Sin embargo, años más tarde Crudden y colaboradores¹⁸ lograron confirmar la existencia de este efecto al realizar la oxidación directa de BV de *trans* y *cis*-4-*ter*-butil-2-fluorociclohexanona (Figura 7).

Cuando el átomo de flúor de la 4-*ter*-butil-2-fluorociclohexanona se encuentra en posición axial, la diferencia de energía entre el intermediario de Criegee **11** y su confórmero, es pequeña. En este caso, se observa una distribución normal de productos y el grupo CH₂ migra preferentemente. Sin embargo, cuando el átomo de flúor está en posición ecuatorial, la conformación que contiene a CH₂ anti-periplanar al enlace O-O presenta una interacción de dipolos desfavorable del peréster con el grupo CHF. En este caso, el confórmero **12** es el favorecido energéticamente y el grupo CHF es “forzado” a migrar por encontrarse en el alineamiento requerido. Por lo tanto, al menos en este sistema, el efecto estereoelectrónico primario es más importante que la aptitud migratoria.^{19,20}

Con base en lo anterior es posible suponer una tendencia similar en la reacción de BV de 2-trifluorometilciclohexanona,²¹ considerando la orientación ecuatorial del grupo CF₃. Sin embargo, sólo se obtuvo el producto de regioselectividad normal mediante un estado de transición estéricamente demandante, que mantiene al grupo CF₃ en la posición axial debido a la fuerte interacción dipolo/dipolo de los dos grupos CF₃. (Figura 8). De lo anterior se desprende que esta interacción es más importante que la repulsión estérica.²²

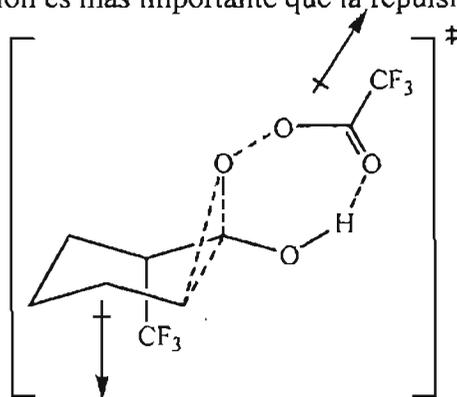
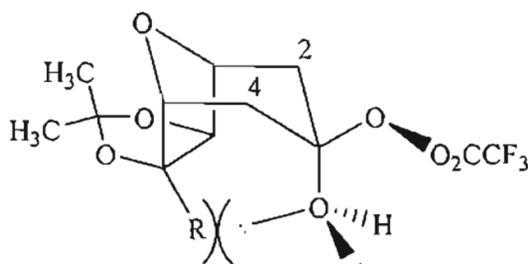


Figura 8. Estado de transición de la transposición de BV de 2-trifluorometilciclohexanona.

Por otro lado, en 1980 Noyori^{14,15} demostró la existencia del efecto estereoelectrónico secundario al estudiar la oxidación del sistema rígido bicíclico **13** de la Figura 9. Él observó que el carbono C₂ migra preferentemente por encontrarse anti-periplanar a uno de los pares de electrones no compartidos perteneciente al oxígeno del grupo OH. En cambio, la conformación que conduce a la migración de C₄ estaría desfavorecida por repulsiones de no enlace entre el grupo R y el hidrógeno del hidroxilo.



13

Figura 9. Modelo de Noyori para demostrar el efecto estereoelectrónico secundario.

En general, los estudios cinéticos de la reacción de BV están de acuerdo con el mecanismo propuesto por Criegee, considerando el paso de migración como el determinante de la rapidez de reacción.³ Sin embargo, algunos resultados han demostrado ambigüedad con respecto a cual de los dos pasos mencionados es el RLS.²³⁻²⁸ Por ejemplo, a partir de los datos cinéticos obtenidos de la reacción de acetofenonas sustituidas y ácido perbenzoico, Friess y Soloway²³ propusieron la formación del intermediario de Criegee como el RLS.

Contrariamente, Hawthorne y Emmons²⁴ al estudiar la rapidez de oxidación con ATPA de algunas de estas acetofenonas, observaron un aumento en la rapidez de reacción con grupos donadores de electrones, y al trazar la gráfica de logaritmo de k ante los parámetros electrónicos de cada sustituyente (σ), encontraron que $\rho = -1.45$ (Figura 10); el valor negativo de ρ es consistente con un complejo activado deficiente de electrones en el grupo migrante

durante el paso determinante de la reacción. Cabe mencionar que en reacciones de adición al carbonilo, normalmente se observan valores de ρ positivos.²

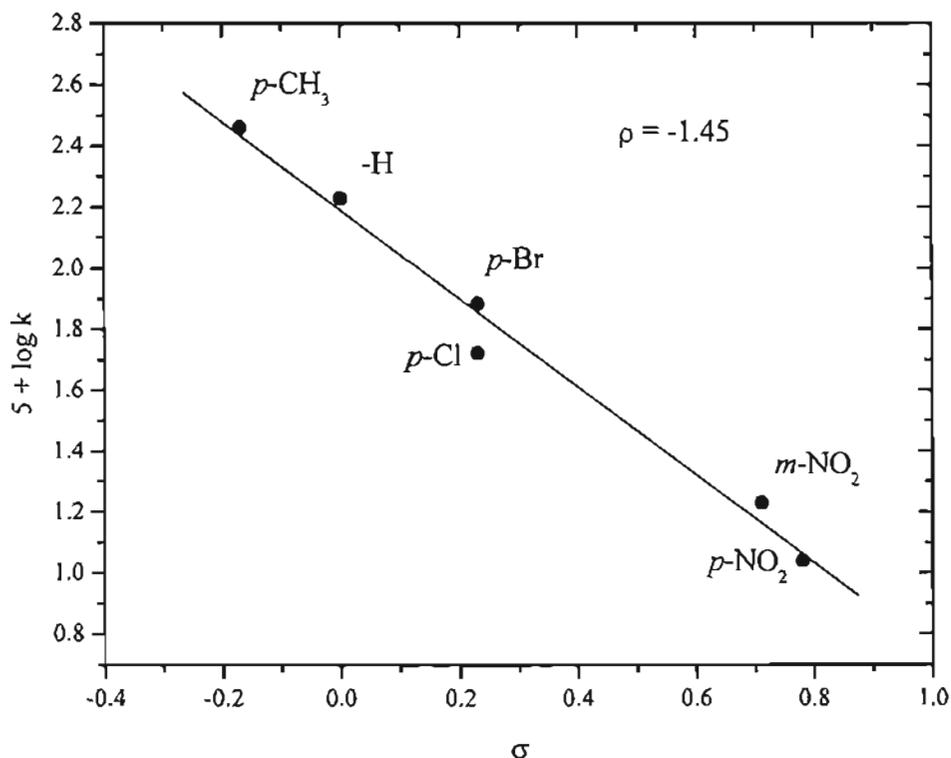


Figura 10. Gráfica de $\log k$ vs σ para la oxidación de Baeyer-Villiger de acetofenonas sustituidas con $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$ en acetonitrilo a 29.8°C

Por su parte, Palmer y Fry²⁶ también consideraron a la migración como el paso lento y concertado de la reacción de BV realizada con varias acetofenonas p -sustituidas y ácido m -cloroperbenzoico ($m\text{-CPBA}$) en cloroformo (Tabla 3). Lo anterior considerando el efecto isotópico observado del ^{14}C y el valor negativo de ρ obtenido al relacionar los logaritmos de rapidez de oxidación relativa con los parámetros electrónicos de Hammett de los sustituyentes (ver Figura 11). Sin embargo, no se observó efecto isotópico en el caso de la p -metoxiacetofenona. Este hecho fue justificado tomando en cuenta la gran capacidad electrodonadora del grupo p -metoxi.

Tabla 3. Efecto del sustituyente sobre la rapidez de reacción e isotópico del ^{14}C para la oxidación de acetofenonas *p*-sustituidas [$1-^{14}\text{C}$] con *m*-CPBA en cloroformo a 32°C .

Compuesto	X	$k \times 10^3$ ^(a) l/mol-s	k^{12}/k^{14}	
			Ester ^(b)	Cetona ^(b)
1	CH ₃ O	40.3	0.998	0.998
2	CH ₃	19.1	1.032	1.033
3	H	4.53	1.048	1.048
4	Cl	3.39	1.049	1.052
5	CN	0.50	1.084	1.085

^(a) Reproducible en un 5%. ^(b) Valores con desviación promedio de $\pm 0.002 - 0.003$ excepto para el grupo CN, ± 0.006 .

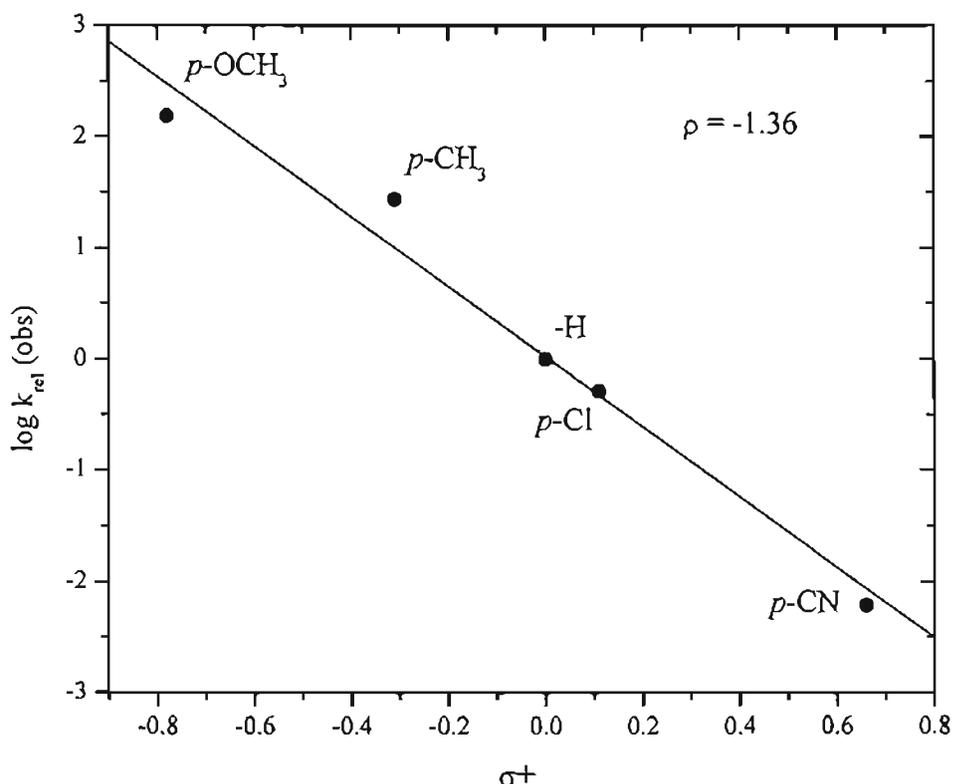


Figura 11. Efecto del sustituyente sobre la rapidez de oxidación de acetofenonas *p*-sustituidas con *m*-CPBA en cloroformo a 32°C

En contraste, los resultados de Ogata y Sawaki,^{27,28} al estudiar el efecto de la acidez sobre la reacción de oxidación de acetofenonas sustituidas con ácido perbenzoico (Figura 12), observaron que para el caso del derivado *p*-metoxi, la migración es el RLS a un pH mayor a 5.5, mientras que a valores menores a esta cantidad, la rapidez de reacción es controlada por la adición del perácido al grupo carbonilo. Estos resultados son consistentes con un cambio en el

paso determinante de la reacción, del paso de migración al de adición, para el caso de la *p*-metoxiacetofenona. Los autores sugieren que esto podría explicar la ausencia de efecto isotópico y la desviación observada en la correlación de Hammet para este compuesto en el estudio de Palmer y Fry (ver Figura 13).

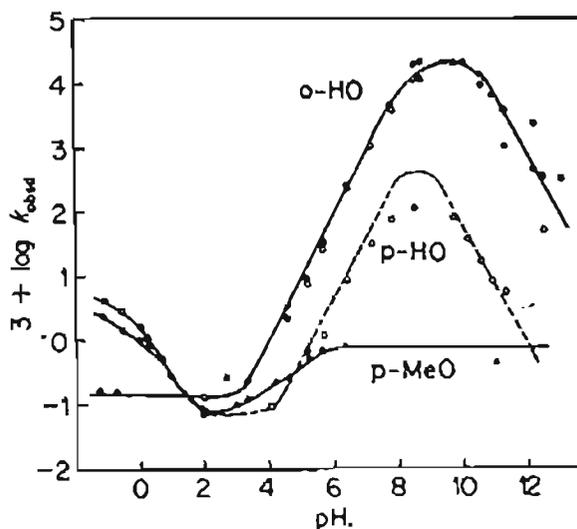


Figura 12. Efecto del pH sobre la rapidez de oxidación de acetofenonas sustituidas con ácido perbenzoico en etanol acuoso al 40% a 25°C.

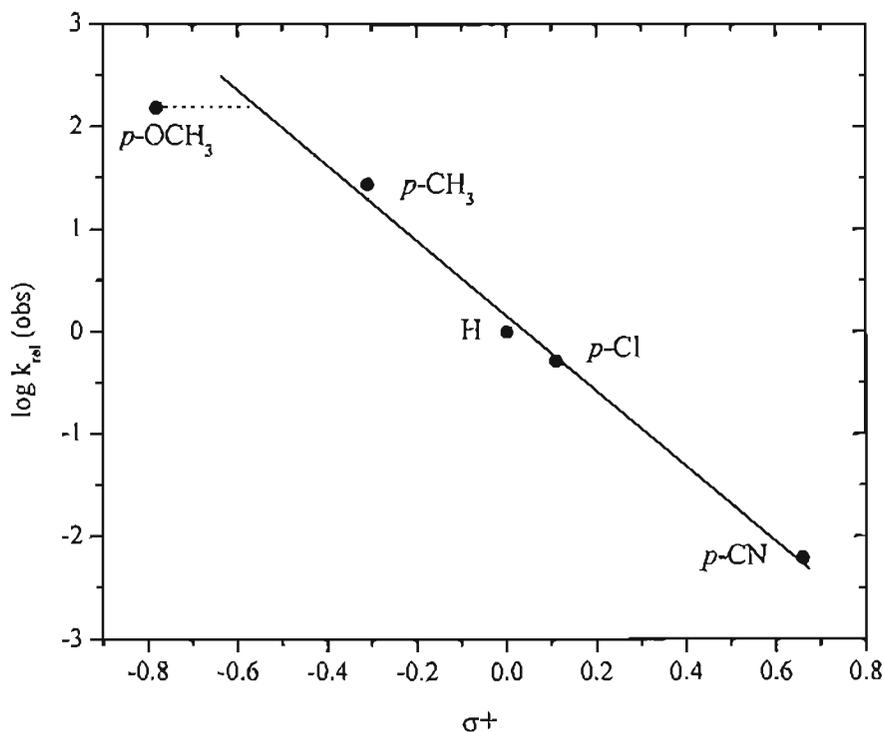


Figura 13. Efecto del sustituyente sobre la rapidez de oxidación de acetofenonas *p*-sustituidas (sin considerar al derivado *p*-metoxi) con *m*-CPBA en cloroformo a 32 °C.

El estudio anterior muestra la importancia de considerar la acidez de la reacción en los estudios cinéticos de la oxidación de BV. En el trabajo ya mencionado de Hawthorne y Emmons,²⁴ donde se demostró que el RLS fue el paso de transposición y no el paso de adición, también se estableció que la protonación inicial de las acetofenonas con ácido trifluoroacético es un producto secundario en la síntesis del perácido y de la oxidación de BV. En cambio, el estudio de Friess y Soloway²³ que estableció como RLS la formación del intermediario de Criegee, fue realizado con el ácido débil perbenzoico, en un proceso inicialmente no catalizado.

Además de la cantidad de ácido presente en la mezcla de reacción, el patrón de sustitución y geometría del sustrato tienen una gran influencia en la rapidez de esta reacción. Esto resulta claro al comparar la reactividad de acetofenona, ciclohexil metil cetona y ciclohexil fenil cetona, al oxidarse con ácido perbenzoico (Figura 14). Si bien la distribución

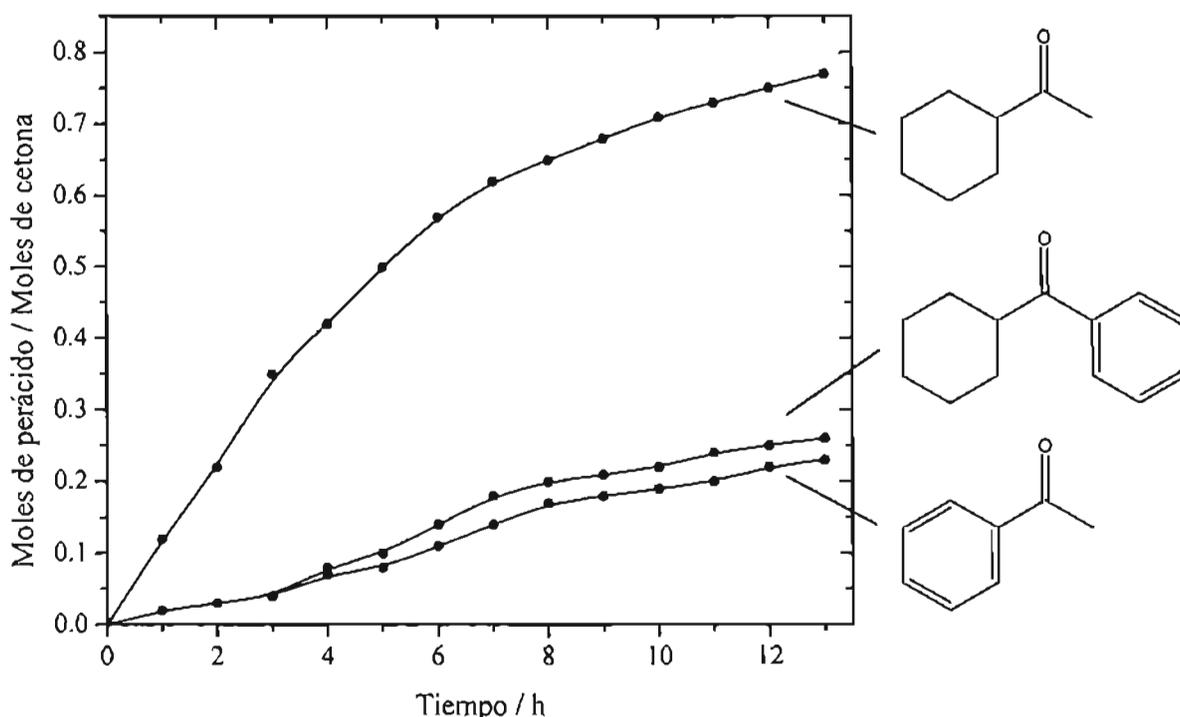


Figura 14. Rapidez de reacción de oxidación con ácido perbenzoico de acetofenona, ciclohexil metil cetona y ciclohexil fenil cetona.

de productos obtenida está de acuerdo con la aptitud migratoria de los grupos involucrados (ciclohexilo > fenilo > metilo). La reactividad observada para las ciclohexil cetonas es inconsistente con esta capacidad.³ Tomando en cuenta que en estas cetonas el mismo grupo está migrando, ambos estados de transición deberían tener valores cercanos de energía de activación, esperándose valores similares de rapidez de reacción. Por lo tanto, es incorrecto establecer conclusiones cualitativas de reactividad basadas en la aptitud migratoria de los sustituyentes migrantes. Este ejemplo también contradice la suposición de que el paso de migración es el RLS.

Recientemente, Kobayashi *et al.*²⁹ al estudiar la síntesis de ésteres α -fluorados a partir de la oxidación de α -fluoroacetofenonas con *m*-CPBA (en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol/ CH_2Cl_2 y KH_2PO_4 -NaOH, pH = 7.6), establecieron que el átomo de flúor en la posición α aumenta la reactividad de estas cetonas. En contraste, Kitazume *et al.*³⁰ previamente habían demostrado el efecto negativo del grupo alquilo fluorado en esta reacción, al oxidar las mismas cetonas con *m*-CPBA en cloroformo.

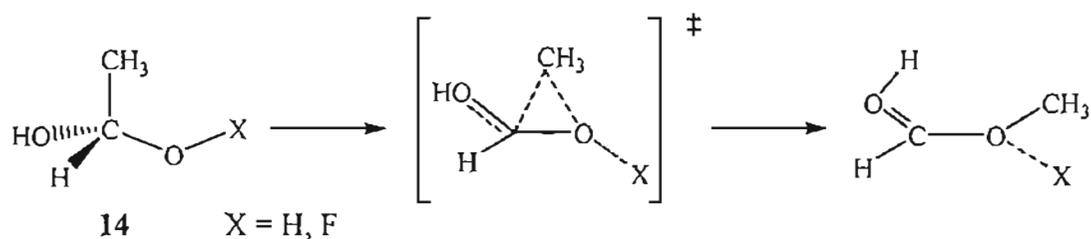
De los estudios anteriores resulta claro que en la reacción de BV, varios pasos pueden ser determinantes de la rapidez de reacción, dependiendo del sustrato, perácido, y condiciones de reacción,^{3,29,30} lo que hace evidente la necesidad de realizar estudios adicionales que permitan establecer la naturaleza de los factores involucrados en esta reacción.

1.1.2 Estudios teóricos.

A pesar de la importancia de la reacción de Baeyer-Villiger como un poderoso método de síntesis orgánica, un número relativamente reducido de trabajos teóricos sobre esta reacción se encuentran reportados en la literatura química.^{20,31-40} Los primeros artículos incluyen los trabajos de Stoute³¹ y Rubio.^{32,33} Estos autores realizaron cálculos *ab initio* con bases reducidas y semiempíricos (CNDO/2 y MINDO/3) respectivamente.

La mayoría de los trabajos están dirigidos al estudio del mecanismo de la oxidación de aldehídos o cetonas con perácidos usando diferentes métodos de cálculo.^{20,31-38} Recientemente, algunos investigadores han explorado la oxidación de acetona con peróxido de hidrógeno catalizada con BF_3 ³⁹ o con estaño,⁴⁰ utilizando métodos *ab initio*⁴¹ y teoría de funcionales de la densidad (DFT).⁴²

En el estudio de Stoute se propone un modelo teórico para el paso de transposición suponiendo la formación inicial del intermediario de Criegee **14**. De los cálculos CNDO/2 se obtuvo un estado de transición más parecido a productos que a reactivos, el cual corresponde aproximadamente a un 75% de la migración del metilo (Figura 15). Este resultado es consistente con los pobres grupos salientes seleccionados en este modelo (-H y -F), coincidiendo con la observación de que los perácidos menos reactivos no poseen buenos grupos salientes y promueven la formación de un estado de transición (TS) más parecido a productos, mientras que los perácidos más reactivos inducen un efecto contrario.¹³



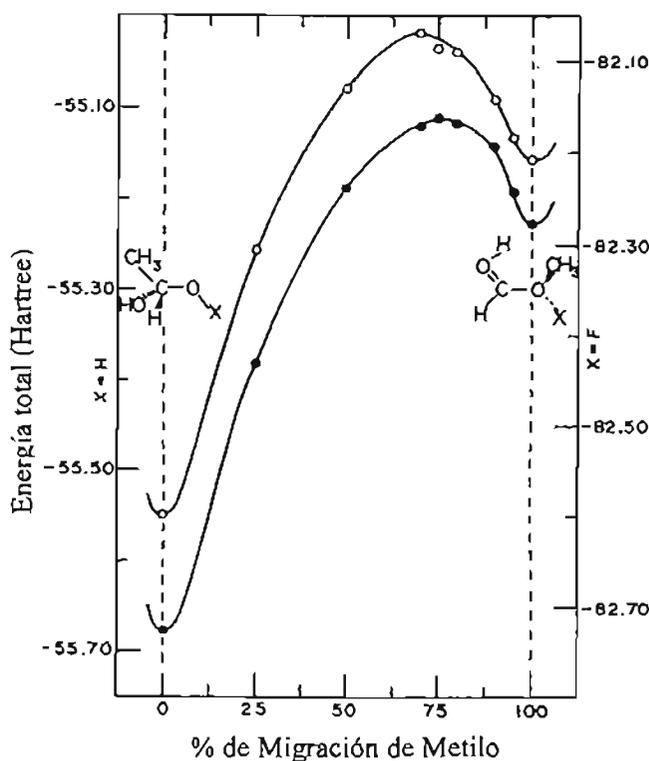
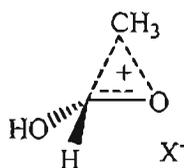


Figura 15. Diagrama de energía (CNDO/2) del paso de migración del grupo metilo para $X = H$ (●) y $X = F$ (○).

En este trabajo también se discutió la posible existencia de sincronía entre la migración de metilo y el proceso de ruptura del enlace O-X (equivalente al enlace O-O del fragmento perácido), lo cual descartaría la posibilidad de la formación de un par iónico como 15.



15

Sin embargo, el modelo empleado no permitió establecer conclusiones precisas con respecto a esta sincronía. En 1997 Cárdenas y colaboradores³⁵ resolvieron este problema utilizando métodos computacionales desarrollados en los últimos años (ver capítulo 4).

1.1.2.1. Efectos del sustituyente.

Se han realizado algunos estudios teóricos sobre efecto del sustituyente en la reacción de BV en cetonas aromáticas y alifáticas.^{34,36,37,38} En el estudio teórico y experimental de Lehtinen³⁸ sobre la reacción de aldehídos con *m*-CPBA, se analizaron los factores estructurales que llevan a la obtención del formiato (por migración del grupo alquilo) cuando se oxidan aldehídos α -ramificados, o bien, a la obtención del correspondiente ácido carboxílico en caso de emplearse aldehídos lineales.

En 1998, Hannachi *et al.*³⁷ estudiaron la oxidación con ácido peroxisuccínico de algunos benzaldehídos polimetoxilados utilizando cálculos semiempíricos (PM3). Mediante un análisis de evolución del orden de enlace en el paso de migración, estos investigadores demostraron que la transposición del grupo fenilo y la ruptura del enlace O-O son procesos concertados.

Los efectos del grupo *p*-metoxi en la reacción de BV de *p*-metoxiacetofenona han sido analizados por Okuno,³⁴ en conexión con el estudio *ab initio* a nivel MP2/6-31G**//HF/3-21G del mecanismo de la reacción catalizada y no catalizada de la oxidación con perácidos de *p*-metoxibenzaldehído y benzaldehído (Figura 16). La evaluación de los cambios de energía libre de estos sistemas demostró lo siguiente: a) En ausencia de catalizador, la adición a carbonilo es el paso determinante de la rapidez de reacción b) El ácido acético sólo cataliza al paso de adición, siendo en este caso el paso de migración el RLS c) El ácido trifluoroacético cataliza tanto al paso de migración como al de adición, encontrándose que este último paso es el RLS.

Por otro lado, en la Figura 17 se observa que en la oxidación de *p*-metoxibenzaldehído catalizada con ácido trifluoroacético, la diferencia de energía libre entre el TS de adición al carbonilo y la correspondiente a la migración, es igual a 3.15 kcal/mol.

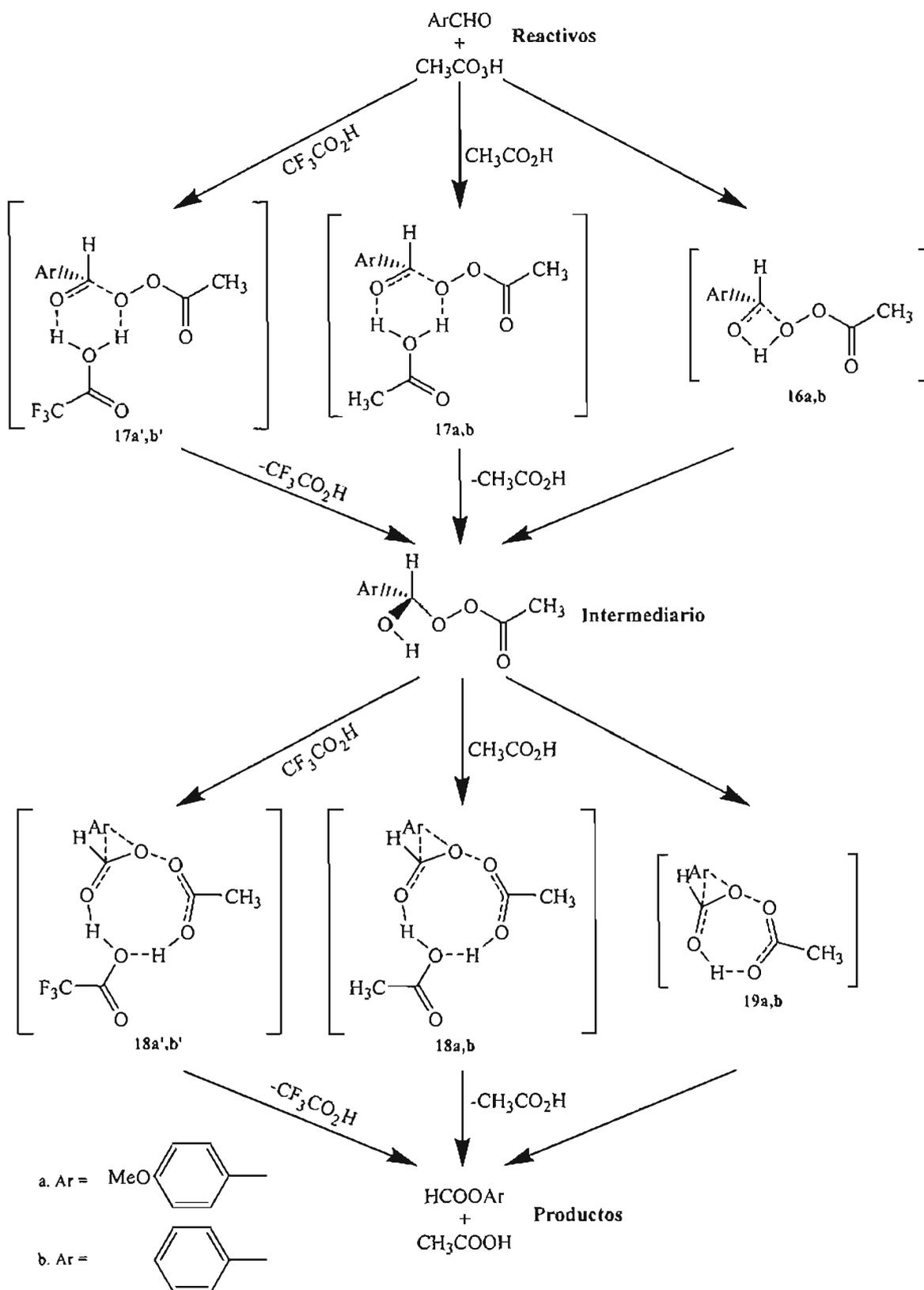


Figura 16. Posibles caminos de reacción para la reacción de BV de *p*-anisaldehído o benzaldehído con ácido peracético, catalizados y no catalizados por ácido acético o trifluoroperacético.

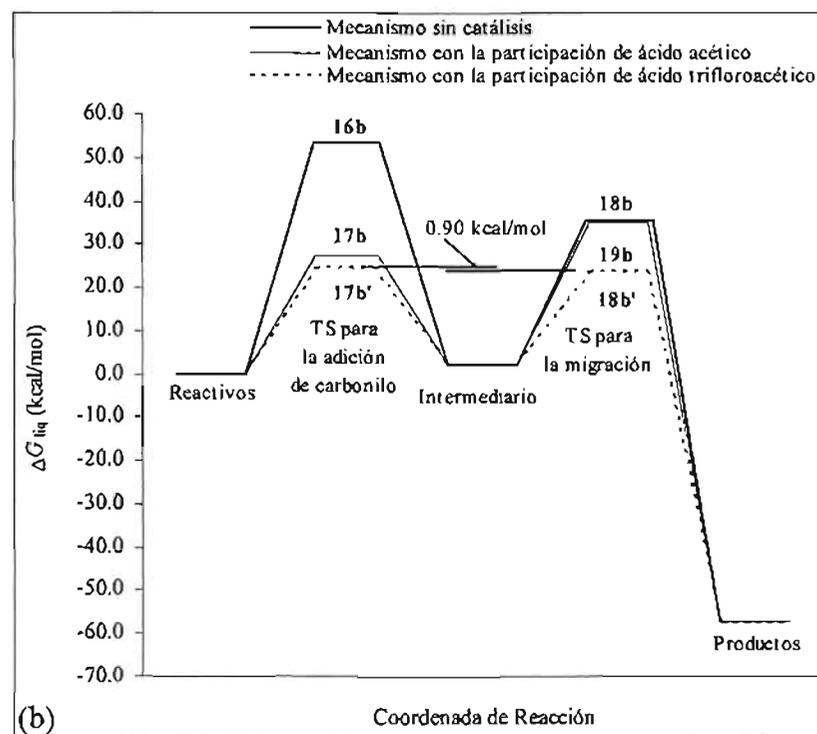
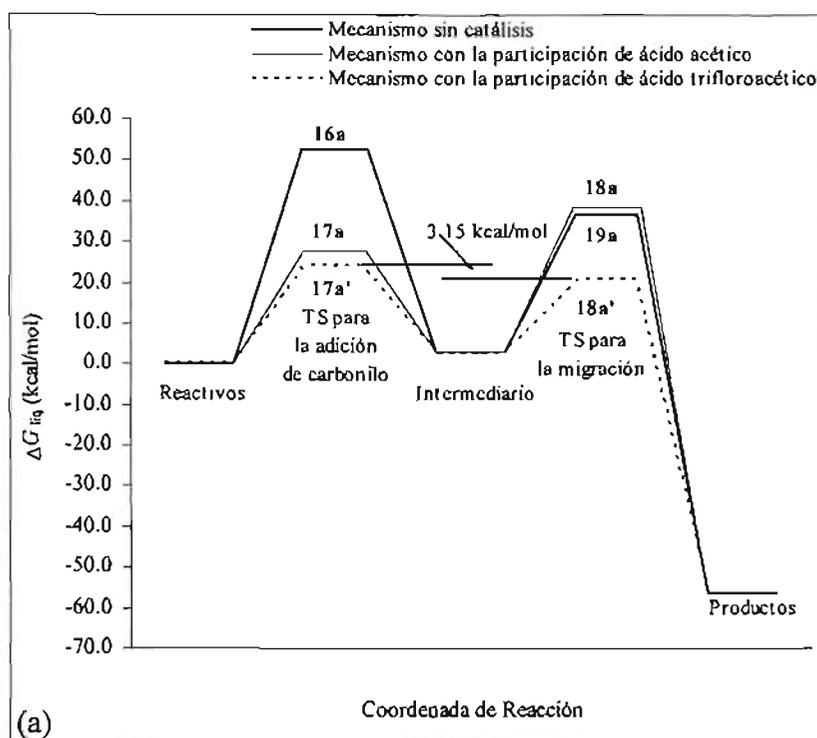


Figura 17. Diagramas de energía libre para las reacciones de BV de *p*-metoxibenzaldehído (a) y benzaldehído (b) con ácido peracético en disolvente no polar, catalizadas y no catalizadas con ácido acético o ácido trifluoroacético a nivel MP2/6-31G*//HF/3-21G.

Este valor es mayor con respecto a la diferencia observada en el caso del benzaldehído (0.90 kcal/mol). Esto parece indicar que es factible un cambio en el RLS de la reacción de BV de estos aldehídos si la catálisis es realizada con un ácido de fuerza intermedia como lo es el *m*-CPBA.

Con base en estos resultados, Okuno sugirió que el mecanismo de la oxidación de BV puede cambiar por influencia de la catálisis o del sustituyente. Esta observación está de acuerdo con la explicación propuesta por Ogata y Sawaki, en la cual el grupo *p*-metoxi origina un cambio en el mecanismo de esta reacción, como se mencionó anteriormente.²⁷

En nuestro primer estudio de esta reacción se analizó el estado de transición del paso de migración de la reacción de acetona con ácido perfórmico, empleando métodos *ab initio* y semiempíricos.³⁵ En este trabajo se propuso un modelo alternativo del paso de migración de la reacción mencionada. La representación del proceso se realizó en términos de: coordenadas elípticas, cambios en el orden de enlace y en la distribución electrónica de los puntos estacionarios. También se demostró que la geometría del estado de transición asociada a la transposición de BV y la orientación de los vectores de transición, casi no varían con el método de cálculo empleado. La posibilidad de emplear los métodos semiempíricos, AM1 y PM3 permitió trabajar con moléculas de varios átomos de carbono al estudiar el efecto de los diferentes sustituyentes en esta reacción. Recientemente³⁶ utilizamos esta conclusión para analizar el paso de migración de la reacción de BV de acetona con algunos alquil y aril perácidos utilizando los métodos AM1 y PM3.

Estos trabajos constituyen un antecedente directo del estudio presentado en esta tesis. Por lo tanto, se presentan en forma detallada en el capítulo 4.

Capítulo 2

Fundamentos teóricos.

La química computacional estudia el movimiento de núcleos y electrones considerados partículas puntuales con carga y masa definidas. El estado de un sistema dinámico de N partículas queda descrito por una función $\Psi = \Psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$ tal que $\Psi^* \Psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a la partícula 1 entre q_1 y $q_1 + dq_1$, a la partícula 2 entre q_2 y $q_2 + dq_2$, y a la partícula N entre q_{3N} y $q_{3N} + dq_{3N}$, en un tiempo determinado. A esta función Ψ se le llama función de onda y contiene toda la información acerca de las propiedades del sistema.⁴¹

El cambio del estado $\Psi(q,t)$ con respecto al tiempo está dado por la ecuación de Schrödinger:

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \mathbf{H}\Psi \quad (1)$$

Siendo \mathbf{H} el operador hamiltoniano que es un operador de energía cinética \mathbf{T} y de energía potencial \mathbf{V}

$$\mathbf{H} = \mathbf{T} + \mathbf{V} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + \mathbf{V} \quad (2)$$

Si en el hamiltoniano \mathbf{V} no depende del tiempo, la ecuación de Schrödinger puede simplificarse mediante una separación de variables, donde la función de onda se escribe como el producto de una función que depende sólo de las coordenadas de las partículas y otra que depende exclusivamente del tiempo:

$$\Psi(\mathbf{r}, t) = \Psi(\mathbf{r}) \tau(t) \quad (3)$$

Sustituyendo esta nueva función en la expresión (1) se obtienen dos ecuaciones independientes: una para la función espacial y otra para la función temporal. A la primera se le conoce como la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

$$\mathbf{H} \Psi(\mathbf{r}) = E \Psi(\mathbf{r}) \quad (4)$$

Considerando que las moléculas son sistemas que contienen partículas puntuales con masa y carga (núcleos y electrones), es posible escribir el hamiltoniano molecular como:

$$\mathbf{H} = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_{\alpha} \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5)$$

donde los subíndices i, j representan a los electrones, mientras que α, β a los núcleos. Los dos primeros términos corresponden al operador de energía cinética de electrones y núcleos, respectivamente. El tercer término es la energía potencial de las repulsiones nucleares, donde $r_{\alpha\beta}$ es la distancia entre los núcleos α, β , con números atómicos Z_{α} y Z_{β} . El cuarto término es la atracción entre los electrones y los núcleos, donde $r_{i\alpha}$ es la distancia entre el núcleo α y el electrón i . El último término, es la energía potencial de las repulsiones entre los electrones, siendo r_{ij} la distancia entre los electrones i, j .

2.1 La Aproximación de Born-Oppenheimer.

La resolución del hamiltoniano de una molécula es muy complicada, sin embargo es posible obtener soluciones mediante simplificaciones. Una de ellas es la llamada aproximación de Born-Oppenheimer. La base de esta aproximación⁴² es la separación de los movimientos nucleares y electrónicos considerando que los núcleos son mucho más pesados que los electrones. Por lo tanto, los electrones se mueven más rápido con respecto a los núcleos y puede considerarse que estos últimos se encuentran fijos con respecto a los electrones. En otras palabras, los electrones reaccionan rápidamente ante cualquier cambio de la configuración nuclear y por lo tanto la distribución electrónica en un sistema molecular dado depende esencialmente de la posición de los núcleos y no de su velocidad. Básicamente, los núcleos se mueven en una superficie de energía potencial generada por los electrones.

Matemáticamente esto permite la posibilidad de desacoplar ambos movimientos y omitir el término de energía cinética nuclear de la ecuación 5 para obtener la ecuación del movimiento de los electrones:

$$(\mathbf{H}_{el} + V_{NN})\psi_{el} = U\psi_{el} \quad (6)$$

donde el hamiltoniano electrónico \mathbf{H}_{el} es:

$$\mathbf{H}_{el} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_\alpha \sum_i \frac{Z_\alpha e'^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{e'^2}{r_{ij}} \quad (7)$$

El término de repulsión entre los núcleos está dado por:

$$V_{NN} = \sum_\alpha \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta e'^2}{r_{\alpha\beta}} \quad (8)$$

La energía U en la ecuación 6 es la energía electrónica más la repulsión internuclear. Las distancias internucleares $r_{\alpha\beta}$ son valores constantes. Es claro que existe un número infinito de posibles configuraciones nucleares, y para cada una de ellas se puede resolver la ecuación de Schrödinger electrónica para obtener un conjunto de funciones de onda y sus energías electrónicas correspondientes; cada elemento de esta conjunto corresponde a un estado electrónico molecular diferente. De esta manera, las funciones de onda y las energías dependen de la configuración nuclear.

La cantidad V_{NN} es independiente de las coordenadas electrónicas, y es una constante para una determinada configuración nuclear, de esta forma, V_{NN} puede omitirse en la ecuación 6, obteniéndose:

$$\mathbf{H}_{el}\psi_{el} = E_{el}\psi_{el} \quad (9)$$

donde la energía exclusivamente electrónica E_{el} está relacionada con la energía electrónica U , de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$U = E_{el} + V_{NN} \quad (10)$$

Por lo tanto, una vez resuelta la ecuación electrónica de Schrödinger, es posible calcular U mediante la ecuación 10, donde la constante V_{NN} se obtiene fácilmente a partir de la ecuación 8.

Por otro lado, es posible considerar que los electrones actúan como resortes que conectan a los núcleos, a medida que cambia la distancia internuclear, cambia la energía acumulada en el resorte. Por consiguiente, la ecuación de Schrödinger para el movimiento de los núcleos es:

$$\mathbf{H}_N \psi_N = E \psi_N \quad (11)$$

donde:

$$\mathbf{H}_N = -\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2 + U(q_{\alpha}) \quad (12)$$

Las variables en la ecuación nuclear de Schrödinger son las coordenadas nucleares q_{α} . Donde el valor propio de la energía E en la ecuación 12 es la energía total de la molécula dado que el hamiltoniano incluye los operadores para las energías nuclear y electrónica. Es importante señalar que para cada configuración electrónica debe resolverse una ecuación de Schrödinger nuclear diferente, ya que U es distinta para cada estado.

2.2 El Método de Hartree-Fock.

La energía potencial incluida en el hamiltoniano electrónico tiene un término que es independiente de las coordenadas electrónicas (la repulsión nuclear), un término que depende solamente de las coordenadas de un único electrón (la atracción electrón-núcleo) y un término que depende de las coordenadas de los electrones (la repulsión interelectrónica). Este último término es el más difícil de tratar desde el punto de vista matemático. Para evitar este problema se recurre a la llamada aproximación de las partículas independientes. Desde el

punto de vista físico, esto implica que en lugar de considerar que los electrones interaccionen uno a uno mediante un potencial coulombico, se considera que los electrones mantienen una interacción promedio con todos los otros electrones del sistema, de tal forma que es posible escribir un conjunto de ecuaciones independientes para cada electrón. Estas ecuaciones pueden ser consideradas como una alternativa a la ecuación de Schrödinger, donde el hamiltoniano exacto es sustituido por el operador de Fock.⁴¹

$$F\Psi = E\Psi \quad (13)$$

Es importante hacer notar que el hamiltoniano y la función de onda verdaderos involucran las coordenadas de todos los electrones, mientras que el operador de Fock, operador de un electrón, considera las coordenadas de un solo electrón.

La función de onda Hartree-Fock molecular se escribe como un producto antisimétrico (determinante de Slater) de spín-orbitales ϕ_i , siendo cada spín-orbital el producto de un orbital espacial ψ_i y una función de spín (α o β). El método Hartree-Fock se basa en buscar los orbitales ϕ_i (ortogonales y de capa cerrada) que minimizan la energía del sistema de acuerdo a la ecuación:

$$F(1)\phi_i(1) = \varepsilon_i\phi_i(1) \quad (14)$$

donde ε_i es la energía del orbital, y el operador de Fock F , definido como:

$$F(1) = H^0(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [2J_j(1) - K_j(1)] \quad (15)$$

Este operador consiste en tres términos, el primero es:

$$H^0(1) = -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} \quad (16)$$

el cual contiene la suma de la energía cinética para un electrón mas la energía potencial de la atracción entre el electrón 1 y los núcleos. Los otros dos términos son el operador de Coulomb J_j y el operador de intercambio K_j , definidos por:

$$J_j(1)f(1) = f(1) \int |\phi_j(2)|^2 \frac{1}{r_{12}} dv_2 \quad (17)$$

$$K_j(1)f(1) = \phi_j(1) \int \frac{\phi_j^*(2)f(2)}{r_{12}} dv_2 \quad (18)$$

donde f es una función arbitraria y las integrales están definidas para todo el espacio.

El operador de Coulomb $J_j(1)$ es la energía potencial de la interacción entre el electrón 1 y una nube de electrones con densidad electrónica $|\phi_j(2)|^2$; el factor 2 que aparece en la ecuación 17 se debe a que existen 2 electrones en cada orbital espacial.

El operador de intercambio no tiene una interpretación física simple, pero se deriva de la restricción de que la función de onda debe ser antisimétrica con respecto al intercambio electrónico.

El operador F es especial, dado que depende de funciones propias que no son conocidas. Por lo tanto, las ecuaciones Hartree-Fock deben resolverse mediante procesos iterativos. La expresión de las energías orbitales ε_i se obtiene al multiplicar la ecuación 13 por $\phi_i^*(1)$ e integrando sobre todo el espacio. Empleando el hecho de que ϕ_i está normalizada, es posible expresar la energía como:

$$\varepsilon_i = \int \phi_i^*(1) F(1) \phi_i(1) dv_1 \quad (19)$$

y sustituyendo el operador F por su definición resulta:

$$\varepsilon_i = \langle \phi_i(1) | H^0(1) | \phi_i(1) \rangle + \sum_j \left[2 \langle \phi_i(1) | J_j(1) | \phi_i(1) \rangle - \langle \phi_i(1) | K_j(1) | \phi_i(1) \rangle \right] \quad (20)$$

$$\varepsilon_i = H_{ii}^0 + \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (21)$$

En la ecuación 21, la suma de los $n/2$ orbitales ocupados da como resultado:

$$\sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i = \sum_{i=1}^{n/2} H_{ii}^0 + \sum_{i=1}^{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (22)$$

Resolviendo esta ecuación para H_{ij}^0 es posible obtener la energía de Hartree-Fock como:

$$E_{HF} = 2 \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i - \sum_{i=1}^{n/2} \sum_{j=1}^{n/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (23)$$

Considerando dos electrones por orbital molecular, la cantidad $2 \sum_{i=1}^{n/2} \varepsilon_i$ es la suma de las energías de los orbitales. La sustracción de la doble suma en la ecuación 23 evita contar 2 veces cada repulsión interelectrónica.

Un procedimiento clave que facilita el cálculo de orbitales moleculares, propuesto por Roothaan,⁴³ es el de expandir los orbitales espaciales, ϕ_i , como una combinación lineal de una serie de funciones de base χ_s de un electrón:

$$\phi_i = \sum_{s=1}^b c_{si} \chi_s \quad (24)$$

Para representar de manera exacta los orbitales moleculares ϕ_i las funciones de base χ_s deben formar una serie completa. Esto requiere un número infinito de funciones de base, pero en la práctica debe usarse un número finito de ellas. Si b es suficientemente grande y las funciones χ_s se eligen bien, es posible representar los orbitales moleculares con un error despreciable. Para evitar confusiones, es común emplear las letras r, t, s, u para las funciones de base χ y las letras i, j, k, l para designar los orbitales moleculares ϕ .

Al sustituir la ecuación 23 en las ecuaciones de Hartree-Fock (ecuación 14) se tiene:

$$\sum_s c_{si} \mathbf{F} \chi_s = \varepsilon_i \sum_s c_{si} \chi_s \quad (25)$$

La multiplicación por χ_r^* y la integración en todo el espacio dan:

$$\sum_{s=1}^b c_{si} (F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad r = 1, 2, \dots, b \quad (26)$$

donde

$$F_{rs} \equiv \langle \chi_r | \mathbf{F} | \chi_s \rangle \quad \text{y} \quad S_{rs} \equiv \langle \chi_r | \chi_s \rangle \quad (27)$$

Estas ecuaciones forman una serie de b ecuaciones simultáneas con b incógnitas c_{si} , donde $s = 1, 2, \dots, b$ que describen a los orbitales moleculares ϕ_i . Para una solución no trivial debe cumplirse la expresión siguiente:

$$\det(F_{rs} - \varepsilon_i S_{rs}) = 0 \quad (28)$$

Las raíces de esta ecuación secular proporcionan las energías de los orbitales ε_i . Las ecuaciones Hartree-Fock-Roothaan (26) deben resolverse mediante un proceso iterativo, dado que las integrales F_{rs} dependen de los orbitales ϕ_i que a su vez dependen de las incógnitas c_{si} . El procedimiento comienza eligiendo un conjunto de orbitales iniciales de acuerdo con la ecuación 24. Este conjunto es utilizado para calcular el operador de Fock F a partir de las ecuaciones 15-18. Con este operador aplicado en la ecuación 27 se puede resolver la ecuación secular 28 para dar un conjunto inicial de ε_i . Estas ε_i se usan para resolver la ecuación 26 y obtener un conjunto mejorado de coeficientes, dando a su vez un conjunto mejorado de orbitales moleculares, que se emplea para calcular un F mejorado, y así sucesivamente hasta que no se obtenga ninguna mejoría en los coeficientes y energías de los orbitales moleculares.

Para la resolución de las ecuaciones de Roothaan, primero se deben expresar los elementos de la matriz Hartree-Fock, F_{rs} , en términos de las funciones de base χ . Considerando la definición del operador de Fock, se obtiene la siguiente expresión:

$$F_{rs} = \langle \chi_r(1) | F(1) | \chi_s(1) \rangle = \langle \chi_r(1) | H^0(1) | \chi_s(1) \rangle + \sum_{n=1}^{n/2} \left[2 \langle \chi_r(1) | J_n(1) | \chi_s(1) \rangle - \langle \chi_r(1) | K_n(1) | \chi_s(1) \rangle \right] \quad (29)$$

Al reemplazar F por χ en la ecuación 17, y usando a continuación la ecuación 24 resulta:

$$J_j(1) \chi_s(1) = \chi_s(1) \int \frac{\phi_j^*(2) \phi_j(2)}{r_{12}} dv_2 = \chi_s(1) \sum_t \sum_u c_{tj}^* c_{uj} \int \frac{\chi_t^*(2) \chi_u(2)}{r_{12}} dv_2 \quad (30)$$

y multiplicando por χ_r^* e integrando sobre las coordenadas del electrón 1, resulta:

$$\langle \chi_r(1) | J_j | \chi_s(1) \rangle = \sum_t \sum_u c_{tj}^* c_{uj} \iint \frac{\chi_r^*(1) \chi_s(1) \chi_t^*(2) \chi_u(2)}{r_{12}} dv_1 dv_2$$

$$\langle \chi_r(1) | \mathbf{J}_j | \chi_s(1) \rangle = \sum_{t=1}^b \sum_{u=1}^b c_{ij}^* c_{uj} (rs|tu) \quad (31)$$

donde la integral de repulsión electrónica está definida por:

$$(rs|tu) \equiv \iint \frac{\chi_r^*(1) \chi_s(1) \chi_t^*(2) \chi_u(2)}{r_{12}} dv_1 dv_2 \quad (32)$$

De la misma manera, se puede obtener una expresión equivalente para el término de intercambio a partir de la ecuación 18:

$$\langle \chi_r(1) | \mathbf{K}_j | \chi_s(1) \rangle = \sum_{t=1}^b \sum_{u=1}^b c_{ij}^* c_{uj} (ru|ts) \quad (33)$$

Sustituyendo la ecuación 33 y 31 en 29 y cambiando el orden de las sumas, se obtiene la expresión deseada para el operador F_{rs} , en términos de las integrales de las funciones de base

χ :

$$\begin{aligned} F_{rs} &= H_{rs}^0 + \sum_{t=1}^b \sum_{u=1}^b \sum_{j=1}^{n/2} c_{ij}^* c_{uj} [2(rs|tu) - (ru|ts)] \\ F_{rs} &= H_{rs}^0 + \sum_{t=1}^b \sum_{u=1}^b P_{tu} \left[(rs|tu) - \frac{1}{2}(ru|ts) \right] \end{aligned} \quad (34)$$

$$P_{tu} \equiv 2 \sum_{j=1}^{n/2} c_{ij}^* c_{uj}, \quad t = 1, 2, \dots, b, \quad u = 1, 2, \dots, b, \quad (35)$$

$$H_{rs}^0 \equiv \langle \chi_r(1) | \mathbf{H}^0(1) | \chi_s(1) \rangle$$

A P_{tu} se le conoce como la matriz de densidad o carga, y se relaciona con la densidad de probabilidad electrónica (ρ) de la manera siguiente:

$$\rho = 2 \sum_{j=1}^{n/2} \phi_j^* \phi_j = 2 \sum_{r=1}^b \sum_{s=1}^b \sum_{j=1}^{n/2} c_{rj}^* c_{sj} \chi_r^* \chi_s = \sum_{r=1}^b \sum_{s=1}^b P_{rs} \chi_r^* \chi_s \quad (36)$$

En la práctica, cuando se calcula F_{rs} se obtiene primero la matriz de densidad.

2.3 Funciones de Base.⁴²

La mayoría de los métodos basados en la función de onda inician el cálculo con la elección de las funciones de base χ_s , las cuales son utilizadas para expresar los orbitales

moleculares ϕ_i como $\phi_i = \sum_{s=1}^b c_{si} \chi_s$ (ecuación 24).

La selección de una base adecuada es un requerimiento esencial para el éxito del cálculo. En esta elección debe considerarse el tamaño de la expansión (b) y el tipo de funciones χ_s para lograr la precisión y eficiencia deseadas. Es importante mencionar que el costo computacional de un cálculo *ab initio* es proporcional a la cuarta potencia del número total de funciones de base, por lo que es necesario emplear el conjunto de bases más pequeño posible que no afecte la precisión.

Los dos tipos de funciones de base más utilizados, también llamados orbitales atómicos (aunque en general no son soluciones a la ecuación de Schrödinger de un átomo), son los orbitales de tipo Slater (STO) y los de tipo gaussiano (GTO).⁴⁴

Los orbitales tipo Slater tienen la forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \Theta, \varphi) = N Y_{l,m}(\Theta, \varphi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (37)$$

donde N es la constante de normalización, $Y_{l,m}$ son las funciones conocidas como armónicos esféricos, mientras que ζ es el exponente orbital de Slater. La función exponencial asegura una rápida convergencia al incrementar el número de funciones. Sin embargo, las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros no pueden calcularse analíticamente. Los orbitales STO son usados en el cálculo de propiedades de sistemas atómicos y diatómicos, donde se requiere una alta precisión.

Los orbitales de tipo gaussiano pueden describirse en términos de coordenadas polares (38) o cartesianas (39).

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r, \Theta, \varphi) = NY_{l,m}(\Theta, \varphi) r^{2n-2-l} e^{-\zeta r} \quad (38)$$

$$\chi_{\zeta,l_x,l_y,l_z}(x, y, z) = Nx^{l_x} y^{l_y} z^{l_z} e^{-\zeta^2} \quad (39)$$

donde la suma de l_x , l_y y l_z determina el tipo de orbital (por ejemplo, $l_x + l_y + l_z = 0$ para un orbital s, mientras que $l_x + l_y + l_z = 1$ corresponde a un orbital p) y ζ es el exponente del orbital gaussiano.

En general, las funciones de Slater se emplean preferentemente en cálculos de funciones de onda, ya que describen mejor las propiedades de los orbitales moleculares ϕ_i que los orbitales gaussianos. Además, se requiere un número menor de funciones de base de Slater para obtener el mismo nivel de aproximación. Sin embargo, la posibilidad de calcular en forma analítica las integrales bielectrónicas es la principal razón por la que generalmente se emplean funciones gaussianas.

Para obtener mejores funciones de base se emplean combinaciones lineales de funciones gaussianas, llamadas funciones primitivas g_s . Esto permite obtener funciones conocidas como gaussianas contraídas ϕ_μ :

$$\phi_\mu = \sum_{i=1}^L d_{\mu s} g_s \quad (40)$$

donde L es el tamaño de la contracción (número de funciones gaussianas primitivas incorporadas en la función gaussiana contraída) y $d_{\mu s}$ son los coeficientes de contracción.

Con la selección apropiada de los parámetros de contracción se obtiene buenas aproximaciones de funciones atómicas de Hartree-Fock o de tipo Slater, con la ventaja de poder evaluar las integrales con funciones gaussianas.

A la base más pequeña disponible se le conoce como base mínima dado que sólo incorpora las funciones de base necesarias para contener todos los electrones de los átomos neutros. Sin embargo, los cálculos realizados con esta base tienen poca precisión. Esto puede mejorarse al aumentar el tamaño de la base doblando todas las funciones para producir las llamadas bases doble zeta. (doble- ζ). El término ζ proviene de que éste es el exponente de las funciones de base tipo Slater. Una variante de las bases doble zeta consiste en duplicar sólo el número de orbitales tipo Slater de valencia para formar bases de valencia dividida. Actualmente, es poco común encontrar cálculos donde se dupliquen los orbitales internos (de *core*). Las bases conocidas como triple ζ , triplican la base mínima. De esta manera, se utilizan seis funciones s y tres conjuntos de funciones p para los elementos de la segunda fila de la tabla periódica. Esta forma de multiplicación de bases puede omitir a los orbitales internos, si se considera la formación de bases triples ζ de valencia dividida.

Las funciones de base desarrolladas por Pople y colaboradores,⁴¹ pertenecen al tipo de bases de valencia dividida y se describen en términos de k-nlmG. El término k establece el número de funciones gaussianas primitivas usadas para representar a los orbitales internos (de *core*), mientras que los números nlm indican el número de funciones en que se dividieron los orbitales de valencia y la cantidad de funciones gaussianas primitivas empleadas para su representación. La representación de una función de base en términos de las funciones primitivas y contraídas que la originan, sigue la notación: (nsnpnd / nsnp) \rightarrow [nsnpnd / nsnp]. La base entre paréntesis y antes de la diagonal indica el número (n) y tipo de funciones primitivas (s,p,d, etc) empleadas para representar a los átomos pesados. Los átomos ligeros son descritos con el término presente en el paréntesis después de la diagonal. La base en el corchete representa al número y tipo de funciones que resultan de la contracción para los

átomos pesados y los hidrógenos, respectivamente. Las funciones de polarización se indican después de G, indicando si corresponden a átomos pesados o a hidrógeno.

Por ejemplo, la base de Pople, 3-21G, es una base de valencia dividida, donde los orbitales de *core* se representan como el producto de la contracción de tres gaussianas primitivas, seguidas de funciones de base de dos tamaños diferentes respectivamente para representar cada orbital de valencia. La primera parte de los orbitales de valencia es el producto de la contracción de dos gaussianas primitivas, mientras que la segunda se representa mediante la contracción de solo una.⁴⁵ La designación de carbono/hidrógeno en esta base es: 6s 3p/3s → [3s 2p/2s]. La base 6-31G también es de valencia dividida, donde los orbitales internos están representados por el producto de la contracción de seis funciones primitivas. La zona de valencia está dividida, siendo el producto de tres gaussianas primitivas por una parte y de una por la otra. La designación de carbono/hidrógeno con esta base es 10s 4p/4s → [3s 2p/2s]

Las bases de valencia dividida permiten cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma, esto se logra utilizando bases con polarización, las cuales poseen orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la representación del estado basal de cada átomo. Estas bases permiten la polarización de la densidad electrónica hacia las zonas del enlace en la molécula, y tienen momento angular superior en uno a la de la última función de la capa de valencia (funciones 2p para el hidrógeno, 3d para elementos de la primera fila, etc).

Finalmente, las bases con funciones difusas están construidas como las bases normales, pero incluye funciones con el mismo número angular que las ocupadas, pero con exponentes varias veces más pequeño que lo necesario para representar al átomo neutro. Son útiles para

representar la densidad electrónica en aniones, complejos débiles y estados excitados de moléculas.⁴⁶

2.4 Métodos Semiempíricos

El costo computacional para realizar cálculos Hartree-Fock crece con el número de funciones de base a la cuarta potencia. Lo anterior debido al gran número de integrales que deben ser evaluadas para resolver la ecuación de Schrödinger mediante el procedimiento de Roothaan del campo autoconsistente. Los métodos semiempíricos reducen el tiempo de procesamiento al disminuir el número de estas integrales.⁴⁷ Esto se logra en parte al considerar únicamente a los electrones de valencia y empleando conjuntos de base con el número mínimo de funciones necesarias para acomodar a los electrones en el átomo neutro. Un método semiempírico en particular se define en función de las integrales ignoradas y de la parametrización realizada.⁴²

Todos los métodos semiempíricos utilizan en mayor o menor grado la aproximación ZDO (traslape diferencial cero). En esta aproximación⁴⁸ se asume que la sobreposición entre pares de orbitales diferente es igual a cero:

$$\phi_{\mu}\phi_{\nu}d\nu = 0 \quad (41)$$

resultando la expresión siguiente para las integrales de sobreposición:

$$S_{\mu\nu} = \delta_{\mu\nu} \quad (42)$$

Adicionalmente, la integral de repulsión bielectrónica $\langle\mu\nu|\lambda\sigma\rangle$ será nula si $\mu \neq \nu$ y/o si $\lambda \neq \sigma$. Esto puede expresarse empleando la delta de Kronecker:

$$\langle\mu\nu|\lambda\sigma\rangle = \langle\mu\mu|\lambda\lambda\rangle\delta_{\mu\nu}\delta_{\lambda\sigma} \quad (43)$$

Otra consecuencia de esta simplificación, es la eliminación de las integrales bielectrónicas de tres y cuatro centros.

El método CNDO (del Inglés: Complete neglect of differential overlap)⁴⁹ fue el primer método basado en la aproximación ZDO. Utiliza una función auxiliar atómica tipo Slater (STO) para cada orbital atómico de la capa de valencia. Las integrales bielectrónicas entre funciones centradas en dos átomos particulares se consideran todas iguales entre sí:

$$\langle \mu\mu | \lambda\lambda \rangle = \gamma_{AB} \quad (44)$$

donde μ está centrado en A y λ en B , γ_{AB} representa la repulsión electrónica entre los átomos A y B , mientras que γ_{AA} es la repulsión electrónica en el átomo A . Las integrales que involucran tres o cuatro centros son despreciadas, escribiendo la matriz de Fock como:

$$F_{\mu\mu} = H_{\mu\mu}^0 - \frac{1}{2} P_{\mu\mu} \gamma_{AA} + \sum_B P_{BB} \gamma_{AB} \quad \mu \in A \quad (45)$$

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^0 - \frac{1}{2} P_{\mu\nu} \gamma_{AB} \quad \mu \in A, \nu \in B \quad (46)$$

siendo P_{BB} la densidad total asociada al átomo B :

$$P_{BB} = \sum_{\lambda}^B P_{\lambda\lambda} \quad (47)$$

Cuando las funciones μ y ν se encuentran en átomos diferentes se consideran las expresiones siguientes:

$$F_{\mu\nu} = H_{\mu\nu}^0 - P_{\nu\mu} \gamma_{AB} \quad \text{donde } \mu \in A, \nu \in B \quad (48)$$

$$H_{\mu\nu}^0 = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu} \quad (49)$$

donde β_{AB}^0 es un parámetro que depende de la naturaleza de los átomos A y B .

Con estas simplificaciones el método CNDO permitió estudiar moléculas mucho mayores que con el método Hartree-Fock. Sin embargo, las diferentes parametrizaciones del

método CNDO generan una atracción muy fuerte entre los átomos que forman a las moléculas, generándose distancias de enlace muy cortas y energías de disociación muy grandes.

El método INDO (del Inglés: Intermediate neglect of differential overlap)⁵⁰ es una mejora al CNDO ya que toma en cuenta la contribución de spín en las integrales entre funciones del mismo átomo, proporcionando mejores resultados en aquellos casos donde la distribución electrónica de spín es importante.

El método NDDO (Neglect of diatomic differential overlap) es una mejora del INDO en la que se considera todas interacciones excepto aquellas que provienen de orbitales atómicos centrados en átomos diferentes.⁴⁷

Dewar y colaboradores⁵¹ se interesaron en que los métodos semiempíricos reprodujeran los resultados experimentales y retomaron las teorías INDO y NDDO para lograr sus objetivos. Al igual que los otros métodos, los desarrollados por Dewar sólo tratan los electrones de valencia y utilizan un conjunto de base mínima tipo Slater para los orbitales atómicos. El método consiste en resolver las ecuaciones de Fock-Roothaan, con la integral de traslape $S_{\mu\nu}$ tomada como $\delta_{\mu\nu}$ para encontrar los orbitales moleculares semiempíricos mediante un método autoconsistente. Para poder eliminar muchas integrales de repulsión interelectrónica se emplearon parámetros cuyos valores se escogieron de tal manera que los datos calculados se aproximaran a los experimentales. La parametrización se realizó de manera que los valores de entalpía estándar de formación en fase gaseosa a 25 °C concordaran con los experimentales.

Uno de los métodos desarrollados por Dewar fue MINDO/3 (INDO modificado) parametrizado para los compuestos con C, H, O, N, B, F, Cl, Si, P y S.⁵² Este método se basa en aproximaciones realizadas a las integrales en el método INDO. La parametrización utilizó

más datos experimentales que los métodos previos (geometrías, calores de formación y datos espectroscópicos) y se incluyó una rutina para realizar la optimización de geometría.

El método MNDO (modified neglect of diatomic overlap)⁴⁷ trató de corregir algunos problemas del método MINDO tratando de usar principalmente parámetros monoatómicos.

En 1985 se presentó el método AM1 (Austin Model 1)⁵³ tratando de mejorar los métodos previos mediante un cambio de diseño. Este método usa funciones gaussianas para calcular las integrales y requirió de un mayor número de parámetros.

Otro método basado en MNDO, muy parecido al AM1, se diseñó en 1989 y con una parametrización independiente basada en un método sistemático.⁵⁴ Considerando que AM1 es la segunda parametrización de MNDO, al método PM3 se le considera como una tercera parametrización. Este método da en general buenos resultados, sin embargo existen casos particulares en los que inexplicablemente falla.

2.5 Métodos PosHartree-Fock.

Una de las principales fuentes de error de los cálculos electrónicos moleculares *ab initio* es el tratamiento incompleto de la correlación electrónica. La energía calculada por el método Hartree-Fock considera que los electrones se mueven en un potencial promedio generado por los demás electrones. De esta manera, la posición de un electrón determinado no está influenciada por la presencia de un electrón cercano. En realidad los movimientos de los electrones están correlacionados y tienden a evitarse unos con otros de forma más pronunciada de la que sugiere la teoría de Hartree-Fock. Esto origina un aumento en la energía calculada, llamada energía de correlación, definida como la diferencia entre la energía real del sistema y la obtenida mediante el cálculo HF.

Una manera de incorporar los efectos de correlación en un cálculo Hartree-Fock consiste en introducir la interacción de configuraciones (CI). Este método se basa en la combinación lineal de varios determinantes de Slater, los cuales constituyen las posibles configuraciones electrónicas y excitaciones que puede presentar un sistema. La función de onda resultante de la combinación lineal de todas las posibles configuraciones se representa como:⁵⁵

$$\psi_{CI} = a_0 \Phi_{SCF} + \sum_S a_S \Phi_S + \sum_D a_D \Phi_D + \sum_T a_T \Phi_T \dots = \sum_{i=0} a_i \Phi_i \quad (50)$$

donde los subíndices S , D , T , indican el grado de excitación (S = simple, D = doble, T = triple) con respecto a la configuración Hartree-Fock.

Los cálculos que involucran todas las posibles configuraciones electrónicas sólo pueden realizarse para moléculas y funciones de base muy pequeñas, debido a que en sistemas más grandes se produce un número elevado de términos en la combinación lineal, sobrepasando a menudo los recursos de cómputo disponibles.

Para poder aplicar este método a moléculas más grandes, es necesario considerar las configuraciones excitadas que más contribuyen a la función de onda.⁵⁶ Si bien, la corrección más importante a la función de onda de Hartree-Fock proviene de las interacciones de configuración doblemente excitadas, es práctica común incluir las interacciones de configuración simples y dobles (CISD).⁴¹

Møller y Plesset propusieron una alternativa para resolver el problema de la correlación electrónica.⁵⁷ El método se basa en la teoría de las perturbaciones, la cual consiste en expresar al operador Hamiltoniano exacto como la suma de un Hamiltoniano de orden cero más una perturbación λV donde λ es un parámetro que determina la magnitud de la perturbación:

$$H = H_0 + \lambda V \quad (51)$$

donde H_0 es el Hamiltoniano del sistema sin perturbar cuya energía y función de onda se obtienen empleando el método Hartree-Fock. Cuando λ es cero se tiene al sistema sin perturbar, conforme crece la perturbación la energía y función de onda deben cambiar también de manera continua. Este cambio puede expresarse en términos de una serie de potencias del parámetro λ . Tomando como punto de referencia los valores obtenidos mediante el cálculo Hartree-Fock, se considera a la serie restante como la perturbación.

$$\psi = \psi^{(0)} + \lambda \psi^{(1)} + \lambda^2 \psi^{(2)} + \lambda^3 \psi^{(3)} + \dots \quad (52)$$

$$E = E^{(0)} + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots \quad (53)$$

donde $E^{(1)}$ es la corrección de primer orden a la energía, $E^{(2)}$ es la corrección de segundo orden, y así sucesivamente.

Si la serie de potencias empleada es de segundo orden, se le llama MP2 (del Inglés: Møller-Plesset perturbation theory second order) Cuando esta serie es de orden cuatro, se llama MP4, etc.⁵⁷ A diferencia del método de interacción de configuraciones, el de perturbaciones no presenta problemas de truncamiento de la serie de potencias.⁵⁵

Otra manera de estimar la correlación electrónica es usando el método de Cúmulos Acoplados (CC)⁵⁸. En este caso se parte de la función de onda de HF y se le aplica un operador que permite obtener excitaciones simples, dobles, triples, etc. Dependiendo del orden que se use en el operador se tendrán los métodos CC, CCSD, CCSD(T). El método presenta el inconveniente de ser computacionalmente muy costoso y por lo tanto sólo se pueden aplicar en sistemas pequeños.

2.6 Teoría de Funcionales de la Densidad.

La teoría de funcionales de la densidad parte del teorema de Hohenberg y Kohn,⁵⁹ el cual establece que para moléculas con un estado basal no degenerado, la energía molecular de este estado, la función de onda y las demás propiedades electrónicas, están determinadas exclusivamente por la densidad electrónica del mismo estado $\rho_0(x, y, z)$. Se dice que la energía electrónica del estado fundamental E_0 es un funcional de la densidad electrónica, $E_0 = E_0[\rho_0]$, donde los corchetes indican la relación funcional.

La función de onda electrónica del estado basal, ψ_0 , de una molécula de n electrones es una función propia del hamiltoniano puramente electrónico:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (54)$$

$$v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (55)$$

donde $v(\mathbf{r}_i)$ es la energía potencial de la interacción entre el electrón i y los núcleos, que depende de las coordenadas x_i , y_i y z_i del electrón i y de las coordenadas nucleares. Al considerar un sistema con núcleos en posiciones fijas, las coordenadas nucleares no son variables para la ecuación de Schrödinger electrónica, por lo tanto, la energía potencial $v(\mathbf{r}_i)$ sólo depende de las coordenadas electrónicas. Se considera a $v(\mathbf{r}_i)$ como el potencial externo que actúa sobre el electrón i , ya que se produce por las cargas externas al sistema de electrones.

Después de establecer el potencial externo $v(\mathbf{r}_i)$ y el número de electrones, se determinan las funciones de onda electrónicas y las energías permitidas de la molécula como soluciones de la ecuación de Schrödinger electrónica. Hohenberg y Kohn probaron que la probabilidad de densidad electrónica del estado basal determina tanto el potencial externo como el número de electrones. Por lo tanto, ρ_0 determina el hamiltoniano electrónico

molecular y en consecuencia, determina la función de onda del estado basal, la energía y otras propiedades.

Como ya se mencionó, el hamiltoniano electrónico es la suma de los términos de energía cinética electrónica, atracciones electrón-núcleo y repulsiones electrón-electrón:

$$E = \bar{T} + \bar{V}_{Ne} + \bar{V}_{ee} \quad (56)$$

Cada uno de los valores promedio en esta ecuación es una propiedad molecular determinada por la función de onda electrónica del estado basal, que a su vez está determinada por $\rho_0(\mathbf{r})$, por lo que se obtiene la ecuación siguiente:

$$E_0 = E_v[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (57)$$

donde E_v es la energía que depende del potencial externo y el operador de la energía potencial de la interacción núcleo-electrón es:

$$V_{Ne} = \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) \quad (58)$$

donde $v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}}$ es la suma de las interacciones del electrón i con cada uno de los

núcleos α . De esta manera se tiene que:

$$\bar{V}_{Ne} = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (59)$$

De esta forma, se conoce $\bar{V}_{Ne}[\rho_0]$ pero los funcionales $\bar{T}[\rho_0]$ y $\bar{V}_{ee}[\rho_0]$ son desconocidos. Por lo que se tiene:

$$E_0 = E_v[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + F[\rho_0] \quad (60)$$

donde $F[\rho_0]$ está definido como $F[\rho_0] = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0]$ y es independiente del potencial externo. La ecuación anterior no ofrece una manera práctica para calcular E_0 a partir de ρ_0 , dado que no se conoce el funcional $F[\rho_0]$.

Otro teorema formulado por Hohenberg y Kohn⁶⁰ establece que es posible encontrar la energía molecular utilizando el método variacional ρ_{tr} mediante la siguiente expresión:

$$\bar{T}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] + \int \rho v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \geq E_v[\rho_0] \quad (61)$$

En teoría, es posible calcular la energía sin necesidad de realizar el cálculo de la función de onda; sin embargo, no se indica cómo calcular E_0 a partir de ρ_0 cuando se conoce el funcional $E[\rho]$.

Este problema fue resuelto por Kohn y Sham⁶¹ utilizando un método práctico para encontrar ρ_0 y consecuentemente E_0 . Estos autores consideraron un sistema de referencia ficticio, llamado sistema no interactuante de n electrones que no interactúan entre sí y que experimentan el mismo potencial externo $v_s(\mathbf{r}_i)$. Esta cantidad es seleccionada de tal manera que la densidad del sistema no interactuante, ρ_s , sea igual a la densidad electrónica exacta del estado fundamental ρ_0 . El hamiltoniano correspondiente al sistema de partículas no interactuantes es:

$$\mathbf{H}_s = \sum_{i=1}^n \left[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \right] \equiv \sum_{i=1}^n \mathbf{h}_i^{KS} \quad (62)$$

$$\mathbf{h}_i^{KS} \equiv -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_s(\mathbf{r}_i) \quad (63)$$

donde \mathbf{h}_i^{KS} es el hamiltoniano de Kohn-Sham de un electrón.

Dado que el sistema de referencia ficticio está formado de partículas no interactuantes, es posible separar el efecto de cada una. Considerando el principio de Pauling, se obtiene una función de onda de este sistema en el estado basal $\psi_{s,0}$, el cual se escribe como un determinante de Slater de spín-orbitales de Kohn-Sham u_i^{KS} . La parte espacial $\theta_i^{KS}(\mathbf{r}_i)$ de cada spín-orbital es una función propia del operador monoeléctrico \mathbf{h}_i^{KS} ; esto es:

$$\psi_{s,0} = [u_1, u_2, \dots, u_n] \quad \text{donde } u_i = \theta_i^{KS}(\mathbf{r}_i) \sigma_i \quad (64)$$

$$h_i^{KS} \theta_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \theta_i^{KS} \quad (65)$$

donde σ_i es una función de spin (α o β) y las ε_i^{KS} son las energías de los orbitales de Kohn-Sham.

Estos autores reescribieron la ecuación de Hohenberg-Kohn (60) haciendo algunas consideraciones. La primera consistió en definir $\Delta\bar{T}$ como la diferencia entre la energía cinética electrónica de la molécula real y la del sistema de referencia de electrones no interactuantes, con densidad electrónica igual a la de la molécula real:

$$\Delta\bar{T}[\rho] \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \quad (66)$$

De igual manera, se definió la diferencia:

$$\Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \equiv \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (67)$$

La cantidad $\frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$ es la expresión para la energía potencial de repulsión electrostática entre los electrones, considerándolos dispersos en una distribución de carga continua con densidad electrónica ρ .

Sustituyendo en la ecuación 60 los términos de las ecuaciones 66 y 67, se tiene:

$$E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (68)$$

En la ecuación anterior, los funcionales $\Delta\bar{T}$ y $\Delta\bar{V}_{ee}$ no se conocen. Con estas cantidades se define un nuevo funcional, el llamado funcional de intercambio y correlación de la forma siguiente:

$$E_{xc}[\rho] \equiv \Delta\bar{T}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \quad (69)$$

Esta energía contiene los términos: energía de correlación cinética, energía de intercambio y energía de interacción coulombica. Por lo tanto, la ecuación 68 se puede escribir como:

$$E_0 = E_v[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{xc}[\rho] \quad (70)$$

En la ecuación anterior se observa que es posible expresar $E_v[\rho]$ mediante cuatro términos. Los tres primeros son fáciles de evaluar a partir de la densidad electrónica e incluye las principales contribuciones a la energía del estado basal. La cuarta cantidad, $E_{xc}[\rho]$, es un término relativamente pequeño, pero no es fácil de evaluar con precisión. Para poder calcular los términos de la ecuación 70 se necesita obtener la densidad electrónica del estado basal. Debe tomarse en cuenta que la densidad electrónica del sistema ficticio de electrones no interactuantes tiene la misma densidad electrónica que el sistema real: $\rho_s = \rho_0$. Se ha demostrado que la densidad electrónica para un sistema de n partículas cuya función de onda es un determinante de Slater de spín-orbitales $u_i^{KS} = \theta_i^{KS} \sigma_i$ puede obtenerse mediante la siguiente expresión:

$$\rho = \rho_s = \sum_{i=1}^n |\theta_i^{KS}|^2 \quad (71)$$

Para evaluar los términos de la ecuación 70, se procede de la siguiente manera. El primer término se puede evaluar a partir de la densidad mediante la siguiente expresión:

$$\int \rho(\mathbf{r})v(\mathbf{r})d\mathbf{r} = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{r_{1\alpha}} d\mathbf{r}_1 \quad (72)$$

El término \bar{T}_s es la energía cinética del sistema de electrones no interactuantes con función de onda ψ_s , la cual es igual a un determinante de Slater de spín-orbitales ortonormales de Kohn-Sham. Utilizando la parte espacial de los spín-orbitales se puede escribir la expresión:

$$\bar{T}_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle \quad (73)$$

Así la ecuación 70 se puede escribir de la manera siguiente:

$$E_0 = -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)}{r_{1\alpha}} d\mathbf{r}_1 - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \theta_i^{KS}(1) | \nabla_1^2 | \theta_i^{KS}(1) \rangle + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{xc}[\rho] \quad (74)$$

Con esta expresión es posible determinar E_0 a partir de la densidad, siempre y cuando se puedan obtener los orbitales de Kohn-Sham θ_i^{KS} y el funcional E_{xc} . Es importante hacer notar que los orbitales de Kohn-Sham pertenecen al sistema de referencia ficticio de electrones no interactuantes, es decir, no tiene un significado físico (lo mismo puede decirse de los orbitales calculados por el método Hartree-Fock).

Los orbitales de Kohn-Sham pueden obtenerse considerando el teorema de Hohenberg-Kohn, el cual establece que se puede encontrar la energía del estado basal de manera variacional, esto es, cambiando la densidad con el propósito de minimizar $E_v[\rho]$, lo cual es equivalente a variar los orbitales de Kohn-Sham para determinar la densidad y satisfacer el sistema de ecuaciones siguiente:

$$\begin{aligned} \left[-\frac{1}{2}\nabla_1^2 + v_s(1)\right]\theta_i^{KS}(1) &= \varepsilon_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) \\ \mathbf{h}^{KS}(1)\theta_i^{KS}(1) &= \varepsilon_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) \end{aligned} \quad (75)$$

Considerando que el operador de Kohn-Sham $\mathbf{h}^{KS}(1)$ para un electrón es similar al de Fock utilizado en las ecuaciones de Hartree-Fock, donde el operador de intercambio $-\sum_{j=1}^n \mathbf{k}_j$ es sustituido por el potencial v_{xc} , se obtiene:

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + v_{xc}(1)\right]\theta_i^{KS}(1) = \varepsilon_i^{KS}\theta_i^{KS}(1) \quad (76)$$

El potencial de intercambio y correlación, v_{xc} se obtiene como la derivada del funcional de la energía de intercambio y correlación E_{xc} :

$$v_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (77)$$

Hay solamente un problema al usar el método de Kohn-Sham para obtener ρ y E_0 . No se conoce cual es el funcional correcto $E_{xc}[\rho]$. Se han desarrollado varios métodos de

aproximación para obtener E_{xc} y de esta manera resolver la ecuación 76. Algunas de éstas se detallan en las secciones siguientes.

2.7 Métodos de Aproximación de la Densidad Local.

Hohenberg y Kohn demostraron que si la densidad ρ varía de manera extremadamente lenta con respecto a la posición, la energía $E_{xc}[\rho]$ está dada por la expresión siguiente:

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{xc}(\rho) d\mathbf{r} \quad (78)$$

donde la integral se extiende sobre todo el espacio, y $\varepsilon_{xc}(\rho)$ es la energía de intercambio y de correlación por electrón de un gas de electrones (“Jellium”) homogéneo y con densidad electrónica ρ . Este gas es un sistema hipotético eléctricamente neutro y de volumen infinito y con un número infinito de electrones no interactuantes moviéndose en el espacio. A través del gas, la carga positiva está distribuida en forma continua y uniforme. Considerando la derivada del funcional E_{xc}^{LDA} se obtiene:

$$V_{xc}^{LDA} = \frac{\delta E_{xc}^{LDA}}{\delta \rho} = \varepsilon_{xc}(\rho(\mathbf{r})) + \rho(\mathbf{r}) \frac{\partial \varepsilon_{xc}(\rho)}{\partial \rho} \quad (79)$$

Kohn y Sham sugirieron el uso de (78) y (79) como aproximaciones a E_{xc}^{LDA} y V_{xc}^{LDA} en las ecuaciones 74 y 76, método que se denomina: aproximación de densidad local (LDA).⁶⁰

Dentro de esta aproximación E_{xc} se puede representar como la suma de las partes de intercambio y correlación:

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (80)$$

donde $\varepsilon_x(\rho)$ esta definido por la expresión siguiente:

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} (\rho(\mathbf{r}))^{1/3} \quad (81)$$

El término de correlación $\varepsilon_c(\rho)$ ha sido calculado numéricamente y los resultados se han expresado como una función de ρ :

$$\varepsilon_c(p) = \varepsilon_c^{VWN}(\rho) \quad (82)$$

donde ε_c^{VWN} es una función que resulta muy complicada. Con $\varepsilon_c(\rho)$ y $\varepsilon_x(\rho)$ obtenidos, se puede determinar $\varepsilon_x(\rho)$ mediante la ecuación 67 para obtener, v_{xc} utilizando la ecuación 79.

En el caso de moléculas de capa abierta y geometrías moleculares próximas a la disociación se utiliza la llamada aproximación local de la densidad de spín (LSDA),⁶² la cual da mejores resultados que la LDA. Mientras que en el método LDA los electrones con spín opuesto, apareados entre sí, ocupan el mismo orbital espacial θ_i^{KS} , el método LSDA permite que estos electrones ocupen diferentes orbitales espaciales $\theta_{i\alpha}^{KS}$ y $\theta_{i\beta}^{KS}$. Esto trae como consecuencia la separación de la densidad electrónica en $\rho^\alpha(\mathbf{r})$ debida a los electrones de spín α , y la densidad $\rho^\beta(\mathbf{r})$ originada por los electrones con spín β . De esta manera, $E_{xc} = E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta]$, sustituyendo en la ecuación 77, se tiene:

$$v_{xc}^\alpha = \frac{\delta E_{xc}[\rho^\alpha, \rho^\beta]}{\delta \rho^\alpha} \quad (83)$$

2.8 Método del Gradiente Corregido.

Los métodos LDA y LSDA se basan en el modelo del gas uniforme de electrones, el cual es apropiado para un sistema donde ρ varía lentamente con la posición. La integral de la expresión 65 para E_{xc}^{LDA} es una función únicamente de ρ , mientras que el de v_{xc}^{LDA} es función solamente de ρ^α y ρ^β . Estos funcionales pueden mejorarse si se corrigen, permitiendo variar la densidad electrónica con la posición. Esto se logra considerando los gradientes de ρ^α y ρ^β en el integrando de la ecuación 78

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha(\mathbf{r}), \rho^\beta(\mathbf{r}), \nabla \rho^\alpha(\mathbf{r}), \nabla \rho^\beta(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (84)$$

donde f es una función de las densidades de spín y de sus gradientes. El término GGA significa: aproximación del gradiente generalizado, llamado también funcional del gradiente corregido.⁶⁰ Usualmente E_{xc}^{GGA} se divide en las partes de intercambio y correlación de la forma siguiente:

$$E_{xc}^{GGA} = E_x^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (85)$$

Se han desarrollado varios funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente utilizando algunas consideraciones teóricas e inclusive añadiendo algunos parámetros empíricos.⁴²

Un funcional de intercambio y uno de correlación pueden combinarse para dar lugar a los llamados funcionales híbridos de intercambio y correlación. Un funcional híbrido mezcla los funcionales de intercambio y correlación corregidos por el gradiente con otro tipo de términos. Por ejemplo, el funcional híbrido B3LYP se define de la siguiente manera:⁶³

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_x) E_x^{LSDA} + a_0 E_x^{HF} + a_x E_x^{\dot{B}88} + (1 - a_c) E_c^{VWN} + a_c E_c^{LYP} \quad (86)$$

donde E_x^{HF} es la energía de intercambio Hartree-Fock y los parámetros a_0 , a_x y a_c , se eligieron de tal forma que los cálculos concordaran con las energías de atomización molecular experimental.

2.9 Comparación de Métodos.

Los métodos de cálculo aquí descritos deben elegirse según el problema que se desea resolver y la capacidad de cómputo disponible.

Los cálculos *ab initio* HF/3-21G* proporciona buenas geometrías de moléculas relativamente grandes.⁶⁴ Los ángulos diedros se calculan con razonable confiabilidad usando el método HF/6-31G* *ab initio*.⁴¹ Las geometrías MP2/6-31G* son significativamente más confiables que las obtenidas a nivel HF/6-31G*.⁶⁴ Los cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad proporcionan geometrías moleculares confiables con 6-31G* o bases mayores.⁶⁵

Los métodos semiempíricos usualmente predicen longitudes y ángulos de enlace razonablemente bien, no obstante, los resultados no son tan exactos como los obtenidos mediante cálculos *ab initio* o DFT con una base de tamaño adecuada. Otro problema de los métodos semiempíricos es su escasa confiabilidad en el cálculo de ángulos diedro.^{66,68}

Si bien las geometrías de equilibrio obtenidas empleando métodos semiempíricos, *ab initio* y DFT de una molécula en estado fundamental usualmente son muy similares (diferencias de longitud de enlace no mayores de 0.03 Å para la primera y segundas filas de átomos), las geometrías del estado de transición calculadas varían considerablemente con el método y base seleccionados, siendo común encontrar diferencias de longitud de enlace de 0.1 a 0.2 Å.⁶⁹ En muchos casos,⁴¹ el método de Hartree-Fock con bases apropiadas produce geometrías para el estado de transición bastante razonables.

Los cálculos del funcional de la densidad LSDA no son adecuados para la obtención de estructuras de transición. Sin embargo, los cálculos B3LYP han tenido un éxito notable para predecir geometrías de estados de transición en un gran número de reacciones orgánicas.⁶⁹

Se ha señalado que los métodos semiempíricos con frecuencia proporcionan descripciones muy pobres de la geometría de los estados de transición.^{64,69} Sin embargo, estos métodos son muy útiles para realizar una estimación inicial en un cálculo *ab initio* de la estructura del estado de transición. Este procedimiento ahorra considerable tiempo de cálculo.⁴¹

Las energías de activación de reacciones calculadas con el método de Hartree-Fock no son confiables debido a que se desprecia la correlación. Por lo general, estas energías son apreciablemente mayores que los correspondientes valores experimentales. Sin embargo, con este método generalmente se pueden calcular con gran exactitud los cambios de energía de activación de una reacción particular, producidos por los diferentes sustituyentes.⁶⁴

Los métodos de alto nivel que incluyen correlación, tales como CCD(T) y QCIS(T), se consideran eficientes para calcular las energías de activación, aunque son demasiado costosos desde el punto de vista computacional.⁴¹ En muchos casos, la estimación de estas energías mediante cálculos DFT utilizando funcionales híbridos producen buenos resultados,⁷⁰ mientras que las energías de activación obtenidas por métodos semiempíricos AM1 y PM3 no son confiables.⁶⁹

En el cálculo de frecuencias vibracionales, se observó que para un número determinado de moléculas,⁷¹ la calidad de los resultados obtenidos con los métodos AM1 y PM3 es mediocre. Las frecuencias HF/6-31G* se obtienen con razonable exactitud si se aplica un factor de escalamiento, mientras que las frecuencias escaladas obtenidas con el híbrido B3LYP/6-31G* son más precisas que las calculadas con HF/6-31G*.

Capítulo 3

Métodos empleados en el análisis de la reactividad.

3.1 Análisis de las superficies de energía potencial.⁷²

Aunque se ha empleado mucho esfuerzo en la elucidación de los factores que determinan el curso de las reacciones químicas y existe una buena cantidad de conceptos cualitativos proporcionados por la teoría estructural clásica, el conocimiento actual de los principios que gobiernan la reactividad química está íntimamente relacionados con el avance de la química computacional. Las descripciones teóricas de esta propiedad están basadas en la teoría de Eyring de las velocidades de reacción absolutas,⁷³ en la que se incluye el concepto de estado de transición como un punto de silla en la superficie de energía potencial (PES). Esta superficie describe la forma en la cual la energía de un sistema molecular varía con respecto a pequeños cambios en su estructura. Considerando la aproximación de Born-Oppenheimer, es posible obtener esta superficie calculando la energía electrónica para un número grande de configuraciones nucleares, lo cual es un proceso que involucra un trabajo exhaustivo. Excepto para sistemas con muy pocos átomos, es prácticamente imposible el cálculo *ab initio* preciso de la superficie de energía potencial completa. En vez de esto, los algoritmos de optimización de geometría intentan localizar los llamados puntos estacionarios de la superficie (estructuras en equilibrio y estados de transición), en los cuales la primera derivada de la función es cero. Para determinar la naturaleza de un punto estacionario se evalúan las segundas derivadas de la energía potencial con respecto a la geometría, esto genera una matriz de constantes de fuerza (matriz Hessiana). La diagonalización de esta matriz produce los vectores propios (modos normales de vibración) y las frecuencias vibracionales.

El número de valores propios negativos en el Hessiano (número de frecuencias imaginarias) determina el orden de un punto estacionario. Un orden cero indica que la estructura corresponde a un mínimo (todas las frecuencias son números reales). Por otro lado, un punto estacionario de orden uno se relaciona con un punto de silla o estado de transición, el cual es un máximo en una dirección y un mínimo en todas las demás y debe tener solamente una frecuencia de vibración imaginaria. Un punto de silla de orden mayor a uno posee dos o más frecuencias de vibración imaginarias y por consiguiente, no es un estado de transición (Figura 18). Es importante mencionar que en los puntos estacionarios los núcleos de una molécula vibran en torno a sus posiciones de equilibrio, por lo que es necesario incluir la energía vibracional del punto cero (ZPE: por sus siglas en inglés) para estimar de forma precisa las diferencias de energía entre estos puntos.

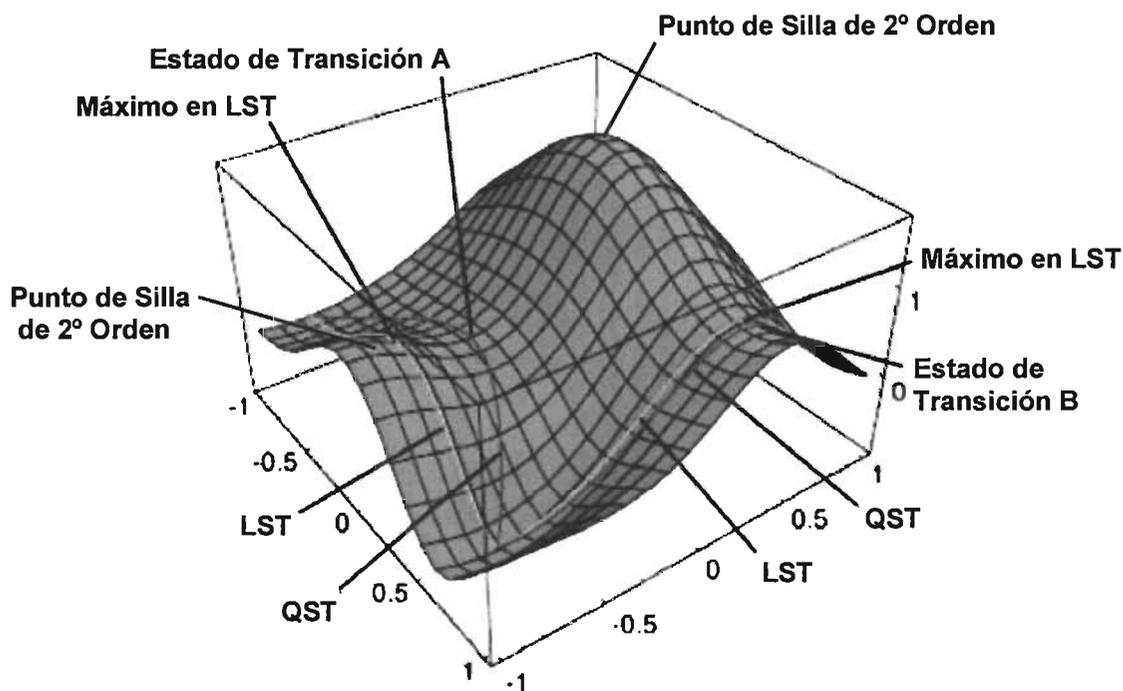


Figura 18. Modelo de superficie de energía potencial. Las siglas LST y QST indican la trayectoria definida por los métodos de tránsito lineal sincrónico y de tránsito cuadrático sincrónico, respectivamente.

Existen varios algoritmos para explorar la superficie de energía potencial y localizar puntos de silla.^{72,74,75} Entre los más empleados se encuentra el llamado método de tránsito lineal sincrónico (LST; por sus siglas en inglés), el cual asume que la trayectoria de reacción es una línea recta que conecta a reactivos con productos.⁷⁶ El método cuadrático sincrónico (QST; por sus siglas en inglés) mejora el procedimiento anterior al considerar la mencionada trayectoria como una curva cuadrática (ver Figura 18).

3.2 Métodos de análisis de población.

Si bien es cierto que el procedimiento anterior proporciona valiosa información acerca de las reacciones químicas, ésta no es suficiente desde el punto de vista químico. Esto se debe a que los químicos normalmente conciben a las moléculas y reacciones, en términos de conceptos clásicos relacionados con el enlace, por ejemplo: orden de enlace, valencia, estructuras de Lewis, etc., cuya relación con descripciones de la química cuántica “altamente precisas”, pero abstractas, no es fácil de establecer.

Existen varios métodos computacionales para obtener este tipo de información a partir de la función de onda electrónica.⁷⁷⁻⁸² Los más utilizados se basan en la distribución de los electrones entre los átomos de una molécula en función de la ocupación de los orbitales atómicos (análisis de población).^{77-79,81} De esta manera, el espacio de Hilbert se subdivide tomando en cuenta al átomo donde están localizados los orbitales ocupados.

Una mejor alternativa consiste en dividir el espacio físico en regiones que definen el volumen ocupado por cada átomo en una molécula.⁸⁰ Todos los electrones incluidos en este volumen son asignados a un átomo mediante integración de la densidad electrónica comprendida en este “contenedor atómico”. Aquí el problema es definir la magnitud de este contenedor.

Los métodos basados en el análisis de población tienen la ventaja de que requieren de poco esfuerzo computacional. Por lo tanto, son ampliamente utilizados para describir la formación y ruptura de enlaces químicos en términos de cambios en el orden de enlace y de la carga atómica a lo largo de la coordenada de reacción.^{83,84}

El primer método de este tipo fue propuesto por Mulliken, el cual presenta algunos problemas e inconsistencias propias de los métodos de análisis de población basados en la partición de la función de onda en términos de la ocupación de los orbitales atómicos.⁸¹ En algunos casos, la población en el orbital atómico puede tener un valor menor a cero o mayor a 2. Esto último implica la presencia de más de dos electrones en un orbital, violando el principio de exclusión de Pauli. La obtención de valores de población negativos involucra a un número negativo de electrones, lo cual es físicamente imposible.

Al aumentar el tamaño de la base, las cargas atómicas calculadas mediante el análisis de Mulliken no convergen a un valor constante. Además, la inclusión de funciones difusas produce un cambio sustancial en el mencionado análisis de población.

El análisis de población de Löwdin resuelve parcialmente los problemas anteriores al ortogonalizar primero el conjunto de funciones de base y asignando a cada átomo las funciones ortonormales resultantes. Sin embargo, este método sigue presentando el problema de ser dependiente del tamaño de la base (ver Tabla 4).

Tabla 4. Análisis de población de $C_3H_3^-$ empleando las bases 3-21G y 3-21+G y los métodos de análisis Mulliken y Löwdin.

Átomo	Poblaciones			
	3-21G		3-21+G	
	Mulliken	Löwdin	Mulliken	Löwdin
C ₁	6.50	6.51	8.45	6.56
C ₂	6.17	6.09	3.53	6.21
C ₃	6.61	6.51	7.56	6.65
H ₄	0.92	0.96	0.84	0.85
H ₅	0.90	0.96	0.81	0.86
H ₆	0.90	0.96	0.81	0.86

El análisis de población también puede utilizarse para generar información relacionada con la cantidad de electrones asociados a una ligadura (orden de enlace). Este parámetro se emplea para indicar la fuerza o debilidad de un determinado enlace, es decir, su reactividad.^{78,79,81}

Un procedimiento mejorado que elimina la mayoría de los problemas asociados con el análisis de población de Mulliken es el llamado análisis natural de población,^{77,81,85} el cual se basa en un conjunto de procedimientos que permiten describir a una función de onda determinada de N electrones en función de orbitales localizados (orbitales naturales). Con esta descripción de la función de onda, es posible interpretar la información en términos de conceptos comunes utilizados en química, como las estructuras de Lewis.

La población atómica de cada orbital está definida por los elementos diagonales de la matriz de densidad obtenidos a partir de los orbitales naturales. De esta forma, la población electrónica de un átomo en particular se obtiene sumando la población atómica de todos los orbitales atómicos centrados en este átomo.

Cabe mencionar que este análisis de población es poco sensible a la inclusión de funciones difusas y de polarización.

El análisis natural de orbitales se ha utilizado de manera común en los últimos años debido a que la elección de la base influye muy poco en el resultado obtenido y el costo computacional es muy bajo; sin embargo, es importante mencionar el hecho de que incorpora todas las limitaciones propias de los métodos basados en la partición del espacio de Hilbert.

Recientemente, se han publicado trabajos donde se describen por primera vez cuantificaciones experimentales de carga atómica en procesos de transferencia de densidad electrónica.^{86,87} Las tendencias observadas son consistentes con las obtenidas mediante el análisis NPA.⁸⁷

3.2. Teoría de orbitales moleculares de frontera.

La teoría de los orbitales moleculares de frontera (TOMF) intenta predecir la reactividad relativa con base en las propiedades (estructura electrónica) de los reactivos. Esta teoría se basa en la teoría de perturbaciones de segundo orden, la cual establece que el estado inicial de una reacción puede influir en el cambio de energía del estado de transición de acuerdo a la siguiente ecuación:^{42,88}

$$\Delta E = - \sum_{A,B}^{\text{átomos}} (\rho_A + \rho_B) \langle \chi_A | V | \chi_B \rangle \langle \chi_A | \chi_B \rangle + \sum_{A,B}^{\text{átomos}} \frac{Q_A Q_B}{R_{AB}} + \left(\sum_{i \in A}^{\substack{OM \\ oc}} \sum_{a \in B}^{\substack{OM \\ vir}} + \sum_{i \in B}^{\substack{OM \\ oc}} \sum_{a \in A}^{\substack{OM \\ vir}} \right) \frac{2 \left(\sum_{\alpha}^{OA} C_{i\alpha} C_{a\alpha} \langle \chi_{i\alpha} | V | \chi_{a\alpha} \rangle \right)^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_a} \quad (87)$$

donde A y B representan átomos en cada una de las dos moléculas interactuantes. El operador V contiene los operadores de energía potencial de ambas moléculas y el término $\langle \chi_A | V | \chi_B \rangle$ es básicamente una integral de enlace entre dos orbitales atómicos, uno de cada molécula. La densidad electrónica ρ_A pertenece al átomo A . Dado que $\langle \chi_A | V | \chi_B \rangle$ es negativo, el primer término de la ecuación anterior representa la repulsión entre los orbitales moleculares ocupados (repulsión estérica). El segundo término representa interacciones atractivas o repulsivas entre regiones cargadas de las moléculas, Q_A es la carga neta del átomo A . El último término corresponde a una interacción estabilizante ($\varepsilon_i - \varepsilon_a$) debida a la mezcla de orbitales ocupados de una molécula con orbitales vacíos de la otra. $C_{i\alpha}$, $C_{a\alpha}$ y ε_i , ε_a son los coeficientes y las energías de los orbitales moleculares involucrados. Finalmente, la suma se realiza sobre todos los pares de orbitales moleculares ocupados/desocupados.

Si se comparan reacciones que tienen aproximadamente los mismos requerimientos estéricos, el primer término de la ecuación 87 es constante. Por otro lado, si las especies

involucradas son muy polares, la reacción se considera controlada por la carga. Esto significa, por ejemplo, que un ataque electrofílico es más fácil que ocurra en el átomo más electronegativo. Si las moléculas son no polares, el tercer término predomina y la reacción está sujeta a control orbital.

Analizando el tercer término de la ecuación 87, se observa que la mayor contribución de la doble suma sobre pares de orbitales se produce cuando el denominador tiene un valor pequeño, el cual corresponde al orbital molecular más alto ocupado (HOMO, por sus siglas en inglés) y al orbital molecular más bajo desocupado (LUMO). Las propiedades químicas de una molécula son controladas por los orbitales de valencia al igual que las propiedades químicas de un átomo son controladas por los electrones de valencia. De esta forma, los ataques nucleofílicos están controlados por el orbital HOMO, mientras que el orbital LUMO determina el ataque electrofílico.

La anterior consideración no es siempre una buena aproximación, dado que la contribución de todos los otros pares de orbitales es mayor que el término HOMO/LUMO. Si existen varias regiones moleculares susceptibles de ataque nucleofílico, éste se producirá en el átomo que presente mayor coeficiente en el orbital molecular más bajo desocupado.

Uno de los mayores éxitos de esta teoría fue la racionalización de la reactividad observada en la reacción de Diels-Alder. Por ejemplo, la diferencia de energías en el denominador del tercer término de la ecuación 87, sugiere que un valor más pequeño entre las energías de HOMO del dieno y LUMO del dienófilo debe disminuir la energía de activación. Si el dieno es una especie rica en electrones (con sustituyentes electrodonadores) o el dienófilo es una especie electrón-deficiente (con sustituyentes electroattractores), la reacción deberá ser más rápida. Esta es la tendencia observada entre el ciclopentadieno y los cianoetilenos mono, di, tri y tetra sustituidos, como se observa en la figura siguiente.⁸⁹ (ver Figura 19).

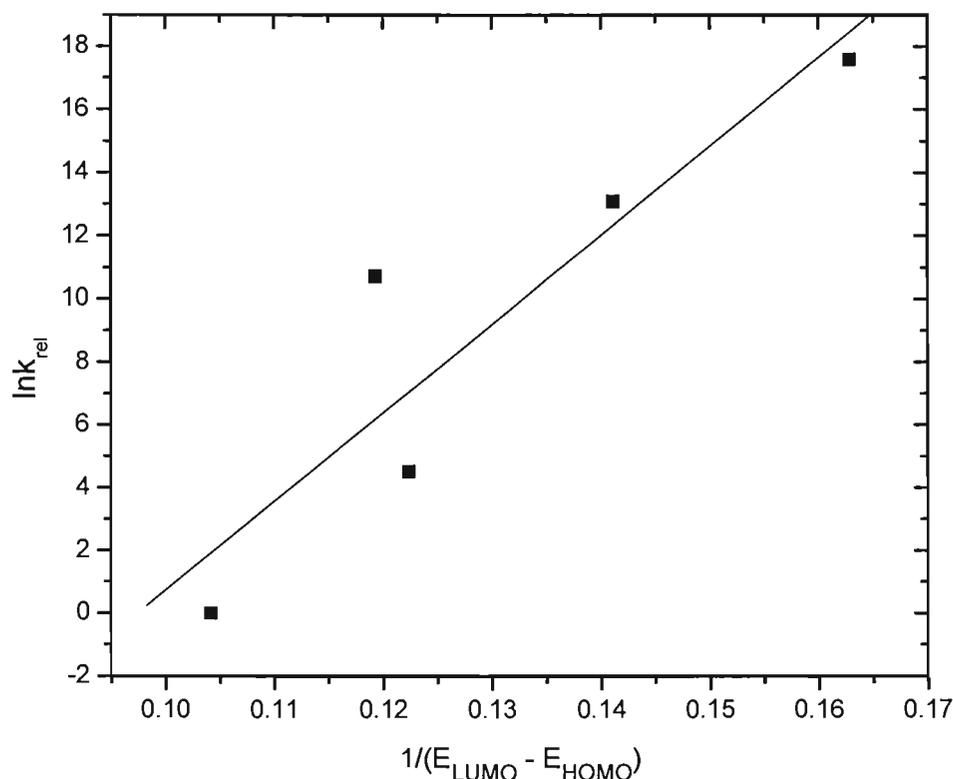


Figura 19. Gráfica de $\ln k_{rel}$ vs el inverso de las diferencias de energía de los orbitales frontera obtenidas a nivel HF/3-21G

La teoría TOMF fue desarrollada en un tiempo en que los cálculos detallados de las trayectorias de reacción eran inaccesibles. A medida que se fueron desarrollando modelos computacionales más sofisticados y mejores métodos para localizar estados de transición, ha declinado el uso de los conceptos de la teoría TOMF para predecir la reactividad. Sin embargo, el objetivo principal de la química computacional no sólo es el de proveer números, sino el de proporcionar explicaciones adecuadas de un sistema. Por lo tanto, esta teoría aún forma parte de un modelo conceptual útil para racionalizar tendencias sin la necesidad de realizar cálculos con alto costo computacional.⁴²

3.3. Diagramas de More O’Ferrall-Jenks

El tratamiento de Hammond únicamente considera los cambios debidos a las diferencias de energía entre reactivos y productos.⁹⁰ Por ejemplo, los cambios en la posición del TS a lo largo de la coordenada de reacción. Sin embargo, a veces es útil incluir también los cambios que pueden ocurrir en la dirección perpendicular con respecto a esta coordenada. Tales cambios pueden visualizarse empleando diagramas en dos dimensiones, los cuales fueron propuestos por More O’Ferrall⁹¹ y Jenks⁹² (Diagramas de MOJ).

En la transposición de Cope del 1,5-hexadieno es un buen ejemplo para describir esta metodología. La reacción es termoneutral (no absorbe ni desprende calor) y la estructura del estado de transición tiene una conformación parecida a la de silla del ciclohexano. Sin embargo, no está claro que tan grande es la fuerza de los enlaces C-C que se están rompiendo o formando en el TS. Si ambos enlaces C-C están completamente formados, la reacción podría describirse como un proceso donde inicialmente ocurre la formación de uno de los enlaces C-C, seguida por la ruptura del otro (camino **B** en Figura 20). Por lo tanto, el TS tendría un carácter de 1,4 diradical.

Alternativamente, los enlaces C-C pueden ser muy débiles en el estado de transición; esto corresponde a una situación donde el TS puede describirse como dos radicales alilo interactuando débilmente (camino **C**). En la situación intermedia, donde ambos enlaces se están formando/rompiendo, aproximadamente en un 50%, puede describirse una estructura deslocalizada similar al benceno, es decir, un TS tipo “aromático” (trayectoria **A**).

En los diagramas de MOJ las coordenadas x , y y z generalmente se establecen en función del orden de enlace para designar a los enlaces en proceso de ruptura y de formación; de esta manera, la coordenada adquiere valores entre 0 y 1. Un tercer eje puede corresponder a la energía involucrada en el proceso, aunque raramente se representa.

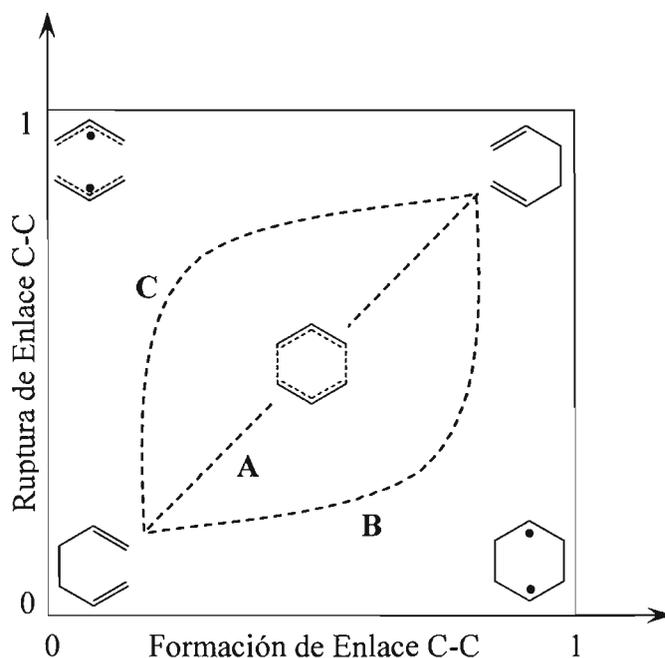


Figura 20. Diagrama de More O'Ferral-Jenks para la transposición de Cope del 1,5-hexadieno

Existe sólida evidencia⁹³ de que la reacción de Cope del 1,5-hexadieno posee una TS del tipo “aromático”, el cual corresponde a la trayectoria **A**. La importancia de los diagramas MOJ es que permiten una predicción cualitativa de los cambios en la estructura del TS para una serie de reacciones similares. La adición de sustituyentes que estabilizan el producto con respecto a los reactivos corresponde a una disminución de la esquina (1,1) de tal forma que se acerca a la esquina (0,0), es decir, hacia el reactivo.

Los sustituyentes que no cambian la energía total de la reacción pueden tener influencia en la geometría del TS. Por ejemplo, en el caso del 2,5-difenil-1,5-hexadieno, la reacción continúa siendo termoneutral, pero los grupos fenilos estabilizan preferentemente al radical 1,4 de la Figura 20. Es obvio que esto llevará a un TS desplazado hacia esta esquina, cambiando la trayectoria de la reacción de **A** hacia **B**. Similarmente, los sustituyentes que prefieran estabilizar la estructura biradical moverán la reacción hacia la trayectoria **C**, considerando que en la esquina (0,1) es de más baja energía con relación a las otras.

Las estructuras en las esquinas (1,0) y (0,1) no son necesariamente especies estables, ellas podrían corresponder a estructuras hipotéticas. En la transposición de Cope parece ser que la reacción únicamente involucra un solo TS, independientemente del número y naturaleza de los sustituyentes. El camino de la reacción puede cambiar de $\mathbf{B} \rightarrow \mathbf{A} \rightarrow \mathbf{C}$ dependiendo del sistema, pero no hay intermediarios a lo largo de la coordenada de reacción.

En otros casos una o ambas de las esquinas perpendiculares puede corresponder a un mínimo en la superficie de energía potencial, y el mecanismo de la reacción puede cambiar de ser una reacción de un solo paso a una de dos.

En principio, este tipo de diagramas puede contener más dimensiones, pero esto generalmente no se hace debido a los problemas inherentes relacionados con la representación de más de dos dimensiones.

Capítulo 4

Estudios teóricos preliminares.

El mecanismo de la reacción de BV ha sido ampliamente estudiado desde el punto de vista experimental. Sin embargo, como se mencionó en el capítulo de antecedentes, existe un número reducido de trabajos computacionales. Por esta razón, iniciamos el estudio teórico de esta reacción proponiendo un modelo para el paso de transposición en la oxidación de acetona con ácido perfórmico.³⁵ Posteriormente, se abordó el problema de analizar el efecto del sustituyente en la reactividad de algunos alquil y aril perácidos al oxidar acetona.³⁶ En este capítulo se describen los estudios teóricos mencionados, los cuales integran la base del presente estudio. Por consiguiente, algunas conclusiones generales presentadas en el capítulo 7 se derivan del análisis realizado en estos trabajos.

4.1 Estudio teórico del paso de migración de la reacción de acetona con ácido perfórmico.

En este capítulo se presentan los resultados del estudio teórico realizado en el paso de migración del grupo metilo de la reacción Baeyer-Villiger entre ácido perfórmico y acetona. Particularmente, se describe el proceso mediante el cual un grupo metilo ataca a uno de los oxígenos del enlace peróxido y no al oxígeno proveniente del carbonilo de la cetona (ver Figura 21). La representación de las reacciones químicas mediante el uso de coordenadas internas y energía conduce al esclarecimiento de la trayectoria de la reacción, pero el término coordenada de reacción no siempre es claro.⁹⁴⁻⁹⁶ Además, es difícil hacer una interpretación química del curso de la reacción únicamente en términos de la geometría.

Por lo tanto, en este trabajo se abordó el problema de establecer el grado de avance de la reacción representando los puntos estacionarios (reactivo, TS y producto) en términos de los

cambios en los órdenes de enlace, de acuerdo a la formulación de Mayer,⁹⁷ utilizando un diagrama modificado de More O`Ferrall-Jenks.⁹⁸⁻¹⁰¹ De esta manera se estudió la posible existencia de sincronía entre el paso de migración del metilo y otros procesos que involucran ruptura/formación de enlaces.

Los puntos estacionarios del paso de migración se calcularon usando el programa MONSTERGAUSS¹⁰² y las bases 4-21G,¹⁰³ 4-31G¹⁰⁴ y 6-31G**.¹⁰⁵ Los cálculos en un solo punto se realizaron a nivel 6-31G**/4-31G, MP2/6-31G**//4-31G, y MP2/6-31G** implementados en el paquete GAUSSIAN 92.¹⁰⁶ Los métodos semiempíricos utilizados fueron: MNDO,⁵¹ AM1⁵³ y PM3.⁵⁴

4.1.1. Resultados y discusión.

4.1.1.1. Geometrías y energías.

La Tabla 5 muestra los parámetros geométricos del intermediario de Criegee y en la Tabla 6 su distribución de carga, calculados con los métodos arriba señalados. Desde el punto de vista de la superficie del potencial electrostático (PES, por sus siglas en inglés) el intermediario de Criegee encontrado fue considerado como el reactivo en el paso de migración.

En la geometría de este intermediario es posible observar que el H₁₂ está listo para formar el puente con O₁₅ en el estado de transición, pero éste aún no se ha formado (Figura 21a).

De los dos grupos metilo, uno de ellos (C₄) muestra un camino más corto para alcanzar al oxígeno O₂. El otro metilo está bloqueado por el fragmento del perácido. Es interesante notar que estos grupos tendrán una inversión en la carga de Mulliken conforme la reacción ocurre (ver Tabla 6). Ellos pasarán de 0.06 para el grupo C₄ y 0.08 para el grupo C₃ en el

intermediario de Criegee a 0.25 y 0.14, respectivamente, en el TS (Figura 21b), empleando la base 6-31G**. Los métodos semiempíricos muestran la misma tendencia exceptuando a PM3. Otra observación interesante es que todos los métodos mantienen el mismo signo en la carga. El fragmento de ácido fórmico es casi neutro.

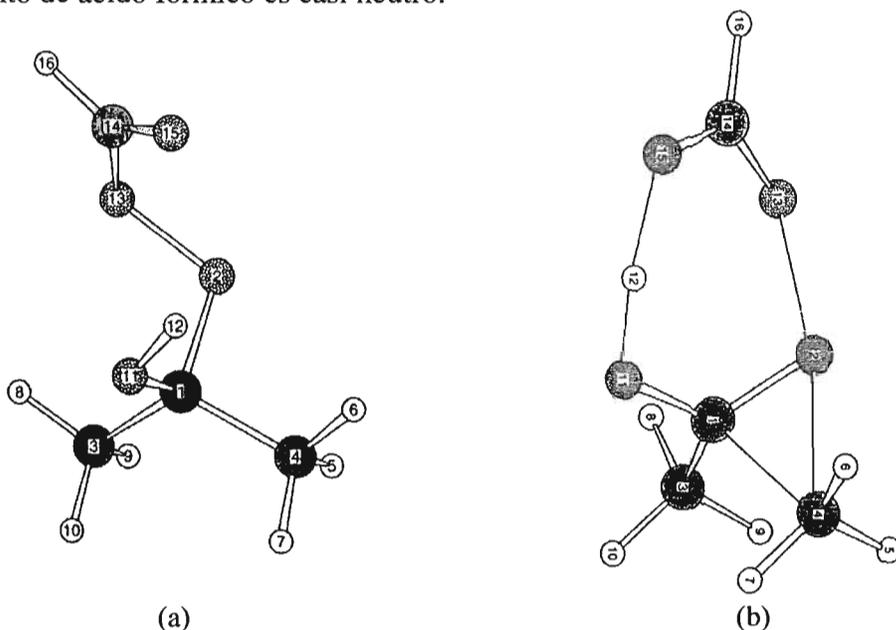


Figura 21. (a) Intermediario de Criegee. (b) Estructura del estado de transición del paso de migración de la reacción acetona con ácido perfórmico. Las líneas simples indican enlaces en proceso de ruptura/formación.

Siguiendo la trayectoria de la reacción, es posible llegar a la estructura identificada como el producto de la oxidación (Figura 22); el éster y el ácido fórmico.

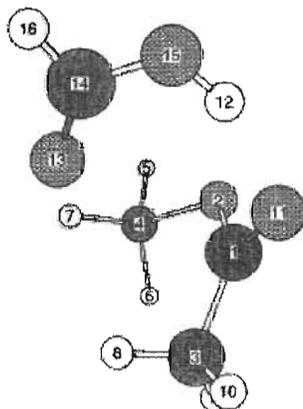


Figura 22. Producto de la reacción entre acetona y ácido perfórmico.

Tabla 5. Geometría del intermediario de Criegee.

	4-21G	4-31G	6-31G**	AM1	PM3
Intermediario de Criegee					
Energía total (ua)	-454.433 970	-454.818 099	-455.506 102	-69.903 303	-65.059 491
Distancia (Å)					
O ₂ -C ₁	1.4861	1.4699	1.4276	1.46	1.4122
C ₃ -C ₁	1.5153	1.5061	1.5165	1.5118	1.5338
C ₄ -C ₁	1.5264	1.5166	1.522	1.521	1.5437
O ₁₁ -C ₁	1.4124	1.399	1.3781	1.4036	1.4059
H ₁₂ -O ₁₁	0.9661	0.9553	0.9466	0.9693	0.9493
O ₁₃ -O ₂	1.4648	1.4221	1.3838	1.2905	1.5607
C ₁₄ -O ₁₃	1.3712	1.3538	1.3323	1.388	1.3415
O ₁₅ -C ₁₄	1.1955	1.1954	1.1771	1.2241	1.2068
Ángulo de Enlace (grad)					
C ₃ -C ₁ -O ₂	110.8	110.8	111.3	112.1	115.3
C ₄ -C ₁ -O ₂	101.4	101.7	102.3	104.7	103.9
O ₁₁ -C ₁ -O ₂	109.3	109.0	110.0	104.1	106
H ₁₂ -O ₁₁ -C ₁	111.0	113.7	109.7	107.9	108.5
O ₁₃ -O ₂ -C ₁	108.9	110.4	110.6	113.0	109.9
C ₁₄ -O ₁₃ -O ₂	111.0	112.9	112.4	115.4	112.0
O ₁₅ -C ₁₄ -O ₁₃	126.5	126.5	127.2	119.3	123.0
Ángulo Dihedro (grad)					
C ₄ -C ₁ -O ₂ -C ₃	122.2	122.4	121.3	123.2	121.4
O ₁₁ -C ₁ -O ₂ -C ₄	119.1	119.1	119.5	119.8	119.4
H ₁₂ -O ₁₁ -C ₁ -O ₂	-46.5	-52.5	-51.5	-60.9	-61.0
O ₁₃ -O ₂ -C ₁ -H ₁₁	-57.6	-57.7	-58.3	-57.5	-67.3
C ₁₄ -O ₁₃ -O ₂ -C ₁	97.8	99.8	101.9	97.3	119.4
O ₁₅ -C ₁₄ -O ₁₃ -O ₂	-8.7	-7.7	-4.9	-6.1	-3.8
Estado de Transición					
Energía total (ua)	-454.342 333	-454.731 291	-455.418 281	-69.817 456	-65.010 187
Distancia (Å)					
O ₂ -C ₁	1.3466	1.3155	1.2886	1.3131	1.3202
C ₃ -C ₁	1.5035	1.4904	1.5039	1.4929	1.5035
C ₄ -C ₁	1.8444	1.8452	1.7673	1.9242	1.9619
O ₁₁ -C ₁	1.3186	1.3252	1.3155	1.3563	1.3322
H ₁₂ -O ₁₁	1.0936	1.0158	0.9864	0.9857	0.9808
O ₁₃ -O ₂	1.9043	1.9445	1.8979	1.8559	1.7682
C ₁₄ -O ₁₃	1.2694	1.273	1.2579	1.2991	1.2887
O ₁₅ -C ₁₄	1.262	1.249	1.2231	1.2535	1.2396
Ángulo de Enlace (grad)					
C ₃ -C ₁ -O ₂	117.0	118.9	118.8	124.8	125
C ₄ -C ₁ -O ₂	74.1	75.7	76.8	73.3	66.6
O ₁₁ -C ₁ -O ₂	117.8	117.8	118.1	115.4	114.5
H ₁₂ -O ₁₁ -C ₁	111.0	113.0	108.6	110.2	110.6
O ₁₃ -O ₂ -C ₁	104.7	104.7	106.9	113.3	116
C ₁₄ -O ₁₃ -O ₂	109.9	109.6	109.4	107.1	112.9
O ₁₅ -C ₁₄ -O ₁₃	126.3	125.8	127.5	120.1	120.5
Ángulo Dihedro (grad)					
C ₄ -C ₁ -O ₂ -C ₃	104.5	105.6	106.1	102.7	98.2
O ₁₁ -C ₁ -O ₂ -C ₄	106.5	104.8	106.4	102.5	105.3
H ₁₂ -O ₁₁ -C ₁ -O ₂	21.9	19.9	16.6	2.0	10.0
O ₁₃ -O ₂ -C ₁ -H ₁₁	-69.4	-70.6	-71.4	-77.1	-73.5
C ₁₄ -O ₁₃ -O ₂ -C ₁	82.0	85.2	85.3	96.3	84.1
O ₁₅ -C ₁₄ -O ₁₃ -O ₂	-29.5	-29.5	-24.0	-16.1	-19.0

^(a) Otros parámetros importantes de la geometría 6-31G**: Ver texto. Distancias (Å): C₁-C₁₄ = 3.15, O₂-C₄ = 1.935, C₁₄-C₄ = 4.370, C₁₄-O₂ = 2.602, C₁-O₁₅ = 3.072, O₁₁-O₁₅ = 2.578, H₁₂-O₁₅ = 1.627. Ángulos dihedro (grad): O₂-C₁-C₁₄-O₁₃ = 58.0, O₁₁-C₁-C₁₄-O₁₅ = 23.7, C₄-C₁-C₁₄-O₁₃ = 93.4.

Los datos teóricos están de acuerdo con los experimentos de marcado isotópico en el ^{18}O del carbonilo de la cetona que muestra a este oxígeno en el carbonilo del éster o lactona al final de la reacción.

Tabla 6. Distribución de carga en reactivos, estado de transición y productos

	4-21G	4-31G	6-31G**	AM1	PM3	MNDO
Carga Atómica en el Reactivo						
C ₁	0.54	0.49	0.57	0.17	0.22	0.21
O ₂	-0.33	-0.34	-0.35	-0.16	-0.12	-0.19
Me ₃	0.10	0.14	0.08	0.08	0.03	0.08
Me ₄ Tr.	0.09	0.11	0.06	0.06	0.05	0.06
O ₁₁	-0.73	-0.74	-0.64	-0.34	-0.38	-0.33
H ₁₂	0.43	0.43	0.36	0.23	0.24	0.20
O ₁₃	-0.44	-0.43	-0.33	-0.14	-0.17	-0.17
C ₁₄	0.72	0.64	0.63	0.25	0.38	0.35
O ₁₅	-0.61	-0.55	-0.52	-0.32	-0.37	-0.32
H ₁₆	0.23	0.22	0.15	0.18	0.11	0.11
Transferencia de Carga						
<i>Fragmento ácido</i>	-0.10	-0.12	-0.07	-0.03	-0.05	-0.03
Carga Atómica en el Estado de Transición						
C ₁	0.71	0.59	0.63	0.24	0.36	0.23
O ₂	-0.25	-0.23	-0.25	-0.08	-0.08	-0.07
Me ₃	0.13	0.19	0.14	0.14	0.10	0.15
Me ₄ Tr.	0.23	0.29	0.25	0.25	0.12	0.18
O ₁₁	-0.79	-0.76	-0.64	-0.31	-0.32	-0.26
H ₁₂	0.52	0.52	0.45	0.30	0.30	0.24
O ₁₃	-0.68	-0.68	-0.63	-0.41	-0.44	-0.43
C ₁₄	0.71	0.64	0.63	0.27	0.42	0.36
O ₁₅	-0.76	-0.75	-0.69	-0.51	-0.54	-0.46
H ₁₆	0.19	0.17	0.09	0.11	0.07	0.05
Transferencia de Carga						
<i>Fragmento ácido</i>	-0.54	-0.62	-0.60	-0.54	-0.49	-0.48
Carga Atómica en el Producto						
C ₁	0.97	0.89	0.82	0.30	0.38	0.34
O ₂	-0.72	-0.74	-0.60	-0.27	-0.23	-0.32
Me ₃	0.06	0.09	0.02	0.09	0.08	0.09
Me ₄ Tr.	0.42	0.45	0.38	0.20	0.17	0.22
O ₁₁	-0.70	-0.66	-0.61	-0.32	-0.37	-0.33
H ₁₂	0.49	0.51	0.41	0.27	0.26	0.23
O ₁₃	-0.68	-0.62	-0.57	-0.38	-0.42	-0.38
C ₁₄	0.72	0.64	0.60	0.26	0.38	0.36
O ₁₅	-0.77	-0.75	-0.59	-0.32	-0.35	-0.31
H ₁₆	0.20	0.20	0.12	0.17	0.10	0.10
Transferencia de Carga						
<i>Fragmento ácido</i>	-0.04	-0.02	-0.03	0.00	-0.03	0.00

La Tabla 7 muestra las energías calculadas con las tres bases: 4-21G, 4-31G, y 6-31G** y tres cálculos en un solo punto: HF/6-31G**//4-31G, MP2/6-31G**//4-31G, y MP2/6-31G**. Puede observarse que las energías con 6-31G** y 6-31G**//4-31G son similares. Lo mismo puede observarse con MP2/6-31G** y MP2/6-31G**//4-31G, donde la diferencia es menor a 5 kcal/mol.

Tabla 7. Energía del intermediario de Criegee, estado de transición y productos del paso de migración (en Hartrees)

Base	Intermediario de Criegee	TS de la migración del grupo metilo	Producto
4-21G	-454.433 970 0.0	-454.342 333 57.5	-454.520 676 -54.4^(a) [-111.9] ^(b)
4-31G	-454.818 099 0.0	-454.731 291 54.5	-454.918 641 -63.1 [-117.6]
6-31G**	-455.506 102 0.0	-455.418 490 54.9	-455.618 679 -70.6 [-125.6]
6-31G**//4-31G	-455.500 20 0.0	-455.413 865 54.2	-455.613 877 -71.3 [-125.5}
MP2/6-31G**//4-31G	-456.788 111 0.0	-456.732 599 34.8	-456.882 856 -59.4 [-94.3]
MP2/6-31G**	-456.781 001 0.0	-456.733 117 30.0	-456.881 246 -62.9 [-92.9]
AM1	-69.903 303 0.0	-69.817 456 53.9	-70.015 584 -70.4 [-124.3]
PM3	-65.059 491 0.0	-65.010 187 31.0	-65.163 972 -65.6 [-96.5]
MNDO	-70.254 945 0.0	-70.111 315 90.1	-70.360 664 -66.3 [-156.5]

^(a) Las energías relativas con respecto al intermediario de Criegee están dadas en kcal/mol y representadas en negritas. ^(b) Las energías relativas con respecto al estado de transición (en kcal/mol) se encuentran entre corchetes.

La diferencia de energía de correlación entre el TS y el reactivo (en este caso, el intermediario de Criegee) es de aproximadamente 25 kcal/mol menor que la observada con el método Hartree-Fock. La comparación entre las energías a nivel HF/6-31G**//4-31G muestra

una barrera de 54.2 kcal/mol con respecto al reactivo y 125 kcal/mol con respecto al producto; la barrera migratoria obtenida a nivel 4-21G es 57.5, con 4-31G es 54.5, y con 6-31G** es 54.9 kcal/mol. La gran corrección de energía resulta cuando se toma en cuenta el término de correlación por perturbación MP2.

Los valores de energía relativa presentan una dispersión significativa entre los cálculos. Por lo tanto, se concluye que deberían emplearse métodos de mayor nivel, tales como CSSD(T) o CASSCF; sin embargo, se puede afirmar que la reacción es exotérmica. Esto se concluye de las diferencias de energía observadas entre los reactivos iniciales (acetona + ácido per fórmico) y de los productos (éster + ácido fórmico). Utilizando las bases 4-21G, 4-31G, y 6-31G** a nivel HF, se obtienen 76.2, 79.2, y 95.1 kcal/mol respectivamente. Considerando la teoría de la perturbación MP2/6-31G** se obtiene en este caso una diferencia de 110.5 kcal/mol.

4.1.1.2. Coordenadas elípticas.

Las coordenadas elípticas pueden ayudar a describir el movimiento de un determinado componente del sistema que está intercambiándose entre un donador y una aceptor.^{107,108} En este trabajo se utilizaron estas coordenadas para representar los circuitos reactivos (procesos de ruptura/formación de enlace) en la estructura del estado de transición, donde los focos del circuito principal son C₁ y O₂; C₄ podría ser el elemento interactuando entre estos dos centros (Figura 21). Se encontró que la suma de las distancias C₁-C₄ + C₄-O₂ tiende a ser constante, siendo 3.7 Å en el intermediario de Criegee, 3.9 Å en la estructura del estado de transición y 3.8 Å en el producto, dando un promedio de 3.8 Å, con diferencias menores a 3% (ver Tabla 5). El átomo C₁ presente en el fragmento éster y el C₁₄ en el ácido fórmico se desempeñan como donador y aceptor del flujo electrónico. Estos átomos pueden considerarse como los

focos de una elipsoide en el TS. Expresando las coordenadas de los átomos que forman el circuito secundario en términos de distancias a estos carbonos, es posible observar que hay dos grupos de átomos cuyas sumas de distancias a estos tienen pequeñas variaciones. Las sumas de las distancias $O_2-C_1 + O_2-C_{14}$ y $O_{13}-C_1 + O_{13}-C_{14}$ son 3.89 y 3.84 Å, respectivamente, con una diferencia menor a 0.6%. La adición de las distancias $O_{11}-C_1 + O_{11}-C_{14}$, $H_{12}-C_1 + H_{12}-C_{14}$, y $O_{15}-C_1 + O_{15}-C_{14}$ dan un promedio de 4.32 Å y una diferencia menor a 3%. Esto implica que los átomos en ambos circuitos caen en superficies elipsoidales.

Es interesante notar que en la estructura del estado de transición, el protón que enlaza a O_{11} con O_{15} se encuentra cercano a la elipse generada por los dos centros principales de la reacción (C_1 y C_{14}), en un compromiso con la trayectoria esperada entre sus focos, aceptor y donador (O_{11} y O_{15}). Esto puntualiza la importancia de los otros átomos en la reacción.

4.1.1.3 Diagramas de More O’Ferrall-Jencks.

Como se mencionó anteriormente, el problema de establecer el grado de avance de la reacción puede ser estudiado en términos de la evolución de los órdenes de enlace, calculados mediante el método de Mayer,⁹⁷ utilizando diagramas de More O’Ferrall-Jencks modificados.

En esta reacción se consideraron tres movimientos: (a) la migración de metilo, (b) la ruptura del enlace O-O, y (c) la transferencia del protón del fragmento cetona al de perácido, obteniéndose dos diagramas (ver Tabla 8 y Figuras 23 y 24) al contrastar los tres movimientos atómicos:

Movimiento Atómico	Correlación xy (enlaces en formación – enlaces en ruptura)	Gráfica
a vs b	$x = n(C_4O_2) - n(C_1C_4)$ $y = n(C_4O_2) - n(O_2O_{13})$	Figura 19
a vs c	$x = n(C_4O_2) - n(C_1C_4)$ $y = n(O_{15}H_{12}) - n(O_{11}H_{12})$	Figura 20

Tabla 8. Evolución del orden de enlace para los procesos: migración del grupo metilo, ruptura O-O y transferencia de H.

	Me			O			H		
	Δ de C ₄ O ₂ -C ₁ C ₄			Δ de C ₄ O ₂ -O ₂ O ₁₃			Δ de H ₁₂ O ₁₅ -H ₁₂ O ₁₁		
	R	TS	P	R	TS	P	R	TS	P
4-21G	-0.902	-0.125	0.734	-0.865	-0.085	0.743	-0.715	-0.170	0.524
4-31G	-0.930	-0.179	0.669	-0.834	0.068	0.675	-0.732	-0.371	0.568
6-31G**	-0.993	-0.243	0.792	-0.909	0.011	0.792	-0.831	-0.553	0.708
AM1	-0.941	-0.188	0.955	-0.974	-0.107	0.961	-0.914	-0.829	0.879
PM3	-0.920	-0.104	0.969	-0.890	-0.082	0.974	-0.845	-0.711	0.817
MNDO	-0.926	0.023	0.935	-0.914	0.041	0.946	-0.940	-0.916	0.922
Prom	-0.935	-0.136	0.842	-0.898	-0.026	0.848	-0.829	-0.592	0.736

Tabla 9. Pendientes y diferencias de ángulos de las líneas rectas TS-R y P-TS

	O/Me TS-R	O/Me P-TS	$\Delta\Phi$	H/Me TS-R	H/Me P-TS	$\Delta\Phi$
	$m(\text{TS-R})$	$m(\text{P-TS})$		$m(\text{TS-R})$	$m(\text{P-TS})$	
4-21G	1.003	0.964	1.1	0.701	0.808	-3.9
4-31G	1.201	0.716	14.6	0.481	1.107	-22.2
6-31G**	1.227	0.754	13.8	0.371	1.218	-30.0
AM1	1.151	0.934	6.0	0.113	1.494	-49.7
PM3	0.990	0.984	0.2	0.164	1.424	-45.6
MNDO	1.006	0.992	0.4	0.025	2.015	-62.2
prom	1.09	0.89	5.1	0.31	1.34	-35.6

Una línea recta entre el reactivo, el TS y el producto significa que existe una sincronía total entre la migración del metilo y el otro proceso de ruptura/formación de enlace. Por otro lado, si la sincronía no es total, deberán observarse dos rectas formando un ángulo cuyo valor dependerá del grado ausencia de sincronía entre los dos procesos (Tabla 9). Para el sistema estudiado, se observó que para los distintos métodos de cálculo empleados, la distribución de los datos muestra una ligera dispersión alrededor de la línea recta al comparar la migración del metilo vs la ruptura del enlace O-O (ver Figura 23). En contraste, la transferencia del protón toma lugar después de que los otros eventos han ocurrido, esto puede concluirse al considerar los ángulos definidos en la Figura 24.

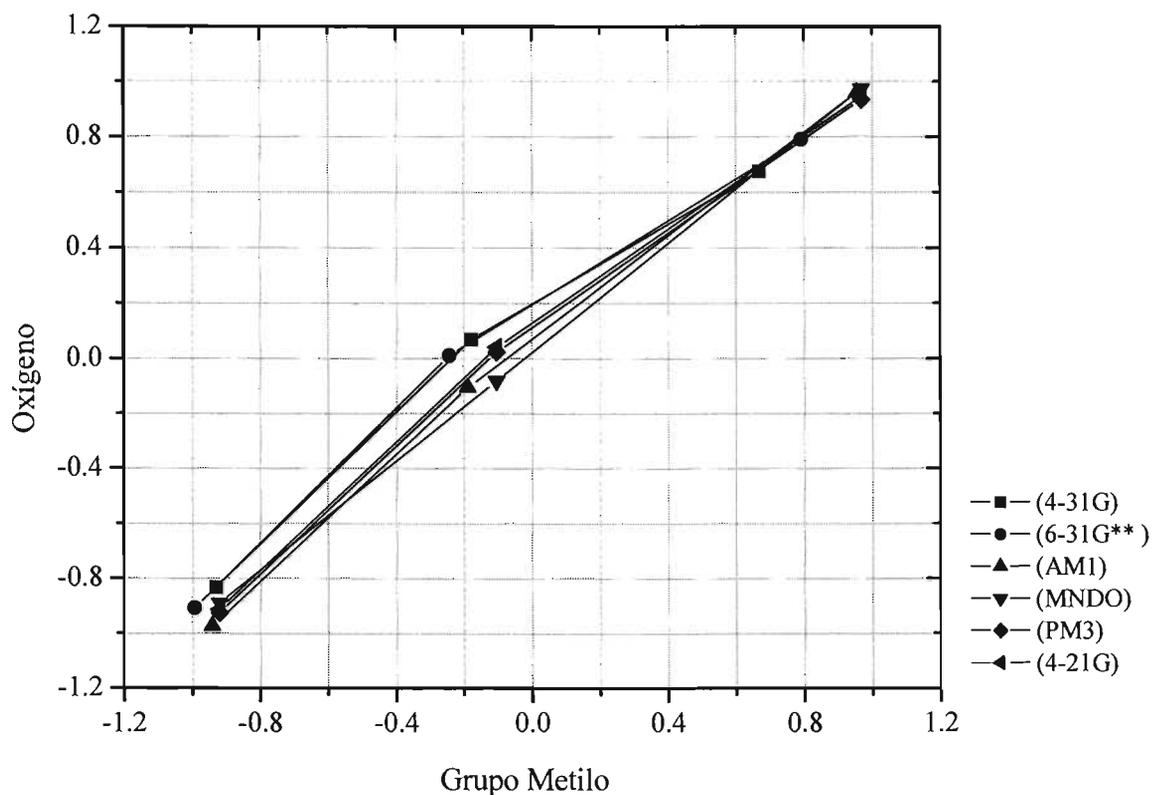


Figura 23. Evolución del orden de enlace en la migración del grupo metilo vs ruptura de O_2-O_{13} .

Utilizando la base 4-21G, la transferencia de protón muestra un comportamiento anómalo; esto pudo ser originado por el pequeño tamaño de esta base.

También es posible expresar el grado de avance de la reacción observando las diferencias promedio en los órdenes de enlace, los cuáles se encuentran en el renglón 7 de la Tabla 8. Teóricamente, si el promedio en el TS es cercano a cero, se puede inferir que el átomo está unido a su donador y a su receptor con aproximadamente el mismo orden. Si el valor promedio es negativo, implica que éste se encuentra más asociado al donador que al receptor. Correspondientemente, si este promedio fuera positivo, lo opuesto es cierto. Al igual que las gráficas, las diferencias promedio de los órdenes de enlace muestran que mientras el protón H_{12} aún se encuentra asociado a su donador, O_{11} , en el TS, el grupo metilo ya ha avanzado hacia el átomo O_2 .

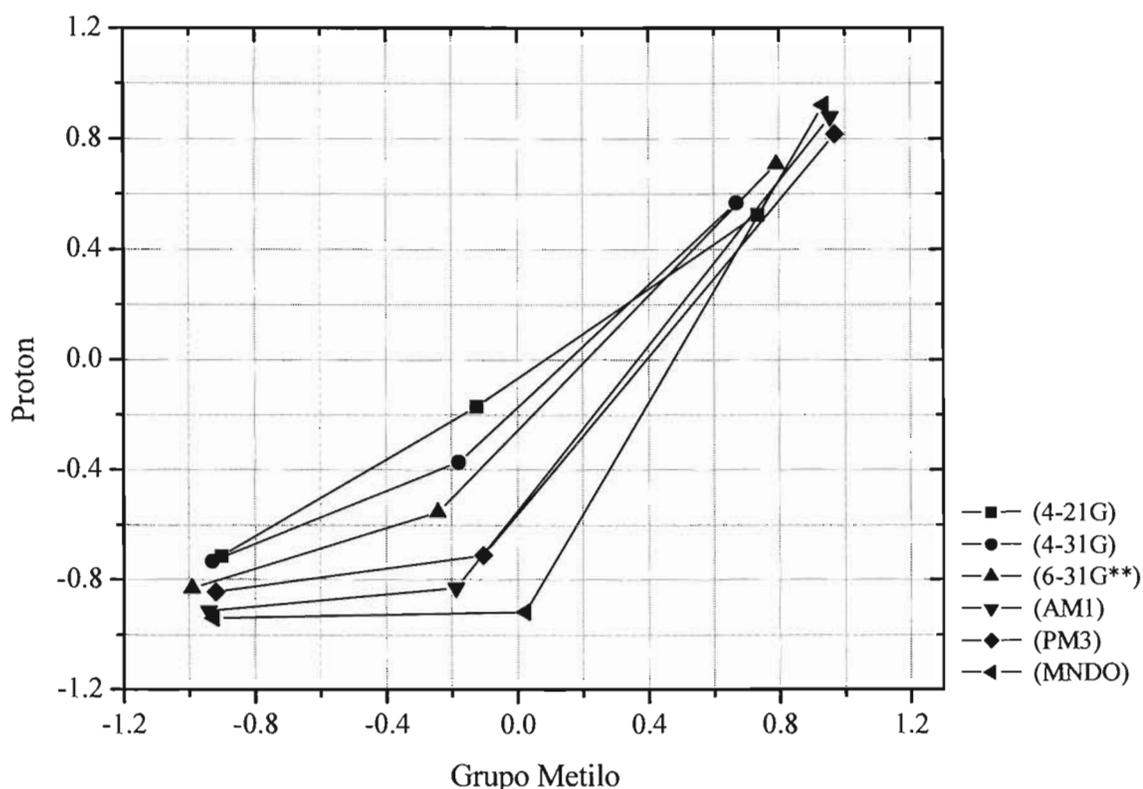


Figura 24. Evolución del orden de enlace en la migración del grupo metilo vs la transferencia del protón.

4.1.2. Conclusiones.

Se realizó un estudio teórico del paso de migración de la reacción Baeyer-Villiger de acetona con ácido per fórmico, comparándose los resultados obtenidos usando métodos *ab initio* y semiempíricos. Se encontró que los métodos semiempíricos PM3 y AM1 son capaces de explicar la transposición de BV y que los cálculos HF/6-31G** están de acuerdo con los obtenidos por otros autores. Los resultados indicaron la presencia de dos procesos de ruptura/formación de enlace: uno principal, donde el enlace O-O se rompe en cercana sincronía con la migración del grupo metilo, y otro secundario, donde el protón es transferido. Mediante la utilización de coordenadas elípticas se observó que los átomos que forman parte de estos procesos están localizados en superficies elipsoidales donde los centros reactivos son los focos.

4.2. Estudio teórico del paso de migración de la reacción de acetona con perácidos alifáticos y aromáticos.

En esta sección se presentan los resultados del cálculo del intermediario de Criegee y estado de transición del paso de migración correspondiente a la reacción de acetona con los ácidos: peracético, trifloroperacético, perbenzoico *p*-clorobenzoico, *m*-cloroperbenzoico y *p*-nitroperbenzoico.

El estudio se realizó empleando los métodos semiempíricos AM1⁵³ y PM3.⁵⁴ Las estructuras características se calcularon usando el paquete Spartan 4.0.2.¹⁰⁹ La carga fue calculada utilizando el procedimiento de Mulliken¹¹⁰ y los órdenes de enlace, siguiendo la formulación de Mayer.⁹⁷

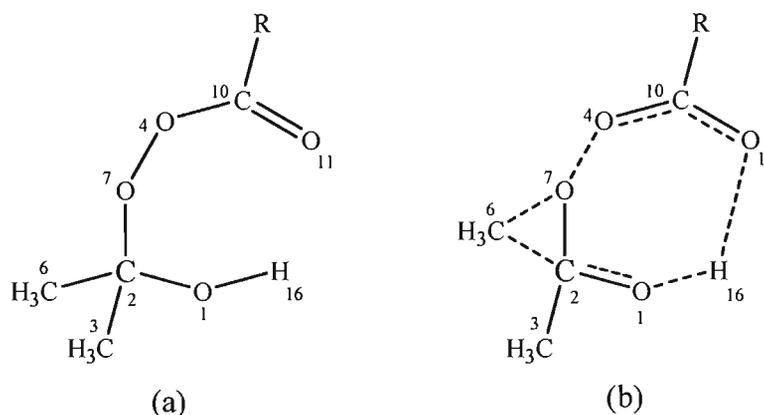


Figura 25. (a) Intermediario de Criegee. (b) Estado de transición del paso de migración. Las líneas punteadas representan enlaces en proceso de ruptura/formación.

4.2.1 Resultados y discusión.

Las geometrías obtenidas con los métodos semiempíricos AM1 y PM3 reproducen las mismas tendencias. Por lo tanto, únicamente se discutirán los datos obtenidos con PM3, a menos que se indique lo contrario.

En la Figura 25a y Tablas 10 y 11 se presentan los principales parámetros geométricos y órdenes de enlace del intermediario de Criegee, el cual se consideró como una especie neutra

donde el protón sobre el oxígeno del carbonilo del fragmento cetona se ha transferido del perácido.³⁵

Como se mencionó anteriormente,³⁵ la topología del TS no es dependiente del método de cálculo empleado. La Figura 25b muestra que esta estructura tiene casi la misma simetría que el intermediario de Criegee. El grupo metilo (C_6) está migrando del carbono de la molécula de acetona al oxígeno O_7 del perácido, causando una ruptura del enlace de este átomo con su vecino el oxígeno O_4 , y por lo tanto, liberando el ácido correspondiente. Las Tablas 10 y 12 muestran que hay sincronización entre los tres enlaces reactivos C_2-C_6 , C_6-O_7 y O_7-O_4 del correspondiente ácido (ver Figura 25b). La existencia de orden de enlace entre el protón H_{16} y los átomos O_1 y O_{11} claramente se detectó con los métodos semiempíricos. Esto corresponde a un puente de hidrógeno que estabiliza al TS. En fase gaseosa, un nuevo circuito reactivo aparece cuando esta estructura se ha formado. Su creación probablemente se inició por la transferencia del protón.

Deberá notarse que la estructura del estado de transición tiene, en este caso, una clara similitud con el intermediario de Criegee y el producto. Los perácidos sustituidos corresponden a uno de los circuitos reactivos. Se espera que el puente de hidrógeno en el TS pueda desempeñar un papel catalítico en la reacción.

Es posible observar en la Tabla 12 que los órdenes de enlace C_6-O_7 y O_7-O_4 de la estructura del estado de transición son prácticamente los mismos.³⁵ El primero corresponde a un enlace en formación cuyo orden es de 0.35, mientras que el segundo se encuentra en proceso de ruptura y tiene un valor de 0.42. Es importante señalar que cuando se utiliza ácido per fórmico en vez de perácidos sustituidos, se obtienen valores de 0.35 y 0.43 respectivamente, empleando el mismo método de cálculo. Esto demuestra cierta sincronía en esta parte del mecanismo.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 10. Parámetros geométricos de las estructuras optimizadas de los intermediarios de Criegee y estados de transición calculados con el método PM3.

	R					
	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CF ₃
Intermediario de Criegee						
Distancia (Å)						
C ₂ -C ₆	1.5440	1.5442	1.5441	1.5441	1.5437	1.5437
C ₆ -O ₇	2.3282	2.3280	2.3278	2.3278	2.328	2.3242
C ₂ -C ₃	1.5336	1.5336	1.5335	1.5335	1.5335	1.5332
C ₂ -O ₁	1.4052	1.4052	1.4050	1.4051	1.4047	1.403
C ₂ -O ₇	1.4143	1.4142	1.4143	1.4142	1.4143	1.4143
O ₁ -H ₁₆	0.9496	0.9497	0.9496	0.9496	0.9493	0.9491
O ₁₁ -H ₁₆	2.8948	2.8670	2.8893	2.8991	3.0768	3.2923
O ₇ -O ₄	1.5537	1.5549	1.5551	1.5553	1.557	1.5637
C ₁₀ -O ₄	1.3592	1.3589	1.3587	1.3584	1.3564	1.3451
C ₁₀ -O ₁₁	1.2135	1.2132	1.2131	1.2129	1.2113	1.2045
C ₁₀ -C ₅	1.5060	1.4913	1.4917	1.4926	1.4965	1.5821
Ángulos de enlace (grad)						
O ₄ -O ₇ -C ₂	109.99	110.07	110.04	110.04	109.79	109.73
C ₁₀ -O ₄ -O ₇	110.50	110.34	110.29	110.30	110.20	109.68
Ángulo Dihedro (grad)						
C ₁₀ -O ₄ -O ₇ -C ₂	-118.35	-118.45	-118.73	-118.85	-120.86	-124.86
C ₆ -C ₂ -O ₇ -O ₄	-173.66	-173.17	-173.19	-172.90	-172.77	-171.03
O ₁₁ -C ₁₀ -O ₄ -O ₇	6.36	8.64	8.46	8.34	4.58	4.70
O ₄ -C ₁₀ -C ₅ -Y ₁₈	179.37	-124.25	-125.54	-122.81	-90.47	61.74
Estado de Transición						
Distancia (Å)						
C ₂ -C ₆	1.9514	1.9478	1.9437	1.9432	1.9295	1.9021
C ₆ -O ₇	1.8530	1.8548	1.8568	1.8569	1.8632	1.8729
C ₂ -C ₃	1.5035	1.5037	1.5037	1.5037	1.5043	1.5054
C ₂ -O ₁	1.3329	1.3334	1.3343	1.3345	1.3368	1.3417
C ₂ -O ₇	1.3223	1.3223	1.3222	1.3221	1.3222	1.3228
O ₁ -H ₁₆	0.9805	0.9799	0.9795	0.9794	0.9779	0.9752
O ₁₁ -H ₁₆	1.7210	1.7231	1.7257	1.7261	1.734	1.7523
O ₇ -O ₄	1.7694	1.7699	1.7699	1.7699	1.7706	1.7724
C ₁₀ -O ₄	1.2987	1.2992	1.2999	1.2985	1.2971	1.2866
C ₁₀ -O ₁₁	1.2456	1.2463	1.2457	1.2455	1.2436	1.2332
C ₁₀ -C ₅	1.5096	1.4964	1.4970	1.4976	1.5009	1.5807
C ₂ -C ₁₀	3.2753	3.2774	3.2780	3.2774	3.2753	3.2496
Ángulos de enlace (grad)						
O ₄ -O ₇ -C ₂	115.70	115.56	115.61	115.65	115.96	116.79
C ₁₀ -O ₄ -O ₇	112.64	112.50	112.39	112.42	112.21	111.45
Ángulos Dihedro (grad)						
C ₁₀ -O ₄ -O ₇ -C ₂	-85.80	-86.51	-86.77	-86.57	-86.14	-83.33
C ₆ -C ₂ -O ₇ -O ₄	178.83	178.75	178.87	178.95	178.89	178.99
O ₁₁ -C ₁₀ -O ₄ -O ₇	20.88	21.31	21.59	21.52	21.02	18.73
O ₄ -C ₁₀ -C ₅ -Y ₁₈	78.58	25.78	-153.40	-150.08	-141.79	-179.85

Tabla 11. Orden de enlace y carga atómica de los intermediarios de Criegee calculados con el método PM3.

	R					
	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CF ₃
Intermediario de Criegee						
Enlace						
C ₂ -C ₆	0.9464	0.9462	0.9462	0.9462	0.9468	0.9451
C ₆ -O ₇	0.0174	0.0174	0.0175	0.0176	0.0179	0.0196
C ₂ -C ₃	0.9644	0.9645	0.9645	0.9645	0.9644	0.9641
C ₂ -O ₁	0.9867	0.9868	0.9871	0.9870	0.9872	0.9909
C ₂ -O ₇	0.9628	0.9625	0.9618	0.9620	0.9602	0.9552
O ₁ -H ₁₆	0.9313	0.9312	0.9315	0.9316	0.9328	0.9338
O ₁₁ -H ₁₆	0.0008	0.0009	0.0080	0.0008	0.0004	0.0002
O ₇ -O ₄	0.9347	0.9340	0.9338	0.9336	0.9315	0.9231
C ₁₀ -O ₄	1.0337	1.0363	1.0375	1.0384	1.0440	1.0711
C ₁₀ -O ₁₁	1.8387	1.8385	1.8395	1.8414	1.8545	1.8906
C ₁₀ -C ₅	0.9382	0.9267	0.9266	0.9241	0.9127	0.8304
Átomo						
O ₁	-0.330	-0.329	-0.328	-0.329	-0.328	-0.321
C ₂	0.221	0.222	0.222	0.222	0.220	0.218
C ₃	-0.127	-0.127	-0.128	-0.128	-0.127	-0.128
O ₄	-0.152	-0.142	-0.142	-0.141	-0.141	-0.127
C ₅	-0.122	-0.127	-0.130	-0.114	-0.063	0.338
C ₆	-0.150	-0.149	-0.149	-0.149	-0.149	-0.149
O ₇	-0.126	-0.131	-0.129	-0.129	-0.123	-0.110
C ₁₀	0.364	0.417	0.416	0.416	0.407	0.335
O ₁₁	-0.359	-0.354	-0.351	-0.350	-0.335	-0.284
H ₁₆	0.210	0.210	0.210	0.210	0.208	0.206
Fragmento						
R-COO	-0.057	0.053	-0.056	-0.056	-0.068	-0.097
Migr CH ₃	0.033	0.032	0.033	0.033	0.038	0.044

El análisis de carga (Tabla 12) muestra una polarización entre el fragmento ácido (R-COO-) y el resto del sistema. Este fragmento tiene una carga de aproximadamente -0.5 , dejando al fragmento éster, donde ocurre la migración de metilo, con una carga de $+0.5$. El momento dipolo resultante en el TS se encontró entre 4 y 10 Debyes. Fue posible establecer que el valor de este dipolo es casi el doble que el observado en el intermediario de Criegee.

Como se puede apreciar en la Figura 26, existe una correlación entre la carga (q) del fragmento ácido y la barrera de energía ($\Delta E = 110.68 + 163.29q$, $r = -0.995$). Esto implica que la disminución de la barrera de energía es directamente proporcional a la cantidad de carga local.

Tabla 12. Orden de enlace y carga atómica de los estados de transición calculados con el método PM3.

	R					
	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CF ₃
Estado de Transición						
Enlace						
C ₂ -C ₆	0.4588	0.4616	0.4652	0.4657	0.4768	0.4991
C ₆ -O ₇	0.3528	0.3516	0.3498	0.3496	0.3445	0.3347
C ₂ -C ₃	0.9577	0.9577	0.9578	0.9578	0.9577	0.9573
C ₂ -O ₁	1.1689	1.1669	1.1638	1.1629	1.1544	1.1373
C ₂ -O ₇	1.1304	1.1308	1.1314	1.1316	1.1325	1.1340
O ₁ -H ₁₆	0.7923	0.7949	0.7970	0.7974	0.8043	0.8171
O ₁₁ -H ₁₆	0.0805	0.0786	0.0773	0.0770	0.0724	0.0635
O ₇ -O ₄	0.4250	0.4246	0.4245	0.4242	0.4225	0.4177
C ₁₀ -O ₄	1.2676	1.2679	1.2685	1.2703	1.2758	1.3077
C ₁₀ -O ₁₁	1.5809	1.5765	1.5798	1.5809	1.5926	1.6384
C ₁₀ -C ₅	0.9417	0.9350	0.9334	0.9309	0.9217	0.8326
Átomo						
O ₁	-0.322	-0.321	-0.321	-0.322	-0.320	-0.318
C ₂	0.361	0.360	0.359	0.358	0.352	0.339
C ₃	-0.129	-0.129	-0.129	-0.129	-0.128	-0.127
O ₄	-0.437	-0.431	-0.430	-0.429	-0.423	-0.391
C ₅	-0.124	-0.121	-0.122	-0.107	-0.054	0.320
C ₆	-0.117	-0.116	-0.115	-0.114	-0.108	-0.100
O ₇	-0.074	-0.074	-0.073	-0.073	-0.071	-0.066
C ₁₀	0.423	0.472	0.471	0.470	0.462	0.402
O ₁₁	-0.533	-0.530	-0.527	-0.526	-0.514	-0.467
H ₁₆	0.306	0.305	0.305	0.304	0.301	0.296
Fragmento						
R-COO	-0.495	-0.499	-0.501	-0.502	-0.511	-0.527
Migr CH ₃	0.123	0.126	0.130	0.131	0.143	0.164

Siguiendo la coordenada de reacción, es posible obtener la estructura identificada como el producto de la reacción; el éster y el ácido correspondiente. Los experimentos con isótopo ¹⁸O en el grupo carbonilo⁷ muestran que el oxígeno está presente en el carbonilo del éster o de la cetona al final de la reacción, de acuerdo con los resultados teóricos (no mostrados).

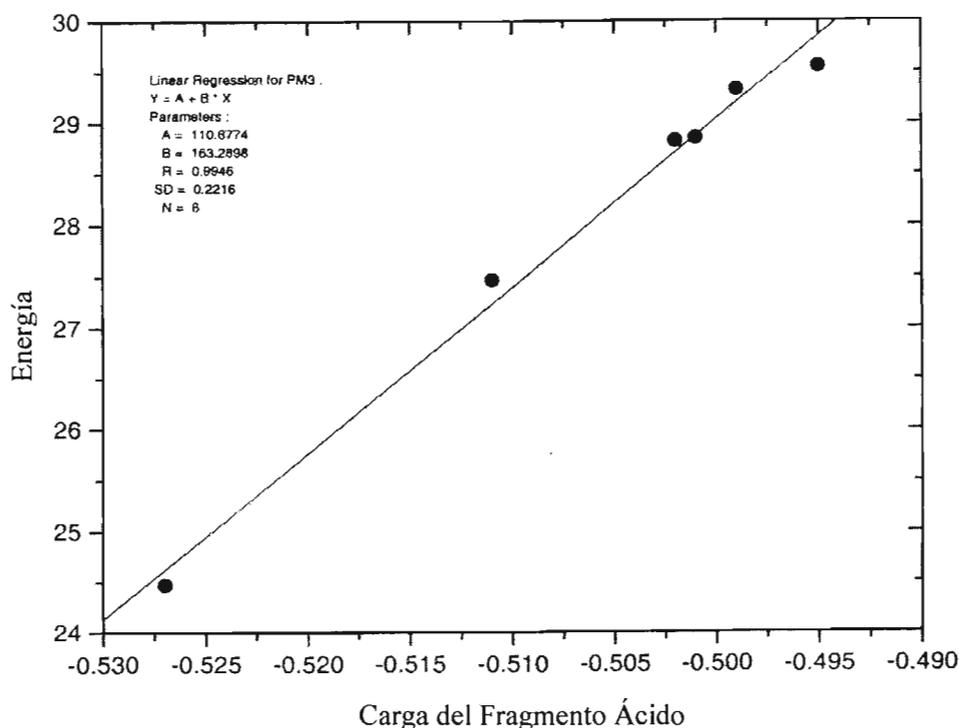


Figura 26. Relación entre la energía relativa de la migración y la carga presente en el fragmento ácido.

4.2.1.1. Coordenadas elípticas.

Las coordenadas elípticas en un plano están definidas de la siguiente manera

$$\xi = (R_i + R_j)/R_o$$

$$\chi = (R_i - R_j)/R_o$$

En el caso de la reacción de BV, tres pares de coordenadas corresponden a cada migración (C_6 , O_4 y H_{16}), generan una superficie tridimensional con tres diferentes curvas elípticas³⁵ (ver Figura 27).

La χ ha sido llamada la coordenada antisimétrica, utilizándose en varios trabajos para analizar el grado de avance de las reacciones químicas.^{35,98} La misma coordenada también se ha utilizado en la búsqueda de estructuras del estado de transición.¹⁰⁷ Recientemente se ha mostrado la importancia de la coordenada ξ .^{35,108}

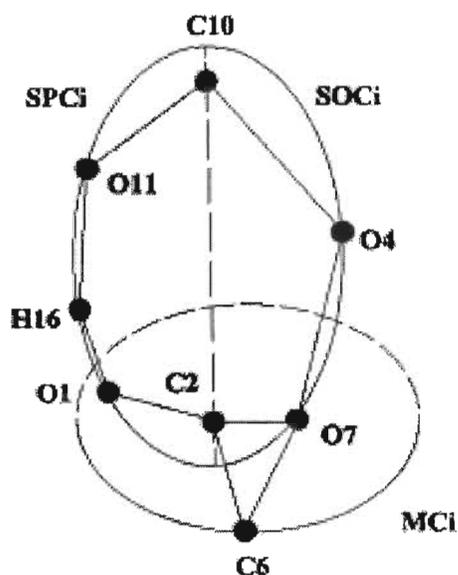


Figura 27. Circuitos elípticos: circuito secundario del protón (SPCi), circuito secundario del oxígeno (SOCi) y circuito principal (MCi).

En el presente trabajo se utilizaron estas coordenadas para representar los circuitos reactivos en la estructura del estado de transición donde los focos del circuito principal (circuito de migración) son C_2 y O_7 ; C_6 podría ser el elemento que interactúa entre estos dos centros. Se encontró que la suma de las distancias $C_2-C_6 + C_6-O_7$ tiende a ser constante; siendo de 3.9 Å en el intermediario de Criegee, 3.8 Å en el TS y 3.8 Å en el producto, dando un valor promedio de 3.8 Å con diferencias numéricas menores al 3%.

En el TS, fue posible observar la existencia de una superficie elipsoidal encontrándose tres medias elipses con tres focos (C_2 , O_7 y C_{10}), la primera ($O_1-H_{16}-O_{11}$) comparte los mismos focos, C_2 y C_{10} , con la media elipse, O_7-O_4 , y el circuito principal con el grupo metilo (C_6) comparte únicamente el foco C_2 , teniendo como segundo foco, el átomo O_7 .

Se nombró a la elipse O_7-O_4 como el circuito secundario de oxígeno (SOCi), la elipse $O_1-H_{16}-O_{11}$ como el circuito secundario del protón (SPCi) y la elipse con el metilo (C_6) como el circuito principal (MCi).

La suma de distancia a los focos del circuito SOCi es $3.9 \pm 0.1 \text{ \AA}$; el circuito SPCi tiene $4.5 \pm 0.1 \text{ \AA}$ y la del circuito MCI es $3.9 \pm 0.1 \text{ \AA}$. Considerando los diferentes sustituyentes y ambos métodos de cálculo (PM3 y AM1), la diferencia general es menor al 5%.

En los productos finales, es posible ver una simetría general. Dado que ambos tienen un átomo de carbono central con dos oxígenos, uno formando un enlace simple y el otro un enlace doble. Las dos estructuras centrales en los ácidos y en los ésteres parecen haber desempeñado papeles similares en la reacción. El C₂ en el éster y el C₁₀ en el ácido correspondiente funcionan como donador y aceptor respectivamente en el flujo electrónico.

El análisis de las coordenadas elípticas se realizó en el MCI. Se correlacionaron los cambios en las coordenadas ξ y χ con el cambio en la energía de activación del paso de migración. Se encontró una excelente correlación con respecto a la coordenada ξ ($\Delta E = -597.07 + 217.78\xi$, $r = 0.999$) y con respecto a la coordenada antisimétrica χ ($\Delta E = 22.39 + 98.19\chi$, $r = 0.998$). La barrera energética es más alta si la elipse es menos excéntrica (e), su factor de correlación es 0.998 ($\Delta E = 650.77 \pm 1787.49e$). Esta energía también es proporcional al grado de avance de la reacción, dado por el valor más pequeño de χ , lo cual significa que la barrera de energía es menor si la estructura del TS está más avanzada, como se esperaba de acuerdo al postulado de Hammond.⁹⁰

4.2.1.2. Efecto del Sustituyente Sobre la Reactividad.

Las constantes de rapidez relativa (k_{rel}) se calcularon utilizando la siguiente fórmula:¹¹¹

$$k_{rel} = \exp[-(\Delta\Delta H_{rel}/RT)]$$

Estas constantes se calcularon para la reacción de los diferentes ácidos perbenzoicos, el término $\Delta\Delta H_{rel}$ se estimó considerando la diferencia entre la energía relativa del paso de migración de los perácidos: $X-C_6H_4CO_3H$ ($X = p\text{-Cl}$, $m\text{-Cl}$, y $p\text{-NO}_2$) y la del ácido perbenzoico. Las constantes de rapidez relativa calculadas se correlacionaron con la constante electrónica del sustituyente de Hammett σ ,¹¹² Tabla 13. Los resultados obtenidos con los métodos PM3 y AM1 presentaron una buena correlación, (por ejemplo: $r = 0.973$, $k_{rel} = -0.09 + 1.73\sigma$, para PM3, ver Figura 28).

Es importante señalar que la hipótesis central indica que el paso limitante de la reacción es la migración del grupo metilo, por lo tanto, se definió a la barrera migratoria como la diferencia de energías entre el intermediario de Criegee y la del estado de transición. La buena correlación observada apoya la suposición de que el segundo paso de la reacción, la migración del grupo metilo, es el RLS. Adicionalmente, es interesante notar que los datos experimentales para la reacción de benzaldehído, ácidos perbenzoicos en solución,²⁸ presentan la misma tendencia general que aquella descrita aquí.

Tabla 13. Energías y barreras de energía de la migración del grupo metilo (kcal mol^{-1}), en la reacción entre acetona y varios alquil y aril perácidos.

R	Intermediario de Criegee		TS Migración de metilo		Barrera de Energía		Sigma
	PM3	AM1	PM3	AM1	PM3	AM1	
CH ₃	-131.78	-127.86	-102.23	-73.59	29.55	54.27	-
C ₆ H ₅	-95.94	-92.35	-66.62	-39.16	29.32	53.19	0.00
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	-102.34	-98.97	-73.49	-46.65	28.85	53.32	0.23
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	-102.14	-98.61	-73.32	-46.43	28.82	52.18	0.37
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	-103.03	-86.34	-75.76	-36.39	27.47	49.95	0.78
CF ₃	-274.77	-267.15	-250.30	-222.83	24.47	44.32	-

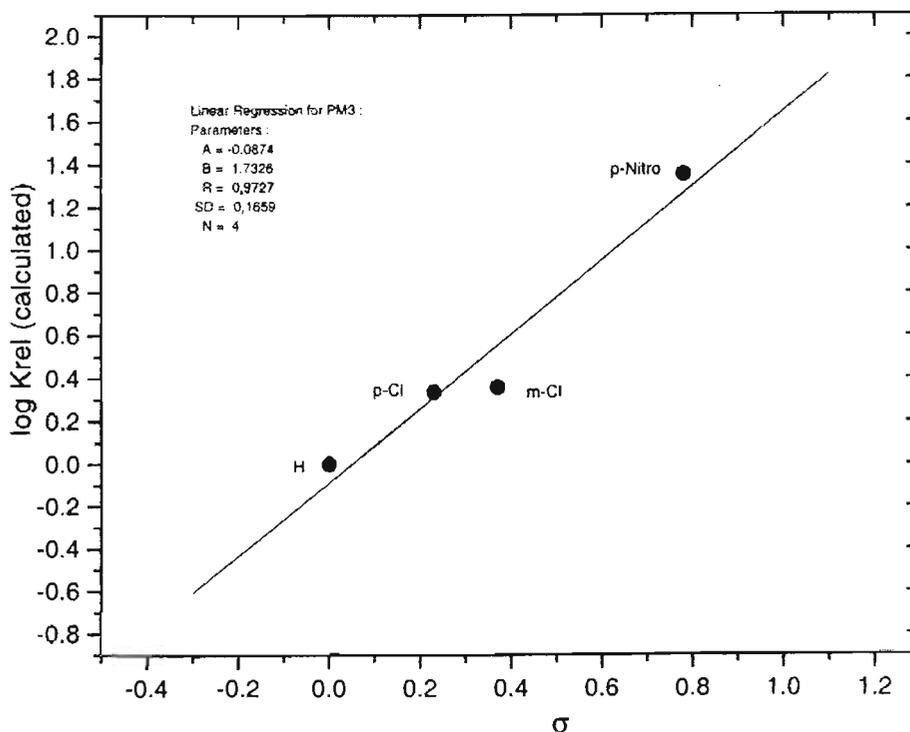


Figura 28. Correlación de la constante de rapidez relativa con la constante del sustituyente σ .

4.2.2. Conclusiones.

El mecanismo de la reacción de la transposición de Baeyer-Villiger de acetona con algunos alquil y aril perácidos RCO_3H ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{C}_6\text{H}_5, m\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) se caracterizaron teóricamente a nivel semiempírico PM3 y AM1. Ambos cálculos fueron capaces de localizar y optimizar de manera exitosa las geometrías del intermediario de Criegee, la estructura del estado de transición del paso de migración del grupo metilo y de los productos.

Para la etapa de migración se obtuvo una importante correlación entre su barrera de energía y la carga del fragmento ácido.

Se observó una buena correlación lineal entre la energía relativa del paso de migración y el parámetro electrónico del sustituyente de Hammett. Esta correlación constituye un apoyo

Capítulo 5

Objetivos y metodología.

5.1 Objetivos

El objetivo general del presente estudio es el siguiente:

Realizar un estudio teórico de los efectos del sustituyente en el paso de migración de la oxidación de Baeyer-Villiger de acetofenonas *p*-sustituidas con el propósito de explicar y cuantificar la influencia de estos efectos.

Para realizar lo anterior se plantearon los siguientes objetivos particulares:

- Evaluar el efecto del sustituyente en los cambios geométricos de los intermediarios de Criegee y estados de transición utilizando cálculos basados en la teoría de funcionales de la densidad.
- Cuantificar la influencia del sustituyente en la reactividad de las acetofenonas estudiadas mediante la estimación de las barreras de energía de la migración del grupo arilo (con respecto a la energía del intermediario de Criegee) empleando la metodología aplicada en el objetivo anterior.
- Proponer una explicación para el comportamiento anormal de la oxidación de la *p*-metoxiacetofenona con *m*-CPBA.
- Analizar el efecto del sustituyente sobre los cambios que ocurren en la distribución electrónica durante la transposición utilizando el método de análisis de población natural (NPA).
- Estudiar la influencia de los sustituyentes en la reactividad de las acetofenonas analizando su interacción con los orbitales de frontera del intermediario de Criegee.

- Estudiar en términos de orden de enlace el grado de sincronía del proceso de migración del grupo arilo con respecto a otros procesos de ruptura/formación de enlace

5.2 Métodos computacionales.

Los cálculos se realizaron empleando el paquete Gaussian-98.¹¹³ Primeramente, utilizando el método PM3 implementado en el paquete Spartan O2,¹¹⁴ se localizaron las geometrías de mínima energía del intermediario de Criegee, del estado de transición de la migración del grupo arilo y de los productos de reacción. Después, estas estructuras se optimizaron con el método Hartree-Fock⁴¹ y la base 6-31G**. También se optimizaron las estructuras anteriores para el sistema de referencia (acetofenona + *m*-CPBA) usando el funcional B3LYP^{41,103,115} y las bases 6-31G** y 6-31+G**. Las geometrías y energías obtenidas con ambas bases fueron muy similares entre sí (Figura 30), por lo que en el presente estudio se utilizó B3LYP/6-31G** para reducir el tiempo de cálculo. Se efectuó un análisis vibracional para cada punto estacionario optimizado, con lo cual, se estableció la naturaleza de la estructura: un mínimo ó un estado de transición. La barrera de energía de la migración del arilo, ΔE (Tabla 16), se estimó usando la corrección ZPE (Energía en el punto cero).

Se ha establecido que el funcional B3LYP tiene un buen desempeño en la predicción de estructuras y energías relativas en procesos que involucran la ruptura del enlace O-O.¹¹⁶ Sin embargo, algunos estudios indican que este funcional desestima sistemáticamente las barreras de energía de cierto tipo de reacciones como las de radicales y de transferencia de protón.¹¹⁶⁻

¹¹⁸ Con el propósito de comparar y considerando que la estructura optimizada del TS de la migración incluye la transferencia mencionada, también se realizaron cálculos de energía en un solo punto a nivel MP2/6-31G** de las geometrías optimizadas con B3LYP/6-31G**.

La distribución de carga se evaluó mediante el análisis natural de población¹¹⁹ (NPA). El orden de enlace se obtuvo aplicando la formulación de Mayer,⁷⁹ el cual se empleó para analizar el grado de sincronía entre la migración del grupo arilo y otros procesos de ruptura/formación.

Capítulo 6

Estudio teórico del efecto del sustituyente en el paso de migración de la transposición de BV.

En el presente trabajo se realizó un estudio teórico para investigar los efectos del sustituyente en la rapidez de la reacción de BV de algunas acetofenonas *p*-sustituidas. Particularmente, se calculó el intermediario de Criegee (Figura 29a) y el TS (Figura 29b), para el paso de migración de la reacción de *m*-CPBA con acetofenona, *p*-metilacetofenona, *p*-metoxiacetofenona, *p*-cloroacetofenona, y *p*-cianoacetofenona.

Se encontraron relaciones significativas entre la reactividad de estas cetonas con las barreras de energía (ΔE), distribuciones de carga, orbitales moleculares de frontera y con los órdenes de enlace obtenidos para el paso de migración del grupo arilo. Además, el estudio aportó evidencia para sustentar la suposición de Okuno,³⁴ la cual establece que en el caso de las acetofenonas *p*-sustituidas, el paso determinante de la rapidez de reacción puede cambiar al variar el sustituyente.

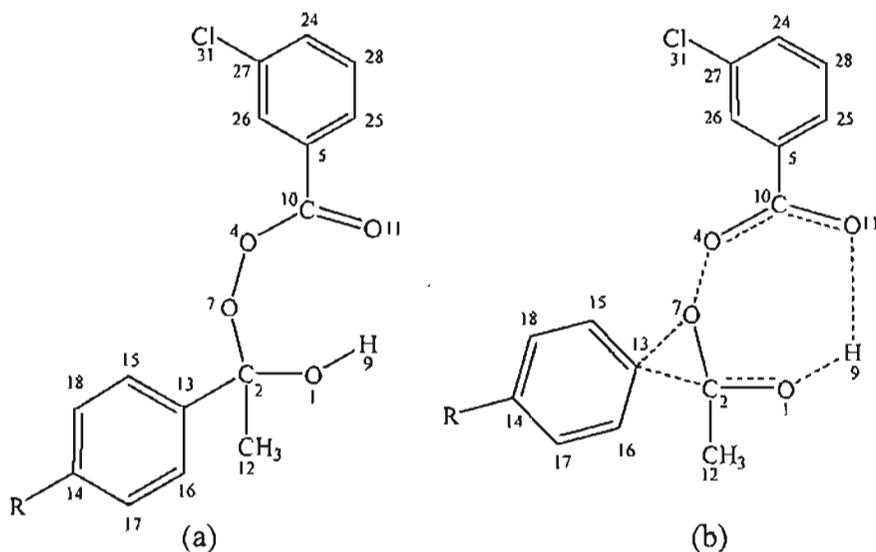


Figura 29. (a) Intermediario de Criegee (b) Estructura del estado de transición de la transposición de Baeyer-Villiger. Las líneas punteadas representan enlaces en proceso de ruptura/ formación en el TS.

6.1 Resultados y discusión.

Se analizó la influencia de grupos electrodonadores (CH_3O , CH_3) y electroattractores (CN , Cl) en los estados de transición, geometrías y energías del paso de transposición de la reacción de BV, cuando estos se encuentran presentes en la posición *para* del grupo migrante arilo. Se estudiaron los siguientes sistemas:



donde $\text{Ar} = p\text{-RC}_6\text{H}_4$ y $\text{R} = \text{CN}, \text{Cl}, \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}$.

6.1.1 Geometrías y energías.

Como el objetivo principal del presente trabajo radica en el análisis de los efectos del sustituyente en los estados de transición y barreras de energía de la migración, la discusión se enfocó en los resultados directamente relacionados con el TS de esta etapa. Si bien las geometrías optimizadas de los reactivos y productos también se obtuvieron a niveles HF/6-31G** y B3LYP/6-31G**, no se presentará un análisis detallado de estos datos con el propósito de hacer concisa la discusión. En general, las geometrías obtenidas con HF/6-31G** reproducen bien las tendencias de los resultados generados con B3LYP/6-31G**.

El intermediario de Criegee tiene un papel importante en el RLS de la reacción de BV. En investigaciones previas,³⁵ se ha observado que la formación de este intermediario involucra la protonación inicial del oxígeno presente en el grupo carbonilo de la cetona, seguida por la formación del aducto tetraédrico. Desde el punto de vista de la energía potencial, este intermediario puede considerarse como un reactivo en el paso de transposición. En las Figura 30 y Tablas 14 y 15 (ver también Figuras 6A–9A en apéndice), se presentan las estructuras optimizadas y los principales parámetros geométricos de los intermediarios de

Criegee obtenidos a nivel B3LYP/6-31G** de la reacción de *m*-CPBA con acetofenona, *p*-metilacetofenona, *p*-metoxiacetofenona, *p*-cloroacetofenona, y *p*-cianoacetofenona. Con respecto al intermediario de Criegee del compuesto de referencia (acetofenona + *m*-CPBA, R=H, Fig. 30), es posible observar que la distancia entre H₉ y O₁, es 0.973 Å, y entre H₉ y O₁₁, es 2.118 Å, sugiriendo que el protón H₉ está disponible para empezar a enlazarse con el átomo O₁₁ en el estado de transición.

Por otro lado, se observó que, en la conformación preferida del intermediario de Criegee de los casos estudiados, el grupo arilo (C₁₃) se encuentra más cercano al O₇ que al grupo metilo (C₁₂). Como puede observarse en las Tablas 14 y 15, los valores promedio de las distancias de los enlaces C₁₃-O₇ y C₁₂-O₇ son 2.301 y 2.471 Å, respectivamente. Esta preferencia también se refleja en el menor ángulo de migración, C₁₃-C₂-O₇, asociado con el grupo arilo, el cual es de 100.7 grados, mientras que el grupo metilo tiene un ángulo de migración, C₁₂-C₂-O₇, de 112.1 grados.

Además, diversas evidencias experimentales¹⁴⁻¹⁹ demuestran que el grupo migrante en el intermediario de Criegee debe encontrarse en posición anti-periplanar con respecto al átomo de oxígeno saliente, O₄. Los resultados obtenidos están de acuerdo con esta observación considerando que este intermediario presenta ángulos diedro C₁₃-C₂-O₇-O₄, entre 177.1 y 177.5 grados, los cuales están cercanos al esperado, 180 grados.

Las estructuras optimizadas del estado de transición de los sistemas de referencia y sustituidos, se muestran en la Figura 30, Tablas 14 y 15 (ver también Figuras 6A – 9A). Las distancias de enlace C₂-C₁₃, C₂-O₁, C₁₃-O₇, O₇-O₄, O₁₁-O₉, los ángulos de enlace C₁₃-C₂-O₇, O₁-C₂-O₇ y los ángulos diedro C₁₃-C₂-O₇-O₄, C₁₅-C₁₃-C₂-O₇, son de particular interés y relevancia dado que con ellos es posible seguir los cambios estructurales en el paso de migración.

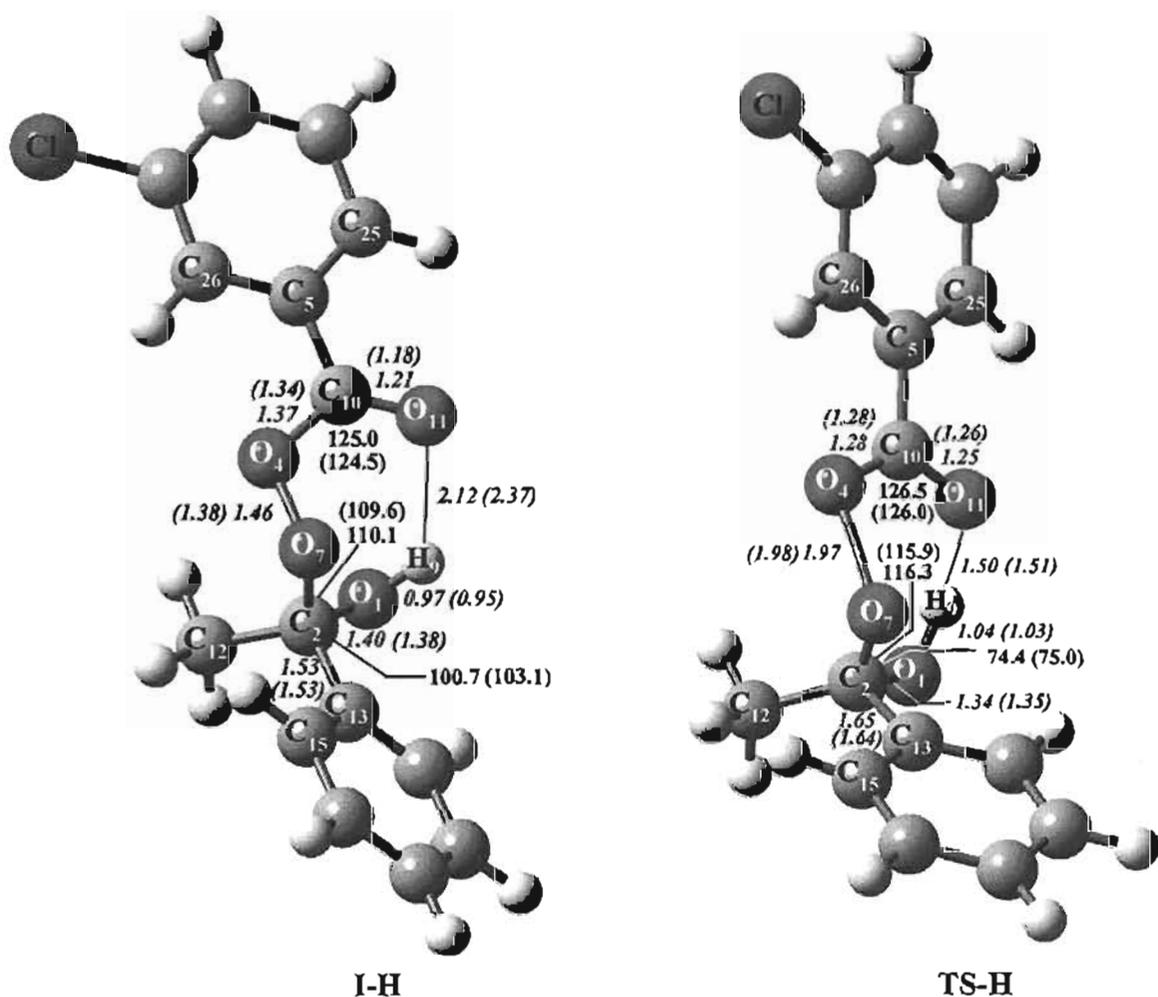


Figura 30. Estructuras optimizadas del intermediario de Criegee y estado de transición para la transposición de BV de acetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G**. Las distancias de enlace están dadas en Å (cursivas) y los ángulos de enlace en grados. Los valores entre paréntesis corresponden a las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G**

Tabla 14. Principales distancias de enlace (Å) de los intermediarios de Criegee y estados de transición para la transposición de BV de acetofenonas *p*-sustituidas a nivel B3LYP/6-31G**. Valores en negritas corresponden a las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G**.

Estructura	R	C ₂ -C ₁₃	C ₁₃ -O ₇	C ₂ -C ₁₂	C ₂ -O ₁	C ₂ -O ₇	O ₁ -H ₉	O ₁₁ -H ₉	O ₇ -O ₄	C ₁₀ -O ₄	C ₁₀ -C ₅	C ₁₀ -C ₅	C ₁₂ -O ₇
Intermediario	CN	1.534	2.300	1.525	1.395	1.454	0.974	2.070	1.453	1.371	1.211	1.490	2.474
TS	CN	1.669	1.819	1.517	1.334	1.350	1.050	1.458	1.962	1.283	1.256	1.507	2.469
Intermediario	Cl	1.532	2.299	1.525	1.396	1.454	0.974	2.092	1.455	1.369	1.211	1.491	2.473
TS	Cl	1.643	1.816	1.517	1.340	1.353	1.042	1.481	1.974	1.282	1.256	1.509	2.468
Intermediario	H	1.532	2.301	1.525	1.396	1.455	0.973	2.118	1.455	1.368	1.211	1.492	2.473
		1.533	2.303	1.525	1.399	1.457	0.973	2.168	1.456	1.370	1.212	1.493	2.476
TS	H	1.649	1.829	1.518	1.342	1.350	1.037	1.498	1.966	1.283	1.255	1.509	2.466
		1.642	1.838	1.518	1.348	1.353	1.033	1.514	1.967	1.285	1.256	1.510	2.473
Intermediario	CH ₃	1.531	2.299	1.525	1.396	1.456	0.973	2.124	1.456	1.367	1.211	1.493	2.473
TS	CH ₃	1.630	1.826	1.518	1.346	1.354	1.033	1.510	1.970	1.283	1.254	1.510	2.466
Intermediario	CH ₃ O	1.529	2.296	1.525	1.397	1.456	0.973	2.113	1.458	1.367	1.211	1.493	2.473
TS	CH ₃ O	1.598	1.822	1.519	1.354	1.362	1.026	1.533	1.977	1.283	1.253	1.512	2.465

Se observó que en los casos estudiados, al pasar del aducto de Criegee al estado de transición, las distancias de enlace C₂-C₁₃ y O₇-O₄ incrementan un valor promedio de 0.106 y 0.514 Å, respectivamente.

Contrariamente, las distancias de enlace C₂-O₁ y C₁₃-O₇ disminuyen un valor promedio de 0.053 y 0.477 Å, respectivamente, conforme el grupo arilo migra hacia el átomo O₇ al pasar de los intermediarios de Criegee a los estados de transición. Estas observaciones sugieren que ambos procesos, la transposición del grupo arilo y la ruptura del enlace peróxido O₇-O₄, son concertados.³⁵ En general, la ruptura del enlace C₂-C₁₃ es más sensible a la sustitución que la formación del enlace C₁₃-O₇ (ver Tabla 14 y 15). Los datos obtenidos muestran que los grupos electroattractores producen alargamiento del enlace C₂-C₁₃, exceptuando al derivado *p*-cloro, mientras que los electrodonadores causan un efecto contrario, de acuerdo con el efecto isotópico observado del ¹⁴C.²⁶

Tabla 15. Ángulos diedro (en grados) de los intermediarios de Criegee y estados de transición correspondientes al paso de migración de la reacción de BV de acetofenonas *p*-sustituidas a nivel B3LYP/6-31G**. Valores en negritas corresponden a las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/6-31+G**.

Estructura	R	C ₁₀ -O ₄ -O ₇ -C ₂	C ₁₃ -C ₂ -O ₇ -O ₄	O ₁₁ -C ₁₀ -O ₄ -O ₇	C ₁₅ -C ₁₃ -C ₂ -O ₇
Intermediario	CN	99.5	177.1	12.8	49.5
TS	CN	81.4	176.6	25.6	86.8
Intermediario	Cl	99.5	177.1	12.2	50.5
TS	Cl	81.5	177.3	25.5	86.5
Intermediario	H	99.6	177.3	11.6	50.8
		101.0	176.6	11.8	51.4
TS	H	82.4	177.5	25.9	86.0
		81.1	177.8	25.6	86.1
Intermediario	CH ₃	99.5	177.5	11.4	51.3
TS	CH ₃	82.0	177.7	25.4	86.1
Intermediario	CH ₃ O	99.5	177.1	11.6	52.7
TS	CH ₃ O	81.6	178.9	25.2	85.9

Por otro lado, la distancia entre los átomos H₉ y O₁₁ se reduce de un valor promedio de 2.103 a 1.496 Å, a medida que el átomo de hidrógeno se aleja del átomo O₁ al pasar de los intermediarios de Criegee a los estados de transición. Estos resultados sugieren que este enlace tiene un efecto estabilizante en el TS.

Los valores de frecuencia imaginaria calculados se encuentran dentro del intervalo 357.3-488.8i (Figuras 1A-5A, en apéndice). La animación relacionada con estas frecuencias confirma claramente que el paso de migración es un proceso concertado, dado que ambos enlaces C₂-C₁₃ (en ruptura) y C₁₃-O₇ (en formación) están involucrados en el vector de reacción, el cual tiene una componente relativamente pequeña de transferencia de hidrógeno.¹¹⁶

Es importante señalar que, a excepción del derivado *p*-CN, los cambios estructurales observados al pasar de los aductos de Criegee a los estados de transición acercan aun más a los ángulos diedro C₁₃-C₂-O₇-O₄ a la planaridad, considerando que estos se encuentran en el

intervalo 176.6-178.9°. El promedio del ángulo diedro $C_{15}-C_{13}-C_2-O_7$ es 51.0° en el intermediario de Criegee y 86.3° en las estructuras del estado de transición. Mientras que, el ángulo de migración $C_{13}-C_2-O_7$ decrece un promedio de 23.3° y el ángulo promedio de $O_1-C_2-O_7$ se incrementa de 110.1° en los aductos a 116.2° en los estados de transición. Estos cambios parecen obedecer a la necesidad de alineación de los orbitales moleculares involucrados en la migración: el HOMO localizado en el grupo arilo con el LUMO en el fragmento ácido, como se mostrará más adelante.

La Tabla 16 enlista las energías calculadas para el intermediario de Criegee, TS y productos a varios niveles de teoría para los sistemas estudiados. Las barreras de energía para el proceso de migración, sin la corrección del punto cero de energía, van de 13.3 kcal/mol (X = OCH₃) a 19.4 kcal/mol (X = CN) a nivel B3LYP/6-31G**.

Los cálculos en un solo punto usando MP2/6-31G** sobre las geometrías obtenidas con B3LYP/6-31G**, incrementan la barrera de energía por 6.9-8.5 kcal/mol con respecto al calculado con B3LYP. Este resultado parece ser consistente con la indicación de que el método B3LYP desestima las barreras de energía de los estados de transición de algunas reacciones, como se mencionó anteriormente.¹¹⁷ No existen datos experimentales para hacer la comparación.

Si bien las barreras de energía calculadas para el sistema de referencia cambian considerablemente a diferentes niveles de teoría, se mantiene un razonable acuerdo entre los métodos empleados al calcular las barreras de energía relativas de los sistemas sustituidos. Los datos de la Tabla 16 indican que la magnitud de la barrera de energía de la migración varía con la naturaleza electrónica del grupo sustituyente, la cual tiene el orden siguiente; CN > Cl > H > CH₃ > CH₃O.

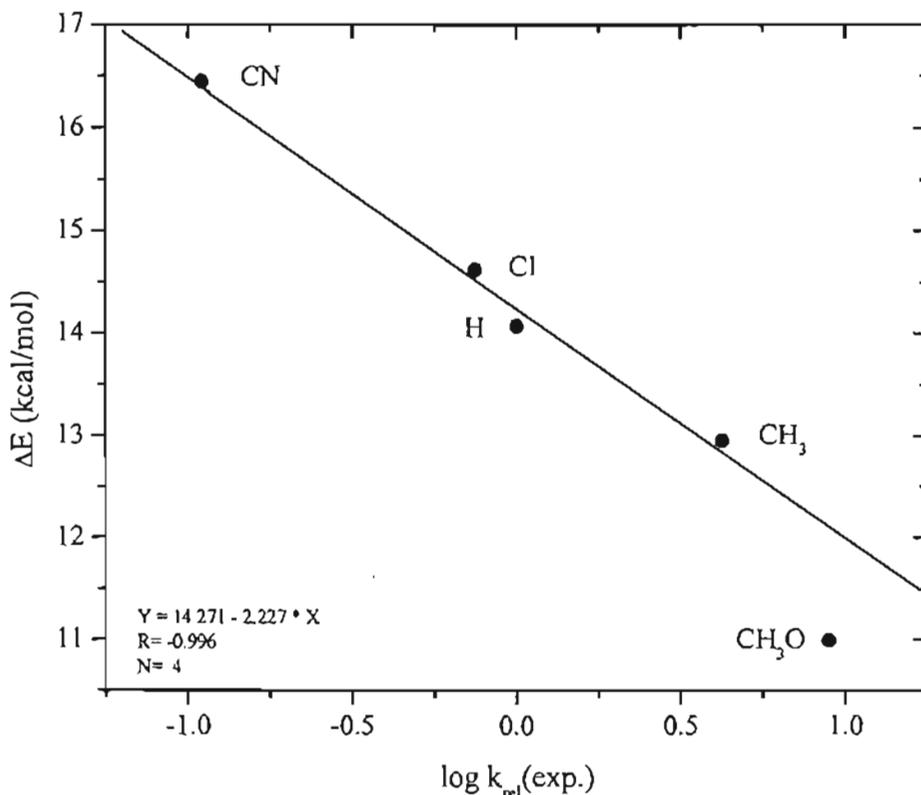


Figura 31. Gráfica de los valores de $\log k_{rel}$ para la oxidación con *m*-CPBA de acetofenona y algunos de sus derivados *p*-sustituidos vs su correspondiente energía relativa del paso de migración, (ΔE), calculada a B3LYP/6-31G**.

Se observó una correlación aceptable al trazar la gráfica del logaritmo de rapidez relativa de oxidación con *m*-CPBA de las cetonas estudiadas²⁶ vs las correspondientes barreras de energía calculadas a nivel B3LYP/6-31G** para la migración del grupo arilo, considerando que no se tomó en cuenta el efecto del disolvente. Este resultado parece indicar que el paso determinante de la reacción para todas las acetofenonas, es la migración del arilo. Sin embargo, se obtuvo una mejor correlación al trazar la gráfica sin considerar el valor del derivado *p*-metoxi (ver Figura 31). Si bien el estudio incluyó un número pequeño de cetonas, se logró observar una clara desviación en el caso de la *p*-metoxiacetofenona. Las energías obtenidas con MP2/6-31G**//HF/6-31G** y MP2/6-31G**//B3LYP/6-31G** reproducen una tendencia similar.

Tabla 16. Energía del intermediario de Criegee, estado de transición y productos del paso de migración (en Hartrees) a niveles B3LYP/6-31G**, MP2/6-31G**//HF/6-31G** y MP2/6-31G**//B3LYP/6-31G**(a).

R	Intermediario de Criegee			TS de migración del grupo arilo			Product		
	MP2//HF	DFT	MP2//DFT	MP2//HF	DFT	MP2//DFT	MP2//HF	DFT	MP2//DFT
CN	-1429.30059	-1432.71081	-1429.31392	-1429.26225	-1432.67986	-1429.27202	-1429.39153	-1429.39153	-1429.40274
	0.0	0.0	0.0	24.06	19.42 (16.45)	26.29	-57.07	-60.97	-55.74
Cl	-1796.32442	-1800.06405	-1796.33359	-1796.28869	-1800.03632	-1796.29366	-1796.41444	-1796.41444	-1796.42180
	0.0	0.0	0.0	22.43	17.40 (14.63)	25.06	-56.49	-60.29	-55.35
H	-1337.30010	-1340.46972	-1337.30936	-1337.26519	-1340.44291	-1337.27059	-1337.39084	-1337.39084	-1337.39842
	0.0	0.0	0.0	21.91	16.82 (14.08)	24.33	-56.94	-60.68	-55.89
		[-1340.50182]			[-1340.47662]				
		[0.0]			[15.81]				
CH ₃	-1376.48729	-1379.79058	-1376.49657	-1376.45398	-1379.76593	-1376.45899	-1376.57764	-1376.57764	-1376.58519
	0.0	0.0	0.0	20.90	15.47 (12.96)	23.58	-56.70	-60.40	-55.61
CH ₃ O	-1451.50367	-1454.99547	-1451.51384	-1376.45398	-1454.97424	-1451.47902	-1451.59377	-1451.59377	-1451.60144
	0.0	0.0	0.0	18.86	13.32 (10.99)	21.85	-56.54	-59.64	-54.97

(a) Las energías relativas con respecto al intermediario de Criegee están dadas en kcal/mol y representadas en negritas. Los valores entre paréntesis corresponden a las energías relativas con respecto al intermediario de Criegee calculadas empleando la corrección ZPE a nivel B3LYP/6-31G**, ΔE . Las energías evaluadas a nivel de teoría B3LYP/6-31+G** se encuentran entre corchetes.

Estas observaciones parecen ser consistentes con un cambio en el paso determinante de la rapidez de reacción en el caso de la *p*-metoxiacetofenona considerando la conclusión de Okuno, la cual establece que en la reacción de BV, el paso determinante puede cambiar al variar el grupo sustituyente.³⁴ Observando las diferencias entre las energías de los reactivos iniciales (acetofenonas *p*-sustituidas + *m*-CPBA) y de los productos (ésteres + Ac. *m*-clorobenzoico), es posible afirmar que la reacción es exotérmica. Usando B3LYP/6-31G**, estas diferencias van de 64.1 kcal/mol ($X = \text{OCH}_3$) a 67.3 kcal/mol ($X = \text{CN}$), comparada con 69.7-71.5 y 68.3-74.5 a nivel MP2/6-31G**//HF/6-31G** y MP2/6-31G**//B3LYP/6-31G**, respectivamente.

6.1.2. Cargas atómicas

Otro aspecto relevante del presente estudio es el análisis de los cambios de carga que ocurren al pasar del intermediario de Criegee al estado de transición. Con este propósito, se realizó un análisis natural de población (NPA) y las estructuras se dividieron en dos fragmentos: ácido y éster. En la Figura 32 se muestra la distribución de carga obtenida para los aductos de Criegee y estructuras del estado de transición correspondientes a los derivados estudiados. En todos ellos se observa una carga parcial negativa en el fragmento ácido, mientras que la parte del éster presenta carga parcial positiva. Este hecho también puede ilustrarse mediante el uso de potenciales electrostáticos.⁸¹ (ver Figura 33). La separación de carga en el estado de transición correspondiente a la acetofenona, es de 0.44 electrones. Los estados de transición de los casos sustituidos presentan poco cambio en el carácter polar con respecto al compuesto patrón. Por otro lado, se observó que el momento dipolo en los estados de transición varía de 2.22 a 8.14 Debyes.

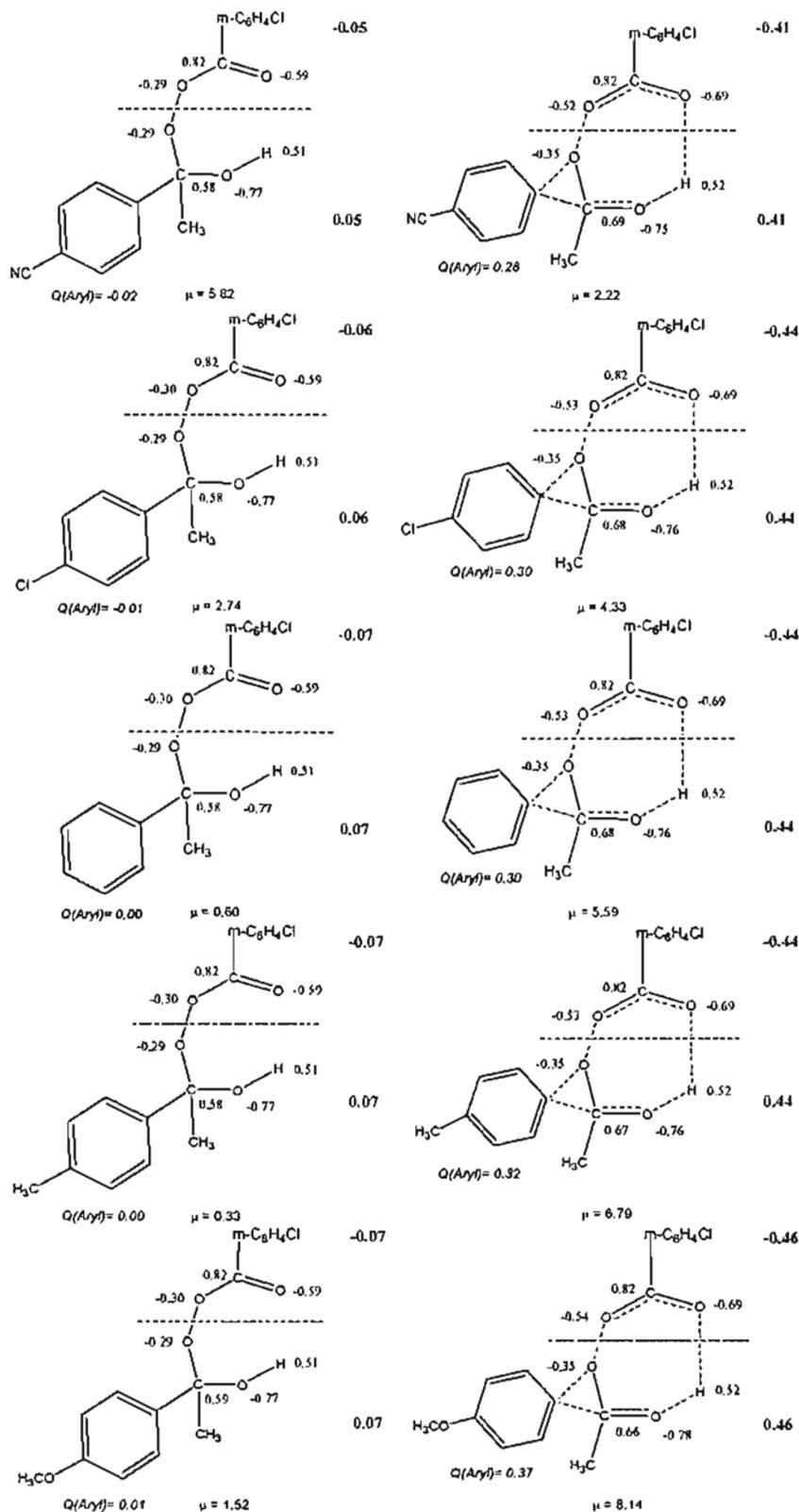


Figura 32. Distribución de carga obtenida mediante el análisis NPA de los intermediarios de Criegee y estados de transición a nivel B3LYP/6-31G**. La línea punteada separa al fragmento ácido de la sección éster; los valores de sus cargas están señalados en negritas.

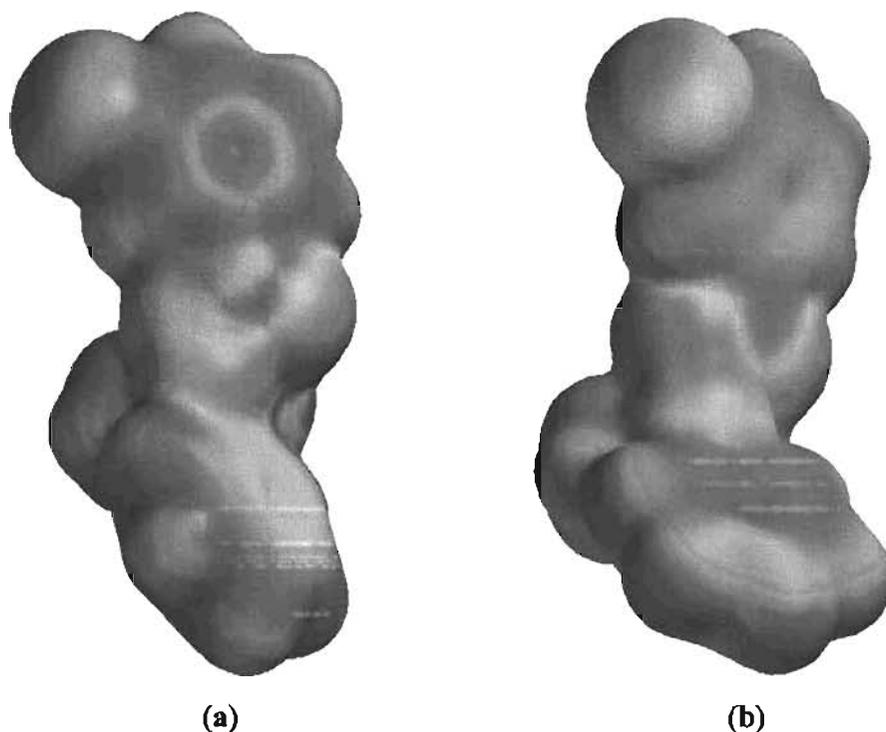


Figura 33. Potencial electrostático en la superficie molecular del intermediario de Criegee (a) y del estado de transición (b) correspondiente a la transposición de BV de acetofenona y AMCBA. Variaciones del potencial (kcal/mol): rojo, más negativo que -30; azul, más positivo que 50.

Como se esperaba, los grupos electrodonadores, CH_3 y OCH_3 , en C_{14} tienen la capacidad de estabilizar la carga parcial positiva presente en el fragmento éster del estado de transición. En contraste, los grupos electroattractores, Cl y CN , en la misma posición, no estabilizan este fragmento. Se encontró una relación lineal entre las barreras de energía obtenidas a nivel B3LYP/6-31G** para el proceso de migración y el parámetro de Hammett¹¹⁵ σ^+ , en la forma de, $\Delta E = 14.07 + 3.80\sigma^+$; ($n = 5$, $r = 0.998$). Tendencias similares se obtuvieron usando los valores de barreras de energía calculadas con MP2/6-31G**//HF/6-31G** y B3LYP/6-31G**//HF/6-31G**, de acuerdo a la reactividad observada para los derivados correspondientes. Este resultado implica un patrón invariante para las estructuras del estado de transición, es decir, el mecanismo de reacción debería ser el mismo para todos los sistemas estudiados. Sin embargo, la desviación observada para el derivado $p\text{-OCH}_3$ en la

correlación de Hammett usando σ^+ sugiere un cambio de mecanismo para este caso, como se discutió anteriormente.

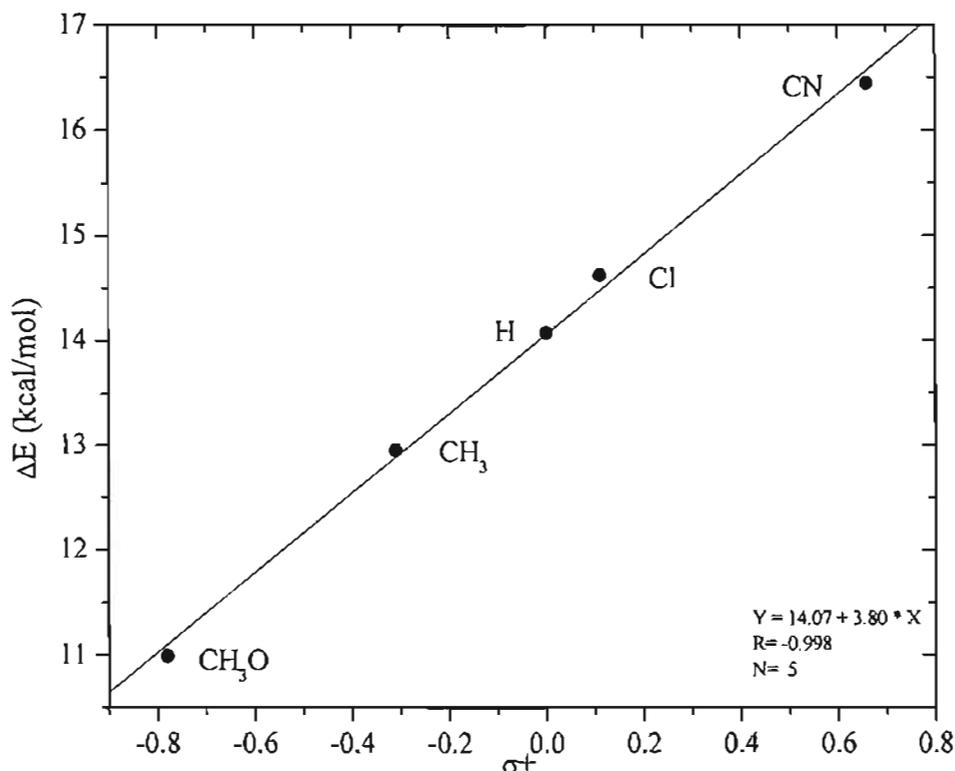


Figura 34. Gráfica de los valores de energía relativa del paso de migración para la oxidación con *m*-CPBA de acetofenona y algunos de sus derivados *p*-sustituidos, ΔE , calculada a B3LYP/6-31G** vs la constante del sustituyente σ^+ .

6.1.3 Análisis de los orbitales de frontera

Es posible describir el paso de transposición como un proceso de transferencia de carga del HOMO presente en el grupo migrante arilo al LUMO del enlace O₇-O₄. Por lo tanto, la forma en que los sustituyentes afectan la reactividad de las cetonas estudiadas puede analizarse considerando como interactúan estos grupos con los orbitales de frontera del intermediario de Criegee.^{88,120} Un análisis de estos orbitales revela que, para este intermediario, los HOMOs están asociados con el sistema π del arilo; en particular, la distribución espacial de este orbital está ligeramente más concentrada en el C₁₃. En el caso del

derivado *p*-CN, el HOMO se localiza en el fragmento ácido; mientras que el HOMO-1 se encuentra en la parte del éster.

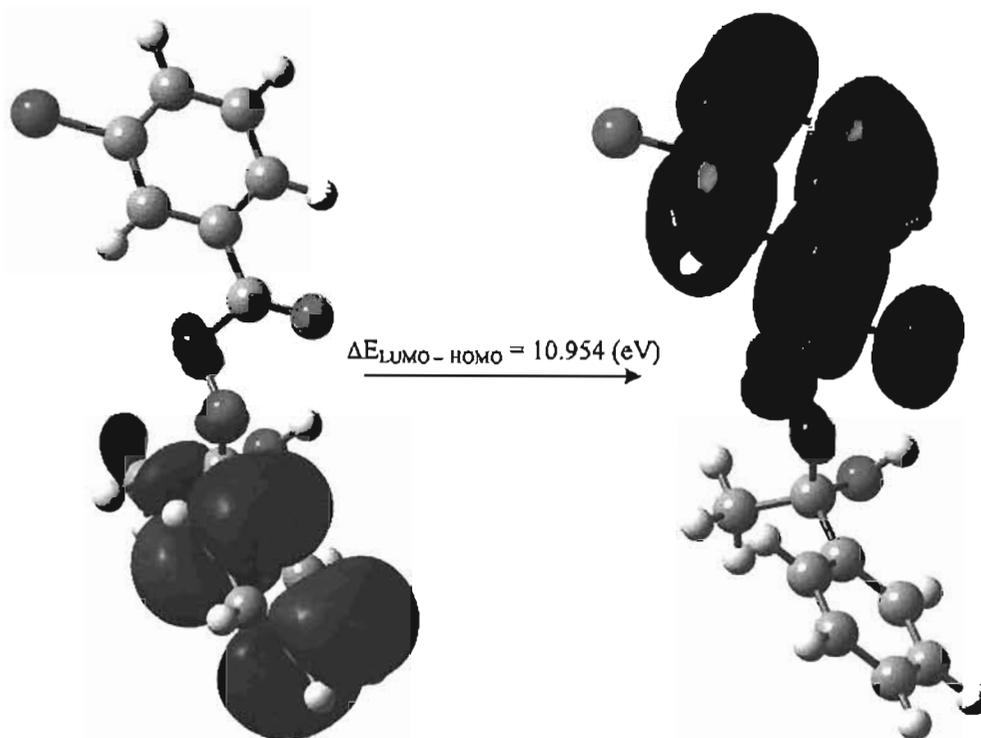


Figura 35. Orbitales HOMO y LUMO correspondientes al intermediario de Criegee de la oxidación de acetofenona con *m*-CPBA.

Por otra parte, LUMO está asociado con el fragmento ácido de todos los intermediarios. Es importante mencionar que la distribución espacial de este orbital no incluye al átomo O₇ (Figura 35), esto es de esperarse considerando la carga negativa presente en este átomo. Los sustituyentes en el aducto de Criegee cambian significativamente las energías de HOMO, y muy ligeramente las de LUMO (ver Tabla 17). Ambos orbitales son desestabilizados por grupos donadores de electrones, mientras que los electroattractores interactúan con ellos de forma estabilizante. Como resultado, se observa un decremento de $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$, de acuerdo a las reactividades observadas, con la excepción del compuesto clorado.¹²¹ Es posible establecer una buena correlación entre las energías de HOMO de los aductos de Criegee y la

barrera de energía de la transposición de acuerdo a la ecuación $\Delta E = -28.06 - 4.65E_{\text{HOMO}}$; ($n = 5, r = 0.997$).

Tabla 17. Energías de HOMO y LUMO de los intermediarios de Criegee y rapidez relativa de la oxidación de algunas acetofenonas *p*-sustituidas con *m*-CPBA.

R	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta E^{(a)}_{\text{LUMO-HOMO}}$ (eV)	$k(\text{rel})^{(b)}$
CN	-9.582 ^(c)	1.638	11.220	0.11
Cl	-9.155	1.764	10.919	0.75
H	-9.072	1.882	10.954	1.00
CH ₃	-8.762	1.910	10.671	4.22
CH ₃ O	-8.428	1.911	10.340	8.90

^(a) $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$.

^(b) Referencia. 26.

^(c) El HOMO corresponde al fragmento ácido del intermediario de Criegee, por lo que el valor de energía considerado corresponde a HOMO-1, localizado en el fragmento éster.

Esta correlación puede explicarse considerando en el TS una interacción entre el HOMO del grupo arilo y el LUMO del fragmento ácido.

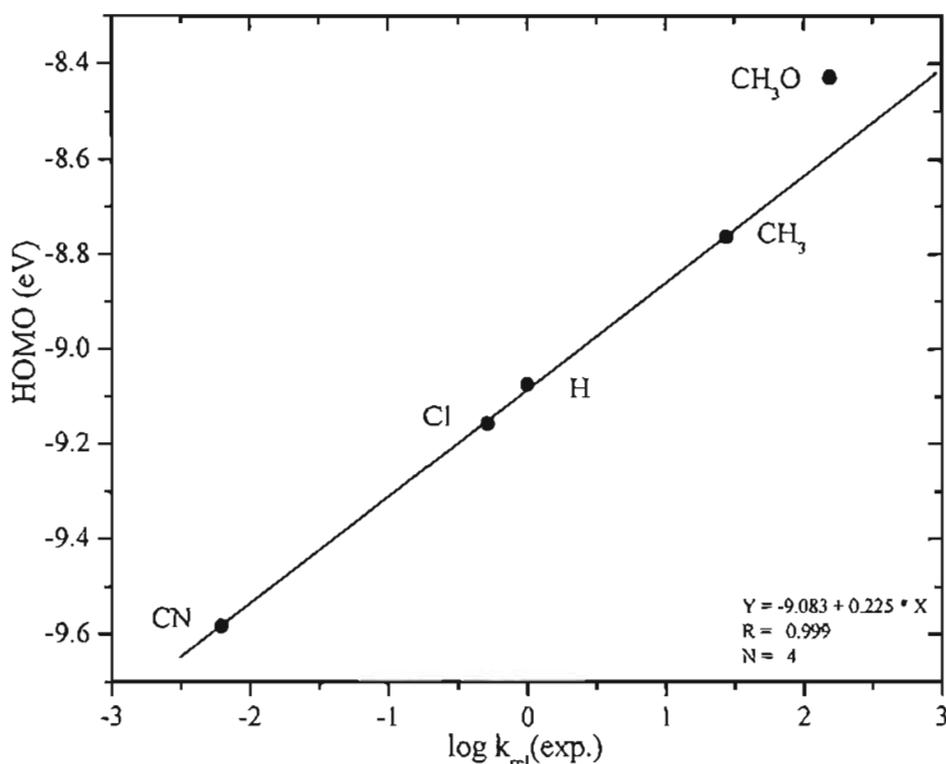


Figura 36. Gráfica de los valores de $\log k_{\text{rel}}$ para la oxidación con *m*-CPBA de acetofenona y algunos de sus derivados *p*-sustituidos vs las energías del HOMO de sus correspondientes intermediarios de Criegee.

Los intermediarios de Criegee que poseen HOMOs con mayores niveles de energía corresponden a cetonas con más alta reactividad. Como era de esperarse, se obtuvo una excelente relación lineal al trazar la gráfica de las energías de HOMO ante los logaritmos de rapidez relativa de las cetonas estudiadas sin tomar en cuenta el valor de la *p*-metoxiacetofenona. (Figura 36)

6.1.4 Evolución del orden de enlace.

El avance del proceso de migración también puede estudiarse examinando las diferencias en los órdenes de enlace. En principio, si en el TS, estas diferencias son cercanas a cero, es posible considerar que el átomo está enlazado al donador y al aceptor con aproximadamente el mismo orden. Si las diferencias son negativas, significa que el átomo está más asociado al donador que al aceptor. Correspondientemente, si estas son positivas, lo opuesto es cierto. Los datos de la Tabla 18 muestran que, en el TS del sistema de referencia, el átomo O₇ está enlazado a C₁₃ y O₄ con aproximadamente el mismo orden, 0.04, mientras que el grupo arilo (C₁₃) está más unido a su donador C₂, que a su receptor O₇, -0.31. Estos resultados implican una transposición concertada no sincronizada, en la cual el proceso de ruptura del enlace O₇-O₄ está más avanzado que el de la migración del arilo (ver Figura 37). Esta descripción muestra al TS en una etapa temprana con respecto a la migración, más cercano al intermediario de Criegee que a los productos, de acuerdo al postulado de Hammond⁹⁰ considerando la barrera de migración obtenida. Es importante señalar que la sincronía puede variar con el método computacional empleado, como se demostró en estudios anteriores.³⁵ En este caso, los cálculos DFT describieron al TS transfiriendo al grupo arilo en una etapa ligeramente más avanzada que el método Hartree-Fock (cálculos no mostrados). A partir de los datos de la Tabla 18 es posible concluir que los grupos donadores de electrones

CH₃ y OCH₃, inducen la formación de un TS más cercano a reactivos con respecto al sistema no sustituido, mientras que los grupos electroattractores causan un efecto contrario (ver Figura 37). Esta tendencia es consistente con los resultados experimentales.²⁶

Finalmente, considerando la transferencia del protón, puede observarse en todos los casos que, mientras el grupo arilo se encuentra avanzando hacia O₇, en el TS, el átomo H₉ aún continúa fuertemente unido a su donador O₁ (ver también Figura 38).

Tabla 18. Evolución del orden de enlace en los procesos de: migración del grupo arilo, ruptura del oxígeno y transferencia de hidrógeno.

R	Ar			O			H		
	$n(C_{13}-O_7)-n(C_2-C_{13})$			$n(C_{13}-O_7)-n(O_7-O_4)$			$N(H_9-O_{11})-n(H_9-O_1)$		
	Adduct	TS	P	Adduct	TS	P	Adduct	TS	P
CN	-0.95	-0.27	0.82	-0.88	0.05	0.84	-0.76	-0.38	0.85
Cl	-0.95	-0.30	0.80	-0.88	0.06	0.82	-0.76	-0.41	0.85
H	-0.95	-0.31	0.79	-0.88	0.04	0.81	-0.77	-0.42	0.85
CH ₃	-0.95	-0.33	0.79	-0.87	0.05	0.80	-0.77	-0.44	0.85
OCH ₃	-0.95	-0.38	0.78	-0.87	0.06	0.80	-0.77	-0.46	0.85

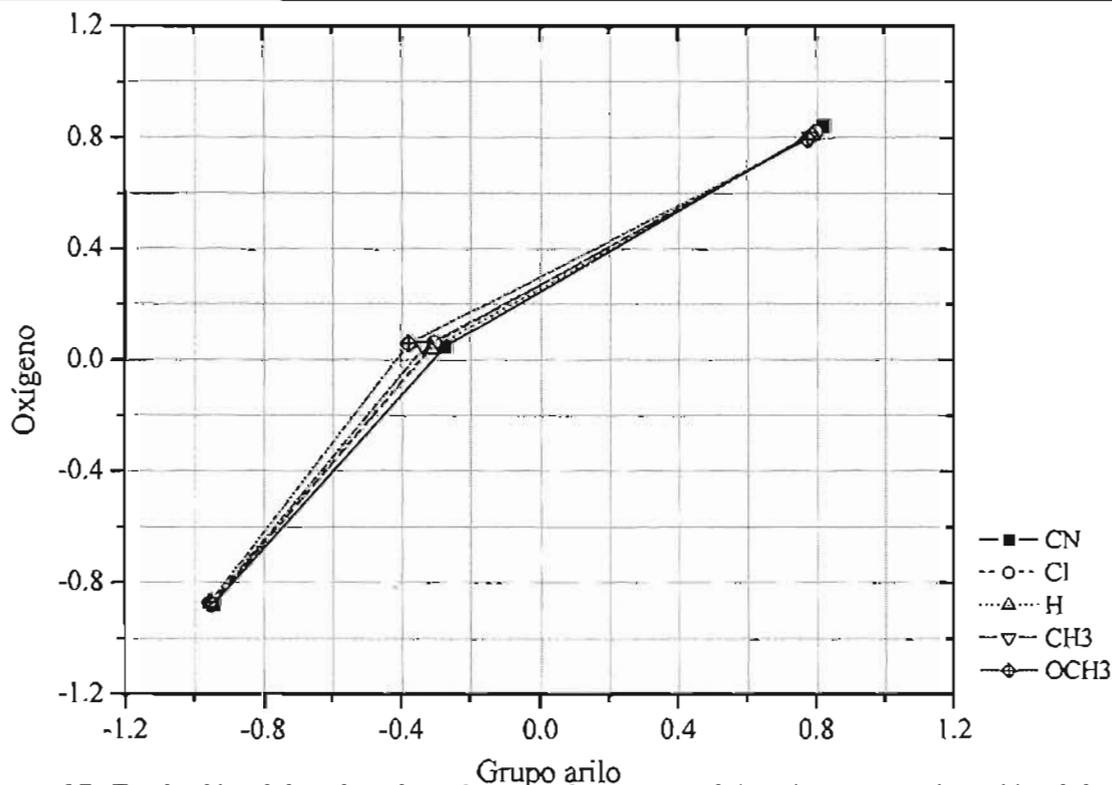


Figura 37. Evolución del orden de enlace en la ruptura del oxígeno vs migración del grupo arilo en el intermediario de Criegee de acetofenona y algunos derivados *p*-sustituídos

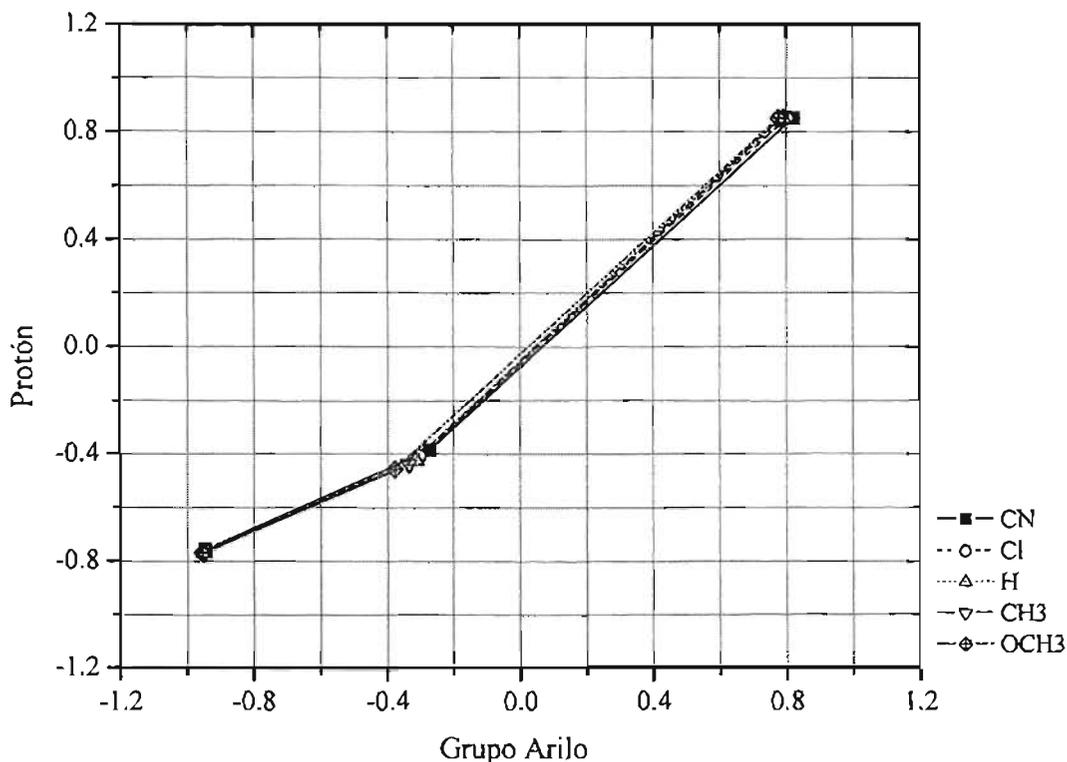


Figura 38. Evolución del orden de enlace en la migración del protón vs migración del grupo arilo en el intermediario de Criegee de acetofenona y algunos derivados *p*-sustituídos

6.2. Conclusiones

Se realizó un estudio teórico de la transposición de BV de algunas acetofenonas, *p*- $\text{RC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3$ ($\text{R} = \text{CN}, \text{Cl}, \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}$) con *m*-CPBA. Los cálculos se orientaron al análisis del paso de migración del grupo arilo y están basados en la optimización geométrica a nivel B3LYP/6-31G**, incluyendo el efecto de correlación con MP2: MP2/6-31G**//HF/6-31G** y MP2/6-31G**// B3LYP /6-31G**. Si bien algunos detalles específicos del proceso de migración pueden cambiar debido al efecto del disolvente y/o al de nivel de teoría empleado, el estudio fue capaz de elucidar importantes aspectos relacionados con este paso.

El análisis de orden de enlace mostró que el proceso de transposición es concertado y asincrónico. El proceso de ruptura del enlace $\text{O}_7\text{-O}_4$ está más avanzado que el de la migración

del grupo arilo. La separación de carga presente en el TS correspondiente a la transposición de las acetofenonas *p*-sustituidas revela su carácter dipolar.

Los análisis de las barreras de energía, distribuciones de carga, orbitales moleculares frontera y orden de enlace del TS, explican de manera clara los efectos que los sustituyentes ejercen sobre la reactividad de las cetonas estudiadas. La gráfica observada de las constantes de rapidez relativas vs sus correspondientes barreras de migración calculadas a nivel B3LYP/6-31G**, muestran una desviación para el caso del derivado *p*-OCH₃. Este resultado sugiere un cambio en el paso determinante de la reacción para el caso de la *p*-metoxiacetofenona de acuerdo a la conclusión de Okuno, la cual establece que en la reacción de BV puede ocurrir un cambio de mecanismo al variar el sustituyente.

Capítulo 7

Conclusiones generales.

Del análisis de los resultados obtenidos en el presente trabajo y en estudios previos, es posible establecer algunas conclusiones generales.

- Se encontró que es posible describir la trayectoria de la migración de BV en términos de coordenadas elípticas, observándose que los átomos que participan en los procesos de ruptura/formación de enlaces se encuentran localizados en superficies elipsoidales, donde los centros reactivos son los focos.
- El análisis de orden de enlace mostró que el proceso de transposición es concertado, variando el grado de sincronía con el método empleado.
- Se demostró que el grupo carboxilo del perácido participa de manera importante en la transferencia del protón durante el paso de migración. Además, el puente de hidrógeno formado en el correspondiente TS tiene un efecto estabilizante. Esto parece explicar la mayor reactividad de los perácidos con respecto a peróxidos comunes.
- La separación de carga presente en el TS correspondiente a la transposición de las cetonas estudiadas, indica su débil carácter dipolar.
- Los parámetros geométricos obtenidos demostraron la necesidad de un arreglo antiperiplanar del grupo migrante con respecto enlace O-O. Esta orientación permite la interacción de los orbitales moleculares involucrados en la migración: el HOMO localizado en el grupo arilo con el LUMO del fragmento ácido.
- Los efectos del sustituyente en la rapidez de la reacción de BV de algunas acetofenonas sustituidas en posición *para*, se explicaron en términos de energía relativa, distribuciones de carga, orbitales de frontera y cambios en el orden de enlace.

- Con este análisis fue posible explicar el comportamiento anómalo de la *p*-metoxiacetofenona, sugiriéndose un cambio en el paso determinante de la rapidez de reacción para este caso, de acuerdo a la suposición de Okuno, la cual establece que en la reacción de Baeyer-Villiger el paso determinante puede cambiar al variar el grupo sustituyente.

Bibliografía.

1. Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625.
2. Krow, G. R. *Org. React.* **1993**, *43*, 251.
3. Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737.
4. ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon; R. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4105.
5. Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 127.
6. Ganeshpure, P. A.; Adam, W. *Synthesis.* **1996**, 179.
7. Doering, W. E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5595.
8. Winnik, M. A.; Stoute, V.; Fitzgerald, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1977.
9. Turner, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 878.
10. Mislow, K.; Brenner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2318.
11. Hawthorne, M. F.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6393.
12. Doering, W. V. E.; Speers, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5515.
13. Winnik, M. A.; Stoute, V. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2788.
14. Noyori, R.; Kobayashi, H.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2573.
15. Noyori, R.; Sato, T.; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2569.
16. Chandrasekhar, S.; Roy C. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6371.
17. Chandrasekhar, S.; Roy C. D. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 2*, **1994**, 2141.
18. Crudden, C. M.; Chen, A. C.; Calhoun, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2851.
19. Goodman, R. M.; Kishi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9392.
20. Snowden, M.; Bermúdez, A.; Kelly, D. R.; Radkiewicz-Poutsma, J. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7148.
21. Itoh, Y.; Yamakata, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4803.
22. Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1.
23. Friess, S. L.; Soloway, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3968.
24. Hawthorne, M. F.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6398.
25. Mitsuhashi, T.; Miyadera, H.; Simamura, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1301.
26. Palmer, B. W.; Fry, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2580.
27. Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4189.
28. Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4189.
29. Kobayashi, S.; Tanaka, H.; Amii, H.; Uneyama, K. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1547.
30. Kitazume, T.; Kataoka, J. *J. Fluorine Chem.* **1996**, *80*, 157.
31. Stoute, V. A.; Winnik, M. A.; Csizmadia, I. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6388.
32. Rubio, M.; Cetina, R.; Bejarano, A. *Afinidad* **1983**, *40*, 176.
33. Rubio, M.; Reyes, L.; Cetina, R.; Pozas, R. *Afinidad* **1989**, *46*, 341.
34. Okuno, Y. *Chem. Eur. J.*, **1997**, *3*, 212.
35. Cárdenas, R.; Cetina, R.; Lagunez-Otero J.; Reyes L. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 192.
36. Cárdenas, R.; Reyes L.; Lagunez-Otero J.; Cetina, R. *THEOCHEM* **2000**, 497, 211.
37. Hannachi, H.; Anoune, N.; Arnaud, C.; Lantéri, P.; Longerey, R.; Chermette, H. *THEOCHEM* **1998**, *434*, 183.
38. Lehtinen, C.; Nevalainen, V.; Brunow, G., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *56*, 9375.
39. Carlqvist, P.; Eklund, R.; Brinck, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1193.
40. Sever, R. R.; Root, T. W. *J. Phys. Chem. B.* **2003**, *107*, 10848.
41. Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Prentice Hall, 2001.
42. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley N.Y.: 1999.

43. Roothaan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 61.
44. Boys, S. F. *Proc. R. Soc. London, A*, **1950**, *200*, 542.
45. Binkley J. S.; Pople, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
46. Davidson, E. R.; Feller, D. *Chem Rev.* **1986**, *86*, 681.
47. Zerner, M. C. *Reviews in Computational Chemistry* **1991**, *2*, 313.
48. Pople, J. A.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 5129.
49. Pople, J. A.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 5136.
50. Pople, J. A.; Beveridge, D. L.; Dobosh, P. A. *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 2026.
51. Dewar, M J S.; Thil, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899, 4907.
52. Bingham, R. C.; Dewar, M. J. C.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1285.
53. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
54. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209.
55. Raghavachari, K.; Anderson, J. B. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12960.
56. Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968.
57. Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
58. Bartlett, R. J. *J Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1697.
59. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys Rev. B* **1964**, *136*, 864
60. Koch, W.; Holthausen, M. *A chemist's guide to density functional theory*. Wiley-VCH. 2001.
61. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys Rev. A* **1965**, *140*, 1133.
62. Vosko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
63. Becke, A. D. *J. Chem Phys.* **1996**, *104*, 1040.
64. Hehre, W. J.; Random, L.; Pople, J. A.; Scheleyer, P. v. R. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley **1986**.
65. Scheiner, A. C.; Baker, J.; Andzelm, J. W. *J. Comput. Chem.* **1997**, *18*, 775.
66. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221.
67. Stewart, J. J. P. *J. Comput. Chem.* **1991**, *12*, 320.
68. Thil, W. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 616.
69. Wiest, O.; Montiel, D. C.; Houk, K. N. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 8378.
70. Baker, J.; Muirt, M.; Andzelm, J. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 2063.
71. Scott, A. P.; Radom, L. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16502.
72. Leach A. R. *Molecular Modelling, principles and applications*; Prentice Hall Londres.: 2001.
73. Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107.
74. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
75. Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 1514.
76. Halgren, T. A.; Lipscomb, W. N. *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *49*, 225.
77. Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066.
78. Mayer, I. *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *97*, 270.
79. Mayer, I. *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *110*, 440.
80. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules-A Quantum Theory*; Oxford University Press N.Y.: 1990.
81. Bachrach, S. M. *Population Analysis and Electron Densities from Quantum Mechanics en Reviews in Computational Chemistry* **1994**, *5*, 171.
82. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press N.Y.: 1989.

83. Lendvay, G. *J. Chem. Phys.*, **1994**, *98*, 6098.
84. Ponec, R. *Int J. Quantum Chem.* **1997**, *62*, 171.
85. Wiberg, K. B.; Rablen, P. R.; *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1504.
86. Yerushalmi, R.; Baldrige, K. K.; Scherz A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12706.
87. Yerushalmi, R.; Scherz A.; Baldrige, K. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5897.
88. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, N.Y.: 1976.
89. Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 16.
90. Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
91. More O'Ferrall, R. A. *J. Chem Soc. B*, **1970**, 270.
92. Jenks, W. P. *Chem Rev*, **1972**, *72*, 705.
93. Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*, Longman Scientific: 1987.
94. Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 4161.
95. Miller, W. H.; Handy, N. C.; Adams, J. E. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 99.
96. Miller, W. H. In *New Theoretical Concepts for Understanding Organic Reactions*; NATO ASI Series; Academic Pub. Dordrecht: 1989.
97. Mayer, I. *Int. J. Quantum Chem.* **1986**, *29*, 477.
98. Andrés, J.; Moliner, V.; Krechl, J.; Silla, E. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 3664.
99. Varandas, A. J. C.; Formosinho, S. J. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1986**, *82*, 953.
100. Lendvay, G. *THEOCHEM* **1988**, *167*, 331.
101. Lendvay, G. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 4422.
102. Peterson, M. R.; Poirier R. A. *MONSTERGAUSS*; University of Toronto: Ontario, Canada, 1988.
103. Pulay, P.; Fogarasi, G.; Pang, F.; Boggs, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2550.
104. Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
105. Hehre W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
106. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Head-Gordon, M.; Gill, P. M. W.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Johnson, B. G.; Schlegel, H. B.; Robb, M. A.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andrés, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. *GAUSSIAN 92*, Revision; Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA: 1992.
107. Tapia, O.; Andrés, J. L. *Chem. Phys. Lett.* **1984**, *109*, 471.
108. Tapia, O.; Andrés, J. L. *TEOCHEM* **1995**, *335*, 267.
109. *SPARTAN*, version 4.0.2, Wavefunction Inc., Irvine, CA, 1995.
110. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.*, **1955**, *23*, 1833.
111. Krishnaswami, K.; Tropsha, A.; Smith, R. W. *THEOCHEM*, **1995**, *85*, 332.
112. Hansh, C.; Leo, A. Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
113. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, Jr. J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle E. S.; Pople J. A.; *Gaussian 98*, revision A.7; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 1998.

114. SPARTAN, version O2; Wavefunction, Inc.: 18401 Von Karman Ave., Suite 370, Irvine, CA 92612, U.S.A.
115. Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
116. Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 12851.
117. Zhang, Q.; Bell, R.; Truong, T. N. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 592.
118. Durant, J. L. *Chem. Phys. Letters* **1996**, *256*, 595.
119. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F.; *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
120. Henri-Rousseau, O. ; Texier, F. *J. Chem. Ed.* **1978**, *55*, 437.
121. Puzzarini, C.; Cazzoli, G., *J. Phys. Chem.* **2003**, *118*, 2647.

Apéndice

Figura 1A. Coordenadas cartesianas de la estructura optimizada del estado de transición para la transposición de BV de la *p*-cianoacetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G** y los principales movimientos atómicos correspondientes a la vibración de la frecuencia imaginaria.

ZPE = 0.244343 (B3LYP/6-31G**)

Frec. Im. = 488.76i cm⁻¹

Átomo	X	Y	Z
0 1			
C	-0.983390	1.223073	1.535192
H	-1.204786	3.094049	0.597944
O	0.020854	0.862329	-0.953372
C	-0.545000	-0.351359	-2.896947
H	-1.799657	3.068938	2.271001
O	0.086987	0.606854	0.990655
H	-0.043791	3.152346	1.938827
H	-2.050517	0.082816	0.430259
C	-0.786556	-0.001633	-1.451187
O	-1.746303	-0.552606	-0.856297
C	-0.996358	2.737596	1.610725
C	-0.178144	0.467509	2.788030
C	0.724467	-0.662869	5.157391
C	0.879746	1.073346	3.482391
C	-0.742419	-0.737820	3.235840
C	-0.302135	-1.292785	4.426787
C	1.315166	0.521151	4.678652
H	1.360699	1.958524	3.084945
H	-1.547480	-1.186824	2.667441
H	-0.744413	-2.208598	4.802824
H	2.119298	0.985303	5.238480
C	-0.123546	-1.013060	-5.581696
C	-1.480280	-1.137745	-3.579425
C	0.603061	0.109571	-3.552512
C	0.798927	-0.230090	-4.887223
C	-1.265134	-1.464066	-4.916510
H	-2.359140	-1.482956	-3.047827
H	1.321538	0.717898	-3.017910
Cl	2.242402	0.340035	-5.718645
H	-1.987045	-2.074659	-5.450221
H	0.052179	-1.263425	-6.621966
C	1.176143	-1.234907	6.391006
N	1.542079	-1.698060	7.393343

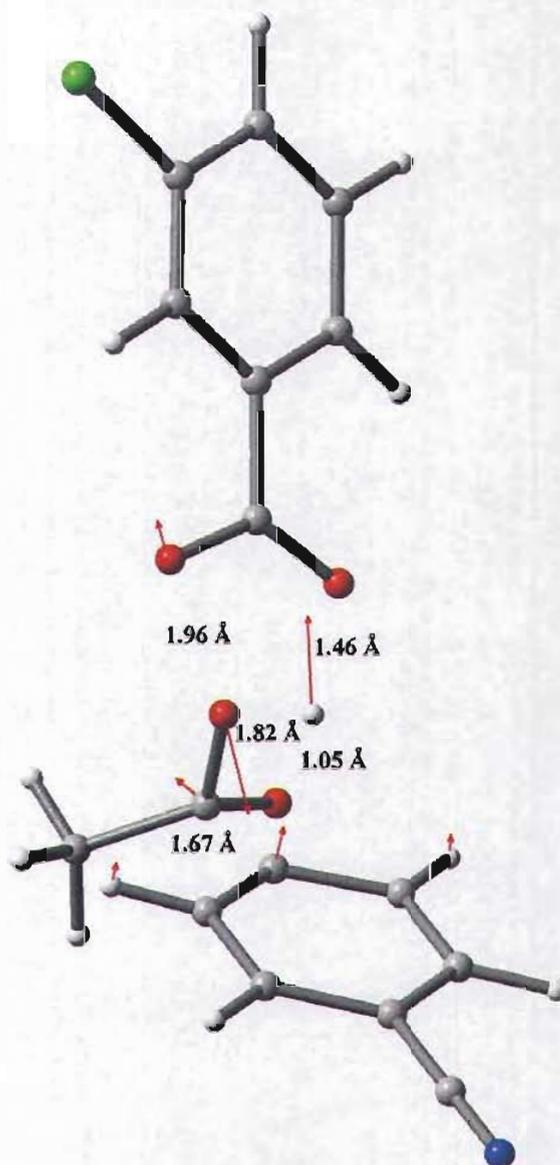


Figura 2A. Coordenadas cartesianas de la estructura optimizada del estado de transición para la transposición de BV de la *p*-cloroacetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G** y los principales movimientos atómicos correspondientes a la vibración de la frecuencia imaginaria.

ZPE = 0.236454 (B3LYP/6-31G**)

Frec. Im. = 443.57i cm⁻¹

Átomo	X	Y	Z
0 1			
C	-1.030613	1.228554	1.401324
H	-1.259327	3.068859	0.402039
O	-0.003022	0.862234	-1.089482
C	-0.541182	-0.356756	-3.037828
H	-1.874776	3.088304	2.068335
O	0.050218	0.613970	0.867349
H	-0.116531	3.180711	1.754835
H	-2.083896	0.074804	0.285974
C	-0.799649	-0.007191	-1.592855
O	-1.760830	-0.565837	-1.009103
C	-1.060505	2.745437	1.427440
C	-0.247208	0.512528	2.655685
C	0.671840	-0.584694	5.024629
C	0.803512	1.134767	3.351169
C	-0.787496	-0.701198	3.117819
C	-0.339885	-1.241972	4.312920
C	1.248954	0.599077	4.551668
H	1.273577	2.024123	2.949466
H	-1.584867	-1.169107	2.553542
H	-0.765522	-2.160691	4.699678
H	2.045980	1.075552	5.110433
C	-0.089053	-1.017741	-5.718787
C	-1.459575	-1.156953	-3.726794
C	0.605611	0.118088	-3.685341
C	0.816621	-0.221294	-5.017807
C	-1.229665	-1.482843	-5.061637
H	-2.337662	-1.512626	-3.200764
H	1.310902	0.737166	-3.145491
Cl	2.259658	0.367175	-5.839344
H	-1.939126	-2.103997	-5.600011
H	0.098524	-1.267313	-6.757193
Cl	1.231820	-1.262272	6.532219

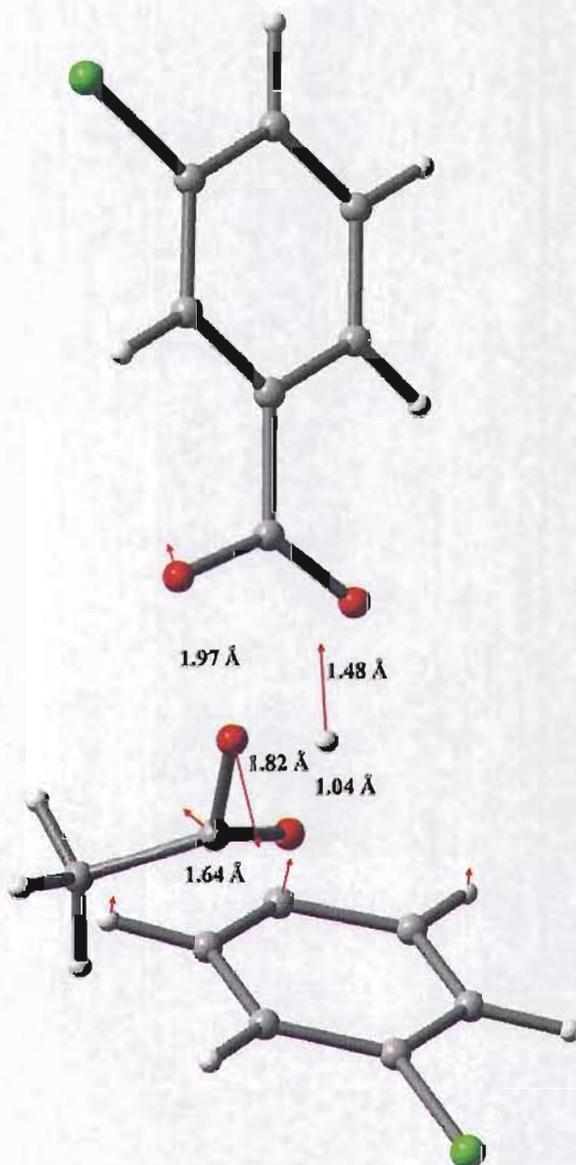


Figura 3A. Coordenadas cartesianas de la estructura optimizada del estado de transición para la transposición de BV de la acetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G** y los principales movimientos atómicos correspondientes a la vibración de la frecuencia imaginaria.

ZPE = 0.246155 (B3LYP/6-31G**)

Frec. Im. = 438.32i cm⁻¹

Átomo	X	Y	Z
0 1			
C	-0.277655	1.146174	2.227870
H	0.243340	3.010282	1.396544
O	0.393013	0.655059	-0.353099
C	-0.671556	-0.044183	-2.340428
H	-0.237267	3.107664	3.104278
O	0.418766	0.202215	1.559640
H	1.382798	2.497007	2.657426
H	-1.767077	0.647501	1.129715
C	-0.709676	0.235282	-0.857597
O	-1.790520	0.056365	-0.246278
C	0.331066	2.528533	2.374244
C	0.183955	0.045830	3.366452
C	0.654555	-1.555628	5.584279
C	1.430219	0.105349	4.011415
C	-0.803137	-0.862796	3.785075
C	-0.567046	-1.647505	4.906107
C	1.650343	-0.681152	5.136657
H	2.212373	0.749173	3.627878
H	-1.746695	-0.893665	3.254381
H	-1.333557	-2.331826	5.255660
H	2.603207	-0.628906	5.653477
H	0.833794	-2.174083	6.458524
C	-0.629896	-0.569775	-5.088829
C	-1.860555	-0.343277	-3.015079
C	0.542578	-0.004241	-3.036147
C	0.546343	-0.269745	-4.401647
C	-1.834243	-0.604047	-4.383394
H	-2.785839	-0.369613	-2.451614
H	1.458031	0.228270	-2.507067
Cl	2.071011	-0.227483	-5.284005
H	-2.754413	-0.837503	-4.910532
H	-0.599728	-0.772659	-6.153580

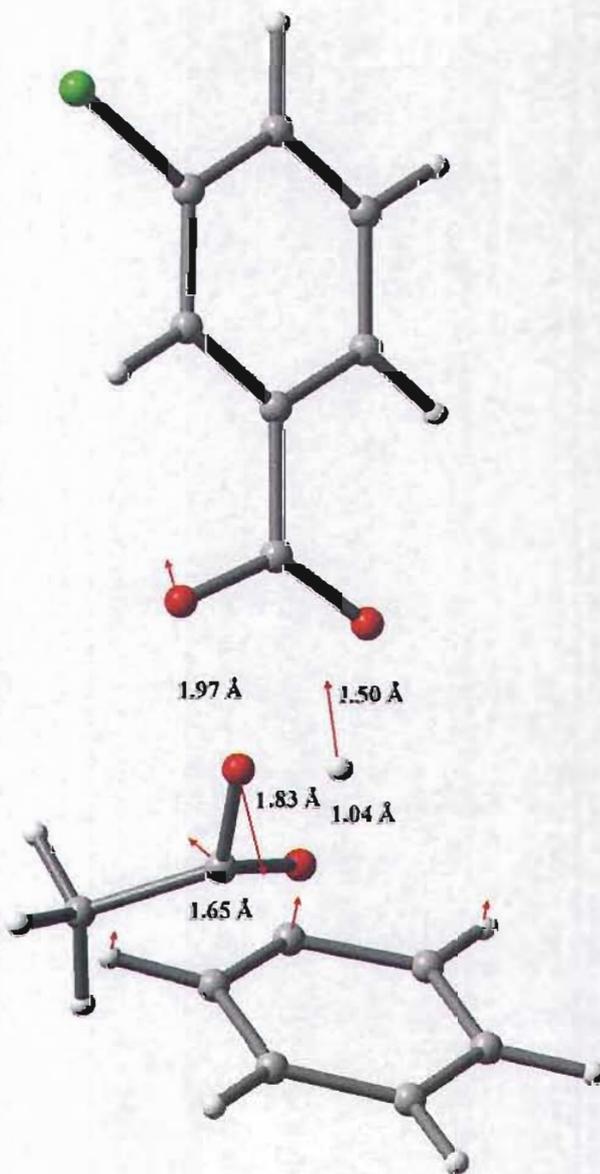


Figura 4A. Coordenadas cartesianas de la estructura optimizada del estado de transición para la transposición de BV de la *p*-metilacetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G** y los principales movimientos atómicos correspondientes a la vibración de la frecuencia imaginaria.

ZPE = 0.273838 (B3LYP/6-31G**)

Frec. Im. = 407.88i cm⁻¹

Átomo	X	Y	Z
0 1			
C	-0.606673	1.284721	1.798937
H	-0.402265	3.148911	0.835533
O	0.232189	0.767082	-0.736802
C	-0.628991	-0.200865	-2.709207
H	-0.942323	3.279921	2.523086
O	0.268738	0.439841	1.205299
H	0.773018	2.941021	2.149340
H	-1.948069	0.473115	0.696233
C	-0.764989	0.139124	-1.243840
O	-1.819437	-0.193420	-0.651986
C	-0.258917	2.761677	1.847786
C	-0.006702	0.372202	3.009209
C	0.688755	-1.015812	5.345779
C	1.185267	0.688437	3.684090
C	-0.814218	-0.688085	3.461299
C	-0.471549	-1.355893	4.625289
C	1.509050	0.012996	4.852225
H	1.850965	1.445455	3.287222
H	-1.716896	-0.928965	2.913237
H	-1.109077	-2.156768	4.989179
H	2.421916	0.268966	5.382236
C	-0.408717	-0.839575	-5.425326
C	-1.724067	-0.739093	-3.394167
C	0.580044	0.022400	-3.378706
C	0.673367	-0.302252	-4.728147
C	-1.609326	-1.055269	-4.746161
H	-2.647077	-0.903186	-2.850624
H	1.422581	0.440221	-2.842337
Cl	2.193318	-0.029185	-5.577629
H	-2.456587	-1.473913	-5.280986
H	-0.309592	-1.083263	-6.477256
C	1.033076	-1.730567	6.625587
H	0.718899	-2.777708	6.595410
H	2.106527	-1.696239	6.829421
H	0.522732	-1.263284	7.477437

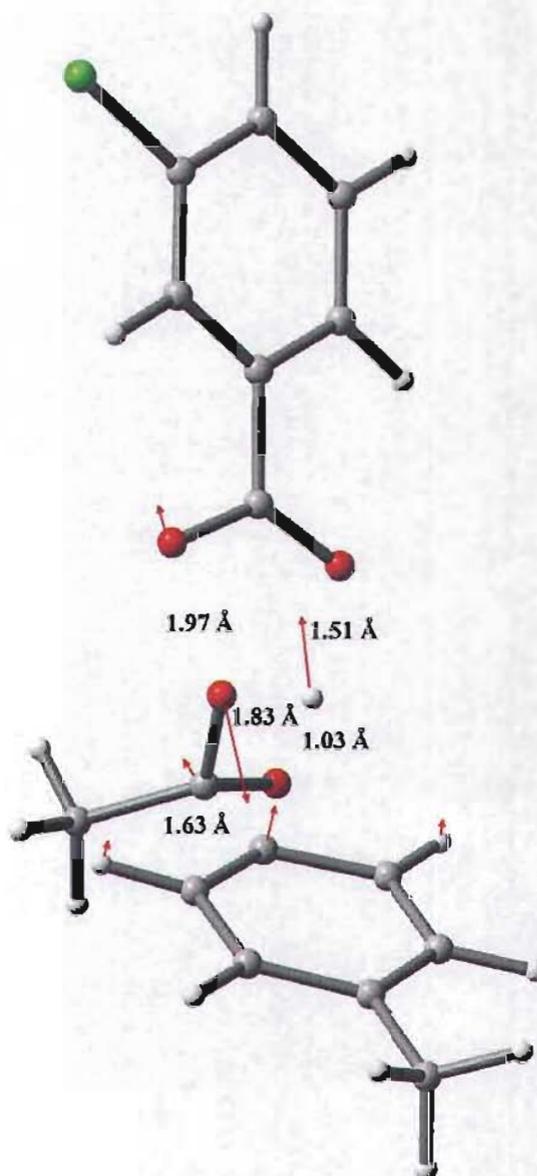
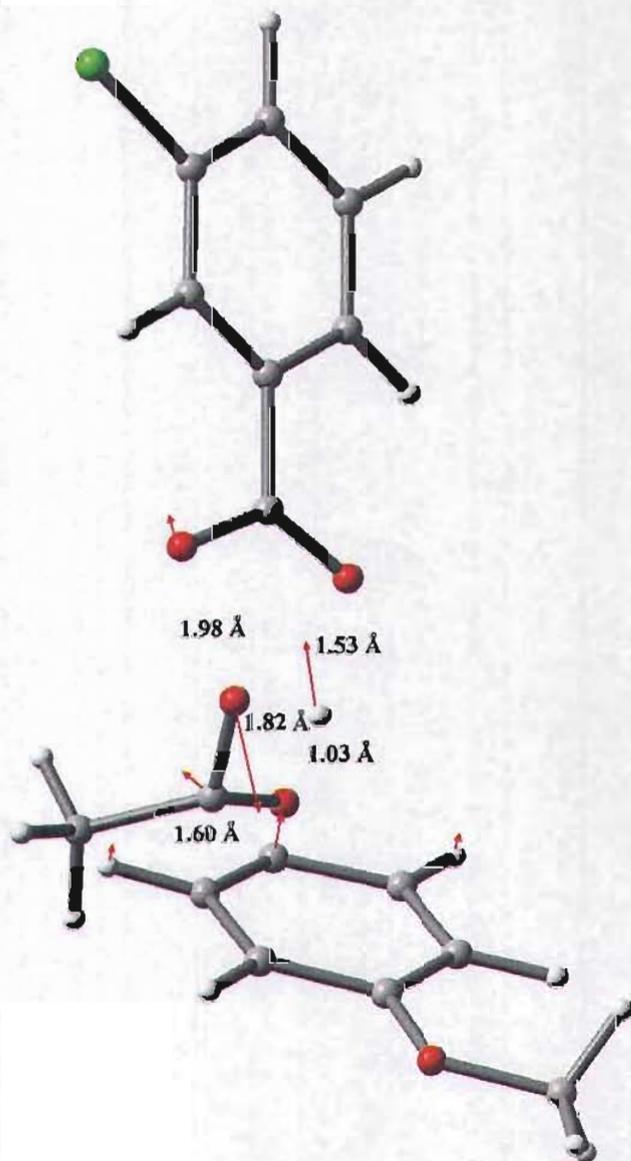


Figura 5A. Coordenadas cartesianas de la estructura optimizada del estado de transición para la transposición de BV de la *p*-metoxiacetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G** y los principales movimientos atómicos correspondientes a la vibración de la frecuencia imaginaria.

ZPE = 0.279374 (B3LYP/6-31G**)

Frec. Im. = 357.32i cm⁻¹

Átomo	X	Y	Z
0 1			
C	-0.949637	1.305096	1.409352
H	-1.134813	3.078244	0.279158
O	0.035861	0.842732	-1.099271
C	-0.564819	-0.365177	-3.035079
H	0.034442	3.246982	1.601838
O	0.098862	0.627863	0.865271
H	-1.718979	3.238226	1.949966
H	-2.077451	0.187030	0.341990
C	-0.802515	0.004215	-1.588328
O	-1.781469	-0.509151	-0.998213
C	-0.929491	2.821379	1.321436
C	-0.207676	0.645887	2.661574
C	0.783066	-0.445464	5.036642
C	0.885058	1.253966	3.321754
C	-0.746102	-0.552338	3.173150
C	-0.272552	-1.087071	4.358126
C	1.357675	0.729158	4.505237
H	1.356233	2.130381	2.893509
H	-1.569856	-1.013752	2.642191
H	-0.721178	-1.989886	4.753333
H	2.182685	1.186570	5.039774
O	1.316459	-0.876289	6.195428
C	-0.153906	-1.063361	-5.714593
C	-1.514363	-1.138407	-3.712068
C	0.593097	0.063783	-3.694392
C	0.782958	-0.293461	-5.025367
C	-1.305378	-1.483034	-5.045784
H	-2.400306	-1.458525	-3.176287
H	1.322450	0.662369	-3.163464
Cl	2.241147	0.237908	-5.861763
H	-2.039868	-2.083308	-5.574448
H	0.017966	-1.327390	-6.752165
C	0.817609	-2.074845	6.790410
H	-0.241832	-1.976378	7.051305
H	1.403537	-2.218151	7.697872
H	0.955682	-2.934682	6.126054



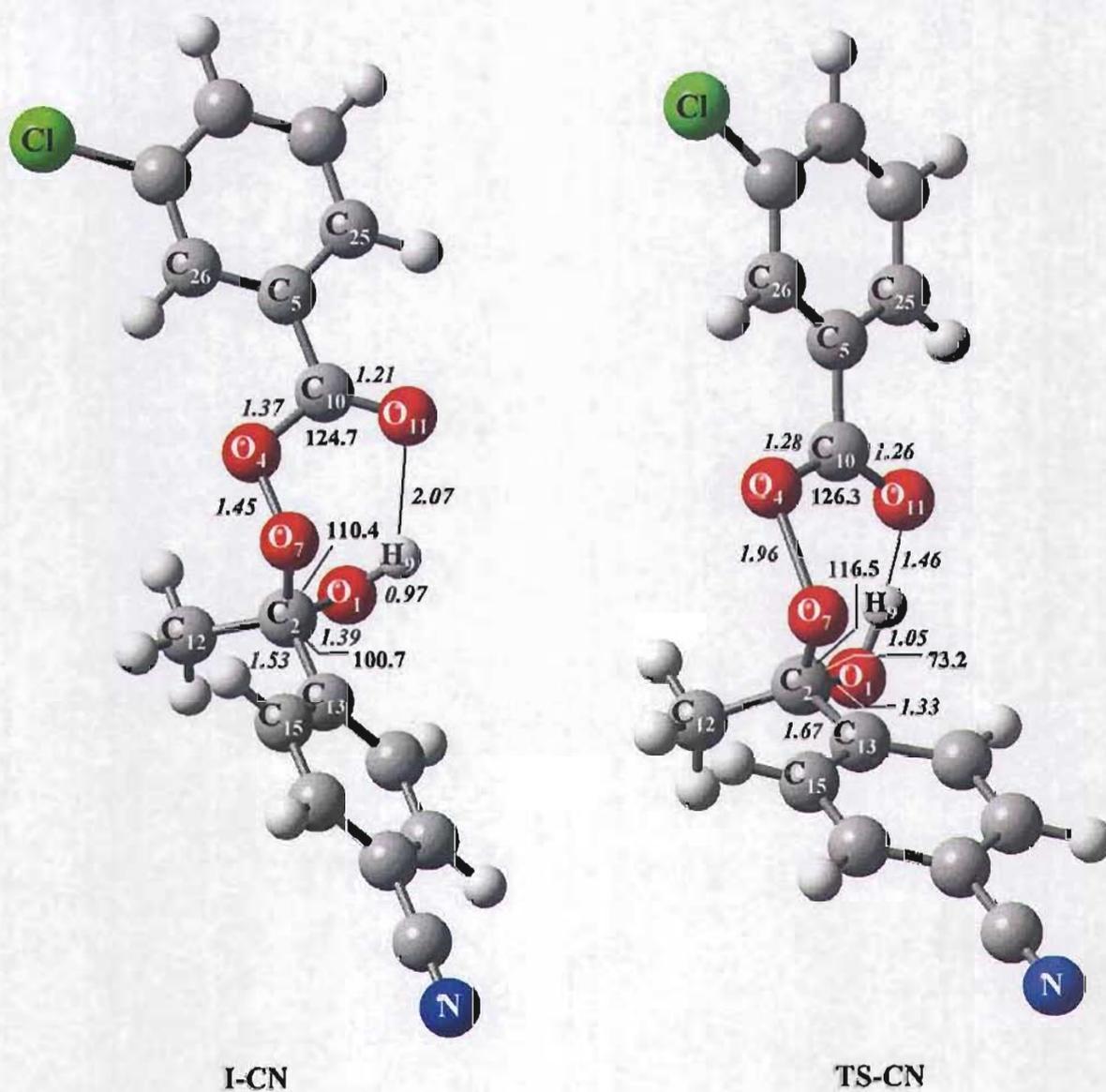


Figura 6A. Estructuras optimizadas del intermediario de Criegee y estado de transición para el rearreglo de BV de *p*-cianoacetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G**. Las distancias de enlace están dadas en Å (cursivas) y los ángulos de enlace en grados.

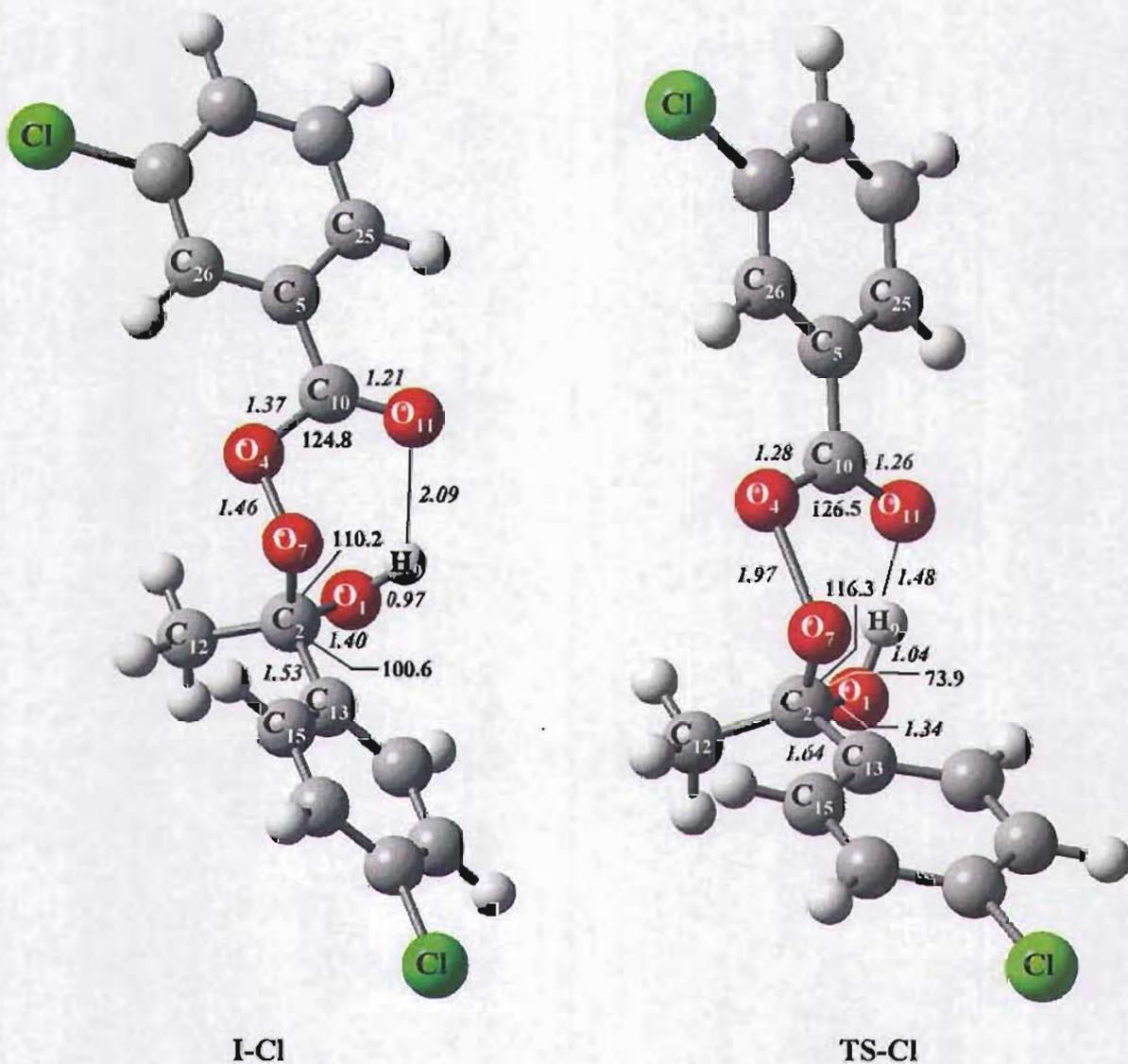


Figura 7A. Estructuras optimizadas del intermediario de Criegee y estado de transición para el rearrreglo de BV de *p*-cloroacetofenona con *m*-CPBA a nivel B3LYP/6-31G**. Las distancias de enlace están dadas en Å (cursivas) y los ángulos de enlace en grados.

Substituent Effects in the Migration Step of the Baeyer–Villiger Rearrangement. A Theoretical Study

Lino Reyes,^{*†} Miguel Castro,[‡] Julián Cruz,[‡] and Manuel Rubio[§]

Depto. de Química Orgánica and Depto. de Física y Química Teórica, DEPg, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Del. Coyoacán, México, D. F., C.P. 04510, México, and Instituto de Química Universidad Nacional Autónoma de México, Del. Coyoacán, México, D.F., C.P. 04510, México

Received: July 27, 2004; In Final Form: February 17, 2005

Quantum mechanical calculations have been performed on the migration step of the Baeyer–Villiger (BV) rearrangements of some acetophenones, p -RC₆H₄COCH₃ (R = CN, Cl, H, CH₃, CH₃O) with m -chloroperbenzoic acid. The energy barriers, charge distributions, and frontier molecular orbitals determined for the aryl migration step explain the effects of substituents on the reactivity of these ketones. A plot of the log of relative oxidation rates of the ketones versus their corresponding calculated energy barriers of the migration stage showed a downward deviation for the p -OCH₃ derivative. This result is consistent with a change in the rate-determining step, from the aryl migration to the carbonyl addition, in the case of p -methoxyacetophenone, according to the suggestion that the rate-determining step of the BV oxidation can change with variations in the substituent group.

1. Introduction

The Baeyer–Villiger (BV) reaction, a process by which ketones are converted into esters or lactones,¹ is of great significance in organic synthesis. As a result, it has been extensively studied experimentally for about 100 years, and it is the subject of many publications.^{2–4} It is well-known that the reaction occurs in a two-stage mechanism. In the first step, the carbonyl addition of a peroxyacid to ketones or aldehydes produces a tetrahedral adduct called the Criegee intermediate.⁵ The second step is the migration of the alkyl or aryl group from the ketone moiety to one of the two peroxide oxygens of the peracid part in the intermediate. The latter is accepted to be the rate-determining step, involving a concerted mechanism; namely, the migration is simultaneous with the departure of the acid group.⁶ However, some kinetic results for the reaction have demonstrated ambiguity in the rate-determining step.^{7–12} It has been observed that, when the ketone is not symmetric, the steric and electronic factors significantly affect the migratory ability,² though other factors may also be involved.^{11,12} In general, the ketonic substituent with better ability to stabilize a carbocation will rearrange preferentially;³ however, this assumption hardly explains the regioselectivity of the BV reaction of bicyclic systems.^{35,36} It is well-accepted that the migrating group alignment needs to be anti-periplanar to the O–O bond of the leaving peroxyacid;¹⁸ this orientation allows the σ orbital of the migrating substituent to overlap with the σ^* orbital of the peroxide bond. This requirement has been referred to as the primary stereoelectronic effect, and it was invoked by Crudden⁴⁰ to explain the migratory preference of electron-deficient CHF

over the unsubstituted methylene in the BV oxidation of *cis*-4-*tert*-butyl-2-fluorocyclohexanone. Contrarily, normal regioselectivity was found in the BV oxidation of 2-trifluoromethylcyclohexanone.¹⁴

Although the effects of miscellaneous substituents on the rates of the BV rearrangement have long been investigated experimentally, little is known in detail about the relationship between the substitution pattern of the substrates and their reactivities. This has been explained by considering that in the BV oxidation several steps can be rate-determining depending on the substrate itself, peracid, and the reaction conditions.^{3,15–17}

In the case of acetophenones, electron-donating substituents on the migrating phenyl group facilitate the BV rearrangement.² Many kinetic studies have been reported for the substituent effect of the BV reaction of these ketones. However, the results are still unclear regarding which step is the rate-determining step.^{10–12} For instance, the migration in the BV reaction of para-substituted acetophenones, with m -chloroperbenzoic acid (m -CPBA) in chloroform, has been considered to be a rate-determining and concerted step by Palmer and Fry on the grounds of the negative ρ value for the Hammett plot and by the ¹⁴C isotope effect observed.¹⁰ Nevertheless, no isotope effect was detected for the exceptional case of p -methoxyacetophenone. This fact was explained by considering the strong electron-donating ability of the p -methoxy group. In contrast, Ogata and Sawaki proposed another explanation suggesting that the lack of isotope effect and a downward deviation, observed in the Hammett correlation for p -methoxyacetophenone, are consistent with a change of the rate-determining step from the migration to the carbonyl addition.¹¹

Despite the importance of the BV reaction as a powerful method in organic synthesis and the relevant role that the substituent effects plays in the BV rearrangement, relatively few theoretical studies of its mechanism have been reported in the literature.^{13,15,18–26} Some calculations have addressed the substituent effects on the BV oxidation.^{15,21,23,24} The effects of the

* Corresponding author. Phone: +5255-56223802. Fax: +5255-56223806. E-mail: linoj@correo.unam.mx.

[†] Depto. de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México.

[‡] Depto. de Física y Química Teórica, Universidad Nacional Autónoma de México.

[§] Instituto de Química Universidad Nacional Autónoma de México.

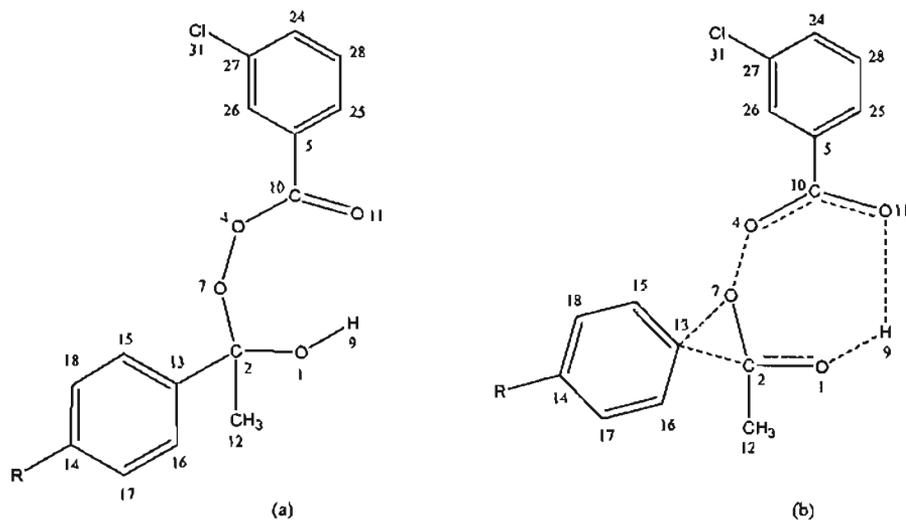


Figure 1. (a) Criegee intermediate. (b) Transition structure for the BV rearrangement. Broken lines represent bond-making/breaking in the TS.

p-OCH₃ group on the BV oxidation of *p*-methoxyacetophenone have been analyzed by Okuno,¹⁵ in connection with an ab initio study of the noncatalyzed and catalyzed mechanisms for the BV reaction of benzaldehyde and *p*-anisaldehyde. He evaluated the free-energy change for these systems and showed that the mechanism of the BV oxidation can change with catalysis or substituent effects. This is in agreement with the explanation proposed by Ogata and Sawaki, in which the *p*-OCH₃ group induces a change of the BV mechanism, as quoted already.¹¹

In our first study of this reaction using a simple model (performic acid and acetone),²² we showed that the transition-state (TS) geometry associated with the BV rearrangement and the general orientation of the transition vectors are nearly invariant of the calculation method. More recently,²³ we used this finding to analyze the migration step on the BV reaction of acetone with some alkyl and aryl peracids by using AM1 and PM3 methods. To the best of our knowledge, there has not been a computational systematic study of the effect of both donor and acceptor substituents at every position of the migrating aryl group on the rates of the substrates in the BV reaction. In the present work, a theoretical study was performed to investigate the substituent effects on the rates of the BV rearrangement of para-substituted acetophenones. In particular, we calculated the Criegee intermediate (Figure 1a) and the TS (Figure 1b) for the migration step of the *m*-CPBA reaction with acetophenone, *p*-methylacetophenone, *p*-methoxyacetophenone, *p*-chloroacetophenone, and *p*-cyanoacetophenone. This study reproduces the main experimental patterns and provides insights into the origins of the substituent effects to elucidate their influence on this rearrangement. In fact, we have found important relations among the reactivity of these ketones with the energy barriers, charge distributions, frontier molecular orbitals, and bond orders obtained for the aryl migration step. Furthermore, our results provide evidence to support Okuno's suggestion that there is a change of the rate-determining step, from the migration to the carbonyl addition, in the case of *p*-methoxyacetophenone.

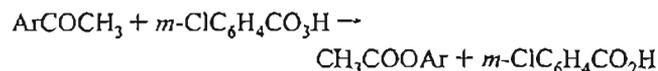
2. Computational Procedure

Calculations were carried out using the *Gaussian 98* program.²⁷ The geometries of the Criegee intermediate, the aryl group migration transition state, and the products were located with PM3 in *SPARTAN 02*²⁸ and fully optimized with HF/6-31G**. We have also optimized the HF/6-31G** structures

for the parent system using the B3LYP functional with the 6-31G** and 6-31+G** basis sets. The obtained geometries and barriers, with both basis sets, are very similar to each other (Figure 2 and Table 1S in Supporting Information), so that in the present study B3LYP/6-31G** was selected to reduce computational time. A vibrational analysis was carried out for each optimized stationary point, indicating the nature of the structure: a minimum or a transition state. The energy barriers for aryl migration (relative to Criegee intermediate), ΔE , were estimated using B3LYP/6-31G** total electronic energies with zero-point vibrational energy (ZPE) corrections (Table 1S). The B3LYP functional has been shown to perform well for the prediction of structures and relative energies in processes involving O–O cleavage.²⁹ However, several studies indicate that B3LYP systematically underestimates barrier heights.^{29–32} To compare, we have therefore also calculated MP2/6-31G**//B3LYP/6-31G** total energies. The charge distribution was evaluated by the natural population analysis³³ (NPA). Frontier molecular orbitals were also generated from the optimized geometries. The Mayer formulation was applied to obtain the bond order,³⁴ which was used to analyze the degree of synchronicity among the aryl migration and other bond breaking/making processes.

3. Results and Discussion

We have analyzed the influence of electron-donor groups (CH₃O, CH₃) and electron-withdrawing groups (CN, Cl) on the transition states, geometries, and energies of BV rearrangements, when substituted at the para position of the migrating aryl group. The following systems have been studied



where Ar = *p*-RC₆H₄ and R = CN, Cl, H, CH₃, CH₃O.

3.1. Geometries and Energies. Because our main interest in this study lies in the substituent effects on the transition states and the energy barriers in the rearrangements, this paper focuses on the results that are related to the TS of this stage. Also, the optimized geometries for reactants and products were obtained at the HF/6-31G** and B3LYP/6-31G** levels of theory. In general, the HF/6-31G** optimizations reproduce well the trends of the B3LYP/6-31G** results.

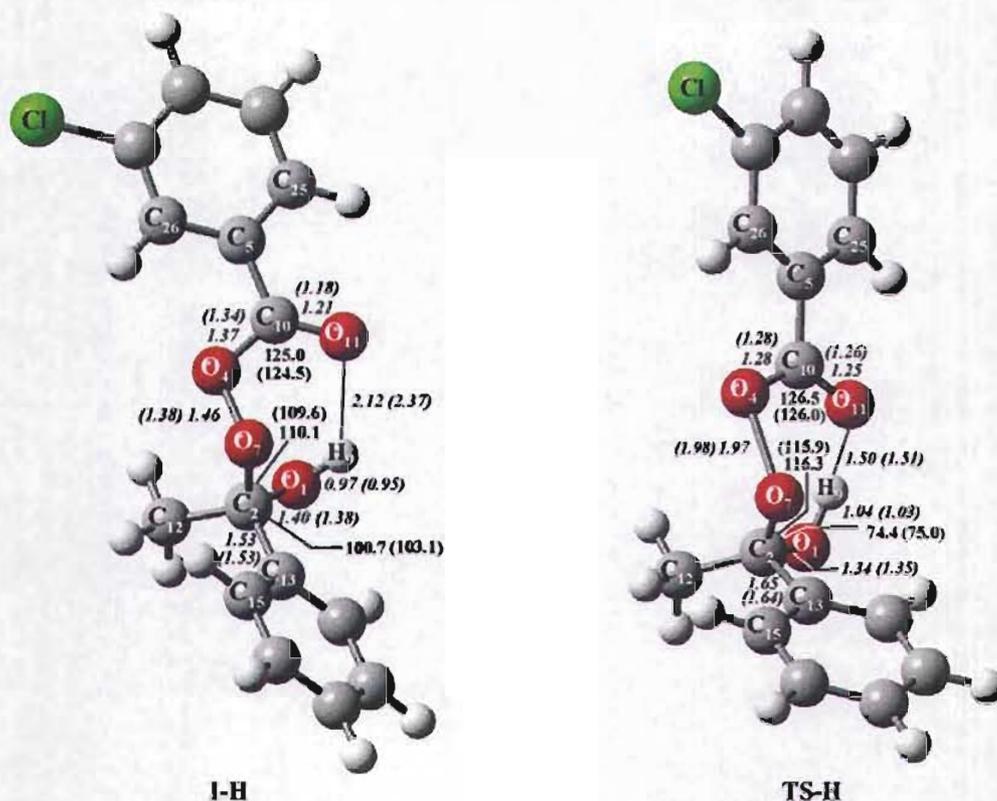


Figure 2. Optimized Criegee intermediate and transition structure for the BV rearrangement of acetophenone with *m*-CPBA at the B3LYP/6-31G** level. Bond lengths are in angstroms (italics) and bond angles in degrees. Values in parentheses correspond to the B3LYP/6-31+G** optimized structures.

TABLE 1: Selected Bond Lengths (Å) of Criegee Intermediates and Transition Structures for the BV Rearrangement of *para*-Substituted Acetophenones at the B3LYP/6-31G** Level^a

structure	R	C ₂ -C ₁₃	C ₁₃ -O ₇	C ₂ -C ₁₂	C ₂ -O ₁	C ₂ -O ₇	O ₁ -H ₉	O ₁₁ -H ₉	O ₇ -O ₄	C ₁₀ -O ₄	C ₁₀ -O ₁₁	C ₁₀ -C ₅	C ₁₂ -O ₇
intermediate	CN	1.534	2.300	1.525	1.395	1.454	0.974	2.070	1.453	1.371	1.211	1.490	2.474
TS	CN	1.669	1.819	1.517	1.334	1.350	1.050	1.458	1.962	1.283	1.256	1.507	2.469
intermediate	Cl	1.532	2.299	1.525	1.396	1.454	0.974	2.092	1.455	1.369	1.211	1.491	2.473
TS	Cl	1.643	1.816	1.517	1.340	1.353	1.042	1.481	1.974	1.282	1.256	1.509	2.468
intermediate	H	1.532	2.301	1.525	1.396	1.455	0.973	2.118	1.455	1.368	1.211	1.492	2.473
TS	H	1.533	2.303	1.525	1.399	1.457	0.973	2.168	1.456	1.370	1.212	1.493	2.476
intermediate	CH ₃	1.649	1.829	1.518	1.342	1.350	1.037	1.498	1.966	1.283	1.255	1.509	2.466
TS	CH ₃	1.642	1.838	1.518	1.348	1.353	1.033	1.514	1.967	1.285	1.256	1.510	2.473
intermediate	CH ₃ O	1.531	2.299	1.525	1.396	1.456	0.973	2.124	1.456	1.367	1.211	1.493	2.473
TS	CH ₃ O	1.630	1.826	1.518	1.346	1.354	1.033	1.510	1.970	1.283	1.254	1.510	2.466
intermediate	CH ₃ O	1.529	2.296	1.525	1.397	1.456	0.973	2.113	1.458	1.367	1.211	1.493	2.473
TS	CH ₃ O	1.598	1.822	1.519	1.354	1.362	1.026	1.533	1.977	1.283	1.253	1.512	2.465

^a Values in boldface type correspond to the B3LYP/6-31+G** optimized structures.

The Criegee intermediate plays an important role in the rate-determining step of the BV rearrangement. In previous work,²² we observed that the structure of this intermediate involves the protonation of the carbonyl oxygen atom of the ketone, followed by the formation of the tetrahedral complex. From the point of view of the potential energy surface, this intermediate may be considered reactive in the rearrangement step. The optimized structures and the main geometrical parameters of the Criegee intermediates resulting from the reaction of *m*-CPBA with acetophenone, *p*-methylacetophenone, *p*-methoxyacetophenone, *p*-chloroacetophenone, and *p*-cyanoacetophenone, at the B3LYP/6-31G** level, are reported in Figure 2, Tables 1 and 2 (also see Figures 1S–4S in the Supporting Information). For the Criegee intermediate of the reference compound (acetophenone + *m*-CPBA, R = H; Figure 2), it can be observed that the distances between H₉ and O₁ (0.973 Å) and between H₉ and O₁₁ (2.118 Å) suggest that the proton of H₉ starts to be ready to form a bond with the O₁₁ atom in the transition state.

On the other hand, we have observed that, in the preferred conformation of the Criegee intermediate of the studied cases in this work, the aryl group (C₁₃) is closer to O₇ than the methyl moiety (C₁₂). As shown in Tables 1 and 2, the average values of the C₁₃-O₇ and C₁₂-O₇ bond lengths are 2.301 and 2.471 Å, respectively. This type of preference is also reflected by the smaller migration angle, C₁₃-C₂-O₇, associated with the aryl group, which is 100.7°. Meanwhile, the methyl group has a C₁₂-C₂-O₇ migration angle of 112.1°.

Moreover, the experimental evidence shows that the migrant group in the Criegee intermediate should be in an anti-periplanar position with respect to the outgoing oxygen atom, O₄.^{35–40} Our results agree with this observation, considering that this intermediate displays C₁₃-C₂-O₇-O₄ dihedral angles between 177.1° and 177.5°, which are close to the expected angle, 180°.

The optimized transition structures of parent and substituted systems are presented in Figures 2 and 1S–4S and Tables 1–2. The C₂-C₁₃, C₂-O₁, C₁₃-O₇, O₇-O₄, and O₁₁-H₉ bond

TABLE 2: Dihedral Angles ($^{\circ}$) of Criegee Intermediates and Transition Structures for the BV Rearrangement of para-Substituted Acetophenones at the B3LYP/6-31G** Level^a

structure	R	$C_{11}-O_4-O_7-C_2$	$C_{13}-C_2-O_7-O_4$	$O_{11}-C_{10}-O_4-O_7$	$C_{15}-C_{13}-C_2-O_7$
intermediate	CN	99.5	177.1	12.8	49.5
TS	CN	81.4	176.6	25.6	86.8
intermediate	Cl	99.5	177.1	12.2	50.5
TS	Cl	81.5	177.3	25.5	86.5
intermediate	H	99.6	177.3	11.6	50.8
TS	H	101.0	176.6	11.8	51.4
		82.4	177.5	25.9	86.0
		81.1	177.8	25.6	86.1
intermediate	CH ₃	99.5	177.5	11.4	51.3
TS	CH ₃	82.0	177.7	25.4	86.1
intermediate	CH ₃ O	99.5	177.1	11.6	52.7
TS	CH ₃ O	81.6	178.9	25.2	85.9

^a Values in boldface type correspond to the B3LYP/6-31+G** optimized structures.

lengths, the $C_{13}-C_2-O_7$ and $O_1-C_2-O_7$ bond angles, and the $C_{13}-C_2-O_7-O_4$ and $C_{15}-C_{13}-C_2-O_7$ dihedral angles are of particular interest and relevance, because they permit us to follow the structural changes in the migration step. In more detail, going from the intermediate adducts to the transition states, the C_2-C_{13} and O_7-O_4 bond lengths are increased by average values of 0.106 and 0.514 Å, respectively.

Contrarily, the bond lengths of C_2-O_1 and $C_{13}-O_7$ are shortened by average values of 0.053 and 0.477 Å, respectively, as the aryl group migrates toward the O_7 atom from the Criegee intermediates to the transition states. These findings suggest that both processes, the aryl transposition and the breaking of the peroxy O_7-O_4 bond, are concerted.²² Overall, the breaking of the C_2-C_{13} bond is much more susceptible to substitution than the formation of the $C_{13}-O_7$ bond; see Table 1. The calculated data show that the electron-withdrawing groups cause lengthening of the C_2-C_{13} bond with the exception of the *p*-Cl derivative, whereas the electron-donor groups induce a contrary effect, according to the observed ¹⁴C isotope effect.¹⁰

On the other hand, the hydrogen bond between the H_9 and O_{11} atoms is shortened from an average of 2.103 to 1.496 Å, as the hydrogen migrates away from the O_1 atom in the intermediates to the transition states. These results suggest that this bond plays a stabilizing role in the TS.

The imaginary frequency values are in the 357.3–488.8i range (Tables 7S–11S in the Supporting Information). The animation of this clearly confirms that the migration step is a concerted process, because both C_2-C_{13} bond-breaking and $C_{13}-O_7$ bond-making are involved in the reaction vector that has a relatively small component of hydrogen migration.²⁹

It should be noted that, with the exception of the *p*-CN derivative, the observed structural changes going from the Criegee adducts to the transition states make the dihedral angles $C_{13}-C_2-O_7-O_4$ even closer to being planar, as the dihedral angles are found to be in the 176.6–178.9 $^{\circ}$ range. The average $C_{15}-C_{13}-C_2-O_7$ dihedral angle is 51.0 $^{\circ}$ in the Criegee intermediates and 86.3 $^{\circ}$ in the transition structures. Meanwhile, the $C_{13}-C_2-O_7$ migration angle decreases by an average of 23.3 $^{\circ}$, and the average bond angle $O_1-C_2-O_7$ is increased from 110.1 $^{\circ}$ in the adducts to 116.2 $^{\circ}$ in the transition states. These observations seem to adhere to the necessity of alignment of the molecular orbitals involved in the migration: the HOMO located on the aryl group with the LUMO on the acid moiety, as will be shown in the following text.

The calculated energies for the Criegee intermediate, TS, and products at several levels of theory for the parent and substituted cases are given in the Supporting Information, Table 1S. The energy barriers for the migration process, without ZPE corrections, range from 13.3 kcal/mol ($X = OCH_3$) to 19.4 kcal/mol

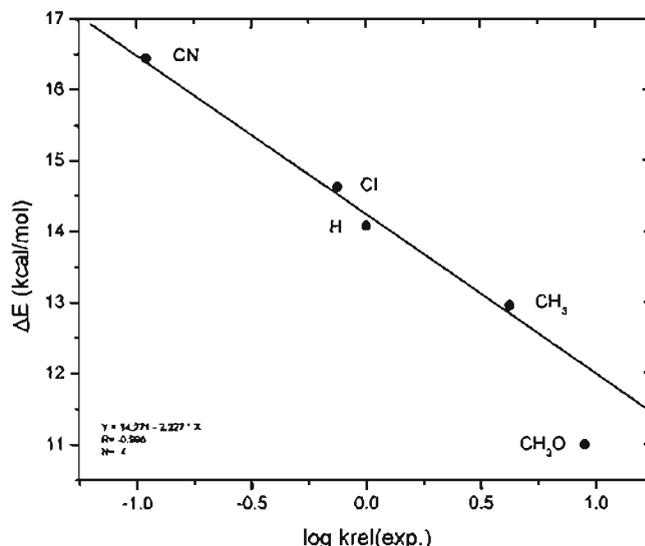


Figure 3. Plot of the $\log k_{rel}$ values for *m*-CPBA oxidation of the parent and para-substituted acetophenones vs their corresponding aryl migration barriers (relative to Criegee intermediate), ΔE , calculated using B3LYP/6-31G** total electronic energies with ZPE corrections.

($X = CN$) at B3LYP/6-31G**. Using the MP2/6-31G** calculations at the B3LYP/6-31G** optimized geometries raises the B3LYP energy barrier by 6.9–8.5 kcal/mol. This result seems to be consistent with the indication that the B3LYP method underestimates the barriers for some reactions, as quoted already.³⁰ No experimental values are available for comparison.

Although the calculated energy barriers for the parent system change considerably at different levels of theory, there is a reasonable accord among the methods on the relative energy barriers for substituted cases. The data in Table 1S show that the magnitude of the energy barrier to migration varies with the electronic nature of the substituent group, and it is in the following order: $CN > Cl > H > CH_3 > CH_3O$. A plot of the \log of relative rates of *m*-CPBA oxidation of the studied acetophenones¹⁰ versus their calculated energy barriers, ΔE , of the aryl migration step at the B3LYP/6-31G** level reveals a quite good correlation, considering the neglect of solvent effects. This result seems to indicate that the rate-determining step for all these ketones is the migration of the aryl group. However, it was possible to obtain a better correlation by plotting the data without regard to the value for the *p*-methoxy group (see Figure 3). Although a small number of ketones was used, we can observe a clear downward deviation for the *p*-methoxy group. The MP2/6-31G**//HF/6-31G** and MP2/6-31G**//B3LYP/6-31G** energies reproduce a similar tendency. These findings are consistent with a change in the rate-determining step, from

TABLE 3: Orbital Energies for the HOMO and LUMO of the Criegee Intermediates and Relative Rates of *m*-CPBA Oxidation of *para*-Substituted Acetophenones

R	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}}^{\circ}$ (eV)	$k(\text{rel})^b$
CN	-9.582 ^c	1.638	11.220	0.11
Cl	-9.155	1.764	10.919	0.75
H	-9.072	1.882	10.954	1.00
CH ₃	-8.762	1.910	10.671	4.22
CH ₃ O	-8.428	1.911	10.340	8.90

^a $\Delta E_{\text{LUMO-HOMO}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$. ^b From ref 10. ^c The HOMO corresponds to the acid fragment, so the value is given for the next highest occupied molecular orbital (HOMO - 1) which is mainly located on the ester moiety.

the aryl migration to the carbonyl addition, in the case of *p*-methoxyacetophenone, according to Okuno's conclusion,¹⁴ in which the rate-determining step of the BV oxidation can change with variations in the substituent group.

We can affirm that the reaction is exothermic observing the differences between the energies of the initial reactant (*para*-substituted acetophenone + *m*-chloroperbenzoic) and of the product (ester + *m*-chlorobenzoic acid). With B3LYP/6-31G**, these differences range from 64.1 kcal/mol (X = OCH₃) to 67.3 kcal/mol (X = CN) compared to 69.7–71.5 and 68.3–74.5 kcal/mol at the MP2/6-31G**//HF/6-31G** and MP2/6-31G**//B3LYP/6-31G**, respectively.

3.2. Natural Population Analysis. One further step in this study implies the understanding of electronic distribution change along the reaction path from the Criegee intermediate to the transition state. For this purpose, we performed an NPA and separated the structures into two fragments: the acid and the ester moieties. The charge distribution on the Criegee adduct and the TS for the compounds under investigation are presented in Figure 4. In all of them, a partial negative charge is on the acid fragment and a partial positive charge is on the ester part. In the transition state of the parent compound, the charge separation is 0.44 e. The transition state of the substituted cases shows little change in polar character with respect to that of the reference compound. The resultant dipole moment at the TS varies from 2.22 to 8.14 D.

As can be anticipated, electron-donor groups, CH₃ and OCH₃, at C₁₄ can stabilize the partial positive charge present at the ester part of the TS structure. In contrast, the electron-withdrawing groups, Cl and CN, at the same position, are not expected to stabilize the ester moiety. We found a relationship between the energy barriers at the B3LYP/6-31G** level for the migration process and the Hammett electronic parameter⁴¹ σ^+ in the form of $\Delta E = 14.07 + 3.80\sigma^+$ ($n = 5$, $r = 0.998$). This result implies an invariant pattern for the TS structures. That is, the reaction mechanism would be the same for all the studied cases. However, the downward deviation observed¹¹ for the *p*-OCH₃ substituent in the Hammett correlations with σ^+ suggests a change of mechanism for this case, as discussed already.

3.3. Frontier Molecular Orbitals Analysis. It is possible to explain the migration step like an electron transfer from the

HOMO of the migrating aryl group to the LUMO of the O₇-O₄ bond. Thus, the way that substituents influence the reactivity of the studied ketones can be analyzed by considering how they interact with the frontier molecular orbitals of the Criegee intermediate.^{42,43} An analysis of these molecular orbitals reveals that, for this adduct, the HOMOs are associated principally with the π system of the migrating aryl group. For instance, the spatial distribution of this orbital is slightly more concentrated around C₁₃. For the CN derivative, the HOMO corresponds to the acid fragment; so, in this case, HOMO - 1 is located on the ester fragment. Meanwhile, the LUMO is associated with the acid moiety of all the intermediates. It is worthy to mention that this orbital does not lie at the O₇ atom (Figure 5), as expected from the negative charge present on this atom. Substitution on the Criegee adduct changes the HOMO energies significantly and the LUMO ones slightly (see Table 3). Both orbitals are destabilized by electron-donor groups, whereas the electron-withdrawing groups interact with them in a stabilizing way. This leads to a decrease of the $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ gaps, according to the observed reactivities, with the exception of the chloro compound.⁴⁴ However, it was possible to determine a good correlation between the HOMO energies of the Criegee adducts with the energy barrier of the migration in the form of $\Delta E = -28.06 - 4.65E_{\text{HOMO}}$ ($n = 5$, $r = 0.997$). This correlation is best explained by involving, in the TS, an interaction between the HOMO of the aryl group and the LUMO on the acid moiety.

The Criegee intermediates, which possess higher HOMO energy levels, correspond to acetophenones with higher relative reactivity. As expected, an excellent relationship was obtained by plotting these HOMO energies versus the log of the experimental relative reaction rates for the ketones under study without considering the value of the *p*-methoxyacetophenone (Figure 6).

3.4. Evolution of the Bond Orders. The progress of the migration process can also be studied by observing the differences in bond orders. Theoretically, if the differences at the TS are close to zero, we can consider that the atom binds the donor and the acceptor with roughly the same bond order. If the differences are negative, it means that it is more associated with the donor than the acceptor.

Correspondingly, if they are positive, the opposite is true. Table 3 shows that, at the TS of the parent system, while the O₇ atom binds to C₁₃ and O₄ with nearly the same order (0.04), the aryl group (C₁₁) is more associated with its donor C₂, than the receptor O₇ (-0.31). These results would imply a concerted and asynchronous transposition, in which the O₇-O₄ bond-breaking process is more advanced than the aryl migration. This description reveals the TS in an early stage of the migration path closer to the Criegee intermediate than to the products, in agreement with the Hammond postulate⁴⁵ considering the obtained energy barrier.

It is important to note that the synchronicity can vary with respect to the chosen computational method and model system, as we have demonstrated in our previous study.²² In this case, the DFT calculations describe the TS in a slightly more

TABLE 4: Changes in Bond Orders for Aryl Migration, Oxygen Break, and Hydrogen Transfer

R	Ar $n(\text{C}_{13}-\text{O}_7)-n(\text{C}_2-\text{C}_{13})$			O $n(\text{C}_{13}-\text{O}_7)-n(\text{O}_7-\text{O}_4)$			H $n(\text{H}_9-\text{O}_{11})-n(\text{H}_9-\text{O}_1)$		
	adduct	TS	P	adduct	TS	P	adduct	TS	P
CN	-0.95	-0.27	0.82	-0.88	0.05	0.84	-0.76	-0.38	0.85
Cl	-0.95	-0.30	0.80	-0.88	0.06	0.82	-0.76	-0.41	0.85
H	-0.95	-0.31	0.79	-0.88	0.04	0.81	-0.77	-0.42	0.85
CH ₃	-0.95	-0.33	0.79	-0.87	0.05	0.80	-0.77	-0.44	0.85
OCH ₃	-0.95	-0.38	0.78	-0.87	0.06	0.80	-0.77	-0.46	0.85

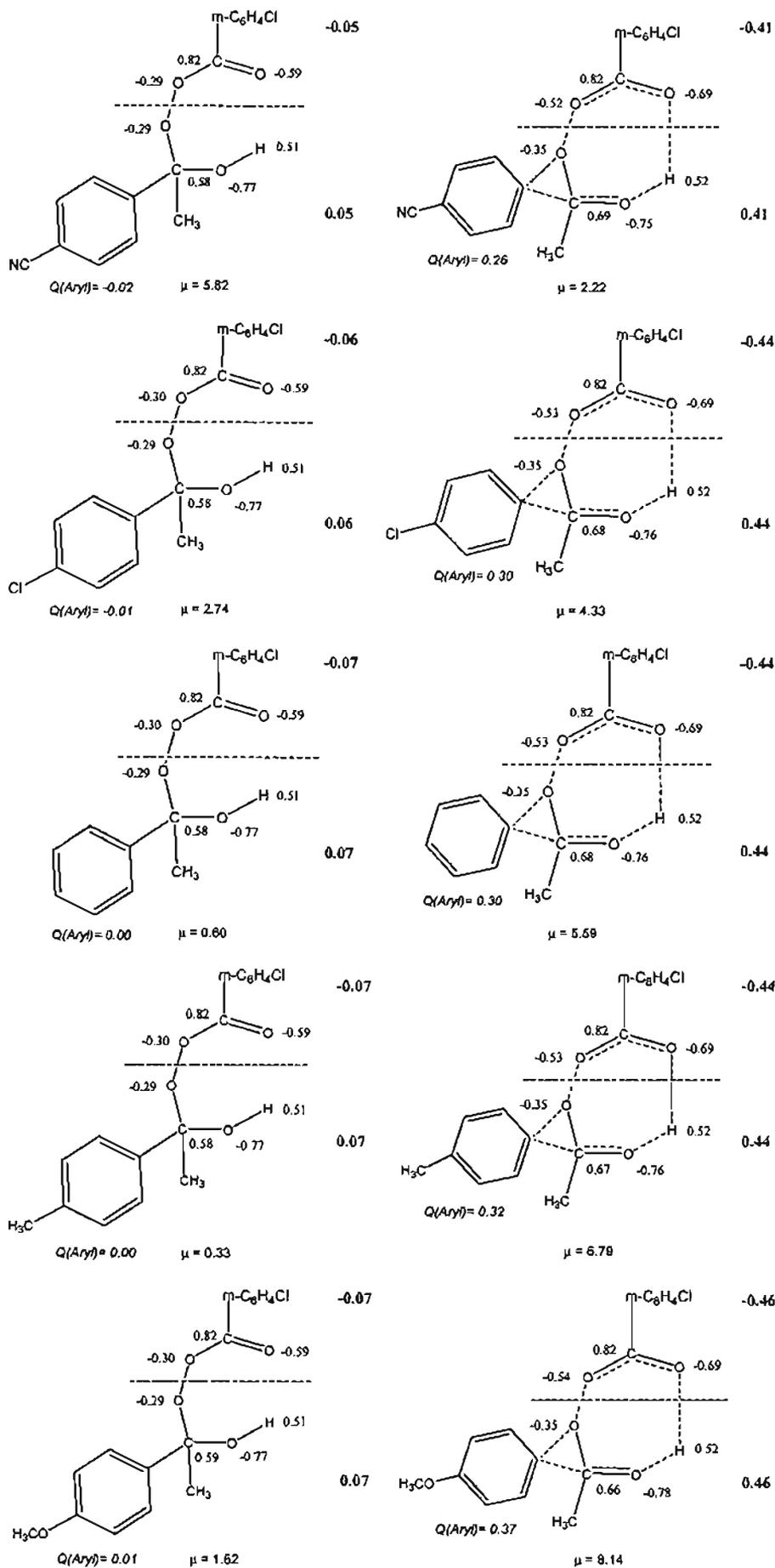


Figure 4. Charge distribution of NPA analysis in the Criegee intermediates and TSs of parent and para-substituted acetophenones at the B3LYP/6-31G** level. The dashed line separates the acid moiety from the ester fragment; their charges are shown in boldface type.

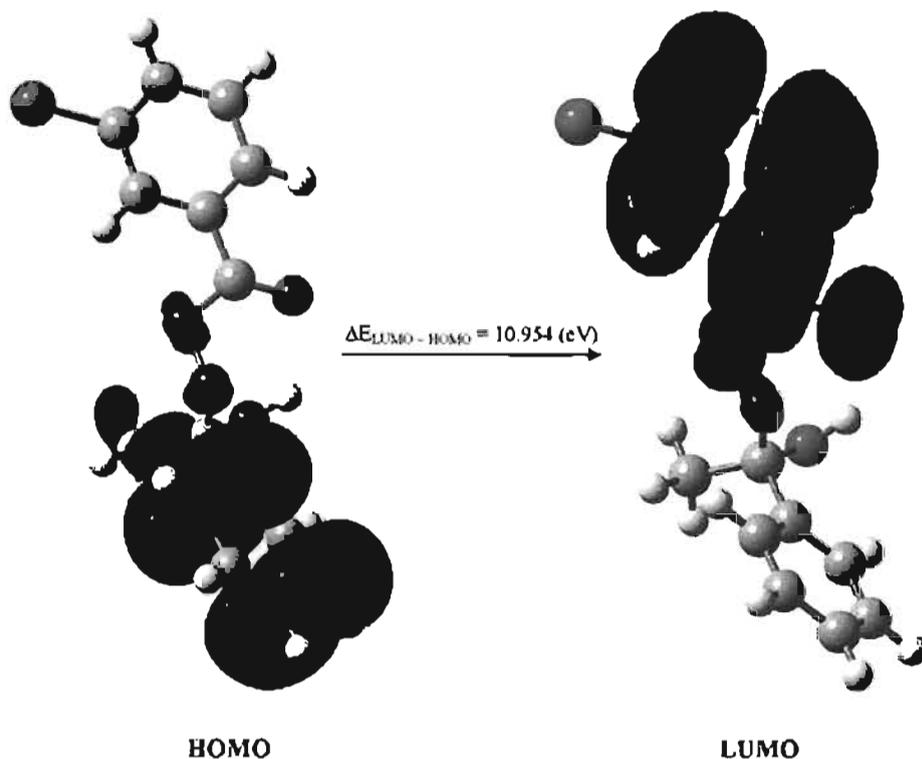


Figure 5. HOMO and LUMO contour plots for the Criegee intermediate of the oxidation of acetophenone with *m*-CPBA.

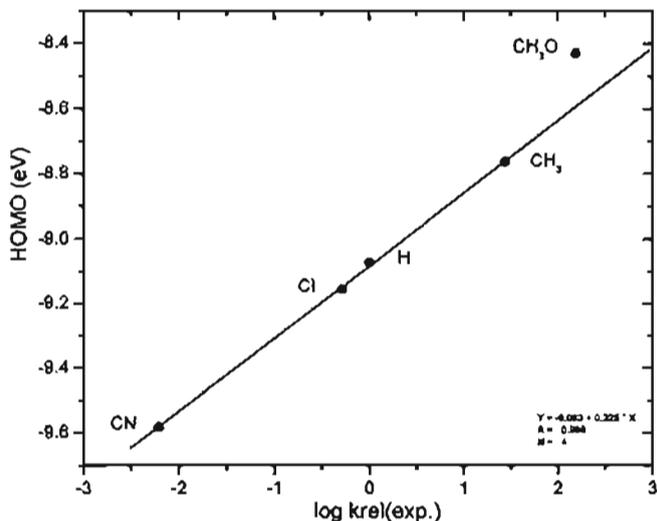


Figure 6. Plot of the $\log k_{\text{obs}}$ values for *m*-CPBA oxidation of the parent and para-substituted acetophenones vs the HOMO energies of their corresponding Criegee intermediates.

advanced stage for the aryl transfer than the Hartree–Fock method. From the aryl migration data, in Table 4, it is possible to find that the electron-donor groups, CH_3 and OCH_3 , induce the formation of an earlier TS than for the parent system, while the electron-withdrawing groups cause a contrary effect. This tendency is consistent with experimental results.¹⁰

Finally, considering the proton-transfer process, we can observe for all the acetophenones that while the proton of H_9 is still tightly united to its donor O_1 , at the TS, the aryl group has already advanced toward the O_7 .

4. Conclusions

The mechanism for the BV rearrangement of para-substituted acetophenones $\text{CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{-R}$ ($\text{R} = \text{CN}, \text{Cl}, \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}$) with *m*-chloroperbenzoic acid has been theoretically studied.

The calculations focus at the aryl group migration step and are based on the geometric optimization at the B3LYP/6-31G** level, including the electron correlation effect at the MP2 procedure: MP2/6-31G**/HF/6-31G** and MP2/6-31G**/B3LYP/6-31G**. Although specific details of the migration process may change by solvent effects and/or higher levels of theory, some important aspects were elucidated.

An analysis of bond order shows that the process corresponds to a concerted and asynchronous transposition. The $\text{O}_7\text{-O}_4$ bond-breaking process is more advanced than the aryl migration. A charge separation in the TS for the rearrangement of para-substituted acetophenones shows its weak dipolar character.

Energy barriers, charge distributions, frontier molecular orbitals, and bond order analysis of the TS account for the effects of substituents on the rates of BV rearrangement. A plot of the relative oxidation rates of these ketones versus their corresponding calculated energy barriers of the migration stage at the B3LYP/6-31G** shows a deviation for the *p*- OCH_3 derivative. This result is consistent with a change in the rate-determining step, from the aryl migration to the carbonyl addition, in the case of *p*-methoxyacetophenone, according to Okuno's suggestion, in which the rate-determining step of the BV oxidation can change with variations in the substituent group.

Acknowledgment. M.C. acknowledges financial support from DGAPA-UNAM under project PAPIIT-IN-101901. The authors thank Dr. J. Nicolás for her valuable discussions. The access to the supercomputer Silicon Graphics Origin 2000/32 at DGSCA-UNAM is strongly appreciated.

Supporting Information Available: Total energies and Cartesian coordinates of the Criegee intermediates and TSs for the BV rearrangement of parent and para-substituted acetophenones with *m*-CPBA at the B3LYP/6-31G** level of theory are shown in Tables 1S–11S. The Cartesian coordinates of optimized structures at the B3LYP/6-31+G** level are presented in Tables 12S and 13S. Figures 1S–4S contain additional

optimized structures obtained at the B3LYP/6-31G** level of theory. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References and Notes

- (1) Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1899, 32, 3625.
- (2) Krow, G. R. *Org. React.* 1993, 43, 251.
- (3) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 737.
- (4) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Rev.* 2004, 104, 4105.
- (5) Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1948, 560, 127.
- (6) Doering, W. E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 5595.
- (7) Fries, S. L.; Soloway, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 3968.
- (8) Hawthorne, M. F.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6398.
- (9) Mitsuhashi, T.; Miyadera, H.; Simamura, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1970, 1301.
- (10) Palmer, B. W.; Fry, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 2580.
- (11) Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 4189.
- (12) Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4189.
- (13) Snowden, M.; Bermúdez, A.; Kelly, D. R.; Radkiewicz-Poutsma, J. L. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 7148.
- (14) Itoh, Y.; Yamakata, M.; Mikami, K. *Org. Lett.* 2003, 5, 4803.
- (15) Okuno, Y. *Chem.—Eur. J.* 1997, 3, 212.
- (16) Kobayashi, S.; Tanaka, H.; Amii, H.; Uneyama, K. *Tetrahedron* 2003, 59, 1547.
- (17) Kitazume, T.; Kataoka, J. *J. Fluorine Chem.* 1996, 80, 157.
- (18) Stoute, V. A.; Winnik, M. A.; Csizmadia, I. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 6388.
- (19) Rubio, M.; Cetina, R.; Bejarano, A. *Afinidad* 1983, 40, 176.
- (20) Rubio, M.; Reyes, L.; Cetina, R.; Pozas, R. *Afinidad* 1989, 46, 341.
- (21) Hannachi, H.; Anoune, N.; Arnaud, C.; Lanteri, P.; Longerey, R.; Chermette, H. *THEOCHEM* 1998, 434, 183.
- (22) Cárdenas, R.; Cetina, R.; Lagunez-Otero, J.; Reyes, L. *J. Phys. Chem.* 1997, 101, 192.
- (23) Cárdenas, R.; Reyes, L.; Lagunez-Otero, J.; Cetina, R. *THEOCHEM* 2000, 497, 211.
- (24) Lehtinen, C.; Nevalainen, V.; Brunow, G. *Tetrahedron Lett.* 2000, 56, 9375.
- (25) Carlqvist, P.; Eklund, R.; Brinck, T. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 1193.
- (26) Sever, R. R.; Root, T. W. *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 10848.
- (27) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, revision A.7; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
- (28) SPARTAN, version O2; Wavefunction, Inc.: 18401 Von Karman Ave., Suite 370, Irvine, CA 92612, U.S.A.
- (29) Bach, R. D.; Dmitrenko, O. *J. Phys. Chem. B* 2003, 107, 12851.
- (30) Zhang, Q.; Bell, R.; Truong, T. N. *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 592.
- (31) Durant, J. L. *Chem. Phys. Lett.* 1996, 256, 595.
- (32) Hu, C.; Brinck, T. *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 5379.
- (33) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 88, 899.
- (34) Mayer, I. *Int. J. Quantum Chem.* 1986, 29, 477.
- (35) Noyori, R.; Kobayashi, H.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2573.
- (36) Noyori, R.; Sato, T.; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2569.
- (37) Chandrasekhar, S.; Roy, C. D. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 6371.
- (38) Chandrasekhar, S.; Roy, C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1994, 2141.
- (39) Goodman, R. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 9392.
- (40) Crudeen, C. M.; Chen, A. C.; Calhoun, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 2851.
- (41) Hansh, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* 1991, 91, 165.
- (42) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; John Wiley and Sons: New York, 1976.
- (43) Henri-Rousseau, O.; Texier, F. *J. Chem. Educ.* 1978, 55, 437.
- (44) Puzzarini, C.; Cazzoli, G. *J. Phys. Chem.* 2003, 118, 2647.
- (45) Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 334.