



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**USO DE LA TEORIA DE ORBITALES MOLECULARES
EN LA DESCRIPCION DE UN MECANISMO
DE REACCION.**

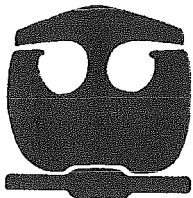
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(F I S I C O Q U I M I C A)**

PRESENTA EL QUIMICO:

GUILLERMO RAMIREZ GALICIA



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1997.

M-246337



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.

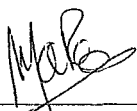
Jurado Asignado:

Presidente	Dr.	Raúl Cetina Rosado.
Vocal	Dra.	Sara Meza Galindo.
Secretario	Dra.	Rocio Pozas Horcasitas.
1er. Suplente	Dr.	Carlos Rius Alonso.
2do. Suplente	Dr.	Marco Antonio Mora Delgado.

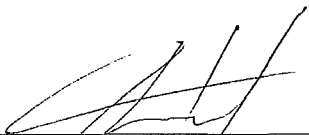
Sitio donde se desarrolló el tema:
Instituto de Química UNAM



Dr. Manuel F. Rubio Arroyo.
Asesor



Dr. Roberto Martínez.
Supervisor Técnico



Q. Guillermo Ramírez Galicia.
Sustentante

Agradecimientos:

Al Sr. Manuel F. Rubio Arroyo por el apoyo y la confianza que me brinda en todo momento.

Al Sr. Roberto Marling por la ayuda desinteresada y la asesoría que me brindó.

Al Sr. Raúl Celina Rosado por el interés prestado en la elaboración de este trabajo.

A todos los profesores que participaron en mi formación académica.

Al Instituto de Química por las facilidades prestadas en la realización de este trabajo.

Al CONACYT por la beca otorgada durante la realización de mis estudios.

Dedico este trabajo

A mis padres: Guillermo y Celia por todo el cariño que me han brindado.

En especial a Mirtha por todo el amor, confianza, tranquilidad, etc. etc., etc. que existe entre los dos.

A mis hermanos: Javier Israel y Jesús Jerónimo en quienes tengo depositada toda mi confianza y sabiendo que lograrán todas sus metas

A la Dra. Euadalyne Vieguez, por todo lo que me ha dado.

Al Dr. Roberto Martínez, deseando su pronta recuperación.

A los doctores: Manuel F. Rubio y Raúl Celina Rosado, su ejemplo ha sido fundamental en mi vida.

A Gustavo Aoula, por sus consejos siempre oportunos.

A Alberto, Maru, Francisco Javier, Mónica L., Estelón, Sara, Alejandro, Consuelo, Cesar, Patricia,

Federico, Lina, Laura L., Laura F., la maestra Lupita.

A Mariana B. nuevamente con todo mi cariño y respeto.

A Lina L., esperando que el pasado quede atrás.

*Seul peut trouver celui qui est prêt à recevoir, mais on s'obstine plus à chercher.
(Solo puede encontrar quien esta dispuesto a recibir, pero ya no se obstina en buscar.)*

Charles Juliet

Ne doute pas, ne doute plus.

Vu ton, non-chemin en silence.

Bonde-toi, sound et aveugle pour mieux assurer ton pas

et de temps à autre fais halte en un poème où s'accomplit la convergence.

¡No dudes, ya no dudes.

Anda tu, no camines en silencio.

Resbala sordo y ciego para mejor asegurar tu paso

y de tiempo en tiempo detente en un poema donde se logra la convergencia.)

Charles Juliet

Índice.

Resumen.		1
Capítulo 1.	Introducción.	2
Capítulo 2.	Antecedentes.	4
	2.1 Mecanismos de reacción.	4
	2.2 Condiciones generales en el estudio de los mecanismo de reacción.	4
	2.3 Orbitales moleculares fronteras.	6
	2.4 Mecanismo de oxirinaión.	8
	2.5 Mecanismo de formación de aziridinas.	9
	2.6 Mecanismo de formación de N-óxidos.	10
	2.7 Mecanismo de formación de oxaziridinas.	11
	2.8 Perácidos.	12
	2.9 Benzodiazepinas.	13
	2.10 Fenazinas.	14
	2.11 Puentes de hidrógeno.	15
Capítulo 3	Métodos y aproximaciones.	17
	3.1 Química cuántica.	17
	3.2 La función de onda.	18
	3.3 El Hamiltoniano.	19
	3.3.1 Aproximación Born-Oppenheimer.	19
	3.3.2 Teoría Hartree-Fock SCF.	20
	3.4 Cálculo de la energía del sistema.	21
	3.5 Aproximación propuesta por Pople.	22
	3.6 Métodos semiempíricos.	23
	3.6.1 Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO).	23
	3.6.2 Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO).	25
	3.6.3 Neglect of Diatomic Differential Overlap (NNDO).	25
	3.6.4 Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap	26

	(MINDO).	
3.6.5	Modified Neglect of Diatomic Overlap (MNDO).	26
3.6.6	Austin Model 1 (AM1).	27
3.7	Comparación entre los métodos MNDO y AM1.	28
3.7.1	Geometría Molecular.	28
3.7.2	Cambios de energía (ΔH_f).	28
3.7.3	Momento Dipolar.	29
3.7.4	Energías de ionización.	29
3.7.5	Barreras de rotación.	30
3.8	% de carácter nucleofílico y % de carácter electrofílico.	30
Capítulo 4	Resultados y Discusión.	32
4.1	Análisis conformacional y electrónico para la 11-fenil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-1H-dibenzo[b,c][1,4]diazepin-1-ona.	33
4.2	Análisis conformacional y electrónico para los ácidos per fórmico, peracético y <i>m</i> -Cl-perbenzoico.	39
4.3	Propuestas mecanísticas para la formación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazina-1(2H)-ona.	43
4.4	Propuesta 1 para el mecanismo de reacción.	46
4.4.1	Mecanismo de epoxidación.	46
4.4.2	Mecanismo de formación de una aziridina.	57
4.4.3	Mecanismo de formación de N-oxidación.	64
4.4.4	Mecanismo de formación de la oxaziridina.	70
4.4.5	Mecanismo de apertura de la oxaziridina.	81
4.4.6	Análisis global de la propuesta 1.	84
4.5	Propuesta 2 para el mecanismo de reacción.	86
4.5.1	Mecanismo de epoxidación con una reacción ácido-base.	87
4.5.2	Mecanismo de formación de una aziridina.	92
4.5.3	Mecanismo de formación de un N-óxido.	103
4.5.4	Mecanismo de formación de una oxaziridina.	107
4.5.5	Análisis global de la propuesta 2.	117
4.6	Comparación de las dos propuestas del mecanismo de reacción para la formación de la fenazina.	119

Capítulo 5	Conclusiones.	121
Capítulo 6	Bibliografía.	123
Capítulo 7	Anexo 1.	126
	Propuesta 1 para el mecanismo de formación de la fenazinona (Esquema 11).	126
	Propuesta 2 para el mecanismo de formación de la fenazinona (Esquema 13).	128

Resumen.

Se realizó el estudio y el análisis de las propiedades electrónicas calculadas, así como de los orbitales moleculares con el método AM1 para dos propuestas del mecanismo de formación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazina-1(2H)-ona partiendo de la 11-fenil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-1H-dibenzo[b,c][1,4]diazepin-1-ona y el ácido perbórmico.

Dentro del análisis de los orbitales moleculares que se realizó para las diferentes trayectorias de reacción muestran que en algunos casos los orbitales moleculares vecinos a las fronteras son los que intervienen en el reajuste electrónico de la reacción.

Para las dos trayectorias del mecanismo de formación de la fenazina se propone como etapa determinante de la reacción a la formación del intermediario del epóxido inicial, sin embargo la segunda trayectoria es la que más probablemente se efectúe.

Introducción.

Actualmente en la química, como en todas las disciplinas, es necesario utilizar todas aquellas herramientas útiles que nos permitan realizar con mayor eficiencia nuestro trabajo. La química teórica (conocida también como química computacional) es una muy buena opción cuando se desea hacer algún tipo de investigación que involucre la distribución espacial de los átomos en una molécula (análisis conformacional) o en las propuestas de mecanismos de reacción.

De este último punto, la metodología comúnmente utilizada consiste en calcular las geometrías y energías de las moléculas que intervienen en la reacción de manera separada, posteriormente las de las posibles interacciones que se presenten durante la reacción, para finalizar con las de los productos deseados. Claro está que el investigador debe explorar varias posibilidades y aceptar aquella que involucre una ruta de menor energía durante su desarrollo.

Antes de comenzar con la investigación, los químicos teóricos (al igual que los experimentales) deben de preparar los reactivos que utilizará en su simulación, lo que consiste en optimizar tanto la energía como la geometría de cada una de las especies involucradas en el desarrollo de la misma.

Para la investigación de un mecanismo de reacción es deseable tener pruebas contundentes de la formación de intermediarios en la ruta propuesta, sin embargo muchas de las reacciones que se estudian en el laboratorio se llevan a cabo rápidamente, de tal manera que las condiciones de reacción no permiten detectar a los intermediarios formados, dejando a las propuestas mecanísticas incompletas. Aquí es donde la química computacional manifiesta su gran importancia, ya que con los métodos existentes (como lo son los métodos *ab initio* y los métodos semiempíricos) es posible proponer y calcular diversos intermediarios así como estados de transición dentro de un mecanismo de reacción, de los cuales se escogen aquellos que presentan menor energía, logrando así completar las propuestas mecanísticas. El método MNDO y el método AM1 son los métodos semiempíricos de mayor uso.

En el presente trabajo se muestra, inicialmente (Capítulo 2) lo que es un mecanismo de reacción, así como la manera en que utilizando la química computacional, principalmente la teoría de los orbitales moleculares, se pueden realizar predicciones de reacciones químicas. Se completa este capítulo con la revisión de las etapas mecanísticas más probables para la formación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazina-1(2H)-ona.

En el capítulo 3 se presentan las principales aproximaciones utilizadas en los métodos semiempíricos, así como la comparación de las propiedades calculadas por los métodos semiempíricos MNDO y AM1. Para finalizar este capítulo se presenta la definición formal del porcentaje de carácter nucleofílico y electrofílico en una molécula por medio de cálculos sencillos, utilizando los orbitales moleculares a partir de la combinación lineal de orbitales atómicos .

El análisis y discusión de los resultados se presenta en el capítulo 4, iniciando con el análisis conformacional de las moléculas bajo estudio (como lo son la 11-fenil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-1H-dibenzo[b,c][1,4]diazepin-1-ona, el ácido meta cloroperbenzoico, el ácido peracético y el ácido perbórmico), así como la comparación de las propiedades electrónicas calculadas de varios perácidos. En este capítulo se presentan dos propuestas para el mecanismo de la reacción entre la diazepin-1-ona con el perácido para obtener la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzin-1(2H)-ona. las cuales son analizadas y discutidas en el transcurso de este capítulo.

2. Antecedentes.

2.1 Mecanismos de reacción.

Un mecanismo de reacción es la descripción detallada de la ruta que sigue un cambio químico, la cual se ve reflejada con el rompimiento gradual de enlaces y/o la formación de otros. Esta ruta parte de los reactivos, pasando por algunos estados de transición y/o intermediarios y concluye en la aparición de los productos. Los mecanismos de reacción son considerados como hipótesis, es decir, son modelos teóricos que se proponen para explicar el cambio químico. A partir de estas hipótesis se deducen ciertas consecuencias que pueden a su vez ser verificadas mediante algunos experimentos. Así, cuando los resultados experimentales concuerdan con las consecuencias del modelo, entonces constituyen evidencias que apoyan al mecanismo propuesto.

Desafortunadamente, la inmensa mayoría de (si es que no todos) los mecanismos de reacción no pueden ser propuestos por observaciones directas, generalmente porque estos son demasiado rápidos y por que las técnicas existentes en el laboratorio no son suficientemente efectivas en cierto tipo de problemas. Por lo tanto, el posible mecanismo de reacción es dejado de lado por la falta de datos contundentes obtenidos de la experimentación (como lo son: cinéticas químicas que incluyen a los parámetros de activación, efecto isotópico, etc.). Sin embargo, varias propuestas mecanísticas han sido apoyadas con una gran certeza por medio de cálculos mecano cuánticos. Estos cálculos se basan en la resolución las ecuaciones de onda que describen a los sistemas estudiados con gran exactitud. Para lograr esto se han creado una serie de métodos conocidos como métodos a primeros principios y métodos semiempíricos, de estos últimos destacan los métodos MINDO/3, MNDO y AM1, que producen buenos resultados para estos propósitos, principalmente cuando se trata de moléculas de capa cerrada, incluyendo a los carbenos, iones positivos y negativos.

2.2 Condiciones generales en el estudio de los mecanismo de reacción.

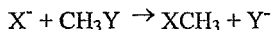
Cuando un mecanismo de reacción no puede ser determinado solo de manera experimental y se recurre a un tratamiento mecano cuántico para explicarlo, el investigador debe tomar en cuenta las "condiciones en que fueron creados" los métodos teóricos. Por ejemplo, se debe recordar que la teoría considera a los sistemas (moléculas) sin interacción

y en fase gaseosa, sin embargo en la construcción de los métodos semiempíricos se utilizan una serie de parámetros experimentales que son medidos bajo todas las interacciones existentes en el laboratorio (para mayor referencias ver capítulo 3).

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

Comúnmente al realizar un estudio teórico de un mecanismo de reacción el investigador comete algunos errores.¹ A continuación se dan algunos ejemplos:

a) El uso de modelos inadecuados, es decir, tomar "modelos" descritos para una reacción sin considerar el sistema bajo estudio, por ejemplo, la reacción hipotética para una sustitución S_{N2} :



Cuando se analiza el mecanismo de reacción para otro grupo alquilo no se encuentra gran diferencia en el mecanismo propuesto debido a las características de los reactivos. Sin embargo, al proponer el mismo mecanismo de reacción para otro sistema, por ejemplo para la trimetilfosfina o la fosfina, el esquema anterior no es adecuado, debido al cambio en las características de los reactivos, una de ellas es la diferencia en la basicidad entre los grupos alquilos y las fosfinas.

b) El uso de procedimientos inadecuados, es decir, no tomar en cuenta los alcances de los métodos utilizados en la descripción de los mecanismos de reacción. En general, un cálculo semiempírico da buenos resultados para sistemas de capa cerrada, para los de capa abierta presenta varias deficiencias, por ejemplo las energías de formación son mucho más negativas que las experimentales.

c) Carencias de datos experimentales para comparación. Se ha mencionado que la simulación de un mecanismo de reacción por medio de técnicas computacionales (ya sean por cálculos *ab initio* o cálculos semiempíricos) da una aproximación de lo que sucede en el experimento, por lo que es necesario comparar los datos calculados con los datos experimentales y relacionarlos entre si. Se ha observado que los valores experimentales de ΔH_f son más negativos que los calculados con AM1 (en el caso del transposición de Cope²). Desafortunadamente, en la mayoría de los casos cuando el investigador utiliza los cálculos teóricos como método de descripción de un mecanismo de reacción es por la falta de evidencias experimentales, cayendo en un círculo vicioso. El objetivo ideal es poder comparar los datos obtenidos por medio de los experimentos y los calculados por la teoría.

El principal propósito de los tratamientos semiempíricos es dar información útil a los químicos, de tal manera que se tengan un número mayor de propuestas para lo que sucede en el trabajo experimental. Por ejemplo, proveer datos para una síntesis, como guía para

escoger la mejor alternativa entre diferentes rutas y para apoyar el descubrimiento y desarrollo de nuevos procesos de síntesis.

d) Inadecuada búsqueda de la superficie de energía potencial. Comúnmente, este error surge cuando se supone que un mecanismo de reacción se lleva a cabo en una sola etapa, ya que existen varias reacciones químicas que no se comportan de esta manera; es decir, las transformaciones son más complejas, por lo que es necesario explorar varias posibilidades en las propuestas de los mecanismos de reacción y descartar aquellas rutas que se encuentren en los máximos de la superficie de energía potencial.

En la bibliografía hay un gran número de artículos relacionados con mecanismo de reacción estudiados teóricamente, algunos ejemplos son: transposición de Claisen,³ alquilación regioespecíficas de amidas,⁴ cicloadiciones (2+2),⁵ (3+2),⁶ transposición de Mc Lafferty,⁷ sustituciones nucleofílicas,⁸ formación de ciclos adicionales,⁹ entre otros.

2.3 Orbitales Moleculares Frontera.

El concepto de reactividad nucleofílica es el centro de la química orgánica, ya que dentro de una reacción química, una molécula se comporta como aceptor de electrones (molécula electrofílica) o como donador de electrones (molécula nucleofílica), es decir, para que se lleve a cabo la reacción debe existir la transferencia de electrones de una molécula a otra. Ingold¹⁰ es uno de los primeros científicos en proponer que mientras más básico sea un reactivo, más nucleofílico es. Es oportuno y necesario aclarar que existe una gran diferencia entre el término basicidad y nucleoficidad, siendo que el segundo término se refiere a la capacidad que presenta un donador de electrones interactúe con un aceptor de electrones en una reacción química, mientras que el primer término se refiere a la afinidad que tiene una molécula por un protón en el equilibrio ácido-base. Cabe mencionar que la reactividad del nucleófilo es altamente dependiente de la naturaleza del sustrato.¹¹

La teoría de Orbitales Moleculares Frontera (FMO) ha sido incorporada en los últimos años en la discusión de la reactividad química.¹² Los términos Highest Occupied Molecular Orbital (HOMO) y Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) han sido utilizados para estos propósitos, asociando los cuadrados de las contribuciones en la combinación lineal como la probabilidad de encontrar ya sea un sitio nucleófilo (dador de electrones) o un el sitio electrófilo (aceptor de electrones). Siguiendo con este criterio, los orbitales moleculares frontera son los que contienen la mayor información en un sistema. Sin embargo, los orbitales moleculares internos (HOMO-n) y los externos (LUMO+m) a los frontera, también deben contener información de la reactividad química de las moléculas y deben de manifestarse de alguna manera cuando se lleva a cabo una reacción.

En una reacción química debemos suponer que ocurre la evolución de los orbitales moleculares de los reactivos para formar nuevos orbitales moleculares para los productos. Los orbitales que se encuentran en mayor disposición para este "reacomodo" son los orbitales moleculares frontera.¹³

Las interacciones en una reacción (entre dos moléculas de capa cerrada) para la formación de un producto comúnmente se dividen en dos tipos: a) Interacción entre el HOMO de una molécula y el HOMO de la otra y b) entre el HOMO de una molécula y el LUMO de la otra.

Para el primer caso se forman dos nuevos orbitales moleculares que se pueden considerar como orbitales de "enlace" y de "antienlace", estando estos doblemente ocupados (hay 4 electrones, dos de cada molécula). Comúnmente, la formación del orbital molecular de enlace se realiza de manera exotérmica (E_1), mientras que la energía del orbital de antienlace es endotérmica (E_2). Si $E_2 > E_1$ la nueva molécula es inestable. Para el segundo caso, la combinación del HOMO de una molécula con el LUMO de la segunda forman dos nuevos orbitales, pero en este caso tenemos dos electrones que se encontraran en el nuevo orbital de "enlace". Desafortunadamente, este tipo de interacciones se analizan y proponen exclusivamente en el estado basal de los reactivos, descuidando los cambios que puedan ocurrir en las posibles trayectorias en los mecanismo de reacción. Esto se debe principalmente a la dificultad que involucra su descripción.

El progreso de las interacciones químicas se caracteriza por la reorganización de electrones.¹⁴ La formación de un nuevo enlace químico sucede entre los sitios reactivos y la ruptura de éstos está dada por la desaparición de las interacciones. La función de onda:

$$\psi = \sum_{i=1}^n a_i \phi_i$$

es apropiada para revelar el origen de los enlaces químicos.¹⁵

Matemáticamente, las interacciones HOMO-LUMO están relacionadas con la teoría de perturbaciones, derivada por Klopman¹⁶ y Salem¹⁷ en donde relacionan a los orbitales moleculares ocupados (principalmente el HOMO) que interactúan con los no ocupados (principalmente el LUMO) causando atracciones entre las moléculas.

La teoría FMO se basa en los cálculos de orbitales moleculares, asociando directamente con la reactividad química a los cuadrados de los coeficientes de la combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) en un sistema bajo estudio.

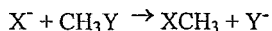
Se ha encontrado que la reactividad de nucleófilos^{18,19} frente a electrófilos presenta diferentes tipos de formas funcionales con respecto a la energía del HOMO, por ejemplo mientras más negativa sea ésta energía, el nucleófilo es más reactivo. Otros ejemplos son las relaciones lineales que se han encontrado entre el logaritmo de la constante de la rapidez

de la reacción (log k) como función de la diferencia de la energía entre HOMO y LUMO, principalmente en los trabajos de Sweirgart²⁰ y Hoz²¹ en donde estudian dos reacciones nucleofílicas:

a) la primera con cationes organometálicos, en donde se realiza el estudio de varios cationes organometálicos y varios nucleófilos;

b) la segunda en biclobutanos activados, realizándose ataques nucleofílicos con CH_3O^- y CN^- , encontrando que la reactividad de adición es $\text{CH}_3\text{O}^- > \text{CN}^-$.

Por otra parte Wolfe²² relaciona la diferencia energética HOMO-LUMO de manera inversamente proporcional al rendimiento de la reacción:



con la transferencia de carga del HOMO en X^- al LUMO de CH_3Y .

Alston²³ menciona que por medio del estudio de los orbitales moleculares frontera es posible determinar la regioselectividad en una reacción química, en este caso en una cicloadición (4+2). De manera general podemos considerar, dos condiciones para observar la regioselectividad, la primera son las interacciones entre orbitales moleculares con diferencia de energía pequeña en el estado basal y la segunda son las principales contribuciones en el orbital molecular. Esta última condición se manifiesta principalmente en el estado de transición ya que estos átomos son los que más fácilmente forman nuevos enlaces.

2.4 Mecanismo de oxiración.

En la descripción de la formación de un oxirano, comúnmente se utiliza el término epoxidación, sin embargo la forma correcta para referirse a ésta reacción es el de oxiración. La formación de oxiranos, tanto industrial como en el laboratorio se lleva a cabo por la oxidación directa de alquenos. La técnica más frecuentemente empleada es utilizando perácidos orgánicos.²⁴ Los perácidos más utilizados son el ácido perbenzoico y algunos de sus derivados sustituidos, pero también pueden ser usados perácidos alifáticos (como el ácido peracético, entre otros).

El mecanismo de oxiración depende de la reactividad electrofílica o nucleofílica de los reactivos. Clásicamente, esta reacción se puede describir por medio de un ataque electrofílico del perácido a la olefina, es decir, el perácido presenta un comportamiento electrofílico y la olefina presenta un comportamiento nucleofílico.

El primer mecanismo para la oxiración se dió a conocer por Bartlett en 1950,²⁵ en el cual se propone la adición de un ion "hidroxonio" al doble enlace formando el oxirano y el

ácido carboxílico correspondiente, de manera sincrónica concertado (A), aún cuando cabe la posibilidad de que se lleve a cabo de manera asincrónica concertada (B).

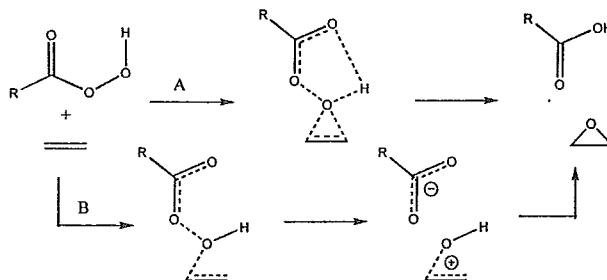


Figura 1. Mecanismo de oxiración propuesto por Bartlett.

Una segunda propuesta mecanística para la oxiración, hecha por Kwart y Hoffman,²⁶ la cual es iniciada por un equilibrio ácido-base intramolecular del perácido para la formación de un zwitterion en la molécula, el segundo paso es la adición 1,3-dipolar del zwitterion a la olefina. Azman en 1967 realizó los cálculos de la estructura electrónica de algunos perácidos utilizando el método semiempírico PPP SCF-MO, concluyendo que este mecanismo de oxiración es teóricamente posible.²⁷

En 1975, Hanzlik y Sheaner realizaron una serie de experimentos de cinética química analizando el efecto isotópico en la reacción de oxiración, utilizando olefinas monosustituidas con un grupo arilo y el ácido *m*-Cl-perbenzoico. Sus resultados les permitieron proponer la formación de un estado de transición, por el ataque concertado asimétrico del perácido a la olefina, con una fuerte separación de cargas.²⁸

Como ya se había mencionado, en el mecanismo de oxiración el perácido se comporta como una molécula electrofílica en el oxígeno 3, desafortunadamente los métodos de cálculo semiempíricos y ab initio señalan al carbonilo como el sitio más electrofílico, Nosotros proponemos que el LUMO+1 es el orbital molecular que interviene en la reacción, es decir, los orbitales moleculares de más baja energía desocupados se pueden intercambiar para llevar a cabo el mecanismo de reacción, explicando así la característica electrofílica del oxígeno 3 de los perácidos.²⁹

2.5 Mecanismo de formación de aziridinas.

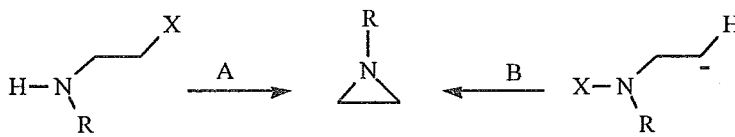
Las aziridinas son compuestos heterocíclicos de tres miembros, que contienen dos átomos de carbono y uno de nitrógeno. La forma de llamarlas es numerando el anillo a

partir del nitrógeno y mencionar cual es el sustituyente que esta presente, finalmente se le da el nombre aziridina, por ejemplo la 1,2-dimetilaziridina (figura 2).

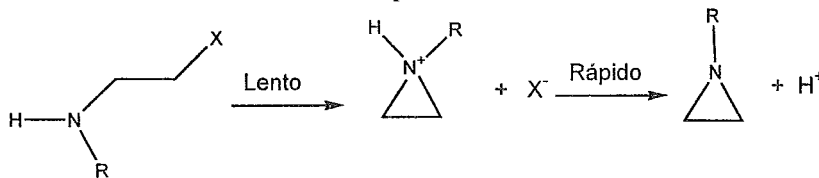


Figura 2a. Estructura de la 1,2-dimetilaziridina, 2b. Estructura de la aziridina (etilenimina).

Su síntesis incluye una cicloeliminación, y existen dos formas de llevarla a cabo (esquema 1): la ruta A es el desplazamiento del grupo X por el nitrógeno o la ruta B que es el desplazamiento nucleofílico por el centro β -carboniónico sobre el nitrógeno de la amina. Para la ruta A, la preparación lleva a cabo comúnmente en dos etapas, donde la primera etapa es el paso determinante de la reacción. Esta reacción se conoce como reacción de Gabriel (esquema 2).



Esquema 1.



Esquema 2.

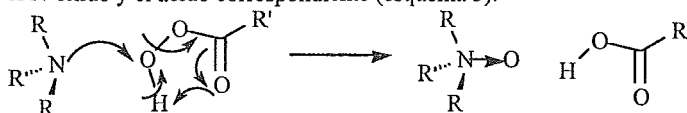
El pK_a de la aziridina es de 8.04, por lo que se comporta como un ácido muy débil, y por consecuencia se le considera como una base.³⁰

2.6 Mecanismo de formación de N-óxidos.

Las N-alquilaziridinas pueden ser oxidadas por medio del ácido *m*-Cl-perbenzoico al N-óxido correspondiente,³¹ esta oxidación también puede ser lograda por medio del tratamiento con ozono a bajas temperaturas.³²

Las aminas terciarias pueden ser convertidas a las aminas oxidadas (N-óxidos) por medio de una oxidación, comúnmente se utiliza peróxido de hidrógeno, pero se puede utilizar algunos perácidos para éste propósito. La piridina ha sido oxidada por medio de perácidos.³³

El mecanismo de reacción mas probable es por medio del ataque nucleofílico del nitrógeno de la amina terciaria (o de la N-alquilaziridina) al oxígeno 3 del perácido formando el N-óxido y el ácido correspondiente (esquema 3).



Esquema 3. Oxidación de una amina terciaria.

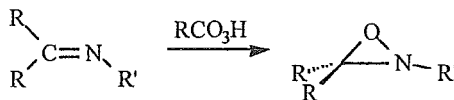
2.7 Mecanismo de formación de oxaziridinas.

Las oxaziridinas son anillos de tres miembros que contienen carbono, oxígeno y nitrógeno; en los primeros descubrimientos de estos compuestos los llamaron isonitrones, pero actualmente se denominan de manera independiente a estos compuestos (figura 3).



Figura 3a. Estructura de la oxaziridina, 3b. Estructura de la nitrona.

La forma más común de preparar las oxaziridinas es por medio de la oxidación de iminas utilizando perácidos orgánicos (esquema 4).



Esquema 4. Formación de una oxaziridina.

Se propone que el mecanismo de reacción es similar al de oxiración, proponiéndose un estado de transición cíclico.

Otro mecanismo propuesto es la adición del perácido a la imina seguido de un desplazamiento nucleofílico del ácido correspondiente por el nitrógeno.

Se han observado la formación de oxaziridinas a partir del N-óxido,³⁴ siendo esta oxaziridina un intermediario para la formación de otros productos.

2.8 Perácidos.

Los perácidos orgánicos son agentes oxidantes muy importantes en química orgánica. Los ácidos peroxicarboxílicos presentan la estructura $R(\text{CO}_3\text{H})_n$, donde R puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o un heterociclo y n puede ser 1 ó 2.

En estado sólido, los perácidos se encuentran como especies diméricas formando puentes de hidrógeno intermoleculares, mientras que en solución son monómeros que presentan un puente de hidrógeno intramolecular. Giguère y Olmos³⁵ proponen una probable conformación del grupo peroxicarboxil, basada en consideraciones *a priori* de estructuras de ácidos alifáticos y de peróxidos, de estas consideraciones geométricas se favorece la formación del puente de hidrógeno intramolecular (figura 4).

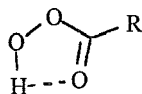


Figura 4. Estructura de los perácidos en solución.

La estabilidad de los perácidos aumenta cuando se incrementa el número de átomos en el grupo sustituyente, es decir, el ácido perfórmico se descompone más fácilmente que el ácido peracético y que el ácido *m*-cloroperbenzoico. Comúnmente, la forma de preparar a los perácidos es partiendo del ácido carboxílico correspondiente, haciéndolo reaccionar con peróxido de hidrógeno; esta reacción es catalizada por ácido. Se han realizado experimentos para saber cual es el mecanismo de la formación de los perácidos. Uno de ellos es marcando al oxígeno del ácido carboxílico correspondiente con ¹⁸O, y al tratarlo con el peróxido de hidrógeno, el oxígeno marcado se encuentra en la molécula de agua producida, es decir, el peróxido de hidrógeno se adiciona totalmente al ácido carboxílico.

Perácido	pk _a	Acido	pk _a
Perfórmico	7.1	Fórmico	3.60
Peracético	8.2	Acético	4.76
Perbenzoico	7.9	Benzoico	4.20

Tabla 1. pk_a's de perácidos y ácidos carboxílicos más comunes.

Los perácidos son ácidos débiles, son entre 1000 y 10000 veces menos ácidos que sus ácidos carboxílicos correspondientes, por ejemplo, el ácido fórmico presenta un pK_a de 3.6, mientras que el ácido perfórmico su pK_a es de 7.1, otros ejemplos se encuentran en la tabla 1.

El ácido perfórmico presenta la formación del puente de hidrógeno intramolecular, la cual fue observada por Giguère y Olmos. La formación de este perácido se realiza como se menciono anteriormente. La constante de equilibrio para esta reacción presenta un valor de 0.5 a 25°C ³⁶, y esta decrece ligeramente con el aumento de la temperatura. Su punto de fusión es de -18°C y su punto de ebullición es de 50°C .

El ácido peracético se produce de manera similar que el ácido perfórmico, pero se debe de tener una catálisis ácida; comúnmente se utiliza ácido sulfúrico diluido para llevar a cabo la reacción. Esta reacción es de segundo orden y su constante de equilibrio es muy incierta, y que han reportado constantes que van desde 3 hasta 7 para diferentes intervalos de temperaturas. Su punto de fusión es de 0°C y su punto de ebullición es de 25°C . Para este perácido se ha observado que el carbono del carbonilo es el principal sitio electrofílico en la molécula.³⁷

El ácido *m*-cloroperbenzoico puede ser preparado de diferentes maneras. Una de ellas se describió con anterioridad. Este ácido es el que mas se utiliza en la síntesis de compuestos orgánicos debido ha que se encuentra comercialmente, de que se trata de un sólido (punto de fusión de 88°C) y se puede manipular muy fácilmente.

2.9 Dibenzodiazepinas.

Una de las primeras diazepinas sintetizadas fue preparada por Fischer en 1883. A partir de entonces, ha surgido una gran variedad de diferentes compuestos, entre ellos las benzodiazepinas y las dibenzodiazepinas. Los primeros son compuestos bicíclicos con anillos de seis y de siete miembros (en este último se encuentran los dos nitrógenos), mientras que los segundos son compuestos tricíclicos con anillos de seis, siete y seis miembros (obviamente los nitrógenos se encuentran en el anillo central).

La nomenclatura de las benzodiazepinas y de las dibenzodiazepinas es muy compleja y depende de la posición de los nitrógenos dentro del anillo de siete miembros. Por ejemplo, si los nitrógenos se encuentran enlazados, entonces la benzo o dibenzodiazepina es la 1,2, si los nitrógenos se encuentran separados por un átomo de carbono, entonces son 1,3, etc. (figura 5a). Además, se debe enumerar la posición de la insaturación en el anillo de siete miembros, por ejemplo si esta se encuentra en el nitrógeno 1, esa es la numeración que debe llevar, es decir 1H, si se encuentra en la posición 2 será la 2H, etc. Para el caso de las

benzodiazepinas esta manera de nombrarlas es suficiente. Sin embargo, en el caso de las dibenzodiazepinas es necesario señalar la posición que ocupa el tercer anillo en la molécula; para este caso se identifica con letras a los enlaces del anillo central. De esta forma se localiza fácilmente en donde se encuentran sustituidos los dos anillos de seis miembros (Figura 5b). Algunas de las dibenzodiazepinas presentan actividad como antidepresivo y/o antiséptico³⁸ como por ejemplo la dibenzepina y la clozapina (Figura 6).



Figura 5a. Estructura de la 3H-1,2-benzodiazepina, 4b. Estructura de la 1H-dibenzo[b,f]-1,4-diazepina.

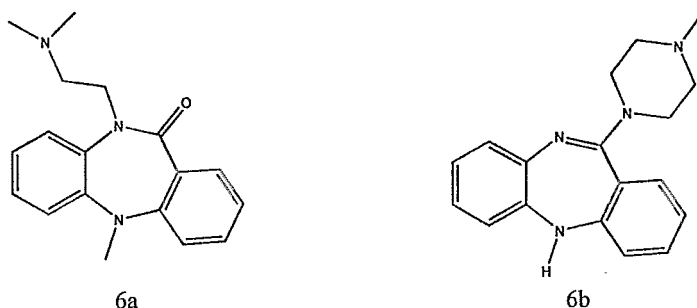
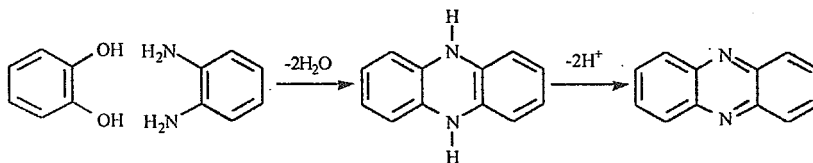


Figura 6. Estructuras de la dibenzepina y clozapina.

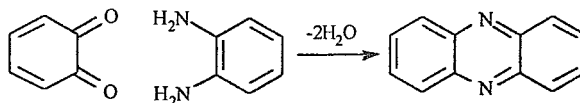
2.10 Fenazinas.



Esquema 5.

El método para la preparación de fenazinas lo descubrió Merz³⁹ en 1886, el cual consiste en el calentamiento de la *o*-diamina aromática con el pirocatecol a 200-210 °C, esta reacción procede vía del intermediario dihidrofenazina (esquema 5).

Cuando se utiliza la *o*-quinona con la *o*-fenildiamina se produce la fenazina sin pasar por el intermediario dihidro.⁴⁰ (esquema 6)



Esquema 6.

Aparentemente, el mecanismo de reacción procede vía una sustitución nucleofílica aromática. Actualmente, se ha observado que las fenazinas presentan propiedades importantes, por ejemplo el 1-fenazinol posee acción bactericida hacia *Vibrio comma* y *Microoccus pyogenus var. aureus* e inhibe el crecimiento de muchas bacterias.⁴¹

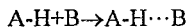
2.11 Puentes de hidrógeno.⁴²

Cuando un átomo de hidrógeno en un enlace covalente forma un segundo enlace con otro átomo, esta segunda interacción se conoce como enlace de hidrógeno o puente de hidrógeno.

El puente de hidrógeno es comúnmente representado como A-H...B, donde A y B son átomos con electronegatividad mayor a la del hidrógeno, por ejemplo C, N, P, O, S, Se, F, Cl, Br y I, además B debe cumplir con la condición de presentar un sitio "donador de electrones" de forma n o π , es decir, que se comporte como una base de Lewis y no ser carbono.

Los puentes de hidrógeno se pueden presentar de manera intra o intermolecular; para el segundo caso la geometría debe favorecer su formación, es decir, debe existir una conformación espacial aceptable en la molécula para la formación del enlace de hidrógeno.

La fuerza de este tipo de enlace varía mucho dependiendo de las moléculas involucradas. Se han realizado mediciones de entalpías para la reacción



encontrándose que estas varían en un intervalo grande. Por ejemplo, para el tiofenol y benceno, el puente de hidrógeno disminuye la energía en -0.5 kcal/mol, mientras que para el compuesto $(CH_3)_3N^+HF_2^-$ el puente de hidrógeno disminuye la energía en -37 kcal/mol. Sin embargo, la mayoría de las energías para el puente de hidrógeno se encuentran en el

intervalo de 3 a 10 kcal/mol. Se considera que un puente de hidrógeno débil es el que presenta energía menor a las 3 kcal/mol, y un puente de hidrógeno muy fuerte es el que se encuentra por arriba de las 10 kcal/mol.

La importancia de los puentes de hidrógeno en un mecanismo de reacción, es que disminuye la energía de activación dependiendo de la fuerza de interacción entre las moléculas, sin embargo en algunos casos puede aumentar.⁴³

3. Métodos y aproximaciones.

3.1 Química cuántica.

La química cuántica estudia el movimiento de las micropartículas (atómicas y subatómicas), estos movimientos pueden ser utilizados en el cálculo de propiedades fisicoquímicas de átomos y/o moléculas, sus estructuras y conformaciones así como sus espectros vibracionales.

En mecánica cuántica, cualquier estado de un sistema dinámico de N partículas queda descrito tan completamente como es posible por una función $\psi = \psi(q_1, q_2, \dots, q_{3N}, t)$ tal que $\psi^* \psi d\tau$ es proporcional a la probabilidad de encontrar a q_1 entre q_1 y $q_1 + dq_1$, a q_2 entre q_2 y $q_2 + dq_2$, . . . , a q_{3N} entre q_{3N} y $q_{3N} + dq_{3N}$ en un tiempo determinado.

Para los químicos es importante el cálculo de la energía de un sistema (molécula y/o átomo) y para lograrlo utiliza la química cuántica aplicando la ecuación de Schrödinger que en su notación más sencilla es:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad \dots(1)$$

siendo \hat{H} el operador* hamiltoniano que es un operador de energía cinética (\hat{K}) y de energía potencial (\hat{V}), ψ es la función de onda del sistema y E es la energía asociada al sistema conocida también como la energía esperada asociada al hamiltoniano.

La expresión completa para el hamiltoniano no relativista es:

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m_i} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{\hbar^2}{8\pi^2 M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A < B} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} - \sum_i \sum_A \frac{Z_A}{R_{Ai}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} \quad \dots(2)$$

en donde los subíndices i, j representan a los electrones, los subíndices A, B representan a los núcleos, h es la constante de Planck, m_i es la masa del electrón i, M_A es la masa del núcleo A, ∇^2 es el operador Laplaciano, Z_A es la carga del núcleo A, r_{AB} es la distancia entre el núcleo A y el núcleo B, r_{Ai} es la distancia entre el núcleo A y el electrón i y finalmente r_{ij} es la distancia entre el electrón i y el electrón j.

* Un operador es un símbolo que representa una transformación matemática que se aplica a una función para obtener una nueva función.

La manera de calcular la energía asociada al sistema es:

$$E = \frac{\int \psi^* \hat{H} \psi d\tau}{\int \psi^* \psi d\tau} \quad \dots(3)$$

siendo $d\tau$ el elemento de volumen.

Para el cálculo de ésta energía comúnmente se utiliza el método de variaciones, el cual propone que la energía calculada (E) a partir de la ecuación de Schrödinger, proveniente de una función de onda será más grande o igual que la energía que tiene el estado basal (E_0), es decir

$$E \geq E_0 \quad \dots(4)$$

3.2 La función de onda

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

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

$$\psi = a_1 \chi_1 + a_2 \chi_2 + \dots + a_n \chi_n = \sum_{i=1}^n a_i \chi_i \quad \dots(5)$$

donde a_1, a_2, \dots, a_n son los coeficientes de la combinación lineal y $\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_n$ son los orbitales atómicos.

Existen muchas funciones que pueden representar a los orbitales atómicos, por ejemplo las funciones hidrogenoides y las funciones tipo Slater.

Las funciones hidrogenoides están caracterizadas por una parte angular (que depende de θ y ϕ) y una parte radial (que depende de r), de manera general la función hidrogenoide se puede expresar como

$$\chi(r, \theta, \phi) = A(Z) \left[\frac{Z}{a_0} \right]^{\frac{3}{2}} \exp\left(-\frac{Zr}{na_0}\right) Y(\theta, \phi) \quad \dots(6)$$

en donde $A(Z)$ es una función que depende de la carga Z , a_0 es el radio de Bohr (52.946 pm), r es la distancia radial, n es el número cuántico principal y $Y(\theta, \phi)$ es la parte angular

de la función. Desafortunadamente, estos orbitales atómicos son solución exclusivamente para los átomos hidrógenoides por lo que no considera el efecto de apantallamiento para los electrones en orbitales superiores al 1s, ya que conforme aumenta la distancia r la carga nuclear efectiva disminuye por el efecto de apantallamiento, por lo que J. C. Slater propone la siguiente expresión para los orbitales atómicos:

$$\chi(r, \theta, \phi) = \left[N r^{n'-1} \left(\exp\left(-\frac{Z'r}{n}\right) \right) \right] [Y(\theta, \phi)] \quad \dots(7)$$

donde N es un factor de normalización, n' es el número cuántico principal efectivo, Z' es la carga nuclear efectiva y Y(θ, φ) es la parte angular o armónico esférico. La función 7 con correcciones tipo gaussianas es utilizada en la mayoría de los métodos semiempíricos.

3.3 El Hamiltoniano

3.3.1 Aproximación Born-Oppenheimer.

Las principales aproximaciones para la resolución de la ecuación de Schrödinger se realizan en el Hamiltoniano. La aproximación de Born-Oppenheimer⁴⁴ separa éste operador en dos partes:

$$\hat{H} = \hat{T}_N(R) + \hat{H}_e(r, R) \quad \dots(8)$$

donde R y r denotan las coordenadas de los núcleos y de los electrones respectivamente.

El primer término es el operador de energía cinética nuclear y el segundo término el operador Hamiltoniano electrónico, el cual describe el movimiento de los electrones para la posición de los núcleo, es decir, depende de la posición (y no del momento). Para separar el operador Hamiltoniano, M. Born y J. R. Oppenheimer parten del hecho de que los núcleos son miles de veces más pesados que los electrones, por lo cual los primeros se encuentran en un estado "estacionario" con respecto a los segundos. También se debe considerar que la función de onda debe de ser una función que dependa de r y R y que se pueda separar en una función de onda electrónica, ψ_e , que dependa de r y R, y una función de onda nuclear, ψ_N , que dependa exclusivamente de R, es decir:

$$\psi(R, r) = \psi_e \cdot \psi_N \quad \dots(9)$$

Esta aproximación es apropiada si $\left(\frac{m_e}{m_N}\right)^{\frac{1}{4}} \ll 1$. Para darnos una idea de que esta aproximación es correcta, tomemos la masa del electrón (9.10953×10^{-31} kg) y la masa del protón (1.67265×10^{-27} kg), el resultado del cociente anterior es 0.1534. Obviamente cuando aumenta la masa en el núcleo, esta aproximación presenta mayor validez.

Finalmente se sustituyen las ecuaciones 8 y 9 en la ecuación Schrödinger y se obtiene:

$$\hat{H}_e \psi_e(R, r) = E(R) \psi_e(R, r) \quad \dots(10)$$

$$[\hat{T}_N + E(R)] \psi_N(R) = E \psi_N(R) \quad \hat{H}_N \psi_N(R) = E \psi_N(R) \quad \dots(11)$$

que representa la ecuación de Schrödinger electrónica y nuclear respectivamente, $E(R)$ es la energía electrónica en la ecuación (10) y la energía potencial para el movimiento nuclear en la ecuación (11), E es la energía total del sistema.

3.3.2 Teoría Hartree-Fock SCF

Para un sistema multielectrónico, V. Fock propone un nuevo operador \hat{F} , operador de Fock, para cada electrón en el sistema, reemplazando al Hamiltoniano en la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{F}_i \psi_i = E_i \psi_i \quad \dots(12)$$

donde:

$$\hat{F}_i = -\nabla^2 - \sum \frac{Z_p}{r_{pi}} + \sum_{j=1}^n \left(2\hat{J}_j - \hat{K}_j \right) \quad \dots(13)$$

en unidades atómicas (en Hartrees)⁴⁵, donde Z_p es la carga nuclear del p-ésimo núcleo de la molécula y r_{pi} es la distancia del i-ésimo electrón al p-ésimo núcleo. \hat{J}_j y \hat{K}_j se conocen como el operador coulombico y el operador de intercambio respectivamente, definidos como:

$$\hat{J}_j \psi_i = \left[\int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \right] \psi_i \quad \dots(14)$$

$$\hat{K}_j \psi_i = \left[\int \psi_j(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right] \psi_i \quad \dots(15)$$

Los dos primeros términos en (13) constituyen el Hamiltoniano de un electrón (término monoeléctrico).

3.4 Cálculo de la energía esperada del sistema.

Una vez presentada la forma de la función de onda así como la del hamiltoniano en la ecuación de Schrödinger, podemos realizar el cálculo de la energía esperada del sistema.

Partiendo de la aproximación CLOA-MO, deseamos encontrar la mejor combinación de orbitales atómicos para la formación de los orbitales moleculares. Como los orbitales atómicos son funciones conocidas, nuestro problema es encontrar el conjunto de coeficientes a_{pi} en la combinación lineal.

La forma para calcular la energía utilizando la teoría Hartree-Fock es

$$E_i = \int \psi_i \hat{F} \psi_i d\tau \quad \dots(16)$$

cabe hacer notar que la ecuación 16 es similar la ecuación 3. Sustituyendo las ecuaciones 13, 14 y 15 se obtiene

$$E_i = E_i^0 + \sum_{j=1}^{\frac{n}{2}} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \dots(17)$$

donde el primer término es la energía de un electrón descrito por ψ_i en ausencia de los demás electrones en la molécula, el segundo término representa el total de energías de interacción interelectrónicas de los orbitales moleculares. La energía total, E, de todos los electrones en todos los orbitales moleculares es obtenida:

$$E = \sum_i 2 E_i - \sum_{j=1}^{\frac{n}{2}} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \dots(18)$$

6

$$E = \sum_i 2 E_i^0 + \sum_{j=1}^{\frac{n}{2}} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad \dots(19)$$

La ecuación de Hartree-Fock, utilizando la CLOA, quedaría como:

$$\hat{F}(i) \sum_k a_{ik} \phi_k = E_i \sum_k a_{ik} \phi_k \quad \dots(20)$$

multiplicando la ecuación (20) por ϕ_i e integrando:

$$\sum_k a_{ik} \int \phi_i \hat{F} \phi_k d\tau = E_i \sum_k a_{ik} \int \phi_i \phi_k d\tau \quad \dots(21)$$

ó

$$\sum_k a_{ik} (F_{1k} - E_i S_{1k}) = 0 \quad \dots(22)$$

donde

$$F_{1k} = \int \phi_i \hat{F} \phi_k d\tau \quad \dots(23)$$

y

$$S_{1k} = \int \phi_i \phi_k d\tau \quad \dots(24)$$

estas ecuaciones corresponden a varios valores de i y son conocidas como las ecuaciones de Roothaan;⁴⁶ pueden ser resueltas sí el siguiente determinante secular es igual a cero:

$$|F_{1k} - E_i S_{1k}| = 0 \quad \dots(25)$$

Este último resultado es usado en los métodos semiempíricos.

3.5 Aproximación propuesta por Pople.

El gran número de integrales que deben ser evaluadas al resolver la ecuación de Schrödinger por medio del tratamiento de Roothaan de campo de autoconsistencia es un gran problema de tiempo de computo. Pople^{47a} introdujo una simplificación a este tratamiento que es conocido como el método de Pople ó aproximación de Pople.

Pople resuelve el problema de integrales de tres ó cuatro centros en el tratamiento de Roothaan al ignorar algunos términos; matemáticamente, el método de Pople asume que los orbitales atómicos ϕ_i no son interpenetrados en el espacio, es decir, si ϕ_i, ϕ_j son dos diferentes orbitales atómicos se tiene:

$$\int \phi_i \phi_j d\tau = 0 \quad \dots(26)$$

$d\tau$ es el elemento de volumen.

Con esta suposición, las integrales $\langle ij,kl \rangle$ se resuelven si $i=j$ y $k=l$, obteniéndose integrales bicéntricas que son mucho más fáciles de evaluar que las que involucran tres ó cuatro centros.

Esta aproximación (ecuación 26) es conocida como NDO (Neglecting Differential Overlap), obviamente las integrales de traslape entre diferentes orbitales atómicos ϕ_i, ϕ_j se expresa como:

$$S_{ij} = \int \phi_i \phi_j d\tau = 0 \quad \dots(27)$$

Los métodos de Pople^{47b} postulan tres situaciones: 1) que los electrones de valencia se mueven sobre el núcleo y los electrones de las capas internas (core), 2) que los orbitales moleculares pueden ser aproximados por una CLOA y 3) desprecia las integrales de traslape y las de tres o cuatro centros.

También considera que todos los orbitales son de simetría esférica (es decir, toma orbitales tipo Slater) en los cálculos de las integrales de repulsión electrónicas, mientras que las integrales monoeléctricas de resonancia (β_{ij}) las toma como:

$$\beta_{ij} = \beta_0 S_{ij} \quad \dots(28)$$

donde β_0 es una constante relacionada al tipo de enlace involucrado.

3.6 Métodos Semiempíricos.

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

3.6.1 Complete Neglect of Differential Overlap (CNDO)⁴⁸

En este método se ignoran algunas integrales de las usadas en tratamientos *ab initio* como medida de simplificación de cálculo, por ejemplo, algunas integrales bielectrónicas monocéntricas fueron derivadas de datos experimentales (por ejemplo los potenciales de ionización asociados al nivel energético del orbital atómico que se utiliza).

Las aproximaciones usadas son:

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

$$|F_{lk} - E_i S_{lk}| = 0 \quad \dots(29) \quad \text{a} \quad |F_{lk} - E_i| = 0 \quad \dots(30)$$

2. Todas las nubes de carga de diferentes orbitales atómicos, ϕ_k son ignoradas. Esto elimina más integrales multicéntricas bielectrónicas.

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

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

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

$$H_{lk} = \beta_{AB} S_{lk} \quad \dots(31)$$

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

$$F_{lk} = H_{lk} + \sum_{\lambda, \sigma} P_{\lambda\sigma} [\langle lk, \lambda\sigma \rangle - 0.5 \langle l\lambda, k\sigma \rangle] \quad \dots(32)$$

donde P es la matriz de densidad:

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_I^{OCC} C_{\lambda I} C_{\sigma I} \quad \dots(33)$$

El único elemento nuevo en las ecuaciones de Fock es la matriz de densidad (P). P no puede ser definida hasta conocer F y viceversa. Para resolver este paso, se construye una matriz de densidad de ensayo y se usa en la matriz de Fock, obviamente la matriz de Fock inicial no es correcta, sin embargo, la diagonalización se puede llevar a cabo, construyendo otra matriz de densidad y por consecuencia otra matriz de Fock. Este proceso es continuo hasta el límite en que la matriz de Fock no cambie y genere una matriz de densidad consistente.

CNDO significó un gran avance sobre los otros métodos, como la teoría de Hückel,⁴⁹ la técnica Omega⁵⁰ y el método PPP,⁵¹ sin embargo se encontraron varias dificultades técnicas, por ejemplo, la energía que era calculada como:

$$E_{elec} = \frac{1}{2} \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} (H_{\lambda\sigma} + F_{\lambda\sigma}) \quad \dots(34)$$

esta energía se minimizaba por autoconsistencia, pero esto no era garantía de que la matriz de Fock fuera interactiva. Una solución a este problema es una combinación de técnicas. Posteriormente se creó CNDO/2, que su diferencia principal con CNDO es que en dos átomos neutros separados por una distancia de varios angstroms se encuentran quietos por su atracción mutua.

3.6.2 Intermediate Neglect of Differential Overlap (INDO).⁵²

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

$$F_{ii} = U_{ii} + \sum_{\lambda}^A [P_{\lambda\lambda} \langle ii, \lambda\lambda \rangle - P_{\lambda\lambda}^{\alpha} \langle i\lambda, i\lambda \rangle] \quad \dots(35)$$

donde P^{α} es el elemento de la matriz de densidad compuesta de orbitales con spin α . También presenta a las integrales de resonancia en función del porcentaje de β de las contribuciones a 2 orbitales atómicos:

$$F_{ik}^{\alpha} = \frac{1}{2}(\beta_i + \beta_k) S_{ik} - P_{ik}^{\alpha} \langle ii, kk \rangle \quad \dots(36)$$

3.6.3 Neglect of Diatomic Differential Overlap (NDDO).⁵³

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

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

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

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

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

3.6.4 Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap (MINDO).⁵⁴

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

$$F_{II} = U_{II} - \sum_{A \neq B} Z_B \gamma_{AB} + \sum_k^A \left(P_{kk} G_{kl} - \frac{1}{2} P_{lk} H_{lk} \right) + \sum_{B \neq A} P_{BB} \gamma_{AB} \quad \dots(37)$$

y

$$F_{lk} = \beta_{ab} S_{kl} - \frac{1}{2} P_{kl} \gamma_{AB} \quad \dots(38)$$

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

Las interacciones core-core son función de la integral de repulsión electrón-electrón, teniendo la forma de:

$$E_{AB} = (1 - a) Z_A Z_B \gamma_{AB} + A \left(\frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right) \quad \dots(39)$$

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

$$a = \alpha_{AB} \exp(-R_{AB}) \quad \dots(40)$$

6.3.5 Modified Neglect of Diatomic Overlap (MNDO).⁵⁵

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

La matriz de Fock para MNDO es:

1. Los términos en la diagonal

$$F_{ll} = U_{ll} - \sum_{B \neq A} Z_{lB} \langle ll, ss \rangle + \sum_k^A P_{kk} \left[\langle ll, kk \rangle - \frac{1}{2} \langle lk, lk \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda}^B \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle ll, \lambda\sigma \rangle \quad \dots(41)$$

2. Los términos fuera de la diagonal

$$F_{lk} = - \sum_{B \neq A} Z_{lA} \langle lk, ss \rangle + \frac{1}{2} P_{lk} \left[3 \langle lk, lk \rangle - \langle ll, kk \rangle \right] + \sum_B \sum_{\lambda}^B \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle lk, \lambda\sigma \rangle \quad \dots(42)$$

3. Los términos de los orbitales sobre diferentes átomos.

$$F_{lk} = \frac{1}{2} (B_l + B_k) S_{lk} - \frac{1}{2} \sum_{\lambda}^A \sum_{\sigma}^B P_{\lambda\sigma} \langle l\lambda, k\sigma \rangle \quad \dots(43)$$

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

3.6.6 Austin Model 1 (AM1).⁵⁶

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

$$E_{AB} = Z_A Z_B \langle s_A s_A, s_B s_B \rangle + \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \sum_i^4 \left[a_i(A) e^{-b_i(A)} [R_{AB} - c_i(A)]^2 + a_i(B) e^{-b_i(B)} [R_{AB} - c_i(B)]^2 \right] \quad \dots(44)$$

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

3.7 Comparación entre los métodos MNDO Y AM1.

3.7.1 Geometría molecular.⁵⁷

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

Comparando las geometrías obtenidas con los métodos semiempíricos MNDO y AM1 con un método *ab initio* con la base STO-3G, estas no presentan gran diferencia; para la distancia entre átomos pesados conectados el error medio cuadrado es 0.048 Å y para ambos métodos, para el ángulo de enlace el error medio cuadrado es de 4.3° para MNDO y 3.3° para AM1.

3.7.2 Cambios de Energía (ΔH_f).⁵⁸

El calor de formación está definido como el cambio de entalpía para la reacción en la que un mol de un compuesto determinado se produce a partir de sus elementos en sus formas más estables. Los calores de formación estándar, ΔH_f , se obtienen en algunos casos de manera directa por medición en un calorímetro pero, por lo general, se determinan indirectamente usando calores de combustión junto con la ley de Lavoisier-Laplace y la de Hess.

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

AM1 calcula el ΔH_f como:

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

donde ΔH_f^A es el calor de formación del átomo A con referencia del estado elemental A, y

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

Recordemos que MNDO y AM1 fueron parametrizados con valores de ΔH_{298}^0 . Para 607 compuestos con valencia normal, se encontró un error promedio de 13.1 kcal/mol en MNDO y de 9.6 kcal/mol en AM1, para 106 compuestos con hipervalencia se obtuvo un error de 75.8 y 37.7 kcal/mol para MNDO y AM1 respectivamente. Tomando en cuenta los 713 compuestos, este error es de 22.5 y 13.8 kcal/mol para MNDO Y AM1.

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

3.7.3 Momento Dipolar.⁵⁹

La distribución de carga electrónica en una molécula se encuentra estrechamente relacionada con un gran número de propiedades o fenómenos observables, tal como el momento dipolar μ .

En general, las medidas de momento dipolar no se usan para obtener longitudes de enlace, ni para conocer con exactitud la separación de cargas. Sin embargo, el conocimiento de los momentos dipolares de un compuesto resulta muy útil para determinar la conformación molecular e informar acerca de la posición atómica relativa en el espacio de una especie, obteniéndose así de su simetría. Los momentos dipolares, obtenidos con MNDO y AM1, son bastante confiables, teniendo un error promedio de 0.45 y 0.35 D respectivamente.

3.7.4 Energías de ionización.

El potencial de ionización (PI) se define como la energía necesaria para separar un electrón de una molécula en fase gaseosa.



Por lo tanto, el primer potencial de ionización se refiere a la energía necesaria para separar al electrón más externo en molécula. Desde el punto de vista teórico, los valores del potenciales de ionización corresponden, de manera aproximada, a la menos energía del HOMO ($-\epsilon_{\text{HOMO}}$) del sistema bajo estudio, esto lo probó (como aproximación) T. C. Koopmans.⁶⁰ Ya que ϵ_{HOMO} por lo general es negativa, el PI (comúnmente llamado PI vertical) es un valor positivo que se aproxima al valor de PI observado. Al aplicar este teorema, suponemos que los orbitales del ion son idénticos a los del sistema de capa cerrada, esto es una aproximación; no obstante, el teorema de Koopmans se cumple con sorprendente precisión. Ahora bien, aunque no se entiende completamente la razón de esto, se afirma que el cambio de energía producido por la distorsión de los orbitales del ion, es compensado por un cambio de energía de correlación. Así, aunque es erróneo suponer el comportamiento de orbital constante en los estados basal e ionizado, tal suposición

funciona bien. A partir del valor de PI obtenemos indicios importantes acerca del estado electrónico de una molécula.

El primer potencial de ionización molecular es usualmente estimado utilizando el teorema de Koopmans. Para 256 compuestos, el error promedio para MNDO y AM1 es de 0.78 y 0.61 eV respectivamente.⁶¹

3.7.5 Barreras de Rotación.⁶¹

El paso entre diferentes conformeros en una molécula está dado por la barrera energética de rotación que hay que librar alrededor de un enlace sencillo. Ni MNDO ni AM1 son confiables para el cálculo de estas barreras. Se ha encontrado que el error promedio es del 50 y 38% respectivamente, pero comparándolos con el error promedio, surgido de los cálculos ab initio, del 35, 22 y 18 % para 3-21G, 3-21G* y 6-31G*, se les puede considerar buenas aproximaciones.

3.8 % de carácter nucleofílico y % de carácter electrofílico.

De acuerdo con la teoría de FMO, la mayor información sobre el carácter nucleofílico y electrofílico de una molécula se encuentra en el HOMO y LUMO, sin embargo, es necesario hacer el análisis de los orbitales moleculares vecinos a los frontera, es decir, del HOMO-n y el LUMO+m para poder señalar cuales son los orbitales moleculares que intervienen en la reacción.

El porcentaje de carácter nucleofílico y electrofílico se puede calcular gracias a que los orbitales moleculares se encuentran normalizados, es decir:

$$\int \psi^* \psi d\tau = \int |\psi|^2 d\tau = 1 \quad \dots(45)$$

tomando algún orbital molecular frontera (HOMO ó LUMO) y sustituyendo en la ecuación anterior obtenemos

$$\begin{aligned} \int \left(\sum_i^n a_i \chi_i \right)^2 d\tau &= \int (a_1^2 \chi_1^2 + a_1 a_2 \chi_1 \chi_2 + \dots + a_1 a_n \chi_1 \chi_n + \dots + a_n^2 \chi_n^2) d\tau = \\ &= a_1^2 \int \chi_1^2 d\tau + a_1 a_2 \int \chi_1 \chi_2 d\tau + \dots + a_1 a_n \int \chi_1 \chi_n d\tau + \dots + a_n^2 \int \chi_n^2 d\tau \quad \dots(46) \end{aligned}$$

tomando la condición de que los orbitales atómicos son ortonormales

$$\int \chi_i \chi_j d\tau = \delta_{ij} \quad \dots(47)$$

obtenemos que

$$\sum_i^n a_i^2 = 1 \quad \dots(48)$$

que es la condición de normalización de un orbital molecular.

Ahora bien, la condición de normalización se puede asociar con una probabilidad, siendo los a_i^2 las probabilidades correspondientes. Para el caso de los orbitales moleculares doblemente ocupados, cada a_i^2 es la probabilidad de encontrar dos electrones en el orbital atómico i -ésimo en ese orbital molecular. En el caso de una molécula en estado basal, el HOMO es el orbital molecular con la mayor información nucleofílica en el sistema (teoría de los FMO), por lo que cada a_i^2 representa el porcentaje de carácter nucleofílico para el orbital atómico i -ésimo; obviamente, si tomamos la suma de las a_i^2 para un átomo (para átomos con $n=2$ la suma es sobre 4 orbitales atómicos) tendríamos el porcentaje de carácter nucleofílico para un átomo en el estado basal.

El mismo tratamiento se puede realizar para el LUMO en una molécula en estado basal, pero en este caso las probabilidades calculadas se refieren al carácter electrofílico.

Cabe señalar que cuando las moléculas se encuentran aisladas es muy fácil identificar a los orbitales moleculares probablemente más reactivos, pero cuando las moléculas se encuentran a una distancia de baja interacción, la nueva combinación de orbitales moleculares hace necesario la investigación de los orbitales moleculares vecinos a los frontera, y aún más, se debe monitorear la evolución de los orbitales moleculares durante la trayectoria de la reacción para saber cuales son los orbitales moleculares que presenta la mayor interacción para el reacomodo de los electrones.

4. Resultados y Discusión.

De forma experimental, la síntesis de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazin-1(2H)-ona se llevó a cabo preparando una disolución de la 11-fenil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-1H-dibenzo[b,c][1,4]diazepin-1-ona (DIA) en diclorometano y agregando gradualmente el ácido *m*-Cl-perbenzoico (AMCPB),⁶² (figura 1).

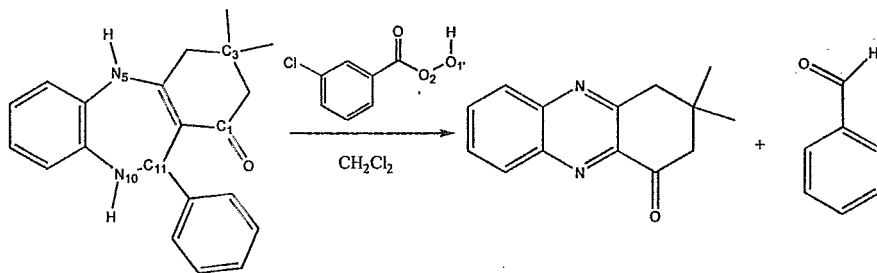


Figura 1. Reacción de formación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazin-1(2H)-ona.

Para el estudio teórico del mecanismo de reacción es necesario comenzar por el análisis conformacional de los reactivos que están involucrados en él, por lo que se decidió realizar la primera parte del mecanismo de reacción con tres perácidos diferentes, los cuales fueron: ácido perbórmico (APF), ácido peracético (APA) y el AMCPB.

La conformación inicial de la DIA fué tomada de la estructura de rayos X encontrada en la literatura⁶³ a la cual se realizó la minimización de su energía con el método de mecánica molecular MM2⁶⁴ incluido en el programa CHEM3D.plus,⁶⁵ de esta estructura se tomaron las coordenadas internas de la molécula, es decir distancias interatómicas, ángulos de enlace y ángulos diedros, necesarias para utilizar el método AM1⁶⁶ contenido en el paquete MOPAC6.0.⁶⁷

La geometría inicial de los perácidos se tomó de los cálculos de mecánica molecular para cada uno de ellos y posteriormente se optimizó la energía y la geometría de la misma manera que para la DIA.

La visualización de los orbitales moleculares de cada una de las moléculas se realizó con el paquete Spartan 4.0.2.⁶⁸

Para la descripción de las propuestas del mecanismo de reacción se sigue la estrategia siguiente:

- a) Realizar el cálculo para las moléculas involucradas en la reacción para la formación de la fenazinona.
- b) Efectuar el análisis conformacional y electrónico de los reactivos.
- c) Proponer una o varias rutas elementales para cada etapa del mecanismo de reacción utilizando como criterios el porcentaje de carácter nucleofílico y electrofílico de las moléculas.
- d) Explorar los estados de transición e intermediarios propuestos en los mecanismos de reacción, analizando su comportamiento electrónico así como su reactividad.
- d) Finalmente comparar las rutas mecanísticas estudiadas.

4.1 Análisis Conformacional y electrónico para la 11-fenil-3,3-dimetil-2,3,4,5,10,11-hexahidro-1H-dibenzo[b,c][1,4]diazepin-1-ona.

La conformación de la DIA inicial de mínima energía obtenida con el método AM1 presenta las siguientes características geométricas.

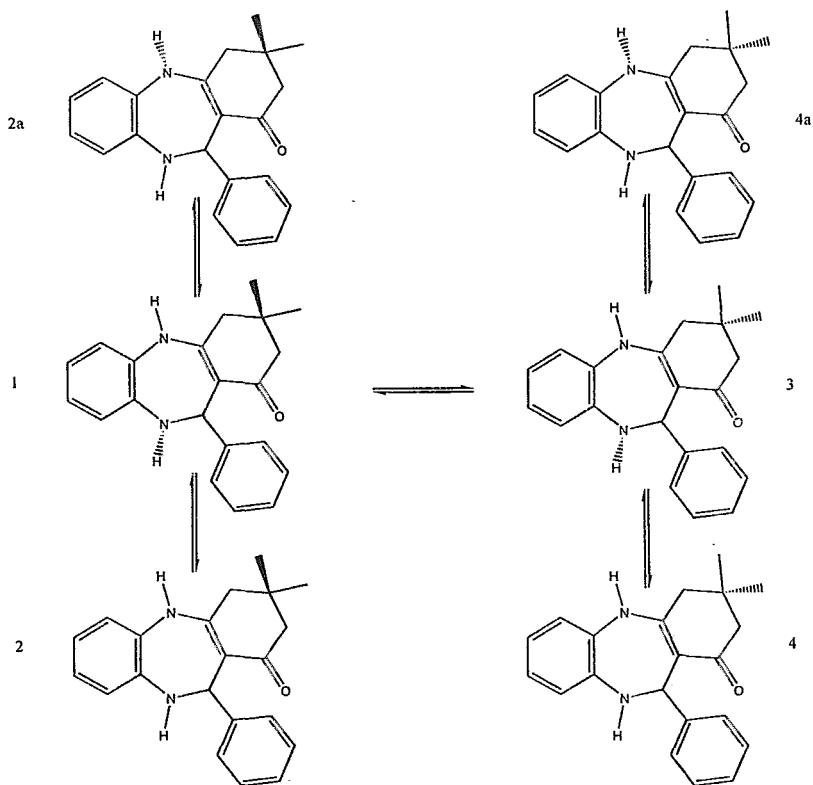
- a) Los metilos de la posición 3 se encuentran invertidos con respecto a la conformación de la estructura cristalina, es decir, la posición axial de uno de los metilos va hacia la cara S, mientras que la estructura observada en los rayos X este metilo va hacia la cara R.
- b) En la conformación observada en el cristal, el hidrógeno 10' se encuentra en posición ecuatorial, mientras que del cálculo realizado se encuentra en posición axial hacia la cara R.

Para asegurarnos de que la estructura obtenida de este cálculo inicial es la de menor energía, se calcularon las barreras de inversión correspondientes a los nitrógenos N₅ y N₁₀, así como para el carbono C₃ (Esquema 1), además se realizaron las barreras de rotación del fenilo sobre el enlace C₁₁-C₁ en las conformaciones 1 y 3.

La barrera de inversión para el N₅ (Gráfica 1), de la conformación 1 a la 2a presenta un segundo mínimo energético en un ángulo de inversión de 90° con 6.31 kcal/mol por arriba del primer mínimo; la energía de la barrera de inversión es de 7.87 kcal/mol. Utilizando la ley de distribución de Boltzmann, se calculó que a 25 °C el 99.99 % de las moléculas se encuentran en la conformación 1 (Tabla 1), por lo que la conformación 2a no es energéticamente accesible a esa temperatura.

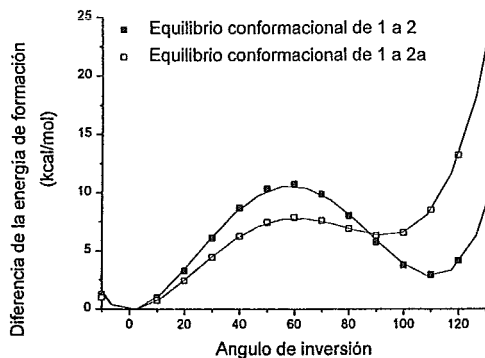
La barrera de inversión para el N₁₀ (Gráfica 1), de la conformación 1 a la conformación 2, presenta un segundo mínimo energético con un ángulo de inversión de 110° con 2.94 kcal/mol por arriba del primer mínimo; la energía de la barrera de inversión es de 10.95 kcal/mol. Al realizar la optimización total de la molécula en éste ángulo de

inversión, la diferencia energética entre las dos conformaciones disminuye a 1.22 kcal/mol, que corresponde a una distribución de población de las moléculas del 89.03 % favoreciendo a la conformación 1 (Tabla 1).



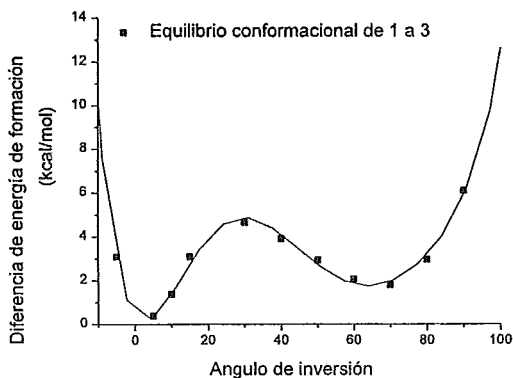
Esquema 1. Equilibrios conformacionales estudiados para la Dia.

La barrera de inversión para el C_3 (Gráfica 2), de la conformación 1 a la 3, presenta un segundo mínimo energético en un ángulo de inversión de 70° con 1.80 kcal/mol por arriba de la energía de la conformación 1; la energía de inversión es de 5.22 kcal/mol. Al realizar la optimización total de la molécula en la conformación 3 se encuentra que la diferencia energética es de -0.23 kcal/mol, es decir, la conformación 3 es más estable que la conformación 1. La distribución de población para las moléculas es del 59.74 % favoreciendo a la conformación 3 (Tabla 1).



Gráfica 1. Equilibrios conformacionales de 1 a 2 y de 1 a 2a.⁶⁹

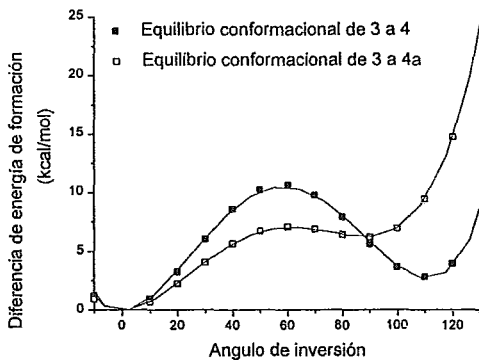
La barrera de inversión para el N_5 (Gráfica 3), de la conformación 3 a la 4a, presenta un segundo mínimo en un ángulo de inversión de 90° con 6.20 kcal/mol por arriba del primer mínimo; la energía de la barrera de inversión es de 7.07 kcal/mol. La distribución de población se encuentra favorecida a la conformación 3 con el 99.99 % de las moléculas en ésta conformación (Tabla 1).



Gráfica 2 Equilibrio conformacional 1 a 3.

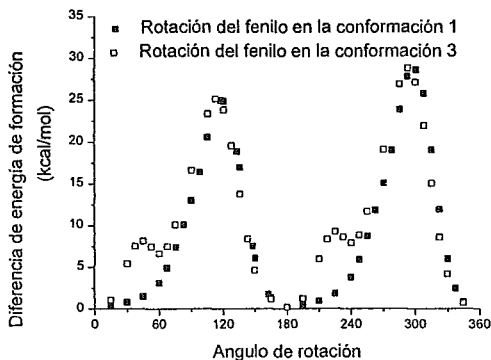
La barrera de inversión para el N_{10} (Gráfica 3), de la conformación 3 a la 4, presenta un segundo mínimo en ángulo de inversión de 110° con 2.81 kcal/mol por arriba del primer

mínimo; la energía de la barrera de inversión es de 10.63 kcal/mol. Al realizar la optimización total de la molécula en este punto, se encontró que la diferencia energética entre las dos conformaciones es de 1.20 kcal/mol, la cual corresponde a una población del 88.69 % de las moléculas en la conformación 3 (Tabla 1).



Gráfica 3. Equilibrios Conformacionales de 3 a 4 y de 3 a 4a.

Las barreras de rotación para el fenilo en las conformaciones 1 y 3 (Gráfica 4) presentan, cada una, dos mínimos con energías prácticamente iguales. El intervalo de libre rotación del fenilo en la conformación 1 es de $[-22.5^\circ, 18.7^\circ]$ a partir del origen; mientras que para la conformación 3 es de $[-24.3^\circ, 18.7^\circ]$.



Gráfica 4. Barreras de rotación del fenilo en las conformaciones 1 y 3.

De las conformaciones para la DIA (Esquema 1), la estructura más estable es la conformación 3 (Tabla 1), esta conformación tiene gran semejanza con la estructura de rayos X con la que se inició el cálculo.

Equilibrio	$\Delta\Delta H_f$ (kcal/mol)	Distribución %	
1 a 2	1.22	89.03	10.97
1 a 2a	6.31	99.99	0.01
1 a 3	-0.23	40.26	59.74
3 a 4	1.20	88.69	11.31
3 a 4a	6.20	99.99	0.01

Tabla 1. Distribución de población en los equilibrios estudiados para la DIA.

En la tabla 2 se presentan las propiedades fisicoquímicas calculadas con el método semiempírico AM1 para las conformaciones estables de la DIA. La estabilidad de las conformaciones la tomamos por comparación de las entalpías de formación calculadas para cada una de ellas.

Conformación	ΔH_f (kcal/mol)	ET (eV)	PI (eV)	AE (eV)	μ (debye)
1	35.72	-3724.923	8.74	0.070	4.52
2	36.95	-3724.870	8.30	0.052	3.30
3	35.48	-3724.934	8.68	0.039	4.30
4	36.69	-3724.881	8.25	-0.025	2.90

Tabla 2. Propiedades electrónicas calculadas con el método AM1 para las conformaciones estables de la DIA.

De acuerdo con el mecanismo de epoxidación aceptado, podemos decir que la DIA se comportará como una molécula nucleofílica por lo que el orbital molecular de interés es el HOMO. Como sabemos, el potencial de ionización (PI) es la energía del HOMO con signo contrario por lo que un menor PI nos indica que es mucho más fácil realizar la reacción ya que energéticamente los electrones en este orbital molecular se encuentran más disponibles para llevar a cabo una reacción nucleofílica; de la tabla 2 se observa que la conformación 4 es la que tiene el menor valor de PI.

En la figura 2 se presenta el HOMO para las conformaciones 2 y 3 respectivamente ya que sus orbitales moleculares son los más representativos de las cuatro conformaciones;

los átomos que más contribuyen a éste orbital molecular son C_{4a} , N_5 , C_{5a} , C_6 , C_7 , C_8 , C_{9a} , C_{11a} y O_1 . Como se puede observar, estos orbitales moleculares son muy parecidos entre sí, sin embargo, la principal diferencia entre ellos es que en las conformaciones 2 y 4 se observa una mayor contribución por parte del N_{10} , debido a que la posición del hidrógeno unido a él es ecuatorial y no axial, es decir, se observa la deslocalización de los electrones en la molécula. El % de carácter nucleofílico para los átomos C_{11a} , O_1 , N_5 y N_{10} en la conformación 3 se presentan en la tabla 3, observándose que el principal centro nucleofílico se encuentra en el N_5 (con el 26.54 %) y en el C_{11a} (con el 22.62 %); en conjunto, la enamínona presenta el 59.25 % de carácter nucleofílico en esta conformación.

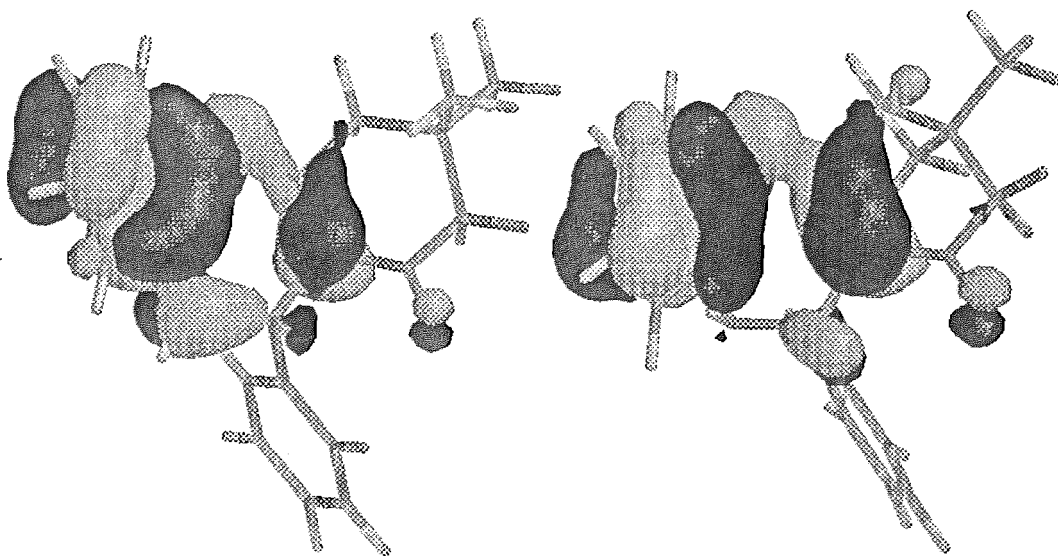


Figura 2. Orbital molecular HOMO para las conformaciones 2 y 3 de la DIA.

Tomando como criterios a la menor entalpía de formación calculada de las conformaciones, la similitud de la geometría con la estructura de rayos X y el % de carácter nucleofílico se propone que la conformación 3 es la conformación más probable como punto de inicio para el mecanismo de reacción.

Atomo	s	p_x	p_y	p_z	Σc_i^2
C _{11a}	0.0130	0.0262	0.2754	0.3866	0.2262
O ₁	0.0014	0.0152	0.0523	0.0144	0.0239
N ₅	0.1252	0.2166	0.0742	0.4441	0.2654
N ₁₀	0.0243	0.0401	0.0309	0.0096	0.0032

Tabla 3. Contribuciones de los orbitales atómicos C_{11a}, O₁, N₅ y N₁₀ al HOMO para la conformación 3.

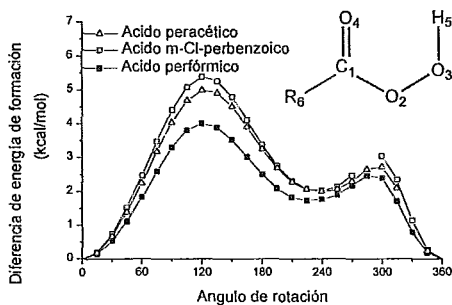
4.2 Análisis Conformacional y electrónico para los ácidos peracéticos, peracético y m-Cl-perbenzoico.

Las conformaciones de mínima energía obtenidas con el método AM1 para los perácidos presentan las siguientes características geométricas.

Estructuralmente, la región del perácido en las tres moléculas permanece prácticamente invariable; el ángulo diedro H₅O₃O₂C₁ es de 61.8°, 61.0°, 64.0°, para el AMCPB, el APA y el APF respectivamente, la distancia H₅O₂ es de 1.864 Å, 1.864 Å y 1.862 Å para el mismo orden de los ácidos.

Para asegurarnos de que las estructuras obtenidas de los cálculos son las de menor energía, se calcularon las barreras de rotación correspondiente a los enlaces O₃O₂ (enlace 1), O₂C₁ (enlace 2) y C₁R₆ (enlace 3) para los tres perácidos.

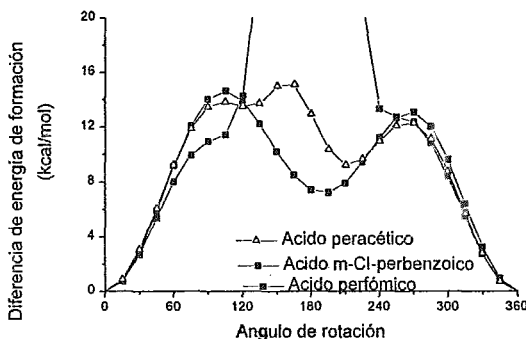
Las barreras de rotación sobre el enlace 1 para las tres moléculas son muy semejantes (Gráfica 5), observándose dos mínimos energéticos, el primero corresponde a la posición original de la molécula y el segundo cuando el enlace 1 se ha girado 240°.



Gráfica 5. Rotación del enlace 1 para los tres perácidos estudiados.

Los máximos energéticos se encuentran prácticamente en las mismas posiciones; la barrera energética que debe librar para llegar a la segunda conformación para cada una de las moléculas son para el AMPCB de 5.39 kcal/mol, para el APA de 4.69 kcal/mol y finalmente para el APF de 4.01 kcal/mol, es decir, es más fácil la rotación para el APF, o visto desde otro punto de vista, el AMCPB tiene el puente de hidrógeno más fuerte.

En esta rotación se refleja la energía del puente de hidrógeno debido a que no existe otra interacción en la molécula. El primer máximo energético corresponde a la energía necesaria para la ruptura del puente. De acuerdo a este resultado, el puente de hidrógeno más fuerte es el del AMCPB. Estas energías son comparables con las propuestas por Pimentel,⁷⁰ las cuales se encuentran en un intervalo de energía de 3 a 6 kcal/mol para la estabilidad de puentes de hidrógeno (O-H...O).

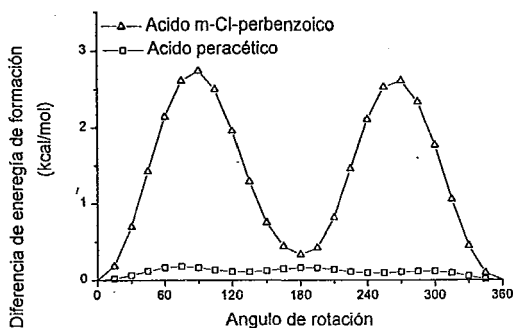


Gráfica 6. Rotación del enlace 2 para los tres perácidos estudiados.

Las barreras de rotación sobre el enlace 2 para las tres moléculas se presentan en la gráfica 6. En estas se puede definir tres regiones, la primera en el intervalo de 0° a 120°, la segunda de 120° a 240° y la tercera de 240° a 360°. La primera y la tercera región son muy semejantes para las tres moléculas, mientras que en la segunda región el comportamiento de los perácidos difiere mucho. Para el AMCPB se observa un máximo energético en 180° con energía de 97.54 kcal/mol debido a la interacción estérica y electrónica entre los hidrógenos *para* del anillo aromático con el H₅ y el O₃. Para el APA se observan tres máximos, el segundo máximo se encuentra en el ángulo de rotación de 165° y se asocia a interacciones estéricas entre el H₅ y el O₃ con un hidrógeno del metilo, pero posteriormente, la energía baja para obtener el tercer mínimo local alrededor de los 210° de rotación. Para el APF se observa dos mínimos locales el primero en los 0° de rotación y el segundo en los 195°, el

cual corresponde a la estabilización por puente de hidrógeno pero con interacción entre el H_3 y el H_6 por lo que la energía es mayor que la del primer mínimo (7.39 kcal/mol por arriba del primer mínimo). De acuerdo a éste resultado, existe una gran interacción estérica por efecto del sustituyente cuando se busca otra conformación con energía mínima, sin embargo, los tres perácidos no "observan" al sustituyente en la conformación inicial, es decir, cuando presentan un ángulo diedro para el $O_3O_2C_1O_4$ de -12° .

Las barreras de rotación sobre el enlace 3 (Gráfica 7) se calcularon solamente para el AMCPB y para el APA debido a que en estos perácidos son los que presentan a un sustituyente con posible impedimento estérico. Para el caso del MCPB se observan dos mínimo los cuales están separados por una barrera energética de 2.74 kcal/mol, mientras que para el APA se encuentran tres mínimos con una barrera energética de 0.18 kcal/mol. La rotación sobre este enlace es prácticamente libre para el caso del APA. Cabe señalar que estas dos barreras son menores que las calculadas para la rotación del enlace 1 y, por lo tanto, se pueden llevar acabo con gran facilidad.



Gráfica 7. Rotación del enlace 3 para dos de los tres perácidos estudiados.

Las propiedades fisicoquímicas calculadas para los tres perácidos se presentan en la tabla 4. Es interesante señalar que la diferencia energética entre el potencial de ionización y la afinidad electrónica es de 11.52, 11.96 y 9.15 eV para el APF, el APA y el AMCPB, es decir, esta diferencia disminuye en 2.81 eV entre el AMCPB y el APA. De acuerdo con el mecanismo de epoxidación, los perácidos deben de comportarse como moléculas electrofílicas, por lo que el orbital molecular frontera de mayor interés es el LUMO.

En la figura 3 se presenta el orbital molecular LUMO para cada uno de los perácidos; los átomos que más contribuyen a éste orbital molecular son C_1 , O_2 y O_4 , observándose que

el O_3 presenta una pequeña contribución a este orbital en los ácidos perfórmico y peracético. La semejanza del LUMO para los perácidos nos hacen pensar que su comportamiento será muy parecido en el momento de efectuarse la reacción.

Molécula	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	PI (eV)	AE (eV)	μ (Debye)
AMCPB	-42.33	-2297.199	10.07	0.920	2.75
APA	-71.31	-1270.214	11.38	-0.580	2.44
APF	-65.17	-1114.410	11.55	-0.537	1.94

Tabla 4. Propiedades electrónicas calculadas para los tres perácidos estudiados.

Los ordenes de unión entre los átomos H_5O_2 y H_5O_4 en los tres perácidos son muy parecidos, los cuales son 0.0130 y 0.0060 respectivamente, mientras que las distancias interatómicas son de 1.86 Å y 2.34 Å. Estos resultados se pueden interpretar como dos puentes de hidrógeno intramoleculares, siendo el más fuerte el formado entre el H_5O_2 .

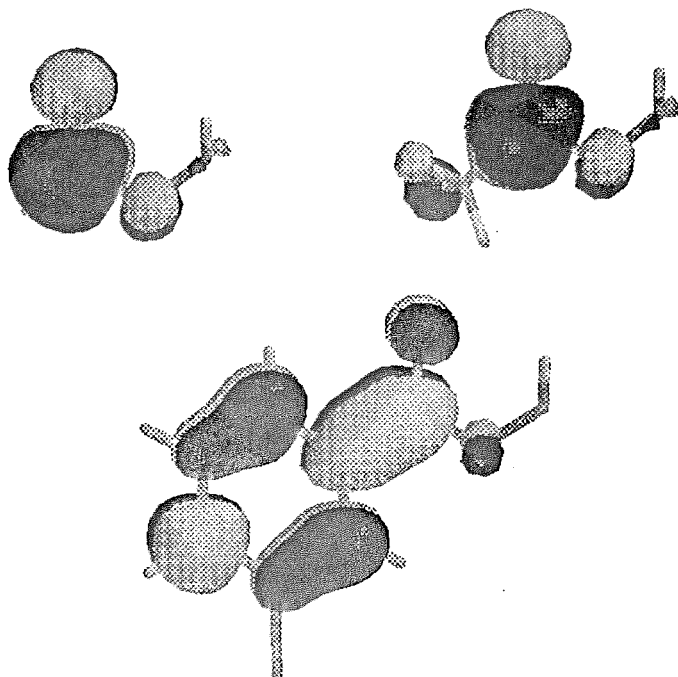


Figura 3. Orbital molecular LUMO para a) APF, b) APA y c) AMCPB.

Hasta este punto los tres perácidos presentan un comportamiento similar tanto geométrico como electrónico, por lo que se sospecha que el desarrollo de la reacción, también se comporten de la misma manera.

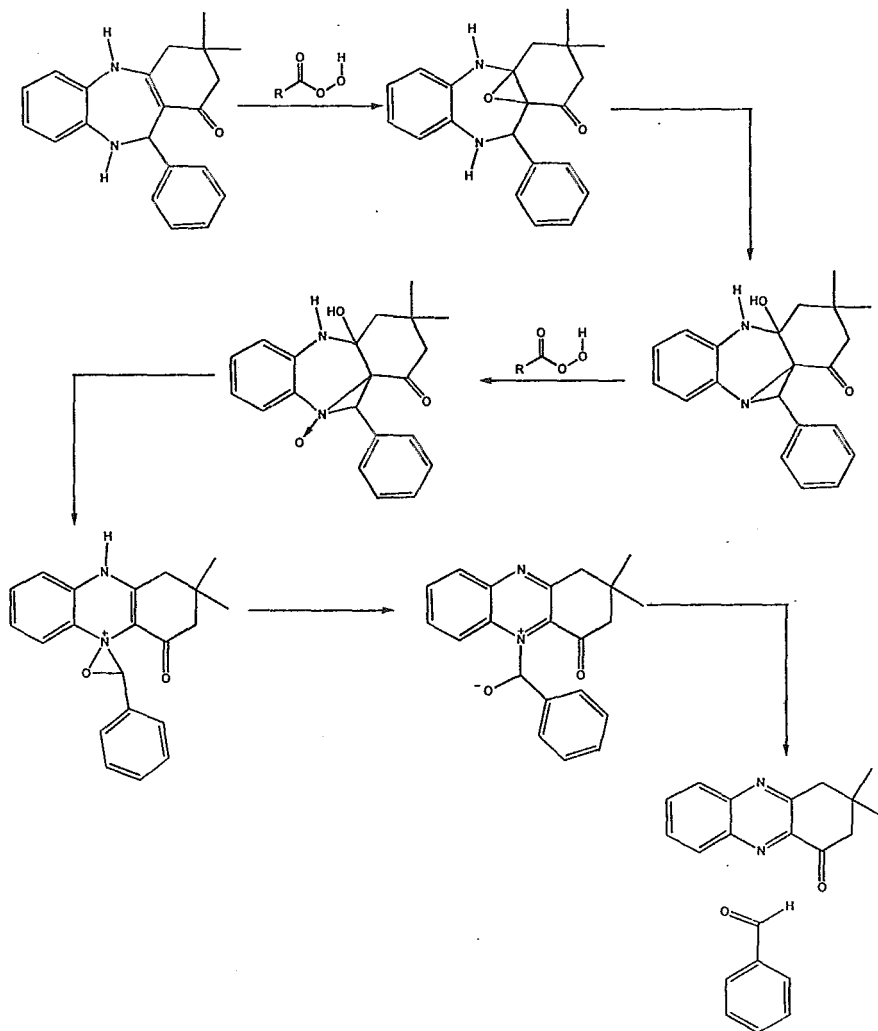
4.3 Propuestas mecanísticas para la formación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzin-1(2H)-ona

De los resultados iniciales obtenidos tanto para la DIA como para los perácidos y de la teoría de los orbitales moleculares frontera, podemos proponer que la primera reacción que se lleva a cabo con estos reactivos será la de epoxidación, pero antes de comenzar los cálculos correspondientes a esta reacción, debemos proponer la(s) ruta(s) mecanística(s) a seguir. En este caso proponemos dos rutas diferentes para llegar al producto observado de la síntesis experimental, las cuales describiremos a continuación.

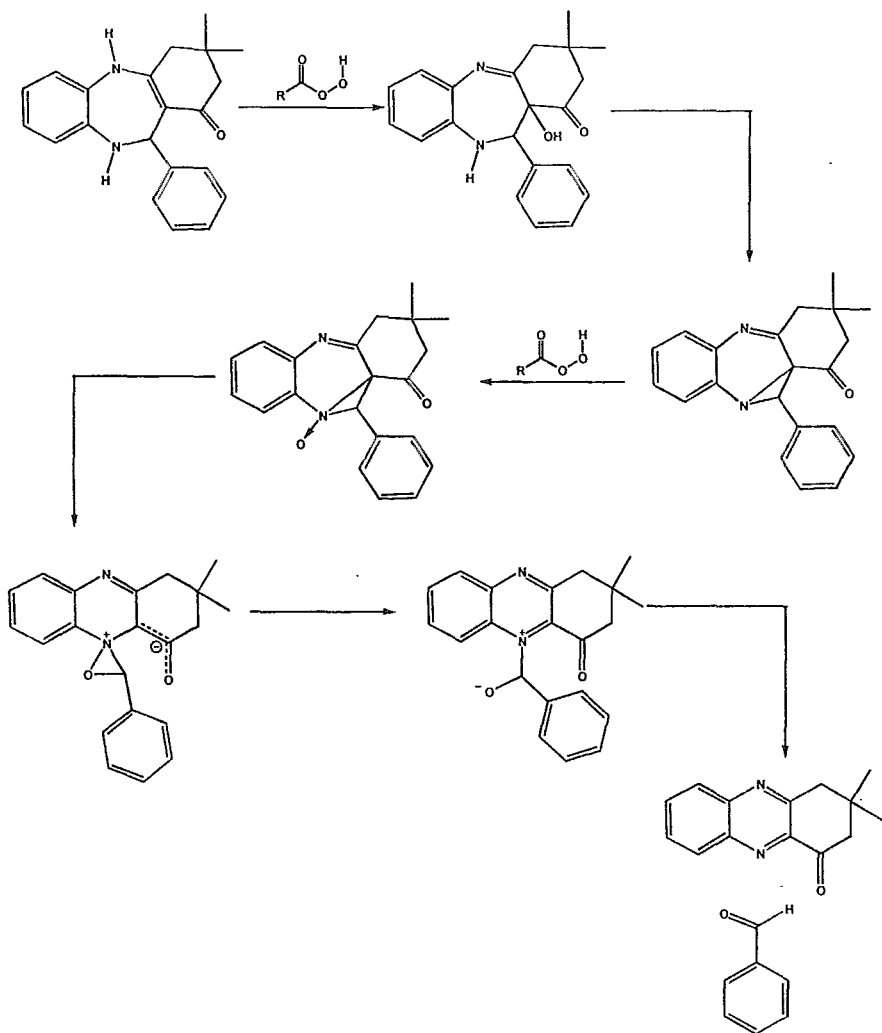
La primera propuesta se presenta en el esquema 2.⁷¹ Esta ruta consta de seis etapas elementales, iniciamos con la formación de un epóxido sobre los carbonos 4a y 11a (doble enlace de la DIA) por el ataque nucleofílico del C_{11a} de la DIA hacia el O₃ del perácido; la segunda etapa es la formación de una aziridina, la cual se forma por el ataque nucleofílico del N₁₀ hacia el C_{11a} con la pérdida del H₁₀; la tercera etapa es la formación del N-óxido en el N₁₀ por el ataque nucleofílico hacia el O₃ de un segundo perácido; la cuarta etapa es la formación de una oxaziridina por el ataque nucleofílico del O₁₀ hacia el C₁₁, en este punto se recupera el doble enlace entre el C_{4a} y C_{11a}, se observa la pérdida de una molécula de agua y se ha llevado a cabo la contracción del anillo B; la quinta etapa es la apertura de la oxaziridina debido a la aromatización del anillo B, además se encuentra una carga positiva principalmente sobre el N₁₀ que al parecer es la fuerza motriz para la formación de la fenazina; finalmente, la sexta etapa es la pérdida del C₁₁ en forma del benzaldehído correspondiente.

La segunda propuesta se presenta en el esquema 3. Esta ruta también consta de seis etapas elementales. La primera etapa es el ataque nucleofílico del C_{11a} de la DIA hacia el O₃ del perácido como si se tratara de la formación del epóxido correspondiente, sin embargo en este caso se propone que la reacción ácido-base es mucho más rápida que la formación del epóxido, es decir, el formiato formado reacciona con el H₅ para la formación del ácido fórmico y el doble enlace entre el C₄ y el N₅; la segunda etapa es la formación de una aziridina por el ataque nucleofílico del N₁₀ hacia el C_{11a} con la pérdida de una molécula de agua; la tercera etapa es la formación del N-óxido en el N₁₀ debido a el ataque nucleofílico del N₁₀ hacia el O₃ de una segunda molécula de perácido; la cuarta etapa es la formación de una oxaziridina por el ataque nucleofílico del O₃ hacia el C_{11a}, en este punto ya se llevó a

cabo la contracción del anillo B y se espera la formación de un zwitterion entre el N₁₀ y el C_{10a}; la quinta etapa es la ruptura del oxaziridina por la aromatización del anillo B, trasladando el zwitterion hacia el N₁₀ y el O₃; finalmente, la sexta etapa es la pérdida del C_{11a} y su sustituyente en forma del benzaldehido correspondiente.



Esquema 2. Primera propuesta del mecanismo de reacción para la formación de la fenazina.



Esquema 3. Segunda propuesta del mecanismo de reacción para la formación de la fenazina.

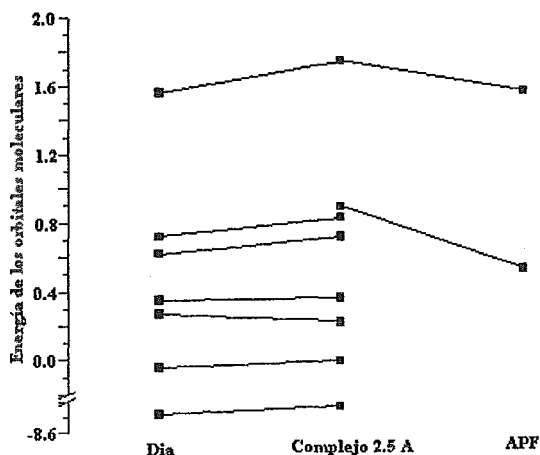
Como se puede observar, las dos propuestas mecanísticas se pueden basar simplemente partiendo del conocimiento de la reactividad química de las especies involucradas, sin embargo es necesario justificar cada uno de las etapas propuestas.

4.4 Propuesta 1 para el Mecanismo de reacción.

A continuación se presenta la justificación correspondiente a cada una de las etapas propuestas para la ruta 1 obtenida a partir de los cálculos semiempíricos realizados. Cabe señalar que en la primera etapa del mecanismo de reacción de epoxidación se realizó con los tres perácidos para decidir cual de ellos es el más indicado para realizar todos los cálculos posteriores.

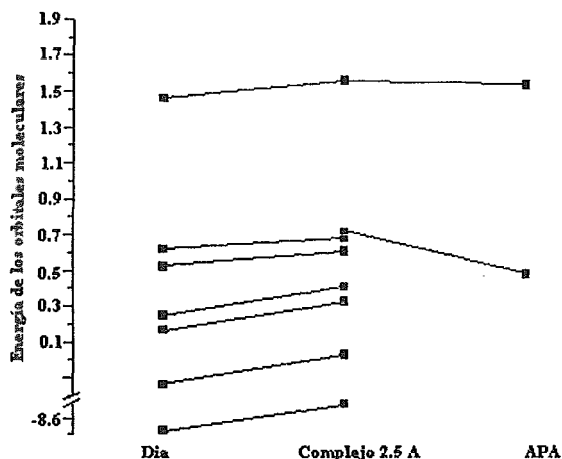
4.4.1 Mecanismo de epoxidación.

La primera reacción elemental propuesta para la ruta 1 es la de reacción de epoxidación, la cual se efectúa sobre los átomos C_{4a} y C_{11a} . Como ya se había mencionado, la DIA se comportará como el nucleófilo y los perácidos como los electrófilos, es decir, con base en la teoría de los orbitales moleculares frontera se espera que el HOMO de la DIA y el LUMO de los perácidos (Esquemas 4, 5 y 6) sean los orbitales moleculares que interactuen. La diferencia energética entre los orbitales de probable interacción en la etapa inicial de la reacción de epoxidación son de 9.21, 9.28 y 9.65 eV para el APF, el APA y el AMCPB respectivamente.

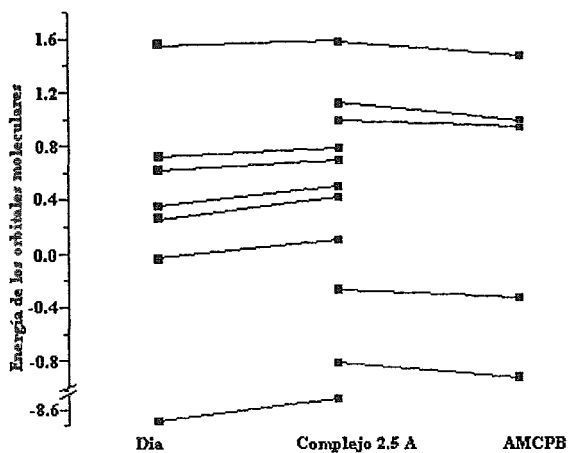


Esquema 4. Combinación de los orbitales moleculares entre la DIA y el APF.

La epoxidación se puede llevar a cabo de dos formas: la primera por etapas y la segunda de manera concertada, esto depende de la naturaleza de los sustratos para estabilizar o no a un intermediario.

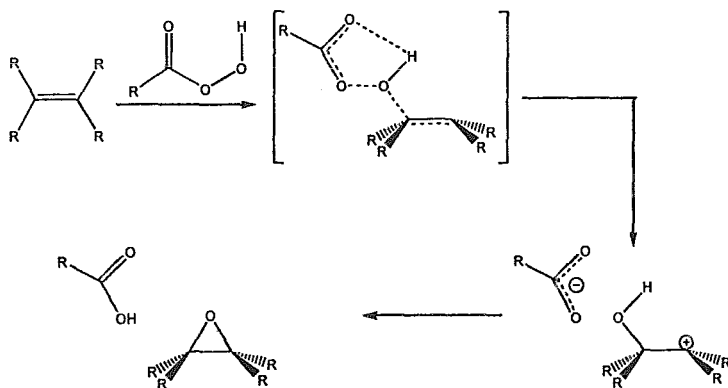


Esquema 5. Combinación de los orbitales moleculares entre la DIA y el APA.



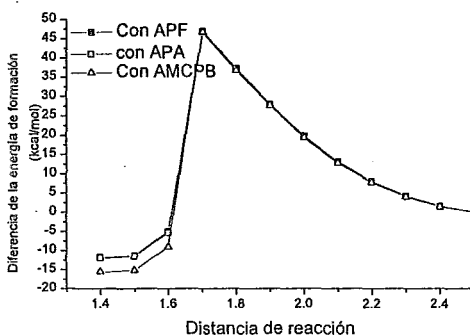
Esquema 6. Combinación de los orbitales moleculares entre la DIA y el AMCPB.

En nuestro caso se realizó el mecanismo de epoxidación por etapas (Esquema 7) debido a que la presencia del N_5 en la estructura de la DIA puede estabilizar al intermediario correspondiente. Para la primera etapa de la epoxidación, definimos la coordenada de reacción (r_1) a la distancia de interacción entre el O_3 , de uno de los perácido y el C_{11a} de la DIA; en nuestro estudio se partió de la distancia de 2.5 Å y durante la trayectoria de reacción se dejó en libre movimiento la estructura del perácido.



Esquema 7. Mecanismo de epoxidación por etapas.

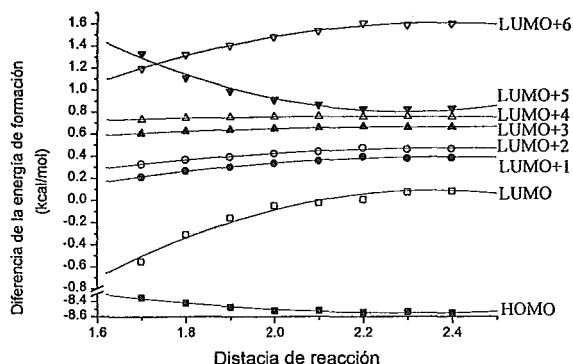
En la gráfica 8 se presentan las curvas correspondientes a los acercamientos de cada uno de los perácidos al C_{11a2} , de estas curvas se observa que el estado de transición se encuentra a una distancia $r_1=1.7 \text{ \AA}$ con energía relativa de 46.94, 47.03 y 46.77 kcal/mol para la reacción con el APF, el APA y el AMCPB respectivamente. Una vez rebasado éste punto, el enlace O_3-O_2 se rompe formando las bases conjugadas correspondiente del APF, del APA o del AMCPB.



Gráfica 8. Diferencia de la energía de formación en función de r_1 para los tres perácidos.

El análisis del comportamiento de los orbitales moleculares durante la trayectoria de reacción se realiza de la siguiente manera: a) para cuando se utiliza al APF, b) para cuando se utiliza al APA y finalmente c) para cuando se utiliza al AMCPB como electrófilos.

a) En el caso del acercamiento del APF a la DIA se observa que en el acercamiento existen cambios energéticos y de las contribuciones en los orbitales moleculares, principalmente en los siguientes orbitales moleculares en el complejo de interacción: HOMO (H_c), LUMO (L_c), LUMO+1 ($L+1_c$), LUMO+2 ($L+2_c$), LUMO+3 ($L+3_c$), LUMO+4 ($L+4_c$), LUMO+5 ($L+5_c$) y LUMO+6 ($L+6_c$); el H_c , L_c , $L+1_c$, $L+2_c$, $L+3_c$ y $L+4_c$ cuando se encuentra el complejo a una distancia de interacción de 2.5 Å se identifican como orbitales moleculares de la DIA mientras que el $L+5_c$ en este mismo punto se identifica con el LUMO del APF y finalmente el $L+6_c$ es la combinación entre el LUMO+1 del APF y el LUMO+5 de la DIA (Esquema 4). El aumento de la energía de los orbitales moleculares en el complejo a 2.5 Å se debe principalmente por interacciones de tipo electrónicas entre las dos moléculas. Del análisis de los orbitales moleculares de los sustratos podemos proponer dos interacciones moleculares, la primera es entre el HOMO de la DIA (H_d) y el LUMO del APF (L_r) con diferencia energética de 9.22 eV y la segunda es entre el H_d y el LUMO+1 del APF ($L+1_r$) con diferencia energética de 10.26 eV, esta diferencia es para cuando las dos moléculas se encuentran aisladas, ya en el complejo a 2.5 Å de distancia la primera interacción serán entre el H_c y el $L+5_c$ con diferencia energética de 9.37 eV y la segunda interacción será entre el H_c y $L+6_c$ con diferencia energética de 10.15 eV, es decir que la interacción H_d y L_r aumenta en el complejo en 0.15 eV y que la interacción H_d $L+1_r$ disminuye en el complejo en -0.11 eV.



Gráfica 9. Comportamiento de los orbitales moleculares para la epoxidación con el APF.

Durante la evolución de r_1 (Gráfica 9) se observa que el H_c y el $L+5_c$ aumentan en energía de manera significativa (0.19 y 0.50 eV respectivamente) y que el L_c y $L+6_c$ disminuyen apreciablemente en energía (en -0.64 y -0.41 eV respectivamente) por lo que al

parecer la segunda interacción propuesta anteriormente es la que se lleva a cabo en la reacción. Los orbitales moleculares $L+1_c$, $L+2_c$, $L+3_c$ y $L+4_c$ también disminuyen en energía pero esta disminución es pequeña comparada con las anteriores (de -0.18 , -0.15 , -0.06 y -0.02 eV respectivamente). El comportamiento de estos orbitales se debe a que no participan directamente en la reacción, sin embargo se observan pequeños cambios en su forma.

Para el caso del $L+1_c$ a la distancia de 2.5 \AA , sus principales contribuciones se encuentran sobre el anillo A, además de otras contribuciones menores sobre el carbonilo, las cuales desaparecen al llegar a la distancia de 1.7 \AA . El comportamiento del $L+2_c$ es muy similar al $L+1_c$, es decir, al inicio se encuentran contribuciones sobre el anillo A. El $L+3_c$ permanece prácticamente invariable, es decir, las contribuciones de los orbitales atómicos a éste orbital son las mismas, localizándose principalmente en el fenilo. El $L+4_c$ es el único orbital molecular, de estos cuatro orbitales que permanece sin cambios observándose sus principales contribuciones en el fenilo. Otro orbital molecular que permanece invariante es su forma es el $L+5_c$, que desde el inicio de la interacción (2.5 \AA) hasta el estado de transición (1.7 \AA) permanece igual; encontrándose localizado en el ácido per fórmico, pero como ya se había mencionado aumenta considerablemente de energía de tal manera que la diferencia energética entre los orbitales $L+5_c$ y $L+6_c$ disminuye hasta que se invierten, es decir, el $L+6_c$ es de menor energía que el $L+5_c$.

Inicialmente el $L+6_c$ es una combinación del $L+1_f$ y $L+5_d$, conservando características de estos dos orbitales. A la distancia de 2.5 \AA se observa que el p_z de C_{11a} y el orbital p_z del O_3 , se encuentran sobre el eje de ataque con simetría apropiada para su combinación, además se observan contribuciones del N_5 ; al llegar a la distancia de 1.7 \AA se observa que los orbitales p_z del C_{11a} y O_3 , ya se encuentran interpenetrados y que la contribución del N_5 a desaparecido.

El H_c a la distancia de 2.5 \AA no presenta contribuciones del APF, sin embargo durante el acercamiento sus orbitales atómicos comienzan a contribuir de manera significativa al H_c , en la distancia de 1.7 \AA se observa una pequeña interpenetración entre la nube "p" del doble enlace $C_{4a}C_{11a}$ con el orbital s del H_3 , éste hidrógeno se encuentra dirigido hacia el O_1 . El O_3 presenta una contribución importante del orbital s, pero éste se encuentra en fase opuesta a la que presenta la nube "p" y el orbital s del H_3 . El L_c presenta una situación similar que el H_c , pero la interpenetración de orbitales atómicos (p_z del C_{11a} y s del H_3) es menor.

Como ya se había mencionado, la distancia del estado de transición es de 1.7 \AA (Gráfica 8), una vez en el máximo energético se observa una caída en la energía debido a la formación del formiato (anión) y de la diazepina como catión; en las distancias de 1.6 , 1.5 y

1.4 Å corresponde a la situación anterior, cabe señalar que la información de los orbitales moleculares de los reactivos se pierde en este punto debido a la presencia de las especies cargadas que se forman por la reacción.

Una vez alcanzada la distancia de 1.4 Å en el acercamiento se realiza la optimización total del sistema, obteniéndose así el intermediario propuesto en la epoxidación por etapas. Este intermediario tiene por característica de que el enlace formado entre el C_{4a}C_{11a} se debilita, es decir, pasa de un orden de unión de 1.7429 en la etapa inicial a 0.9116 en el intermediario, mientras que el enlace N₅C_{4a} se fortalece, pasando de 1.0458 a 1.6632 en el orden de unión.

La estabilidad del intermediario se obtiene al comparar la energía de formación del intermediario (-65.10 kcal/mol) con la suma de las energías de formación para el formiato (-109.44 kcal/mol) y la del catión de la DIA (148.75 kcal/mol) se obtiene que el intermediario es más estable que las moléculas separadas en -104.41 kcal/mol debido a las atracciones electrostáticas por la presencia de las dos cargas en las moléculas, estas cargas se localizan por medio del análisis de los orbitales moleculares frontera; donde las principales contribuciones al HOMO son los oxígenos del formiato que en conjunto presentan el 74.48 % de las contribuciones mientras que para el LUMO las principales contribuciones se encuentran en el N₅ (16.36 %) y el C_{4a} (49.05 %). La segunda razón de la estabilidad relativa del intermediario es a la existencia de dos puentes de hidrógeno, el primero entre el O₂ y el H₃ con orden de unión de 0.8443 y distancia de 1.812 Å y el segundo puente entre el O₃ y el H₂ con orden de unión de 0.0047 y distancia de 2.167 Å. Como se observa el primer puente de hidrógeno es mucho más fuerte que el segundo.

Estas interacciones son el principal motivo para "anclar" al anión, en este caso al formiato.

En el acercamiento b), el análisis de los orbitales moleculares refleja un comportamiento muy similar que para el caso a), es decir, los orbitales moleculares involucrados en la reacción son 7 para el caso de la DIA (HOMO, LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4 y LUMO+5) y dos para el caso del APA (LUMO y LUMO+1), los cuales se combinan para formar los orbitales moleculares en el complejo a 2.5 Å (HOMO, LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5 y LUMO+6) que pueden ser descritos tanto geométrica como energéticamente de la misma manera que en el acercamiento a).

Para el acercamiento c) el comportamiento de los orbitales moleculares para el AMCPB difieren con respecto a los dos perácidos anteriores debido al tipo de sustituyente que presenta, es decir, el anillo aromático obliga a que los orbitales moleculares que caracterizan al sitio electrofilico se encuentren mas alejados a los orbitales moleculares

frontera, sin embargo estos orbitales se encuentran energéticamente en la misma posición (Tabla 5) que en los otros perácidos, por lo que los orbitales moleculares que intervienen principalmente en la nueva combinación para el caso del AMCPB son el LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3 y LUMO+4; las principales contribuciones para los tres primeros orbitales moleculares mencionados se encuentran en el anillo aromático mientras que para los dos últimos orbitales moleculares anteriormente mencionados se encuentran en la región del perácido.

Orbital Molecular	Energía del orbital molecular para el:		
	APF	APA	AMCPB
HOMO	-8.626	-8.509	-8.530
LUMO+5(8)*	0.902	0.798	1.118
LUMO+6(9)*	1.754	1.660	1.581

Tabla 5. Energía de los orbitales moleculares que intervienen en la primera parte de la reacción de epoxidación. ()*Para el caso del AMCPB.

La primera consecuencia de la distribución de los orbitales moleculares es que cuando se construye la nueva combinación de orbitales moleculares en el complejo a 2.5 Å se incrementa el número de orbitales moleculares para analizar, siendo estos el HOMO, LUMO, LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+5, LUMO+6, LUMO+7, LUMO+8 y LUMO+9, identificándose con la DIA al HOMO, LUMO+2 al LUMO+6, mientras que los orbitales moleculares que se identifican con el AMCPB son el LUMO, LUMO+1, LUMO+7 y LUMO+8 y finalmente el LUMO+9 es una combinación del LUMO+1 del AMCPB y el LUMO+5 de la DIA. A pesar del cambio en el número de orbitales moleculares para estudiar en el caso del acercamiento c), el comportamiento de los orbitales moleculares de interés (HOMO de la DIA y los que serían LUMO y LUMO+1 para los perácidos) se comportan de manera similar.

Durante ésta etapa de la reacción de epoxidación, los orbitales moleculares no ocupados de mayor interés en los perácidos sufren el entrecruzamiento de los niveles de energía de tal manera que el LUMO+1 [o en su caso el LUMO+6 en los complejos de las rutas a) y b) y el LUMO+9 en el complejo de la ruta c)] baja en energía y el LUMO [o en su caso el LUMO+5 en los complejos de las rutas a) y b) y el LUMO+8 en el complejo de la ruta c)] incrementa su energía, comportándose como funciones de segundo grado en la coordenada de reacción (Tabla 6) cabe señalar que el intervalo de validez de estas ecuaciones es [2.5, 1.7Å]. Usando las ecuaciones que describen el comportamiento de los orbitales moleculares, el entrecruzamiento energético ocurre antes del estado de transición

para el APF a 1.773 Å y para el AMCPB a 1.804 Å, mientras que para el APA, este entrecruzamiento se lleva a cabo después del estado de transición (1.691 Å).

Orbital Molecular	Molécula	Ecuación	R
LUMO+5	APF	$E=7.9839-6.2470r_1+1.3589r_1^2$	0.988
LUMO+6	APF	$E=-3.4611+4.2647r_1-0.8962r_1^2$	0.996
LUMO+5	APA	$E=6.5252-4.8716r_1+1.0373r_1^2$	0.983
LUMO+6	APA	$E=-2.7858+3.6713r_1-0.7593r_1^2$	0.996
LUMO+8	AMCPB	$E=5.3613-3.6274r_1+0.774r_1^2$	0.991
LUMO+9	AMCPB	$E=-2.4070+3.3295r_1-0.6950r_1^2$	0.992

Tabla 6. Ecuaciones de los orbitales moleculares no ocupados de mayor interés para la primera etapa del mecanismo de epoxidación.

Este hecho en el caso del APA puede confundir un poco la interpretación de los orbitales moleculares, es decir, de que la reacción no se lleve a cabo entre el HOMO de la DIA y el LUMO+1 del APA, sin embargo se debe esperar de que en el estado de transición se encuentren el LUMO y el LUMO+1, o en su caso el LUMO+5 y LUMO+6 en el complejo, al menos degenerados y así la interacción de orbitales moleculares es la que se ha descrito anteriormente, ya que la diferencia energética entre los orbitales moleculares no ocupados de interés en la cercanía del estado de transición es de 0.038 eV.

Con base en el comportamiento similar que presentan los orbitales moleculares y por facilidad de cálculo y para el análisis de los mismos por el menor número de orbitales moleculares involucrados en la reacción, se decide continuar el resto del estudio del mecanismo de reacción exclusivamente con el APF.

La segunda etapa del mecanismo de reacción de epoxidación es propiamente el cierre del anillo de tres miembros. En éste caso se define a la coordenada de reacción como el ángulo de valencia formado entre el $O_3C_{11a}C_{4a}$ (θ_1) desde el ángulo inicial del intermediario formado hasta un ángulo de valencia de 55°. Obviamente, esta reacción se lleva a cabo de manera intramolecular, esperándose de acuerdo a la teoría de los orbitales moleculares frontera que las interacciones para el “reacomodo” electrónico sean entre el HOMO y el LUMO del catión de la DIA (DIA^+) para el cierre del oxirano con el auxilio del HOMO del anión, en este caso del formiato (H_f) para la extracción del protón enlazado al O_3 .

En la DIA^+ sin interacción se identifica al HOMO (H_{D^+}) como el HOMO-3 en el intermediario (H-3₁) y su LUMO (L_{D^+}) se identifica como el LUMO del intermediario (L_1)

mientras que para el formiato sus orbitales moleculares HOMO (H_{f_i}), HOMO-1 ($H-1_{f_i}$) y HOMO-2 ($H-2_{f_i}$) disminuyen su energía con respecto al intermediario, esto se debe a la presencia de dos cargas de signos opuestos en el sistema, además se puede identificar a estos orbitales moleculares en el formiato como los orbitales moleculares HOMO (H_i), HOMO-1 ($H-1_i$) y HOMO-2 ($H-2_i$) respectivamente (Tabla 7).

Orbitales moleculares en los sistemas aislados.	Energía (eV).	Orbitales moleculares en el intermediario.	Energía (eV).
HOMO en la DIA ⁺	-12.39681	HOMO-3	-9.96560
HOMO-2 en el Formiato	-4.42714	HOMO-2	-9.46790
HOMO-1 en el Formiato	-4.08240	HOMO-1	-9.22909
HOMO en el Formiato	-3.66640	HOMO	-8.81465
LUMO en la DIA ⁺	-5.22698	LUMO	-1.46838

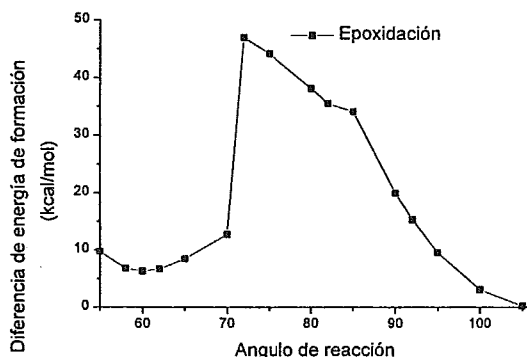
Tabla 7. Energía de algunos de los orbitales moleculares de la DIA⁺, formiato y el intermediario que intervienen en el cierre del epóxido.

La diferencia energética entre el H_{D_i} y el L_{D_i} es de 7.17 eV mientras que en el intermediario la diferencia entre el $H-3_i$ y el L_i es de 8.50 eV, es decir, aumenta en 1.32 eV en el complejo. Para la interacción H_f y L_{D_i} , la diferencia energética es de 1.56 eV, la cual aumenta en el intermediario a 7.35 eV que es la diferencia energética entre el H_i y el L_i .

El principal centro electrofílico en el intermediario se encuentra en el C_{3a} (con el 49.05 %) y el principal centro nucleofílico se encuentra en los oxígenos del formiato (con el 74.48 %) mientras que el O_3 solo presenta el 0.08 % por contribución al H_i , sin embargo en el $H-3_i$ esta contribución aumenta a 0.21 %, desafortunadamente la contribución del O_3 para el ataque es pequeña, pero esto se debe a la presencia del H_3 que "neutraliza" al O_3 como nucleófilo; sin embargo, la densidad electrónica calculada para éste átomo (6.298) nos permite suponer que se puede realizar el ataque del O_3 al C_{3a} para la formación del oxirano.

En la gráfica 10 se presenta la diferencia de la energía de formación en función de la trayectoria de reacción (θ_1) desde el intermediario anterior hasta la formación del epóxido correspondiente; el estado de transición se encuentra alrededor de los 72° en θ_1 con 46.92 kcal/mol por arriba de la energía del intermediario. Geométricamente, el estado de transición se parece mucho al producto, es decir, el cierre del anillo, con la característica de que el protón se encuentra todavía sobre el O_3 , con la formación de dos puentes de hidrógeno con los oxígenos del formiato, uno fuerte (0.2006) y uno débil (0.0267). Obviamente, la interacción más fuerte es la que formará el enlace correspondiente. Pasando

el estado de transición, se observa una caída de la energía muy pronunciada, la cual se debe principalmente a la transferencia del protón hacia el formiato y, en consecuencia, a la pérdida de las cargas en las moléculas, las cuales se puede confirmar por medio de las densidades electrónicas en el N₅ y en los oxígenos de lo que era el formiato, las cuales son 5.239, 6.330 y 6.311 respectivamente.



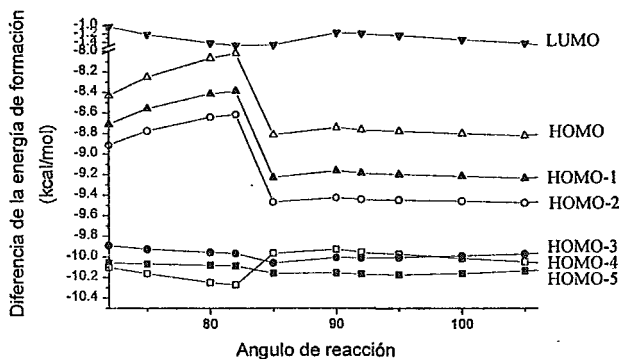
Gráfica 10. Energía de formación en función de θ_1 .

Con respecto al comportamiento de los orbitales moleculares que intervienen en la segunda etapa de la epoxidación, éste es bastante irregular; como ya se había mencionado, estos orbitales moleculares los podemos dividir en dos grupos, los tres primeros orbitales moleculares (H₁, H-1₁ y H-2₁) que corresponde al formiato en el primer grupo y los tres segundos orbitales moleculares (H-3₁, H-4₁ y H-5₁) que corresponden a la DIA⁺ en el segundo grupo (Gráfica 11).

El primer grupo se comportan de forma muy parecida entre si, al inicio de la reacción su energía permanece prácticamente constante, mientras que se acerca al ángulo de 85° la energía comienza a disminuir y posteriormente a aumentar de manera considerable, esto se debe a que al inicio de la reacción la interacción entre el formiato y la DIA⁺ es una débil interacción electrostática, la cual va creciendo hasta que se convierte en la formación de un enlace (situación que se observa después del estado de transición).

El comportamiento del segundo grupo de orbitales moleculares es un poco más complicado, el H-3₁ y el H-5₁ se comportan de la misma manera, manteniendo su energía prácticamente constante durante el inicio de la reacción hasta la cercanía de los 85° de reacción donde su energía baja un poco, pasando éste punto la energía vuelve casi al mismo valor original. El H-4₁ es el orbital molecular que presenta la mayor complicación en este

grupo, ya que al inicio de la reacción aumenta su energía hasta el punto de que cruza al H-3₁ alrededor de los 97°, sin embargo alrededor de los 85° de la reacción su energía disminuye apreciablemente trayendo como consecuencia al nuevo cruzamiento con el H-3₁ e incluso se observa el cruzamiento con el H-5₁.



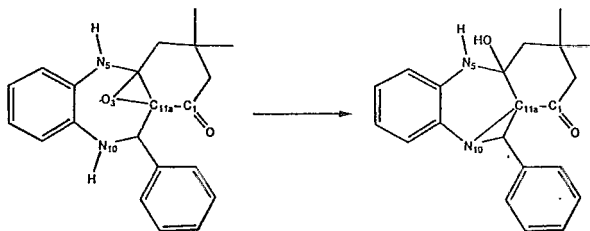
Gráfica 11. Comportamiento de algunos los orbitales moleculares ocupados para el cierre del epóxido.

Con respecto al L₁, este orbital molecular presenta un cambio significativo en su forma, observándose que en la cercanía del estado de transición la contribución del H₃, se vuelve poco a poco más importante por efecto a la formación de los nuevos enlaces (formación del epóxido y del ácido fórmico). La información de los orbitales moleculares se pierde una vez pasado el estado de transición.

La estabilidad del complejo formado por los productos de reacción, en este caso entre el epóxido (Diaep) y el ácido fórmico se determinó comparando las energías de formación correspondientes, las cuales son de -63.42 kcal/mol para el complejo, -97.38 kcal/mol para el ácido fórmico y 31.55 kcal/mol para la Diaep, la diferencia entre el complejo y las moléculas separadas es de 2.41 kcal/mol, de acuerdo a estos resultados, la formación del complejo no se ve favorecida.

Utilizando la ley de distribución de Boltzmann a 25 °C para calcular las poblaciones entre las etapas de la reacción de formación del epóxido. Para la primera etapa se calculó que la máxima población se encuentra en la formación del intermediario con el 94.70 %, mientras que para la segunda etapa se encuentra en el oxirano con el 53.12 %.

4.4.2 Mecanismo de formación de una aziridina.



La segunda reacción elemental propuesta para la ruta 1 es la de reacción de formación de una aziridina, la cual se efectúa por el ataque nucleofílico del N_{10} hacia el C_{11a} con la apertura del oxirano formado. En este caso la reacción se realiza de manera intramolecular, por lo que los orbitales moleculares frontera de la Diaep son los orbitales de mayor interés para esta interacción, desafortunadamente los orbitales atómicos de los átomos N_{10} (en el HOMO) y el C_{11a} (en el LUMO) no son lo que presenta las principales contribuciones en los orbitales moleculares frontera.

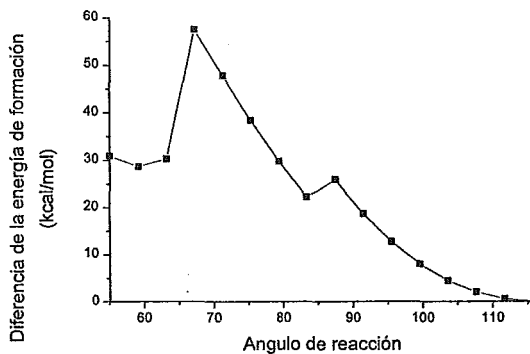
θ_2 (grados)	N_{10} (% de HOMO)	O_3 (% de HOMO)	C_{11a} (% de LUMO)	d O_3, H_3 (Å)	$O O_3, H_3$
115.664	0.45	2.27	0.19	2.279	0.0024
111.619	0.87	2.33	0.27	2.267	0.0026
107.575	1.05	2.50	0.37	2.261	0.0027
103.531	0.72	2.77	0.62	2.276	0.0026
99.487	0.58	2.77	1.07	2.271	0.0026
91.398	0.42	2.59	1.71	2.264	0.0027
87.354	0.28	2.24	2.06	2.273	0.0026
83.310	0.40	1.70	0.94	2.248	0.0029
79.266	9.96	1.20	0.16	2.252	0.0029
75.221	9.25	1.34	0.14	2.241	0.0031
71.177	8.62	1.62	0.14	2.229	0.0034
67.133	8.27	2.05	0.14	2.210	0.0038
63.089	8.02	2.94	0.17	2.180	0.0044

Tabla 8. Algunas propiedades electrónicas como el porcentajes de carácter nucleofílico, electrofílico, orden de unión y distancia en la formación de la aziridina.

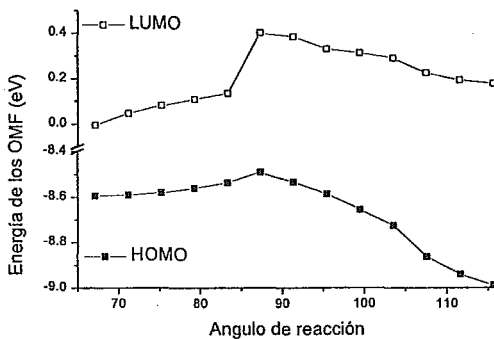
Para el inicio de esta etapa, definimos al segundo ángulo de reacción (θ_2) como el ángulo de valencia formado entre los átomos $N_{10}C_{11}C_{11a}$ variándolo desde 115.7° , que es el

ángulo de valencia correspondiente al oxirano, hasta 55° , que corresponde a la formación de la aziridina.

De los cálculos realizados se observa que en el estado inicial (115.7°), los orbitales atómicos del N_{10} y C_{11a} en los orbitales moleculares frontera se encuentran en fase, es decir los signos de los coeficientes en la combinación lineal para estos átomos son $(-, +, -, +)$ para los orbitales atómicos s , p_x , p_y y p_z respectivamente), permitiendo que en la reacción sea más probable el ataque correspondiente aún cuando las principales contribuciones a estos orbitales se encuentren en otras regiones de la molécula (Tabla 8).



Gráfica 12. Energía de formación en función de θ_2 para la formación de la aziridina.



Gráfica 13. Comportamiento de los orbitales moleculares frontera en la formación de la aziridina.

En la gráfica 12 se muestra la curva correspondiente a la energía de formación en función de θ_2 de donde se observa dos máximos energéticos en 87.35° y en 67.13° respectivamente. El primero corresponde a la inversión del H_{10} , que pasa de una posición axial a una ecuatorial, esta inversión favorece la formación del enlace entre el N_{10} y el C_{11a} , ya que la presencia estérica y electrónica del protón desaparece con la inversión, la energía de la inversión es de 3.71 kcal/mol; el segundo máximo corresponde al estado de transición para esta reacción con energía de 57.49 kcal/mol.

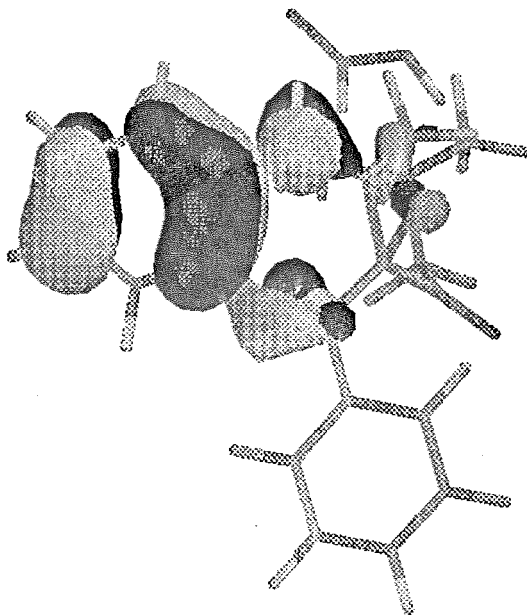
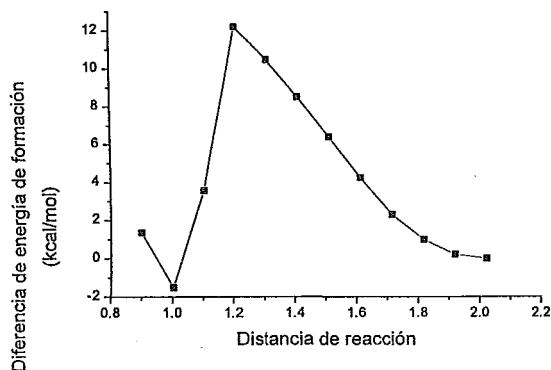


Figura 4. Orbital molecular HOMO para $\theta_2=83.31^\circ$

La inversión del H_{10} trae consigo varias consecuencias, por ejemplo que los orbitales moleculares frontera no se comporten como funciones, en el HOMO la energía del orbital comienza a incrementarse hasta el ángulo de inversión (Gráficas 13), después de este punto la energía decrece un poco; para el LUMO la energía del este orbital también aumenta, pero es este caso de manera irregular y nuevamente en el ángulo de inversión del H_{10} la energía cae, pero en este caso de manera apreciable (Gráfica 13). Otras propiedades electrónicas

que se ven afectadas por la inversión del H_{10} son los porcentajes de carácter nucleofílico y electrofílico para el N_{10} y el C_{11a} respectivamente; en caso del nitrógeno al pasar este punto, su porcentaje aumenta de un 0.40 a 9.96% (Tabla 8) debido principalmente a que cuando el H_{10} se encuentra ecuatorial permite que los orbitales atómicos del N_{10} puedan interpenetrarse con los orbitales atómicos del anillo A (Figura 4). En el caso del C_{11a} se observa que del inicio hasta la inversión del H_{10} su carácter electrofílico aumenta levemente, por causa de la presencia del hidrógeno, sin embargo cuando se realiza la inversión el carácter electrofílico vuelve alrededor del valor inicial (Tabla 8).

La presencia del puente de hidrógeno débil entre el oxígeno del oxirano formado y el ácido fórmico se incrementa ligeramente hasta el estado de transición (Tabla 8), sin embargo una vez en la aziridina protonada ($Diazi^+$) la interacción atractiva del puente aumenta notablemente (0.0162 en su orden de unión) debido a la presencia del zwitterión, cabe mencionar que la formación de la $Diazi^+$ se forma una estructura cíclica de seis miembros, incluyendo al OH del ácido fórmico y al H_5 , N_5 , C_{4a} y O_3 , de la $Diazi^+$.



Gráfica 14. Reacción ácido-base para la formación de la aziridina correspondiente.

Como se mencionó, el producto formado de la reacción es un zwitterión, proponiéndose que la carga negativa se localiza en el O_3 , mientras que la carga positiva en el N_{10} . De los cálculos realizados se tiene que las poblaciones electrónicas para éstos átomos son de 6.680 para el oxígeno y de 5.001 para el nitrógeno, en este último caso la población electrónica indica que el nitrógeno se encuentra eléctricamente neutro, sin embargo en la vecindad de la aziridina recién formada se observan que el C_{9a} y el C_{11} son los átomos que presenta a la carga positiva ya que sus poblaciones electrónicas son de 3.848 y 3.986 respectivamente.

La siguiente etapa para la formación de la aziridina, se propone la reacción ácido base entre el O_3 y el ácido fórmico, por medio del intercambio del protón correspondiente, esta reacción tiene como consecuencia que la carga negativa en el sistema cambie de posición pasando del O_3 , hacia los oxígenos del ácido fórmico. El hidrógeno ácido en el ácido fórmico se encuentra a la distancia de 2.02\AA del O_3 , por lo que se propone que esta distancia sea la siguiente coordenada de reacción (r_2). Para esta etapa de la reacción de formación de la aziridina, el átomo más nucleofílico es el O_3 , con el 13.72 % de éste carácter, mientras que el N_{10} presenta el 25.54 % de carácter electrofílico.

R_2	$O O_3 H_3$	$q N_{10}$	$q O_3$	$q O_{11}$	$q O_{12}$
2.023	0.0162	4.80	6.82	6.56	6.56
1.920	0.0249	4.80	6.82	6.57	6.57
1.818	0.0382	4.80	6.83	6.57	6.58
1.716	0.0574	4.80	6.83	6.57	6.60
1.614	0.0867	4.79	6.84	6.57	6.61
1.512	0.1287	4.76	6.86	6.56	6.63
1.410	0.1855	4.77	6.85	6.58	6.65
1.308	0.2655	4.79	6.82	6.59	6.66
1.206	0.3829	4.80	6.78	6.62	6.71

Tabla 9. Evolución de algunas densidades electrónicas y de un orden de unión en la $Diazi^+$ durante la trayectoria de reacción.

Orbital Molecular	Energía en función de r_2	R
HOMO	$E = -9.7227 + 0.62278r_2$	0.993
LUMO	$E = -1.4996 + 0.42883r_2$	0.966

Tabla 10. Energía de los orbitales moleculares frontera en función de la coordenada de reacción R_2 para el intercambio de protón en la formación de la aziridina.

En la gráfica 14 se presenta la curva correspondiente a esta etapa de la reacción, en donde se obtiene que el estado de transición se encuentra en la distancia $r_2 = 1.206\text{\AA}$ con 12.24 kcal/mol por arriba del estado inicial, una vez pasando este punto, el intercambio del protón se hace evidente, localizando a la carga sobre los oxígenos de lo que ahora es el formiato (Tabla 9); otra forma de evidenciar la deslocalización de la carga negativa en los oxígenos del formiato es por medio de la comparación de los ordenes de unión de los oxígenos con el carbono tanto en el formiato (los cuales son de 1.4357 y 1.4856 para los

dos enlace) como en el ácido fórmico (los cuales son de 1.0686 y 1.8079 para el enlace sencillo y el enlace doble respectivamente).

En la trayectoria de la reacción se observa que el comportamiento de los orbitales moleculares frontera es de manera lineal (Tabla 10), es este caso no existe intercambio de orbitales. Para el caso del HOMO, las principales contribuciones iniciales se encuentran en el anillo A, en el O₃, y en el N₅, y durante la evolución de la reacción; estas contribuciones van disminuyendo debido a que en la región de los oxígenos del ácido fórmico las contribuciones a este orbital molecular comienzan a ser más importantes por el cambio de posición de la carga negativa en el sistema. Para el caso del LUMO, las principales contribuciones se encuentran en el fenilo, en el N₁₀ y en el H₁₀ y durante la trayectoria de la reacción no se observa un gran cambio en sus contribuciones, debido a que la carga positiva sigue localizándose en esa región. Es importante mencionar que en la formación de este intermediario, el zwitterion desaparece para formar dos moléculas con diferentes cargas.

Molécula	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	PI (eV)	AE (eV)	μ (Debye)
Sistema 1	-37.46	-4839.681	7.96	1.219	13.23
Sistema 2	61.56	-4849.043	12.01	3.667	5.97
Sistema 3	-77.74	-4841.428	8.29	-0.242	9.31
Diazi	19.07	-4044.328	8.65	-0.219	4.33
Ac. Fórmico 180°	-89.95	-796.802	11.50	-1.008	4.02

Tabla 11. Propiedades electrónicas calculadas para el movimiento de protones en el mecanismo de formación de la aziridina.

En este punto del mecanismo de formación de la aziridina tenemos formado un sistema con dos moléculas y cada una de ellas con cargas diferentes (el formiato y la Diaz⁺); para poder arribar a la aziridina correspondiente es necesario neutralizar las cargas de las dos moléculas del sistema y para lograr esto existen al menos dos maneras de hacerlo, la primera es que el formiato formado migre de su posición actual, junto al N₅, hasta la región del N₁₀, sin embargo esta migración implicaría muchos movimientos en el sistema perdiéndose el control sobre el mismo, es decir, debemos hacer muchos cambios en la definición interna del sistema para poder hacer sólo el movimiento del formiato, y aún así no se puede asegurar que el camino seguido sea el de menor energía. La segunda manera es haciendo un movimiento de protones entre el sistema y lo que podemos denominar como el "bulto", es decir, el resto del sistema; en este punto existe otro inconveniente, el acercamiento de un protón (un orbital *s*) del bulto trae consigo una excesiva energía de

formación calculada, además siempre existiría una pequeña probabilidad de encontrar electrones alrededor del protón que serían tomados del sistema ocasionando errores en el cálculo de las propiedades electrónicas.

Debido a estos problemas se decide hacer el movimiento de protones, dividido en dos etapas, la primera es la protonación de uno de los oxígenos del formiato y la segunda es la desprotonación del N₁₀.

Las propiedades electrónicas calculadas para esta parte del mecanismo de reacción se encuentran en la tabla 11. De las tres estructuras presentadas se observa que la segunda tiene la mayor energía de formación debido a la presencia de una carga positiva en el sistema, sin embargo en la comparación de los dos sistemas neutros (primero y tercero) se observa que el sistema de las dos moléculas neutras es el más estable que cuando el sistema presenta las cargas separadas.

La propuesta inicial de protonar al formiato se debe principalmente a que el carácter nucleofílico se encuentra mucho más localizado que el carácter electrofílico en el sistema, es decir, el formiato que constan de 4 átomos presenta el 95.10% de carácter nucleofílico, mientras que en los átomos N₁₀, H₁₀, C_{9a}, C₁₁, C₁ y C₁, se encuentra solamente el 74.49% de carácter electrofílico.

A pesar de que la carga negativa se encuentra deslocalizada sobre los dos oxígenos del formiato es posible diferenciarlos, teniendo que el oxígeno que forma el puente de hidrógeno con el H₃, tiene el 34.72% de carácter nucleofílico y el otro oxígeno tiene el 39.44% de este carácter, por lo que la protonación es más probable de realizarse en el segundo oxígeno del formiato.

Molécula	d O ₁ H ₃	O O ₁ H ₃	d O ₂ H ₅	O O ₂ H ₅	q N ₁₀
Sistema 1	1.968	0.0185	1.954	0.0329	4.74
Sistema 2	2.213	0.0032	2.369	0.0020	4.76
Sistema 3	2.245	0.0027	2.306	0.0023	5.37

Tabla 12. Característica de los puentes de hidrógeno para el movimiento de protones en el mecanismo de formación de la aziridina.

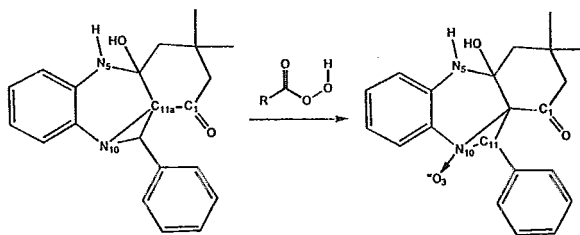
Obviamente al incluir a un protón en el formiato la carga negativa desaparece del sistema y como consecuencia el HOMO presenta contribuciones diferentes, ahora las principales contribuciones se encuentran en el anillo A y en el O₃, sin embargo el LUMO se encuentra prácticamente en el mismo sitio. Ahora los átomos N₁₀, H₁₀, C_{9a}, C₁₁, C₁ y C₁, tienen el 81.36% de carácter electrofílico, aumentando el 6.87% de este carácter por causa de la protonación. El N₁₀ y el H₁₀ presentan en conjunto el 30.46% de carácter electrofílico,

es decir, dos de los siete átomos presentan casi la tercera parte de este carácter, por lo que se propone que el H_{10} se pierda.

La pérdida del H_{10} y la formación de las moléculas neutras trae consigo cambios en los orbitales moleculares frontera, en el caso del HOMO se presenta una nueva contribución en el N_{10} , esta característica también se hace evidente por medio de la población electrónica sobre éste átomo (Tabla 12), mientras que el LUMO se localiza exclusivamente en el ácido fórmico formado.

La estabilidad de éste último sistema se obtuvo comparando las energías de formación de las moléculas separadas con el sistema (Tabla 11), obteniéndose que las moléculas cuando forman un sólo sistema tienen menor energía (-6.86 kcal/mol) que cuando estas se encuentran separadas, por lo que se decide continuar con el mecanismo de reacción con el complejo formado.

4.4.3 Mecanismo de formación de N-oxidación.

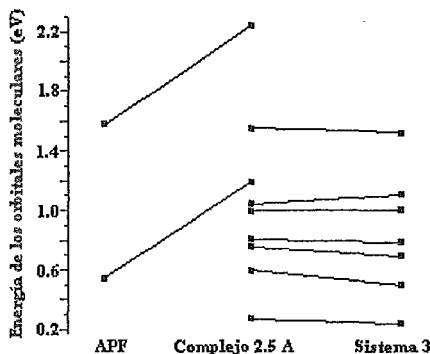


La tercera reacción elemental propuesta para la ruta 1 es la de reacción de formación de N-oxidación por medio de un ataque nucleofílico del N_{10} hacia una segunda molécula de ácido per fórmico por lo que los orbitales moleculares que deben intervenir en la reacción son el HOMO del sistema formado por la Diazirina y el ácido fórmico y el LUMO+1 del ácido per fórmico ya que esperamos que el perácido se comporte de la misma manera como en la reacción de epoxidación.

Para el comienzo del mecanismo de N-oxidación definimos la coordenada de reacción, r_3 , a la distancia interatómica entre el N_{10} y el O_3 , (oxígeno 3 del segundo ácido per fórmico) desde una distancia de baja interacción (2.5 Å) hasta la distancia de formación de enlace para el N-óxido (aproximadamente 1.2 Å).

La nueva combinación de orbitales moleculares para la reacción de N-oxidación se presenta en el esquema 8; los orbitales moleculares que intervienen para las moléculas separadas son dos del ácido per fórmico (LUMO Y LUMO+1) y uno para el sistema 3 (HOMO), sin embargo es necesario observar a los orbitales moleculares no ocupados del

sistema 3 (desde el LUMO hasta el LUMO +6) debido a la distribución energética de estos orbitales. Una vez en la formación del complejo de interacción a una distancia de 2.5 Å, los nuevos orbitales moleculares de interés son desde el HOMO hasta el LUMO+8, los cuales se pueden caracterizar como orbitales moleculares del sistema 3 desde el HOMO hasta el LUMO+5 y el LUMO+7, dentro de esta caracterización podemos separar a los orbitales moleculares que pertenecen al ácido fórmico los cuales son el LUMO y el LUMO+7; mientras que el LUMO+6 y el LUMO+8 son los orbitales moleculares del ácido perfórmico, cabe mencionar que en esta ocasión los orbitales moleculares del complejo están definidos muy bien, es decir, no hay combinaciones internas de los orbitales moleculares como en el caso de la reacción de epoxidación descrita anteriormente.



Esquema 8. Combinación de los orbitales moleculares para la reacción de N-oxidación con APF.

Para disminuir la cantidad de orbitales moleculares que se deben analizar para la formación del N-óxido, se descartan aquellos que no presentan ninguna interacción en la reacción, y en este caso son los orbitales desde el LUMO hasta el LUMO+5 los cuales presentan energías intermedias y principales contribuciones en los orbitales atómicos de poco interés durante la reacción, por lo que los orbitales moleculares que se van a analizar son el HOMO y el LUMO+6 hasta el LUMO+8.

En el HOMO del complejo el principal porcentaje de carácter nucleofílico se encuentra localizado en el anillo A de la Diazí (63.50%), sin embargo existe contribución sobre el N₁₀ (2.09%) y sobre el N₅ (22.38), la N-oxidación puede llevarse a cabo en cualquiera de los dos nitrógenos existentes en el sistema. De acuerdo con el porcentaje de carácter nucleofílico, el N₅ debería ser el átomo más probable para realizar el ataque

nucleofílico, sin embargo la presencia del ácido fórmico en el sistema impide de que se lleve a cabo esta reacción, dejando como átomo más probable al N_{10} . La descripción de los orbitales moleculares del perácido se realizó anteriormente.

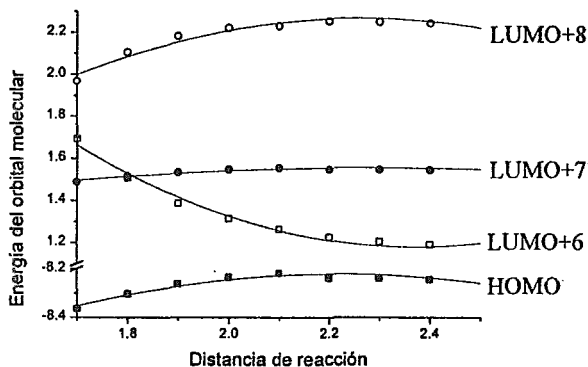


Gráfica 15. Energía de formación en función de r_3 en la formación del N-óxido.

En la gráfica 15 se presenta la energía de formación del N-óxido en función de la coordenada de reacción r_3 , de esta gráfica se observa que el estado de transición se localiza en la vecindad de $r_3=1.7\text{Å}$ con energía de 38.83 kcal/mol por arriba de la energía inicial. Pasando este punto, se observa la ruptura del enlace $O_3\text{..}O_2$ y la transferencia del grupo $O_3\text{..}H_3$ del perácido hacia el N_{10} con separación de cargas en el sistema, es decir, se forma un ion formiato y el catión en el N_{10} , esta estructura es propuesta como intermediario para la N-oxidación, sin embargo en nuestros cálculos no es posible detectarlo totalmente ya que inmediatamente se cae al producto por medio de la migración del H_3 hacia el formiato formado, en consecuencia, la segunda molécula de ácido fórmico y al N-óxido correspondiente.

La evolución de los orbitales moleculares de interés se presentan en la gráfica 16, estos orbitales moleculares se comportan como funciones de segundo grado en r_3 (Tabla 13). La energía del HOMO disminuye en 0.11 eV al llegar al estado de transición. En el caso de los orbitales moleculares no ocupados se observa que el LUMO+7 y el LUMO+8 disminuye su energía mientras que el LUMO+6 la aumenta, dando lugar al cruzamiento de los orbitales moleculares LUMO+6 y LUMO+7 de tal manera que los orbitales moleculares del ácido per fórmico también se acercan, sin llegar a su intercambio debido a que el estado de transición se presenta antes de que el cruzamiento de los orbitales ocurra; utilizando las

ecuaciones calculadas se obtiene que el cruzamiento de los orbitales moleculares del ácido fórmico se deberían cruzar en la distancia 1.57Å en la coordenada de reacción.



Gráfica 16. Comportamiento de los orbitales moleculares de mayor interés en la formación del N-óxido.

Orbital Molecular	Energía en función de r_3	R
HOMO	$E = -10.7000 + 2.2411r_3 - 0.5065r_3^2$	0.968
LUMO+6	$E = 7.4172 - 5.2987r_3 + 1.1260r_3^2$	0.993
LUMO+7	$E = 0.4580 + 0.9862r_3 - 0.2218r_3^2$	0.967
LUMO+8	$E = -2.0943 + 3.8552r_3 - 0.8517r_3^2$	0.976

Tabla 13. Energía de los orbitales moleculares frontera en función de la coordenada de reacción r_3 para la formación del N-óxido.

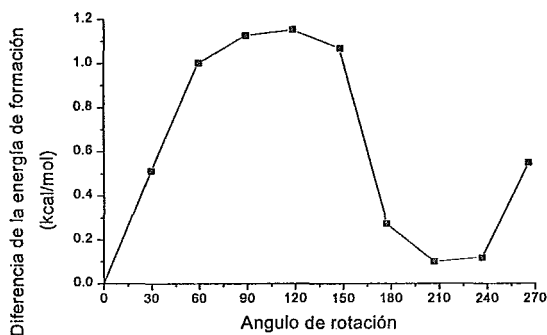
Molécula	ΔH_f (kcal/mol)	E_T (eV)	PI (eV)	AE (eV)	μ (Debye)
N-óxido	43.90	-4361.933	9.03	0.137	6.41
N-óxido C	-156.77	-5956.439	8.69	0.108	10.72

Tabla 14. Propiedades electrónicas calculadas para el N-óxido con dos ácidos fórmicos (N-óxido C) y sin ellos.

La estabilidad del sistema se obtuvo comparando la energía de formación de las moléculas separadas con la energía de formación del N-óxido con las dos moléculas de ácido fórmico (Tabla 14), de donde se concluye que el N-óxido es más estable en 13.46

kcal/mol cuando se encuentra solo que con los dos ácidos fórmicos. En la estructura del complejo del N-óxido se presentan tres puentes de hidrógenos, el primero entre el $O_2 \cdot H_{10}$ con 0.0030 en su orden de unión, el segundo puente de hidrógeno esta formado por los átomos $O_2 \cdot H_3$, con 0.0027 en su orden de unión y finalmente el formado entre el $O_3 \cdot H_3$, con 0.0090 en su orden de unión. A pesar de la presencia de estos puentes de hidrógeno el sistema se ve desestabilizado, sin embargo se piensa que la presencia de los ácidos fórmicos dentro de la "solvatación" del N-óxido forman parte importante para el final del mecanismo de reacción.

Con la formación del N-óxido en la molécula se propone la cuarta etapa del mecanismo de reacción, la cual es la formación de una oxaziridina con la pérdida del hidroxilo formado por el $O_3 \cdot H_3$, sin embargo la salida de éste grupo como se propone no sería coherente ya que el grupo saliente sería una base fuerte en un medio ligeramente ácido (ya sea por la presencia de los perácidos que aún no han reaccionado o por los ácidos fórmicos producidos por la reacción) por lo que se propone que la pérdida del hidroxilo se lleve a cabo gracias a la presencia del primer ácido fórmico formado, desafortunadamente la posición actual de esta última molécula no permite que se realice eficientemente la reacción ácido-base correspondiente, por lo que antes de realizar la reacción de formación de la oxaziridina se realizan dos movimientos sobre el primer ácido fórmico; el primer movimiento es la rotación sobre el eje $N_{10}C_1$, para invertir la posición de los oxígenos en la molécula y el segundo movimiento es la rotación del enlace $C_1 \cdot O_2$, para orientar la salida del hidroxilo en dirección de la formación de una molécula de agua.

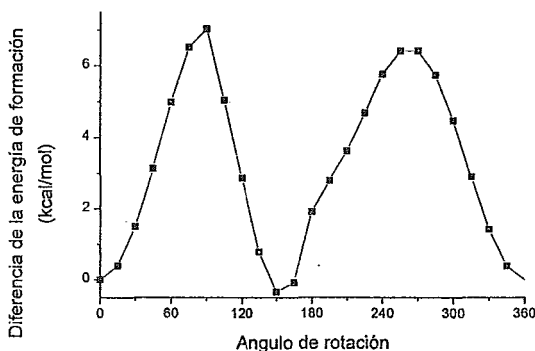


Gráfica 17. Barrera de rotación (ϕ_1) del primer ácido fórmico formado.

Para el primer movimiento del primer ácido fórmico se define al ángulo diedro (ϕ_1) formado entre el hidrógeno ácido y el carbono carbonílico del ácido fórmico y el N_5 y C_6 en

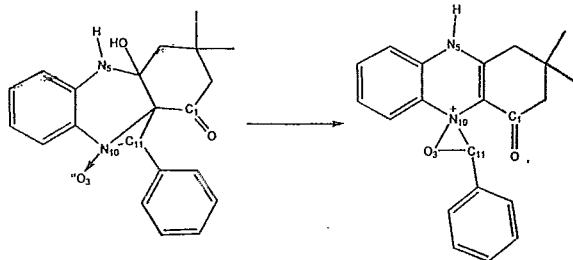
el N-óxido el resultado de la rotación se presenta en la gráfica 17, observándose un segundo mínimo energético con 0.09 kcal/mol por arriba del mínimo principal, encontrándose aproximadamente en $\phi_1=200^\circ$. Al realizar la optimización total de la molécula se obtiene que la diferencia energética es de 0.05 kcal/mol, es decir disminuye la energía en el sistema, aún cuando sigue siendo superior que la energía del estado inicial, este resultado confirma nuestra suposición durante la protonación del formiato. El hecho más importante y trascendental de éste movimiento es que la barrera energética para pasar de la posición inicial a la posición del segundo mínimo es de 1.15 kcal/mol, esta barrera de rotación es comparable con la rotación de los grupos sustituyentes en los perácidos estudiados anteriormente, por lo que se asume que el movimiento del ácido fórmico es prácticamente libre.

Para el segundo movimiento del ácido fórmico se define el ángulo diedro (ϕ_2) entre los átomos H_2, O_2, C_1, O_1 , y se realiza la rotación total de este ángulo, obteniéndose la gráfica 18 en donde se observa un segundo mínimo en el ángulo de rotación 150° con energía de 5.97 kcal/mol por debajo del mínimo inicial, esto se debe a la nueva posición del primer ácido fórmico formado, el cual genera un ciclo de ocho miembros pero esta vez existe un cambio en los puentes de hidrógeno, el primero entre el H_1 con el O_3 con 0.0070 en su orden de unión y el segundo con un oxígeno del primer ácido fórmico y el H_5 con 0.0056 en su orden de unión. Con este movimiento se logró orientar la formación de una molécula de agua por la posible salida de el hidroxilo antes mencionado, el ángulo de valencia H_1, O_3, H_1 , es de 121.06° con distancia interatómica entre el O_3 y el H_1 de 2.11 Å, cabe mencionar que la barrera de rotación existente es alrededor de 7.5 kcal/mol.



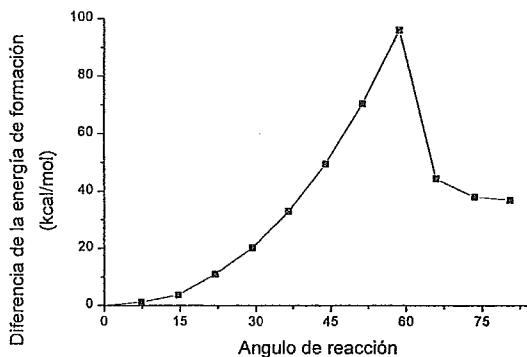
Gráfica 18. Barrera de rotación (ϕ_2) del H_2 en el primer ácido fórmico.

4.4.4 Mecanismo de formación de la oxaziridina.



La cuarta etapa propuesta para la ruta 1 es la de reacción de formación de una oxaziridina por medio de un ataque nucleofílico del O_3 hacia una el carbono C_{11} , los orbitales moleculares que deben participar en esta reacción intramolecular son el HOMO y el LUMO del N-óxido después de realizar los cambios de posición para el primer ácido fórmico formado.

En el HOMO para el sistema podemos localizar tres zona nucleofílicas, la primera se encuentra en la región del $N_5C_{4a}O_3H_5$ con el 27.43%, la segunda se encuentra en el anillo A con el 66.96% y la tercera se encuentra en la región del $N_{10}O_3$ con el 2.20% de este carácter. En el LUMO sólo se encuentra una zona principal para el carácter electrofílico, la cual es el anillo A con el 83.81% de éste carácter, mientras que el C_{11} sólo presenta el 0.67% de contribución a este orbital molecular, por lo que se piensa que esta etapa del mecanismo de reacción será difícil de realizarse, es decir, se espera que presente una energía de activación mayor.



Gráfica 19. Energía de formación en función de ϕ_3 , en la formación de la oxaziridina.

Para realizar la formación de la oxaziridina se define el ángulo de reacción ϕ_3 , formado por el diedro $C_{11}N_{10}C_{9a}C_9$ desde la posición inicial en -103.494° hasta el ángulo de -23° , cabe señalar que el diedro formado por $O_{3''}N_{10}C_{9a}C_9$ es de 45.019° por lo que el ángulo interno final para la formación de la oxaziridina será aproximadamente de 68° .

ϕ_3	% carácter nucleofílico	% carácter electrofílico	$d O_{3''}C_{11}$	$d C_{11}C_{11a}$
-103.494	1.78	0.67	2.421	1.508
-96.177	2.66	0.72	2.383	1.523
-88.859	4.79	0.87	2.338	1.537
-81.541	9.42	1.07	2.286	1.552
-74.224	16.63	1.28	2.228	1.570
-66.906	27.02	1.62	2.163	1.590
-59.588	39.78	2.08	2.091	1.616
-52.271	49.93	2.73	2.010	1.650
-44.953	53.50	3.49	1.917	1.710

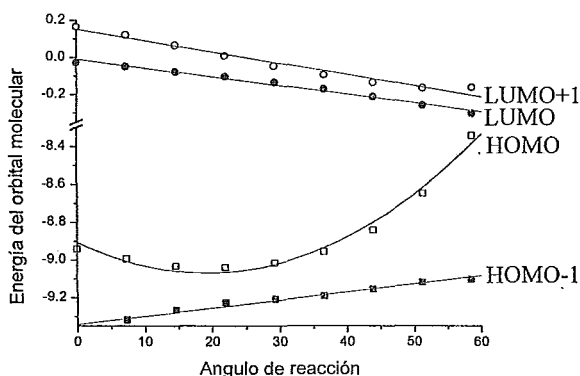
Tabla 15. Carácter nucleofílico y electrofílico así como distancias más importantes durante la trayectoria de reacción para la formación de la oxaziridina.

La gráfica 19 presenta la energía de formación en función de ϕ_3 , encontrándose al estado de transición cuando se ha aumentado 58.541° a la coordenada de reacción, la energía de este estado es de 95.98 kcal/mol por arriba del estado inicial, confirmando nuestra hipótesis de que esta etapa debería de ser mucho más energética que las anteriores. Geométricamente, el estado de transición se observa que el enlace $C_{11}C_{11a}$ aumenta en la distancia de 1.508 \AA a 1.710 \AA , obviamente este enlace se esta rompiendo mientras que la distancia interatómica entre el C_{11} y el $O_{3''}$ pasa de 2.421 \AA a 1.917 \AA (Tabla 15) indicándonos la formación de un nuevo enlace.

El comportamiento de los orbitales moleculares HOMO-1, HOMO, LUMO y LUMO+1 se presentan en las gráfica 20, en donde se observa que la interacción de la reacción de formación de la oxaziridina se lleva a cabo entre el HOMO y el LUMO, los cuales se comportan como funciones de segundo y primer grado en ϕ_3 durante la reacción (Tabla 16).

En el caso del HOMO, su energía comienza a disminuir hasta aproximadamente los 20° de avance de la reacción, después de este punto la energía comienza a incrementarse debido a que a partir de este ángulo de reacción aparece una nueva zona de contribuciones a este orbital molecular la cual se encuentra en la sustitución de la posición 11 provocando

repulsiones electrónicas, sin embargo estas repulsiones se ven favorecidas para la reacción debido a que en este punto comienza el "movimiento" de los electrones por la formación del estado de transición; se sospecha que si el fenilo presentara alguna sustitución por algún grupo electroattractor en las posiciones *orto* y/o *para* se favorecería esta etapa de la reacción.⁷² Posteriormente la energía del HOMO comienza a aumentar, obteniéndose un valor máximo de energía en el estado de transición con 0.69990 eV por arriba del mínimo energético (Gráfica 20). En el caso del LUMO, su energía siempre disminuye durante la evolución de la reacción.



Gráfica 20. Comportamiento de los orbitales moleculares frontera y sus primeros vecinos para la formación de la oxaziridina.

Es oportuno señalar que durante la variación de la coordenada de reacción hay dos factores que favorecen la formación del nuevo producto, el primero son los cambios en la magnitud de las contribuciones a los orbitales moleculares frontera de los átomos de interés las cuales van aumentando significativamente (Tabla 15) al acercarnos al estado de transición, siendo máximas en él, obligando a que la interacción de estos orbitales atómicos también lo sea. El segundo factor es el cambio en la diferencia energética entre el HOMO y el LUMO, la cual es de 8.91402 eV en el estado inicial y que se ve disminuida en el estado de transición a 8.03960 eV.

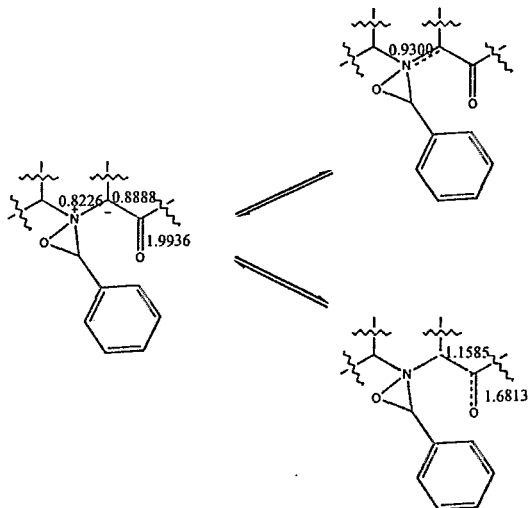
La formación de la oxaziridina no se realiza como se había pensado, ya que después de finalizar esta etapa no se observa la salida del grupo hidroxilo que se esperaba debido a que la carga negativa formada por el rompimiento del enlace $C_{11}C_{11a}$ se deslocaliza hacia el carbonilo de la cetona que se encuentra en la posición 1 de la molécula (esquema 9), esto se

puede confirmar por medio de las contribuciones al HOMO del C_{11a} y el O₁, las cuales son del 68.33.y 15.50% respectivamente.

Orbital molecular	Ecuación	R
HOMO-1	$E=-9.3432+0.0043\phi_3$	0.9885
HOMO	$E=-8.9072-0.01696\phi_3+4.4190\times 10^{-4}\phi_3^2$	0.9907
LUMO	$E=-0.0099-0.0047\phi_3$	0.9922
LUMO+1	$E=0.1527-0.0060\phi_3$	0.9849

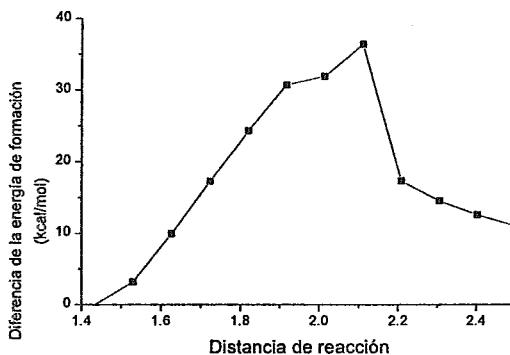
Tabla 16. Comportamiento de los orbitales moleculares frontera y sus vecinos para la formación de la oxaziridina.

Para continuar con la formación de la oxaziridina se realiza la salida del grupo hidroxilo del sistema, por lo que se define a la distancia C_{4a}O₃, como la nueva coordenada de reacción (r_i) desde la distancia de equilibrio (1.43 Å) hasta 2.5 Å, dejando en libre movimiento a los dos ácidos fórmicos. En esta etapa de la reacción se espera que el O₃ sea el centro nucleofílico principal y que se pueda realizar la reacción ácido-base con el ácido fórmico para formar una molécula de agua y un ión formiato.



Esquema 9. Propuestas de equilibrios para la estabilización del zwitterion en la formación de la oxaziridina.

Los orbitales moleculares involucrados directamente en la reacción son el HOMO y el LUMO+5; para el caso del HOMO se divide en tres zonas nucleofílicas principales, la primera se encuentra sobre los átomos $C_{11a}C_1O_1$ con el 67.62 %, la segunda zona se encuentra en la oxaziridina en los átomos $C_{11}O_3$, con el 7.49 % y finalmente en la región del O_3 , con el 2.88 % de éste carácter.



Gráfica 21. Diferencia de la energía de formación en función de la r_4 en la salida del grupo hidroxilo

Los orbitales moleculares no ocupados que no intervienen directamente en la reacción, es decir del LUMO hasta el LUMO+4, presentan contribuciones sobre el N_{10} , el anillo A y en el fenilo, que son zonas de poco interés para el desarrollo de la reacción, sin embargo el LUMO+5 presenta el 92.33 % de carácter electrofílico en la primera molécula de ácido fórmico formado.

La gráfica 21 presenta a la diferencia de la energía de formación en función de la coordenada de reacción, observándose que el estado de transición para la salida del grupo hidroxilo se encuentra alrededor de los 2.112Å; en este punto todavía no se ha generado la molécula de agua correspondiente, sin embargo la distancia O_3H es de 1.797Å que nos indica la formación del nuevo enlace. La energía de activación calculada es de 36.39 kcal/mol.

Al acercarnos al estado de transición se observa una pequeña meseta en la energía la cual se ve incrementada en 4.48 kcal/mol en el estado de transición debido a que a la interacción del O_3 y el C_{11a} se vuelve muy débil, por lo que podemos proponer la existencia de un grupo -OH "libre" en el estado de transición que reacciona inmediatamente para formar una molécula de agua y un ion formiato que se observa en la caída de la energía en

calculada en la gráfica 21.

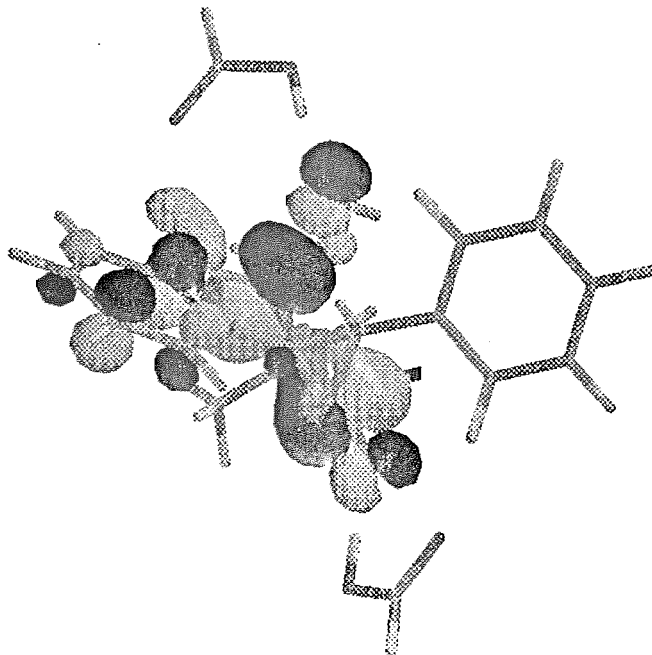
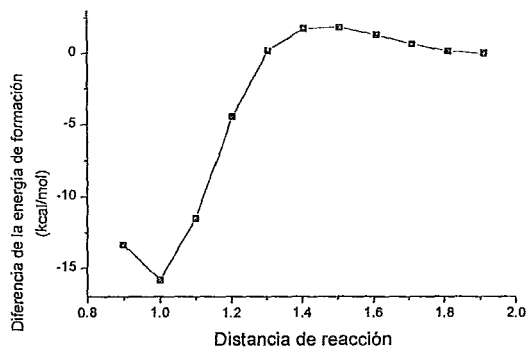


Figura 5. Orbital molecular LUMO+6 para la salida del grupo hidroxilo en el estado de transición.

Geoméricamente la optimización total presenta cambios significativos en el formiato, ya que este se localiza en el plano formado por el anillo B de la fenazina (con 175.76°), cabe señalar que esta es la primera vez que el formiato se encuentra en el mismo plano que el H_5 , ya que en los otros dos complejos que involucraban la presencia de un formiato, este se encontraba fuera del plano (casi perpendicular formado un puente de hidrógeno con el H_3); en el caso de la molécula de agua formada se encuentra casi perpendicular al formiato (con -148.46°).

En este punto se forman dos puentes de hidrógenos fuertes entre el H_5 y los oxígenos del formiato con ordenes de unión de 0.0391 y 0.0310 y distancias de 1.95 y 2.00Å. Al parecer la presencia de la molécula de agua en el sistema sirve para que el anión formado se

estabilice por la formación de un tercer puente de hidrógeno entre el agua y el anión con orden de unión de 0.0030 y distancia de 2.24Å.



Gráfica 23. Calor de formación en función de r_s para el intercambio del protón H_5 .

La formación del formiato implica que el porcentaje de carácter nucleofílico se localiza en él con el 95.06 % de éste carácter, la carga positiva se sigue localizando en el N_{10} , sin embargo el H_5 presenta una carga parcial positiva, ya que su densidad electrónica calculada es de 0.64, por lo que se propone realizar la reacción ácido-base correspondiente entre el formiato y el H_5 , de esta manera se lograría obtener a un zwitterion y no a dos moléculas con cargas diferentes, además localizando la carga negativa en el heterociclo se favorece la pérdida del benzaldehído.

De los orbitales moleculares no ocupados con menor energía se observa que en el LUMO existe una pequeña contribución a este orbital por parte del N_3 con el 0.59 % de las contribuciones, sin embargo en el orbital molecular LUMO+5 se observa otra contribución importante por parte de éste átomo con el 12.67 % de las contribuciones a éste orbital. Desafortunadamente con éstos resultados no es posible proponer cual de los dos orbitales moleculares será el que intervenga en el reacción. Cabe señalar que los orbitales moleculares del LUMO+1 al LUMO+4 presentan contribuciones en regiones de poco interés para ésta reacción.

Para realizar el intercambio de protones se define a la distancia entre el H_5 y el O_2 como la nueva coordenada de reacción (r_s) desde la distancia del puente de hidrógeno formado (1.912 Å) hasta 0.900 Å, está claro que durante la evolución de esta reacción se realiza la optimización total de sistema.

$d\text{O}_2\text{H}_5$	$d\text{N}_3\text{H}_5$	$O\text{O}_2\text{H}_5$	$ON_3\text{H}_5$	ON_5C_{4a}
1.912	1.036	0.0467	0.7563	1.3110
1.811	1.044	0.0724	0.7387	1.3112
1.710	1.057	0.1094	0.7074	1.3156
1.609	1.080	0.1598	0.6595	1.3256
1.507	1.117	0.2273	0.5919	1.3422
1.406	1.176	0.3198	0.4988	1.3666
1.305	1.284	0.4543	0.3651	1.4025
1.203	1.531	0.6594	0.1696	1.4597
1.102	1.786	0.7943	0.0614	1.4985
1.001	2.024	0.8605	0.0209	1.5182
0.900	2.495	0.9015	0.0026	1.5303

Tabla 20. Distancias y ordenes de unión de mayor interés en el intercambio del H_5 .

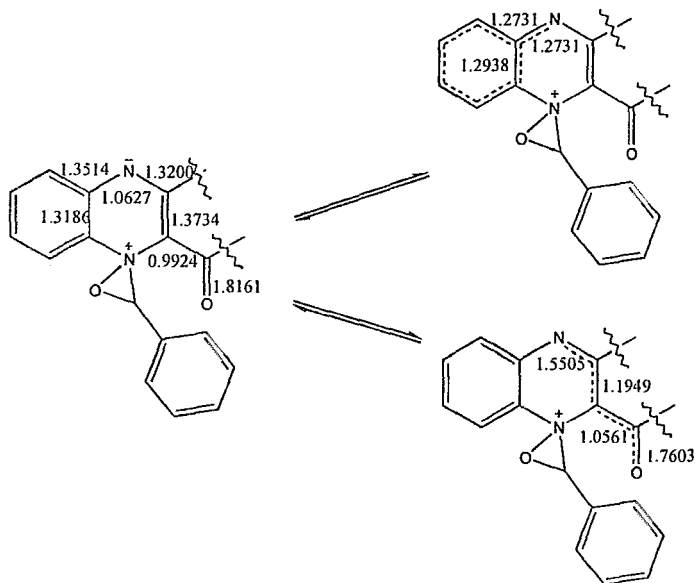
En la gráfica 23 se observa que el estado de transición se encuentra la distancia de 1.507 y 1.406 Å con diferencia de energía de 1.87 y 1.76 kcal/mol por arriba del estado inicial. En la vecindad del estado de transición se observa que se ha roto el enlace N_3H_5 , sin embargo existe ya una gran atracción por el O_2 del formiato (Tabla 20); pasando el estado de transición se observa una pequeña disminución de la energía (Gráfica 23) la cual se ve reflejada en el inicio de la transferencia del H_5 al formiato ya que las distancias N_3H_5 y O_2H_5 son de 1.284 y 1.305 Å, es decir son muy semejantes con valores de ordenes de unión que también son muy semejantes, con valores de 0.3651 y 0.4543 respectivamente. Una vez pasado este punto, la energía disminuye considerablemente en -17.71 kcal/mol desde el estado de transición, trayendo como consecuencia el intercambio del H_5 del heterociclo hacia el formiato y, obviamente, el movimiento de una carga negativa en dirección inversa, éste último resultado se puede observar por medio de las densidades electrónicas de los átomos involucrados en esta reacción (Tabla 21), por ejemplo la disminución de la densidad electrónica de los oxígenos del formiato y el aumento de la densidad en el N_5 , C_{4a} y H_5 .

La estabilidad de la carga negativa en el heterociclo se debe principalmente a la deslocalización de esta en dos direcciones, la primera hacia el anillo A del heterociclo y la segunda hacia el O_1 (Esquema 9).

El comportamiento del orbital molecular HOMO (Gráfica 24) puede ser aproximado como una función de tercer orden en r_5 (Tabla 22), su energía es decreciente debido a la estabilización de la carga negativa por la transferencia del H_5 ; el mínimo energético en esta gráfica corresponde al punto en donde el H_5 se encuentra "atrapado" entre el N_5 y el O_2 .

$d O_2 H_3$	$q O_2'$	$q O_1'$	$q H_3$	$q N_5$	$q C_{4a}$
1.912	6.61	6.65	0.64	5.20	3.76
1.811	6.61	6.64	0.64	5.21	3.76
1.710	6.60	6.63	0.64	5.22	3.76
1.609	6.59	6.61	0.64	5.23	3.76
1.507	6.58	6.59	0.63	5.25	3.77
1.406	6.55	6.56	0.63	5.27	3.77
1.305	6.50	6.53	0.63	5.29	3.79
1.203	6.42	6.48	0.64	5.33	3.81
1.102	6.37	6.44	0.67	5.33	3.83
1.001	6.33	6.42	0.71	5.32	3.84
0.900	6.32	6.40	0.75	5.30	3.85

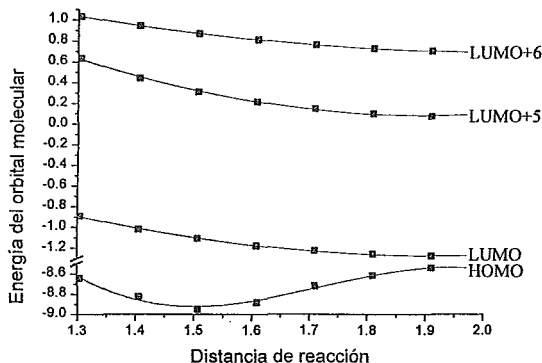
Tabla 21. Principales densidades electrónicas en el intercambio del H_3 .



Esquema 9. Deslocalización de la carga negativa en producto en el intercambio del H_3 .

Con respecto al comportamiento del LUMO (Gráfica 24), éste orbital molecular se puede aproximar como una función de segundo grado en r_1 (Tabla 22), donde su energía aumenta durante la trayectoria de la reacción, es importante hacer notar que la forma del

orbital molecular se conserva hasta el final de ésta propuesta de reacción y, por lo tanto, se conserva las principales contribuciones en la región de la oxaziridina.



Gráfica 24. Orbitales moleculares de mayor interés en el intercambio del H₃.

El LUMO+5 (Gráfica 24) también se puede aproximar como una función de segundo orden en r₃ (Tabla 22), su energía también aumenta en la trayectoria.

De los resultados obtenidos se piensa que en este intercambio del H₃ es muy rápido debido a la barrera energética tan pequeña que presenta y además que el movimiento electrónico sólo afecta al HOMO.

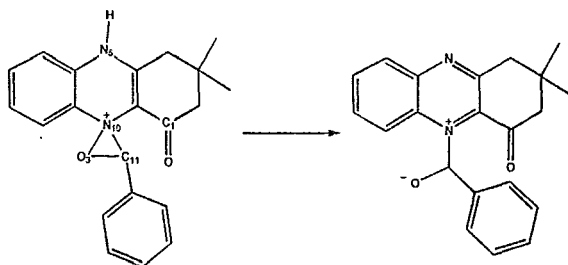
Orbital molecular	Ecuación	R
HOMO	$E=34.7207-78.3558r_3+46.2814r_3^2-8.9612r_3^3$	0.978
LUMO	$E=2.3752-3.8012r_3+0.9879r_3^2$	0.998
LUMO+5	$E=5.5558-5.7452r_3+1.5070r_3^2$	0.999
LUMO+6	$E=3.1773-2.401r_3+0.5791r_3^2$	0.999

Tabla 22. Energía de los orbitales moleculares de mayor interés en función de r₃ en el intercambio de H₃.

4.4.5 Mecanismo de apertura de la oxaziridina.

La quinta reacción elemental que se propone es la apertura de la oxaziridina, ésta apertura se debe realizar por el recomodo electrónico en el heterociclo, es decir, esperamos la formación del doble enlace N₁₀C_{11a}. En este punto del mecanismo de reacción se observa

que la carga negativa se encuentra deslocalizada hacia dos direcciones (Esquema 9), sin embargo al abrir el anillo oxazirínico se tendría localizado las dos cargas diferentes lo más cercano posible para poderse neutralizar. La apertura de la oxaziridina mantendría la carga positiva en el N₁₀ y la carga negativa principalmente en el O₃, siendo este punto el precursor de la fenazinona y el aldehído correspondiente.



Este rearrreglo en la molécula se lleva a cabo de manera intramolecular por lo que se espera que los orbitales moleculares que intervengan en la reacción sean el HOMO y el LUMO.

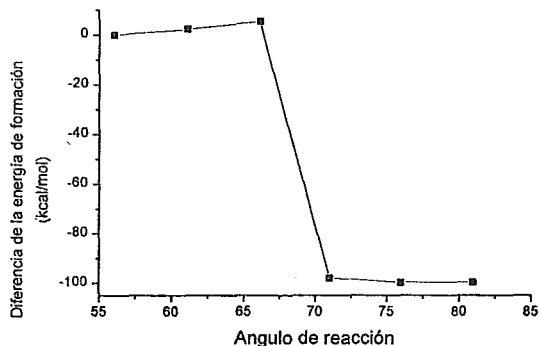
Para el estado inicial, el HOMO se encuentra localizado en varios átomos que presentan contribuciones importantes, como lo son el anillo A con el 24.24 %, el N₃ con el 21.19 %, el C_{11a} con el 37.48 %, el O₁ con el 6.35 % y la oxaziridina con el 7.28 % de carácter nucleofílico. Para el caso del LUMO se presentan contribuciones importantes en el anillo de la oxaziridina con el 39.78 % de carácter electrofílico.

Para realizar esta etapa de la reacción se define a θ_3 como la nueva coordenada de reacción, la cual involucra a los átomos O₃-C₁₁-N₁₀, de esta manera se comienza con la apertura del anillo oxazirínico.

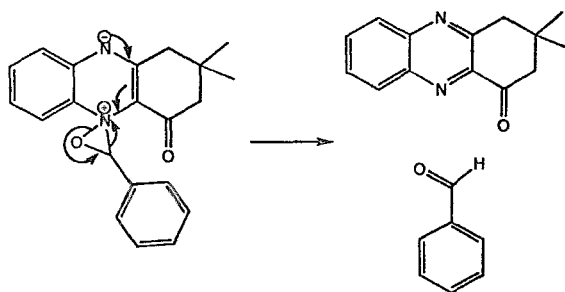
La gráfica 25 presenta la diferencia de la energía de formación en función de θ_3 ; en ella se observan solamente seis puntos, en donde los tres primeros corresponden al inicio de la apertura del anillo y los otros tres a la formación de la fenazinona y el aldehído correspondiente, en un intervalo de reacción muy pequeño (25°).

El estado de transición correspondiente a esta etapa se encuentra al aumentar 10° a la coordenada de reacción y presenta 5.70 kcal/mol más que el estado inicial. Desafortunadamente la cantidad de puntos no permite que se pueda realizar una correlación de los orbitales moleculares frontera, pero la tendencia de estos orbitales es de disminuir su energía. Con respecto a los porcentajes de carácter nucleofílico y electrofílico podemos decir que estos porcentajes aumentan conforme la apertura del anillo se lleva a cabo, pasando del 2.03 al 13.09 % para el carácter nucleofílico en el O₃ y de 17.64 al 25.12 %

para el carácter electrofílico en el N_{10} . Con estos datos podemos decir que la reacción de estos dos centros reactivos es la que se lleva a cabo durante el reacomodo electrónico (esquema 10).



Gráfica 25. Energía de formación en función de θ_3 para la apertura de la oxaziridina.



Esquema 10. Última etapa de la primera propuesta para el mecanismo de formación de la fenazina.

La razón por la cual esta etapa de la reacción de formación de la fenazina es muy rápida es por que en el sistema existen las dos cargas eléctricas muy cercanas por lo que el intermediario propuesto inicialmente (fin de la etapa 5) no se llega a observar. Geométricamente, la apertura de la oxaziridina presenta un cambio sustancial en la posición del C_{11} , y en consecuencia en el anillo de tres miembros, que se ve reflejado en el ángulo diedro $C_{9a}N_{10}C_{11a}C_{11}$ el cual pasa de 150.002° a 165.542° en el estado de transición, es decir, durante la apertura del anillo el C_{11} tiende hacia el plano de la molécula principal

obligando a la deslocalización de la carga negativa sea más efectiva en el anillo B y por lo tanto el rompimiento de los enlaces $N_{10}O_3$ y $N_{10}C_{11}$ (Tabla 23).

θ_3	d $N_{10}C_{11}$	O $N_{10}C_{11}$	d $N_{10}O_3$	O $N_{10}O_3$	% carácter nucleofílico O_3	% carácter electrofílico N_{10}
56.032	1.500	0.8207	1.387	0.9317	2.03	17.64
61.026	1.468	0.8433	1.464	0.8706	4.64	22.46
66.019	1.477	0.8279	1.569	0.7078	13.09	25.12

Tabla 23. Distancias, ordenes de unión y % de carácter nucleofílico y electrofílico para la región de la oxaziridina durante su reacción de apertura.

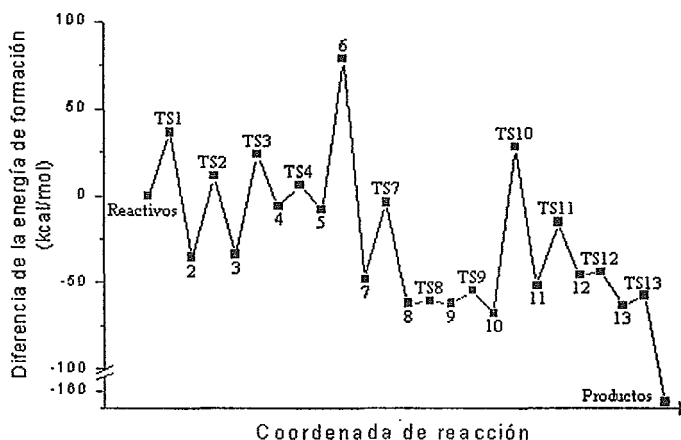
4.4.6 Análisis global de la propuesta 1 para el mecanismo de reacción.

La propuesta 1 inicial para el mecanismo de formación de la fenazinona presentaba seis reacciones elementales, de las cuales solo cinco de ellas pudieron ser calculadas. Es preciso señalar que cada reacción elemental consta al menos dos etapas para obtener el producto señalado, por lo que el esquema 2 es una representación incompleta del mecanismo de reacción propuesto. Para poder realizar el análisis global del mecanismo de reacción se presenta en el esquema 11 (Anexo 1) todas las etapas realizadas para este mecanismo de reacción.

De manera global, esta propuesta de reacción presenta 13 etapas de las cuales existen algunas que no son propiamente reacciones químicas pero que consideramos son necesarias para el desarrollo del mecanismo de reacción, entre ellas podemos señalar a las etapas 8 y 9 las cuales son movimientos internos realizados sobre el primer ácido fórmico formado, que como ya se había mencionado, se realizaron con el objetivo de direccionalizar la salida del grupo hidroxilo para la formación de la oxaziridina. En las etapas 5 y 6 realizamos el intercambio de protones entre el sistema y lo que denominamos el “bulto” de la reacción debido al problema de acercar a un protón al sistema.

Para poder realizar el análisis energético de esta propuesta de reacción es necesario tomar en cuenta a todas las especies involucradas en cada etapa de la misma, para esto se realiza la suma de los calores de formación calculados para cada especie y/o complejo, con el fin de que al hacer el balance de materia en cada una de las etapas este sea siempre el mismo, es decir se toma como fórmula molecular para cada etapa a $C_{24}H_{28}N_2O_9$, por ejemplo en los reactivos esta fórmula mínima corresponde a una molécula DIA ($C_2H_{22}N_2O$), a dos moléculas de ácido perfoómico (HCO_3H por cada ácido) y una molécula de ácido fórmico (HCO_2H).

En la gráfica 26 se presenta la suma de energía de formación en cada etapa de la reacción así como la energía calculada para los correspondientes estados de transición encontrados, en función de la coordenada de reacción global; la energía de cada estado en la gráfica 26 se encuentra referida con los reactivos, es decir, el cero de energía corresponde a la energía de los reactivos. En esta gráfica el primer punto que destaca es el máximo energético en el estado 6, el cual corresponde al punto en donde se lleva a cabo la adición de un protón (una carga positiva) del bulto hacia el sistema. Existían dos maneras de minimizar el error cometido por la presencia de la carga positiva.



Gráfica 26. Diferencia de la energía de formación en función de la coordenada global de reacción.

La primera es tomar como fórmula mínima a $C_{23}H_{27}N_2O_7^+$ la cual corresponde a la fórmula mínima de esta etapa, sin embargo esta aproximación traería como consecuencia el sumar la energía de formación de un protón, la cual es pobremente estimada por los métodos semiempíricos; la solución a este problema es tomar el valor experimental para la formación del protón el cual tiene el valor de 365.7 kcal/mol en estado gaseoso.⁷³ El problema de tomar este dato es que al momento de adicionarlo a las energías de formación de los otros estados, se observaría en la gráfica un pozo pronunciado de energía, es decir, la formación del catión en la etapa seis sería muy estable (en 274.45 kcal/mol).

La segunda es tomar como fórmula mínima la propuesta inicialmente ($C_{24}H_{28}N_2O_9$) que como se mencionó toma en la suma de energías de formación a la correspondiente de un ácido fórmico que debe de encontrarse en el "bulto" de la reacción, y que al arribar a la etapa seis el ácido cede un protón al sistema transformándose en un ion formiato; al realizar

la suma de las energías de formación se toma en cuenta a la energía de este ion, trayendo como consecuencia que la etapa seis se encuentre en un máximo energético (79.19 kcal/mol), lo cual puede ser comparado con el máximo energético de la formación de la oxaziridina (95.98 kcal/mol). Obviamente la segunda justificación para la etapa seis es la correcta.

De acuerdo a la gráfica 26, se supone que la etapa determinante de la reacción es la formación del intermediario del epóxido, ya que el TS1 presenta la mayor energía en esta gráfica, con 36.45 kcal/mol por arriba del cero de energía (claro que esto es sin tomar en cuenta la energía correspondiente a la etapa seis); el segundo máximo energético en la gráfica es el TS10 que corresponde a la energía del estado de transición en la formación de la oxaziridina, con 28.10 kcal/mol por arriba del cero de energía, sin embargo al comparar las barreras energéticas particulares de estas dos etapas podemos observar que esta última es 2.63 veces mayor que la barrera del TS1, pero en el balance de energía global el TS10 se encuentra 8.35 kcal/mol por debajo del TS1, de esta manera podemos considerar al TS1 como la etapa determinante de la reacción.

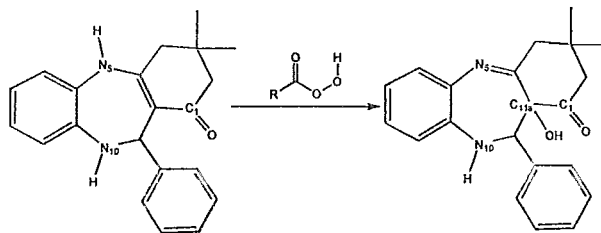
Las etapas 8 a la 10 corresponden a una zona donde se realizan movimientos sobre el primer ácido fórmico formado; por la posición energética de estas etapas (alrededor de los 61 kcal/mol por debajo del cero de energía) uno puede pensar que el N-óxido (o alguna de sus conformaciones) se puede aislar, sin embargo, esto depende de la rapidez de la reacción de formación de la oxaziridina que como suponemos no es la etapa determinante de la reacción, por lo tanto es muy poco probable aislar esta molécula.

Una vez superada la barrera energética del TS10, se espera que la formación del producto sea muy rápido ya que las barreras energéticas siguientes (TS11, TS12 y TS13) se encuentran por debajo del cero de energía de manera decreciente (-15.35, -43.85 y -57.49 kcal/mol), es decir, no hay otro impedimento para llegar a los productos propuestos.

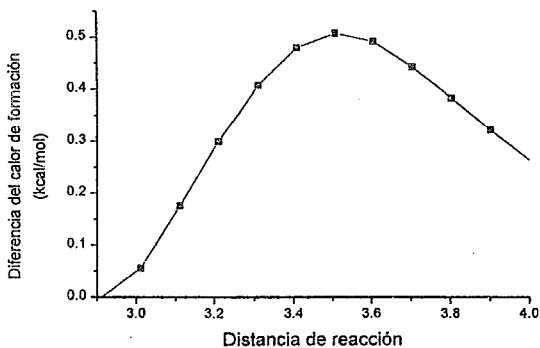
4.5 Propuesta 2 para el Mecanismo de reacción.

A continuación se presentan los resultados correspondientes a cada una de las etapas propuestas para la ruta 2. Cabe señalar que la primera etapa en esta ruta es la misma a la de la ruta 1 (que corresponde a la primera etapa del mecanismo de epoxidación). Es oportuno señalar que en los cálculos realizados para la segunda ruta también se utiliza como sustrato al ácido per fórmico siguiendo el mismo criterio que en la ruta 1.

4.5.1 Mecanismo de epoxidación con una reacción ácido-base.



La primera reacción elemental propuesta para la ruta 1, como ya se había descrito, es la de reacción de epoxidación, la cual se efectúa sobre los átomos C_{4a} y C_{11a} (sección 4.4.1). Sin embargo, una vez calculada la formación del intermediario del epóxido podemos definir una nueva coordenada de reacción (r_6) en la distancia entre el O_3O_2 desde la distancia 2.913 Å hasta la distancia de 4.000 Å, con el fin de acercar el formiato formado hasta la región del H_5 y así tener la dirección correcta para realizar la reacción ácido-base entre el formiato y el H_5 para la formación del ácido fórmico y el doble enlace entre el C_4 y el N_5 .

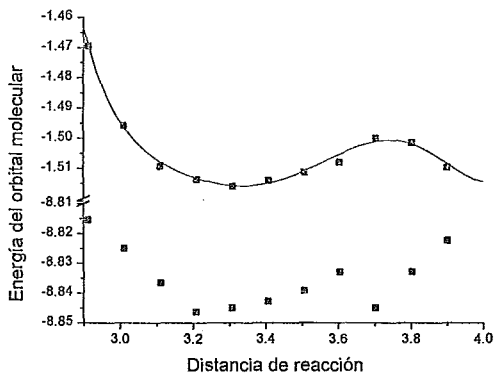


Gráfica 27. Diferencia de la energía de formación en función de r_6 .

En la gráfica 27 se presenta la diferencia de la energía de formación en función de r_6 , observándose un máximo energético para $r_6=3.506$ Å con 0.50 kcal/mol por arriba del cero de energía. Este valor nos indica que la traslación del formiato a la región del H_5 es muy fácil de realizar ya que este valor de la barrera de traslación es comparable con la barrera de rotación calculada para el enlace 3 en el ácido peracético que fue descrita en la sección 4.2.

Las contribuciones a los orbitales moleculares frontera no cambia durante el movimiento de traslación del formiato, para el caso del HOMO estas contribuciones se

encuentran sobre el formiato y para el caso del LUMO se encuentran distribuidas sobre los anillos A y B (principalmente en el N₅, H₅ y C_{4a}). Los dos orbitales moleculares frontera presentan la misma tendencia durante la traslación (Gráfica 28), LUMO se comporta como una función de tercer orden en r_6 .



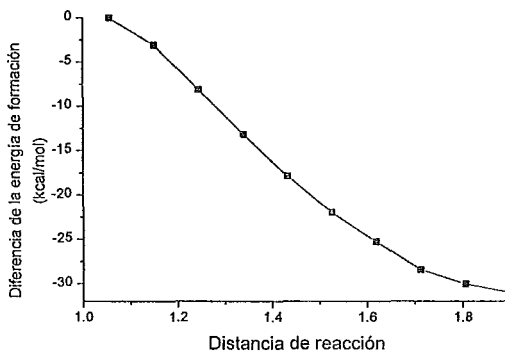
Gráfica 28. Comportamiento de los orbitales moleculares frontera en la reacción ácido-base.

r_6	d_{O_2, H_3}	O_{O_2, H_3}	d_{O_1, H_5}	O_{O_1, H_5}
2.913	2.164	0.0059	1.812	0.0843
3.012	2.257	0.0041	1.788	0.0937
3.111	2.368	0.0025	1.765	0.1033
3.209	2.490	0.0009	1.745	0.1119
3.308	2.624	0.0008	1.733	0.1177
3.407	2.767	0.0004	1.723	0.1227
3.506	2.919	0.0002	1.715	0.1268
3.604	3.075	0.0001	1.710	0.1293
3.703	3.226	0.0000	1.695	0.1360
3.802	3.379	0.0000	1.697	0.1353
3.901	3.527	0.0000	1.700	0.1346
4.000	3.669	0.0000	1.705	0.1326

Tabla 24. Distancias y densidades electrónicas más importantes en el movimiento del formiato.

La traslación del formiato provoca que la distancia entre el O_2 y el H_3 aumente desde 2.164 hasta 3.669 Å (Tabla 24), de tal manera que el puente de hidrógeno débil que formaban estos dos átomos se rompe alrededor de los 3.308 Å (Tabla 24); sin embargo este movimiento favorece la formación de un puente de hidrógeno muy fuerte, el cual se ve reflejado en el aumento en el orden de unión entre el O_1 y el H_5 , el cual tiene su valor máximo en la distancia de 3.703 Å (Tabla 24) de tal manera que hace suponer que la reacción ácido-base es inminente.

Para el intercambio del H_5 se propone a r_7 como la nueva coordenada de reacción definida como la distancia entre el N_5 y el H_5 , desde su posición de equilibrio hasta la distancia 1.9 Å; a esta distancia se espera que la formación del ácido fórmico ya se haya llevado a cabo. El comportamiento inicial de los orbitales moleculares frontera es el mismo que se describió anteriormente; se espera que sean los orbitales moleculares frontera los que intervengan en esta reacción ya que estos se pueden caracterizar de acuerdo a las cargas en las moléculas, es decir, el HOMO se encuentra localizado en el formiato y el LUMO se encuentra principalmente en el C_{4a} , N_5 y C_{5a} .



Gráfica 29. Diferencia de la energía de formación en función de r_7 .

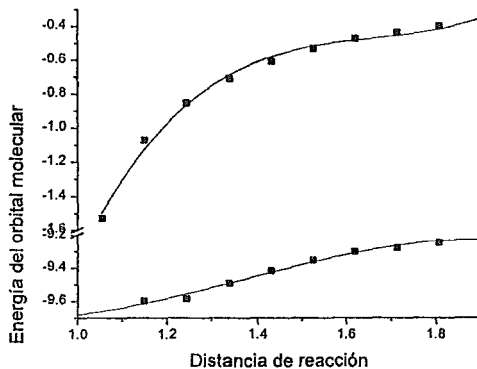
En la gráfica 29 se presenta a la diferencia de la energía de formación en función de r_7 , en ella se observa que durante el intercambio del H_5 la diferencia de la energía para esta reacción siempre disminuye, es decir, no se observa ningún máximo en esta etapa. Este resultado nos indica que una vez que el formiato cambia de posición, la reacción ácido-base se lleva a cabo inmediatamente, por lo que el intermediario anterior (es decir, la nueva posición del formiato) no puede ser aislada.

Orbital molecular	Energía	R
HOMO	$E = -8.0930 - 4.409r_7 + 3.725r_7^2 - 0.904r_7^3$	0.994
LUMO	$E = -18.627 + 32.243r_7 - 19.243r_7^2 + 3.862r_7^3$	0.996

Tabla 25. Energía de los orbitales moleculares frontera en función de r_7 .

Con respecto al comportamiento de los orbitales moleculares frontera podemos mencionar que estos dos orbitales moleculares se comportan como funciones de tercer orden en r_7 (Tabla 25), sin embargo para el caso del HOMO (Gráfica 30) es necesario despreciar el primer valor de energía el cual está 0.839 eV por arriba del segundo valor de energía, este punto causa que la funcionalidad de la energía cambie de grado.

La razón por la que podemos despreciar a la primera energía del HOMO es porque en el inicio de esta etapa de la reacción las principales contribuciones a este orbital molecular se encuentran exclusivamente en el formiato (Figura 6), sin embargo al aumentar la distancia N_5H_5 , estas contribuciones cambian de posición, siendo el HOMO una nueva combinación de orbitales tanto del formiato y del intermediario de la DIA⁺ (Figura 6); una vez rebasado este punto se observa que disminuyen las contribuciones del anión y aumentan las de la DIA; de tal manera que cuando se llega a la distancia $r_7 = 1.431 \text{ \AA}$ desaparecen totalmente del HOMO.



Gráfica 30. Comportamiento de los orbitales moleculares en la reacción ácido-base.

Otra razón para el desprecio de la primera energía del HOMO en esta etapa es debido a que cuando avanzamos en la coordenada de reacción la distancia entre O_2-H_5 disminuye drásticamente en los dos primeros puntos, desde 1.721 \AA hasta 1.317 \AA (Tabla 26).

r_7	d_{O_2, H_5}	q_{O_2}	q_{O_1}	q_{H_5}	q_{N_5}	$q_{C_{4a}}$
1.055	1.721	6.61	6.61	0.65	5.05	3.88
1.149	1.317	6.54	6.51	0.66	5.10	3.92
1.243	1.191	6.49	6.47	0.67	5.13	3.94
1.337	1.123	6.45	6.45	0.68	5.15	3.95
1.431	1.079	6.42	6.43	0.68	5.17	3.94
1.524	1.047	6.39	6.42	0.69	5.18	3.97
1.618	1.025	6.38	6.41	0.70	5.18	3.98
1.712	1.008	6.36	6.40	0.81	5.18	3.98
1.806	0.996	6.35	6.40	0.81	5.18	3.99
1.900	0.988	6.34	6.39	0.82	5.18	3.99

Tabla 26. Principales densidades electrónicas en la reacción ácido-base.

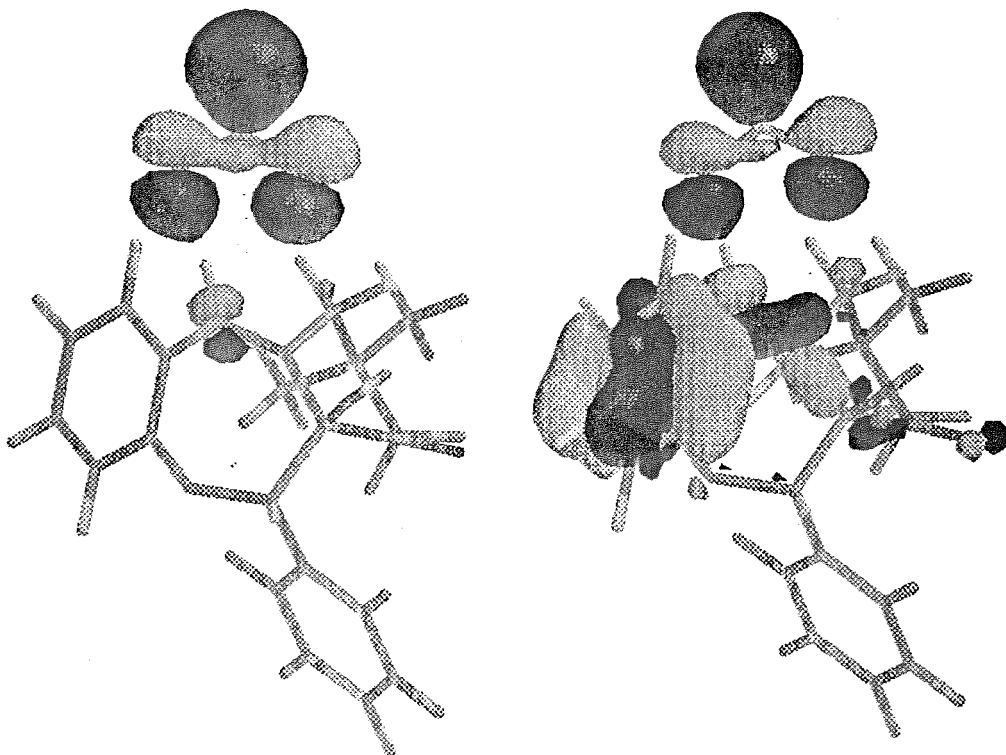


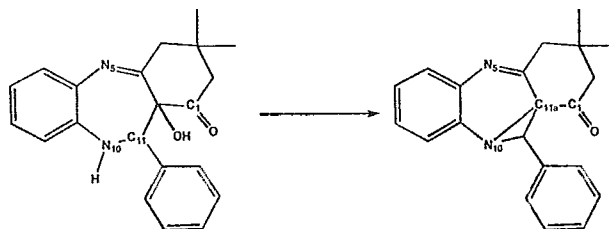
Figura 6. HOMO en la distancia inicial y en 1.149 Å para la reacción ácido-base.

Con respecto al LUMO (Gráfica 30) se observa que durante la evolución de la reacción no cambia en su forma, localizando sus principales contribuciones en el N₅ y C_{4a}. Es importante mencionar que en este punto de la reacción los nuevos orbitales moleculares frontera pertenecen a la molécula heterocíclica.

Como se esperaba, las densidades electrónicas en los átomos involucrados en la reacción presentan cambios, de tal manera que las cargas presentes en las moléculas se transfieren, los casos mas representativos son el C_{4a} y el H₅ los cuales aumentan al aumentar la distancia de reacción (Tabla 26).

La energía calculada en el último punto en la gráfica 29 presenta -31.01 kcal/mol por debajo del cero de energía. Una vez alcanzado este punto se realizó la optimización total del sistema, el cual presenta -34.17 kcal/mol por debajo del cero de energía. Geométricamente el ácido fórmico formado se alejan más del heterociclo (DIAOH) hasta la distancia de 2.649 Å entre el N₅H₅.

4.5.2 Mecanismo de formación de una aziridina.



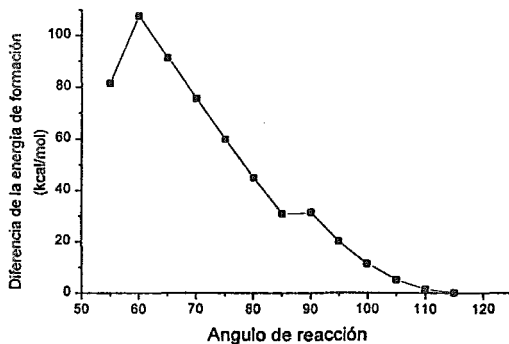
La segunda etapa de la segunda propuesta es la formación de una aziridina por el ataque nucleofílico del N₁₀ hacia el C_{11a} con la pérdida de una molécula de agua, sin embargo de acuerdo con la geometría actual del sistema no sería posible la pérdida de la molécula de agua ya que en el momento del ataque nucleofílico del N₁₀ se espera la pérdida de un hidroxilo, lo cual no sería lógico con las condiciones de reacción establecidas.

Sistema	ΔH_f	$d_{N_5H_5}$ (Å)	$d_{O_3H_5}$ (Å)	$O_{N_5H_5}$	$O_{O_3N_5}$
1	-99.55	2.649	5.396	0.0014	0.0000
2	-96.23	∞	∞	0.0000	0.0000
3	-102.04	3.842	2.114	0.0000	0.0078

Tabla 27. Energías de formación, principales distancias interatómicas y ordenes de unión para los tres sistemas DIAOH.

Para superar este problema podemos pensar lo siguiente; que el ácido fórmico recién formado se aleja aún más de la distancia que presenta actualmente, es decir, el ácido fórmico se aleja hacia lo que sería el “bulto” de la reacción. Esto lo podemos suponer por la distancia que existe entre los átomos que pueden formar los puentes de hidrógeno que en el sistema se encuentran muy separados (Sistema 2). Inmediatamente se propone que un ácido fórmico (no necesariamente el mismo, puede ser otro que se encuentre en el “bulto”) se incorpore al sistema en la región del hidroxilo formado por los átomos O_3, H_3 , formando un puente de hidrógeno de tal forma que cuando se lleve a cabo el ataque nucleofílico del N_{10} al C_{11a} se pueda perder una molécula de agua (Sistema 3).

De la tabla 27 podemos observar que el sistema separado (sistema 2) es menos estable que cualquiera de los dos complejos formados (sistemas 1 o 3), sin embargo el sistema 3 es el más estable de los tres con 2.49 kcal/mol por debajo de la energía del sistema 1. La estabilidad de los dos complejos la podemos relacionar con la formación de los puentes de hidrógenos correspondientes, para el sistema 1 el puente formado entre el N_5 y el H_3 es de 0.0014, mientras que para el sistema 3 el puente entre el O_3 y el H_3 es de 0.0078 (Tabla 27), es decir, el segundo puente de hidrógeno es 5.57 veces más fuerte que el primero.



Gráfica 30. Diferencia de la energía de formación en función de θ_4 .

A pesar del movimiento del ácido fórmico, los orbitales moleculares frontera no sufren alteración ya que estos pertenecen exclusivamente a la DIAOH, sin embargo es de esperarse que en los complejos se encuentren intercalados los orbitales moleculares correspondientes al del ácido fórmico.

Para llevar a cabo el cierre de la aziridina se propone como coordenada de reacción, θ_4 , entre los átomos $N_{10}C_{11}C_{11a}$, esta coordenada de reacción ya se había definido en la primera propuesta de reacción, sin embargo en aquella ocasión la formación de la aziridina se lleva a cabo por la apertura de un epóxido, en este caso se lleva a cabo con la salida de una molécula de agua.

En la gráfica 30 se presenta la energía de formación en función del θ_4 para esta etapa del segundo mecanismo de reacción; de la gráfica anterior se observa que el estado de transición se encuentra en $\theta_4=60^\circ$ con 107.75 kcal/mol por arriba del cero de energía, una vez que se pasa este punto se cae a la aziridina. Es importante señalar la existencia de un máximo local entre $\theta_4=90^\circ$ y $\theta_4=85^\circ$, el cual corresponde a la inversión del H_{10} con energía de 0.67 kcal/mol, esta energía es comparable con la energía necesaria en la libre rotación del metilo en el ácido peracético (sección 4.2) el cual nos hace pensar que esta inversión se realiza fácilmente.

θ_4 ($^\circ$)	$d C_{11a}O_3$	$q N_{10}$	$q O_2$	$q H_2$	$d H_2O_3$	$O H_2O_3$	$d N_{10}C_{11a}$
116	1.427	5.25	6.32	0.73	2.114	0.0078	2.569
115	1.426	5.26	6.32	0.73	2.110	0.0079	2.555
110	1.430	5.27	6.32	0.73	2.117	0.0077	2.482
105	1.432	5.29	6.32	0.73	2.109	0.0080	2.404
100	1.435	5.32	6.32	0.73	2.111	0.0078	2.322
95	1.439	5.35	6.32	0.73	2.093	0.0087	2.235
90	1.445	5.39	6.33	0.73	2.100	0.0075	2.143
85	1.453	5.26	6.33	0.73	2.079	0.0084	2.048
80	1.463	5.25	6.33	0.73	2.070	0.0087	1.949
75	1.478	5.25	6.33	0.73	2.061	0.0091	1.846
70	1.499	5.24	6.33	0.73	2.049	0.0101	1.740
65	1.532	5.21	6.33	0.72	2.031	0.0116	1.631
60	1.598	5.16	6.33	0.72	2.003	0.0153	1.518

Tabla 28. Principales distancias, ordenes de unión y densidades electrónicas en la formación de la aziridina.

La geometría del estado de transición para esta reacción es muy similar a la comúnmente propuesta en una reacción S_{N2} típica, en este caso, la distancias entre el $N_{10}C_{11a}$ es de 1.518Å mientras que la distancia $C_{11a}O_3$, es de 1.598 Å (Tabla 28) y el ángulo entre $N_{10}C_{11a}O_3$, es de 148.332, es decir, se observa la formación del nuevo enlace con la ruptura

del enlace anterior pero un poco desviado del ángulo tradicional de ataque (180°) debido a la formación del anillo de tres miembros. Es necesario hacer notar que en este punto no se ha llevado a cabo la reacción ácido-base entre el grupo hidroxilo "saliente" con el ácido fórmico que se encuentra en esa región, sin embargo se espera que esta reacción se lleve a cabo ya que se observa la próxima formación de una molécula de agua, el ángulo entre H_2, O_3, H_3 , es de 101.88° . La alta energía del estado de transición se puede justificar a partir de dos motivos. El primero corresponde a que el anillo C del heterociclo se sale totalmente del plano inicial por el ataque nucleofílico del N_{10} y por la salida del grupo hidroxilo (Figura 7).

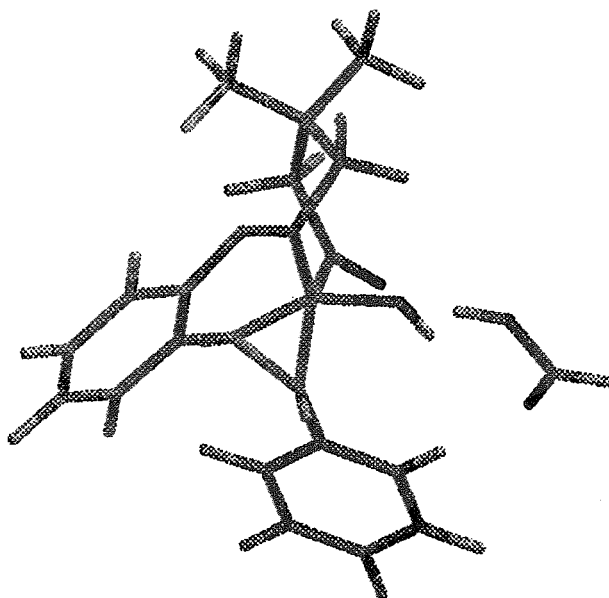
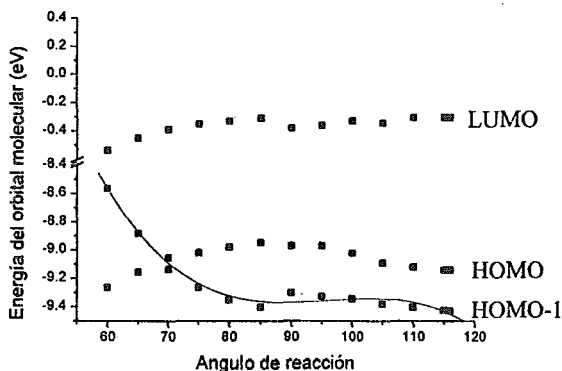


Figura 7. Estado de transición de la segunda aziridina.

Los orbitales moleculares que intervienen en la reacción son el HOMO-1, el HOMO y el LUMO, de los dos orbitales moleculares ocupados podemos mencionar que presentan contribuciones sobre el N_{10} , sin embargo estas contribuciones son pequeñas. Durante la trayectoria de la reacción, los orbitales moleculares sufren muchos cambios en su energía, para el caso del HOMO-1 inicialmente aumenta debido a las interacciones existentes entre

el H_{10} y el anillo C de la molécula, que una vez realizada la inversión de este hidrógeno disminuye su energía, pero a continuación comienza nuevamente a aumentar debido a la formación del nuevo enlace. Este orbital molecular se puede aproximar como una función de tercer orden en θ_4 (Gráfica 31). El comportamiento del HOMO es un poco más complicado y al parecer se podría aproximar como una función de segundo orden, sin embargo es muy mala esta aproximación ($R=0.956$). Inicialmente este orbital aumenta en energía hasta llegar a $\theta_4=85^\circ$ que es el ángulo en donde se llevó a cabo la inversión del H_{10} , a partir de este punto su energía comienza a disminuir a tal grado que existe un cruzamiento de orbitales moleculares ente $\theta_4=75^\circ$ y $\theta_4=70^\circ$ (Gráfica 31), desafortunadamente no es posible calcular el ángulo en donde se llevó a cabo este cruzamiento de orbitales ya que el HOMO no se comporta como función. Finalmente el LUMO tampoco se comporta como una función, inicialmente comienza a disminuir hasta el ángulo de inversión del H_{10} , posteriormente aumenta de energía y comienza a disminuir nuevamente, acercándose al LUMO+1.



Gráfica 31. Energía de los orbitales moleculares de interés en función de θ_4 .

Sistema	ΔH_f (kcal/mol)	μ (Debye)
1. Azir ⁺ • Form ⁻ • H ₂ O	-46.40	8.54
2. Azir ⁺ • Form ⁻ + H ₂ O	-34.98	8.76
3. Azir ⁺ + Form ⁻ + H ₂ O	52.87	3.49
4. Azir ⁺ • Form ⁻ + H ₂ O	-43.58	9.52

Tabla 29. Calor de formación y momento dipolar para los sistema de la Azir⁺.

La formación del nuevo enlace trae como consecuencia que la densidad electrónica del N_{10} disminuya, sin embargo durante la trayectoria de la reacción inicialmente aumenta por la interacción del H_{10} , pero una vez pasada esta inversión su densidad electrónica comienza a disminuir hasta casi formar un nitrógeno neutro (Tabla 28).

Al realizar la optimización total del sistema, la energía de formación de este disminuye hasta -46.40 kcal/mol (Tabla 29), es decir, 55.64 kcal/mol por arriba del estado anterior. La optimización de geometría de este intermediario presenta dos características, las cuales son: a) el anillo C regresa al plano original y por lo tanto disminuyen las interacciones que se describieron en el estado de transición, y b) la molécula de agua recién formada se localiza a 4.055Å del C_{11a} , es decir se aleja de lo que era el sitio de reacción, sin embargo en la nueva región donde se localiza el agua forma un puente de hidrógeno débil con el H_{2eq} (que es un hidrógeno α a un carbonilo) con orden de unión de 0.0052 (Tabla 30).

Hasta este punto del mecanismo de formación de la aziridina nos encontramos con tres moléculas formando un complejo, dos de ellas se encuentran cargadas y la tercera se encuentra eléctricamente neutra. Además de que esta última se aleje del sitio de reacción nos hace pensar de que puede salir del sistema a pesar de la presencia de un puente de hidrógeno débil. Por otro lado es necesario neutralizar las cargas existentes en las otras dos moléculas del sistema; existen al menos tres maneras de realizarlo, la primera es pensar en un intercambio de protones del “bulto” hacia el formiato y posteriormente de pérdida del H_{10} del sistema hacia el “bulto” (el intercambio de protones en sentido inverso no es adecuado ya que se obtendría una carga negativa total en el sistema que se encuentra ligeramente ácido); la segunda manera es localizar una coordenada de reacción para el movimiento del formiato de su posición actual (cercana al H_{11}) hacia la región del H_{10} para poder realizar la reacción ácido-base correspondiente; la tercera manera es pensar en el movimiento del formiato hacia el “bulto” y posteriormente la entrada de otro formiato (que puede o no ser el mismo) desde el “bulto” hacia la región del H_{10} .

Sistema	$O O_3, H_2$	$O O_2, H_3$	$O O_2, H_2$	$O O_1, H_{11}$	$O O_1, H_{10}$	$O O_2, H_{10}$
1	0.0052	0.0061	0.0066	0.0536	-	-
2	-	-	-	0.0628	-	-
3	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	0.0700	0.0249

Tabla 30. Principales ordenes de unión para los sistemas de la Azir⁺.

Cada una de estas maneras de arreglar el sistema para concluir la formación de la aziridina presenta sus desventajas, la primera manera involucra el movimiento de protones hacia el “bulto” lo cual trae varios errores de cálculos (discutidas en la sección 4.4.2); la segunda manera involucra un número muy grande de movimientos debido a que el formiato debe recorrer diferentes trayectorias para arribar al sitio de la nueva reacción y nunca sabremos si el movimiento realizado es el de menor energía; la tercera manera nos dejaría una carga positiva en el sistema que aumenta la energía global de la reacción (sección 4.4.6). Finalmente se decidió continuar con los cálculos siguiendo la tercera manera propuesta para ello.

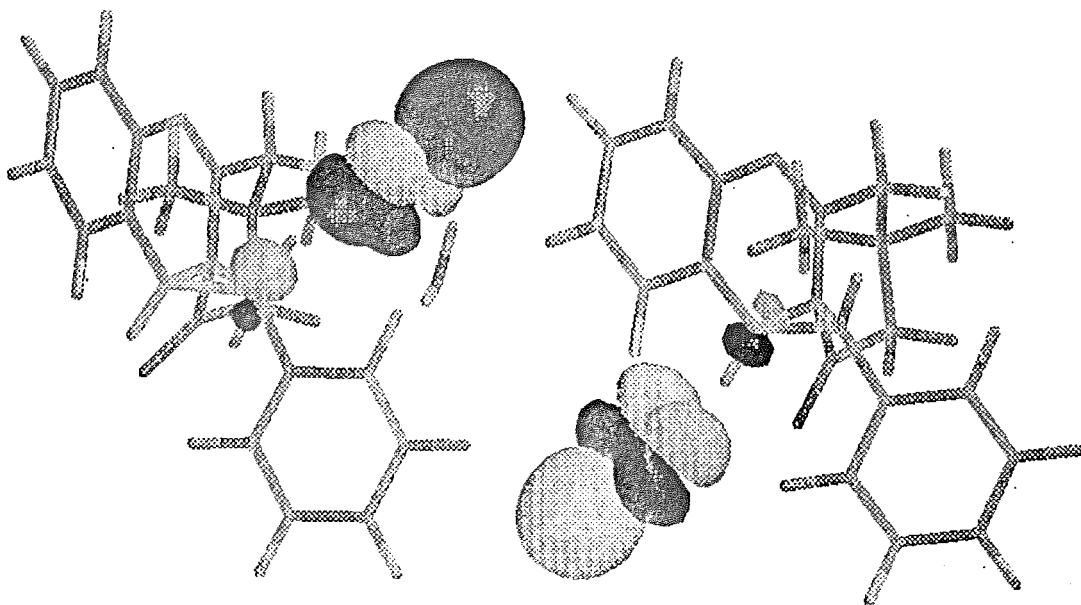
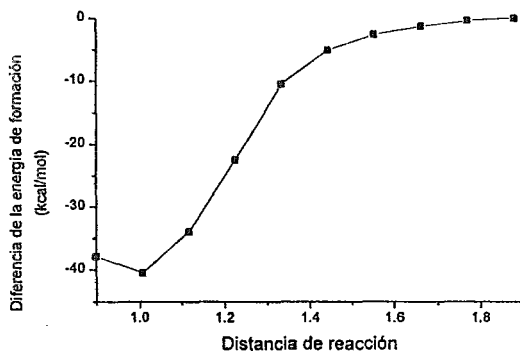


Figura 8. HOMO's para Azir⁺•Form[•]•H₂O (sistema 1) y Azir⁺•Form⁺•H₂O (sistema 4).

Para obtener el nuevo arreglo en el sistema se realizaron los tres cálculos siguientes. El primero es sin la molécula de agua recién formada cuya energía aumenta en 11.42 kcal/mol (Tabla 29) debido al rompimiento de tres puentes de hidrógenos débiles que se encontraban en el sistema, los cuales estaban formados entre los átomos O₃,H_{2eq}, O₂,H₃, y O₂,H₂. (Tabla 30), sin embargo se observa la formación de un puente de hidrógeno fuerte

entre los átomos O_1, H_{11} (Tabla 30). El segundo es el cálculo sin el formiato, dejando una carga neta positiva, aumentando la energía en 99.27 kcal/mol por arriba del estado inicial (Tabla 29), parte de este aumento de energía se puede justificar por el rompimiento del puente de hidrógeno fuerte, sin embargo esto aumentaría alrededor de 8 kcal/mol, la otra parte del aumento de energía se debe a la presencia de la carga positiva en el sistema. Finalmente se acerca un formiato en la región del H_{10} , este sistema presenta 2.82 kcal/mol por arriba del estado inicial (Tabla 29), obviamente este último sistema es más estable que los dos anteriores, en su distribución espacial se encuentra un puente de hidrógeno fuerte entre los átomos O_1, H_{10} (Tabla 30) debido a la cercanía de las dos cargas opuestas.



Gráfica 32. Diferencia de la energía de formación en función de r_8 .

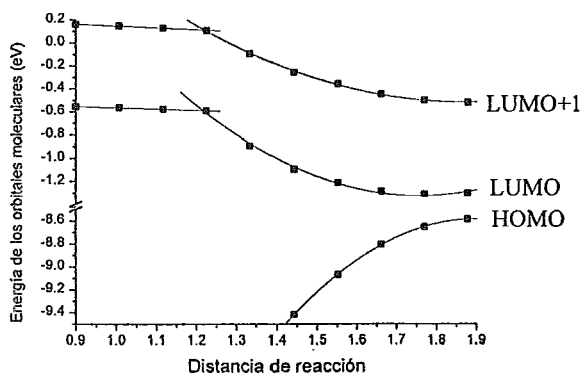
En el estado inicial, es decir, para el complejo que forman la $Azir^+Form \cdot H_2O$ se observa que los tres orbitales moleculares de más alta energía doblemente ocupados pertenecen al orbitales atómicos del formiato y que los tres orbitales moleculares de más baja energía desocupados pertenecen al heterociclo, sin que la molécula de agua intervenga en ninguno de los dos casos. Al quitar la molécula de agua permanece estas mismas características de los orbitales. Obviamente al quitar del sistema de estudio al formiato, los orbitales que correspondían a él desaparecen y ahora el heterociclo presenta estas principales contribuciones, sin embargo en el caso de los orbitales no ocupados se observa que el LUMO presenta las mismas contribuciones que en los dos casos anteriores, pero los dos orbitales siguientes son diferentes, esto los podemos explicar a la ausencia del formiato ya que al encontrarse este en el sistema provocaba una polarización de los orbitales, esta polarización se refleja en el valor del momento dipolar en el sistema (Tabla 29). Cuando regresamos el formiato en el sistema, pero ahora en la región del H_{10} , los orbitales

moleculares en estudio vuelven a comportarse de la misma manera que en el estado inicial (Figura 8).

r_8	$d N_{10}H_{10}$	$O O_1H_{10}$	$O N_{10}H_{10}$	$q N_{10}$	$q O_1$	$q H_{10}$
1.878	1.080	0.0777	0.3988	5.01	6.58	0.63
1.769	1.089	0.1252	0.6778	5.00	6.58	0.63
1.661	1.112	0.1860	0.6278	5.01	6.57	0.63
1.552	1.157	0.2656	0.5491	5.03	6.55	0.63
1.443	1.239	0.3812	0.4322	5.06	6.51	0.63
1.334	1.466	0.5867	0.2237	5.11	6.43	0.63
1.226	2.628	0.8185	0.0022	5.11	6.35	0.66
1.117	2.662	0.8529	0.0016	5.11	6.33	0.69
1.008	2.708	0.8793	0.0010	5.10	6.32	0.72
0.900	2.747	0.8988	0.0007	5.10	6.31	0.74

Tabla 31 Principales distancias, ordenes de unión y densidades electrónicas para el intercambio del H_{10} .

A continuación se realiza la reacción de intercambio del H_{10} desde el heterociclo hacia el formiato para neutralizar las cargas eléctricas correspondientes, para ello se define como nueva coordenada de reacción, r_8 , como la distancia entre el $H_{10}O_1$.



Gráfica 33. Comportamiento de los orbitales moleculares de mayor interés en el intercambio del H_{10} .

En la gráfica 32 se presenta a la energía de formación en función de r_8 , observándose que no existe ningún máximo energético, podemos dividir esta gráfica en dos partes, la primera desde el punto inicial (1.878 Å) hasta $r_8=1.443$ Å que es el punto en donde la energía disminuye poco a poco, la segunda parte desde este punto hasta 0.900 Å en donde la energía decae bruscamente. Se piensa que el estado de transición se encuentra en $r_8=1.443$ Å ya que es el punto donde los ordenes de unión entre el O_1H_{10} y el $N_{10}H_{10}$ son casi iguales (Tabla 31), además coincide con el cambio en el decaimiento de la energía durante la trayectoria de la reacción. La inexistencia de un máximo energético en la gráfica 32, nos hace suponer que no existe el intermediario propuesto al acercar el formiato a la región del H_{10} , sino que en el momento de este acercamiento la reacción ocurre de manera inmediata.

Los orbitales moleculares de mayor interés para esta reacción son el HOMO, LUMO y LUMO+1 (Gráfica 33) en el complejos formado antes de la reacción ácido-base. El HOMO presenta contribuciones características al formiato, mientras que el LUMO y LUMO+1 presenta las principales contribuciones en el heterociclo, principalmente en el anillo A, el N_{10} y el fenilo que se encuentra sustituido en el C_{11} , sin embargo no existe una contribución significativa por parte del H_{10} . La forma del HOMO durante la trayectoria de reacción se mantiene hasta $r_8=1.443$ Å (supuesto estado de transición) en donde el enlace del H_{10} ya se intercambi6 de posición, pasando este punto las principales contribuciones a éste orbital molecular pasan a formar parte del heterociclo en el anillo A y el N_{10} , ya que en este último átomo ya no existe la deficiencia de densidad electrónica inicial (Tabla 31); el comportamiento de éste orbital molecular se puede aproximar como una función de segundo grado en r_8 (Tabla 32), su energía siempre decrece conforme se lleva a cabo la reacción.

Orbital Molecular	No. de puntos	Ecuación	R
HOMO	Primeros 5	$E=-23.182+15.397r_8-4.060r_8^2$	0.999
LUMO	Primeros 7	$E=6.470-8.875 r_8+2.52678 r_8^2$	0.997
LUMO	Ultimos 4	$E=-0.449-0.116 r_8$	0.995
LUMO+1	Primeros 7	$E=4.707-5.590 r_8+1.485 r_8^2$	0.999
LUMO+1	Ultimos 4	$E=0.309-0.161 r_8$	0.993

Tabla 32. Energía de los orbitales moleculares de mayor interés en función de r_8 .

El comportamiento en la forma de los dos orbitales moleculares no ocupados de mayor interés (LUMO y LUMO+1) se mantiene prácticamente constante durante toda la trayectoria de la reacción, sin embargo sus energías se comportan de dos maneras diferentes durante esta trayectoria de la reacción, las cuales las podemos caracterizar de la siguiente

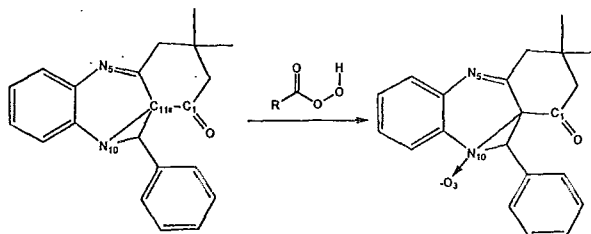
manera: para el intervalo inicial, es decir de $r_8=1.878 \text{ \AA}$ a $r_8=1.226 \text{ \AA}$, estos orbitales moleculares se comporta como funciones de segundo grado en r_8 , pero en el segundo intervalo, de $r_8=1.226 \text{ \AA}$ a $r_8=0.900 \text{ \AA}$, se comportan como funciones lineales (Tabla 32). La manera de justificar éste comportamiento es a partir de las distancia interatómicas entre el O_1 y el H_{10} y el N_{10} y el H_{10} y los ordenes de unión correspondientes (Tabla 31). Para el primer intervalo en el estado inicial, la distancia más larga es entre los átomos O_1-H_{10} con 1.878 \AA , además forman un puente de hidrógeno bastante fuerte (0.0777 en su orden de unión), durante la trayectoria de la reacción en el primer intervalo se conservan diferencias de distancias "homogéneas", sin embargo al llegar al segundo intervalo se observa un cambio brusco ya que el enlace del H_{10} ya cambió de posición, trayendo como consecuencia que la distancia entre $N_{10}H_{10}$ aumente hasta 2.628 \AA y formando un puente de hidrógeno muy débil (0.0022 en su orden de unión), esta última distancia se puede considerar como una distancia de baja interacción entre las moléculas, por lo tanto los orbitales moleculares que no cambian en su forma durante la trayectoria de reacción (en este caso los dos primeros orbitales moleculares no ocupados) deben comportarse de diferente manera (en su energía) cuando presentan alta interacción y cuando la interacción es baja.

La energía del sistema después de la optimización total es de -25.64 kcal/mol . Cabe señalar que el ácido fórmico recién formado se aleja del sitio de reacción, siendo la distancia entre $N_{10}H_{10}$ de 2.840 \AA , este hecho nos hace suponer que este ácido puede salir del sistema, además es fundamental su salida ya que en esa misma dirección debe acercarse el segundo ácido perfórmico para poder realizar la N-oxidación correspondiente, por lo tanto la siguiente etapa de la reacción es la salida de este ácido fórmico.

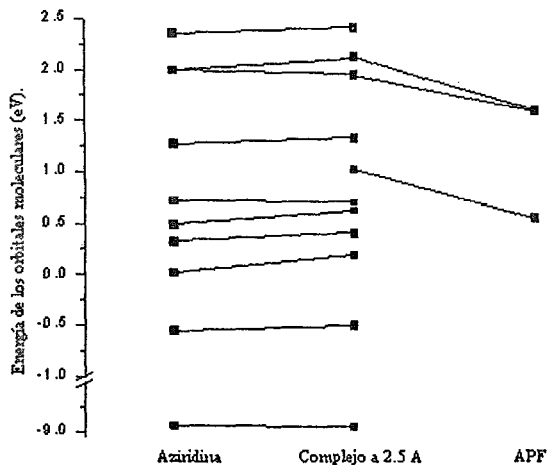
Al eliminar del sistema al ácido fórmico, se encuentra que la suma de las energías del heterociclo y del ácido es mayor que la del sistema anterior en 3.6 kcal/mol , es decir, el complejo es más estable que las moléculas separadas. La principal razón del aumento de energía es que en el complejo el ácido fórmico está formando un puente de hidrógeno débil entre el H_{10} y el O_1 , sin embargo se piensa que este movimiento es conveniente para dejar libre el camino para la entrada del segundo ácido perfórmico.

Con respecto a los orbitales moleculares de los dos sistemas, podemos mencionar que por la eliminación del ácido fórmico del sistema no se afectan a los orbitales moleculares frontera, los cuales se encuentran localizados en el heterociclo. Las principales contribuciones al HOMO se encuentran en el anillo A y en el N_{10} , mientras que en el caso del LUMO se encuentran en anillo A y en el N_5 .

4.5.3 Mecanismo de formación de un N-óxido.



La tercera etapa de la segunda propuesta mecanística es la formación del N-óxido en N_{10} debido a el ataque nucleofílico de este átomo hacia el O_3 de la segunda molécula de perácido (O_3). La interacción de los orbitales moleculares en la reacción de N-oxidación se lleva a cabo, como ya lo hemos discutido (sección 4.4.3), entre el HOMO del heterociclo (N_{10}) y el LUMO+1 en el perácido (O_3).



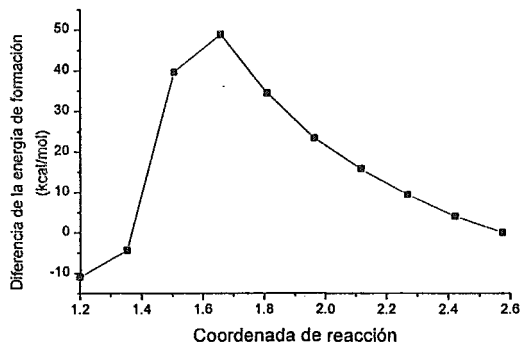
Esquema 12. Combinación de los orbitales moleculares para la segunda propuesta de la reacción de N-oxidación con APF.

Para iniciar este mecanismo de reacción se define a r_p como la distancia entre el N_{10} y el O_3 , desde una distancia de baja interacción (2.574 Å) hasta la distancia de enlace nitrógeno oxígeno. Las interacciones de los orbitales moleculares de los sistemas aislados y en el complejo a 2.5 Å se presenta el esquema 12. De este esquema podemos notar que en el complejo en 2.5 Å los orbitales moleculares correspondientes al perácido se intercalan entre los orbitales moleculares del la aziridina formada, es decir, podemos identificar en el

complejo a los orbitales moleculares HOMO, LUMO LUMO+1, LUMO+2, LUMO+3, LUMO+4, LUMO+6 y LUMO+9 como orbitales moleculares de la aziridina y al LUMO+5 como el LUMO del ácido per fórmico. Con respecto al LUMO+7 y LUMO+8 son una combinación entre el LUMO+6 de la azirina y el LUMO+1 del perácido, sin embargo el LUMO+7 en el complejo a 2.5 Å se parece mucho más a la azirina mientras que el LUMO+8 en el complejo es muy similar al LUMO+1 del APF.

A partir de estas interacciones se espera que la reacción de N-oxidación se lleve a cabo. Es importante señalar que en el HOMO de la aziridina se encuentra localizado en cuatro zonas, la primera en el anillo A, la segunda sobre el fenilo de la posición 11, la tercera sobre el N₇ y finalmente sobre el N₁₀, por las diferencias en el ambiente de los dos nitrógenos, se espera que el N₁₀ sea el centro nucleofílico del sistema (el cual presenta el 8.04% de éste carácter).

En la gráfica 34 se presenta la diferencia de la energía de formación en función de r₉, encontrándose al estado de transición en r₉=1.658 Å con 48.85 kcal/mol por arriba del cero de energía. En este punto del mecanismo de reacción todavía no se han roto ningún enlace, solamente se ha llevado a cabo el acercamiento correspondiente. Una vez que se ha pasado este punto se observa la transferencia del "OH" terminal del perácido hacia el N₁₀, esta transferencia disminuye la energía en 9.20 kcal/mol comparada con la energía en el estado de transición, sin embargo este estado no se puede aislar ya que inmediatamente se realiza la transferencia del H₃ hacia el O₁ formando el N-óxido y el ácido fórmico correspondiente con 59.77 kcal/mol por debajo de la energía del estado de transición.



Gráfica 34. Diferencia de la energía de formación en función de r₉.

Durante la trayectoria de esta reacción se observa que la densidad electrónica tanto del N_{10} como del O_3 , disminuyen hasta casi comportarse como átomos neutros (Tabla 33), debido a la formación del nuevo enlace y a que el N_{10} y los átomos vecinos a él se localizará una carga positiva y en el caso del O_3 , se separa del resto de la molécula que formará un anión, obviamente el orden de unión entre el N_{10} y el O_3 , aumenta por la formación del enlace (Tabla 33).

r_9 (Å)	$q N_{10}$	$q O_3$	$O N_{10} O_3$	$O H_3 O_1$	% Carácter nucleofílico	% Carácter electrofílico
2.574	5.10	6.17	0.0023	0.0026	6.62	6.30
2.421	5.09	6.17	0.0041	0.0028	6.70	7.76
2.268	5.08	6.16	0.0084	0.0032	6.82	8.65
2.116	5.07	6.14	0.0186	0.0037	6.96	9.14
1.963	5.06	6.13	0.0417	0.0044	7.06	9.01
1.810	5.04	6.12	0.0911	0.0056	7.42	8.44
1.658	5.01	6.10	0.1909	0.0051	9.48	5.60

Tabla 33. Principales densidades electrónicas, ordenes de unión porcentajes de carácter nucleofílico y electrofílico durante la reacción de N-oxidación.

De los orbitales moleculares descritos en el esquema 12, se decide que sólo se seguirán durante la trayectoria de la reacción a aquellos orbitales moleculares que intervienen directamente en la N-oxidación, los cuales son el HOMO, el LUMO y desde el LUMO+5 hasta el LUMO+9. Las contribuciones a estos orbitales moleculares no cambian significativamente durante la trayectoria de la reacción; la energía de cada uno de estos orbitales se puede aproximar como funciones de tercer orden en r_9 con excepción del LUMO+8 la cual se comporta como una función de segundo grado en r_9 (Tabla 34).

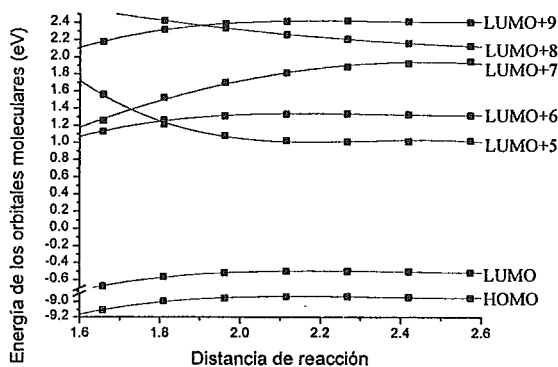
De estos orbitales moleculares podemos separarlos en dos grupos, en el primero se encuentran los orbitales moleculares que disminuyen su energía durante la trayectoria de la reacción, los cuales son el HOMO, el LUMO, el LUMO+6, el LUMO+7 y el LUMO+9, y en el segundo a los orbitales moleculares que incrementan su energía en la trayectoria de la reacción, los cuales son el LUMO+5 y el LUMO+8. Como principal consecuencia del segundo grupo de orbitales moleculares se observan dos cruzamiento de orbitales. El primero se lleva a cabo entre el LUMO+5 con el LUMO+6 y LUMO+7, el cual ocurre aproximadamente entre $r_9=1.810$ Å y $r_9=1.658$ Å (Gráfica 35), es decir, el LUMO+5 presenta mayor energía que el LUMO+6 y el LUMO+7 antes de llegar al estado de transición, esto implica que el LUMO+1 del ácido per fórmico en el estado basal (es decir el

LUMO+7 en el complejo) es el orbital molecular más electrofílico en esta última molécula y, además, que es el orbital en donde se lleva a cabo la reacción. El segundo cruzamiento ocurre entre el LUMO+8 y el LUMO+9 entre $r_9=1.963 \text{ \AA}$ y $r_9=1.810 \text{ \AA}$, sin embargo este cruzamiento no es fundamental en la reacción de N-oxidación.

Orbital Molecular	Ecuación	R
HOMO	$E=-17.348+10.886r_9-4.665r_9^2+0.661r_9^3$	0.997
LUMO	$E=-8.189+9.38 r_9^3-4.168r_9^2+0.584r_9^3$	0.998
LUMO+5	$E=27.022-33.819r_9+14.605r_9^2-2.095r_9^3$	0.997
LUMO+6	$E=-8.751+13.119r_9-5.657r_9^2+0.808r_9^3$	0.996
LUMO+7	$E=-12.618+17.187r_9-6.839r_9^2+0.916r_9^3$	0.999
LUMO+8	$E=4.490-1.667r_9+0.289r_9^2$	0.999
LUMO+9	$E=-8.240+13.721r_9-5.862 r_9^2+0.830r_9^3$	0.999

Tabla 34. Energías de los orbitales moleculares en función de r_9 de mayor interés.

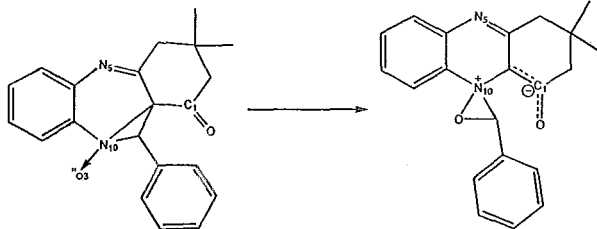
Una vez identificados a los orbitales moleculares que intervienen en la reacción calculamos el porcentaje de carácter nucleofílico en N_{10} (Tabla 33) el cual aumenta hasta casi el 10% de éste carácter en los alrededores del estado de transición, mientras que el porcentaje de carácter electrofílico en el O_3 , (calculado del orbital LUMO+7 en el complejo) aumenta hasta $r_9=2.116 \text{ \AA}$ y posteriormente disminuye (Tabla 33) pero siempre se conserva contribuciones importantes para esta reacción.



Gráfica 35. Orbitales moleculares en función de r_9 de mayor interés

Al realizar la optimización total de la aziridina se obtiene que la distancia de enlace entre en N_{10} y el $O_{3''}$ es de 1.242 Å. Con respecto a la geometría de la molécula no cambia significativamente por la optimización total.

4.5.4 Mecanismo de formación de una oxaziridina.



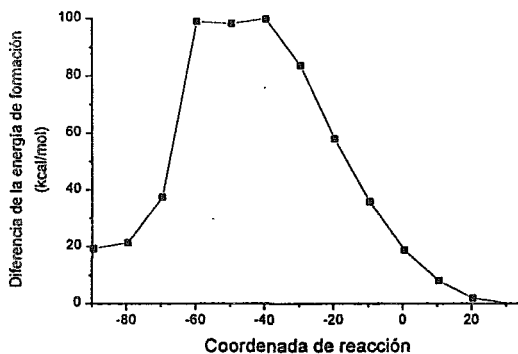
La cuarta etapa en la segunda propuesta del mecanismo de reacción es la formación de una oxaziridina por el ataque nucleofílico del $O_{3''}$ hacia el C_{11a} , en este punto ya se llevó a cabo la contracción del anillo B y se espera la formación de un zwitterion entre el N_{10} y el C_{10a} . Esta etapa del mecanismo de reacción se lleva a cabo de manera intramolecular, por lo que se espera que sea los orbitales moleculares frontera los que intervengan en la reacción.

La nueva coordenada de reacción que definimos es ϕ_4 que es el ángulo formado por el diedro $O_{3''}N_{10}C_{9a}C_9$ desde el ángulo inicial de la geometría optimizada del N-óxido hasta el ángulo de -89.6° que terminaría con la formación de la oxaziridina propuesta.

Las principales contribuciones al HOMO se encuentran en cuatro zonas principales, la primera se trata del anillo A del heterociclo, la segunda en el fenilo que se encuentra sustituido en el C_{11} , la tercera en la región del N_5 y el C_{4a} y finalmente en la región del N_{10} y el $O_{3''}$, esta última contribución presenta el 18.88 % de carácter nucleofílico, mientras que el LUMO presenta tres zonas de principales contribuciones a este orbital molecular, la primera se encuentra en el anillo A de la molécula, la segunda en la región del N_5 y del C_{4a} que por cierto se encuentran conjugadas (tenemos que recordar que existe una doble ligadura entre estos dos últimos átomos) y finalmente en el C_{11} la cual presenta el 3.64 % de carácter electrofílico en la molécula.

En la gráfica 36 se presenta la diferencia de la energía de formación en función de ϕ_4 . El comportamiento de esta reacción es muy singular ya que en la gráfica se observa algo que no se había observado en las anteriores, la presencia de un mínimo local para cuando $\phi_4 = -49.6^\circ$ con 1.73 kcal/mol por debajo del primer máximo energético, el cual se presenta 99.90 kcal/mol por arriba del cero de energía. El segundo máximo se encuentra con 0.71 kcal/mol por arriba de la energía del mínimo local. Las diferencias de energía en esta zona

de la curva nos hacen pensar en que no hay ninguna probabilidad de “aislar” el intermediario correspondiente al mínimo local, ya que se espera que inmediatamente se rebase el segundo estado de transición.



Gráfica 36. Diferencia de la energía de formación en función de ϕ_4 .

Las geometrías de estos tres puntos que presenta la molécula son muy semejantes, en esta región se comienza a formar la oxaziridina mientras que la aziridina comienza a romperse. En el primer máximo se calculó que la distancia $O_3..C_{11}$ es de 1.719 Å, es decir, esta punto es cuando se comienza a formar el enlace correspondiente (con orden de unión de 0.3931); posteriormente, en el mínimo local se calculó esta distancia en 1.522 Å (con orden de unión de 0.7767), es decir se formó un enlace sencillo débil, obviamente se debe estar rompiendo un enlace, el cual esta formado por $C_{11}C_{11a}$ con distancia 1.528 Å y orden de unión de 0.8192, que al compararla con la distancia de estos átomos en el primer máximo (1.518 Å y 0.8426 en su orden de unión) observamos un pequeño aumento en este parámetro geométrico; en el segundo máximo, el enlace $O_3..C_{11}$ se fortalece mientras que el enlace $C_{11}C_{11a}$ continua debilitándose, siendo la distancia y el orden de unión de 1.402 Å, 0.8861 para el primer enlace y de 1.559 Å y 0.7862 para el segundo enlace (Tabla 35).

La geometría de estos tres puntos presentan una característica común, la presencia de un carbono pentavalente en el C_{11} ; la “estabilización” de esta especie (en el mínimo energético) se puede justificar ya que este carbono se encuentra directamente enlazado al fenilo y, tanto en el estado basal como en estos estados de transición, se encuentra una contribución tipo π en el LUMO+1 de este átomo con el fenilo, la cual es característica de un doble enlace, es decir, el C_{11} se comporta como un carbono sp^2 (Figura 9).

transición ya discutido) se puede aproximar su energía como una función de tercer grado en ϕ_4 (Tabla 36) con un mínimo de energía en $\phi_4 = -19.6^\circ$, a partir de este ángulo la energía del orbital comienza a subir, debido a las interacciones con el $O_{3..}$. Finalmente, cuando se eliminan los últimos dos puntos en el comportamiento del LUMO+1 se puede aproximar su energía como una función de cuarto grado en ϕ_4 (Tabla 36) encontrándose un máximo y un mínimo energético.

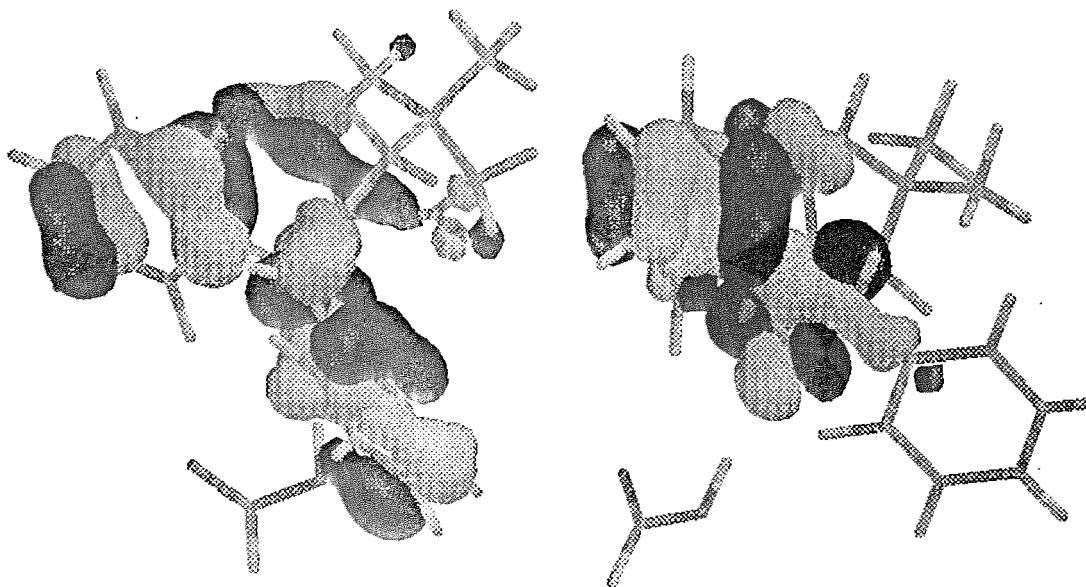
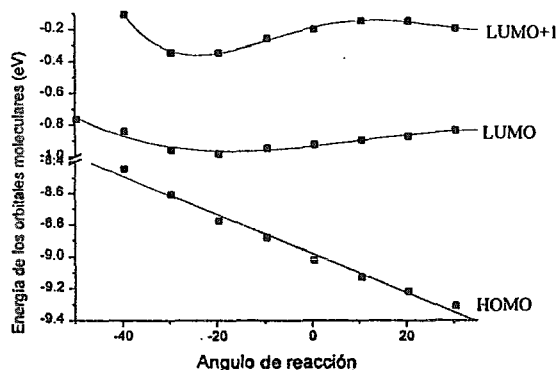


Figura 9. Orbital molecular HOMO en el estado inicial y en el mínimo local.

Durante el cierre del anillo de tres miembros, el $O_{3..}$ va aumentando su porcentaje de carácter nucleofílico, alcanzando su máximo cuando $\phi_4 = -19.6^\circ$ (Tabla 36), después de este punto disminuye este carácter, debido a que se comienza a formar el nuevo enlace. Para el caso del C_{11} , durante la trayectoria de reacción mantiene casi constante su porcentaje de carácter electrofílico (Tabla 36).



Gráfica 37 Comportamiento de los orbitales moleculares de mayor interés en la reacción de formación de la oxaziridina.

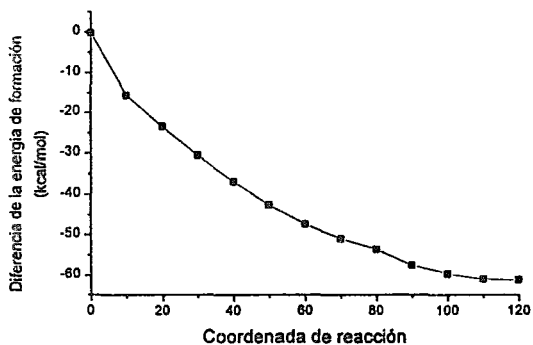
Orbital Molecular	Ecuación	R
HOMO	$E = -8.980 - 0.012\phi_4$	0.993
LUMO	$E = -0.935 + 3.23 \times 10^{-2}\phi_4 + 5.135 \times 10^{-5}\phi_4^2 - 1.775 \times 10^{-6}\phi_4^3$	0.971
LUMO+1	$E = -0.190 + 7.010 \times 10^{-2}\phi_4 - 2.157 \times 10^{-4}\phi_4^2 - 5.236 \times 10^{-6}\phi_4^3 + 1.514 \times 10^{-7}\phi_4^4$	0.995

Tabla 36. Energía de los orbitales moleculares de mayor interés en función de ϕ_4 .

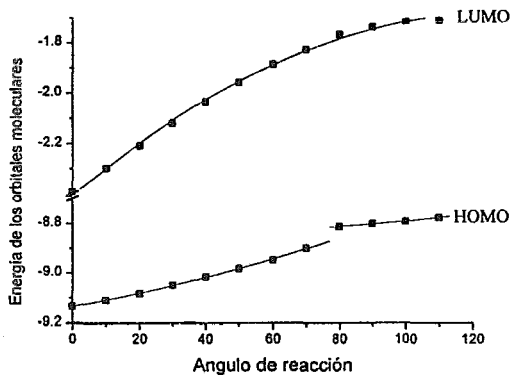
Como ya se había mencionado, pasando el segundo máximo energético se obtiene un intermediario diferente a la oxaziridina que se esperaba, sin embargo este intermediario es inestable ya que conserva fuera del plano al “grupo saliente” formado, es decir al benzaldehído. Para minimizar las interacciones existentes se decide mover este “grupo saliente” hasta el plano del nuevo heterociclo, para poder realizar esto es necesario definir una nueva coordenada de reacción (ϕ_5) en el ángulo diedro correspondiente a los átomos $C_9C_{9a}N_{10}C_{11}$ desde $\phi_5 = -126.80^\circ$ hasta $\phi_5 = -10.00^\circ$.

En la gráfica 38 se presenta la diferencia de la energía de formación como una función de ϕ_5 , de esta se observa que no se encuentra ningún máximo energético durante este movimiento, es decir, la energía disminuye conforme el “grupo saliente se acerca a la “planaridad” del heterociclo. También se observa que durante la trayectoria de la reacción la diferencia de la energía de formación tiende a mantenerse constante alrededor de las -43.89 kcal/mol, es decir, el intermediario se estabiliza en -61.15 kcal/mol con respecto al cero de energía. El hecho de que no exista un máximo energético en esta trayectoria de

reacción indica que, efectivamente, el intermediario antes calculado no es estable, cayendo inmediatamente a este nuevo intermediario.



Gráfica 38. Diferencia de la energía de formación en función de ϕ_5 .



Gráfica 39. Comportamiento de los orbitales moleculares frontera en función de ϕ_5 .

Orbital molecular	Intervalo	Ecuación	R
HOMO	0-80°	$E = -9.128 + 1.58 \times 10^{-2} \phi_5 + 2.726 \times 10^{-5} \phi_5^2$	0.995
HOMO	80-120°	$E = -8.819 - 7.101 \times 10^{-4} \phi_5 + 1.009 \times 10^{-5} \phi_5^2$	0.994
LUMO	Todo ϕ_5	$E = -2.407 + 1.124 \times 10^{-2} \phi_5 - 4.305 \times 10^{-3} \phi_5^2$	0.998

Tabla 37. Energía de los orbitales moleculares frontera en función de ϕ_5 .

ϕ_s	% carácter nucleofílico O_{3n}	% carácter electrofílico N_{10}	% carácter electrofílico N_5 y C_{4a}
9.9	48.26	21.23	17.65
19.9	50.22	22.23	17.67
29.9	51.52	23.11	17.65
39.9	52.66	23.84	18.05
49.9	53.18	24.51	17.83
59.9	53.40	25.10	17.77
69.9	54.17	25.55	18.07
79.9	57.04	25.71	18.74
89.9	60.86	24.74	20.11
99.9	60.78	24.61	19.87
109.9	60.45	24.35	19.65
119.9	59.86	24.01	19.54

Tabla 38. Principales % de carácter nucleofílico y electrofílico en función de ϕ_s .

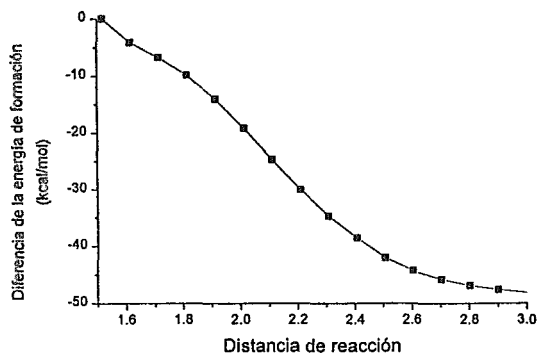
El comportamiento de los orbitales moleculares frontera se presenta en la gráfica 39, de esta gráfica debemos destacar que el HOMO se comporta como dos funciones dependiendo el intervalo en donde nos encontremos, es decir, se comporta como una función de segundo grado en ϕ_s , desde el ángulo inicial hasta los -39.194° , posteriormente en el intervalo complementario se comporta como una segunda función de segundo grado en ϕ_s (Tabla 37), observando mas detalladamente el comportamiento de este orbital molecular encontramos que a partir del segundo intervalo solo se presentan contribuciones al HOMO por parte del “grupo saliente” mientras que en el primer intervalo se encuentran pequeñas contribuciones por parte del anillo A y del N_5 y del C_{11a} del heterociclo. Con respecto al LUMO, la energía de este orbital molecular se comporta como una función de segundo grado en ϕ_s , desde el principio hasta el final del movimiento (Tabla 37).

Es importante mencionar que el principal porcentaje de carácter nucleofílico se encuentra localizado en el O_{3n} , y, además va aumentando conforme se lleva a cabo este movimiento, pasando del 48.26% en el estado inicial hasta el 60.86% en $\phi_s = -39.194^\circ$, después de este punto, el porcentaje de carácter nucleofílico disminuye en una unidad (Tabla 38), el aumento de este carácter se puede relacionar con el aumento de la densidad electrónica sobre el O_{3n} (Tabla 38) y con el comportamiento del HOMO durante la trayectoria del movimiento; en el caso del porcentaje de carácter electrofílico se encuentra localizado en dos regiones principales, la primera en el N_{10} y la segunda en la zona del N_5 y

el C_{4a} , estas contribuciones se mantienen prácticamente constante en la trayectoria del movimiento (Tabla 38). De acuerdo con los resultados de las densidades electrónicas correspondientes (Tabla 39) se espera que las cargas se localicen principalmente en el $O_{3''}$ (carga negativa) y en el C_{11} (carga positiva), este último átomo presenta densidad electrónica comparable con un carbono carbonílico como por ejemplo el C_1 (Tabla 39).

ϕ_3	$q_{O_{3''}}$	$q_{N_{10}}$	$q_{C_{11a}}$	$q_{C_{11}}$	q_{C_1}	q_{O_1}
9.9	6.49	5.00	4.06	3.76	3.72	6.24
19.9	6.50	4.99	4.06	3.76	3.72	6.24
29.9	6.51	4.99	4.06	3.75	3.72	6.24
39.9	6.52	4.98	4.07	3.75	3.72	6.24
49.9	6.53	4.98	4.07	3.74	3.72	6.23
59.9	6.55	4.97	4.07	3.74	3.72	6.23
69.9	6.56	4.97	4.07	3.74	3.72	6.23
79.9	6.56	4.96	4.06	3.73	3.72	6.23
89.9	6.57	4.96	4.04	3.74	3.72	6.22
99.9	6.58	4.96	4.04	3.74	3.72	6.22
109.9	6.58	4.96	4.04	3.73	3.72	6.21
119.9	6.58	4.96	4.04	3.74	3.72	6.21

Tabla 39. Principales densidades electrónicas en función de ϕ_3 .

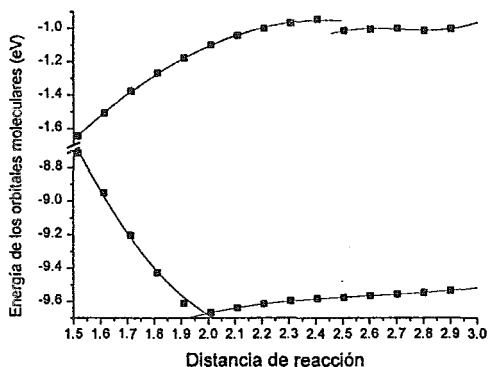


Gráfica 40. Diferencia de la energía de formación en función de r_{10} .

Ya que obtuvimos un intermediario que es muy parecido a los productos deseados, se propone como la siguiente etapa del mecanismo de reacción a la ruptura del enlace $N_{10}C_{11}$, para realizar este rompimiento se define a la nueva coordenada de reacción, r_{10} , como la distancia entre estos dos últimos átomos, desde la distancia que presenta en la estructura de equilibrio (1.515 Å) hasta una distancia de baja interacción (3.0 Å).

En la gráfica 40 se presenta a la diferencia de la energía de formación en función de r_{10} , en esta gráfica se observa que nuevamente no se presenta ningún mínimo en su trayectoria, sin embargo presenta un cambio de concavidad aproximadamente en $r_{10}=2.065$ Å, lo cual nos indica que al menos en la trayectoria de la reacción debemos partir de un máximo energético y debemos caer a un mínimo de energía. La inexistencia de un máximo energético nos indica que esta etapa de la reacción ocurre de manera inmediata, trayendo como consecuencia que desde la propuesta de la formación de la oxaziridina se caiga hasta los productos deseados.

Existen pocos cambios en la geometrías durante la trayectoria de la reacción, de los cuales podemos destacar primeramente el cambio de hibridación del C_{11} , el cual pasa de una hibridación sp^2 a una sp^3 , este cambio de hibridación se hace evidente cuando alcanzamos la distancia de separación de llega a 3.00 Å, con valor de 178.63° en el ángulo diedro formado entre el $O_3-C_{11}H_{11}C_1$, sin embargo cuando se llega a la distancia de 2.109 Å (distancia a la que ya se rompió el enlace $N_{10}C_{11}$) ya se puede considerar que el cambio de hibridación se ha terminado y por lo tanto, la reacción también.



Gráfica 41. Comportamiento de los orbitales moleculares frontera en función de r_{10} .

Como esta última reacción se lleva de manera intramolecular, se propone que los orbitales moleculares que intervienen en la reacción sean los frontera. El comportamiento

de estos orbitales moleculares se presenta en la gráfica 41, de esta gráfica podemos observar que en los dos orbitales moleculares existen cambios bruscos o discontinuidades en la energía de los orbitales frontera.

En el caso del HOMO el cambio brusco de su energía (alrededor de $r_{10}=2.010 \text{ \AA}$) se debe al cambio en las contribuciones a este orbital molecular, las cuales se encontraban inicialmente (como ya se había mencionado) en la región O_3 , y se trasladan a la región del anillo A y el N_3 . Este cambio de las contribuciones se debe a la disminución en la interacción entre el N_{10} del heterociclo y el C_{11} del benzaldehído en formación, por lo que el comportamiento de la energía de este orbital molecular se puede aproximar como dos funciones en dos intervalos diferentes. El primer intervalo va desde el inicio de la salida del benzaldehído (1.515 \AA) hasta $r_{10}=2.010 \text{ \AA}$, en donde se puede aproximar a la energía del HOMO como una función de segundo grado en r_{10} , mientras que en el segundo intervalo que va desde $r_{10}=2.010 \text{ \AA}$ a $r_{10}=3.000$ la aproximación de la función es de tercer grado (Tabla 40).

Orbital molecular	Intervalo	Ecuación	R
HOMO	1.5-2.0 \AA	$E=1.147-9.864r_{10}+2.225r_{10}^2$	0.997
HOMO	2.0-3.0 \AA	$E=-13.997+4.922r_{10}-1.853r_{10}^2+0.236r_{10}^3$	0.999
LUMO	1.5-2.5 \AA	$E=-5.776+3.953r_{10}-0.8092r_{10}$	0.999
LUMO	2.5-3.0 \AA	$E=-51.409+55.870r_{10}-20.616r_{10}^2-2.532r_{10}^3$	0.983

Tabla 40. Energía de los orbitales moleculares frontera en función de r_{10} .

En el caso del LUMO se observa una discontinuidad alrededor de $r_{10}=2.505 \text{ \AA}$, sin embargo, la forma de este orbital molecular no cambia en todo el trayecto de la reacción. El análisis completo de la geometría correspondiente en la evolución de la coordenada de reacción nos indica que el ácido fórmico que se encuentra en la cercanía del sistema se va alejando después de 2.505 \AA de la salida del benzaldehído, sin embargo este comportamiento se invierte posteriormente (Tabla 40), cabe hacer notar que a pesar de la inversión de este comportamiento en ningún momento el ácido fórmico se vuelve a acercarse al heterociclo. De acuerdo con este resultado, podemos proponer dos zonas para el comportamiento de la energía de LUMO, la primera se comporta como una función de segundo grado en r_{10} en el intervalo de $r_{10}=1.515 \text{ \AA}$ hasta $r=2.505 \text{ \AA}$, mientras que el segundo intervalo, la energía del LUMO se puede aproximar como una función de tercer orden en r_{10} (Tabla 40).

La formación del benzaldehído se puede seguir con el cambio de hibridación (reflejado en el cambio del ángulo diedro $O_3-C_{11}H_{11}C_1$), con el alejamiento de los átomos

$N_{10}C_{11}$, con la disminución en la distancia $C_{11}O_{3..}$, y por consecuencia en el aumento del orden de unión de este enlace, estos parámetros se presentan en la tabla 41. De los dos últimos parámetros mencionados anteriormente, se observa la formación del doble enlace de manera inmediata durante la trayectoria de reacción.

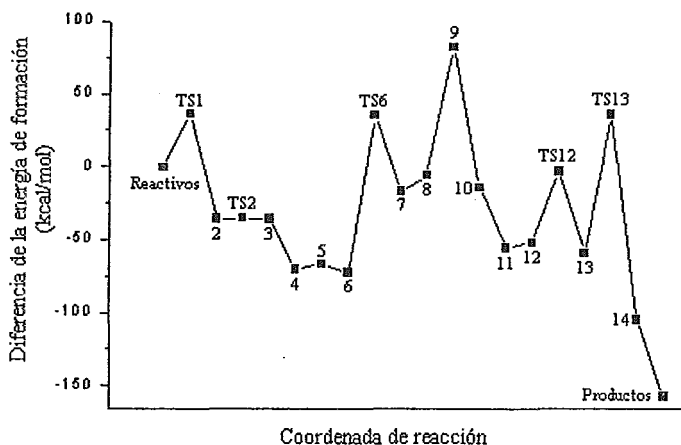
r_{10}	$d O_{3..}C_{11}$	$O O_{3..}C_{11}$	$A O_{3..}C_{11}H_{11}C_1$	$d N_{10}O_{2..}$
1.515	1.294	1.4449	127.971	3.206
1.614	1.280	1.5303	133.075	3.257
1.713	1.269	1.6131	138.508	3.311
1.812	1.259	1.6903	144.209	3.420
1.911	1.251	1.7545	149.899	3.542
2.010	1.245	1.8044	155.296	3.588
2.109	1.241	1.8419	160.247	3.648
2.208	1.237	1.8681	164.500	3.679
2.307	1.235	1.8860	168.091	3.728
2.406	1.234	1.8973	170.857	3.822
2.505	1.234	1.8980	173.010	4.161
2.604	1.234	1.9041	174.993	4.157
2.703	1.233	1.9076	176.400	4.135
2.802	1.233	1.9088	177.344	4.053
2.901	1.233	1.9108	178.066	3.981
3.000	1.233	1.9082	178.635	4.016

Tabla 41. Distancias, orden de unión y un ángulo diedro de mayor interés en la formación de la fenazinona.

4.5.5 Análisis global de la propuesta 2 para el mecanismo de reacción.

La propuesta 2 inicial para el mecanismo de formación de la fenazinona presentaba seis reacciones elementales, de las cuales solo tres de ellas pudieron ser calculadas (descritas con anterioridad), además se propuso una cuarta etapa que surgió sobre la marcha. Es necesario señalar que nuevamente que cada reacción elemental propuesta consta al menos de dos etapas para obtener el producto señalado, por lo que el esquema 3 es solo una representación incompleta del mecanismo de reacción propuesto. Para poder hacer el análisis global del mecanismo de reacción se presenta en el esquema 13 (Anexo 1) todas las etapas realizadas para este mecanismo de reacción.

Globalmente, esta propuesta para el mecanismo de reacción consta de 14 etapas de las cuales existen algunas que no son propiamente reacciones químicas pero que consideramos que son necesarias para el desarrollo de la propuesta 2 del mecanismo de reacción, entre ellas podemos señalar a las etapas 2, 4 5, 7, 8, 9,11,14a y 14b, las cuales son movimientos (traslación, rotación o intercambio) de moléculas dentro del sistema. Las etapas restantes si se pueden considerar como reacciones químicas; todas las etapas ya fueron justificadas y analizadas en las secciones anteriores.



Gráfica 42 Diferencia de la energía de formación de la fórmula molecular ($C_{23}H_{26}N_2O_7$) en función de la coordenada global de reacción.

Como ya se mencionó en la sección 4.4.6, es necesario en el análisis energético del mecanismo de reacción tomar en cuenta a todas las moléculas involucradas en el cada una de las etapas propuestas anteriormente, por lo que en este caso la fórmula molecular será $C_{23}H_{26}N_2O_7$, que al compararla con la fórmula molecular propuesta en 4.4.6 se observa que en este caso no necesitamos agregar un ácido fórmico extra.

En la gráfica 42 se presenta la suma de energía de formación de cada etapa de la reacción referida a la energía de formación total calculada para los reactivos en función de la coordenada global de reacción. El punto que mas se destaca en la gráfica mencionada es la etapa 9, la cual corresponde al momento del cálculo de la azirina protonada, nuevamente en el sistema calculado existe una carga negativa formal, la cual se neutraliza por medio de la presencia de una carga negativa formal que esta propuesta por la presencia de un

formiato. De acuerdo con lo discutido en la sección 4.4.6 esta etapa no puede ser considerada como la etapa determinante de la reacción.

También de la gráfica 42 se observan tres puntos máximos que se encuentran casi a la misma energía, los cuales corresponden a los estados de transición TS1, TS6 y TS13, es decir, a los estados de transición de la primera etapa de la formación del oxirano, a la primera etapa en la formación de la aziridina protonada y finalmente en la formación de los productos respectivamente. De los tres máximos, el que presenta mayor valor es el TS1 con 36.45 kcal/mol por arriba del cero de energía, los dos estados de transición presentan 35.39 y 36.14 kcal/mol. Debemos suponer que la etapa fundamental de la reacción es la formación de intermediario del oxirano ya que presenta la mayor energía en el estado de transición, sin embargo también se puede pensar que cualquiera de las dos estados de transición pueden ser las etapas fundamentales del mecanismo de reacción.

Pasando el TS1 la reacción ácido-base se debe de realizar prácticamente espontánea ya que las energías de los estados correspondientes se encuentran por debajo del cero de energía, el incremento de la energía hacia el TS6 debe disminuir la cantidad de moléculas que pasen hacia la formación de la aziridina; las etapas posteriores deben de ser mas rápidas hasta que nos encontremos con el TS13, que al pasarlo se logra llegar a los productos deseados.

4.6 Comparación de las dos propuestas del mecanismo de reacción para la formación de la fenazinona.

La propuesta 1 presenta 25 etapas totales desde los reactivos hasta los productos (considerando ya a los posibles estados de transición así como intermediarios formados), mientras que la propuesta 2 solo presenta 20 etapas totales (de las cuales dos de ellas se llevan a cabo de manera espontánea); con estos resultados se propone que la segunda trayectoria de reacción es la más probable que se lleve a cabo, ya que aunque de manera termodinámica es el mismo cambio de entalpía de reacción para las dos trayectorias, sin embargo en la hypersuperficie de energía potencial en función de las coordenadas la reacción debe seguir la trayectoria con un menor número de oscilaciones en la energía para que existan menos cambios “locales” de energía. En consecuencia, la reacción debe seguir aquella trayectoria que presente un menor número de etapas.

Como ya se observó, las dos propuestas mecanísticas son muy similares, ya que presentan la formación de intermediarios parecidos, es decir, en las dos propuestas se proponen la formación de una aziridina y de un N-óxido, pero para llegar a estos puntos se siguen caminos diferentes, sin embargo, la etapa inicial para las dos propuestas es la misma

(la formación del intermediario de una epoxidación), pero al continuar con las rutas propuestas los mecanismo de reacción se desvían. Las etapas elementales siguientes en cada una de las propuestas nos indican la facilidad de continuar con esa etapa, encontrándose en la propuesta dos un cambio menor en la energía favoreciendo nuevamente la evolución del mecanismo de reacción por esta propuesta.

En cada una de las dos propuestas se encuentran una zona de mínima energía que correspondería a la probable formación de un intermediario. En la primera propuesta esta zona se encuentra después de la utilización de la segunda molécula de ácido per fómico, mientras que en la segunda propuesta la zona de menor energía se localiza antes del uso del perácido, por lo que la detección experimental de cualquiera de estos intermediarios daría la pauta para discriminar cualquiera de las dos propuestas. Cabe señalar que de ninguna manera se esta proponiendo la estabilización de los intermediarios, sino solo se propone la existencia hipotética de estos.

Claro está que para poder detectar el intermediario en la segunda propuesta bastaría con agregar una menor cantidad del perácido que se utiliza en la reacción, obligando así que este sea el reactivo limitante en la reacción, sin embargo se corre el riesgo de que la primera etapa de la epoxidación no sea el paso determinante de la reacción (como ya se discutió en esta propuesta existen otros dos estados de transición que pueden ser la etapa determinante de la reacción) y como consecuencia no se pueda “aislar” el intermediario que se propone.

5. Conclusiones.

1. Utilizando la teoría de los orbitales moleculares se estudiaron las etapas básicas para dos rutas propuestas para el mecanismo de formación de la 3,3-dimetil-3,4-dihidrofenzazina-1(2H)-ona, es importante señalar que pueden existir otras rutas alternativas para la formación de este producto. Sin embargo, se debe considerar a las dos rutas estudiadas en el presente trabajo como una base de futuras modificaciones al mecanismo de reacción. Por lo tanto, la teoría de los orbitales moleculares debe ser considerada como una herramienta fundamental en la predicción de mecanismo de reacción, claro está que no se deben olvidar las condiciones en que fueron creados los diferentes métodos de cálculo con las limitaciones y ventajas que estos métodos presentan.
2. De acuerdo con los cálculos realizados, la reactividad de los perácidos estudiados como moléculas electrofílicas es muy similar entre ellos y está caracterizada en el segundo orbital molecular de menor energía no ocupado (LUMO+1), en el cual se encuentran las principales contribuciones a este orbital molecular en la región del peróxido, esto se concluye ya que durante las reacciones donde se involucra a un perácido se observa la inversión de los orbitales moleculares no ocupados (el LUMO y el LUMO+1). Con estos resultados se propone que en los estudios teóricos de algún mecanismo de reacción en donde uno de los reactivos sea un perácido que se comporte como una molécula electrofílica, este se puede aproximar como el ácido peracético (por facilidad de cálculo) siempre y cuando la etapa determinante de la reacción no involucre el factor estérico.
3. Del análisis de los orbitales moleculares en los perácidos (y en otras moléculas estudiadas en las diferentes etapas dentro de las dos propuestas estudiadas) se propone que es necesario realizar el estudio más profundo y sistemático del comportamiento de los orbitales moleculares vecinos a las fronteras, utilizando los métodos semiempíricos (o al menos el método AM1), ya que estos orbitales también intervienen de alguna manera durante el desarrollo de la reacción. Claro está que existen algunos sistemas (moléculas) que con solo estudiar los orbitales moleculares frontera se puede proponer la zona de mayor reactividad dentro de la molécula (como ejemplo tenemos a la DIA) y en consecuencia, la dirección de la coordenada de reacción.

4. En la formación de complejos con baja interacción de dos o más moléculas, es posible caracterizar a los orbitales moleculares de las moléculas aisladas dentro del nuevo conjuntos de orbitales moleculares del complejo propuesto. Esta caracterización nos permite observar la evolución de los orbitales moleculares durante toda la trayectoria de la coordenada de reacción y por lo tanto, también nos permite proponer algún tipo de comportamiento de la energía del orbital molecular como función de la coordenada de reacción. Estas funciones nos permiten caracterizar el comportamiento electrofílico y/o nucleofílico de cada una de las moléculas en estudio.
5. Los resultados mas sobresalientes son las gráficas que muestran el comportamiento de la diferencia de la energía de formación en función de la coordenada de reacción utilizada, de donde se concluye que es posible distinguir, de manera cualitativa, a las reacciones reversibles de las irreversibles (al menos esto sucede en las reacciones de las propuestas estudiadas). Las primeras presentan curvas “suaves” durante toda trayectoria de la coordenada de reacción, mientras que las segundas presentan picos en donde se postula la existencia de un estado de transición. La justificación de este comportamiento es recordando que en una reacción irreversible el último punto que guarda la “información” de los reactivos es el estado de transición, por lo tanto, una vez pasado este punto se pierde toda información inicial, la cual se ve reflejado con un cambio en la coordenada de reacción, mientras que en una reacción reversible se conserva esta “información”.
6. Por medio de las propiedades electrónicas calculadas se pudo predecir los principales sitios nucleofílicos y electrofílicos en los sistemas estudiados. Además los cálculos de los porcentajes de carácter nucleofílico y electrofílico permiten caracterizar el átomo en la molécula que más probablemente pueda interactuar. Este carácter debe ser calculado en los orbitales moleculares que intervienen en la reacción, ya sea los orbitales moleculares frontera o alguno de sus vecinos.
7. De las dos propuestas hechas se concluye que la etapa determinante de la reacción puede ser la primera etapa de la formación del oxirano correspondiente, además se propone que la segunda es la que probablemente se lleva a cabo para la formación de la fenazinona.

6. Bibliografía

1. M. J. S. Dewar; *Int. J. Quantum Chem.*, **44**, 427-47 (1992).
2. M. J. S. Dewar, G. P. Ford, M. L. McKee, H. S. Rzepa y L. E. Wade; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5069 (1977).
3. M. J. S. Dewar y E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7127 (1984).
4. B. C. Challis, J. N. Iley y H. S. Rzepa, *J. Chem. Soc. Perkin II* 1037 (1983).
5. S. Olivera, M. A. Perica, A. Riera y A. Solé, *J. Chem. Soc. Perkin II* 613 (1986).
6. H. Gotthardt, J. Blum y H.-KSchenk, *Chem. Ber.* **119**, 1315 (1986).
7. P.P. Trigeros, J. Casanovas, C. Aleman y M. C. Vega; *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **277**, 117-27 (1992).
8. M. Orozco, E. I. Canela y R. Franco, *J. Org. Chem.*, **55**, 2630 (1990).
9. R. Martínez, M. F. Rubio, G. Ramírez, T. Camacho, I. Linzaga y C. Mancera; *J. Heterocyclic Chem.*, **32**, 827 (1995).
10. J. L. Gleave, E. D. Hughes y C. K. Ingold, *J. Chem. Soc.* 1935, 236.
11. J. O. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1540 (1954).
12. F. Mendizabal y R. R. Contreras, *Int. J. Quantum Chem. S.* **26**, 751-60 (1992).
13. K. Fukui, T. Yonezawa, *J. Chem. Phys.* **20**, 722 (1952).
14. H. Fujimoto y K. Fukui, "Molecular Interactions" Vol. 1 Capítulo 4. John Wiley & sons 1980
15. H. Fujimoto y T. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 15 (1977).
16. G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 223 (1968)
17. L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 543 y 553 (1968)
18. M. J. Rioseras-García y J. M. Hernando, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **262**, 147-53 (1992)
19. J. R. Alvarez-Idaboy, M. C. González y L. A. Montero, *Folia Chim. Theor. Lat.*, **17(1)**, 39-52 (1989). Chem. Abs. 114 121131z (1991).
20. T. J. Alavosus y D. A. Sweigart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 985 (1985).
21. S. Hoz y D. Aurbach, *J. Org. Chem.*, **49**, 4144 (1984).
22. S. Wolfe, D. J. Mitchell, H. B. Schlegel, C. Minot y O. Eisenstein. *Tetrahedron Lett.*, **23**, 615-18 (1982).
23. P. V. Alston, R. M. Ottenbrite, O. F. Guner y D. D. Shillady; *Tetrahedron*, **42**, 4403-8 (1986).
24. N. Prileshaev; *Chem. Ber.*, **42**, 4811 (1909).

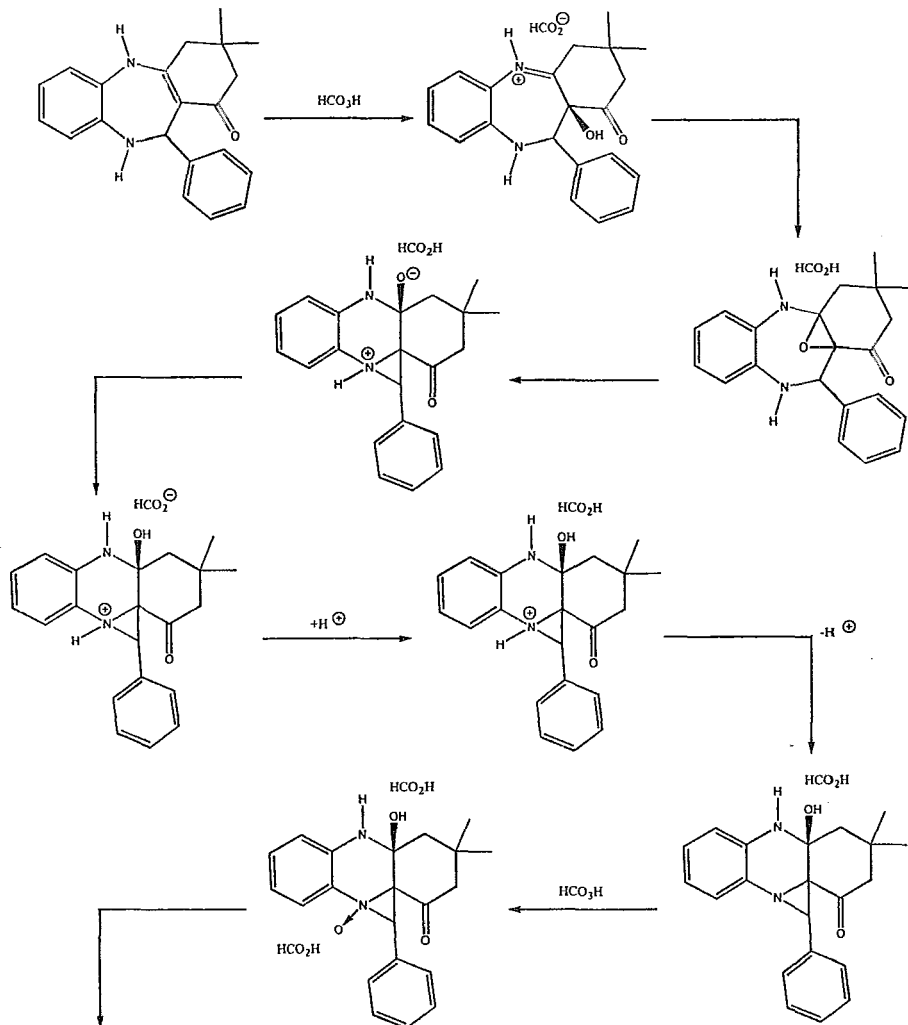
25. P. C. Bartlett; *Rec. Chem. Progr.*, **11**, 47 (1950).
26. H. Kwart y D. M. Hoffman; *J. Or. Chem.*, **31**, 419 (1966).
27. A. Azman, B. Barstrik y B. Plesnicar; *J. Or. Chem.*, **34**, 971 (1969).
28. R. P. Hanzlik y G. O. Shearer; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5231 (1975).
29. G. Ramírez G., M. Rubio, P. Ponce P. y R. Cetina, enviado para su publicación a *Afinidad*.
30. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7 pag. 24, Pergamon Press, 1984.
31. H. W. Heine, J. D. Myers y E. T. Peltzer; *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, **9**, 374 (1970).
32. J. E. Baldwin, A. K. Bhatnagar, S. C. Choi y T. J. Shortrige; *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4082 (1971).
33. Ioffe y Efross, *Russ. Chem. Rev.*, **30**, 569 (1961).
34. C. Kaneko, S. Yamada y M. Ishikawa; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2329.
35. P. A. Giguère y A. Weingartshofer-Olmos; *Can. J. Chem.*, **30**, 821 (1952).
36. J. M. Monger y O. Redlich; *J. Phys. Chem.*, **60**, 797 (1957).
37. J. F. Goodman, P. Robson y E. R. Wilson; *Trans. Faraday Soc.*, **58**, 1846 (1962).
38. G. R. Clemo, W. H. Perkin y R. Robnson; *J. Chem. Soc.*, **125**, 1751 (1924).
39. V. Merz; *Ber.*, **19**, 725 (1886).
40. F. Kehrmann y C. Mermod; *Helv. Chim. Acta*, **10**, 62 (1927).
41. K. Kraft; *Pharmazie*, **5**, 257 (1950).
42. M. D. Joesten y L. J. Schaad; "Hydrogen bonding" Ed. Marcel Dekker, INC. New York 1974.
43. A. K. S. Al-Kazzaz, S. Y. Hanna y A. H. Khuthier; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*; **1989**, 1661.
44. J. Goodisman, "Diatomic Interaction Potential Theory", Academic Press, New York, 1973, Vol. 1 Capítulo 1,
45. 1 Hartree=27.2114 eV.
46. C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, **23**, 69 (1951).
47. a) M. S. J. Dewar, "The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry" McGraw-Hill, New York, 1969, pp 82-89.
b) *Ibid*, pp 448-8.
48. J. A. Pople y G. A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43**, 5136 (1965).
49. E. Hückel. *Phys.*, **70**, 204 (1931).
50. A. Streitwieser, "Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry" Wiley, New York, 1959.
51. J. Murrell "The Theory of Electronic Spectral of Organic Molecules" Methuen y Wiley, New York, 1964.

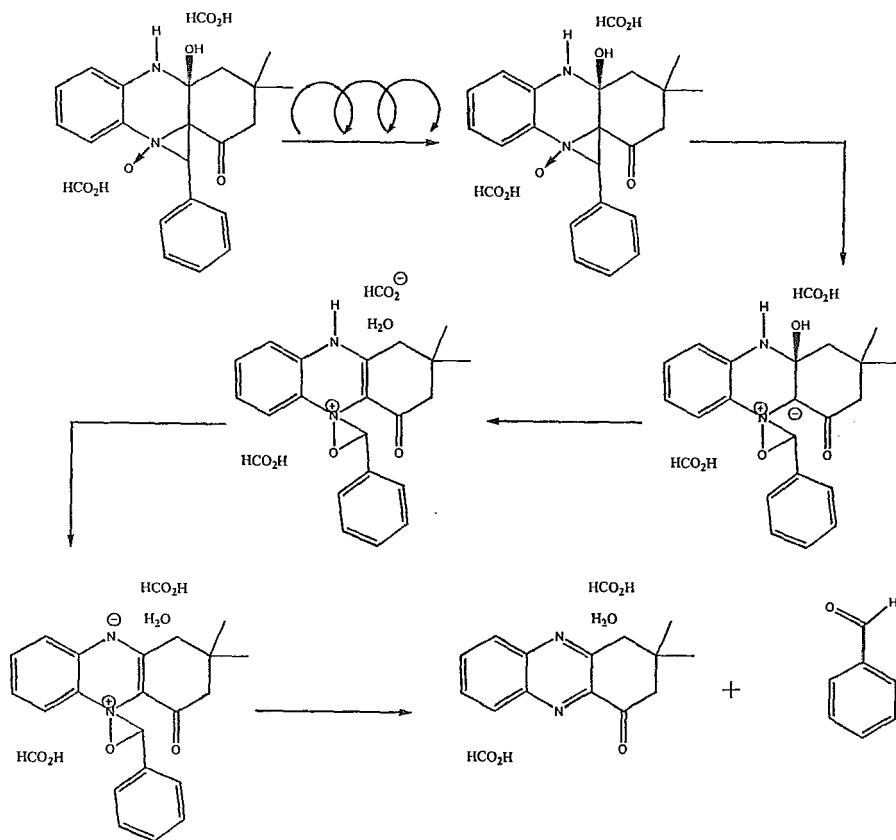
52. J. A. Pople, D. L. Beveridge y P. A. Dobosh; *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026 (1967).
53. J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43**, 5129 (1965).
54. R. C. Bingham, M. J. S. Dewar y D. H. Lo; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285 (1975).
55. M. J. S. Dewar y W. Thiel; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899 (1977).
56. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy y J. J. P. Stewart; *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
57. J. J. P. Stewart, *J. Compt. Chem.*, **10**, 221 (1989).
58. J. J. P. Stewart, *J. Compt. Chem.*, **11**, 543 (1990).
59. D. N. Nanda y K. Jug, *Theor. Chim. Acta*, **57**, 95 (1980).
60. T. Koopmans, *Physica*, **1**, 104 (1933).
61. I. N. Levine, "Quantum Chemistry", 4a. Edición Prentice Hall, New Jersey, 1991. Sección 17.
62. Estos fueron los reactivos utilizados en la parte experimental, la reacción se llevó a cabo en diclorometano como disolvente.
63. M. Soriano-García; E. Cortés; R. A. Toscano; M. del R. Arellano y R. Martínez; *Acta Cryst.*, **C43**, 1161-3, (1987).
64. N. L. Allinger; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 8127 (1977).
65. a) Rubenstein, Cambridge Scientific Computing, Inc. 875 Massachusetts Ave., Suite 41, Cambridge MA 02139.
b) C. K. Gerson; R. A. Love; *Anal. Chem.*, **59**, 1031A (1987).
66. J. S. Dewar; E. G. Zoebisch; E. F. Healy y J. J. P. Stewart; *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
67. J. J. P. Stewart, QCPE programa No. 455, Chemistry Department, Indiana University (1989).
68. Spartan version 4.0.4 Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Ave., # 370 Irvine CA 92715USA © 1995 Wavefunction, Inc.
69. Se llama diferencia de la energía de formación a la siguiente expresión:

$$\Delta \Delta H_f^{mol} = \Delta E_{el} + \sum_{A < B} \sum_B \Delta E_{AB}^{core} - \sum_A \Delta E_{el}^A.$$
70. G. C. Pimentel, A. L. Mc Clellan; "The Hydrogen Bond" W. H. Freeman y Company 1960 pp. 213.
71. Propuesta hecha por el Dr. Roberto Martínez, Instituto de Química, Datos no publicados.
72. G. Ramírez G., M. Rubio A., "Mecanismo de transposición de N-óxidos" Datos no publicados.
73. A. H. Otto; *J. of Mol. Struct. (Theochem)*, **285**, 169 (1993).

7. Anexo 1.

Propuesta 1 para el mecanismo de formación de la fenazinona (Esquema 11).





Propuesta 2 para el mecanismo de formación de la fenazina (Esquema 13).

