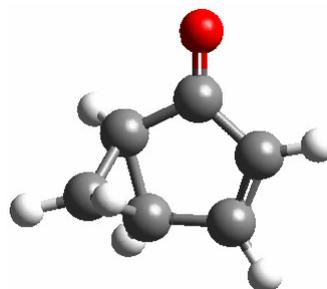


Capítulo 4

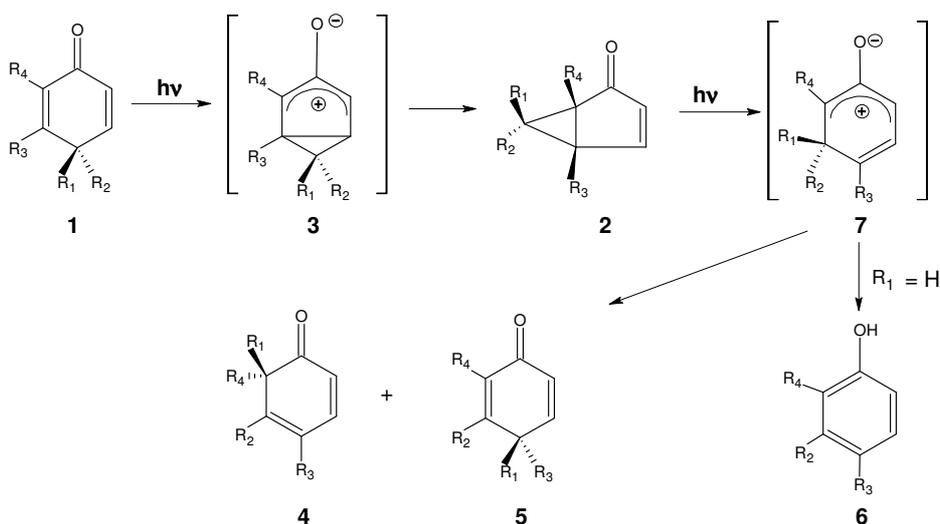
Reacciones en biciclo[3.1.0]hexenonas y derivados



4.1 Introducción y antecedentes

La compleja reactividad fotoquímica de las ciclohexadienonas de conjugación cruzada (p.ej. **1** en Esquema 1) ha fascinado a los químicos durante las pasadas décadas, tanto por sus perspectivas sintéticas como desde el punto de vista mecanístico, lo que ha conducido a la publicación de excelentes trabajos en este tema.¹ En realidad, una de las primeras transformaciones fotoquímicas que se investigó fue la que se originaba al exponer a la luz un sesquiterpeno natural como el α -santonin.² Los procesos primarios que ocurrían en disolventes orgánicos neutros fueron reconocidos como transposiciones de biciclo[3.1.0]hexenonas **2**, también llamadas “lumiproductos” en la década de los 50.³ Las eficientes fotoreacciones que los lumiproductos pueden originar complican aún más de lo habitual el estudio de estos sistemas. Estos compuestos, en los cuales un anillo de ciclopropano ha remplazado a uno de los dobles enlaces de una 2,5-ciclohexadienona, comparten la alta fotoreactividad de sus precursores, originando

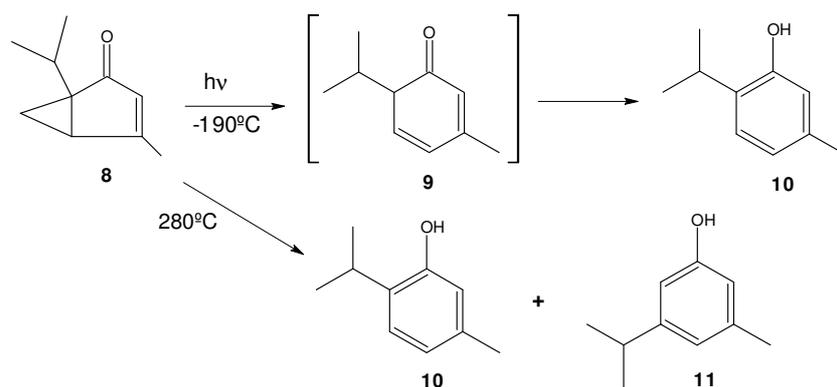
Esquema 1:



transposiciones secuenciales que involucran una, dos, tres o incluso cuatro fotoreacciones no fáciles de identificar. Esta amplia reactividad conduce, por ejemplo, a la obtención de productos fenólicos, así como a otras ciclohexadienonas (**4-6**) para los que algunos autores^{1a-d} han sugerido la participación de un intermedio zwitteriónico (**7**) en el mecanismo.

La umbellulona (**8**) es un monoterpreno que se encuentra de forma omnipresente en los aceites esenciales de las plantas.^{4,5} En 1958, Eastman⁶ observó que muestras de **8** que habían sido expuestas a la luz solar invariablemente contenían timol (**10**). Esta observación le animó a estudiar la pirólisis y fotólisis de la umbellulona. La irradiación de **8** durante 4 horas mediante una lámpara de arco de mercurio proporcionó timol con rendimientos casi cuantitativos, mientras que calentando a 280°C se obtenía una mezcla de timol y sim-timol (**11**). Eastman sugirió la posibilidad de un mecanismo a través de radicales libres para la reacción fotoquímica y un mecanismo iónico para el reordenamiento térmico. Algunos años más tarde, Chapman y colaboradores⁷ estudiaron la reacción fotoquímica a baja temperatura. Controlando mediante IR el resultado de la irradiación de **8** en nitrógeno líquido pudieron identificar la dienona **9**, el tautómero cetónico del timol, como intermedio (Esquema 2).

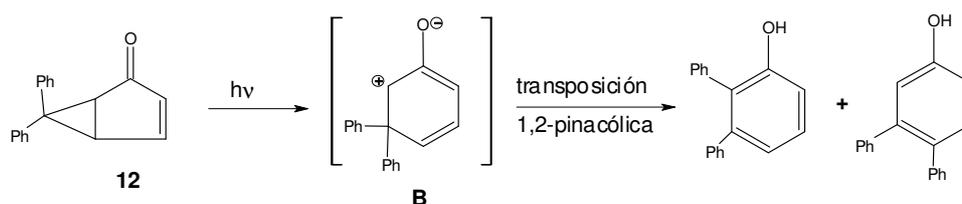
Esquema 2:



Trabajando a -190°C lograron detectar y atrapar un intermedio ceténico, si bien no estaba claro que estuviera involucrado en la reacción a mayores temperaturas. Es sorprendente que no haya más estudios mecanísticos sobre esta interesante transformación, mientras que sí se han descrito transposiciones fotoquímicas similares en otras biciclo[3.1.0] hexenonas,⁸ aunque el número de estudios escasea en comparación con el gran número de trabajos que describen la preparación de compuestos bicíclicos a partir de ciclohexenonas,⁹ fenoles,¹⁰ y ciclohexadienonas.¹¹

En 1961, Zimmerman^{11a} sugirió que la transformación fotoquímica de la 6,6-difenilbiciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona (**12**) para dar los fenoles 2,3 y 3,4-disustituidos procedía a través de un intermedio zwiteriónico (**B**, Esquema 3).

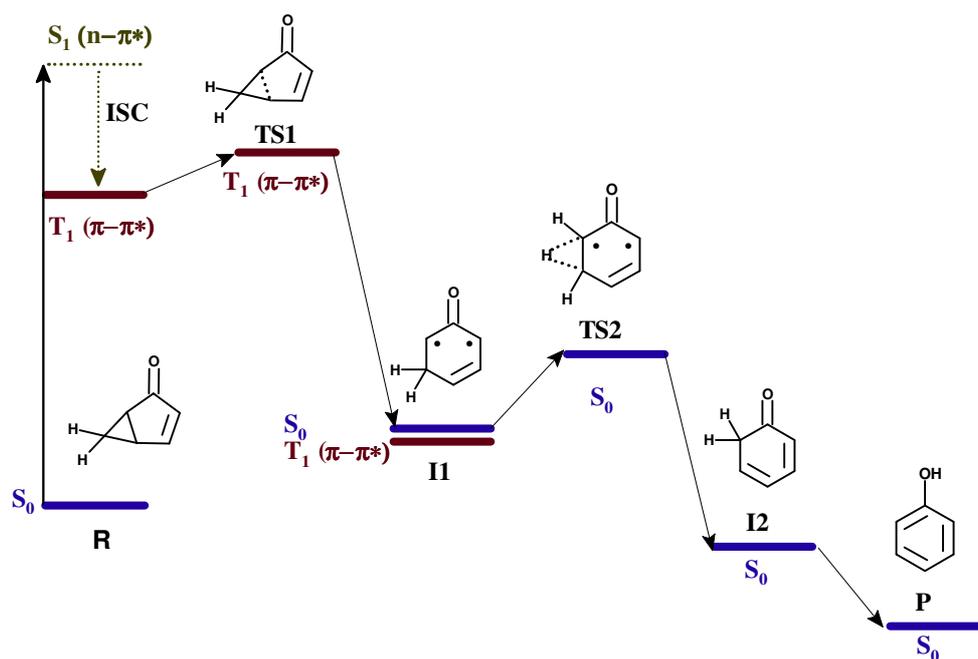
Esquema 3:



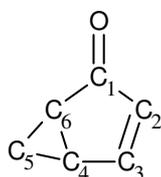
La existencia de este intermedio zwiteriónico se apoyaba en el hecho de que cuando éste era generado por otras vías oscuras, la proporción de los productos fenólicos obtenidos era la misma que a través de la reacción fotoquímica. Ésta y otras observaciones experimentales como su captura nucleófila¹² condujeron a la aceptación general del zwiterión **B** como el verdadero intermedio fotoquímico. En consecuencia, este intermedio ha sido postulado en muchos procesos fotoquímicos de otras biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas¹³ o ciclohexadienonas⁵ pero, aunque se han realizado numerosos estudios para elucidar el mecanismo de estas reacciones, no se han podido descartar otras alternativas como intermedios dirradicalarios. Más recientemente, se ha encontrado que las biciclo[3.1.0]hexenonas sustituidas conducen a ortofenoles de forma cuantitativa al ser expuestos a luz solar o irradiando a 350nm.^{14,15} Este resultado incitó a realizar un estudio¹⁵ para determinar

el camino de la reacción prototipo de la transposición de la biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona (**R**) a fenol (**P**) a nivel semiempírico AM1¹⁶ usando un método de interacción de conFIGuraciones 3×3¹⁷ (Esquema 4). De este estudio se concluyó que la transposición fotoquímica se llevaba a cabo mediante un mecanismo que involucraba la ruptura del enlace interno del ciclopropano en su primer estado excitado triplete, el cual conducía a un intermedio dirradicalario (**II**) con energías muy próximas entre los estados singlete fundamental y triplete. Este intermedio, ya en su estado fundamental, podría experimentar la migración de un hidrógeno dando 2,4-hexadienona (**I2**) que tautomeriza a fenol (**P**).

Esquema 4:

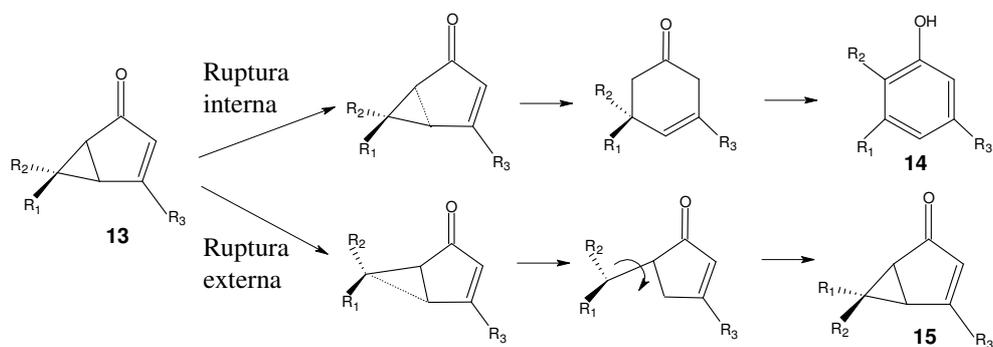


Esquema 5:



Un factor determinante en el rendimiento fenólico que se obtiene en esta familia de compuestos es el tipo y número de sustituyentes en C₃ y C₅ (ver Esquema 5 para la numeración). Experimentalmente, se ha observado que sustituyentes tipo alcoxi en C₃ favorecen la ruptura del enlace interno de ciclopropano, obteniéndose mayoritariamente el producto fenólico (**14**).^{8d,13b,c} Por el contrario, sustituyentes vinílicos en C₅ protegen la ruptura del enlace interno, concediendo preferencia a una reacción competitiva que implica la ruptura del enlace externo del anillo de ciclopropano que conduce a la formación de los isómeros endo/exo (**15**) del reactivo (Esquema 6).^{13b}

Esquema 6:



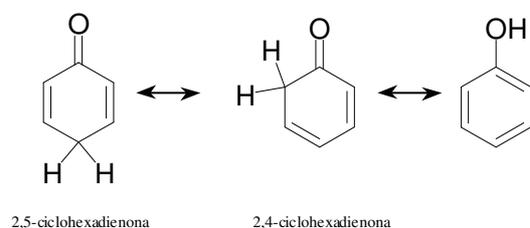
Los rendimientos se pueden modificar con la longitud de onda de excitación así como con la polaridad del disolvente, lo que hace este tipo de sistemas aún más interesantes. La razón de esta múltiple reactividad se debe principalmente al

complejo entrelazado de los estados excitados de menor energía, singletes y tripletes de carácter ($n-\pi^*$) y ($\pi-\pi^*$), ya que dadas las pequeñas diferencias de energía entre ellos, los cambios de sustituyentes así como las condiciones del entorno pueden modificar las posiciones relativas de las superficies correspondientes y cambiar el estado reactivo más favorable y los productos mayoritarios obtenidos. Se ha asumido como regla general⁸⁻¹² que la transposición fotoquímica de las biciclo[3.1.0]hexenonas se origina después de una fotoexcitación inicial de su estado fundamental singlete S_0 a un estado singlete excitado $^1(n-\pi^*)$ seguido de un decaimiento no radiativo vía cruce entre sistemas hacia el primer estado excitado triplete T_1 , en el que comienza la reacción. La controversia se centra en la naturaleza electrónica ($n-\pi^*$ o $\pi-\pi^*$) de este estado T_1 . Algunos autores^{8,11} defienden la hipótesis de que el estado reactivo para la formación de fenoles (**14**) es el estado $^3(n-\pi^*)$ mientras que el estado $^3(\pi-\pi^*)$ conduce a la formación del fotoisómero (**15**). Sin embargo, en un estudio posterior¹⁵ se postula que es el estado $^3(\pi-\pi^*)$ el responsable también de la transposición fotoquímica a fenol.

Con motivo de elucidar la naturaleza electrónica de T_1 ($n-\pi^*$ o $\pi-\pi^*$) y por la imposibilidad de localizar a nivel semiempírico un mínimo de energía con una estructura electrónica similar a la del zwitterión **B**, se planteó la necesidad de realizar un estudio teórico a un nivel superior de cálculo mediante el uso de métodos *ab initio*. Por este motivo se inició el presente trabajo, en el que se ha llevado a cabo un estudio a nivel CASSCF/CASPT2 de la transposición térmica y fotoquímica de una serie de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas sustituidas. La descripción del mecanismo general de reacción se presenta en el apartado 4.3, mientras que el estudio de las reacciones competitivas se presenta en el apartado 4.6 y el análisis de la naturaleza del intermedio de reacción en el apartado 4.7.

La última parte de la reacción merece una atención especial debido al gran número de procesos químicos en los que se producen interconversiones tautoméricas.¹⁸ En este caso se produce una tautomerización ceto-fenólica, más interesante todavía por varios factores. En primer lugar, el fenol es un atractivo objeto de estudio debido a las buenas propiedades que presenta como disolvente, y a su carácter antioxidante que le hace jugar un papel importante en muchos procesos biológicos.^{18b} Su producto de disociación, el radical fenoxi, también es un intermedio crucial en muchas aplicaciones biológicas e industriales.^{18c} En segundo lugar, el tautomerismo ceto-fenólico se revela como una excepción a la regla general de mayor estabilidad de los isómeros cetónicos frente a los enólicos debido al alto grado de aromaticidad del fenol. A pesar de ello, los isómeros cetónicos del fenol se encuentran como intermedios en muchas reacciones en donde la etapa determinante es la de enolización (brominación^{18d} o pirólisis^{18e,f} de fenoles, procesos sintéticos^{18g,h} y mecanismos bioquímicos y enzimáticos^{18h-m}).

Esquema 7:



Tal y como se muestra en el Esquema 7, son dos las principales formas tautoméricas del fenol. Sin lugar a dudas, la conversión entre la molécula de 2,4-ciclohexadienona y la molécula de fenol tiene lugar mediante un mecanismo a través de un único estado de transición, aunque sorprendentemente la barrera correspondiente no se ha calculado anteriormente a un nivel alto de teoría. El mecanismo de isomerización entre las moléculas de 2,4-ciclohexadienona y 2,5-

ciclohexadienona continúa siendo incierto ya que puede involucrar uno o dos estados de transición. La gran mayoría de trabajos tanto experimentales^{18d,m,n,o} como teóricos,^{18b,19} se han centrado en la determinación de constantes cinéticas y de equilibrio, así como en determinar las energías relativas entre los diferentes isómeros. Solo un trabajo reciente, realizado a nivel B3LYP, propone un diagrama de energía potencial en el que se incluyen estados de transición.²⁰ En este trabajo proponen un mecanismo a través de un único estado de transición para la conversión de 2,4-ciclohexadienona a fenol, así como de 2,4- a 2,5-ciclohexadienona, con barreras de 69.7 kcal/mol y 96.4 kcal/mol respectivamente. A raíz de la comparación de nuestros resultados para la última etapa de la reacción de la biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona con esta referencia bibliográfica, nos propusimos determinar, mediante cálculos CASSCF/CASPT2, si la conversión entre los diferentes isómeros del fenol tiene lugar a través de una o dos etapas, y determinar las barreras energéticas asociadas a cada una de ellas. Tal y como mostraremos en el apartado 4.4, nuestros resultados difieren de los obtenidos a nivel B3LYP tanto cualitativa como cuantitativamente.

En lo que se refiere a la reacción de disociación de la molécula de fenol a radical fenoxi, la literatura ofrece una amplia variedad de información tanto teórica²¹ como experimental.²² Sin embargo, aunque las entalpías de disociación de enlace (BDE, *bond dissociation enthalpies*) O–H relativas calculadas para una serie de fenoles sustituidos se encuentran en buena concordancia con los experimentales, los valores absolutos son bastante dispersos y no existen datos teóricos realizados a nivel CASSCF/CASPT2. Recientemente, se ha publicado una interesante revisión en la que se recogen más de 90 referencias experimentales con el fin de proporcionar un valor recomendado de BDE(O–H).²³ Para la molécula de fenol, sugieren que el mejor valor es de 88.7 ± 0.6 kcal/mol, en donde el intervalo de valores experimentales aceptables es de [83.3, 89.6] kcal/mol. No obstante, los autores de esta revisión manifiestan que quizás nuevos datos teóricos o

experimentales puedan invalidar algunas de sus selecciones debido a la gran discrepancia en los resultados experimentales utilizados para determinar esta entalpía de disociación de enlace. Los resultados de nuestros cálculos relativos a este punto se presentan en el apartado 4.5.

Otro punto que merece una especial consideración se refiere a la barrera de rotación interna del enlace O–H en la molécula de fenol, debido a que ésta puede aportar información esencial a cerca de la naturaleza del enlace así como de la extensión de la conjugación en sistemas aromáticos.²⁴ En fenoles no sustituidos, la barrera experimental para la rotación a través del enlace O–H es de 3.4 kcal/mol,²⁵ mientras que otros estudios teóricos proponen barreras de rotación internas de [3.2, 3.7] kcal/mol.^{21,26} Nuestros resultados a este respecto obtenidos a nivel CASSCF/CASPT2 se recogen también en el apartado 4.5.

4.2 Detalles computacionales

La optimización de todas las geometrías se ha llevado a cabo mediante cálculos CASSCF sin utilizar ninguna restricción de simetría. Para incorporar el efecto de la correlación dinámica de los electrones de valencia en la energía relativa de algunos puntos relevantes en las superficies de energía potencial del estado fundamental y los estados excitados singletes y tripletes de menor energía, se han realizado algunos cálculos puntuales a nivel CASPT2 basados en la función de onda de referencia CASSCF, donde se han utilizado estados promedios 0.5/0.5 para los estados S_0/S_1 y para los estados T_1/T_2 . En la determinación de la entalpía de disociación del enlace O–H en la molécula de fenol, debido a que se conoce que el método CASPT2, algunas veces denotado como CASPT2-0, subestima la energía de los estados electrónicos de capa abierta respecto a los de capa cerrada, se ha realizado una serie de cálculos utilizando diferentes operadores de Fock en donde

se ha utilizado la matrix de Hartree-Fock completa para la construcción del Hamiltoniano de orden cero.²⁷

El espacio activo mínimo necesario para el estudio de la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona está constituido por los electrones y orbitales del sistema π de la molécula (los orbitales π y π^* de los fragmentos de etileno y de carbonilo) junto con el par no enlazante del átomo de oxígeno del grupo carbonílico, dando lugar a una función de onda CASSCF(6,5) en la descripción de los estados S_0 , $^{1,3}(\pi-\pi^*)$ y $^{1,3}(n-\pi^*)$. Sin embargo, en la caracterización de los estados de transición, tanto en la ruptura del enlace interno como del enlace externo del anillo de ciclopropano, es necesario incluir el par de electrones y orbitales σ y σ^* del enlace C-C que se rompe o se forma en cada etapa de la reacción, dando lugar a una función de onda CASSCF(8,7). De este modo, la unificación del espacio activo lleva a la utilización de un CASSCF(8,7) para todos los estados excitados en la etapa de reacción $R \rightarrow I1$ (ver Esquema 4). El estudio de la segunda parte de la reacción $I1 \rightarrow P$, se ha llevado a cabo únicamente para los estados S_0 y $^3(\pi-\pi^*)$ utilizando un CASSCF(8,8). Aunque para la optimización de las estructuras que corresponden a mínimos (I1, I2 y P) se podrían utilizar espacios activos más pequeños, es necesario usar un CASSCF(8,8) tanto en la optimización de la geometría TS2, correspondiente a la migración del H del C₅ al C₆, como en la de la geometría TS3, correspondiente a la migración del H del C₆ al O. Por ello, todos los cálculos relativos a esta segunda parte de la reacción se han realizado con un espacio activo que incluye 5 ó 6 orbitales tipo π/π^* junto con 3 ó 2 orbitales tipo σ/σ^* . Debido a que es imposible unificar los espacios activos de las dos partes de la reacción señaladas, la estructura I1 se ha calculado con los dos espacios activos diferentes, CASSCF(8,7) y CASSCF(8,8), con la finalidad de comparar las dos energías obtenidas y poder escalar la segunda parte de la reacción cuando se quieren comparar las energías de los puntos críticos de esta segunda parte de la

reacción con los de la primera (se puede ver una descripción más detallada de los espacios activos descritos en los Anexos 4.1–4.4). Por otro lado, para obtener una mejor descripción del radical fenoxi en el cálculo de la entalpía de disociación del enlace O–H, se ha creído necesario ampliar el espacio activo incluyendo el par no enlazante del átomo de oxígeno, tanto en la molécula de fenol como en la de radical fenoxi, por lo que se han utilizado funciones de onda CASSCF (10,9) y CASSCF (9,8) respectivamente.

En lo que se refiere a las moléculas de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas sustituidas, se ha utilizado el mismo espacio activo en la molécula con un sustituyente metoxi en C₃ que en el caso de la molécula no sustituida. No obstante, la molécula con un sustituyente vinil en C₅ ha requerido aumentar el espacio activo con los electrones y orbitales π y π^* del fragmento vinílico añadido, por lo que se ha utilizado una función de onda CASSCF(10,9) tanto para la ruptura del enlace interno como del enlace externo del anillo de ciclopropano. En el estudio de la estructura II con un sustituyente fenil en C₅ se han incluido los electrones y orbitales π y π^* del grupo fenil, por lo que se ha utilizado una función de onda CASSCF(14,13). El estudio del derivado que incluye dos sustituyentes fenil en C₅ requiere de la utilización de una función de onda CASSCF(20,19) debido a la inclusión de los dos anillos aromáticos en la molécula. Desafortunadamente, aunque los medios computacionales han aumentado enormemente en los últimos años, la realización de un cálculo de este tipo en un sistema de 33 átomos continúa siendo hoy en día impracticable. Por este motivo, se ha optado por la utilización de un método híbrido para describir la reactividad de dicho sistema. De esta forma, se ha utilizado el método ONIOM que se encuentra implementado en Gaussian 03, en el que se ha dividido la molécula en dos niveles. El sistema calculado a alto nivel de cálculo (primer nivel), CASSCF, ha sido el fragmento de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, en la que se han sustituido los átomos de carbono de los anillos fenílicos que se encuentran unidos a C₅ por átomos de hidrógeno. En el segundo

nivel de cálculo, donde se incluyen los sustituyentes fenílicos, se ha utilizado el método B3LYP, por lo que los cálculos realizados vienen especificados por un modelo ONIOM(CASSCF(8,7):B3LYP). Asimismo, para poder comprobar la fiabilidad de estos resultados, se han realizado los mismos tipos de cálculos en los derivados correspondientes a un sustituyente metoxi en C₃ así como a un sustituyente vinil en C₅ a fin de comparar estos resultados con los obtenidos a nivel CASSCF/CASPT2.

Todas las geometrías se han optimizado usando una base de funciones doble zeta de valencia 6-31G(d). También se han realizado algunos cálculos puntuales sobre algunos puntos estacionarios de interés relevante con el conjunto de funciones cc-pVDZ de Dunning [9s5p1d/3s2p1d] para los carbonos y el oxígeno y [4s1p/2s2p] para los hidrógenos. La determinación precisa de la entalpía de disociación del enlace O–H en la molécula de fenol, sin embargo, necesita un tratamiento a mayor nivel de cálculo. Para poder minimizar el error de superposición de base (BSSE, *Basis Set Superposition Error*) que aparece debido a la utilización de un conjunto finito de funciones de base y conduce a una descripción no equilibrada de la molécula completa con la de sus productos de disociación, se ha utilizado el conjunto de funciones cc-pVTZ de Dunning aumentadas con un conjunto de funciones difusas, [11s6p3d2f/5s4p3d2f] para los carbonos y el oxígeno y [6s3p2d/4s3p2d] para los hidrógenos, designadas como Aug-cc-pVTZ.

Todos los puntos estacionarios, tanto mínimos como estados de transición, han sido caracterizados por sus frecuencias vibracionales armónicas, calculadas al nivel de teoría CASSCF. Estas frecuencias han sido utilizadas para calcular las energías vibracionales de punto cero (ZPVE, *Zero Point Vibrational Energy*) que se han utilizado para corregir las energías de los diferentes puntos estacionarios. No obstante, se sabe que las frecuencias vibracionales armónicas calculadas a nivel SCF sobreestiman las frecuencias fundamentales observadas experimentalmente en

una media de aproximadamente el 12% debido a la combinación de la correlación electrónica y los efectos de anarmonicidad vibracional. Por ello, para poder predecir las energías vibracionales del punto cero con mayor fiabilidad en las moléculas de fenol y radical fenoxi, y poder obtener así la entalpía de disociación del enlace O–H de forma más precisa, se han escalado estas ZPVE en un factor de 0.89.²⁸

Las conexiones entre las estructuras de los estados de transición y los mínimos se han confirmado mediante cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC, *Intrinsic Reaction Coordinate*) a nivel CASSCF.

Los puntos de cruce singlete/triplete de mínima energía en la superficie de intersección entre los estados S_0 y T_1 han sido localizados usando el algoritmo de intersección cónica de Bearpark y colaboradores²⁹ dentro del formalismo del método de promedio de estados MCSCF a nivel de teoría CASSCF. Se ha calculado la constante de acoplamiento espín-órbita (SOC, *Spin-Orbit Coupling*) en los puntos de cruce S_0/T_1 usando la aproximación a un electrón con las cargas nucleares efectivas de 3.6 para los átomos de carbono y 5.6 para los de oxígeno, optimizadas por Koseki y colaboradores.³⁰ Los cálculos SOC han sido realizados a nivel CASSCF utilizando orbitales promediados entre los dos estados.

Las entalpías de disociación del enlace O–H, BDE(O–H), en la molécula de fenol se han determinado mediante las ecuaciones

$$\text{BDE(O-H)} = \Delta H_f(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}) + \Delta H_f(\text{H}) - \Delta H_f(\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}) \quad (4.1)$$

$$\Delta H_f(298 \text{ K}) = \Delta E_0 + \Delta(\text{ZPVE}) + \Delta(\text{RT}) \quad (4.2)$$

donde H_f son las entalpías de las diferentes especies a 298 K. Para estos cálculos se ha utilizado la energía exacta del átomo de hidrógeno (–0.5 hartrees).

4.3 Estudio mecanístico de la transposición de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona a fenol.

Se ha iniciado este estudio teórico optimizando la geometría de la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona en su estado fundamental a nivel CASSCF en fase gas. Aunque inicialmente se utilizó un espacio activo CASSCF(6,5) para describir esta estructura, finalmente se amplió a CASSCF(8,7) ya que es el espacio activo mínimo necesario para unificar los diversos puntos estacionarios localizados en cada una de las diferentes superficies de energía potencial. A continuación, se han calculado las energías de excitación vertical correspondientes a los estados excitados de menor energía. Tal y como se muestra en la Tabla 4.1, los resultados obtenidos a nivel CASSCF, independientemente del espacio activo utilizado así como del conjunto de funciones de base empleado, indican que los dos estados tripletes de menor energía, $^3(\pi-\pi^*)$ y $^3(n-\pi^*)$, se encuentran prácticamente degenerados en la región de Franck-Condon. Sin embargo, todos los resultados obtenidos a nivel CASPT2 predicen que el estado excitado triplete de menor energía es de tipo $(n-\pi^*)$, mientras que el de tipo $(\pi-\pi^*)$ se encuentra siempre a una energía superior al primero, aunque la diferencia de energía entre ellos continúa siendo relativamente pequeña, entre 4.2 y 6.4 kcal/mol. En lo que se refiere a los estados excitados de tipo singlete, el primero que encontramos es de tipo $(n-\pi^*)$, que se localiza a una energía superior con respecto a los dos estados excitados tripletes. Se han realizado algunos intentos para obtener el estado excitado singlete de tipo $(\pi-\pi^*)$ pero por problemas de convergencia en la energía no se ha logrado obtenerlo, aunque si sabemos que se encuentra a una energía muy superior al resto de estados mencionados. Cabe destacar que la energía de excitación vertical de 84.9 kcal/mol calculada a nivel CASPT2(8,7)/cc-pDVZ para el estado excitado singlete de menor energía, $^1(n-\pi^*)$, se encuentra en buena

concordancia con el máximo de absorción a 350 nm (81.7 kcal/mol) que se observa en el espectro UV en los derivados de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas sustituidos en C₂, estudiados en la referencia [15].

Tabla 4.1 Energías de excitación verticales (kcal/mol) para los estados excitados de menor energía en la región de Franck-Condon en la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona obtenidas a diferentes niveles de cálculo.

Estado	CASSCF(8,7) ^a	CASSCF(8,7) ^b	CASPT2(8,7) ^b
	6-31G(d)	cc-pVDZ	cc-pVDZ
³ ($\pi-\pi^*$)	89.7	89.9	81.5
³ ($n-\pi^*$)	90.9	88.7	77.3
¹ ($n-\pi^*$)	96.0	94.1	84.9

El hecho de que experimentalmente la reacción se pueda llevar a cabo tanto en pyrex como en cuarzo indica que la reacción no depende del estado al que se realice la excitación inicial. Esto hace pensar en la existencia de un mecanismo eficaz de cruce que siempre hace posible que el estado reactivo se pueble. No obstante, todos los estudios experimentales parecen apuntar a que el estado reactivo es de tipo triplete,^{10,11} por lo que nos centraremos principalmente en los estados ³($\pi-\pi^*$) y ³($n-\pi^*$) aunque esporádicamente se den también datos sobre el estado ¹($n-\pi^*$).

En este trabajo no se han estudiado los detalles que conciernen a los procesos fotofísicos que conducen a la formación del estado T₁ después de la fotoexcitación inicial desde el estado S₀ a un estado excitado singlete. Sin embargo, el estudio realizado por Reguero³¹ y colaboradores a nivel CASSCF en la molécula de acroleína (O=CH-CH=CH₂), que es el fragmento fotosensible de nuestro sistema, permite formarse una idea acerca de los procesos fotoquímicos y fotofísicos que

tienen lugar en este tipo de sistemas. En la molécula de *s-trans*-acroleína, después de la excitación inicial el sistema se relaja a un mínimo plano $^1(n-\pi^*)$, S_1 . Desde este punto, mediante un cruce entre sistemas, se produce un decaimiento no radiativo al estado $^3(\pi-\pi^*)$ que en esta geometría plana corresponde al estado T_2 . Por giro alrededor del doble enlace C=C roto en el estado $^3(\pi-\pi^*)$ se llega a una intersección cónica con el estado $^3(n-\pi^*)$, que no se poblará de manera apreciable ya que el mínimo absoluto para los estados tripletes corresponde a una geometría rotada (el ángulo diedro H-C=C-H calculado era de 90°) del estado $^3(\pi-\pi^*)$. Aunque en la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, la rotación a través del enlace C=C no está favorecida debido a la rigidez del anillo de cinco miembros, nuestros cálculos CASSCF(8,7)/6-31G(d) predicen un ángulo diedro de 63.1° en la estructura correspondiente al mínimo del estado $^3(\pi-\pi^*)$. De esta forma, se puede considerar que en principio el proceso fotofísico que conduce a la formación del estado $^3(\pi-\pi^*)$ en la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, será paralelo al que se describió en la molécula de acroleína, aunque no se puede descartar que se produzca un proceso fotoquímico, si éste es rápido, a través de los estados $^1(n-\pi^*)$ o $^3(n-\pi^*)$.

Las geometrías optimizadas en la zona de reactivos para el estado fundamental y para los estados excitados T_1 , T_2 y S_1 se recogen en la Figura 4.1. Tanto a nivel CASSCF como a nivel CASPT2, el mínimo correspondiente al estado excitado de menor energía T_1 es de tipo $(\pi-\pi^*)$, mientras que los estados excitados T_2 y S_1 , de tipo $(n-\pi^*)$, se localizan a energías superiores (Tabla 4.2). Comparando las estructuras correspondientes a los mínimos localizados en las superficies de energía potencial de los estados S_0 y $^3(\pi-\pi^*)$, denotadas como R- S_0 y R- T_1 , se puede observar que la variación en la distancia de enlace C-O es de únicamente 0.012 \AA , descubriéndose claramente como un doble enlace C=O. Sin embargo, en la estructura correspondiente al estado T_1 , la distancia de enlace C_3-C_4 se alarga

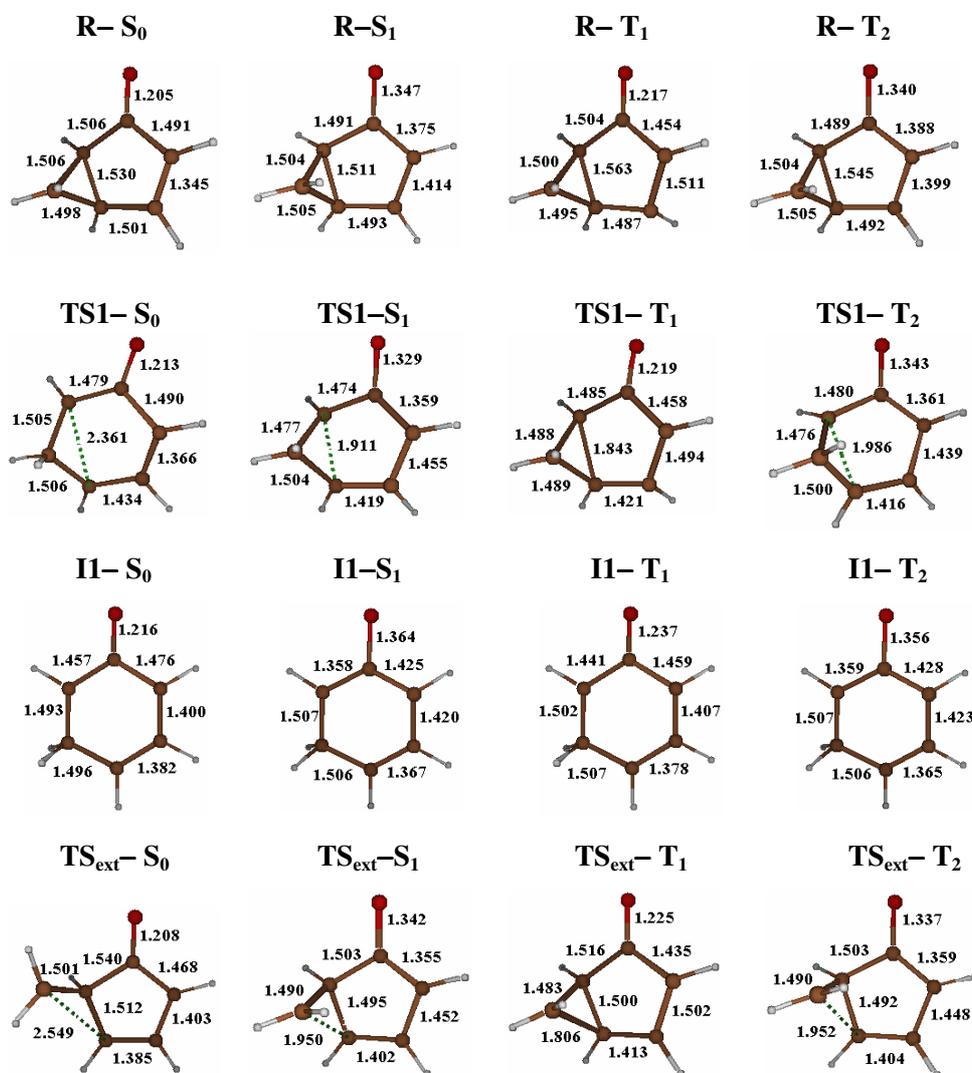


Figura 4.1 Geometrías del estado fundamental y los estados S_1 , T_1 y T_2 en la ruptura del enlace interno y externo del anillo de ciclopropano optimizadas a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d) en la molécula de bicyclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona. Todas las distancias de enlace están expresadas en Å.

notablemente en 0.166 Å. Este resultado es consistente con la característica electrónica de que la excitación en el estado T_1 se localiza principalmente sobre el

fragmento alqueno. El ángulo diedro $C_1-C_2-C_3-C_4$ medido en la estructura R-T₁ (-14.7°) es algo menor que en el caso de la molécula de ciclopentenona (-23°),³² revelando la alta rigidez del anillo de cinco miembros del sistema bicíclico. Por el contrario, las estructuras correspondientes a los mínimos localizados en las superficies de energía potencial de los estados $^3(n-\pi^*)$ y $^1(n-\pi^*)$, indicadas como R-T₂ y R-S₁, muestran una distancia de enlace C-O intermedia entre simple y doble enlace, y una corta distancia C_1-C_2 característica de un doble enlace. Tal y como se verá a continuación, estas características en las distancias de enlace se mantendrán en todos los puntos estacionarios localizados en las superficies $^3(n-\pi^*)$ y $^1(n-\pi^*)$, por lo que se pueden considerar las diferencias más significativas con respecto a estructuras localizadas en las superficies S₀ y T₁.

Tabla 4.2 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) calculadas a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d) y CASPT2(8,7)/cc-pVDZ de los puntos estacionarios de las superficies de energía potencial del estado fundamental y de los estados T₁, T₂ y S₁ en la primera etapa de la reacción de apertura interna del anillo de ciclopropano en la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estado	Estructura R			Estructura TS1			Estructura II		
	ΔE CASSCF	ΔE CASPT2	ZPVE ^a	ΔE CASSCF	ΔE CASPT2	ZPVE ^a	ΔE CASSCF	ΔE CASPT2	ZPVE ^a
S ₀	0.0	0.0	69.3	33.4	39.4	65.9	22.1	26.2	66.8
$^3(\pi-\pi^*)$	65.3	64.6	67.2	69.7	65.8	66.1	20.9	27.7	66.6
$^3(n-\pi^*)$	71.5	67.2	67.1	87.9	85.0	65.4	43.0	54.0	66.6
$^1(n-\pi^*)$	75.1	71.4	67.3	87.0	81.3	65.8	43.2	54.6	66.3

^aCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d)

La posición relativa de los estados excitados en la región de Franck-Condon y en sus estructuras relajadas no es suficiente para elucidar la naturaleza electrónica del estado reactivo T ($n-\pi^*$ o $\pi-\pi^*$). También es necesario conocer la barrera energética, correspondiente al estado de transición, que el sistema debe superar para seguir el camino de reacción sobre cada una de las superficies de energía potencial. En la Tabla 4.2 se muestran las energías relativas, junto con la corrección ZPVE aplicada, correspondientes a los puntos estacionarios localizados en las PES del estado fundamental y de los estados excitados S_1 , T_1 y T_2 en la apertura interna del anillo de ciclopropano, $R \rightarrow TS1 \rightarrow I1$ (ver Esquema 4). Los parámetros geométricos para cada una de estas estructuras se muestran también en la Figura 4.1. En el Anexo 4.5 se recogen las diferencias de energías verticales entre los diferentes estados para cada una de las geometrías optimizadas. En todas las estructuras localizadas el estado excitado de menor energía T_1 es de tipo ($\pi-\pi^*$), mientras que el estado excitado triplete de tipo ($n-\pi^*$) es T_2 . De este modo, se puede considerar que el estado excitado a través del cual transcurrirá la reacción fotoquímica será el $^3(\pi-\pi^*)$, ya que se poblará con mayor probabilidad al ser el mínimo de menor energía, y además posee el estado de transición más bajo en energía. Cabe destacar que la barrera que se debe superar para que se produzca la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano a través del estado $^3(\pi-\pi^*)$ es de únicamente 1.2 kcal/mol a nivel CASPT2, mientras que a través del estado $^3(n-\pi^*)$ sería necesario superar una barrera de 17.8 kcal/mol al mismo nivel de cálculo. Este resultado está en concordancia con un estudio teórico reciente sobre el tiempo de vida del estado triplete en las α,β -enonas cíclicas realizado por Robb y colaboradores,³² y con las observaciones experimentales de la referencia [15], ya que la energía proporcionada por la excitación inicial, de 81.7 kcal/mol, es suficiente para superar la barrera correspondiente al $TS1-T_1$ pero no la correspondiente al $TS1-T_2$. En consecuencia, y a pesar de lo que sugieren otros

autores,^{8,11} nuestros resultados sugieren que el canal de reacción por la PES del estado $^3(n-\pi^*)$ no es accesible y por tanto la reacción a través de este estado no será competitiva con la reacción de transposición que ocurre a través del estado $^3(\pi-\pi^*)$.

De igual forma, el resultado de la barrera correspondiente a la transposición térmica en la superficie del estado fundamental, TS1-S₀, de 39.4 kcal/mol concuerda satisfactoriamente con los 280°C a la que se producía la reacción de transposición térmica de la umbellulona (**8**) a timol (**10**) llevada a cabo por Eastman⁶ (Esquema 2).

Un parámetro interesante a comentar respecto a las estructuras TS1 localizadas en las diferentes superficies de energía potencial, se refiere a la distancia C₄-C₆ correspondiente al enlace interno del anillo de ciclopropano que se rompe. Ésta presenta unos valores entre 1.8–1.9 Å para todos los estados excitados, mientras que en el estado S₀ se ha alargado enormemente hasta el valor de 2.36 Å, más próxima a la estructura II-S₀ (2.52 Å) que a la del R-S₀, por lo que este estado de transición se revela como un estado de transición tardío. En cambio, el ángulo diedro C₃-C₄-C₅-C₆ en la estructura TS1-S₀ (51.5°) se asemeja más a la estructura R-S₀ (94.1°) que a la estructura II-S₀ (0.0°). En lo que respecta a los estados T₂ y S₁, éstos se encuentran muy próximos en energía y ambos presentan geometrías muy similares en el TS1 y el II. En estos estados excitados de tipo (n-π*) uno de los electrones desapareados se encuentra sobre el orbital n del átomo de oxígeno y el otro deslocalizado sobre los átomos C₁, C₂ y C₃, provocando una disminución de la distancia de enlace entre estos átomos de carbono. La distancia C-O se mantiene intermedia entre un simple y doble enlace igual que en la estructura R. El hecho de que estos dos electrones tengan el mismo espín o no, por estar localizados en centros alejados, no afecta mucho a la energía.

En la estructura II el estado T₁ se localiza a una energía inferior respecto al estado S₀, aunque ambos se encuentran prácticamente degenerados con una

diferencia de energía de únicamente de 1.2 kcal/mol a nivel CASSCF. Sin embargo, a nivel CASPT2, aunque se mantiene la degeneración, se produce una inversión en el orden de los estados, siendo así el estado S_0 el que presenta una estructura más estable en esta región. El principal cambio geométrico producido en todos los estados es la formación del ciclo de 6 átomos de carbono totalmente plano. Las geometrías optimizadas de los estados S_0 y T_1 no presentan diferencias apreciables entre ellas. Ambas mantienen la distancia de enlace C–O corta, típica de doble enlace, aunque también disminuye apreciablemente la distancia C_1 – C_6 . El doble enlace C=C encuentra deslocalizado principalmente entre los átomos de carbono C_2 , C_3 y C_4 , en donde la distancia de enlace C_3 – C_4 difiere únicamente en 0.004 Å en ambas estructuras y parece tener más carácter de doble que de simple enlace. Los estados T_2 y S_1 se encuentran a su vez degenerados en esta zona de las superficies de energía potencial. Ambos mantienen la distancia de enlace C–O como en las estructuras R y TS1, entre simple y doble enlace, aunque ahora el doble enlace se localiza entre los átomos de carbono C_1 y C_6 . Además, el doble enlace que se deslocalizaba entre los carbonos C_1 , C_2 y C_3 se extiende también al átomo C_4 , disminuyendo la distancia de enlace C_3 – C_4 aún más que en las estructuras II– S_0 y II– T_1 .

En lo que concierne a la naturaleza electrónica (zwiterión o dirradical) del estado S_0 en la estructura II, resalta en primer lugar la corta distancia de enlace C–O (1.216 Å) típica de un doble enlace que indica un alto carácter π –enlazante. A nivel CASSCF/cc-pVDZ se ha obtenido para esta estructura un momento dipolar de 4.28 D y unas cargas totales de Mulliken de –0.332 y 0.252 sobre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono del grupo carbonilo respectivamente. Estos valores son similares a los obtenidos para el mismo estado S_0 en la geometría del reactivo, al mismo nivel de teoría, ya que presenta un momento dipolar de 3.48 D junto con unas cargas totales de Mulliken de –0.261 y 0.242 sobre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono del grupo carbonilo respectivamente. El análisis de los orbitales

naturales del espacio activo de la función de onda CASSCF/cc-pVDZ del estado S_0 para la estructura II muestra un número de ocupación de 1.44 sobre el átomo de oxígeno y 0.56 respecto al átomo de carbono enlazado a éste, y una carga neta no significativa sobre el anillo. Por consiguiente esta estructura no debe ser considerada como un intermedio zwitteriónico sino como un diradicaloide que presenta el enlace C=O polarizado. Aunque este resultado está de acuerdo con otros estudios computacionales sobre compuestos con grupos oxalílicos,³² está en contra de evidencias experimentales, de Zimmerman^{11a,12} y otros autores,^{5,13} que apoyan la existencia de la especie zwitteriónica. Esta discrepancia entre los resultados teóricos y experimentales, puede provenir de una limitación de los métodos de cálculo empleados hasta el momento para intentar describir este tipo de estructuras. Por ello se ha considerado interesante realizar un estudio más detallado de esta estructura, que se muestra en el apartado 4.7 de este capítulo.

En la Figura 4.2 se han representado los resultados obtenidos a nivel CASPT2 para los estados S_0 y T_1 en la apertura interna del anillo de ciclopropano, $R \rightarrow TS1 \rightarrow I1$. Tal y como se ha comentado anteriormente, los resultados obtenidos mediante el método CASSCF en comparación con el método CASPT2 presentan diferencias cualitativas respecto a la posición relativa de los estados S_0 y T_1 en la estructura II. A nivel CASSCF, el estado electrónico de menor energía corresponde al estado T_1 mientras que a nivel CASPT2, el estado electrónico de menor energía es el S_0 . En cualquier caso, las diferencias de energía son poco significativas. También existe una diferencia apreciable entre los resultados CASSCF y CASPT2 en cuanto a la altura de la barrera energética entre las estructuras R y TS1 en la superficie de energía potencial del estado T_1 . A nivel CASPT2 esta barrera es tan sólo de 1.2 kcal/mol, fácilmente superable incluso por un estado excitado de vida corta.

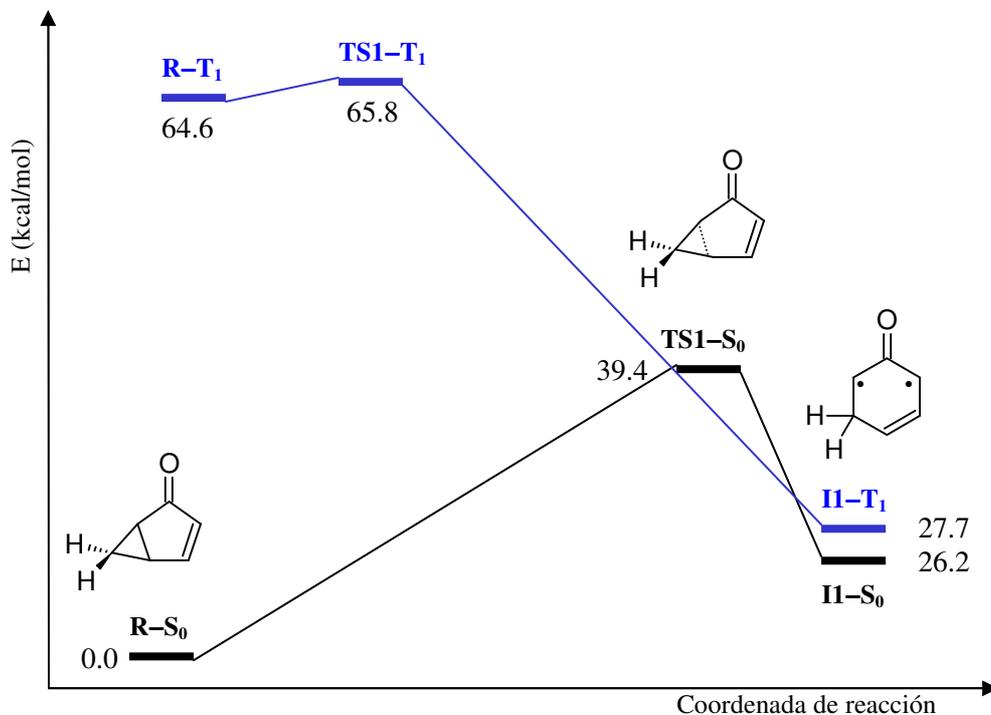


Figura 4.2 Perfiles energéticos de las superficies de energía potencial de los estados S_0 y T_1 para la ruptura interna del anillo de ciclopropano obtenidos a nivel CASSCF(8,7)/CASPT2/cc-pVDZ.

El hecho de que los estados S_0 y T_1 se encuentren prácticamente degenerados en la zona del II nos hace pensar que puede existir en esta región un cruce entre sistemas que conecte la superficie del estado T_1 con la del estado S_0 de forma que, aunque la reacción fotoquímica se inicie en la superficie del estado T_1 después de la excitación inicial, se continúe por el estado S_0 hasta el producto fenólico.

Efectivamente, se han localizado a nivel CASSCF(6,6)/6-31G(d) dos puntos de mínima energía muy próximos entre sí pero con algunas características diferentes, en la hipersuperficie que corresponde al cruce entre sistemas de dimensión $N-1$ (donde N sería la dimensión de cada PES). En la Tabla 4.3 se muestran las energías relativas, correspondientes a los dos cruces localizados, calculadas a diferente nivel

de teoría junto con las constantes de acoplamiento espín-órbita. Los parámetros geométricos para cada una de estas estructuras se muestran en la Figura 4.3.

Tabla 4.3 Energías (kcal/mol) calculadas a diferentes niveles de teoría y constantes de acoplamiento espín-órbita (SOC, cm^{-1}) para los puntos de cruce de mínima energía entre las superficies de energía potencial de los estados S_0 y T_1 en la apertura interna del anillo de ciclopropano. Energías relativas al estado fundamental del reactivo.

Estructura ^a	Estado	CASSCF(6,6) 6-31G(d)	CASSCF(6,6) cc-PVDZ	CASPT2 cc-pVDZ	SOC ^a
Cruce-1- S_0/T_1	¹ A	36.6	36.2	43.4	1.0
	³ A	36.7	36.3	41.2	
Cruce-2- S_0/T_1	¹ A	24.5	23.7	27.4	0.1
	³ A	24.5	23.8	31.2	

^aCalculado en las geometrías optimizadas a nivel CASSCF(6,6)/6-31G(d)

El primer mínimo energético localizado en la superficie del cruce entre sistemas se encuentra muy próximo a la zona del TS1 para el estado S_0 ya que presenta una energía y una geometría muy parecida a la de la estructura TS1- S_0 , mientras que el segundo mínimo energético se localiza más próximo a la zona II. Por otro lado, el primer cruce presenta un acoplamiento espín-órbita elevado, de 1.0 cm^{-1} , lo que nos hace pensar en un posible cruce evitado entre superficies de los dos estados implicados, donde se produciría un cambio en el estado electrónico de forma que se podría cambiar de la superficie de energía potencial del estado T_1 a la del estado S_0 . Pero debido a que la reacción fotoquímica se produce en esta zona a través del estado T_1 , el canal de reacción no se acerca a la geometría del TS1 en el estado S_0 , por lo que no podría producirse ahí el cambio de superficies entre estos estados. Por esta razón se han calculado las energías del estado S_0 y las constantes de acoplamiento espín-órbita a lo largo del camino de reacción del estado T_1 , tal como se muestra en la Figura 4.4. Observando el gráfico, podemos ver que el punto

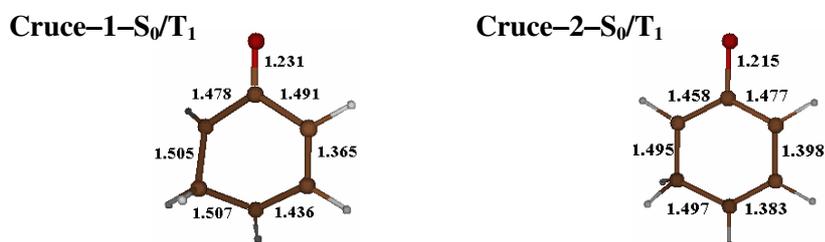


Figura 4.3 Geometrías de los cruces entre sistemas entre los estados S₀ y T₁ optimizados a nivel CASSCF(6,6)/6-31G(d). Todas las distancias están expresadas en Å.

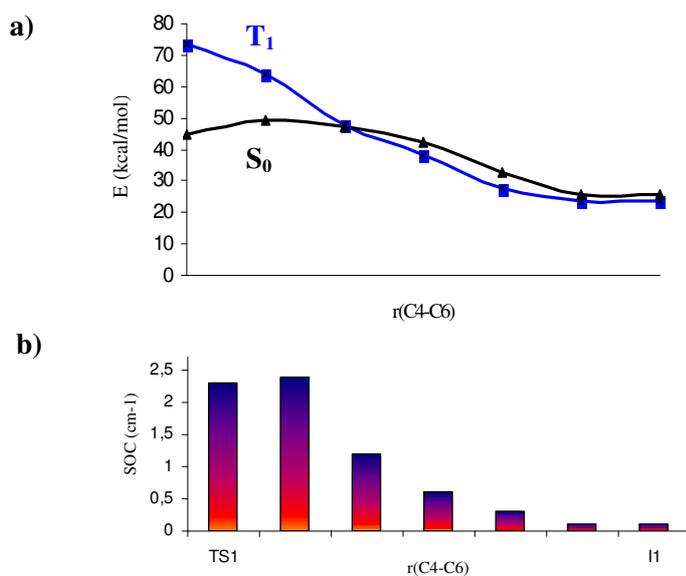


Figura 4.4 a) Perfiles energéticos de las superficies de energía potencial de los estados S₀ y T₁ para el camino de reacción desde la estructura TS1-T₁ hasta la estructura I1-T₁. b) Constantes de acoplamiento espín-órbita entre los estados S₀ y T₁ para cada uno de los puntos obtenidos en el perfil que se muestra en a).

3 presenta una diferencia de energía muy pequeña entre los estados S₀ y T₁ junto con un SOC relativamente alto, por lo que es en esta geometría donde la

probabilidad de que se produzca el cambio de estado electrónico es máxima.

El segundo punto cruce de mínima energía se encuentra muy próximo a la geometría II, donde ambos estados presentan una energía y una geometría muy similar. Dado que el SOC en este punto es muy pequeño, podría corresponder a un cruce real donde no se produce este cambio electrónico de forma que, si ya se ha producido el cambio del estado T_1 al S_0 como hemos indicado anteriormente, la reacción continuará por la PES del estado S_0 .

También se han localizado dos mínimos en la hipersuperficie de la intersección cónica entre los estados S_0 y S_1 en las proximidades de este intermedio $^1(n-\pi^*)$, pero no son de interés para la reacción aquí estudiada ya que la barrera asociada a la ruptura interna del anillo de ciclopropano sobre esta superficie de energía potencial es de 9.9 kcal/mol a nivel CASPT2, muy superior a la barrera de 1.2 kcal/mol a través de la superficie $^3(\pi-\pi^*)$. Las energías y geometrías de estas intersecciones cónicas se muestran en el Anexo 5.6.

Dado que algunos autores^{8,11,13b} defienden la hipótesis de que la reacción que se produce a través del estado $^3(\pi-\pi)$ es la de la isomerización mediante la ruptura del enlace externo del anillo de ciclopropano, se ha creído interesante estudiar esta isomerización a fin de comprobar si puede ser una reacción competitiva a la ruptura del enlace interno descrita anteriormente. Por esta razón se ha localizado el estado de transición, TS_{ext} , para esta reacción correspondiente a los estados S_0 , S_1 , T_1 y T_2 . En la Tabla 4.4 se comparan las barreras de energía de la ruptura del enlace externo con las de la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano para cada uno de los estados mencionados. Las geometrías correspondientes a los estados de transición de la ruptura externa se recogen en la Figura 4.1 junto con los de la ruptura interna.

Estos resultados parecen demostrar que en la ruptura externa, el estado excitado triplete de menor energía, por el que se llegaría al producto de fotoisomerización, es de tipo $(\pi-\pi^*)$ igual que en el caso de la ruptura interna, ya

que continúa siendo el estado excitado con el estado de transición de menor energía. Cabe destacar que en la superficie T_1 la energía del TS_{ext} es mayor que la del TS_{int} (TS_1), pero las diferencias entre las barreras energéticas obtenidas no son suficientemente grandes como para poder discriminar una reacción a favor de la otra: la barrera de la ruptura del enlace externo es de únicamente 2.7 kcal/mol, por lo que la probabilidad de que se produzca la reacción de isomerización no es despreciable. Cualquier variación en los sustituyentes puede variar esta situación y favorecer una reacción u otra. Esta hipótesis está de acuerdo con los resultados experimentales, en los que se observan tanto la formación de productos fenólicos como de fotoisómeros y en donde la proporción de cada uno de ellos varía en función de los sustituyentes de la molécula.

Tabla 4.4 Energías y correcciones ZPVE (kcal/mol) de los estados de transición en las superficies de energía potencial del estado fundamental y de los estados T_1 , T_2 y S_1 en la apertura interna y externa del anillo de ciclopropano en la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona. Energías relativas al estado fundamental del reactivo.

Estado	Estructura	CASSCF(8,7) 6-31G(d)	CASSCF(8,7) cc-PVDZ	CASPT2(8,7) cc-pVDZ	ZPVE ^a
S_0	TS_{int}	33.4	31.7	39.4	65.9
	TS_{ext}	34.6	32.0	38.3	64.4
$^3(\pi-\pi^*)$	TS_{int}	69.7	68.5	65.8	66.1
	TS_{ext}	73.1	70.5	67.3	65.0
$^3(n-\pi^*)$	TS_{int}	87.9	84.1	85.0	65.4
	TS_{ext}	85.3	81.3	82.4	65.4
$^1(n-\pi^*)$	TS_{int}	87.0	83.6	81.3	65.8
	TS_{ext}	85.4	82.3	81.9	64.6

^aCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d)

Lo mismo ocurre con la reacción térmica que tiene lugar a través de la superficie del estado S_0 . Aunque en este caso la ruptura del enlace externo está más favorecida cinéticamente que la ruptura del enlace interno, la diferencia de energía entre los dos estados de transición asociados a dichas transposiciones es de únicamente 1.1 kcal/mol, por lo que cabe imaginar que a la temperatura a la que tiene lugar la reacción térmica (280°C), se pueden superar ambas barreras sin ninguna dificultad.

Tal como se ha dicho anteriormente, la primera parte de la reacción, $R \rightarrow TS1 \rightarrow I1$, ha sido estudiada a nivel CASSCF(8,7) para todos los estados excitados. Por el contrario, en la conversión de I1 a fenol se ha trabajado a nivel CASSCF(8,8). Debido a que es imposible unificar los espacios activos de las dos parte de la reacción señaladas, la estructura I1 se ha calculado con los dos espacios activos diferentes, CASSCF(8,7) y CASSCF(8,8). Con todo, el uso del espacio activo (8,8) tanto en esta estructura como en la estructura I2 presenta un problema, debido a la inclusión dentro del espacio activo de sólo uno de los dos enlaces equivalentes, C–H del átomo C_5 en la estructura I1 y del átomo de C_6 en la estructura I2. Si se realiza una optimización de geometría en esas condiciones, las distancias C–H de los dos enlaces equivalentes por simetría se hacen distintas. Para resolver el problema se puede tomar una de las dos opciones siguientes: modificar el espacio activo para la optimización de geometría de forma que incluya o excluya los dos enlaces C–H, o bien emplear una restricción en la optimización que impongan la misma distancia de enlace con los dos hidrógenos. En nuestro caso se ha optado por combinar ambas opciones, en primer lugar se han optimizando las geometrías I1 e I2 a nivel CASSCF(6,6)/6-31G(d) y posteriormente se han optimizado a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d) congelando las distancias C–H equivalentes por simetría.

En la Tabla 4.5 se muestran las energías absolutas para la estructura II en los mínimos de los estados S_0 y T_1 , calculadas a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d) y CASSCF(8,8)/6-31G(d). Las diferencias entre las energías obtenidas a distinto nivel de cálculo permitirá escalar los resultados de la segunda parte de la reacción cuando se quieran comparar las energías de los puntos críticos de esta segunda etapa con los de la primera. La diferencia de energía entre ambos cálculos es de la misma magnitud en los dos estados calculados, pero sorprendentemente grande, lo que sucede a menudo cuando se incluyen en el espacio activo orbitales σ , aunque éstos tengan una ocupación cercana a dos. Cuando se examina la función de onda CASSCF(8,8), se observa que la configuración correspondiente a la diexcitación $\sigma \rightarrow \sigma^*$ presenta un peso de 0.072 no despreciable, lo que justifica la variación de energía encontrada.

Tabla 4.5 Energías absolutas (en hartrees) de los estados S_0 y T_1 en la estructura II calculadas con espacios activos (8,7) y (8,8) y diferencias de energía entre ambos niveles de cálculo.

Estructura	Estado	CASSCF(8,7) ^a 6-31G(d)	CASSCF(8,8) ^b 6-31G(d)	ΔE (hartrees)	ΔE (kcal/mol)
II	S_0	-305.55089	-305.56728	-0.01639	-10.3
	T_1	-305.55254	-305.56911	-0.01657	-10.4

^aCalculado en las geometrías optimizadas a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d)

^bCalculado en las geometrías optimizadas a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d)

Una vez comprobado que los estados implicados en la transposición fotoquímica de la biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona a fenol son los estados S_0 y T_1 , nos hemos centrado en ellos para el estudio de la segunda etapa de la reacción. En la Tabla 4.6 se muestran los resultados obtenidos a diferentes niveles de teoría para la conversión de II a fenol, donde se ha tomado como nivel de referencia la energía de la estructura II en el estado S_0 calculada a nivel CASSCF(8,8). En la Figura 4.5

se han representado los resultados obtenidos a nivel CASPT2 para los estados S_0 y T_1 en la conversión de $I1 \rightarrow P$. Las geometrías correspondientes a cada una de las estructuras involucradas en esta etapa de la reacción se muestran en la Figura 4.6. En el Anexo 4.7 se presentan las energías verticales a los diferentes estados para cada una de las geometrías optimizadas.

Tabla 4.6 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) de los puntos estacionarios en las superficies de energía potencial del estado fundamental y del estado T_1 en la conversión de $I1 \rightarrow P$.

Estado	Estructura	CASSCF(8,8) 6-31G(d)	CASSCF(8,8) cc-PVDZ	CASPT2(8,8) cc-pVDZ	ZPVE ^a
S_0	I1	0.0	0.0	0.0	66.4
	TS2	18.9	16.5	6.2	65.3
	I2	-45.8	-45.8	-35.0	68.6
	TS3	28.2	18.1	18.4	65.1
	P	-52.8	-54.7	-54.1	68.6
T_1	I1	-1.4	-0.9	2.2	66.1
	TS2	58.5	56.1	46.5	66.9
	I2	6.6	6.6	10.5	66.3
	TS3	88.1	82.7	75.1	62.5
	P	29.0	34.6	24.6	63.5

^aCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d).

En primer lugar, se puede observar que la barrera energética de 6.2 kcal/mol (a nivel CASPT2) que se debe superar en la conversión de $I1 \rightarrow I2$ es mucho menor que la barrera de 39.4 kcal/mol necesaria para que se lleve a cabo la primera etapa de reacción, $R \rightarrow TS1$, en la superficie de energía potencial del estado fundamental. De este modo, si es posible superar la barrera a través de $TS1-S_0$ en

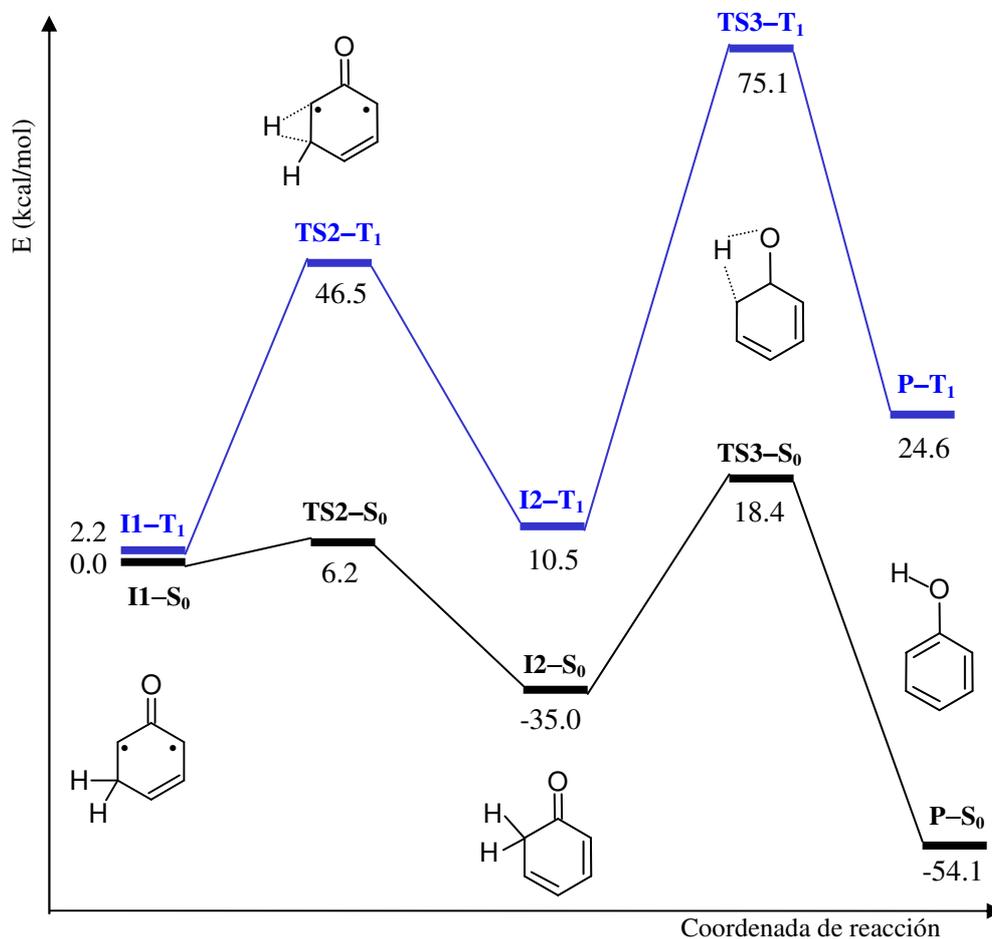


Figura 4.5 Perfiles energéticos de las superficies de energía potencial de los estados S_0 y T_1 para conversión de I1 a fenol obtenidos a nivel CASSCF(8,8)/CASPT2/cc-pVDZ.

la reacción de transposición térmica, será posible superar también la barrera a través de $TS2-S_0$. Cabe señalar que los resultados a nivel CASPT2 disminuyen considerablemente esta barrera y aumentan la energía correspondiente a las estructuras I2 en ambos estados en comparación con los resultados obtenidos a nivel CASSCF. Para la misma reacción a través de la superficie T_1 la barrera es de 46.5 kcal/mol a nivel CASPT2. Esta barrera es enormemente elevada, por lo que

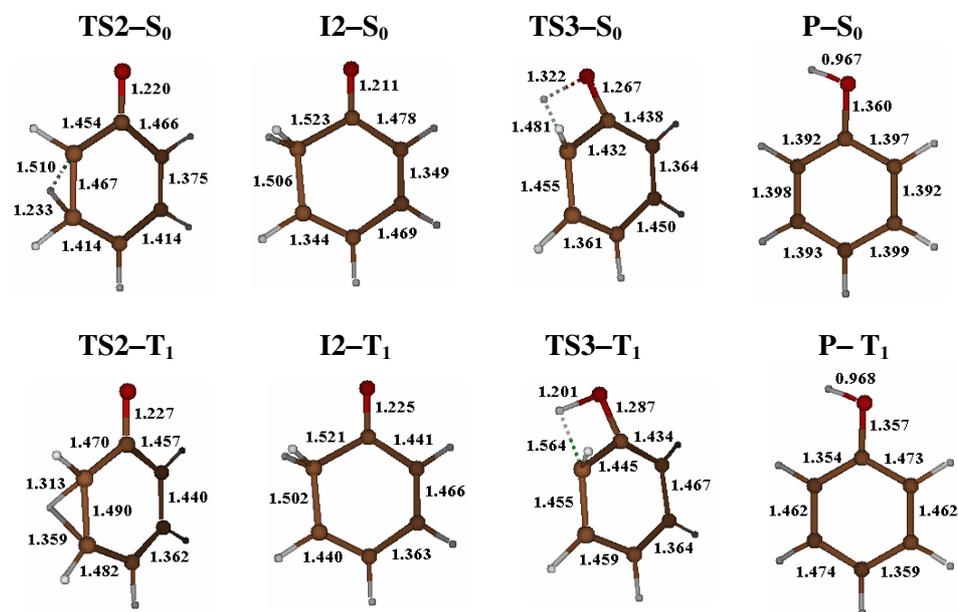


Figura 4.6 Geometrías de los puntos críticos localizados en las superficies S_0 y T_1 en la etapa de reacción $II \rightarrow P$ optimizadas a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d). Todas las distancias de enlace están expresadas en Å.

esta etapa de la reacción no se dará a través del estado T_1 que no tiene posibilidad de competir con el estado S_0 . En general, este estado se encuentra bastante alejado energéticamente en todas las estructuras del proceso $II \rightarrow P$, por lo que se confirma que la desactivación no radiativa al estado fundamental debe tener lugar necesariamente en la zona comprendida entre las estructuras $TS1-S_0$ y $I1-S_0$, tal y como se ha descrito anteriormente, y que la reacción hasta la formación de fenol transcurrirá por la superficie de energía potencial del estado S_0 . El intermedio de reacción $I2-S_0$ se encuentra más estabilizado energéticamente que el reactivo inicial $R-S_0$, como cabe esperar ya que esta estructura corresponde a un isómero estable de la molécula de fenol.

Si comparamos las geometrías obtenidas para ambos estados en la estructura $TS2$, se observa que la distancia C_5-H del enlace que se rompe es menor en la

estructura TS2-S₀ que en la TS2-T₁, lo que significa que este estado de transición es temprano para la reacción en el estado fundamental y más tardío en el estado T₁. Comparando estas estructuras con las del intermedio I1, las distancias de enlace C₄-C₅ y C₅-C₆ se acortan en ambos estados de transición, mientras que la distancia C₁-C₆ se alarga sólo en la estructura TS1-T₁ perdiendo su carácter parcial de doble enlace.

En lo que se refiere a la geometría I2, la molécula de 2,4-ciclohexadienona, en la estructura I2-S₀ los dobles enlaces del anillo se localizan principalmente entre los carbonos C₂-C₃ y C₄-C₅ mientras que en la estructura I2-T₁, debido a la excitación $\pi \rightarrow \pi^*$, se deslocalizan entre los átomos de carbono C₂, C₃, C₄ y C₅.

La última etapa de la reacción, I2 \rightarrow P, se puede considerar como una reacción de tautomerización ceto-enólica que tiene lugar a través de un estado de transición, TS3, intermedio entre estas dos estructuras, con un átomo de hidrógeno moviéndose entre los átomos C₆ y O. Aunque las estructuras I2-S₀ y TS3-S₀ muestran un cierto parecido entre ellas, con dos dobles enlaces localizados principalmente entre C₂=C₃ y C₄=C₅, este estado de transición se encuentra ligeramente tensionado debido a que el átomo de oxígeno el grupo carbonil sale 20° fuera del plano de la molécula. Esta gran distorsión puede explicar en parte la alta barrera de activación asociada a este estado de transición, calculada en 74.0 kcal/mol a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d) (ver Tabla 4.6). Este resultado se encuentra relativamente en buena concordancia con los valores de 69.4 kcal/mol obtenido por Zhu y Bozzelli²⁰ a nivel QBS-QB3, y de 66.5 kcal/mol calculado por Le³³ y colaboradores a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). No obstante, cuando mejoramos nuestro nivel de cálculo a CASPT2/cc-PVDZ, obtenemos 53.4 kcal/mol para esta barrera y una diferencia de energía de -19.1 kcal/mol entre la molécula de fenol y su isómero I2. Estos resultados se comentarán con más detalle en el siguiente apartado.

4.4 Mecanismo de interconversión entre 2,4-ciclohexadienona y 2,5-ciclohexadienona.

A partir del intermedio II se puede producir otra reacción de isomerización para dar 2,5-ciclohexadienona, en competición con la reacción de isomerización a 2,4-ciclohexadienona y posterior tautomerización a fenol. Es bien conocido que en la tautomerización ceto-fenólica existe predominantemente la forma fenólica debido a la alta estabilidad que le confiere la aromaticidad del anillo bencénico, por lo que se sabe *a priori* que el producto fenol estará termodinámicamente favorecido. A pesar de ello, consideramos interesante estudiar esta reacción competitiva centrándonos en la interconversión entre las dos formas cetónicas y comparar nuestros resultados con los que se presentan en la referencia [20], ya que nos generaban ciertas dudas.

El primer paso de este estudio fue la optimización y comparación de las energías de los tres isómeros considerados. Según nuestros resultados, la molécula de fenol es más estable que cualquiera de sus dos tautómeros, las moléculas de 2,4-ciclohexadienona y 2,5-ciclohexadienona, en 19.1 kcal/mol y 17.2 kcal/mol (a nivel CASPT2) respectivamente. Como se ve, la diferencia de energía entre estas dos formas cetónicas es realmente pequeña, resultando la 2,5-ciclohexadienona 1.9 kcal/mol más estable que la 2,4-ciclohexadienona.

La geometría optimizada para la molécula de fenol es totalmente plana, con el átomo de hidrógeno hidroxil en el mismo plano del anillo bencénico. Sus dos formas cetónicas, aunque también son planas, revelan una pérdida de aromaticidad, como cabe esperar por la introducción de un átomo de carbono sp^3 en el anillo de la molécula. La posición de este átomo de carbono en la molécula de 2,5-ciclohexadienona permite la conjugación de los dos dobles enlaces C=C con el grupo carbonil, lo que explica la mayor estabilidad de este isómero frente a la

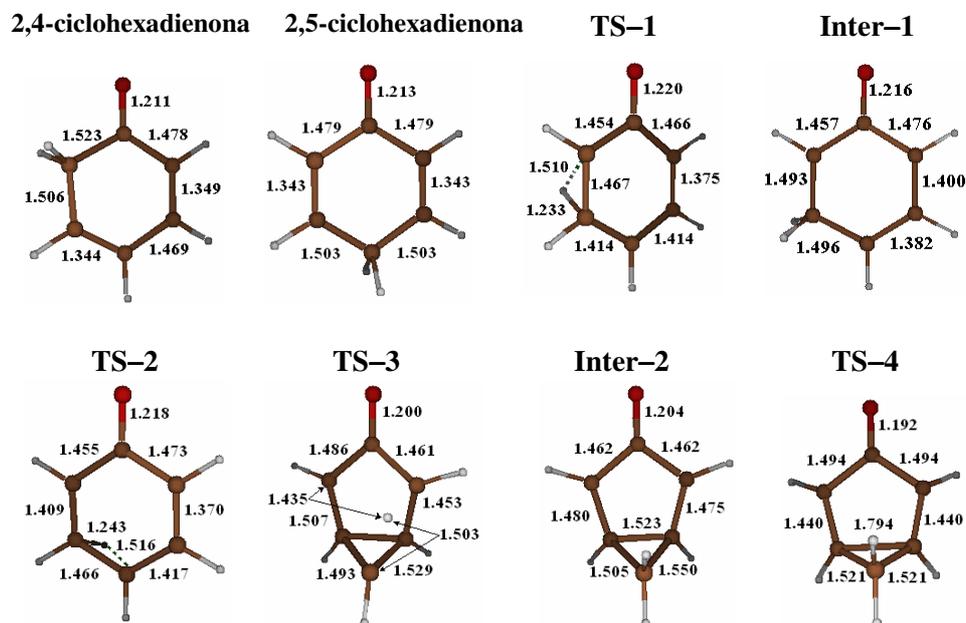


Figura 4.7 Geometrías del estado fundamental implicadas en la interconversión entre las moléculas de 2,4- y 2,5-ciclohexadienona optimizadas a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d). Todas las distancias están expresadas en Å.

molécula de 2,4-ciclohexadienona. Las geometrías optimizadas para estos dos isómeros se muestran en la Figura 4.7.

Tal y como se ha dicho anteriormente en la introducción, el mecanismo de interconversión entre las dos formas cetónicas de la molécula de fenol continúa siendo dudoso ya que puede involucrar una o dos etapas de reacción. Nuestro estudio inicial en la conversión de 2,4-ciclohexadienona a 2,5-ciclohexadienona se centró en el mecanismo de reacción en dos etapas, a través del intermedio II. El perfil energético obtenido para dicha conversión se muestra en la Figura 4.8 y las geometrías optimizadas de los puntos críticos en la Figura 4.7. En la Tabla 4.7 se recogen las energías relativas junto con las correcciones ZPVE aplicadas, correspondientes a las estructuras localizadas, calculadas a diferentes niveles de teoría. La primera etapa de la reacción corresponde a la reacción inversa de una de

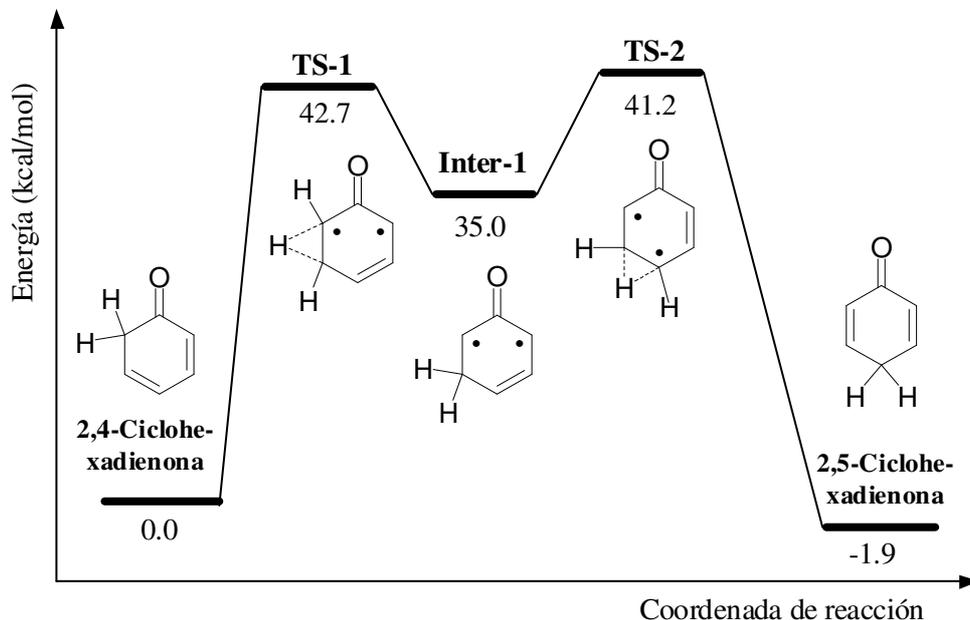


Figura 4.8 Perfil energético para la conversión de 2,4-ciclohexadienona \rightarrow 2,5-ciclohexadienona obtenido a nivel CASSCF(8,8)/CASPT2/cc-pVDZ.

las etapas de la transposición ya estudiada ($I1-S_0 \rightarrow TS2-S_0 \rightarrow I2-S_0$), que se renombra para dar una visión más unificada del problema que estudiamos ahora. Esta etapa de reacción implica la migración de uno de los átomos de hidrógeno enlazados al átomo de carbono sp^3 hacia el átomo de carbono adyacente para conducir a la formación del intermedio 4,6-dehidro-2-ciclohexenona (**Inter-1**). La segunda etapa de la reacción tiene lugar a través de un estado de transición (**TS-2**) que involucra la migración de un átomo de hidrógeno desde C_5 hasta C_4 para conducir a la molécula de 2,5-ciclohexadienona. En esta estructura la distancia $H-C_4$ (1.516 Å) es mucho mayor que la distancia $H-C_5$ (1.243 Å) indicando un estado de transición temprano. Sin embargo, la estructura electrónica del anillo se asemeja en gran medida a la de la molécula de 2,5-ciclohexadienona, con un doble enlace localizado entre C_2-C_3 y otro doble enlace deslocalizado entre $C_4-C_5-C_6$. Aunque este estado de transición se localiza a 42.7 kcal/mol a nivel CASPT2, la

barrera energética que se debe superar desde la estructura Inter-1, es de únicamente 7.7 kcal/mol.

Tabla 4.7 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) calculadas a diferentes niveles de teoría para las estructuras involucradas en la conversión de 2,4-ciclohexadienona a 2,5-ciclohexadienona, según el mecanismo que se muestra en la Figura 4.8.

Estructura	CASSCF(8,8) 6-31G(d)	CASSCF(8,8) cc-pVDZ	CASPT2(8,8) cc-pVDZ	ZPVE ^a
2,4-ciclohexadienona	0.0	0.0	0.0	68.6
TS-1	61.9	69.4	42.7	65.2
Inter-1	43.6	43.5	35.0	66.4
TS-2	61.3	58.9	41.2	65.3
2,5-ciclohexadienona	-2.5	-2.7	-1.9	68.4

^aCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d).

Debido a que Zhu y Bozzelli²⁰ sugieren que la interconversión entre las moléculas de 2,4-ciclohexadienona y 2,5-ciclohexadienona ocurre a través de un mecanismo que involucra una única etapa de reacción, se decidió realizar un estudio en la transposición directa con la intención de comparar ambos mecanismos de reacción y poder obtener una descripción fiable del equilibrio entre estas dos formas cetónicas. El perfil energético obtenido para la transposición directa de un átomo de hidrógeno de C₆ a C₄ se muestra en la Figura 4.9. Las geometrías optimizadas correspondientes a los puntos críticos involucrados en esta reacción se presentan en la Figura 4.7, y sus energías en la Tabla 4.8 junto con las correcciones ZPVE aplicadas.

Como se muestra en la Figura 4.9, se ha localizado un estado de transición (TS-3) correspondiente a la migración directa de un átomo de hidrógeno desde el átomo C₆ al C₄, muy parecido al postulado por Zhu y Bozzelli. La barrera

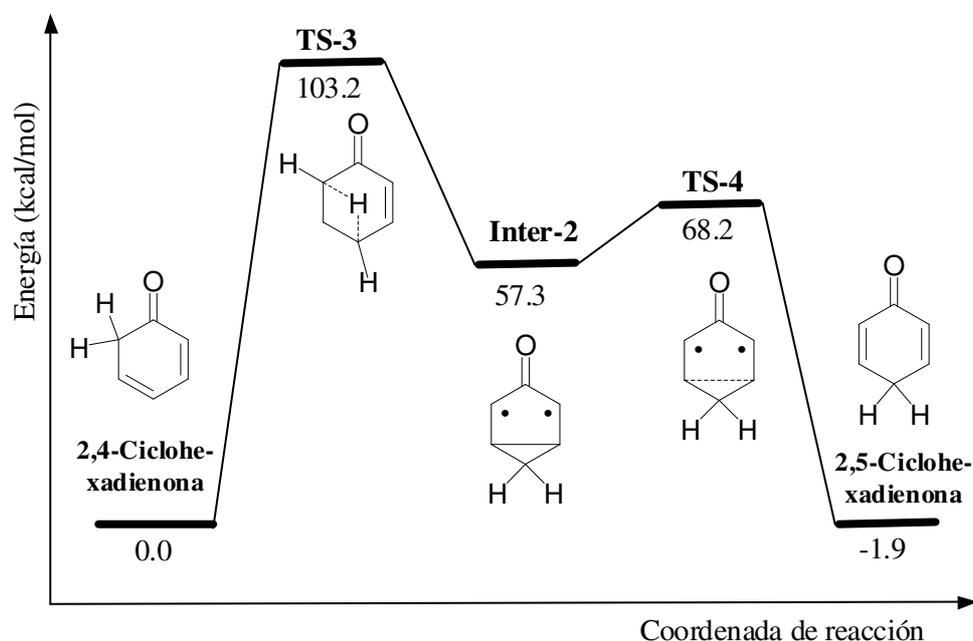


Figura 4.9 Perfil energético para la conversión de 2,4-ciclohexadienona \rightarrow 2,5-ciclohexadienona obtenido a nivel CASSCF(8,8)/CASPT2/cc-pVDZ.

energética asociada a este estado de transición es de 103.2 kcal/mol a nivel CASPT2/cc-pVDZ, en concordancia con el valor de 100.8 kcal/mol obtenido por Zhu y Bozzelli a nivel QBS-QB3. Pero, aunque es cierto que este estado de transición presenta un único valor propio negativo en la matriz del Hessiano correspondiente a una frecuencia vibracional imaginaria de -2347 cm^{-1} relativa al modo normal del movimiento de un átomo de hidrógeno entre los átomos C_6 y C_4 , los cálculos IRC no conectan exactamente este estado de transición con las dos estructuras cetónicas. Mientras que el cálculo IRC en el camino hacia la formación del enlace $H-C_6$ conduce a la formación de la molécula de 2,4-ciclohexadienona, el cálculo IRC en el camino hacia la formación del enlace $H-C_4$ conduce hasta un intermedio (**Inter-2**) que se encuentra antes en el camino de reacción que la estructura de la 2,5-ciclohexadienona. Este sorprendente resultado puede ser

racionalizado desde el punto de vista de la elevada distorsión necesaria para que se produzca la migración de un hidrógeno desde C₆ hasta C₄. En la estructura correspondiente a este estado de transición, el átomo C₄ se ve forzado a salir 30° fuera del plano del anillo mientras que el átomo C₆ se ve obligado, a su vez, a salir 30° fuera del plano en sentido opuesto. De esta forma, el átomo de hidrógeno que migra junto con los átomos C₄, C₅ y C₆ se disponen en el espacio en un cuadrado con ángulos de casi 90° entre ellos y distancias H–C₆ y H–C₄ de 1.435 Å y 1.503 Å respectivamente. Esta inusual distribución hace que el ángulo formado por los átomos C₃, C₄ y C₅ disminuya hasta 62.2° (valor que se halla bastante alejado de los 109.5° característico en un átomo de carbono tetraédrico) y que los átomos C₃ y C₅ se aproximen pudiendo formar un enlace entre ellos (la distancia C₃–C₅ es de 1.523 Å en el intermedio **Inter–2**).

Tabla 4.8 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) calculadas a diferentes niveles de teoría para las estructuras involucradas en la conversión de 2,4-ciclohexadienona a 2,5-ciclohexadienona, según el mecanismo de la Figura 4.9.

Estructura ^a	CASSCF(8,8) 6-31G(d)	CASSCF(8,8) cc-pVDZ	CASPT2(8,8) cc-pVDZ	ZPVE ^a
2,4-ciclohexadienona	0.0	0.0	0.0	68.6
TS–3	137.1	132.0	103.2	63.5
Inter–2	75.5	72.0	57.3	67.2
TS–4	84.6	84.3	68.2	65.5
2,5-ciclohexadienona	-2.5	-2.7	-1.9	68.4

^aCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d).

A nivel CASPT2/cc-pVDZ, el mínimo correspondiente a la estructura **Inter–2** se localiza a 57.3 kcal/mol con respecto a la molécula de 2,4-ciclohexadienona. La elevada rigidez del anillo de cinco miembros en esta estructura justifica que se

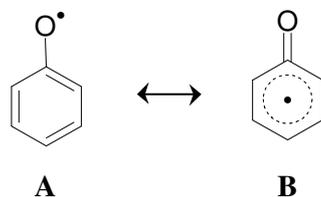
localice a una energía tan elevada. Además, la pérdida de la conjugación, debido a la pérdida de los dobles enlaces en esta estructura, conlleva también a una desestabilización importante. Próximo a este intermedio se ha localizado un estado de transición (**TS-4**) correspondiente a la apertura del anillo de cinco miembros, en donde la distancia del enlace C₃-C₅ que se rompe es de 1.794 Å. Tal y como se puede observar de los resultados que se muestran en la Tabla 4.8, la ruptura del enlace C₃-C₅ requiere únicamente 10.9 kcal/mol a nivel CASPT2/cc-pVDZ, ya que esta estructura presenta una geometría muy similar a la de dicho intermedio. Ahora sí, los cálculos de la coordenada de reacción intrínseca realizados confirman que este estado de transición conecta con los mínimos **Inter-2** y 2,5-ciclohexadienona.

De este modo, se puede concluir que el mecanismo para la interconversión directa entre las moléculas de 2,4-ciclohexadienona y 2,5-ciclohexadienona postulado por Zhu y Bozzelli, es en realidad un mecanismo que implica dos etapas de reacción, y dado que la barrera energética es aproximadamente el doble que la del mecanismo en dos etapas descrito inicialmente, se puede deducir que el camino de reacción más probable para la interconversión entre las dos formas cetónicas es el propuesto en un primer lugar: 2,4-ciclohexadienona → **TS-1** → **Inter-1** → **TS-2** → 2,5-ciclohexadienona, ya que es el que se revela térmicamente más accesible.

4.5 Determinación de la entalpía de disociación del enlace O-H en la molécula de fenol y cálculo de su barrera de rotación interna.

Como ya se dijo en la introducción de este capítulo, el radical fenoxi es un intermedio crucial en muchas aplicaciones biológicas e industriales,^{18c} y sin embargo su energía de formación a partir de la molécula de fenol no ha sido nunca

Esquema 8:



obtenida con un alto nivel de cálculo, por lo que nos planteamos el reto de estudiarlo aquí.

Tras la ruptura homolítica del enlace hidroxil en la molécula de fenol, el fragmento fenoxi resultante se relajará a su estructura de equilibrio que, tal y como se muestra en el Esquema 8, puede mantener la misma geometría que el correspondiente fragmento en la molécula de fenol (**A**), o deslocalizar el electrón en el anillo aromático de forma que se reduzca la distancia de enlace C–O lo suficiente como para formar un doble enlace entre ellos (**B**).

Cuando optimizamos esta estructura a nivel CASSCF(7,7)/6-31G(d) (Figura 4.10), encontramos una geometría plana quinoidal, en la que las distancias de enlace C₂–C₃ y C₅–C₆ son menores que el resto. Esta geometría es muy similar a la optimizada por Wu y Lay^{21a} utilizando el método BLYP. El enlace C–O del radical fenoxi presenta un considerable carácter de doble enlace, tal y como indica la corta distancia de enlace obtenida, de 1.236 Å, por lo que esta molécula se revela como una estructura del tipo **B** que se representa en el Esquema 8. Aquí, el átomo de oxígeno se comporta como un grupo electroatrayente, tal y como muestran las cargas de Mulliken totales de –0.260 y 0.131 sobre los átomos de oxígeno y carbono del grupo carbonil respectivamente calculadas a nivel CASSCF/cc-pVDZ.

Se ha calculado la entalpía para la disociación homolítica del enlace O–H en la molécula de fenol, BDE(O–H) a diferentes niveles de teoría utilizando las expresiones (4.1) y (4.2) que se muestran en el apartado de detalles

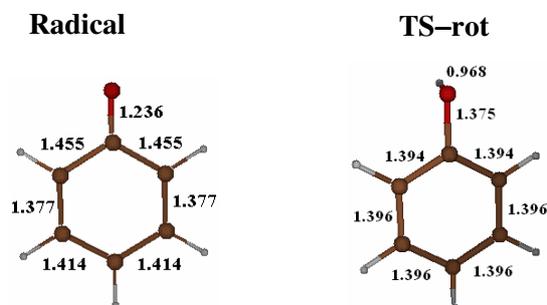


Figura 4.10 Geometrías del radical fenoxi y el estado de transición correspondiente a la barrera de rotación interna del enlace O–H optimizadas a nivel CASSCF(7,7)/6-31G(d) y CASSCF(8,8)/6-31G(d). Todas las distancias están expresadas en Å.

computacionales en este capítulo, en las que se ha utilizado la energía exacta del átomo de hidrógeno, -0.5 hartrees, y se ha incluido la corrección de la variación de energía vibracional del punto cero de 7.3 kcal/mol, calculada según se explica en el apartado 4.2. En la Tabla 4.9 se muestran los resultados obtenidos tanto a nivel CASSCF como a nivel CASPT2 utilizando diferentes conjuntos de funciones de base de Pople. Se puede observar que los valores correspondientes a la BDE en la molécula de fenol aumentan principalmente al incluir los efectos de la correlación dinámica, aunque también se ven ligeramente incrementados al aumentar el espacio activo utilizado en la descripción del sistema y al utilizar un conjunto de funciones de base mayor. Estos resultados subestiman la BDE(O–H) en comparación con el valor recomendado de 88.7 ± 0.6 kcal/mol en la revisión de la referencia [23], obtenido como valor medio de una serie de valores experimentales, o el más reciente de 87.0 kcal/mol de la referencia [36].

Generalmente, el uso de un conjunto finito de bases en el cálculo *ab initio* hace aparecer el error de superposición del conjunto de base (BSSE) que provoca una descripción incorrecta de los valores de las energías de disociación respecto a valores experimentales. Esto es debido al hecho de que la función de onda de los

productos de disociación se expande en un conjunto de funciones de base menor que la función de onda del complejo. Una forma de minimizar este problema consiste en ampliar el conjunto de funciones de base en la mayor medida posible. Esta mejora planteada desde criterios teóricos coincide con la tendencia de los resultados anteriores, que se acercan más al valor experimental cuanto mayor es la base utilizada en el cálculo.

Tabla 4.9 Entalpías de disociación del enlace O–H en la molécula de fenol (en kcal/mol) calculadas a nivel CASSCF(8,8)/CASPT2 y CASSCF(10,9)/CASPT2, utilizando diferentes conjuntos de funciones de base de Pople.

Funciones de base	CASSCF(8,8)		CASSCF(10,9)	
	ΔE_{CASSCF}	ΔE_{CASPT2}	ΔE_{CASSCF}	ΔE_{CASPT2}
6-31G*	66.9	72.8	68.2	72.6
6-31G**	70.6	80.0	71.5	79.8
6-311G**	70.8	80.6	72.1	80.4

Por ello, se han querido mejorar los resultados de la BDE(O–H) en la molécula de fenol utilizando diferentes conjuntos de funciones de base de Dunning polarizadas de valencia. Los resultados obtenidos tanto a nivel CASSCF como a nivel CASPT2 se recogen en la Tabla 4.10. También en este caso al mejorar el nivel de cálculo (incluir la correlación dinámica, ampliar el espacio activo y/o aumentar el número de funciones de base), el valor de la BDE(O–H) se acerca más al valor experimental. De este modo nuestro mejor resultado, obtenido a nivel CASPT2(10,9)/Aug-cc-pVTZ, proporciona un valor de la entalpía de disociación del enlace O–H de 84.8 kcal/mol que, aunque ligeramente menor que el valor recomendado de 88.7 ± 0.6 kcal/mol, se incluye dentro del intervalo de valores

experimentales aceptados [83.3, 89.6] kcal/mol extraídos de la revisión de resultados experimentales realizada por Santos.²³

Tabla 4.10 Entalpías de disociación del enlace O–H en la molécula de fenol (en kcal/mol) calculadas a nivel CASSCF(8,8)/CASPT2 y CASSCF(10,9)/CASPT2, utilizando diferentes conjuntos de funciones de base de Dunning.

Funciones de base	CASSCF(8,8)		CASSCF(10,9)	
	ΔE_{CASSCF}	ΔE_{CASPT2}	ΔE_{CASSCF}	ΔE_{CASPT2}
cc-pVDZ	69.3	78.8	68.4	80.3
cc-pVTZ	71.7	84.4	74.3	84.6
Aug-cc-pVTZ	72.6	84.6	73.1	84.8

Finalmente, se sabe que en el Hamiltoniano de orden cero las funciones de onda dominadas por configuraciones de capa abierta se encuentran favorecidas respecto a las funciones de onda dominadas por capas cerradas, por lo que las energías de disociación se subestiman en unas 3–6 kcal/mol.³⁴ Para corregir este error, se ha realizado una última serie de cálculos utilizando diferentes operadores de Fock en la construcción del Hamiltoniano de orden cero, empleando el conjunto de funciones de base Aug-cc-pVTZ. En la Tabla 4.11 se recogen los resultados obtenidos a nivel CASPT2 utilizando diferentes operadores de Fock en la construcción del Hamiltoniano de orden cero. Se observa que en este caso la corrección no llega a 1 kcal/mol en el mejor de los casos, y que los mejores valores los proporcionan los resultados obtenidos con los operadores G2 y G3.

Nuestro mejor valor de la BDE(O–H), de 85.7 kcal/mol, aunque aún ligeramente inferior, se puede considerar en buena concordancia con los valores bibliográficos recomendados por Santos,²³ de 88.7 ± 0.6 kcal/mol, y Wayner,³⁵ de 87.0 kcal/mol.

Tabla 4.11 Entalpías de disociación del enlace O–H en la molécula de fenol (kcal/mol) calculadas a nivel CASPT2/Aug-cc-pVTZ utilizando diferentes operadores de Fock en la construcción del Hamiltoniano de orden cero, con funciones de onda de referencia CASSCF(8,8) y CASSCF(10,9).

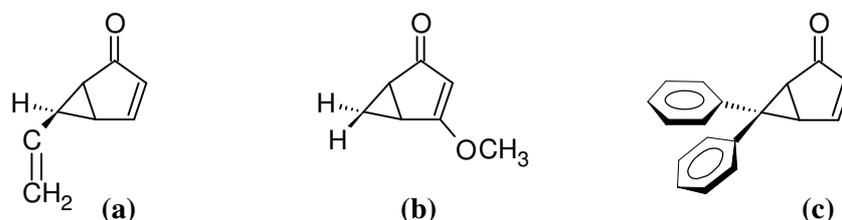
	$\Delta E_{\text{CASPT2-0}}$	$\Delta E_{\text{CASPT2-G1}}$	$\Delta E_{\text{CASPT2-G2}}$	$\Delta E_{\text{CASPT2-G3}}$
CASSCF(8,8)	84.6	84.9	85.6	85.3
CASSCF(10,9)	84.8	85.1	85.7	85.5

La rotación interna del enlace O–H en la molécula de fenol ocurre a través de un estado de transición (Figura 4.10) donde el enlace O–H se dispone 90° fuera del plano del anillo, mientras que el ángulo formado por los átomos de H, O, y C₁ es de 109° igual que en la molécula de fenol. Es importante mencionar que, aunque se mantiene la aromaticidad debido a que los dobles enlaces C=C se encuentran totalmente deslocalizados sobre el anillo, en esta estructura la distancia del enlace O–H es mayor que en la molécula de fenol en 0.015 Å. La barrera asociada a esta rotación es de 1.5 kcal/mol a nivel CASSCF(8,8)/6-31G(d) y de 3.3 kcal/mol a nivel CASPT2(8,8)/cc-pVDZ, en excelente concordancia con el valor experimental estimado en 3.4 kcal/mol.²⁵

4.6 Influencia de los sustituyentes en las reacciones competitivas de las biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas.

Tal y como se ha mencionado en la introducción, un factor determinante en el rendimiento fenólico que se obtiene en la familia de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas es el tipo y número de sustituyentes en C₃ y C₅ (ver Esquema 5 para la numeración), ya que puede favorecer una reacción competitiva u otra. Este efecto puede ser debido a cambios cuantitativos (diferencia de energía entre barreras) o a

Esquema 9:



cambios cualitativos por modificación de la posición relativa de los estados excitados involucrados en las reacciones fotoquímicas. Experimentalmente, se ha observado que sustituyentes tipo alcoxi en C₃ favorecen la ruptura del enlace interno de ciclopropano, obteniéndose mayoritariamente el producto fenólico.^{8d,13b,c} Por el contrario, sustituyentes vinílicos en C₅ protegen la ruptura del enlace interno, concediendo preferencia a la ruptura del enlace externo del anillo de ciclopropano que conduce a la formación de los isómeros endo/exo del reactivo (Esquema 6).^{13b} Por este motivo, se ha considerado interesante realizar un estudio teórico sobre tres derivados representativos de los diferentes comportamientos: (a) 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, (b) 4-metoxi-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona y (c) 6,6-difenil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona (Esquema 9).

Iniciemos la discusión con la molécula de 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona. En todos los cálculos se ha utilizado un espacio activo CASSCF(10,9), mínimo necesario para unificar los diversos puntos estacionarios localizados en cada una de las diferentes superficies de energía potencial. En la Tabla 4.12 se muestran las energías de excitación vertical, correspondientes a los estados excitados de menor energía, calculadas a diferentes niveles de cálculo. Tal y como sucede en la molécula no sustituida, los dos estados tripletes de menor energía, ³($\pi-\pi^*$) y ³($n-\pi^*$), se encuentran prácticamente degenerados en la región de Franck-Condon a nivel CASSCF. Cabe destacar que, únicamente a nivel CASSCF(10,9)/6-31G(d), el estado de menor energía es el de tipo ($\pi-\pi^*$). A nivel CASPT2 sin embargo, se

favorece la estabilización del estado $^3(n-\pi^*)$ frente al estado $^3(\pi-\pi^*)$, quedando el primero 7.8 kcal/mol por debajo del segundo, en buen acuerdo con la información experimental que predice este estado como el de menor energía. En lo que se refiere al estado excitado $^1(n-\pi^*)$, a nivel CASSCF se localiza a energía superiores con respecto a los dos estados excitados tripletes, aunque en este caso esta diferencia de energía no es tan grande como en la molécula no sustituida, llegando a situarse a nivel CASPT2 sorprendentemente a una energía inferior al estado $^3(\pi-\pi^*)$, por lo que parece ser que este tipo de sustituyentes favorecen los estados de tipo $(n-\pi^*)$ con respecto de los de tipo $(\pi-\pi^*)$ en la región de Franck-Condon.

Tabla 4.12 Energías de excitación verticales (kcal/mol) para los estados excitados de menor energía en la región de Franck-Condon en la molécula de 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estado	CASSCF(10,9)	CASSCF(10,9)	CASPT2(10,9)
	6-31G(d)	cc-pVDZ	cc-pVDZ
$^3(n-\pi^*)$	94.8	84.6	76.4
$^3(\pi-\pi^*)$	89.1	86.4	84.2
$^1(n-\pi^*)$	93.1	88.3	83.2

No obstante, la posición relativa de estos estados excitados en la región de Franck-Condon no es suficiente como para elucidar la naturaleza electrónica del estado reactivo T_1 ($n-\pi^*$ o $\pi-\pi^*$), por lo que se han localizado los mínimos y los estados de transición para las dos reacciones competitivas en los diferentes estados excitados. En la Tabla 4.13 se muestran las energías relativas junto con la corrección ZPVE aplicada, de los puntos estacionarios tanto de la reacción de apertura interna del anillo de ciclopropano, $R \rightarrow TS_{int} \rightarrow I1$, como de la apertura

externa, $R \rightarrow TS_{\text{ext}} \rightarrow R'$ (ver Esquema 6). Las geometrías de estos puntos críticos se muestran en los Anexos 4.8–4.11.

Tabla 4.13 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) obtenidas a diferentes niveles de cálculo de los puntos estacionarios de las superficies de energía potencial del estado fundamental y de los estados T_1 , T_2 y S_1 tanto en la apertura interna como externa del anillo de ciclopropano en la molécula de 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estructura ^a	Estado	CASSCF(10,9) 6-31G(d)	CASSCF(10,9) cc-pVDZ	CASPT2(10,9) cc-pVDZ	ZPVE ^b
R	S_0	0,0	0,0	0,0	95,7
	$^3(\pi-\pi^*)$	66,4	64,9	64,8	94,4
	$^3(n-\pi^*)$	74,3	70,3	70,1	96,8
	$^1(n-\pi^*)$	76,0	73,3	72,8	95,9
TS_{int}	S_0	34,0	36,9	40,1	92,9
	$^3(\pi-\pi^*)$	70,9	74,2	67,1	93,1
	$^3(n-\pi^*)$	86,4	91,6	83,1	92,3
	$^1(n-\pi^*)$	92,2	93,3	89,6	93,4
TS_{ext}	S_0	21,9	24,9	22,7	93,0
	$^3(\pi-\pi^*)$	70,2	72,6	64,8	92,3
	$^3(n-\pi^*)$	78,7	80,3	74,9	92,1
	$^1(n-\pi^*)$	81,6	83,1	76,6	92,8
II	S_0	24,1	27,8	29,2	94,2
	$^3(\pi-\pi^*)$	22,0	23,5	29,5	93,8

^aLas geometrías de estos puntos críticos se muestran en los Anexos 4.8–4.11.

^bCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel CASSCF(10,9)/6-31G(d).

A diferencia de lo que sucede en la región de Franck-Condon, el estado excitado de menor energía, tanto en el mínimo de equilibrio como en los estados de transición, es el estado $^3(\pi-\pi^*)$. Por ello, será éste el estado excitado a través del cual transcurrirán las reacciones fotoquímicas de transposición e isomerización, en oposición a lo que pensaban algunos autores experimentales,^{13b} ya que será el que

se poblará con mayor probabilidad al poseer el mínimo de menor energía, y presentar las barreras de reacción más bajas. Estos resultados predicen correctamente la evidencia experimental de que para este compuesto la ruptura externa está favorecida respecto a la ruptura interna del anillo de ciclopropano: a nivel CASPT2(10,9)/cc-pVDZ la reacción de formación del fotoisómero a través del estado $^3(\pi-\pi^*)$ es un proceso sin barrera, pero se explica la presencia del correspondiente fenol como producto minoritario ya que la barrera necesaria para que se produzca la ruptura interna del anillo de ciclopropano a través de esta superficie es de únicamente 2.3 kcal/mol al mismo nivel de teoría. Algo similar ocurre con los estados excitados $^3(n-\pi^*)$ y $^1(n-\pi^*)$, en los que la ruptura externa está muy favorecida frente a la ruptura interna del anillo de ciclopropano. No obstante, las reacciones fotoquímicas no se llevarán a cabo a través de estas dos superficies ya que sus barreras no pueden competir con las de la superficie del estado $^3(\pi-\pi^*)$, mucho menos energéticas.

A través de la superficie del estado fundamental también se encuentra favorecida la reacción térmica de isomerización, ya que la barrera de energía que se debe superar para que se produzca la ruptura del enlace externo a través de esta superficie es prácticamente la mitad que la necesaria para que se produzca la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano. Cabe destacar que mientras que en la molécula no sustituida ambos estados de transición se localizaban prácticamente a la misma energía, la inclusión del sustituyente vinil hace disminuir drásticamente la energía del estado de transición correspondiente a la ruptura externa.

En el intermedio derivado de la ruptura interna del anillo de ciclopropano, la estructura II, igual que en la molécula no sustituida, los estados S_0 y T_1 se encuentran prácticamente degenerados con una diferencia de energía de únicamente 0.3 kcal/mol a nivel CASPT2, siendo más estable el estado S_0 .

En cuanto a las geometrías de estos puntos críticos, tanto las estructuras optimizadas en la zona del reactivo como en la zona del intermedio mantienen las mismas características que en la molécula no sustituida para todos los estados estudiados. Las principales variaciones geométricas que se observan con respecto a la molécula no sustituida se muestran principalmente en las geometrías de los estados de transición correspondientes a la ruptura externa del anillo de ciclopropano. En todos ellos, la distancia C_4-C_5 del enlace que se rompe es menor que en el caso de la molécula no sustituida, en especial en el estado de transición en la superficie S_0 en el que esta distancia disminuye de forma notable en 0.244 \AA . Una justificación, tanto para la disminución de estas distancias de enlace como para la disminución de las barreras energéticas asociadas a dichos estados de transición, es que el grupo vinil en el C_5 permite la deslocalización del electrón desapareado por lo que se favorece este estado de transición con respecto al de la ruptura del enlace interno. Esta deslocalización se traduce en un alargamiento de la distancia del enlace $C=C$ del grupo vinil junto con una ligera disminución de la distancia de enlace entre los átomos de carbono del grupo vinil y del fragmento bicíclico.

Otra variación geométrica importante con respecto a la molécula no sustituida se produce en las geometrías correspondientes al estado de transición asociado a la ruptura interna del anillo de ciclopropano. A diferencia de la molécula no sustituida, el átomo de oxígeno sale fuera del plano del anillo de ciclopropano 16° y 15° en las estructuras de los estados S_0 y T_1 , y 27° y 26° en la de los estados T_2 y S_1 respectivamente. Esta distorsión más acentuada en los estados de tipo $(n-\pi^*)$ podría explicar la elevada barrera energética asociada a la ruptura del enlace interno en estos estados excitados.

Por último, para poder comprobar la fiabilidad del método ONIOM en el estudio de este tipo de reacciones, con la finalidad de aplicarlo a sistemas mayores como el de la molécula de 6,6-difenil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, se ha aplicado

este método híbrido en el estudio del derivado con un sustituyente vinil y se han comparado los resultados con los obtenidos a nivel CASSCF. En los cálculos ONIOM, el fragmento de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona se ha calculado a nivel CASSCF(8,7) mientras que el fragmento correspondiente al grupo vinil se ha calculado a nivel B3LYP. Estos resultados se han comparado también con los obtenidos a nivel CASSCF(8,7), en los que se ha excluido el grupo vinil en la definición del espacio activo, con el fin de averiguar cual de las dos últimas aproximaciones proporciona los resultados más próximos a los obtenidos a nivel CASSCF(10,9) que son los que se tomaran como referencia. Los resultados obtenidos a estos tres niveles de cálculo se muestran en la Tabla 4.14, donde se recogen las energías relativas, junto con la corrección ZPVE aplicada, correspondientes a los puntos estacionarios localizados en las PES de los estados S_0 y T_1 tanto en la apertura interna como externa del anillo de ciclopropano.

Se puede observar que, si bien el método híbrido CASSCF(8,7):B3LYP proporciona una descripción cualitativa acertada sobre el tipo de transposición más favorecida en este sistema, así como unos resultados cuantitativos notablemente satisfactorios en la estimación de la barrera correspondiente a la ruptura interna, no ocurre lo mismo con la estimación de la barrera correspondiente a la ruptura externa. Este hecho puede ser debido a que el grupo vinil juega un papel crucial en la descripción del estado de transición asociado a esta transposición, debido a la deslocalización del electrón desapareado por la ruptura sobre el doble enlace C=C tal y como se ha descrito anteriormente, por lo que la no inclusión del fragmento vinílico en el cálculo a nivel CASSCF definido en el método híbrido, conduce a una mala descripción de dichos estados de transición. No obstante, los resultados obtenidos a nivel CASSCF(8,7) excluyendo el fragmento C=C del espacio activo son aún peores. El método ONIOM predice también acertadamente el estado más estable en la estructura del intermedio derivado de la ruptura interna, si bien la

diferencia de energía entre los estados S_0 y T_1 es notoriamente elevada en comparación a la obtenida a nivel CASSCF(10,9).

Tabla 4.14 Energías relativas y correcciones ZPVE consideradas (en kcal/mol) obtenidas a diferentes niveles de cálculo de los puntos estacionarios de las superficies de energía potencial de los estados S_0 y T_1 tanto en la apertura interna como externa del anillo de ciclopropano en la molécula de 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estructura	CASSCF(8,7) 6-31G(d)		CASSCF(10,9) 6-31G(d)		ONIOM ^a CASSCF(8,7)/B3LYP 6-31G(d)	
	ΔE	ZPVE	ΔE	ZPVE	ΔE	ZPVE
R- S_0	0,0	90,0	0,0	95,7	0,0	89,7
R- T_1	69,7	89,7	66,4	94,4	68,2	87,1
TS _{int} - S_0	41,3	87,9	34,0	92,9	34,3	86,1
TS _{int} - T_1	79,3	88,6	70,9	93,1	71,3	86,4
TS _{ext} - S_0	34,6	86,7	21,9	93,0	16,8	86,7
TS _{ext} - T_1	78,8	87,7	70,2	92,3	67,1	85,8
I1- S_0	14,5	89,2	24,1	94,2	25,1	87,4
I1- T_1	12,9	88,7	22,0	93,8	48,5	87,5

^aLas geometrías de estos puntos críticos se muestran en los Anexos 4.12–4.15.

En los Anexos 4.12–4.15 se muestran las geometrías optimizadas para los estados S_0 y T_1 correspondientes a los diferentes puntos estacionarios localizados a nivel CASSCF(8,7):B3LYP en esta molécula. Al comparar las geometrías obtenidas a este nivel de cálculo con las obtenidas a nivel CASSCF(10,9) se observa una estrecha semejanza en las geometrías correspondientes a reactivos e intermedios en ambos estados. Como era de esperar, las mayores diferencias radican en las distancias de los enlaces que se rompen en los estados de transición de la ruptura externa del anillo de ciclopropano, en las que la distancia de enlace

C₄-C₅ obtenida a nivel CASSCF(8,7):B3LYP es ligeramente menor en las geometrías optimizadas para ambos estados.

Por último, cabe destacar la ventaja de la utilización del método híbrido en relación al coste computacional, ya que los cálculos ONIOM CASSCF(8,7):B3LYP requieren únicamente un 30% del tiempo necesario para realizar el mismo ciclo de optimización en un cálculo a nivel CASSCF(10,9), mientras que a nivel CASSCF(8,7) el tiempo requerido es un 40% del tiempo de cálculo necesario a nivel CASSCF(10,9).

Continuamos la discusión con el segundo derivado estudiado, la molécula de 4-metoxi-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona (ver Esquema 9 (b)). En este sistema, se ha utilizado un espacio activo CASSCF(8,7), el mínimo necesario para unificar los diversos puntos estacionarios localizados en cada una de las diferentes superficies de energía potencial.

En la Tabla 4.15 se muestran las energías de excitación vertical correspondientes a los estados excitados de menor energía, calculadas a diferentes niveles de cálculo. Tal y como sugieren algunos autores experimentales,^{8d,13b,c} el estado excitado $^3(\pi-\pi^*)$ se ve favorecido por la inclusión del sustituyente metoxi en C₃, de forma que, a diferencia de lo que ocurre en la molécula no sustituida así como en la molécula con un sustituyente vinil en C₅, a nivel CASSCF es más estable que el estado $^3(n-\pi^*)$ y, aunque a nivel CASPT2(8,7)/cc-pVDZ se invierte esta situación, el estado $^3(\pi-\pi^*)$ sólo es 1.4 kcal/mol más inestable que el estado $^3(n-\pi^*)$ a comparación con la diferencia de energía de 4.2 kcal/mol obtenida al mismo nivel de cálculo en la molécula no sustituida, y de 7.8 kcal/mol obtenida a nivel CASPT2(10,9)/cc-pVDZ en la molécula de 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona. El estado excitado $^1(n-\pi^*)$, si bien a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d) se encuentra prácticamente degenerado con el estado excitado $^3(n-\pi^*)$, a nivel

CASPT2 se localiza a energías claramente superiores con respecto a los dos estados excitados tripletes.

Tabla 4.15 Energías de excitación verticales (kcal/mol) para los estados excitados de menor energía en la región de Franck-Condon en la molécula de 4-metoxi-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, obtenidos en la geometría optimizada a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d).

Estado	CASSCF(8,7) 6-31G(d)	CASSCF(8,7) cc-pVDZ	CASPT2(8,7) cc-pVDZ
$^3(\pi-\pi^*)$	91,7	91,5	85,5
$^3(n-\pi^*)$	97,1	93,1	84,1
$^1(n-\pi^*)$	99,4	97,9	91,1

Igual que en los anteriores sistemas estudiados, es necesario evaluar las barreras energéticas para la ruptura interna y externa del anillo de ciclopropano sobre cada una de las superficies de energía potencial con el fin de determinar tanto el estado reactivo como la reacción fotoquímica más favorecida. En la Tabla 4.16 se muestran las energías relativas, junto con la corrección ZPVE aplicada, de los puntos estacionarios localizados en las PES del estado fundamental y de los estados excitados S_1 , T_1 y T_2 tanto para la reacción de apertura interna del anillo de ciclopropano, $R \rightarrow TS_{int} \rightarrow I1$, como para la apertura externa, $R \rightarrow TS_{ext} \rightarrow R'$ en la molécula de 4-metoxi-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona. Tal y como sucede en las otras dos moléculas estudiadas hasta el momento, el estado excitado de menor energía es el estado $^3(\pi-\pi^*)$ en todas las zonas de las superficies de energía potencial exploradas, tanto a nivel CASSCF como a nivel CASPT2, por lo que se puede considerar que el estado excitado a través del cual transcurrirá la reacción fotoquímica será el $^3(\pi-\pi^*)$ igual que en los anteriores sistemas. Asimismo estos resultados predicen correctamente la evidencia experimental de que la ruptura interna está favorecida respecto a la ruptura externa del anillo de ciclopropano

gracias a la inclusión del grupo metoxi en la posición C₃. En la superficie de energía potencial del estado $^3(\pi-\pi^*)$ se ha calculado que, a nivel CASPT2(8,7)/cc-pVDZ, la barrera asociada a la transposición hacia la formación del producto fenólico requiere 2.9 kcal/mol, a diferencia de las 5.3 kcal/mol necesarias para superar la barrera asociada a la ruptura del enlace externo del anillo de ciclopropano. La pequeña diferencia de las energías de ambas barreras explicaría la observación experimental de encontrar el correspondiente fenol como producto mayoritario, mientras que el fotoisómero correspondiente se obtiene de manera muy minoritaria. Las reacciones de transposición e isomerización a través de los estados excitados de tipo $(n-\pi^*)$ se encuentran desfavorecidas por tener barreras energéticas más altas, por lo que no se pueden considerar como estados reactivos competitivos con el estado excitado $^3(\pi-\pi^*)$. De las reacciones térmicas a través de la superficie del estado fundamental también se encuentra ligeramente favorecida la de formación del isómero, si bien la diferencia de energía de 3.6 kcal/mol con la barrera de ruptura del enlace interno es demasiado pequeña como para descartar que se produzca también la reacción de transposición. Cabe destacar que dichas barreras energéticas son del mismo orden de magnitud que las obtenidas en la molécula no sustituida, por lo que el estado fundamental apenas se muestra afectado por la inclusión del grupo metoxi en la molécula.

En el intermedio de reacción derivado de la ruptura interna del anillo de ciclopropano, la estructura II, igual que sucedía en los anteriores sistemas estudiados, los estados S₀ y T₁ están prácticamente degenerados, ya que la diferencia de energía entre ellos es de 1.7 kcal/mol a nivel CASPT2(8,7)/cc-pVDZ, siendo el estado S₀ el que presenta una estructura más estable en esta región.

En los Anexos 4.16–4.19 se muestran las geometrías optimizadas para el estado fundamental y para los estados excitados T₁, T₂ y S₁ de los diferentes puntos estacionarios localizados en este sistema. Al comparar las diferentes geometrías obtenidas en este sistema con las de la molécula no sustituida, se puede observar

que se mantienen las mismas características para todos los estados estudiados. La única diferencia apreciable radica una vez más en las distancias del enlace que se rompe en cada uno de los estados de transición calculados. De forma generalizada, en el sistema con un grupo metoxi en C₃ se observa un ligero aumento de la distancia del enlace C₄-C₆ en los estados de transición correspondientes a la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano, mientras que la distancia del enlace C₄-C₅ se muestra levemente disminuida en los estados de transición correspondientes a la ruptura del enlace externo del anillo de ciclopropano, en comparación con la molécula no sustituida.

Tabla 4.16 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) obtenidas a diferentes niveles de cálculo de los puntos estacionarios de las superficies de energía potencial del estado fundamental y de los estados T₁, T₂ y S₁ en la apertura interna y externa del anillo de ciclopropano en la molécula de 4-metoxi-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estructura ^a	Estado	CASSCF(8,7) 6-31G(d)	CASSCF(8,7) cc-pVDZ	CASPT2(8,7) cc-pVDZ	ZPVE
R	S ₀	0,0	0,0	0,0	91,6
	³ (π-π*)	63,4	63,4	64,4	89,9
	³ (n-π*)	78,3	71,3	72,0	89,4
	¹ (n-π*)	93,1	76,2	76,5	89,9
TS _{int}	S ₀	38,6	32,7	42,0	87,9
	³ (π-π*)	74,9	69,6	67,3	88,6
	³ (n-π*)	92,6	85,1	84,6	87,9
	¹ (n-π*)	92,6	85,4	82,7	88,2
TS _{ext}	S ₀	38,6	31,7	38,4	86,7
	³ (π-π*)	78,6	71,9	69,7	87,7
	³ (n-π*)	83,2	82,4	83,9	87,2
	¹ (n-π*)	92,3	85,1	84,6	87,4
II	S ₀	28,0	22,6	27,8	89,1
	³ (π-π*)	26,6	18,8	29,5	88,8

^aLas geometrías de estos puntos críticos se muestran en los Anexos 4.16–4.19.

Por último, tal y como se ha realizado en la molécula 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, se han comparado los resultados anteriormente mencionados con los obtenidos mediante el método ONIOM, en los que el fragmento de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona se ha calculado a nivel CASSCF(8,7) mientras que el fragmento metoxi se ha calculado a nivel B3LYP. En este caso, estos resultados se han comparado con los obtenidos a nivel CASSCF(8,7) y a nivel CASPT2. Los resultados obtenidos a estos tres niveles de cálculo se muestran en la Tabla 4.17, donde se recogen las energías relativas, junto con la corrección ZPVE aplicada, correspondientes a los puntos estacionarios localizados en las PES de los estados S_0 y T_1 tanto en la apertura interna como externa del anillo de ciclopropano.

Tabla 4.17 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) obtenidas a diferentes niveles de cálculo de los puntos estacionarios de las superficies de energía potencial de los estados S_0 y T_1 para la apertura interna y externa del anillo de ciclopropano en la molécula de 4-metoxi-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estructura	CASSCF(8,7) cc-pVDZ		CASPT2(8,7) cc-pVDZ		ONIOM ^a CASSCF(8,7)/B3LYP cc-pVDZ	
	ΔE	ZPVE	ΔE	ZPVE	ΔE	ZPVE
R- S_0	0,0	91,6	0,0	91,6	0,0	89,7
R- T_1	63,4	89,9	64,4	89,9	65,6	88,0
TS _{int} - S_0	32,7	87,9	42,0	87,9	35,5	86,1
TS _{int} - T_1	69,6	88,6	67,3	88,6	72,8	86,7
TS _{ext} - S_0	31,7	86,7	38,4	86,7	33,6	84,5
TS _{ext} - T_1	71,9	87,7	69,7	87,7	75,9	85,7
I1- S_0	22,6	89,1	27,8	89,1	24,7	87,1
I1- T_1	18,8	88,8	29,5	88,8	23,7	86,8

^aLas geometrías de estos puntos críticos se muestran en los Anexos 4.20–4.23.

En primer lugar, se puede observar que los resultados obtenidos a nivel CASSCF(8,7):B3LYP/cc-pVDZ de las barreras energéticas para la ruptura interna

y externa a través de la superficie del estado fundamental se aproximan satisfactoriamente a los resultados obtenidos a nivel CASPT2(8,7)/cc-pVDZ, en mayor medida que los resultados obtenidos a nivel CASSCF(8,7)/ cc-pVDZ. No obstante, si bien a nivel CASSCF(8,7):B3LYP/cc-pVDZ se predice correctamente la reacción fotoquímica más favorable en este sistema a través de la superficie T_1 , las barreras energéticas asociadas a ambos procesos se encuentran ligeramente sobreestimadas. De hecho, los valores obtenidos a nivel CASSCF(8,7) se aproximan más a los resultados obtenidos a nivel CASPT2 que los resultados obtenidos a nivel CASSCF(8,7):B3LYP.

Cabe también destacar que, aunque el método ONIOM a nivel CASSCF(8,7):B3LYP no predice correctamente el estado más estable en la región del intermedio derivado de la ruptura del enlace interno, la diferencia de energía entre los estados S_0 y T_1 calculada con este método híbrido se ajusta mejor que la obtenida a nivel CASSCF a la calculada a nivel CASPT2.

En los Anexos 4.20–4.23 se muestran las geometrías optimizadas para los estados S_0 y T_1 correspondientes a los diferentes puntos estacionarios localizados a nivel CASSCF(8,7):B3LYP en esta molécula. Al comparar las geometrías obtenidas a este nivel de cálculo con las obtenidas a nivel CASSCF(8,7) se observa una gran similitud entre ellas, aunque se aprecia una ligera disminución de la distancia del enlace C_4-C_6 en los estados de transición correspondientes a la ruptura del enlace interno. Pero la diferencia más significativa en todas las geometrías obtenidas con este método híbrido en comparación con las optimizadas a nivel CASSCF, radica en la distancia de enlace entre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono del grupo metoxi. A nivel CASSCF(8,7):B3LYP se aprecia un aumento de esta distancia de enlace en 0.02 \AA en todas las geometrías obtenidas, con la consecuente disminución, en la mayoría de los casos, de la distancia de enlace entre el átomo de oxígeno del grupo metoxi y el átomo de carbono del anillo al que se encuentra unido.

Finalmente, y después de los ensayos realizados en los dos sistemas sustituidos, se ha llevado a cabo un estudio a nivel CASSCF(8,7)/B3LYP en la molécula de 6,6-difenil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona, ya que ella y sus derivados son los sistemas más estudiados por los autores experimentales^{8,11a-e,12} pero se revela como un sistema inabordable a nivel CASSCF. Se ha calculado el fragmento de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona a nivel CASSCF(8,7) mientras que los dos sustituyentes fenilos se han calculado a nivel B3LYP. Si bien no se espera obtener resultados cuantitativos mediante la utilización de este método, es de esperar que los resultados obtenidos predigan correctamente la reacción fotoquímica más favorable en este sistema, tal y como sucede en los anteriores sistemas estudiados.

Los resultados obtenidos a nivel CASSCF(8,7)/B3LYP se muestran en la Tabla 4.17, donde se recogen las energías relativas, junto con la corrección ZPVE aplicada, correspondientes a los puntos estacionarios localizados en las PES de los estados S_0 y T_1 tanto en la apertura interna como externa del anillo de ciclopropano en la molécula de 6,6-difenil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

La reacción térmica a través de la superficie del estado fundamental se encuentra notablemente favorecida hacia la formación del fotoisómero, ya que la barrera energética que se debe superar para que produzca la ruptura del enlace externo es prácticamente la mitad que la necesaria para que se produzca la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano. Este hecho concuerda con los resultados experimentales que predicen la reacción de formación del isómero como la más favorable en este tipo de sistemas. Cabe destacar que dichas barreras energéticas son del mismo orden de magnitud que las obtenidas en la molécula de 6-vinil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

De la misma forma, en la superficie T_1 la reacción más favorecida es la de formación del fotoisómero. Estos resultados se ajustan a la observación experimental de que sustituyentes del tipo alqueno, altamente ricos en electrones, en la posición C_5 protegen la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano,

favoreciendo así la formación del fotoisómero correspondiente. En cualquier caso, las barreras calculadas de 10.1 kcal/mol y 16.1 kcal/mol para las rupturas externa e interna respectivamente, que parecen demasiado elevadas como para que puedan ser fácilmente superadas fotoquímicamente, no pueden considerarse como resultados cuantitativos ya que, tal y como se ha visto anteriormente, su concordancia con métodos más precisos es únicamente cualitativa.

Tabla 4.17 Energías relativas y correcciones ZPVE (kcal/mol) obtenidas a diferentes niveles de cálculo de los puntos estacionarios de las superficies de energía potencial de los estados S_0 y T_1 para la apertura interna y externa del anillo de ciclopropano en la molécula de 6,6-difenil-biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona.

Estructura ^a	ONIOM	ONIOM ^b	ZPVE ^c
	CASSCF(8,7)/B3LYP 6-31G(d)	CASSCF(8,7)/B3LYP cc-pVDZ	
R-S ₀	0,0	0,0	170,3
R-T ₁	66,6	66,6	168,0
TS _{int} -S ₀	46,2	45,6	166,5
TS _{int} -T ₁	83,1	82,7	166,7
TS _{ext} -S ₀	26,0	25,7	168,1
TS _{ext} -T ₁	76,9	76,7	166,4
I1-S ₀	42,5	42,7	167,6
I1-T ₁	37,4	37,0	167,5

^aLas geometrías de estos puntos críticos se muestran en los Anexos 4.24–4.27.

^bCalculado en las geometrías optimizadas a nivel (CASSCF(8,7):B3LYP)/6-31G(d)

^cCalculado a partir de las frecuencias vibracionales armónicas obtenidas a nivel (CASSCF(8,7):B3LYP)/6-31G(d)

En lo que concierne al intermedio de reacción derivado de la apertura del enlace interno, el método híbrido predice el estado T_1 como el más favorable en esta zona, igual que sucede en los diferentes sistemas estudiados a este nivel de cálculo. Sin embargo, en este caso la energía asociada a este intermedio en la

superficie S_0 parece encontrarse sobreestimada en mayor medida que en el resto de sistemas estudiados, ya que en este compuesto la diferencia de energía entre la estructura $I1-S_0$ y el estado de transición del cual deriva, el $TS_{int}-S_0$, es de únicamente 2.9 kcal/mol, a diferencia de las 20 kcal/mol aproximadamente que se calculaba en el resto de sistemas estudiados.

En los Anexos 4.24–4.27 se muestran las geometrías optimizadas para los estados S_0 y T_1 correspondientes a los diferentes puntos estacionarios localizados a nivel CASSCF(8,7):B3LYP en esta molécula. Los parámetros geométricos obtenidos en el fragmento de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona se asemejan en gran medida a los obtenidos en el resto de sistemas calculados. En este caso, las distancias de enlace C_4-C_5 en los estados de transición correspondientes a la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano, son ligeramente inferiores a las obtenidas al mismo nivel de cálculo en la molécula con el grupo vinil como sustituyente en C_5 , en especial en la estructura $TS_{ext}-T_1$, en la que la distancia del enlace C_4-C_5 que se rompe es de tan solo 1.690 Å, la más pequeña calculada hasta el momento en un estado de transición de este tipo.

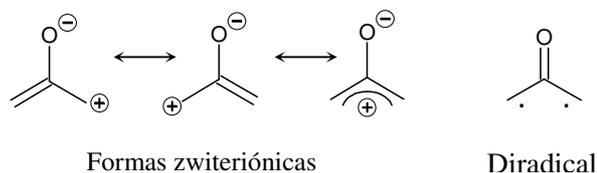
Por último, cabe destacar la ventaja que confiere la utilización de este método híbrido en la evaluación de la estructura tridimensional de la molécula. En todas las geometrías estudiadas los dos fragmentos fenilos se disponen en el espacio en posición perpendicular respectivamente. Esta orientación coincide con estudio teórico realizado recientemente sobre la direccionalidad de la interacción π/π en el dímero de benceno, en el que se ha determinado que la disposición perpendicular de estos dos fragmentos está más favorecida que la disposición paralela de los mismos.³⁶

4.7 Influencia de los sustituyentes y del disolvente en la naturaleza del intermedio de la transposición de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas.

Tal y como se ha visto en el apartado 4.3, la reacción de transposición de la molécula de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-ona a fenol tiene lugar a través de un mecanismo por pasos, mediante la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano que conduce a la formación de un intermedio singlete de tipo diradical (ver Figura 4.2). La naturaleza diradicalaria de este intermedio está en contradicción con las evidencias experimentales que apuntan que el carácter de este intermedio es zwitteriónico. Esta discusión no se limita a la reacción aquí estudiada, sino que es un ejemplo más de la controversia sobre la naturaleza de compuestos con grupos oxialfílicos.^{8,11}

El interés en estos compuestos se ha acentuado en la última década ya que se han propuesto como intermedios reactivos en un amplio rango de reacciones orgánicas y biológicas incluyendo la transposición de óxidos de 1,2-propadieno,³⁷ reacciones de isomerización y cicloadición de ciclopropanonas,³⁸ eliminación reductiva de R,R'-dibromocetonas³⁹ y reacciones fotoquímicas de dienonas de conjugación cruzada.^{11g,40} Los estudios realizados recientemente sobre este tipo de compuestos, tanto teóricos como experimentales, se han centrado principalmente en aclarar el carácter electrónico, singlete o triplete, del estado fundamental así como la naturaleza diradical o zwitteriónica de la subestructura oxialfílica de estos intermedios (Esquema 10), mediante la determinación de la diferencia de energía con sus correspondientes ciclopropanonas,⁴¹ tratando de observar directamente un compuesto oxialfílico⁴² y utilizando estos intermedios para el desarrollo de nuevas transformaciones sintéticas.⁴³ Diferentes estudios teóricos realizados en sistemas parecidos al nuestro proponen un intermedio de tipo diradicaloide con el enlace C=O ligeramente polarizado,⁴⁴ sin embargo diversos autores experimentales

Esquema 10:

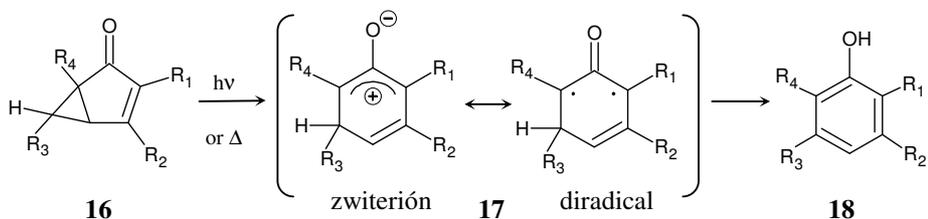


sugieren un intermedio de tipo zwitteriónico,^{5,11a,13} basándose principalmente en su captura nucleófila,^{12,45} por lo que la polémica sigue abierta.

Existen diversas razones que pueden explicar el desacuerdo de nuestro resultado anterior respecto al carácter electrónico del intermedio oxalílico de nuestra reacción con respecto a las evidencias experimentales. En primer lugar, está la ausencia de sustituyentes, en el caso estudiado en el apartado 4.3, que permitan estabilizar el oxalilil zwitteriónico. De hecho, en la mayor parte de los trabajos experimentales en los que la existencia del intermedio de reacción zwitteriónico parece indudable, las biciclo[3.1.0]hexenonas estudiadas poseían derivados fenílicos u otros sustituyentes con fuerte carácter de donores π en la posición C_5 (ver Esquema 5 para la numeración), por lo que parece aconsejable tener en cuenta estos sustituyentes alquenos ricos en electrones, ya que pueden estabilizar fuertemente los sistemas zwitteriónicos. En segundo lugar, es importante evaluar el efecto del disolvente en este tipo de estructuras, debido a que las interacciones soluto-solvente pueden modificar la geometría, la estructura electrónica y el momento dipolar de un soluto. Además, un disolvente polar favorecerá la existencia del intermedio zwitteriónico, ya que el proceso de solvatación estabilizará esta estructura polar.

Por estas razones, se ha considerado necesario realizar un estudio a alto nivel de teoría sobre la influencia de diferentes tipos de sustituyentes y el efecto del medio de reacción sobre la naturaleza de este intermedio, con el fin de reproducir mejor las condiciones experimentales en los cálculos teóricos y estar más seguros

Esquema 11:



(a) R₁= R₂= R₃= R₄=H

(b) R₁= CH₃ y R₂= R₃= R₄=H

(c) R₂= OCH₃ y R₁= R₃= R₄=H

(d) R₄= C₂H₃ y R₁= R₂= R₃=H

(e) R₃= C₂H₃ y R₁= R₂= R₄=H

(f) R₃= fenil y R₁= R₂= R₄=H

de la validez de nuestras conclusiones. Para ello, se han llevado a cabo cálculos CASSCF combinados con la inclusión del medio de reacción, en intermedios derivados de distintas biciclohexenonas sustituidas. De este modo, se han estudiado una serie de compuestos constituida por seis diferentes ciclohexenonas. Tal y como se muestra en el Esquema 11, el sistema más simple es la ciclohexenona sin sustituyentes, compuesto **17a**. Se han considerado también otros sistemas, en los que se ha incluido un sustituyente metil o vinil en C₂ y C₆ respectivamente, compuestos **17b** y **17d**, para ver si es posible que estos grupos puedan estabilizar el intermedio zwitteriónico mediante una deslocalización de la carga positiva que algunos autores proponen que se encuentra localizada en uno de los átomos adyacentes al grupo carbonil.^{8a,11a,13c,46} También se ha considerado el derivado con un grupo metoxi en C₃, compuesto **17c**, ya que, como ya se ha comentado en el apartado anterior, este grupo favorece la ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano.^{8d,13b,c} Por el contrario, un sustituyente vinil en C₅, compuesto **17e**, parece proteger esta ruptura por lo que también se ha incluido en este estudio a modo de comparación.^{13d} Finalmente, aunque el intermedio zwitteriónico sustentado por Zimmerman y Schuster^{11a} incluía dos grupos feniles en C₅, el sistema más grande estudiado incluye un solo grupo fenil en C₅, compuesto **17f**. La limitación

de este estudio viene dada por los requisitos computacionales del método empleado, ya que el aumento del espacio activo es el factor principal en el incremento del coste computacional. El cálculo con un único sustituyente fenil, que requiere de un espacio activo mínimo de 12 electrones en 12 orbitales en un sistema de 23 átomos, hace que nos encontremos en el límite de nuestras capacidades computacionales. No obstante, tal y como se verá a continuación, esta serie de compuestos es suficiente para elucidar el papel que, tanto los sustituyentes como la solvatación, juegan sobre la naturaleza del intermedio oxialílico que proviene de la reacción estudiada anteriormente.

La influencia del disolvente sobre la naturaleza de estos intermedios así como en su estabilización se ha evaluado con el método PCM sin utilizar ninguna compensación de cargas. La inclusión de moléculas discretas de disolvente en el estudio *ab initio* podría ser necesaria para la descripción correcta de la interacción soluto-disolvente pero, si el efecto producido por estas moléculas es prácticamente despreciable, la consecuencia será un aumento innecesario de los tiempos de cálculo y una mayor dificultad de llevarlos a cabo. Es conveniente, por tanto, establecer con precaución las características de los cálculos a realizar para mantenerlos dentro de los límites de la viabilidad. Por las razones que se explicaron en el capítulo 3, el disolvente que se ha utilizado en este estudio ha sido el agua, con una constante dieléctrica de 78.39, a pesar de no ser el más habitual en los estudios experimentales. Cuando ha sido necesario, se ha incluido una molécula definida de forma explícita cercana al átomo de oxígeno carbonilo.

Las estructuras electrónicas VB se han determinado a partir de los resultados de los cálculos de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden P_{ij} y los elementos diagonales de la matriz de densidad electrónica.

a) Naturaleza de los intermedios en fase gas.

Se ha estudiado el sistema más simple, **17a**, de forma más extensa para determinar que zonas de las superficies de energía potencial son significativas para determinar la naturaleza del intermedio de reacción de interés. Para comprobar si las conclusiones de esta investigación se pueden extender a otros derivados, se ha llevado a cabo el mismo análisis para el compuesto con un sustituyente vinil en C₅, el compuesto **17e**. En el resto de sistemas considerados, nos hemos limitado a analizar las estructuras que han demostrado ser cruciales para este estudio.

Como se ha dicho anteriormente, el único intermedio localizado en la superficie del estado fundamental para el derivado sin sustituyentes, el compuesto **17a**, muestra una estructura de tipo diradical, muy similar a otros intermedios oxialílicos descritos en otros estudios teóricos.^{5d,10,45} La Figura 4.11(a) recoge los parámetros geométricos de esta estructura junto con el esquema de su distribución electrónica en la terminología del lenguaje VB obtenida a partir de los valores de los elementos P_{ij} y de la matriz de densidad monoeléctrica que se muestran en la Figura 4.11(b). Con estos resultados cuantitativos se confirma la descripción cualitativa determinada anteriormente para este compuesto. El valor P_{O-C1} de 0.494 esta de acuerdo con el carácter de doble enlace asignado al grupo carbonilo. También, el hecho de que la densidad electrónica total π sobre el átomo de oxígeno sea de 3.32, hace que este átomo posea una carga neta de -0.32 , en sorprendente acuerdo con la carga de Mulliken obtenida anteriormente. La carga positiva está localizada principalmente sobre el átomo de carbono C₁ enlazado al átomo de oxígeno, (+0.19), pero el resto de ella se encuentra más deslocalizada sobre el anillo que lo que lo estaba en la descripción de Mulliken.

Se ha localizado otra estructura estable en la zona de este intermedio correspondiente a un mínimo en la superficie de energía potencial del primer estado excitado singlete. Los parámetros geométricos junto con las distribuciones

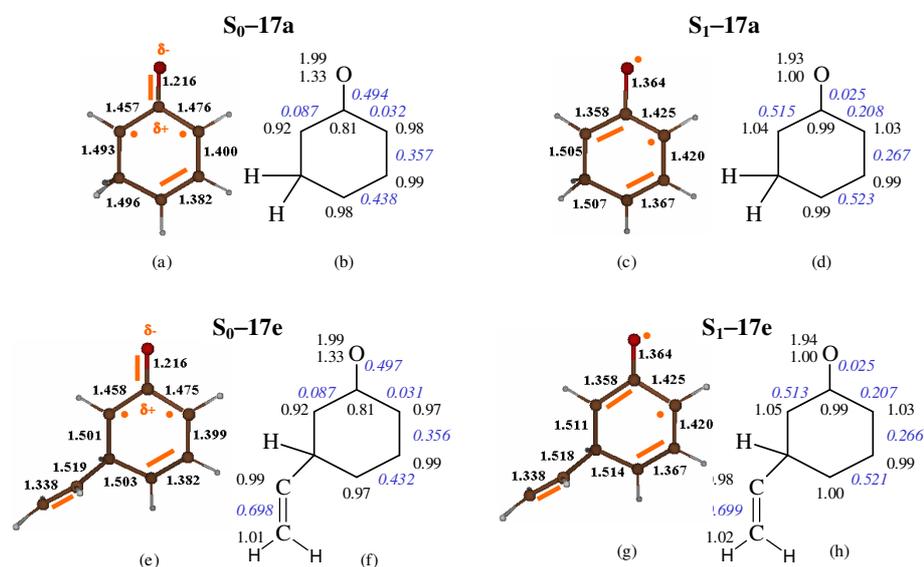


Figura 4.11 Geometrías, estructuras electrónicas (en naranja), valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden (en cursiva, azul) y de la matriz de densidad monoeléctrica (en negro) de los estados S_0 y S_1 obtenidos para los compuestos 17a y 17e en fase gas. Todas las distancias están expresadas en Å.

electrónicas VB se encuentran representados en la Figura 4.11(c). En este caso, la distancia de enlace C–O es de 1.364 Å, característica de un enlace simple, hipótesis confirmada por el valor P_{O-C1} de 0.025 tal y como se muestra en la Figura 4.11(d). Los valores de densidad electrónica de la Figura 4.11(d), muestran que la ocupación de los orbitales π y n del átomo de oxígeno son 1.00 y 1.93 respectivamente, indicando que la superficie S_1 corresponde, en esta geometría, a un estado $^1(n-\pi^*)$. Consecuentemente, no se puede considerar este intermedio como un zwitterión sino como un diradical con enlace simple en el grupo carbonilo que impide la posible polarización a nivel π . La minúscula carga positiva atribuida al átomo de oxígeno, que se deriva de la ocupación de los orbitales π y n, debe ser compensada con una fuerte polarización del enlace σ del carbonil.

Este mínimo en la superficie del estado fundamental es 23.7 kcal/mol más estable que el mínimo localizado en la superficie S_1 (Tabla 4.18), pero en esta última geometría las superficies S_0 y S_1 se encuentran prácticamente degeneradas, ya que el estado fundamental se localiza a únicamente 4 kcal/mol por debajo del estado ${}^1(n-\pi^*)$. De hecho, se ha localizado una intersección cónica en las proximidades del intermedio S_1 cuyos parámetros geométricos y electrónicos se encuentran representados en el Anexo 4.28. Esta intersección cónica se asemeja en gran medida al intermedio localizado en la superficie ${}^1(n-\pi^*)$, tal y como es de esperar ya que se localiza únicamente a 0.3 kcal/mol por encima de esta estructura. Como se vio en el apartado 4.3, la reacción fotoquímica de ruptura del enlace interno del anillo de ciclopropano en las biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas estudiadas no se produce a través de la superficie del estado S_1 por lo que ni el mínimo ni la intersección cónica encontradas en la zona del intermedio sobre esta superficie son de interés para este estudio.

Tabla 4.18 Energías relativas (kcal/mol) y momentos dipolares (Debyes) de los intermedios correspondientes a los estados S_0 y S_1 obtenidos en los compuestos **17a** y **17e** en fase gas.

Compuesto	Estado	Intermedio S_0		Intermedio S_1	
		ΔE	μ	ΔE	μ
17a ^a	S_0	0.0	4.1	19.3	3.9
	S_1	64.5	2.5	23.7	1.7
17e ^b	S_0	0.0	4.0	19.1	3.7
	S_1	44.5	1.0	22.7	1.7

^aResultados obtenidos a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d). Ver Figura 4.11.

^bResultados obtenidos a nivel CASSCF(10,9)/6-31G(d). Ver Figura 4.11.

Se ha realizado un estudio análogo sobre el intermedio con un sustituyente de tipo vinil en C₅, el compuesto **17e**. Tal y como se muestra en la Figura 4.11(e), el intermedio localizado en la superficie del estado fundamental para este compuesto, muestra prácticamente los mismos parámetros geométricos y las mismas características electrónicas en el fragmento de ciclohexenona que los obtenidos para el compuesto **17a**. El sustituyente vinil en C₅ únicamente hace incrementar ligeramente la distancia del enlace C₅-C₆, pero no varían de forma apreciable los valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden ni de la matriz de densidad monoeléctrica que se muestran en la Figura 4.11(g), a pesar de ser un grupo sustituyente electrónicamente rico. Lo mismo ocurre con el intermedio localizado en la superficie S₁. Éste apenas difiere de su análogo en el compuesto **17a**. En este caso, este intermedio S₁ es 22.7 kcal/mol menos estable que el intermedio localizado en la superficie S₀ aunque, de la misma forma que en el compuesto **17a**, en la geometría del mínimo S₁ los dos estados se separan sólo unas 4 kcal/mol. También se localiza una intersección cónica entre los estados S₀ y S₁ en las cercanías del intermedio S₁ que se localiza a menos de 0.1 kcal/mol por encima de esta estructura (ver Anexo 4.28), que como en el caso anterior, no es relevante para este estudio.

La similitud de entre los resultados obtenidos para los compuestos **17a** y **17e** hace pensar que los sustituyentes no cambian apreciablemente las características o las energías del intermedio ¹(n-π*), por lo que para el resto de compuestos de la serie se ha centrado la atención exclusivamente en los intermedios que se localizan en la superficie S₀. Las geometrías, distribuciones electrónicas VB y los valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden junto con los de la matriz de densidad monoeléctrica, para los compuestos **17b-f** se recogen en la Figura 4.12.

De nuevo, no se aprecia ninguna variación significativa respecto a las características geométricas o electrónicas de un compuesto a otro: la variación

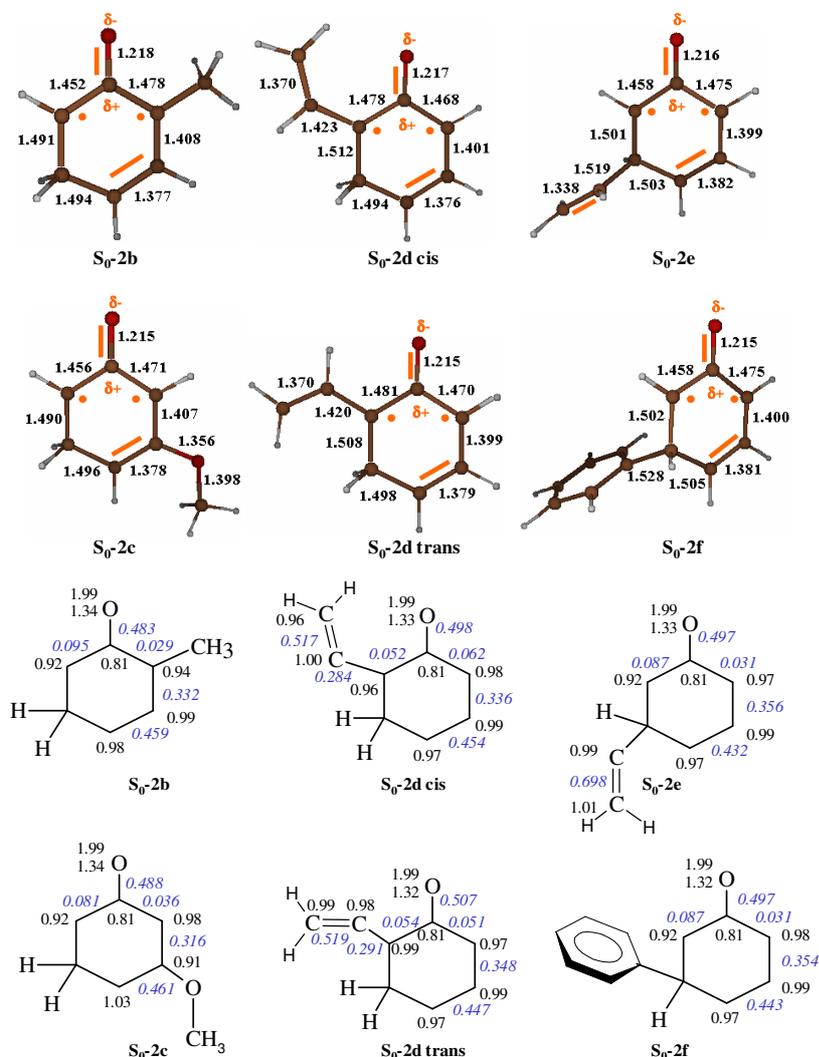


Figura 4.12 Geometrías, estructuras electrónicas (en naranja), valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden (en cursiva, azul) y de la matriz de densidad monoeléctrica (en negro) del estado S₀ obtenidos para los compuestos 2a-f en fase gas. Todas las distancias están expresadas en Å.

máxima de distancias de enlace es menor de 0.01 Å, los elementos P_{ij} varían en menos de 0.04, y la mayor variación respecto a las densidades electrónicas es de 0.08 sobre el átomo de carbono que está unido a un grupo sustituyente. De este

modo, se confirma la hipótesis de que los sustituyentes no influyen apreciablemente sobre las características de estos intermedios de reacción.

Se puede concluir, por tanto, que el intermedio generado en la reacción de transposición de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas a 2,4-ciclohexadienonas en fase gas, es de tipo diradical con el enlace C=O ligeramente polarizado, independientemente del tipo de sustituyentes en la molécula.

b) Naturaleza de los intermedios en un medio polar.

Tal y como se dijo anteriormente, el método escogido en este trabajo para incluir el efecto del disolvente es el modelo PCM, donde el disolvente es tratado como un continuo caracterizado por una constante dieléctrica, mientras que el sistema a calcular mediante el método CASSCF está formado bien por una simple molécula de soluto o por un *clúster* que incluye algunas moléculas de disolvente. Para comprobar si en nuestro caso es necesario considerar explícitamente moléculas de disolvente, se han realizado en primer lugar una serie de cálculos a modo de prospección en el compuesto más simple, el intermedio **17a**, para comparar los resultados obtenidos cuando se tiene en cuenta el disolvente sólo como un dieléctrico continuo, con los obtenidos cuando se considera explícitamente también una molécula de disolvente. El disolvente considerado es el agua.

Cuando se tiene en cuenta el efecto del disolvente, como un continuo, se localizan dos intermedios diferentes en la superficie del estado S_0 . Las geometrías junto con las estructuras electrónicas VB se muestran en las Figuras 4.13(a) y 4.13(c), mientras que los valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden y de la matriz de densidad monoeléctrica se muestran en las Figuras 4.13(b) y 4.13(d). La estructura que se muestra en la Figura 4.13(a) es

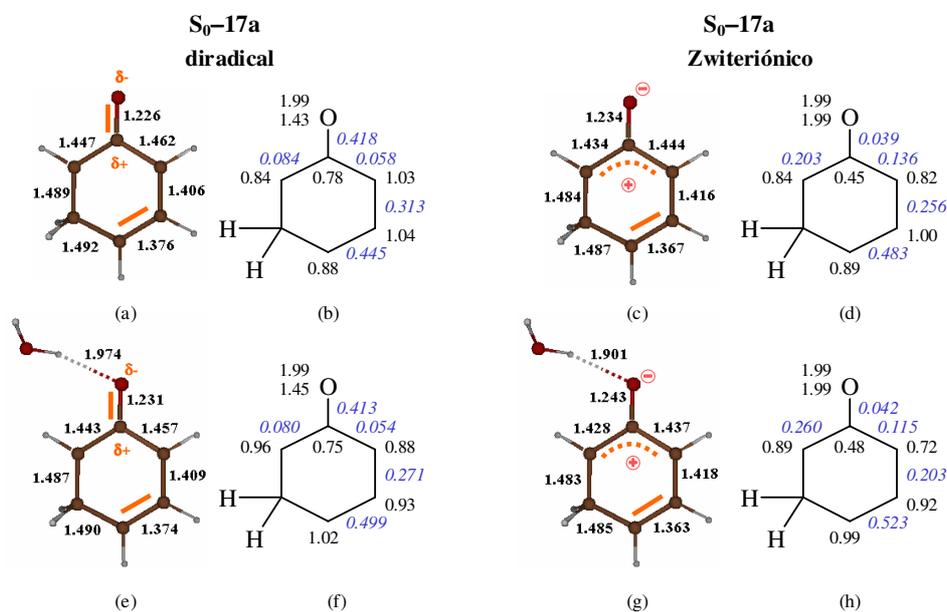


Figura 4.13 Geometrías, estructuras electrónicas VB (en naranja), valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden (en cursiva, azul) y de la matriz de densidad monoeléctrica (en negro) del estado S₀ obtenidos para el compuesto 2a en disolución. Todas las distancias están expresadas en Å.

similar a la del intermedio diradical localizado en fase gas. La corta distancia del enlace carbonil junto con el gran acoplamiento de espín, $P_{O-C1}=0.418$, y la carga neta de -0.43 sobre el átomo de oxígeno, indican la presencia de un doble enlace $C=O$ con un grado de polarización superior al que se encontraba en fase gas. En contrapartida, el mínimo representado en la Figura 4.13(c), aunque también presenta una distancia de enlace carbonil corta, tiene un valor de P_{O-C1} de 0.039 , lo que indica que no existe un doble enlace entre estos dos átomos. De hecho, la matriz de densidad monoeléctrica muestra una carga neta de -0.99 sobre el átomo de oxígeno, por lo que en realidad esta estructura corresponde a un intermedio zwitteriónico. La carga positiva se localiza principalmente sobre el átomo C_1 ($+0.45$), aunque los átomos de carbono 2, 4 y 6 también soportan parte de

ella. Esta estructura presenta un doble enlace deslocalizado en el anillo entre los átomos C₆, C₁, C₂ y C₃, y un doble enlace bien localizado entre C₃ y C₄.

Las diferencias de energía y los momentos dipolares para estas estructuras se recogen en la Tabla 4.19. Como es de esperar, el intermedio zwitteriónico muestra un momento dipolar mucho mayor que el del intermedio diradical. En cuanto a las energías, el intermedio diradical es 12.1 kcal/mol más estable que el zwitteriónico, por lo que finalmente, aunque la presencia del disolvente induzca a la formación de la especie zwitteriónica, su mínimo no será poblado ya que se encuentra termodinámicamente desfavorecido respecto al del diradical. También se ha localizado el intermedio en la superficie S₁ en disolución con la intención de comprobar si bajo solvatación esta estructura continua presentado las mismas características que en fase gas. La geometría y la estructura electrónica VB para este intermedio apenas varían en disolución (ver Anexo 4.29). Además, esta estructura es 28.9 kcal/mol menos estable que el intermedio diradical localizado en la superficie S₀, ligeramente más inestable que en fase gas, por lo que se puede asumir que incluso en disolución el camino de reacción a través de la superficie S₁ no será competitivo con el del estado fundamental.

Cuando se incluye una molécula de disolvente de forma explícita y se relaja el clúster en el medio continuo del disolvente, los mínimos obtenidos son bastante similares a los obtenidos en el cálculo anterior (ver Figura 4.13(e) y 4.13(g)). Tanto en la estructura diradical como en la zwitteriónica, la molécula de agua se sitúa en la orientación esperada, con uno de los átomos de hidrógeno cercano al átomo de oxígeno del grupo carbonil, formando un enlace de hidrógeno. La distancia entre ellos es ligeramente inferior en la estructura zwitteriónica debido a la mayor carga negativa sobre el átomo de oxígeno del grupo carbonil. La diferencia de energía entre estos dos intermedios se reduce muy ligeramente a 11.0 kcal/mol, de forma que el intermedio diradical continúa siendo el más estable.

Tabla 4.19 Energías relativas (kcal/mol) y momentos dipolares (Debyes) de los intermedios diradical y zwitteriónico, localizados en la superficie de energía potencial S_0 obtenidos en los compuestos **17a–f** en disolución.

Compuesto	μ diradical	μ zwitteriónico	ΔE (diradical-zwitteriónico)
17a ^a	5.9	7.6	12.1
17a+H₂O ^a	7.5	9.3	11.0
17b ^a	5.7	7.3	11.6
17c ^a	7.5	9.0	11.5
17d_{cis} ^b	5.2	7.0	11.2
17d_{trans} ^b	5.4	6.7	14.3
17e ^b	5.4	8.5	14.7
17f ^c	5.9	7.6	-5.5

^aResultados a nivel CASSCF(8,7)/6-31G(d).^bResultados a nivel CASSCF(10,9)/6-31G(d).^cResultados a nivel CASSCF(14,13)/6-31G(d).

Consideremos ahora los cambios producidos en el soluto por la interacción con la molécula de disolvente, comparando los resultados que se muestran en la Figura 4.13(e) a (h), con los obtenidos previamente (Figura 4.13(a) a (d)). Los parámetros geométricos y electrónicos de la molécula de soluto apenas difieren de un cálculo a otro, observándose la mayor variación en la distancia de enlace C–O en el intermedio zwitteriónico, ya que es la especie más afectada por la presencia de la molécula de agua. Sin embargo, aún en este caso la diferencia es prácticamente despreciable (0.009 Å). Ya que la variación en la diferencia de energía entre los dos mínimos, diradical y zwitteriónico, es también muy pequeña, de 1.1 kcal/mol, podemos considerar que los cambios producidos por la inclusión de una molécula de disolvente en el clúster no resultan significativos y por tanto no es necesario

tener en cuenta explícitamente moléculas de disolvente en los cálculos *ab initio* para la obtención de una descripción apropiada del sistema. Así pues, en los cálculos a realizar en el resto de compuestos de nuestra serie se utilizará la descripción del disolvente únicamente a través del continuo.

En las Figuras 4.14 y 4.15 se muestran los intermedios localizados en disolución para los compuestos de **17b** a **17f**, que presentan en general las mismas características que los descritos en el compuesto **17a**. Igual que en fase gas, los cambios en los parámetros geométricos al variar los sustituyentes en la molécula son prácticamente imperceptibles, a excepción de la estructura zwitteriónica correspondiente al compuesto **17e**. En este caso, la distancia de enlace C–O del grupo carbonil aumenta en 0.035 Å mientras que la distancia de enlace C₁–C₆ disminuye en 0.048 Å. Sin embargo, los elementos P_{ij} de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden no varían significativamente en este compuesto, lo que significa que la variación en la geometría no implica un cambio en la distribución electrónica. Para el resto de compuestos de la serie, las variaciones en los parámetros electrónicos son similares a las que se producían en fase gas. Los cambios más notables se observan en las estructuras correspondientes al compuesto **17c**, en donde la densidad electrónica sobre los átomos C₃ y C₄, es decir, el átomo de carbono unido al sustituyente metoxi y el carbono adyacente a éste, varía en casi 0.2 debido a la presencia del átomo de oxígeno electronegativo.

El cambio crucial que se observa dentro de esta serie se refiere a las energías relativas entre los intermedios diradical y zwitteriónico, que se recogen en la Tabla 4.19. En los compuestos de **17a** a **17e** la diferencia de energía entre ambas estructuras es prácticamente la misma, con el intermedio diradical siempre más estable que el intermedio zwitteriónico en unas 11–15 kcal/mol. No obstante, en el compuesto **17f**, en el que el átomo C₅ se encuentra unido a un grupo fenil, la situación cambia drásticamente y la estructura zwitteriónica se convierte en la más estable, situándose 5.5 kcal/mol por debajo de la estructura diradicalaria.

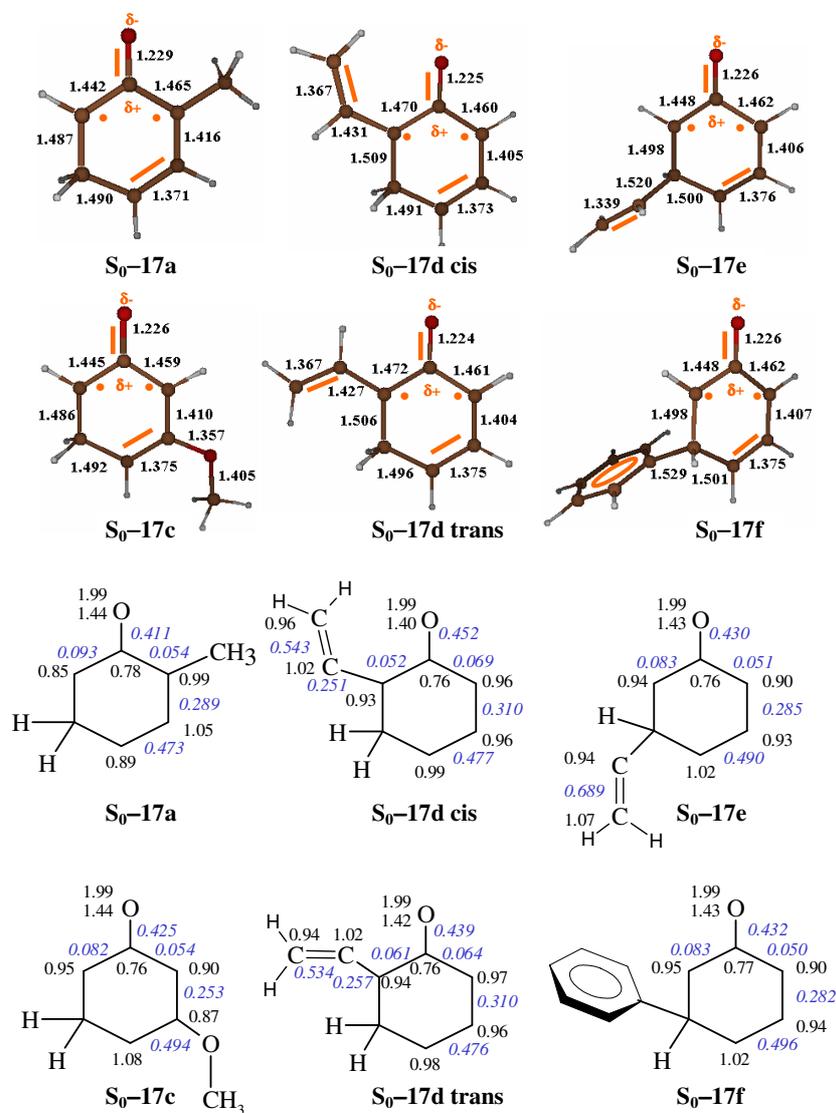


Figura 4.14 Geometrías, estructuras electrónicas (en naranja), valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden (en cursiva, azul) y de la matriz de densidad monoeléctrica (en negro) del intermedio diradical en el estado S_0 obtenidos para los compuestos 17a–f en disolución. Todas las distancias están expresadas en Å.

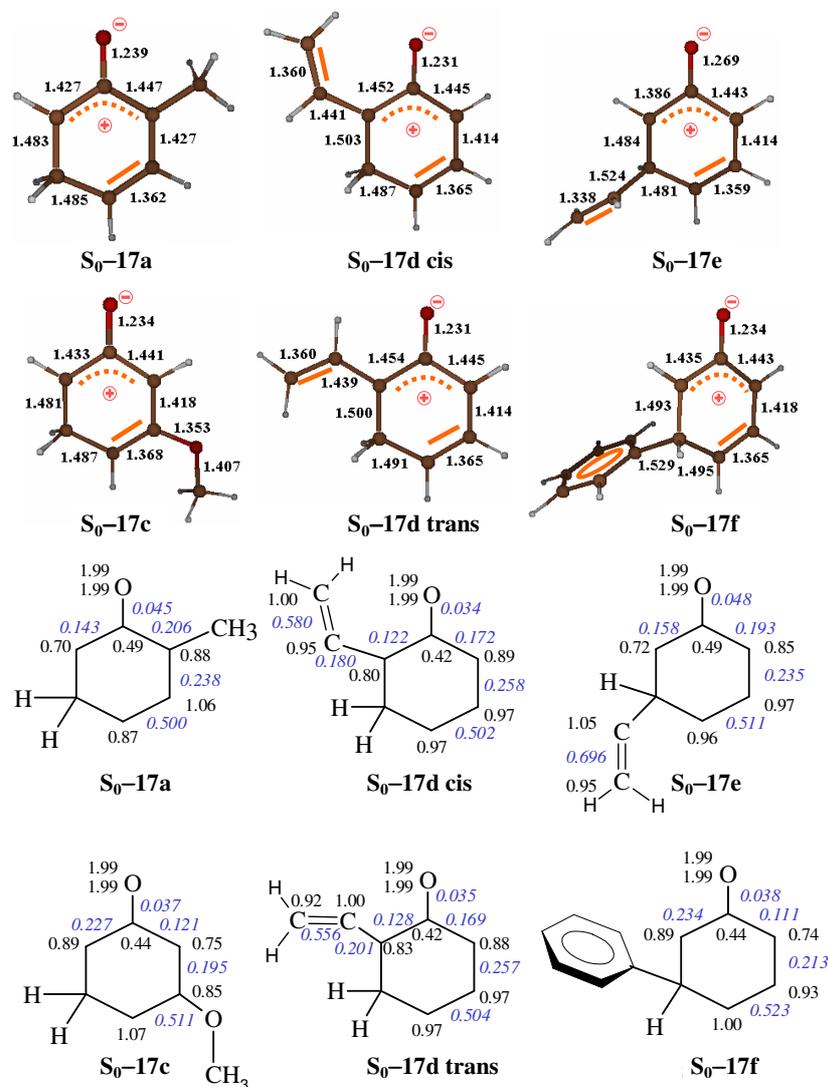


Figura 4.15 Geometrías, estructuras electrónicas (en naranja), valores de la matriz de densidad de intercambio de segundo orden (en cursiva, azul) y de la matriz de densidad monoeléctrica (en negro) del intermedio zwitteriónico en el estado S_0 obtenidos para los compuestos 17a-f en disolución. Todas las distancias están expresadas en Å.

Es necesario enfatizar que esta inversión en la estabilidad relativa de estas dos estructuras se lleva a cabo únicamente cuando se cumplen dos circunstancias al mismo tiempo: el sistema debe tener al menos un grupo sustituyente como el fenil rico en electrones y el medio de reacción debe ser un disolvente polar. En este caso, no únicamente se localiza el intermedio zwitteriónico sino que se puede predecir que será poblado preferentemente, ya que se encuentra termodinámicamente favorecido con respecto al intermedio diradical.

De este modo, la utilización de cálculos *ab initio* junto con un modelo que permita describir el medio de reacción han permitido localizar, por primera vez, el intermedio zwitteriónico procedente de la transposición de biciclo[3.1.0]-3-hexen-2-onas a 2,4-ciclohexadienonas, demostrando que la localización de este intermedio es únicamente posible cuando se lleva a cabo la reacción en un disolvente polar que sea capaz de estabilizar dicha estructura. Además, para que este intermedio zwitteriónico sea más estable que el intermedio diradical, es también necesaria la presencia de un sustituyente rico en electrones, como por ejemplo un grupo fenil en C₅. Este hecho puede explicar el repetido apoyo de muchos grupos experimentales a la hipótesis del intermedio zwitteriónico, ya que en los trabajos experimentales más citados el sistema estudiado poseía dos grupos fenilos o derivados en el C₅. El desacuerdo entre otros estudios teóricos previos y las evidencias experimentales puede provenir de las simplificaciones introducidas en el estudio teórico mediante el uso de modelos, necesarios para proporcionar al sistema un tamaño tratable desde el punto de vista computacional, lo que a menudo implica el estudio en fase gas y la ausencia de sustituyentes en la molécula.

Referencias

¹ (a) Schaffner, K.; Demuth, M. *Rearrangements in the Ground and Excited State* de Mayo, P., Ed.; Academic: New York, 1980; Vol. 3, p 28.

(b) Kropp, P. J. *Org. Photochem.* **1967**, *1*,1.

(c) Schultz, A. G. In *Handbook of Photochemistry and Photobiology*; Horspool, W. M., Song, P. S., Eds.; CRC: Boca Raton, 1995; p 685.

(d) Chapman, O. L. *Adv. Photochem.* **1963**, *1*, 323.

(e) Shuster, D. I. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 65.

(f) Zimmerman, H. E. *Adv. Photochem.* **1963**, *1*, 183.

(g) Caine, D. In *Handbook of Photochemistry and Photobiology* Horspool, W. M., Song, P. S., Eds.; CRC: Boca Raton, 1995; p 701.

(h) Schaffner, K. *Adv. Photochem.* **1966**, *4*, 81.

² (a) Sestini, F. *Gazz. Chim. Ital.* **1876**, *6*, 359.

(b) Villavecchia, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2859.

³ (a) Barton, D. H. R.; de Mayo, P.; Shafiq, M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 925.

(b) Arigoni, D.; Bosshard, H.; Bruderer, H.; Büchi, G.; Jeger, O.; Krebaum, L. J. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1732.

(c) Van Tamelen, E. E.; Levin, S. H.; Brenner, G.; Wolinsky, J.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 66.

⁴ (a) Gillam, A. E.; West, T. F. *J. Chem. Soc.* **1945**, 95-98.

(b) Wheeler, J. W.; Chung, R. H. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1149-1151.

⁵ (a) Malizia, R. A.; Cardell, D. A.; Molli, J. S.; Gonzalez, S.; Guerra, P. E.; Grau, R. J. *J. Essent. Oil Res.* **2000**, *12*, 59-63.

(b) Chanegriha, N.; Baaliouamer, A.; Meklati, B.-Y.; Chretien, J. R.; Keravis, G. *J. Essent. Oil Res.* **1997**, *9*, 555-559.

(c) Schearer, W. R. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 964-9.

(d) Satar, S. *Pharmazie* **1984**, *39*, 66-7.

(e) Buttery, R. G.; Kamm, J. A. *J. Agric. Food Chem.* **1980**, *28*, 978-81.

⁶ Wheeler, J. W.; Eastman, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 236-237.

⁷ Barber, L.; Chapman, O. L.; Lassila, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5933-5934.

⁸ (a) Zimmerman, H. E.; Sebek, P.; Zhu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8549-8550.

(b) Matsuura, T.; Meng, J. B.; Ito, Y.; Irie, M.; Fukuyama, K. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2451-2456.

(c) Fisch, M. H.; Richards, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1547-1553.

(d) Dauben, W. G.; Hecht, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6102-6107.

(e) Schultz, A. G.; Macielag, M.; Plummer, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 391-395.

(f) Schultz, A. G.; Lockwood, L. O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6354-6361.

⁹ (a) Zimmerman, H. E.; Zhu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5245-5262.

(b) Schuster, D. I.; Brown, R. H.; Resnick, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4504-4512.

(c) Dauben, W. G.; Spitzer, W. A.; Kellogg, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3674-3677.

¹⁰ (a) Kakiuchi, K.; Ue, M.; Yamaguchi, B.; Nishimoto, A.; Tobe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 3468-3470.

(b) Baeckström, P.; Jacobsson, U.; Koutek, B.; Norin, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3728-3732.

¹¹ (a) Zimmerman, H. E.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4486-4488.

(b) Zimmerman, H. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 1-11.

(c) Schultz, A. G.; Lavieri, F. P.; Macielag, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1481-1484.

(d) Schultz, A. G. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 981-988.

(e) Zimmerman, H. E.; Lynch, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7745-7756.

(f) Quinkert, G.; Kleiner, E.; Freitag, B. J.; Glenneberg, J.; Billhardt, U. M.; Cech, F.; Schmieder, K. R.; Schudok, C.; Steinmetzer, H. C.; Bats, J. W.; Zimmermann, G.; Dü rner, G.; Rehm, D.; Paulus, E. F. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 469-537.

(g) Schuster, D. I. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 65-73.

(h) Quinkert, G.; Scherer, S.; Reichert, D.; Nestler, H. P.; Wennemers, H.; Ebel, A.; Urbahns, K.; Wagner, K.; Michaelis, K. P.; Wiech, G.; Prescher, G.; Bronstert, B.; Freitag, B. J.; Wicke, I.; Lisch, D.; Belik, P.; Crecelius, T.; Horstmann, D.; Zimmermann, G.; Bats, J. W.; Durner, G.; Rehm, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1683-1772.

¹² (a) Zimmerman, H. E.; Crumrine, D. S.; Doepp, D.; Huyffer, P. S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 434-45.

(b) Zimmerman, H. E.; Epling, G. A. *J. Amer. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7806-11.

(c) Zimmerman, H. E. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1617-1628.

¹³ (a) Fisch, M. H. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 1472-3.

(b) Schultz, A. G.; Reilly, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5068-73.

(c) Zimmerman, H. E.; Sebek, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3677-3690.

¹⁴ Marchueta, I.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3193-3196.

¹⁵ Marchueta, I.; Olivella, S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3197-3200.

¹⁶ Salem, L.; Rowland, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 92-111.

¹⁷ Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.

¹⁸ (a) Su, C.; Lin, C.; Wu, C.; Lien, M. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 3289.

(b) Wright, J. S.; Johnson, E. R.; DiLabio, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1173.

(c) Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 2nd Ed.; Oxford University Press, Oxford, 1989.

(d) Tee, O. S.; Iyengar, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 455.

(e) Horn, C.; Roy, K.; Frank, P.; Just, T. "Shock-Tube Study on the High – Temperature Pyrolysis of Phenol"; 27th Symposium (International) on Combustion, University of Colorado at Boulder, **1998**.

(f) Ciprés, R.; Bettens, B. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1253.

(g) Hart, H. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 515.

(h) Rappoport, Z., *The chemistry of Enols*; Wiley-Chichester, U.K., 1990.

(i) Alagona, G.; Desmeules, P.; Ghio, C.; Kollman, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3623.

(j) Hupe, D. J. *New Comprehensive Biochemistry*; Ed. Elsevier: Amsterdam, **1984**.

(k) Capon, B.; Guo, B. Z.; Kowk, F. C.; Siddhanta, A. K.; Zukko, C. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 135.

(l) Jonson, W. P.; Gholamhossein, H.; Whitman, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 11001.

(m) Capponi, M.; Gut, I.; Wirz, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 344.

(n) Shiner, C. S.; Vorndam, P. E.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5699.

(o) Santoro, D.; Louw, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 645.

¹⁹ (a) Gadosy, T. A.; McClelland, R. A. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1996**, *369*, 1.

(b) Pérez, P.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 1557.

²⁰ Zhu, L.; Bozzelli, J. W. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3696.

²¹ (a) Wu, Y.; Lai, D. K. W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7904.

(b) Himo, F.; Eriksson, L. A.; Blomberg, M. R. A.; Siegbahn, P. E. M. *Int. J. Quantum Chem.* **2000**, *76*, 714.

(c) Chandra, A. K.; Uchimaru, T. *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, *3*, 407.

(d) Romero, M. L.; Méndez, F. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5874.

²² (a) Bordwell, F. G.; Cheng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1736.

(b) Hoke, S. H. II; Yang, S. S.; Cooks, R. G.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4888.

(c) Bizarro, M. M.; Costa Cabral B. J.; Borges dos Santos, R. M.; Martinho, J. A. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1249.

²³ Borges dos Santos, R. M.; Martinho, J. A. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1998**, *27*, 707.

²⁴ (a) Head-Gordon, M.; Pople, J.A. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1147.
(b) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *Ab-Initio Molecular Orbital Theory*, Ed. Wiley New York, **1986**, 365.

²⁵ Quade, C. R. *J. Chem. Phys.* **1968**, *48*, 5490.

²⁶ Zierkiewicz, W.; Michalska, D.; Hobza, P. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *386*, 95.

²⁷ Anderson, K. *Theor. Chim. Acta* **1995**, *91*, 31.

²⁸ (a) DeFrees, D. J.; McLean, A. D. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 333.
(b) Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, L. A. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 7221.

²⁹ (a) Ragazos, I. N.; Robb, M. A.; Bernardi, F.; Olivucci, M. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *197*, 217.
(b) Bearpark, M. J.; Robb, M. A.; Schlegel, H. B. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *223*, 269.

³⁰ Koseki, S.; Schmidt, M. W.; Gordon, M. S. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10768-10772.

³¹ Reguero, M.; Olivucci, M.; Bernardi, F.; Robb, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2103-2114.

³² García-Expósito, E.; Bearpark, M. J.; Ortuño, R. M.; Branchadell, V.; Robb, M. A.; Wilsey, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 18811-8814.

³³ Le, H. T.; Flammang, R.; Gerbaux, P.; Bouchoux, G.; Nguyen, M. T. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 11582.

³⁴ Andersson, K.; Roos, B. O. *Int. J. Quantum Chem.* **1993**, *45*, 591.

³⁵ Wayner, D. D. M.; Luszyk, E.; Pagé, D.; Ingold, K. U.; Mulder, P.; Laarhoven, L. J. J.; Aldrich, H. S. *J. Amer. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8737.

³⁶ Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T. Mikami, M.; Tanabe K. *J. Amer. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 104-112.

³⁷ Hess, B. A. Jr.; Smentek, L.; Brash, A. R.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *121*, 5603.

³⁸ (a) Turro, N. J. *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 25-32.

(b) Turro, N. J.; Edelson, S. S.; Williams, J. R.; Darling, T. R.; Hammond, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2283-2292.

³⁹ (a) Noyori, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 61-73.

(b) Black, C.; Lario, P.; Masters, A. P.; Sorenson, T. S.; Sun, R. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1910-1918.

⁴⁰ (a) Schuster, D. I. In *The Chemistry of Enones*; Patia, S., Rappoport, Z., Eds.; John Wiley and Sons Ltd. 1989; pp 664-673.

(b) Samuel, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1981**, 736-740.

⁴¹ (a) Coolidge, M.; Yamashita, K.; Morokuma, K.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1751-1754.

(b) Ichimura, A. S.; Lahti, P. M.; Matlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2868-2875.

(c) Powell, H. K.; Borden, W. T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2654-2655.

(d) Hrovat, D. A.; Rauk, A.; Sorensen, T. S.; Powell, H. K.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4159-4166.

(e) Rauk, A.; Sorensen, T. S.; Sun, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4506-4514.

⁴² (a) Turecek, F.; Drinkwater, D. E.; McLafferty, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5950-5958.

(b) Hirano, T.; Kumagai, T.; Miyashi, T.; Akiyama, K.; Ikegami, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1907-1914.

(c) Masters, A. P.; Parvez, M.; Sorensen, T. S.; Sun, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2804-2811.

(d) Sorensen, T. S.; Sun, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5592-5593.

(e) Sorensen, T. S.; Sun, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1053-1061.

⁴³ (a) Schultz, A. G. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*; Horspool, W. M., Ed.; CRC Press: London, 1995, pp 716- 727.

(b) Schultz, A. G.; Lavieri, F. P.; Macielag, M.; Plummer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3991-4000.

(c) West, F. G.; Fisher, P. V.; Willoughby, C. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5936-5938.

(d) West, F. G.; Willoughby, D. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3796-3797.

(e) West, F. G.; Fisher, P. V.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1595-1597.

(f) Pirrung, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 163-166.

⁴⁴ (a) Matlin, A. R.; Lahti, P. M.; Appella, D.; Straumanis, A.; Lin, S.; Patel, H.; Jin, K.; Schrieber, K. P.; Pauls, J.; Raulerson, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2164.

(b) Osamura, Y.; Borden, W. T.; Morokuma K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5112.

(c) Lim, D.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3494.

⁴⁵ (a) Patel, D. J.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5137-5145.

(b) Schuster, D. I.; Patel, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5145-5152.

(c) Schuster, D. I.; Liu, K.-C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3329-3338.

⁴⁶ Zimmerman, H. E.; Epling, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3245.

