

## Estudio Teórico de Reactividad de Cetonas Presentes en Reacciones de Oxidación de Baeyer-Villiger

L. Meneses, F. Pilaquinga, A. Araya  
 Escuela de Ciencias Químicas  
 Pontificia Universidad Católica del Ecuador  
 Casilla 17-01-2184, Quito, Ecuador  
 lmmeneses@puce.edu.ec , mfpilaquinga@puce.edu.ec , afaraya@puce.edu.ec

### Resumen

La reactividad de una serie de cetonas alifáticas presentes en las reacciones de oxidación de Baeyer-Villiger ha sido estudiada usando el índice de electrofilia global como un descriptor de reactividad. Los resultados teóricos obtenidos han sido validados por comparación con datos cinéticos experimentales. El índice de electrofilia global evaluado en el estado fundamental de una serie de cetonas alifáticas muestra una relación lineal con las constantes de velocidad experimentales encontradas para estas cetonas.

**Palabras Claves:** oxidación, electrofilia, reactividad, cetonas

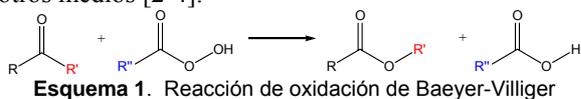
### Abstract

The reactivity of a series of aliphatic ketones involved in Baeyer-Villiger oxidation reactions has been studied by using the global electrophilicity index as a descriptor of reactivity. The theoretical results have been validated by comparison with experimental kinetic data. The global electrophilicity index evaluated at the ground state of a series of aliphatic ketones shows a linear relationship with the experimental kinetic constant obtained for these ketones.

**Keywords:** oxidation, electrophilicity, reactivity, ketones

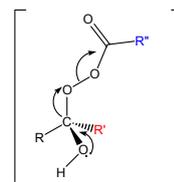
### 1. Introducción

La reacción de Baeyer-Villiger [1], en la cual una cetona se convierte en un éster o una lactona por tratamiento con un peroxiácido, es una reacción muy valiosa debido a la importancia de los productos, a la transformación única, y a la dificultad de lograrlo por otros medios [2-4].



El mecanismo básico de esta reacción fue descrito por Criegee hace más de 50 años [5]. En el primer paso, el peroxiácido se adiciona al grupo carbonilo del compuesto carbonílico. Este paso es una adición nucleofílica análoga a la formación de un gem-diol o un hemiacetal. En un segundo paso, el intermediario de Criegee sufre un reordenamiento. La ruptura del enlace débil O-O del peroxiéster es asistida por la migración de uno de los sustituyentes del grupo carbonilo hacia el oxígeno. El grupo migra con su par de electrones, de la misma manera en la que un grupo alquilo migra en el reordenamiento de carbocationes. En general, es el grupo más sustituido el que migra. La heterólisis concertada del enlace O-O y la

migración, son usualmente el paso determinante de la reacción [6-8].



**Esquema 2.** Intermediario de Criegee

Para compuestos acíclicos, R' suele ser usualmente secundario, terciario o vinílico, aunque también se ha logrado producir reordenamiento de R' primarios [9]. Cuando la reacción involucra un compuesto asimétrico, la estructura del producto depende de cual grupo migra. Algunos estudios se han dirigido a comprobar las bases de la preferencia migratoria en las oxidaciones de Baeyer-Villiger. De estos estudios, se ha establecido un orden general de migración: alquilo terciario > alquilo secundario > arilo > alquilo primario > ciclopropilo > metilo [10]. Factores estéricos y conformacionales son también importantes, sobre todo en compuestos cíclicos [11].

Mediante esta reacción, se han logrado sintetizar enantioselectivamente lactonas quirales a partir de cetonas aquirales mediante el uso de enzimas.

También se conocen otras reacciones asimétricas de oxidación de Baeyer-Villiger [12-14].

En la oxidación de Baeyer-Villiger de aldehídos, los productos son dos ácidos carboxílicos, uno proveniente del aldehído y el otro proveniente del perácido [8].

Algunos estudios teóricos se han realizado en las reacciones de oxidación de Baeyer-Villiger para mostrar la influencia del catalizador [15], el efecto de los halosustituyentes [16], y el papel de los enlaces de hidrógeno en el mecanismo de la reacción [17]. Sin embargo, en aquellos trabajos no se han utilizado índices de reactividad para clasificar los sustratos en orden de reactividad, lo cual es el objetivo principal de este trabajo. Nosotros proponemos aquí un estudio de reactividad para cetonas alifáticas involucradas en oxidaciones de Baeyer-Villiger, por medio del uso de índices de reactividad propuestos en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés).

Mediante la reacción de Baeyer-Villiger, las cetonas alifáticas se transforman en ésteres de gran interés comercial, pues su uso se ha extendido ampliamente en la industria farmacéutica y de perfumería. Mientras que las cetonas cíclicas se transforman en lactonas, que han adquirido importancia biológica, pues en la actualidad se han realizado múltiples estudios para el uso de lipasas y monooxigenasas como biocatalizadores, que permiten la obtención de lactonas, muchas de las cuales se han ensayado como fármacos antitumorales, como esteroides que permiten el crecimiento de plantas, y en muchas otras aplicaciones biológicas [3,18].

En el área de la Química Teórica y Computacional existe escasa información acerca de los aspectos electrónicos que permitan complementar la descripción de la reactividad, selectividad, y patrones de activación y desactivación electrofílica y nucleofílica de sustratos, reactivos y estados de transición en estos procesos, son escasas las investigaciones en este campo, a pesar de que su aplicación permitiría el ahorro de tiempo y de recursos, al predecir la reactividad de los sustratos presentes en estas oxidaciones. Por este motivo es de gran relevancia la realización de este estudio, ya que permitirá el mejoramiento y optimización de los procesos industriales que se llevan a cabo en la actualidad.

En este artículo, presentamos un modelo teórico que describe cuantitativamente las constantes de velocidad en términos de la electrofilia global de una serie de cetonas involucradas en la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger, usando el índice de electrofilia global [19,20]. Ordenamos dentro de una única escala absoluta la electrofilia global de una serie de 7 cetonas alifáticas. La utilidad de una escala teórica está ilustrada por la racionalización de los efectos de los sustituyentes en la activación/desactivación electrofílica de los reactivos.

## 2. Metodología

### 2.1. Aspectos teóricos

El concepto de electrofilia visto como un índice de reactividad fue introducido por Maynard *et.al* [19] para estudiar la reacción del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1) con una variedad de agentes electrofílicos. Fue reformulado por Parr *et.al.* [20] usando una expansión de segundo orden de la energía electrónica con respecto a la transferencia de carga  $\Delta N$ , a una geometría fija. Debido a que los electrófilos son especies que se estabilizan cuando reciben una cantidad adicional de carga electrónica del medio, existe un mínimo de energía a un valor particular de  $\Delta N^*$ . Usando esta simple idea, Parr *et.al.* realizó un cálculo variacional que llevó a la definición del índice de electrofilia global como:

$$\omega = -\Delta E(\Delta N^*) \quad (1)$$

que puede ser reescrito en una forma más familiar como [20]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2)$$

en términos del potencial químico electrónico  $\mu$  y de la dureza química  $\eta$ . El índice  $\omega$  establece una escala absoluta de electrofilia en el sentido de que la jerarquía de la electrofilia se construye de la estructura electrónica de las moléculas, independiente del nucleófilo de la reacción, el cual es reemplazado por un medio inespecífico visto como un mar de electrones [20].

El índice de electrofilia ha sido exitosamente usado para describir la reactividad en diferentes sistemas orgánicos. Por ejemplo, los valores de electrofilia global obtenidos de  $\omega$  han sido usados para ordenar la electrofilia de reactivos que participan en reacciones de Diels-Alder y de cicloadición 1,3-dipolar [21,22]. También se ha encontrado que la diferencia de electrofilia en el par dieno/dienófilo determina la naturaleza del mecanismo de reacción (de carácter polar o no polar), de tal modo, refuerza la confiabilidad del índice  $\omega$  como un descriptor cinético de reactividad [21]. Este índice también es casi insensible a los efectos del solvente en electrófilos neutros, por lo tanto, cálculos en fase gaseosa son suficientes para establecer el poder electrofílico de las moléculas [23]. En trabajos más recientes, hemos ilustrado cómo el índice de electrofilia da cuenta cuantitativamente de la selectividad de sustrato observada en bencilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts [24]. El objetivo de este trabajo es mostrar cómo el índice de electrofilia permite estimar los efectos de activación/desactivación promovidos por los sustituyentes de las cetonas alifáticas involucradas en las reacciones de oxidación de Baeyer-Villiger.

## 2.2. Aspectos computacionales

Todos los cálculos fueron realizados en el Laboratorio de Química Teórica y Computacional de la Escuela de Ciencias Químicas de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito. Todas las estructuras incluidas en este estudio se muestran en la Figura 1. Las estructuras fueron optimizadas al nivel de teoría B3LYP/6-311G\*\* implementado en el paquete de programas GAUSSIAN03 [25]. Las energías de los orbitales de frontera se obtuvieron con el método Hartree-Fock (HF) y el conjunto de bases 6-31G\*, de acuerdo a la sugerencia de Vargas *et al.* [26]. Los valores del potencial químico electrónico y de la dureza química fueron obtenidos de las expresiones aproximadas:

$$\mu \approx (\varepsilon_H + \varepsilon_L) / 2 \quad (3)$$

y

$$\eta \approx \varepsilon_L - \varepsilon_H \quad (4)$$

en términos de las energías de un electrón de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO  $\varepsilon_H$  y  $\varepsilon_L$ , respectivamente [27]. Con estas cantidades, la electrofilia global en el estado fundamental de las moléculas se obtuvo usando la ecuación (2).

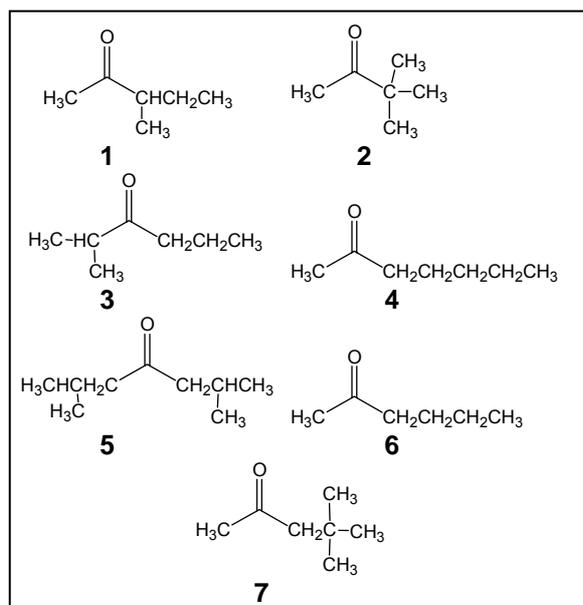


Figura 1. Estructura de las cetonas alifáticas estudiadas en el presente trabajo.

## 3. Resultados y discusión

Los valores de la electrofilia global  $\omega$  para una serie de cetonas alifáticas que participan en reacciones de oxidación de Baeyer-Villiger, se muestran en la Tabla 1. En esta tabla también están incluidos los valores de las constantes cinéticas de primer orden para estas cetonas, tomados de la referencia [28]. Los datos cinéticos reportados se refieren a reacciones llevadas a cabo en cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ), a  $49.7^\circ\text{C}$  y  $0.1\text{MPa}$ .

Tabla 1. Valores de electrofilia global ( $\omega$ ) obtenidos al nivel de teoría HF/6-31G\* en el estado fundamental de las cetonas estudiadas

Compuesto	$\omega$ (eV)	$k_1 \times 10^5$ ( $\text{Ms}^{-1}$ )*
1	0.321	10.93
2	0.324	9.34
3	0.327	9.03
4	0.335	3.89
5	0.336	1.98
6	0.339	3.36
7	0.343	1.56

\*Valores tomados de la referencia 28

La relación existente entre la electrofilia global calculada y los datos cinéticos experimentales para las cetonas alifáticas se aprecia en la Figura 2, donde se puede ver que presentan una buena correlación, con un  $R=0,9645$ .

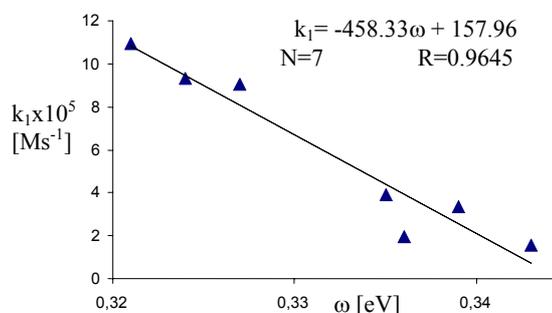


Figura 2. Comparación entre la constante cinética de primer orden  $k_1$  y la electrofilia global  $\omega$  evaluada en la estructura del estado fundamental de una serie de cetonas alifáticas. R es el coeficiente de regresión, y N es el número de puntos de la regresión.

La utilidad de una escala de reactividad han sido claramente ilustrada por Mayr *et al.* [29,30]. Una escala de reactividad debe permitir responder preguntas fundamentales sobre la viabilidad de una reacción, la selectividad intramolecular y otros aspectos importantes de reactividad. Primeramente se observa en la Figura 2, que la relación entre las constantes cinéticas y el índice de electrofilia global muestra una pendiente negativa. Esto se debe a que un buen electrófilo tendrá una constante cinética menor. Los grupos alquilo secundarios y terciarios presentan menor valor de electrofilia en el estado fundamental de las moléculas, debido a que estabilizan al carbono carbonílico por efectos inductivos, a diferencia de los grupos alquilo primarios que no producen esta estabilización, y por lo tanto aumentan la reactividad de la molécula. La presencia de grupos alquilo secundarios o terciarios disminuyen la electrofilia del compuesto carbonílico, pero aumentan su constante cinética, esto se debe al paso determinante en la velocidad de reacción, que tiene que ver con la migración del grupo alquilo más sustituido.

Si comparamos en la Figura 2 la constante cinética de primer orden con el índice de electrofilia global para una serie de cetonas alifáticas evaluadas al nivel HF/6-31G\*, la ecuación de regresión resultante es:

$$k_1 = -458.33\omega + 157.96 \quad (5)$$

Se puede ver en la Figura 2 que existe una verdadera relación lineal entre las dos variables. Permanecen, sin embargo, algunas mejoras que pueden ser llevadas a cabo, por ejemplo mediante la introducción explícita del catalizador, y la evaluación de la electrofilia global de las moléculas en un estado más realista, por ejemplo el estado de transición. De esta manera, se podrían tener datos teóricos más realistas que puedan ser comparados con los datos cinéticos experimentales, aunque, como se dijo antes, se ha demostrado que el índice de electrofilia global es un buen descriptor cinético de reactividad. Además, el estudio se podría extender hacia cetonas cíclicas para contar con información más completa sobre este tipo de reacción.

Se debe también mencionar que al ser la electrofilia global insensible al efecto del solvente en electrófilos neutros, es posible hacer la comparación con datos cinéticos obtenidos en solución, sin que se requiera calcular la electrofilia global en solución.

#### 4. Conclusión

La electrofilia global de cetonas alifáticas que participan en reacciones de oxidación de Baeyer-Villiger ha sido ordenada en una escala absoluta usando el índice de electrofilia global. La escala teórica da cuenta correctamente de los efectos e activación/desactivación electrofílica promovidos por los sustituyentes del grupo carbonilo. La comparación entre la electrofilia global y las constantes cinéticas experimentales de primer orden muestra una relación lineal. De esta manera se ha cumplido a cabalidad el objetivo propuesto, pues se han ordenado los sustratos presentes en las oxidaciones de Baeyer-Villiger de acuerdo a su reactividad.

#### 5. Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la DGA-PUCE mediante el proyecto D29101. Agradecemos al Profesor Patricio Fuentealba de la Universidad de Chile, por su gran aporte y colaboración, y por los fructíferos análisis que permitieron un mejor desarrollo de este proyecto.

#### 6. Referencias

[1] Baeyer, A., Villiger, V., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 32, 1899, pp. 3265.  
 [2] Krow, G.R. *Org. React.* 43, 1993, pp.251.  
 [3] Brink, G.J., Arends, I.W., Sheldon, R.A. *Chem. Rev.* 104, 2004, pp. 4105.

[4] Renz, M., Maunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, pp. 737.  
 [5] Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 560, 1948, pp. 128.  
 [6] Smith, M.B., March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6th Ed., USA, John Wiley & Sons, 2007, pp. 1617-1620.  
 [7] Carey F.A. *Organic Chemistry*, 3rd Ed., USA, McGraw-Hill, 1996, pp. 710-711.  
 [8] Carey, F.A., Sundberg R.J. *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis*, 4th Ed., USA, Springer, 2001, pp. 798-802.  
 [9] Emmons, W.D., Lucas, G.B. *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1955, pp. 2287.  
 [10] House, H.O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., USA, W.A. Benjamin, 1972.  
 [11] Goodman, R.M., Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 120, 1998, pp. 9392.  
 [12] Bolm, C., Frison, J., Zhang, Y., Wulff, W.D. *Synlett.* 2004, pp. 1619.  
 [13] Walton, A.Z., Stewart, J.D. *Biotechnol. Prog.* 18, 2002, pp. 262.  
 [14] Kyte, B.G., Rouviere, P., Cheng, Q., Stewart, J.D. *J. Org. Chem.* 69, 2004, pp. 12.  
 [15] Carlqvist, P., Eklund, R., Brinck, T. *J. Org. Chem.* 66, 2001, pp. 1193.  
 [16] Grein, F., Chen, A.C., Edwards, D., Crudden, C.M. *J. Org. Chem.* 71, 2006, pp. 861.  
 [17] Yamabe, S., Yamazaki, S. *J. Org. Chem.* 72, 2007, pp. 3031.  
 [18] Back, T., Janzen, L., Nakajima, S., Pharis, R. *J. Org. Chem.* 65, 2000, pp. 3047.  
 [19] Maynard, T.A., Huang, M., Rice, W.G., Covell, D.G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 25, 1998, pp. 11578.  
 [20] Parr, R.G., v Szentpály, L., Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 121, 1999, pp. 9500.  
 [21] Domingo, L.R., Aurell, M.J., Pérez, P., Contreras, R. *Tetrahedron*, 58, 2002, pp. 4417.  
 [22] Pérez, P., Domingo, L.R., Aurell, M.J., Contreras, R. *Tetrahedron*, 59, 2003, pp. 3117.  
 [23] Chattaraj, P.K., Sarkar, U., Roy, D.R. *Chem. Rev.* 106/6, 2006, pp. 2065.  
 [24] Meneses, L., Fuentealba, P., Contreras, R. *Tetrahedron* 61, 2005, pp. 831.  
 [25] Frisch, M. J., *et.al* Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004  
 [26] Vargas, R., Garza, J., Cedillo, A. *J. Phys. Chem. A.* 109, 2005, pp. 8880.  
 [27] Parr, R.G., Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford, Oxford Science, 1994.  
 [28] Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* 42, 2001, pp. 8969  
 [29] Mayr, H., Kempf, B., Ofial, A.R. *Acc. Chem. Res.* 36, 2003, pp. 66.  
 [30] Mayr, H., *et.al* *J. Am. Chem. Soc.* 123, 2001, pp. 9500.