

CÁLCULOS DFT DE LA ELIMINACIÓN DE C_2H_4O A PARTIR DE LOS IONES
MOLECULARES DE LA *CIS*-2-FENIL-4-HIDROXI-7-METOXI Y LA
CIS-2-(4-CLOROFENIL)-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS,
EN FASE GASEOSA.

LEIDY YURANI BOLAÑOS RAMÍREZ

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2013

CÁLCULOS DFT DE LA ELIMINACIÓN DE C_2H_4O A PARTIR DE LOS IONES
MOLECULARES DE LA *CIS*-2-FENIL-4-HIDROXI-7-METOXI Y LA
CIS-2-(4-CLOROFENIL)-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS,
EN FASE GASEOSA.

LEIDY YURANI BOLAÑOS RAMÍREZ

Trabajo de grado presentado al comité curricular y de investigaciones del
Departamento de Química como requisito para optar al título de Químico

Director

EDUARDO ALFONSO SOLANO ESPINOZA
MAGISTER EN CIENCIAS QUÍMICAS

UNIVERSIDAD DE NARIÑO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
SAN JUAN DE PASTO
2013

Las ideas y conclusiones aportadas por el presente trabajo de grado, son de responsabilidad exclusiva del autor.

Artículo 1º del acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1966, emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación:

Eduardo Solano Espinoza
Director

Henry Insuasty Insuasty
Jurado

Yolanda Lagos Mallama
Jurado

San Juan de Pasto, Septiembre de 2013.

AGRADECIMIENTOS

Al único y sabio Dios, nuestro Salvador, por ser mi guía, mi fortaleza y por haberme permitido terminar una etapa más de mi vida y haber puesto en mi camino, a lo largo de mi carrera, personas de las cuales he recibido muchas enseñanzas para mi formación como profesional, pero sobretodo valiosos consejos y lecciones de vida que han aportado a mi formación como ser humano.

A mi madre Alicia Ramírez, mujer ejemplar, por su inmenso amor y porque sin su apoyo nada de esto sería posible.

Al profesor Eduardo Solano por haberme dado la oportunidad de formar parte del Laboratorio de Química Teórica (LQT), por la dirección del presente trabajo de grado, por su paciencia y enseñanzas.

A Wilmer Esteban Vallejo por sus sugerencias y valiosos aportes al presente trabajo de investigación.

A mis demás compañeros del LQT por los gratos momentos compartidos.

A Sandra Espinoza por su amistad, colaboración y enseñanzas.

A Francisco Enríquez, Daniela Fajardo, Ennue Fajardo, Natalia Mosquera, Angélica Delgado y Erwin Vallejos por su amistad incondicional.

A los jurados por sus sugerencias, orientaciones y colaboración.

Leidy Yurani Bolaños Ramírez

RESUMEN

Los espectros de masas de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (y otros compuestos estructuralmente relacionados), obtenidos mediante ionización con electrones de diferentes energías (70, 38, 19 y 10 eV) indican que la señal $[M - C_2H_4O]^{+}$ corresponde a una fragmentación característica de este tipo de compuestos, ya que está presente con intensidades significativas a altas energías y sobresale como el ion-fragmento más abundante en los espectros tomados a 10 eV. Bajo estas condiciones, el sustituyente 4-cloro (ubicado en el arilo del C(2)) induce un ligero incremento en la abundancia relativa del ion $[M - C_2H_4O]^{+}$ en relación con lo observado en el espectro de la especie no sustituida, mientras que el grupo 7-metoxi provoca una marcada disminución.

Para explicar estas observaciones desde el enfoque de la química teórica y computacional, se construyeron los perfiles de energía potencial para la pérdida de C_2H_4O a partir de los dos iones moleculares mediante cálculos DFT al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Ciertas etapas incluidas en las rutas de fragmentación se descartaron con base en las alturas de las barreras cinéticas y en determinados procesos competitivos, además, se emplearon los coeficientes de velocidad unimolecular RRKM. Asimismo, se aplicó un tratamiento cinético sobre los principales canales de reacción basado en la aproximación de estado estacionario, el cual permitió estimar un coeficiente de velocidad de descomposición total y de esta manera comparar las fragmentaciones de los iones moleculares de las 1-benzoazepinas sustituidas y su análogo no sustituido.

De acuerdo con los cálculos teóricos obtenidos, el canal de fragmentación cinéticamente más favorable para la pérdida de C_2H_4O a partir de los iones moleculares de las 1-benzoazepinas 2-(4-clorofenil) y 7-metoxi sustituidas es el que inicia con la ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico y conduce a la formación de las especies **a** por eliminación de etenol. En este contexto, la presencia de cloro induce un aumento en la velocidad de ciertas etapas clave con respecto a la especie no sustituida, lo cual provocaría un incremento en la velocidad del proceso global de formación de los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+}$. Mientras que el sustituyente $-OCH_3$ hace que la etapa de disociación inicial sea más lenta, y por ende causa una disminución en la velocidad del proceso de descomposición completo para la pérdida de C_2H_4O . Estos resultados son consistentes con la información experimental, ya que las abundancias relativas de los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+}$ en los espectros de masas de 10 eV aumentan en el mismo sentido en que lo hace su velocidad teórica de formación.

ABSTRACT

The mass spectra of *cis*-4-hydroxy-7-methoxy-2-phenyl- and *cis*-2-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines (and other structurally related compounds) obtained by different electron energy (70, 38, 19 and 10 eV) indicate that the signal $[M - C_2H_4O]^{+*}$ is a characteristic fragmentation of these compounds since it is present with significant intensities at high energies and it stand out as the most abundant fragment ion in the spectra taken at 10 eV. Under this conditions, the substituent 4-chlorine (located on the aryl of C(2)) induces a slight increase in the relative abundance of ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ compared with that observed in the spectrum of non-substituted specie, while the group 7-methoxy causes a marked decrease.

To explain this observations from theoretical and computational chemistry, were constructed potential energy profiles for the loss of C_2H_4O from the two molecular ions by DFT calculations at the UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) level of theory. Certain steps included in the mechanisms of reaction were discarded form the kinetic barrier heights and in certain competitive processes, furthermore, were employed unimolecular rate coefficients RRKM. Also, the steady-state approximation was applied to the main reaction pathways, which allowed to calculate the overall rate coefficient of decomposition and compared the fragmentations of the molecular ions of substituted 1-benzazepines and their non-substituted analogous.

According to theoretical calculations obtained, the kinetically more favorable fragmentation pathway for the loss of C_2H_4O from the molecular ions of 2-(4-chlorinephenyl) and 7-metoxi substituted 1-benzazepines, is that begin with the dissociation of the C–C bond in 2- and 3-positions of azepinic ring and leading to the formation of species **a** for loss of ethenol. In this context, the presence of chlorine induces an increase in the rate of certain important stages compared with the non-substituted specie, which would cause an increase in the rate of the complete process of formation of the fragment ions $[M - C_2H_4O]^{+*}$. While the –OCH₃ substituent makes that the initial step of dissociation was more slow, which can cause a decrease in the rate of the entire process of decomposition for the loss of C_2H_4O . These results are consistent with the experimental data, because the relative abundances of the fragment ions $[M - C_2H_4O]^{+*}$ in the mass spectra at 10 eV are increased in the same sense as does the theoretical rate of formation.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	16
1. OBJETIVOS.....	19
2. MARCO REFERENCIAL.....	20
2.1 MARCO TEÓRICO.....	20
2.1.1 Espectrometría de masas.....	20
2.1.2 Termoquímica de iones en fase gaseosa.....	21
2.1.3 Superficies de energía potencial.....	22
2.1.4 Química computacional.....	23
2.1.5 Velocidades de reacciones unimoleculares.....	25
2.2 ESTADO DEL ARTE.....	26
2.2.1 Estudios relacionados con las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas.....	26
2.2.2 Espectrometría de masas de <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas y compuestos relacionados.....	28
2.2.3 Química computacional aplicada a la espectrometría de masas.....	31
3. METODOLOGÍA.....	37
3.1 OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS DE MASAS.....	37
3.2 CÁLCULO DE LAS CONCENTRACIONES RELATIVAS DE LOS IONES FRAGMENTO $[M-C_2H_4O]^{+*}$	37
3.3 DETALLES COMPUTACIONALES.....	37
3.4 CÁLCULO DE PROPIEDADES TERMODINÁMICAS.....	39
3.5 CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE ENERGÍA POTENCIAL.....	43
3.6 CÁLCULOS DE COEFICIENTES DE VELOCIDAD Y TRATAMIENTOS CINÉTICOS.....	43
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	45
4.1 ANÁLISIS DE LOS ESPECTROS DE MASAS EI DE LOS COMPUESTOS OBJETO DE ESTUDIO.....	45
4.1.1 <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina.....	49
4.1.2 <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina.....	50
4.2 TERMOQUÍMICA DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS OBJETO DE ESTUDIO Y SUS IONES EN FASE GASEOSA.....	51
4.3 TRATAMIENTO CINÉTICO DE LOS PRINCIPALES CANALES DE DESCOMPOSICIÓN DEL ION MOLECULAR DE LA <i>CIS</i> -2-FENIL-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.....	54
4.3.1 Generalidades.....	54
4.3.2 Aproximación de estado estacionario sobre los iones intermedios en la fragmentación del ion molecular.....	56
4.4 PÉRDIDA DE C_2H_4O A PARTIR DE LOS IONES MOLECULARES DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS.....	58
4.4.1 Perfil de energía potencial y curvas de velocidad, $k(E)$, del ion molecular de 2(4-ClC ₆ H ₄)-THB.....	59
4.4.2 Perfil de energía potencial y curvas de velocidad, $k(E)$, del ion molecular de 2-C ₆ H ₅ -7-OMe-THB.....	69

4.4.3 Cinética de la eliminación de etanol a partir de los iones moleculares de las 1-benzoazepinas sustituidas objeto de estudio.....	76
4.4.4 Análisis general de la influencia de los sustituyentes sobre las rutas de fragmentación para la pérdida de C ₂ H ₄ O.....	79
4.5 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS TEÓRICOS CON LA INFORMACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS ESPECTROS DE MASAS DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS OBJETO DE ESTUDIO.....	81
CONCLUSIONES.....	84
RECOMENDACIONES.....	86
REFERENCIAS.....	87
ANEXOS.....	91

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Componentes de un espectrómetro de masas.....	20
Figura 2. Superficie de energía potencial.....	22
Figura 3. Estereoquímica y conformación de silla del anillo azepínico de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas	27
Figura 4. Tetrahidro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria.....	28
Figura 5. Iones fragmento $[M-C_2H_4O]^+$, producto de la disociación del ion molecular de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5a), de acuerdo con cálculos al nivel UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).....	32
Figura 6. Tetrahidro-1-benzoazepinas objeto del presente estudio.....	45
Figura 7. Espectro de masas EI de <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.....	45
Figura 8. Espectro de masas EI de <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 10 eV.....	46
Figura 9. Espectro de masas EI de <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.....	46
Figura 10. Espectro de masas EI de <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 10 eV.....	47
Figura 11. Estructura general de los compuestos del tipo 2-fenil-Indolina (D – F) e isómeros del tipo <i>E-N</i> -(6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-1-fenil-metanodeaminio (G – I).....	52
Figura 12. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para la descomposición total de M vs la energía interna del ion 1. Tres canales competitivos de reacción han sido considerados: Formación de los iones fragmento isómeros a , a' y b , por pérdida de etenol.....	58
Figura 13. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y fragmentación correspondientes a la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).....	60
Figura 14. Estructuras de equilibrio de los confórmers del ion molecular de <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d).....	61
Figura 15. Estructuras de equilibrio de los intermedios de reacción e iones fragmento $[M - C_2H_4O]^+$ involucrados en los principales canales de fragmentación, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d).....	62
Figura 16. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas de reacción individuales de los principales canales para la pérdida de C_2H_4O vs la energía interna del ion 1. _{cl}	66
Figura 17. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y fragmentación correspondientes a la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)// UB3LYP/6-31G(d).....	69

Figura 18. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas de reacción individuales de los principales canales para la pérdida de C_2H_4O vs la energía interna del ion 1_{-MeO}	70
Figura 19. Estructuras de equilibrio de los conformeros del ion molecular de <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d).....	71
Figura 20. Estructuras de equilibrio de los intermedios de reacción e iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$ involucrados en los principales canales de fragmentación, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d).....	72
Figura 21. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para la descomposición total de M_{-Cl} vs la energía interna del ion 1_{-Cl} . Tres canales competitivos de reacción han sido identificados: Formación de los iones fragmento isómeros a_{-Cl} , a'_{-Cl} y b_{-Cl} , por pérdida de etenol.....	76
Figura 22. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para la descomposición total de M_{-MeO} vs la energía interna del ion 1_{-MeO} . Tres canales competitivos de reacción han sido identificados: Formación de los iones fragmento isómeros a_{-MeO} , a'_{-MeO} y b_{-MeO} , por pérdida de etenol.....	77
Figura 23. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas $2 \rightarrow 3$ y $2_{-Cl} \rightarrow 3_{-Cl}$ en función de la energía interna.....	80
Figura 24. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas $1 \rightarrow 2$ y $1_{-MeO} \rightarrow 2_{-MeO}$ en función de la energía interna.....	81
Figura 25. Coeficientes microcanónicos de velocidad de descomposición total obtenidos a partir de M , M_{-Cl} y M_{-MeO} como función de la energía interna.....	83

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Ruta sintética para la preparación de <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (5a-k).....	27
Esquema 2. Posible patrón de fragmentación para la formación de algunos iones-fragmento característicos en los espectros de masas de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (5a-k), propuesto por Gómez y colaboradores ¹	30
Esquema 3. Posibles rutas de fragmentación para la pérdida de C ₂ H ₄ O a partir del ion molecular de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina obtenidas mediante cálculos UB3LY/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).....	33
Esquema 4. (a) Etapas individuales de las rutas de fragmentación más probables para la pérdida de C ₂ H ₄ O a partir de los iones moleculares de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y sus dos análogos sustituidos. (b) Esquema cinético simplificado mediante la aproximación de estado estacionario....	55
Esquema 5. Rutas de fragmentación que conducen a las estructuras moleculares más y menos probables para los iones fragmento [M – C ₂ H ₄ O] ⁺ , mediante la pérdida de etenol a partir de los iones moleculares de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y sus dos análogos sustituidos objeto de estudio, basado en cálculos DFT/RRKM.....	79

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Porcentaje AR para los iones $[M]^{+}$, $[M - C_2H_4O]^{+} = \phi_1$, $[\phi_1 - R_1C_6H_4]^{+} = \phi_2$ y $[M - (R_1C_6H_4)C_3H_4O]^{+} = \phi_3$ a 10 eV.....	48
Tabla 2. Concentraciones relativas de los iones-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+}$ dentro de la cámara de ionización a diferentes energías de los electrones ionizantes para los compuestos A – C.....	49
Tabla 3. Algunas cantidades termodinámicas estándar de las moléculas A – I, calculadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).....	52
Tabla 4. Ángulos diedros (en grados) que especifican las principales diferencias estructurales entre los conformeros del ion molecular de la <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, de acuerdo con las geometrías de equilibrio optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) (Figura 14).....	63
Tabla 5. Ángulos diedros (en grados) que especifican las principales diferencias estructurales entre los conformeros del ion molecular de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, de acuerdo con las geometrías de equilibrio optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) (Figura 19).....	73

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Espectros de masas EI de <i>cis</i> -2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina a 70, 38, 19 y 10 eV	91
Anexo B. Espectros de masas EI de <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina a 70, 38, 19 y 10 eV	92
Anexo C. Tratamiento cinético de los principales canales de descomposición del ion molecular de <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina: Aproximación de estado estacionario.....	93

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	Amstrong. Unidad de longitud equivalente a 10^{-10} m
%AR	Porcentaje de abundancia relativa en espectros de masas normalizados
B3LYP	<i>Becke 3 Term, Lee Yang, Parr</i> (Un método híbrido DFT)
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoría de los funcionales de la densidad)
EI	<i>Electron impact</i> (Método de ionización por impacto de electrones)
IE	<i>Ionization Energy</i> (Energía de ionización)
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> (Coordenada intrínseca de reacción)
m/z	Relación masa – carga
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PES	<i>Potential Energy Surface</i> (Superficie de energía potencial)
QET	<i>Quasi-Equilibrium Theory</i> (Teoría de Cuasiequilibrio)
RRKM	<i>Teoría Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus</i>
SP	Single Point
THP-1	Human acute monocytic leukemia cell line
TST	<i>Transition-State Theory</i> (Teoría del estado de transición)
U	Unidades de masa
VERO	Línea celular epitelial de riñón de mono verde africano <i>Chlorocebus</i>
ZPVE	<i>Zero-Point Vibrational Energy</i> (Energía vibracional del punto cero)

INTRODUCCIÓN

Los compuestos *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas son sistemas heterocíclicos (de siete miembros), nitrogenados benzocondensados, que pertenecen a la serie de *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas, sintetizadas por primera vez en el año 2006 por Gómez y colaboradores¹. Estas sustancias, al igual que la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (molécula no sustituida), representan un conjunto de compuestos nuevos, que han sido objeto de recientes estudios, relacionados no sólo con su síntesis y caracterización estructural², sino también con la evaluación de su actividad antiparasitaria frente a las especies *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*³.

Las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas, al igual que otros compuestos derivados estructuralmente de la 1-benzazepina parcialmente reducida, ocupan un lugar importante dentro del amplio grupo de compuestos heterocíclicos de siete eslabones, debido fundamentalmente a sus interesantes propiedades fármaco-biológicas. Muchos derivados de la tetrahidro-1-benzazepina han llamado la atención de químicos, médicos y farmacólogos por su potente acción sobre los sistemas cardiovascular y nervioso central, también por su importante actividad anti-inflamatoria, hipoglicémica, diurética, bactericida y antifúngica. En este contexto, resulta de interés tanto para la medicina, como para las ciencias farmacéuticas y agrícolas, el entendimiento del comportamiento químico de las diversas especies derivadas de dicho sistema.

Entre los aspectos comunes representativos exhibidos por los espectros de masas EI de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas objeto de estudio (así como los de otros cuatro compuestos análogos), se encuentra la aparición del ion-fragmento $[M - 44]^{+*}$ - correspondiente a la eliminación de C_2H_4O -, con abundancias relativas significativas (incluso cuando los espectros se toman utilizando energías ionizantes tan bajas como 10 eV). Siendo así, este ion-fragmento podría utilizarse como un pico-diagnóstico en la caracterización

¹ GÓMEZ, S. Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxi-tetrahidro-1-benzazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander. 2007, p. 90.

² GÓMEZ, S. *et al.* Sequential Amino-Claisen Rearrangement/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition/Reductive Cleavage Approach to the Stereoselective Synthesis of *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepines. *Synlett*. 2006, vol. 1, p. 1-2.

³ GÓMEZ, S. *et al.* Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, vol. 18, p. 4721.

estructural de un conjunto de compuestos relacionados, para lo cual se hace necesario entender el proceso químico que lo origina. A su vez, el estudio de la influencia de la naturaleza y posición de los sustituyentes en un sustrato sobre el curso de los acontecimientos químicos resulta interesante en la investigación de los mecanismos de fragmentación. Éste fue el tema central del presente trabajo de grado, en el cual se establecieron los cambios inducidos por los sustituyentes 4-cloro (situado en el arilo del C(2)) y 7-metoxi sobre la velocidad de formación de los iones $[M - C_2H_4O]^{+*}$ a partir de los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas, desde una perspectiva de la química teórica y computacional. Los compuestos que se escogieron para este trabajo inducen los cambios más pronunciados en las abundancias relativas de los iones $[M - C_2H_4O]^{+*}$, con respecto a lo observado en el espectro de la molécula no sustituida, la cual se estudió en nuestro laboratorio en un trabajo estrechamente relacionado⁴.

Utilizando como base para los cálculos computacionales la teoría de los funcionales de densidad (DFT), se obtuvieron las estructuras de equilibrio tanto de los iones moleculares, como de los intermedios de reacción, productos de fragmentación y estados de transición involucrados en las diferentes rutas de fragmentación. De esta manera, se construyeron los perfiles de energía potencial considerando los tres canales principales de descomposición para la pérdida de C_2H_4O y algunas etapas iniciales de otras rutas menos probables, las cuales pudieron descartarse con base en las alturas de las barreras cinéticas de dichas etapas. Sin embargo, en ciertos procesos competitivos, además fue necesario incluir cálculos de coeficientes de velocidad unimolecular, $k(E)$, obtenidos a partir de la teoría RRKM, lo cual permitió definir con mayor certeza las rutas de fragmentación más factibles y rápidas. Las principales diferencias encontradas entre los perfiles de energía y curvas de velocidad $k(E)$ de las especies sustituidas objeto del presente estudio y su análogo no sustituido se discutieron con base en la estabilidad termodinámica de algunas especies importantes comprometidas en los canales de reacción, utilizando para esto, las entalpías estándar de formación obtenidas de cálculos DFT.

Adicionalmente, se aplicó un tratamiento cinético sobre las principales rutas de fragmentación basado en la aproximación de estado estacionario, el cual permitió estimar un coeficiente de velocidad de descomposición total para la pérdida de C_2H_4O y de esta manera comparar las fragmentaciones de los iones moleculares de las 1-benzazepinas sustituidas y su análogo no sustituido. Los resultados teóricos obtenidos indican que la presencia del sustituyente $-Cl$ induce un leve aumento en la velocidad de ciertas etapas decisivas con respecto a la especie no sustituida, lo cual provocaría un incremento en la velocidad del proceso global de

⁴ CASTILLO, M. Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT, para la eliminación de C_2H_4O a partir del ion molecular de 2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina, en fase gaseosa. Trabajo de grado. San Juan de Pasto. Universidad de Nariño, 2013, p. 16-19.

formación de los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$. Por su parte, el grupo $-OCH_3$ hace que la etapa de disociación inicial sea más lenta en comparación con la 1-benzoazepina no sustituida, y por ende causa una disminución en la velocidad del proceso de descomposición completo para la pérdida de C_2H_4O . Estos resultados se confrontaron con la información experimental consistente en las abundancias relativas de los iones $[M - C_2H_4O]^{+*}$ en los espectros de masas EI, encontrándose una buena correspondencia, especialmente cuando la ionización tuvo lugar con electrones de 10 eV. Bajo estas condiciones, el ion-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$ de mayor abundancia corresponde al proceso teóricamente más rápido, el cual se lleva a cabo a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina. Por el contrario, el mismo ion obtenido desde la especie 7-metoxi sustituida presenta una abundancia relativa menor con respecto al compuesto análogo no sustituido debido a que su velocidad de formación es menor.

Con base en los resultados producto de esta investigación, queda claro que la utilización de computadoras y métodos de la química teórica contribuyen al entendimiento de la química en fase gaseosa de los iones de moléculas biológicamente activas, como las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas, y además permiten reforzar la interpretación de los resultados obtenidos mediante la aplicación de una técnica instrumental como la espectrometría de masas.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Explicar mediante cálculos DFT los resultados experimentales que indican que los sustituyentes 4-cloro y 7-metoxi inducen cambios en la preferencia de los iones moleculares de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas en fase gaseosa hacia la eliminación de C₂H₄O.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Construir perfiles de energía potencial, basados en cálculos DFT al nivel UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), para las fragmentaciones que conducen a la pérdida de C₂H₄O a partir de los iones moleculares de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas.
- ✓ Identificar las rutas de fragmentación de menor energía para la formación de los iones-fragmento [M – C₂H₄O]⁺⁺ a partir de los iones moleculares de las *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas objeto de estudio.
- ✓ Analizar la influencia de los sustituyentes 4-cloro y 7-metoxi sobre la altura de las barreras cinéticas y estabilidades de ciertas especies comprometidas en la fragmentación, y establecer su relación con la variación de la abundancia de los iones [M – C₂H₄O]⁺⁺ en los espectros de masas.

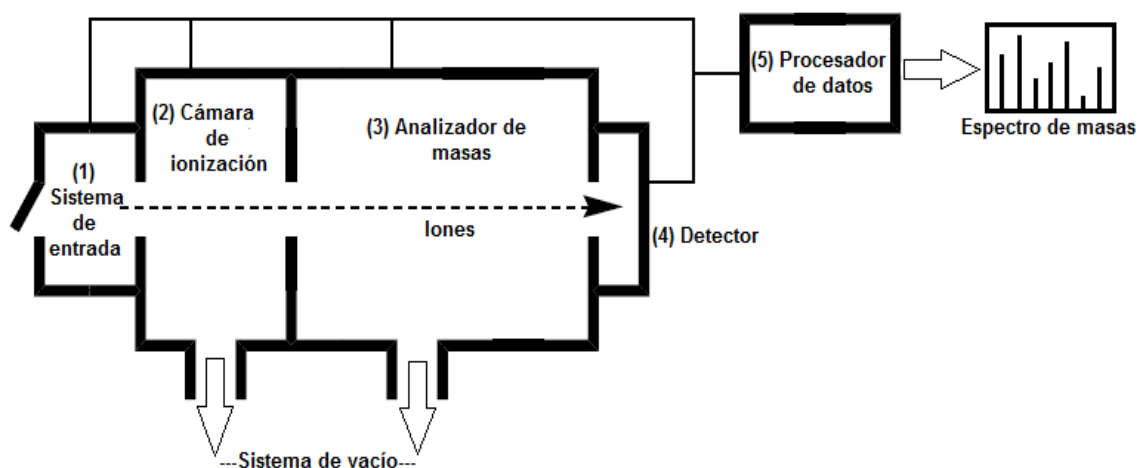
2. MARCO REFERENCIAL

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

2.1.1.1 Fundamentos y aplicaciones⁵. La espectrometría de masas es una técnica analítica que desempeña un papel importante en casi todos los campos de la ciencia. Esta distinción es el resultado de un alto nivel de especificidad molecular, sensibilidad de detección, velocidad y disponibilidad de técnicas de ionización para toda clase de compuestos. Algunas aplicaciones de la espectrometría de masas incluyen el análisis de la cinética de reacción, análisis estructural y cuantitativo de compuestos orgánicos e inorgánicos, estudio de reacciones ion-molécula, determinación de parámetros termodinámicos ($\Delta_f G^\circ$, K_a , etc.), y muchas otras. En la Figura 1 se muestran los componentes principales de un espectrómetro de masas.

Figura 1. Componentes de un espectrómetro de masas.



Fuente: Adaptado de HENDERSON, Op. Cit., p. 2.

2.1.1.2 Ionización por impacto de electrones (EI)⁶. En esta técnica el proceso de ionización ocurre al bombardear las moléculas de la muestra vaporizada con un

⁵ HOFFMANN, E. and STROOBANT, V. Mass Spectrometry: Principles and Applications. 3rd edition. Chichester. John Wiley & Sons, 2007, p. 1-2.

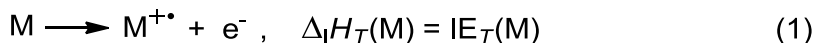
⁶ HENDERSON, W. and MCINDOE, J. Mass Spectrometry of Inorganic, Coordination and Organometallic Compounds. Chichester. John Wiley & Sons, 2005, p. 47-48.

haz de electrones de alta energía a bajas presiones. Los electrones acelerados a través de un campo eléctrico adquieren cierta energía cinética considerable para interactuar con moléculas (M) de la muestra en fase gaseosa y originar especies cargadas. Como producto de la ionización se forman los iones moleculares, M^{+} , los cuales normalmente quedan con un exceso de energía interna suficiente para la formación de iones fragmento de menor masa molecular.

2.1.2 TERMOQUÍMICA DE IONES EN FASE GASEOSA.

2.1.2.1 Definiciones de cantidades termoquímicas. En esta sección se definen ciertas cantidades que son de interés para el presente trabajo de investigación.

✓ Energía o potencial de ionización⁷, IE: es la energía requerida para remover un electrón de una especie química en fase gaseosa en estado fundamental, bien sea un átomo, una molécula, un radical o un ion, según se requiera. La ecuación (1) aporta la definición del potencial de ionización para la molécula M.



La *energía de ionización adiabática* está definida como la mínima cantidad de energía que absorbe una molécula en fase gaseosa en su estado electrónico y vibracional fundamental al perder un electrón para formar un ion (M^{+}) el cual también se encuentra en su estado fundamental⁸.

✓ Entalpía o *calor* estándar de formación⁹, $\Delta_f H_m^{\circ}$: es la variación de entalpía para la reacción en la que se forma un mol de una sustancia determinada a partir de los elementos correspondientes, encontrándose cada elemento en su fase de referencia. La $\Delta_f H_m^{\circ}$ se emplea frecuentemente como la medida termodinámica de estabilidad molecular y es de gran utilidad para realizar cálculos termoquímicos. Además, cabe mencionar que la variación de entalpía estándar $\Delta_r H^{\circ}$ de una reacción química puede calcularse a partir de las $\Delta_f H_m^{\circ}$ de las sustancias que intervienen en la reacción. Es decir,

$$\Delta_r H^{\circ} = \sum_i v_i \Delta_f H_i^{\circ} \quad (2)$$

donde v_i es el coeficiente estequiométrico de la sustancia i en la reacción.

⁷ ERVIN, K. Experimental Techniques in Gas-Phase Ion Thermochemistry. *Chem. Rev.* 2001, vol. 101, p. 394-395.

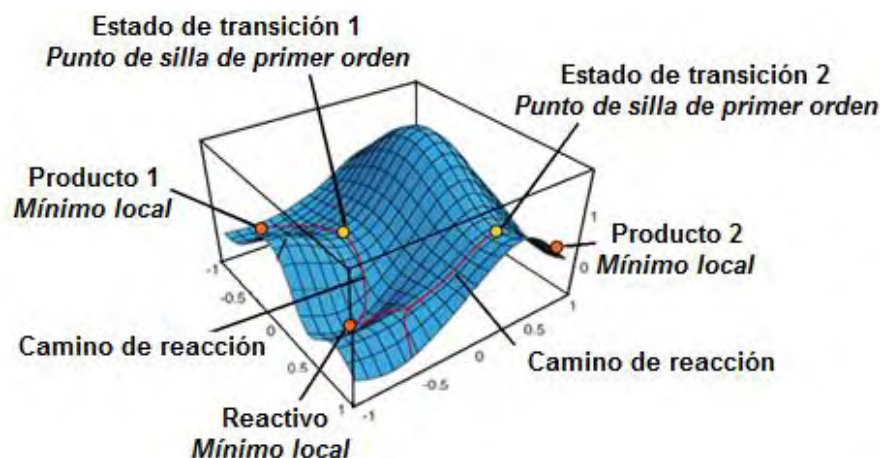
⁸ GROSS, J. Mass Spectrometry: A Textbook. Berlin. Springer, 2004, p. 19.

⁹ LEVINE, I. Fisicoquímica. 5^{ta} edición. Madrid. Prentice Hall, 2001, p. 169-172.

2.1.3 SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL.

Las superficies de energía potencial (PES, *Potential Energy Surface*) especifican la forma en que la energía electrónica (que incluye repulsión nuclear) de un sistema molecular varía con pequeños cambios en su geometría molecular^{10,11}. La Figura 2 es una representación esquemática de una PES, en la cual el perfil de reacción corresponde a un camino que conecta dos *mínimos* distintos mediante un *punto de silla de primer orden*. Los mínimos locales (que representan a los productos, reactivos o intermedios de reacción) corresponden a los puntos más bajos en una región limitada de la PES. De otro lado, la estructura de transición entre los reactivos y productos de una reacción corresponde a un punto de silla de primer orden en esta superficie. Los mínimos y puntos de silla de primer orden se conocen como *puntos estacionarios*.

Figura 2. Superficie de energía potencial.



Fuente: Adaptado de SIMONS, J. An introduction to theoretical chemistry. Cambridge. Cambridge University Press, 2003, p. 111.

2.1.3.1 Optimización de la geometría, cálculo de energía y frecuencias vibracionales^{12,13}. En química computacional, el proceso de hallar un punto estacionario sobre una PES se llama *optimización*. La optimización de una estructura molecular involucra la modificación de las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros. En consecuencia, al modificar el ordenamiento

¹⁰ RAMACHANDRAN, K. *et al.* Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications. Coimbatore. Springer, 2008, p. 243-244.

¹¹ YOUNG, D. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. New York. John Wiley & Sons, 2001, p. 173-174.

¹² RAMACHANDRAN, Op. Cit., p. 245-246, 249.

¹³ FIELD, M. A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems. 2nd edition. New York. Cambridge University Press, 2007, p. 148-151.

geométrico de los átomos de una molécula, su energía electrónica cambia y por ello es necesario volverla a calcular tras cada movimiento de los núcleos. Cada cálculo de energía sobre una geometría molecular específica se denomina en inglés *single point energy calculation*.

La caracterización de los puntos estacionarios sobre una PES se realiza mediante un *cálculo de frecuencias* (vibracionales) sobre la estructura optimizada. Los mínimos locales presentan todas sus frecuencias reales, mientras los estados de transición presentan *una única* frecuencia imaginaria y todas las demás reales. Además, el cálculo de frecuencias sobre una estructura optimizada es la base de los análisis termoquímicos¹⁴, los cuales proporcionan la energía vibracional en el punto cero (ZPVE) para el sistema, que corresponde a una corrección para la energía electrónica de la molécula que describe los efectos de las vibraciones moleculares que persisten incluso a 0 K.

2.1.4 QUÍMICA COMPUTACIONAL.

La química computacional se fundamenta en la química teórica, en la que los métodos matemáticos se combinan con las leyes fundamentales de la física para estudiar procesos de interés químico¹⁵. Existen dos tipos de métodos de cálculo en química computacional: métodos basados en la mecánica molecular y los derivados de la mecánica cuántica (*métodos electrónicos*). Entre los métodos electrónicos se encuentran aquéllos en los que se procura resolver la ecuación de Schrödinger (*ab initio* y *semiempíricos*) y los de la *teoría de funcionales de densidad*, DFT¹⁶. Estos últimos son los más utilizados, puesto que se considera que para moléculas orgánicas, la DFT proporciona frecuencias vibracionales más aproximadas a los datos experimentales que con métodos *ab initio*, entre otros similares¹⁷.

2.1.4.1 Teoría de los funcionales de densidad (DFT)^{18,19,20}. La teoría de los funcionales de densidad (DFT), es una teoría de la mecánica cuántica, basada en

¹⁴ NESBET, R. Variational Principles and Methods in Theoretical Physics and Chemistry. Cambridge. Cambridge University Press, 2003, p. 30-32.

¹⁵ SMITH, S. and SUTCLIFFE, B. The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. *Rev. Comput. Chem.* 1997, vol. 70, p. 271.

¹⁶ HOLDER, A. and KILWAY, K. Rational design of dental materials using computational chemistry. *Dent. Mater.* 2005, vol. 21, p. 48-50.

¹⁷ RAMACHANDRAN, Op. Cit., p. 117.

¹⁸ CHERMETTE, H. Density functional theory: A powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. *Coord. Chem. Rev.* 1998, vol. 178, p. 701-704.

¹⁹ HOHENBERG, P. and KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* 1964, vol. 136, p. 864-871.

el teorema de Hohenberg y Kohn (1964), que establece que la energía exacta del estado fundamental de un sistema atómico o molecular es un funcional de la densidad electrónica, $\rho(r)$ y las posiciones fijas de los núcleos, por lo que, en principio, sólo se necesitan conocer las coordenadas nucleares y la densidad electrónica determina inequívocamente la energía y todas las propiedades del estado fundamental de estos sistemas.

Entre los métodos DFT sobresalen los métodos híbridos²¹, los cuales son una combinación de una aproximación HF y una aproximación DFT al intercambio de energía, todo combinado con un funcional que incluye correlación electrónica. Un ejemplo es el funcional híbrido B3LYP, empleado en la presente investigación, en asociación con el conjunto de base 6-31G y con un grupo de funciones adicionales de polarización (d). Cabe señalar que el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) ha sido ampliamente utilizado en el modelado de benzoazepinas y compuestos estructuralmente relacionados ya que proporcionan resultados que están de acuerdo con datos experimentales y no requieren tanto tiempo de cálculo como los métodos ab initio de alto nivel²².

2.1.4.2 Termoquímica computacional. Hace referencia a cualquier método empleado para realizar predicciones termoquímicas en el que se hace uso de una computadora²³. Para calcular entalpías estándar de formación, frecuentemente se recurre a los métodos de *reacciones isodésmicas* o de *separación de enlaces*^{24,25}. Las reacciones isodésmicas constituyen una clase importante de procesos en los que tanto el número como el tipo de enlaces químicos se conservan. Una clase especial de reacciones isodésmicas, son las llamadas reacciones de separación de enlaces que consisten en descomponer una determinada molécula en otras más simples que contengan los mismos enlaces. Así, se parte de una molécula que se convierte en productos, cuyos calores de formación son conocidos teórica o experimentalmente y a partir de los cuales se determina el calor de formación de la molécula en cuestión.

²⁰ KOCH, W. and HOLTHAUSEN, M. A chemist's guide to density functional theory. Germany. Wiley-VCH, 2000, p. 97-101.

²¹ BORT, J. Química teórica y computacional. Jaume. Universitat Jaume I, 2001, p. 119-121.

²² HOUK, K. Quantum Mechanical Methods and the Interpretation and Prediction of Pericyclic. Reaction Mechanisms. *J. Phys. Chem. A*. 1997, vol. 101, p. 8378.

²³ IRIKURA, K. and FRURIP, D. Computational Thermochemistry. Prediction and Estimation of Molecular Thermodynamics. Washington. American Chemical Society, 1996, p. 2.

²⁴ HEHRE, W. A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations. USA. Wavefunction, Inc, 2003, p. 221-222.

²⁵ LEVINE, I. N. Química Cuántica. Madrid. Prentice Hall, 2001, p. 671-672.

2.1.5 VELOCIDADES DE REACCIONES UNIMOLECULARES.

2.1.5.1 Teoría del Cuasi-Equilibrio (QET) o de Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus (RRKM)^{26,27}. En espectrometría de masas, las bajas presiones en el equipo evitan las colisiones entre los iones, impidiendo que se establezca un equilibrio térmico. Así, el estar aislados en fase gaseosa hace que los iones solo puedan distribuir su energía internamente y que solo puedan sufrir *reacciones unimoleculares* tales como isomerización y disociación²⁸. La versión de la teoría del estado de transición (TST)^{29,30} adecuada para aplicar a las reacciones unimoleculares en espectrometría de masas se conoce como teoría QET o RRKM. De acuerdo con esta teoría, la energía interna en exceso adquirida en la ionización, se distribuye estadísticamente entre los distintos grados de libertad internos. Este proceso implica que una molécula, después de su ionización, no se disocia de inmediato sino que sobrevive durante el tiempo necesario para que el exceso de energía interna se convierta en exceso de energía vibracional y rotacional de los estados electrónicos fundamentales del ion. Cuando un modo vibracional en particular contiene mayor energía que la energía crítica ($\Delta\epsilon_0^\ddagger$), el ion se puede disociar a través de ese modo vibracional. En consecuencia, la descomposición del ion depende únicamente de su estructura molecular y de su contenido de energía interna³¹. El coeficiente de velocidad dependiente de energía, $k(E)$, puede calcularse mediante la expresión RRKM:

$$k(E) = \frac{\sigma N^\ddagger(E-E_0)}{h\rho(E)} \quad (3)$$

donde σ es el factor de degeneración de la reacción, $N^\ddagger(E-E_0)$ es la suma de los estados vibracionales desde $E=0$ hasta $E-E_0$ en el estado de transición, $(E-E_0)$ es la energía de exceso en el estado de transición, h es la constante de Planck y $\rho(E)$ es la densidad de los estados vibracionales del ion que se disocia y cuyo contenido energético es E .

²⁶ BAER, T. and MAYER, P. Statistical Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus quasi-equilibrium theory calculation in mass spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1997, vol. 8, p. 103.

²⁷ BAER, T. and HASE, W. *Unimolecular Reaction Dynamics: Theory and Experiments*. New York. Oxford University Press, 1996, p. 3-8.

²⁸ MORTIMER, R. *Physical Chemistry*. Canada. Elsevier, 2008, p. 1108.

²⁹ PROSS, A. *Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity*. New York. John Wiley & Sons, 1995, p. 159-172.

³⁰ TRUHLAR, D. *et al.* Current Status of Transition-State Theory. *J. Phys. Chem.* 1996, vol. 100, p. 12771.

³¹ MCLAFFERTY, F. and TURECEK, F. *Interpretation of Mass Spectrometry*. 4th edition. California. University Science Books, 1993, p. 115-116.

2.1.5.2 Métodos para la simplificación de esquemas cinéticos^{32,33}. Los *esquemas cinéticos* relacionan las etapas de un mecanismo de reacción con sus respectivos coeficientes de velocidad y dan lugar a conjuntos de ecuaciones diferenciales acopladas que pueden o no pueden tener soluciones analíticas exactas. Afortunadamente, la introducción de métodos de aproximación a menudo conduce a la simplificación matemática de las ecuaciones de velocidad, lo cual permite calcular la velocidad de un proceso global. Existen varios métodos de aproximación, entre ellos la aproximación del estado estacionario, la cual supone que la variación de la concentración con el tiempo de una especie intermedia (X) en la reacción es muy baja (es decir, $d[X]/dt = 0$). Esta aproximación es aplicable a intermedios muy reactivos, en el sentido en que se forman lentamente y desaparecen muy rápidamente, de manera que no suelen acumularse y en consecuencia, su concentración se mantiene aproximadamente constante a lo largo del tiempo.

2.2 ESTADO DEL ARTE

2.2.1 ESTUDIOS RELACIONADOS CON LAS *CIS*-2-ARIL-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS.

La *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas pertenecen a la serie de compuestos sintetizados por Gómez y colaboradores^{34,35} en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (UIS), las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (compuestos 5a-k del Esquema 1). Estas especies se derivan estructuralmente de la tetrahidro-1-benzoazepina y pueden sintetizarse mediante la obtención previa de los precursores *orto*-alil-*N*-bencilanilinas (compuestos 3a-k del Esquema 1). Cabe mencionar que Gómez y colaboradores reportan en un estudio posterior³⁶ la preparación de nuevas *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas siguiendo la misma ruta sintética representada en el Esquema 1.

³² HELFFERICH, F. Kinetics of multistep reactions. In Comprehensive chemical kinetics. Amsterdam. N. J. B. Green, Elsevier B. V., 2004, p. 77-93.

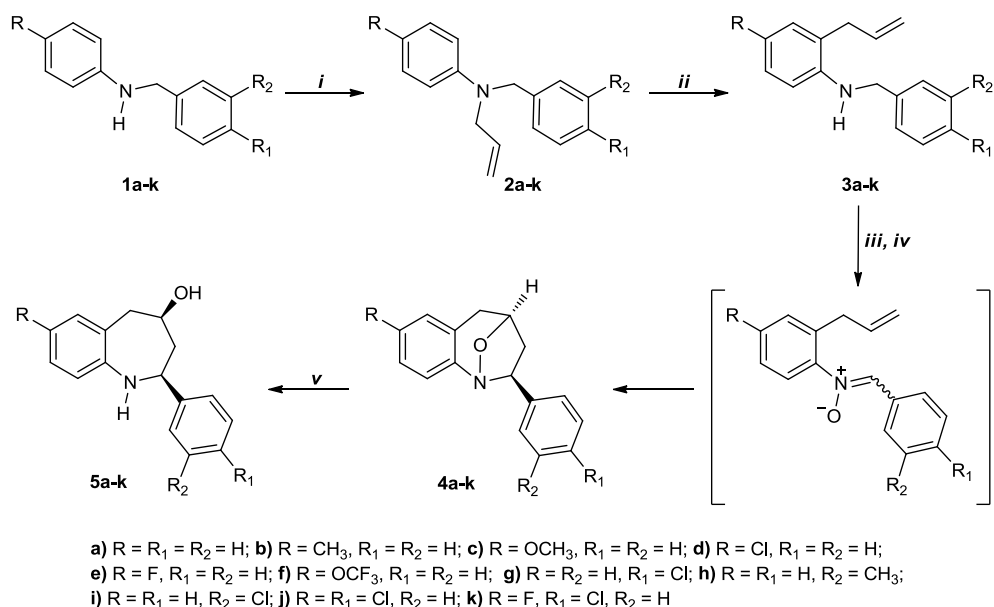
³³ MASKILL, H. The Investigation of Organic Reactions and their Mechanisms. España. Blackwell Publishing Ltd, 2006, p. 86-90.

³⁴ GÓMEZ, Sequential Amino-Claisen Rearrangement/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition/Reductive Cleavage Approach to the Stereoselective Synthesis of *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1(1H)-benzazepines. Op. Cit., p. 1-2.

³⁵ GÓMEZ, Las *orto*-alil-anilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 53-56.

³⁶ GÓMEZ, Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. Op. Cit., p. 4722-4723.

Esquema 1. Ruta sintética para la preparación de *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (5a-k).

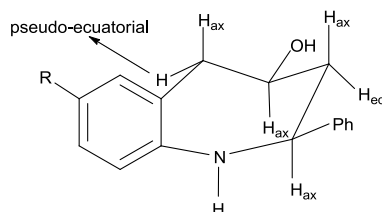


Reactivos y condiciones: (i) Bromuro de alilo (2 equiv), acetona, K₂CO₃, reflujo 6-8h; (ii) BF₃.OEt₂ (1.5 equiv), 140-155°C, 2-5h, Na₂CO₃ a 25°C, extracción con CH₂Cl₂; (iii) 30% H₂O₂ (3-4mol), Na₂WO₄.2H₂O (4-6mol%), acetona-H₂O (9:1 v/v), 25-(-5) °C 40-50h, H₂O, extracción con CH₂Cl₂; (iv) tolueno, reflujo 3-4h; (v) Zn (6mol%), exceso AcOH 80%, 80-85°C 2-5h, NH₄OH 5% a 25°C y extracción con EtOAc

Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Las orto-alilanilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 58.

Cabe resaltar que a partir de experimentos NOESY utilizados en la caracterización de esta serie de compuestos, Gómez concluyó que la estereoquímica de los amino-alcoholes 5a-k es exclusivamente *cis* y que el anillo azepínico en estos compuestos existe en una conformación de silla (Figura 3).

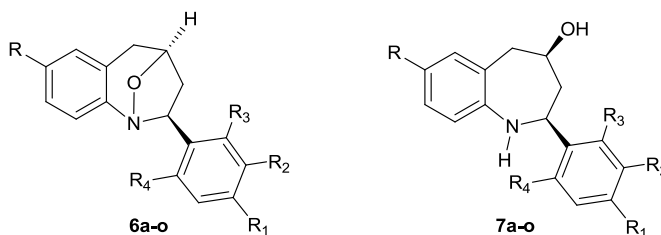
Figura 3. Estereoquímica y conformación de silla del anillo azepínico de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (5a-k).



Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Las orto-alilanilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 100.

En cuanto a estudios farmacológicos, Gómez y colaboradores³⁷ evaluaron recientemente la actividad antiparasitaria de dos series de derivados de 2-exo-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (6a-o) y *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (7a-o) (Figura 4) contra las formas libres e intracelulares de los parásitos *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, y analizaron su toxicidad en células de mamífero VERO y THP-1. Los ensayos realizados revelaron que los compuestos 6d,f,j,n, y 7b exhiben una actividad inhibitoria relevante contra las formas epimastigote y promastigote de los parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi*, respectivamente, asimismo demostraron que solamente los 1,4-epoxi-cicloaductos 6f y 6k son activos contra las formas epimastigote y amastigote de *T. cruzi* y no son tóxicos en células VERO ni en células THP-1. Este estudio también reveló que ninguno de los compuestos analizados es biológicamente activo contra la forma intracelular amastigote de *L. chagasi* y que los amino-alcoholes 7l, 7m y 7o presentan propiedades inhibitorias contra la forma promastigote de *L. chagasi*, sin embargo, estos compuestos resultaron ser tóxicos en células de mamífero Vero y THP-1.

Figura 4. Tetrahidro-1-benzoazepinas con actividad antiparasitaria.



- a) R = R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H; b) R = OCF₃, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H; c) R = Br, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H;
d) R = Cl, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H; e) R = F, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H; f) R₁ = Cl, R = R₂ = R₃ = R₄ = H;
g) R₃ = Cl, R = R₁ = R₂ = R₄ = H; h) R₂ = OCH₃, R = R₁ = R₃ = R₄ = H; i) R = R₃ = Cl, R₁ = R₂ = R₄ = H;
j) R = Cl, R₃ = F, R₁ = R₂ = R₄ = H; k) R = R₁ = CH₃, R₂ = R₃ = R₄ = H; l) R = R₁ = Cl, R₂ = R₃ = R₄ = H;
m) R = Cl, R₁ = Br, R₂ = R₃ = R₄ = H; n) R = F, R₁ = Cl, R₂ = R₃ = R₄ = H; o) R = R₃ = R₄ = Cl, R₁ = R₂ = H

Fuente: GÓMEZ, Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. Op. Cit., p. 4723.

2.2.2 ESPECTROMETRÍA DE MASAS DE *CIS*-2-ARIL-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS Y COMPUESTOS RELACIONADOS.

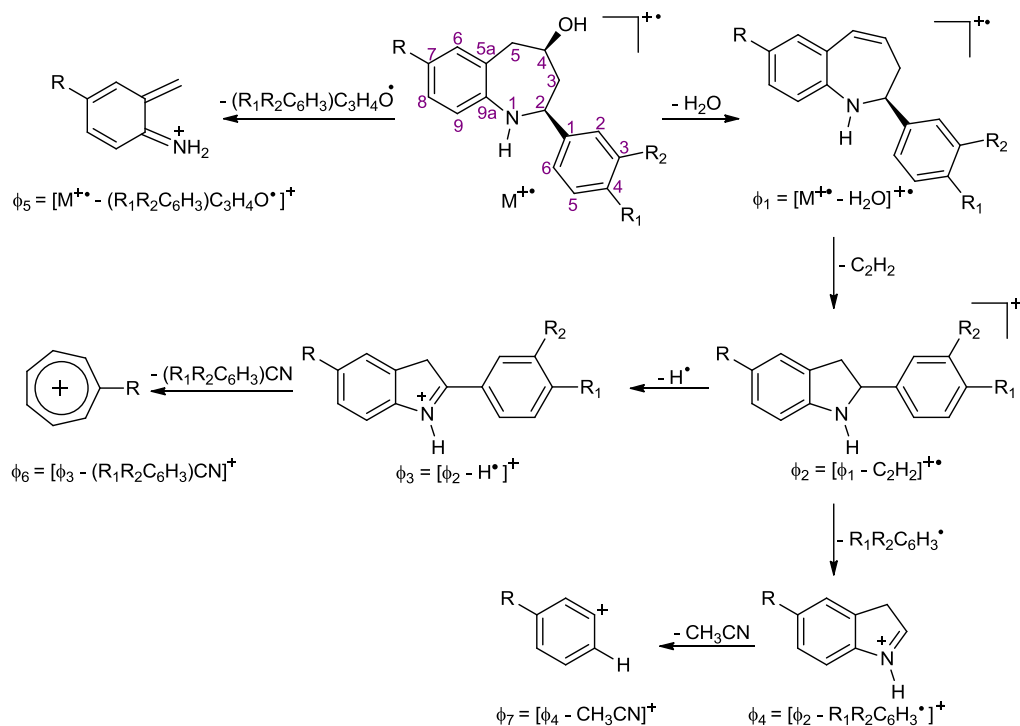
Con base en la información registrada en los espectros de masas EI a 70 eV, empleados en la caracterización estructural de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, Gómez propuso varias rutas de fragmentación

³⁷ GÓMEZ, Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. Op. Cit., p. 4724-4726.

comunes para la serie de tetrahydro-1-benzazepinas sintetizadas³⁸ (compuestos 5a-k del Esquema 1). Algunas de las propuestas se presentan a continuación (Esquema 2). La ruta de fragmentación más representativa de los iones moleculares de estos compuestos es la pérdida de 44 u, la cual se iniciaría probablemente con la pérdida de una molécula de agua (dando origen al catión radical dihidrobenzazepinilo Φ_1) seguida por la eliminación de una molécula de acetileno, para generar el catión radical indolinilio, Φ_2 . A su vez, a partir de éste, por pérdida de radical arilo $R^1R^2C_6H_3^\bullet$, se formaría el catión Φ_4 (Esquema 2), correspondiente al ion pico de base en los espectros de masas de los compuestos (5e-k) (a excepción del derivado (5j)). Mientras que para los compuestos (5a-d), sus iones moleculares son los picos más abundantes del espectro, siendo por lo tanto, los picos base. En el caso del compuesto 5j, el ion pico de base Φ_5 se originaría desde el ion molecular por una ruptura del tipo *Retro-Diels-Alder* con migración simultánea del hidrógeno hidroxílico al átomo de nitrógeno, dando lugar a la pérdida de un radical del tipo 3-arilpropionaldehído (Esquema 2). Otras rutas de fragmentación planteadas por Gómez son: pérdida de una molécula de acetonitrilo a partir del ion-fragmento Φ_4 que da lugar a la formación del catión Φ_7 , y pérdida de hidrógeno atómico desde el catión radical indolinilio, Φ_2 que condiciona la generación del ion radical Φ_3 , a partir del cual se genera el ion tropilio sustituido Φ_6 , por la eliminación de una molécula de benzonitrilo sustituido (Esquema 2).

³⁸ GÓMEZ, Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas. Op. Cit., p. 92.

Esquema 2. Posible patrón de fragmentación para la formación de algunos iones-fragmento característicos en los espectros de masas de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas (5a-k), propuesto por Gómez y colaboradores.



Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Las orto-alilanilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 92.

Cabe señalar que en estudios similares se plantea la fragmentación correspondiente a la pérdida de C_2H_4O a partir de compuestos relacionados estructuralmente con las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas, tales como las series de *cis*-2-aril-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas^{39,40}, *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil; 2-furil)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas⁴¹, *cis*-2-vinil- y *cis*-2-(prop-1-en-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo-

³⁹ YÉPES, A. *et al.* 2-Allyl-*N*-benzyl substituted α -naphthylamines as building blocks in heterocyclic synthesis. New and efficient synthesis of benz[e]naphtho[1,2-*b*]azepine and naphtho[1,2-*b*]azepine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2006, vol. 47, p. 5825.

⁴⁰ YÉPES, A. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencil sustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Tesis de Maestría. Bucaramanga, Universidad Industrial de Santander, 2007, p. 120-122.

⁴¹ MARTÍNEZ, W. Preparación de orto-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-furil)-tetrahydro-1-benzoazepinas. Tesis de Pregrado. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander, 2007, p. 95-98.

[*b*]-azepinoles⁴²; además, los picos $[M - 44]^+$ aparecen en los espectros de masas EI a 70 eV de todas las sustancias mencionadas y en ciertos casos presentan abundancias relativas considerables, por lo cual es indudable que la pérdida de 44 unidades de masa es un proceso característico no sólo de las tetrahydro-1-benzoazepinas objeto de la presente investigación, sino también de estos tipos de compuestos relacionados.

2.2.3 QUÍMICA COMPUTACIONAL APLICADA A LA ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

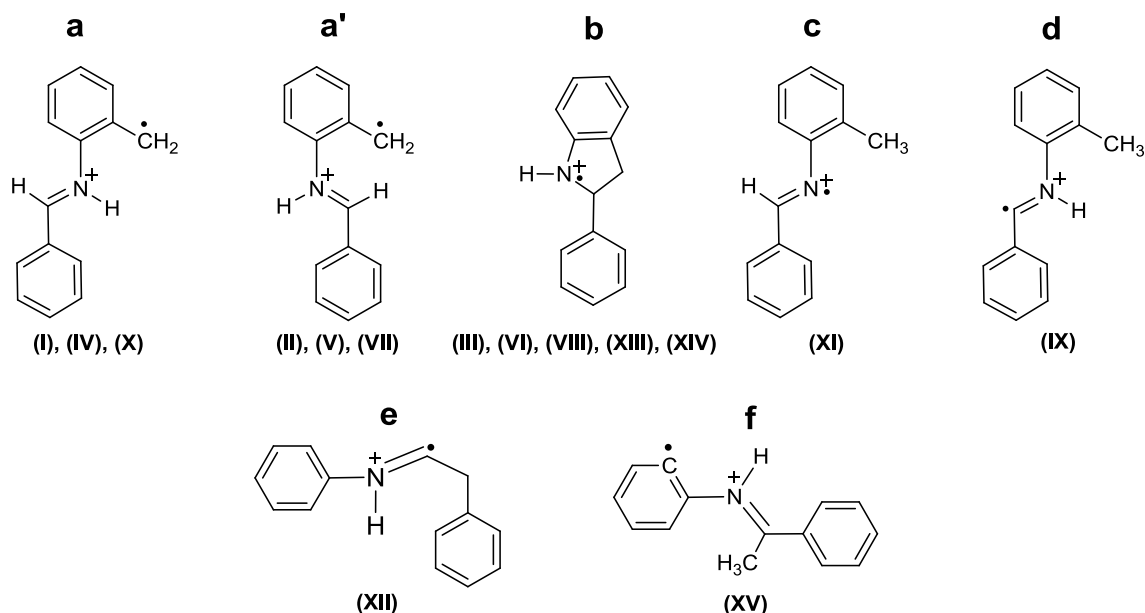
2.2.3.1 Perfil de energía potencial y tratamiento cinético para la formación del ion-fragmento $[M - C_2H_4O]^+$ a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina. En el trabajo de grado realizado por la estudiante Marggy L. Castillo⁴³ en el Laboratorio de Química Teórica de la Universidad de Nariño, se construyeron perfiles de energía potencial al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) para explicar la fragmentación del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina, especie no sustituida, que conduce a la eliminación de 44 u.

En este trabajo, Castillo encontró rutas de fragmentación que dan lugar a la eliminación de moléculas neutras, de fórmula empírica C_2H_4O , tales como etenol, acetaldehído u óxido de etileno. En el Esquema 3 se muestran las rutas de isomerización y disociación estudiadas por esta autora, en el que las estructuras encerradas en el recuadro en negrita corresponden al ion molecular y sus confórmeros, mientras que las especies que se indican con letras, las cuales se encuentran dentro de los recuadros, corresponden a los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^+$, cuyas estructuras se presentan en la Figura 5.

⁴² ACOSTA, L. *et al.* Rational use of substituted *N*-allyl and *N,N*-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. *Tetrahedron*. 2010, vol. 66, p. 8392.

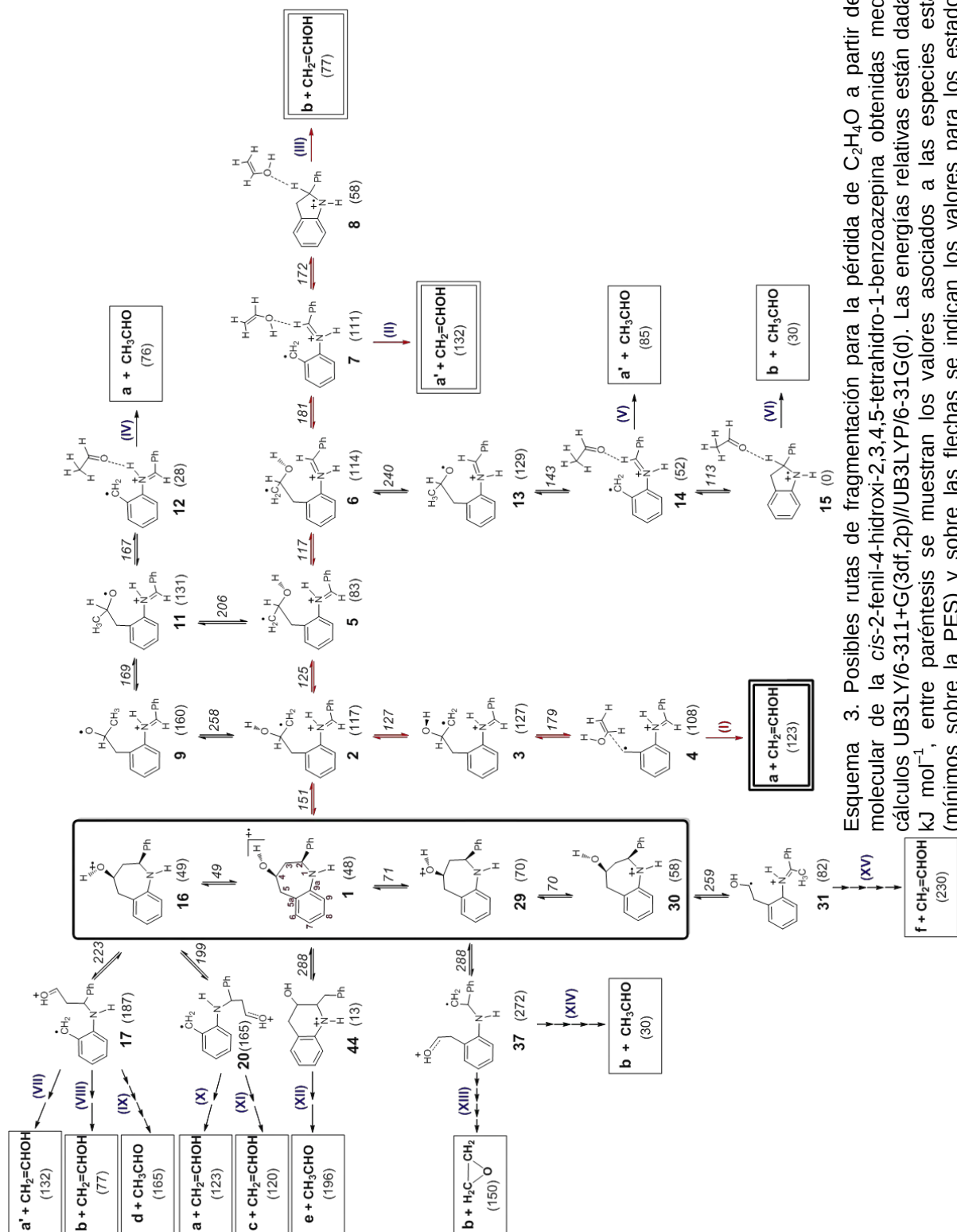
⁴³ CASTILLO, Op. Cit., p. 51-78.

Figura 5. Iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$, producto de la disociación del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (5a), de acuerdo con cálculos al nivel UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Los números entre paréntesis ubicados bajo cada estructura representan las diferentes rutas de fragmentación que dan lugar a los iones indicados.



Fuente: Adaptado de CASTILLO, Op. Cit., p. 54-55.

De otro lado, Castillo realizó un tratamiento cinético a partir de cálculos RRKM, aplicando la aproximación de equilibrio rápido sobre la mezcla de conformeros del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, el cual reveló que la etapa inicial de apertura del anillo azepínico por ruptura del enlace C(2)–C(3) para generar el ion 2 ($1 \rightarrow 2$, Esquema 3) es la más rápida; esta vía da lugar a los tres canales de fragmentación cinéticamente más favorables para eliminar C_2H_4O , los cuales se llevan a cabo a través de las rupturas consecutivas de los enlaces C(2)–C(3) y C(4)–C(5) y conducen a la eliminación de etenol (Rutas I, II y III, Esquema 3). Además, a partir del análisis de los coeficientes de velocidad unimolecular de las etapas competitivas $2 \rightarrow 3$ y $2 \rightarrow 5$, Castillo concluyó que la identidad del pico $[M - C_2H_4O]^{+*}$ a m/z 195 en los espectros de masas de la 1-benzoazepina no sustituida, corresponde probablemente al ion **a** (Figura 5), cuya formación procede a través del camino de reacción $1 \rightarrow 2 \rightleftharpoons 3 \rightarrow 4 \rightarrow \mathbf{a} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$ (Ruta I, Esquema 3).



Esquema 3. Posibles rutas de fragmentación para la pérdida de C₂H₄O a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina obtenidas mediante cálculos UB3LY/6-311+G(3df,2p)/UB3LY/6-311G(d). Las energías relativas están dadas en kJ mol⁻¹, entre paréntesis se muestran los valores asociados a las especies estables (mínimos sobre la PES) y sobre las flechas se indican los valores para los estados de transición correspondientes. (Fuente: Adaptado de CASTILLO, Op. Cit., p. 66, 70, 73).

Llegado este punto, se incluye un breve análisis de la reversibilidad o irreversibilidad de las etapas incluidas en los principales canales de fragmentación en términos de las alturas de las barreras cinéticas (Esquema 3), lo cual es de interés en el presente trabajo de grado. Así, la apertura inicial del anillo azepínico por ruptura del enlace C(2)–C(3) ($1 \rightarrow 2$) presenta una barrera cinética de 103 kJ mol^{-1} , mientras que la altura de la barrera inversa $2 \rightarrow 1$ es menor (34 kJ mol^{-1}), lo cual (a diferencia de lo planteado por Castillo) permitiría tratar la etapa inicial $1 \rightleftharpoons 2$ como reversible. Entre tanto, las barreras cinéticas de los cambios conformacionales que tienen lugar a partir de 2 ($2 \rightleftharpoons 3$, $2 \rightleftharpoons 5 \rightleftharpoons 6$, Esquema 3), sugieren que los iones 2, 3, 5 y 6 se encuentran en equilibrio, y por ende estos procesos pueden considerarse reversibles. Por su parte, una vez formados los complejos disociativos 4, 7 y 8, estos tienden a perder rápidamente una molécula de etenol antes de volver a formar los respectivos iones de partida, por lo que dichos procesos se tratan como irreversibles. Finalmente, teniendo en cuenta que la altura de la barrera cinética para la reacción directa $1 \rightarrow 2$, es mayor que las correspondientes a los procesos subsiguientes de isomerización y disociación que tienen lugar a partir del intermedio 2 (Esquema 3), podría suponerse que su descomposición es mucho más rápida que su formación.

Cabe señalar que, a parte del trabajo realizado por Castillo, hasta la fecha no se reportan otros estudios computacionales acerca de las reacciones de fragmentación de sistemas tetrahidro-1-benzoazepínicos, sin embargo, se han desarrollado investigaciones de este tipo y otros estudios enfocados en el cálculo de propiedades espectroscópicas, optimización de la geometría, cálculo de la energía y frecuencias vibracionales, evaluación de las conformaciones estables y cálculo de otras propiedades en compuestos estructuralmente relacionados. En relación a lo anterior, cálculos a partir de la teoría de los funcionales de densidad, empleando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) han sido aplicados en el estudio de los mecanismos de reacción para la síntesis regioselectiva de compuestos benzoheterocíclicos que contienen nitrógeno mediante la expansión reductiva de anillos⁴⁴, asimismo en el estudio de los reordenamientos de amino ésteres enodiino-conectados, como una posible ruta para la síntesis de naftoazepinas⁴⁵. El mismo nivel de teoría se ha empleado en el cálculo de los espectros vibracionales IR y Raman de los compuestos carbamazepina (fármaco derivado de la dibenzoazepina) y olanzapina (medicamento derivado de la benzodiazepina), con

⁴⁴ CHO, H. *et al.* Regioselective Synthesis of Heterocycles Containing Nitrogen Neighboring an Aromatic Ring by Reductive Ring Expansion Using Diisobutylaluminum Hydride and Studies on the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* 2010, vol. 75, p. 627.

⁴⁵ CAMPOLO, D. *et al.* Mechanistic Investigation of Enediynes-Connected Amino Ester Rearrangement. Theoretical Rationale for the Exclusive Preference for 1,6- or 1,5-Hydrogen Atom Transfer Depending on the Substrate. A Potential Route to Chiral Naphthoazepines. *J. Org. Chem.* 2012, vol. 77, p. 2773.

el fin de explicar las variaciones espectrales de vibración debidas al polimorfismo en estas drogas^{46,47}.

2.2.3.2 Simplificación de esquemas cinéticos. Más allá de utilizar las diferentes especies del Esquema 3 como plantilla para el estudio de los dos sistemas sustituidos, en el presente trabajo se reinterpretan los resultados de Castillo⁴⁸ en términos cinéticos. Esto justifica la revisión de ciertas herramientas para procesar los coeficientes de velocidad. A continuación se describen algunos estudios utilizados como referencia para realizar el tratamiento cinético del presente trabajo de investigación.

En el año 2009 Solano y Vallejo⁴⁹ reportaron los perfiles de energía potencial al nivel de teoría UB3LYP/6-311G++(3df,3pd)//UB3LYP/6-31G(d,p) para las fragmentaciones del ion molecular de *E*-2,4-pentadienal que dan origen a los iones $[C_5H_5O]^+$ y $[C_4H_6]^{++}$. Estos autores realizaron un tratamiento cinético mediante cálculos RRKM, en el que aplicaron las aproximaciones de equilibrio rápido y de la etapa limitante a diferentes regiones de la compleja superficie de energía potencial obtenida y de esta forma calcularon la velocidad de descomposición total del ion molecular de *E*-2,4-pentadienal y discriminaron entre las tres rutas de fragmentación competitivas identificadas, que son: pérdida directa de hidrógeno atómico, transposición 1,2 de hidrógeno, que conlleva a la posterior eliminación de monóxido de carbono, generando el ion *trans*-1,3-butadieno, $[C_4H_6]^{++}$ y finalmente la ciclación de los iones de *E*-2,4-pentadienal, la cual inicia con una isomerización *cis-trans* y termina con la formación del ion pirilio, $[C_5H_5O]^+$; siendo este el canal de descomposición dominante en el rango cinético metaestable.

En un estudio más reciente, Vallejo y colaboradores⁵⁰ construyeron los perfiles de energía potencial al nivel UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) para varios canales de reacción que conducen a los iones fragmento complementarios $[C_5H_5O]^+$ y $[M - C_5H_5O]^+$ a partir del ion molecular de la *N*-(2-furilmetil)-anilina. En este trabajo, se realizaron cálculos de coeficientes de velocidad RRKM para todas las etapas individuales de reacción y se desarrolló un tratamiento cinético aplicando las aproximaciones de equilibrio rápido y del estado estacionario sobre

⁴⁶ STRACHAN, C. *et al.* Theoretical and spectroscopic study of carbamazepine polymorphs. *J. Raman Spectrosc.* 2004, vol. 35, p. 401.

⁴⁷ AYALA, A. *et al.* Solid state characterization of olanzapine polymorphs using vibrational spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2006, vol. 326, p. 69.

⁴⁸ CASTILLO, Op. Cit., p. 51-78.

⁴⁹ SOLANO, E. and VALLEJO, W. Density Functional Theory and RRKM Calculations of Decompositions of the Metastable *E*-2,4-pentadienal Molecular Ions. *J. Mass. Spectrom.* 2010, vol. 45, p. 1.

⁵⁰ VALLEJO, W. *et al.* Relationships between DFT/RRKM Branching Ratios of the Complementary Fragment Ions and Relative Abundances in the EI Mass Spectrum of *N*-(2-Furylmethyl)-aniline. *J. Phys. Chem. A.* 2012, vol. 116, p. 12136.

diferentes regiones de los perfiles de energía simplificados, lo cual permitió calcular la relación de concentración de los iones fragmento complementarios y encontrar tres canales principales de disociación, dos para $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ y uno para $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$. De acuerdo con sus resultados, la especie más abundante corresponde al ion $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$, la cual se produce como una mezcla de los cationes furfurilo y pirilio, el primero formado mediante la ruptura directa del enlace C–N y el otro a través de un canal de isomerización-fragmentación. Por su parte, la disociación directa constituye el único mecanismo para generar el ion $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$. Estos resultados se confrontaron con la información experimental, obteniendo una buena correspondencia entre los resultados. Además, el modelo planteado para la molécula no sustituida, se extendió a cinco compuestos análogos 4-sustituidos ($[\text{4-R-C}_6\text{H}_4\text{NH-C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$, donde R = F, Br, Cl, CH_3 y OCH_3), encontrando una excelente correlación entre las relaciones de concentración calculadas y las abundancias relativas en los espectros de masas de ionización con electrones.

3. METODOLOGÍA

3.1 OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS DE MASAS.

Las muestras de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas fueron donadas por el profesor Alirio Palma Rodríguez, director del Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS. Los espectros de masas de ionización por electrones, EI, de estos compuestos y del análogo no sustituido se tomaron en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS, dirigido por la profesora Elena Stashenko, utilizando para esto, un cromatógrafo de gases Agilent Technologies 6890N con una columna capilar de sílice fundida DB-1MS acoplado a un detector selectivo de masas Agilent Technologies 5973. La cámara de ionización se mantuvo a una temperatura de 230°C y a una presión mínima de $2,5 \times 10^{-5}$ torr, y las energías de los electrones fueron de 70, 38, 19 y 10 eV. Por su parte, el analizador cuadrupolar se operó en el rango de masas m/z 40 – 400.

3.2 CÁLCULO DE LAS CONCENTRACIONES RELATIVAS DE LOS IONES FRAGMENTO $[M - C_2H_4O]^{+*}$.

Las concentraciones relativas (en porcentaje) de los iones $[M - C_2H_4O]^{+*}$, producto de la disociación de los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzoazepinas objeto de estudio por pérdida de 44 u, se calcularon a diferentes energías de los electrones ionizantes (70, 38, 19 y 10 eV) mediante la ecuación 4, sumando las abundancias relativas de los picos A (pico cuya abundancia se calcula utilizando la masa del isótopo más abundante de cada elemento), A+1, A+2 y A+3 (picos isotópicos generados por la contribución en todos los casos de ^{12}C , ^{13}C y en el caso específico de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, además por la contribución de ^{35}Cl , ^{37}Cl), y dividiendo el resultado de la suma anterior entre la sumatoria total de las abundancias relativas de todos los picos presentes en el espectro de masas respectivo ($\sum \%AR_{total}$).

$$C_A = \frac{\sum \%AR_{A+picos\ isotópicos}}{\sum \%AR_{total}} \times 100 \quad (4)$$

3.3 DETALLES COMPUTACIONALES.

Todos los cálculos teóricos se llevaron a cabo mediante el programa de computadoras GAUSSIAN 09⁵¹, el cual permitió calcular propiedades físicas tales

⁵¹ FRISCH, M. J. and Collaborators. Gaussian 09, Revisión A. 1. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

como energías, geometrías de equilibrio y frecuencias vibracionales de moléculas estables y estados de transición. La construcción de los modelos moleculares y la interpretación de los resultados se facilitan mediante el uso de GaussView 5.0 que es la interface gráfica de Gaussian 09. A través de este programa se construyeron los archivos de entrada del Gaussian 09 y se pudo examinar gráficamente ciertos resultados obtenidos a través de su visualización avanzada.

Por otra parte, los cálculos de coeficientes de velocidad unimolecular, se realizaron mediante el programa MassKinetics⁵², versión 1.9.3.473 Beta, el cual es un programa especializado en el cálculo de coeficientes de velocidad de reacciones unimoleculares a partir de la teoría RRKM.

Los programas se ejecutaron en un computador con procesador Intel DuoCore i7, 2,67 GHz; memoria RAM 3GB; disco duro 500GB, 7200rpm y tarjeta de video ATI Radeon HD 4350.

Los parámetros geométricos de los iones moleculares, intermedios de reacción, productos de fragmentación y estados de transición implicados en las reacciones de interés, se optimizaron completamente al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Para cada estructura optimizada se calcularon sus frecuencias vibracionales al mismo nivel de teoría, las cuales se usaron para: (i) caracterizar el punto estacionario como un mínimo local o un punto de silla de primer orden, (ii) calcular la energía vibracional en el punto cero (ZPVE), (iii) llevar a cabo análisis termoquímicos^{53,54} y (iv) obtener los modos de vibración que son necesarios para calcular las velocidades de reacción unimolecular a partir de la teoría RRKM. Cabe resaltar que se utilizaron los factores de corrección multiplicativos 0,9614 (para frecuencias) y 0,9806 (para ZPVEs) con el fin de obtener valores más confiables⁵⁵. Además, se llevaron a cabo los correspondientes cálculos de coordenada intrínseca de reacción, IRC, para verificar que cada estado de transición encontrado conecte adecuadamente los mínimos a partir de los cuales se origina. Para obtener resultados más confiables de energía electrónica⁵⁶, se llevaron a cabo cálculos de *single-point* al nivel de teoría UB3LYP/6-

⁵² DRAHOS, L. and VÉKEY, K. MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *J. Mass Spectrom.* 2001, vol. 36, p. 237.

⁵³ HEHRE, Op. Cit., p. 357.

⁵⁴ MCQUARRIE, D. and SIMON, J. Molecular Thermodynamics. California. University Science Books, 1999, p. 22-25.

⁵⁵ SCOTT, A. and RANDOM, L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. *J. Phys. Chem.* 1996, vol. 100, p. 16502.

⁵⁶ WONG, M. and RADOM, L. Radical Addition to Alkenes: Further Assessment of Theoretical Procedure. *J. Phys. Chem. A.* 1998, vol. 102, p. 2237.

311+G(3df,2p), haciendo uso de las geometrías de equilibrio optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d).

De otro lado, en cuanto a las estructuras de partida utilizadas para el cálculo de optimización de la geometría y frecuencias vibracionales, se tomó como referencia las estructuras planteadas por Castillo⁵⁷, según los canales de fragmentación mostrados en el Esquema 3, para la pérdida de C₂H₄O a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.

3.4 CÁLCULO DE PROPIEDADES TERMODINÁMICAS.

Para el cálculo de cantidades termodinámicas se utilizaron las energías electrónicas de las especies involucradas en las reacciones de interés, obtenidas de cálculos *single-point* llevados a cabo al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p) y la energía del estado fundamental calculada como la suma de la energía electrónica UB3LYP/6-311+G(3df,2p) y la ZPVE UB3LYP/6-31G(d). En los casos en los que se requirieron cantidades termodinámicas a 298,15 K, se calcularon las contribuciones térmicas para las entalpías $H_{m,298,15}^{\circ}$ a esa temperatura debidas a los movimientos de vibración, rotación y translación de las moléculas, a partir de las frecuencias UB3LYP/6-31G(d).

Así, se calcularon teóricamente las energías de ionización (IEs) de las tetrahidro-1-benzoazepinas objeto del presente estudio y de ciertos productos de fragmentación generados por la pérdida de 44 u, a partir del planteamiento de la reacción directa, mediante la cual se define esta propiedad. Por su parte, las entalpías estándar de formación de estos compuestos se calcularon a partir del método de separación de enlaces.

3.4.1 CÁLCULO DE ENERGÍAS DE IONIZACIÓN.

Esta propiedad se calculó teóricamente mediante la ecuación 5, a partir de las entalpías molares estándar a 0 K de las respectivas moléculas (M, tetrahidro-1-benzoazepinas objeto de estudio (A – C) y compuestos del tipo 2-fenil-indolina (D – F) e isómeros de cadena abierta del tipo *E-N*-(6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-1-fenilmetanodeaminio (G – I)) e iones moleculares (M⁺)

$$IE_0(M) = H_{m,0}^{\circ}(M^{+\bullet}) - H_{m,0}^{\circ}(M) \quad (5)$$

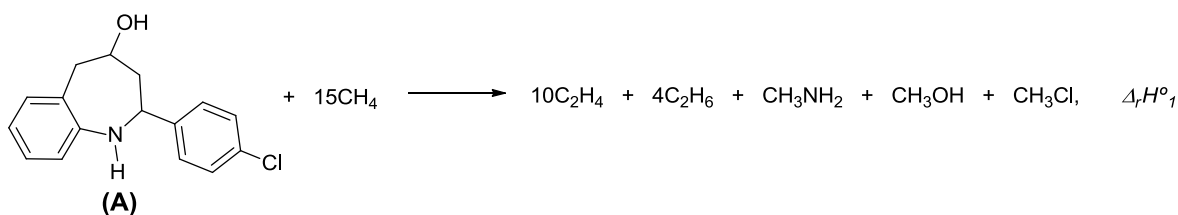
⁵⁷ CASTILLO, Op. Cit., p. 51-78.

3.4.2 CÁLCULO DE ENTALPÍAS DE FORMACIÓN, $\Delta_f H^\circ_m$, POR EL MÉTODO DE SEPARACIÓN DE ENLACES.

Se calcularon las entalpías estándar de formación en fase gaseosa $\Delta_f H^\circ_m$, de los iones moleculares de las tetrahydro-1-benzazepinas objeto de estudio y de ciertos iones fragmento generados por la pérdida de 44 u, a saber: cationes radicales del tipo 2-fenil-indolina (**b** en la Figura 5) e isómeros de cadena abierta (**a** en la Figura 5), mediante el método de separación de enlaces⁵⁸ aplicando las ecuaciones (6 – 16). Los datos experimentales de entalpías de formación en fase gaseosa⁵⁹ para las moléculas pequeñas implicadas en las reacciones de separación de enlaces fueron obtenidos de la referencia 59.

El procedimiento completo de cálculo de la entalpía estándar de formación en fase gaseosa se explica a continuación para el caso del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina. Cabe mencionar que el mismo método se aplicó para calcular las entalpías de formación de las demás especies de interés.

En primer lugar, se calculó la entalpía de la reacción de separación de enlaces propuesta, $\Delta_r H^\circ_1$, a partir de la ecuación 6, usando las entalpías molares estándar teóricas a 298,15 K, $H^\circ_{m,298,15}$, de las especies involucradas en la reacción. Posteriormente, con base en la ecuación 2, se calculó la $\Delta_f H^\circ_m$ del compuesto deseado, en este caso, la tetrahydro-1-benzazepina 2-(4-clorofenil) sustituida, mediante la ecuación 7, usando su respectivo valor teórico de $\Delta_r H^\circ_1$ y los valores experimentales de $\Delta_f H^\circ_m$ de las otras especies presentes en la reacción 7. Finalmente, la ecuación 8, se empleó para obtener la entalpía estándar de formación del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina y de los demás iones de interés, como la suma de la entalpía de formación de la molécula neutra y la energía de ionización a 0 K calculada mediante la ecuación 5.



$$\Delta_r H^\circ_1 = 10H^\circ_{m,T}(C_2H_4) + 4H^\circ_{m,T}(C_2H_6) + H^\circ_{m,T}(CH_3NH_2) + H^\circ_{m,T}(CH_3OH) + H^\circ_{m,T}(CH_3Cl) - 15H^\circ_{m,T}(CH_4) - H^\circ_{m,T}(A) \quad (6)$$

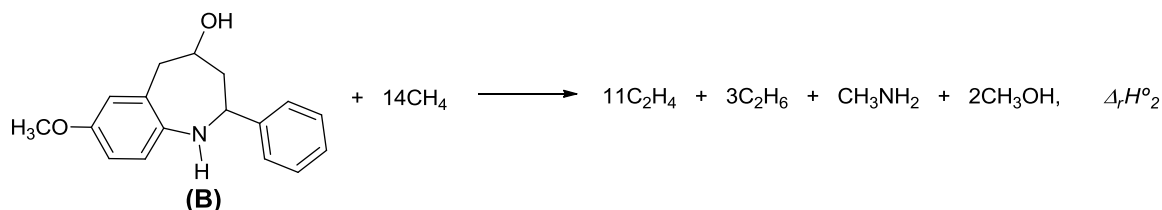
⁵⁸ HEHRE, Op. Cit., p. 221-222.

⁵⁹ LIDE D. R. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 89th edition. Boca Ratón. CRC Press/Taylor and Francis, 2009, p. 5–20, 5–22.

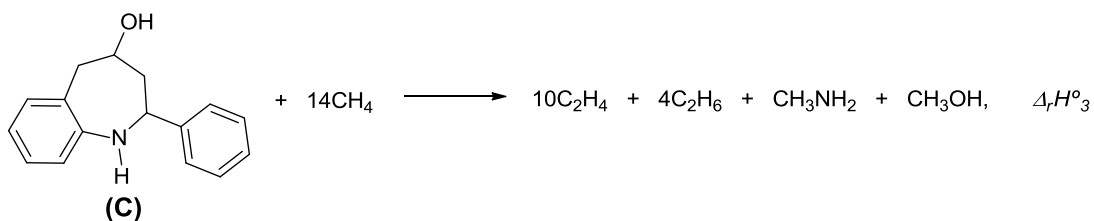
$$\Delta_f H_m^\circ(\mathbf{A}) = 10\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_4) + 4\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{NH}_2) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{OH}) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{Cl}) - 15\Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_4) - \Delta_r H_1^\circ \quad (7)$$

$$\Delta_f H_m^\circ(M^{+\bullet}) \approx \Delta_f H_m^\circ(M) + IE_0(M) \quad (8)$$

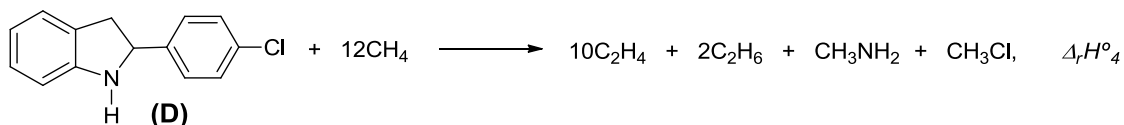
Las ecuaciones (9 – 16) que se indican a continuación se aplicaron para el cálculo de las $\Delta_f H_m^\circ$ de los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, así como para los iones fragmento de los tipos **a** y **b**, obtenidos mediante la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ a partir de la especie no sustituida y los dos compuestos sustituidos objeto de estudio.



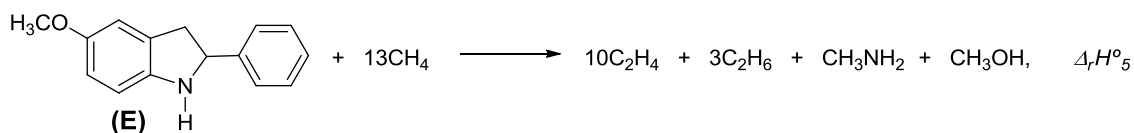
$$\Delta_f H_m^\circ(\mathbf{B}) = 11\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_4) + 3\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{NH}_2) + 2\Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{OH}) - 14\Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_4) - \Delta_r H_2^\circ \quad (9)$$



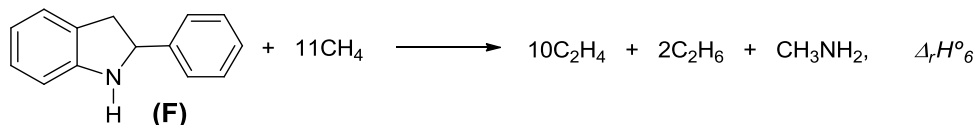
$$\Delta_f H_m^\circ(\mathbf{C}) = 10\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_4) + 4\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{NH}_2) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{OH}) - 14\Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_4) - \Delta_r H_3^\circ \quad (10)$$



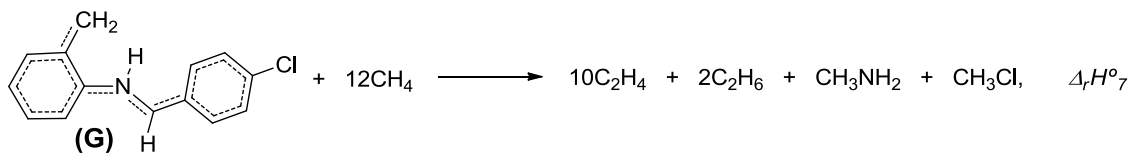
$$\Delta_f H_m^\circ(\mathbf{D}) = 10\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_4) + 2\Delta_f H_m^\circ(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{NH}_2) + \Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_3\text{Cl}) - 12\Delta_f H_m^\circ(\text{CH}_4) - \Delta_r H_4^\circ \quad (11)$$



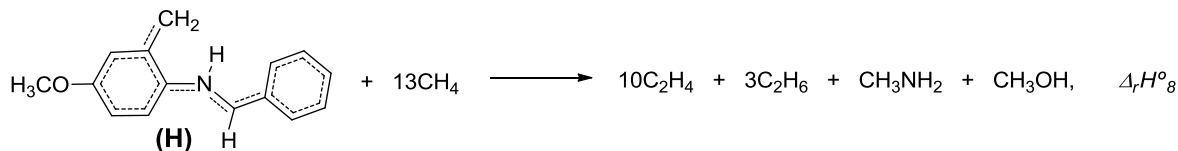
$$\Delta_f H^\circ_m(\mathbf{E}) = 10\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_4) + 3\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{NH}_2) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{OH}) - 13\Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_4) - \Delta_r H^\circ_5 \quad (12)$$



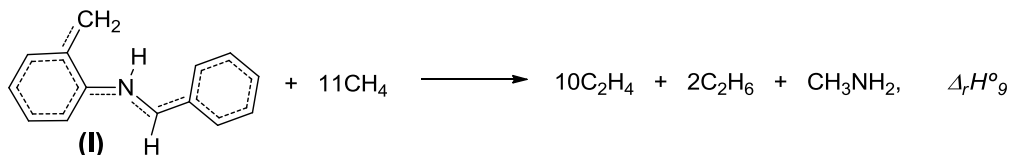
$$\Delta_f H^\circ_m(\mathbf{F}) = 10\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_4) + 2\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{NH}_2) - 11\Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_4) - \Delta_r H^\circ_6 \quad (13)$$



$$\Delta_f H^\circ_m(\mathbf{G}) = 10\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_4) + 2\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{NH}_2) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{Cl}) - 12\Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_4) - \Delta_r H^\circ_7 \quad (14)$$



$$\Delta_f H^\circ_m(\mathbf{H}) = 10\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_4) + 3\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{NH}_2) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{OH}) - 13\Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_4) - \Delta_r H^\circ_8 \quad (15)$$



$$\Delta_f H^\circ_m(\mathbf{I}) = 10\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_4) + 2\Delta_f H^\circ_m(\text{C}_2\text{H}_6) + \Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_3\text{NH}_2) - 11\Delta_f H^\circ_m(\text{CH}_4) - \Delta_r H^\circ_9 \quad (16)$$

3.5 CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE ENERGÍA POTENCIAL.

A partir de los resultados obtenidos mediante Gaussian 09 se calcularon las energías de los estados fundamentales (en kJ mol^{-1}) de los iones moleculares, intermedios de reacción, productos de fragmentación y estados de transición como la suma de las energías electrónica UB3LYP/6-311+G(3df,2p) y vibracional del punto cero (ZPVE) UB3LYP/6-31G(d). Transformando los valores de energía encontrados, en energías relativas, con respecto a la especie más estable, se construyeron los perfiles de energía potencial; para ello se identificó la especie de menor energía, a la cual se le asignó arbitrariamente el valor de cero kJ mol^{-1} y todos los demás valores se contaron a partir del cero de energía correspondiente. De esta forma, se representaron en un gráfico bidimensional, los valores de energía relativa (en kJ mol^{-1}) de cada una de las especies, iones y moléculas neutras (mínimos) y estados de transición (máximos), en el eje vertical versus las coordenadas de reacción en el eje horizontal, de manera que cada una de las especies involucradas en una reacción elemental (reactivo–estado de transición–producto) se encuentren de forma consecutiva, y unidas mediante líneas.

3.6 CÁLCULOS DE COEFICIENTES DE VELOCIDAD Y TRATAMIENTOS CINÉTICOS.

Todos los cálculos RRKM se realizaron mediante el programa MassKinetics⁶⁰, versión 1.9.3.473 Beta. Los coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las diversas etapas de reacción se calcularon a partir de la ecuación 3, utilizando las frecuencias vibracionales obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) de las especies reactantes y de los estados de transición para cada proceso, al igual que las energías críticas (altura de la barrera) obtenidas de los cálculos UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) y por último, la degeneración de reacción (σ en la ecuación 3), como datos de entrada. La degeneración de la reacción que se utilizó para el cálculo de los coeficientes de velocidad a partir de la teoría RRKM, fue para todos los casos igual a 1.

De esta forma, se graficaron los coeficientes de velocidad unimoleculares de las etapas individuales incluidas en las rutas de fragmentación de menor energía para los iones de las 1-benzoazepinas 2-(4-clorofenil) y 7-metoxi sustituidas, en función de la energía interna de la especie que se considera debe ser la de referencia, la cual en todos los casos consistió en el ion molecular respectivo; esta información se utilizó como criterio para aceptar o rechazar ciertos pasos de un canal de fragmentación y decidir si una etapa es o no es irreversible.

En este sentido y con el objetivo de hallar expresiones para los coeficientes de velocidad de descomposición total para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$, se aplicó un

⁶⁰ DRAHOS, Op. Cit., p. 237-263.

tratamiento cinético de las ecuaciones de velocidad, haciendo uso de la aproximación de estado estacionario, tal como se describe en la sección de resultados y con más detalle en el Anexo C. Cabe señalar que para encontrar las soluciones de las ecuaciones algebraicas resultantes y hallar las expresiones de concentración de los diferentes iones intermedios, se utilizó el programa Mathematica⁶¹, versión 8.0. Finalmente para poder comparar los coeficientes de velocidad de descomposición total de los iones moleculares de las 1-benzoazepinas sustituidas objeto de estudio con el coeficiente obtenido para el compuesto análogo no sustituido, a la energía interna de cada ion molecular se sumó el potencial de ionización respectivo, calculado mediante la ecuación 5.

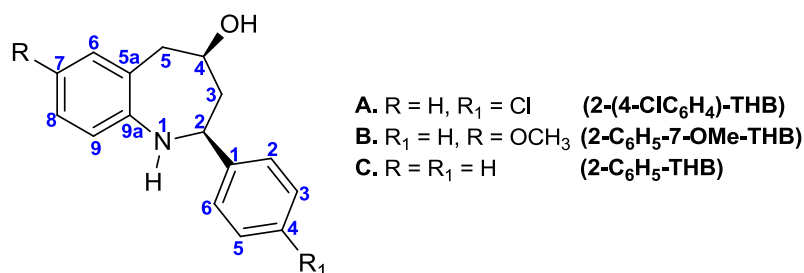
⁶¹ MATHEMATICA, Wolfram Res. Inc., Champaign, IL. Available from: (<http://wolfram.com>).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS DE LOS ESPECTROS DE MASAS EI DE LOS COMPUESTOS OBJETO DE ESTUDIO.

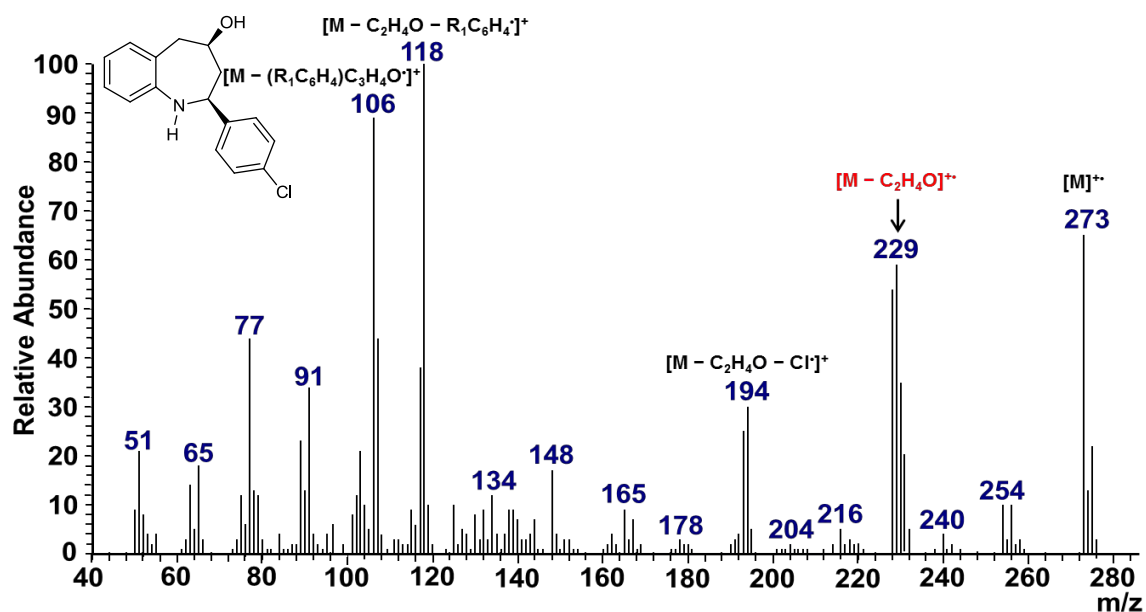
Los espectros de masas EI, a 70 y 10 eV de los compuestos A y B de la Figura 6 se presentan en las Figuras 7 – 10. En ellos se señalan algunos iones fragmento predominantes, los cuales son de interés en la discusión de esta sección.

Figura 6. Tetrahidro-1-benzoazepinas objeto del presente estudio.



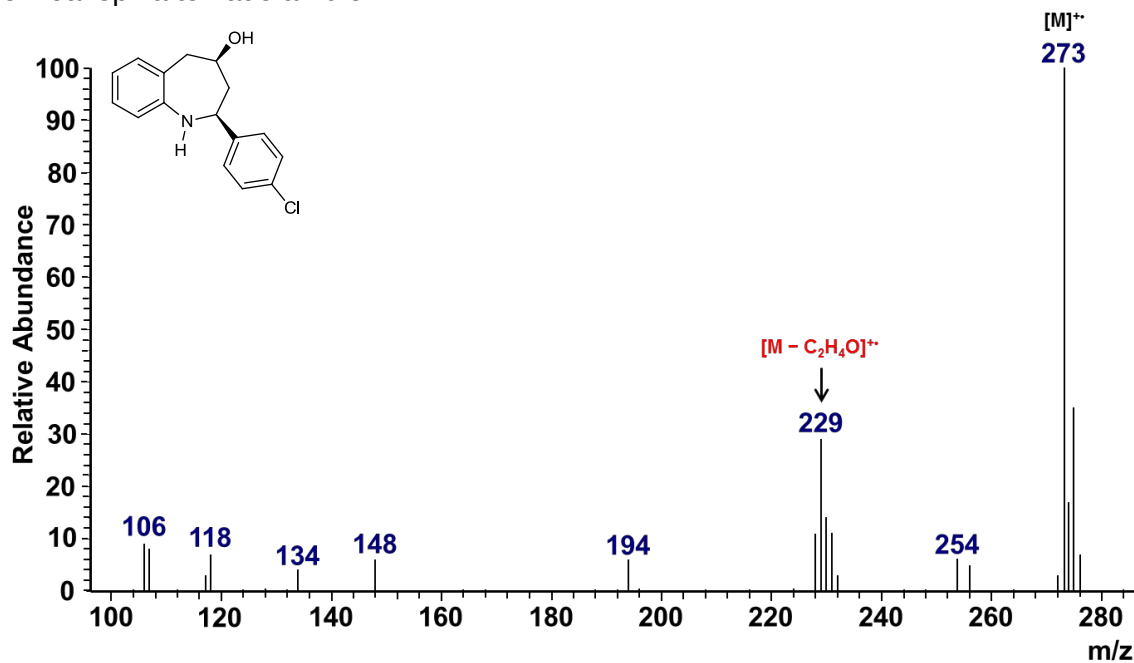
Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Op. Cit., p. 53.

Figura 7. Espectro de masas EI de *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.



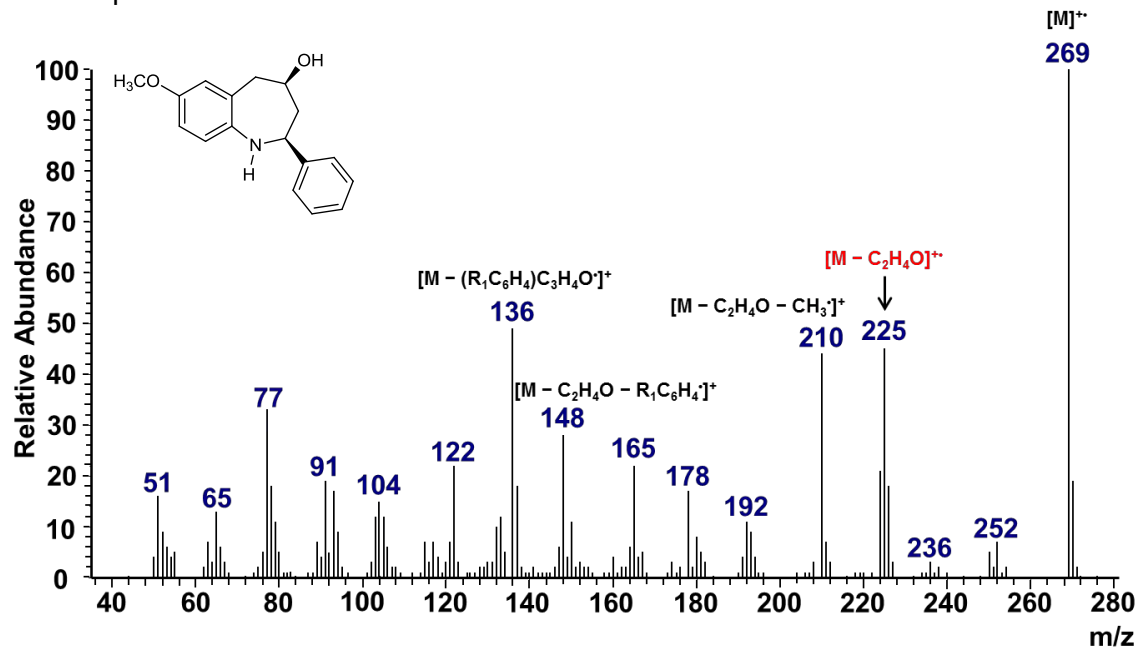
Fuente: Adaptado de CASTILLO, Op. Cit., p. 91.

Figura 8. Espectro de masas EI de *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina tomado a 10 eV.



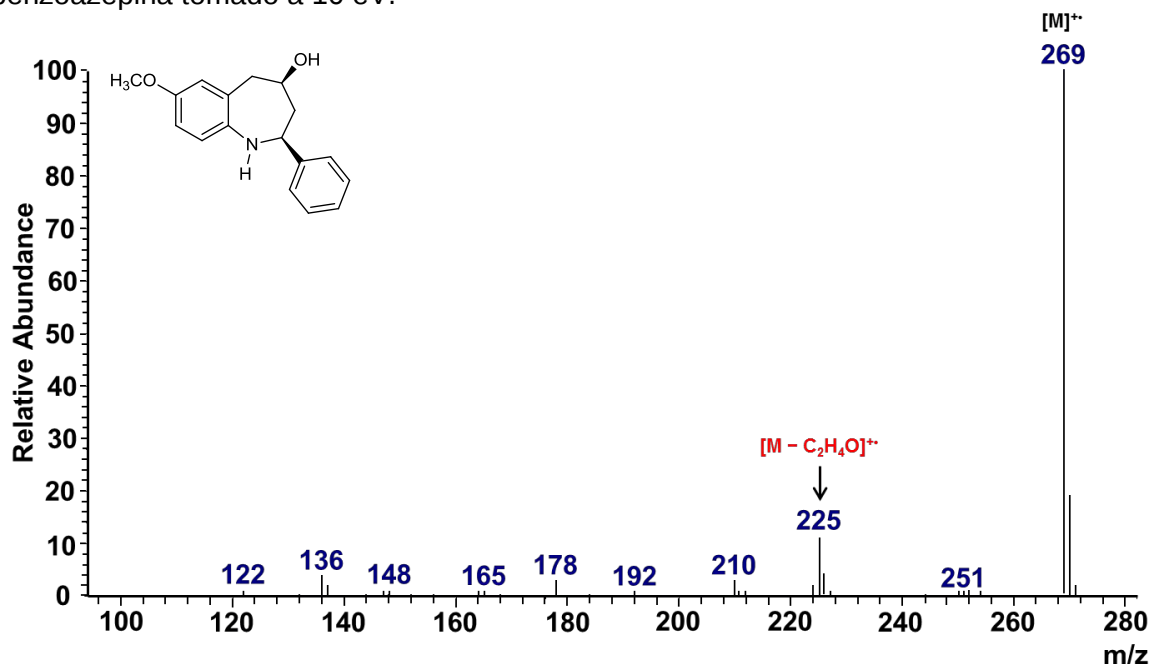
Fuente: Adaptado de CASTILLO, Op. Cit., p. 91.

Figura 9. Espectro de masas EI de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina tomado a 70 eV.



Fuente: Adaptado de CASTILLO, Op. Cit., p. 93.

Figura 10. Espectro de masas EI de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 10 eV.



Fuente: Adaptado de CASTILLO, Op. Cit., p. 93.

También se tomaron los espectros de masas EI de las benzoazepinas A y B a 38 y 19 eV, con el objetivo de identificar los procesos de descomposición unimolecular característicos de estos compuestos en un amplio rango de energía. Los espectros completos a 70, 38, 19 y 10 eV se presentan en los Anexos A – B. Cabe mencionar que los espectros de masas de los compuestos A y B se compararon con los espectros reportados para la tetrahidro-1-benzoazepina no sustituida⁶² (compuesto C de la Figura 6) con el fin de determinar aquellas fragmentaciones que presentan en común este tipo de compuestos e identificar las semejanzas y diferencias en cuanto a los procesos de fragmentación experimentados por los iones moleculares de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas con respecto al ion de la molécula no sustituida.

A partir de los espectros de masas de las Figuras 8 y 10 se encontró que algunos de los procesos que conducen a productos de fragmentación en cantidades apreciables, cuando los electrones ionizantes portan energías promedio de 10 eV, son la eliminación de C_2H_4O (44 unidades de masa), la pérdida de C_2H_4O seguida de pérdida de radical arilo $R_1C_6H_4^•$ y la eliminación de radical del tipo 3-arilpropionaldehído $(R_1C_6H_4)C_3H_4O^•$, procesos característicos según lo

⁶² CASTILLO, Op. Cit., p. 88.

reportado⁶³, también para la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida. Además, cabe resaltar que en condiciones de alta energía los iones-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$, $[M - C_2H_4O - R_1C_6H_4]^{+*}$ y $[M - (R_1C_6H_4)C_3H_4O]^{+*}$ sobresalen como unos de los picos más abundantes en los espectros de los compuestos A – C, es así como en el caso de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi- y la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas, el ion-fragmento $[M - C_2H_4O - R_1C_6H_4]^{+*}$ corresponde al pico base en los espectros de masas EI a 70 eV. Lo anterior indica que los canales de fragmentación mediante los cuales se forman los iones en cuestión, son característicos de este tipo de compuestos dado que generan iones con intensidades significativas tanto a altas como a bajas energías de ionización. En la Tabla 1 se muestran las abundancias relativas a 10 eV de los iones moleculares M^{+*} y de los iones-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$, $[M - C_2H_4O - R_1C_6H_4]^{+*}$ y $[M - (R_1C_6H_4)C_3H_4O]^{+*}$ para los compuestos objeto de estudio y para la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida. En todos los casos se ha tenido en cuenta la contribución de picos isotópicos (¹²C, ¹³C) y en el caso específico de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina, además se ha considerado la contribución de los picos (³⁵Cl, ³⁷Cl) para estimar las abundancias tanto de los iones moleculares como de los iones fragmento.

Tabla 1. Porcentaje AR para los iones M^{+*} , $[M - C_2H_4O]^{+*} = \phi_1$, $[\phi_1 - R_1C_6H_4]^{+*} = \phi_2$ y $[M - (R_1C_6H_4)C_3H_4O]^{+*} = \phi_3$ a 10 eV.

Compuesto	M^{+*}	Iones Fragmento		
		ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3
A. 2-(4-ClC ₆ H ₄)-THB	100, 17, 35 y 7(**)	29, 14, 11 y 3(**)	7	9
B. 2-C ₆ H ₅ -7-OMe-THB	100, 19 y 2(*)	11, 4 y 1(*)	1	4
C. 2-C ₆ H ₅ -THB	100, 18 y 2(*)	24, 8 y 1(*)	5	8

*Abundancias isotópicas correspondientes a la presencia de ¹²C, ¹³C en *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi y *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas.

**Abundancias isotópicas correspondientes a la presencia de ¹²C, ¹³C y ³⁵Cl, ³⁷Cl en *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina.

Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 93.

En general, el análisis de los espectros de los compuestos A y B sugiere que los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$ se forman más rápidamente que cualquier otro (por ejemplo $[M - C_2H_4O - R_1C_6H_4]^{+*}$ y $[M - (R_1C_6H_4)C_3H_4O]^{+*}$), puesto que presentan las mayores abundancias en los espectros tomados a 10 eV (Figuras 8 y 10, Tabla 1); situación que también se presenta en el caso de la especie no sustituida (compuesto C de la Figura 6). De otro lado, se calcularon las concentraciones

⁶³ GÓMEZ, Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 91-93.

relativas de los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{++}$ obtenidos a partir de los iones moleculares de la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida y los dos análogos sustituidos, con el fin de considerar las contribuciones isotópicas de ^{12}C , ^{13}C y en el caso de la especie 2-(4-clorofenil) sustituida, además de ^{35}Cl , ^{37}Cl . Así, en la Tabla 2 se presentan las concentraciones relativas de los iones $[M - C_2H_4O]^{++}$ dentro de la cámara de ionización a diferentes energías de los electrones ionizantes para las tetrahydro-1-benzoazepinas A – C, calculadas mediante la ecuación 4.

Tabla 2. Concentraciones relativas (en porcentaje) de los iones-fragmento $[M - C_2H_4O]^{++}$ dentro de la cámara de ionización a diferentes energías de los electrones ionizantes para los compuestos A – C.

Compuesto	Energía de e^-			
	70 eV	38 eV	19 eV	10 eV
A. 2-(4-ClC ₆ H ₄)-THB	87,2	53,0	45,5	27,8
B. 2-C ₆ H ₅ -7-OMe-THB	43,8	29,2	28,3	10,7
C. 2-C ₆ H ₅ -THB	77,5	60,6	59,2	23,3

Fuente: esta investigación.

4.1.1 C/S-2-(4-CLOROFENIL)-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.

En todos los espectros de masas de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (Figuras 7 y 8, Anexo A), excepto en el espectro tomado a 70 eV, el pico base corresponde al ion molecular M^{++} , el cual se detecta como cuatro iones isotópicos (M , $M + 1$, $M + 2$ y $M + 3$) debido a la presencia de ^{12}C y ^{35}Cl (m/z 273, 100 %AR); ^{13}C y ^{35}Cl (m/z 274, 19 %AR); ^{12}C y ^{37}Cl más $^{13}C(2)$ y ^{35}Cl (m/z 275, 35 %AR); y $^{13}C(3)$ y ^{35}Cl más ^{13}C y ^{37}Cl (m/z 276, 6 %AR). Por su parte, en el espectro de masas a 70 eV (Figura 7) el pico base corresponde al ion-fragmento m/z 118, el cual, de acuerdo con lo reportado previamente⁶⁴, se genera por la pérdida de C_2H_4O seguida de pérdida de radical arilo $R_1C_6H_4^{\bullet}$ (Esquema 2). Cabe resaltar que el pico base no presenta las señales isotópicas debidas al cloro. En este espectro, el segundo ion-fragmento de abundancia significativa aparece a m/z 106 (89 %RA), el cual según lo reportado, se atribuye a la pérdida de un radical del tipo 3-arilpropionaldehído (Esquema 2). El ion molecular M^{++} es el que le sigue en abundancia; luego, la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular da origen al cuarto pico de mayor abundancia, el cual se detecta como cuatro iones isotópicos (m/z 229, 230, 231 y 232, Figura 7). El quinto pico de intensidad significativa corresponde al ion m/z 228 (54 %AR) y se genera probablemente por la eliminación de C_2H_4O seguida de pérdida de $H^{\bullet}$ (Esquema 2). En el caso de la

⁶⁴ GÓMEZ, Las *orto*-alilanilinas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 91-93.

cis-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina se detectan otros dos iones-fragmento de abundancia apreciable (AR = 44%, Figura 7), el primero, se origina probablemente por la pérdida de una molécula de 3-(1-*p*-clorofenil)-propenal (m/z 107) y el segundo ion (m/z 77), según lo reportado se genera por la eliminación de C₂H₄O seguida de la pérdida de radical arilo y pérdida posterior de una molécula de acetonitrilo (Esquema 2). Además, el ion molecular de la especie halogenada, una vez ha experimentado la pérdida de C₂H₄O puede sufrir la eliminación de radical Cl[•], dando origen al pico en m/z 194 (30 %AR, Figura 7), el cual, como es de esperarse, no muestra la presencia de picos isotópicos debidos al cloro. A excepción del ion m/z 77, el cual no se observa en los espectros tomados a 19 y 10 eV, a medida que se disminuye la energía de los electrones (38 eV y 19 eV, Anexo A) se conservan los mismos iones fragmento, sin embargo, su abundancia relativa va disminuyendo hasta que en el espectro tomado a 10 eV los picos que presentan una intensidad significativa son el ion molecular y el pico correspondiente a la pérdida de C₂H₄O (m/z 229 y sus correspondientes picos isotópicos m/z 230, 231 y 232, Tabla 1, Figura 8), por lo que se presume que el ion [M – C₂H₄O]⁺⁺ se genera más rápidamente que cualquier otro ion-fragmento y su formación requiere menor energía que las demás fragmentaciones del ion molecular.

De acuerdo con la información de las Tablas 1 y 2, el ion-fragmento [M – C₂H₄O]⁺⁺ generado a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina presenta una mayor abundancia relativa a 10 eV (Tabla 1) y concentraciones relativas a 70 y 10 eV (Tabla 2) en relación al mismo ion formado a partir del ion molecular de la tetrahidro-1-benzoazepina no sustituida. Así, considerando que la abundancia de los iones-fragmento en los espectros de masas se encuentra relacionada con la velocidad con que ocurren los procesos de formación de los mismos, lo anterior indicaría que el sustituyente 4-cloro (ubicado en el arilo del C(2)) produce un aumento en la velocidad de formación del ion-fragmento [M – C₂H₄O]⁺⁺ con respecto a la especie no sustituida.

4.1.2 C/S-2-FENIL-4-HIDROXI-7-METOXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.

En el caso de la tetrahidro-1-benzoazepina 7-metoxi-sustituida, el ion molecular, el cual se detecta como tres iones isotópicos debido a la presencia de ¹²C (m/z 269, 100 %AR) y ¹³C (m/z 270, 19 %AR y m/z 271, 2 %AR), es el pico base en todos los espectros de masas de esta especie (Figura 9 y 10, Anexo B). Por su parte, en el espectro tomado a 70 eV (Figura 9), aparece el ion correspondiente probablemente a la pérdida de C₂H₄O seguida de la pérdida de radical CH₃[•], con una abundancia relativa considerable (ion m/z 210, 44 %AR). Incluso la misma fragmentación se observa cuando la energía de los electrones ionizantes se disminuye a 38 y 19 eV (Anexo B), pero a 10 eV el pico [M – C₂H₄O – CH₃]⁺ se detecta con muy baja abundancia relativa (3 %AR, Figura 10).

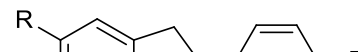
En el espectro de masas de 70 eV, la pérdida de radical 3-arylpropionaldehído origina el ion-fragmento más abundante en m/z 136 (49 %AR, Figura 9), seguido en abundancia por el ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ (m/z 225, 45 %AR y sus correspondientes picos isotópicos en m/z 226, 18 %AR y 227, 3 %AR); mientras que la eliminación de C_2H_4O seguida de pérdida de radical arilo $R_1C_6H_4^{\bullet}$ genera el sexto pico de mayor abundancia en el espectro, el cual se observa a m/z 148 con 28 %AR.

Cuando se reduce la energía de los electrones (38 eV y 19 eV, Anexo B) se observan los mismos iones fragmento, sin embargo, su intensidad relativa va disminuyendo hasta que en el espectro tomado a 10 eV (Figura 10), estos picos aparecen con abundancias relativas muy bajas, pero la del ion generado por la pérdida de C_2H_4O (m/z 225, Tabla 1) llega a ser hasta tres y cuatro veces mayor, lo que indica que la formación del ion-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$ predomina sobre los demás procesos de fragmentación y que el mecanismo mediante el cual se produce dicho ion es más rápido que aquellos que conducen a otras fragmentaciones del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina.

De otro lado, aunque en este caso el ion-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$ continúa siendo el más prominente en el espectro de 10 eV (Tabla 1, Figura 10), su abundancia relativa (Tabla 1) y concentraciones relativas (en todas las energías de ionización estudiadas, Tabla 2), son menores con respecto a las observadas para el ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ obtenido a partir del ion molecular de la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida. Nuevamente, considerando la relación de la abundancia de los iones fragmento y su velocidad de formación, se esperaría que el grupo metoxilo ubicado en la posición 7 del sistema benzoazepínico haga que el proceso de formación del ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ sea más lento en comparación al mismo proceso experimentado por la especie no sustituida.

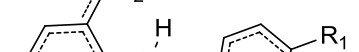
4.2 TERMOQUÍMICA DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS OBJETO DE ESTUDIO Y SUS IONES EN FASE GASEOSA.

En la Tabla 3 se presentan las energías de ionización adiabáticas de las tetrahydro-1-benzoazepinas objeto del presente estudio (Figura 6) y de los compuestos del tipo 2-fenil-indolina e isómeros de cadena abierta del tipo *E-N*-(6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-1-fenilmetanodeaminio (Figura 11), calculadas usando la ecuación 5. En esta tabla también se muestran las entalpías estándar de formación de los respectivos iones moleculares de los compuestos mencionados, calculadas mediante el método de separación de enlaces. Cabe señalar, que las moléculas indicadas en la Figura 11 resultan de interés en la presente investigación, debido a que sus respectivos cationes radicales corresponden a los iones fragmento obtenidos a través de los canales de reacción de menor energía, mediante la pérdida de C_2H_4O a partir de los iones moleculares de la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida y los dos análogos sustituidos.



(D, E, F)

D, G. R = H, R₁ = Cl **(2-(4-ClC₆H₄)-Indolina), (E-1-(4-ClC₆H₄)-N-MDA)**
E, H. R₁ = H, R = OCH₃ **(2-C₆H₅-5-OMe-Indolina), (E-N-(4-OMe)-1-C₆H₅-MDA)**
F, I. R = R₁ = H **(2-C₆H₅-Indolina), (E-N-1-C₆H₅-MDA)**



(G, H, I)

Tabla 3. Algunas cantidades termodinámicas estándar de las moléculas A – I, calculadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).

^b Calor de formación estándar a 298.15K del ion molecular. en kJ mol⁻¹.

En general, los resultados obtenidos para las energías de ionización muestran que la presencia del átomo de cloro en los diferentes sistemas analizados, induce a un incremento en esta propiedad con respecto a los compuestos no sustituidos. Esto se debe al carácter electronegativo del cloro, lo cual hace más difícil remover un electrón a partir de los compuestos que tienen el halógeno en su estructura. Además, la alta electronegatividad del cloro causa que los respectivos iones moleculares presenten una mayor tendencia a retener el electrón desapareado, por lo cual, su energía de ionización es mayor⁶⁵. Por el contrario, aquellos sistemas que contienen el grupo metoxilo en su estructura presentan menores

52

valores de energías de ionización en comparación con las especies no sustituidas debido al carácter electrodonante de este grupo.

Por otra parte, las entalpías estándar de formación se utilizaron en el presente trabajo como criterio de estabilidad termodinámica de ciertas especies involucradas en las principales rutas de fragmentación, como son: los iones moleculares de los compuestos objeto de estudio y de su análogo no sustituido e iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$ y de esta manera poder comparar las estabilidades de los sistemas sustituidos con respecto a sus análogos no sustituidos, lo cual permitirá determinar más adelante, aquellos procesos que son favorecidos tanto por la cinética como por la termodinámica.

En primer lugar, los calores de formación estándar de la Tabla 3 indican que los cationes radicales que contienen en su estructura el sustituyente $-OCH_3$ son más estables en relación a las especies análogas no sustituidas; esto podría deberse a la estabilización por resonancia provocada por el grupo metoxilo, el cual permite la deslocalización de la carga positiva a través del anillo aromático y el átomo de oxígeno. Se supone que en algunas de las estructuras resonantes el enlace C–O presenta carácter de doble enlace y la carga tiende a permanecer en el oxígeno más que en el anillo, así la carga positiva es estabilizada por la donación de un par de electrones libres del oxígeno.

Por su parte, la presencia del átomo de cloro en los diferentes sistemas también aumenta la estabilidad con respecto a los compuestos análogos no sustituidos. En este caso, a pesar del carácter electroatrayente del halógeno, éste puede compartir más de un par de electrones con el carbono del anillo aromático, lo cual favorece la deslocalización de la carga positiva y estabiliza los diferentes sistemas por resonancia.

De otro lado, los valores de entalpías de formación de la Tabla 3 muestran que los iones fragmento del tipo 2-fenil-indolina ($D - F$) $^{+*}$ son termodinámicamente más estables que los respectivos iones isómeros de cadena abierta del tipo *E-N*-(6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-1-fenilmetanodeaminio ($G - I$) $^{+*}$. Así, aunque los dos tipos de iones permiten la deslocalización de la carga positiva por toda la estructura, estabilizando los diferentes sistemas por resonancia, en el caso de los iones fragmento derivados de la indolina, éstos presentan una estabilización adicional debida a la hiperconjugación que tiene lugar entre los carbonos 3 y 3a del núcleo de la indolina⁶⁶. Con base en lo anterior, podría suponerse que la formación de los iones del tipo 2-fenil-indolina predomina sobre los procesos de formación de los iones del tipo *E-N*-(6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-1-fenilmetanodeaminio, pero, debido a que los procesos de fragmentación en espectrometría de masas están regidos principalmente por factores cinéticos en lugar de termodinámicos, es conveniente analizar las alturas de las barreras

⁶⁶ CASTILLO, Op. Cit., p. 56.

cinéticas de los perfiles de energía y los coeficientes de velocidad RRKM de ciertas etapas decisivas implicadas en los diferentes canales de disociación y de esta manera poder identificar con claridad las estructuras más probables para los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$, lo cual se realizará en secciones posteriores.

4.3 TRATAMIENTO CINÉTICO DE LOS PRINCIPALES CANALES DE DESCOMPOSICIÓN DEL ION MOLECULAR DE LA *CIS*-2-FENIL-4-HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.

4.3.1 GENERALIDADES.

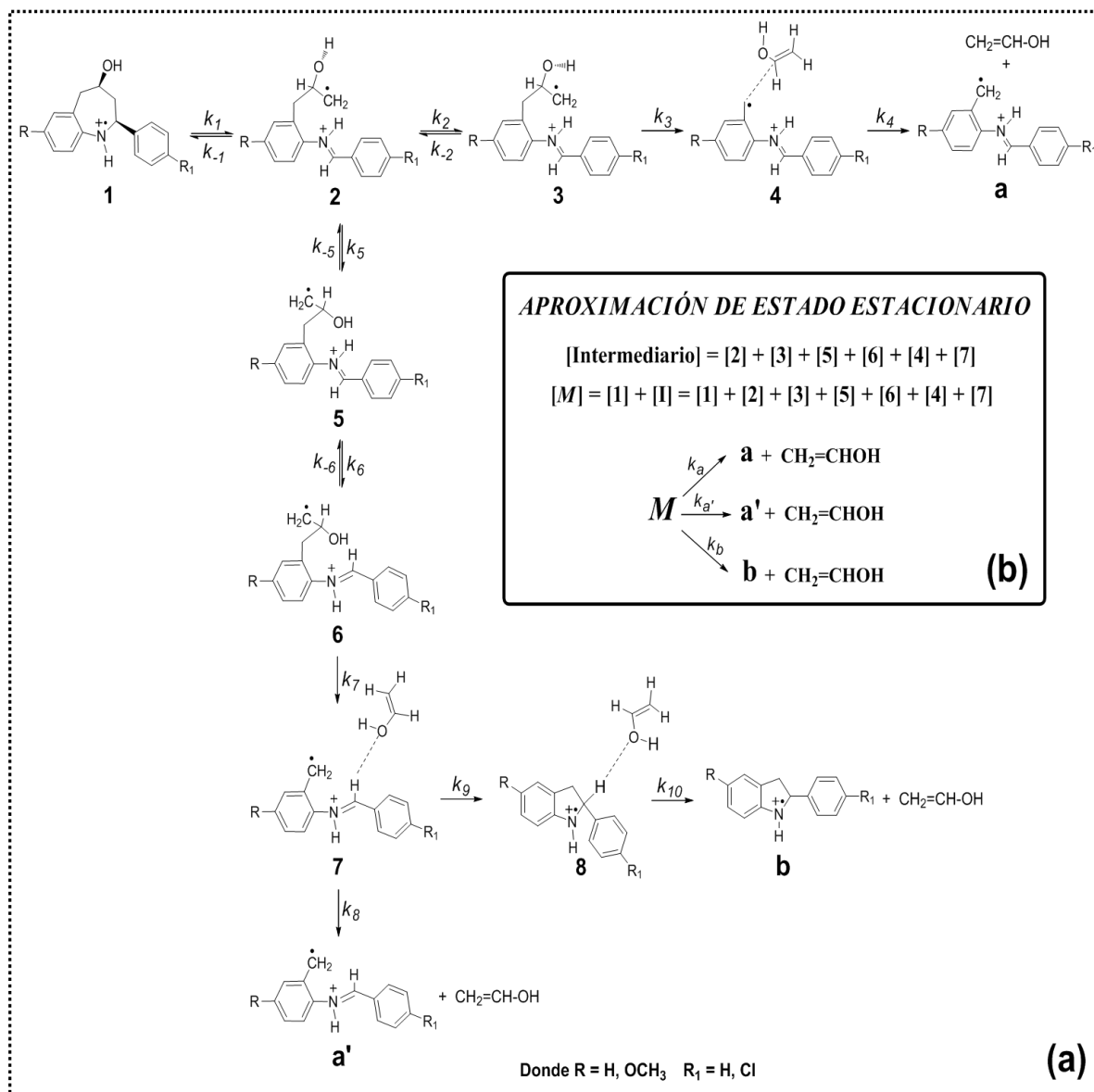
En este trabajo se lograron reproducir las rutas de fragmentación más importantes (así como las etapas iniciales de otros canales de reacción menos probables) identificados por Castillo⁶⁷ para la isomerización y disociación del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina que da origen a la pérdida de C_2H_4O y, como novedad, se encontró un nuevo cónfórmero de los iones moleculares de los dos sistemas sustituidos objeto del presente estudio. En consecuencia, los posibles productos de fragmentación $[M - C_2H_4O]^{+*}$ que fueron considerados en el presente trabajo de investigación, corresponden a los iones isómeros **a**, **a'** y **b** (Figura 5) y sus análogos sustituidos.

De esta forma, se estudiaron con detalle tres rutas de fragmentación para la pérdida de C_2H_4O a partir de los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas, las cuales parten de la misma etapa inicial, la ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico y conducen a la formación de tres posibles iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$, mediante la pérdida de etenol: iones del tipo 2-fenil-indolina (**b**), y dos iones isómeros de cadena abierta (**a** y **a'**).

Pero, antes de abordar el problema de los iones moleculares sustituidos, se va a realizar un tratamiento cinético adicional a los resultados de Castillo con el objetivo de estimar un coeficiente de velocidad para la pérdida de C_2H_4O , que permita comparar las fragmentaciones de los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas y su análogo no sustituido. Para ello, inicialmente se propuso el esquema cinético que se presenta en el Esquema 4, en el cual se consideran las etapas individuales incluidas en los principales canales de fragmentación, teniendo en cuenta si constituyen procesos reversibles o irreversibles, con base en lo mencionado en el estado del arte (Sección 2.2.3.1).

⁶⁷ CASTILLO, Op. Cit., p. 64-75.

Esquema 4. (a) Etapas individuales de las rutas de fragmentación más probables para la pérdida de C₂H₄O a partir de los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina y sus dos análogos sustituidos. (b) Esquema cinético simplificado mediante la aproximación de estado estacionario.



Fuente: esta investigación.

4.3.2 APROXIMACIÓN DE ESTADO ESTACIONARIO SOBRE LOS IONES INTERMEDIOS EN LA FRAGMENTACIÓN DEL ION MOLECULAR.

Teniendo en cuenta que el ion intermedio 2 se forma lentamente a partir del ion molecular de la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida y se descompone rápido, tal como se describió en el estado del arte, las velocidades de formación tanto del ion-fragmento 2-fenil-indolina (**b**) como de los dos isómeros de cadena abierta (**a** y **a'**) pueden estimarse a partir de la aproximación de estado estacionario, la cual simplifica enormemente las ecuaciones diferenciales de velocidad deducidas para los seis intermedios de reacción involucrados en los procesos de interés, incluyendo los complejos ion-molécula 4 y 7 (Esquema 4). El tratamiento de las ecuaciones del Anexo C permite obtener seis ecuaciones lineales simultáneas, cuya solución proporciona las concentraciones de cada intermedio en términos de la concentración del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina, [1] (Ver deducción en el Anexo C). Cabe anotar que, a pesar de que existen cuatro conformeros del ion molecular de la especie no sustituida, se escogió el ion 1 para el desarrollo del tratamiento cinético descrito en la presente sección, puesto que es a partir de este ion que se llevan a cabo las rutas más importantes para la pérdida de C₂H₄O, como se mencionó en el estado del arte. Además, al trabajar solamente con un conformero del ion molecular, se consiguió facilitar los cálculos cinéticos, los cuales se aplicaron no solo en el caso de la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida, sino también, sobre los dos análogos sustituidos, en cuyo caso se encontró un nuevo conformero para cada ion molecular, como se demostrará más adelante.

Por su parte, se definió la concentración iónica-molecular total [*M*] como la suma de las concentraciones de todas las especies que tienen la misma relación *m/z* que el ion molecular, de acuerdo con la ecuación 17. Puesto que la concentración de cada uno de estos intermedios se obtuvo en función de [1] (ecuaciones 37 – 42 en el Anexo C), de la ecuación 17 se puede obtener la relación entre *M* y 1 (ecuación 18). Es así como la concentración de cada intermedio puede escribirse en términos de la concentración de *M*. No obstante, para estimar la velocidad de formación de los iones fragmento [*M* – C₂H₄O]⁺, solamente se necesitan conocer las concentraciones de 4 y 7 (ecuaciones 19 y 20), dado que es a partir de estas especies que se pueden calcular las velocidades de fragmentación total (Esquema 4). En las ecuaciones 18 – 20, los coeficientes α, β y δ corresponden a extensas expresiones de los coeficientes de velocidad de las etapas individuales indicadas en el Esquema 4 (Ver deducción en el Anexo C).

$$[M] \equiv [1] + [2] + [3] + [5] + [6] + [4] + [7] \quad (17)$$

$$[1] = \frac{1}{1 + \delta} [M] \quad (18)$$

$$[4] = \frac{\alpha}{1 + \delta} [M] \quad (19)$$

$$[7] = \frac{\beta}{1 + \delta} [M] \quad (20)$$

Con base en el Esquema 4, las velocidades de formación de los tres posibles iones fragmento **a**, **a'** y **b**, por pérdida de etenol, son $k_4[4]$, $k_8[7]$ y $k_{10}[8]$, respectivamente, pero éstas pueden reescribirse en términos de la concentración iónica total $[M]$, al reemplazar las ecuaciones 19 y 20 en las expresiones de velocidad respectivas, dando lugar a las ecuaciones 21 – 23. En este sentido, suponiendo que la etapa que determina la formación del ion 2-fenil-indolina, **b**, es la generación del complejo ion-molécula 8, puesto que una vez superada la barrera cinética de esta etapa, su disociación es muy rápida (Esquema 3), la velocidad de formación del ion **b** puede expresarse como $k_9[7]$. En cuanto a los coeficientes de velocidad k_a , $k_{a'}$ y k_b , obtenidos en las expresiones 21 – 23, estos caracterizan los procesos $M \rightarrow \mathbf{a} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$, $M \rightarrow \mathbf{a}' + \text{CH}_2=\text{CHOH}$ y $M \rightarrow \mathbf{b} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$, respectivamente (Esquema 4). De esta manera, el coeficiente de velocidad de descomposición total de M , equivale a la suma de estos tres coeficientes (ecuación 24).

$$k_4[4] = k_a[M], \quad k_a = \frac{k_4\alpha}{1 + \delta} \quad (21)$$

$$k_8[7] = k_{a'}[M], \quad k_{a'} = \frac{k_8\beta}{1 + \delta} \quad (22)$$

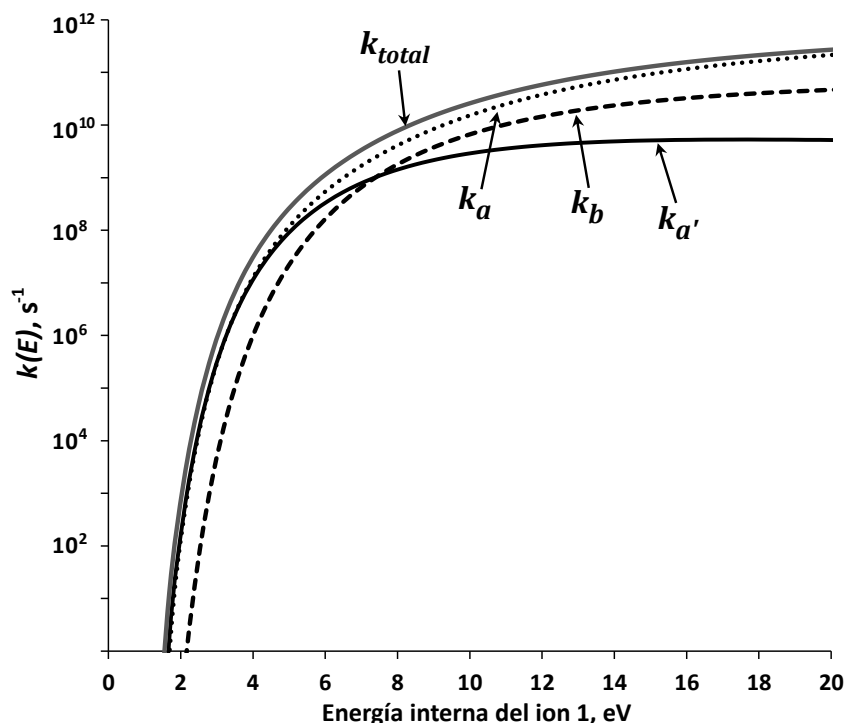
$$k_9[7] = k_b[M], \quad k_b = \frac{k_9\beta}{1 + \delta} \quad (23)$$

$$k_{total} = k_a + k_{a'} + k_b \quad (24)$$

En la Figura 12 se muestra el coeficiente de velocidad de descomposición total de M (k_{total}), al igual que los coeficientes de velocidad de los cuales se compone (k_a , $k_{a'}$ y k_b), en función del exceso de energía interna del ion de referencia 1. Estos resultados indican que los procesos que conducen a la formación de los iones **a** y **a'** compiten en un intervalo de energía de aproximadamente 1,5 y 6 eV, sin embargo, a medida que aumenta el exceso de energía interna adquirido por el ion molecular, el canal cinéticamente más favorable, lo constituye la formación del ion-fragmento **a**. Así, a excesos de energía de 20 eV, la formación de **a** es 40 veces más rápida que la formación de **a'**. Entre tanto, el proceso de formación del ion 2-fenil-indolina, **b**, es lento a bajas energías, no obstante, al incrementar la energía interna éste llega a ser más rápido, pero únicamente, con respecto a la ruta que conlleva al ion-fragmento **a'**, puesto que en comparación con la formación

de **a**, el proceso $M \rightarrow \mathbf{b} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$, siempre es más lento, en todo el rango de energía evaluado.

Figura 12. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para la descomposición total de M vs la energía interna del ion 1. Tres canales competitivos de reacción han sido considerados: Formación de los iones fragmento isómeros **a**, **a'** y **b**, por pérdida de etenol.



Fuente: esta investigación.

Según el análisis anterior, se puede deducir que la estructura más probable para el ion-fragmento $[M - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^{+*}$ es la conformación de cadena abierta, **a**, como producto formado por la eliminación de etenol a partir de M . De esta forma, la ruta cinéticamente más favorable para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina es $1 \rightleftharpoons 2 \rightleftharpoons 3 \rightarrow 4 \rightarrow \mathbf{a} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$, lo cual coincide con los resultados teóricos obtenidos por Castillo⁶⁸, tal como se mencionó en el estado del arte.

4.4 PÉRDIDA DE $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ A PARTIR DE LOS IONES MOLECULARES DE LAS TRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS.

A partir de los cálculos realizados en este trabajo para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ desde los iones moleculares de las dos tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas objeto de

⁶⁸ CASTILLO, Op. Cit., p. 76-79.

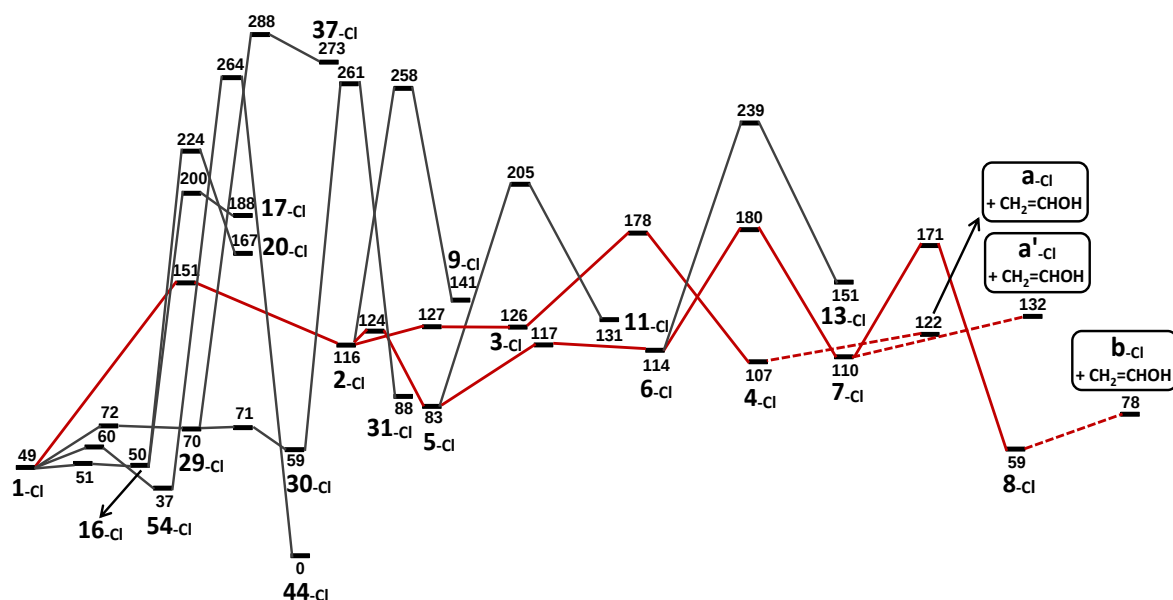
estudio, se construyeron los perfiles de energía potencial para la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (2(4-ClC₆H₄)-THB) y *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (2-C₆H₅-7-OMe-THB) los cuales se presentan en las Figuras 13 y 17. En estos perfiles, los iones moleculares e intermedios de reacción se denotan mediante números, mientras que los productos finales de descomposición (los cuales aparecen encerrados dentro de un recuadro), se indican con letras; por su parte los canales de descomposición de menor energía para la pérdida de C₂H₄O se señalan en color rojo.

Cabe señalar que de aquéllas rutas de fragmentación que inician con la ruptura de los enlaces C(3)–C(4), C(4)–C(5) y con la contracción del anillo azepínico por migración 1,2 de fenilo a C(3) se analizaron únicamente las primeras etapas de reacción, puesto que, después de la isomerización de los iones moleculares, estos procesos presentan alturas de las barreras cinéticas mucho mayores que la barrera para la apertura del anillo azepínico por ruptura del enlace C(2)–C(3), por lo que es poco probable que estos procesos de fragmentación ocurran. Asimismo, los canales de reacción que empiezan con la apertura del anillo azepínico en C(2)–C(3), pero en cuyo caso, conducen a la pérdida de acetaldehído, implican una etapa lenta de migración 1,3 de H hidroxílico a C(3), lo cual permitió descartarlos, y por ende, tanto en los perfiles de energía como en su respectiva discusión no se incluyen las etapas posteriores a dichos procesos.

4.4.1 PERFIL DE ENERGÍA POTENCIAL Y CURVAS DE VELOCIDAD, $k(E)$, DEL ION MOLECULAR DE 2(4-ClC₆H₄)-THB.

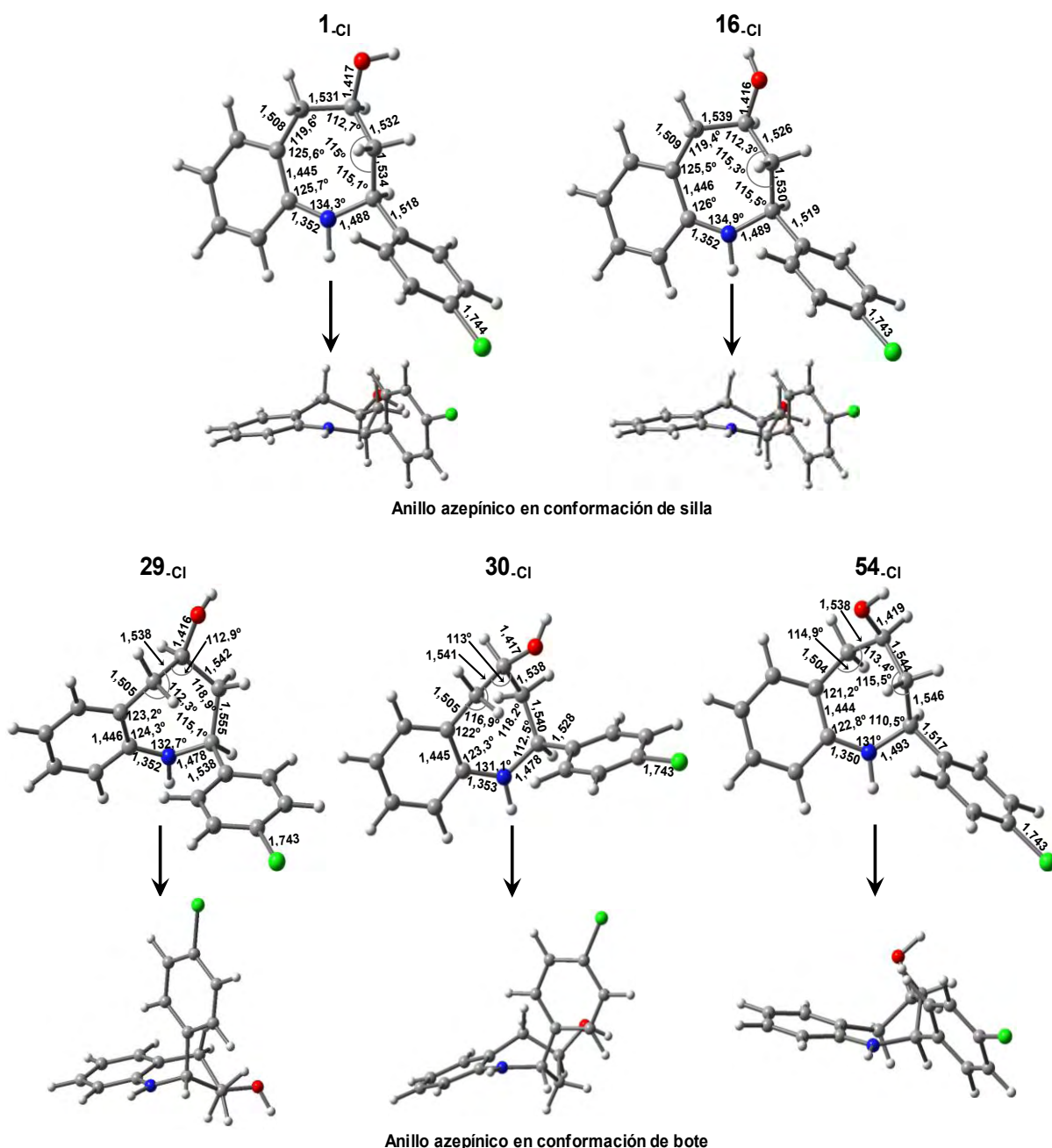
A excepción de las etapas posteriores a las rupturas de los enlaces iniciales implicadas en las rutas de fragmentación menos probables para la pérdida de C₂H₄O, las cuales no se consideraron en el presente trabajo de grado, el comportamiento del ion molecular de la 1-benzoazepina 2-(4-clorofenil) sustituida es similar al del ion de la especie no sustituida (sección 2.2.3.1). El perfil de energía que contiene los principales procesos que conducen a la pérdida de C₂H₄O a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, así como las etapas iniciales de otros procesos menos probables, se presenta en la Figura 13, mientras que, en la Figura 14 se muestran los modelos moleculares (geometrías de equilibrio), de los confórmeros del ion molecular, resaltando la conformación del anillo azepínico. Por su parte, las geometrías optimizadas de los intermedios de reacción e iones-fragmento incluidos en los canales de reacción de menor energía se presentan en la Figura 15.

Figura 13. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y fragmentación correspondientes a la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Los valores de energía relativa en el estado fundamental están en unidades de kJ mol^{-1} .



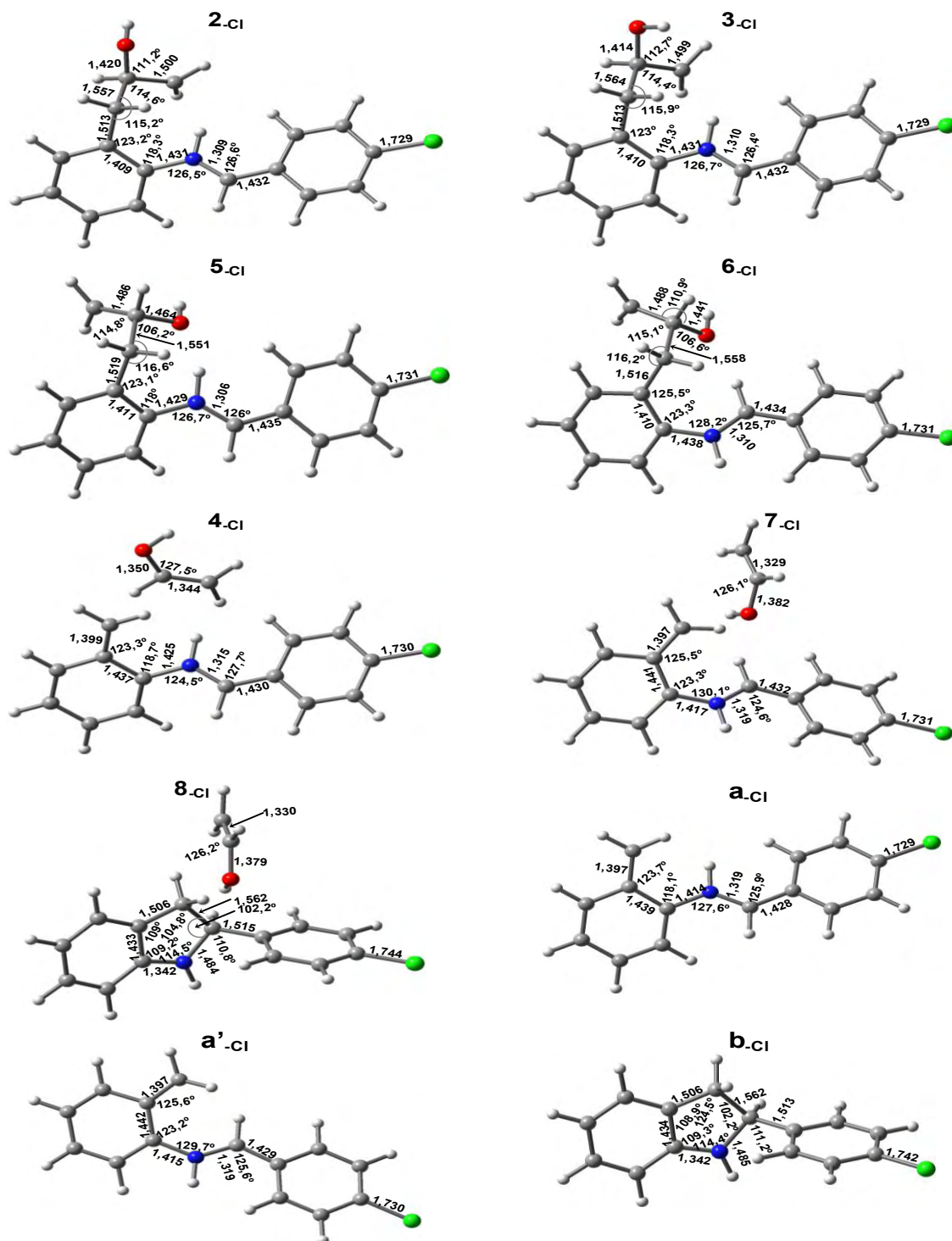
Fuente: esta investigación.

Figura 14. Estructuras de equilibrio de los conformémeros del ion molecular de *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Las distancias C-C, C-N y C-O se encuentran en angstroms y los ángulos de enlace en grados.



Fuente: esta investigación.

Figura 15. Estructuras de equilibrio de los intermedios de reacción e iones fragmento $[M - C_2H_4O]^+$ involucrados en los principales canales de fragmentación, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Las distancias C-C, C-N y C-O se encuentran en angstroms y los ángulos de enlace en grados.



Fuente: esta investigación.

En principio, el ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina puede adoptar las cinco conformaciones 1-_{Cl}, 16-_{Cl}, 29-_{Cl}, 30-_{Cl} y 54-_{Cl} (Figura 13) correspondientes a diferentes conformaciones posibles tipo silla y tipo bote del anillo azepínico. De estos cinco confórmeros, las especies 1-_{Cl}, 16-_{Cl}, 29-_{Cl} y 30-_{Cl} (Figura 14) presentan estructuras similares a las obtenidas a partir del ion molecular de la tetrahidro-1-benzoazepina no sustituida. Por su parte, el confórmero 54-_{Cl}, el cual puede experimentar las reacciones simultáneas de contracción del anillo azepínico y transposición 1,2 del grupo fenilo del C(2) al C(3), y que no se genera en el caso de la especie no sustituida, corresponde al isómero más estable del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (Figura 13). Las diferencias estructurales más importantes entre las especies 1-_{Cl}, 16-_{Cl}, 29-_{Cl}, 30-_{Cl} y 54-_{Cl} pueden entenderse mejor con base en las variaciones en parámetros geométricos tales como los ángulos diedros, especialmente aquellos que comprenden los átomos del anillo azepínico, como se muestra en la Tabla 4. Así, el cambio conformacional 1-_{Cl} → 16-_{Cl}, en el cual se conserva la conformación de silla, corresponde a la torsión del ángulo diedro H–C–O–H. 1-_{Cl} → 29-_{Cl} es la torsión de los ángulos diedros C(3)–C(4)–C(5)–C(5a) y C(9a)–N–C(2)–C(3), lo cual implica un cambio entre las conformaciones tipo silla y bote del anillo azepínico. Por su parte, el cambio 29-_{Cl} → 30-_{Cl}, en el que se conserva la conformación de bote, es una torsión del ángulo diedro C(2)–C(3)–C(4)–C(5). Finalmente, 1-_{Cl} → 54-_{Cl} también corresponde a la torsión del ángulo diedro C(2)–C(3)–C(4)–C(5) pero en este caso involucra una conversión silla/bote.

Tabla 4. Ángulos diedros (en grados) que especifican las principales diferencias estructurales entre los confórmeros del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, de acuerdo con las geometrías de equilibrio optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) (Figura 14).

Ángulo diedro	Confórmeros del ion molecular				
	1- _{Cl}	16- _{Cl}	29- _{Cl}	30- _{Cl}	54- _{Cl}
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	76,04	77,08	35,66	-40,22	32,55
C(3)–C(4)–C(5)–C(5a)	-68,04	-68,88	-84,42	-41,31	50,82
C(5)–C(4)–O–H	-168,99	-70,80	-168,61	-156,32	-166,67
C(9a)–N–C(2)–C(3)	45,65	41,99	-54,27	-20,44	32,37

Fuente: esta investigación.

Con base en el perfil de la Figura 13, las especies 1-_{Cl} y 16-_{Cl} (49 y 50 kJ mol⁻¹, respectivamente) en las que el anillo azepínico presenta una conformación de silla son más estables que los confórmeros 29-_{Cl} y 30-_{Cl} (70 y 59 kJ mol⁻¹, respectivamente), en los cuales el anillo azepínico existe en la conformación tipo bote. No obstante, la estructura más estable, incluso más que los iones 1-_{Cl} y 16-_{Cl} es la correspondiente al confórmero 54-_{Cl} (37 kJ mol⁻¹), en la cual, a pesar de que la conformación del anillo azepínico es la de bote, debido a la disposición

ecuatorial del grupo fenilo situado sobre el carbono de la posición 2 y axial del hidroxilo ubicado en C(4), se minimizan las interacciones estéricas entre los átomos de hidrógeno vecinos, lo que estabiliza el sistema (Figura 14).

En cuanto a la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, tanto las rutas que proceden del conformero 16_{-Cl} y que inician con la ruptura del enlace C–C en las posiciones 4 y 5 del anillo azepínico ($16_{-Cl} \rightarrow 17_{-Cl}$ y $16_{-Cl} \rightarrow 20_{-Cl}$ en la Figura 13), como aquellas que comienzan con la apertura del anillo por ruptura del enlace C(3)–C(4) ($29_{-Cl} \rightarrow 37_{-Cl}$ y $30_{-Cl} \rightarrow 31_{-Cl}$ en la Figura 13) son procesos que no parecen muy probables debido a la mayor energía requerida (150 y 174 kJ mol^{-1} para las rutas que inician desde el ion 16_{-Cl} ; 218 y 202 kJ mol^{-1} para las rutas que inician desde 29_{-Cl} y 30_{-Cl} , respectivamente) en comparación con la barrera para el proceso de disociación del conformero 1_{-Cl} (102 kJ mol^{-1}), cuya etapa inicial es la ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico. Por su parte, el canal de reacción que inicia con las reacciones simultáneas de contracción del anillo azepínico hacia un anillo de seis miembros y migración 1,2 del grupo fenilo para generar el ion 44_{-Cl} ($54_{-Cl} \rightarrow 44_{-Cl}$, Figura 13) presenta una barrera cinética mucho más alta que las barreras de los procesos descritos anteriormente (227 kJ mol^{-1}) por lo que resulta aún menos probable.

De esta forma, en la Figura 13 se identifican de manera general, dos tipos de rutas alternativas de fragmentación para la pérdida de C_2H_4O que inician con la formación del intermedio 2_{-Cl} mediante la ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico ($1_{-Cl} \rightarrow 2_{-Cl}$ en la Figura 13). Estos son: (i) la disociación consecutiva de los enlaces C(2)–C(3) y C(4)–C(5) para generar los iones fragmento isómeros a_{-Cl} , a'_{-Cl} y b_{-Cl} , cuya contraparte neutra es una molécula de etenol (rutas señaladas en color rojo en la Figura 13) y (ii) la isomerización por migración 1,3 de H para generar los iones 9_{-Cl} , 11_{-Cl} y 13_{-Cl} , los cuales después de disociarse conducirían a la formación de los iones fragmento ya mencionados por pérdida de acetaldehído. Sin embargo, es poco probable que los últimos procesos mencionados ocurran, debido a las grandes barreras cinéticas que presentan las etapas $2_{-Cl} \rightarrow 9_{-Cl}$, $5_{-Cl} \rightarrow 11_{-Cl}$ y $6_{-Cl} \rightarrow 13_{-Cl}$ (Figura 13), tal como se discute a continuación.

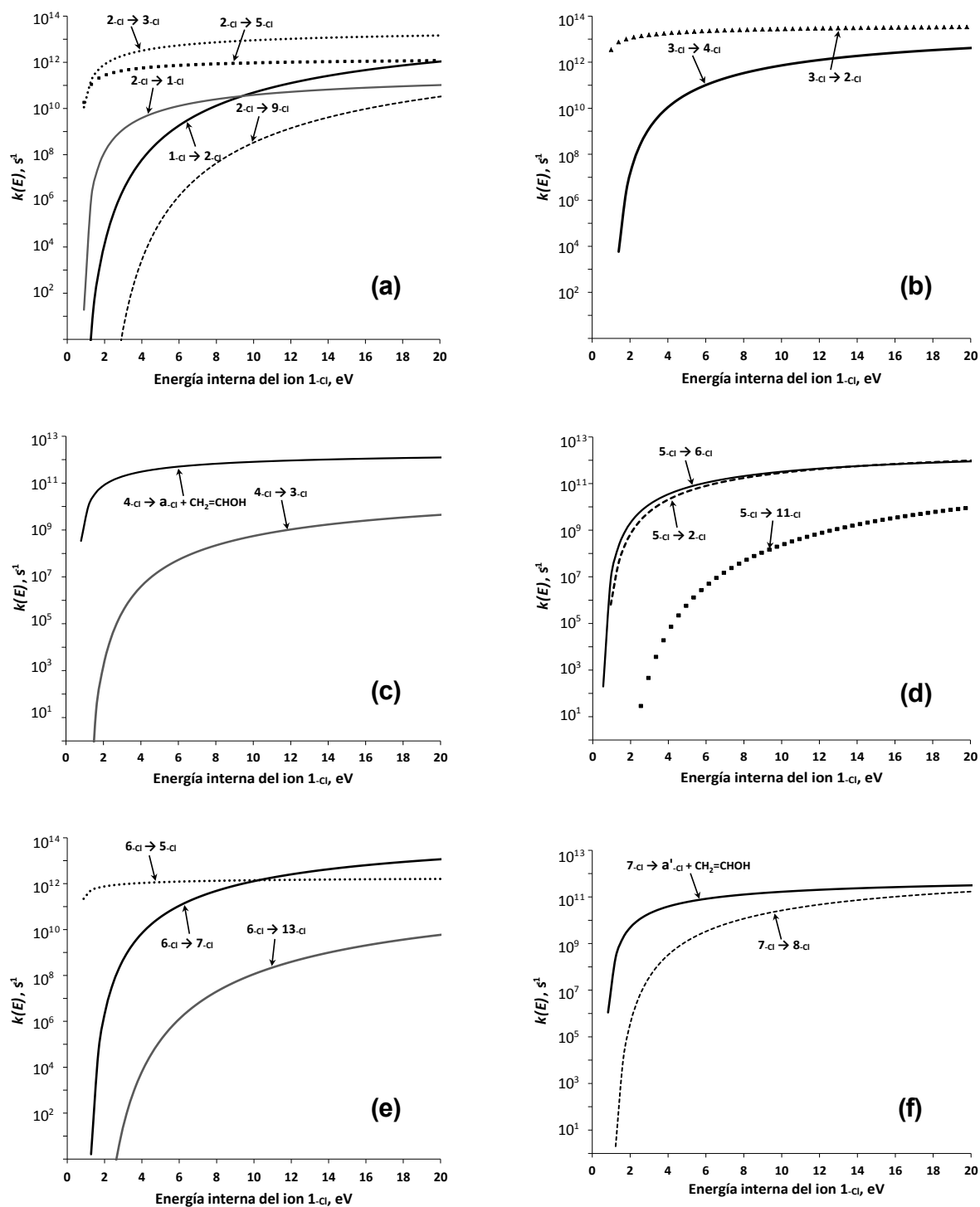
Si se comparan las barreras de las etapas que proceden desde el ion intermedio 2_{-Cl} (Figura 13), los procesos que tendrían mayor probabilidad de ocurrir una vez se ha generado este ion, corresponden a la formación de sus conformeros 3_{-Cl} y 5_{-Cl} mediante una rotación de los enlaces O–H y C(4)–C(5), respectivamente (Figura 15), los cuales presentan barreras cinéticas que no superan los 11 kJ mol^{-1} , mientras que para la formación del isómero 9_{-Cl} a través de una migración 1,3 de H del oxígeno al carbono de la posición 3, se debe superar una barrera de 142 kJ mol^{-1} .

Asimismo, una vez formado el ion 5_{-Cl} , éste puede experimentar una rápida rotación del enlace C(9a)–N(1) y generar el conformero 6_{-Cl} , para lo cual se debe superar una barrera cinética de tan solo 34 kJ mol^{-1} (Figura 13). Por su parte, la conversión del ion 5_{-Cl} en su isómero 11_{-Cl} mediante una migración 1,3 de H requiere una energía crítica alta (122 kJ mol^{-1}). A su vez, de las dos etapas que tienen lugar a partir del ion intermedio 6_{-Cl} , resultaría mucho más probable la formación de 7_{-Cl} , en lugar de la migración 1,3 de H que conduce a la formación del isómero 13_{-Cl} , puesto que el estado de transición para el proceso $6_{-Cl} \rightarrow 13_{-Cl}$ se encuentra 59 kJ mol^{-1} por encima del estado de transición de la etapa $6_{-Cl} \rightarrow 7_{-Cl}$. Cabe anotar que los iones 11_{-Cl} y 13_{-Cl} son conformeros del intermedio 9_{-Cl} y sus diferencias estructurales radican en la rotación del enlace C(4)–C(5) del anillo azepínico y en el caso del conformero 13_{-Cl} , además la rotación del enlace C(9a)–N(1).

Llegado este punto, con el fin de tener mayor claridad en cuanto a la probabilidad de ocurrencia de los procesos de isomerización por migración 1,3 de H que conducen a la eliminación de acetaldehído y poder identificar las rutas cinéticamente más importantes para la pérdida de C_2H_4O fue necesario obtener una información más rigurosa que las simples barreras: los coeficientes de velocidad calculados con base en la teoría RRKM para las diferentes reacciones competitivas. En la Figura 16 se muestran los coeficientes de velocidad unimolecular dependientes de la energía interna del ion 1_{-Cl} , $k(E)$, para varias etapas individuales incluidas en la Figura 13 y que son pertinentes para la discusión de los procesos de isomerización y disociación del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. Cabe señalar que el exceso de energía interna del ion 1_{-Cl} se tomó como referencia para los coeficientes de velocidad debido a que es a partir de éste que resultan los principales canales de fragmentación para la pérdida de C_2H_4O .

Las Figuras 16(a), (d) y (e) muestran que los procesos de isomerización $2_{-Cl} \rightarrow 9_{-Cl}$, $5_{-Cl} \rightarrow 11_{-Cl}$ y $6_{-Cl} \rightarrow 13_{-Cl}$ resultan ser poco probables cinéticamente, puesto que en todo el rango de energía interna, sus respectivos coeficientes de velocidad son varios órdenes de magnitud menores que los correspondientes a las reacciones de cambios conformacionales y disociación (en el caso del ion 6_{-Cl}) que también proceden desde los conformeros 2_{-Cl} , 5_{-Cl} y 6_{-Cl} ($2_{-Cl} \rightarrow 3_{-Cl}$, $5_{-Cl} \rightarrow 6_{-Cl}$ y $6_{-Cl} \rightarrow 7_{-Cl}$). De esta manera, las rutas de fragmentación que inician con la formación del intermedio 2_{-Cl} y que conducen a la eliminación de una molécula de acetaldehído se pueden descartar, debido a la gran barrera y a las bajas velocidades que presentan las etapas de isomerización por migración 1,3 de H incluidas en ellos.

Figura 16. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas de reacción individuales de los principales canales para la pérdida de C_2H_4O vs la energía interna del ion $1-Cl$.



Fuente: esta investigación.

Según el análisis anterior, tres rutas de fragmentación pueden considerarse de mayor importancia para la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina, aquellas que conducen a la formación de los iones isómeros **a**_{-Cl}, **a'**_{-Cl} y **b**_{-Cl} mediante la pérdida de etenol (rutas que se indican con color rojo en la Figura 13). Estas rutas empiezan con la formación del intermedio 2_{-Cl} a partir de 1_{-Cl} mediante la ruptura del enlace C(2)–C(3) del anillo azepínico, etapa que presenta una barrera cinética alta (1_{-Cl} → 2_{-Cl}, 102 kJ mol⁻¹) en relación con las correspondientes a los procesos subsecuentes de cambios conformacionales y disociación (Figura 13), y cuyo coeficiente de velocidad es comparativamente más bajo en un amplio rango de energía interna (Figura 16(a)). En este sentido, teniendo en cuenta que la barrera inversa de la etapa inicial es baja (2_{-Cl} → 1_{-Cl}, 35 kJ mol⁻¹, Figura 13) con respecto a la barrera de la reacción directa, la etapa 1_{-Cl} ⇌ 2_{-Cl} puede considerarse reversible. Así, una vez el ion molecular 1_{-Cl} haya superado la barrera que conduce al ion 2_{-Cl}, este último puede experimentar fácilmente una serie de cambios conformacionales que conllevan a una mezcla de estructuras que se interconvierten, la cual incluye a los iones 3_{-Cl}, 5_{-Cl} y 6_{-Cl} (Figuras 13 y 15).

De esta forma, de los cambios conformacionales que ocurren a partir del intermedio 2_{-Cl} (2_{-Cl} → 3_{-Cl} y 2_{-Cl} → 5_{-Cl}), el proceso que conduce al confórmero 3_{-Cl} resulta ser el más rápido en todo el rango de energía (Figura 16(a)). A su vez, los procesos inversos 3_{-Cl} → 2_{-Cl} y 5_{-Cl} → 2_{-Cl} (Figura 13), corresponden a los canales de reacción cinéticamente más probables para los iones 3_{-Cl} y 5_{-Cl} respectivamente (Figuras 16(b) y 16(d)). Sin embargo, en el caso del ion 5_{-Cl}, sus coeficientes de velocidad unimolecular indican que el proceso alternativo 5_{-Cl} → 6_{-Cl} compite en todo el rango de energía (Figura 16(d)), lo cual también podría esperarse al observar las barreras cinéticas de estas etapas (Figura 13). En todo caso, con base tanto en las alturas de las barreras cinéticas como en los coeficientes de velocidad, los cambios conformacionales 2_{-Cl} ⇌ 3_{-Cl}, 2_{-Cl} ⇌ 5_{-Cl} y 5_{-Cl} ⇌ 6_{-Cl}, pueden tratarse como reversibles.

De otro lado, si se comparan las últimas etapas de los procesos alternativos de fragmentación que conducen a la pérdida de etenol considerando las alturas de las barreras cinéticas (Figura 13) se observa que la ruta que da origen al ion-fragmento **a**_{-Cl} presenta la barrera cinética más baja para la etapa elemental 3_{-Cl} → 4_{-Cl} (52 kJ mol⁻¹) en comparación con las correspondientes a las etapas paralelas 6_{-Cl} → 7_{-Cl} (66 kJ mol⁻¹) y 7_{-Cl} → 8_{-Cl} (61 kJ mol⁻¹), incluidas en los canales que conllevan a la formación de los iones **a'**_{-Cl} y **b**_{-Cl}. Cabe señalar que los procesos 3_{-Cl} → 4_{-Cl} y 6_{-Cl} → 7_{-Cl} (Figura 13) consisten en la ruptura del enlace C–C de las posiciones 4 y 5 del anillo azepínico y que los complejos disociativos 4_{-Cl}, 7_{-Cl} y 8_{-Cl} son especies en las que la molécula de etenol se encuentra unida a los cationes radicales **a**_{-Cl}, **a'**_{-Cl} y **b**_{-Cl}, respectivamente, mediante fuerzas intermoleculares débiles, las cuales en el caso de los complejos 7_{-Cl} y 8_{-Cl} consisten en interacciones tipo puentes de hidrógeno. Retomando el análisis de los coeficientes de velocidad de la Figura 16, se observa que para el ion 6_{-Cl}, aunque a bajas

energías, el proceso $6_{-Cl} \rightarrow 7_{-Cl}$ es más lento que la etapa alternativa $6_{-Cl} \rightarrow 5_{-Cl}$, al incrementar la energía interna, la formación del complejo ion-molécula 7_{-Cl} , es el proceso más favorable cinéticamente (Figura 16(e)). Mientras que en el caso del ion 3_{-Cl} , como se mencionó anteriormente, en todo el rango de energía, la ruta $3_{-Cl} \rightarrow 2_{-Cl}$ es más rápida que el proceso alternativo $3_{-Cl} \rightarrow 4_{-Cl}$, no obstante, un aumento en la energía interna, causa una disminución en la diferencia entre las curvas de velocidad $k(E)$ de estos procesos, por lo que la etapa de formación de la especie 4_{-Cl} , podría llegar a ser importante, especialmente a altas energías (Figura 16(b)). Además, una vez formado el complejo ion-molécula 4_{-Cl} , éste tiende a disociarse muy rápidamente ($k \sim 10^{11}-10^{12} \text{ s}^{-1}$) mediante la pérdida de una molécula de etenol para producir el ion-fragmento a_{-Cl} , como se representa en la Figura 16(c), la cual muestra a su vez, que en todo el rango de energía, precisamente el proceso $4_{-Cl} \rightarrow a_{-Cl} + CH_2=CHOH$, es el más probable cinéticamente en comparación con la etapa lenta $4_{-Cl} \rightarrow 3_{-Cl}$, de manera que la reacción $3_{-Cl} \rightarrow 4_{-Cl}$ puede considerarse irreversible.

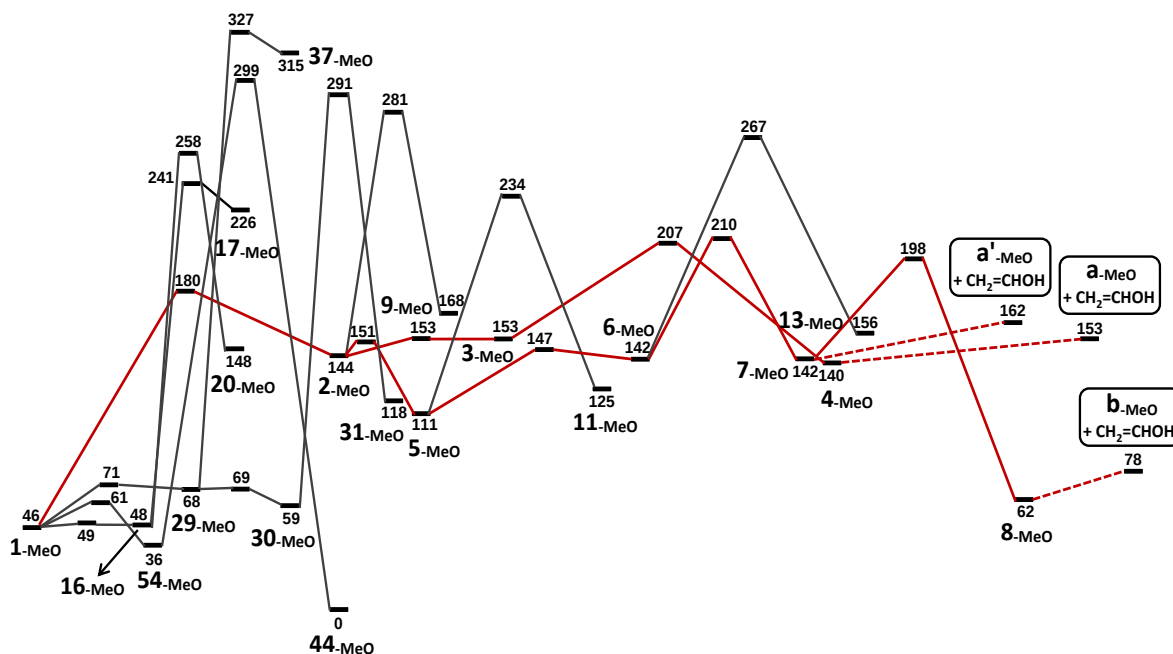
Entre tanto, una vez se ha formado el complejo ion-molécula 7_{-Cl} , éste puede perder una molécula de etenol rápidamente y dar origen al ion-fragmento a'_{-Cl} (Figuras 13 y 16(f)), sin embargo, a medida que aumenta el exceso de energía interna, la ciclación irreversible $7_{-Cl} \rightarrow 8_{-Cl}$ mediante el ataque nucleofílico intramolecular del C(2) sobre el C(5), se convierte en un proceso cinéticamente importante, lo cual sugiere que las dos rutas que proceden del complejo 7_{-Cl} son competitivas, especialmente a altas energías.

De acuerdo con el análisis anterior, de las tres rutas principales de fragmentación para la pérdida de etenol a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, aquella que conduce a la formación del ion a_{-Cl} , es la más favorable, puesto que las etapas incluidas en esta ruta presentan, en general, mayores coeficientes de velocidad con respecto a las etapas competitivas que conllevan a la formación de los iones fragmento a'_{-Cl} y b_{-Cl} . Lo anterior puede confirmarse con base en los coeficientes globales de formación de los iones a_{-Cl} , a'_{-Cl} y b_{-Cl} , los cuales se obtienen mediante la aplicación de la aproximación de estado estacionario sobre los intermedios involucrados en los canales de fragmentación más importantes, tal como se describió en el caso de la especie no sustituida (sección 4.3.2); pero antes de examinar estos coeficientes, se analizarán tanto el perfil de energía como los coeficientes de velocidad de ciertas etapas de reacción individuales para la eliminación de C_2H_4O a partir del ion molecular de la 1-benzoazepina 7-metoxi-sustituida.

4.4.2 PERFIL DE ENERGÍA POTENCIAL Y CURVAS DE VELOCIDAD, $k(E)$, DEL ION MOLECULAR DE 2-C₆H₅-7-OMe-THB.

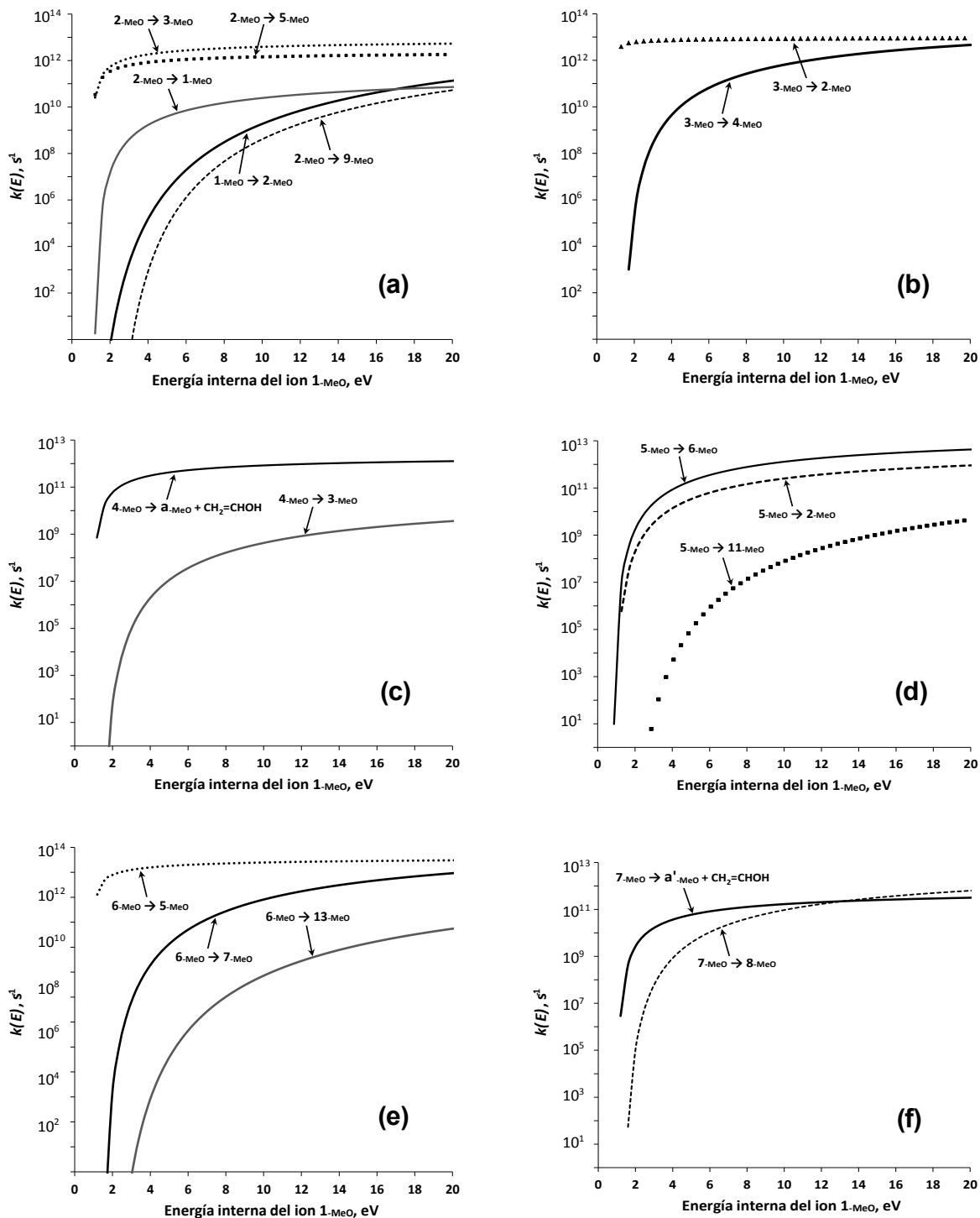
En la Figura 17 se presenta el perfil de energía potencial para los principales canales de reacción que conducen a la pérdida de C₂H₄O a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, así como las etapas iniciales de otras rutas menos probables. En la Figura 18 se muestran los resultados de los cálculos de coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas individuales de reacción más importantes en función de la energía interna del ion 1-MeO. Por su parte, las estructuras de equilibrio correspondientes a los conformeros del ion molecular se presentan en la Figura 19 y las geometrías de los intermedios y productos de fragmentación involucrados en las principales rutas se encuentran en la Figura 20. Cabe anotar, que el perfil de energía de la Figura 17 exhibe en general, la misma tendencia que el perfil obtenido para la especie 2-(4-clorofenil) sustituida (Figura 13), el cual se analizó en la sección anterior.

Figura 17. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y fragmentación correspondientes a la pérdida de C₂H₄O a partir del ion molecular de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Los valores de energía relativa en el estado fundamental están en unidades de kJ mol⁻¹.



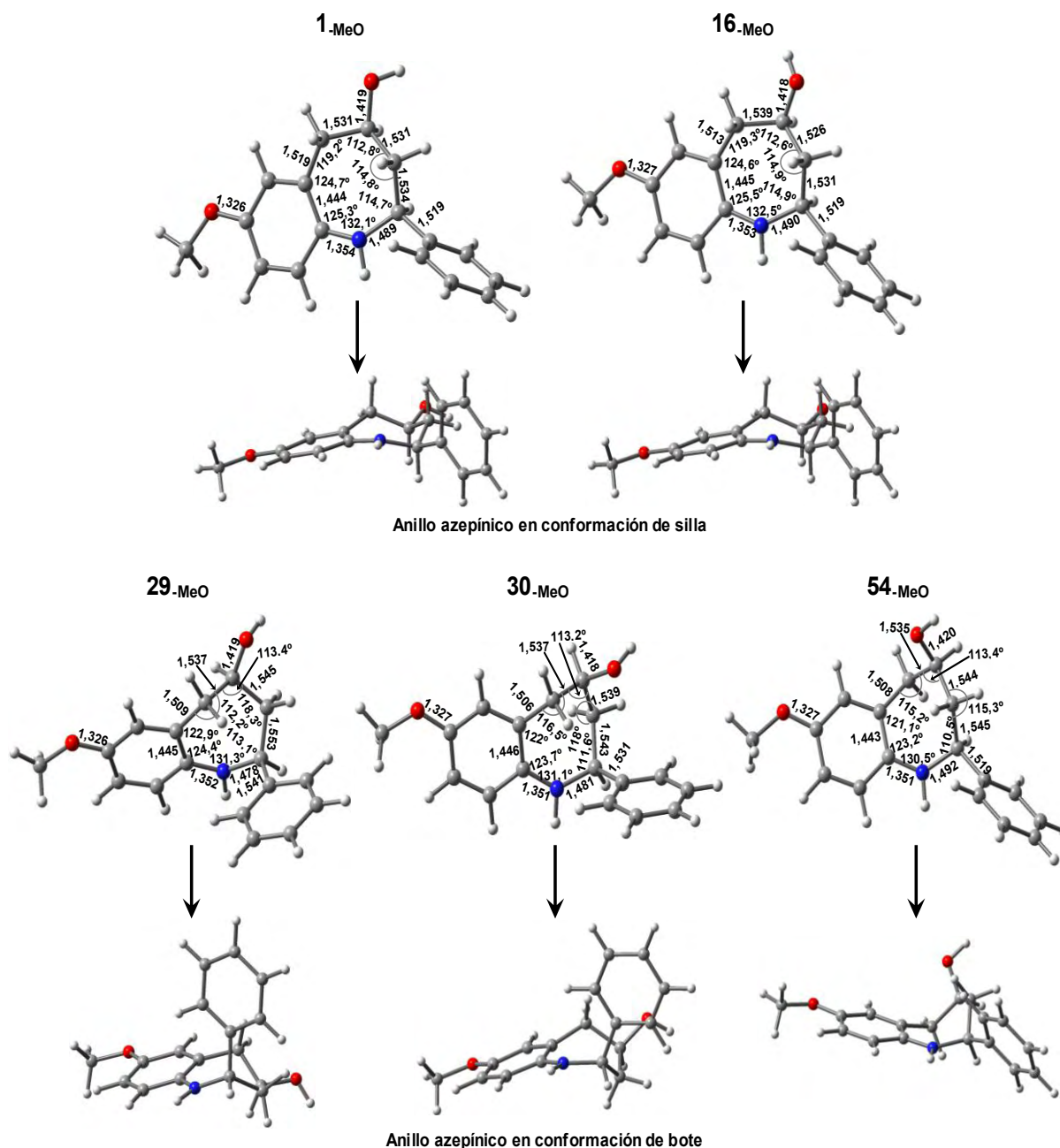
Fuente: esta investigación.

Figura 18. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas de reacción individuales de los principales canales para la pérdida de C_2H_4O vs la energía interna del ion 1-MeO .



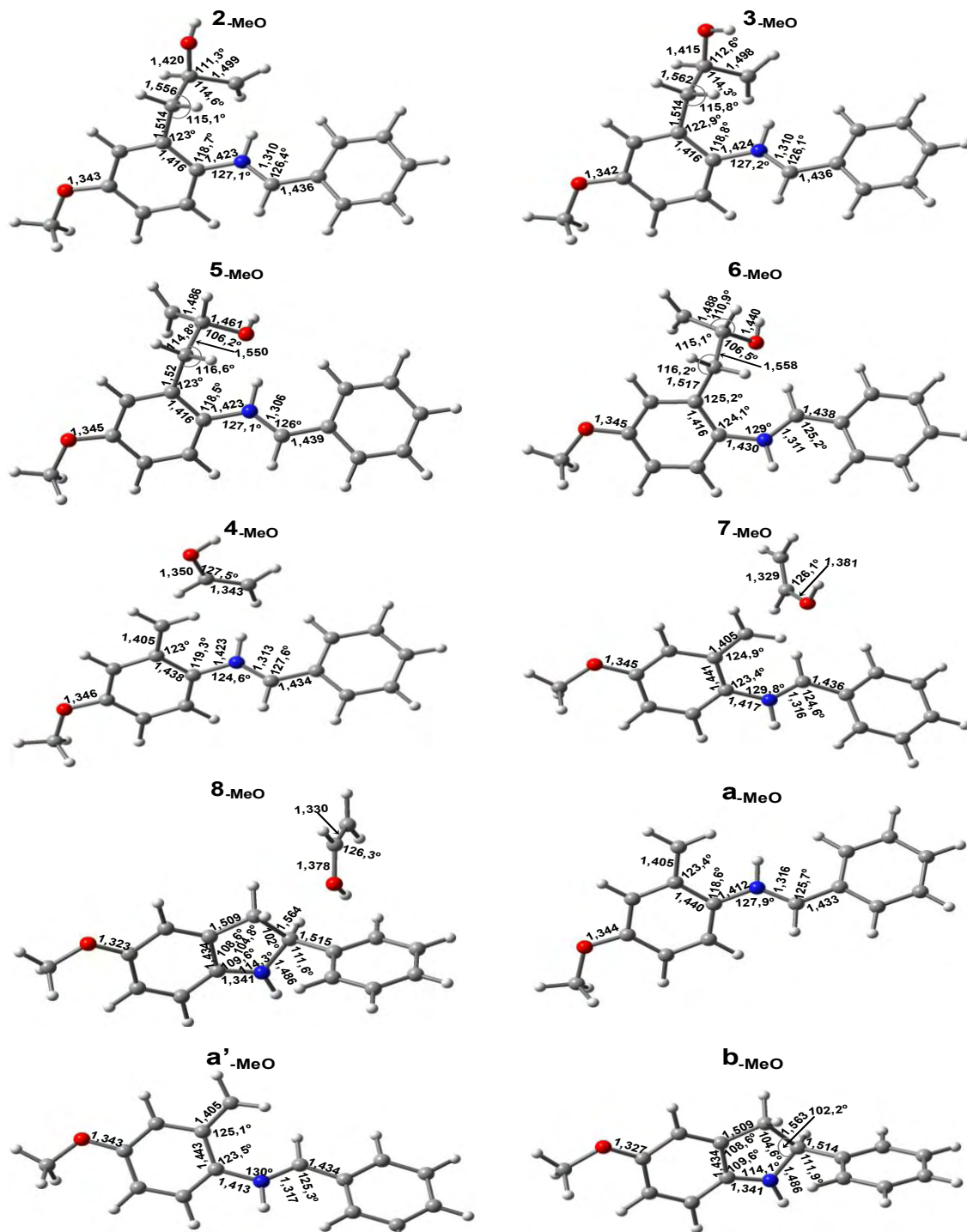
Fuente: esta investigación.

Figura 19. Estructuras de equilibrio de los conforméromos del ion molecular de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Las distancias C-C, C-N y C-O se encuentran en angstroms y los ángulos de enlace en grados.



Fuente: esta investigación.

Figura 20. Estructuras de equilibrio de los intermedios de reacción e iones fragmento $[M - C_2H_4O]^+$ involucrados en los principales canales de fragmentación, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Las distancias C-C, C-N y C-O se encuentran en angstroms y los ángulos de enlace en grados.



Fuente: esta investigación.

El ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina también puede adoptar cinco conformaciones posibles, dos de estas correspondientes a la conformación de silla del anillo azepínico (1_{-MeO} y 16_{-MeO}) y las tres restantes a la de bote (29_{-MeO}, 30_{-MeO} y 54_{-MeO}). Sus geometrías de equilibrio se representan en la Figura 19. Cabe anotar que los cinco isómeros conformacionales presentan estructuras moleculares muy parecidas a las obtenidas para el ion molecular de la tetrahidro-1-benzoazepina anterior. De esta manera, las especies que mantienen la conformación tipo silla del anillo azepínico también son muy estables (46 y 48 kJ mol⁻¹ para 1_{-MeO} y 16_{-MeO}, respectivamente, Figura 17), sin embargo, el confórmero 54_{-MeO} (36 kJ mol⁻¹), en el que el anillo azepínico existe en la conformación de bote, constituye el isómero más estable para el ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. De nuevo, esto puede deberse, a que este ion presenta menos interacciones estéricas desestabilizantes resultado de la orientación ecuatorial del voluminoso grupo fenilo ubicado en C(2) y axial del hidroxilo en C(4). Caso contrario, a lo que ocurre con los confórmeros 29_{-MeO} y 30_{-MeO} (68 y 59 kJ mol⁻¹, respectivamente), los cuales corresponden a las especies menos estables. Las principales diferencias estructurales entre los confórmeros 1_{-MeO}, 16_{-MeO}, 29_{-MeO}, 30_{-MeO} y 54_{-MeO} pueden entenderse a partir de las variaciones en los ángulos diedros, especialmente aquellos que comprenden los átomos del anillo azepínico, los cuales se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Ángulos diedros (en grados) que especifican las principales diferencias estructurales entre los confórmeros del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, de acuerdo con las geometrías de equilibrio optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) (Figura 19).

Ángulo diedro	Confórmeros del ion molecular				
	1 _{-MeO}	16 _{-MeO}	29 _{-MeO}	30 _{-MeO}	54 _{-MeO}
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	73,97	74,41	29,68	-37,27	33,07
C(3)–C(4)–C(5)–C(5a)	-69,34	-69,25	-82,90	-44,45	50,33
C(5)–C(4)–O–H	-173,24	-69,31	-170,86	-162,61	-168,90
C(9a)–N–C(2)–C(3)	54,31	52,72	-60,16	-24,65	32,65

Fuente: esta investigación.

De otro lado, considerando que los canales de reacción para la pérdida de C₂H₄O que inician con la ruptura del enlace C–C en las posiciones 4 y 5 (16_{-MeO} → 17_{-MeO}, 193 kJ mol⁻¹ y 16_{-MeO} → 20_{-MeO}, 210 kJ mol⁻¹, en la Figura 17) y/o 3 y 4 del anillo azepínico (29_{-MeO} → 37_{-MeO}, 259 kJ mol⁻¹ y 30_{-MeO} → 31_{-MeO}, 232 kJ mol⁻¹, en la Figura 17) requieren una gran cantidad de energía, al igual que en la tetrahidro-1-benzoazepina halogenada, es probable que dichos procesos no ocurran. Asimismo, el canal de reacción que inicia con la migración 1,2 del grupo fenilo con contracción simultánea del anillo azepínico para generar el ion 44_{-MeO} (54_{-MeO} → 44_{-MeO}) es aún menos probable debido a la mayor altura de la barrera cinética para esta etapa (263 kJ mol⁻¹). Por lo tanto, en lugar de ello, el ion molecular de la *cis*-

2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina debería experimentar preferiblemente la ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico ($1\text{-MeO} \rightarrow 2\text{-MeO}$, 134 kJ mol^{-1}), que corresponde a la etapa inicial de las rutas de fragmentación de menor energía.

De igual forma como en el caso del ion molecular de la 1-benzoazepina 2-(4-clorofenil) sustituida, las migraciones 1,3 de H desde el hidroxilo al C(3) para generar los iones 9-MeO , 11-MeO y 13-MeO ($2\text{-MeO} \rightarrow 9\text{-MeO}$, 137 kJ mol^{-1} , $5\text{-MeO} \rightarrow 11\text{-MeO}$, 123 kJ mol^{-1} y $6\text{-MeO} \rightarrow 13\text{-MeO}$, 125 kJ mol^{-1} , Figura 17), presentan barreras cinéticas mucho más altas que las correspondientes a los procesos de cambios conformacionales y disociación que tienen lugar a partir del ion 2-MeO y sus cónfórmeros 5-MeO y 6-MeO ; además, estas isomerizaciones son procesos más lentos, lo que se evidencia en sus bajos coeficientes de velocidad en todo el rango de energía interna evaluado (Figuras 18(a), (d) y (e)). En consecuencia, la transferencia intramolecular de un átomo de hidrógeno, resulta ser cinéticamente desfavorable y por ende los canales de fragmentación que inician con la apertura del anillo azepínico por ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 y que conducirían a la eliminación de acetaldehído tienen muy poca probabilidad de ocurrir.

A partir del análisis anterior, el cual permitió descartar ciertas rutas de fragmentación debido a la gran barrera que presentan ya sea sus etapas iniciales u otras involucradas en los procesos, es claro que existen tres canales principales y alternativos para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, los cuales se denotan en color rojo en el perfil de la Figura 17, y conducen a la formación del ion-fragmento del tipo 2-fenil-indolina ($\mathbf{b}\text{-MeO}$) y dos isómeros de cadena abierta ($\mathbf{a}\text{-MeO}$ y $\mathbf{a}'\text{-MeO}$), mediante la eliminación de una molécula de etenol. Como se mencionó anteriormente, estos tres canales inician con el proceso $1\text{-MeO} \rightarrow 2\text{-MeO}$, el cual presenta la barrera cinética más alta en relación con las barreras de las demás etapas incluidas en las rutas de fragmentación (Figura 17), asimismo los coeficientes $k(E)$ de la Figura 18(a) muestran que la reacción $1\text{-MeO} \rightarrow 2\text{-MeO}$ es más lenta en un amplio intervalo de energía que cualquier proceso que tiene lugar a partir del ion 2-MeO (excepto $2\text{-MeO} \rightarrow 9\text{-MeO}$), incluso más que la reacción inversa $2\text{-MeO} \rightarrow 1\text{-MeO}$. En este sentido, si además se considera que la barrera inversa de la etapa inicial es baja ($2\text{-MeO} \rightarrow 1\text{-MeO}$, 36 kJ mol^{-1} , Figura 17) con respecto a la reacción directa (134 kJ mol^{-1}), se tienen dos razones que permiten justificar la hipótesis de que la etapa $1\text{-MeO} \rightleftharpoons 2\text{-MeO}$ es reversible.

Una vez formado el ion intermedio 2-MeO , éste continua su transformación por alguna de las rutas representadas en la Figura 17, preferiblemente aquellas con menor barrera cinética, o, haciendo referencia a la Figura 18(a), aquellas con mayor coeficiente de velocidad. En este sentido, al igual que en el catión radical de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, la ruta más favorable cinéticamente para que ocurra la pérdida de etenol es la que conduce al

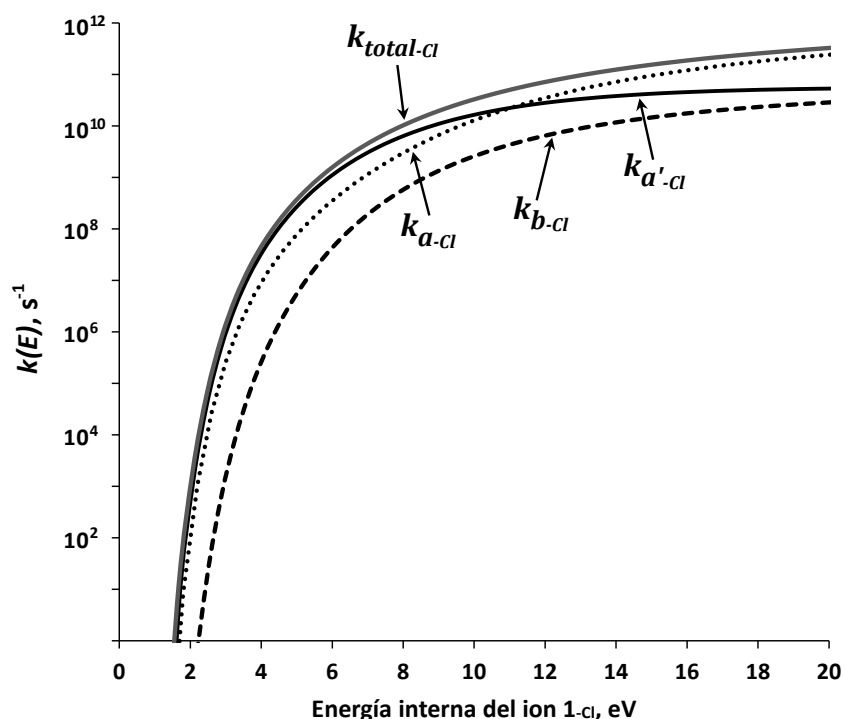
ion-fragmento **a**_{-MeO}. En este canal de fragmentación, el paso inicial (una vez superada la primera etapa que es la más lenta) corresponde al cambio conformacional reversible $2_{-MeO} \rightleftharpoons 3_{-MeO}$, el cual constituye el proceso dominante en todo el rango de energía para el ion 2_{-MeO} (Figura 18(a)). No obstante, la etapa alternativa $2_{-MeO} \rightarrow 5_{-MeO}$ también resulta ser un proceso rápido a partir de 2_{-MeO} . Por su parte, la reacción irreversible $3_{-MeO} \rightarrow 4_{-MeO}$, además de presentar una barrera cinética menor en 14 kJ mol^{-1} en relación al proceso paralelo $6_{-MeO} \rightarrow 7_{-MeO}$ (Figura 17), según la Figura 18(b) a medida que aumenta el exceso de energía interna, ésta llega a ser igual de importante que la reacción inversa $3_{-MeO} \rightarrow 2_{-MeO}$. Así, una vez formado el complejo ion-molécula 4_{-MeO} este tiende a disociarse bastante rápido ($k \sim 10^{11}\text{--}10^{12} \text{ s}^{-1}$) como puede observarse en la Figura 18(c).

Entre tanto, una vez se ha formado el ion 5_{-MeO} , éste puede isomerizarse rápidamente mediante una fácil rotación sobre el enlace C(9a)–N(1) para generar 6_{-MeO} , etapa que presenta el mayor coeficiente de velocidad, en todo el rango de energía, con respecto a los correspondientes para los procesos que conducen a los iones 2_{-MeO} y 11_{-MeO} (Figura 18(d)). A su vez, el ion 6_{-MeO} vuelve a formar rápidamente 5_{-MeO} antes que otra reacción ocurra (Figura 18(e)); sin embargo, la formación del complejo ion-molécula 7_{-MeO} podría llegar a ser importante a altas energías. En este caso, las etapas $2_{-MeO} \rightleftharpoons 3_{-MeO}$, $2_{-MeO} \rightleftharpoons 5_{-MeO}$ y $5_{-MeO} \rightleftharpoons 6_{-MeO}$ también pueden tratarse como reversibles, dadas las bajas alturas de las barreras cinéticas (Figura 17) y los mayores coeficientes de velocidad unimolecular de estos procesos (Figuras 18(a) – (e)). Por su parte, de las reacciones de disociación y ciclación que tienen lugar a partir del complejo ion-molécula 7_{-MeO} , la primera corresponde al proceso dominante hasta un exceso de energía de $10,4 \text{ eV}$ (Figura 18(f)), no obstante, después de la intersección de las curvas de velocidad $k(E)$ de ambos procesos (aproximadamente 14 eV), la ciclación irreversible $7_{-MeO} \rightarrow 8_{-MeO}$, también resulta ser un proceso importante para la especie 7_{-MeO} . Hay que decir que a diferencia de los iones moleculares anteriores, en el caso del ion 1_{-MeO} , los coeficientes de velocidad de ciertas etapas importantes involucradas en los canales de reacción de menor energía son similares, por lo que no se debe descartar del todo la ocurrencia de los procesos que conducen a los iones fragmento **a'**_{-MeO} y **b**_{-MeO}. En consecuencia, es necesario estimar la velocidad de formación de los iones fragmento isómeros $[M - C_2H_4O]^+$ obtenidos mediante la pérdida de etenol, a través de la aplicación de un tratamiento cinético basado en la aproximación de estado estacionario, lo cual permitirá aclarar las ideas anteriormente planteadas.

4.4.3 CINÉTICA DE LA ELIMINACIÓN DE ETENOL A PARTIR DE LOS IONES MOLECULARES DE LAS 1-BENZOAZEPINAS SUSTITUIDAS OBJETO DE ESTUDIO.

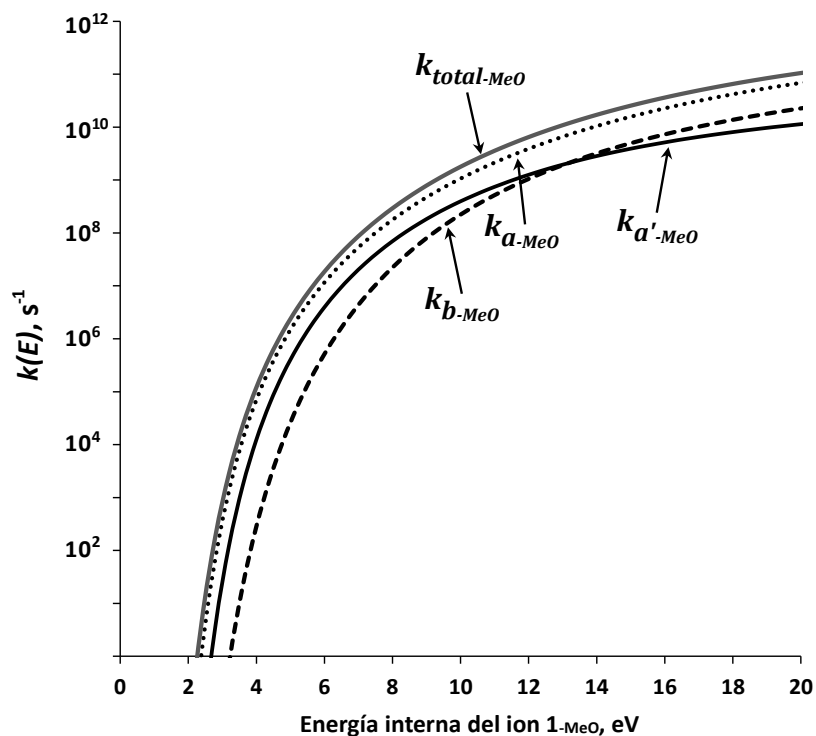
Con base tanto en los perfiles de energía de las Figuras 13 y 17 como en los coeficientes de velocidad $k(E)$ indicados en las Figuras 16(a) y 18(a), es claro que los iones intermedios 2_{-Cl} y 2_{-MeO} se forman lento y se descomponen rápidamente; de esta manera, resulta válido utilizar la aproximación de estado estacionario para estimar la velocidad de formación de los iones fragmento del tipo 2-fenil-indolina (b_{-Cl} ; b_{-MeO}) y sus isómeros de cadena abierta a_{-Cl} ; a_{-MeO} y a'_{-Cl} ; a'_{-MeO} , obtenidos por la pérdida de etenol a partir de los iones moleculares de las 1-benzoazepinas 2-(4-clorofenil) y 7-metoxi sustituidas, lo cual se realizó mediante el mismo razonamiento descrito con detalle para el ion molecular de la especie no sustituida (Sección 4.3.2). Así, se obtuvieron los coeficientes de velocidad de descomposición total de M_{-Cl} ($k_{total-Cl}$) y M_{-MeO} ($k_{total-MeO}$), que equivalen a la suma de los coeficientes de velocidad de formación de los iones a , a' y b (k_{a-Cl} , $k_{a'-Cl}$ y k_{b-Cl}) y (k_{a-MeO} , $k_{a'-MeO}$ y k_{b-MeO}), para M_{-Cl} y M_{-MeO} , respectivamente. Estos coeficientes se encuentran graficados en función del exceso de energía interna del ion molecular respectivo en las Figuras 21 y 22.

Figura 21. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para la descomposición total de M_{-Cl} vs la energía interna del ion 1_{-Cl} . Tres canales competitivos de reacción han sido identificados: Formación de los iones fragmento isómeros a_{-Cl} , a'_{-Cl} y b_{-Cl} , por pérdida de etenol.



Fuente: esta investigación.

Figura 22. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para la descomposición total de $M_{\text{-MeO}}$ vs la energía interna del ion $1_{\text{-MeO}}$. Tres canales competitivos de reacción han sido identificados: Formación de los iones fragmento isómeros $a_{\text{-MeO}}$, $a'_{\text{-MeO}}$ y $b_{\text{-MeO}}$, por pérdida de etenol.



Fuente: esta investigación.

En primer lugar, en la Figura 21 se puede observar que los procesos de formación de los iones de cadena abierta $a_{\text{-Cl}}$ y $a'_{\text{-Cl}}$ son competitivos a bajas energías, no obstante, en un intervalo de energía de aproximadamente 3 – 9 eV, la formación de $a'_{\text{-Cl}}$ presenta una leve ventaja cinética con respecto a la formación de $a_{\text{-Cl}}$, pero después de que sus curvas de velocidad se intersectan (aproximadamente 11,7 eV), el proceso más importante cinéticamente es el que conduce al ion-fragmento $a_{\text{-Cl}}$. Por su parte, la formación del ion $b_{\text{-Cl}}$, es el proceso menos favorable debido al bajo coeficiente de velocidad que presenta en todo el rango de energía interna. Cabe resaltar que a excesos de energía de 20 eV, los procesos $M_{\text{-Cl}} \rightarrow a'_{\text{-Cl}} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$ y $M_{\text{-Cl}} \rightarrow b_{\text{-Cl}} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$, son 4 y 8 veces más lentos que el proceso $M_{\text{-Cl}} \rightarrow a_{\text{-Cl}} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$; sin embargo, pese a leve diferencia de velocidad, la ruta que conlleva a la formación de $a_{\text{-Cl}}$ constituye el proceso más rápido para la pérdida de etenol a partir de $M_{\text{-Cl}}$.

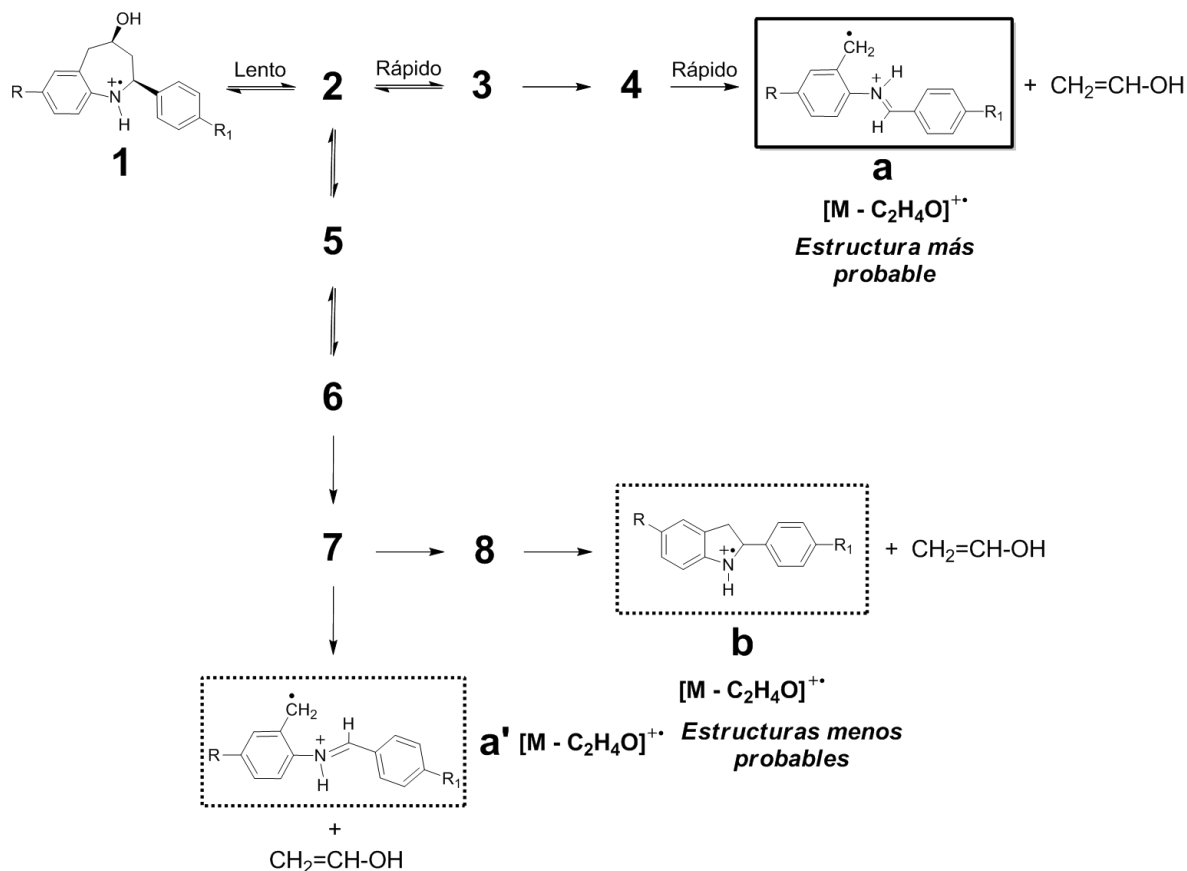
Por su parte, según la Figura 22, los procesos de formación de los iones fragmento $a_{\text{-MeO}}$ y $a'_{\text{-MeO}}$ ocurren a una velocidad similar en un intervalo de energía comprendido entre 2,4 – 8 eV, sin embargo, a partir de excesos de energía de 8 eV en adelante, el proceso cinéticamente más favorable corresponde a la

formación de **a**_{MeO}. Mientras que, la ruta que conduce al ion- fragmento 5-metoxi-2-fenil-indolina, **b**_{MeO}, a medida que aumenta la energía interna, llega a ser un proceso competitivo, pero únicamente en relación al camino de formación de su isómero **a'**_{MeO}, puesto que las curvas de velocidad de estos procesos se intersectan aproximadamente a 12 eV.

De acuerdo con lo anterior, el camino de fragmentación cinéticamente más probable para la pérdida de C₂H₄O a partir de los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi- y la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, es aquel que conduce a los iones fragmento **a**_{MeO} y **a**_{Cl} por pérdida de una molécula de etenol ($1 \rightleftharpoons 2 \rightleftharpoons 3 \rightarrow 4 \rightarrow \mathbf{a} + \text{CH}_2=\text{CHOH}$). Entre tanto, los iones de tipo **a'** y **b** corresponden a las estructuras menos probables para los iones fragmento $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^{+*}$. De esta manera, los resultados teóricos obtenidos en el presente trabajo de grado revelan que los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzoazepinas 2-(4-clorofenil) y 7-metoxi sustituidas siguen el mismo camino identificado por Castillo⁶⁹ para la pérdida de C₂H₄O a partir del ion molecular de la especie no sustituida. Todo este conjunto de ideas permite proponer la ruta de fragmentación general que se muestra en el Esquema 5, en el cual se presentan los principales canales de disociación para la pérdida de etenol, indicando tanto la ruta cinéticamente más favorable correspondiente a la formación de los iones del tipo **a**, como también las estructuras minoritarias para los iones $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^{+*}$ y sus respectivos caminos de reacción.

⁶⁹ CASTILLO, Op. Cit., p. 76-79.

Esquema 5. Rutas de fragmentación que conducen a las estructuras moleculares más y menos probables para los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{++}$, mediante la pérdida de etenol a partir de los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y sus dos análogos sustituidos objeto de estudio, basado en cálculos DFT/RRKM.



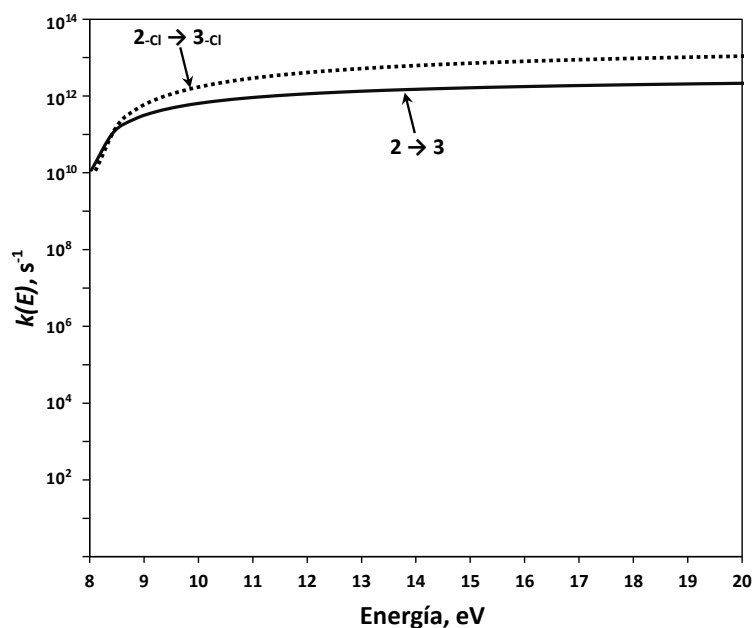
Fuente: esta investigación.

4.4.4 ANÁLISIS GENERAL DE LA INFLUENCIA DE LOS SUSTITUYENTES SOBRE LAS RUTAS DE FRAGMENTACIÓN PARA LA PÉRDIDA DE C₂H₄O.

Para entender los cambios inducidos por los sustituyentes 4-cloro (situado en el anillo del C(2)) y 7-metoxi sobre la velocidad de fragmentación para la pérdida de C₂H₄O con respecto a la especie no sustituida, fue necesario calcular los coeficientes de velocidad unimolecular $k(E)$ de ciertas etapas elementales decisivas implicadas en los principales canales de fragmentación. En el caso de las 1-benzoazepinas 2-(4-clorofenil) sustituida y no sustituida se escogió la etapa 2 → 3, la cual corresponde a la rotación del enlace O–H y representa un paso importante en los procesos que conllevan a las estructuras más probables para los iones $[M - C_2H_4O]^{++}$ (Esquema 5). De esta manera, los coeficientes de velocidad

$k(E)$ de la Figura 23 muestran que en un pequeño rango de energía de 8 – 8,5 eV las curvas de los procesos $2 \rightarrow 3$ y $2_{\text{-Cl}} \rightarrow 3_{\text{-Cl}}$ se superponen, pero a partir de los 8,5 eV la etapa más rápida es la que tiene lugar a partir de la especie halogenada, $2_{\text{-Cl}} \rightarrow 3_{\text{-Cl}}$; incluso a excesos de energía de 20 eV, cuando estos procesos han alcanzado sus máximos coeficientes de velocidad ($k \sim 10^{12} - 10^{13} \text{ s}^{-1}$), la reacción $2_{\text{-Cl}} \rightarrow 3_{\text{-Cl}}$ es 5 veces más rápida en relación al proceso análogo llevado a cabo a partir del ion molecular de la tetrahydro-1-benzazepina no sustituida. Por lo tanto, teniendo en cuenta que la etapa $2_{\text{-Cl}} \rightarrow 3_{\text{-Cl}}$ ocurre a una velocidad mayor, puede esperarse que provoque un aumento en la velocidad del proceso completo de formación del ion-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$. Con base en lo anterior se puede deducir que la formación del ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ a partir del ion molecular de la 1-benzazepina 2-(4-clorofenil) sustituida está favorecida por la cinética, pero además, considerando la mayor estabilidad del ion-fragmento $a_{\text{-Cl}}$ con respecto a su análogo no sustituido (Tabla 3), podría esperarse que este proceso también esté favorecido por la termodinámica.

Figura 23. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas $2 \rightarrow 3$ y $2_{\text{-Cl}} \rightarrow 3_{\text{-Cl}}$ en función de la energía interna.

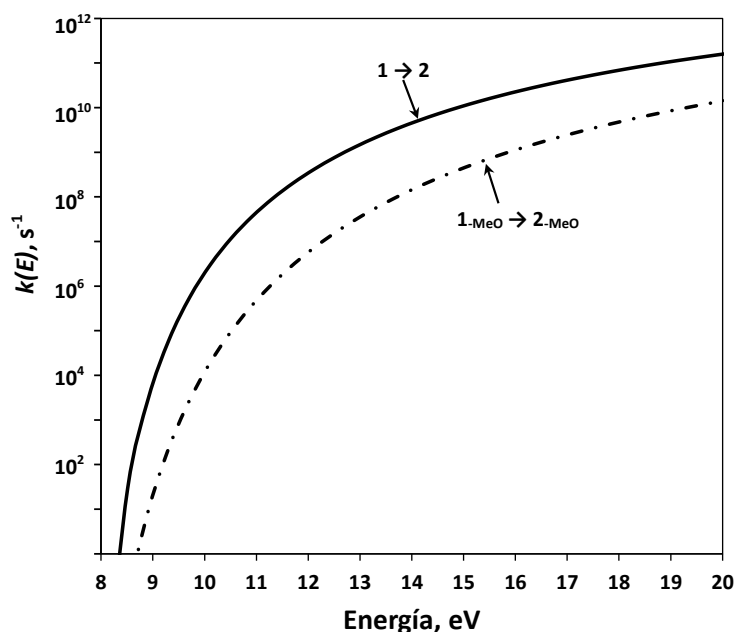


Fuente: esta investigación.

Por otra parte, la presencia del sustituyente $-\text{OCH}_3$ en la posición 7 del sistema benzoazepínico causa un incremento en las energías críticas, especialmente de las etapas iniciales de disociación, con respecto a lo observado para la especie no sustituida (Figura 17 y Esquema 3). Así, con el objetivo de evaluar la influencia de dicho sustituyente en la velocidad de fragmentación para la pérdida de C_2H_4O , en el caso de las 1-benzazepinas 7-metoxi-sustituida y no sustituida se graficaron los coeficientes de velocidad $k(E)$ de la etapa $1 \rightarrow 2$ (Figura 24), la cual consiste

en la ruptura del enlace C–C de las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico y constituye el paso inicial de las rutas de fragmentación cinéticamente más probables. Estos resultados indican que el proceso $1\text{-MeO} \rightarrow 2\text{-MeO}$ es más lento debido al bajo coeficiente de velocidad que presenta en todo el rango de energía en comparación con el proceso análogo experimentado por el ion molecular de la 1-benzazepina no sustituida ($1 \rightarrow 2$), lo cual podría deberse a la mayor estabilidad termodinámica que induce el sustituyente metoxilo en la estructura del ion molecular respectivo (Tabla 3), como se analizó en la sección 4.2, lo que implica a su vez un mayor requerimiento energético y por ende una disminución en la velocidad de la etapa que conduce a la formación del ion 2-MeO . De esta manera, considerando que la etapa $1\text{-MeO} \rightarrow 2\text{-MeO}$ es bastante lenta, se espera que provoque una disminución en la velocidad del proceso completo de descomposición para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ a partir del ion molecular de la especie 7-metoxi- sustituida.

Figura 24. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para las etapas $1 \rightarrow 2$ y $1\text{-MeO} \rightarrow 2\text{-MeO}$ en función de la energía interna.



Fuente: esta investigación.

4.5 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS TEÓRICOS CON LA INFORMACIÓN EXPERIMENTAL DE LOS ESPECTROS DE MASAS DE LAS TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS OBJETO DE ESTUDIO.

En la Figura 25 se presentan los coeficientes de velocidad de descomposición total para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ calculados mediante la aproximación de estado estacionario para la tetrahidro-1-benzazepina no sustituida (k_{total}) y los dos

análogos sustituidos objeto del presente estudio ($k_{total-Cl}$ y $k_{total-MeO}$), los cuales se definen en las secciones 4.3.2 y 4.4.3. Estos coeficientes permiten explicar la información experimental contenida en los espectros de masas EI a 10 eV de las especies en cuestión, en relación a la variación de la abundancia del ion $[M - C_2H_4O]^{+}$ y de su concentración relativa en la cámara de ionización. Cabe señalar que las tres curvas de velocidad $k(E)$ de la Figura 25 se corrigieron mediante la suma del correspondiente potencial de ionización al exceso de energía interna del ion molecular respectivo. Estos resultados indican que los procesos de descomposición total de M y M_{-Cl} ocurren a una velocidad similar en todo el rango de energía, no obstante, si se observa cuidadosamente, pueden apreciarse ligeras variaciones en los coeficientes de velocidad; así, a bajas energías el proceso llevado a cabo a partir de la especie no sustituida presenta una leve ventaja cinética en relación a lo experimentado por la especie 2-(4-clorofenil) sustituida, pero después de la intersección de sus curvas de velocidad (aproximadamente 11,7 eV), el coeficiente $k_{total-Cl}$ está por encima de k_{total} , demostrando que el proceso de descomposición total de M_{-Cl} es levemente más rápido después de los 11,7 eV.

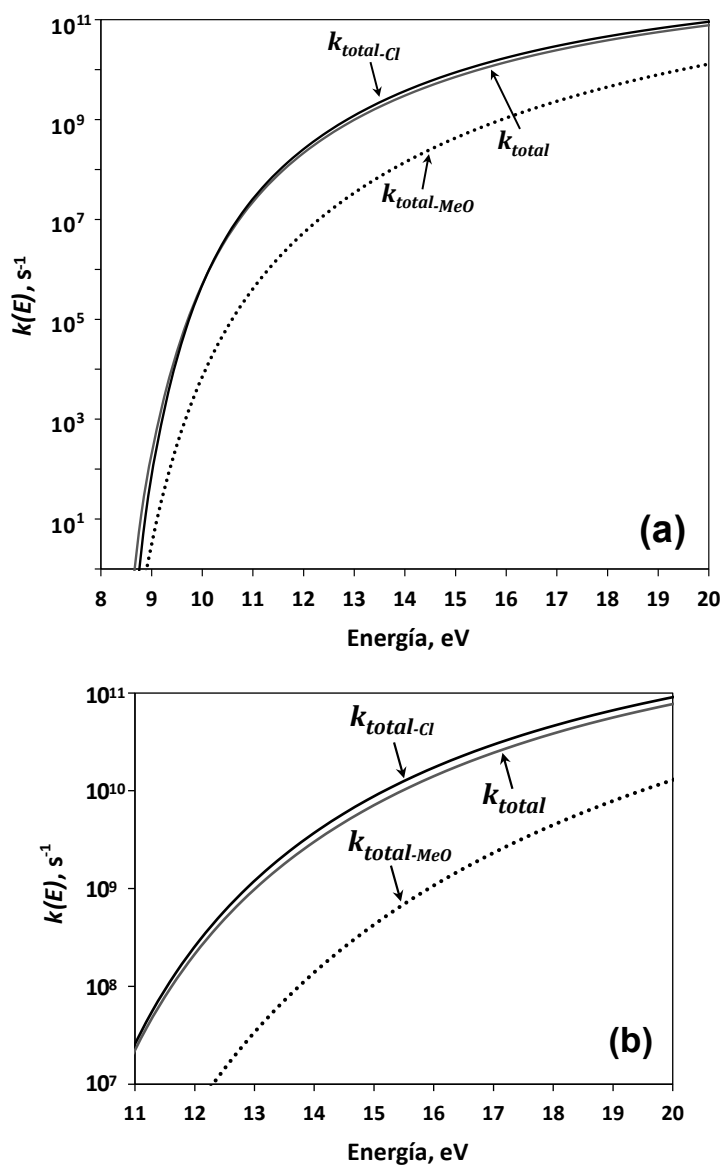
De otro lado, debido a que el coeficiente $k_{total-MeO}$ está siempre por debajo de k_{total} , en todo el rango de energía evaluado, puede inferirse que la descomposición total de M_{-MeO} resulta más lenta que la descomposición de su análogo no sustituido (M). Hay que decir que estos resultados pueden entenderse mejor según lo descrito en la sección anterior en lo que tiene que ver con la influencia de los sustituyentes sobre la velocidad de ciertas etapas decisivas implicadas en los principales canales de fragmentación para la pérdida de C_2H_4O .

Según el análisis anterior, y dado que la abundancia de un ion-fragmento determinado en el espectro de masas se encuentra relacionada con su velocidad de formación, podría esperarse que el ion $[M - C_2H_4O]^{+}$ obtenido a partir del ion molecular de la *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (1_{-Cl}) sea ligeramente más abundante o presente una mayor concentración relativa con respecto a la especie no sustituida. Por el contrario, el ion $[M - C_2H_4O]^{+}$ formado desde el ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (1_{-MeO}) debería presentar una abundancia y concentración relativas menores en comparación a su análogo no sustituido.

Esta información concuerda cualitativamente con las intensidades de los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+}$ en los espectros de masas EI a 10 eV de las tetrahydro-1-benzoazepinas objeto de estudio (Tabla 1) y con las concentraciones relativas de los mismos calculadas a bajas energías de electrones (Tabla 2), lo cual se analizó en la sección 4.1. Así, los iones $[M - C_2H_4O]^{+}$ obtenidos a partir de los iones moleculares de las especies no sustituida y halogenada presentan abundancias relativas similares a 10 eV, del 24% y 29%, respectivamente, observándose un ligero incremento en el caso de la molécula 2-(4-clorofenil) sustituida. Por su parte,

el ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ generado desde el ion molecular de la especie 7-metoxi-sustituída, en las mismas condiciones de baja energía, presenta una abundancia relativa menor del 11% en relación a la abundancia de su análogo no sustituido (24%). De igual manera, a 10 eV, el ion-fragmento $[1_{-Cl} - C_2H_4O]^{+*}$ tiene una concentración relativa mayor (27,8 %) con respecto a la concentración de la especie $[1 - C_2H_4O]^{+*}$ (23,3 %); mientras que la concentración del ion $[1_{-MeO} - C_2H_4O]^{+*}$ es menor (10,7 %) en comparación a la del mismo ion de referencia ($[1 - C_2H_4O]^{+*}$).

Figura 25. (a) Coeficientes microcanónicos de velocidad de descomposición total obtenidos a partir de M , M_{-Cl} y M_{-MeO} como función de la energía interna. (b) Ampliación de la zona comprendida entre 10^7 y 10^{11} s⁻¹.



Fuente: esta investigación.

CONCLUSIONES

✓ En los espectros de masas de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas objeto de estudio tomados a diferentes energías de los electrones ionizantes se observa una señal característica, la cual corresponde a la pérdida de C_2H_4O . A bajas energías de los electrones (10 eV), el ion-fragmento más abundante corresponde precisamente a $[M - C_2H_4O]^{+*}$, lo cual sugiere que estas especies se generan más rápidamente que otros iones fragmento y su formación requiere menor energía que las demás fragmentaciones de los iones moleculares. Bajo estas condiciones, la presencia del sustituyente 4-cloro (ubicado en el arilo del C(2)) induce a un ligero incremento tanto en la abundancia como en la concentración relativa del ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ con respecto a lo observado en el espectro de la especie no sustituida, mientras que el grupo $-OCH_3$ en la posición 7 del sistema tetrahidro-1-benzazepínico provoca una disminución en estas cantidades.

✓ Las principales rutas de fragmentación para la pérdida de C_2H_4O a partir de los iones moleculares de las tetrahidro-1-benzazepinas sustituidas objeto de estudio, son aquellas que inician con la ruptura del enlace C–C en las posiciones 2 y 3 del anillo azepínico y que conducen a la eliminación de etenol. Estas rutas dan lugar a los iones del tipo 2-fenil-indolina (**b**) y sus isómeros de cadena abierta del tipo *E-N*-(6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iliden)-1-fenilmetanodeaminio (**a** y **a'**) de los cuales, las especies **a**, constituyen las estructuras más probables para los iones fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$, ya que su formación ocurre a una velocidad mayor con respecto a los otros procesos competitivos. Estos resultados indican que los iones moleculares de las 1-benzazepinas 2-(4-clorofenil) y 7-metoxi sustituidas siguen el mismo camino identificado por Castillo⁷⁰ para la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de la especie no sustituida.

✓ El sustituyente 4-cloro (situado en el arilo del C(2)) hace que la etapa de rotación del enlace O–H ($2_{-Cl} \rightarrow 3_{-Cl}$), la cual constituye un paso determinante en los procesos que conllevan a las estructuras más probables para los iones $[M - C_2H_4O]^{+*}$ presente una ventaja cinética con respecto al proceso análogo llevado a cabo a partir del ion molecular de la 1-benzazepina no sustituida. Además, la presencia del sustituyente $-Cl$ en la estructura del ion-fragmento del tipo **a** causa un aumento en la estabilidad de este ion en relación a su análogo no sustituido. De esta manera, al estar favorecido principalmente por la cinética, pero también por la termodinámica, el proceso completo de formación del ion $[M - C_2H_4O]^{+*}$ a partir del ion molecular de la especie 2-(4-clorofenil) sustituida presenta un

⁷⁰ CASTILLO, Op. Cit., p. 79.

incremento en la velocidad, en comparación a lo experimentado por la molécula no sustituida.

✓ La presencia del sustituyente metoxilo en la posición 7 del sistema benzoazepínico, causa una disminución en la velocidad de la etapa de disociación inicial ($1_{\text{-MeO}} \rightarrow 2_{\text{-MeO}}$) con respecto a la especie no sustituida, lo cual podría estar relacionado con la mayor estabilidad termodinámica inducida por este sustituyente en la estructura del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina ($1_{\text{-MeO}}$), lo que implica a su vez un mayor requerimiento energético para superar la barrera cinética de dicha etapa. Así, considerando que el proceso de apertura inicial del anillo azepínico, en el caso de la especie 7-metoxi sustituida es muy lento, puede ocasionar una disminución en la velocidad del proceso completo de descomposición para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ en comparación a la molécula no sustituida.

✓ La información experimental suministrada por los espectros de masas EI a 10 eV de los compuestos objeto de estudio confirma los resultados teóricos obtenidos mediante el estudio de los perfiles de energía potencial y coeficientes de velocidad $k(E)$ para la pérdida de $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$. Las abundancias y concentraciones relativas de los iones fragmento $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^{+\bullet}$ aumentan en el mismo sentido en que lo hace su velocidad teórica de formación.

RECOMENDACIONES

Realizar un tratamiento cinético más riguroso, en el que se aplique la aproximación de equilibrio rápido sobre la mezcla de confórmeros de los iones moleculares de los compuestos objeto de estudio previa a la aproximación de estado estacionario para el cálculo de los coeficientes de velocidad de descomposición total, lo cual probablemente permitiría reproducir cuantitativamente los resultados experimentales en lo concerniente a las relaciones de concentración del ion-fragmento $[M - C_2H_4O]^{+*}$.

Realizar estudios comparativos relacionados con la pérdida de C_2H_4O , sobre una serie de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas sustituidas en una misma posición, y evaluar la influencia del sustituyente sobre las velocidades de reacción y estabilidades de las diferentes especies involucradas en la fragmentación.

Extender la construcción de perfiles de energía potencial hacia otras rutas de fragmentación, especialmente aquellas que dan lugar a otros iones fragmento representativos en los espectros de masas de los compuestos objeto del presente estudio y completar la información con cálculos de coeficientes de velocidad RRKM.

REFERENCIAS

- ACOSTA, L. *et al.* Rational use of substituted *N*-allyl and *N,N*-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. *Tetrahedron*. 2010, vol. 66, p. 8401.
- AYALA, A. *et al.* Solid state characterization of olanzapine polymorphs using vibrational spectroscopy. *Int. J. Pharm.* 2006, vol. 326, p. 79.
- BAER, T. and HASE, W. Unimolecular Reaction Dynamics: Theory and Experiments. New York. Oxford University Press, 1996, 448. p.
- BAER, T. and MAYER, P. Statistical Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus quasi-equilibrium theory calculation in mass spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 1997, vol. 8, p. 115.
- BORT, J. Química teórica y computacional. Jaume. Universitat Jaume I, 2001, 544. p.
- CAMPOLO, D. *et al.* Mechanistic Investigation of Ene-Connected Amino Ester Rearrangement. Theoretical Rationale for the Exclusive Preference for 1,6- or 1,5-Hydrogen Atom Transfer Depending on the Substrate. A Potential Route to Chiral Naphthoazepines. *J. Org. Chem.* 2012, vol. 77, p. 2783.
- CASTILLO, M. Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT, para la eliminación de C_2H_4O a partir del ion molecular de 2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina, en fase gaseosa. Trabajo de grado. San Juan de Pasto. Universidad de Nariño, 2013, 96. p.
- CHERMETTE, H. Density functional theory: A powerful tool for theoretical studies in coordination chemistry. *Coord. Chem. Rev.* 1998, vol. 178, p. 721.
- CHO, H. *et al.* Regioselective Synthesis of Heterocycles Containing Nitrogen Neighboring an Aromatic Ring by Reductive Ring Expansion Using Diisobutylaluminum Hydride and Studies on the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* 2010, vol. 75, p. 636.
- DRAHOS, L. and VÉKEY, K. MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *J. Mass Spectrom.* 2001, vol. 36, p. 263.
- ERVIN, K. Experimental Techniques in Gas-Phase Ion Thermochemistry. *Chem. Rev.* 2001, vol. 101, p. 444.

FIELD, M. A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems. 2nd edition. New York. Cambridge University Press, 2007, 353. p.

FRISCH, M. J. and Collaborators. Gaussian 09, Revisión A. 1. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

GÓMEZ, S. Las *orto*-alilalaninas *N*-bencilosustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander, 2007, 150. p.

GÓMEZ, S. *et al.* Sequential Amino-Claisen Rearrangement/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition/Reductive Cleavage Approach to the Stereoselective Synthesis of *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepines. *Synlett*. 2006, vol. 1, p. 3.

GÓMEZ, S. *et al.* Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, vol. 18, p. 4739.

GROSS, J. Mass Spectrometry: A Textbook. Berlin. Springer, 2004, 534. p.

HEHRE, W. A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations. USA. Wavefunction, Inc, 2003, 816. p.

HELFFERICH, F. Kinetics of multistep reactions. *In Comprehensive chemical kinetics*. 2nd edition. Amsterdam. N. J. B. Green, Elsevier B. V., 2004, 508. p.

HENDERSON, W. and MCINDOE, J. Mass Spectrometry of Inorganic, Coordination and Organometallic Compounds. Chichester. John Wiley & Sons, 2005, 282. p.

HOFFMANN, E. and STROOBANT, V. Mass Spectrometry: Principles and Applications. 3rd edition. Chichester. John Wiley & Sons, 2007, 502. p.

HOHENBERG, P. and KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* 1964, vol. 136, p. 871.

HOLDER, A. and KILWAY, K. Rational design of dental materials using computational chemistry. *Dent. Mater.* 2005, vol. 21, p. 55.

HOUK, K. Quantum Mechanical Methods and the Interpretation and Prediction of Pericyclic Reaction Mechanisms. *J. Phys. Chem. A*. 1997, vol. 101, p. 8388.

IRIKURA, K. and FRURIP, D. Computational Thermochemistry. Prediction and Estimation of Molecular Thermodynamics. Washington. American Chemical Society, 1996, 470. p.

KOCH, W. and HOLTHAUSEN, M. A chemist's guide to density functional theory. Germany. Wiley-VCH, 2000, 405. p.

LEVINE, I. Fisicoquímica. 5^{ta} edición. Madrid. McGraw Hill, 2001, 432. p.

LEVINE, I. Química Cuántica. 5^{ta} edición. Madrid. Prentice Hall, 2001, 721. p.

LIDE D. R. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 89th edition. Boca Ratón. CRC Press/Taylor and Francis, 2009, 2691. p.

MARTÍNEZ, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil; 2'-fúril)-tetrahydro-1-benzoazepinas. Tesis de Pregrado. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander, 2007, 165. p.

MATHEMATICA, Wolfram Res. Inc., Champaign, IL. Available from: (<http://wolfram.com>).

MASKILL, H. The Investigation of Organic Reactions and their Mechanisms. España. Blackwell Publishing Ltd, 2006, 392. p.

MCLAFFERTY, F. and TURECEK, F. Interpretation of Mass Spectrometry. 4th edition. California. University Science Books, 1993, 371. p.

MCQUARRIE, D. and SIMON, J. Molecular Thermodynamics. California. University Science Books, 1999, 656. p.

MORTIMER, R. Physical Chemistry. 3rd edition. Canada. Elsevier, 2008, 1385. p.

NESBET, R. Variational Principles and Methods in Theoretical Physics and Chemistry. Cambridge. Cambridge University Press, 2003, 229. p.

PROSS, A. Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity. New York. John Wiley & Sons, 1995, 294. p.

RAMACHANDRAN, K. *et al.* Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications. Coimbatore. Springer, 2008, 405. p.

SCOTT, A. and RANDOM, L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Møller-Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. *J. Phys. Chem.* 1996, vol. 100, p. 16513.

SIMONS, J. An introduction to theoretical chemistry. Cambridge. Cambridge University Press, 2003, 461. p.

SMITH, S. and SUTCLIFFE, B. The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. *Rev. Comput. Chem.* 1997, vol. 70, p. 316.

SOLANO, E. and VALLEJO, W. Density Functional Theory and RRKM Calculations of Decompositions of the Metastable *E*-2,4-pentadienal Molecular Ions. *J. Mass. Spectrom.* 2010, vol. 45, p. 12.

STRACHAN, C. *et al.* Theoretical and spectroscopic study of carbamazepine polymorphs. *J. Raman Spectrosc.* 2004, vol. 35, p. 408.

TRUHLAR, D. *et al.* Current Status of Transition-State Theory. *J. Phys. Chem.* 1996, vol. 100, p. 12800.

VALLEJO, W. *et al.* Relationships between DFT/RRKM Branching Ratios of the Complementary Fragment Ions and Relative Abundances in the EI Mass Spectrum of *N*-(2-Furylmethyl)-aniline. *J. Phys. Chem. A.* 2012, vol. 116, p. 12147.

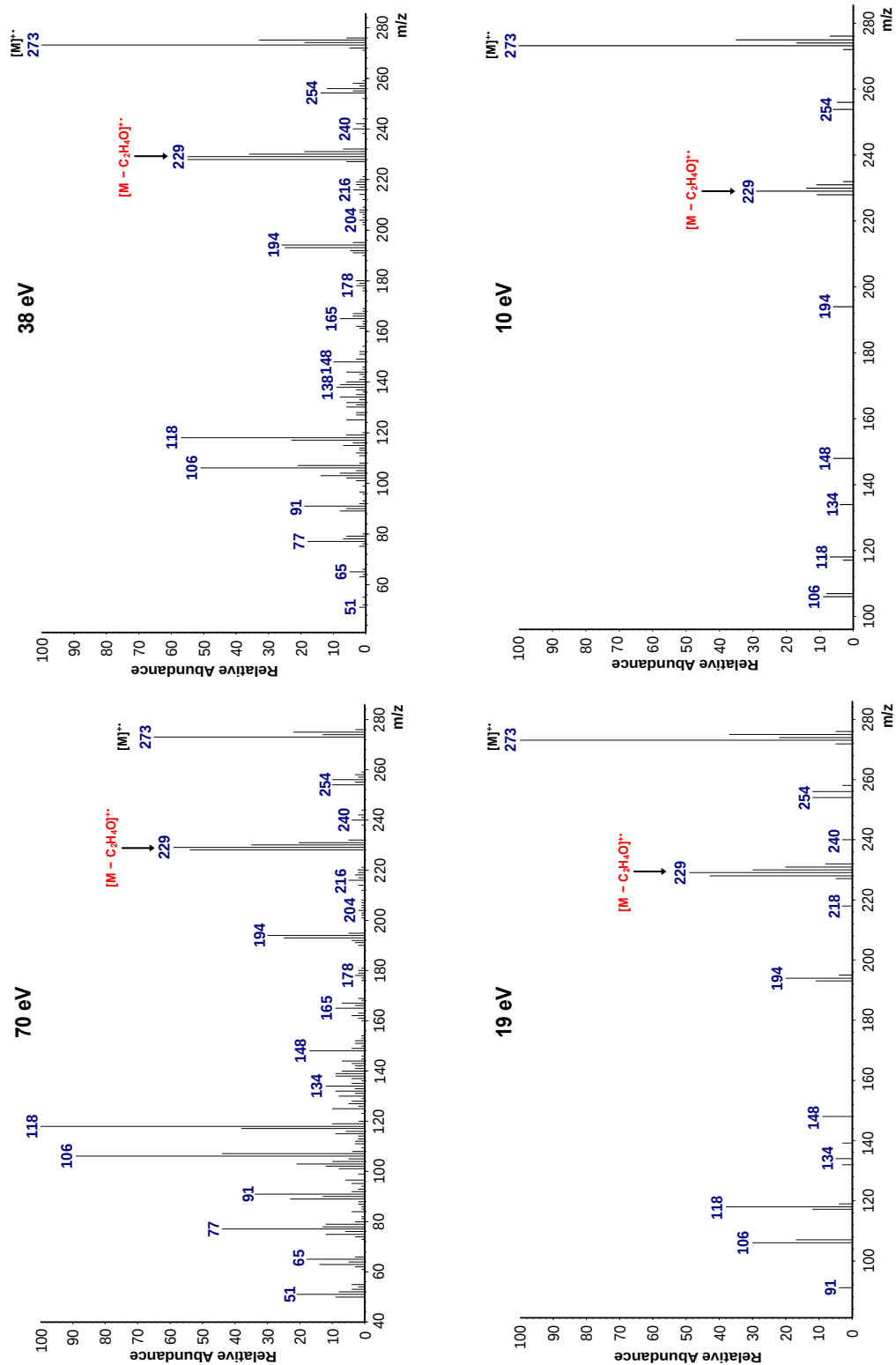
WONG, M. and RADOM, L. Radical Addition to Alkenes: Further Assessment of Theoretical Procedure. *J. Phys. Chem. A.* 1998, vol. 102, p. 2245.

YÉPES, A. *et al.* 2-Allyl-*N*-benzyl substituted α -naphthylamines as building blocks in heterocyclic synthesis. New and efficient synthesis of benz[*e*]naphtho[1,2-*b*]azepine and naphtho[1,2-*b*]azepine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2006, vol. 47, p. 5828.

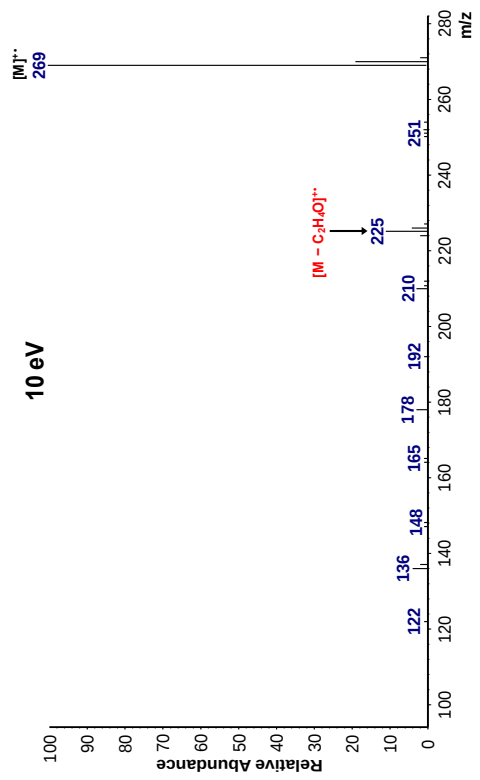
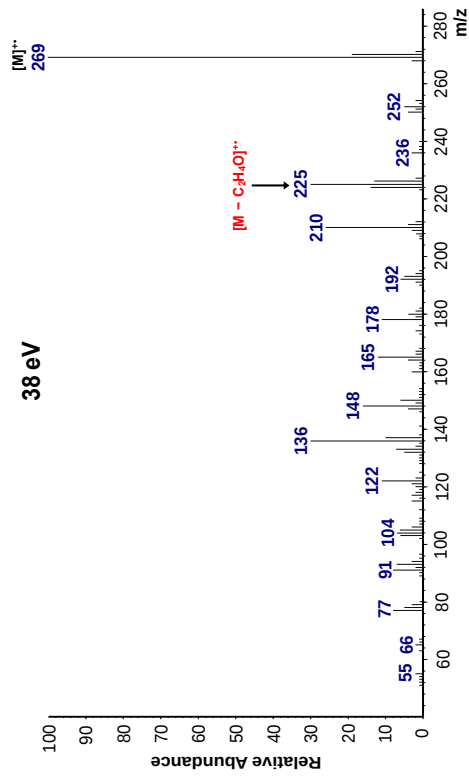
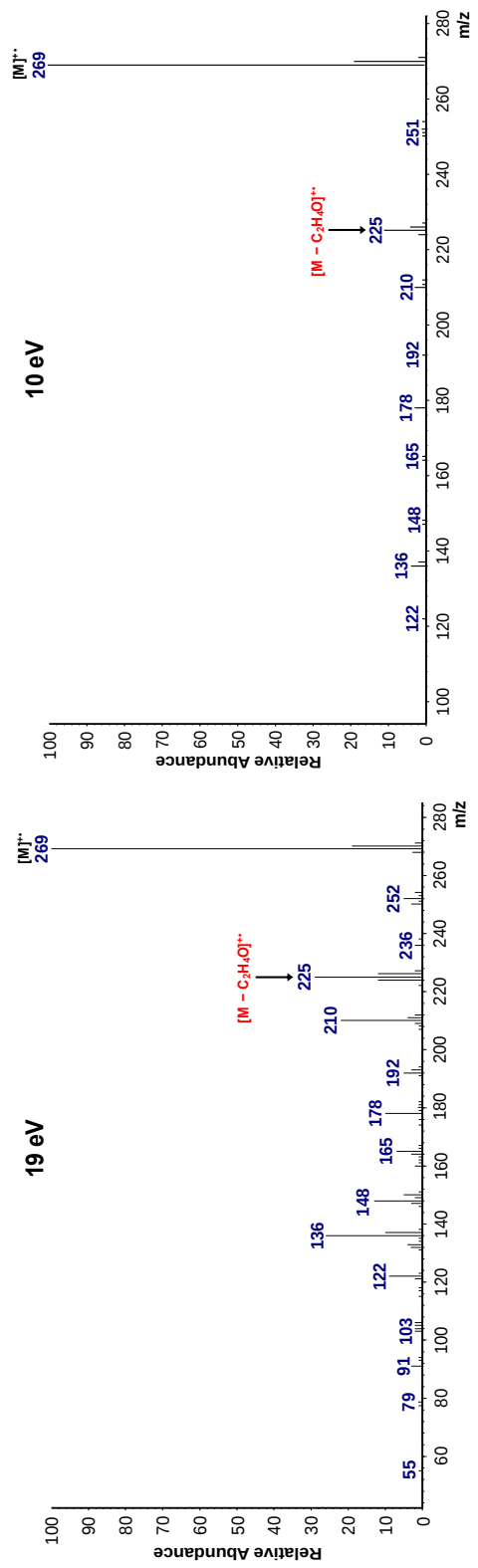
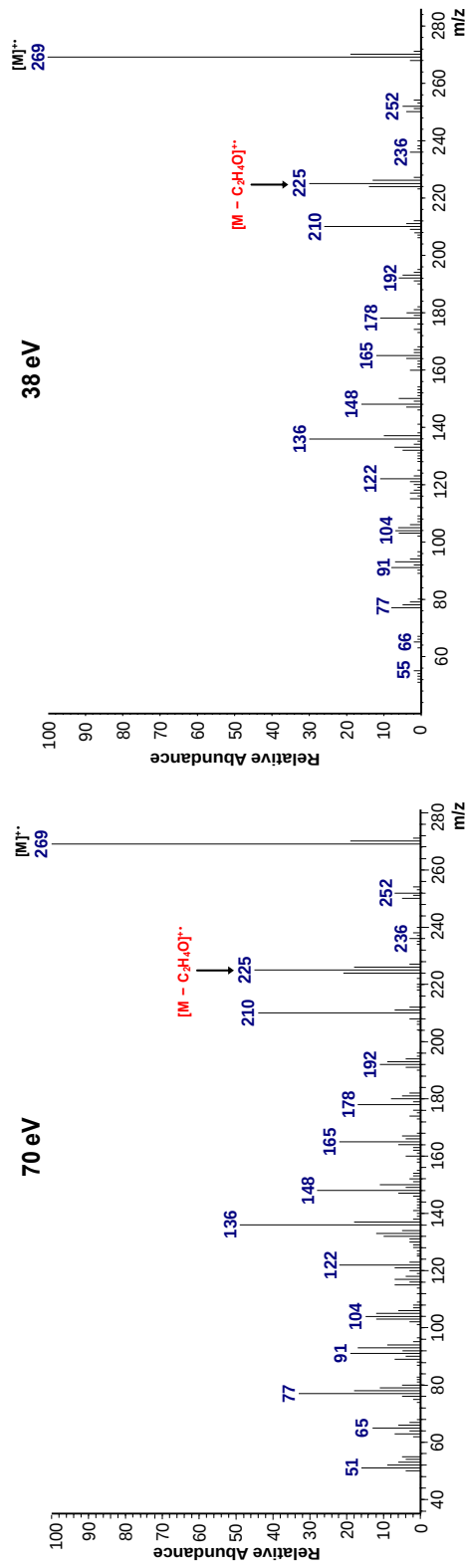
YÉPES, A. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencil sustituido)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. Tesis de Maestría. Bucaramanga. Universidad Industrial de Santander, 2007, 238. p.

YOUNG, D. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. New York. Jonh Wiley & Sons, 2001, 434. p.

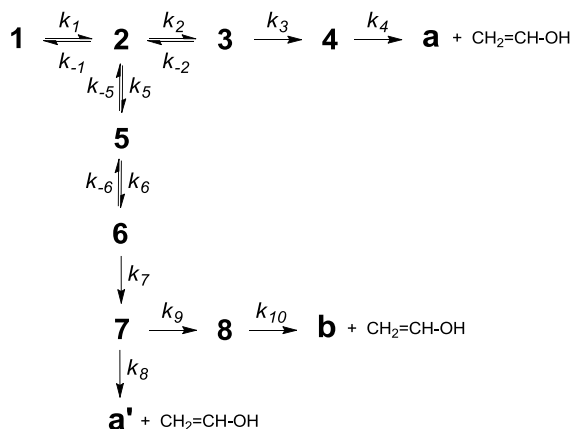
Anexo A. Espectros de masas EI de *cis*-2-(4-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina a 70, 38, 19 y 10 eV.



Anexo B. Espectros de masas EI de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina a 70, 38, 19 y 10 eV.



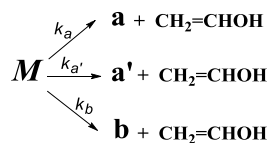
Anexo C. Tratamiento cinético de los principales canales de descomposición del ion molecular de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina: Aproximación de estado estacionario.



APROXIMACIÓN DE ESTADO ESTACIONARIO

$$[\text{Intermediario}] = [2] + [3] + [5] + [6] + [4] + [7]$$

$$[M] = [1] + [I] = [1] + [2] + [3] + [5] + [6] + [4] + [7]$$



Esquema A.1 (a) Etapas individuales de las rutas de fragmentación más probables para la pérdida de C_2H_4O a partir de los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. (b) Esquema cinético simplificado mediante la aproximación de estado estacionario.

En primer lugar, con base en el Esquema A.1, se plantean las ecuaciones de velocidad de cada uno de los intermedios de reacción, incluyendo los complejos ion-molécula 4 y 7 (ecuaciones 25 – 30) involucrados en los principales canales de descomposición para la pérdida de 44 u a partir del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (1), los cuales conducen a la formación de los iones fragmento **a**, **a'** y **b**, mediante la pérdida de etenol.

$$\frac{d[2]}{dt} = k_1[1] + k_{-2}[3] + k_{-5}[5] - k_{d2}[2], \quad k_{d2} = k_{-1} + k_2 + k_5 \quad (25)$$

$$\frac{d[3]}{dt} = k_2[2] - k_{d3}[3], \quad k_{d3} = k_{-2} + k_3 \quad (26)$$

$$\frac{d[5]}{dt} = k_5[2] + k_{-6}[6] - k_{d5}[5], \quad k_{d5} = k_{-5} + k_6 \quad (27)$$

$$\frac{d[6]}{dt} = k_6[5] - k_{d6}[6], \quad k_{d6} = k_{-6} + k_7 \quad (28)$$

$$\frac{d[4]}{dt} = k_3[3] - k_4[4] \quad (29)$$

$$\frac{d[7]}{dt} = k_7[6] - k_8[7] \quad (30)$$

A continuación, mediante el uso de la aproximación de estado estacionario sobre las especies 2, 3, 4, 5, 6 y 7, a partir de las ecuaciones diferenciales de velocidad deducidas para estos seis intermedios, se obtuvieron seis ecuaciones lineales simultáneas:

$$k_1[1] = k_{d2}[2] - k_{-2}[3] - k_{-5}[5] \quad (31)$$

$$k_2[2] - k_{d3}[3] = 0 \quad (32)$$

$$k_5[2] + k_{-6}[6] - k_{d5}[5] = 0 \quad (33)$$

$$k_6[5] - k_{d6}[6] = 0 \quad (34)$$

$$k_3[3] - k_4[4] = 0 \quad (35)$$

$$k_7[6] - k_8[7] = 0 \quad (36)$$

De esta forma, se obtuvo un sistema de ecuaciones 6x6, donde las variables corresponden a las concentraciones de los seis intermedios de reacción. Por su parte, los valores de los coeficientes de velocidad de las etapas individuales se encontraron a partir de los cálculos computacionales. Las soluciones de las ecuaciones algebraicas resultantes (31 – 36) se obtuvieron mediante el programa Mathematica⁷¹, versión 8.0 y de esta manera se encontraron las concentraciones de los iones intermedios en términos de la concentración del ion molecular [1] (ecuaciones 37 – 42), donde α , β , γ , ε , θ y μ corresponden a extensas expresiones de los coeficientes de velocidad de las etapas individuales involucradas en las principales rutas de fragmentación (Esquema A.1).

$$[2] = \gamma[1], \quad \gamma = \frac{k_1 k_{d3} (k_{-6} k_6 - k_{d5} k_{d6})}{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]} \quad (37)$$

$$[3] = \varepsilon[1], \quad \varepsilon = \frac{-k_1 k_2 (k_{-6} k_6 - k_{d5} k_{d6})}{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]} \quad (38)$$

$$[5] = \theta[1], \quad \theta = \frac{-k_1 k_5 k_{d3} k_{d6}}{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]} \quad (39)$$

$$[6] = \mu[1], \quad \mu = \frac{-k_1 k_5 k_6 k_{d3}}{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]} \quad (40)$$

⁷¹ MATHEMATICA, Wolfram Res. Inc., Champaign, IL. Available from: (<http://wolfram.com>).

$$[4] = \alpha[1], \quad \alpha = \frac{-k_1 k_2 k_3 (k_{-6} k_6 - k_{d5} k_{d6})}{k_4 \{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]\}} \quad (41)$$

$$[7] = \beta[1], \quad \beta = \frac{k_1 k_5 k_6 k_7 k_{d3}}{k_8 \{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]\}} \quad (42)$$

Luego, teniendo en cuenta que las concentraciones de los seis intermedios se encuentran en función de [1], las ecuaciones (37 – 42) se reemplazaron en la ecuación 43 y se obtuvo como resultado la expresión 44, donde δ , el cual corresponde a la suma de las expresiones de los coeficientes de velocidad de las etapas individuales, se calculó mediante el programa Mathematica⁴⁸, versión 8.0.

$$[I] = [2] + [3] + [5] + [6] + [4] + [7] \quad (43)$$

$$[I] = \delta[1], \quad \delta = \alpha + \beta + \gamma + \varepsilon + \theta + \mu, \quad (44)$$

$$\delta = \frac{k_1 \{-k_{-6} k_6 k_8 [k_2 (k_3 + k_4) + k_4 k_{d3}] + k_2 k_3 k_8 k_{d5} k_{d6} + k_4 [k_8 k_{d5} k_{d6} (k_2 + k_{d3}) + k_5 k_{d3} (k_6 (k_7 + k_8) + k_8 k_{d6})]\}}{k_4 k_8 \{k_{-6} k_6 (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3}) - k_{d6} [k_{-5} k_5 k_{d3} + k_{d5} (k_{-2} k_2 - k_{d2} k_{d3})]\}}$$

Entre tanto, la concentración iónica-molecular total, $[M]$, de todas las especies que tienen la misma relación m/z que el ion molecular, se expresa como la suma de las concentraciones de los intermedios, $[I]$, más la concentración del ion molecular [1] (ecuación 17). Así, con el fin de encontrar la relación entre M y 1, se reemplazó la ecuación 44 en la expresión 17 y después de realizar las operaciones algebraicas respectivas se tiene como resultado la ecuación 18:

$$[M] = [1] + [I] \quad (17)$$

$$[1] = \frac{1}{1 + \delta} [M] \quad (18)$$

De esta manera, a partir de la ecuación 18, la concentración de cada intermedio puede escribirse en términos de $[M]$. Por lo tanto, para estimar la velocidad de formación de los iones fragmento isómeros $[M - C_2H_4O]^+$, se reemplazaron en sus ecuaciones de velocidad: $k_4[4]$, $k_8[7]$ y $k_9[7]$ para **a**, **a'** y **b**, respectivamente, las concentraciones de 4 y 7, pero en función de $[M]$ (ecuaciones 19 y 20), dando como resultado las expresiones 21, 22 y 23.

$$[4] = \frac{\alpha}{1 + \delta} [M] \quad (19)$$

$$[7] = \frac{\beta}{1 + \delta} [M] \quad (20)$$

$$k_4[4] = k_a[M], \quad k_a = \frac{k_4\alpha}{1 + \delta} \quad (21)$$

$$k_8[7] = k_{a'}[M], \quad k_{a'} = \frac{k_8\beta}{1 + \delta} \quad (22)$$

$$k_9[7] = k_b[M], \quad k_b = \frac{k_9\beta}{1 + \delta} \quad (23)$$

Por último, el coeficiente de velocidad de descomposición total de M , puede expresarse como la suma de los coeficientes k_a , $k_{a'}$ y k_b de la siguiente forma:

$$k_{total} = k_a + k_{a'} + k_b \quad (24)$$

Los coeficientes de velocidad k_{total} , k_a , $k_{a'}$ y k_b son los que se encuentran graficados en la Figura 12 (Sección 4.3.2).

Cabe resaltar que el mismo tratamiento cinético descrito en detalle para la tetrahydro-1-benzoazepina no sustituida, se aplicó en el cálculo de los coeficientes de velocidad de descomposición total de M_{-Cl} y M_{-MeO} , considerando que los principales canales de reacción para la pérdida de C_2H_4O a partir de los iones moleculares de los dos compuestos sustituidos objeto de estudio son los mismos experimentados por la molécula no sustituida y conducen a la formación de especies análogas a los iones fragmento **a**, **a'** y **b**, obtenidos por pérdida de etenol. Así, los respectivos coeficientes de velocidad de estas especies se presentan en las Figuras 21 y 22.