

MECANISMOS DE DESCOMPOSICIÓN UNIMOLECULAR, BASADOS EN  
CÁLCULOS DFT, QUE INFLUENCIAN LA GRAN ABUNDANCIA DEL ION-  
FRAGMENTO  $m/z$  139 EN LOS ESPECTROS DE MASAS  $EI$  DE LA 7-  
CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA

FRANCISCO MAURICIO ENRÍQUEZ DELGADO

UNIVERSIDAD DE NARIÑO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
LABORATORIO DE QUÍMICA TEÓRICA, LQT  
SAN JUAN DE PASTO  
2014

MECANISMOS DE DESCOMPOSICIÓN UNIMOLECULAR, BASADOS EN  
CÁLCULOS DFT, QUE INFLUENCIAN LA GRAN ABUNDANCIA DEL ION-  
FRAGMENTO  $m/z$  139 EN LOS ESPECTROS DE MASAS  $EI$  DE LA 7-  
CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA

FRANCISCO MAURICIO ENRÍQUEZ DELGADO

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

Director

NELSON H. HURTADO G., Ph. D.

UNIVERSIDAD DE NARIÑO  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
LABORATORIO DE QUÍMICA TEÓRICA, LQT  
SAN JUAN DE PASTO  
2014

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

Artículo 1<sup>ro</sup> del Acuerdo No. 324 del 11 de octubre de 1966, emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación.

---

---

---

---

---

NELSON HURTDADO GUTIÉRREZ

---

Director

YOLANDA LAGOS MALLAMA

---

Jurado

HENRY INSUASTY INSUASTY

---

Jurado

San Juan de Pasto, Mayo de 2014

## AGRADECIMIENTOS.

A los profesores Nelson Hurtado y Eduardo Solano por haber dirigido este trabajo de grado.

A Wilmer Vallejo y Darío Coral por las sugerencias aportadas a esta investigación.

A toda mi familia, especialmente a mi madre Gilma Delgado por su comprensión y apoyo incondicional.

A mis amigos Lady B., Daniela F., Angélica D., Rubén H. y demás excompañeros del LQT, por los gratos momentos compartidos.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	1
1 MARCO REFERENCIAL.....	3
1.1 MARCO TEÓRICO. ....	3
1.1.1 ESPECTROMETRÍA DE MASAS. ....	3
1.1.1.1 Fundamentos.....	3
1.1.1.2 Ionización por impacto electrónico ( <i>EI</i> ).....	3
1.1.2 CINÉTICA Y DINÁMICA DE LAS REACCIONES.....	4
1.1.2.1 Fundamento. ....	4
1.1.2.2 Velocidad de reacción. ....	4
1.1.2.3 Teoría de Rice Ramsperger Kassel Marcus (RRKM). ....	5
1.1.2.4 Métodos de aproximación en los tratamientos cinéticos. ....	5
1.1.3 SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL (PES) .....	6
1.1.3.1 Fundamentos.....	6
1.1.3.2 Puntos estacionarios, optimización de la geometría y, cálculos de energía y frecuencias.....	7
1.1.3.3 Perfil de energía potencial.....	8
1.1.4 MÉTODOS EN QUÍMICA COMPUTACIONAL .....	9
2 ESTADO DEL ARTE. ....	12
2.1 ESTUDIOS GENERALES SOBRE LA 7-CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS.....	12
2.2 ESPECTROMETRÍA DE MASAS <i>EI</i> DE LAS 2-ARIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS. ....	13

2.3 ESTUDIOS SOBRE FRAGMENTACIONES EN LA 7-CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.....	14
2.4 ESTUDIOS SOBRE FRAGMENTACIONES DE SISTEMAS TIPO OXAZINA E ISOXAZOLIDINA UTILIZANDO ESPECTROMETRÍA DE MASAS <i>EI</i> .....	16
2.5 FOTOQUÍMICA DE AZEPINAS Y ALGUNOS DERIVADOS .....	19
2.6 ESTUDIOS COMPUTACIONALES SOBRE SISTEMAS AZEPÍNICOS Y MOLÉCULAS QUE COMPONEN A LAS 2-ARIL-1,4-OXATETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS.....	21
3 METODOLOGÍA.....	24
3.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES Y ESTACIÓN DE CÁLCULO. ....	24
3.2 CÁLCULOS DE COEFICIENTES DE VELOCIDAD Y TRATAMIENTO CINÉTICO.....	24
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
4.1 DETERMINACIÓN DE LA FORMULA EMPÍRICA DEL ION-FRAGMENTO $m/z$ 139. ....	26
4.2 CONCENTRACIONES RELATIVAS DE LOS IONES-FRAGMENTO $[M^+-132]$ Y $[M^+-17]$ .....	27
4.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VIAS DE DESCOMPOSICIÓN. ....	28
4.4 PERFILES DE ENERGÍA POTENCIAL .....	31
4.5 COMPARACIÓN ENERGÉTICA DE LAS VÍAS QUE CONDUCEN A $m/z$ 139 CON LAS QUE CONLLEVAN $m/z$ 254. ....	36
4.6 COEFICIENTES DE VELOCIDAD RRKM PARA LAS ETAPAS DE ISOMERIZACIÓN Y FRAGMENTACIÓN. ....	36
4.7 TRATAMIENTO CINÉTICO DE LAS ETAPAS QUE APARECEN EN LA FIGURA 24. ....	40

CONCLUSIONES..... 47

RECOMENDACIONES..... 48

BIBLIOGRAFÍA..... 49

## LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Señales  $m/z$  ( $\Phi$ ) características en los espectros de masas de algunas 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzazepinas a 70 eV.. ..... 14
- Tabla 2. Abundancias relativas ( $AR$ ) para los iones-fragmento  $m/z$  138; 139; 254; y sus picos isotópicos más comunes, en los espectros de masas  $EI$  de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina ..... 14
- Tabla 3. Concentraciones relativas calculadas a partir de las  $AR$  de los iones-fragmento  $[M^+-132]$  y  $[M^+-17]$  en los espectros de masas  $EI$ . ..... 28

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Productos de fragmentación del ion molecular. ....	4
Figura 2. Perfil de energía de una reacción. ....	8
Figura 3. Esquema general de síntesis de las cis-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas .....	13
Figura 4. Perfil de energía potencial de los procesos de formación del ion-fragmento <i>m/z</i> 254 a partir del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina .....	15
Figura 5. Isomerización y fragmentación <i>EI</i> de algunas alcoxiiminas. ....	17
Figura 6. Tautomerización de las 2-aril-4-R-3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -1,3-oxazinas en fase gaseosa. ....	18
Figura 7. Fragmentaciones de la isoxazolidina .....	18
Figura 8. Mecanismo para pérdida del radical XNHO en isoxazolidinas <i>N</i> -metil y <i>N</i> -fenil sustituidas. ....	19
Figura 9. Selectividad en la contracción del anillo de las 3 <i>H</i> -azepinas 2-sustituidas. ....	20
Figura 10. Especies involucradas en la fotólisis de 4-piridilazometano y 3-piridilazometano. ....	20
Figura 11. Fotólisis de 3-hidroxifenil azida .....	21
Figura 12. Vías de isomerización y descomposición de ion molecular de la anilina obtenidos a partir de cálculos B3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d). ....	22
Figura 13. 1 <i>H</i> -Azepina y el ion nitrenio derivado de 1 <i>H</i> -Azepina. ....	23
Figura 14. Espectros de masas <i>EI</i> de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina .....	26
Figura 15. Especies iónicas con 139 u correspondientes a fórmulas moleculares [C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> NCl] <sup>+</sup> y [C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> NCIO] <sup>+</sup> . ....	27

Figura 16. Procesos de isomerización y fragmentación para el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina que conducen a la formación del ion fragmento $m/z$ 139. ....	29
Figura 17. Perfiles de energía potencial obtenidos mediante cálculos DFT (UB3LYP 6-311+G(3df,2p)//UB3LYP 6-31 G(d)) para la formación del ion-fragmento $m/z$ 139 ( $[C_7H_6NCl]^{+\bullet}$ ) a partir del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. ....	32
Figura 18. Geometrías optimizadas de algunos isómeros del ión molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahidro-1-benzoazepina obtenidos mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). ....	35
Figura 19. Coeficientes de velocidad RRKM $k(E)$ para las etapas de isomerización $i \rightarrow j$ , frente a la energía interna. ....	37
Figura 20. Mecanismo de descomposición simplificado para el ion molecular $1^{+\bullet}$ , de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina que conduce al ion fragmento $m/z$ 139 ( $[C_7H_6NCl]^{+\bullet}$ ). ....	40
Figura 21. Mecanismo de descomposición simplificado para el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina que conduce a los iones-fragmento $m/z$ 139 ( $[C_7H_6NCl]^{+\bullet}$ ) y $m/z$ 254 ( $[M-OH]^+$ ). ....	41
Figura 22. Velocidades relativas para la formación de los iones-fragmento $A^{+\bullet}$ y $[M^+-ZFP]$ frente al exceso de energía interna del ion $1^{+\bullet}$ . ....	45

## LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Descripción de la solución del sistema de ecuaciones de la sección 4.7.....	55
Anexo B. Geometrías optimizadas de algunos isómeros del ión molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahydro-1-benzoazepina obtenidos mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d).....	55
Anexo C. Geometrías optimizadas de los estados de transición de algunas etapas de isomerización del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahydro-1-benzoazepina obtenidas mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d).....	57

## LISTA DE ACRÓNIMOS

B3LYP	Becke, 3 parameter, Lee, Yang, Parr (Funcional Híbrido).
DFT	Density Functional Theory (Teoría de los Funcionales de la Densidad).
EI	Electron Ionization (Ionización Electrónica).
Ev	Electronvoltio, unidad de energía equivalente a $1.602 \times 10^{-19}$ Julios.
GTO	Gaussian Type Orbitals (Funciones utilizadas para describir orbitales moleculares)
HF	Hartree-Fock (Método de cálculo en química computacional)
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate (Coordenada Intrínseca de Reacción).
M <sup>+</sup>	Ion molecular
m/z	Relación masa/carga
MP2	Møller–Plesset of second order (Método de cálculo basado en la Teoría de las perturbaciones de Møller–Plesset).
PES	Potential Energy Surface (Superficie de Energía Potencial).
PM3	Parametric Method Number 3 (Método semiempírico número 3).
PM6	Parametric Method Number 6 (Método semiempírico número 6).
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.
RRKM	Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus (Teoría cinética de las reacciones unimoleculares).
SP	Single Point (Cálculo de energía en ese punto)
STO	Slater Type Orbitals (Funciones utilizadas para describir orbitales moleculares).
TS	Transition State (Estado de transición).
U	Unidad de masa atómica unificada equivalente a $1.6605402(10) \times 10^{-27}$ kg.
UB3LYP	Unrestricted B3LYP (Funcional DFT que emplea funciones monoeléctricas en sistemas de capa abierta).
ZPVE	Zero-Point Vibrational Energy (Energía vibracional del punto cero).

## RESUMEN.

Se exploró la superficie de energía potencial para el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, específicamente, para las vías de descomposición que conducen a la formación del ion-fragmento  $m/z$  139 por pérdida de 132 u, en los espectros de masas *EI* (tomados a 10, 19, 38 y 70 eV). Se construyeron perfiles de energía potencial utilizando métodos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-311+G(3df,2p)//UB3LYP 6-31G(d); y se calcularon las frecuencias armónicas para cada geometría optimizada.

Se usaron, los coeficientes de velocidad RRKM y las energías críticas para estimar cuáles procesos podrían ser competitivos. De este modo, se plantearon los mecanismos que generan el ion-fragmento  $m/z$  139, los cuales inician con la ruptura del puente epoxi, por escisión del enlace N-O, y continúan con, la apertura del anillo azepínico, la formación de un anillo de ocho miembros tipo oxazocina, la migración 1,3 de hidrogeno, la apertura del anillo oxazocínico, por ruptura del enlace C-N, la rotación de algunos ángulos diedros, y finalmente la disociación C-O que origina el catión radical, 4-cloro-6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iminio, ya sea por eliminación de (E)- o (Z)-3-fenil-2-propenal.

Mediante un tratamiento cinético que incluyo la aproximación del estado estacionario y la aproximación de la etapa limitante se encontró que el coeficiente de velocidad relativa de descomposición para los mecanismos que conllevan a los iones-fragmento  $m/z$  139 y  $m/z$  254 fueron consistentes con la relación que mantienen las concentraciones de los iones-fragmento  $[M^+-132]/[M^+-17]$  en los espectros *EI*. Además, fue posible calcular la composición de los productos de eliminación (E)- y (Z)-3-fenil-2-propenal en un rango de energía interna del ion molecular de 0 a 20 eV.

## ABSTRACT

The potential energy surface for molecular ion 7-chloro-2-phenyl-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepine has been explored, mainly for decomposition pathways leading to  $m/z$  139 fragment-ion formation by loss of 132 u in the EI mass spectrum (taken at 10, 19, 38 and 70 eV). Potential energy profiles were constructed using methods DFT at the UB3LYP 6-311+G(3df, 2p)//UB3LYP 6-31G(d) level theory; and harmonic frequencies for each optimized geometry were calculated.

RRKM rate coefficients and critical energies to estimate what could be competitive processes were used. Thus, the mechanisms generating the fragment-ion  $m/z$  139 were proposed. The global process starts with the epoxy bridge rupture because of the N-O cleavage and continues with azepinic ring opening, the eight-membered oxazocine-type ring formation, the 1,3-hydrogen migration, the ring opening of the oxazocine-type by C-N split, the dihedral angles rotation and finally, the C-O dissociation originates the radical cation 4-chloro-6-methylcyclohexa-2,4-dien-1-iminium whether by elimination of (E) - or (Z)-3-phenyl-2-propenal.

Using a kinetic treatment that included Steady-state and Determining step approximations the ratios of relative velocity of decomposition were found for the mechanisms leading to the fragment-ion  $m/z$  139 and  $m/z$  254. These ratios were consistent with the maintaining the relative concentrations of the fragment-ions,  $[M^+-132]/[M^+-17]$  in EI mass spectra. Furthermore, the composition of the elimination products (E)- and (Z)-3-phenyl-2-propenal was calculated in the internal energy range of the molecular ion from 0 to 20 eV.

## INTRODUCCIÓN

El sistema tetrahydro-1-benzoazepínico es muy importante en las estructuras de muchos compuestos biológicamente activos. En los últimos años, se han reportado varias tetrahydro-1-benzoazepinas como potentes inhibidores de la hormona antidiurética (ADH) (Barberis et al., 1999), y quinasas dependientes de ciclinas (Cdk) (Kunick et al., 2006). Además, se ha encontrado que algunos de estos compuestos actúan como estimulantes de la hormona de crecimiento (Ankersen, 2002), y como fármacos contra el HIV-1 (Ikemoto, Ito, Nishiguchi, & Tomimatsu, 2004), leishmaniasis (Knockaert et al., 2002) y la enfermedad de Chagas (Sandra Gómez-Ayala et al., 2010); mientras que otros funcionan como antipsicóticos (Zhao et al., 2003). El amplio espectro de actividad biológica que ofrecen las benzoazepinas ha incrementado el interés por su síntesis, lo que a su vez, ha aumentado el número de benzoazepinas caracterizadas por espectrometría de masas. Particularmente, la espectrometría de masas por impacto electrónico (*EI*) ha sido una de las técnicas extensamente utilizadas en la caracterización de sistemas heterocíclicos nitrogenados (Salgado-Petinal, Lamas, Garcia-Jares, Llompart, & Cela, 2005), entre los que están, un grupo de seis 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzoazepinas. Los espectros *EI* (tomados a diferentes energías) de este grupo, que incluye la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (S. Gómez-Ayala, 2007a), muestran una serie de señales típicas, con abundancias relativas (AR) considerables, las cuales se mantienen en todos sus espectros. Estos patrones de fragmentación recopilados, permitieron plantear algunos mecanismos de descomposición que ocurren en la cámara de ionización, con lo cuales, se pretende beneficiar a quienes más adelante trabajen en la caracterización y diferenciación por espectrometría de masas de nuevos compuestos con el núcleo 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzoazepínico, cuyos espectros presenten un comportamiento similar. Por otra parte, los mecanismos o algunas de sus etapas propuestas en este trabajo, podrían contribuir en la predicción de los productos a obtener en ciertas reacciones que ocurren en fase gaseosa, beneficiando a quienes se interesen en la fotólisis y/o pirólisis de estructuras que incluyan el sistema tetrahydro-1-benzoazepínico o análogos.

Sin embargo, explicar detalladamente todas las señales espectrométricas, para cada una de estas benzoazepinas, resultaría ser un trabajo muy dispendioso en cualquier investigación. No obstante, un estudio acerca de los mecanismos de descomposición desde el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina, ofrecerá, en gran medida, un soporte teórico sobre el comportamiento de las especies iónicas formadas durante la fragmentación en fase gaseosa, procesos que influyen directamente sobre las abundancias relativas del espectro, y que pueden ser

aplicables a otras moléculas análogas. Por esta razón, se seleccionaron los espectros de masas EI, tomados a 70; 38; 19 y 10 eV para la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, en los cuales se evidencian las señales más relevantes con relaciones masa-carga  $m/z$  139, 207, 241 y  $m/z$  254, donde el pico correspondiente al ion-fragmento  $m/z$  139, además de ser uno de los más abundantes, mantiene una relación en abundancia relativa aproximadamente constante ( $\sim 3:1$ ) con el ion-fragmento  $m/z$  254 a bajas energías. Estos hechos trascendentales que son la base de esta investigación, permitirán esclarecer, qué aspectos intervienen sobre las reacciones de isomerización unimolecular y descomposición del ion molecular. Para ello, se exploraron algunas influencias cinéticas y termodinámicas de los canales de disociación que conducen a la formación de los iones-fragmento  $m/z$  139 obtenidos mediante cálculos computacionales, utilizando la teoría de funcionales de densidad, DFT, y los mecanismos de fragmentación para  $m/z$  254 propuestos por Coral D. (Coral, 2012) recientemente. Tales influencias se hicieron evidentes al comparar, las alturas de las barreras de activación entre las etapas, los coeficientes de descomposición RRKM, las energías relativas de los iones isómeros, iones-fragmento, moléculas neutras y radicales.

## 1 MARCO REFERENCIAL.

### 1.1 MARCO TEÓRICO.

#### 1.1.1 ESPECTROMETRÍA DE MASAS.

##### 1.1.1.1 Fundamentos.

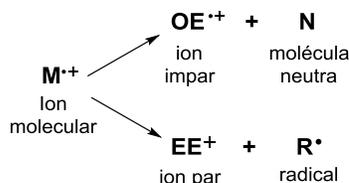
La espectrometría de masas juega un papel fundamental en el desarrollo de esta investigación, ya que ofrece evidencia experimental que podrá ser contrastada con los planteamientos teórico-computacionales que se propondrán con este estudio. Además de ésta y de las aplicaciones analíticas rutinarias, la espectrometría ha sido de vital importancia en otros campos, como la física atómica, la físicoquímica y la cinética de reacciones, la geocronología, el análisis químico inorgánico, las reacciones ión-molécula, la determinación de parámetros termodinámicos ( $\Delta G_r^\circ$ ,  $K_a$ , etc), entre muchos otros (Dass, 2007; Gross, 2004). El análisis por espectrometría de masas incluye tres etapas básicas. La primera etapa es la ionización que convierte las moléculas o átomos del analito en especies iónicas en fase gaseosa (fuente de iones). Este primer paso requiere la eliminación o adición de un electrón o protón. El exceso de energía transferido durante una eventual ionización puede romper las moléculas en fragmentos característicos. La siguiente etapa es la separación y análisis de masas del ion molecular y sus fragmentos cargados, de acuerdo su relación  $m/z$  (analizador de masas), utilizando un campo eléctrico o magnético. Finalmente, se mide y amplifica la corriente iónica debida a la separación másica (detector) la cual se representa en forma de un espectro de masas. Las primeras dos etapas son llevadas a cabo bajo condiciones de alto vacío, lo cual permite a los iones moverse libremente en el espacio sin colisionar o interactuar con otras especies (Ekman, Silberring, Westman-Brinkmalm, & Kraj, 2009)

##### 1.1.1.2 Ionización por impacto electrónico ( $EI$ )

En el proceso de ionización por impacto electrónico, las moléculas vaporizadas son bombardeadas con un haz de electrones a baja presión ( $10^{-5}$  a  $10^{-6}$  torr). Un electrón de la molécula ( $M$ ) es arrancado durante esta colisión para convertir la molécula en un ion positivo con un número de electrones impar ( $M + e^- \rightarrow M^{+\bullet} + 2e^-$ ) (Dass, 2007). A este catión, se le denomina ion molecular o catión radical,  $M^{+\bullet}$ . La energía en exceso, adquirida durante la ionización por parte de la molécula, permite que esta se disocie en iones-fragmento de masa más pequeña, algunos de los cuales

pueden tener la suficiente energía para seguirse fragmentando. Los productos de fragmentación corresponden a cationes radicales con número impar de electrones ( $OE^{+\bullet}$ , odd electrón), más la eliminación de una molécula neutra ( $N$ ), o cationes con número par de electrones ( $EE^+$ , even electrón) acompañados de un radical ( $R^\bullet$ ), como se indica en la Figura 1 (Gross, 2004).

Figura 1. Productos de fragmentación del ion molecular.



Fuente: Gross, J. H. (2004). *Mass Spectrometry A Textbook*.

## 1.1.2 CINÉTICA Y DINÁMICA DE LAS REACCIONES.

### 1.1.2.1 Fundamento.

La *cinética química* también denominada cinética de las reacciones, estudia las velocidades y mecanismos de las reacciones químicas. Un sistema reactivo no está en equilibrio, razón por la cual la cinética de las reacciones no se considera parte de la termodinámica (Levine, 2004). Además, en algunas reacciones, la formación de producto es tan lenta que puede despreciarse, aunque los procesos sean energéticamente favorables.

### 1.1.2.2 Velocidad de reacción.

La velocidad de una reacción química se expresa como un cambio en la concentración de una de las especies con respecto al tiempo (Levine, 2004).



Por ejemplo, la velocidad de reacción para la ecuación 1 puede ser expresada ya sea en términos de la desaparición de A (variación de la concentración de A,  $-d[A]/dt$ ) o la aparición de B (variación de la concentración de B,  $d[B]/dt$ ). Para las reacciones unimoleculares (Ecuación 2) como es el caso que concierne a este trabajo, la velocidad de reacción,  $r$ , puede definirse según la ecuación (2).

$$r \equiv -d[A]/dt = k[A] \quad (2)$$

Donde  $k$  es el coeficiente de velocidad unimolecular en unidades tiempo<sup>-1</sup> para la conversión de A en B. En el campo de la espectrometría de masas este coeficiente puede ser tratado como un coeficiente de velocidad microcanónico  $k(E)$ , en función de la energía interna  $E$  mediante la teoría RRKM (Dass, 2007).

### 1.1.2.3 Teoría de Rice Ramsperger Kassel Marcus (RRKM).

Como se mencionó anteriormente, bajo las condiciones de alto vacío de la fuente  $EI$ , la fragmentación de iones es estrictamente unimolecular (Dass, 2007). Por lo que la disociación de una especie en fase gaseosa en el espectrómetro de masas puede ser explicada satisfactoriamente por la teoría estadística de Rice Ramsperger Kassel Marcus (RRKM). La ionización de una molécula por eliminación de un electrón es un proceso muy rápido ( $10^{-16}$  s) comparado con el tiempo,  $10^{-14}$  s, de una vibración. Por lo que, la ionización es esencialmente un proceso vertical (Frank-Condon) (Dass, 2007). La energía interna impartida al ion por encima de la energía de ionización es distribuida estadísticamente entre los diversos grados de libertad internos, proceso que implica que una molécula ionizada no se disocia inmediatamente, sino que sobreviva el tiempo necesario para la conversión de la energía interna en energía vibracional y rotacional del estado electrónico fundamental del ion. Cuando un modo vibracional particular contiene más energía que la energía crítica ( $E_0$ , también llamado energía de activación) el ion se disocia a través del canal vibracional. Como consecuencia, la disociación del ion es independiente del modo de ionización y depende únicamente de su energía interna y de la constante de velocidad  $k(E)$ ; esta relación implica que la constante de velocidad de una reacción particular quede en función de la energía interna del ion, y pueda ser calculada por la expresión RRKM (3) (Baer & Mayer, 1997).

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

En la cual,  $\sigma$  es el factor de degeneración de reacción,  $N^\ddagger(E - E_0)$  es el número de estados en el estado de transición con una energía interna que está dentro del intervalo  $(E - E_0)$ ,  $h$  es la constante de Planck, y  $\rho(E)$  es la densidad de estados (Baer & Mayer, 1997).

### 1.1.2.4 Métodos de aproximación en los tratamientos cinéticos.

Para un mecanismo de varias etapas generalmente no es posible una deducción exacta de la ecuación de velocidad a partir de las ecuaciones

diferenciales, por lo que es común el uso de métodos aproximados (Green & Helfferrich, 2004) como, la aproximación de equilibrio rápido, la aproximación de la etapa limitante y la aproximación del estado estacionario. En lo que respecta a esta investigación, es importante describir con más detalle las dos últimas aproximaciones que fueron utilizadas en el tratamiento cinético de la sección 4.7.

*Aproximación de la etapa limitante* (Green & Helfferrich, 2004). Esta aproximación supone que una de las etapas elementales de una reacción es mucho más lenta que las demás y, consecuentemente, la velocidad de reacción global está determinada por la velocidad de esa etapa (etapa limitante).



Si,  $k_2 \gg k_1$ , la primera reacción de formación del intermedio  $I$  actúa como factor limitante, ya que  $I$  se descompone en  $P$  mucho más rápido de lo que se forma. Por lo tanto, la velocidad global está determinada por la concentración del reactivo inicial:

$$r = \frac{d[P]}{dt} = k_1[A] \quad (4)$$

*La aproximación del estado estacionario* (Green & Helfferrich, 2004) es otra aproximación ampliamente utilizada, la cual supone que la variación de la concentración con el tiempo de las especies intermedias en la reacción es nula ( $d[I]/dt = 0$ ). Esta aproximación es aplicable a intermediarios muy reactivos, en el sentido en que se forman lento y desaparecen muy rápidamente, lo que hace pensar que no suelen acumularse y en consecuencia, su concentración se mantiene aproximadamente constante a lo largo del tiempo.

### 1.1.3 SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL (PES)

#### 1.1.3.1 Fundamentos

La superficie de energía potencial es un concepto central en química computacional. La PES, es la relación matemática o gráfica entre la energía de una molécula (o grupo de moléculas) y su geometría. Esta representación multidimensional determina en gran parte, el comportamiento y las propiedades del sistema. Según la aproximación de Born-Oppenheimer, en una molécula los núcleos son esencialmente estacionarios comparados con los electrones (Lewars, 2011). Esta asunción es clave en química

computacional, ya que hace posible el concepto de PES, y simplifica la aplicación de la ecuación de Schrödinger para moléculas; permitiendo tratar la energía electrónica y la energía de repulsión nuclear por separado. La mayoría de geometrías representadas por este sistema multidimensional no serán químicamente razonables, pues sus energías son excesivamente altas; bien sea porque, en ciertos casos, algunos átomos se acercan demasiado, tanto que se superponen, o porque estos se separarán exageradamente (Field, 2007). De este modo las configuraciones importantes serán aquellas que tienen un bajo consumo de energía, es decir, los puntos de equilibrio sobre la PES, conocidos como puntos estacionarios como se observa en la Figura 2.

#### 1.1.3.2 Puntos estacionarios, optimización de la geometría y, cálculos de energía y frecuencias

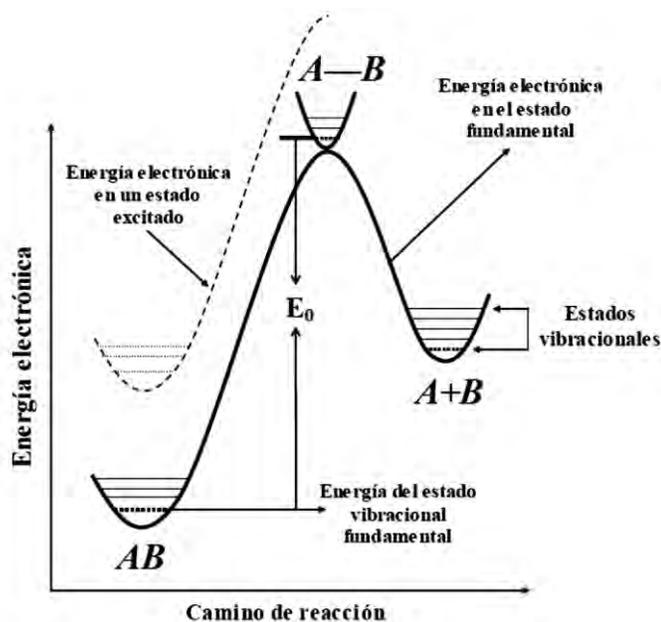
Los puntos estacionarios se definen como puntos para los cuales las primeras derivadas de la energía con respecto a todos los parámetros geométricos son cero (En este trabajo, mínimos y puntos de silla de primer orden). Los mínimos en la superficie de energía potencial corresponden, en términos generales, a los estados estables en los que normalmente se encuentra un sistema, ya sea como producto o reactivo (Field, 2007). La caracterización o localización de un punto estacionario de interés es una *optimización de la geometría* (Ramachandran, Gopakumar, & Namboori, 2008). Las optimizaciones geométricas se hacen partiendo de una estructura de entrada, la cual se somete a un algoritmo computacional que cambia sistemáticamente la geometría hasta encontrar el punto estacionario. En consecuencia, al modificar el ordenamiento geométrico de los átomos de una molécula, su estructura electrónica cambia y por ello es necesario estimar la energía electrónica tras cada movimiento de los núcleos. Cada cálculo de energía sobre una geometría molecular dada se denomina en inglés *Single Point energy calculation* (Lewars, 2011). Por tanto, en un cálculo de optimización se ejecutan muchos cálculos “Single Point” (SP) hasta encontrar un gradiente de minimización aproximadamente igual a cero. Los métodos para calcular la energía electrónica, naturalmente, son cuánticos, y se presentan en la sección 2.1.

Para establecer si los puntos estacionarios hallados son mínimos o puntos de silla, es necesario calcular la matriz Hessiana (una matriz de segundas derivadas de la energía) y analizar los signos de sus valores propios (Field, 2007). En el caso de las especies estables (mínimos), todos los elementos de matriz son positivos, mientras que en el caso de los estados de transición (puntos de silla de primer orden), uno de estos tiene signo negativo. Según la teoría del estado de transición este punto de paso que conecta dos mínimos de energía, representa el estado de transición (TS, Transition State) que

alcanza una reacción. Por su parte, la vía de menor energía que va de mínimo a mínimo pasando por TS se le conoce como coordenada intrínseca de reacción (IRC, Intrinsic Reaction Coordinate) (Young, 2004). A su vez, según la aproximación de oscilador armónico, a partir de las segundas derivadas de energía electrónica con respecto a las coordenadas nucleares se pueden obtener los modos vibracionales normales (las frecuencias de vibración de la molécula correspondientes al estado fundamental). A esto último se le conoce como un análisis vibracional o un *cálculo de frecuencias* vibracionales moleculares. El análisis vibracional utilizado en el presente trabajo se basa en la aproximación armónica, una aproximación válida para describir el estado vibracional fundamental de una molécula o estado de transición (cerca al mínimo de energía electrónica, curvas continuas gruesas en la Figura 1, pero cuya validez disminuye en la medida en que se trate de estados vibracionales cada vez más excitados. Esto obliga a que la geometría de dichos puntos esté totalmente optimizada y que el cálculo de la frecuencia tenga lugar al mismo nivel de teoría y con el mismo conjunto de base que la optimización (Field, 2007; Simons, 2003). La gráfica en dos dimensiones de una vía de mínima energía describe un perfil de energía potencial, como se enuncia a continuación.

### 1.1.3.3 Perfil de energía potencial.

Figura 2. Perfil de energía de una reacción.



Fuente: Simons, Jack. (2003). *An introduction to theoretical chemistry*: Cambridge University Press.

Un corte sobre la PES genera un perfil de energía potencial, el cual se define como una representación esquemática más detallada de una reacción química, no solo tiene en cuenta el cambio de posición de los átomos durante el proceso de reacción, sino también, la energía potencial asociada a esos movimientos atómicos. Como se puede observar en la Figura 1, el perfil de reacción está compuesto de diversos tipos de energía y estados para reactivo, producto y estado de transición, entre los cuales están: (1) el estado electrónico fundamental, representado mediante curvas continuas gruesas, (2) un estado electrónico excitado, representado mediante una curva punteada delgada, (3) el estado vibracional fundamental, señalado con una línea horizontal punteada para cada especie (la diferencia de energía entre los niveles correspondientes al estado vibracional fundamental y el estado electrónico fundamental se conoce como energía vibracional en el punto cero, cuyas siglas en inglés son ZPVE), (4) estados vibrationales excitados, los cuales se indican mediante líneas horizontales continuas sobre el estado electrónico fundamental (todos los niveles vibrationales del estado electrónico excitado se representan con líneas horizontales punteadas) (Ramachandran et al., 2008).

$E_0$  es la energía crítica, la cual representa la barrera cinética que deben superar los reactivos para generar los productos. Este trabajo trata sobre reacciones químicas de estados electrónicos fundamentales, pero excitados vibrationalmente (Simons, 2003). En este sentido, la suma de la energía electrónica y la energía vibracional en el estado de más baja energía da como resultado la energía del sistema en el estado fundamental (energía del sistema a una temperatura de 0 K)

#### 1.1.4 MÉTODOS EN QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos que pueden dividirse en dos grandes categorías. En primer lugar, están los métodos de mecánica molecular, los cuales aplican las leyes de la física clásica al núcleo molecular sin considerar explícitamente a los electrones. En segundo lugar están los métodos de mecánica cuántica, los cuales se basan en la ecuación de Schrödinger para describir una molécula con un tratamiento directo de la estructura electrónica. Los métodos de mecánica cuántica, a su vez, se subdividen en dos clases, métodos semiempíricos y métodos ab initio (Ramachandran et al., 2008).

Los métodos ab initio son todos aquellos métodos de cálculo derivados directamente de principios teóricos (como la ecuación de Schrödinger) (Field, 2007), sin incluir información experimental. En estos métodos se usan, comúnmente, aproximaciones matemáticas que permiten encontrar los funcionales más simples para una función o hallar una solución aproximada en una ecuación diferencial. El tipo más frecuente de cálculos ab initio es el

llamado método de Hartree-Fock (HF), en el cual la aproximación primaria es llamada “aproximación del campo central”. Este método no incluye repulsiones Coulómbicas electrón-electrón y, además, se trata de un método “variacional”, lo que quiere decir que las energías calculadas son iguales o mayores que la energía exacta. Una segunda aproximación en los cálculos HF, y en muchos otros métodos ab initio, es la construcción de una función de onda mediante la combinación lineal de funciones de base. Esta aproximación es conocida como Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO). Al conjunto de funciones matemáticas empleadas para hacer esta combinación se le da el nombre de “conjunto de base” y usualmente está constituido por funciones de base centradas en los núcleos atómicos. Las funciones de base no necesariamente describen orbitales atómicos. Los conjuntos de base usados a menudo se especifican con abreviaciones tales como STO-3G o 6-311++G\*\*. El método y el conjunto de base usados en un cálculo, suelen especificarse de acuerdo a la siguiente convención (Petersson et al., 1988; Truhlar, Garrett, & Klippenstein, 1996):

Método para calcular energía / conjunto de base // método para optimizar geometría / conjunto de base.

Así por ejemplo, un cálculo especificado como HF/6-311G++//HF/6-31G\* indica que primero se hará una optimización de la geometría sobre una PES HF empleando el conjunto de base 6-31G\*, luego se hará un cálculo de energía sobre la estructura optimizada empleando el método HF y el conjunto de base 6-311G++.

Los cálculos semiempíricos tienen la misma estructura general que un cálculo HF. Dentro de este marco cierta información, tal como algunas integrales, es aproximada o completamente omitida. Para corregir los errores introducidos al omitir parte de la información, los métodos son parametrizados mediante el ajuste de ciertos números o parámetros a una curva, de modo que haya concordancia con datos experimentales. El mérito de los métodos semiempíricos es que son mucho más rápidos que los métodos ab initio. Su desventaja está en que los resultados pueden ser deficientes (Petersson et al., 1988).

Existe otro conjunto de métodos computacionales que empiezan con cálculos HF y hacen correcciones adicionales para las repulsiones electrón-electrón o correlaciones. Estos son los métodos correlacionados (Ramachandran et al., 2008). Algunos de estos métodos son la teoría de las perturbaciones de Möller-Plesset (MP<sub>n</sub>, donde n es el orden de la corrección), el método de Enlace de Valencia Generalizado (GVB), el método Multi-Configuracional del Campo Auto-Consistente (MCSCF), Interacción de Configuraciones (CI) y la teoría de Clústeres Acoplados (CC). Los métodos de Möller-Plesset y CI son considerados los más confiables (Field, 2007).

Otro tipo de métodos son los basados en la *Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT)*. Los cuales se basan en la distribución de densidad de los electrones  $\rho(r)$ , en lugar de la función de onda polielectrónica  $\Psi(r_1, r_2, r_3, \dots)$  (Hohenberg & Kohn, 1964). Recientemente, se ha convertido en una herramienta extensamente utilizada por químicos teóricos y computacionales para la comprensión y cálculo de densidades del estado fundamental,  $\rho(r)$ , y energías,  $E$ , de diversas moléculas. Los métodos DFT y los tradicionales son conceptualmente complementarios. Por ejemplo, los pilares básicos de los métodos tradicionales son los orbitales de un solo electrón,  $\psi_j$ , y las funciones de onda de muchos electrones,  $\Psi$ , construida a partir de ellos. Asimismo el elemento principal de la DFT es la densidad electrónica  $\rho(r)$  y (Kohn, Becke, & Parr), en la versión de Kohn-Sham, los orbitales virtuales de una sola partícula,  $\phi_j^{\text{KS}}$  (Kohn et al., 1996). De un modo muy resumido, los cálculos DFT dependen de la estimación más aproximada del funcional de intercambio-correlación de energía  $E_{\text{xc}}[\rho(r)]$ , para lo cual se han desarrollado diversos métodos DFT híbridos, que son una combinación de las aproximaciones de Hartree-Fock y DFT. De estas combinaciones, el híbrido B3LYP es el más utilizado, debido a que su rendimiento y exactitud son suficientemente buenos en la mayoría de cálculos (Tirado-Rives & Jorgensen, 2008).

En cuanto a antecedentes, los cálculos a partir de la teoría de los funcionales de densidad, mediante el uso del funcional híbrido B3LYP, en asociación con el conjunto de base de valencia desdoblada 6-31G y con un grupo de funciones adicionales de polarización ( $d$  o  $d,p$ ) (Dunning & Hay, 1977; Huzinaga & Sakai, 1969) proporcionan resultados que están de acuerdo con datos experimentales. En relación con lo anterior, el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) se ha utilizado en el modelado de isomerizaciones de cationes cíclicos radicales, como es el caso de la apertura del anillo de los iones moleculares de ciclobutenos 3-sustituídos (Tirado-Rives & Jorgensen, 2008), al igual que las expansiones y las contracciones del anillo del ion molecular de anilina (Choe, Cheong, & Park, 2009). Estos métodos ofrecen una ruta alternativa que, en general, proporciona resultados comparables a los obtenidos por métodos como MP2 o CI; sin embargo, la diferencia es que los cálculos DFT pueden hacerse para moléculas con cien o más átomos pesados (Tirado-Rives & Jorgensen, 2008)

El paquete Gaussian (M. J. Frisch, 2003), que es el programa utilizado en la presente investigación, ofrece un amplio espectro predefinido de conjuntos de funciones de base, los cuales pueden clasificarse por el número y tipo de funciones base que contienen. Los conjuntos de funciones de base asignan un grupo de funciones base a cada átomo en una molécula para aproximar sus orbitales (Dunning & Hay, 1977).

## 2 ESTADO DEL ARTE.

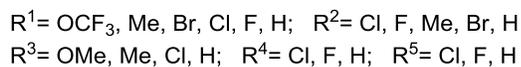
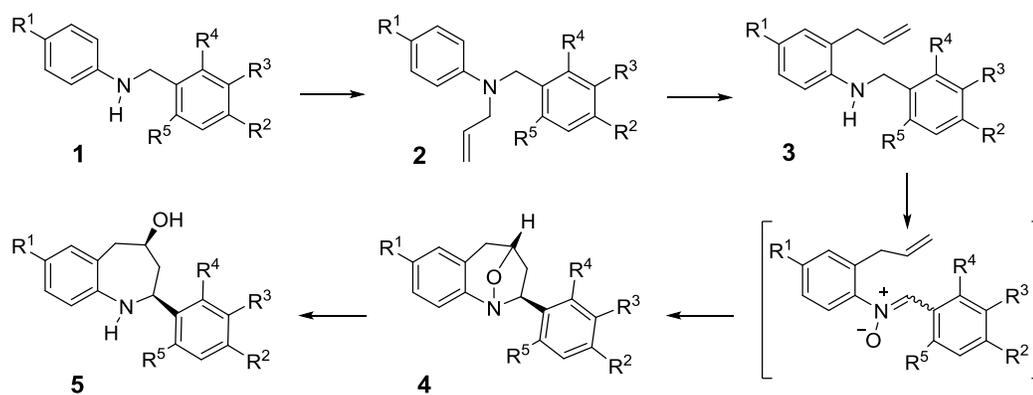
### 2.1 ESTUDIOS GENERALES SOBRE LA 7-CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA Y SUS COMPUESTOS ANÁLOGOS.

La 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, al igual que la familia de moléculas 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas, pertenecen a una serie de compuestos tetrahidro-1-benzoazepínicos parcialmente reducidos (S. Gómez-Ayala). El núcleo tetrahidro-1-benzoazepínico es muy importante en las estructuras de muchos compuestos biológicamente activos, los cuales han mostrado variadas actividades en distintos análisis *in vitro* de tipo hipoglicémante (Bencze & Barsky, 1971), diurético (Corbel, Uriac, Huet, Martin, & Advenier, 1995), antiinflamatorio (Nagarapu & Rao, 2002), antialérgico (Ohtsuka et al., 1997), antiplaquetario (Nagamatsu et al., 1993) y antidepresivo (Cheng et al., 1999); además de mostrarse efectivos contra enfermedades específicas como malaria (Sandra Gómez-Ayala et al., 2010), asma bronquial, eccema, urticaria, rinitis, conjuntivitis (Ohtsuka et al., 1997), nefropatía diabética (Atlas, Niarchos, & Case, 1983) entre muchas otras. Entre los fármacos de uso corriente que contienen el núcleo de la 1-benzoazepina se encuentran los antihipertensivos Benazepril (Watthey, Stanton, Desai, Babiarz, & Finn, 1985) y los análogos no azufrados del Diltiazem (Floyd et al., 1990); el regulador de líquidos corporales Tolvaptán (Schrier et al., 2006); el Conivaptán (Tsunoda, Yamazaki, Mase, & Sakamoto, 2005), usados en el tratamiento de fallas cardíacas; el factor de crecimiento de uso frecuente en ganado Zilpaterol (Shelver & Smith, 2004); el Mianserín (Watthey et al., 1983) y sus derivados (Moereels & Tollenaere, 1978), usados frecuentemente como antidepresivos como también contra alergias y asma; etc. En lo concerniente al cáncer, algunas tetrahidro-1-benzoazepinas son activas frente a una gran variedad de células tumorales (Mesaros et al., 2011) y otras se han mostrado efectivas contra tipos específicos de cáncer como es el caso de las células cancerígenas renales (Link & Kunick, 1998).

Gómez-Ayala et. al. (2007), han diseñado exitosamente una ruta sintética y estereoselectiva para la preparación de cis-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas 5 a partir de *N*-bencilanilinas 1 (Figura 3) de fácil consecución. La síntesis de estos compuestos se representa en la Figura 3; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, donde la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, molécula central del

presente trabajo, corresponde al cicloaducto (4) sustituido con cloro en la posición 7 del sistema benzoazepínico ( $R^1=Cl$ ;  $R^2, R^3, R^4, R^5=H$ ).

Figura 3. Esquema general de síntesis de las cis-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas



Fuente: Gómez-Ayala, Sandra, Castrillón, Julián A., Palma, Alirio, Leal, Sandra M., Escobar, Patricia, & Bahsas, Alí. (2010). Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(13), 4721-4739.

De estos cuarenta y seis compuestos sintetizados varios de ellos mostraron una notable actividad contra algunas formas intracelulares de *T. cruzi* (Sandra Gómez-Ayala et al., 2010).

Además, seis de las 2-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas recientemente sintetizadas (Sandra Gómez-Ayala et al., 2010), incluyendo la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, fueron caracterizadas por espectrometría de masas, y sometidas a cuatro energías de ionización diferentes: 70, 38, 19 y 10 eV (Coral, 2012), utilizando un analizador cuadrupolar. Los picos espectrométricos más importantes para la molécula objeto de estudio, se muestran en la Tabla 2.

## 2.2 ESPECTROMETRÍA DE MASAS *EI* DE LAS 2-ARIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS.

En el trabajo desarrollado por Gómez (2007), se resume un listado (Tabla 1), de las señales características más importantes para las 2-aril-1,4-

oxatetrahydro-1-benzoazepinas registradas a 70 eV para algunos representantes de los cicloaductos 4.

Tabla 1. Señales  $m/z$  ( $\Phi$ ) características en los espectros de masas de algunas 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzoazepinas a 70 eV.

Moléculas*	$M^+$	$\Phi_1$	$\Phi_2$	$\Phi_3$
- - -	237 (40)	220 (24)	104 (100)	- - -
$R^1 = \text{Me}$	251 (54)	234 (24)	118 (100)	119 (83)
$R^1 = \text{Cl}$	271 (34)	254 (13)	138 (100)	139 (86)
$R^1 = \text{F}$	255 (40)	238 (17)	122 (100)	- - -
$R^2 = \text{OCF}_3$	321 (22)	304 (13)	188 (100)	- - -
$R^2 = \text{Cl}$	271 (21)	254 (13)	104 (100)	- - -
$R^3 = \text{Me}$	251 (55)	234 (36)	104 (100)	- - -
$R^3 = \text{Cl}$	271 (32)	254 (18)	104 (100)	- - -
$R^2 R^3 = \text{Cl}$	305 (31)	288 (12)	138 (100)	- - -
$R^1 = \text{F}$	289 (20)	272 (8)	122 (100)	- - -
$R^4 = \text{Cl}$	271 (73)	254 (4)	104 (100)	105 (75)

Las abundancias relativas que aparecen entre paréntesis son porcentajes con respecto a los picos base ( $\Phi_2$ ). \*Las moléculas cuyos sustituyentes  $R^n$  ( $n = 1, 2, 3, 4$  y  $5$ ) no se especifican corresponden a H.

Fuente: Gómez-Ayala, S. (2007a). *Las orto-Alianilinas N-bencilosustituidocomo precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas.*

Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Tabla 2. Abundancias relativas ( $AR$ ) para los iones-fragmento  $m/z$  138; 139; 254; y sus picos isotópicos más comunes, en los espectros de masas  $EI$  (a distintas energías) de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina )

$m/z$	Abundancias Relativas, %			
	10 eV	20 eV	40 eV	70 eV
138	0,0	88,0	100,0	100,0
139	34,0	97,0	86,0	86,0
140	0,0	37,0	42,0	40,0
141	0,0	24,0	27,0	29,0
142	0,0	0,0	0,0	3,0
254	19,0	44,0	20,0	30,0
255	0,0	100,0	4,0	8,0
256	0,0	21,0	7,0	10,0

Fuente: Coral, Dario. (2012). *Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT, para la pérdida de 17 u del ion molecular en el espectro de masas EI de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina.* Univesidad de Nariño, San Juan de Pasto.

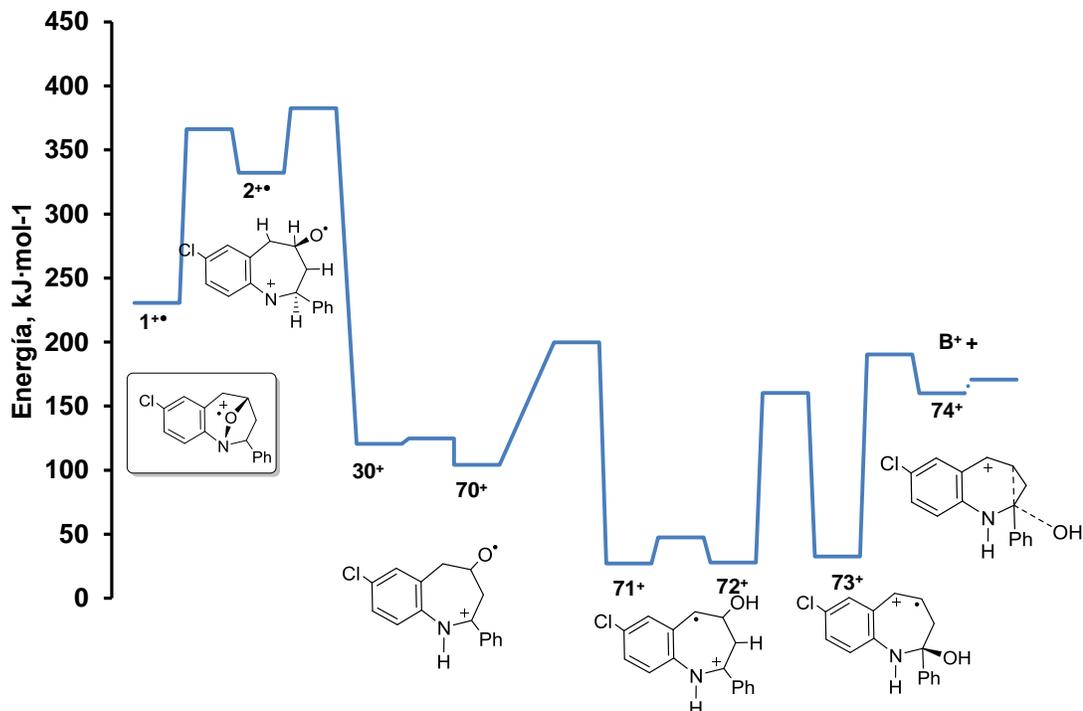
### 2.3 ESTUDIOS SOBRE FRAGMENTACIONES EN LA 7-CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA.

Aunque las investigaciones realizadas sobre las fragmentaciones en fase gaseosa para la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxatetrahydro-1-benzoazepina no son muy

extensas, Coral (2012). propuso un mecanismo simplificado para la formación del ion-fragmento  $m/z$  254 a partir del ion molecular de esta benzoazepina, basado en las estructuras optimizadas obtenidas mediante cálculos DFT, en el nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Él consideró además, las barreras cinéticas y los coeficientes de velocidad RRKM como criterio para estimar cuáles procesos podrían imponerse por su velocidad.

Coral (2012), encontró que la vía de reacción de menor energía (Figura 4) corresponde también al mecanismo cinéticamente más probable que conduce al ion-fragmento benzoazepinio ( $B^+$ ), y su formación inicia con la ruptura del enlace N-O del ion molecular  $1$  en la etapa  $1^{++} \rightarrow 2^{++}$ , seguido de una migración 1,2 de H ( $2^{++} \rightarrow 30^{++}$ ), un movimiento conformacional ( $30^{++} \rightarrow 70^{++}$ ), nuevamente una migración 1,2 de hidruro ( $70^{++} \rightarrow 71^{++}$ ) y un movimiento conformacional ( $71^{++} \rightarrow 72^{++}$ ), continúa con una inusual migración de hidroxilo ( $72^{++} \rightarrow 73^{++}$ ) favorecida por la cercanía del grupo OH en  $72^{++}$  con el carbocatión en  $73^{++}$ , finalmente, ocurre la disociación que permite la eliminación de  $\text{OH}^\bullet$  ( $73^{++} \rightarrow 74^{++}$ ).

Figura 4. Perfil de energía potencial de los procesos de formación del ion-fragmento  $m/z$  254 (Benzoazepinio) a partir del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (Adaptado de Coral D.(Coral, 2012)).



Fuente: Coral, Dario. (2012). *Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT, para la pérdida de 17 u del ion molecular en el espectro de masas EI de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina*. Univesidad de Nariño, San Juan de Pasto. En esta figura

las especies presentan una secuencia diferente en su numeración, sólo para efectos meramente didácticos que facilitarán la comparación en la sección de resultados.

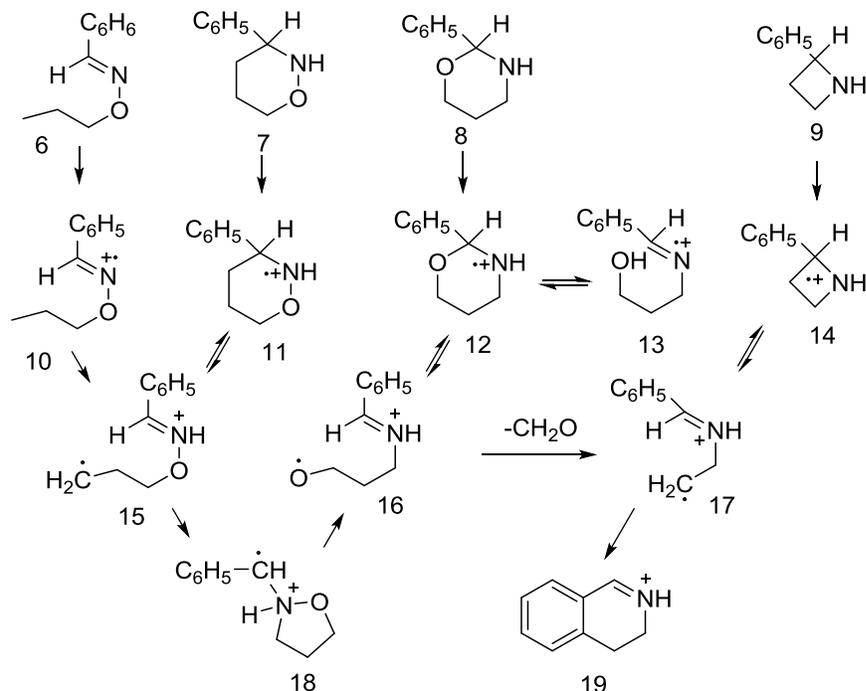
Estos hallazgos serán de gran interés en esta investigación, ya que la apertura del puente de epoxi característico de estas benzoazepinas podría determinar el comportamiento de los iones moleculares en un espectrómetro de masas y por lo tanto la apariencia del espectro. Por ejemplo, las señales  $\Phi_1$  y  $\Phi_3$  de la Tabla 2 podrían presentar algunos intermediarios comunes en sus vías de descomposición que pueden ser cruciales en la preferencia de ciertos mecanismos.

#### 2.4 ESTUDIOS SOBRE FRAGMENTACIONES DE SISTEMAS TIPO OXAZINA E ISOXAZOLIDINA UTILIZANDO ESPECTROMETRÍA DE MASAS *EI*.

El biciclo de las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas puede ser considerado como la unión de dos núcleos heterocíclicos conocidos; Por un lado, está el biciclo que incluye el puente epoxi y la cara fusionada del anillo azepínico (N-O-C(4)-C(5)-C(5a)-C(9a)-N) que corresponde al núcleo de seis miembros de la "oxazina", mientras que el ciclo complementario de cinco miembros conformado por el grupo N-O y los enlaces C(2)-C(3)-C(4) del anillo azepínico corresponde al núcleo de cinco miembros de la "isoxazolidina". Esto permite suponer que la descomposición en la fuente de ionización *EI* de las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas podría estar influenciada por las fragmentaciones de cualquiera de estos dos componentes. En este sentido, el trabajo realizado por Kaiser, Mayer, Sellmer, & Wiegrebe (2003), es un antecedente de gran relevancia para el desarrollo de esta investigación, en el cual se describe la fragmentación inducida por impacto electrónico de algunas alcoxiiminas aromáticas 6-9.

Un hecho interesante encontrado por estos autores tiene ver con la apertura del anillo de isoxazolidina del ion molecular *11* (3-fenil-1,2-oxazinano, Figura 5), el cual no ocurre mediante una ruptura de enlace N-O, como se mencionó anteriormente, sino a través de una escisión C-C (*15*). Posteriormente las reacciones continúan con la ciclación *exo-trig* para formar la especie tipo oxazina *18*, que a su vez se convierte en *16*, luego de una ruptura del enlace N-O, posteriormente se cicla para formar *12*, esta última, se tautomeriza para formar *13*.

Figura 5. Isomerización y fragmentación *EI* de algunas alcoxiiminas.

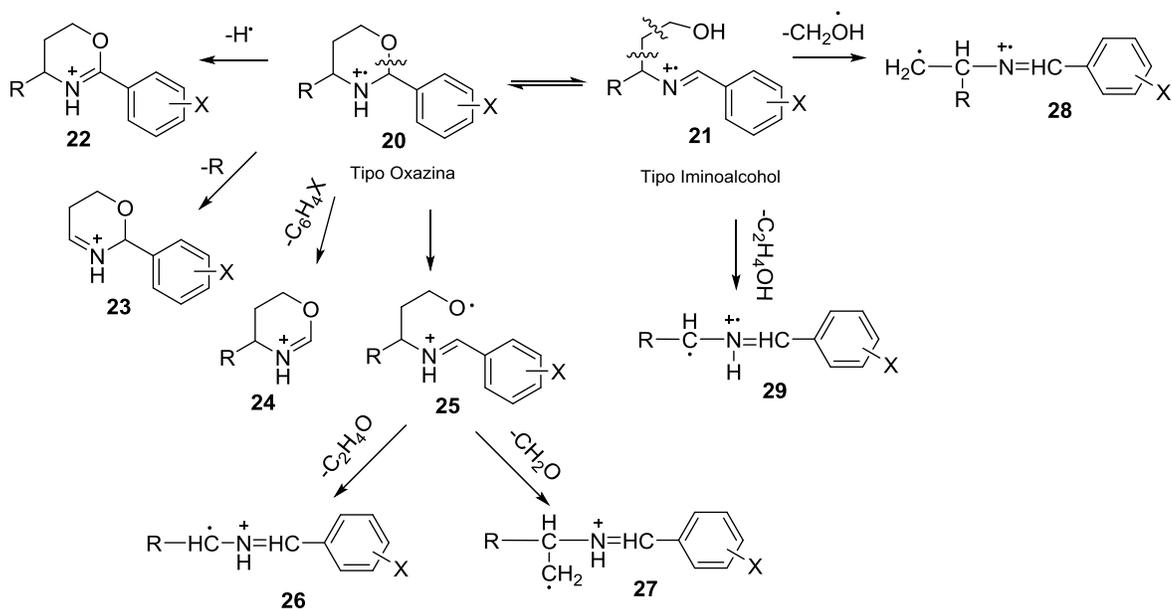


Fuente: Kaiser, Alexander, Mayer, Klaus K., Sellmer, Andreas, & Wiegrebe, Wolfgang. (2003). Electron Impact Induced Fragmentation of Aromatic Alkoxyimines II. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, 134(3), 343-354.

La tautomerización tipo  $12 \rightleftharpoons 13$  ha sido investigada con más detalle por Juhász, Fülöp, & Pihlaja (2007), utilizando espectrometría de masas para evaluar el efecto sustituyente en la tautomerización (oxazina-iminoalcohol), de las 2-aryl-4-R-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,3-oxazinas (Figura 6; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), en fase gaseosa. Este estudio, permitió revelar la facilidad con que se rompe el enlace C-O de dichos heterociclos ionizados.

La importancia de este trabajo radica en que fue posible calcular la constante de equilibrio la cual favorece los compuestos tipo oxazina ( $K = [\text{Oxazocina}]/[\text{Iminoalcohol}]$ ), a partir de las abundancias relativas de los iones-fragmento, considerando la concentración del tautómero tipo oxazina, [Oxazina] igual a la sumatoria de las abundancias relativas de los iones-fragmento (22, 23, 24, 25, 26 y 27) provenientes de 20; mientras que en la concentración del tautómero iminoalcohol, [Iminoalcohol] se incluyeron las AR de los iones-fragmento 28 y 29, como se puede apreciar en la Figura 6.

Figura 6. Tautomerización de las 2-aryl-4-R-3,4,5,6-tetrahidro-2H-1,3-oxazinas en fase gaseosa.



R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph

X = *p*-NO<sub>2</sub>, *m*-Br, *p*-Cl, H, *p*-Me, *p*-OMe y *p*-NMe<sub>2</sub>

Fuente: Juhász, Márta, Fülöp, Ferenc, & Pihlaja, Kalevi. (2007). Substituent effects on the gas-phase ring-chain tautomerism of 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazines. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 21(22), 3701-3710.

En la Figura 7 se muestra la descomposición de algunas isoxazolidinas **30** y derivados (**30a**, **30b** y **30c**) analizados mediante espectrometría de masas *EI* por Ochiai, Obayashi, & Morita (1967).

Figura 7. Fragmentaciones de la isoxazolidina

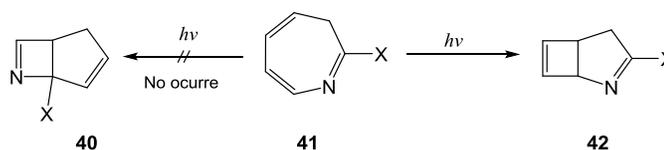


mecanismo propuesto. Mientras que en el estudio de Ochiai la presencia del grupo  $\text{COOC}_2\text{H}_5$  unido a nitrógeno parecía promover la ruptura del enlace N-O, en el estudio de Caruso et al., los sustituyentes metilo y fenilo parecen fortalecer este enlace. Otros estudios han demostrado que la labilidad del enlace N-O en fase gaseosa se incrementa en los isoxazoles (Nakata, Sakurai, Yoshizumi, & Tatematsu, 1968), los cuales corresponden al ciclo insaturado de la isoxazolidina.

## 2.5 FOTOQUÍMICA DE AZEPINAS Y ALGUNOS DERIVADOS

Las primeras investigaciones sobre fotoquímica de azepinas fueron llevadas cabo por Odum & Schmall (1997), quienes realizaron estudios de fotoelectrociclación de 3H-azepinas sustituidas en posición 2 con grupos etoxi, amino y dimetilamino; encontrando que la contracción del anillo debido a la formación del enlace C(5)-N en 41 conduce completamente a la formación de los correspondientes 2-azabicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dienos 42, en tanto que la contracción del anillo mediante la unión C(5)-C(8) en 41 propuesta como proceso alternativo para generar 40 no fue evidenciada, como se observa en la Figura 9.

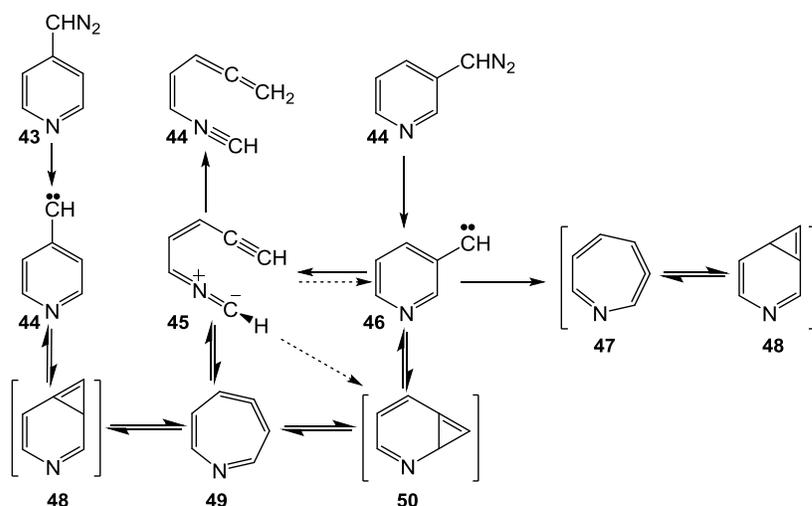
Figura 9. Selectividad en la contracción del anillo de las 3H-azepinas 2-sustituidas.



Fuente: Odum, Robert A, & Schmall, Bernard. (1997). Photoisomerization of 3H-Azepines. *Journal of Chemical Research, Synopses*(8), 276-277.

La fotólisis de 3-piridildiazometano estudiada por Bednarek & Wentrup (2003), en una matriz de Argon a 7-10 K produjo la apertura del anillo como reacción mayoritaria, generando nitrilidas (formonitril pent-2-en-4-inilida) junto con un grupo menor de expansión al anillo de 7 miembros, formando 1-azaciclohepta-1,3,4,6-tetraeno (Figura 10).

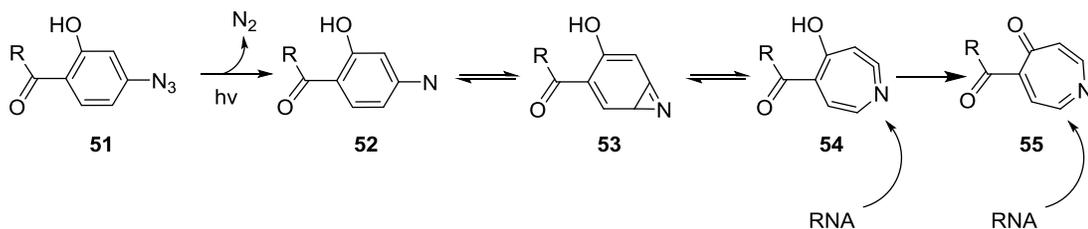
Figura 10. Especies involucradas en la fotólisis de 4-piridilazometano (43) y 3-piridilazometano (45).



Fuente: Bednarek, Pawel, & Wentrup, Curt. (2003). 3-pyridylcarbene and 3-pyridylidene: Ring opening to nitrile ylides. *Journal of the American Chemical Society*, 125(30), 9083-9089. Las especies que aparecen entre corchetes en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** no fueron detectadas por espectroscopia infrarroja, pero fueron encontradas durante el modelado molecular de estas reacciones con capa cerrada y empleando un nivel de teoría CASPT2//CAS(8,8)/cc-pVDZ.

Buchmueller, Hill, Platz, & Weeks (2003) establecieron un mecanismo para la formación de aductos entre 3-hidroxifenil azida fotoactivada y el RNA. (Figura 11).

Figura 111. Fotólisis de 3-hidroxifenil azida. (R representa una hebra de RNA simple o doble).



Fuente: Buchmueller, Karen L, Hill, Brian T, Platz, Matthew S, & Weeks, Kevin M. (2003). RNA-tethered phenyl azide photocrosslinking via a short-lived indiscriminant electrophile. *Journal of the American Chemical Society*, 125(36), 10850-10861

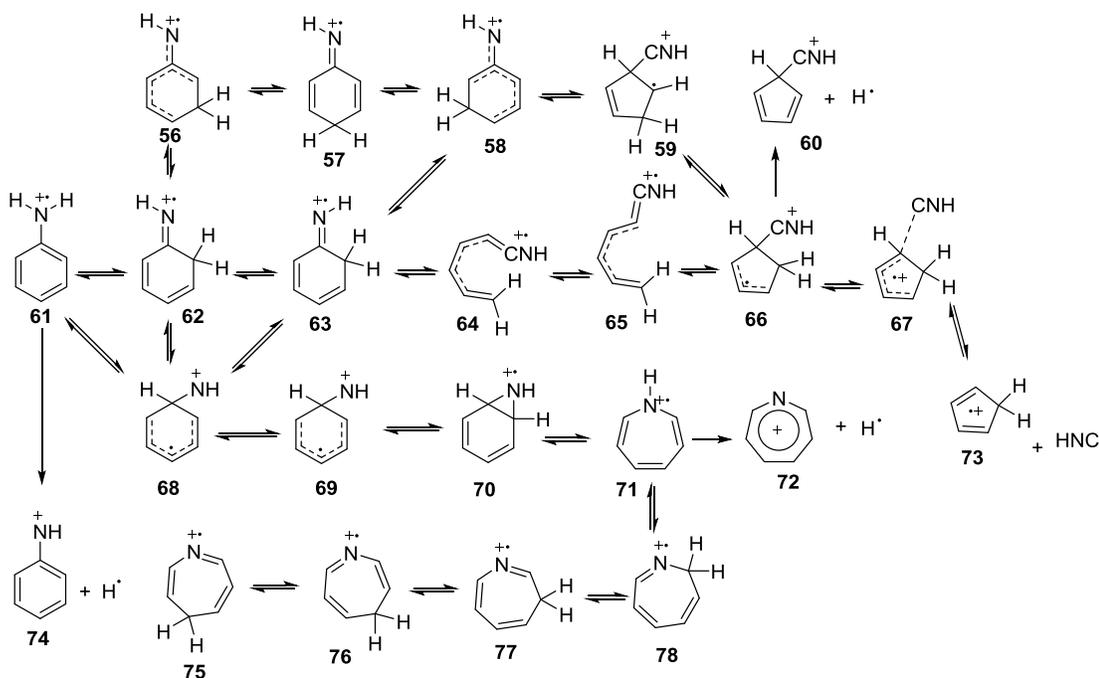
El mecanismo descrito en la Figura 11 ocurre una vez la arilazida se ha unido a un sitio interno en medio de dos hebras de RNA, mediante un enlace 2`-amido. El proceso fotocatalítico conduce a intermedios fotoactivados tipo

azepina 54 y azepinona 55. Las especies 53 y 54 aparecen con frecuencia en la fotólisis de moléculas relacionadas con arilazidas o arilnitrenos (Carra, Bally, & Albin, 2005; Gritsan & Platz, 2006). Sin embargo, especies tipo benzazirina como 53 son difícilmente detectables y sólo se han encontrado mediante cálculos computacionales que demuestran su papel de intermedios en la generación de anillos tipo azepina 54, los cuales son detectables y más estables.

## 2.6 ESTUDIOS COMPUTACIONALES SOBRE SISTEMAS AZEPÍNICOS Y MOLÉCULAS QUE COMPONEN A LAS 2-ARIL-1,4-OXATETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS.

Aunque no se ha reportado información primaria sobre estudios computacionales que involucren fragmentaciones de sistemas benzoazepínicos o azepínicos, sí existen muchos trabajos en los que se analiza la geometría, la energía, las conformaciones estables y otras propiedades de estos sistemas. En algunos casos se ha investigado la descomposición, de diversas moléculas análogas a ciertos segmentos funcionales importantes del núcleo tetrahydro-1-benzoazepínico.

Figura 12. Vías de isomerización y descomposición de ion molecular de la anilina obtenidos a partir de cálculos B3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d).

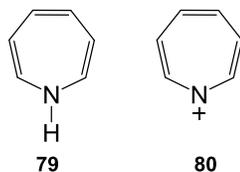


Fuente: Choe, Joong Chul, Cheong, Nu Ri, & Park, Seung Min. (2009). Unimolecular dissociation of aniline molecular ion: A theoretical study. *International Journal of Mass Spectrometry*, 279(1), 25-31.

Choe et al. (2009), exploraron la superficie de energía potencial para la disociación del ion molecular de la anilina mediante cálculos DFT al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d). Con base en la PES obtenida realizaron una serie de cálculos cinéticos utilizando la teoría de Rice Ramsperger Kassel Marcus (RRKM) (Baer & Mayer, 1997). En dicha investigación se encontró que el canal más favorable es el que permite la formación del ion ciclopentadieno 73 para la pérdida de HNC, que ocurre mediante procesos consecutivos de apertura y cierre del anillo (61... → 67→73) según se aprecia en la Figura 12. Además, se estableció que la pérdida de H<sup>•</sup> (61→ 68...→72) podría competir con la pérdida de HNC (61→74) a altas energías, ocurrida por rompimiento directo de un enlace N-H o a través de la expansión del anillo.

Smith & Bitar (1993), realizaron uno de los primeros estudios ab initio sobre un sistema azepínico. Se llevaron a cabo cálculos de orbitales moleculares a niveles de teoría HF, MP2 y CASSCF para la 1H-azepina neutra 79 y para su ion nitrenio 80 en los estados singlete y triplete (Figura 13).

Figura 13. 1H-Azepina (79) y el ion nitrenio (80) derivado de 1H-Azepina.



Fuente: Smith, Douglas A, & Bitar, Joseph. (1993). Aromatic nitrenium ions based on 1H-azepine. 1. Ab initio studies at the RHF, UHF, and CASSCF levels. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(1), 6-8.

Los tres métodos utilizados no mostraron diferencias significativas para las geometrías calculadas. La 1H-azepina en el estado singlete presentó una configuración de bote mientras que el ion nitrenio una geometría planar para ambos estados, singlete y triplete. Sin embargo la geometría para otros sistemas azo-aromáticos en estado triplete no es planar, hecho que no concuerda con los resultados obtenidos. No obstante el método MP2//HF/3-21G presentó las energías más bajas entre los tres métodos empleados. Kassae, Arshadi, Haerizade, & Vessally (2005), emplearon distintos métodos, incluyendo Ab initio HF/6-31G\*, B3LYP/6-31G\* y MP2/6-31G\*//HF/6-31Gcal para calcular constantes de equilibrio, constantes de velocidad, energías electrónicas de activación, entalpías y energías libres de

Gibbs para la conversión de 3(X)-1H-azepinas a sus respectivas 2(X)-bencen-iminas (donde X = H, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub> y CN).

Otras investigaciones que se realizaron posteriormente son estudios sobre las conformaciones más estables de los isómeros que resultarían como productos en una síntesis orgánica (Ayala et al., 2007; Hassner, Amit, Marks, & Gottlieb, 2003).

Kuramshina, Mogi, & Takahashi (2003), optimizaron las geometrías para los conformeros N-H ecuatorial y N-H axial de la 5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-ol

### 3 METODOLOGÍA

#### 3.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES Y ESTACIÓN DE CÁLCULO.

Todas las estructuras isómero se modelaron con el programa de química computacional Gaussian 09W. Las especificaciones estereoquímicas indispensables para la construcción de la estructura correcta de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina se verificaron en la caracterización estructural realizada por Gómez (Sandra Gómez-Ayala et al., 2010). El paquete computacional Gaussian 09 en su versión Windows (Gaussian 09W) (M. J. Frisch, 2003) permitió “pre-optimizar” rápidamente las geometrías construidas a través de los métodos semiempíricos PM3 (Parametric Method Number 3), y PM6 (Parametric Method Number 6), incluido en el paquete de química computacional Gaussian 09. Las estructuras de todos los isómeros, estados de transición y productos de fragmentación fueron finalmente optimizadas con el método DFT UB3LYP/6–31G(d) (Cramer, 2004; Dykstra, Frenking, Kim, & Scuseria, 2005). La visualización de estructuras y especificación de cálculos se hizo a través de Gauss View 05, interfaz gráfica de Gaussian 09. Las frecuencias armónicas vibracionales se obtuvieron usando el mismo método y permitieron caracterizar cada especie como mínimo o punto de silla. Las correcciones a la energía electrónica debidas a la energía vibracional del punto cero (ZPVE) también se obtuvieron del cálculo de frecuencias para todos los mínimos y estados de transición. Usando el mismo método se llevaron a cabo cálculos de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) (Simons, 2003) para confirmar la conexión entre puntos de silla (mínimos y estado de transición). Este tipo de cálculo reconstruye la trayectoria de menor energía que conecta dos mínimos a través de un estado de transición. Una vez que los canales de reacción estuvieron completos, la energía electrónica de estados de transición y mínimos fue mejorada mediante cálculos de *Single Point* con el método UB3LYP/6–311+G(3df,2p) (Jensen, 1999).

Los software anteriormente mencionados, se instalaron y ejecutaron en un computador con procesador Intel Quart Core, 2.4GHz; memoria RAM 4GB; disco duro 500GB y tarjeta gráfica ATI de 500MB.

#### 3.2 CÁLCULOS DE COEFICIENTES DE VELOCIDAD Y TRATAMIENTO CINÉTICO.

Los coeficientes microcanónicos de velocidad,  $k(E)$ , para las diversas etapas de reacción se calcularon a partir de la ecuación (3), utilizando las

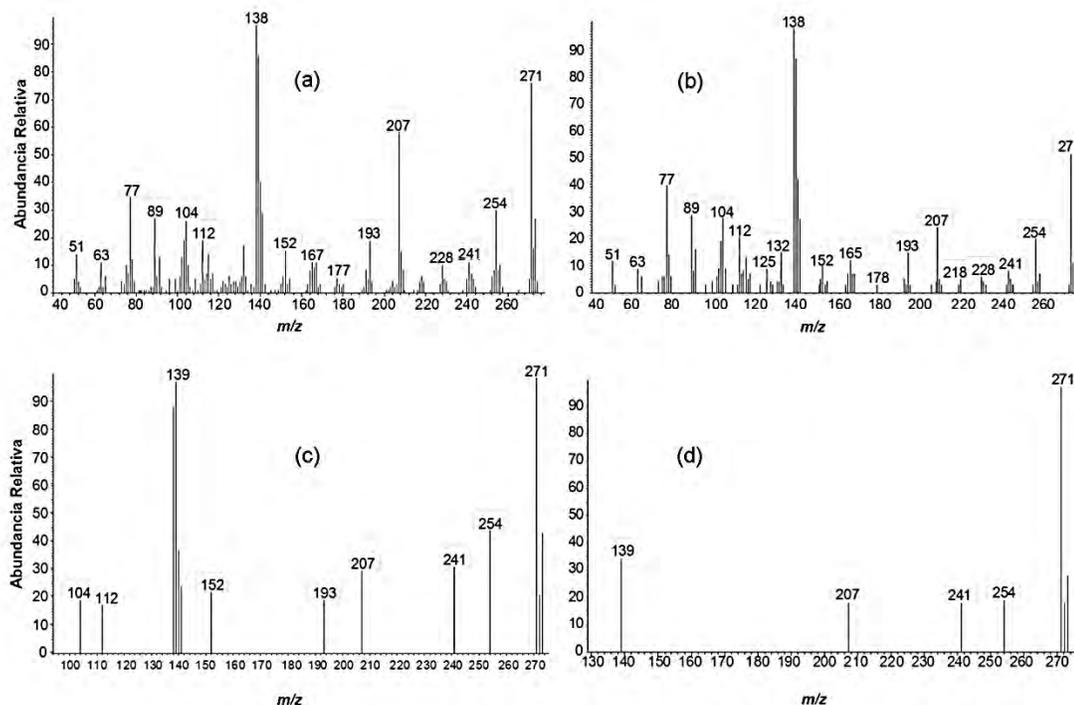
frecuencias vibracionales obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d,p) de las especies reactantes y de los estados de transición para cada proceso, al igual que las energías críticas (altura de la barrera) obtenidas de los cálculos UB3LYP/6-311G++(3df,3pd)//UB3LYP/6-31G(d,p) y por último, la degeneración de reacción respectiva (Ver Anexo 5A), como datos de entrada. Todos los cálculos RRKM se realizaron mediante el programa MassKinetics (Drahos & Vékey, 2001), versión 1.9.3.473 Beta. Cabe anotar que los cálculos de  $k(E)$  para las etapas de reacción en donde no se han encontrado los estados de transición, se realizaron mediante el uso de las frecuencias vibracionales del reactivo, retirando la frecuencia correspondiente a la coordenada de reacción, con la finalidad de incluir la información requerida en la ecuación (3) en relación con el estado de transición. Por su parte, la altura de la barrera para estos procesos particulares, se determinó mediante la diferencia de energía entre el reactivo y producto correspondiente. Lo anterior fue aplicado a las reacciones de disociación carentes de su respectivo estado de transición. Esta metodología ha sido reportada por Vallejo Narváez, Bacca Villota, y Solano Espinoza, (2012). Finalmente se graficaron los coeficientes de velocidad en función de la energía de la especie (arbitraria) que se considera debe ser la de referencia.

Por otro lado, con el objetivo de encontrar las expresiones para los coeficientes de velocidad relativa de descomposición (Vallejo Narváez et al., 2012), se realizó un análisis cinético de las ecuaciones de velocidad, haciendo uso de las aproximaciones de equilibrio rápido y de la etapa limitante. Para resolver los sistemas de ecuaciones de dichas aproximaciones se utilizó el software Wolfram Mathematica en su versión 8.0.1 (Wolfram, 1999), tal como se describe en la sección de resultados y con más detalle en el Anexo 1.

## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 4.1 DETERMINACIÓN DE LA FORMULA EMPÍRICA DEL ION-FRAGMENTO $m/z$ 139.

Figura 14. Espectros de masas *EI* de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomados a 70 eV (a), 38 eV (b), 19 eV (c) y 10 eV (d).



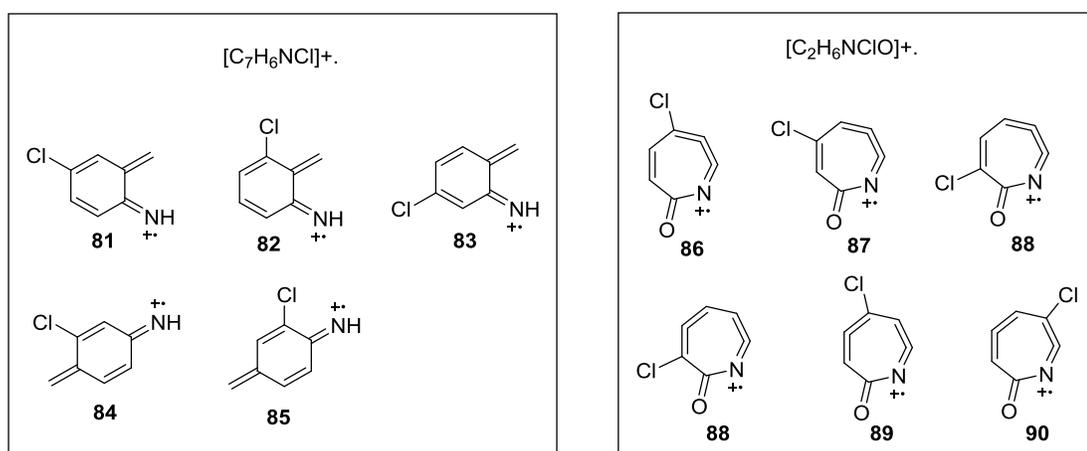
Fuente: Coral, Dario. (2012). *Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT, para la pérdida de 17 u del ion molecular en el espectro de masas EI de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina*. Univesidad de Nariño, San Juan de Pasto.

Antes de empezar con el análisis, cabe resaltar que los espectros *EI* de la Figura 14 fueron tomados por Coral (2012), en estudios llevados a cabo sobre la formación del ion-fragmento  $m/z$  254, y se han traído a esta sección con el propósito de facilitar la comprensión de los resultados obtenidos en esta investigación.

La determinación de la fórmula empírica para el ion fragmento  $m/z$  139 se efectuó mediante un análisis de los espectros *EI* de la Figura 14, en los cuales se puede observar que las señales  $m/z$  141 son aproximadamente el 30% en abundancia de cada señal  $m/z$  139 (Tabla 3). Esta evidencia, característica del isótopo  $^{37}\text{Cl}$ , confirma la presencia del cloro en la estructura del ión-fragmento. Además, de acuerdo a la regla del nitrógeno (Pellegri,

1983), el ion  $m/z$  139, por tener un número impar de unidades de masa atómica, deberá conservar necesariamente el átomo de nitrógeno de la benzoazepina. Por lo tanto, entre las posibles especies formadas estarían:  $[C_7H_6NCl]^+$ ,  $[C_6H_2NClO]^+$  y  $[C_5H_{14}NClO]^+$ ; esta última es descartada puesto que implicaría la pérdida improbable de la especie  $C_{11}$ ; en tanto que, de las dos restantes, la primera entidad es más probable que la segunda, por presentar el menor grado de insaturación (grado de insaturación 5 y 6, respectivamente), e implica la pérdida de 132 u, correspondientes a moléculas neutras con fórmula condensada  $C_9H_8O$ . Esto se puede apreciar en la Figura 15.

Figura 15. Especies iónicas con 139 u correspondientes a fórmulas moleculares  $[C_7H_6NCl]^+$  y  $[C_6H_2NClO]^+$ .



Fuente: Esta investigación

#### 4.2 CONCENTRACIONES RELATIVAS DE LOS IONES-FRAGMENTO $[M^+-132]$ Y $[M^+-17]$

A partir de la información recopilada de los espectros de masas  $EI$  tomados a 10, 19, 38 y 70 eV (Tabla 2, Figura 14), fueron calculadas las concentraciones relativas de los iones-fragmento  $[M^+-132]$  y  $[M^+-17]$ , productos de descomposición del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, de acuerdo a la ecuación (4), sumando las abundancias relativas de los picos A (picos  $m/z$  139 y  $m/z$  254 respectivamente), A+1, A+2 y A+3 (picos isotópicos generados por la contribución en todos los casos de  $^{12}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{35}Cl$ , y  $^{37}Cl$ ), 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).

$$[A] = \frac{\sum(\%AR)(A+\text{picos isotópicos})}{\sum \%RA \text{ total}} \quad (4)$$

Tabla 3. Concentraciones relativas calculadas a partir de las AR de los iones-fragmento  $[M^+-132]$  y  $[M^+-17]$  en los espectros de masas *EI* de la Figura 14.

Ion-fragmento	Concentraciones Relativas			
	70 eV	40 eV	20 eV	10 eV
$[M^+-132]$	0,77	0,10	0,17	0,14
$[M^+-17]$	0,29	0,25	0,99	0,81
$[M^+-132]/[M^+-17]^*$	2,7	4,0	1,7	1,8

\* Coeficiente de concentraciones de los iones fragmento  $m/z$  139 y  $m/z$  254.

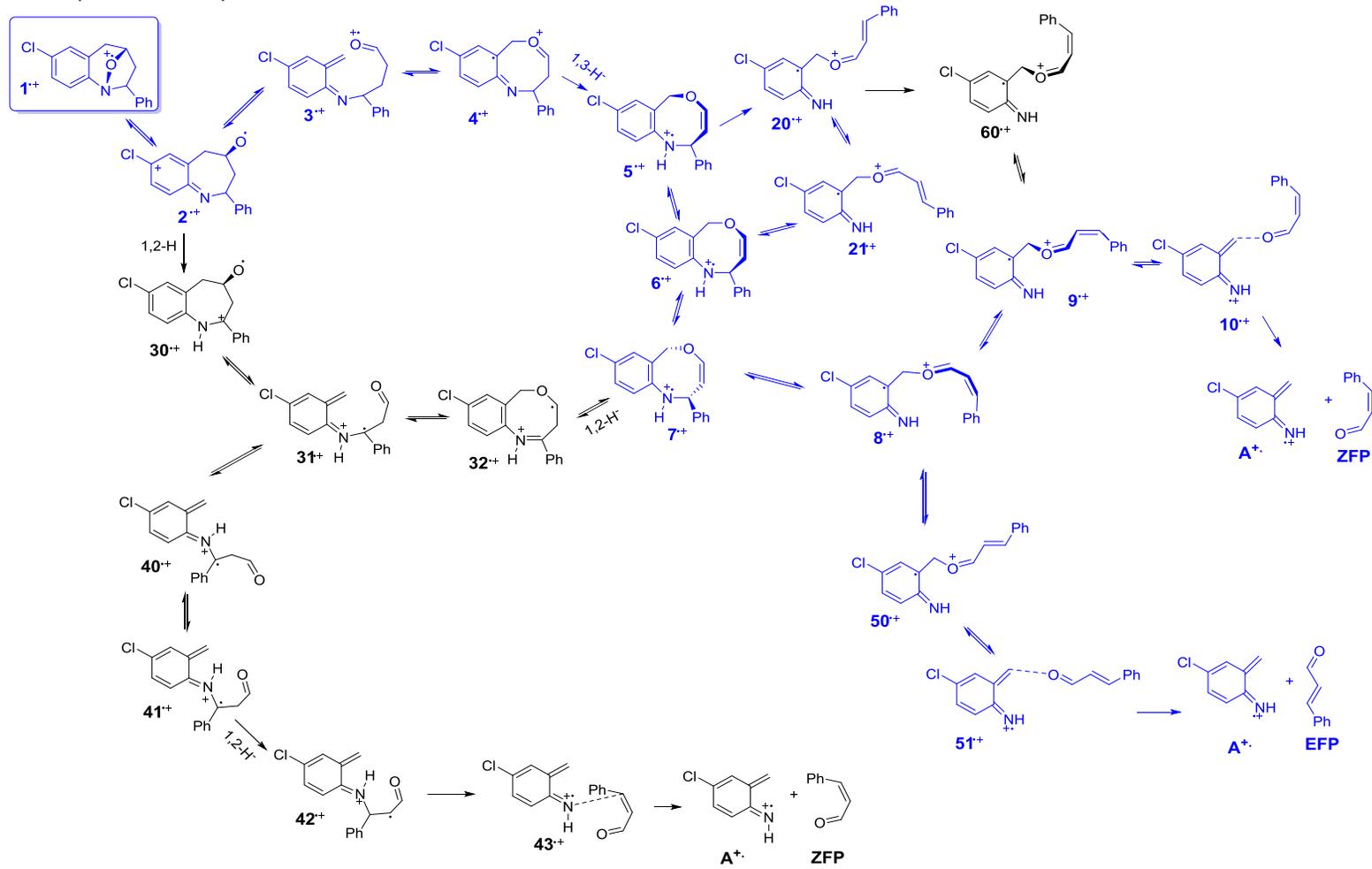
Los cocientes  $[M^+-132]/[M^+-17]$  calculados en la Tabla 3 permiten conocer la proporción que mantienen las concentraciones de los iones-fragmento en los distintos espectros de masas *EI*. Estos factores resumen la evidencia experimental que le confiere validez a los resultados obtenidos en este trabajo, como se verá más adelante.

### 4.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VIAS DE DESCOMPOSICIÓN.

Valga advertir que por efectos meramente didácticos, en esta sección y en adelante, la rotulación de las especies no coincidirá con la secuencia presentada en las anteriores figuras, además, cada entidad estará especificada como catión radical ( $+•$ ) y será posible distinguir las vías paralelas de descomposición; así por ejemplo, las especies  $1^{+•}$ ,  $2^{+•}$  ...  $10^{+•}$  harán parte de los procesos principales (Figura 16);  $20^{+•}$  y  $2^{+•+}$  formarán parte de una segunda ruta paralela;  $30^{+•}$ ...  $32^{+•}$  pertenecerán a una tercera vía; etc.

Teniendo en cuenta las evidencias experimentales de los espectros de masas (Tabla 2, Figura 14), y mediante el uso de estructuras optimizadas (Figura 7) y coordenadas intrínsecas de reacción (IRC), obtenidas por cálculos DFT, se propusieron las vías de descomposición de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina, que se muestran en la Figura 16; **Error! No se encuentra el origen de la referencia..** En donde el ion molecular  $1^{+•}$ , se descompone para formar el ion-fragmento  $A^{+•}$  (4-cloro-6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-imina,  $m/z$  139) junto a una contraparte neutra, ya sea *ZFP* ((*Z*)-3-fenil-2-propenal, 132 u) o *EFP* ((*E*)-3-fenil-2-propenal, 132 u).

Figura 16. Procesos de isomerización y fragmentación para el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina que conducen a la formación del ion fragmento  $m/z$  139. Las especies en azul hacen parte de las rutas de descomposición más probables.



Fuente: esta investigación

Las rutas más probables, como se aclarará más adelante, se muestran en azul en la Figura 16, e inician con la ruptura del enlace N-O en  $1^{+•}$  para generar el isómero  $2^{+•}$ , tal y como lo planteó Coral (2012) para la pérdida de  $\text{OH}^{\bullet}$ . La especie  $2^{+•}$  a su vez origina los isómeros  $3^{+•}$  y  $30^{+•}$ . La formación de la estructura de cadena abierta  $3^{+•}$ , implica la escisión del enlace C(4)-C(5), mientras que el heterociclo  $30^{+•}$  se produce a partir de una migración 1,2 de H al Nitrógeno. Continuando hacia la derecha en la vía principal, se encuentra la especie  $4^{+•}$  con un anillo de ocho miembros tipo oxazocina, producido mediante la unión C(5)-O en  $3^{+•}$

El isómero  $5^{+•}$  generado tras una migración 1,3 de H entre los átomos C(3) y N (Figura 16), origina a su vez las especies  $6^{+•}$  y  $20^{+•}$ . Tanto  $6^{+•}$  como  $7^{+•}$  son confórmeros de  $5^{+•}$  provocados por la rotación de los ángulos diedros C(10)-C(11)-C(5)-H(5) (Figura 7). Por su parte, las isomerizaciones,  $5^{+•} \rightarrow 20^{+•}$ ,  $6^{+•} \rightarrow 21^{+•}$  y  $7^{+•} \rightarrow 8^{+•}$  descritas en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se producen mediante la ruptura del enlace C(2)-N, sin embargo, las especies obtenidas  $20^{+•}$ ,  $21^{+•}$  y  $8^{+•}$  difieren en su configuración, principalmente en el ángulo diedro C(5)-O-C(4)-C(3).

La obtención de las entidades  $9^{+•}$  y  $60^{+•}$  (Figura 16) se debe a las isomerizaciones promovidas por pequeños cambios conformacionales, particularmente en los ángulos diedros O-C(4)-C(3)-C(2) (Figura 16). Finalmente, la etapa  $9^{+•} \rightarrow 10^{+•}$  (Figura 16) que comprende la ruptura del enlace C(5)-O conduce a la formación del complejo disociado  $10^{+•}$ , el cual genera las especies  $A^{+•}$  y *ZFP*.

Una ruta adicional, que inicia con la isomerización cis-trans de la cadena lateral en la etapa  $8^{+•} \rightarrow 50^{+•}$  (Figura 16; **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), seguida de la escisión del enlace C(5)-O en la etapa  $50^{+•} \rightarrow 51^{+•}$ , conduce a los fragmentos  $A^{+•}$  y *EFP*.

Existe también una ruta paralela a la principal (Figura 16; **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), la cual empieza con las etapas  $2^{+•} \rightarrow 30^{+•}$ , y continúa con la apertura del anillo azepínico a través del enlace C(4)-C(5) para generar  $31^{+•}$ ; esta última da lugar a las especies  $32^{+•}$  y  $40^{+•}$ . La ciclación de  $31^{+•}$  por medio del enlace C(5)-O genera  $32^{+•}$ , una estructura con un anillo de ocho miembros tipo oxazocina, que conecta ésta ruta con el isómero  $7^{+•}$  mediante la etapa de migración 1,2 de H entre los C(3) y C(2). Cabe señalar que la especie  $30^{+•}$  (Figura 4), es también un intermediario en los procesos de isomerización y fragmentación más probables encontrados por Coral (2012). Por otra parte, los cambios conformacionales debidos a las rotaciones del enlace N-C(2), que inician con la estructura de cadena abierta  $31^{+•}$  (Figura 16), producen los confórmeros  $40^{+•}$  y  $41^{+•}$ . Posteriormente, se obtienen la entidad  $42^{+•}$  tras la migración 1,2 de H entre C(3) y C(2); y el

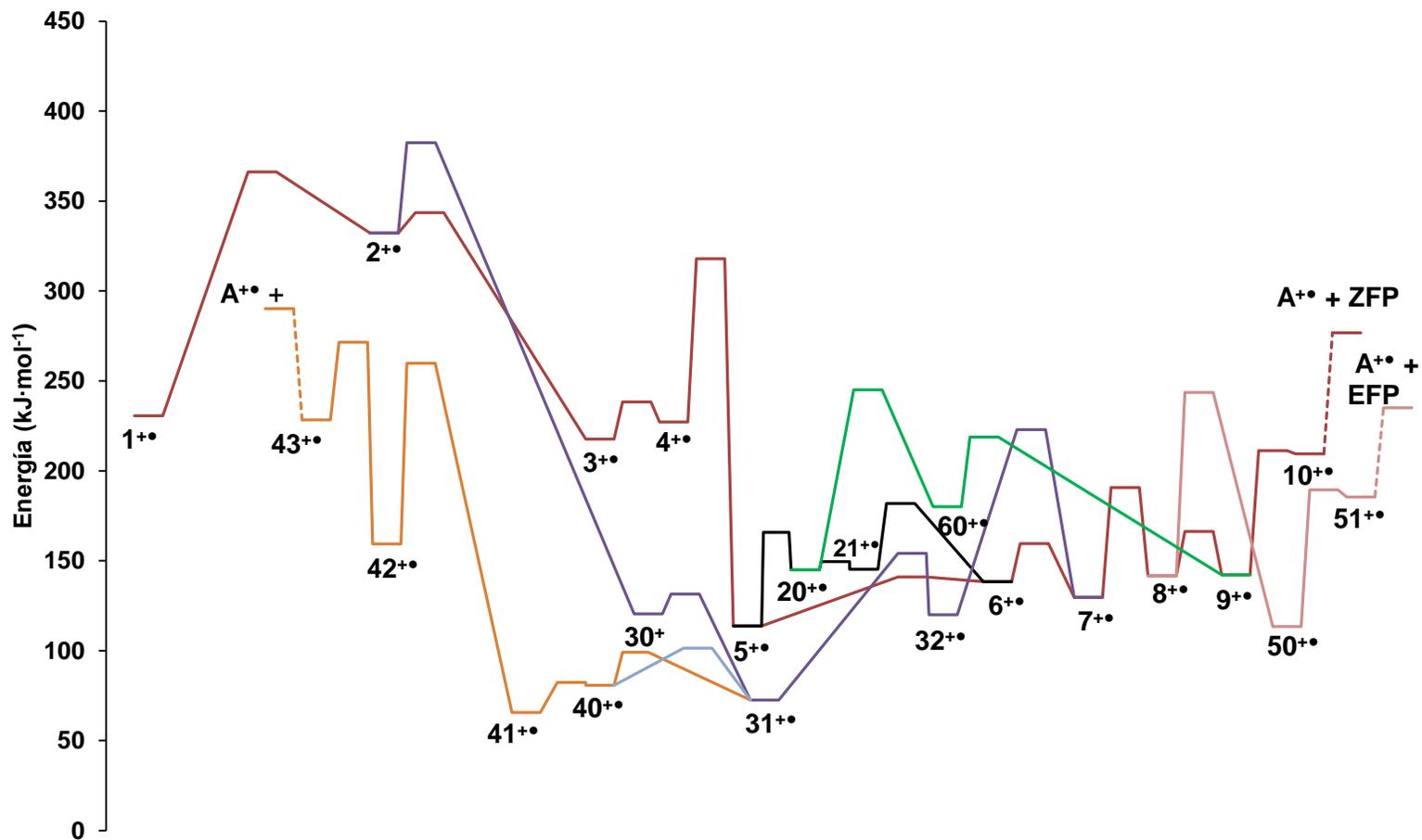
complejo disociado  $43^{+\bullet}$ ; éste último resulta de la ruptura del enlace C(2)-N en  $9^{+\bullet}$ , y continua hacia la formación de  $A^{+\bullet}$  y *ZFP*.

#### 4.4 PERFILES DE ENERGÍA POTENCIAL

La Figura 17 representa el perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y fragmentación más probables de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina descritos en la Figura 16, donde se muestran los valores de energía relativa sobre cada uno de los puntos estacionarios, cuyos mínimos, fueron trascendentales al momento de comparar las estabildades de las distintas especies formadas en las vías de descomposición. Asimismo, las representaciones en tres dimensiones en la Figura 7 permitieron comprender cuáles influencias estructurales importantes le confieren dicha estabilidad a estos isómeros. De esta manera, se encontró que las diferencias energéticas, en las que  $4^{+\bullet} > 3^{+\bullet} \gg 31^{+\bullet} > 30^{+\bullet}$  (Figura 17), favorecen termodinámicamente las etapas  $1^{+\bullet} \rightarrow 2^{+\bullet} \rightarrow 30^{+\bullet} \dots \rightarrow 7^{+\bullet}$  entre las vías que conducen a *m/z* 139.

La estabilidad de  $30^{+\bullet}$  sugiere que las estructuras heterocíclicas con un anillo aromático fusionado, reducen su energía en comparación con las estructuras de cadena abierta. Esto se hace más evidente cuando se observa que las especies  $5^{+\bullet}$ ,  $6^{+\bullet}$ ,  $7^{+\bullet}$  y  $32^{+\bullet}$  (Figura 17, Figura 16 y Anexo 2), con el anillo bencénico fusionado a un ciclo de ocho miembros tipo oxazocina, presentan una energía relativa similar, que oscila entre 114 y 130 kJ/mol. En tanto que los isómeros con una porción cinamaldehído como parte de la cadena abierta:  $8^{+\bullet}$ ,  $9^{+\bullet}$ ,  $20^{+\bullet}$ ,  $21^{+\bullet}$  y  $60^{+\bullet}$  (Figura 16, Figura 6 y Anexo 2), se ven desfavorecidos termodinámicamente, debido a la pérdida de la aromaticidad del anillo bencénico en posición 7 y la tensión torsional que soporta el doble enlace C(2)-C(3), de tal manera que, las desviaciones angulares H(2)-C(2)-C(3)-C(4) (considerando el ángulo diedro normal H(2)-C(2)-C(3)-C(4) igual 0 o 180 grados) incrementan ligeramente la energía de estas especies (valores de energía relativa entre 142 y 180 kJ/mol). Estos valores son consistentes con la energía de los confómeros del cinamaldehído propuestos por de Egawa T (Egawa, Matsumoto, Yamamoto, & Takeuchi, 2008)

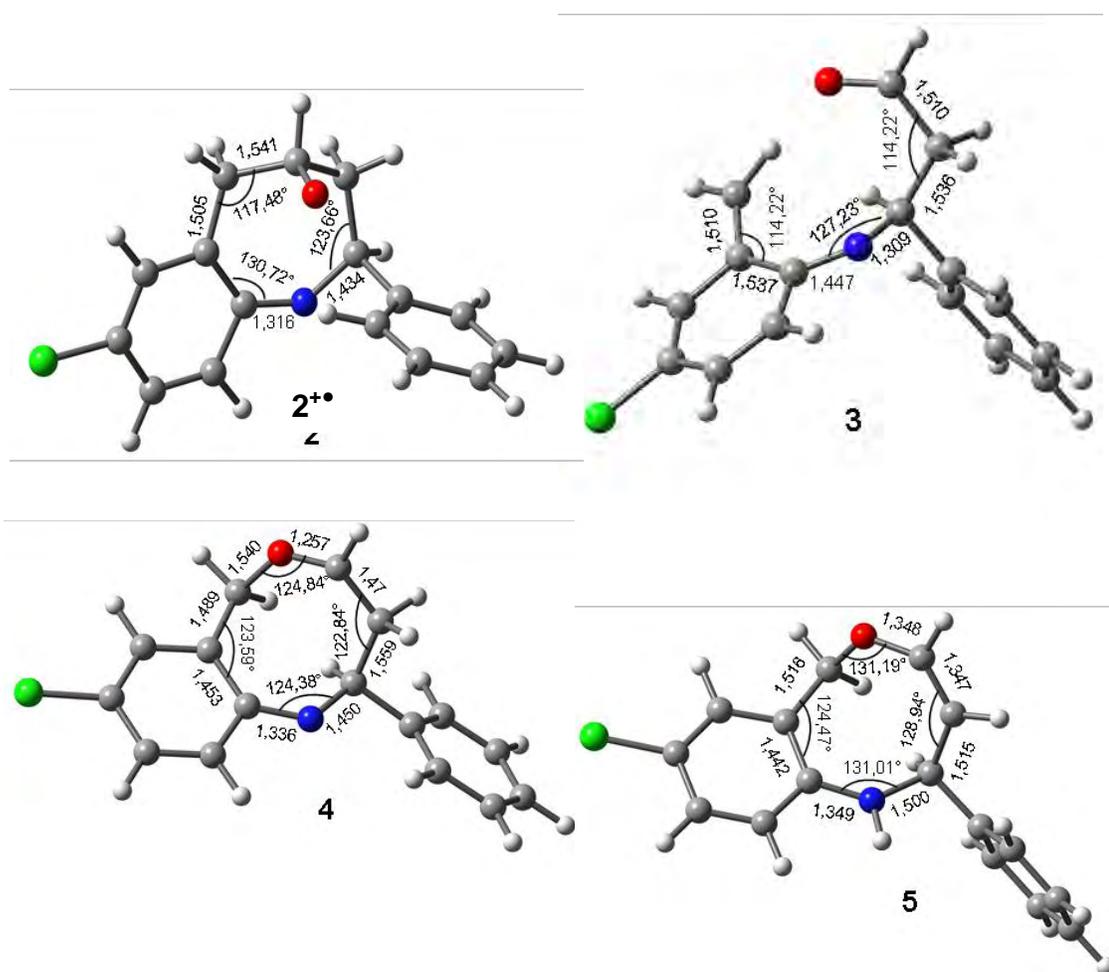
Figura 17. Perfiles de energía potencial obtenidos mediante cálculos DFT (UB3LYP 6-311+G(3df,2p)//UB3LYP 6-31 G(d)) para la formación del ion-fragmento  $m/z$  139 ( $[C_7H_6NCl]^+$ ) a partir del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina.



Fuente: Esta investigación.

Existen otras estructuras de cadena abierta como  $31^{+\bullet}$ ,  $40^{+\bullet}$ , y  $41^{+\bullet}$  (Figura 17 y Anexo 2) que son incluso de menor energía que los isómeros heterocíclicos mencionados anteriormente, las cuales le confieren su estabilidad, principalmente, a la distribución espacial menos impedida estéricamente que adquieren los grupos voluminosos como el fenilo, el anillo bencénico y el grupo carbonilo (Figura 7 y Anexo 2), además de las débiles tensiones torsionales sobre los enlaces C(2)-N, y las interacciones tipo puente de hidrógeno en  $41^{+\bullet}$

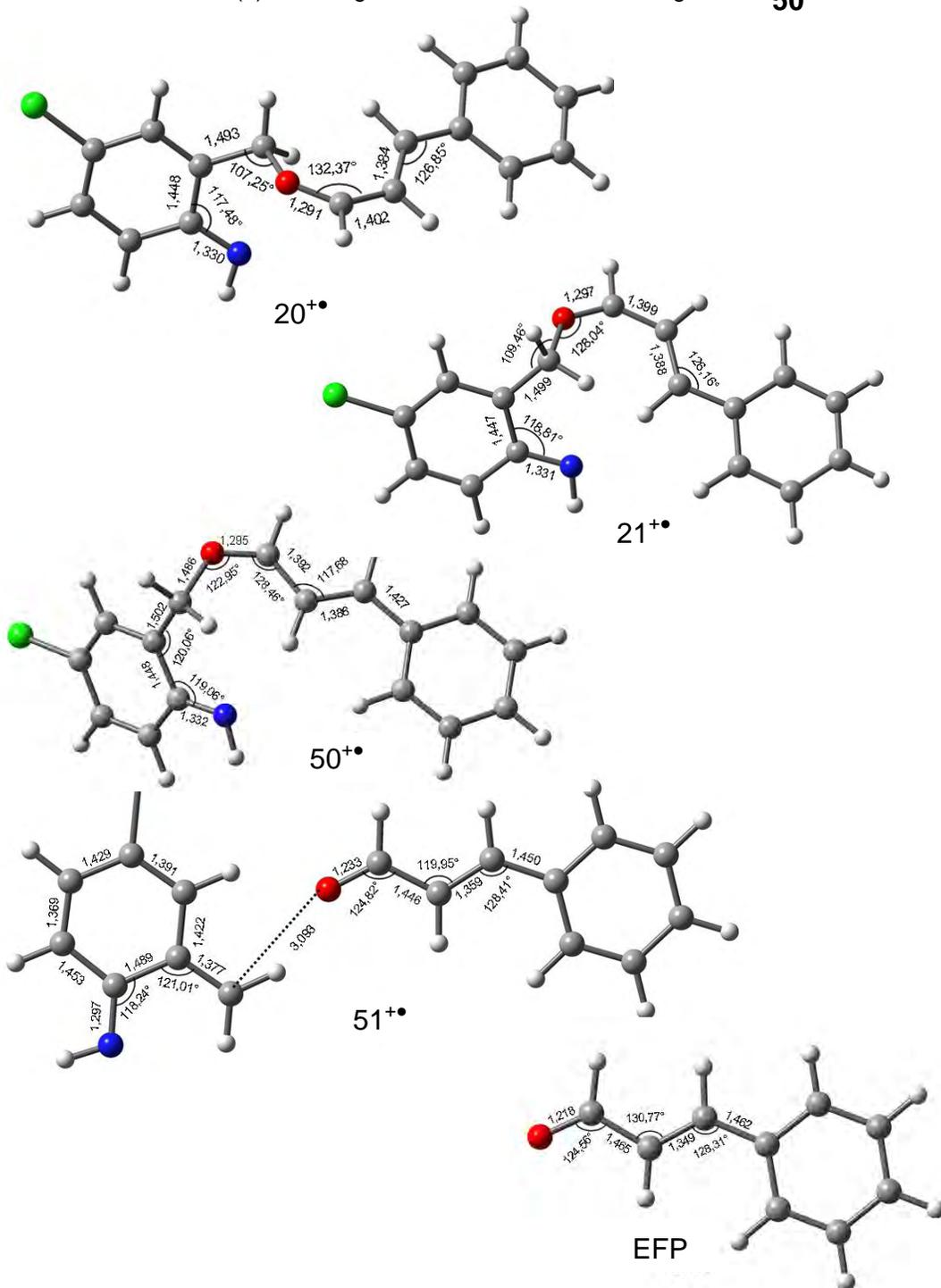
Figura 7. Geometrías optimizadas de algunos isómeros del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahidro-1-benzoazepina obtenidos mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en Angstroms (Å) (Continúa).



Fuente: Esta investigación.



Figura 18. Geometrías optimizadas de algunos isómeros del ión molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahidro-1-benzoazepina obtenidos mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en Angstroms **50+**



Fuente: Esta investigación.

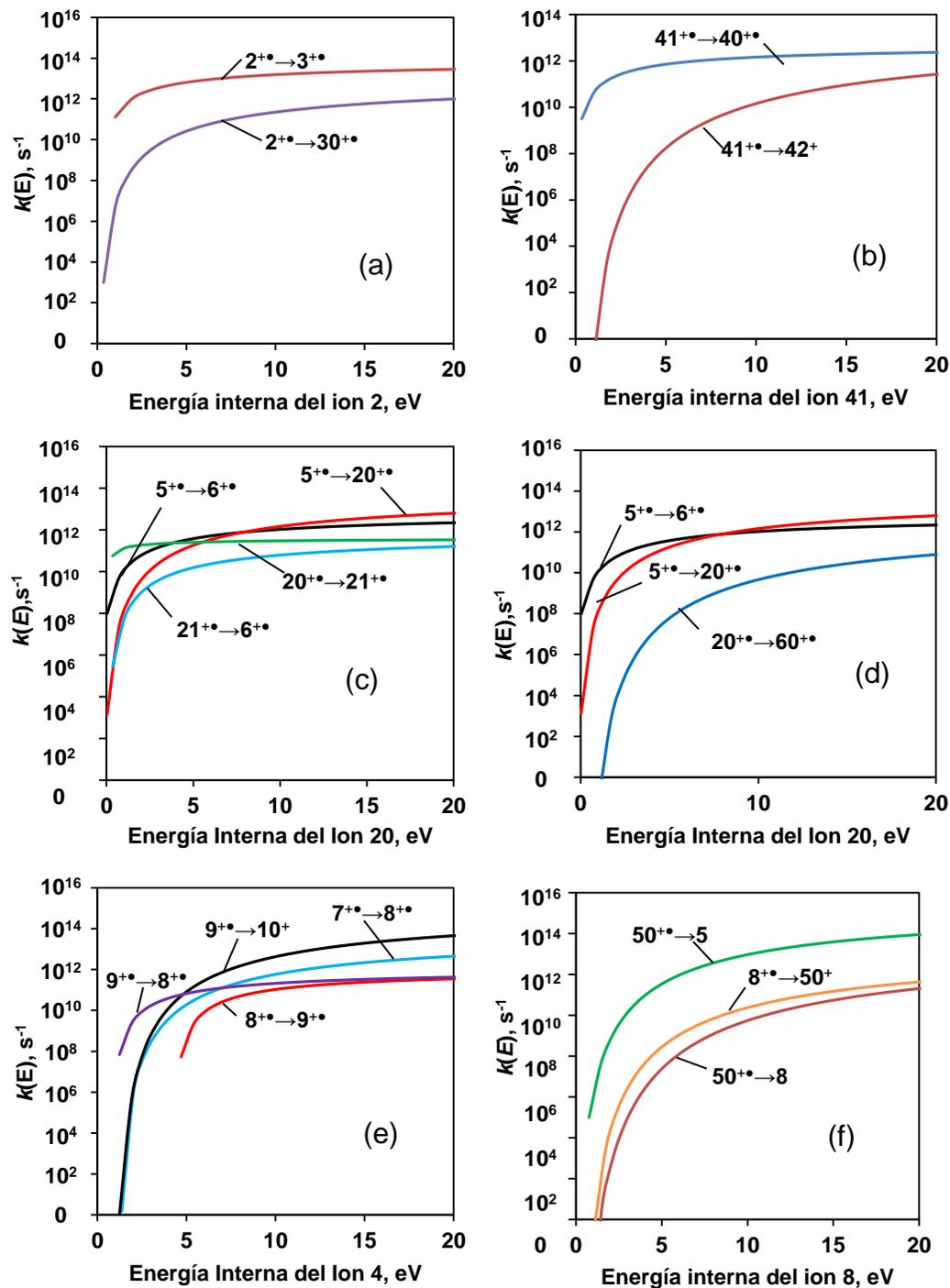
#### 4.5 COMPARACIÓN ENERGÉTICA DE LAS VÍAS QUE CONDUCEN A $m/z$ 139 CON LAS QUE CONLLEVAN $m/z$ 254.

Al confrontar las rutas de menor energía que conducen a  $m/z$  139 con  $m/z$  254, se encontró que algunas influencias como la pérdida de la aromaticidad del anillo bencénico fusionado, junto con las conformaciones tipo bote-bote del anillo oxazocínico para los intermediarios,  $5^{+\bullet}$ ,  $6^{+\bullet}$ ,  $7^{+\bullet}$ ,  $32^{+\bullet}$  (Figura 16Figura 7 y Anexo 2), y las estructuras de cadena abierta  $8^{+\bullet}$ ,  $9^{+\bullet}$ ,  $20^{+\bullet}$ ,  $21^{+\bullet}$ ,  $31^{+\bullet}$  y  $50^{+\bullet}$  (Figura 16Figura 7 y Anexo 2), desfavorecen termodinámicamente las isomerizaciones hacia el ion-fragmento  $m/z$  139 (valores de energía que oscilan entre 73 y 142 kJ/mol) en comparación con los isómeros heterocíclicos  $71^{+\bullet}$ ,  $72^{+\bullet}$  y  $73^{+\bullet}$  (Figura 4). Además, el complejo disociado  $75^{+\bullet}$  (Figura 4) es menos energético que los complejos disociados  $10^{+\bullet}$ ,  $43^{+\bullet}$  y  $51^{+\bullet}$  (Figura 17 y Figura 7). De la misma manera, los fragmentos  $B^+ + OH^\bullet$  (Coral, 2012) (Figura 4Figura 2) son 113 kJ/mol más estables que los fragmentos  $A^{+\bullet} + ZFP$  (Figura 17), y 91 kJ/mol más estables que los fragmentos  $A^{+\bullet} + EFP$  (Figura 17). Esto indica que en todos los casos las vías de descomposición que generan el catión  $B^+$  ( $m/z$  254) se ven más favorecidas por la termodinámica en comparación con las rutas que generan  $A^{+\bullet}$  ( $m/z$  139) (Figura 4 y Figura 17), por ende, podría esperarse que  $B^+$  se produjese en mayor proporción. Sin embargo, estas suposiciones no coinciden con los valores experimentales de la Tabla 3, donde las concentraciones calculadas de los espectros para  $[M^+-17]$  son siempre menores que para  $[M^+-132]$ . En consecuencia, se puede inferir que las reacciones de isomerización y descomposición del ion molecular no están regidas esencialmente por la termodinámica, y pueden tratarse como sistemas de no equilibrio.

#### 4.6 COEFICIENTES DE VELOCIDAD RRKM PARA LAS ETAPAS DE ISOMERIZACIÓN Y FRAGMENTACIÓN.

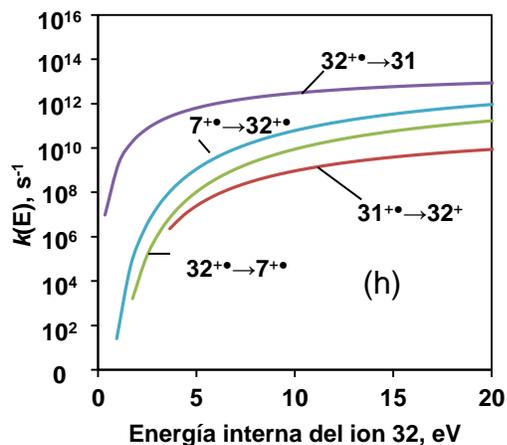
Una parte importante de este trabajo está basado en los cálculos de coeficientes de velocidad unimolecular RRKM para las reacciones de isomerización del ion molecular, principalmente las que generan  $m/z$  139. Estos cálculos permitieron encontrar los canales de descomposición más probables mediante el uso de un tratamiento cinético ajustado al conjunto de vías que se muestran en el perfil de la Figura 17. En un comienzo, se obtuvieron las constates de velocidad  $k(E)$  microcanónicas que se indican en la Figura 19, las cuales revelaron qué tan probables son los procesos de acuerdo a la rapidez con la que ocurren.

Figura 19. Coeficientes de velocidad RRKM  $k(E)$  para las etapas de isomerización  $i \rightarrow j$ , frente a la energía interna.



Fuente: Esta investigación (Continúa)

Figura 19. Coeficientes de velocidad RRKM  $k(E)$  para las etapas de isomerización  $i \rightarrow j$ , frente a la energía interna.



Fuente: Esta investigación

En la Figura 19Figura 8a se puede observar que a energías de 10 eV la constante de velocidad individual  $k_{2 \rightarrow 3}$  es aproximadamente 100 veces más rápida que  $k_{2 \rightarrow 30}$ . Esto indica que la formación de  $30^{+\bullet}$  a partir de  $2^{+\bullet}$  es poco probable, y puede considerarse que no sucede. Por lo tanto, las etapas subsiguientes que continúan desde  $30^{+\bullet}$  ( $70^{+\bullet} \dots \rightarrow 74^{+\bullet}$ , Figura 4) y que conducen a  $[\text{M-OH}]^+$  ( $m/z$  254) sólo podrían ocurrir a partir del intermediario  $7^{+\bullet}$ , según se indica en la Figura 17Figura 6, lo cual rebate parcialmente el trabajo realizado por Coral D, en el que se escogió la ruta  $1^{+\bullet} \rightarrow 2^{+\bullet} \rightarrow 30^{+\bullet} \rightarrow 70^{+\bullet} \dots \rightarrow 74^{+\bullet}$  (Figura 4) como la más probable, y no fueron tenidas en cuenta la etapas  $2^{+\bullet} \rightarrow 3^{+\bullet} \dots \rightarrow 7^{+\bullet}$  (Figura 17). De tal manera que, los resultados de este trabajo permitieron replantear el mecanismo de isomerización propuesto para la pérdida de  $\text{OH}^\bullet$  en sus pasos iniciales, como se verá más adelante.

Las diferencias entre las velocidades,  $2^{+\bullet} \rightarrow 30^{+\bullet}$  y  $2^{+\bullet} \rightarrow 3^{+\bullet}$  (Figura 19Figura 8a), se pueden explicar gracias a las estructuras que adoptan sus estados de transición. En el primer caso, el impedimento estérico y la disposición rígida del heterociclo en el estado de transición durante la migración de H (Anexo 3), podría disminuir el número de estados vibracionales,  $N^\ddagger(E - E_0)$ , accesibles, convirtiendo esta etapa en un proceso lento, puesto que,  $k(E)$  es directamente proporcional a  $N^\ddagger(E - E_0)$ , según la ecuación (3). Mientras que en el segundo caso, por tratarse de un ruptura de enlace, el estado de transición no tiene un impedimento estérico significativo y se asemeja más, a una estructura de cadena abierta y flexible (Anexo 2), que a un heterociclo, lo que aumenta la población de estados vibracionales accesibles y con ello su velocidad. De esta forma, dichos principios también pueden ser aplicables, teniendo en cuenta únicamente, las barreras energéticas en las diferentes

vías de descomposición; por ejemplo, las barreras más altas del perfil (Figura 17) de  $91 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para  $4^{+}\rightarrow 5^{+}$  y  $194 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  para  $41^{+}\rightarrow 42^{+}$  están relacionadas con los armazones rígidos que adquieren sus estados de transición (Anexo 3), lo cual disminuye la velocidad de estos procesos (Figura 19b), sin embargo, a pesar de que la etapa  $4^{+}\rightarrow 5^{+}$  es un proceso relativamente lento, es evidentemente más rápido que la reacción inversa  $3^{+}\rightarrow 2^{+}$ , la cual, presenta una barrera energética  $126 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Figura 17Figura 6), por lo que las isomerizaciones prefieren continuar hacia la derecha en el perfil a través de 5. Por su parte, la etapa  $41^{+}\rightarrow 42^{+}$  trunca la ruta  $1^{+}\rightarrow 2^{+}\rightarrow 3^{+}\rightarrow \dots 7^{+}\rightarrow 32^{+}\rightarrow 31^{+}\dots\rightarrow 43^{+}$  (Figura 17Figura 6), al llegar al intermediario  $41^{+}$ , ya que la migración 1,2 de H (Figura 16 y Figura 17; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) presenta un coeficiente de velocidad muy bajo en contraste con los procesos alternativos ( $41^{+}\rightarrow 40^{+}$  o  $31^{+}\rightarrow 30^{+}$ ) como lo confirma la Figura 19b.

Como puede apreciarse en la Figura 17 los procesos que continúan a partir de  $5^{+}$  son relativamente rápidos comparados con los iniciales, por tratarse en su mayoría de cambios conformacionales. No obstante, también se confrontaron sus coeficientes de velocidad para discernir el mecanismo más factible. En la Figura 19c se puede observar que no hay diferencias significativas (aproximadamente 10 veces) entre las constantes de velocidad  $k_{5\rightarrow 6}$ ,  $k_{5\rightarrow 20}$ ,  $k_{20\rightarrow 21}$  y  $k_{21\rightarrow 6}$ , lo que evidencia que las etapas  $5^{+}\rightarrow 6^{+}$  y  $5^{+}\rightarrow 20^{+}\rightarrow 21^{+}\rightarrow 6^{+}$  son comparativamente probables, y las isomerizaciones pueden ocurrir por cualquiera de estas rutas para llegar a  $6^{+}$  (Figura 17). En tanto que la vía paralela que continúa a través de los pasos  $20^{+}\rightarrow 60^{+}\rightarrow 9^{+}$  (Figura 17) no es competitiva con respecto al paso  $5^{+}\rightarrow 6^{+}$ , debido a que el coeficiente de velocidad  $k_{20\rightarrow 60}$  para la etapa de isomerización cis-trans ( $20^{+}\rightarrow 60^{+}$ ) es hasta  $10^2$  veces más lento que  $k_{5\rightarrow 6}$  (Figura 19d), por lo que la contribución de esta ruta al mecanismo de descomposición es despreciable. La baja velocidad del proceso  $20^{+}\rightarrow 60^{+}$  está relacionada con la estructura del estado de transición, la cual soporta un fuerte impedimento estérico generado por el acercamiento de los fenilos (Anexo 3).

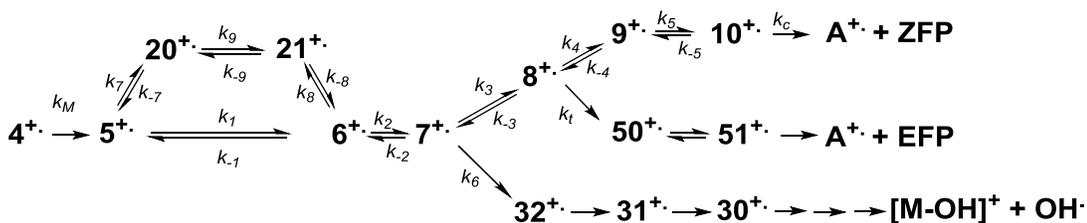
Por su parte, las isomerizaciones que continúan a partir de  $6^{+}$ , a través de los intermediarios  $7^{+}$ ,  $8^{+}$ ,  $9^{+}$  y  $10^{+}$ , se ven favorecidas cinéticamente debido a la rapidez de sus etapas, de acuerdo al perfil de energía potencial de la Figura 17, donde estas transformaciones presentan barreras energéticas muy bajas que van desde  $21 \text{ kJ/mol}$  hasta  $69 \text{ kJ/mol}$ , lo que las convierte en procesos altamente probables, como lo confirman las curvas de velocidad (de las etapas  $7^{+}\rightarrow 8^{+}$ ,  $8^{+}\rightarrow 9^{+}$ ,  $9^{+}\rightarrow 8^{+}$  y  $9^{+}\rightarrow 10^{+}$ ) de la Figura 19e.

Entre tanto, la separación a una distancia infinita de las especies  $A^{+}$  y ZFP, que ocurre desde el complejo disociado  $10^{+}$  (Figura 16, Figura 17), es un



En la búsqueda de una explicación que contribuya a entender por qué el ion-fragmento  $m/z$  139 es uno de los más abundantes se acudió al uso de un tratamiento cinético, el cual, se aproximó satisfactoriamente el conjunto de vías que se muestran en la Figura 21. No obstante, deberá quedar claro antes, que la formación de  $[M-OH]^+$  ( $m/z$  254) ocurre por las mismas vías que conducen a  $[C_7H_6NCl]^+$  ( $m/z$  139) hasta llegar a los intermediarios  $7^{+\bullet} \rightleftharpoons 8^{+\bullet}$  (Figura 4Figura 2 y Figura 17), como se mencionó desde un principio; donde los mecanismos se dividen en tres vías de descomposición principales, una de ellas termina con la obtención del ion-fragmento  $m/z$  254 ( $7^{+\bullet} \rightarrow 32^{+\bullet} \rightarrow 31^{+\bullet} \rightarrow 30^{+\bullet} \dots \rightarrow [M-OH]^+ + OH^\bullet$ ), y las demás permiten la formación del ion-fragmento  $m/z$  139 ( $7^{+\bullet} \rightarrow 8^{+\bullet} \rightarrow 9^{+\bullet} \rightarrow 10^{+\bullet} \rightarrow [C_7H_6NCl]^+ + ZFP$  y  $7^{+\bullet} \rightarrow 8^{+\bullet} \rightarrow 9^{+\bullet} \rightarrow 50^{+\bullet} \rightarrow 51^{+\bullet} \rightarrow [C_7H_6NCl]^+ + EFP$ ) (Figura 17 y Figura 21). Estas evidencias sugirieron replantear el mecanismo propuesto por Coral D. para la pérdida de  $OH^\bullet$  en sus primeras etapas, sin embargo, las reacciones que continúan después de  $30^{+\bullet}$  hacia  $[M-OH]^+$ , se mantuvieron tal y como las expuso este autor en su trabajo (Figura 4Figura 2).

Figura 21. Mecanismo de descomposición simplificado para el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina que conduce a los iones-fragmento  $m/z$  139 ( $[C_7H_6NCl]^+$ ) y  $m/z$  254 ( $[M-OH]^+$ ).



Fuente: Esta investigación.

#### 4.7.1 Aproximación del estado estacionario para la mezcla de confómeros ( $5^{+\bullet}$ , $6^{+\bullet}$ , $7^{+\bullet}$ , $8^{+\bullet}$ , $9^{+\bullet}$ , $10^{+\bullet}$ , $20^{+\bullet}$ , y $21^{+\bullet}$ )

Las vías que se muestran en la Figura 21; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se ajustan completamente a los requerimientos de la aproximación del estado estacionario, ya que en las primeras etapas ( $1^{+\bullet} \rightarrow 2^{+\bullet}$  y  $4^{+\bullet} \rightarrow 5^{+\bullet}$ , Figura 17Figura 6), los isómeros se forman lentamente, y se descomponen rápido en las etapas siguientes (Figura 17Figura 6). Además, esta aproximación, permite reducir considerablemente la complejidad de los cálculos matemáticos dedicados a resolver el sistema de catorce ecuaciones diferenciales acopladas, que se obtienen de las velocidades de descomposición de cada especie en el mecanismo (**Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), convirtiéndolo en un sistema de ecuaciones simples, más fácil de tratar.

Antes de empezar con esta aproximación, se describirá las asunciones que fueron empleadas a fin de reducir el número de ecuaciones del sistema. En primer lugar, se tuvo en cuenta que una vez formada la especie  $4^{+\bullet}$  (Figura 17) deberá continuar hacia  $5^{+\bullet}$ , puesto que, aunque la interconversión  $4^{+\bullet} \rightleftharpoons 3^{+\bullet}$  es rápida, el proceso reversible  $3^{+\bullet} \rightarrow 2^{+\bullet}$ , como lo indica la barrera energética de  $126 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  (Figura 17Figura 6) es demasiado lento; de tal manera que se detienen las reacciones hacia la izquierda del perfil en este punto, y sólo es posible que tenga lugar la etapa  $4^{+\bullet} \rightarrow 5^{+\bullet}$  ( $91 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). Por lo tanto, es válido considerar que las reacciones inician en  $4^{+\bullet}$  (sólo para efectos de reducción de términos matemáticos). Además, se tomó la suma de las concentraciones de los isómeros que se interconvierten rápidamente ( $5^{+\bullet}$ ,  $6^{+\bullet}$ ,  $7^{+\bullet}$ ,  $8^{+\bullet}$ ,  $9^{+\bullet}$ ,  $10^{+\bullet}$ ,  $20^{+\bullet}$ , y  $21^{+\bullet}$ ) como igual a la concentración  $[M^{+\bullet}]$  (Vallejo Narváez et al., 2012), Así:

$$[M^{+\bullet}] = [5^{+\bullet}] + [6^{+\bullet}] + [7^{+\bullet}] + [8^{+\bullet}] + [9^{+\bullet}] + [10^{+\bullet}] + [20^{+\bullet}] + [21^{+\bullet}] \quad (5)$$

De este modo, se plantearon las ecuaciones de velocidad,  $d[i^{+\bullet}]/dt$ , (Ecuaciones 6-13) para cada una de las especies  $i^{+\bullet}$  ( $i = 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 21$ ), que muestran en el esquema de la Figura 21:

$$\frac{d[5]}{dt} = -(k_1 + k_{-7})[5^{+\bullet}] + k_M[4^{+\bullet}] + k_{-7}[20^{+\bullet}] + k_{-1}[6^{+\bullet}] = 0 \quad (6)$$

$$\frac{d[6]}{dt} = -(k_{-1} + k_2 + k_8)[6^{+\bullet}] + k_1[5^{+\bullet}] + k_{-2}[7^{+\bullet}] + k_{-8}[21^{+\bullet}] = 0 \quad (7)$$

$$\frac{d[7]}{dt} = -(k_{-2} + k_3 + k_6)[7^{+\bullet}] + k_2[6^{+\bullet}] + k_{-3}[8^{+\bullet}] = 0 \quad (8)$$

$$\frac{d[8]}{dt} = -(k_4 + k_{-3} + k_t)[8^{+\bullet}] + k_3[7^{+\bullet}] + k_{-4}[9^{+\bullet}] = 0 \quad (9)$$

$$\frac{d[9]}{dt} = -(k_{-4} + k_5)[9^{+\bullet}] + k_4[8^{+\bullet}] + k_{-5}[10^{+\bullet}] = 0 \quad (10)$$

$$\frac{d[10]}{dt} = -(k_{-5} + k_l)[10^{+\bullet}] + k_5[9^{+\bullet}] = 0 \quad (11)$$

$$\frac{d[20]}{dt} = -(k_{-7} + k_9)[20^{+\bullet}] + k_7[5^{+\bullet}] + k_{-9}[21^{+\bullet}] = 0 \quad (12)$$

$$\frac{d[21]}{dt} = -(k_{-8} + k_{-9})[21^{+\bullet}] + k_9[20^{+\bullet}] + k_8[6^{+\bullet}] = 0 \quad (13)$$

Al resolver este sistema de ecuaciones (6-13) (Anexo 1) fue posible encontrar las concentraciones de cada isómero en función de  $[4^{+\bullet}]$  (Ecuaciones (14-21)).

$$[5^{+\bullet}] = \alpha_1[4^{+\bullet}] \quad (14)$$

$$[6^{+\bullet}] = \alpha_2[4^{+\bullet}] \quad (15)$$

$$[7^{+\bullet}] = \alpha_3[4^{+\bullet}] \quad (16)$$

$$[8^{+\bullet}] = \alpha_4[4^{+\bullet}] \quad (17)$$

$$[9^{+\bullet}] = \alpha_5[4^{+\bullet}] \quad (18)$$

$$[10^{+\bullet}] = \alpha_6[4^{+\bullet}] \quad (19)$$

$$[20^{+\bullet}] = \alpha_7[4^{+\bullet}] \quad (20)$$

$$[21^{+\bullet}] = \alpha_8[4^{+\bullet}] \quad (21)$$

Donde,  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, \dots, \alpha_8$  (ver la definición en el Anexo 1) son constantes que involucran agrupamientos de múltiples coeficientes de velocidad unimoleculares.

Remplazando las concentraciones de las ecuaciones (14-21) en la ecuación (5), y factorizando  $[4^{+\bullet}]$  se obtiene (22), donde,  $\sum_{n=1}^8 \alpha_n$  es la sumatoria de las constantes  $\alpha_n$  ( $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$ ) (Ver Anexo 1)

$$[M^{+\bullet}] = (\alpha_1 + \alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4 + \alpha_5 + \alpha_6 + \alpha_7 + \alpha_8)[4^{+\bullet}] = \sum_{n=1}^8 \alpha_n [4^{+\bullet}] \quad (22)$$

Sustituyendo  $[4^{+\bullet}]$  de la ecuación (22) en cada una de las ecuaciones (14-21) se obtiene:

$$[5^{+\bullet}] = \frac{\alpha_1}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (23)$$

$$[6^{+\bullet}] = \frac{\alpha_2}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (24)$$

$$[7^{+\bullet}] = \frac{\alpha_3}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (25)$$

$$[8^{+\bullet}] = \frac{\alpha_4}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (26)$$

$$[9^{+\bullet}] = \frac{\alpha_5}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (27)$$

$$[10^{+\bullet}] = \frac{\alpha_6}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (28)$$

$$[20^{+\bullet}] = \frac{\alpha_7}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (29)$$

$$[21^{+\bullet}] = \frac{\alpha_8}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} [M^{+\bullet}] \quad (30)$$

Teniendo en cuenta la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y las concentraciones de las ecuaciones (23-30), fue posible plantear la ecuación de velocidad para formación de  $A^{+\bullet}$  por pérdida de ZFP, como se muestra en (31) y (32).

$$\text{velocidad de formación de } [M^+ - ZFP] = k_i [10^{+\bullet}] \quad (31)$$

Remplazando la concentración  $[10^{+\bullet}]$  de la ecuación (28) en (31) se obtiene

$$\text{velocidad de formación de } [M^+ - OH] = k_{-ZFP} [M^{+\bullet}] \quad (32)$$

$$k_{-ZFP} = \frac{\alpha_6 k_i}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} \quad (33)$$

Donde,  $k_{-ZFP}$ , es el coeficiente de descomposición para la pérdida de la molécula neutra ZFP ((Z)-3-fenil-2-propenal).

#### 4.7.2 Aproximación de la etapa limitante.

Por otra parte, se consideró que la velocidad de formación de  $32^{+\bullet}$  es aproximadamente igual a la velocidad de formación del ion-fragmento  $m/z$  254 (Figura 21) ( $d[32^{+\bullet}]/dt \approx d[M^+ - OH]/dt$ ), debido a que la etapa  $7^{+\bullet} \rightarrow 32^{+\bullet}$  es apreciablemente lenta (Figura 19Figura 8g) y limita los procesos rápidos subsiguientes que continúan desde  $32^{+\bullet}$  hacia  $[M-OH]^+$  ( $31^{+\bullet} \rightarrow 30^{+\bullet} \rightarrow \rightarrow 74^{+\bullet}$ ), donde además, las reacciones inversas  $31^{+\bullet} \rightarrow 32^{+\bullet} \rightarrow 7^{+\bullet}$  se convierten en irreversibles, puesto que la etapa  $32^{+\bullet} \rightarrow 31^{+\bullet}$  es alrededor de tres órdenes de magnitud más rápida (Figura 19g). Por lo tanto, la velocidad de formación de  $[M^+ - OH]$  queda definida según la ecuación (34)

$$\text{velocidad de formación de } [M^+ - OH] = k_6 [7^{+\bullet}] \quad (34)$$

Remplazando la concentración  $[7^{+\bullet}]$  de la ecuación (25) en (34) se obtiene:

$$\text{velocidad de formación de } [M^+ - OH] = k_{-OH} [M^{+\bullet}] \quad (35)$$

$$k_{-OH} = \frac{\alpha_3 k_6}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} \quad (36)$$

Donde,  $k_{-OH}$ , es el coeficiente de velocidad para la pérdida del radical  $OH^\bullet$ .

De manera similar se aplicó la aproximación de la etapa limitante a la vía que se extiende a través de  $50^{+\bullet}$ ,  $51^{+\bullet}$  y  $A^{+\bullet} + EFP$ . De acuerdo a la Figura 19f,  $8^{+\bullet} \rightarrow 50^{+\bullet}$  es el proceso más lento en contraste con las etapas irreversibles

$50^{+\bullet} \rightarrow 51^{+\bullet} \rightarrow A^{+\bullet} + EFP$ , por lo que la isomerización cis-trans ( $8^{+\bullet} \rightarrow 50^{+\bullet}$ ) define la velocidad de esta ruta. Es así como la velocidad de formación de  $A^{+\bullet}$  por pérdida de  $EFP$  (Figura 21; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) queda reducida en la ecuación (37)

$$\text{velocidad de formación de } [M^+ - EFP] = k_t[8^{+\bullet}] \quad (37)$$

Remplazando la concentración  $[8^{+\bullet}]$  de la ecuación (26) en (37) se obtiene

$$\text{velocidad de formación de } [M^+ - EFP] = k_{-EFP}[M^{+\bullet}] \quad (38)$$

$$k_{-EFP} = \frac{\alpha_4 k_t}{\sum_{n=1}^8 \alpha_n} \quad (39)$$

Donde,  $k_{-EFP}$ , es el coeficiente de descomposición para la pérdida de la molécula neutra  $EFP$  ((E)-3-fenil-2-propenal).

De este modo, es posible plantear la ecuación de velocidad para formación del ion-fragmento  $A^{+\bullet}$  ( $m/z$  139), como la suma de las velocidades de reacción que conducen a  $A^{+\bullet}$ , ya sea por pérdida de  $EFP$  o  $ZFP$  (Figura 21), según se observa en la ecuación (40)

$$\text{velocidad de formación de } [A^{+\bullet}] = k_{A^+}[M^{+\bullet}] \quad (40)$$

$$k_{A^+} = k_{-EFP} + k_{-ZFP} \quad (41)$$

Donde  $k_{A^+}$  es el coeficiente de velocidad para la formación del ion-fragmento  $A^{+\bullet}$

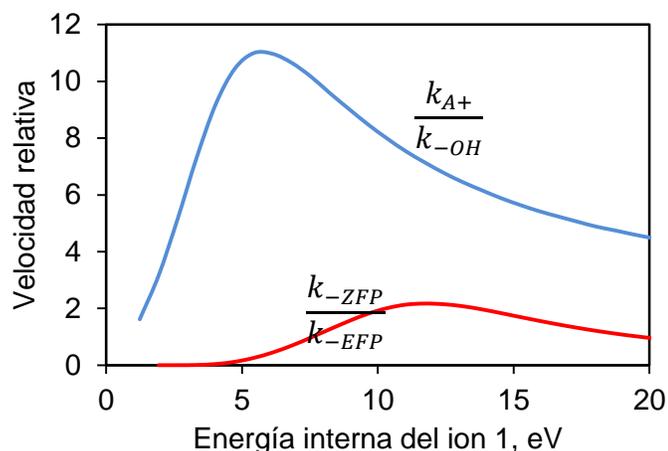


Figura 22. Velocidades relativas para la formación de los iones-fragmento  $A^{+\bullet}$  (en azul) y  $[M^+ - ZFP]$  (en rojo) frente al exceso de energía interna del ion  $1^{+\bullet}$ .

El coeficiente de velocidad relativa (Vallejo Narváez et al., 2012),  $k_{A^+}/k_{-OH}$  en la Figura 22, describe una curva que aumenta rápidamente desde 1,7 (2 eV) hasta alcanzar un máximo de 11 (6 eV), donde la relación empieza a disminuir para llegar a 4,4 (20 eV). Este hecho demuestra la validez de los resultados obtenidos, puesto que además de evidenciar las preferencias hacia la formación de  $m/z$  139 en comparación con  $m/z$  254, coincide con las concentraciones relativas experimentales  $[M^+-132]/[M^+-17]$  (1,7; 1,8; 4,0 y 2,7, Tabla 3) de los espectros de masas *EI* de la Figura 14.

Una aparente contradicción podría verse entre los resultados de esta investigación con los principios de la química orgánica clásica, sin embargo esta concepción puede ser aclarada si se tiene en cuenta que el valor de la energía del estado de transición no está asociado con la energía de los reactivos o productos. Dicha noción frecuentemente utilizada en fase condensada implicaría que las especies más estables siempre estén relacionadas con los procesos más rápidos, sin embargo, esta interpretación no puede aplicarse a los sistemas en fase gaseosa estudiados, puesto que los estados de transición que involucran principalmente migraciones de hidrogeno ( $4^{+\bullet} \rightarrow 5^{+\bullet}$ ,  $32^{+\bullet} \rightarrow 7^{+\bullet}$ ,  $2^{+\bullet} \rightarrow 30^{+\bullet}$  y  $41^{+\bullet} \rightarrow 42^{+\bullet}$ ) (Figura 16 y Figura 17; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) presentan valores de energía mucho mayores, pese a que sus correspondientes reactivos o productos son menos energéticos, lo cual, disminuye la velocidad de estas etapas, y puede incluso, detener dichos procesos, como se había mencionado anteriormente.

La gran velocidad que adquieren los procesos que conducen a la formación del ion-fragmento  $m/z$  139 puede atribuirse a la rapidez de los cambios conformacionales involucrados en estas vías de descomposición, aparte de presentar una sola migración de hidruro ( $4^{+\bullet} \rightarrow 5^{+\bullet}$ , Figura 7). Desde el punto de vista orgánico, la ventaja de dichos mecanismos puede apreciarse en los estados de transición para algunas de las etapas cruciales de la Figura 17 (Anexo 3), en los cuales se presenta ya sea menor impedimento estérico o mayor flexibilidad en sus estructuras. Por ejemplo, los estados de transición para las etapas competitivas que conducen a  $m/z$  139 ( $7^{+\bullet} \rightarrow 8^{+\bullet}$ ,  $8^{+\bullet} \rightarrow 9^{+\bullet}$ ,  $9^{+\bullet} \rightarrow 10^{+\bullet}$  y  $8^{+\bullet} \rightarrow 50^{+\bullet}$ , Anexo 3) son estructuras de cadena abierta no rígidas que les confiere mayor libertad para los movimientos conformacionales, mientras que el estado de transición para el paso crucial ( $7^{+\bullet} \rightarrow 32^{+\bullet}$ , Anexo 3) hacia la formación de  $m/z$  254 presenta un armazón heterocíclico considerablemente impedido por efectos estéricos que dificultan la migración 1,2 de hidruro. Resultados similares se obtuvieron en los estudios llevados a cabo por Choe et al. (2009) para la descomposición de la anilina en fase gaseosa, en donde se encontró que se prefieren los mecanismos que incluyan el menor número de migraciones de hidrógeno (Figura 16).

Por otra parte, el coeficiente de velocidad relativa  $k_{-ZFP}/k_{-EFP}$  de la Figura 22 permite relacionar la velocidad de formación del ion-fragmento  $A^{+\bullet}$  por pérdida de *ZFP* con respecto a la pérdida de *EFP*. De este modo, es posible conocer la composición de moléculas neutras que se pierden en la descomposición, por ejemplo, en un rango de 2 a 5 eV, la eliminación de  $C_9H_8O$  corresponde únicamente al isómero (*E*)-3-fenil-2-propenal (*EFP*); pero después de 7,5 eV hasta llegar 18 eV, la pérdida de (*Z*)-3-fenil-2-propenal (*ZFP*) se ve mayormente favorecida; en tanto que a 20 eV, la mezcla de isómeros (*E*)- y (*Z*)-3-fenil-2-propenal presenta una relación de eliminación 1:1.

## CONCLUSIONES.

Según los mecanismos planteados para la descomposición del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, el ion-fragmento  $m/z$  139 corresponde al catión radical, 4-cloro-6-metilenciclohexa-2,4-dien-1-iminio, generado por pérdida de las moléculas neutras, (*Z*)- y/o (*E*)-3-fenil-2-propenal, a través una serie de etapas consecutivas que inician con la ruptura del puente epoxi, por escisión del enlace N-O y continúan con, la apertura del anillo azepínico, la formación de un anillo de ocho miembros tipo oxazocina, la migración 1,3 de hidruro, la apertura del anillo por ruptura del enlace C-N, la rotación de algunos ángulos diedros, y finalmente la disociación debida a la separación C-O.

Se encontró que los mecanismos que explican la abundante formación del ion-fragmento  $m/z$  139 en los espectros de masas *EI* de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, pese a que involucran especies relativamente inestables, sus etapas son cinéticamente más probables, puesto que estas vías de descomposición incluyen principalmente, una sola migración de hidruro y cambios conformacionales rápidos.

Aunque la formación de  $[M^+ - 132]$  se ve menos favorecida energéticamente, los coeficientes de descomposición calculados demostraron que cinéticamente se prefieren (1,7 a 11,0 veces) las etapas que conducen a la pérdida de 132 u antes que a la pérdida de 17 u, lo cual es consistente con las relaciones que mantienen las concentraciones experimentales  $[M^+ - 132]/[M^+ - 17]$  (1,7; 1,8; 4,0 y 2,7) obtenidas de los espectros de masas *EI* tomados a 10, 19, 38 y 70 eV.

Se encontró que la estructura para la pérdida de la molécula neutra  $C_9H_8O$  (132 u), depende del exceso energía interna que adquiere el ion molecular, de modo que, a bajas energías (< 5 eV) la fragmentación ocurre vía eliminación de (*E*)-3-fenil-2-propenal, mientras que a energías medias (5-10 eV) y altas (10-20 eV), los procesos que conducen a la pérdida de (*Z*)-3-fenil-2-propenal son competitivos y cambian la composición de los productos de neutros (1:2 y 1:1, respectivamente).

En este trabajo de investigación fue posible explicar los mecanismos de reacción, en fase gaseosa, llevados a cabo durante el proceso de formación del ion-fragmento  $m/z$  139 (uno de los iones más relevantes), generado a partir del compuesto 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. Estos resultados permitirán a futuro apoyar los procesos de análisis y elucidación estructural de moléculas análogas.

## RECOMENDACIONES.

Buscar nuevos mecanismos de descomposición para el ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina que puedan explicar otras de las señales relevantes ( $m/z$  241, 207 y 138) que aparecen en los espectros de masas EI. Para este propósito podrían utilizarse algunas de las etapas de isomerización propuestas en este trabajo. De este modo, se podría comparar varios mecanismos que revelarían qué otros factores influyen en la formación de estos iones-fragmento.

Para conferirle mayor validez a los mecanismos propuestos, calcular la densidad de carga de cada una de especies. Esto permitirá establecer qué átomos mantienen las cargas y radicales en los diferentes isómeros, cómo se trasladan las cargas en las distintas etapas y cuáles son las fuerzas conductoras de los diferentes procesos.

Evaluar el efecto de los sustituyentes en otras 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas utilizando los mecanismos planteados en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ankersen, M. (2002). 4 Growth Hormone Secretagogues: Discovery of Small Orally Active Molecules by Peptidomimetic Strategies *Progress in Medicinal Chemistry* (Vol. 39, pp. 173-214).
- Atlas, SA, Niarchos, AP, & Case, DB. (1983). Inhibitors of the renin-angiotensin system. *American journal of nephrology*, 3(2-3), 118-127.
- Ayala, Alejandro P, Siesler, HW, Wardell, SMSV, Boechat, N, Dabbene, V, & Cuffini, SL. (2007). Vibrational spectra and quantum mechanical calculations of antiretroviral drugs: Nevirapine. *Journal of molecular structure*, 828(1), 201-210.
- Baer, Tomas, & Mayer, Paul M. (1997). Statistical Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus quasiequilibrium theory calculations in mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 8(2), 103-115. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1044-0305\(96\)00212-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1044-0305(96)00212-7)
- Barberis, C., Morin, D., Durroux, T., Mouillac, B., Guillon, G., Seyer, R., . . . Manning, M. (1999). Molecular pharmacology of AVP and OT receptors and therapeutic potential. *Drug News and Perspectives*, 12(5), 279-292.
- Bednarek, Pawel, & Wentrup, Curt. (2003). 3-pyridylcarbene and 3-pyridylnitrene: Ring opening to nitrile ylides. *Journal of the American Chemical Society*, 125(30), 9083-9089.
- Bencze, William L., & Barsky, L. I. (1971). Hypoglycemic cyclic amidines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 14(1), 40-44. doi: 10.1021/jm00283a011
- Buchmueller, Karen L, Hill, Brian T, Platz, Matthew S, & Weeks, Kevin M. (2003). RNA-tethered phenyl azide photocrosslinking via a short-lived indiscriminant electrophile. *Journal of the American Chemical Society*, 125(36), 10850-10861.
- Carra, Claudio, Bally, Thomas, & Albini, Angelo. (2005). Role of conformation and electronic structure in the chemistry of ground and excited state o-pyrazolyphenylnitrenes. *Journal of the American Chemical Society*, 127(15), 5552-5562.
- Caruso, Francesco, Cum, Giampietro, & Uccella, Nicola. (1971). A rearrangement process in substituted isoxazolidine molecular ions. *Tetrahedron Letters*, 12(40), 3711-3712. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039\(71\)80009-6](http://dx.doi.org/10.1016/0040-4039(71)80009-6)
- Coral, Dario. (2012). *Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT, para la pérdida de 17 u del ion molecular en el espectro de masas EI de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina*. Univesidad de Nariño, San Juan de Pasto.
- Corbel, J. C., Uriac, P., Huet, J., Martin, C. A. E., & Advenier, C. (1995). 1-Benzazepine derivatives acting as ATP-dependent potassium-channels antagonists. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 30(1), 3-13. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0223-5234\(96\)88204-3](http://dx.doi.org/10.1016/0223-5234(96)88204-3)
- Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry. Theories and Models* (2 ed.).
- Cheng, Yun-Xing, Dukat, Malgorzata, Dowd, Matthew, Fiedler, Wolfgang, Martin, Billy, Damaj, Mohamed, Imad, & Glennon, Richard A. (1999). Synthesis and binding of 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[3,4-d]azepine and related ring-

- opened analogs at central nicotinic receptors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 34(2), 177-190.
- Choe, Joong Chul, Cheong, Nu Ri, & Park, Seung Min. (2009). Unimolecular dissociation of aniline molecular ion: A theoretical study. *International Journal of Mass Spectrometry*, 279(1), 25-31.
- Dass, C. (2007). *Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry*.
- Drahos, Laszlo, & Vékey, Károly. (2001). MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *Journal of mass spectrometry*, 36(3), 237-263.
- Dunning, Thom H., Jr., & Hay, P. Jeffrey. (1977). Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations. In H. Schaefer, III (Ed.), *Methods of Electronic Structure Theory* (Vol. 3, pp. 1-27): Springer US.
- Dykstra, C. E., Frenking, G., Kim, K. S., & Scuseria, G. E. (2005). *Theory and Applications of Computational Chemistry*.
- Egawa, Toru, Matsumoto, Rui, Yamamoto, Daisuke, & Takeuchi, Hiroshi. (2008). Molecular structure of trans-cinnamaldehyde as determined by gas electron diffraction aided by DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 892(1-3), 158-162.
- Ekman, R., Silberring, J., Westman-Brinkmalm, A. M., & Kraj, A. (2009). *Mass Spectrometry Instrumentation, Interpretation, and Applications*.
- Field, Martin J.. (2007). *A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems*: Cambridge University Press.
- Floyd, David M., Moquin, Robert V., Atwal, Karnail S., Ahmed, Sayed Z., Spergel, Steven H., Gougoutas, Jack Z., & Malley, Mary F. (1990). Synthesis of benzazepinone and 3-methylbenzothiazepinone analogs of diltiazem. *The Journal of Organic Chemistry*, 55(21), 5572-5579. doi: 10.1021/jo00308a013
- Gómez-Ayala, S. (2007a). *Las orto-Alilanilinas N-bencilosustituidocomo precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas*. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.
- Gómez-Ayala, S. (2007b). *Las orto-Alilanilinas N-bencil-sustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas*. Universidad Industrial de Santander Bucaramanga.
- Gómez-Ayala, Sandra, Castrillón, Julián A., Palma, Alirio, Leal, Sandra M., Escobar, Patricia, & Bahsas, Alí. (2010). Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against Trypanosoma cruzi and Leishmania chagasi parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(13), 4721-4739.
- Gómez, Sandra L., Palma, Alirio, Cobo, Justo, & Glidewell, Christopher. (2010). Five 2-aryl-substituted tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines: isolated molecules and hydrogen-bonded chains and sheets. *Acta Crystallographica Section C*, 66(4), o233-o240. doi: 10.1107/s0108270110009662
- Green, N. J. B., & Helfferich, F. G. (2004). *Comprehensive Chemical Kinetics. Kinetics of Multistep Reactions* (2 ed. Vol. 40).
- Gritsan, NP, & Platz, MS. (2006). Kinetics, spectroscopy, and computational chemistry of aryl nitrenes. *Chemical reviews*, 106(9), 3844-3867.
- Gross, J. H. (2004). *Mass Spectrometry A Textbook*.

- Hassner, Alfred, Amit, Boaz, Marks, Vered, & Gottlieb, Hugo E. (2003). Dynamic and static conformational analysis of acylated tetrahydrobenzazepines. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(18), 6853-6858.
- Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864-B871.
- Huzinaga, Sigeru, & Sakai, Yoshiko. (1969). Gaussian-Type Functions for Polyatomic Systems. II. *The Journal of Chemical Physics*, 50(3), 1371-1381. doi: doi:http://dx.doi.org/10.1063/1.1671200
- Ikemoto, T., Ito, T., Nishiguchi, A., & Tomimatsu, K. (2004). Facile synthesis of 7-10 membered rings by intramolecular condensation using dialkylcarbonate as solvent. *Tetrahedron Letters*, 45(51), 9335-9339.
- Jensen, F. (1999). *Introduction to Computational Chemistry*.
- Juhász, Márta, Fülöp, Ferenc, & Pihlaja, Kalevi. (2007). Substituent effects on the gas-phase ring-chain tautomerism of 3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3-oxazines. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 21(22), 3701-3710. doi: 10.1002/rcm.3260
- Kaiser, Alexander, Mayer, Klaus K., Sellmer, Andreas, & Wiegrebe, Wolfgang. (2003). Electron Impact Induced Fragmentation of Aromatic Alkoxyimines II [5]. Formation and Transformation of Heterocyclic Radical Cations in the Gas Phase. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly*, 134(3), 343-354. doi: 10.1007/s00706-002-0485-8
- Kassaee, MZ, Arshadi, S, Haerizade, BN, & Vessally, E. (2005). Electronic effects on 1H-azepines valance tautomerization: an ab initio comparative study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 731(1), 29-37.
- Knockaert, M., Wieking, K., Schmitt, S., Leost, M., Grant, K. M., Mottram, J. C., . . . Meijer, L. (2002). Intracellular targets of paullones: Identification following affinity purification on immobilized inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 277(28), 25493-25501.
- Kohn, W., Becke, A. D., & Parr, R. G. (1996). Density Functional Theory of Electronic Structure. *The Journal of Physical Chemistry*, 100(31), 12974-12980. doi: 10.1021/jp960669l
- Kunick, C., Bleeker, C., Prühs, C., Totzke, F., Schächtele, C., Kubbutat, M. H. G., & Link, A. (2006). Matrix compare analysis discriminates subtle structural differences in a family of novel antiproliferative agents, diaryl-3-hydroxy-2,3,3a,10a-tetrahydrobenzo[b]cyclopenta[e]azepine-4,10(1H,5H)-diones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 16(8), 2148-2153.
- Kuramshina, G. M., Mogi, T., & Takahashi, H. (2003). Structures and vibrational spectra of 5H-dibenz[b,f]azepine and 5H-dibenzo[a,d]cycloheptene-5-ol on the basis of quantum mechanical calculations. *Journal of Molecular Structure*, 661-662(0), 121-139.
- Levine, I. N. (2004). *Fisicoquímica* (5 ed. Vol. 2).
- Lewars, ErrolG. (2011). The Concept of the Potential Energy Surface *Computational Chemistry* (pp. 9-43): Springer Netherlands.
- Link, Andreas, & Kunick, Conrad. (1998). d-Fused [1] benzazepines with selective in vitro antitumor activity: synthesis and structure-activity relationships. *Journal of medicinal chemistry*, 41(8), 1299-1305.
- M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G.

- Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople. (2003). Pittsburgh PA, Patent No.: I. Gaussian.
- Mesaros, Eugen F., Burke, Jason P., Parrish, Jonathan D., Dugan, Benjamin J., Anzalone, Andrew V., Angeles, Thelma S., . . . Dorsey, Bruce D. (2011). Novel 2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine derivatives of 2,4-diaminopyrimidine, selective and orally bioavailable ALK inhibitors with antitumor efficacy in ALCL mouse models. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(1), 463-466.
- Moereels, H, & Tollenaere, JP. (1978). A comparison between the conformation of dexclamol and the tricyclic and butyrophenone type dopamine antagonists. *Life Sciences*, 23(5), 459-463.
- Nagamatsu, Tomohisa, Hantani, Yoshiji, Yamada, Minoru, Sasaki, Kenji, Ohtomo, Hiromi, Nakayama, Taiji, & Hirota, Takashi. (1993). Polycyclic N-heterocyclic compounds. XLI. Synthesis of 4-substituted 6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepines, 1,2,5,6-tetrahydro-4H-imidazo[1',2':1,6]pyrimido[5,4-d][1]benzazepines and their related compounds as a series of potential blood platelet aggregation inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 30(1), 193-202. doi: 10.1002/jhet.5570300134
- Nagarapu, Lingaiah, & Rao, N Venkateswara. (2002). Enamine derivatives of 1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-1-p-tosyl-1-benzazepin-5-one as potential antiinflammatory agents. *Indian Journal of Chemistry* 41B(5), 1086-1087.
- Nakata, Hisao, Sakurai, Hiroshi, Yoshizumi, Hideo, & Tatematsu, Akira. (1968). The primary fragmentation step of isoxazole upon electron impact. A correlation with photochemistry. *Organic Mass Spectrometry*, 1(2), 199-204.
- Ochiai, M, Obayashi, M, & Morita, K. (1967). A new 1, 3-dipolar cycloaddition reaction: synthesis of some isoxazolidine derivatives. *Tetrahedron*, 23(6), 2641-2648.
- Odum, Robert A, & Schmall, Bernard. (1997). Photoisomerization of 3H-Azepines. *Journal of Chemical Research, Synopses*(8), 276-277.
- Ohtsuka, Yasuo, Nishizuka, Toshio, Shiokawa, Sohjiro, Tsutsumi, Seiji, Fusihara, Kenichi, Kawaguchi, Mami, . . . Iwasaki, Takako. (1997). Tricyclic Benzazepine Compounds: WO Patent 1,997,000,258.
- Pellegrin, Valdo. (1983). Molecular formulas of organic compounds: the nitrogen rule and degree of unsaturation. *Journal of Chemical Education*, 60(8), 626. doi: 10.1021/ed060p626
- Petersson, G. A., Bennett, Andrew, Tensfeldt, Thomas G., Al-Laham, Mohammad A., Shirley, William A., & Mantzaris, John. (1988). A complete basis set model chemistry. I. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of

- the first-row elements. *The Journal of Chemical Physics*, 89(4), 2193-2218. doi: doi:http://dx.doi.org/10.1063/1.455064
- Ramachandran, KI, Gopakumar, Deepa, & Namboori, Krishnan PK. (2008). *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*: Springer.
- Salgado-Petinal, Carmen, Lamas, J. Pablo, Garcia-Jares, Carmen, Llompert, Maria, & Cela, Rafael. (2005). Rapid screening of selective serotonin re-uptake inhibitors in urine samples using solid-phase microextraction gas chromatography–mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 382(6), 1351-1359. doi: 10.1007/s00216-005-3284-3
- Schrier, Robert W, Gross, Peter, Gheorghide, Mihai, Berl, Tomas, Verbalis, Joseph G, Czerwiec, Frank S, & Orlandi, Cesare. (2006). Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *New England Journal of Medicine*, 355(20), 2099-2112.
- Shelver, Weilin L, & Smith, David J. (2004). Enzyme-linked immunosorbent assay development for the  $\beta$ -adrenergic agonist zilpaterol. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(8), 2159-2166.
- Simons, Jack. (2003). *An introduction to theoretical chemistry*. Cambridge University Press.
- Smith, Douglas A, & Bitar, Joseph. (1993). Aromatic nitrenium ions based on 1H-azepine. 1. Ab initio studies at the RHF, UHF, and CASSCF levels. *The Journal of Organic Chemistry*, 58(1), 6-8.
- Tirado-Rives, Julian, & Jorgensen, William L. (2008). Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 4(2), 297-306. doi: 10.1021/ct700248k
- Truhlar, Donald G, Garrett, Bruce C, & Klippenstein, Stephen J. (1996). Current status of transition-state theory. *The Journal of physical chemistry*, 100(31), 12771-12800.
- Tsunoda, Takashi, Yamazaki, Atsuki, Mase, Toshiyasu, & Sakamoto, Shuichi. (2005). A Scalable Process for the Synthesis of 2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d][1]benzazepine Monohydrate and 4-[(Biphenyl-2-ylcarbonyl)amino]benzoic Acid: Two New Key Intermediates for the Synthesis of the AVP Antagonist Conivaptan Hydrochloride. *Organic Process Research & Development*, 9(5), 593-598. doi: 10.1021/op050061n
- Vallejo Narváez, Wilmer E., Bacca Villota, Paula V., & Solano Espinoza, Eduardo A. (2012). Relationships between DFT/RRKM Branching Ratios of the Complementary Fragment Ions  $[C_5H_5O]^+$  and  $[M - C_5H_5O]^+$  and Relative Abundances in the EI Mass Spectrum of N-(2-Furylmethyl)aniline. *The Journal of Physical Chemistry A*, 116(49), 12136-12147. doi: 10.1021/jp306643r
- Watthey, Jeffrey WH, Gavin, Terrence, Desai, Mahesh, Finn, Barbara M, Rodebaugh, Ronald K, & Patt, Steven L. (1983). Synthesis and biological properties of thiophene ring analogs of mianserin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 26(8), 1116-1122.
- Watthey, Jeffrey WH, Stanton, James L, Desai, Mahesh, Babiarz, Joseph E, & Finn, Barbara M. (1985). Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl) amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Journal of medicinal chemistry*, 28(10), 1511-1516.

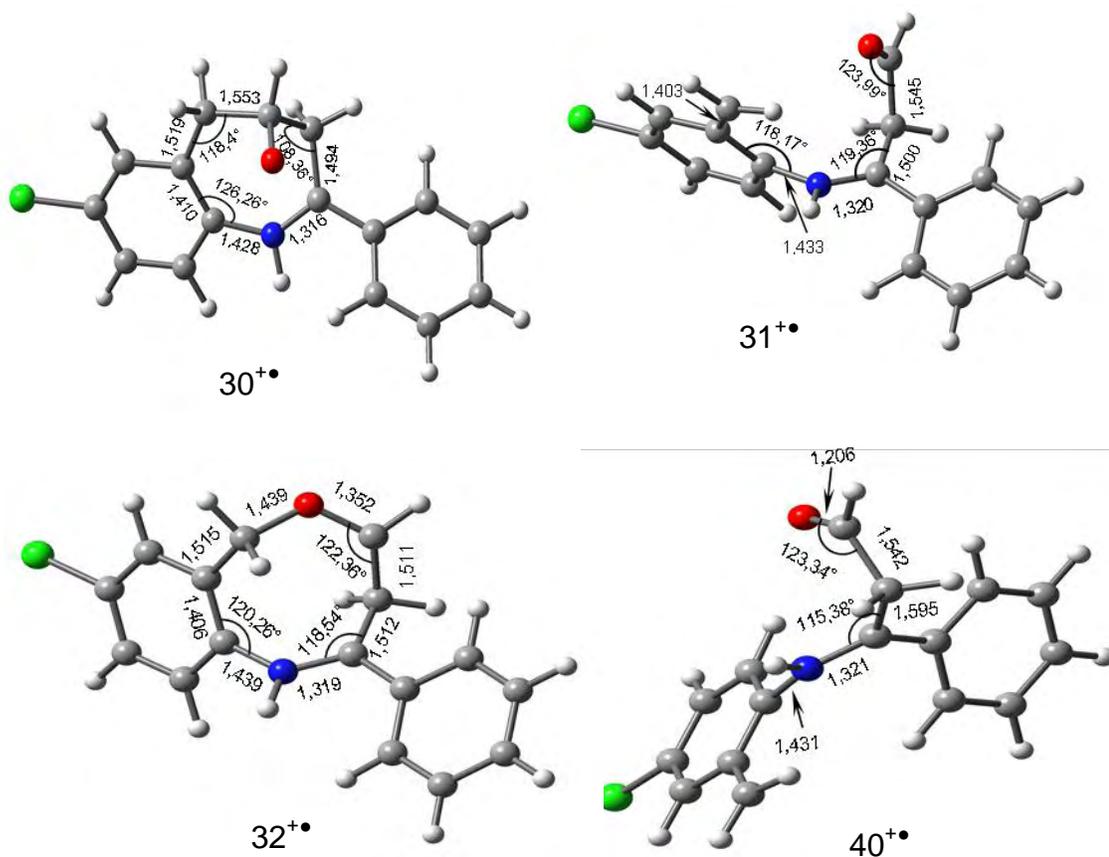
- Wolfram, Stephen. (1999). *The MATHEMATICA® Book, Version 4*: Cambridge university press.
- Young, David. (2004). *Computational chemistry: a practical guide for applying techniques to real world problems*: Wiley. com.
- Zhao, H., Zhang, X., Hodgetts, K., Thurkauf, A., Hammer, J., Chandrasekhar, J., . . . Manly, C. (2003). Design, synthesis, and discovery of 5-piperazinyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-azepino[3,2,1-hi]indol-4-one derivatives: A novel series of mixed dopamine D2/D4 receptor antagonist. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 13(4), 701-704.

## ANEXOS

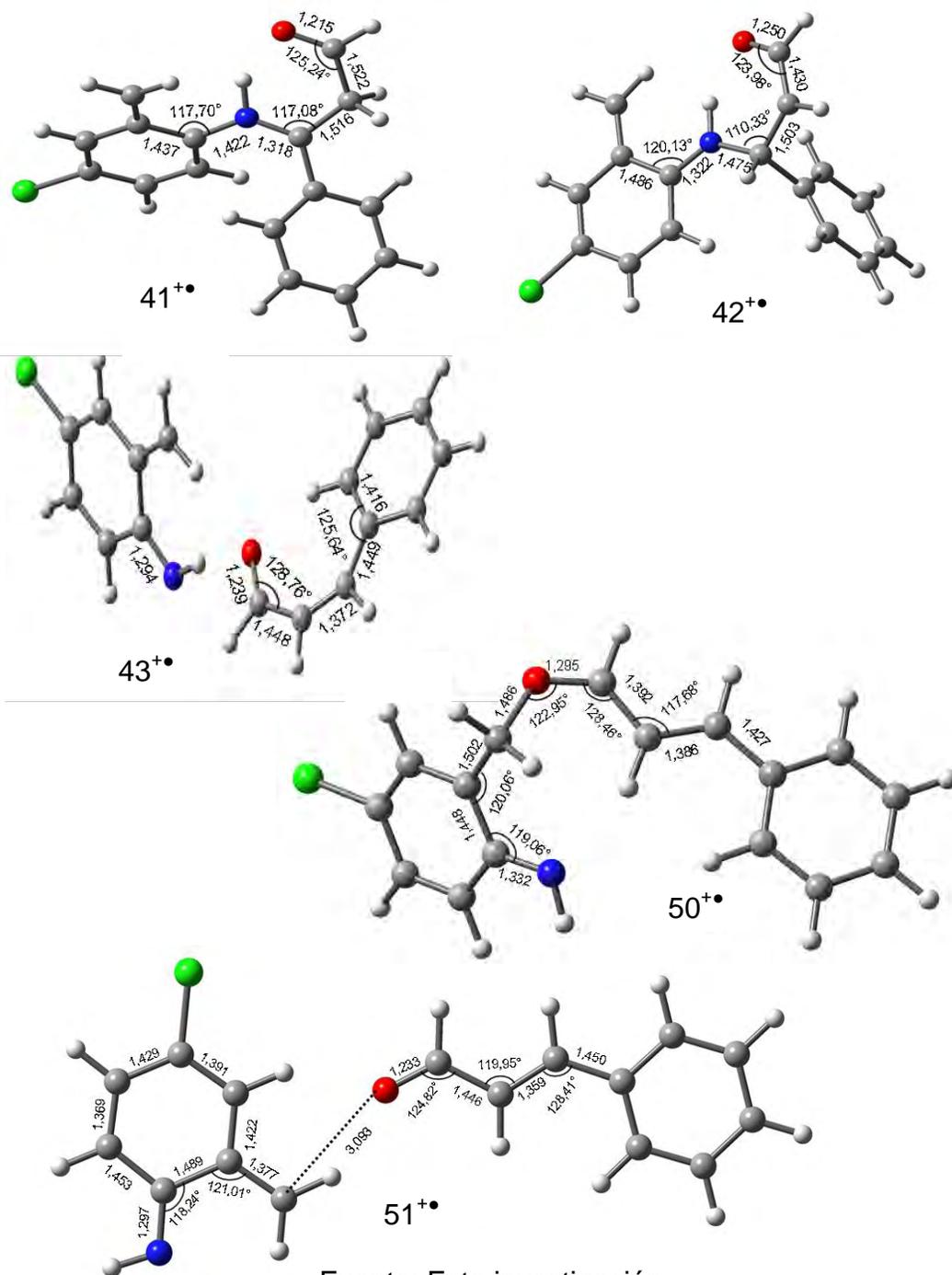
Anexo A. Descripción de la solución del sistema de ecuaciones de la sección 4.7.

El sistema de ocho ecuaciones (6-13) se resolvió utilizando el software Wolfram Mathematica 8 (Wolfram, 1999), mediante el comando *Solve*. La simplificación de cada una de las soluciones encontradas para las concentraciones de las especies 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20 y 21 (Ecuaciones (14-21)) se realizó empleando el comando *FullSimplify*. De esta forma, dichas concentraciones quedan en función de la concentración [4] multiplicada por un factor  $\alpha_n$  ( $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$ ), este último involucra un inmenso número de coeficientes de velocidad unimoleculares.

Anexo B. Geometrías optimizadas de algunos isómeros del ión molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahydro-1-benzoazepina obtenidos mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en angstroms (Å).

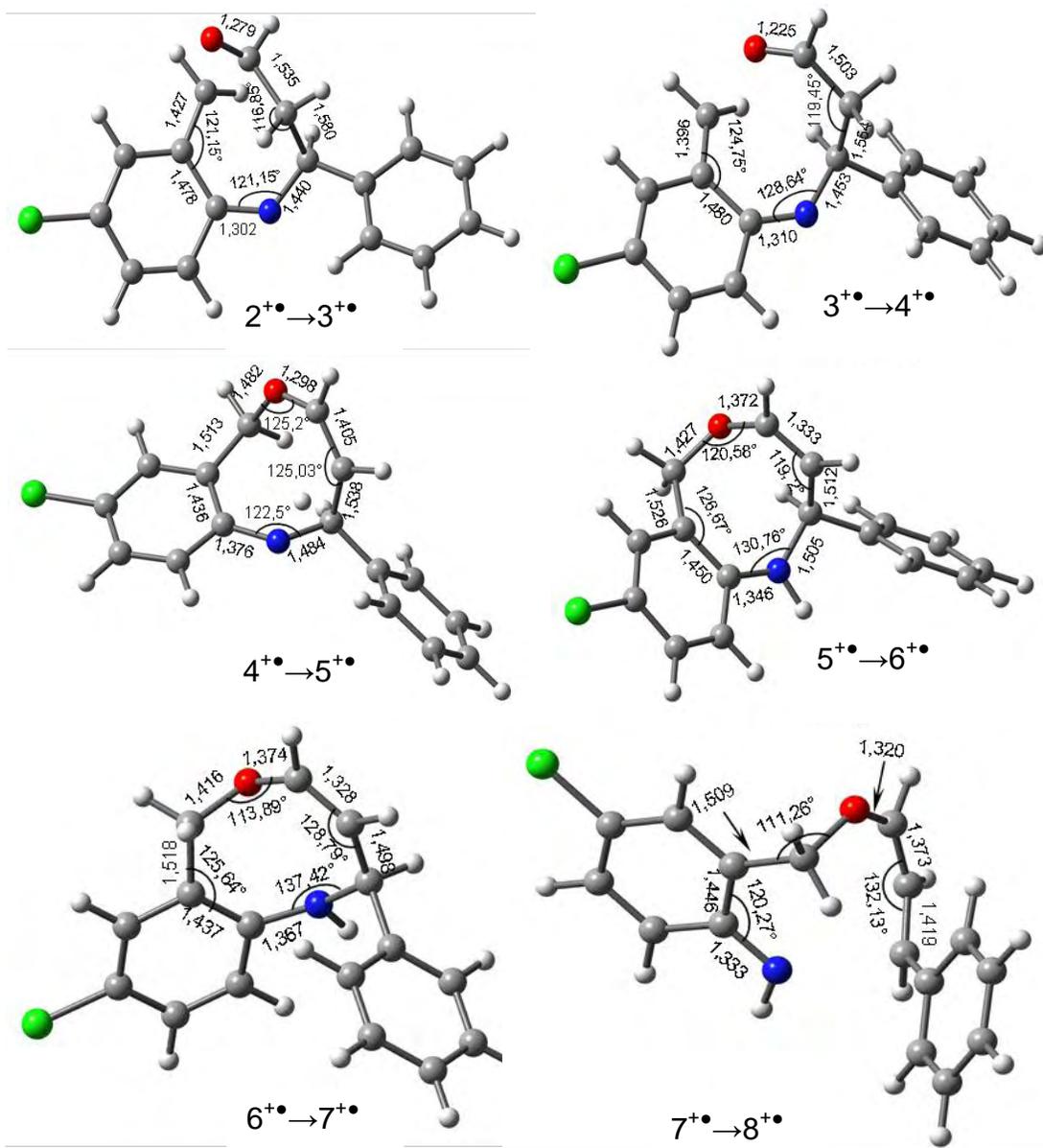


Anexo B. Geometrías optimizadas de algunos isómeros del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahidro-1-benzazepina obtenidos mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en angstroms (Å).



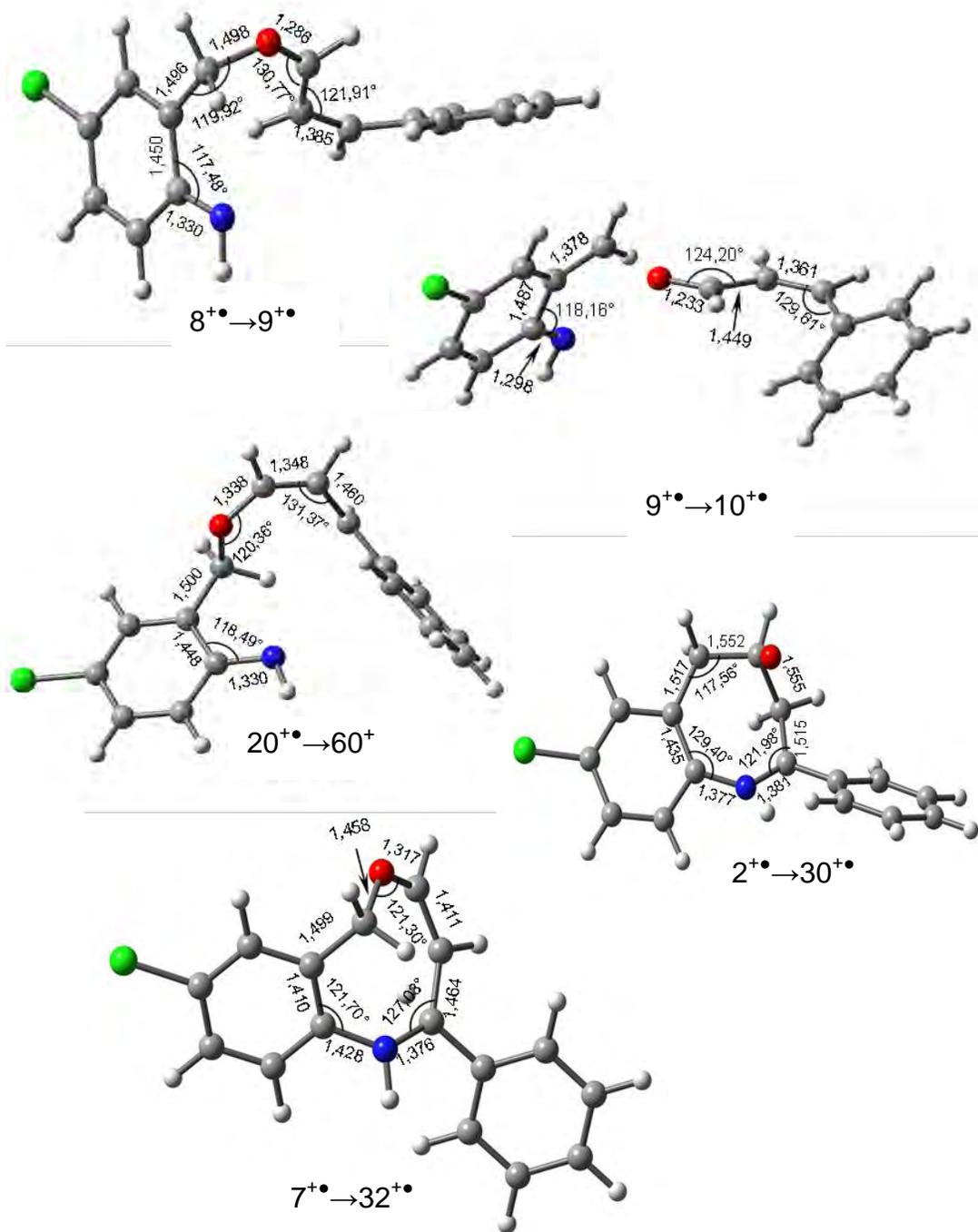
Fuente: Esta investigación.

Anexo C. Geometrías optimizadas de los estados de transición de algunas etapas de isomerización del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahydro-1-benzazepina obtenidas mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en angstroms (Å).



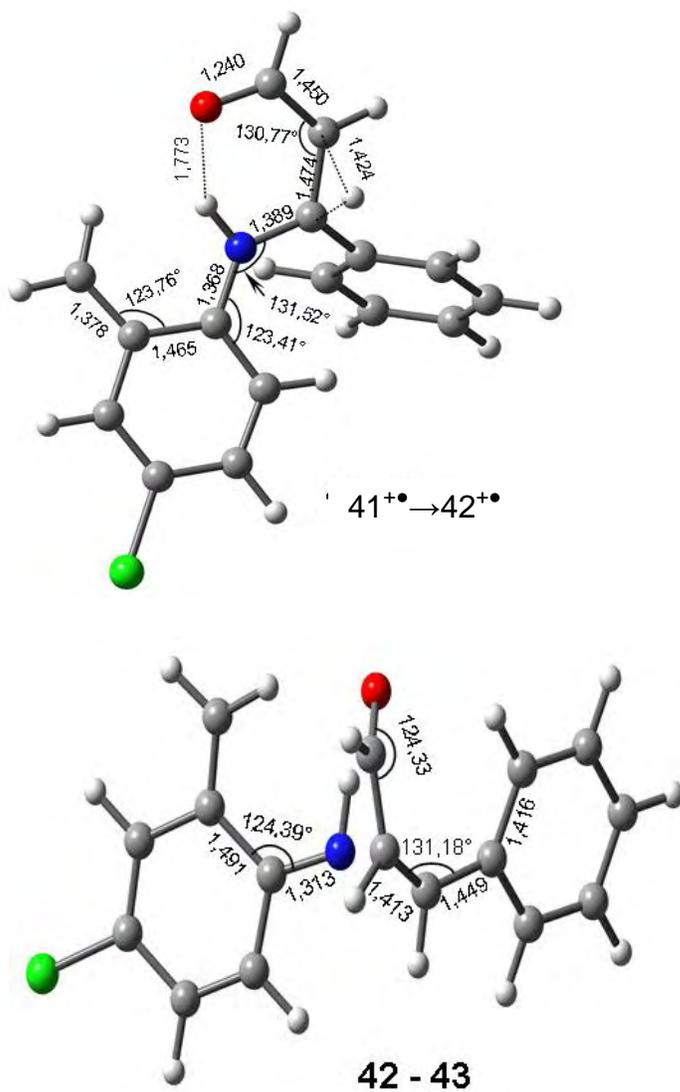
Fuente: Esta investigación (Continúa).

Anexo C. Geometrías optimizadas de los estados de transición de algunas etapas de isomerización del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahydro-1-benzoazepina obtenidas mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en angstroms (Å).



Fuente: Esta investigación (Continúa).

Anexo C. Geometrías optimizadas de los estados de transición de algunas etapas de isomerización del ion molecular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-tetrahydro-1-benzoazepina obtenidas mediante cálculos DFT en el nivel de teoría UB3LYP 6-31 G(d). Las longitudes de enlace están en angstroms (Å).



Fuente: Esta investigación.