

MECANISMOS DE FRAGMENTACIÓN BASADOS EN CÁLCULOS DFT PARA
GENERAR EL ION FRAGMENTO m/z 81 EN EL ESPECTRO DE MASAS EI DE
N-(2-FURILMETIL)ANILINA

Paula Victoria Bacca Villota

Universidad de Nariño
Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Departamento de Química
San Juan de Pasto
2013

Mecanismos de fragmentación basados en cálculos DFT para generar el ion fragmento m/z 81 en el espectro de masas EI de *N*-(2-furilmetil)anilina

Paula Victoria Bacca Villota

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

Director
Eduardo A. Solano Espinoza. *Químico*
Magister en Ciencias químicas

Codirector
Wilmer E. Vallejo.
Químico.

Universidad de Nariño
Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Departamento de Química,
San Juan de Pasto
2013

Nota de responsabilidad

Las ideas y conclusiones aportadas en la tesis de grado son responsabilidad exclusiva del autor.

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

Nota de Aceptación:

Eduardo A. Solano Espinoza

Director

Nelson Hurtado Gutiérrez

Jurado

Luis Alejandro Galeano

Jurado

San Juan de Pasto, septiembre de 2013

AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR HACER ESTO POSIBLE.

Al profesor Eduardo Solano por la dirección del trabajo, la orientación y acompañamiento en el transcurso de esta investigación y por ser un ejemplo de trabajo, disciplina y dedicación, siendo factores fundamentales para lograr grandes cosas.

A Wilmer Vallejo por la codirección del trabajo, la orientación y el apoyo incondicional en el desarrollo de este.

Al grupo de investigación laboratorio de química teórica LQT, por brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo.

A Dario Coral, por su amistad, sus sugerencias y constante colaboración en el desarrollo de esta investigación y durante la carrera.

Marggy Castillo, Leidy Bolaños y Francisco Enríquez por su colaboración y por sus aportes.

A mis padres, a mi abuela y a mis familiares por su apoyo incondicional.

A mis amigos por su apoyo incondicional.

A los jurados por su tiempo y trabajo y por sus sugerencias, orientación y colaboración.

RESUMEN

Mediante cálculos basados en la teoría de los funcionales de densidad (DFT) al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), se estudiaron los procesos de fragmentación que conducen a la formación del ion fragmento $[C_5H_5O]^+$ reportado en el espectro de masas EI de la *N*-(2-furilmetil)anilina y dos de sus análogos 4 sustituidos (*N*-(2-furilmetil)-4-fluoranilina y *N*-(2-furilmetil)-4-metoxianilina). Esta fragmentación es la más importante en una serie de seis compuestos, incluyendo a las tres furilmetilanilinas mencionadas.

Los cálculos DFT permitieron calcular la geometría molecular, la energía del estado fundamental y las frecuencias vibracionales para: iones isómeros, estados de transición y productos de fragmentación involucrados. Esto permitió la construcción de perfiles de energía potencial para las distintas etapas de isomerización, paralelas y/o consecutivas, que conducen a diferentes productos de fragmentación. Debido a la complejidad de los mecanismos y con el objetivo de caracterizar cinéticamente los diversos procesos, se calcularon los coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, de las diversas etapas, a partir de la teoría cinética de las reacciones unimoleculares de Rice-Rampsperger-Kassel-Marcus (RRKM), la obtención de estos coeficientes requirió las frecuencias vibracionales y las energías críticas (alturas de las barreras cinéticas) obtenidas en los cálculos DFT.

De acuerdo con los resultados obtenidos, a partir de los perfiles de energía potencial y los cálculos de velocidad RRKM, se obtuvo que el camino más probable para la formación del ión fragmento $[C_5H_5O]^+$ es el camino vía isomerización. Sin embargo al realizar un estudio cinético más detallado utilizando algunas aproximaciones como equilibrio rápido y estado estacionario, lo cual hace parte de un trabajo más grande desarrollado en el laboratorio de química teórica del que hace parte esta tesis de grado, arrojó que el ión m/z 81 se puede formar como una mezcla de dos estructuras: los cationes furfurilo y pirilio. El catión furfurilo se genera por pérdida del radical anilinio $[HC_6H_4NH]^*$ mediante la disociación directa del enlace carbono-nitrógeno. Por su parte, el catión pirilio resulta de la pérdida del radical anilinio luego de algunas isomerizaciones. Este trabajo se extendió al estudio de otros dos sistemas con sustituyente -F y -OCH₃ con el fin de analizar la influencia de dichos sustituyentes en el mecanismo de fragmentación, encontrando que el carácter aceptor del sustituyente fluor favorece la formación de m/z 81. En el caso de la *N*-(2-furilmetil)-4-metoxi-anilina, había más interés, ya que en el espectro de masas EI a 40 eV se reporta que los dos iones fragmento $[C_5H_5O]^+$ y $[M-C_5H_5O]^+$ tienen similar abundancia relativa, los resultados permiten explicar que este hecho ocurrió, debido a que la formación de $[M-C_5H_5O]^+$ demostró estar favorecida por los sustituyentes donadores de electrones, siendo más notorio el efecto para el sustituyente metoxi.

ABSTRACT

Based on the density functional theory (DFT) at the UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) level of theory, we studied the fragmentation processes that lead to the formation fragment ion $[C_5H_5O]^+$ (m/z 81) observed in the EI mass spectrum of the *N*-(2-furylmethyl)aniline and two 4-substituted analogs (*N*-(2-furylmethyl)-4-fluoroaniline and *N*-(2-furylmethyl)-4-methoxyaniline). This is the most important fragmentation in a series of six compounds that include the three mentioned *N*-(2-furylmethyl) anilines.

From the DFT calculations the molecular geometry, ground state energy and vibrational frequencies of the isomer ions, transition states and fragmentation products were obtained. These results allowed the construction of potential energy profiles for the parallel and/or consecutive isomerization steps leading to different fragmentation products. Due to the complexity of the mechanisms and in order to kinetically characterize the several processes, the microcanonical rate coefficients, $k(E)$, for the different steps were calculated from the Rice-Rampsperger-Kassel-Marcus (RRKM), which is a kinetic theory of unimolecular reactions. The calculation of these coefficients required the vibrational frequencies and the critical energies (kinetic barriers height) obtained from DFT calculations.

According to the results obtained, there was found that the formation of the fragment ion $[C_5H_5O]^+$ is generated by the isomerization pathway. However, a detailed kinetic study based on the steady-state approximation and the pre-equilibrium approximation, which is part of a larger work developed in the Laboratorio de Química Teórica (LQT-UDENAR), showed that the ion m/z 81 can be formed as a mixture of two structures: furfuryl and pyrylium cations. The furfuryl cation is generated by the direct dissociation of the carbon-nitrogen bond from the molecular ion. On the other hand, the pyrylium cation is originated by isomerizations prior to fragmentation. This work was extended to the study of other two substituent systems, -F and -OCH₃ in order to analyze the influence of the substituent on the fragmentacion mechanism. When the substituent has an electron-withdrawing character (fluorine), it favors the formation of the fragment ion $[C_5H_5O]^+$ (m/z 81). In the case of the *N*-(2-furylmethyl)-4-methoxy-aniline, which has an electron-donating substituent, the formation of the fragment ions $[C_5H_5O]^+$ (m/z 81) and $[M-C_5H_5O]^+$ (m/z *M*-81) take place (according to the EI mass spectrum). Our results can explain that this fact occurs because the formation of $[M-C_5H_5O]^+$ proved to be favored by electron-donating substituents, it being more noticeable for methoxy substituent.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Introducción.....	15
Objetivos.....	17
1.Marco referencial.....	18
1.1. Marco teórico.....	18
1.1.1. QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL.....	18
1.1.1.1. Definición.....	18
1.1.1.2. Teoría de los funcionales de densidad (DFT).....	18
1.1.1.3. Funciones de base.....	19
1.1.1.4. Perfil de energía potencial.....	22
1.1.2. ESPECTROMETRÍA DE MASAS POR IONIZACIÓN ELECTRÓNICA.....	24
1.1.3. CINÉTICA Y DINÁMICA DE REACCIONES UNIMOLECULARES...	26
1.2. ESTADO DEL ARTE.....	28
1.2.1. COMPUESTOS OBJETO DE INVESTIGACIÓN.....	28
1.2.1.1. N-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas.....	28
1.2.1.2. Espectrometría de masas y química computacional.....	29
1.2.2. Iones moleculares de 2-metilfurano y de anilina.....	33
2. METODOLOGÍA.....	38
2.1. SOFTWARE Y ESTACIÓN DE TRABAJO.....	38
2.2. DETALLES DE LOS CÁLCULOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL...	39
2.3. CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE ENERGÍA.....	39
2.4. CÁLCULOS DE COEFICIENTES DE VELOCIDAD Y TRATAMIENTOS CINÉTICOS.....	40
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
3.1. SUPERFICIE DE ENERGIA POTENCIAL DEL ION MOLECULAR DE N-(2-FURILMETIL)ANILINA.....	41
3.1.1. CANALES DE DESCOMPOSICION DEL ION MOLECULAR DE N-(2-FURILMETIL)ANILINA.....	44
3.1.2. COEFICIENTES DE VELOCIDAD UNIMOLECULAR <i>RRKM</i>	46
3.1.3. ANALOGOS SUSTITUIDOS: N-(2-FURILMETIL)-4-FLUORANILINA Y LA N-(2-FURILMETIL)-4-METOXIANILINA.....	50
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES.....	58
ANEXOS.....	63

LISTADO DE ACRÓNIMOS

Å	Amstrong, Unidad de longitud equivalente a 10^{-10} m.
B3LYP	Becke, 3 parameter, Lee, Yang, Parr (Funcional Híbrido).
DFT	Density Functional Theory (Teoría de los Funcionales de la Densidad).
EI	Electron Ionization (Ionización por electrones).
eV	Electronvoltio, unidad de energía equivalente a 1.602×10^{-19} Julios.
G3	Gaussian-3 (Método compuesto).
HF	Hartree-Fock
IE	Ionization Energy (Energía de Ionización)
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate (Coordenada Intrínseca de Reacción).
MM	Molecular Mechanics (Mecánica molecular)
MP	Møller–Plesset (Teoría de las Perturbaciones de Møller–Plesset).
M^{\bullet}	Ion molecular
m/z	Relación masa/carga
PES	Potential Energy Surface (Superficie de Energía Potencial)
PM3	Parametric Method Number 3 (Método semiempírico).
RRKM	Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus Theory (Teoría microcanónica del estado de transición aplicada a reacciones unimoleculares).
u	Unidad de masa atómica unificada equivalente a $1.660\,5402(10) \times 10^{-27}$ kg.

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Superficie de energía potencial	22
Figura 2. Perfil de energía potencial en la coordenada de reacción.	23
Figura 3. Componentes básicos de un espectrómetro de masas	25
Figura 4. Representación esquemática de los parámetros más relevantes de la teoría RRKM	27
Figura 5. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para dos procesos de reacción unimoleculares vs la energía interna de la especie reactante	28
Figura 6. <i>N</i> -(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas	28
Figura 7. $\ln Z/Z_0$ frente $\Delta E_0 = E_0 - E_0^0$ llevados a cabo a nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d,p) (a) ion $[C_5H_5O]^+$ (b) ion $[M-C_5H_5O]^+$	32
Figura 8. Perfil de energía para los diversos procesos de isomerización y disociación del ion molecular de <i>N</i> -(2-furilmetil)anilina y su fragmentaciones hacia $[C_5H_5O]$	42
Figura 9. Modelos moleculares de algunas especies seleccionadas optimizado a nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d)	43
Figura 10. Coeficientes Microcanónicos $k(E)$ para las etapas de reacción individuales de los iones moleculares de <i>N</i> -(2-furilmetil)anilina (1 y 1a) frente a la energía interna del ion 1	46
Figura 11. Coeficientes de velocidad RRKM, $k(E)$, para un gran número de etapas de reacción que se encuentran en el camino de mínima energía <i>versus</i> la energía interna del ion 1	48
Figura 12. Perfil de energía para los diversos procesos de isomerización y disociación del ion molecular de <i>N</i> -(2-furilmetil)-4-fluoranilina y su fragmentaciones hacia $[C_5H_5O]^+$..	50
Figura 13. Coeficientes de velocidad RRKM, $k(E)$, para un gran número de etapas de reacción que se encuentran en el camino de mínima energía <i>versus</i> la energía interna del ion 1 para <i>N</i> -(2-furilmetil)-4-fluoranilina	51

Figura 14. Perfil de energía para la isomerización y disociación del ion molecular de N-(2-furilmetil)-4-metoxianilina 52

Figura 15. Coeficientes de velocidad RRKM, $k(E)$, para un gran número de etapas de reacción que se encuentran en el camino de mínima energía *versus* la energía interna del ion **1** para N-(2-furilmetil)-4-metoxianilina 53

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Fragmentaciones propuestas para la formación de los iones complementarios $[C_5H_5O]^+$ (a) y $[M-C_5H_5O]^+$ (b) en los espectros de masas de la <i>N</i> -(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas.....	31
Esquema 2. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de anilina calculadas con un nivel de teoría B3LYP/6-11+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d).....	34
Esquema 3. Esquema simplificado de las fragmentaciones más favorecidas según el sustituyentes de la anilina-4-sustituida basados en cálculos DFT.....	35
Esquema 4. Mecanismo de reacción para las isomerizaciones unimoleculares en fase gaseosa de los iones moleculares de metilfurano basados en cálculos DFT/RRKM.....	36
Esquema 5. Reacción general para la descomposición total del ion molecular de <i>E</i> -2,4-pentadienal en la ventana de descomposición metaestable basados en cálculos DFT/RRKM.....	37
Esquema 6. Vías de isomerización y disociación del ion molecular de <i>N</i> -(2-furilmetil)anilina obtenido a nivel de teoría UB3LYP/6-311++G (3df, 2p)//UB3LYP/6-31G(d).....	41
Esquema 7. Esquema simplificado basado en cálculos DFT/RRKM para el camino de mínima energía que conduce a la formación del ion <i>m/z</i> 81 (C + B').	49
Esquema 8. Esquema cinético simplificado basado en cálculos DFT/RRKM que conduce a la formación de los iones $[C_5H_5O]^+$ y $[M-C_5H_5O]^+$ a partir de la <i>N</i> -(2-furilmetil)anilina y sus cinco análogos sustituidos.....	56

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Porcentaje de abundancia relativa del ion molecular y del ion fragmento m/z 81 en los espectros de masas EI a diferente energía de los electrones ionizantes de la <i>N</i> -(2-fuirlmetil)-anilina-4-sustituidas.....	30

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Ponencias realizadas a partir de esta tesis de grado.....	Pág. 63
Anexo B. Artículo publicado ACS.....	64

INTRODUCCIÓN

Las *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas son potenciales agentes antifúngicos muy efectivos contra dermatofitos, sobre todo contra aquellos que causan infecciones crónicas recurrentes en los seres humanos y que suelen ser difíciles de erradicar.^{1,2,3} En la estructura de estas moléculas se distinguen dos unidades: el grupo 2-metilfurano y una anilina 4-sustituida, los cuales se encuentran unidos mediante un enlace carbono (metilénico) - nitrógeno.

Dada la utilidad biológica de estos compuestos, es importante ampliar la información que se tiene acerca de las fragmentaciones que experimentan sus iones moleculares en fase gaseosa. Es aquí, donde la espectrometría de masas desempeña un papel importante, ya que provee información valiosa que facilita la comprensión de este sistema en fase gas; puesto que además de caracterizar y elucidar estructuralmente nuevos compuestos en sus formas iónicas, contribuye al entendimiento de las diferentes formas en que estos se fragmentan, ayudando a esclarecer los mecanismos de fragmentación que experimentan y que tienen lugar en el interior de un espectrómetro de masas. El empleo de esta técnica analítica en conjunto con la química teórica y computacional, arrojan información adicional que esclarece aún más el comportamiento químico en fase gaseosa de los sistemas en cuestión, contribuye a la comprensión de la química de los grupos funcionales involucrados, enriquece el acervo de los mecanismos de fragmentación convencionales, dan información adicional acerca de la velocidad de algunas etapas del mecanismo de fragmentación, ayuda a elucidar la estructura de algunos iones fragmento y en algunos casos permite reproducir de manera teórica una evidencia experimental (el espectro de masas) y finalmente puede orientar en los estudios sobre el comportamiento químico en fase condensada.

De ahí que la presente investigación se haya encaminado hacia el estudio de la formación del ion fragmento $[C_5H_5O]^+$ (m/z 81) presente en los espectros de masas *EI* de tres compuestos sustituidos en la posición 4 con -H, -F y -OCH₃. El principal interés de esta investigación es dilucidar estos mecanismos de fragmentación, considerando la disociación directa y las isomerizaciones previas a la fragmentación. Esto llevó a formular el siguiente objetivo: obtener teóricamente las posibles rutas de fragmentación y el correspondiente esquema cinético que

¹KOUZNETSOV, Antifungal and cytotoxic activities of some N-substituted aniline derivatives bearing a heteraryl fragment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16, p. 794–809.

²KOUZNETSOV, *et.al.* Synthesis of some secondary amine derivatives Bearing a heteroaryl fragment. *Journal of the Chilean Chemical Society* 2004, 49, p. 319.

³SUVIRE, M, *et.al.* Structure activity relationship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 14, p. 1851.

explique las reacciones mediante las cuales el ion molecular de *N*-(2-furilmetil)anilina genera el ion fragmento $[C_5H_5O]^+$ en el espectro de masas EI. Dicho objetivo se extendió para el estudio de 2 sistemas análogos con sustituyentes -F y -OCH₃ con el fin de identificar qué efectos inducen dos sustituyentes diferentes en la posición 4 sobre el mecanismo de fragmentación de la *N*-(2-furilmetil)anilina.

Para ello se calcularon perfiles de energía potencial basados en la teoría de los funcionales de densidad DFT y posteriormente se realizaron cálculos de velocidad usando la teoría de Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus o RRKM. Según los resultados obtenidos m/z 81 se genera por dos vías: disociación directa para generar el catión furfurilo e isomerización exclusiva en la unidad de 2-metilfurano para formar el catión pirilio.

Por otro lado, en la tres moléculas analizadas, para los sustituyentes hidrógeno (-H) y Flúor (-F) existe una preferencia cinética por la formación del ion $[C_5H_5O]^+$, el cual constituye el pico base en el espectro de masas EI a 40 eV; cuando el sustituyente es metoxi (-OCH₃), la formación del ion $[C_5H_5O]^+$ y su ion complementario $[M-C_5H_5O]^+$ tienen probabilidad similar.

El estudio teórico realizado sobre las tres moléculas reveló una relación entre las abundancias relativas en los espectros de masas y los coeficientes globales de disociación para los iones complementarios. Se encontró que los resultados se ajustan en gran medida a un modelo lineal, modelo que permitiría calcular de forma teórica las abundancias relativas en los espectros de masas EI de *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas con otros sustituyentes.

Una publicación internacional en la revista especializada en el área de la fisicoquímica, *The Journal of Physical Chemistry A*, reconocida por Colciencias en la máxima categoría (A1) y adscrita a una de las mejores sociedades científicas del mundo, *American Chemical Society ACS*, es muestra de la importancia y la validez de los métodos utilizados y los resultados obtenidos en el trabajo desarrollado en el laboratorio de química teórica LQT en el programa de jóvenes investigadores Colciencias, del cual, hizo parte este trabajo de grado

OBJETIVOS

Objetivo general

Obtener teóricamente las posibles rutas de fragmentación y el correspondiente esquema cinético que explique las reacciones mediante las cuales el ion molecular de *N*-(2-furilmetil)anilina genera al ion fragmento $[C_5H_5O]^+$ en el espectro de masas EI.

Objetivos específicos

- Obtener, mediante cálculos DFT (teoría de funcionales de densidad), perfiles de energía potencial para algunas reacciones de isomerización y disociación que originen el ion fragmento $[C_5H_5O]^+$ a partir de los iones moleculares de la *N*-(2-furilmetil)anilina en fase gaseosa, y al menos dos de sus análogos 4-sustituidos la *N*-(2-furilmetil)-4-fluoranilina y la *N*-(2-furilmetil)-4-metoxianilina.
- Identificar las reacciones más importantes ocurridas dentro de la cámara de ionización, haciendo uso de cálculos RRKM de coeficientes de velocidad unimolecular.
- Identificar qué efectos inducen dos sustituyentes diferentes en la posición 4 sobre el mecanismo de fragmentación de la *N*-(2-furilmetil)anilina.

1. MARCO REFERENCIAL

1.1. MARCO TEÓRICO

1.1.1. QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL

1.1.1.1. Definición

La química computacional se dedica a solucionar problemas de interés químico con el uso de computadores.⁴ En esta disciplina los principios de la química teórica se incorporan en un software para calcular estructuras y propiedades de moléculas y cuerpos sólidos.⁵ Los resultados teóricos normalmente complementan la información experimental y en algunos casos permiten predecir fenómenos químicos aun no observados. La química computacional es ampliamente utilizada en el cálculo de constantes físicas, en síntesis orgánica en el diseño de nuevos medicamentos y materiales, y para estudiar cinética de reacciones y dinámica molecular con alta resolución temporal, lo cual permite notar la formación y ruptura de enlaces.⁶

1.1.1.2. Teoría de los funcionales de densidad (DFT)

La teoría DFT es una formulación en donde la cantidad central es la densidad electrónica ρ_0 , y no la función de onda. En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn probaron que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular, la función de onda y todas las propiedades electrónicas están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental...

La energía del estado fundamental E_0 está determinada por un *funcional* para la energía que se aplica a $\rho_0(x, y, z)$ y se escribe como $E_0 = E[\rho_0]$, donde los

⁴ SMITH, S. J.; Sutcliffe B. The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. *Reviews in Computational Chemistry*. 1997, 70, p. 271-316.

⁵ VAZQUEZ, N. Algunos Aspectos Básicos de la Química Computacional. Ed primera. UNAM, México, 2006, p. 9-24.

⁶ CERRAGA, S, José. Metodología de la investigación científica y tecnológica. Diaz de Santos Ediciones, Madrid, 2004, p. 286.

corchetes denotan relación funcional⁷. Como la densidad electrónica real no se conoce, la DFT calcula E y otras propiedades moleculares del estado fundamental de manera aproximada, a partir de una densidad electrónica de prueba.

El siguiente problema consiste en que tampoco se conoce como es el funcional que relaciona E_0 y ρ_0 . El procedimiento más común es proponer y evaluar dichos funcionales. Todos los términos, excepto la repulsión núcleo-núcleo, son funcionales de ρ_0 . El funcional de la energía se divide en cuatro contribuciones como se puede ver en la ecuación:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{ne} + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (1)$$

donde $T[\rho]$ es energía cinética, V_{ne} atracción electrones-núcleos, $J[\rho]$ repulsión electrón-electrón y E_{xc} es la energía generada a partir del intercambio-correlación entre los electrones.

Sin embargo, el mayor obstáculo en este método es obtener las fórmulas para los funcionales de intercambio-correlación. Asumiendo que tal funcional puede desarrollarse, el problema es similar al de encontrar la función de onda en los métodos HF. La diferencia entre los métodos DFT consiste en elegir la forma del funcional de energía de intercambio y correlación.⁸

1.1.1.3. Funciones de base

Una función de base es una descripción matemática de los orbitales dentro de un sistema y se usa para llevar a cabo un cálculo teórico. La combinación lineal de una serie de funciones matemáticas que genera un orbital molecular, se conoce como conjunto de bases. Generalmente se emplean dos tipos de funciones de base: funciones de tipo Slater (STO) y funciones de tipo Gaussianas (GTO). Las primeras describen mejor los orbitales que las segundas. Sin embargo, las funciones gaussianas son más utilizadas debido a que son mucho más fáciles de integrar. Además, tienen la propiedad de que el producto de dos de ellas es otra función gaussiana centrada entre las dos anteriores, lo que simplifica en gran medida los cálculos de las integrales electrónicas.

⁷Un *funcional*, se define matemáticamente como una función de una función, de la forma expresada en la ecuación.

$$y = F[f(x)] \quad (2)$$

En esta notación, $f(x)$ se convierte en la entrada del funcional, es decir, una función de una función.

⁸ VÁSQUEZ N. Op. Cit., p. 43.

Si bien los *orbitales atómicos tipo Slater* (STO) describen mejor a los orbitales que las funciones gaussianas (GTO), estas últimas se usan con más frecuencia gracias a ser fácilmente integrables. Las funciones gaussianas presentan una gran ventaja: el producto de dos de ellas es otra función gaussiana centrada entre las dos funciones del producto, hecho que simplifica en gran medida los cálculos de las integrales electrónicas.⁹

Según la complejidad de las funciones de base y su cantidad, se tienen los siguientes tipos:^{10,11}

- *Base mínima*: contiene una única función para cada orbital.¹² Un ejemplo es la base STO-3G, donde una combinación lineal de tres funciones gaussianas primitivas se ajusta a una función tipo Slater.
- *Base de valencia*: la descripción de cada átomo solo tiene en cuenta orbitales de valencia, por ejemplo, para carbono solo se incluyen funciones para los orbitales 2s y 2p.
- *Base extendida*: además de las funciones para todos los orbitales de cada átomo, también se incorporan orbitales no ocupados llamados “orbitales virtuales”. En el caso del carbono, además de los orbitales 1s, 2s y 2p, se incluyen los orbitales virtuales 3s y 3p.
- *Base de valencia desdoblada*: también conocida como *split valence*. Cada orbital atómico de valencia está descrito por dos funciones y cada orbital atómico interno por una única función de base.
- *Bases polarizadas*: añaden orbitales con mayor momento angular que el requerido para cada átomo y confieren mayor flexibilidad a la función de onda. Por lo general se añaden funciones *d* a los elementos del segundo periodo en adelante y una función *p* al hidrógeno.
- *Bases difusas*: son funciones tipo *s* y *p* de mayor tamaño. Agregar estas funciones es apropiado para sistemas como iones, radicales, estados de transición, moléculas en estado excitado o cualquier especie donde electrones y núcleos se encuentren más separados.

⁹ YOUNG, D. COMPUTATIONAL CHEMISTRY. A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. Wiley & Sons, New York, 2001, p. 10, 78-83.

¹⁰ KOCH, W., Holthausen, M. A chemist's guide to density functional theory. Wiley-VCH, Germany, 2000, p. 97-100.

¹¹ CUEVAS, G., CORTÉS, F. *Introducción a la Química Computacional*. Fondo de cultura económica. México, 2003, p. 67-72.

¹² NESBET, R. Variational principles and methods in theoretical physics and chemistry. Ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2003, p. 30-32.

La notación 6-31G, por ejemplo, significa que cada orbital interno está descrito por una contracción de seis primitivas GTO y cada orbital de la capa de valencia está descrito por dos contracciones, una contracción de tres primitivas y otra contracción de una primitiva. Estos conjuntos de base son de uso extendido en moléculas orgánicas. Otros conjuntos de bases de uso frecuente son 3-21G, 6-21G, 6-311G.

La notación de estas bases cambia según se agreguen funciones de los tipos vistos anteriormente. La notación 6-31G(d) significa que un conjunto de primitivas de polarización *d* ha sido agregado a los elementos diferentes del hidrógeno; 6-31G(d,p) indica que además del conjunto *d* también se agregaron primitivas *p* a los átomos de hidrógeno. Como se puede notar, esta convención especifica entre paréntesis las funciones de polarización adicionales. Las funciones polarizadas mejoran la exactitud de las geometrías moleculares y de las frecuencias vibracionales calculadas. De otro lado, las notaciones 6-31+G o 6-31++G indican que se ha adicionado un conjunto de bases difusas a los átomos diferentes de hidrógeno o a todos. De esta forma, 6-31G(3df,3pd) indica que los elementos diferentes de hidrógeno incluyen tres primitivas *d* y una *f* y para hidrógeno se han adicionados tres primitivas *p* y una *d*.

Los conjuntos de bases suelen incorporarse dentro de una notación más general que también da detalles sobre el tipo de cálculo y el modelo químico. La convención para esta notación es la siguiente:

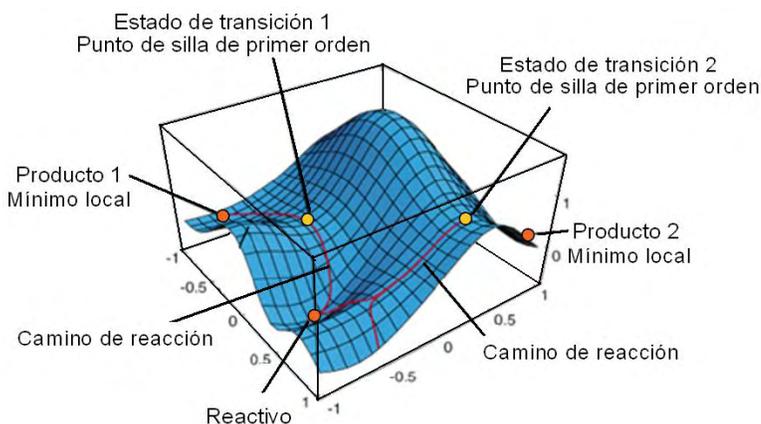
“Método para Single Point/conjunto de bases//método para optimización de la geometría molecular/conjunto de bases”.

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

1.1.1.4. Perfil de energía potencial

Una superficie de energía potencial (PES) es una función matemática que relaciona la estructura molecular y su energía.¹³ Una PES tiene el aspecto que se muestra en la figura 1.

Figura 1. Superficie de energía potencial.



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

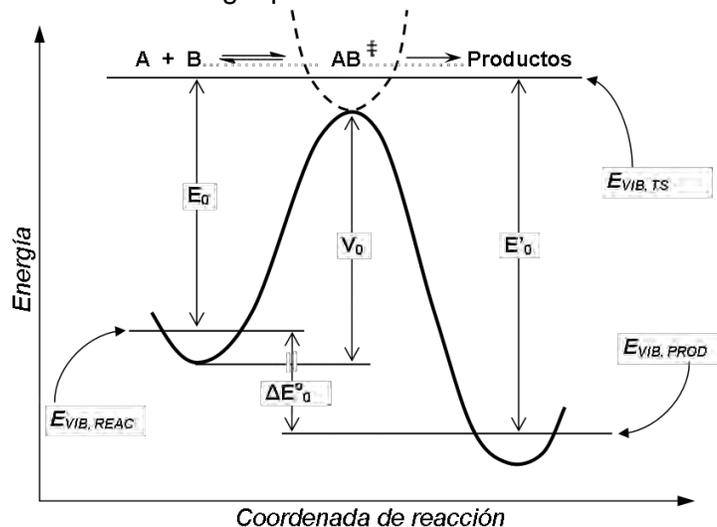
Para sistemas de más de dos átomos, la PES tiene tantas dimensiones como grados de libertad vibracionales tenga la molécula y una dimensión adicional, la energía. La figura 1 es una sobre-simplificación de una PES donde se pueden observar dos “mínimos”, los cuales se definen como las estructuras de menor energía en una región determinada de la PES. El mínimo para el reactivo es, en este caso, un “mínimo local”, puesto que es el punto de menor energía solo en la región que lo circunda. El mínimo para el producto es un “mínimo global”, ya que corresponde a la estructura de menor energía en toda la PES. En la figura 1 también se observa un máximo y dos “puntos de silla de primer orden”. Encontrar puntos sobre la PES para los cuales el gradiente (primera derivada) de la energía es cero, significa encontrar puntos estacionarios, bien sean especies estables (mínimos) o *estados de transición* (puntos de silla de primer orden). Al proceso de búsqueda de estas especies empleando un algoritmo de minimización se le conoce como “optimización de la geometría”. En una optimización se determina la energía de todas las geometrías moleculares evaluadas antes de encontrar un mínimo. A cada uno de estos cálculos de energía se le denomina “*single point*”

¹³Foresman, J.B., FRISCH A. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 1993: 42, p. 62-66, 171.

(SP)” dado que se hace sobre un punto único de la PES. Un cálculo *single point* puede hacerse para una geometría optimizada sobre la PES.^{14, 15, 16}

Debido a que las moléculas pueden contener una gran cantidad de átomos y coordenadas, es difícil calcular por completo una PES. Sin embargo, una PES simplificada en dos dimensiones puede ser vista como un paisaje de colinas con valles que representan los reactivos, intermediarios y productos; mientras los estados de transición corresponden a las montañas que conectan los valles.¹⁵ En una primera aproximación, puede suponerse que las reacciones químicas proceden a lo largo del camino de mínima energía. De acuerdo con la teoría del estado de transición, el punto de silla de primer orden divide a la PES en una región correspondiente a reactivos y otra a productos. A la configuración nuclear del punto de silla se le da el nombre de “estado de transición” o “complejo activado”. Siguiendo el camino de mínima energía, los reactivos pueden transformarse en productos si tienen la energía suficiente para alcanzar el punto de silla, por lo tanto, el estado de transición es una barrera de energía potencial que hay que superar para que la reacción se dé.¹⁷

Figura 2. Perfil de energía potencial en la coordenada de reacción¹⁸



Fuente: Adaptado de CARR, Op. Cit., p. 70.

¹⁴ RAMACHANDRAN, K. I., Deepa, G. and Namboori, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications*. 1st edition, Springer, Coimbatore, 2008, p. 5-7, 243-244.

¹⁵ JAMES, J., Stewart, P., Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *Journal of Computational Chemistry*. 1989, 10, p. 209-220.

¹⁶ FIELD, M. J. *A practical introduction to the simulation of molecular systems*. 1st edition, Cambridge University Press, New York, 2007, p. 123-125.

¹⁷ HENRIKSEN, N. E. and Hansen, F. Y. *Theories of Molecular Reaction Dynamics. The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics*. 1st edition, Oxford University Press, New York, 2008, p. 38.

¹⁸ CARR, R. W. in “Modeling of Chemical Reactions”. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Elsevier, Amsterdam, 2007, 42, p. 70-71.

La figura 2 muestra un perfil de la coordenada de reacción o camino de mínima energía en la PES de una reacción que procede desde los reactivos A y B hacia los productos. En este perfil se observan los mínimos correspondientes a reactivos y productos y la altura de la barrera de energía potencial *exclusivamente* electrónica correspondiente al punto de silla de primer orden, V_0 . También se muestran las energías vibracionales en el estado fundamental de reactivos ($E_{VIB, REAC}$), productos ($E_{VIB, PROD}$) y estado de transición ($E_{VIB, TS}$). La cantidad ΔE^0 es el cambio de energía interna estándar de la reacción a 0 K. E_0 y E'_0 son las *energías críticas* o las alturas de las *barreras cinéticas* (a la temperatura del cero absoluto) para las reacciones directa e inversa respectivamente, y representan el umbral energético por debajo del cual las moléculas reactivas no se convierten en productos (sin considerar el efecto túnel).

Los perfiles de reacción suelen usarse para representar la energética y la cinética de reacciones, aunque en estos casos debe recordarse que la PES tiene más de tres dimensiones y que un perfil de energía potencial simplemente facilita visualizar como procede la reacción.¹⁹

1.1.2. ESPECTROMETRÍA DE MASAS POR IONIZACIÓN ELECTRÓNICA

En espectrometría de masas las moléculas son ionizadas y los iones formados son analizados para obtener información cuantitativa y cualitativa sobre su composición y estructura.

La muestra se introduce en una cámara de ionización que ha sido sometida a vacío (10^{-1} - 10^{-3} Torr). Posteriormente una corriente de electrones incide sobre las moléculas y produciendo iones cargados positivamente. Los iones formados por la remoción de un electrón se denominan iones moleculares. Algunos de estos iones moleculares se fragmentan en iones más pequeños y partículas neutras. En la cámara de ionización se forman cationes y aniones pero, en espectrometría de iones positivos solamente los cationes son analizados. Estos cationes son acelerados por medio de un campo eléctrico hasta que llegan a una cámara de selección que está en condiciones de mayor vacío (10^{-7} - 10^{-8} Torr), en donde son separados con base en su relación masa a carga (m/z) y finalmente pasan a un detector (figura 3). El producto es un *espectro* cuya ordenada corresponde a la intensidad de la corriente producida por cada grupo de iones diferente y cuya abscisa es la relación m/z . Como en la mayoría de casos los iones tienen número de carga +1, la abscisa representa la masa de los iones.^{20,21}

¹⁹ RAMACHANDRAN, Op. Cit., p. 6.

²⁰ ZULUAGA, F. e INSUASTY, B. Análisis orgánico clásico y Espectral. Universidad del Valle. Facultad de ciencias exactas y Naturales, p. 195 – 198.

explicada por la teoría del cuasi-equilibrio o *RRKM* (por sus autores Rice, Ramsperger, Kassel y Marcus), la cual es usada para el cálculo de los coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$. Se trata esencialmente de la formulación microcanónica (para especies de energía constante, en lugar de temperatura constante) de la *teoría del estado de transición para las reacciones unimoleculares*. Muchas de sus ideas están basadas en una versión anterior, conocida como teoría RRK ²⁴, la cual supone que una molécula es un sistema compuesto por un conjunto osciladores en los que la energía interna se redistribuye libremente entre los diferentes modos normales de vibración. Esta suposición permite realizar cálculos estadísticos sobre la distribución de la energía entre los niveles vibracionales. Se dice que una molécula, con un exceso de energía E , se *activa* cuando logra concentrar una cantidad mínima de energía mayor o igual a E_0 (figura 4) en un modo vibracional *crítico* (el correspondiente a la coordenada de reacción). Del conjunto de moléculas que alcanzan estos estados, algunas pueden convertirse en estados de transición y avanzar en el camino de la reacción hacia productos.

La expresión para $k(E)$ obtenida a partir de la teoría RRKM (sin incluir rotaciones ni efecto túnel ²⁵) está formulada en la ecuación (3) donde $N^\ddagger(E - E_0)$ es la suma de los estados vibracionales desde $E = 0$ hasta $E - E_0$ en el estado de transición, en otras palabras, es la suma de todas las formas posibles de distribución de la energía $E - E_0$ (figura 3) entre los modos vibracionales en el estado de transición. Por su parte, $(E - E_0)$ es la energía en exceso en el estado de transición, $\rho(E)$ es la densidad de los estados vibracionales del reactivo con energía E , es decir, representa el número de configuraciones vibracionales a una energía E (figura 4), h es la constante de Planck y σ es la degeneración de la reacción.

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

La teoría RRKM es ampliamente aplicada en reacciones unimoleculares para el cálculo de coeficiente de velocidad; tal es el caso de reacciones de isomerización y disociación de complejos ²⁶ y separación de secuencias de aminoácidos²⁷, entre otras aplicaciones.

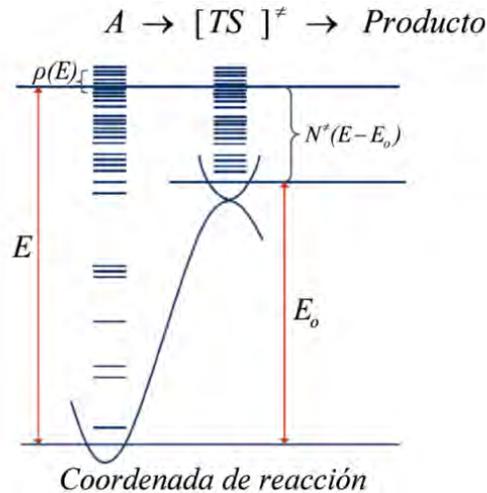
²⁴ GREEN, N. Unimolecular Kinetics: The reaction step. Volumen 39 de Comprehensive chemical kinetics Parte 1 de Unimolecular Kinetics, Green., N. Ed.; Elsevier. Strand, London, 2003, p.14-19.

²⁵ El efecto túnel es un fenómeno propio de la mecánica cuántica, el cual manifiesta que una partícula puede atravesar una barrera o pared (potencial), sin tener energía suficiente para pasar por encima (en el sentido clásico), debido a que la probabilidad de que la partícula se encuentre al otro lado de la barrera es no nula.

²⁶ KHUNDKAR, L., Marcus, R., Zewall, A. Unimolecular Reactions at Low Energies and RRKM Behavior: Isomerization and Dissociation. Journal of Physical Chemistry. 1983, 87, p.2473-2476.

²⁷ JEONGHEE Moon, JooYeon Oh* and MyungSooKim. A Systematic and Efficient Method to Estimate the Vibrational Frequencies of Linear Peptide and Protein Ions with Any Amino Acid Sequence for the Calculation of Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus Rate Constant. American Society for Mass Spectrometry. 2006, 17, p. 1749-1757.

Figura 4. Representación esquemática de los parámetros más relevantes de la teoría RRKM.²⁸

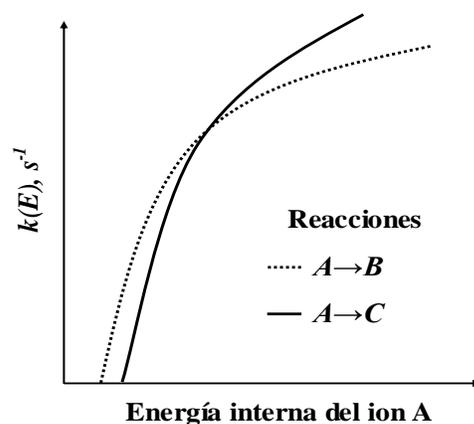


Fuente: Adaptado de FUENO, T. The transition state a theoretical approach. Ed., CRC Press, Japan, 1999, p. 91-92.

Un gráfico de los coeficientes RRKM, $k(E)$, para las reacciones unimoleculares $A \rightarrow B$ y $A \rightarrow C$ se ilustra en la figura 5. Como se puede observar, el coeficiente de velocidad $k(E)$ está graficado en función de la energía interna de la especie reactante, dando como resultado una curva de $k(E)$ que crece con la energía interna del reactante. En cuanto a los procesos $A \rightarrow B$ y $A \rightarrow C$, estos poseen curvas diferentes debido a factores como: la estructura de los reactivos, la altura de las barreras cinéticas y la estructura de los estados de transición implicados. El proceso $A \rightarrow B$ es más rápido hasta cierto valor de energía interna (antes de que las curvas se crucen). Al aumentar la energía interna, el proceso $A \rightarrow C$ es cinéticamente más importante. Por esto, dependiendo del intervalo de energía, se puede identificar el o los procesos cinéticamente más favorables de todos los que se estén analizando.

²⁸ JAMES. J., Stewart, P., Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. Journal of Computational Chemistry. 1989, 10, p. 209-220.

Figura 5. Coeficientes microcanónicos de velocidad, $k(E)$, para dos procesos de reacciones unimoleculares vs la energía interna de la especie reactante.



Fuente: Adaptado de FUENO, Op. Cit., p. 92.

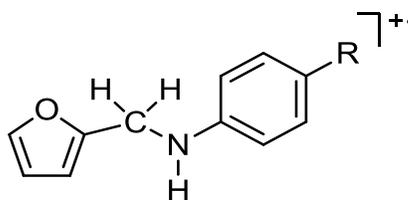
1.2. ESTADO DEL ARTE

1.2.1. COMPUESTOS OBJETO DE INVESTIGACIÓN

1.2.1.1. *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas

Los tres compuestos objeto de estudio ($R = -H, -F$ y $-OCH_3$), hacen parte de una serie de seis *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas, cuya estructura general se muestra en la figura 6.

Figura 6. *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas²⁹



$R: -H, -F, -Cl, -Br, -CH_3$ y $-OCH_3$,

Fuente: Adaptado de KOUZNETSOV, Op. Cit., p. 794.

²⁹ KOUZNETSOV, Op. Cit., p. 794.

Las *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas son potenciales agentes antifúngicos y precursores en la síntesis de moléculas bioactivas más complejas.³⁰ Dichas moléculas presentan actividad antifúngica bastante efectiva contra dermatofitos, sobre todo frente a *Trichophyton rubrum*, que es el hongo responsable de aproximadamente el 80-93% de los dermatofitos que causan infecciones crónicas y recurrentes en los seres humanos y que son con frecuencia muy difíciles de erradicar. Cuando el grupo R es cloro o bromo, estos compuestos presentan actividad citotóxica contra cáncer de mama, de pulmón y del sistema nervioso central. La relación entre la acción antifúngica y la baja toxicidad de estos compuestos resulta promisorio para el futuro desarrollo de nuevos agentes antimicóticos.³¹

1.2.1.2. Espectrometría de masas y química computacional de la *N*-(2-furilmetil)anilina y sus análogos 4-sustituidos

Los espectros de masas EI de la *N*-(2-furilmetil)anilina y de los cinco análogos 4-sustituidas se registraron a cinco energías diferentes de los electrones ionizantes (70, 40, 15, 10 y 8 eV). En la tabla 1 se presentan las abundancias relativas de los iones moleculares y del pico m/z 81 obtenidas a partir de los espectros EI de seis análogos. En el caso de la *N*-(2-furilmetil)anilina no sustituida, a 40 y 70 eV, la señal m/z 81 corresponde al pico base. Mientras que a 8, 10 y 15 eV, dicha señal presenta una abundancia relativa menor a la del ion molecular, sin embargo, sigue siendo una fragmentación característica tal como se observa en la tabla 1.

En los espectros de masas de los cinco análogos sustituidos se observa que para los sustituyentes -F, -Cl, -Br y -CH₃, a 70 eV, el pico base es m/z 81. A 40 eV, para la serie de seis *N*-(2-furilmetil)anilinas, m/z 81 constituye el pico base. A 15 eV, para los iones halogenados m/z 81 sigue siendo el pico base y en el caso del sustituyente metilo constituye la fragmentación más importante. En el caso de los halógenos A 10 eV, para cloro y bromo (-Cl y -Br) m/z 81 es el pico base y para flúor es la fragmentación más importante. Mientras que a 8 eV, el pico base es el ion molecular para todos los sustituyentes y m/z 81 es la fragmentación más importante para los halógenos.

Además, en la tabla 1 se puede observar que para el sustituyente metoxi el comportamiento es diferente. La señal m/z 81 solo es el pico base a 40 eV y a las demás energías esta relación m/z 81 no corresponde a la fragmentación más importante. Esto se debe principalmente al efecto del sustituyente. -CH₃ y -OCH₃

³⁰ KOUZNETSOV, Op. Cit., p. 319.

³¹ KOUZNETSOV, Op. Cit., p. 794.

son donores de electrones, especialmente $-\text{OCH}_3$; mientras que $-\text{F}$, $-\text{Cl}$ y $-\text{Br}$ son aceptores.³²

Tabla 1. Porcentaje de abundancia relativa del ion molecular y del ion fragmento m/z 81 en los espectros de masas EI a diferente energía de los electrones ionizantes de la *N*-(2-furilmetil)-anilina-4-sustituidas.²³

Energía de electrones ionizantes		70 eV		40 eV		15 eV		10 eV		8 eV	
Grupo	M ⁺	%RA M ⁺	%RA m/z 81	%RA M ⁺	%RA m/z 81						
Br	251–253 ^l	37-36 ^l	100	28-26 ^l	100	32-31 ^l	100	55-55 ^l	100	100-96 ^l	95*
Cl	207-209 ^l	47-16 ^l	100	40-13 ^l	100	52-17 ^l	100	90-30 ^l	100	100-32 ^l	54*
F	191	65	100	57	100	74	100	100	72*	100	40*
H	173	81	100	71	100	100	83*	100	44*	100	22
CH ₃	187	88	100	95	100	100	66*	100	30	100	14
OCH ₃	203	100	69	96	100	100	42	100	17	100	8

%RA M⁺: Porcentaje de abundancia relativa del ion molecular.

%RA de m/z 81: Porcentaje de abundancia relativa del ion masa carga (m/z 81).

* Fragmentación más importante.

^l Masa y abundancia relativa del isotopo de Cl y Br.

Con base en estos resultados experimentales, en el 2007 Solano y colaboradores³³ estudiaron los efectos del sustituyente para proporcionar respuestas sobre la reactividad y encontrar rutas de descomposición para la formación de algunos iones importantes en los espectros de masas. En este estudio también se buscaba establecer relaciones entre las intensidades de los productos de fragmentación en los espectros de masas de las *N*-(2-furilmetil)anilinas y cantidades termoquímicas obtenidas a partir de la química computacional.

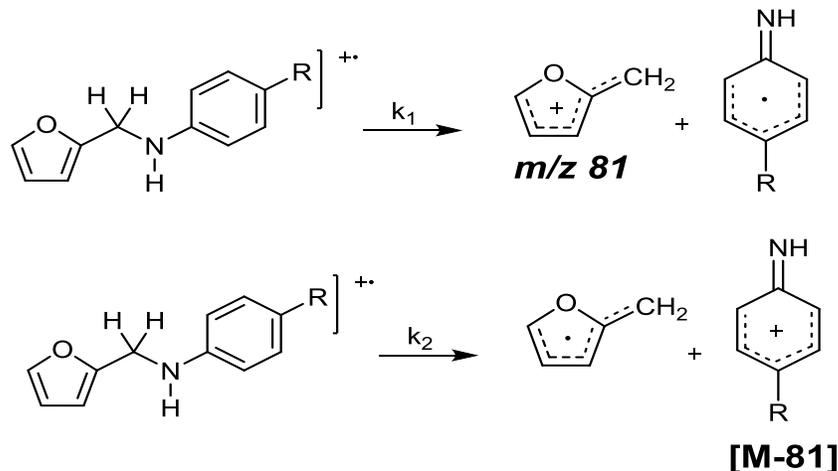
Dados los dos posibles caminos de reacción del esquema 1, Solano y colaboradores formularon ciertas relaciones entre las velocidades relativas de formación de los iones fragmento $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ y $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ (obtenidas a partir de los espectros de masas usando las mismas suposiciones de Bursey y McLafferty³⁴ y las energías de reacción (diferencia de energía entre las especies disociadas y el ion molecular) ΔE_0 , calculadas usando un método *ab initio* y uno DFT.

³² SOLANO, E.A. Efectos de sustituyente sobre la formación de iones característicos en los espectros de masas de derivados de la *N*-(2-furilmetil)anilina. Tesis de grado (Maestría en Química). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 2005.

³³ Solano, E.A. et, al. Linear free energy relationships in C–N bond dissociations in molecular ions of 4 *n* substituted *N*-(2furylmethyl)anilines in the gas phase. *Journal of Mass Spectrometry* 2007, 42, p. 1496–1503.

³⁴ BURSEY MM, MCLAFFERTY F.W. Substituent effects in unimolecular ion decompositions. II. A linear free energy relationship between acyl ion intensities in the mass spectra of substituted acylbenzenes. *Journal of the American Chemical Society* 1966, 88, p. 529.

Esquema 1. Fragmentaciones propuestas para la formación de los iones complementarios $[C_5H_5O]^+$ (a) y $[M-C_5H_5O]^+$ (b) en los espectros de masas de la *N*-(2-furilmetil)anilinas 4-sustituidas.³⁵



Fuente: Adaptado de SOLANO, Op. Cit., p. 1498.

Solano y colaboradores calcularon algunas cantidades termoquímicas molares de reacción como el calor de formación estándar del ión molecular, la afinidad electrónica de $[M-C_5H_5O]^+$ y la energía de disociación homolítica del enlace C-N en el nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d,p); cantidades que están asociadas con los procesos de disociación. Con dichas cantidades y la intensidad de los picos en el espectro de masas se encontraron algunas relaciones entre las abundancias de los iones fragmento denominadas Z/Z_0 en las ecuaciones 4 y 5.

$$\frac{Z}{Z_0}(C_5H_5O^+) = \frac{[C_5H_5O]^+/[M]^+}{[C_5H_5O]_0^+/[M_0]^+} = \frac{k_1}{k_1^0} \quad (4)$$

$$\frac{Z}{Z_0}(M - C_5H_5O^+) = \frac{[M-C_5H_5O]^+/[M]^+}{[M-C_5H_5O]_0^+/[M_0]^+} = \frac{k_2}{k_2^0} \quad (5)$$

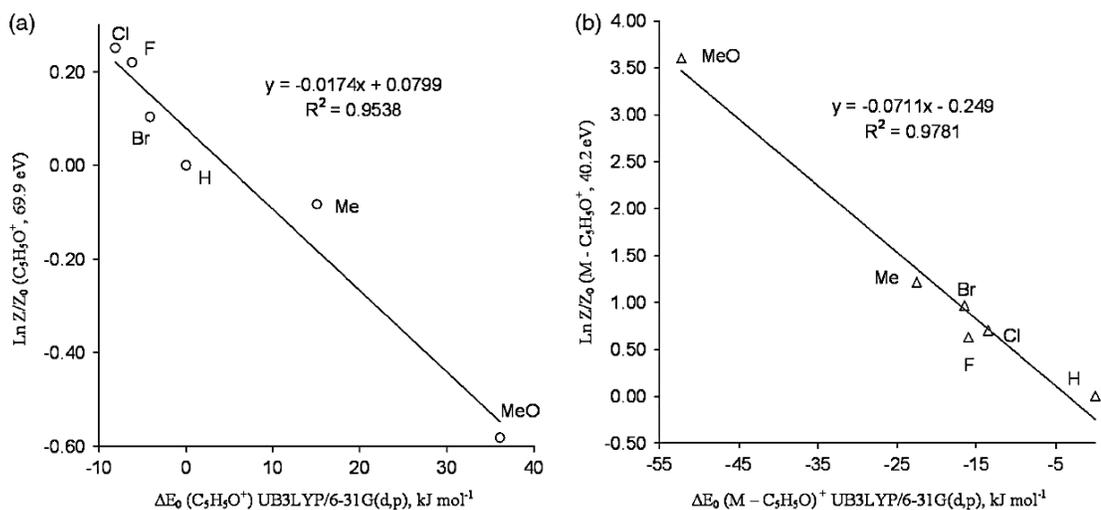
En la ecuación (4), $[C_5H_5O]^+$ y $[M]^+$ son las intensidades del ión m/z 81 y la del ion molecular respectivamente, las cuales se obtienen de cada uno de los espectros de masas de los compuestos sustituidos. Las intensidades del compuesto no sustituido (4, R = H) fueron nombradas como $[C_5H_5O]_0^+$ y $[M_0]^+$. Si los fragmentos y el ion molecular no se isomerizan, la relación de intensidad Z/Z_0 podría ser equiparada por la relación k_1/k_1^0 en la ecuación (4), donde k_1 y k_1^0 representan los coeficientes de velocidad de disociación del ion molecular sustituido y no sustituido respectivamente. De la misma manera se procedió para $[M-C_5H_5O]^+$ de modo que $Z/Z_0([M-C_5H_5O]^+) = k_2/k_2^0$ en la ecuación (5).

³⁵ SOLANO, Op. Cit., p. 1498.

Para $[C_5H_5O]^+$, Z resultó ser fuertemente dependiente de los efectos electrónicos del sustituyente. Así, los valores más altos de Z aparecen hacia los halógenos y son más grandes que Z_0 mientras que los sustituyentes metil y metoxi inducen una disminución del mismo parámetro. En contraste, para los iones $[M-C_5H_5O]^+$ se observó que, ya sea un sustituyente donador o aceptor de electrones (especialmente los grupos metoxi), aumentó Z en relación a Z_0 .

La figura 7 muestra gráficos de $\ln Z/Z_0$ frente a la diferencia de energía crítica, $\Delta E_0 = E_0 - E_0^0$, para ambos canales de disociación. E_0^0 corresponde al sistema de referencia ($R = H$). Los mejores ajustes encontrados al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d,p) fueron los valores de energía representados en la figura 7. En general, se encontró que $\ln Z/Z_0$ es directamente proporcional a ΔE_0 ($\ln Z/Z_0 \propto \Delta E_0$).

Figura 7. $\ln Z/Z_0$ frente $\Delta E_0 = E_0 - E_0^0$ llevados a cabo a nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d,p) (a) ion $[C_5H_5O]^+$ (b) ion $[M-C_5H_5O]^+$.³⁶



Fuente: Adaptado de SOLANO, Op. Cit., p. 1499.

A partir de estas relaciones fue posible hacer algunas precisiones sobre los mecanismos: (i) en la disociación heterolítica de los iones moleculares de las *N*-(2-furilmetilanilinas)-4-sustituidas la reactividad del enlace C–N aumenta si el carácter electroatrayente del sustituyente es muy alto, dado que esto disminuye la densidad electrónica sobre el átomo de nitrógeno a través del anillo bencénico; dicha disociación genera m/z 81 por pérdida de radical anilinio (92 uma). (ii) el sustituyente metoxi incrementa la reactividad del enlace C–N en la disociación homolítica, generando el ion fragmento m/z 92 por pérdida del radical furfurilo (81 uma). Este proceso no parece depender de los efectos electrónicos polares, pero

³⁶ SOLANO, Op. Cit., p. 1499.

es posible que la presencia de orbitales p incremente la reactividad a través de éste último canal.

Sobre los métodos utilizados se puede afirmar que los resultados obtenidos mediante ambos niveles de teoría, UHF/6-31G(d,p) y UB3LYP/6-31G(d,p), solo convergen para la ruptura heterolítica. Sin embargo, la descripción teórica de la disociación homolítica difiere para ambos niveles de teoría.^[32]

Sin embargo en este trabajo falta más profundidad, ya que no contempla las isomerizaciones en las dos unidades que conforman la *N*-2-furilmetilanilina y simplemente se refiere a la disociación directa del enlace C-N. Por otro lado el método de cálculo *ab-initio* es muy pobre en comparación con el método DFT, ya que la ventaja de los métodos DFT es que si el funcional Exc[p] (intercambio-correlación entre los electrones.) se comporta bien, entonces son métodos eficientes y fiables, mucho más rápidos que los métodos *ab-initio* y más apropiados para estudiar sistemas más grandes a un costo computacional menor obteniendo excelentes resultados. Además no realiza un tratamiento cinético completo y más detallado.

1.2.2. Iones moleculares de 2-metilfurano y de anilina

Las fragmentaciones de la *N*-(2-furilmetil)anilina en fase gaseosa podrían tratarse teniendo como referencia los procesos de descomposición de sus grupos constituyentes: el 2-metilfurano y la anilina.

En el caso de la anilina, Choe y colaboradores³⁷ exploraron la superficie de energía potencial para la disociación del ion molecular de la anilina mediante cálculos DFT empleando un nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d).³⁸ Para modelar estas reacciones se tuvo en cuenta que el ion producto principal es el ciclopentadieno $C_5H_6^{+•}$ (CP⁺), pero que la pérdida de H• podría contribuir a su formación. Choe obtuvo varias rutas para la formación de CP⁺ y para la pérdida de H• las cuales se muestran en el esquema 2.

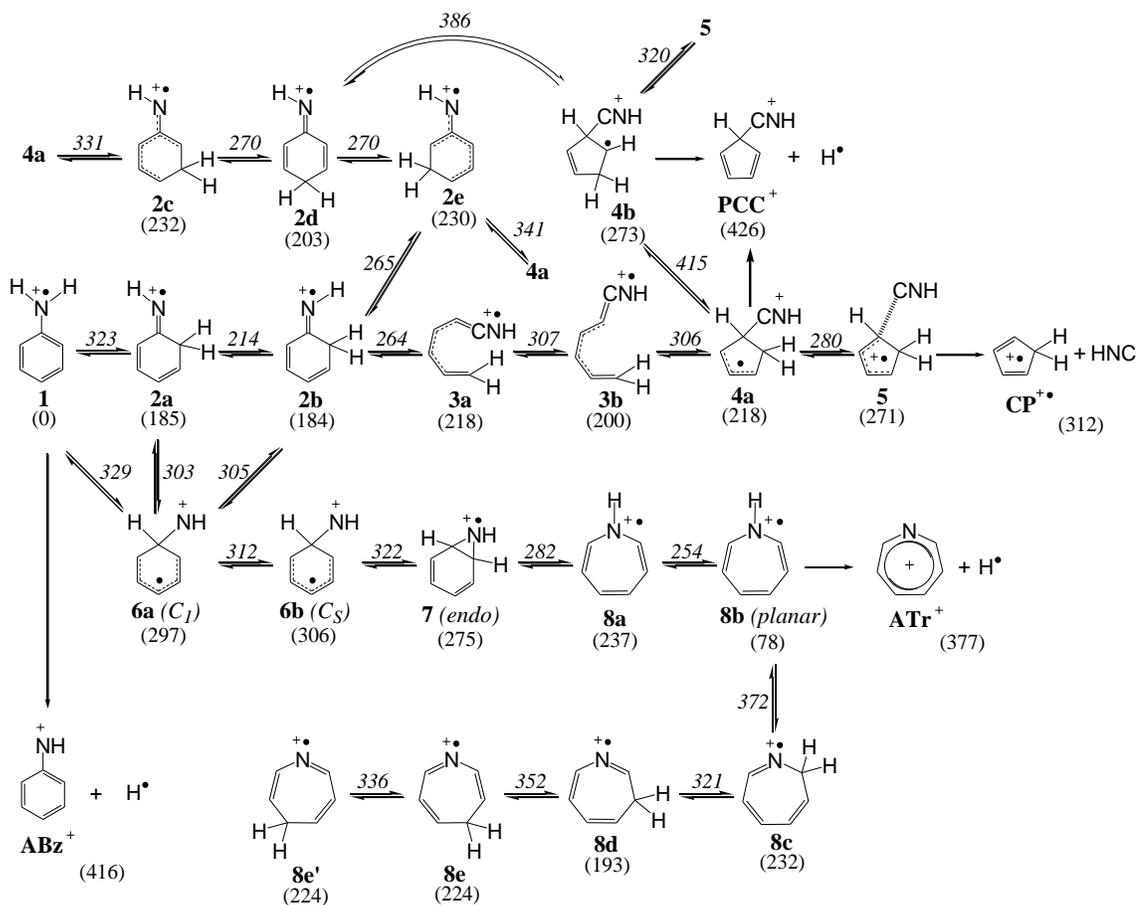
Choe encontró que la contracción del anillo que ocurre a través de isómeros de cadena abierta (**3a** y **3b**) es un proceso que está favorecido energéticamente frente a la contracción que ocurre de manera concertada a través de especies cíclicas (**2e**, **2d** y **2c**). Lo anterior significa que la formación del ión CP⁺ a través de las especies de cadena abierta **3a** y **3b** es el camino de reacción de menor

³⁷ CHOE, J. C., Cheong, N. R. and Park, S. M. "Unimolecular dissociation of aniline molecular ion: A theoretical study". *International Journal of Mass Spectrometry*, 2009, 279, p. 25.

³⁸ Thomas, H. Fermie, E., On the Thomas-fermi Equation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1969, 62, 1, p. 7-10.

energía en la disociación del ion molecular de la anilina. Además, se encontraron tres rutas para la pérdida de H• que conducen a isómeros cíclicos de cinco, seis y siete miembros. La energética de las reacciones y el análisis cinético realizado mediante cálculos RRKM indicó que el principal canal de reacción es la formación del ión CP^{•+} y que la formación de los iones azobencilio (ABz⁺) y azotropilio (ATr⁺) podría contribuir con la disociación a altas energías.

Esquema 2. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de anilina calculadas con un nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d). Las energías relativas mostradas entre paréntesis y los valores sobre las flechas están en kJ/mol.³⁹



Fuente: Adaptado de CHOE, Op. Cit., p. 26.

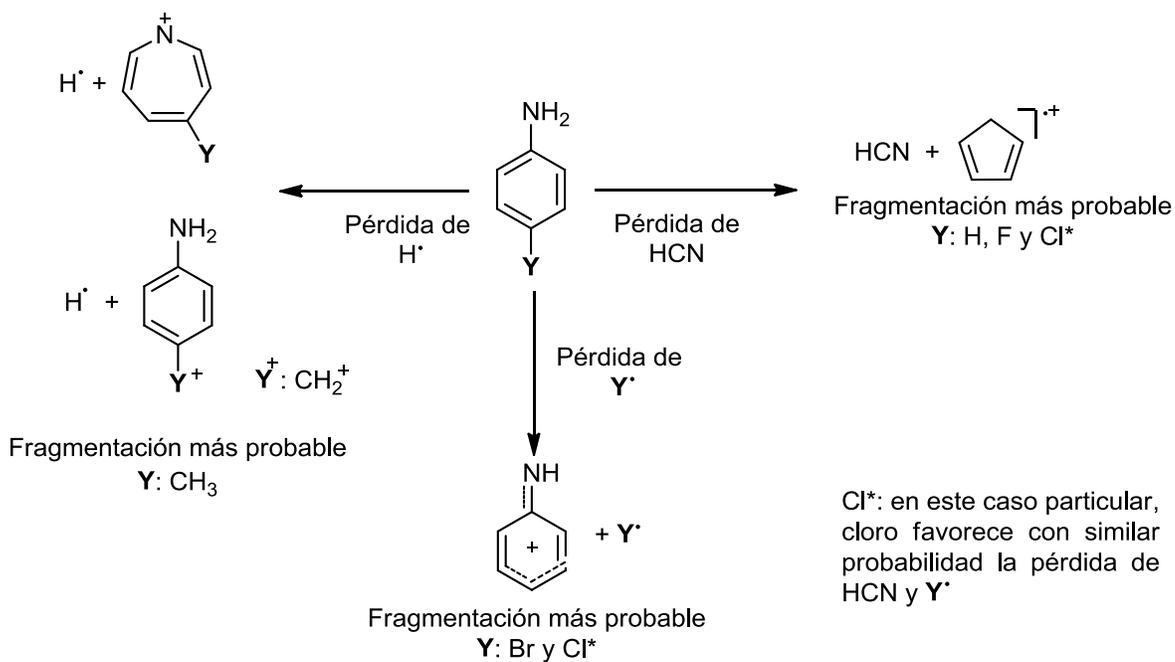
Con base en lo anterior, en el año 2010 se realizó una tesis de grado en el Laboratorio de Química Teórica de la Universidad de Nariño sobre anilinas 4-

³⁹ CHOE, J. C, Op. Cit., p. 26.

sustituidas⁴⁰ con sustituyentes tales como -H, -F, -Cl, -Br y -CH₃, donde se construyeron perfiles de energía mediante cálculos DFT al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//B3LYP/6-31G(d) y que permitieron explicar tres fragmentaciones características que son: pérdida de HNC, pérdida de hidrógeno y pérdida del sustituyente.

De los resultados obtenidos se pudo inferir que la pérdida de HNC se ve favorecida con los sustituyentes -H y -F. La pérdida de hidrógeno se ve favorecida cuando el sustituyente es -CH₃ y se puede dar por dos caminos alternativos de similar energía. La pérdida del sustituyente es relevante para los sustituyentes -Br y -Cl tal como se muestra en el esquema 3.

Esquema 3. Esquema simplificado de las fragmentaciones más favorecidas según el sustituyentes de la anilina-4-sustituida basados en cálculos DFT.



Fuente: esta investigación

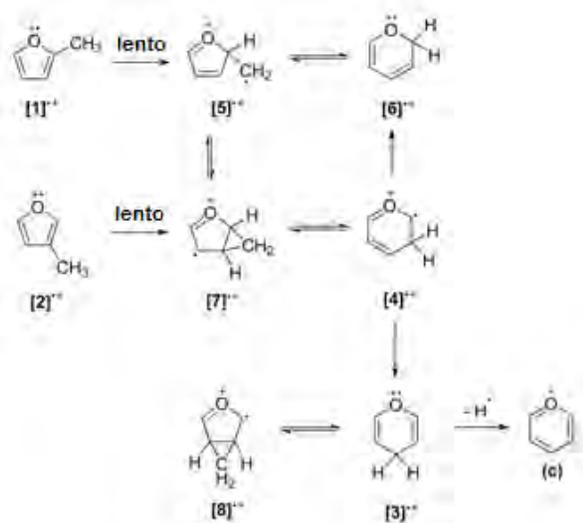
Por otro lado, con respecto a la unidad de 2-metilfurano, en 2009, Solano y Vallejo⁴¹ exploraron la superficie de energía potencial para la disociación del ion molecular de 2-metilfurano mediante cálculos DFT empleando un nivel de teoría

⁴⁰ URBANO, A.M. Espectrometría de masas de anilinas -4-sustituidas: influencia del sustituyente y de la energía suministrada durante la ionización sobre las reacciones de fragmentación. Tesis de grado (Pregrado en Química). Universidad de Nariño, San Juan de Pasto, 2010.

⁴¹ SOLANO, E.A W. E. VALLEJO NARVÁEZ. Density functional theory and RRKM calculations of the gas phase unimolecular rearrangements of methylfuran and pyran ions before fragmentations. *Journal of Mass Spectrometry* 2009, 44, 1452–1458.

B3LYP/6-311G++(3df,3pd)//B3LYP/6-31G(d,p) y cálculos RRKM. Los iones moleculares de metilfuranos pueden generar el ion fragmento m/z 81 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$) que es la fragmentación metaestable principal. En este trabajo se encontró que pueden haber dos estructuras que corresponden al ion fragmento m/z 81, pirilio y furfurilo, generadas por la pérdida de hidrógeno atómico. El ion pirilio es la estructura que se forma con más velocidad por la vía de especies cíclicas tipo pirano (4 y 6 en el esquema 4) y cuya primera etapa es la transposición 1,2 de hidrógeno.⁴²

Esquema 4. Mecanismo de reacción para las isomerizaciones unimoleculares en fase gaseosa de los iones moleculares de metilfuranos basados en cálculos DFT/RRKM.^[43]



Fuente: Adaptado de SPILKER, H. F. GRÜTZMACHER. Op. Cit., p. 460.

Más tarde, en el año 2010, Solano y Vallejo⁴⁴ reportaron la formación de m/z 81 en las descomposiciones metaestables del ion molecular de *E*-2,4-pentadienal. En este trabajo se contemplaron las especies cíclicas de 5 y 6 miembros que se muestran en el esquema 5, pero además especies de cadena abierta derivadas de las conformaciones de *E*-2,4-pentadienal que intervienen en la formación del ion fragmento m/z 81 ([a] esquema 5). También se estudió la pérdida de monóxido de carbono a partir de este mismo ion molecular. En este estudio se realizaron

⁴²SPILKER, H. F. GRÜTZMACHER. Isomerization and fragmentation of methylfuran ions and pyran ions in the gas phase. *OrganicMassSpectrometry*1986, 21, p. 459-466.

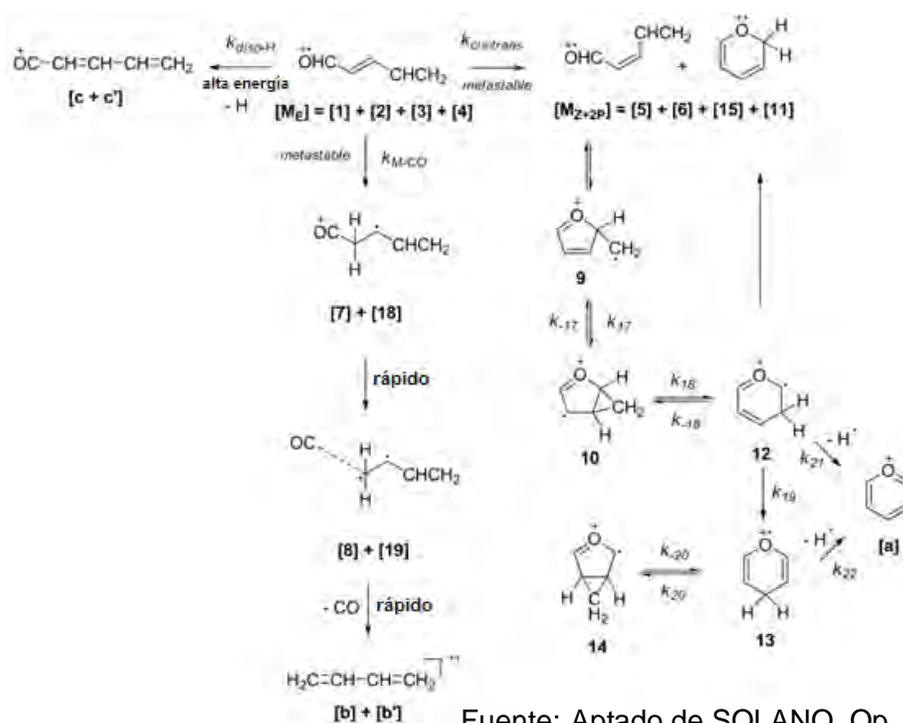
⁴³ SPILKER, H. F. GRÜTZMACHER. Op. Cit., p. 460.

⁴⁴SOLANO ESPINOZA, W. E. VALLEJO NARVÁEZ. Density functional theory and RRKM calculations of decompositions of the metastable *E*-2,4-pentadienalmolecular ions. *Journal of MassSpectrometry*2010, 45, p. 722–733.

cálculos de coeficientes de velocidad RRKM y se aplicó un tratamiento cinético adecuado a la compleja superficie de energía potencial obtenida.

Como se observa en el esquema 5, antes de que cualquier proceso de descomposición ocurra, el ion molecular de *E*-2,4-pentadienal puede coexistir como una mezcla en equilibrio de cuatro conformaciones. A partir de esta mezcla se identificaron tres canales de descomposición que son: pérdida directa de hidrógeno, migración 1,2 de hidrógeno que conlleva a la pérdida de monóxido de carbono y, finalmente, la isomerización *cis-trans* que es la primera etapa en el mecanismo de formación del ion pirilio (*m/z* 81), siendo este el camino más rápido y por lo tanto el más probable. En este último mecanismo intervienen especies de cadena abierta, especies cíclicas de cinco miembros y especies del tipo *H*-pirano a partir de las cuales se facilita la pérdida de hidrógeno. La cinética de todos estos procesos se analizó en el intervalo de descomposición metaestable y los resultados concuerdan con la información experimental disponible.^{39,40}

Esquema 5. Reacción general para la descomposición total del ion molecular de *E*-2,4-pentadienal en la ventana de descomposición metaestable basado en cálculos DFT/RRKM.⁴⁵



⁴⁵ SOLANO, Op. Cit., p 732.

2. METODOLOGÍA

2.1. SOFTWARE Y ESTACIÓN DE TRABAJO.

Entre los programas empleados en el desarrollo del presente trabajo están: GAUSSIAN 09⁴⁶, el software principal, el cual se compone de un conjunto de programas interconectados entre sí, que permiten realizar una amplia variedad de cálculos basados en la física clásica, la química cuántica y la termodinámica estadística. Incluye los métodos *ab initio* más comunes, además de una amplia gama de métodos semiempíricos y DFT entre otros. Gaussian 09, a partir del modelado de las estructuras moleculares, está capacitado para predecir un gran número de propiedades de sistemas moleculares y reacciones en fase gaseosa o en fases condensadas. Con el adecuado conocimiento se pueden calcular propiedades físicas tales como energías, geometrías de equilibrio, frecuencias de vibración, espectros IR, Raman y funciones termodinámicas de moléculas estables y de estados de transición. También se pueden obtener cantidades molares de reacción tales como energías de reacción y de enlace, afinidades electrónicas, potenciales de ionización, constantes de equilibrio, energías críticas, entre otras. Dependiendo del método, los cálculos pueden realizarse sobre sistemas en su estado fundamental o en cualquier estado excitado. Se trata de una herramienta eficiente y adecuada para obtener y explorar superficies de energía potencial y mecanismos de reacción.

GaussView 5.0.8. es la interfaz gráfica de Gaussian 09. A través de este programa se pueden construir los archivos de entrada del Gaussian 09. Cuando un cálculo se ha completado en Gaussian 09, GaussView 5.0.8 permite examinar ciertos resultados gráficamente a través de su visualización avanzada.

Por su parte, los cálculos de coeficientes de velocidad RRKM se realizaron mediante el programa MassKinetics⁴⁷ en su versión 1.9.3.473 Beta. Este

⁴⁶ 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, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

⁴⁷ DRAHOS L, Vékey K. Mass Kinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *Journal of Mass Spectrometry*, 2001, 36, p. 237-263.

programa se especializa en la simulación de experimentos en espectrometría de masas y permite, entre otras aplicaciones, calcular los coeficientes de velocidad de reacciones unimoleculares a partir de la teoría RRKM.

Los software anteriormente mencionados se instalaron y ejecutaron en un computador con las siguientes especificaciones: Procesador *Intel(R) Core Quart (TM) i7* de 2.67GHz, memoria RAM de 4GB, disco duro de 500GB y tarjeta gráfica ATI de 500MB.

2.2. DETALLES DE LOS CÁLCULOS DE QUÍMICA COMPUTACIONAL

Los parámetros geométricos para todos los iones moleculares, iones isómeros, productos de fragmentación y estados de transición se optimizaron completamente con un método DFT UB3LYP/6-31G(d). Cada estructura estacionaria se caracterizó como un mínimo o un punto de silla de primer orden mediante cálculos de frecuencias armónicas. Estas frecuencias también se utilizaron para obtener la energía vibracional en el punto cero (ZPVE: zero-point vibrational energy) y para el cálculo de los coeficientes microcanónicos de velocidad RRKM. En todos los casos se llevaron a cabo cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC)⁴⁸ con el fin de verificar que cada estado de transición hallado conectara los mínimos asociados con reactivos, intermediarios y/o productos requeridos. Para obtener resultados más confiables de energía se llevaron a cabo cálculos de single-point en el nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p), haciendo uso de las geometrías de equilibrio optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G (d).

2.3. CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE ENERGÍA

Se calcularon los valores de energía de los estados fundamentales de iones moleculares, intermediarios de reacción, productos de fragmentación y estados de transición como la suma de las energías electrónica y vibracional ZPVE. Cabe resaltar que los resultados de Gaussian 09 son dados en hartree/partícula, por lo que fue necesario hacer las respectivas conversiones a $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, eV (Electronvoltio) o a las unidades que se requieran.⁴⁹

⁴⁸ FUKUY K.A formulation of the reaction coordinate. The Journal of Physical Chemistry, 1970, 74, p. 4161-4163.

⁴⁹En el caso específico de eV, esta se constituye como una unidad de energía equivalente a la energía cinética que adquiere un electrón al ser acelerado por una diferencia de potencial de 1 voltio en el vacío. A pesar de ser una de las unidades aceptadas para su uso en el **SI** (Sistema Internacional de unidades), no pertenecen estrictamente a él. Sin embargo, el electronvoltio es aceptado en lo que tiene que ver con energías de ionización y excitación de átomos, campos de interés en la espectrometría de masas.

Para construir los perfiles de energía potencial fue necesario transformar los valores de energía en *energías relativas* con respecto a la especie más estable. Primero se identificó el ion con menor energía y se le asignó arbitrariamente el valor de cero, luego se contaron todos los demás valores a partir del cero de energía correspondiente, es decir, se restó la energía de la especie más estable a la energía de todas las especies. Finalmente se representaron los valores de energía relativa de todas las especies, mínimos y estados de transición, en un gráfico bidimensional. En este gráfico, el valor de energía relativa (kJ mol^{-1}) se ubicó en el eje vertical y las coordenadas de reacción en el eje horizontal de manera que cada una de las especies relacionadas en una reacción elemental (reactivo – estado de transición – producto) se encuentren de forma consecutiva y unidas mediante líneas.

2.4. CÁLCULOS DE COEFICIENTES DE VELOCIDAD Y TRATAMIENTOS CINÉTICOS

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 UB3LYP/6-31G(d) y las energías críticas (altura de la barrera) obtenidas de los cálculos UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), como datos de entrada. Todos los cálculos RRKM se realizaron mediante el programa MassKinetics^[50], versión 1.9.3.473 Beta.

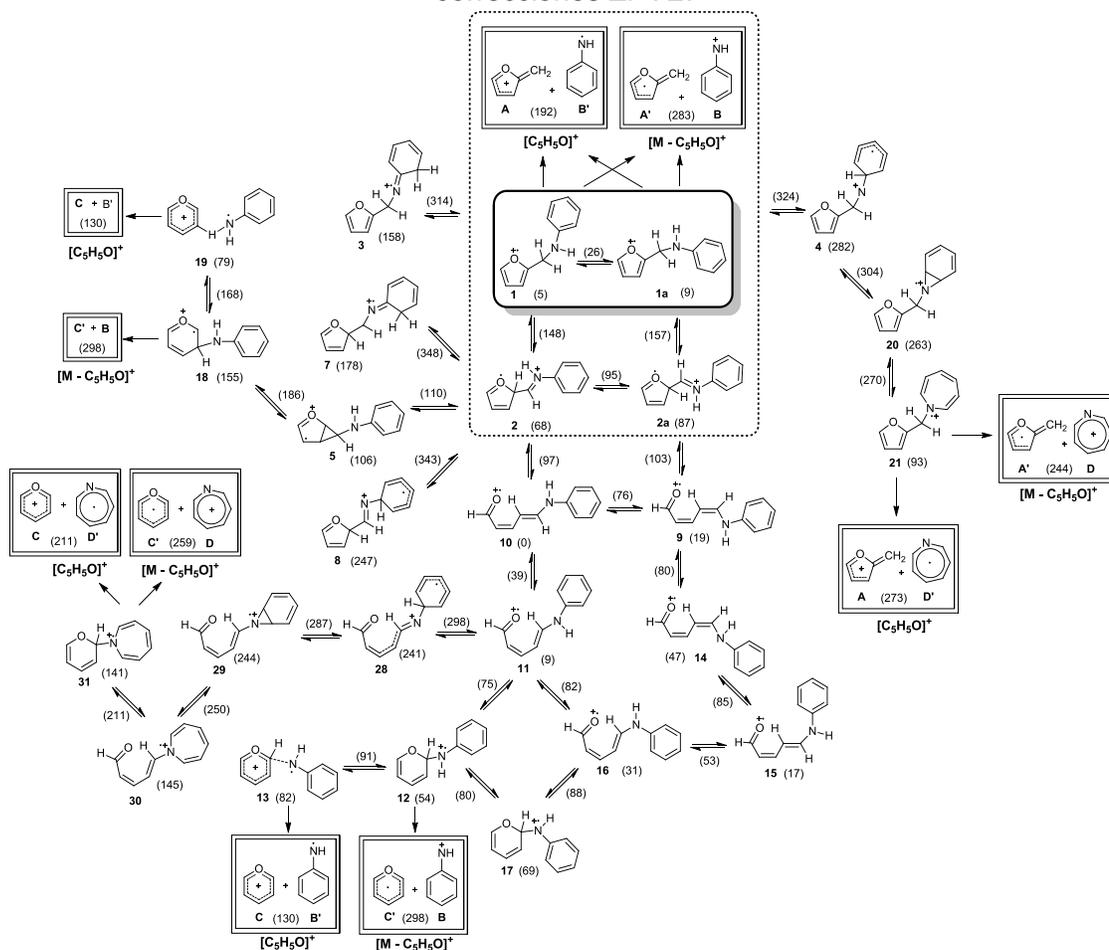
⁵⁰ DRAHOS L, Vékey K. MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *Journal of Mass Spectrometry*, 2001, 36, p. 237-263.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. SUPERFICIE DE ENERGÍA POTENCIAL DEL IÓN MOLECULAR DE *N*-(2-FURILMETIL)ANILINA

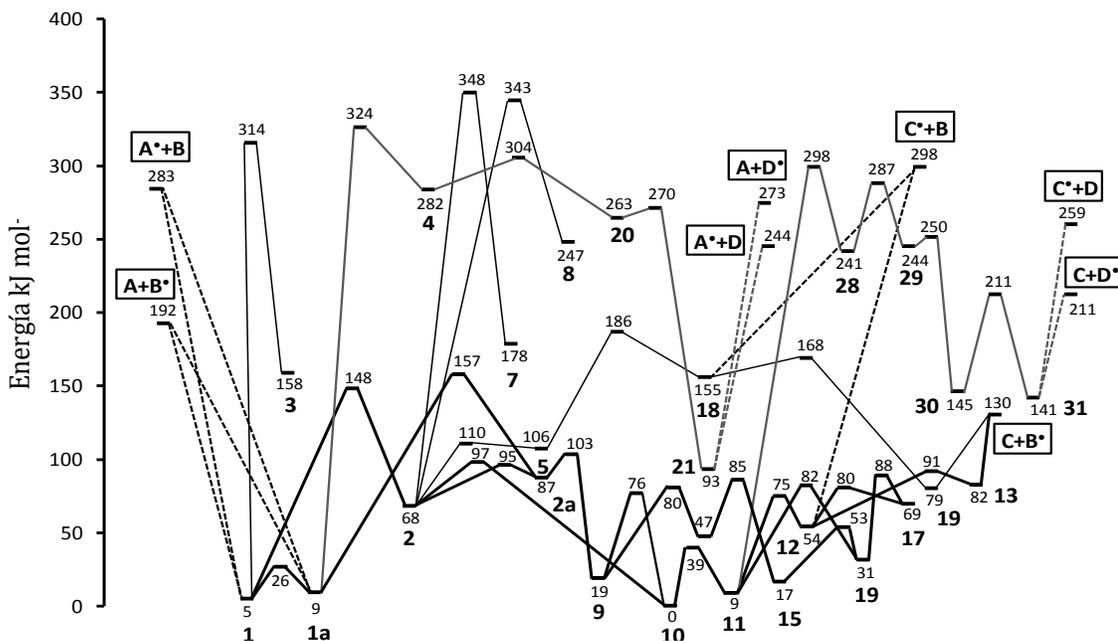
Los cálculos DFT arrojan como primer resultado que el ion molecular de *N*-(2-furilmetil) anilina puede coexistir como una mezcla de dos conforméros (iones **1** y **1a** en las figuras 8 y 9, esquema 6) cuya diferencia estructural radica en la rotación del ángulo diedro que comprende a los heteroátomos de nitrógeno y oxígeno.

Esquema 6. Vías de isomerización y disociación del ion molecular de *N*-(2-furilmetil)anilina obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Las energías relativas calculadas están dadas en kJmol⁻¹ y se muestran entre paréntesis y al lado de las flechas para las especies estables y TS respectivamente. Están incluidas las correcciones ZPVE.



Fuente: esta investigación

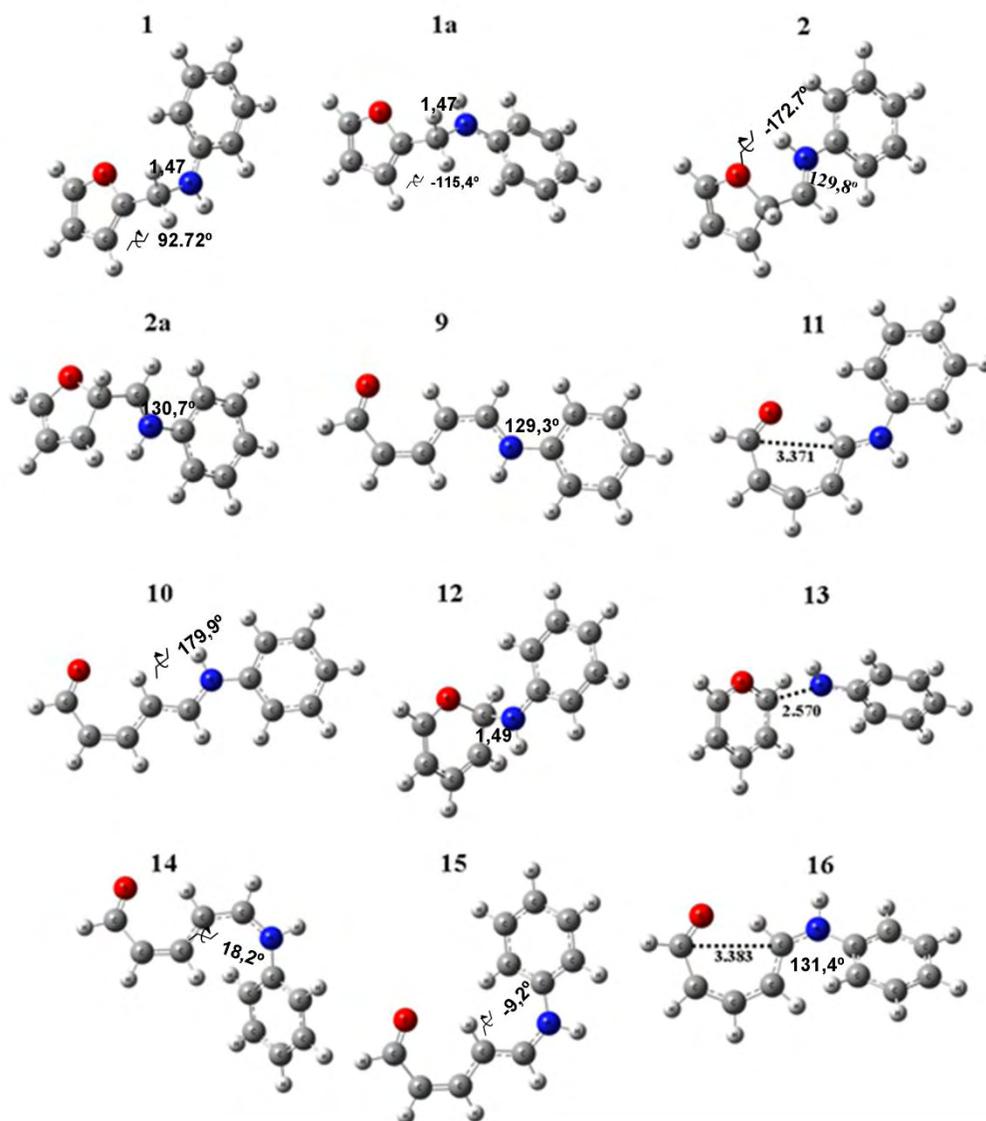
Figura 8. Perfil de energía para los diversos procesos de isomerización y disociación del ion molecular de *N*-(2-furilmetil)anilina y sus fragmentaciones hacia $[C_5H_5O]^+$. Los valores de energía relativa en el estado fundamental, están en unidades de kJ mol^{-1} , y se obtuvieron sumando la energía electrónica calculada al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p) más la ZPVE derivada de cálculos al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Las líneas punteadas indican que dichos estados de transición no se lograron encontrar.



Fuente: esta investigación

En la figura 8 se presenta el perfil de energía potencial para las reacciones de isomerización y disociación directa del ion molecular de *N*-(2-Furilmetil)anilina que conducen a la formación de dos iones fragmento complementarios $[C_5H_5O]^+$ y $[M-C_5H_5O]^+$. Los diferentes iones generados a partir de la *N*-(2-Furilmetil)anilina se denotan mediante números, mientras que los iones fragmento se indican con letras y están encerrados en recuadros. De igual manera en el esquema 6, los iones generados se muestran con números, las estructuras del ion molecular se encuentran en un cuadro con esquinas redondeadas, los productos de fragmentación se destacan por un cuadro de doble línea y la energía de cada especie y estado de transición, en kJ mol^{-1} , se encuentra entre paréntesis. En la figura 13 se muestran los resultados de los coeficientes de velocidad unimolecular dependientes de energía interna, $k(E)$, para varias de las etapas individuales incluidas en la figura 8. Por su parte, los modelos moleculares correspondientes a algunas de las especies de la figura 8, se muestran en la figura 9.

Figura 9. Modelos moleculares de algunas especies seleccionadas optimizados al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Las distancias de enlace se dan en Angstroms.



Angulo diedro

Fuente: esta investigación

3.1.1. CANALES DE DESCOMPOSICION DEL ION MOLECULAR DE LA *N*-(2-FURILMETIL)ANILINA

En la figura 8 y en el esquema 6 se identifican cuatro rutas alternativas de fragmentación para generar cada uno de los iones fragmento complementarios $[C_5H_5O]^+$ y $[M-C_5H_5O]^+$. Se encontró que estos iones fragmento pueden adoptar dos estructuras diferentes (esquema 6). Para el ion $[C_5H_5O]^+$ las estructuras son furfurilo (**A**) y pirilio (**C**). Para el ion $[M-C_5H_5O]^+$ las estructuras son anilinio (**B**) y azotropilio (**D**). En ambos casos estas estructuras se presentan tanto en su forma de catión (**A**, **B**, **C** y **D**) como de radical (**A'**, **B'**, **C'** y **D'**).

A partir de los conformeros del ion molecular se pueden identificar cuatro caminos: (i) La disociación directa a través de una ruptura heterolítica del enlace carbono-nitrógeno (C-N) para generar el catión furfurilo **A** (m/z 81) por pérdida del radical anilinio **B'**. (ii) La disociación directa a través de una ruptura homolítica del enlace carbono-nitrógeno (C-N) para generar el catión anilinio **B** (m/z 92) por pérdida del radical furfurilo **A'**. (iii) isomerizaciones considerando migraciones 1,2 y 1,3 de H desde Nitrógeno (N-H) al anillo de anilina ($1 \rightarrow 3$ y $1a \rightarrow 4$) y (iv) La isomerización en múltiples etapas partiendo de una migración 1,2 de H desde el carbono metilénico (C-H) al anillo de furano ($1 \rightarrow 2$ y $1a \rightarrow 2a$) (figura 8 y esquema 6).

De acuerdo con la PES obtenida, los iones-fragmento complementarios con las estructuras de **A** + **B'** ($[C_5H_5O]^+$) y **A'** + **B** ($[M-C_5H_5O]^+$) pueden ser generados por disociación directa del enlace C-N a partir del ion molecular de *N*-(2-furilmetil)anilina $1 \rightarrow A + B'$ (187 kJmol^{-1}), $1a \rightarrow A + B'$ (183 kJmol^{-1}), $1 \rightarrow A' + B$ (278 kJmol^{-1}) y $1a \rightarrow A' + B$ (274 kJmol^{-1}), en este caso los valores de energía que se encuentran en paréntesis no son energías críticas propiamente dichas debido a que no se encontraron los respectivos estados de transición, dichos valores corresponden a la diferencia de energías entre el fragmento generado y la especie de origen (esquema 6 y Figura 8). Sin embargo, estas disociaciones directas tienen requerimientos energéticos grandes. Las etapas con las barreras de energía más altas a partir del ion molecular (**1** y **1a**) son las migraciones 1,2 y 1,3 de H desde nitrógeno al anillo de anilina ($1 \rightarrow 3$ y $1a \rightarrow 4$ en esquema 6) con barreras de 309 kJmol^{-1} y 315 kJmol^{-1} respectivamente, por esta razón estas rutas quedan descartadas. Reacciones pertenecientes a otros canales de reacción también presentan grandes barreras cinéticas, por ejemplo $2 \rightarrow 7$, $2 \rightarrow 8$ y $11 \rightarrow 28$. Hay que señalar que, una vez formado el ion **4**, este ion puede sufrir la expansión del anillo de anilina a través del canal $4 \rightarrow 20 \rightarrow 21$ que conduce a los iones **A** + **D'** ($[C_5H_5O]^+$) y **A'** + **D** ($[M-C_5H_5O]^+$) (esquema 6 y figura 8).

Mientras tanto, la mayoría de los pasos que se llevan a cabo exclusivamente en la unidad de metilfurano parecen mucho más probables que otros, debido a sus menores requerimientos energéticos. Estos pasos se destacan por líneas más anchas en el perfil de la figura 8 e inician con las migraciones 1,2 de H desde el carbono metilénico al anillo de metilfurano $1 \rightarrow 2$ (143 kJmol^{-1}) y $1a \rightarrow 2a$ (148

kJmol^{-1}). De los iones **2** y **2a** se desprenden cinco vías (esquema 6): (i) interconversión mutua entre **2** y **2a** a través de una isomerización cis-trans (ii) reacciones inversas a los iones moleculares (**2** \rightarrow **1** y **2a** \rightarrow **1a**), (iii) formación del ion **5** (**2** \rightarrow **5**), (iv) migraciones 1,2 y 1,3 de H desde nitrógeno al anillo de anilina (**2** \rightarrow **7** y **2** \rightarrow **8**) y (v) aperturas del anillo en la unidad de metilfurano por ruptura de un enlace C-O para formar los iones **9** y **10**, cuyas estructuras se muestran en la figura 9.

Las etapas **1** \rightarrow **A** + **B'**, **1** \rightarrow **2**, **1** \rightarrow **A'** + **B**, **1a** \rightarrow **A** + **B'**, **1a** \rightarrow **A'** + **B**, **1a** \rightarrow **2a** son consideradas irreversibles por dos razones: primero, las alturas de las barreras para ciertas reacciones inversas (por ejemplo **2** \rightarrow **1** o **2a** \rightarrow **1a**) son más grandes que sus correspondientes etapas sucesivas por la vía de la disociación (**2** \rightarrow **10** o **2a** \rightarrow **9**); segundo, en espectrometría de masas, una vez que un ion se disocia en condiciones de baja presión los productos no se recombinan. Sin embargo la etapa **2** \rightarrow **5** puede ser reversible. Si pese a esto se forma **5**, entonces la apertura de su anillo de tres miembros por el enlace C-C da origen al ion **18** (esquema 6 y figura 8). A partir de **18** es posible generar el ion fragmento $[\text{M-C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ a través de la disociación directa del enlace C-N (el estado de transición para esta etapa no se encontró). También puede formarse $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ por la previa formación del complejo catión-radical **19** (esquema 6). Sin embargo, todas estas rutas son mucho menos favorecidas energéticamente que el camino de mínima energía, el cual inicia con las etapas **2** \rightarrow **10** y **2a** \rightarrow **9** (esquema 6 y figura 8).

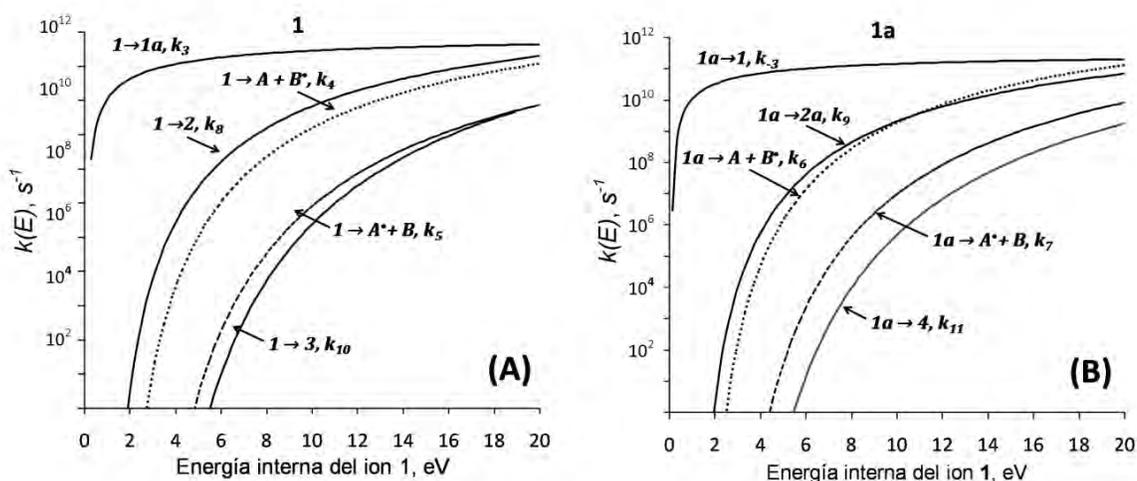
Los procesos que ocurren a partir de los iones **9** y **10** son: i) reacción inversa para formar los iones **2** y **2a** (**10** \rightarrow **2** y **9** \rightarrow **2a**), ii) isomerización cis-trans de los enlaces entre los carbonos α y β para su interconversión (**10** \rightarrow **9** y **9** \rightarrow **10**), iii) isomerización cis-trans de los enlaces entre carbonos β y γ para formar **11** (**10** \rightarrow **11**) y iv) isomerización cis-trans del enlace entre el carbono δ y el átomo de N para generar **14** (**9** \rightarrow **14**). Además, los intermedios estables **9** y **10** pueden someterse a una serie de isomerizaciones cis-trans que conducen a la formación de los iones **11**, **14**, **15** y **16** como una vía alterna de formación de los iones pirano **17** y **12**, y obtención de los iones fragmento complementarios. Dichas etapas tienen barreras de energía potencial relativamente bajas, por lo tanto hacen parte del camino de mínima energía para la formación de los iones complementarios $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ y $[\text{M-C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$.

Los reordenamientos que inician en nitrógeno son las reacciones menos probables (**1** \rightarrow **3** y **1a** \rightarrow **4**), reforzando así la inviabilidad de los mecanismos que inician con estas etapas. En este punto, las migraciones 1,2 de H iniciadas en el grupo metileno (**1** \rightarrow **2** y **1a** \rightarrow **2a**) parecen ser más importantes que las disociaciones directas, por ejemplo **1** \rightarrow **A** + **B'** o **1a** \rightarrow **A** + **B'**, pero aun es necesario evaluar los coeficientes de velocidad para los pasos sucesivos a lo largo de estas vías de isomerización.

Para identificar los procesos cinéticamente más importantes de los iones que están en el camino de mínima energía fue necesario obtener una información más rigurosa que la de las simples barreras de energía potencial: los coeficientes microcanónicos de velocidad RRKM para estos iones. Estos coeficientes se discuten a continuación.

3.1.2. COEFICIENTES MICROCANÓNICOS DE VELOCIDAD UNIMOLECULAR RRKM

Figura 10. Coeficientes microcanónicos $k(E)$ de las etapas de reacción individuales de los iones moleculares de *N*-(2-furilmetil)anilina (**1** y **1a**) frente a la energía interna del ion **1**.



Fuente: esta investigación

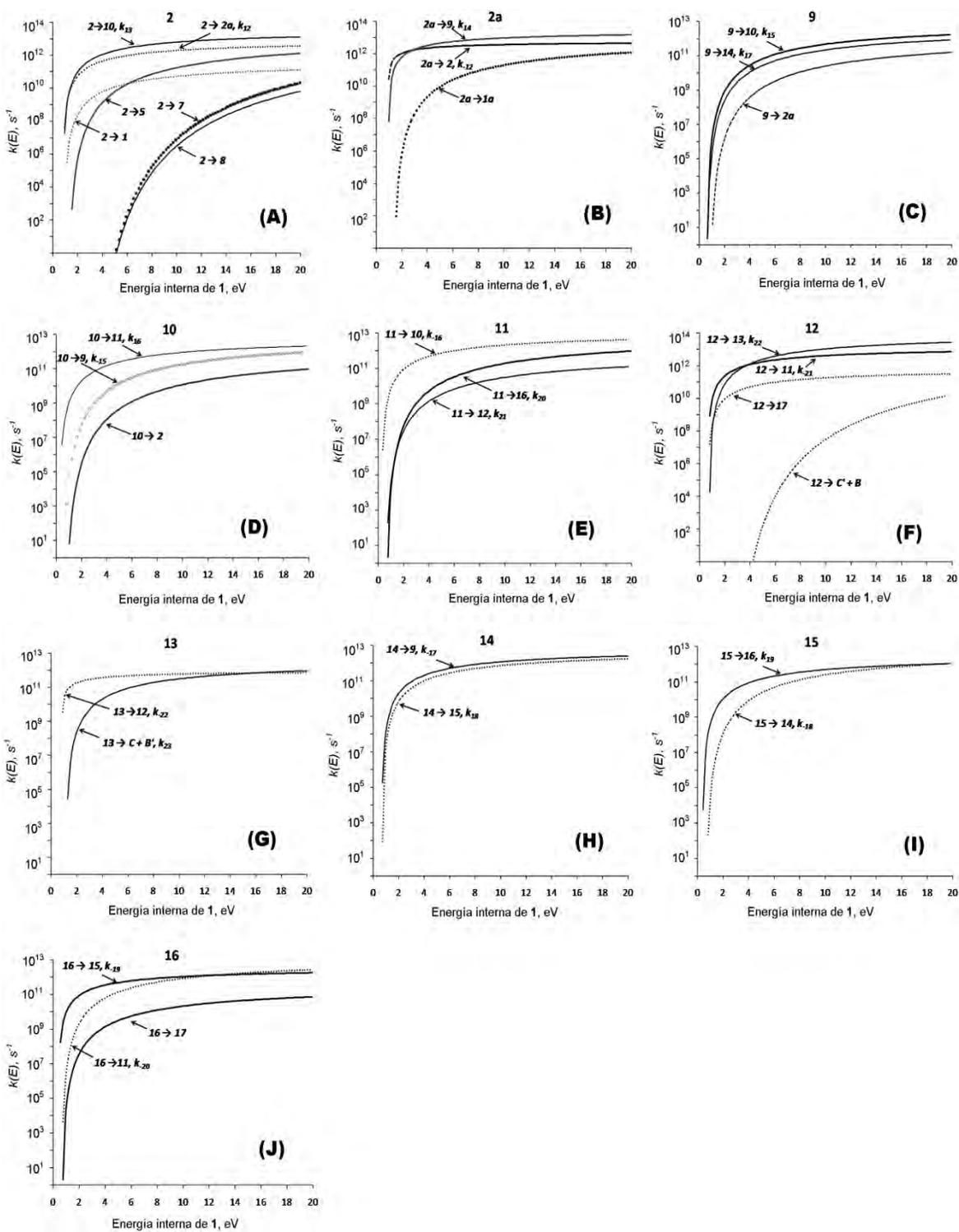
La interconversión $\mathbf{1} \rightleftharpoons \mathbf{1a}$ posee una pequeña barrera de rotación de 21 kJmol^{-1} ($0,22 \text{ eV}$) en la dirección $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{1a}$ y para la reacción inversa $\mathbf{1a} \rightarrow \mathbf{1}$ es de 17 kJmol^{-1} ($0,18 \text{ eV}$). De acuerdo con los cálculos RRKM, dicha etapa es la vía cinéticamente más favorable para cada uno de estos iones en un amplio rango de energía (figuras 10(A) y 10(B)). Los coeficientes de velocidad directa e inversa de este cambio conformacional son mucho más grandes que todos los demás ($k \sim 10^{10} - 10^{11} \text{ s}^{-1}$). Además, en la figura 10(A) se puede observar que la siguiente etapa más rápida es la etapa $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{2}$, seguida de $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{A} + \mathbf{B}'$, etapa que se hace importante a energías cercanas a los 20 eV. Los procesos $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{A}' + \mathbf{B}$ y $\mathbf{1} \rightarrow \mathbf{3}$ son los más lentos a partir de **1**. En la figura 10(B) se observa que, a 12 eV, los procesos $\mathbf{1a} \rightarrow \mathbf{2a}$ y $\mathbf{1a} \rightarrow \mathbf{A} + \mathbf{B}'$ se hacen competitivos. Las etapas $\mathbf{1a} \rightarrow \mathbf{A}' + \mathbf{B}$ y $\mathbf{1a} \rightarrow \mathbf{4}$ son las menos probables en todo el rango de energía. De acuerdo con esto se puede inferir que el camino vía isomerización y la disociación directa para formar el ion $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$ se vuelven competitivos a altas energías. También se observa que los procesos que ocurren en la unidad de anilina son los menos

probables tanto por termodinámica (energías críticas) como por cinética (coeficientes de velocidad unimoleculares).

En la figura 11 se muestran los coeficientes de velocidad RRKM para la mayor parte de los iones que se encuentran en el camino de mínima energía (esquema 8). Cabe resaltar que los valores de las constantes que se tendrán en cuenta corresponden a altas energías (20 eV aproximadamente). Esto se hace así porque los espectros de masas EI, que son la base experimental de este trabajo, fueron tomados a altas energías de los electrones ionizantes (40 y 70 eV).

De acuerdo con los resultados de la figura 11, los procesos más probables a partir de los iones **2** y **2a** a altas energías son la formación de **10** y **9**, respectivamente y la interconversión entre ellos, $2 \rightleftharpoons 2a$ ($2 \rightarrow 10$, $2a \rightarrow 9$, $2 \rightarrow 2a$ y $2a \rightarrow 2$ en las figuras 11(A)-(B)). Los procesos $2 \rightarrow 1$, $2 \rightarrow 5$, $2 \rightarrow 7$, $2 \rightarrow 8$ y $2a \rightarrow 1a$ tienen coeficientes de velocidad más bajos y se consideran etapas poco probables. Estos procesos lentos también indican que la formación de **2** y **2a** a partir de **1** y **1a** es en gran medida irreversible. Ocurre lo mismo con las etapas $10 \rightarrow 2$ y $9 \rightarrow 2a$ (a 20 eV en las figuras 11(C)-(D)), las cuales son más lentas que las etapas posteriores $10 \rightarrow 11$ y $9 \rightarrow 14$ y que la interconversión entre **9** y **10** ($10 \rightarrow 9$ y $9 \rightarrow 10$), hecho que sugiere que la formación de **10** y **9** a partir de **2** y **2a** es irreversible y que, una vez formados **9** y **10**, sigue la formación de **11** y **14**.

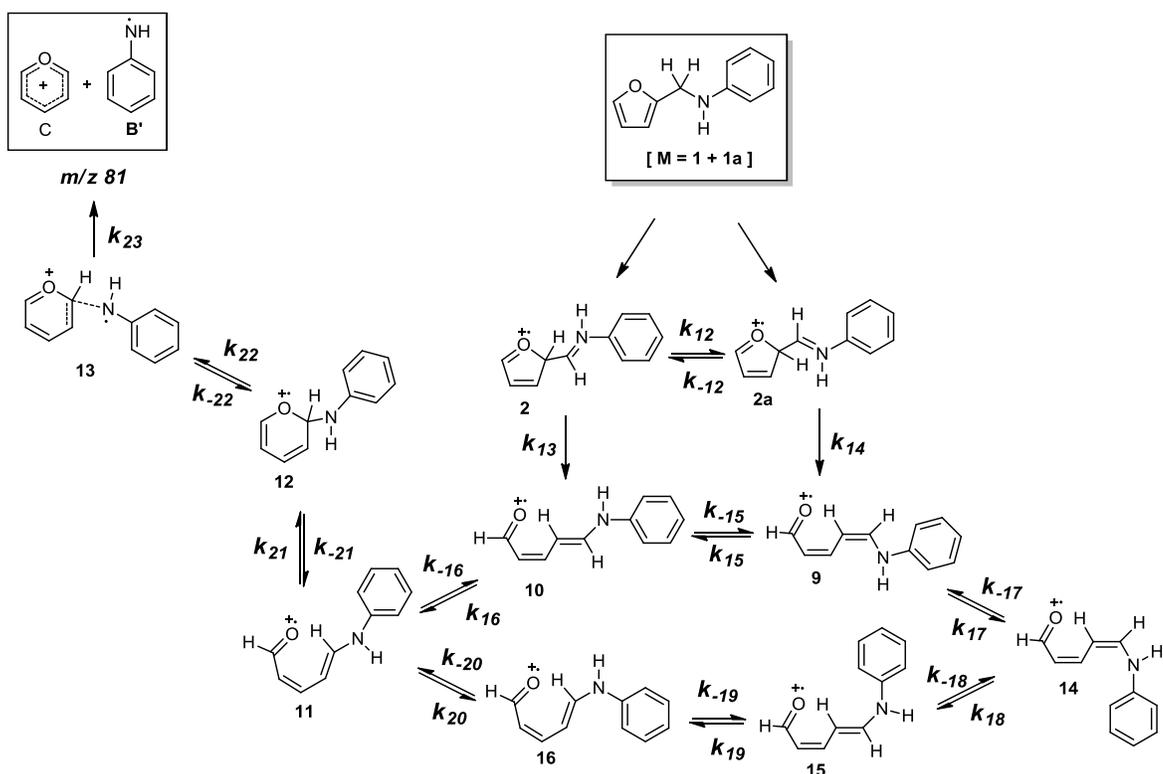
Figura 11. Coeficientes de velocidad RRMK, $k(E)$, para un gran número de etapas de reacción incluidas en el camino de mínima energía *versus* la energía interna del ion 1.



Fuente: esta investigación

Sobre los iones **11** y **14**, las figuras 11(E) y 11(H) muestran que los procesos **11** → **10** y **11** → **16** son los más probables a partir de **11** y que las etapas **14** → **15** y **14** → **9** presentan coeficientes de velocidad similares. Una vez formado **15**, las dos isomerizaciones que puede sufrir tienen coeficientes de velocidad muy parecidos a altas energías (**15** → **14** y **15** → **16** en la figura 11(I)). En el caso del intermediario **16**, las etapas **16** → **15** y **16** → **11** también presentan coeficientes de velocidad similares y el proceso **16** → **17** es muy lento en comparación con estos y no ocurriría (figura 11(J)). Por su parte, el ion **12** se isomeriza más rápido a los iones **13** y **11** y los procesos **12** → **17** y **12** → **C'+B** resultan más lentos y por ende poco factibles, en especial la disociación (figura 11(F)). Finalmente, una vez formado el ion **13**, los dos procesos que tienen lugar a partir de esta especie son igualmente probables (figura 11(G)), la reacción inversa hacia **12** y la formación del catión pirilio [C₅H₅O]⁺ (C+B'). De acuerdo con estas consideraciones cinéticas y las alturas de las barreras se plantea el mecanismo simplificado del esquema 7, donde se muestran las especies que se forman con mayor probabilidad y sus respectivos coeficientes de velocidad.

Esquema 7. Esquema simplificado basado en cálculos DFT/RRKM para el camino de mínima energía que conduce a la formación del ion *m/z* 81 (C + B').

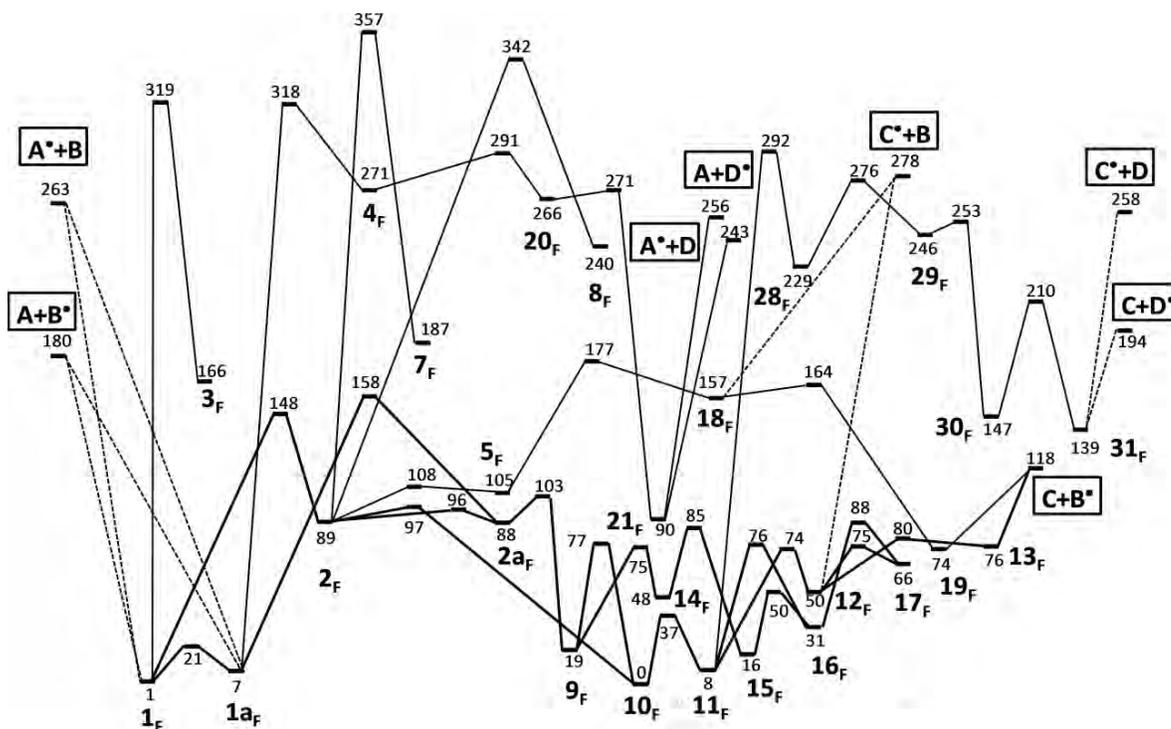


Fuente: esta investigación

3.1.3. ANALOGOS SUSTITUIDOS: *N*-(2-FURILMETIL)-4-FLUORANILINA Y LA *N*-(2-FURILMETIL)-4-METOXIANILINA

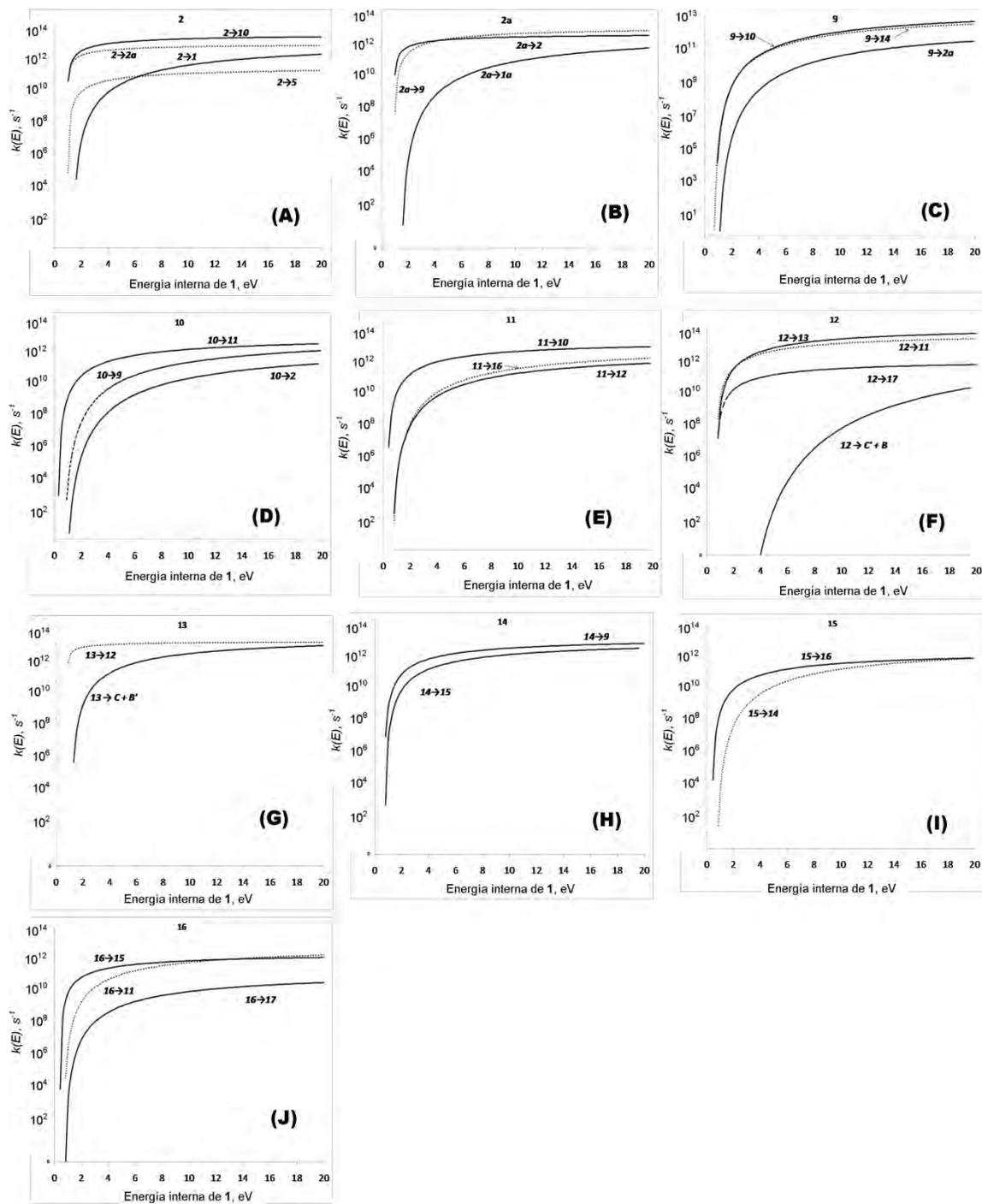
En este apartado solo se van a tratar dos moléculas adicionales, aquellas con los sustituyentes flúor (-F) y metoxi (-OCH₃). Los iones sustituidos fueron modelados completamente de la misma forma que la especie no sustituida tratada en las secciones anteriores. Esto resultó en superficies análogas que se muestran en las figuras 12 y 14. También se calcularon los coeficientes de velocidad unimolecular los cuales se encuentran en las figuras 13 y 15 de diversas etapas en estas superficies.

Figura 12. Perfil de energía para los diversos procesos de isomerización y disociación del ion molecular de *N*-(2-furilmetil)-4-fluoranilina y su fragmentaciones hacia [C₅H₅O]⁺. Los valores de energía relativa en el estado fundamental están en unidades de kJmol⁻¹, y se obtuvieron al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G (d). Las líneas punteadas indican que los estados de transición involucrados no se lograron encontrar.



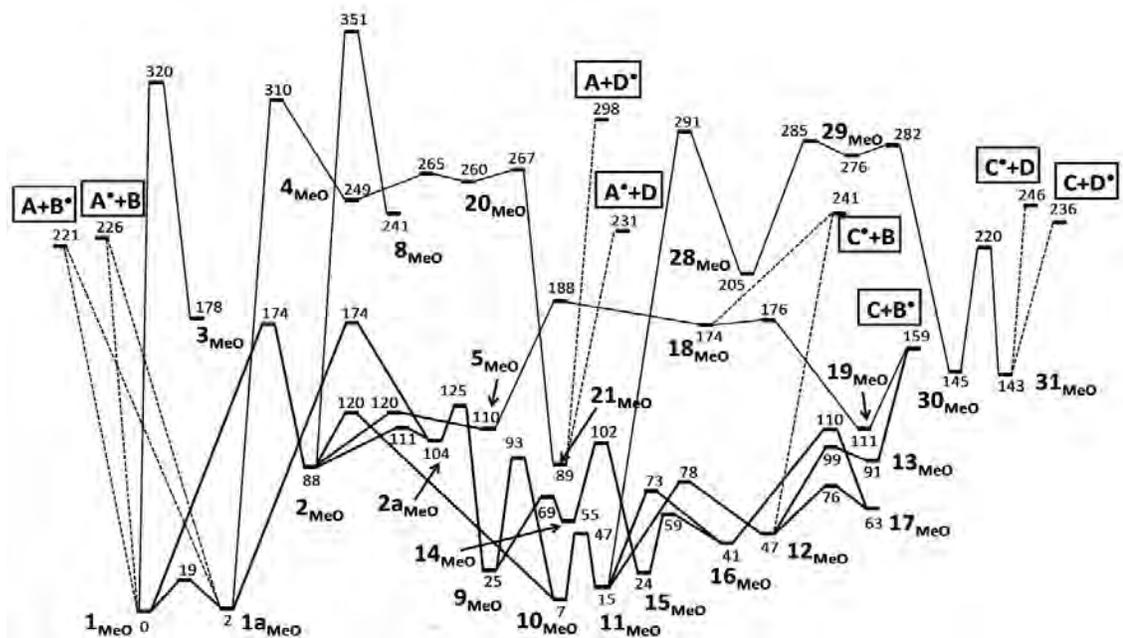
Fuente: esta investigación

Figura 13. Coeficientes de velocidad RRKM, $k(E)$, para un gran número de etapas de reacción que se encuentran en el camino de mínima energía *versus* la energía interna del ion 1 para *N*-(2-furilmetil)-4-fluoranilina.



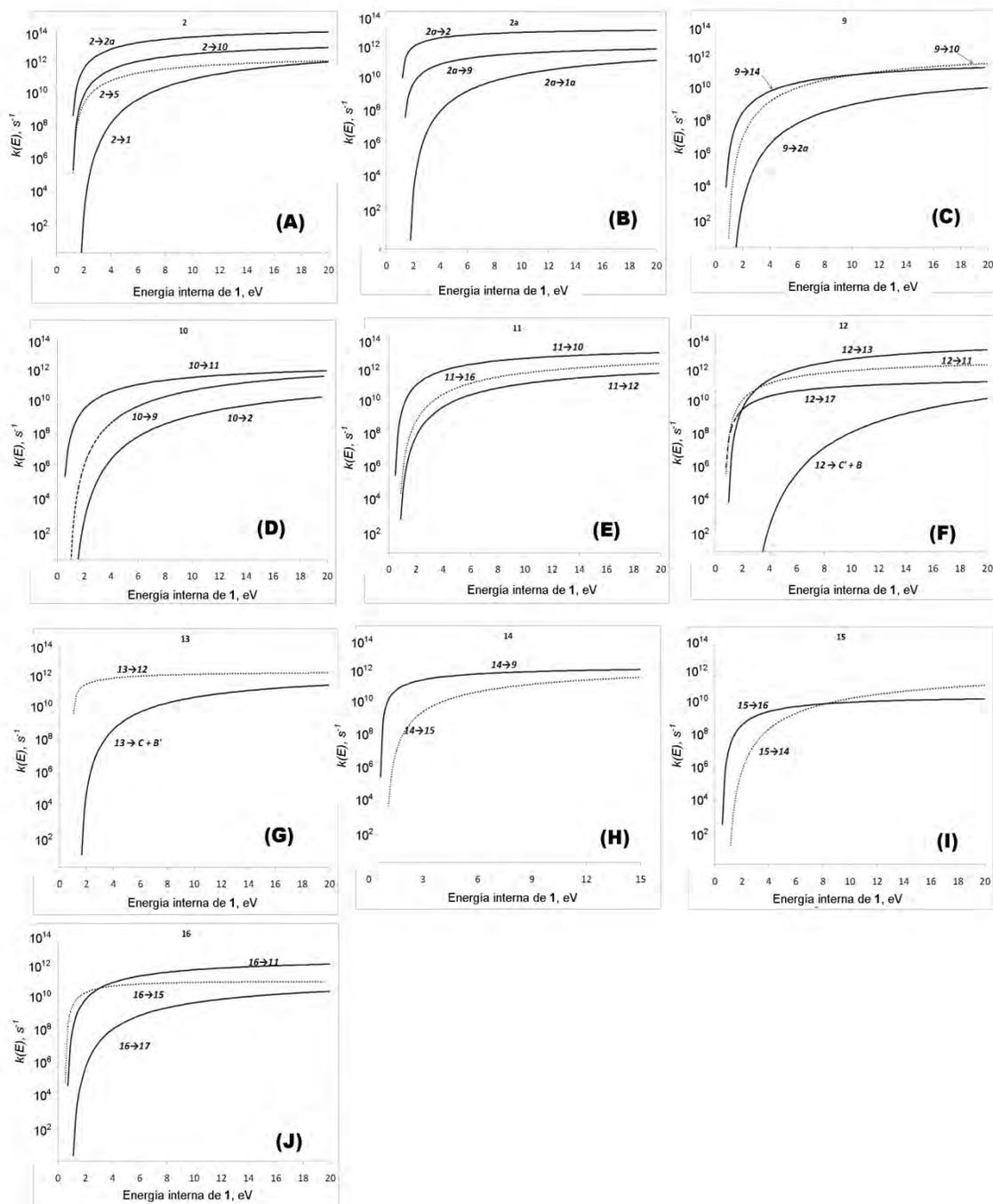
Fuente: esta investigación

Figura 14. Perfil de energía para los diversos procesos de isomerización y disociación del ion molecular de *N*-(2-furilmetil)-4-metoxianilina y su fragmentaciones hacia $[C_5H_5O]^+$. Los valores de energía relativa en el estado fundamental están en unidades de kJmol^{-1} y se obtuvieron al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Las líneas punteadas indican que los estados de transición involucrados no se lograron encontrar



Fuente: esta investigación

Figura 15. Coeficientes de velocidad RRKM, $k(E)$, para un gran número de etapas de reacción que se encuentran en el camino de mínima energía *versus* la energía interna del ion 1 para *N*-(2-furilmetil)-4-metoxianilina



Fuente: esta investigación

Los perfiles de energía potencial de las figuras 12 y 14 mantienen la misma tendencia del perfil del ion molecular no sustituido (figura 8); sin embargo, la presencia de un sustituyente en la posición 4 en la unidad de anilina (figura 12) hace que las barreras cinéticas difieran. Por ejemplo, en las disociaciones directas para generar $[C_5H_5O]^+$ en la *N*-(2-furilmetil)-4-fluoranilina, la etapa $1 \rightarrow A + B'$ tiene una barrera de 179 kJmol^{-1} y la etapa $1a \rightarrow A + B'$ tiene una barrera de 173 kJmol^{-1} . Las barreras de la generación del ion complementario $[M-C_5H_5O]^+$ por disociación directa también son diferentes: 262 y 256 kJmol^{-1} para las reacciones $1 \rightarrow A' + B$ y $1a \rightarrow A' + B$ respectivamente. Para las siguientes etapas del canal de isomerización que compromete el anillo de 2-metilfurano: $1 \rightarrow 2$, $1a \rightarrow 2a$ y $13 \rightarrow C + B'$, las alturas de las barreras son de 149 , 151 y 42 kJmol^{-1} respectivamente. De acuerdo con lo anterior, cuando el sustituyente en la posición 4 es flúor, disminuyen las alturas de las barreras para las disociaciones directas que dan origen a los iones complementarios $[C_5H_5O]^+$ y $[M-C_5H_5O]^+$ estando más favorecida la formación de $[C_5H_5O]^+$. Esto se debe a que flúor es un sustituyente que atrae electrones. Mientras que para la formación de $[M-C_5H_5O]^+$, la presencia de flúor desestabiliza al catión anilinio ($A' + B$ en la figura 12) quitándole densidad electrónica e intensificando su carga positiva, por lo tanto, la altura de la barrera es mayor indicando que este proceso es más difícil. Dicho resultado está de acuerdo con el espectro de masas EI de la *N*-(2-furilmetil)-4-fluoranilina tomado a 40 eV donde, la abundancia de m/z 81 ($[C_5H_5O]^+$) es mayor que la del ion complementario $[M-C_5H_5O]^+$.

En el caso de la *N*-(2-furilmetil)-4-metoxianilina (figura 14), la naturaleza electrodonante del sustituyente metoxi, causa un efecto más pronunciado en el aumento de las alturas de las barreras cinéticas de algunas etapas con respecto a los iones moleculares con sustituyentes $-H$ y $-F$ (figuras 8 y 12 respectivamente), lo cual se puede observar claramente en los canales que conducen a $[C_5H_5O]^+$, ya sea por isomerización a través del camino de mínima energía o disociación directa, además a diferencia de los otros dos sistemas se ve altamente favorecida la formación de $[M-C_5H_5O]^+$. Este hecho se puede explicar porque el catión anilinio, formado luego de la pérdida de radical furfurilo por disociación directa del enlace C-N, puede formar varias estructuras resonantes que confieren estabilidad gracias a los pares electrónicos libres que posee el átomo de oxígeno del grupo metoxi. Esto concuerda con el espectro de masas EI tomado a 40 eV donde los dos iones fragmento complementarios tienen abundancias relativas similares.

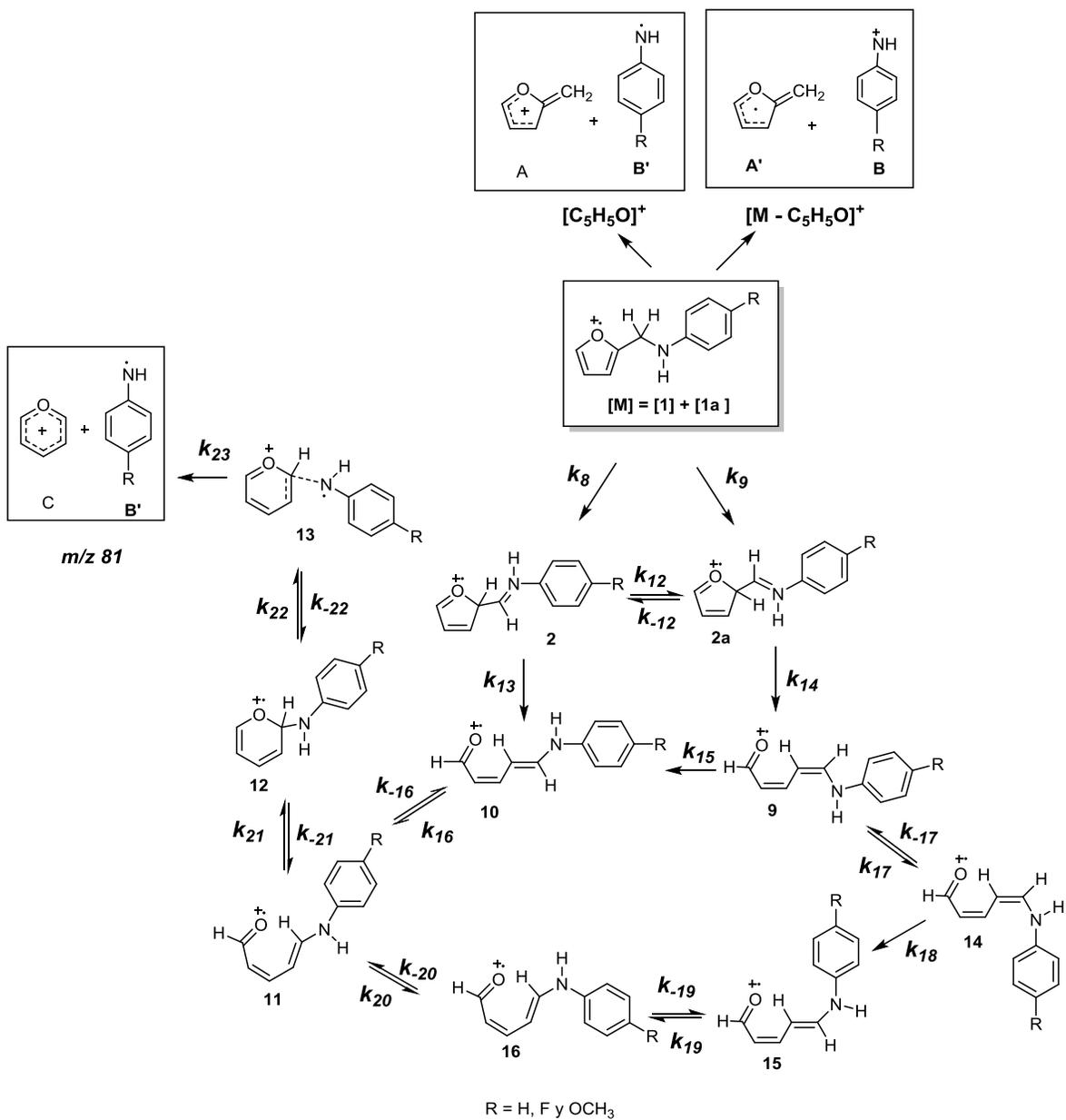
Sobre los coeficientes de velocidad unimolecular de estos perfiles (Figuras 12 y 14), la preferencia por los diferentes caminos que compiten a partir de un determinado ion son las mismas que se presentan en la *N*-(2-Furilmetil)anilina no sustituida ($R = H$), por ejemplo: a partir de los iones **2** y **2a** las reacciones más rápidas son $2 \rightarrow 10$ y $2a \rightarrow 9$, por el ion **9** compiten **10** y **14** ($9 \rightarrow 10$ y $9 \rightarrow 14$), del ion **10** se genera **11** ($10 \rightarrow 11$), del ion **12** se forma **13** ($12 \rightarrow 13$) y finalmente **13** puede regresar para formar **12** ($13 \rightarrow 12$) y también se disocia para

generar **C + B'**. Con base en lo anterior, se confirma que las N-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas siguen el mismo camino explorado para el ion molecular de la especie no sustituida.

Gran parte del trabajo mediante el que se proponen los mecanismos finales (esquema 7 y 8) está publicado en *The Journal of Physical Chemistry A*,⁵¹ la cual está adscrita a la sociedad *American Chemical Society ACS*, dicha publicación resultado de un trabajo más grande que se llevado a cabo en el laboratorio de química teórica desarrollado en el programa de jóvenes investigadores Colciencias, del cual hizo parte el presente trabajo de grado. Aquí se encuentra reportado el tratamiento cinético completo, donde se hace uso de algunas aproximaciones para simplificar esquemas cinéticos como: equilibrio rápido y estado estacionario. Para mayor información consultar anexo B.

⁵¹ J. Phys. Chem. A 2012, 116, 12136–12147 (<http://dx.doi.org/10.1021/jp306643r>)

Esquema 8. Esquema cinético simplificado basado en cálculos DFT/RRKM que conduce a la formación de los iones $[C_5H_5O]^+$ y $[M-C_5H_5O]^+$ a partir de la *N*-(2-furilmetil)anilina y sus cinco análogos 4-sustituidos.



Fuente: esta investigación

3. CONCLUSIONES

El ion $[C_5H_5O]^+$ se forma en la cámara de ionización como una mezcla de los cationes furfurilo y pirilio; mientras que la estructura más probable para el ion fragmento complementario $[M - C_5H_5O]^+$, corresponde al catión anilinio.

El ion fragmento $[C_5H_5O]^+$ es el más abundante en los espectros de masas de las seis *N*-(2-furilmetil)anilinas-4-sustituidas tomados a 40 eV. El mecanismo de formación de este ion señala que la disociación directa y la isomerización exclusiva en la unidad de 2-metilfurano son los caminos más probables para esta fragmentación. Por otra parte, sobre la formación del ion complementario $[M - C_5H_5O]^+$, esta investigación indica que la disociación directa es el mecanismo más probable.

Los sustituyentes donadores de electrones, especialmente el grupo metoxi, tienden a favorecer la formación del ion-fragmento complementario $[M - C_5H_5O]^+$; el cual se produce con retención de la carga en el anillo de anilina sin sufrir reordenamientos estructurales. Hecho que puede explicar la apariencia del espectro de masas EI de *N*-(2-furilmetil)-4-metoxianilina tomado a 40 eV, donde las abundancias de los iones fragmento complementarios son bastante similares. Este hecho se puede explicar porque el catión anilinio, formado luego de la pérdida de radical furfurilo por disociación directa del enlace C-N, puede formar varias estructuras resonantes que confieren estabilidad gracias a los pares electrónicos libres que posee el átomo de oxígeno del grupo metoxi.

Finalmente, el modelo DFT/RRKM utilizado en esta investigación, encaminado a reproducir las abundancias relativas de los iones complementarios $[C_5H_5O]^+$ y $[M - C_5H_5O]^+$ presentes en los espectros de masas EI de la *N*-(2-furilmetil)anilina y cinco análogos 4-sustituidos, simula cuantitativamente los resultados experimentales.

4. RECOMENDACIONES

Buscar los estados de transición que no se encontraron en este trabajo. Para esto se podría incrementar el nivel de teoría.

Implementar cálculos de densidad de carga, AIM, para establecer exactamente como es el movimiento de cargas y sitios radicales en los mecanismos.

Realizar estudios experimentales utilizando diferentes técnicas de MS/MS (**tándem**), para conocer la validez de los métodos empleados y obtener excelentes resultados.

BIBLIOGRAFIA

- BURLINGAME, A. L. in "Biological Mass Spectrometry". *Methods in Enzymology*, Elsevier Academic Press, San Diego, 2005, 402, p. 5-6.
- BURSEY MM, McLaffertyFW. Substituent effects in unimolecular ion decompositions. II. A linear free energy relationship between acyl ion intensities in the mass spectra of substituted acylbenzenes. *Journal of the American Chemical Society* 1966, 88, p. 529.
- CARR, R. W. in "Modeling of Chemical Reactions". *Comprehensive Chemical Kinetics*, Elsevier, Amsterdam, 2007, 42, p. 70-71.
- CERRAGA, S, José. Metodología de la investigación científica y tecnológica. Diaz de Santos Ediciones, Madrid, 2004, p. 286.
- CUEVAS, G., CORTÉS, F. *Introducción a la Química Computacional*. Fondo de cultura económica. México, 2003, 172. p.
- CHOE, J. C., Cheong, N. R. and Park, S. M. "Unimolecular dissociation of aniline molecular ion: A theoretical study". *International Journal of Mass Spectrometry*, 2009, 279, p. 25-31.
- DRAHOS L, VékeyK. MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. *Journal of Mass Spectrometry*, 2001, 36, p. 237-263.
- FIELD, M. J. *A practical introduction to the simulation of molecular systems*. 1st edition, Cambridge University Press, New York, 2007, p. 123-125.
- FORESMAN, J.B., FRISCH A. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 1993, 42, p. 62-66, 171.
- 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, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

FUENO, T. The transition state: a theoretical approach. Ed., CRC Press, Japan, 1999, p. 91-92.

FUKUY K. A formulation of the reaction coordinate. *The Journal of Physical Chemistry*, 1970, 74, p. 4161-4163.

GREEN, N. Unimolecular Kinetics: The reaction step. Volumen 39 de Comprehensive chemical kinetics Parte 1 de Unimolecular Kinetics, Green., N. Ed.; Elsevier. Strand, London, 2003, p. 14-19.

GROSS, J. H. *Mass Spectrometry: A Textbook*. 1st edition, Springer, Berlin, 2004, 518.p.

HENRIKSEN, N. E. and Hansen, F. Y. *Theories of Molecular Reaction Dynamics. The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics*. 1st edition, Oxford University Press, New York, 2008, p. 38.

HOFFMANN, E. and Stroobant, V. *Mass Spectrometry. Principles and Applications*. 3rd edition, John Wiley & Sons, Chichester, 2007, p.16.

JAMES. J., Stewart, P., Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. *Journal of Computational Chemistry*. 1989, 10, p. 209-220.

JEONGHEE Moon, JooYeon Oh* and MyungSooKim. A Systematic and Efficient Method to Estimate the Vibrational Frequencies of Linear Peptide and Protein Ions with Any Amino Acid Sequence for the Calculation of Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus Rate Constant. *American Society for Mass Spectrometry*. 2006, 17, p. 1749-1757.

KOCH, W., Holthausen, M. A chemist's guide to density functional theory. Wiley-VCH, Germany. 2000, p. 97-100.

KHUNDKAR, L., Marcus, R., Zewall, A. Unimolecular Reactions at Low Energies and RRKM Behavior: Isomerization and Dissociation. *Journal of Physical Chemistry*. 1983, 87, p. 2473-2476.

KOUZNETSOV, L.S. Astudillo, L.Y. Vargas, M.E. Cazar. Synthesis of some secondary amine derivatives Bearing a heteroaryl fragment. *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2004, 49, p. 319.

KOUZNETSOV, Antifungal and cytotoxic activities of some N-substituted aniline derivatives bearing a hetaryl fragment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16, p. 794–809.

NESBET, R. Variational principles and methods in theoretical physics and chemistry. Ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2003, p. 30-32.

RAMACHANDRAN, K. I., Deepa, G. and Namboori, K. *Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications*. 1st edition, Springer, Coimbatore, 2008, p. 5-7, p. 243-244.

SIMONS, J. An introduction to theoretical chemistry. Ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2003, p.111.

SMITH, S. J.; Sutcliffe B. The development of Computational Chemistry in the United Kingdom. *Reviews in Computational Chemistry* 1997, 70, p. 271-316.

SOLANO, E.A. Efectos de sustituyente sobre la formación de iones característicos en los espectros de masas de derivados de la *N*-(2-furilmetil)anilina. Tesis de grado (Maestría en Química). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, 2005.

SOLANO Espinoza, E. Stashenko, J. Martínez, U. Mora, V. Kouznetzov. Linear free energy relationships in C–N bond dissociations in molecular ions of *4*-substituted-*N*-(2-furylmethyl)anilines in the gas phase. *Journal of Mass Spectrometry* 2007, 42, p. 1496–1503.

SOLANO Espinoza, W. E. Vallejo Narváez. Density functional theory and RRKM calculations of the gas phase unimolecular rearrangements of *methylfuran* and *pyran* ions before fragmentations. *Journal of Mass Spectrometry* 2009, 44, p. 1452–1458.

SOLANO Espinoza, W. E. Vallejo Narváez. Density functional theory and RRKM calculations of decompositions of the metastable *E*-2,4-pentadienal molecular ions. *Journal of Mass Spectrometry* 2010, 45, p. 722–733.

SPIPKER, H. F. Grützmacher. Isomerization and fragmentation of methylfuran ions and pyran ions in the gas phase. *Organic Mass Spectrometry* 1986, 21, p. 459-466.

SUVIRE, M. Sortino, V. V. Kouznetsov, L. Y. Vargas, S. A. Zacchino, U. Mora, R. D. Enriz. Structure activity relation ship study of homoallylamines and related derivatives acting as antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2006, 14, p.1851-1862.

THOMAS, H. Fermie, E., On the Thomas-fermi Equation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1969, 62, 1, p. 7-10.

URBANO, A.M. Espectrometría de masas de anilinas -4-sustituidas: influencia del sustituyente y de la energía suministrada durante la ionización sobre las reacciones de fragmentación. Tesis de grado (Pregrado en Química). Universidad de Nariño, San Juan de Pasto, 2010.

VAZQUEZ, N, Maria Ines. Algunos aspectos básicos de la química computacional. Universidad Nacional autónoma de México 2006, 178.p.

VLADÍMIR V. Kouznetsov, Antifungal and cytotoxic activities of some N-substituted aniline derivatives bearing a hetaryl fragment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16, p. 794–809.

YOUNG, D. COMPUTATIONAL CHEMISTRY. A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. Wiley & Sons, New York, 2001,399.p.

ZULUAGA Fabio e Insuasty Braulio. Análisis orgánica clásico y Espectral. Universidad del Valle. Facultad de ciencias exactas y Naturales, 230. p.

ANEXOS

Anexo A. PONENCIAS REALIZADAS A PARTIR DE ESTA TESIS DE GRADO

Entre las ponencias realizadas con base en los resultados del presente trabajo, están:

- Ponencia titulada: CÁLCULOS DFT DE LAS ISOMERIZACIONES Y FRAGMENTACIONES DEL ION MOLECULAR DE *N*-(2-FURILMETIL) ANILINA EN FASE GASEOSA. Presentado en la modalidad de poster en el X Congreso nacional de estudiantes de química. Llevado a cabo en la ciudad de Pereira del 9 al 11 de noviembre de 2011.
- Ponencia titulada: CÁLCULOS DFT/RRKM SOBRE LAS FRAGMENTACIONES QUE CONDUCEN A LOS IONES $[C_5H_5O]^+$ Y $[M-C_5H_5O]^+$ EN LOS ESPECTROS DE MASAS EI DE LA *N*-(2-FURILMETIL) ANILINA. Presentado en la modalidad de charla corta en la I Escuela Colombiana de Teoría y Computación en las Ciencias Moleculares. Llevado a cabo en el campus de Meléndez de la Universidad del Valle, del 28 de abril al 1 de mayo de 2012.

Anexo B. ARTÍCULO PUBLICADO ACS