

MECANISMOS DE FRAGMENTACIÓN BASADOS EN CÁLCULOS DFT, PARA
LA ELIMINACIÓN DE C_2H_4O A PARTIR DEL ION MOLECULAR DE 2-FENIL-4-
HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA, EN FASE GASEOSA

MARGGY LISSETH CASTILLO RODRÍGUEZ

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

MECANISMOS DE FRAGMENTACIÓN BASADOS EN CÁLCULOS DFT, PARA
LA ELIMINACIÓN DE C_2H_4O A PARTIR DEL ION MOLECULAR DE 2-FENIL-4-
HIDROXI-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA, EN FASE GASEOSA

MARGGY LISSETH CASTILLO RODRÍGUEZ

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

Director

EDUARDO A. SOLANO ESPINOZA
MAGISTER EN CIENCIAS QUÍMICAS

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

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

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

Nota de aceptación

Director

Jurado

Jurado

San Juan de Pasto, Junio de 2013

AGRADECIMIENTOS

Al profesor Eduardo Solano por sus enseñanzas, colaboración, recomendaciones y enorme paciencia en el transcurso de toda esta investigación.

Al Dr. Alirio Palma Rodríguez, director del Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander, por suministrar las muestras sólidas.

A la Dra. Elena Stashenko, directora del Laboratorio de Cromatografía de la Universidad Industrial de Santander, por permitir realizar los análisis espectrométricos.

A la Universidad de Nariño, en particular al Sistema De Investigaciones, Postgrados y Relaciones Internacionales VIPRI por su apoyo económico.

Al Laboratorio de Química Teórica – LQT, por permitirme formar parte de este gran Grupo de Investigación, por brindarme la posibilidad de crecer profesionalmente y por proporcionar unas excelentes condiciones de trabajo.

A Wilmer por sus consejos oportunos y constante colaboración en el desarrollo de esta investigación.

A Paula y Lady por su apoyo y compañía en el laboratorio.

A Darío por su valiosa amistad, sus continuas sugerencias, su inestimable apoyo, su compañía constante y por motivarme a seguir siempre adelante.

A mi familia, por creer en mí, por brindarme su apoyo y comprensión y por estar pendiente de mis progresos.

A mis amigos de carrera, por su amistad y constante apoyo.

RESUMEN

Cuando el espectro de masas de ionización por electrones (EI) de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina - un compuesto recientemente sintetizado y con potenciales efectos bioactivos - se toma a 10 eV, los picos mayoritarios aparecen en m/z 239 (100% RA) y m/z 195 (24% RA) correspondientes al ion molecular ($[C_{16}H_{17}NO]^{+}$) y al ion-fragmento $[M_{\text{THB}} - 44]^{+}$. Estos picos indican una fragmentación característica observada en la familia de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas. Para entender esta observación a partir de cálculos DFT, se modelaron perfiles de la superficie de energía potencial, al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). En las diferentes etapas del proceso de fragmentación, una mezcla de cuatro conformeros del ion molecular experimenta múltiples procesos paralelos y/o consecutivos de reorganización estructural. Los productos finales consistieron en siete iones-fragmento isómeros con fórmula $[C_{14}H_{13}N]^{+}$, generados por pérdida del fragmento neutro C_2H_4O (etenol, etanal o epoxi-etano). Aunque el etanal (CH_3CHO) es la partícula neutra más estable, los mecanismos más favorecidos llevaron de manera independiente a la pérdida de etenol ($CH_2=CH-OH$).

Los tres canales de reacción que exhibieron las barreras cinéticas más bajas fueron seleccionados como los procesos más probables para eliminar etenol. Estos inician con la ruptura del anillo azepínico en los mismos sitios: el enlace β_2 (con respecto al grupo $-OH$) seguido de la disociación del enlace α_1 . Estas etapas conducen a los iones-fragmento de cadena abierta A y A' y a su isómero cíclico, la 2-fenil-indolina (B). Este último ion-fragmento se destaca no sólo por su mayor estabilidad, sino también porque se encontró que el ion precursor de A' se puede ciclar con cierta facilidad para formar B (ion 7 en el esquema 12 y figura 24). Finalmente, cálculos de coeficientes de velocidad unimolecular basados en la teoría RRKM y realizados sobre ciertas etapas decisivas permitieron establecer que la identidad del pico m/z 195 ($[M_{\text{THB}}-CH_2=CH-OH]^{+}$) corresponde probablemente al isómero de cadena abierta A.

Palabras clave: *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, espectrometría de masas EI, DFT, RRKM, pérdida de etenol.

ABSTRACT

When the electron ionization mass spectra (EI) of *cis*-2-phenyl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine a recently synthesized compound with potential bioactive effects was recorded at 10eV, the major peaks appeared at m/z 239 (100% RA) and m/z 195 (24% RA), corresponding to the molecular ion ($[C_{16}H_{17}NO]^{+}$) and the $[M_{\text{THB}}-44]^{+}$ fragmentation respectively. These peaks indicate a characteristic fragmentation observed in the *cis*-2-phenyl(aryl)-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines family. To understand this observation from DFT calculations, profiles of the potential energy surface at the UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) level of theory were modeled. In the different stages of the fragmentation process, a mixture of four conformers of the molecular ion undergoes multiple parallel and/or consecutive structural rearrangements. The final products were seven isomeric fragment ions with the formula $[C_{14}H_{13}N]^{+}$, generated by loss of the molecule C_2H_4O (ethenol, ethanal or epoxy-ethane). Although the ethanal (CH_3CHO) is the most stable neutral particle, the most favored mechanisms independently led to the loss of ethenol ($CH_2=CH-OH$).

The three reaction channels with lowest kinetic barriers were selected as the most probable processes to lose ethenol. These channels initiate with the cleavage of the azepine ring at the same sites: the bond β_2 (relative to the-OH group) followed by an α_1 bond dissociation. These steps lead to the open chain fragmentations A and A' and their cyclic isomer, 2-phenyl-indoline (B). The latter fragmentation highlights not only for its high stability, but also because it was found that the precursor ion of A' may be cyclized to form B readily (ion 7 in scheme 12 and figure 24). Finally, unimolecular rate coefficients calculations based on the RRKM theory were performed to certain critical stages allowing to establish that the identity of m/z 195 ($[M_{\text{THB}}-CH_2=CH-OH]^{+}$) is the open-chain isomer A probably.

Keywords: *cis*-2-phenyl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine, *cis*-2-aryl-4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepines, EI mass spectrometry, DFT, RRKM, ethenol loss.

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN.....	16
1. OBJETIVOS	20
1.1 Objetivo general.....	20
1.2 Objetivos específicos	20
2. MARCO REFERENCIAL	21
2.1 MARCO TEÓRICO	21
2.1.1 Espectrometría de masas	21
2.1.1.1 Fundamentos.....	21
2.1.1.2 Ionización electrónica (EI).....	22
2.1.1.3 Teoría del cuasi-equilibrio (QET) de Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus (RRKM)..	23
2.1.2 Puntos estacionarios y caminos de reacción en superficies de energía potencial ...	25
2.1.3 Cinética y reacciones unimoleculares.	27
2.1.3.1 Mecanismos de reacción	28
2.1.4 Química teórica y computacional	30
2.1.4.1 Métodos de cálculo.....	30
2.2 ESTADO DEL ARTE.....	31
2.2.1 Importancia biológica de las benzoazepinas y sus derivados	31
2.2.2 Estudio de las <i>cis</i> -2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas y moléculas estructuralmente relacionadas.	33
2.2.3 Espectrometría de masas de las <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1- benzoazepinas y compuestos relacionados.	35
2.2.4 Algunos estudios relacionados con procesos de descomposición de sistemas azepínicos.	37
2.2.4.1 Espectrometría de masas de azepinas.	37
2.2.4.2 Reacciones unimoleculares fotoquímicas de azepinas.	40
3. METODOLOGÍA	47
3.1 ORIGEN DE LOS ESPECTROS DE MASAS.....	47
3.2 CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	47
3.3 PERFILES DE ENERGÍA	48
3.4 CURVAS DE VELOCIDAD	48
3.5 SOFTWARE Y ESTACIÓN DE CÁLCULO	49
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
4.1 ESPECTROS EI DE LAS 4-HIDROXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS	51
4.2 ESTABILIDAD DE LOS IONES-FRAGMENTO $[M - C_2H_4O]^{+*}$	53
4.3 FORMACIÓN DEL CATION-RADICAL $[M - C_2H_4O]^{+*}$	56

4.3.1 Confórmeros del ion molecular de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.	57
4.3.1.1 Aproximación de equilibrio rápido sobre el sistema de los cuatro confórmeros del ion molecular.	60
4.3.1.2 Velocidad de descomposición de M_{THB}	62
4.3.2 Rupturas tipo α	64
4.3.2.1 Mecanismos que inician con ruptura $\alpha 1$	64
4.3.2.2 Mecanismos que inician con ruptura $\alpha 2$	67
4.3.3 Mecanismos que inician con ruptura $\beta 2$	71
CONCLUSIONES.....	79
RECOMENDACIONES.....	81
BIBLIOGRAFIA.....	82
ANEXOS	88

ABREVIATURAS

Å	Amstrong. Unidad de longitud equivalente a 10^{-10} m
B3LYP	Funcional híbrido de Becke con 3 parámetros de intercambio Lee, Yang, Parr (Becke, three - parameter, Lee-Yang-Parr)
DFT	Teoría de los Funcionales de Densidad (Density Functional Theory)
E_c	Ecuación
eV	Electronvoltio
h	Constante de Planck
HF	Hartree Fock
EI	Ionización electrónica (Electron Ionization)
IRC	Coordenada Intrínseca de Reacción (Intrinsic Reaction Coordinate)
LQT	Laboratorio de Química Teórica
MERP	Camino de mínima energía (Minimum Energy Path)
m/z	Relación masa-carga
PES	Superficie de energía potencial (Potential Energy Surface)
PM3	Método semi-empírico de parametrización 3 (Parameterization Method 3)
PM6	Método semi-empírico de parametrización 6 (Parameterization Method 6)
QET	Teoría del cuasi-equilibrio (Quasi - Equilibrium Theory)
rH	Migración de hidrógeno
%RA	Porcentaje de abundancia relativa
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RRKM	Teoría de Rice, Ramsperger, Kassel y Marcus
TST	Teoría del estado de transición (Transition State Theory)
UB3LYP	Funcional híbrido no restringido de Becke con 3 parámetros de intercambio Lee, Yang, Parr
UIS	Universidad Industrial de Santander
VIPRI	Vicerrectoría de Investigaciones, Postgrados y Relaciones Internacionales
ZPVE	Energía Vibracional del Punto Cero (Zero-Point Vibrational Energy)

LISTA DE ESQUEMAS

	pág.
Esquema 1. Síntesis general de las <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas V.	34
Esquema 2. Patrón de fragmentación propuesto por Paquette para las 1 <i>H</i> -azepinas <i>N</i> -sustituidas empleando ionización electrónica.	37
Esquema 3. Fragmentaciones características de Caprolactama y sus derivados metil-sustituidos usando la técnica de ionización electrónica.....	38
Esquema 4. Origen del pico base <i>m/z</i> 118 de la 2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -1-benzoazepina. .	40
Esquema 5. Fotoquímica de 2(X)-3 <i>H</i> -azepinas y su selectividad hacia los productos de formación.....	42
Esquema 6. Descomposición fotoquímica de 3,6 y 2,5-di- <i>t</i> -butil-3 <i>H</i> -azepinas.	43
Esquema 7. Mecanismo de reacción de las <i>orto</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas (XXXVIII) y su tendencia hacia la formación de azocinas (XL) o azepinas (XLIII), empleando el método RMP2/6-311++G(d,p)//UHF/6-31+G(d).	45
Esquema 8. Hidrazinólisis de las 2,3-dihidro-1,5-benzodiazepin-2-tionas (XLIV) mediante el método MP2/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p).	46
Esquema 9. Aproximación de equilibrio rápido para los iones moleculares.	60
Esquema 10. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular iniciadas en $\alpha 1$ para formar los iones-fragmento A, A', B, Cy D.....	66
Esquema 11. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular iniciadas en $\alpha 2$ para formar los iones-fragmento B, Ey F.....	70
Esquema 12. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular por ruptura del enlace $\beta 2$ para formar los iones-fragmento A, A' y B	73

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Estructura general de los precursores 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas y de las <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas.	17
Figura 2. Estructuras de seis <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas.	18
Figura 3. Diagrama de una fuente de ionización electrónica.	21
Figura 4. Escala de tiempo para los diferentes eventos ocurridos en espectrometría de masas por ionización electrónica.	23
Figura 5. Diagrama de Wahrhaftig.	25
Figura 6. Superficie de energía potencial.	26
Figura 7. Perfil de energía potencial para la reacción A + B.	27
Figura 8. Esqueleto del núcleo básico benzoazepínico y estructuras de algunos medicamentos.	33
Figura 9. Estereoquímica y conformación del anillo azepínico de los amino alcoholes V.	35
Figura 10. Espectro de masas de la 2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -1-benzoazepina.	39
Figura 11. Productos de foto-isomerización de 1-alkuil-3 <i>H</i> -azepin-2-onas en fase condensada.	41
Figura 12. Estructura general de las 1,4-benzodiazepinas protonadas.	44
Figura 13. Perfil de energía para la eliminación de CO desde la 1,4-benzodiazepina protonada con R ₁ =R ₂ =R ₃ =H (1,4-BD), empleando el método DFT UB3LYP/6-31G(d).	44
Figura 14. Estructuras de las <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas.	51
Figura 15. Geometrías optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) de los once iones-fragmento.	54
Figura 16. Convención empleada para identificar los sitios de disociación en la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.	57
Figura 17. Primeras etapas de isomerización que experimentan los confórmeros del ion molecular.	58
Figura 18. Geometrías y conformaciones del anillo azepínico en los cuatro iones moleculares.	59
Figura 19. Concentraciones relativas de los confórmeros 1, 16, 29 y 30, en función de la energía intern.	62
Figura 20. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ para los seis canales de descomposición que sufre M _{THB} en función de la energía interna de 1.	63
Figura 21. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que experimenta el ion molecular y se inician en $\alpha 1$	65
Figura 22. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que experimenta el ion molecular y se inician en $\alpha 2$	68

Figura 23. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que experimenta el ion molecular que se inician en $\beta 2$	72
Figura 24. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación más viables iniciados en $\beta 2$	74
Figura 25. Coeficientes microcanónicos de velocidad para los procesos de isomerización del ion 2 en función de la energía interna de 1	76
Figura 26. Geometrías optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), de iones y estados de transición del canal de reacción de menor energía	77

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Picos características (Φ) identificadas en los espectros de masas tomados a 70 eV de algunas <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas.....	36
Tabla 2. Señales <i>m/z</i> características en los espectros de masas de las seis <i>cis</i> -2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzazepinas.....	52
Tabla 3. Variación de ángulos diedros presentes en los conformeros del ion molecular obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).....	58

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A. Espectros de masas EI de la <i>cis</i> -2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V ₁ , a 70 y 10 eV.....	88
Anexo B. Espectros de masas EI de la <i>cis</i> -2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V ₂ , a 70 y 10 eV.....	89
Anexo C. Espectros de masas EI de la <i>cis</i> -7-cloro-2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V ₃ , a 70 y 10 eV.....	90
Anexo D. Espectros de masas EI de la <i>cis</i> -2-(4'-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V ₄ , a 70 y 10 eV.....	91
Anexo E. Espectros de masas EI de la <i>cis</i> -7-metil-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V ₅ , a 70 y 10 eV.....	92
Anexo F. Espectros de masas EI de la <i>cis</i> -7-metoxi-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V ₆ , a 70 y 10 eV.....	93
Anexo G. Tratamiento cinético en la aproximación de equilibrio rápido.....	94

INTRODUCCIÓN

Las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas (V en figura 1) constituyen una serie de nuevos compuestos heterocíclicos alcohólico-nitrogenados cuya síntesis se realizó por primera vez en el año 2006 por Gómez y colaboradores¹, extendiéndose hacia un total de 23 compuestos. La serie se origina por la apertura reductiva que sufre el enlace N–O presente en los intermedios sintéticos conformados por las 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas (IV en figura 1). Ambos conjuntos de compuestos, al igual que otros derivados sintéticos y naturales que presentan el sistema estructural básico tetrahidro-1-benzazepínico, resultan de gran interés para profesionales en el campo de la química, biología, medicina y farmacología, dadas sus atractivas propiedades farmacobiológicas, principalmente al actuar sobre el sistema cardiovascular y nervioso central², además de presentar potenciales actividades antifúngicas y bactericidas³; de ahí que entre sus diversas aplicaciones se encuentren formulados como sedantes, anti-convulsivos, neurolépticos, neurotrópicos y antivirales. En el caso específico de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas, su evaluación biológica ha permitido clasificarlas como posibles antiparasitarios, particularmente sobre el *Trypanosoma cruzi* y la *Leishmania chagasi*⁴.

Debido al potencial fármaco-biológico inherente al sistema tetrahidro-1-benzazepínico, resulta de interés para la medicina y para las ciencias farmacéuticas y agrícolas, la caracterización, cuantificación y el entendimiento del comportamiento químico de nuevos compuestos derivados de dicho sistema. Es aquí, donde la espectrometría de masas desempeña un papel importante, ya que provee información valiosa que facilita enormemente la comprensión de este sistema en fase gaseosa; 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 descomponen, ayudando

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

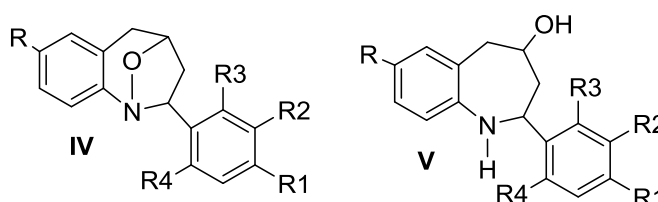
² Ibid., p. 14-25.

³ DANDIA, A. *et al.* Facile One Pot Microwave Induced Solvent-Free Synthesis and Antifungal, Antitubercular Screening of Spiro [1,5]-Benzothiazepin-2,3' [3'H]indol-2[1'H]-ones. En: *Chemistry Pharmaceutical Bulletin* 2003, vol. 51, p. 1137.

⁴GÓMEZ, S. Synthesis structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, vol. 18, p. 4721.

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 instrumental en conjunto con la química teórica y computacional, arrojan información adicional que esclarece aún más el comportamiento químico de los sistemas en cuestión, entre estas se encuentran: cinética de las reacciones unimoleculares ocurridas, energética de nuevas especies químicas involucradas en los procesos de descomposición, favorabilidad energética y cinética de algún proceso en particular, entre otras.

Figura 1. Estructura general de los precursores 2-fenil(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas y de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas.



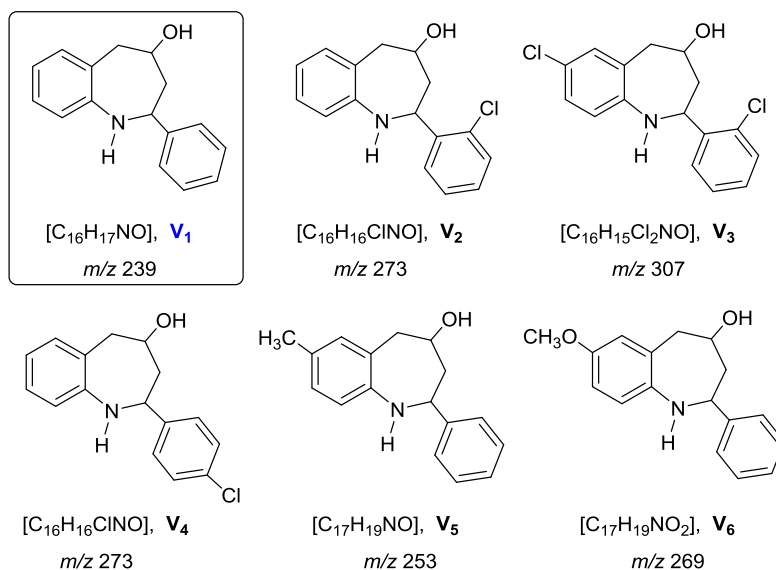
Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Las orto-Alanilinas N-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxi-tetrahidro-1-benzazepinas. Op. Cit., p. 90.

Los compuestos V además de ser relativamente nuevos y con posible actividad antiparasitaria, presentan en sus espectros de masas tomados a 70 eV varios picos comunes y características. Estos picos prevalecen y se destacan en los espectros tomados a seis hidroxiti-tetrahidro-1-benzazepinas (V_1 a V_6 en figura 2), aun cuando se disminuyen las energías de los electrones ionizantes (38 - 10 eV). Entre los picos comunes observados en los espectros tomados a cuatro diferentes energías, el compuesto de interés V_1 (la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina, cuyo ion molecular se representa como $M_{\text{THB}}^{+\bullet}$), presenta siete picos característicos (ψ_1 - ψ_7 en la tabla 2, sección 4.1), donde ψ_2 corresponde a la pérdida de 44 unidades de masa. Los siete picos también se detectan en los otros cinco compuestos (V_2 a V_6) como sus análogos sustituidos.

En este trabajo se seleccionó como molécula modelo a aquella cuyos sustituyentes son todos átomos de hidrógeno, la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (V_1 en figura 2). La razón principal que justifica su selección, radica en el hecho de que corresponde a la molécula más simple y por tanto es la que menor tiempo de cálculo requiere. A partir de esta tetrahidro-1-benzazepina se planteó como objetivo general, investigar específicamente la fragmentación primaria ocurrida por pérdida de 44 unidades de masa (o $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$) que da origen al pico m/z 195. La selección de este pico se debe a que constituye el segundo pico más abundante en los compuestos V_1 a V_6 después de sus iones moleculares respectivos, en los espectros tomados a 10 eV. Es el tercero a quinto

pico más abundante a altas energías de los electrones ionizantes y además, su generación implica obligatoriamente canales de fragmentación en los cuales el anillo azepínico sufra apertura y/o contracciones para perder dichas unidades de masa, que pueden corresponder a: etenol, etanal o epoxi-etano. Los espectros de masas tomados a 70 y 10 eV se muestran en los anexos A a F.

Figura 2. Estructuras de seis *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahydro-1-benzoazepinas.



Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Las orto-Alanilinas N-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxi-tetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 90.

Entre los objetivos específicos, se planteó hallar los mecanismos de fragmentación que lleven a explicar el pico $[M_{\text{THB}} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^{+\bullet}$, mediante los canales que exhiban las menores barreras cinéticas. Para cumplir con este propósito, se empleó la química computacional bajo los formalismos de la teoría de funcionales de densidad (DFT). Con ello se logró explorar varios perfiles de la superficie de energía potencial (PES) que experimenta $M_{\text{THB}}^{+\bullet}$ para dar lugar al pico en cuestión; siendo necesario el modelado de diferentes estructuras moleculares: ion de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina, iones-fragmento que satisfagan la pérdida de C₂H₄O, iones intermedios en los mecanismos de reacción involucrados y moléculas neutras eliminadas (etenol, etanal y epoxi etano). Dado que varios de los canales de reacción calculados mostraron barreras cinéticas similares y se identificaron como procesos competitivos, fue necesaria la evaluación de su cinética, para lo cual se procedió a calcular coeficientes microcanónicos de velocidad RRKM. De esta manera, barreras cinéticas y coeficientes de velocidad, permitieron establecer el proceso cinética y energéticamente más favorable para perder C₂H₄O.

Se estableció que el pico registrado en los espectros de masas de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina a m/z 195, se debe probablemente a la pérdida exclusiva de la molécula neutra de etanol y a la formación del ion-fragmento A (un isómero abierto del catión-radical de la 2-fenilindolina - B), tras las rupturas consecutivas de los enlaces β_2/α_1 del anillo azepínico.

La consecución de este trabajo teórico, obtenido en el Laboratorio de Química Teórica (LQT) de la Universidad de Nariño, contribuye a la interpretación de espectros de masas de sistemas tetrahydro-1-benzoazepínicos obtenidos experimentalmente, a la vez que favorece a la comprensión de este tipo de compuestos en fase gaseosa. De esta manera, la química teórica y computacional, sumadas a la técnica instrumental, resultan ser técnicas importantes que facilitan el estudio de estos procesos que experimentalmente serían difíciles de abordar.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

Determinar, a partir de cálculos basados en la teoría de funcionales de densidad (DFT), los mecanismos de fragmentación de mínima energía, que puedan dar origen a la eliminación de C_2H_4O desde el ion molecular, en el espectro de masas de EI de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.

1.2 Objetivos específicos

- Obtener múltiples perfiles de la superficie de energía potencial (PES), generada a un nivel de teoría DFT, para la pérdida de C_2H_4O a partir del ion molecular de *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.
- Identificar, entre las etapas paralelas y/o consecutivas de descomposición del ion *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, aquellas que presentan los menores requerimientos entálpicos, que generan las especies más estables y las que exhiben las menores barreras cinéticas.

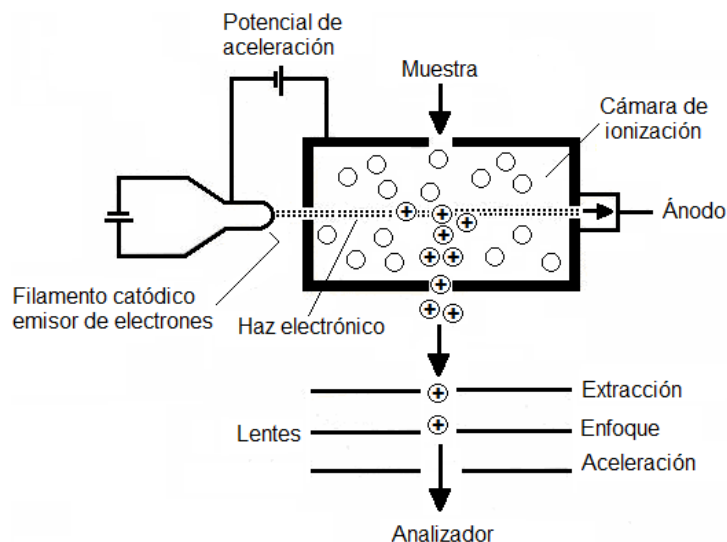
2. MARCOREFERENCIAL

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 Espectrometría de masas

2.1.1.1 Fundamentos^{5,6}. La espectrometría de masas es una técnica analítica cuyo fundamento básico consiste en generar iones en fase gaseosa mediante algún método, facilitando la medición de la masa de los iones formados y sus respectivas abundancias. La técnica suministra una amplia gama de información incluyendo: información estructural de moléculas, masas moleculares exactas, patrones de fragmentación, composiciones isotópicas, estudio de la dinámica y reacciones de iones, entre otras. La figura 3 representa los componentes básicos de un espectrómetro de masas.

Figura 3. Diagrama de una fuente de ionización electrónica.



Fuente: Adaptado de HOFFMANN, E. and STROOBANT, V. Mass Spectrometry. Principles and Applications. 3rd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, p. 16.

Una vez la muestra ha ingresado a la fuente de iones (o cámara de ionización), se ioniza mediante alguna técnica específica para generar especies iónicas en fase

⁵ DASS, C. Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007, p. 3-7.

⁶ GROSS, J. Mass Spectrometry: A Textbook. Berlin: Springer, 2004, p. 1-5.

gaseosa. Los iones formados son transferidos al analizador de masas, donde se separan según su relación masa/carga (m/z). A continuación, se contabiliza los iones y se detectan sus señales generadas. Las señales luego de ser amplificadas son transferidas al registrador para ser indicadas finalmente en un espectro de masas, cuya gráfica relaciona las abundancias de los iones con su respectiva m/z . La región de la fuente de iones se mantiene normalmente a una presión de 10^{-4} a 10^{-8} torr, mientras que la región del analizador de masas requiere presiones algo menores (alrededor de 10^{-8} torr).

2.1.1.2 Ionización electrónica (EI)^{7,8,9,10}. Una de las técnicas más empleadas para producir iones en fase gaseosa es la ionización por impacto de electrones. En el proceso, las moléculas vaporizadas de la muestra son bombardeadas con un haz de electrones de alta energía a presiones bajas. La colisión provoca que la molécula (M) expulse un electrón, convirtiéndose en un ion positivo con un número impar de electrones, el cual se denomina *ion molecular* $M^{+\bullet}$ y es un catión radical. Durante el proceso EI, es esencial que la energía cinética del haz de electrones exceda la energía de ionización de la molécula, por lo que suele utilizarse un haz de electrones a 70 eV. Dado que aproximadamente 10 eV son suficientes para ionizar la mayoría de moléculas orgánicas, la energía en exceso adquirida durante la ionización, permite que $M^{+\bullet}$ se disocie en iones-fragmento de masa más pequeña, algunos de los cuales pueden tener la suficiente energía para seguirse fragmentando. Estos productos de fragmentación pueden corresponder a cationes radicales con número impar de electrones ($[M-N]^{+\bullet}$) más la eliminación de una molécula neutra (N) o, cationes con número par de electrones ($[M-R]^+$) acompañados de un radical (R^{\bullet}).

En la figura 4 se muestra en una escala de tiempo los diferentes eventos posteriores a la ionización electrónica. La pérdida del electrón procede en un tiempo de 10^{-16} s. Las oscilaciones de los núcleos comienzan en un rango de 10^{-12} a 10^{-13} s. El proceso de ionización genera iones en todos los niveles posibles de estados energéticos excitados. Los iones moleculares deben convertir su exceso de energía en excitación esencialmente vibracional, de manera que queden en su estado electrónico fundamental pero excitados vibracionalmente. La energía se redistribuye y equilibra entre los diferentes grados de libertad vibracionales en un tiempo menor a 10^{-10} s.

⁷DASS, Op. Cit., p. 17.

⁸GROSS, Op. Cit., p. 33, 199.

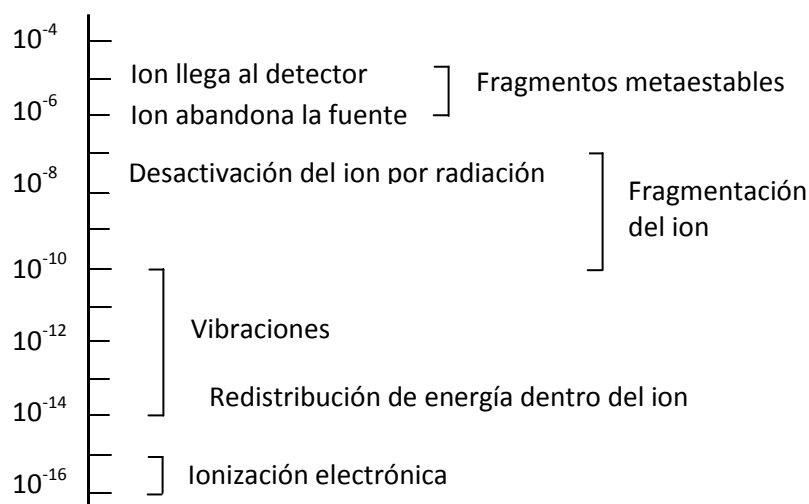
⁹EKMAN, R. *et al.* Mass Spectrometry. Instrumentation and Applications. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009, p. 132.

¹⁰HOFFMANN, E. and STROOBANT, V. Mass Spectrometry. Principles and Applications. 3rd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, p. 1, 15-16, 273.

Para que los iones generados lleguen a ser detectados, estos deben tener una existencia que dure al menos el tiempo que tardan en recorrer el analizador. De ahí que haya *iones estables*, con un tiempo de vida aproximado a 10^{-5} s; *iones inestables*, con un tiempo de vida menor a 10^{-6} s e *iones metaestables*, con un tiempo de vida comprendido entre 10^{-5} y 10^{-6} s (estos iones se descomponen mientras recorren el analizador, por lo que llegan al detector con una masa distinta a la de partida).

Dado que las colisiones son improbables, las únicas reacciones que ocurren son fragmentaciones unimoleculares, llevadas a cabo en tiempos muy cortos; de manera que son esencialmente productos con control cinético, es decir, su abundancia depende de las constantes de velocidad asociadas.

Figura 4. Escala de tiempo para los diferentes eventos ocurridos en espectrometría de masas por ionización electrónica.



Fuente: Adaptado de HOFFMANN, Op. Cit., p. 274.

2.1.1.3 Teoría del cuasi-equilibrio (QET) o de Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus (RRKM)^{11,12}. Las fragmentaciones en espectrometría de masas son estrictamente unimoleculares. La disociación unimolecular de las especies iónicas en fase gaseosa a alto vacío es explicada por la teoría QET o RRKM. Según esta teoría, el exceso de energía interna adquirida en la ionización se distribuye estadísticamente entre varios grados de libertad internos, lo cual implica que la molécula una vez ionizada no se disocia inmediatamente, sino que sobrevive

¹¹DASS, Op. Cit., p. 247-249.

¹²MCLAFFERTY, F. and TURECEK, F. Interpretation of Mass Spectrometry. 4th edition. California: University Science Books, 1993, p. 115-117.

durante el tiempo requerido para convertir su energía E en energía vibracional y rotacional en el estado fundamental del ion. Cuando un modo vibracional en particular, sobrepasa la energía crítica (E_0) el ion puede isomerizarse o disociarse a través de ese canal vibratorio. Como consecuencia, la descomposición del ion es independiente del modo de ionización y depende únicamente de la energía E y de la estructura del ion. Para una reacción en particular, la constante de velocidad $k(E)$, es función de la energía E del ion como se muestra en la figura 5. La función puede ser calculada por la expresión RRKM (Ec. 1).

$$k(E) = \frac{\sigma N^\ddagger(E-E_0)}{h\rho(E)} \quad (\text{Ec. 1})$$

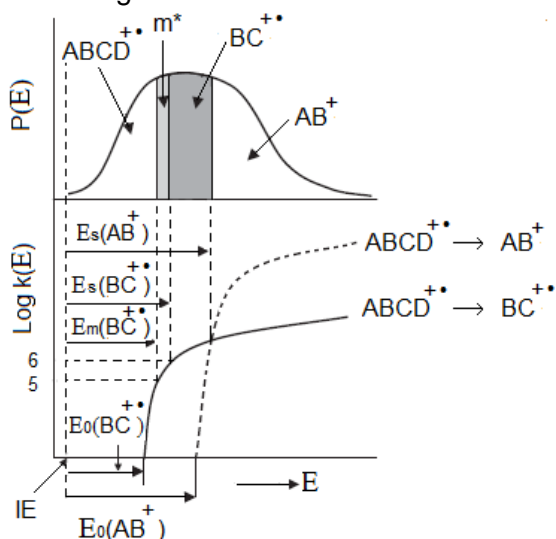
Donde σ es el factor de degeneración de la reacción¹³, $N^\ddagger(E - E_0)$ es la suma de los estados vibracionales desde $E = 0$ hasta $E - E_0$ en el estado de transición (es la suma de todas las formas posibles de distribución de la energía), h es la constante de Planck y $\rho(E)$ es la densidad de estados vibracionales con energía E .

La figura 5 representa el diagrama de Wahrhaftig para dos reacciones unimoleculares competitivas ocurridas desde el ion molecular $ABCD^{+\bullet}$. El diagrama permite evaluar la velocidad de las reacciones hipotéticas $ABCD^{+\bullet} \rightarrow BC^{+\bullet}$ y $ABCD^{+\bullet} \rightarrow AB^+$ e indica cuál de estas es más favorable cinéticamente a determinados valores de energía. La parte superior muestra la probabilidad $P(E)$ de encontrar el ion molecular $ABCD^{+\bullet}$ con determinada energía E y la parte inferior, corresponde a la variación de los coeficientes $k(E)$ (en escala logarítmica) para ambas reacciones en función de E .

A bajos valores de energía E , el ion molecular no presenta una velocidad de descomposición apreciable, y por tanto aparece un pico de $ABCD^{+\bullet}$ en el espectro. Para que ocurra la descomposición en la cámara de ionización, es necesaria una constante de velocidad aproximada a 10^6 s^{-1} o mayor. $\log(k) = 6$ sobre la curva para la disociación $ABCD^{+\bullet} \rightarrow BC^{+\bullet}$ define la energía E mínima que adquiere el ion molecular para formar $BC^{+\bullet}$: $E_s(BC)^{+\bullet}$, que es algo mayor a la *energía crítica* de reacción $E_0(BC)^{+\bullet}$ (también llamada *altura de la barrera cinética*). A medida que la energía E de $ABCD^{+\bullet}$ aumenta, la velocidad de formación de AB^+ predomina sobre la de $BC^{+\bullet}$; como consecuencia, a energías E bajas el producto $BC^{+\bullet}$ domina en el espectro, mientras que a altas energías E , predomina la formación de AB^+ .

¹³BAER, T. and HASE, W. Unimolecular Reactions Dynamics: Theory and Experiments. New York: Oxford University Press, 1996, p. 206.

Figura 5. Diagrama de Wahrhaftig.



Fuente: Adaptado de DASS, Op. Cit., p. 247.

2.1.2 Puntos estacionarios y caminos de reacción en superficies de energía potencial^{14,15,16,17,18,19}. Una *superficie de energía potencial* (PES) es una función matemática que relaciona la forma en que varía la energía de un sistema molecular a medida que ocurren cambios estructurales en su geometría. En la figura 6 se ilustra una PES donde se ha representado sobre los ejes horizontales las coordenadas nucleares y en el eje vertical la energía potencial del sistema.

La PES contiene dos *mínimos*, correspondientes a los puntos de energía más bajos en toda la superficie, estos constituyen las estructuras moleculares más estables del reactivo y producto, y un *punto de silla* de primer orden, correspondiente a la estructura del estado de transición que conecta los dos *mínimos* mediante el camino de mínima energía (MERP). Los *mínimos* pueden representar diferentes conformaciones, isómeros estructurales de la molécula estudiada o productos de su descomposición. El cálculo de energía realizado

¹⁴RAMACHANDRAN, K.; DEEPA, G. and NAMBOORI, K. Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications. Coimbatore: Springer, 2008, p. 243-245.

¹⁵YARKONY, D. Modern electronic theory. Singapore: World Scientific, 1995, p. 1191.

¹⁶FIELD, M. J. A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems. 2nd edition. New York: Cambridge University Press, 2007, p. 122-125, 136.

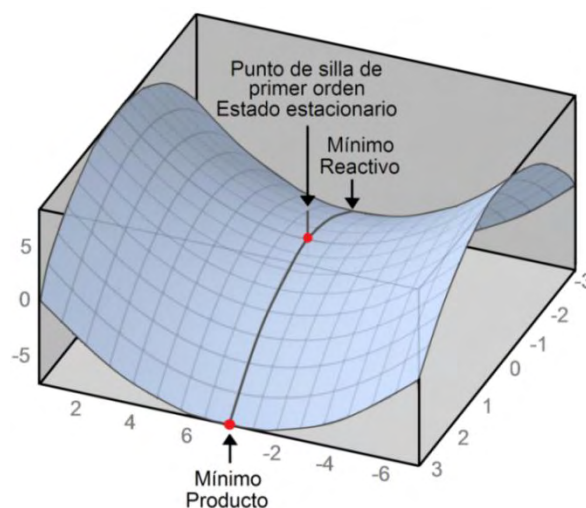
¹⁷YOUNG, D. Computational Chemistry. A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. New York: John Wiley & Sons, 2001, p. 159.

¹⁸ANDRÉS, J. y BELTRAN, J. Química Teórica y Computacional. 5^{ta} Edición. Universidad Jaume, 2000, p. 319-322.

¹⁹CARR, R. Modeling of Chemical Reactions. Comprehensive Chemical Kinetics. Amsterdam: Elsevier, 2007, 42, p. 70.

sobre una geometría molecular cualquiera recibe el nombre de *single point* (SP) y se trata de un cálculo básico de modelado molecular sobre un punto cualquiera de la PES, sin indicar si la estructura es viable o químicamente relevante. Sin embargo, lo que realmente interesa son los *puntos estacionarios* sobre la superficie, ya sea los *mínimos* o *puntos de silla de primer orden*. Para caracterizarlos en alguna de estas dos categorías se evalúa la *matriz hessiana* de energía, de modo que su búsqueda y caracterización se realiza usando algoritmos computacionales mediante un proceso denominado *optimización de la geometría*.

Figura 6. Superficie de energía potencial.



Fuente: Adaptado de JUAN, A. y BAUTISTA, G. Didáctica de las matemáticas: la utilización de software especializado. {En línea}. {9 de marzo de 2012} disponible en: (<http://www.uoc.edu/web/esp/art/uoc/0107030/mates.html>).

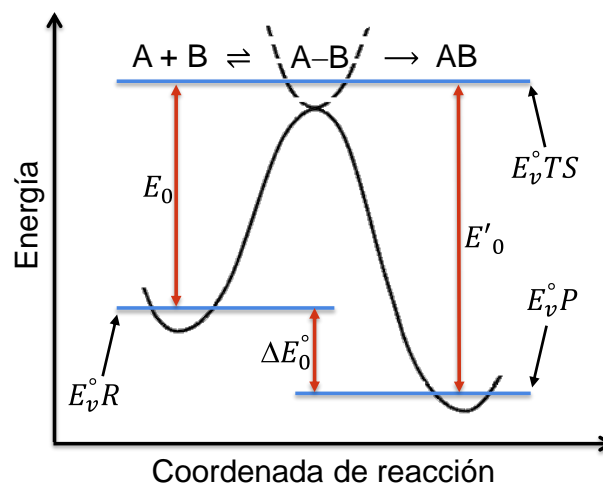
Una reacción puede estudiarse teóricamente en términos de los *mínimos* ubicados en la PES y los *puntos de silla de primer orden* que los conectan. Aunque el conocimiento de estos *puntos estacionarios* es suficiente para dar información del mecanismo, a menudo es útil generar puntos intermedios entre los *mínimos* y *puntos de silla* para que los cambios geométricos que ocurran durante la transición puedan ser analizados con mayor detalle. La generación de estos puntos intermedios, que especifican cómo es el movimiento de los núcleos para que la reacción progrese mediante el camino de mínima energía desde los reactivos hacia el *punto de silla de primer orden* y finalmente a los productos, se denomina *coordenada intrínseca de reacción* (IRC).

Según la *teoría convencional del estado de transición* (TST), la reacción transcurre mediante una especie transitoria que representa un máximo de energía sobre una región de la PES, característica por tener un tiempo de vida corto y por conectar los reactivos con los productos. Esta especie determina la velocidad del proceso y

es un *punto de silla de primer orden*, denominado *estado de transición* o *complejo activado*. Para que la reacción avance hacia los productos bajo el camino de mínima energía (definido como el camino de descenso más rápido desde el *estado de transición* hacia los *mínimos* más estables que este conecta), los reactivos deben superar la altura de la barrera cinética alcanzada por el estado de transición. La Figura 7 representa un perfil de la coordenada de reacción de mínima energía sobre la PES de la reacción $A + B$ hacia el producto AB . El perfil muestra la energía electrónica en el estado fundamental de los *mínimos* (reactivos y productos) y las energías vibracionales en el estado fundamental de reactivos ($E_v^{\circ}R$), estado de transición ($E_v^{\circ}TS$) y producto ($E_v^{\circ}P$). Las energías E_0 y E'_0 son las energías críticas o alturas de las barreras cinéticas a la temperatura de 0 K para las reacciones directa e inversa respectivamente, mientras que ΔE_0° representa el cambio de energía interna estándar de la reacción.

A la diferencia de energía entre los niveles correspondientes al estado vibracional fundamental y el estado electrónico fundamental se le conoce como *energía vibracional en el punto cero* (ZPVE).

Figura 7. Perfil de energía potencial para la reacción $A + B$.



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

2.1.3 Cinética y reacciones unimoleculares^{20,21}. La cinética de las reacciones unimoleculares es de primer orden con respecto al reactivo, es decir, implican una especie reactante única, molécula, ion o radical. Ejemplos de tales reacciones son de gran interés para este trabajo y corresponden a rearrreglos estructurales y

²⁰HENRIKSEN, N. E.; HANSEN, F. Y. Theories of Molecular Reaction Dynamics. The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics. New York: Oxford University Press, 2008, p. 170.

²¹BAER, Op. Cit., p. 4-5.

disociaciones (isomerizaciones o fragmentaciones). La reacción unimolecular $A \rightarrow \text{Productos}$ es una reacción elemental que ocurre en un solo paso y que obedece a una ley de velocidad de primer orden (Ec.2), conocida como expresión de *velocidad diferencial*; que al ser integrada da como resultado la concentración de A dependiente del tiempo (Ec. 3). A sufre un decaimiento exponencial mientras la reacción avanza.

$$-\frac{d[A]}{dt} = k[A] \text{ (Ec. 2)} \rightarrow [A] = [A_0]e^{-kt} \quad \text{(Ec. 3)}$$

En ambas expresiones, k denota el coeficiente de velocidad unimolecular con unidades de tiempo⁻¹. De acuerdo con la teoría RRKM, el coeficiente de velocidad depende de la energía interna de A, $k(E)$, específicamente de su exceso de energía vibracional y de su estructura.

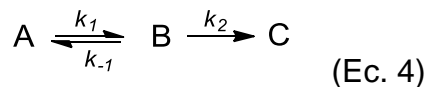
2.1.3.1 Mecanismos de reacción^{22,23,24}. Se definen como la colección de procesos cinéticos individuales o etapas elementales implicadas en la transformación de reactantes en productos. Permiten establecer cuál es el camino más viable para que la reacción se lleve a cabo. La deducción de la velocidad de un proceso global a partir de un mecanismo de reacción supuesto, requiere la resolución del sistema de ecuaciones diferenciales de velocidad, correspondientes al conjunto de reacciones elementales. Dado que puede resultar difícil tratar el sistema de varias ecuaciones diferenciales acopladas, suele usarse métodos aproximados que permiten simplificar el sistema de ecuaciones y que faciliten el tratamiento cinético, estos son: aproximación del estado estacionario y de la etapa limitante.

➤ Aproximación del estado estacionario: supone que los intermediarios de una reacción son muy reactivos, no se acumulan durante el transcurso de la reacción y su concentración es baja comparada con la de reactivos y productos durante la mayor parte de la reacción. Pueden considerarse constantes en un periodo de tiempo, es decir, la variación de su concentración es prácticamente nula. Por tanto las ecuaciones diferenciales de velocidad se transforman en ecuaciones algebraicas a partir de las cuales es posible deducir la concentración de intermedios en términos de las concentraciones de reactivos o productos. Para la reacción consecutiva de dos etapas, la primera reversible y la segunda irreversible (Ec. 4), se establece la expresión de velocidad para la formación del producto C (Ec. 5).

²²REID, P. y HEHRE, W. Introducción a la Físicoquímica: Termodinámica. Pearson Educación, 2007, p. 441-443, 450.

²³WENTWORTH, W. and LADNER, S. Fundamentos de Química Física. Barcelona: Editorial Reverté S.A., 1975, p. 259-262.

²⁴LEVINE, I. Físicoquímica. 5^{ta} edición. España: McGraw Hill, 2004, p. 661, 680-684.



$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[B] \quad (\text{Ec. 5})$$

Para el intermedio B, se plantea la condición de estado estacionario, la cual permite hallar la expresión para la concentración de B (Ec.6) y de ahí determinar la velocidad de reacción (Ec. 7).

$$\frac{d[B]}{dt} = k_1[A] - (k_{-1} + k_2)[B] = 0 \Rightarrow [B] = \frac{k_1[A]}{(k_{-1} + k_2)} \quad (\text{Ec. 6})$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2[B] = \frac{k_2 k_1 [A]}{(k_{-1} + k_2)} \quad (\text{Ec. 7})$$

➤ Aproximación de la etapa limitante o aproximación de equilibrio: supone que el mecanismo de reacción consta de una o más reacciones elementales reversibles que permanecen cercanas al equilibrio durante la mayor parte de la reacción, seguidas de una etapa limitante relativamente lenta que determina la velocidad del proceso. Esta etapa puede a su vez, ser seguida por otra u otras reacciones rápidas. Considerando la reacción anterior (Ec.4) y la aproximación del estado estacionario (Ec. 7), se presentan dos situaciones límite:

a. Si $k_{-1} \ll k_2$, entonces, la primera etapa de la reacción que involucra la formación del intermediario B, actúa como factor limitante, ya que B se descompone en C mucho más rápido de lo que se forma. La velocidad global está controlada por el paso de A a B y se determina por la concentración del reactivo:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[A] \quad (\text{Ec. 8})$$

b. Si $k_{-1} \gg k_2$, entonces, la primera etapa de la reacción alcanza el equilibrio $K_1 = k_1/k_{-1}$, mientras que la descomposición del intermediario B en el producto

final C se convierte en la etapa limitante de la reacción. La velocidad global se escribe como:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_2 K_1 [A] \quad (\text{Ec. 9})$$

Esta última aproximación, se aplicó al análisis cinético realizado en esta investigación.

2.1.4 Química teórica y computacional

2.1.4.1 Métodos de cálculo^{25,26,27}. La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos que mediante aproximaciones, permiten calcular las propiedades moleculares. Estos métodos se clasifican en: *mecánica molecular* y *métodos electrónicos*. Los métodos electrónicos pueden subdividirse en *métodos semiempíricos*, métodos *ab initio* y el método de la teoría de funcionales de densidad (DFT).

➤ Teoría de los Funcionales de Densidad (DFT)^{28, 29,30,31,32,33}. Este método de cálculo se empleó para la ejecución de la presente investigación. La DFT se basa en los dos teoremas fundamentales formulados por Hohenberg y Kohn en 1964. De acuerdo con el primer teorema, para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas, están determinadas unívocamente por un funcional de la densidad electrónica en el estado fundamental $\rho_0(x, y, z)$, (un funcional se define matemáticamente como la función de otra función). Posteriormente se demostró que este enunciado también era válido en estados degenerados. Del segundo teorema se deduce que para toda *densidad de prueba* $\rho_{pr}(r)$ que satisface $\int \rho_{pr}(r) = n$ y $\rho_{pr}(r) \geq 0$ (siendo n el número de electrones) para todo r , es válida la siguiente relación: $E[\rho_{pr}] \geq E_0[\rho_0]$. En consecuencia, la densidad electrónica exacta de un estado fundamental ρ_0 puede calcularse determinando aquella densidad ρ_{pr} que minimiza la energía del estado fundamental. Por tanto, si se rastrean todas las densidades electrónicas aceptables para un sistema, aquella densidad con la que se obtiene la mínima energía al introducirla en el funcional de la densidad, es la densidad electrónica

²⁵ YOUNG, Op. Cit., p. 19-22.

²⁶ LEVINE, I. Química Cuántica. 5^{ta} edición. Madrid: Prentice Hall, 2001, p. 467-468.

²⁷ CUEVAS, G.; CORTÉS, F. Introducción a la Química Computacional. 1^{ra} edición. México D. F.: Fondo de Cultura Económica, 2003, p. 28-29.

²⁸ ANDRÉS, Op. Cit., p. 107.

²⁹ LEVINE, I. Química Cuántica. Op. Cit., p. 554-557.

³⁰ LOWE, J. and PETERSON, K. Quantum Chemistry. 3rd edition. London: Elsevier Academic Press, 2006, p. 368-370.

³¹ PARR, R. and YANG, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. New York: Oxford University Press, 1989, p. 47-60.

³² KOHN, W.; BECKE, A. and PARR, R. Density Functional Theory of Electronic Structure. En: *Journal Physical Chemistry* 1996, vol. 100, p. 12974.

³³ HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. En: *Physical Review* 1964, vol. 136, p. B864

³⁴ LEVY, M. Reviewed extension of original Hohenberg-Kohn theorem. En: *Proceedings of the National Academy of Science. USA* 1979, vol. 76, p. 6062.

del estado fundamental; y la energía mínima así obtenida es la energía del estado fundamental. Cualquier densidad de prueba dará siempre una energía mayor.

La DFT no ofrece información sobre la naturaleza del funcional que relaciona la densidad electrónica con la energía. En consecuencia, se utilizan tantas aproximaciones como sea posible; de ahí que existan diversos y complejos métodos DFT. Los métodos *híbridos* son los más utilizados, y resultan de la combinación de una aproximación Hartree Fock (HF) y una aproximación DFT, siendo B3LYP uno de los más utilizados. Los métodos DFT son en general más rápidos y mejores que los HF, lo que se traduce en un menor costo computacional.

Kohn y Sham³⁵ expresaron la densidad electrónica en términos de funciones orbitales mono-electrónicas, construidas a partir de conjuntos de funciones de base. Las funciones se varían y por tanto la densidad, para minimizar la energía. Un conjunto de base^{36,37} es un conjunto de funciones que se utilizan para construir funciones de onda (*ab initio*) o densidades electrónicas (DFT). Los conjuntos de base más grandes suelen ofrecer mejores representaciones de los sistemas moleculares, dado que imponen pocas restricciones sobre la localización de los electrones en el espacio. El conjunto de base empleado en este trabajo fue 6-31G(d). Esto significa que cada orbital atómico interno está descrito por una única función gaussiana contraída por seis funciones y cada orbital atómico de valencia está formado por dos gaussianas contraídas, una de ellas resultado de la contracción de tres funciones y la otra resultado de la contracción de una función. La letra d, indica que se han agregado un conjunto de funciones de base polarizadas sobre los elementos diferentes de hidrógeno.

2.2 ESTADO DEL ARTE

2.2.1 Importancia biológica de las benzoazepinas y sus derivados. Dentro de los compuestos heterocíclicos con amplias aplicaciones farmacológicas se encuentran las benzoazepinas, las cuales están formadas por un anillo bencénico fusionado con una azepina. La azepina es un anillo heterocíclico de siete miembros con un átomo de nitrógeno³⁸. Muchos de los compuestos conformados por el núcleo estructural básico benzoazepínico constituyen una amplia variedad de medicamentos³⁹ (figura 8), o tienen potencial uso en agricultura como fungicidas,

³⁵ YOUNG, Op. Cit., p. 32.

³⁶ Ibid., p. 78-89.

³⁷ CUEVAS, Op. Cit., p. 60-72.

³⁸ CRECENTE, C. J. Síntesis orgánica asistida por microondas. Tesis de Doctorado. España: Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Ciencias, 2009, p. 478.

³⁹ GÓMEZ, Las *orto*-Alianilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 14-25.

insecticidas, herbicidas o plaguicidas⁴⁰. Sustancias sintéticas como carbamazepina⁴¹, diazepam⁴², oxacarbazepina⁴³, benazepril⁴⁴ e imipramina⁴⁵ son reconocidos medicamentos que actúan principalmente sobre el sistema nervioso central, sistema cardiovascular o como inhibidores de ciertos neurotransmisores.

Moléculas de origen natural, especialmente los alcaloides, también contienen fragmentos tetrahydro-benzoazepínicos. La bulgaramina y cefalotaxina son ejemplos de alcaloides que contienen anillos benzo[d]azepínicos, mientras que la galantamina, licoramina y narwedina son ejemplos de derivados benzo[c]azepínicos. De estos compuestos, los ésteres de cefalotaxina son recomendados para el tratamiento de leucemia^{46,47,48,49} y la galantamina para el tratamiento del Alzheimer⁵⁰. Los derivados de la tetrahydro-2-*H*-benzoazepina, tales como fitotoxinas, aurantioclavina y ácido clavicipítico, son empleados como agentes antibacteriales para pacientes tratados con quimioterapia^{51,52}.

⁴⁰ DANDIA, Op. Cit., p. 1137.

⁴¹ MULA, M. New Antiepileptic Drugs: Molecular Targets. En: *Bentham Science* 2009, vol. 9, p. 79.

⁴² HERNÁNDEZ, R. *et al.* An experimental study of the anticonvulsive and relaxant actions of valium. En: *International Journal of Neuropharmacology* 1964, vol. 3, p. 405.

⁴³ DONATI, F. *et al.* The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. En: *Seizure* 2007, vol. 16, p. 670.

⁴⁴ CHRYSANT, S. and BAKRIS, G. Amlodipine/benazepril combination therapy for hypertensive patients nonresponsive to benazepril monotherapy. En: *American Journal of Hypertension* 2004, vol. 17, p. 590.

⁴⁵ KARL, R. *et al.* Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. En: *Jama Psychiatry* 1993, vol. 11, p. 884.

⁴⁶ KOUZNETSOV, V. *et al.* Chemistry of functionalized benzazepines. Synthesis and chemical transformation of the 1,2,3,4-tetrahydrospiro-[3*H*-2-benz-azepine-3,1'-cycloalkanes]. En: *Journal Heterocyclic Chemistry* 1997, vol. 34, p. 1591.

⁴⁷ GARDINER, J.; BRYCE, M. and HURSTHOUSE, M. Cephalotaxine Analogues: Stereospecific Synthesis of Spiro-Fused 3-Benzazepine and 1,3-Benzodiazepine Derivatives. En: *Journal Organic Chemistry* 1990, vol. 55, p. 1261.

⁴⁸ BLASKO, G. Synthesis of Bulgaramine a New Indenobenzazepine Alkaloid. En: *Acta Chem. Hung* 128. 1991, vol. 6, p. 819.

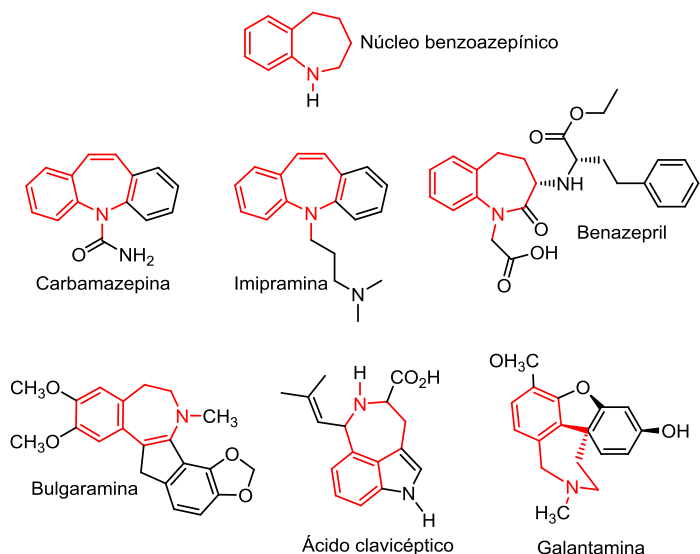
⁴⁹ KAMETANI, T. and FUKUMOTO, K. Azepine Alkaloids. En: *Heterocycles* 1975, vol. 3, p. 931.

⁵⁰ MAELICKE, A. and ALBUQUERQUE, E. New approach to drug therapy in Alzheimer's dementia. En: *X Drug Discovery Today* 1996, vol. 1, p. 53.

⁵¹ MURATAKE, H.; TAKAHISHI, T. and NATSUME, M. Clavicipitic Acids. En: *Heterocycles* 1983, vol. 20, p. 1963.

⁵² KOSIKOWSKI, A. and GRECO, M. Total Synthesis of the Clavicipitic Acids by an Intramolecular Azide Cycloaddition Strategy. En: *Journal Organic Chemistry* 1984, vol. 49, p. 2310.

Figura 8. Esqueleto del núcleo básico benzoazepínico y estructuras de algunos medicamentos.



Fuente: Adaptado de CRECENTE, Op. Cit., p. 90.

No sorprende pues, que varios de los nuevos compuestos IV y V exhiban actividad biológica, en particular, actividad antiparasitaria frente a *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*^{53,54}. En general, dos cicloaductos bicíclicos sustituidos de la serie de compuestos IV ($R_1=Cl$ y $R=R_1=CH_3$ en esquema 1, sección 2.2.2), pueden ser posibles candidatos para futuras modificaciones estructurales con el fin de mejorar el mecanismo de acción sobre los tripanosomas⁵⁵.

2.2.2 Estudio de las *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas y moléculas estructuralmente relacionadas. La molécula objeto de estudio en esta investigación corresponde a la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (estructura V en esquema 1 con los sustituyentes $R=R_1=R_2=R_3=R_4=H$), un compuesto heterocíclico alcohólico-nitrogenado que

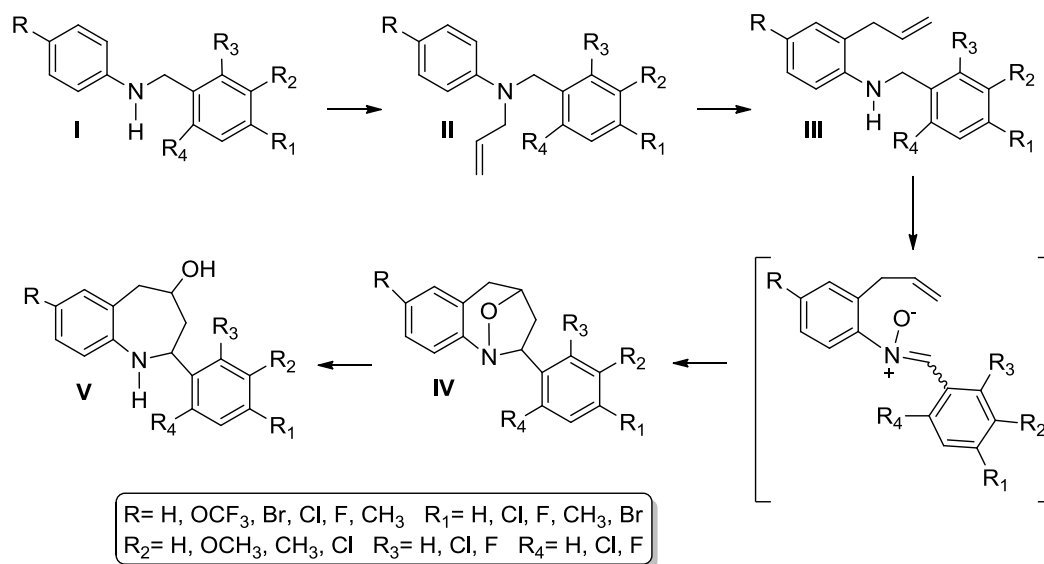
⁵³GÓMEZ, Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. Op. Cit., p. 4721.

⁵⁴ESCOBAR, P. *et al.* Nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina con actividad antiparasitaria en *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*. En: *Revista Salud UIS* 2008, vol. 40, p. 134.

⁵⁵GÓMEZ, Synthesis structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. Op. Cit., p. 4726.

pertenece a la serie de compuestos sintetizados por Gómez y colaboradores^{56,57} en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (UIS), las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas (V). La estereoquímica *cis* se muestra en la figura 9.

Esquema 1. Síntesis general de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas V.



Fuente: Adaptado de GÓMEZ, Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. Op. Cit., p. 4721.

La síntesis de esta serie de compuestos, indicada en el esquema 1, requirió la obtención de los precursores *ortho*-alil-*N*-bencilanilinas III, precursores que fueron oxidados mediante una cicloadición intramolecular dipolar 1,3 generando las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas IV. Estas últimas se sometieron a una apertura reductiva del enlace N–O para producir los alcoholes-azepínicos de interés V. Posteriormente se prepararon otras nuevas moléculas estructuralmente relacionadas siguiendo el mismo procedimiento^{58,59,60,61}.

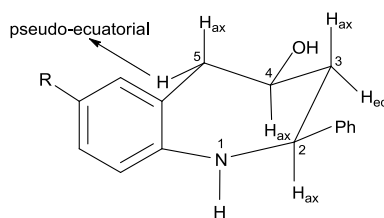
⁵⁶ GÓMEZ, S. Las *ortho*-Alianilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 100.

⁵⁷ GÓMEZ, S. *et al.* Sequential Amino-Claisen Rearrangement/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition/Reductive Cleavage Approach to the Stereoselective Synthesis of *cis*-4-Hydroxy-2-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepines. En: *Synlett* 2006, vol. 1, p. 1.

⁵⁸ YEPÉS, A. Estudio del potencial sintético de las β-alil-α-naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencil sustituido)anilinas en la construcción de sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina

Los compuestos IV y V se caracterizaron completamente mediante espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear uni y bidimensional. Los análisis de RMN revelaron que los protones 2-H y 4-H presentan una interacción espacial directa (figura 9), de modo que están orientados del mismo lado del anillo ocupando posiciones axiales y por consiguiente, los sustituyentes 2-Ph(Ar) y 4-OH se encuentran en posiciones ecuatoriales. Esta información permitió concluir que la estereoquímica de los compuestos Ves exclusivamente *cis* y que la conformación estable del anillo azepínico corresponde a la de silla⁶².

Figura 9. Estereoquímica y conformación silla del anillo azepínico de los amino alcoholes V.



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

2.2.3 Espectrometría de masas de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas y compuestos relacionados. Como ya se mencionó, en la caracterización de las veintitrés *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepinas V (esquema 1) también se empleó la espectrometría de masas EI⁶³. Gómez reportó los picos (Φ) más importantes de algunos de los compuestos pertenecientes a esta serie, junto con sus abundancias relativas (% RA) de los espectros de masas tomados a 70 eV, tal como se indica en la tabla 1.

y la dibenzo[b,e]azepina. Tesis de Maestría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2007, p. 138.

⁵⁹ PALMA, A. *et al.* Synthesis and in vitro activity of new tetrahydronaphtho[1,2-b]azepinederivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, vol. 19, p. 2360.

⁶⁰ MARTÍNEZ, W. Preparación de *orto*-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil,2'-fúril)tetrahydro-1-benzoazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2007, p. 115.

⁶¹ ACOSTA, L.; PALMA, A. and BAHASAS, A. Rational use of substituted *N*-allyl and *N,N*-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. En: *Tetrahedron* 2010, vol. 66, p. 8392.

⁶² GÓMEZ. Las *orto*-Alilanilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 90-100.

⁶³ *Ibid.*, p. 93.

Tabla 1. Picos características (Φ) identificadas en los espectros de masas tomados a 70 eV de algunas *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas. Entre paréntesis se indica las abundancias relativas con respecto a los picos base. Los grupos R que no se especifican son hidrógenos.

Compuesto	M ⁺	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6
R=R ₁ =R ₂ = R ₃ =R ₄ =H	239(100)	221 (3)	220 (16)	195 (72)	194 (94)	118 (98)	106 (57)
R=CH ₃	253 (100)	235 (2)	234 (8)	209 (64)	208 (64)	132 (80)	120 (55)
R=OCH ₃	269 (100)	251 (1)	250 (5)	225 (40)	224 (19)	148 (21)	136 (36)
R=Cl	273 (100)	255 (3)	254 (12)	229 (86)	228 (72)	152 (90)	140 (66)
R ₁ =Cl	273 (78)	255 (10)	254 (12)	229 (68)	228 (63)	118 (100)	106 (89)
R ₂ =Cl	273 (45)	255 (2)	254 (9)	229 (35)	228 (30)	118 (100)	106 (49)
R=R ₁ =Cl	307 (62)	289 (2)	288 (7)	263 (54)	262 (34)	152 (72)	140 (100)

$\Phi_1 = M^+ - H_2O$; $\Phi_2 = \Phi_1 - H^{\bullet}$; $\Phi_3 = \Phi_1 - C_2H_2$; $\Phi_4 = \Phi_3 - H^{\bullet}$; $\Phi_5 = \Phi_3 - R_1R_2R_3R_4Ph^{\bullet}$; $\Phi_6 = M^+ - R_1R_2R_3R_4PhC_3H_4O^{\bullet}$.

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

Según Gómez, el ion-fragmento Φ_1 se genera probablemente por la pérdida de una molécula de agua formando el catión-radical dihidro-benzoazepinilo. Se cree que el ion-fragmento Φ_3 corresponde al catión-radical indolinilio, el cual se genera por la pérdida de 44 unidades de masa, al eliminarse una molécula de agua y una de acetileno. Desde este catión-radical, es más probable que se genere Φ_5 (pico base para los compuestos halogenados en posiciones R₁ y R₂, *m/z* 273) cuando pierde el radical arilo R₁R₂R₃R₄Ph[•]. Para el caso del amino-alcohol di-clorado (R=R₁=Cl) *m/z* 307, el pico base Φ_6 se generaría por ruptura Retro-Diels-Alder con migración de hidrógeno. De los picos enlistados en la tabla 1, Φ_3 corresponde a uno de los más importantes registrados en los espectros de masas de los amino-alcoholes, dado que representa el segundo a cuarto pico más abundante en los espectros tomados a 70 eV. Dicho pico, será objeto de estudio de la presente investigación, específicamente en la molécula donde los sustituyentes R, R₁, R₂, R₃ y R₄ corresponden a átomos de hidrógeno (*m/z* 239) - la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.

Una fragmentación similar con pérdida de 44 unidades de masa se propuso en compuestos estructuralmente relacionados, resultando evidente que la pérdida de estas 44 unidades es una fragmentación común y característica no solo en la serie de compuestos V, sino también de otros compuestos, como es el caso de las series tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas⁶⁴ y tetrahidro-2-(1'-naftil; 2'-furyl)-1-benzoazepinas sustituidas⁶⁵.

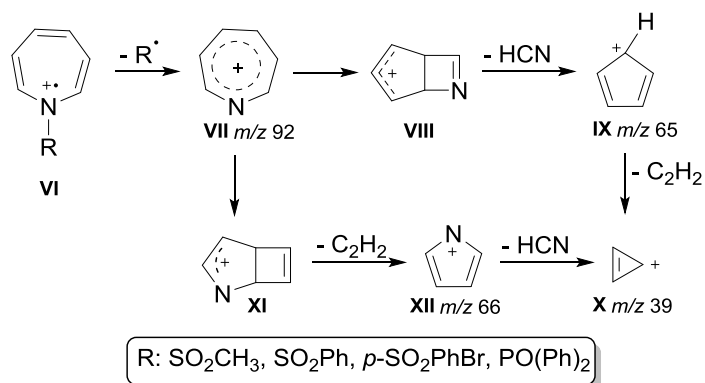
⁶⁴ YEPÉS, Op. Cit., p. 122

⁶⁵ MARTÍEZ, Op. Cit., p. 97

2.2.4 Algunos estudios relacionados con procesos de descomposición de sistemas azepínicos. A pesar de que moléculas como benceno, tolueno y anilina también constituyan la estructura compleja de los compuestos de la serie V (esquema 1), las pocas investigaciones realizadas en espectrometría de masas, sugieren que las posibles isomerizaciones y fragmentaciones que presentan este tipo de compuestos se llevan a cabo en el anillo azepínico. De ahí que resulte importante conocer algunos mecanismos que permitan explicar las contracciones que sufre este anillo de siete miembros.

2.2.4.1 Espectrometría de masas de azepinas. Luego de una revisión de la literatura existente hasta el 2013, se encontraron muy pocos estudios detallados en espectrometría de masas sobre azepinas y sus fragmentaciones. Uno de los primeros estudios llevados a cabo sobre fragmentaciones de 1*H*-azepinas *N*-sustituidas VI por impacto electrónico fue el de Paquette y colaboradores⁶⁶. En su trabajo se reportó que la mayoría de fragmentaciones correspondientes a diferentes picos observados en los espectros de masas dependen directamente del ion generado por la pérdida del sustituyente unido al átomo de nitrógeno, este es el catión azatropilio (VII) *m/z* 92, cuya abundancia representó el pico base para todas las 1*H*-azepinas (esquema 2).

Esquema 2. Patrón de fragmentación propuesto por Paquette para las 1*H*-azepinas *N*-sustituidas empleando ionización electrónica.



Fuente: Adaptado de PAQUETTE, Op. Cit., p. 2866.

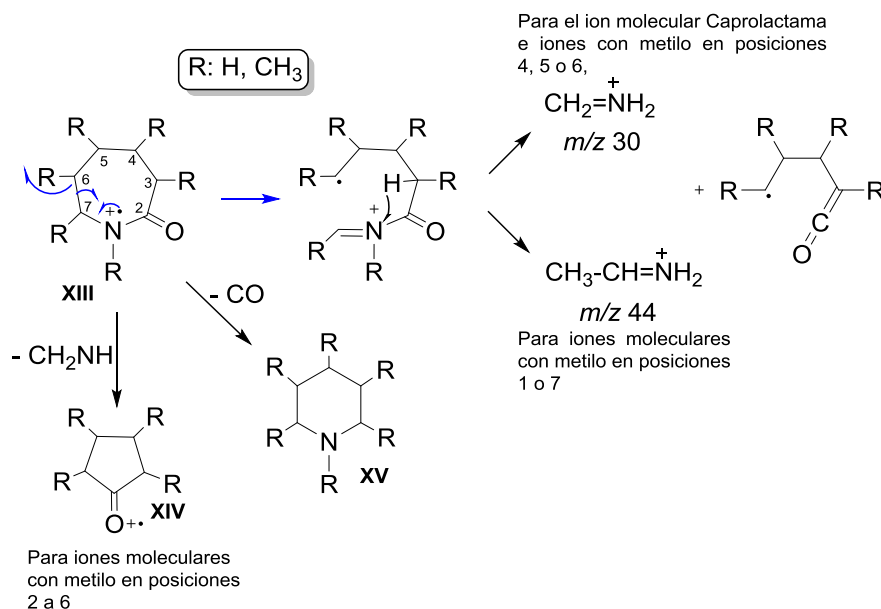
Adicionalmente, se propuso una segunda característica: la pérdida de HCN desde VIII para formar el catión ciclopentadienilo IX, el cual puede descomponerse aún más por la pérdida de acetileno para obtener el catión ciclopropenilo X. La última característica propuesta, implica la reorganización estructural que sufre VII para

⁶⁶PAQUETTE, L. et al. Unsaturated Heterocyclic Systems. A General Synthetic Entry to Derivatives of 1*H*-Azepine. En: *The Journal of Organic Chemistry* 1969, vol. 34, p. 2866.

dar lugar al catión XI, ion desde el cual se elimina acetileno y conduce finalmente a XII. La formación del ion XII parece ser de menor importancia, dada su baja abundancia en comparación con la del ion IX, cuya abundancia oscila entre 14 y 73%.

Por otro lado, Mitera y Kubelka⁶⁷ evaluaron las fragmentaciones más representativas de la Caprolactama (hexahidro-1*H*-azepin-2-ona) y sus análogos mono-sustituidos con metilo en posiciones 1 y 3 a 7 (XIII en esquema 3) empleando ionización electrónica, bajo una energía de los electrones ionizantes de 70 eV. Los resultados revelaron que los picos base en los espectros de todos los compuestos estudiados (excepto para el derivado con metilo en posición 3) corresponden a los iones con m/z 30 y 44, formados respectivamente por la ruptura de los enlaces C6-C7 y C2-N con migración simultánea de hidrógeno. Para el caso del ion molecular de la Caprolactama y los iones con grupo metilo en posiciones 4, 5 y 6 el pico base es m/z 30, mientras que para los iones metil-sustituidos en posiciones 1 y 7 el pico base corresponde a m/z 44 (esquema 3).

Esquema 3. Fragmentaciones características de Caprolactama y sus derivados metil-sustituidos usando la técnica de ionización electrónica.



Fuente: Adaptado de MITERA, Op. Cit., p. 651.

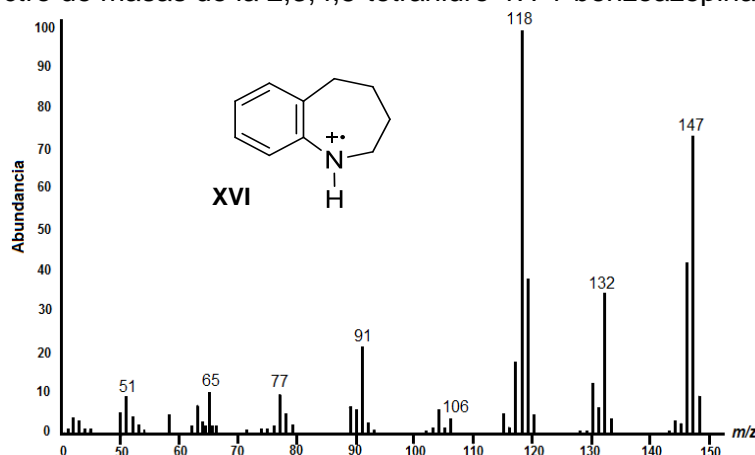
Como característica general, se evidenció que las fragmentaciones típicas que sufren estos iones moleculares, producen iones con estructuras tipo piperidina

⁶⁷ MITERA, J. and KUBELKA, V. A Study of the Fragmentation of Caprolactam and its Methyl Derivates under Electron – Impact. En: *Organic Mass Spectrometry* 1971, vol. 5, p. 651.

(XIV) y ciclopentanona (XV) con sus análogos metil-sustituídos correspondientes, al perderse CO y CH₂=NH. El pico XIV solo tiene lugar en los iones moleculares que presentan el grupo metilo en las posiciones 2a6.

Entre los estudios más importantes a resaltar, se encuentra la investigación de Budzikiewicz y Lenz⁶⁸ realizada sobre la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepina (XVI en figura 10) y sus reacciones de fragmentación en espectrometría de masas.

Figura 10. Espectro de masas de la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepina.



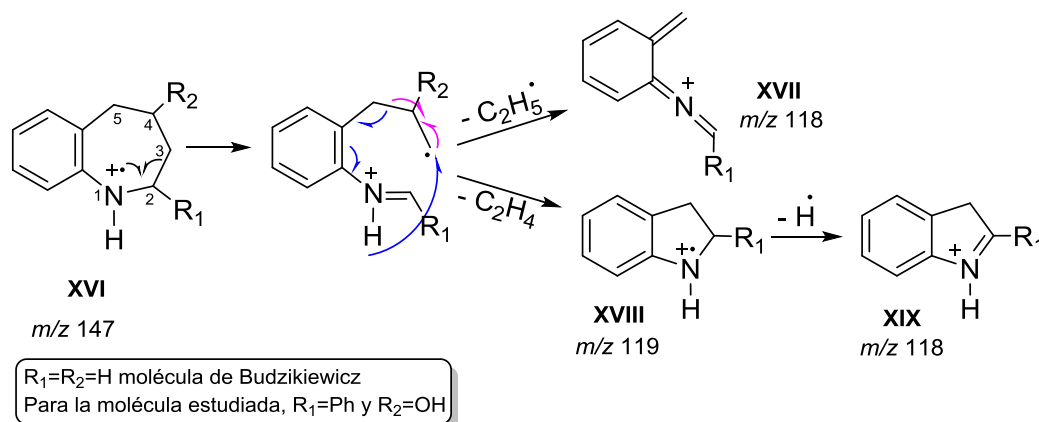
Fuente: Adaptado de BUDZIKIEWICZ, Op. Cit., p. 992.

El espectro de masas de esta benzoazepina reveló como pico base la señal que aparece en *m/z* 118 (figura 10). Según el mecanismo propuesto (esquema 4), dicho ion podría formarse mediante dos rutas paralelas: la primera a través de una fragmentación primaria al perderse el radical C₂H₅[•] (XVII) y la segunda por una fragmentación secundaria, al eliminarse una molécula neutra de eteno seguido por la pérdida del radical hidrógeno para dar el ion 3*H*-indolio (XIX). La importancia de este estudio radica en la similitud que presenta el espectro de XVI con los espectros tomados a altas energías de algunos amino-alcoholes de la serie V, en particular con el compuesto no sustituido - la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (ver espectro en anexo 8.1). Las similitudes radican específicamente en la zona cuyas unidades de masa figuran entre 50 y 118. Estos mecanismos propuestos serán útiles para esta investigación, especialmente el que conduce a la formación del ion indolina (XVIII), mediante la ruptura consecutiva de los enlaces C2-C3 y C4-C5 para la posterior eliminación de una molécula neutra de eteno (CH₂=CH₂). Tal mecanismo puede aplicarse a la benzoazepina de interés (análogo sustituido de XVI, al tener en la posición 2 un fenilo y en la posición 4 un

⁶⁸BUDZIKIEWICZ, H and LENZ, U. Mechanismus der methyl und athylab-spaltungbeibenzellierten 6- und 7-gliedrigen hetrocyclen. En: *Organic Mass Spectrometry* 1975, vol. 10, p. 992.

grupo hidroxilo), dando lugar a la formación de un ion análogo a XVIII, esta vez sustituido, la 2-fenil-indolina, y a la eliminación de 44 unidades de masa correspondientes al fragmento etenólico ($\text{CH}_2=\text{CH-OH}$). Este supuesto se discutirá en la sección de análisis y resultados.

Esquema 4. Origen del pico base m/z 118 de la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepina.



Fuente: Adaptado de BUDZIKIEWICZ, Op. Cit., p. 992.

En estudios más recientes sobre sistemas dibenzo y benzodiazepínicos, se continúa identificando patrones de fragmentación donde los productos preferidos resultan ser aquellos que involucran contracciones del anillo azepínico^{69,70,71,72}.

2.2.4.2 Reacciones unimoleculares fotoquímicas de azepinas. Entre las primeras investigaciones realizadas al respecto se encuentra la de Atherton y Lambert⁷³, quienes llevaron a cabo estudios de foto-isomerización sobre 1-alkil-3*H*-azepin-2-onas (XX) en fase condensada. Los resultados revelaron que durante dicho proceso solamente se producen 2-azabiciclo[3.2.0]hepta-6-en-3-onas (XXI). Sin

⁶⁹KRIKA, L. and LEDWITH, A. Dibenz[*b,f*]azepines and Related Ring Systems. En: *Chemical Reviews* 1974, vol. 74, p. 102.

⁷⁰GIORGI, G. *et al.* Characterization and differentiation of heterocyclic isomers. Part 2. En: *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 1996, vol. 7, p. 653.

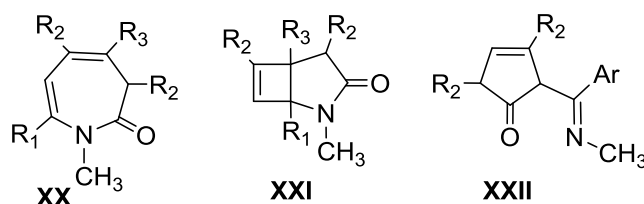
⁷¹RISOLI, A. *et al.* Gas-phase fragmentation of protonated benzodiazepines. En: *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2007, vol. 21, p. 2273.

⁷² RIDA, M. *et al.* Gas-phase fragmentation study of novel synthetic 1,5-benzodiazepine derivatives using electrospray ionization tandem mass spectrometry. En: *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2008, vol. 22, p. 2253.

⁷³ATHERTON, F. and LAMBERT, R. Nitrenes Generated from Nitro-compounds by Various Phosphorus Reagents in Heterocyclic Synthesis. A Convenient Route to Substituted 3*H*-Azepines. En: *Journal Chemistry Society* 1973, P1, p. 1079.

embargo se observó algo adicional, las foto-isomerizaciones resultaron ser sensitivas al tipo de solvente utilizado, por lo que también pueden obtenerse los compuestos XXII como se indica en la figura 11. Por ejemplo, la fotólisis de la azepinona XX(R₁=Ar, R₂=*t*-butil, R₃=H) en ciclohexano produce el azabiciclohepta-6-eno (XXI: R₁=Ar, R₂=*t*-butil, R₃=H) en un 80%; mientras que en solución de metanol conduce a una mezcla de los dos isómeros enólicos de la ciclopentanona XXII en un 60% y solamente en un 5% el biciclo XXI⁷⁴. Aparentemente, en solventes apróticos la azepina se comporta fotolíticamente como un heterocíclico trieno conjugado, mientras que en metanol predomina el carácter de la cetona β – γ insaturada.

Figura 11. Productos de foto-isomerización de 1-alkil-3*H*-azepin-2-onas en fase condensada.



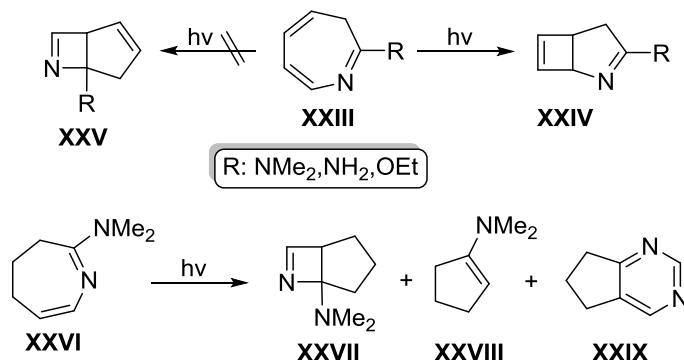
Fuente: Adaptado de ATHERTON, Op. Cit., p. 1079.

Resultados similares se observaron en la investigación realizada por Odum y Schmall en 1997⁷⁵. En este trabajo se demostró que las 3*H*-azepinas asimétricas sustituidas en la posición 2 (estructura XXIII en esquema 5), una vez sometidas a foto-electrociclación prefieren formar selectivamente los 3(R)-2-azabiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dienos (XXIV) y no los 5(R)-6-azabiciclo[3.2.0]hepta-2,6-dienos (XXV), que se originan mediante un proceso disrotatorio permitido por simetría y cuyas estructuras son estéricamente desfavorables. No obstante, la dirección de electrociclación hacia XXV se ve favorecida si se controla la naturaleza electrónica de los sustituyentes y la distribución de carga en el estado excitado, como ocurre con la 2-dimetilamino-3,4,5-trihidro-azepina (XVI: R= NMe₂) produciendo las especies contraídas XXVII - XXIX.

⁷⁴BECKER, H. and GUSTAFSSON, K. Acid-catalyzed rearrangements of acetamido-annelatedcyclobutenes. Formation and properties of a 1,5-dihydro-2*H*-azepin-2-one. En: *Journal of Organic Chemistry* 1981, vol. 46, p. 4077.

⁷⁵ODUM, R. A. and SCHMALL, B. Photoisomerization of 3*H*-azepines. En: *Journal Chemistry Research (S)* 1997, p. 276.

Esquema 5. Fotoquímica de 2(X)-3H-azepinas y su selectividad hacia los productos de formación.



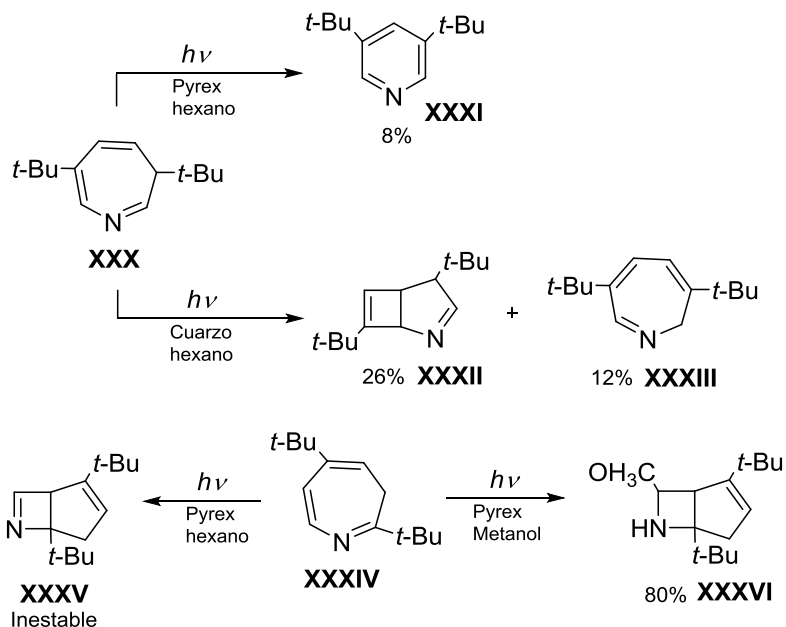
Fuente: Adaptado de ODUM, Op. Cit., p. 276.

En trabajos más recientes, Satake y colaboradores⁷⁶ también evidenciaron la diferencia en el comportamiento fotoquímico de 3,6 y 2,5-di-*t*-butil-3H-azepinas (XXXyXXXIV) en fase condensada y su selectividad hacia la formación de productos que involucran la contracción del anillo azepínico, tal como se indica en el esquema 6. En este caso, los diferentes productos (XXXI – XXXIII y XXXV–XXXVI) se obtuvieron al emplear dos tipos de filtros (Pyrex o Cuarzo) durante el proceso de foto-irradiación y al uso de dos solventes distintos, hexano y metanol.

Por ejemplo, no se detectaron foto-isómeros en la foto-irradiación del isómero 3,6 (XXX) empleando hexano y un filtro Pyrex. En contraste, la irradiación a través de un filtro de cuarzo en hexano proporcionó el aza-biciclo XXXII junto a la azepina XXXIII. Por otra parte, la irradiación de la azepina XXXIV mediante un filtro Pyrex en metanol, condujo a la formación del aza-biciclo más estable (XXXVI). Estos resultados demostraron que la regioselectividad en los procesos de foto-electrociclación no están exclusivamente determinados por el impedimento estérico de los productos obtenidos.

⁷⁶ SATAKE, K. *et al.* Difference in Photochemical Behavior In 3,6- and 2,5-Di-*tert*-butyl-3H-azepine: The First Photochemical Bond Formation Between 2- and 6-Position of 3H-Azepine Ring. En: *Journal Heterocyclic Chemistry* 2002, vol. 39, p. 1337.

Esquema 6. Descomposición fotoquímica de 3,6 y 2,5-di-*t*-butil-3*H*-azepinas.



Fuente: Adaptado de SATAKE, Op. Cit., p. 1337.

Como resultado de las investigaciones anteriormente mencionadas, resulta importante destacar que los productos prioritarios obtenidos en los diferentes procesos de espectrometría de masas y fotoquímica de las azepinas, corresponden a aperturas y contracciones del anillo azepínico hacia anillos de seis, cinco, cuatro e incluso de tres miembros⁷⁷.

2.2.5 Breves estudios computacionales sobre algunos sistemas azepínicos. A pesar de no haber encontrado reportes de estudios computacionales enfocados a investigar reacciones de fragmentación en sistemas tetrahydro-1-benzoazepínicos, si existen algunas investigaciones sobre sistemas relacionados principalmente en benzodiazepinas y dibenzoazepinas^{78,79,80}.

⁷⁷CRAWFORD, L. *et al.* Thermal ring contraction of dibenz[*b,f*]azepin-5-yl radicals: new routes to pyrrolo[3,2,1-*jk*]carbazoles. En: *Journal Organic Chemistry* 2008, vol. 73, p. 6642.

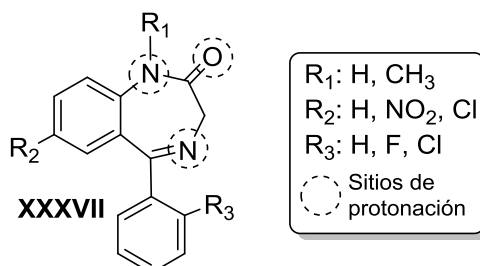
⁷⁸RISOLI, Op. Cit., p. 2273.

⁷⁹OKOVYTYYY, S. *et al.* Comprehensive DFT and MP2 Level Investigations of Reaction of 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepine-2-thiones with Hydrazine. En: *Journal Physical Chemistry A* 2009, vol. 113, p. 11376.

⁸⁰STASHENKO, E. *et al.* A computational study and valence bond approach to the intramolecular electrophilic aromatic substitution mechanism of *ortho*-allyl-*N*-benzylanilines. En: *Tetrahedron* 2008, vol. 64, p. 7407.

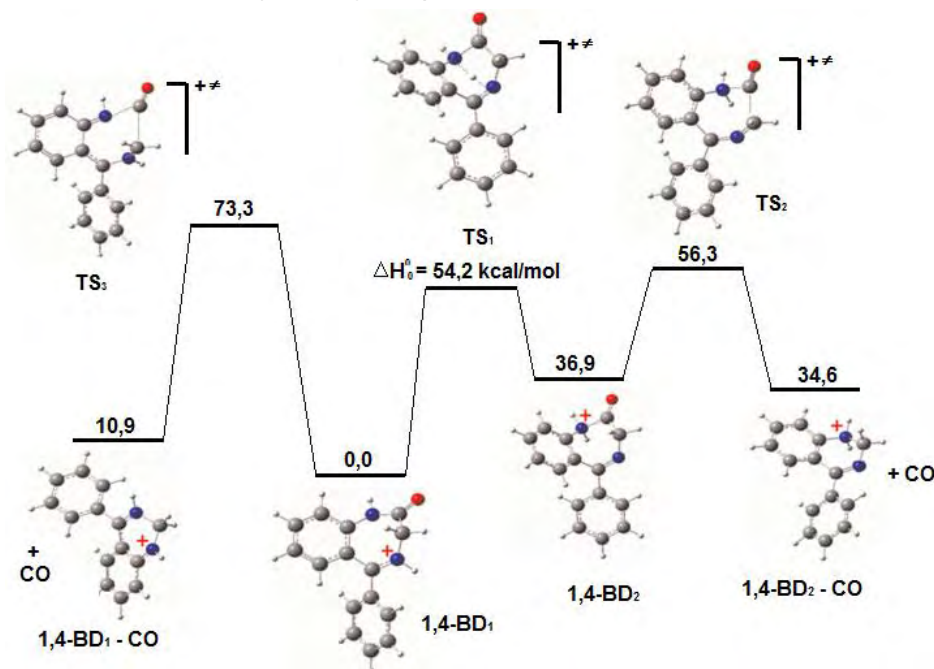
Por ejemplo Risoli y colaboradores⁸¹ en el 2007 llevaron a cabo estudios de fragmentaciones en fase gaseosa de 1,4-benzodiazepinas protonadas (XXXVII en figura 12). Los diferentes mecanismos evaluados permitieron obtener los perfiles de energía de algunas isomerizaciones y fragmentaciones comunes a esta serie de compuestos. Los resultados mostraron que el principal camino de reacción corresponde a la eliminación de CO, tal como se indica en el perfil de la figura 13 para la benzodiazepina protonada más simple ($R_1=R_2=R_3=H$).

Figura 12. Estructura general de las 1,4-benzodiazepinas protonadas.



Fuente: Adaptado de RISOLI, Op. Cit., p. 2275.

Figura 13. Perfil de energía para la eliminación de CO desde la 1,4-benzodiazepina protonada con $R_1=R_2=R_3=H$ (1,4-BD), empleando el método DFT UB3LYP/6-31G(d).



Fuente: Adaptado de RISOLI, Op. Cit., p. 2275.

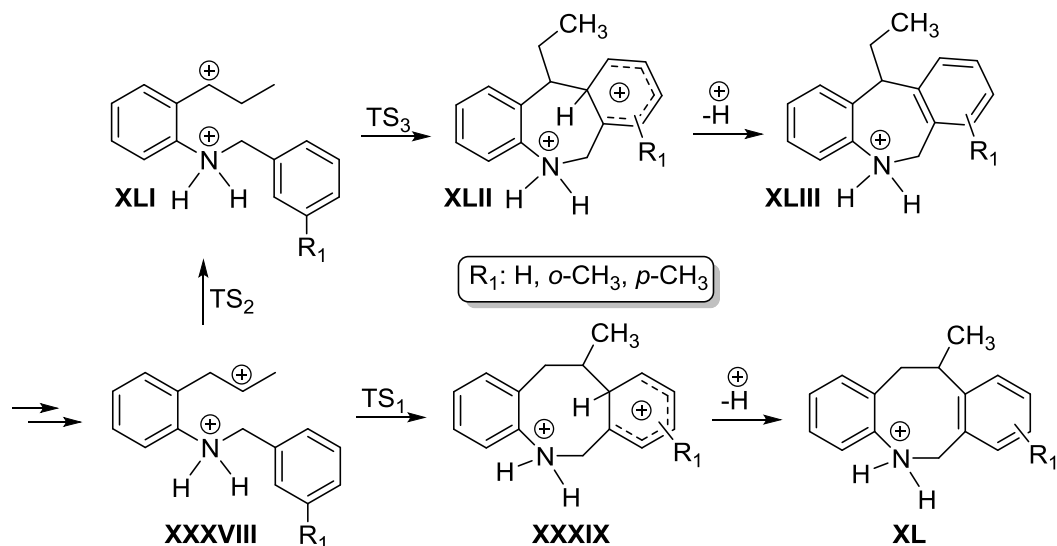
⁸¹RISOLI, Op. Cit., p. 2273.

Para obtener el perfil de energía, las estructuras y energías de todos los mínimos, estados de transición e iones-fragmento de los mecanismos evaluados, se empleó el método DFT con el funcional híbrido B3LYP y un conjunto de base 6-31+G(d).

En el 2008 Stashenko y colaboradores⁸², analizaron mediante estudios computacionales *Ab-initio*, el mecanismo de reacción intramolecular de Friedel-Crafts de las *orto*-alil-*N*-bencilanilinas (XXXVIII en el esquema 7) catalizadas por ácido sulfúrico. Los cálculos computacionales revelaron la tendencia de las *orto*-alil-*N*-bencilanilinas hacia la formación de dos isómeros, las dihidrodibenz[*b,e*]azepinas (XLIII) y tetrahidro[*b,f*]azocinas (XL).

La preferencia hacia los productos de formación para esta reacción se explicó mediante la interpretación del control termodinámico y cinético. En general, se asume que la formación de XLIII resulta por control termodinámico, mientras que la formación de XL está determinada por control cinético y por el efecto electrodonante que posea el aril-sustituyente.

Esquema 7. Mecanismo de reacción de las *orto*-alil-*N*-bencilanilinas (XXXVIII) y su tendencia hacia la formación de azocinas (XL) o azepinas (XLIII), empleando el método RMP2/6-311++G(d,p)//UHF/6-31+G(d).



Fuente: Adaptado de STASHENKO, Op. Cit., p. 7410.

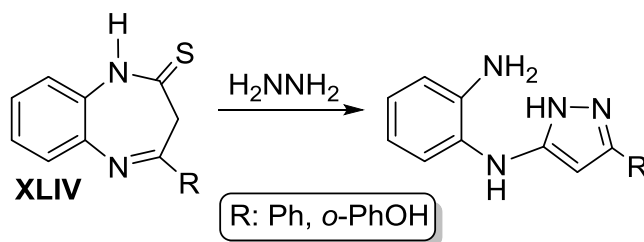
La geometría molecular de reactivos, productos, intermedios y estados de transición se optimizaron mediante cálculos UHF y el conjunto de base 6-31+G(d);

⁸²STASHENKO, Op. Cit., 7410

por su parte, los cálculos de energía fueron determinados mediante el método RMP2 y el conjunto de base 6-311++G(d,p).

Por último, Okovytyy y colaboradores⁸³ en el 2009, emplearon los formalismos de la teoría de los funcionales de densidad (DFT) para determinar el mecanismo de hidrazinolisis que sufren las 4-aryl-2,3-dihidro-1,5-benzodiazepin-2-tionas (XLIV) en solución etanólica. Los cálculos computacionales al nivel de teoría MP2/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p), mostraron que la 5-N-(2-aminofenil-1-amino)-3-R-pirazol es el producto mayoritario para esta reacción (esquema 8), empleando como compuesto de partida a la 4-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzodiazepin-2-tiona.

Esquema 8. Hidrazinolisis de las 2,3-dihidro-1,5-benzodiazepin-2-tionas (XLIV) mediante el método MP2/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-311+G(d,p).



Fuente: Adaptado de OKOVYTYYY, Op. Cit., p. 11379.

El mecanismo inicia con la adición de una molécula de hidracina al enlace tiocarbonil de la 4-fenil-2,3-dihidro-1,5-benzodiazepin-2-tiona, seguido de la remoción de una molécula de H₂S. La adición de una segunda molécula de hidracina al enlace azometino, provoca una ciclación que conduce a la formación de un anillo tipo pirazol tras la apertura del anillo diazepínico. El canal de reacción finaliza con una tautomerización imina-enamina para dar lugar al producto mayoritario 5-N-(2-aminofenil-1-amino)-3-R-pirazol. La etapa de ciclación resulta ser determinante en la velocidad del proceso de reacción.

⁸³OKOVYTYYY, Op. Cit., p. 11379.

3. METODOLOGÍA

3.1 ORIGEN DE LOS ESPECTROS DE MASAS

Las veintitrés tetrahydro-1-benzoazepinas de la serie de compuestos V fueron sintetizadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS. Las muestras sólidas de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina (V_1 en la figura 2 o 14) y de cinco análogos sustituidos (V_2 a V_6 en la figura 2 o 14), fueron suministradas por el profesor Dr. Alirio Palma Rodríguez. Los espectros de masas se tomaron en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS, dirigido por la profesora Dra. Elena Stashenko, usando un cromatógrafo de gases Agilent Technologies 6890N con detector selectivo de masas Agilent Technologies 5973 y una columna capilar de sílice fundida DB-1MS (60 m x 0,25 mm (i.d.) x 0,25 mm (df)). Las temperaturas en el puerto de inyección y en la línea de transferencia se mantuvieron en 250 y 285 °C, respectivamente. La cámara de ionización operó a 230 °C y $2,5 \times 10^{-5}$ torr suministrando las siguientes energías: 69,9, 38,4, 19,2 y 9,6 eV, permitiendo obtener un total de cuatro espectros por muestra. El analizador cuadrupolar trabajó en el rango de masas de 40-400 m/z , dado que el peso molecular de las seis moléculas oscila entre 239 y 307.

3.2 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el paquete de Gaussian 09W. Para acelerar la convergencia en puntos estacionarios, las geometrías moleculares de los diferentes modelos se pre-optimizaron mediante los métodos semiempíricos PM3 y PM6 con el fin de utilizar estos modelos como archivos de entrada para los cálculos DFT. Los parámetros geométricos para todos los puntos estacionarios involucrados (ion molecular, intermedios de reacción, estados de transición, iones fragmento y moléculas neutras) en los diferentes caminos de reacción, se optimizaron mediante cálculos DFT al nivel UB3LYP/6-31G(d)^{84,85,86}. Empleando el mismo nivel de teoría se calcularon las frecuencias armónicas vibracionales de los puntos estacionarios, los cuales se caracterizaron como mínimos o estados de

⁸⁴BECKE, A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. En: *Journal Chemistry Physical* 1993, vol. 98, p. 5648.

⁸⁵DITCHFIELD, R. and HEHRE, W. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. En: *Journal Chemistry Physical* 1971, vol. 54, p. 724.

⁸⁶HEHRE, W. and DITCHFIELD, R. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. En: *Journal Chemistry Physical* 1972, vol. 56, p. 2257.

transición mediante el cálculo analítico de frecuencias vibracionales. Estos cálculos de frecuencias también fueron utilizados para obtener la energía vibracional en el punto cero (ZPVE) y los modos vibracionales necesarios para poder calcular las velocidades de reacción RRKM.

Usando el mismo método de optimización, se verificó la conexión adecuada entre los estados de transición y sus mínimos correspondientes por medio de cálculos de la coordenada intrínseca de reacción (IRC)⁸⁷. Por último, para mejorar los valores de las energías UB3LYP/6-31G(d) se realizaron cálculos de single point con el método UB3LYP/6-311G+(3df,2p)⁸⁸ sobre todos los puntos estacionarios encontrados. Al usar un conjunto de bases más grande para el single point, se consigue una descripción más precisa de la densidad electrónica y por lo tanto se obtiene una energía más exacta.

3.3 PEFILES DE ENERGÍA

Las energías de los estados fundamentales de cada especie se obtuvieron de la suma de la energía electrónica UB3LYP/6-311G+(3df,2p) y la energía ZPVE UB3LYP/6-31G(d). Para obtener los perfiles de energía potencial, las energías de los estados fundamentales (obtenidas de la suma anterior) se corrigieron para expresarlas como valores relativos, restando a cada una, la energía de la especie de menor energía. De esta manera, a la especie de menor energía se le asignó el valor de cero kJ mol^{-1} (ion 15, figura 23 y esquema 12). Finalmente, se representaron los perfiles en gráficos bidimensionales, en los que se distinguen los mínimos para ion molecular, iones intermedios e iones fragmento y los máximos para estados de transición.

3.4 CURVAS DE VELOCIDAD

Las curvas de los coeficientes microcanónicos de velocidad RRKM (Ec.1) para ciertas etapas de reacción, seleccionadas por su importancia, se obtuvieron del programa MassKinetics Scientific (en su versión 1.11.3.499). Para obtener $k(E)$, se emplearon los siguientes datos de entrada: las frecuencias vibracionales adquiridas al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) de las especies reactantes y sus respectivos estados de transición, las alturas de las barreras o energías críticas E_0 de las reacciones implicadas y obtenidas de los cálculos UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) en unidades de eV y la degeneración de las reacciones implicadas que para todos los casos fue igual a 1.

⁸⁷ FUKUY, K. A formulation of the reaction coordinate. En: *Journal Chemistry Physical* 1970, vol. 74, p. 4161.

⁸⁸ KRISHNAN, R. *et al.* Selfconsistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. En: *Journal Chemistry Physical* 1980, vol. 72, p. 650.

Con la información arrojada por el programa, se procedió a graficar para cada etapa evaluada, los coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ (obtenidos como su logaritmo) en función de la energía interna de una especie escogida como referencia, para lo cual se seleccionó al ion 1. Adicionalmente, se aplicó un tratamiento cinético a las ecuaciones de velocidad, con el fin de encontrar el coeficiente de descomposición total que experimenta el ion molecular. Dicho tratamiento se realizó haciendo uso de la aproximación de equilibrio rápido y se describe en detalle en la sección 4.2.2.1 y en el anexo 8,7.

3.5 SOFTWARE Y ESTACIÓN DE CÁLCULO

Para ejecutar los cálculos se emplearon dos software: Gaussian 09W⁸⁹ y MassKinetics Scientific⁹⁰, junto al visualizador gráfico GaussView 5.0⁹¹. Gaussian 09W emplea una serie de programas de estructura electrónica basados en las leyes fundamentales de la física clásica, mecánica cuántica y termodinámica estadística. Incluye una variedad de métodos de cálculo: *ab initio*, semiempíricos, DFT y otros. Sus resultados permiten obtener información de las propiedades químicas de diversos sistemas moleculares y de reacciones en una amplia variedad de ambientes químicos. Permite calcular energías en el estado fundamental, frecuencias vibracionales, geometrías de equilibrio, espectros vibracionales (IR y Raman), funciones termodinámicas, afinidades electrónicas, potenciales de ionización, estructura y propiedades de estados de transición, constantes de equilibrio, parámetros cinéticos, entre otros. Gaussian puede aplicarse tanto a especies estables, en estado fundamental o excitado, como también a compuestos difíciles o imposibles de observar experimentalmente, ya sea en fase gaseosa o condensada. La interfaz gráfica de Gaussian corresponde a GaussView 5.0, la cual está diseñada para construir los archivos de entrada a Gaussian y examinar gráficamente los productos de salida de este. GaussView ofrece tres beneficios: *i)* permite dibujar, rotar, trasladar y modificar moléculas sin importar su tamaño; *ii)* facilita la configuración de varios tipos de cálculos de Gaussian y *iii)* permite examinar los resultados calculados, entre los que se pueden ver gráficamente están: estructuras moleculares optimizadas, orbitales moleculares, cargas atómicas, animación de frecuencias vibracionales (IR, Raman, RMN), información de la estereoquímica molecular, animación de geometrías optimizadas mostrando los caminos de reacción, IRC y PES, entre otras.

⁸⁹FRISCH, M. J. and Collaborators. Gaussian 09, Revision A. 1. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009

⁹⁰ DRAHOS, L. and VÉKEY, K. MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. En: *Journal Mass Spectrometry* 2001, vol. 36, p. 237.

⁹¹DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. *GaussView, Version 5*. Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009

MassKinetics se emplea para ejecutar cálculos de coeficientes microcanónicos de velocidad. Este programa se basa en los formalismos de la teoría RRKM, facilitando el modelaje de procesos en espectrometría de masas. MassKinetics permite calcular la cinética de reacciones unimoleculares (velocidades de reacción), la abundancia de los iones producto, los procesos de intercambio de energía, entre otras propiedades. Las características esenciales de este programa, son el uso de las distribuciones de energía interna y cinética, las cuales describen y caracterizan el estado de los iones que se van a analizar⁹².

Ambos software, Gaussian 09W y MassKinetics Scientific, junto a la interfaz gráfica GaussView 5.0, se ejecutaron en un computador financiado por la VIPRI con las siguientes características:

Procesador: Intel i7; 2,67 GHz
Memoria RAM: 3GB
Disco Duro: 500GB, 7200rpm
Tarjetas de Video: ATI Radeon HD 4350

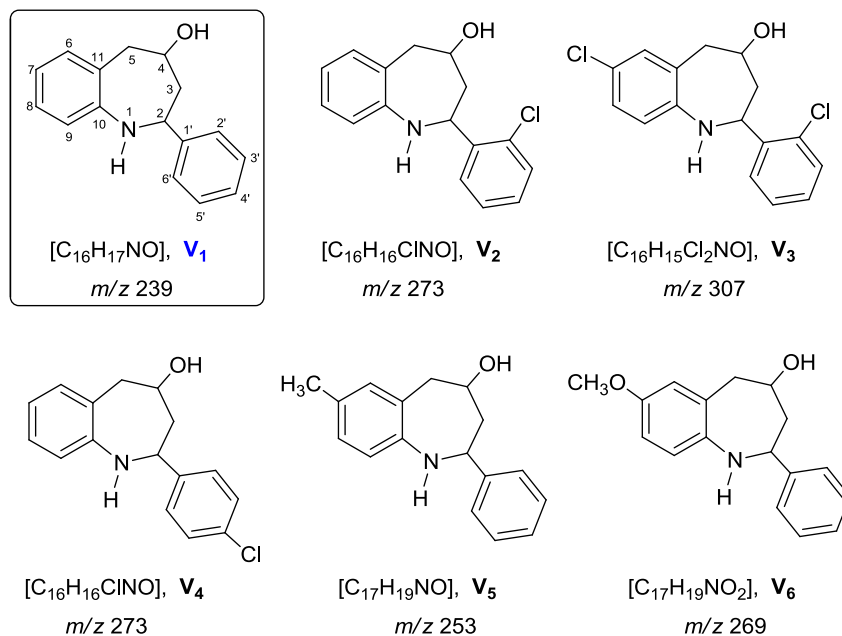
⁹² SZTARAY, J. Modeling the Dissociation of Protonated Ions. Thesis of the Ph. D. Budapest: Eötvös Loránd University. Institute of Chemistry, 2009, p. 110.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ESPECTROS DE MASAS EI DE LAS 4-HIDROXI-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINAS

En los espectros de masas EI de las seis *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas tomados a 10, 19, 38 y 70 eV (estructuras en figura 14) se identificaron varios picos comunes que se listan en la tabla 2. Se verifica que las abundancias de todas las señales de esta tabla aumentan con el aumento de la energía de los electrones ionizantes. Para los compuestos V_5 y V_6 , los iones moleculares (M^{+}) son los picos base a las cuatro energías de los electrones ionizantes. Para los compuestos V_2 , V_3 y V_4 , el pico base a 70 eV es ψ_6 y en las energías restantes el pico base es el ion molecular (excepto V_2 cuyo pico base a 40 eV sigue siendo ψ_6). En el caso de V_1 , compuesto central de esta investigación, los picos ψ_3 y ψ_6 tienen exactamente la misma abundancia y son los picos base a 70 eV, mientras que a energías menores, el pico base es el ion molecular. En los anexos A a F se muestran los espectros de masas de las seis *cis*-2-fenil-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas tomados a 70 y 10 eV.

Figura 14. Estructuras de las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas.



Fuente: GÓMEZ, Las orto-Alanilinas N-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 90.

Tabla 2. Señales m/z características en los espectros de masas de las seis *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas. Las abundancias relativas como porcentaje sobre los picos base aparecen entre paréntesis y de izquierda a derecha corresponden a los espectros registrados a 70, 38, 19 y 10 eV.

Compuesto	$M^{+\bullet}$	ψ_1	ψ_2	ψ_3	ψ_4	ψ_5	ψ_6	ψ_7
V_1	239 (93,100,100,100)	221 (3,4,3,1)	195 (74,63,61,24)	194 (100,85,72,12)	162 (6,5,5,2)	134 (11,9,8,3)	118 (100,79,66,5)	106 (59,51,48,8)
V_2	273 (75,75,100,100)	255 (3,3,3,1)	229 (35,33,44,18)	228 (27,29,29,5)	162 (6,6,8,2)	134 (9,10,12,4)	118 (100,100,94,7)	106 (50,53,48,6)
V_3	307 (83,100,100,100)	289 (2,3,2,-)	263 (56,49,49,22)	262 (25,26,22,4)	196 (9,8,7,4)	168 (15,12,11,3)	152 (100,76,65,5)	140 (70,63,41,6)
V_4	273 (65,100,100,100)	255 (3,4,-,-)	229 (59,55,49,29)	228 (54,55,43,11)	162 (4,3,-,-)	134 (12,8,5,4)	118 (100,57,38,7)	106 (89,51,30,9)
V_5	253 (100,100,100,100)	235 (2,2,2,1)	209 (62,54,49,19)	208 (60,53,44,6)	176 (6,5,4,1)	148 (8,6,5,1)	132 (76,55,45,3)	120 (51,42,37,5)
V_6	269 (100,100,100,100)	251 (2,2,1,1)	225 (45,30,29,11)	224 (21,14,12,2)	192 (11,6,5,1)	134 (5,2,1,-)	148 (28,16,13,1)	136 (49,30,26,4)

$\psi_1 = M^{+\bullet} - H_2O$; $\psi_2 = M^{+\bullet} - C_2H_4O$; $\psi_3 = \psi_2 - H^{\bullet}$; $\psi_4 = M^{+\bullet} - R_2R_4Ph^{\bullet}$; $\psi_5 = M^{+\bullet} - CH_2R_7PhNH$; $\psi_6 = \psi_2 - R_2R_4Ph^{\bullet}$; $\psi_7 = M^{+\bullet} - R_2R_4PhCH_2CHO^{\bullet}$. El guion (-) indica que el pico no aparece en el espectro.

Fuente: GÓMEZ, Las orto-Alanilinas N-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxi-tetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 100.

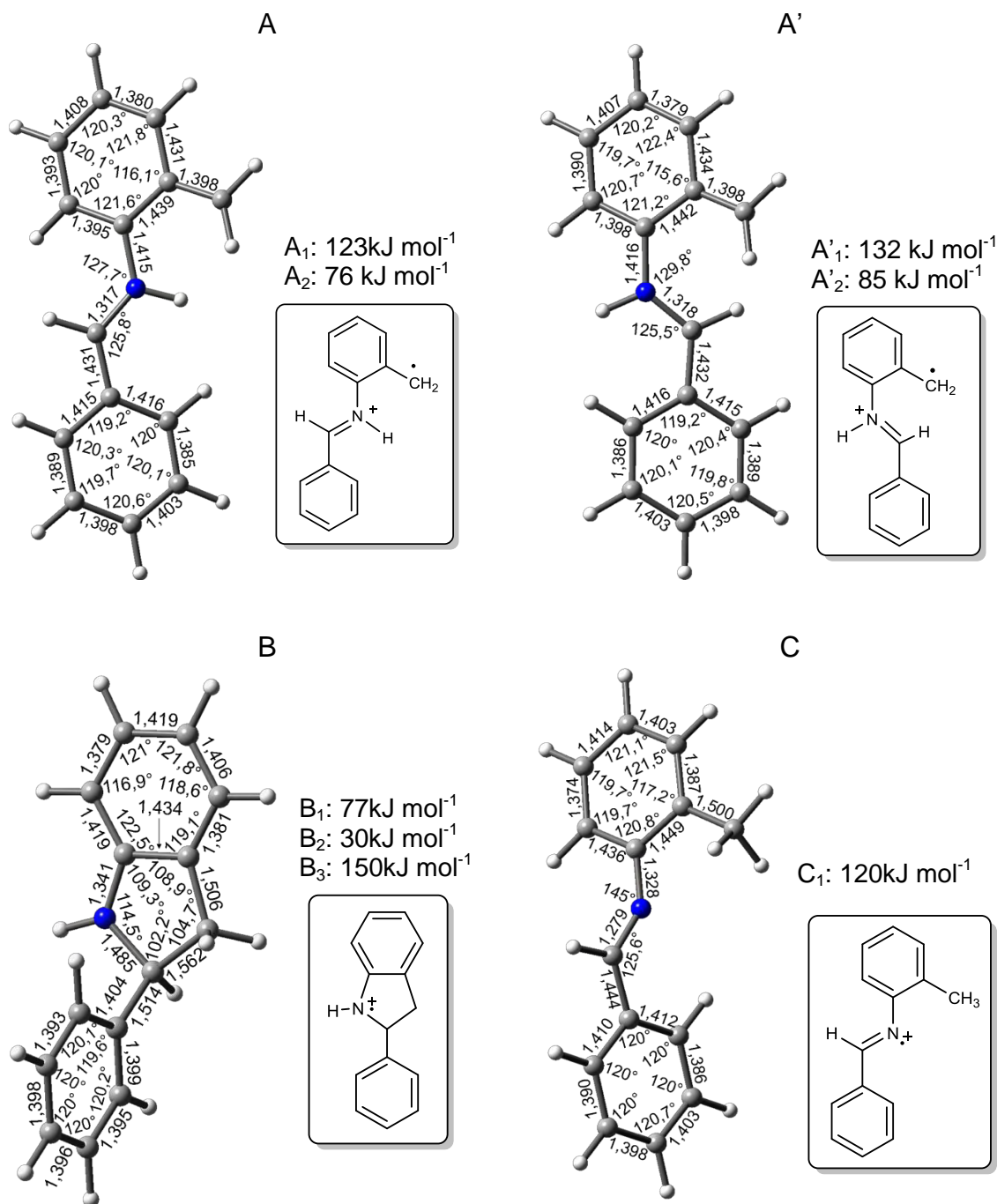
Se observa que los siete picos de la tabla 2 aparecen en los espectros tomados a 70, 38, 19 y 10 eV con diferentes abundancias relativas. A 10 eV, el segundo pico mayoritario después de los iones moleculares respectivos es ψ_2 , ion-fragmento cuya formación se busca explicar en esta investigación y resulta de la pérdida de 44 unidades de masa ($[M - C_2H_4O]^{++}$). En la tabla 2 y en los espectros del anexo A a F se observa que la abundancia de ψ_2 disminuye cuando se aumenta la energía de los electrones ionizantes. A 70 eV ψ_2 pasa a ser el cuarto pico más abundante en los compuestos V_1, V_4 y V_5 ; el quinto pico más abundante en V_2 y V_3 y el tercer pico más abundante en V_6 . Esto sugiere que la velocidad con la que ψ_2 se descompone para generar iones-fragmento adicionales gana importancia con el aumento del exceso de energía transferido en la cámara de ionización, produciendo por tanto una disminución en su abundancia relativa.

La importancia del pico ψ_2 ($[M - C_2H_4O]^{++}$) radica en que se trata de un pico común en los espectros de los compuestos V_1 a V_6 . A 10 eV la generación de este ion predomina sobre los demás procesos, debido probablemente a que el mecanismo que lo forma es el más rápido a bajas energías y que su velocidad de descomposición es baja o inexistente. Esto demuestra que la formación de ψ_2 es la más relacionada con el comportamiento esencial de estas especies porque es el proceso más relevante a bajos excesos de energía. Los cálculos DFT resultaron en varios iones-fragmento entre los cuales debe encontrarse la identidad de ψ_2 . En la sección siguiente se comparan las estabildades de estos iones-fragmento como una primera aproximación a la determinación de la identidad de la señal ψ_2 , en adelante $[M - C_2H_4O]^{++}$. Los mecanismos de formación de estos iones-fragmento se empiezan a analizar en la sección 4.3.

4.2 ESTABILIDAD DE LOS IONES-FRAGMENTO $[M - C_2H_4O]^{++}$

Los cálculos al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) permitieron encontrar once iones-fragmento formados por pérdida de C_2H_4O . Esta fórmula puede corresponder a etanol, etanal o epoxi-etano. Las geometrías y energías de estos siete iones-fragmento se muestran en la figura 15. En esta figura, los subíndices que aparecen con los rótulos de cada ion-fragmento hacen referencia a la molécula eliminada así: el subíndice 1 indica pérdida de etanol, 2 indica pérdida de etanal y 3 indica pérdida de epoxi-etano. Cabe aclarar que las energías que aparecen en la figura 15 son la suma de las energías del estado fundamental de cada ion-fragmento y sus respectivas moléculas eliminadas. Estas últimas no se muestran pero, si sus energías no se incluyesen, no sería posible comparar los iones-fragmento con los demás isómeros.

Figura 15. Geometrías optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) de los once iones-fragmento. Las longitudes de enlace se encuentran en Amstrongs (Å). Los subíndices hacen referencia a la molécula neutra eliminada: 1 indica etanol, 2 etanal y 3 epoxi-etano. Las energías son relativas con respecto al ion 15 que aparece en la figura 23 y esquema 12. La esfera azul es nitrógeno, las grises son carbonos y las esferas blancas son hidrógenos.



Fuente: esta investigación.

etenol (subíndice 1) y por último la pérdida de epoxi-etano (subíndice 3). Estos resultados son concordantes con los estudios teóricos realizados por Su, Wu y colaboradores^{93,94}, quienes demostraron que el tautómero ceto resulta ser termodinámicamente más estable que su contraparte enólica y aún más que su forma epoxidica; siendo esta última la más inestable por la tensión que presenta el pequeño anillo de tres miembros.

El ion-fragmento más estable es B y se trata de un derivado de la indolina que, además de deslocalizar la carga positiva con el sistema de electrones π de la parte fusionada, también puede estabilizarse por la hiperconjugación que se da entre los carbonos 3 y 9 del núcleo de la indolina (figura 15). Siguen en estabilidad los iones A y A', completamente insaturados y con la capacidad de deslocalizar la carga en toda la estructura. Los iones-fragmento desde C hasta F tienen incompleta la valencia de un átomo y son los menos estables. El más estable de ellos es C y aunque tiene incompleta la valencia de nitrógeno, presenta hiperconjugación (metilo y carbono que soporta este grupo). Los iones que siguen en estabilidad son D y E y tienen incompleta la valencia de un carbono adyacente al nitrógeno; el ion D, el más estable de los dos, también tiene hiperconjugación. El ion-fragmento F es el más inestable de todos y además de presentar tensión estérica, tiene incompleta la valencia de un carbono bencénico.

Comparando las energías relativas de los iones-fragmento (figura 15) se podría sugerir que la formación del ion B₂ ([M – CH₃-CHO]⁺⁺) se favorecería sobre la del resto de iones gracias a su gran estabilidad. Pero en espectrometría de masas prevalecen los factores cinéticos sobre los termodinámicos. Es por esto que para establecer si en realidad se forman o no los diferentes iones-fragmento, es necesario un conocimiento detallado de las energías críticas de los mecanismos que los forman y lo más importante la rapidez con que se producen. De ahí que en las secciones posteriores se analicen las energías críticas de todos los procesos que llevan a las disociaciones y los resultados sobre la velocidad de ciertas etapas seleccionadas por su importancia.

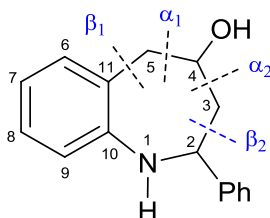
4.3 FORMACIÓN DEL CATION-RADICAL [M – C₂H₄O]⁺

Dado que todos los mecanismos de descomposición calculados inician por rompimientos de los enlaces α o β con respecto al grupo hidroxilo (-OH); el sitio de la disociación se identificó mediante la siguiente convención: el enlace C4-C5 se ha denominado enlace α_1 , C4-C3 es el enlace α_2 , C3-C2 es β_2 y C11-C5 es β_1 (figura 16).

⁹³ SU, C. *et al.* Ab Initio Study on the Keto-Enol Tautomerism of the α -Substituted Acetaldehydes. En: *Journal Physical Chemistry A* 1999, vol. 103, p. 3289.

⁹⁴ WU, C. and LIEN M. Ab Initio Study on the Substituent Effect in the Transition State of Keto-Enol Tautomerism of Acetyl Derivatives. En: *Journal Physical Chemistry* 1996, vol. 100, p. 594.

Figura 16. Convención empleada para identificar los sitios de disociación en la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.



Antes de analizar los mecanismos que conducen a los iones-fragmento discutidos en la sección anterior, hace falta considerar los rápidos cambios conformacionales que sufre el ion molecular.

4.3.1 Confórmeros del ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. Las primeras etapas de isomerización que experimenta el ion molecular se presentan en la figura 17. Se observa que el ion molecular, antes de isomerizarse por ruptura de los enlaces α_1 , α_2 o β_2 , prefiere sufrir torsiones y formar los confórmeros 1, 16, 29 y 30. Las geometrías en equilibrio de estos confórmeros con sus respectivas distancias y ángulos de enlace se muestran en la figura 18. El cambio 1 \rightarrow 16 es la torsión del único ángulo diedro H–C–O–H manteniéndose la conformación de silla. 1 \rightarrow 29 es la torsión de los ángulos diedro C3–C4–C5–C11 y C10–N–C2–C3 que significa un cambio entre las conformaciones de silla y bote (conformaciones aproximadas). 29 \rightarrow 30 es una torsión del ángulo diedro C2–C3–C4–C5 donde se mantiene la conformación de bote. Los valores exactos de estos ángulos se muestran en la tabla 3. El cambio conformacional más drástico es la conversión silla/bote 1 \rightarrow 29 y es precisamente esta interconversión la que presenta la energía crítica más alta de los tres cambios conformacionales comparados. 1 y 16, es decir los confórmeros tipo silla son los más estables (48, 49,58 y 70 kJmol⁻¹ para 1, 16, 30 y 29 respectivamente). Esto concuerda con los resultados teóricos obtenidos en análogos de siete miembros como cicloheptanos sustituidos y trihidroxi-azepinas, tal como lo indican las investigaciones de Bocian, Yeh y colaboradores^{95,96,97,98}.

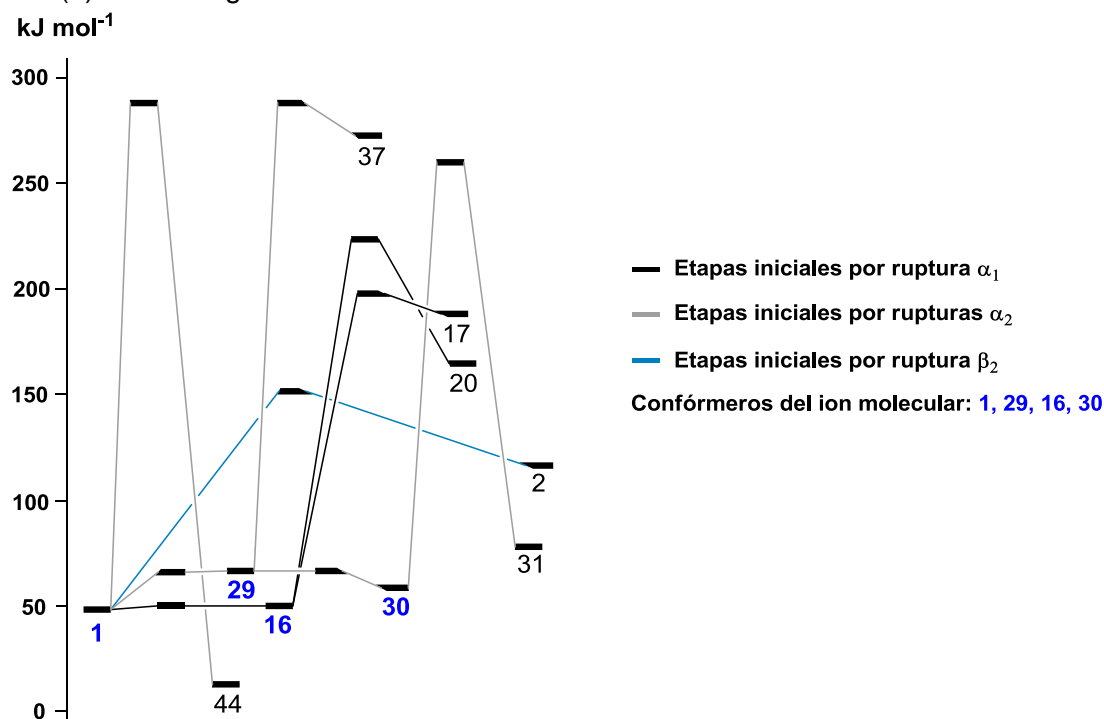
⁹⁵BOCIAN, D. *et al.* Conformations of cycloheptane. En: *Journal of American Chemical Society* 1975, vol. 97, p. 687.

⁹⁶BOCIAN, D. and STRAUSS, H. Vibrational spectra, conformations, and potential functions of cycloheptane and related oxepanes. En: *Journal of American Chemical Society* 1977, vol. 99, p. 2866.

^{97,98}BOCIAN, D. and STRAUSS, H. Conformational structure and energy of cycloheptane and some related oxepanes. En: *Journal of American Chemical Society* 1977, vol. 99, p. 2876.

⁹⁸YEH, P. *et al.* Conformational analysis of a seven-membered ring azasugar, (3R,4R,6S)-trihydroxyazepane: Comparison of GIAO calculation and experimental NMR spectra on ¹³C chemical shifts. En: *Journal of Molecular Structure* 2012, vol. 1018, p. 64.

Figura 17. Primeras etapas de isomerización que experimentan los conforméromos del ion molecular ($1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 44$, $16 \rightarrow 17$, $16 \rightarrow 20$, $29 \rightarrow 37$, $30 \rightarrow 31$) por ruptura de los enlaces α_1 , α_2 y β_2 , obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Las energías relativas están en kJ mol^{-1} .



Fuente: esta investigación.

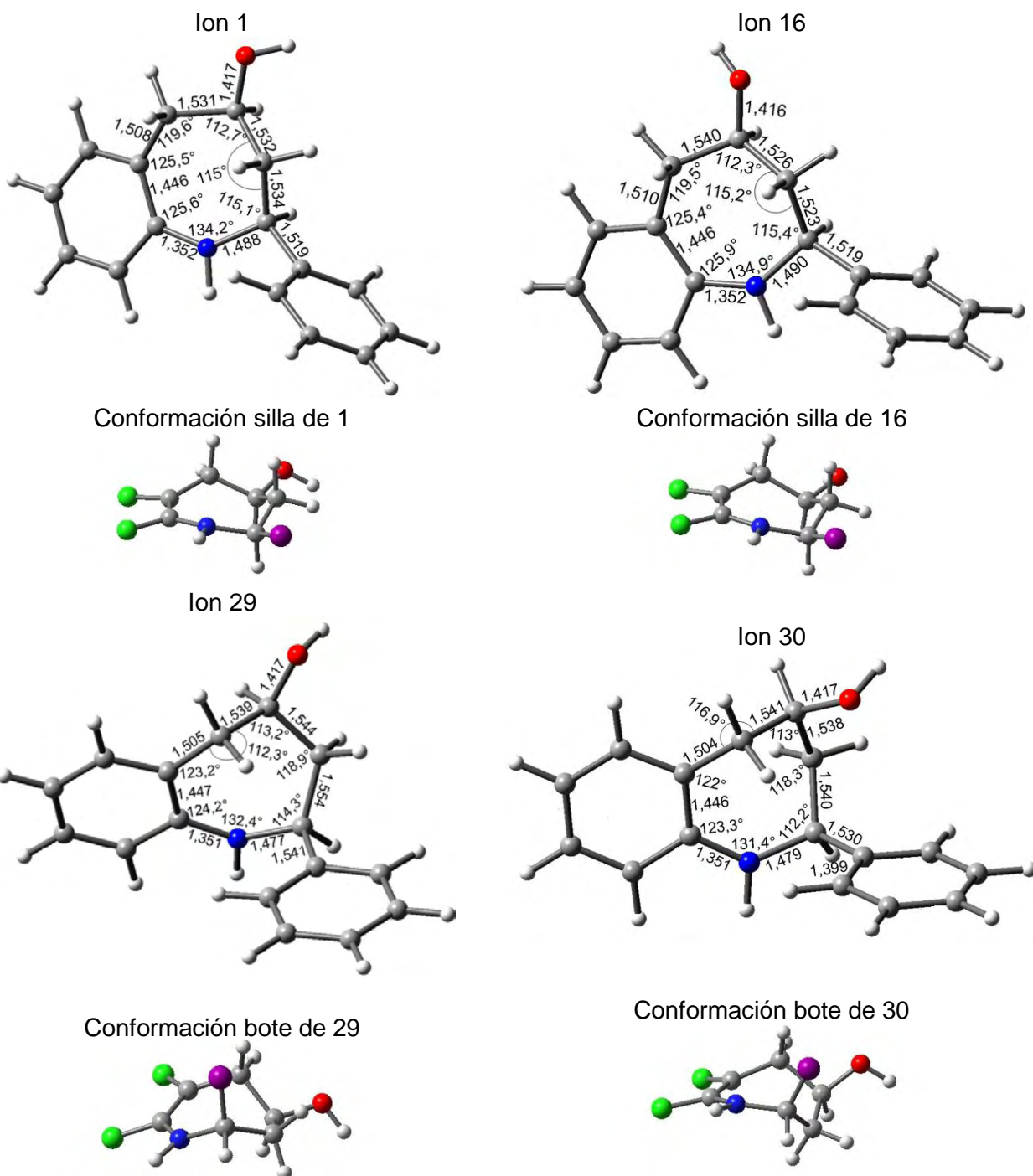
Tabla 3. Variación de ángulos diedros presentes en los conforméromos del ion molecular obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).

Conforméromos		1	16	29	30
Ángulo diedro (\AA)	C5-C4-O-H	-169,92	-70,79	-168,72	-158,39
	C3-C4-C5-C11	-68,15	-68,84	-83,34	-42,57
	C10-N-C2-C3	46,45	42,99	-55,94	-22,44
	C2-C3-C4-C5	75,74	76,73	31,77	-38,86

Fuente: esta investigación.

Al observar la figura 17 queda claro que solo resulta útil comparar los procesos $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 44$, $16 \rightarrow 17$, $16 \rightarrow 20$, $29 \rightarrow 37$ y $30 \rightarrow 31$ puesto que los cambios conformacionales son visiblemente mucho más sencillos. Para comparar las velocidades de los procesos mencionados de manera cuantitativa y teniendo en cuenta la rápida interconversión entre conforméromos puede aplicarse la aproximación de equilibrio rápido como se explica en la sección siguiente.

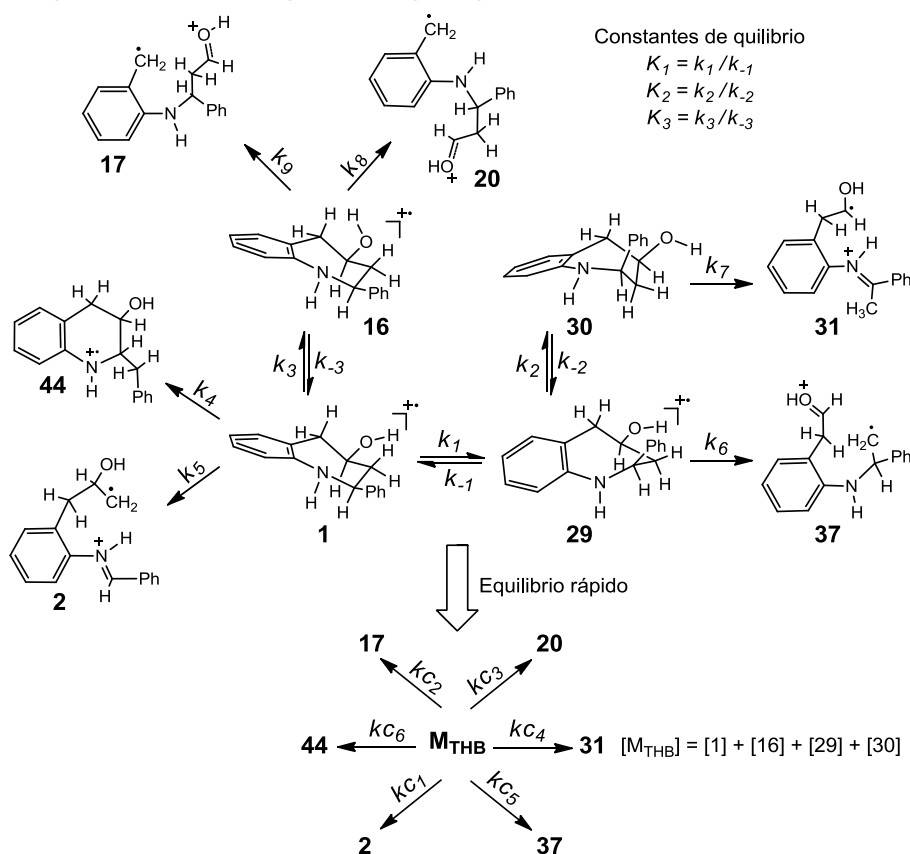
Figura 18. Geometrías y conformaciones del anillo azepínico en los cuatro iones moleculares (1, 16, 29 y 30) obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). El grupo fenilo se ha representado por la esfera de color violeta, las esferas verdes indican la fusión con el anillo benzénico, la esfera roja corresponde al oxígeno y la azul al nitrógeno.



Fuente: esta investigación.

4.3.1.1 Aproximación de equilibrio rápido sobre el sistema de los cuatro conforméromos del ion molecular. En la figura 17 se indicaron las primeras etapas que tienen lugar a partir de los conforméromos del ion molecular iniciadas por rupturas en los enlaces α_1 , α_2 y β_2 . Examinando las alturas de las barreras se observa que los cambios conformacionales $1 \rightleftharpoons 16$, $1 \rightleftharpoons 29$ y $29 \rightleftharpoons 30$ son mucho más fáciles que los procesos $1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 44$, $16 \rightarrow 17$, $16 \rightarrow 20$, $29 \rightarrow 37$ y $30 \rightarrow 31$. Como consecuencia de esto las cuatro conformaciones adoptadas por el ion molecular antes de sufrir cualquier transformación adicional, se convierten entre sí rápidamente. Esto permite aplicar la aproximación de equilibrio rápido^{99,100,101}, la cual permite tratar el sistema de los cuatro conforméromos del ion molecular como una única especie a partir de la cual ocurren todas las demás reacciones (esquema 9). Por lo tanto, la concentración de esta especie, denominada M_{THB} , sería la suma de las concentraciones de los cuatro conforméromos mencionados como lo indica la ecuación 10.

Esquema 9. Aproximación de equilibrio rápido para los iones moleculares.



Fuente: esta investigación.

⁹⁹ REID, Op. Cit., p. 441.

¹⁰⁰ WENTWORTH, Op. Cit., p. 259

¹⁰¹ LEVINE, I. Físicoquímica. Op. Cit., p. 661.

Partiendo de esta aproximación y suponiendo que los cambios conformacionales están en equilibrio (por ejemplo $1 \rightarrow 29$ tiene la misma velocidad que $29 \rightarrow 1$) es posible calcular las concentraciones de cada confórmero. Las expresiones para hacer estos cálculos están en las ecuaciones 11 a 14 (deducción en el anexo 8.7). En estas expresiones aparecen las constantes de equilibrio de los cambios conformacionales, las cuales equivalen a la razón de los coeficientes de velocidad de cada reacción inversa y directa de la siguiente forma: $K_i = k_i/k_{-i}$ (donde $i=1,2,3$ en el esquema 9). Los valores de estos coeficientes de velocidad se obtuvieron de los cálculos computacionales y además se supuso que la concentración M_{THB} equivale a uno.

$$[M_{\text{THB}}] = [1] + [16] + [29] + [30] \quad (\text{Ec. 10})$$

$$[1] = \frac{1}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{\text{THB}}] \quad (\text{Ec. 11})$$

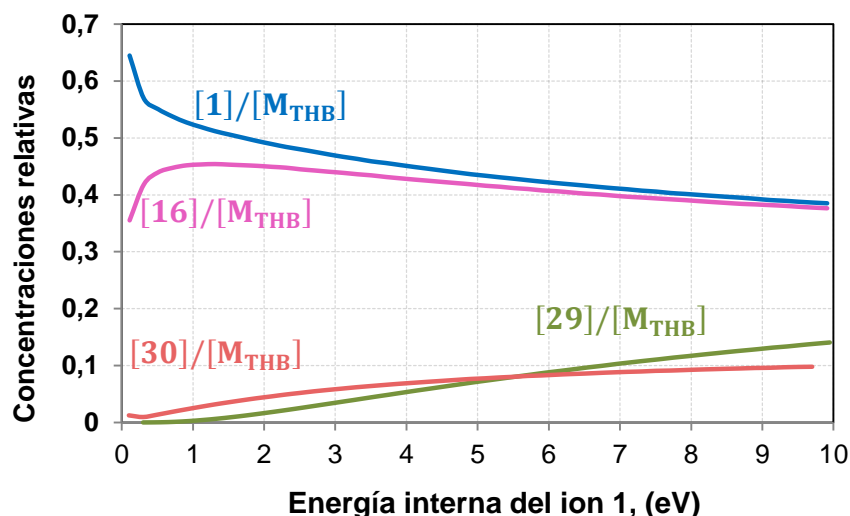
$$[16] = \frac{K_3}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{\text{THB}}] \quad (\text{Ec. 12})$$

$$[29] = \frac{K_1}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{\text{THB}}] \quad (\text{Ec. 13})$$

$$[30] = \frac{K_1K_2}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{\text{THB}}] \quad (\text{Ec. 14})$$

En la figura 19 se grafican las concentraciones relativas de cada confórmero en función del exceso de energía del ion de referencia 1. En todo el rango de energías evaluado, hasta 10 eV, los iones moleculares de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina prefieren adoptar las conformaciones tipo silla y no las de bote. Hasta un exceso de energía interna de aproximadamente 5 eV, la concentración de los isómeros corresponde al mismo orden establecido en términos de estabilidad: $[1] > [16] > [30] > [29]$. Con energías superiores a los 5,5 eV, la concentración de 29 sobrepasa a la de 30, mientras que las de 1 y 16 tienden a igualarse. A pesar de que las concentraciones de los iones más estables, 1 y 16, disminuyan, mientras las de 29 y 30 aumentan con el incremento de la energía interna, la preferencia para adoptar la conformación del ion 1 sigue predominando sobre las demás. Esto convierte al ion 1 en el confórmero más importante de los cuatro, siguiendo en importancia el ion 16, es decir los confórmeros tipo silla.

Figura 19. Concentraciones relativas de los confórmers 1, 16, 29 y 30, en función de la energía interna del ion 1, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d).



Fuente: esta investigación.

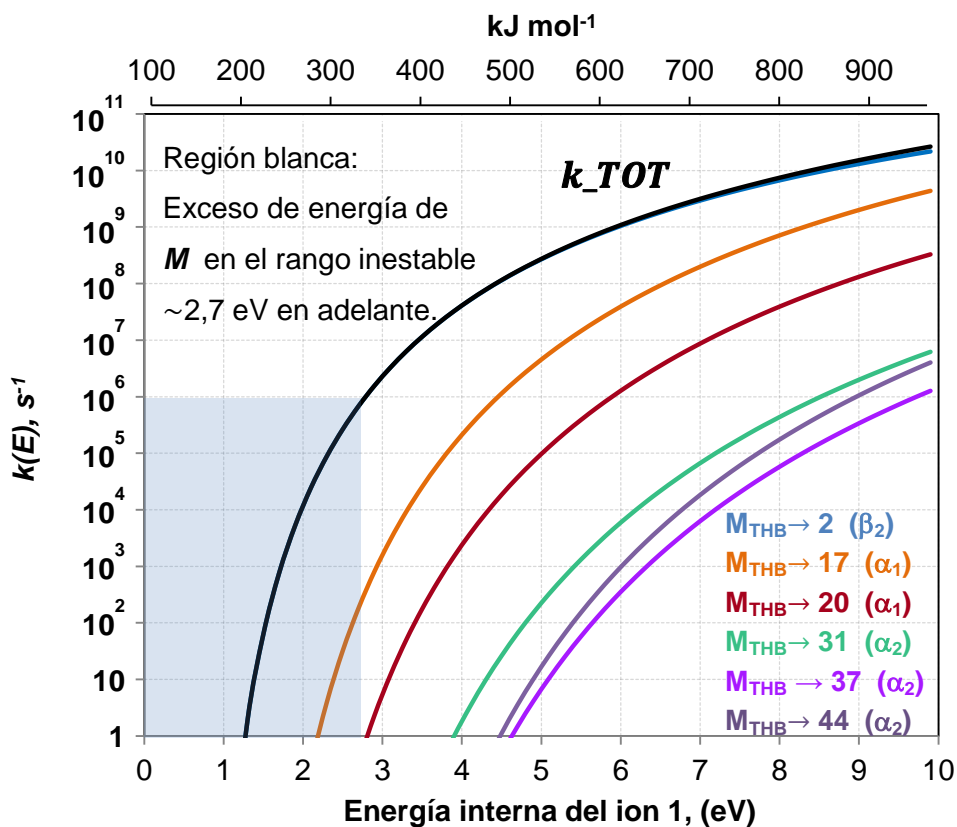
4.3.1.2 Velocidad de descomposición de M_{THB} . Con la aproximación de equilibrio rápido se puede determinar la velocidad de descomposición total (k_{TOT}) de la especie M_{THB} . Esta k_{TOT} es la suma de los canales de descomposición que experimenta M_{THB} , es decir $c_1[1] + c_2[16] + c_3[29] + c_4[30]$ y las constantes c de esta expresión son la suma de los coeficientes de descomposición de los iones 1, 16, 29 y 30 (esquema 9). Así se tiene que $c_1 = k_4 + k_5$, $c_2 = k_8 + k_9$, $c_3 = k_6$, y $c_4 = k_7$. Estos coeficientes de velocidad c_i se tratan como procesos irreversibles. El coeficiente de descomposición se expresa en términos de M_{THB} y se define mediante las ecuaciones 15 y 16 (deducción en anexo G).

$$\text{Velocidad de descomposición} = k_{TOT}[M_{THB}] \quad (\text{Ec. 15})$$

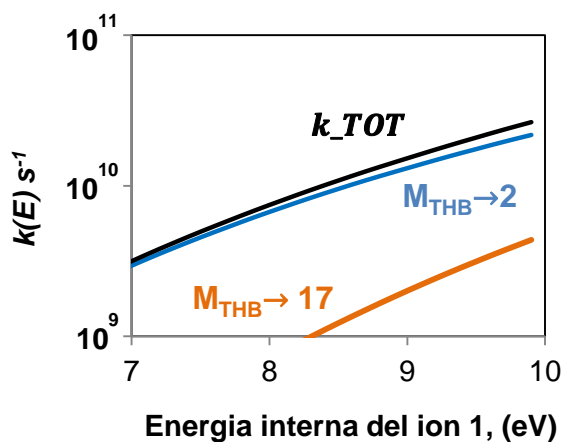
$$k_{TOT} = \frac{k_4 + k_5 + k_6K_1 + (k_8 + k_9)K_3 + k_7K_1K_2}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} \quad (\text{Ec. 16})$$

La figura 20 indica el coeficiente de descomposición total k_{TOT} y los coeficientes de velocidad de las reacciones que ocurren desde M_{THB} . Estas reacciones son: ruptura del anillo azepínico en el enlace α_1 (etapas $M_{THB} \rightarrow 17$ y $M_{THB} \rightarrow 20$), ruptura del enlace α_2 (etapas $M_{THB} \rightarrow 31$ y $M_{THB} \rightarrow 37$), contracción del anillo azepínico por ruptura α_2 (etapa $M_{THB} \rightarrow 44$) y ruptura β_2 , (etapa $M_{THB} \rightarrow 2$). El rango cinético inestable identificado se encuentra aproximadamente a 2,7 eV ($k(E) = 10^6 \text{ s}^{-1}$).

Figura 20. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), para los seis canales de descomposición que sufre M_{THB} en función de la energía interna de 1.



Ampliación de la zona comprendida entre 10^9 y 10^{11} s^{-1} :



Fuente: esta investigación.

En la región inestable, los canales de reacción que inician con la ruptura del enlace α_2 ($M_{\text{THB}} \rightarrow 31$, $M_{\text{THB}} \rightarrow 37$, $M_{\text{THB}} \rightarrow 44$) son mucho más lentos que los que inician con ruptura α_1 ($M_{\text{THB}} \rightarrow 17$ y $M_{\text{THB}} \rightarrow 20$) y β_2 ($M_{\text{THB}} \rightarrow 2$). Las tres etapas que implican la escisión del enlace α_2 ni siquiera llegan a ocurrir a una energía próxima a los 2,7 eV (formación de 31, 37 y 44). Incluso, a excesos de energía de 10 eV, cuando las rupturas α_2 han alcanzado sus máximos coeficientes de velocidad (entre 10^6 y 10^7 s⁻¹), la etapa $M_{\text{THB}} \rightarrow 20$ es 53 veces más rápida que la etapa $M_{\text{THB}} \rightarrow 31$. A pesar de la ventaja en velocidad sobre las rupturas α_2 , las rupturas del enlace α_1 , $M_{\text{THB}} \rightarrow 17$ y $M_{\text{THB}} \rightarrow 20$ son aproximadamente 3×10^3 y 2×10^6 veces más lentas que la etapa $M_{\text{THB}} \rightarrow 2$. Sin embargo, con el incremento de la energía interna ambas rupturas α_1 se vuelven importantes. A 10 eV la formación de los isómeros 17 y 20 es tan solo 5 y 66 veces más lenta que la formación de 2. Pese a lo anterior la ruptura del enlace β_2 , $M_{\text{THB}} \rightarrow 2$, se mantiene como la más rápida de las seis etapas iniciales. Inclusive su curva de velocidad se asemeja a la curva de descomposición total de M_{THB} . Hasta los 6,3 eV las curvas se superponen y a partir de los 6,3 eV las curvas se separan levemente.

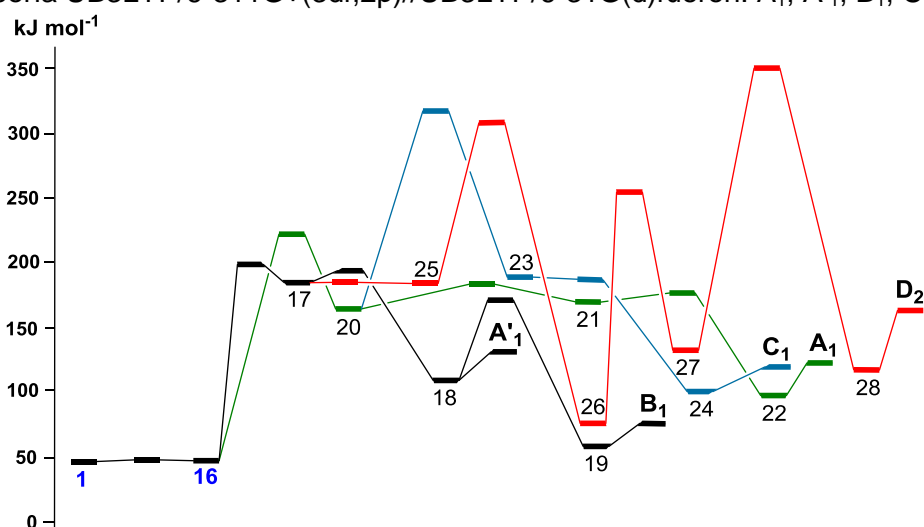
Ciertamente el proceso más probable es la ruptura β_2 ($M_{\text{THB}} \rightarrow 2$). La proximidad de las curvas a 10 eV indica que la formación de 17 puede llegar a ser más rápida o, en otras palabras, que a mayores excesos de energía las rupturas de α_1 y β_2 competirían. Antes de continuar con el análisis de los procesos más probables, en la sección siguiente se examinan los mecanismos que inician con rupturas α y que son más lentos.

4.3.2 Rupturas tipo α . A pesar de que los mecanismos iniciados en ruptura de los enlaces α conduzcan a las etapas de isomerización y disociación menos probables, se discutirán a continuación dado que forman parte de los resultados obtenidos en esta investigación. En las figuras 21 y 22 aparecen los perfiles de energía potencial para los mecanismos que inician con rupturas α_1 y α_2 y en los esquemas 10 y 11 se detallan los mecanismos de estos perfiles. Los isómeros del ion molecular se han denotado con números y los iones-fragmento con letras mayúsculas acompañadas por el subíndice 1, 2 o 3 según se trate de la eliminación de etanol, etanal o epoxi-etano. A continuación se evalúan los mecanismos que inician con ruptura α_1 .

4.3.2.1 Mecanismos que inician con ruptura α_1 . Aunque las rupturas α_1 son lentas (figura 20), de llegar a ocurrir conducirían a la formación de cinco iones-fragmento A, A'-D, cuatro de los cuales se originarían por pérdida de etanol (A₁, A'₁, B₁ y C₁) y uno por pérdida de etanal (D₂) (esquema 10). La ruptura inicial del enlace α_1 de 16 puede conducir a los iones 17 y 20, confórmers entre sí pero que no se

interconectan (esquema 10). A su vez 17 y 20 pueden experimentar rápidos cambios conformacionales que conducen a 25 y 21 (barreras cinéticas de 1 y 18 kJ mol⁻¹ respectivamente). Si bien el par de conformeros 20/21 se encuentra en el perfil a energías menores que el par 17/25, la formación de 20 exige superar una barrera cinética mayor que la formación de 17 (16 → 17, 150 kJ mol⁻¹ y 16 → 20, 174 kJ mol⁻¹). De esta forma, la vía 16 → 17 ⇌ 25 parece ligeramente más probable que 16 → 20 ⇌ 21, aunque la diferencia no es contundente. Pero 25 debe superar una enorme barrera de 124 kJ mol⁻¹ para transformarse en 26, por lo tanto no se esperaría una disociación apreciable por esta vía y la pérdida de etanol para generar el ion-fragmento D sería un proceso muy improbable (1 ⇌ 16 → 17 ⇌ 25 → 26 → 27 → 28 → D₂). Por el contrario, debido a la baja barrera para 17 → 18, el rompimiento del enlace β₂ en 17 resultaría una etapa mucho más fácil para dar lugar al proceso de fragmentación.

Figura 21. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que experimenta el ion molecular y se inician en α₁. Los iones-fragmento obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) fueron: A₁, A'₁, B₁, C₁ y D₂.

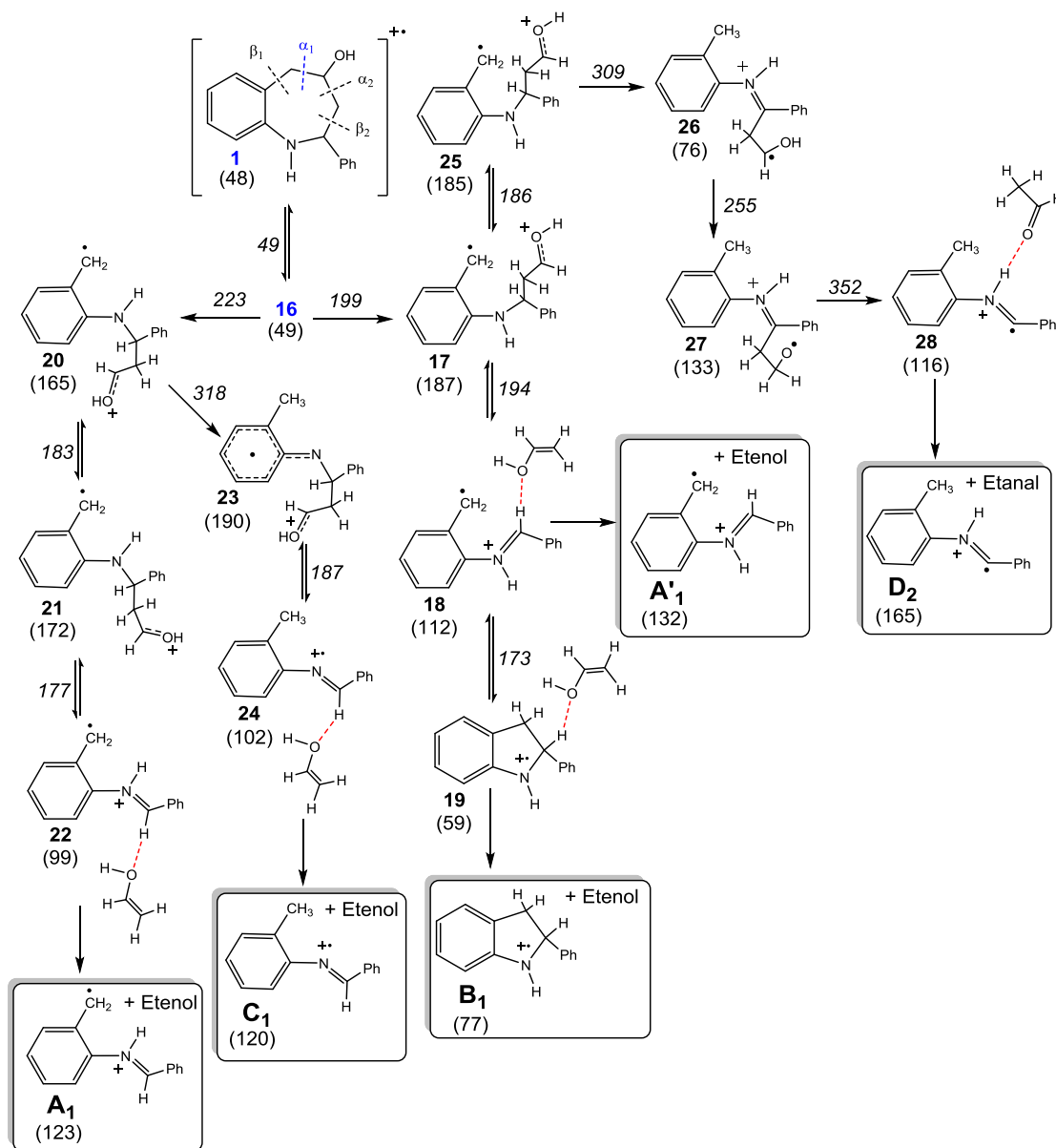


Fuente: esta investigación.

De hecho, haciendo un examen rápido de las etapas posteriores a 16 se encuentra que el canal de reacción con los menores requerimientos energéticos conduce a la formación del ion-fragmento A'₁ a través de 17 (1 ⇌ 16 → 17 ⇌ 18 → A' + etanol). Partiendo desde 16, la producción de A' incluye tres etapas elementales: (i) apertura del anillo azepínico por ruptura homolítica del enlace α₁ para formar 17, (ii) rompimiento inductivo del enlace β₂ para formar el complejo ion-molécula 18, en el cual la molécula de etanol se encuentra débilmente unida al catión-radical A' mediante un puente de hidrógeno y finalmente, (iii) eliminación rápida de etanol para formar el ion-fragmento A'₁ (esquema 10). Esta última disociación es bastante fácil puesto que la interacción que debe vencerse es del

tipo puente de hidrógeno, en lugar de tratarse de un enlace químico propiamente dicho.

Esquema 10. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular iniciadas en α_1 para formar los iones-fragmento A, A', B, Cy D, obtenidas al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Los valores de energía relativa esta en kJ mol^{-1} y se indican entre paréntesis bajo cada especie estable y sobre las flechas para los estados de transición. Los subíndices de los iones-fragmento 1 y 2, hacen referencia a la pérdida de etanol o etanal respectivamente.



Los iones 1 y 16 son confórmers del ion molecular. 20, 21 y 25 son confórmers de 17. En la etapa 17→25 se produce una leve variación del ángulo C-N-C.

Fuente: esta investigación.

El complejo 18 tiene una segunda alternativa, puede convertirse en el complejo disociativo 19 superando una barrera de 61 kJ mol^{-1} . 19 puede disociarse a una especie mucho más estable que A'_1 , esta es B_1 , un catión-radical de 2-fenil-indolina. 18 se cicla a un sistema fusionado de cinco miembros tipo indol para formar 19 y este elimina etenol para disociarse a B_1 . Aunque B_1 es más estable que su isómero abierto, la barrera cinética de la reacción $18 \rightleftharpoons 19$ es más alta que la disociación $18 \rightarrow A'_1$; de ahí que sea más probable que el sistema prefiera pasar por el isómero abierto 18 y disociarse a A'_1 en lugar de ciclarse.

Las alturas de las barreras cinéticas sugieren de antemano una abundante fragmentación $M_{\text{THB}}^{+\bullet} \rightarrow A'_1 + \text{etenol}$. Sin embargo, es necesario realizar un análisis más detallado del perfil de la figura 17 para identificar si existen procesos que puedan competir por los mismos intermediarios que originan A'_1 (16, 17 y 18).

Como ya se mencionó, la ruptura α_1 también podría originar el ion 20. Esta vía termina en la formación de los iones-fragmento A o C por pérdida de etenol (A_1 y C_1). En primer lugar, tras el rápido cambio conformacional $20 \rightleftharpoons 21$, el sistema se estabiliza fácilmente mediante un rompimiento inductivo del enlace β_2 formando el complejo disociativo 22, el cual representaría una alternativa de fragmentación bastante viable. Las energías críticas señalan claramente la enorme tendencia del ion 20 a perder etenol por esta vía ($20 \rightleftharpoons 21 \rightleftharpoons 22 \rightarrow A_1$), generando el ion-fragmento A_1 . Por otra parte, la formación del ion-fragmento C_1 es bastante difícil debido al gran requerimiento energético que involucra el proceso de migración de hidrógeno $20 \rightarrow 23$ (153 kJ mol^{-1}).

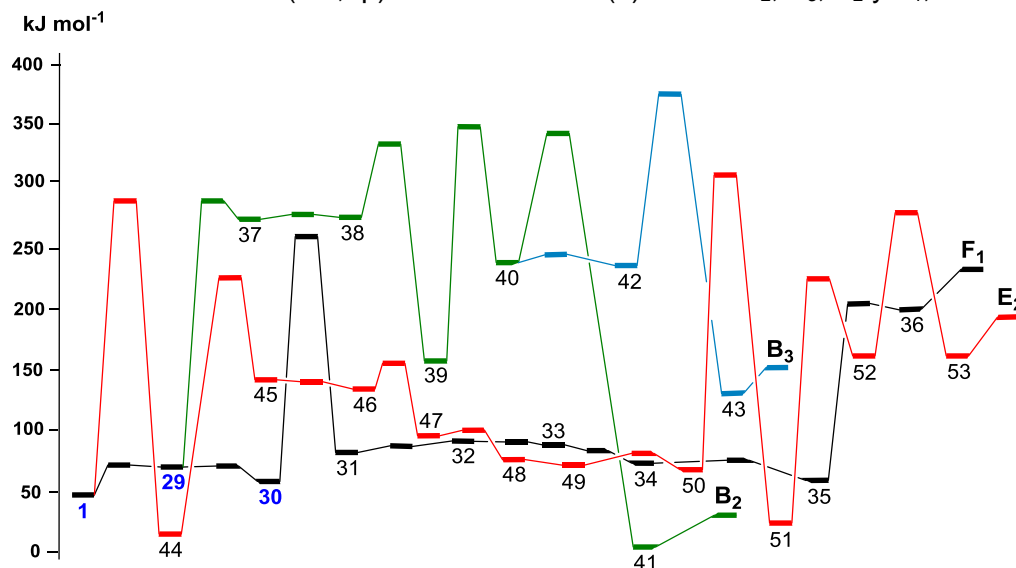
En resumen, aunque la vía $16 \rightarrow 20 \rightleftharpoons 21 \rightleftharpoons 22 \rightarrow A + \text{etenol}$ transcurriría a través de intermediarios más estables y generaría productos de fragmentación de menor energía con respecto a la vía alterna, $16 \rightarrow 17 \rightleftharpoons 18 \rightarrow A'_1 + \text{etenol}$, esta última se consideraría un poco más probable debido a que $16 \rightarrow 17$ presenta una barrera cinética 24 kJ mol^{-1} menor que la de $16 \rightarrow 20$. Pero hay que reconocer que la diferencia es bastante sutil; de ahí que si la ruptura α_1 tuviera lugar, es probable que coexistan los dos iones fragmento (A_1 y A'_1), pero en mayor concentración el ion A'_1 .

4.3.2.2 Mecanismos que inician con ruptura α_2 . Las fragmentaciones iniciadas en α_2 demostraron ser las más difíciles (figura 20). Si las primeras etapas que determinan la velocidad de los procesos completos (después de la interconversión de los conformeros del ion molecular) llegasen a ocurrir, entonces los mecanismos que inician con ruptura α_2 conducirían a los iones-fragmento B, E y F a través de cuatro canales de reacción. El ion B podría formarse por pérdida de etanal (B_2) o de epoxi-etano (B_3), E por eliminación de etanal (E_2) y F por pérdida de etenol (F_1). El perfil de energía donde se comparan los cuatro mecanismos de fragmentación

aparece en la figura 22 y las estructuras que intervienen en estos mecanismos se muestran en el esquema 11.

Los conformeros del ion molecular que inician las reacciones de fragmentación de esta manera son 1, 29 y 30. Sin embargo el intermediario formado por ruptura del mencionado enlace dependería del conformero que lo origina, así: 1 → 44, ruptura con contracción simultánea del anillo azepínico y migración 1,2 de fenilo; 29 → 37, ruptura simple del enlace α_2 y 30 → 31, ruptura simultánea a una migración 1,2 de hidrógeno. Estas tres etapas son las limitantes. La contracción del anillo azepínico para dar el ion 44, uno de los iones más estables, demanda la energía crítica más alta de todos los procesos evaluados en este trabajo y es de 240 kJmol⁻¹. Esta enorme barrera cinética podría atribuirse a la migración del grupo fenilo, una reacción muy poco usual. La disociación del enlace a partir de 29 también es bastante energética, de 218 kJmol⁻¹ y la apertura del anillo con migración de hidrógeno a partir de 30 de 201 kJmol⁻¹.

Figura 22. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que experimenta el ion molecular y se inician en α_2 . Los iones-fragmento obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) fueron: B₂, B₃, E₂ y F₁,



Fuente: esta investigación.

Aunque las energías críticas de las isomerizaciones sin contracción del anillo son bastante altas, existe una pequeña diferencia entre ellas de 17 kJ mol⁻¹. Esto hace suponer que 31 es ligeramente más probable que 37 y queda confirmado por las curvas de velocidad de la figura 20. Un factor adicional que favorece esta vía es la estabilidad de los iones formados, 31 vs 37. El ion 31, con una energía de 82 kJ mol⁻¹ es mucho más estable que 37 cuya energía es de 272 kJ mol⁻¹. En la estructura de 31, aunque el carbono que soporta el grupo hidroxílico presente una

valencia incompleta, la carga positiva puede dispersarse entre el sistema benceno-N-fenilo, hecho que le conferiría gran estabilidad. Cation y radical en el ion 37 no tienen posibilidad de estabilizarse por dispersión de carga, además la estructura de este ion presenta mayor impedimento estérico (esquema 11).

Las etapas siguientes a 31 (32 a 35) involucran pequeños cambios conformacionales, razón por la cual las barreras cinéticas son muy bajas. Por esta vía, el proceso concluiría con un rompimiento homolítico del enlace β_1 para formar el complejo disociativo 36, el cual finalmente perdería la molécula de etanol y generaría el ion fragmento más inestable (F). Dado que la ruptura del enlace β_1 presenta una barrera cinética alta (140 kJ mol^{-1}), probablemente impediría la formación rápida de 36 y del ion fragmento $F + \text{etanol}$ ($1 \rightleftharpoons 29 \rightleftharpoons 30 \rightarrow 31 \rightleftharpoons 32 \rightleftharpoons 33 \rightleftharpoons 34 \rightleftharpoons 35 \rightarrow 36 \rightarrow F_1$).

Si el sistema se fragmentara por la vía de 37, entonces se avanzaría hasta la formación del ion 40, especie común en los mecanismos que conducen a B_2 y B_3 . La formación de 40 empieza con el rápido cambio conformacional que lleva a 38, su ciclación al ion 39 tipo indol y una migración 1,2 de hidrógeno desde el oxígeno a la posición C4 ($38 \rightarrow 39 \rightarrow 40$). El ion 40 tiene dos alternativas de isomerización: (i) generar el complejo 41 por migración 1,2 de hidrógeno, complejo que se estabilizaría por ruptura simultánea del enlace β_1 y formaría el ion-fragmento B por eliminación de etanal ($40 \rightarrow 41 \rightarrow B_2$) ó (ii) formar 42 por un cambio conformacional y luego formar el complejo 43 por una ciclación hacia un anillo tipo epoxi que es simultánea a la ruptura del enlace β_1 , todo lo cual conduciría a la eliminación de epoxi-etano y a la generación del ion B ($40 \rightleftharpoons 42 \rightarrow 43 \rightarrow B_3$). Pero, las disociaciones de ambos canales tienen energías críticas muy altas (106 kJ mol^{-1} para $40 \rightarrow 41$ y 139 kJ mol^{-1} para $42 \rightarrow 43$) lo que permite suponer que 41 y 43 no se formarían con concentraciones apreciables y las pérdidas de etanal y epoxi-etano para generar los iones-fragmento B_2 y B_3 serían poco probables.

En este grupo de mecanismos resta analizar la formación de E. Aunque su formación implica la aparición de iones estables, las etapas $44 \rightarrow 45$, $50 \rightarrow 51$ y $51 \rightarrow 52$ tienen barreras cinéticas demasiado grandes (211 , 238 y 199 kJ mol^{-1} respectivamente). Estas etapas son complicadas migraciones 1,2 y 1,3 de hidrógeno y dificultan en gran medida la formación del ion-fragmento E_2 (E + etanal). La migración de hidrógeno de $44 \rightarrow 45$ es bastante difícil puesto que implica la pérdida de aromaticidad del anillo aromático, además de dejar un átomo de carbono con valencia incompleta. En la etapa $50 \rightarrow 51$, aunque el sistema busca estabilizarse mediante el equilibrio tautomérico ceto-enol, la remoción del hidrógeno para formar el grupo ceto parece ser muy complicada y en la etapa $51 \rightarrow 52$, la migración de hidrógeno provoca la pérdida de estabilidad generada por la presencia del grupo ceto, dejando al átomo de oxígeno con una densidad de carga negativa, que difícilmente puede deslocalizarse.

En general, pese a que estos mecanismos son del grupo de los más difíciles, si llegaran a superar las primeras etapas que son las limitantes, el proceso más probable que llegaría a ocurrir sería la formación de F por eliminación de etenol (F₁).

Hasta aquí queda bastante claro que los iones-fragmento B₂, B₃, E₂, F₁, A₁, A'₁, B₁, C₁ y D₂ tienen muy poca probabilidad de formarse. En esta sección y en la anterior se demostró que sus mecanismos de formación incluyen etapas elementales con barreras cinéticas bastantes altas (figuras 21 y 22), pero la dificultad de su formación ya se anunció al finalizar la sección 4.3.1.2 cuando se demostró que ambos tipos de rupturas α tienen coeficientes de velocidad lentos (figura 20). No obstante, la formación de los iones A, A' y B pueden tener lugar por otros canales de isomerización mucho menos energéticos, como se verá a continuación.

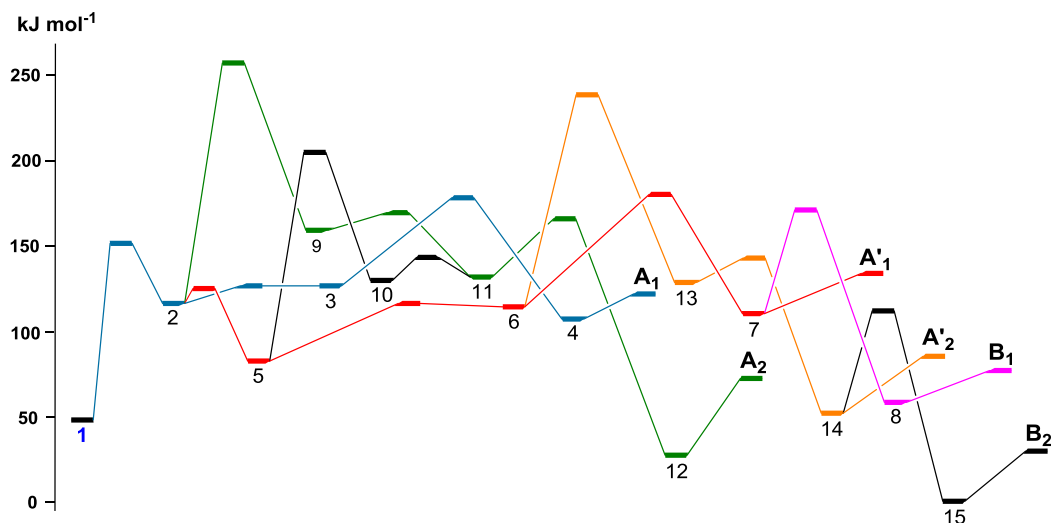
4.3.3 Mecanismos que inician con ruptura β₂. Considerando que las reacciones M_{THB} → 17, M_{THB} → 20, M_{THB} → 31, M_{THB} → 37 y M_{THB} → 44 han sido descartadas (figuras 20-22 y esquemas 10-11, solo resta analizar con detalle el canal de reacción más probable, el cual inicia con la formación del ion 2, es decir con ruptura del enlace β₂. De las reacciones iniciales de apertura del anillo azepínico, 2 se forma con la menor energía crítica (103 kJmol⁻¹ en la figura 23). Esto concuerda con las curvas de velocidad de la figura 20, donde se observa que M_{THB} → 2 es el proceso más rápido en todo el rango de exceso de energía. Este hecho sugiere que el ion-fragmento [M_{THB}-C₂H₄O]⁺ se generaría a través de alguno de los canales de isomerización que inician con 2. Esta ruptura β₂ se asemeja a la observada en las fragmentaciones de las hexahidro-1*H*-azepin-2-onas¹⁰² y de la 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-1-benzoazepina¹⁰³.

La vía de la formación de 2 conduce a los iones-fragmento A₁, A'₁, B₁, A₂, A'₂ y B₂. El perfil de reacción para sus mecanismos de formación está en la figura 23 y los mecanismos como tal se muestran en el esquema 12.

¹⁰² MITERA, Op. Cit., p. 651.

¹⁰³ BUDZIKIEWICZ, Op. Cit., 992.

Figura 23. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que experimenta el ion molecular que se inician en β_2 . Los iones-fragmento obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) fueron: A_1 , A'_1 , A_2 , A'_2 , B_1 y B_2 .



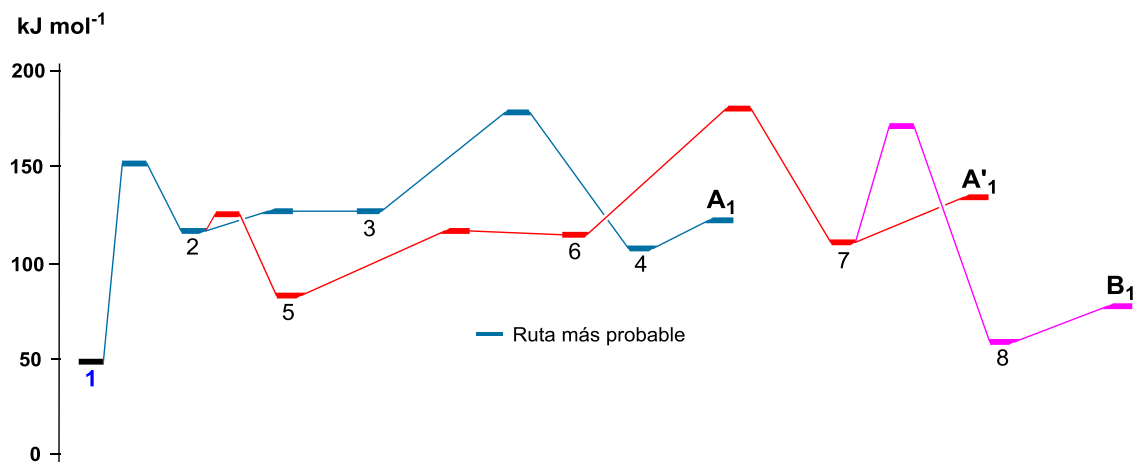
Fuente: esta investigación.

Una vez que se forma 2, este se transformaría rápidamente en cualquiera de sus conformeros, 3, 5 o 6, antes de generar el ion 9. La energía crítica para la formación de 9 es, con mucho, la más alta de las reacciones que puede sufrir 2 (141 kJ mol^{-1}) (ver curva de velocidad en la figura 25) y se atribuye a la difícil migración 1,3 de hidrógeno ocurrida desde el hidroxilo hacia el carbono radical (esquema 12). Esto dificulta la formación de 11 y también dificulta la formación del ion-fragmento A_2 por este camino, siendo el proceso $1 \rightarrow 2 \rightarrow 9 \rightleftharpoons 11 \rightarrow 12 \rightarrow A_2$ muy poco probable. La formación de este ion-fragmento también presenta dificultad por el camino alternativo del conformero 5: $1 \rightarrow 2 \rightleftharpoons 5 \rightarrow 10 \rightleftharpoons 11 \rightarrow 12 \rightarrow A_2$. La etapa que impide este proceso es la reacción $5 \rightarrow 10$, con una barrera cinética de 123 kJ mol^{-1} y es la misma migración 1,3 de hidrógeno que da origen a 11, el cual es un conformero de 10. De llegarse a formar 11 por cualquiera de las dos vías, lo siguiente sería una ruptura en el enlace α_1 que estabilizaría el sistema y daría lugar al complejo disociativo 12 y finalmente al ion $A + \text{etanal}$ (A_2). Esta última disociación sería bastante fácil, puesto que se debería vencer una interacción débil del tipo puente de hidrógeno.

La misma migración 1,3 de hidrógeno ocurrida en las etapas $2 \rightarrow 9$ y $5 \rightarrow 10$ vuelve a ocurrir en la etapa $6 \rightarrow 13$ y vuelve a tener una energía crítica alta (126 kJ mol^{-1}). Puesto que 6 debe superar esta gran barrera para avanzar hacia 13, no se espera una transformación significativa por esta vía y la pérdida de etanal para generar los iones A'_2 y B_2 es de difícil ocurrencia (procesos $1 \rightarrow 2 \rightarrow 5 \rightleftharpoons 6 \rightarrow 13 \rightarrow 14 \rightarrow A'_2$ y $14 \rightarrow 15 \rightarrow B_2$). Si fuera factible formar el ion 13, este se estabilizaría por ruptura del enlace α_1 y avanzaría a la formación del complejo ion-molécula 14, en el cual la molécula de etanal estaría débilmente unida al catión-radical A' mediante un puente de hidrógeno. El complejo 14 también podría superar una energía crítica de 61 kJ mol^{-1} para formar el complejo cíclico 15 más estable, un catión-radical de la 2-fenil-indolina y a partir de este eliminar la molécula de etanal, unida al ion B_2 por un puente de hidrógeno. Puesto que para formar B_2 se requiere superar la barrera adicional que conduce a 15 por ciclación, el producto preferente en caso de formarse 14 sería el ion-fragmento A'_2 .

Al haber determinado con base en las alturas de la barreras cinéticas que la formación de los iones-fragmento $A + \text{etanal}$, $A' + \text{etanal}$ y $B + \text{etanal}$ (A_2 , A'_2 y B_2) son poco probables, el perfil de la figura 23 se reduce a las etapas más viables que llevan a los tres iones A , A' y B , esta vez por pérdida de etenol. El perfil se muestra en la figura 24.

Figura 24. Perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación más viables iniciados en β_2 . Los iones-fragmento obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d)son: A_1 , A'_1 , y B_1 .



Fuente: esta investigación.

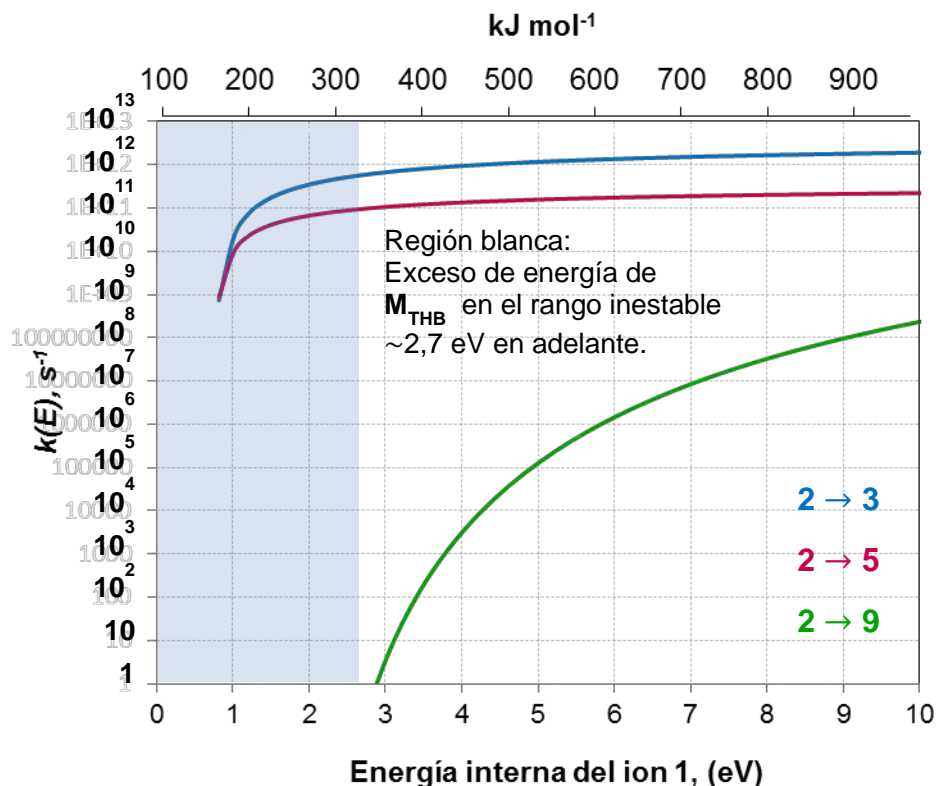
A simple vista, el ion 2 y sus tres conformeros, 3, 5 y 6, podrían sufrir cualquiera de las transformaciones que conducen a los iones A , A' y B . La formación de A implica cuatro etapas elementales (esquema 12): (i) apertura del anillo azepínico en β_2 , (ii) rotación del enlace $O-H$, (iii) ruptura homolítica del enlace α_1 y (iv)

rápida eliminación de etenol para generar el ion A ($1 \rightarrow 2 \rightleftharpoons 3 \rightarrow 4 \rightarrow A_1$). La formación de A' ocurre mediante dos cambios conformacionales de 2, estos son: rotación del enlace entre el carbono bencílico y el carbono que soporta el grupo hidroxílico y rotación del enlace entre el carbono aromático y nitrógeno (esquema 12 y figura 24). El proceso concluye con la ruptura del enlace α_1 y la pérdida de una molécula de etenol. Esta molécula se encuentra débilmente unida al ion A' por una interacción tipo puente de hidrógeno ($1 \rightarrow 2 \rightleftharpoons 5 \rightleftharpoons 6 \rightarrow 7 \rightarrow A'_1$). Y el ion B, que se origina por la ciclación del complejo ion-molécula 7, para generar el catión-radical de la 2-fenil-indolina. La molécula de etenol eliminada también interactúa con B a través de un puente de hidrógeno ($1 \rightarrow 2 \rightleftharpoons 5 \rightleftharpoons 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8 \rightarrow B_1$).

Una evaluación detallada de las alturas de las barreras cinéticas de los tres procesos, sugiere que el canal de reacción que conduce al ion-fragmento A + etenol (A_1) predomina sobre la formación de los otros dos iones. La preferencia hacia A_1 es evidente al evaluar las etapas correspondientes a la formación de los complejos disociativos 4 y 7, obtenidos desde los conformeros 3 y 6. La energía requerida para formar 4 es de 52 kJmol^{-1} , mientras que la de 7 es de 67 kJmol^{-1} . Esta diferencia entre las barreras cinéticas, aunque sutil, favorece la formación rápida de A_1 , pero no permite descartar la formación de A'_1 . En cuanto a la generación de B_1 se podría decir que es menos probable, puesto que para su formación se necesita superar la barrera adicional de 61 kJ mol^{-1} que conduce al complejo disociativo 8 por ciclación.

Para establecer con seguridad cuál de los dos canales de reacción es el más probable, $2 \rightarrow A_1$ o $2 \rightarrow A'_1$, fue necesario evaluar los coeficientes microcanónicos de velocidad de las etapas claves en la formación de los complejos disociativos 4 y 7, estas son las etapas directas competitivas $2 \rightarrow 3$ y $2 \rightarrow 5$. Los resultados se muestran en la figura 25. En la gráfica se observa que la etapa $2 \rightarrow 5$, es igual de importante a la etapa $2 \rightarrow 3$ a energías demasiado bajas sin embargo, cuando se supera 1 eV, la formación de 3 empieza a predominar sobre la de 5. Cuando el ion 2 alcanza una energía de 2,7 eV (energía a la que k_{TOT} de M_{THB} entra en el rango inestable), la formación de 3 es 6 veces más rápida que la de 5. Incluso a partir de los 8 eV, la relación entre los coeficientes de velocidad de ambos iones (3/5) tiende a mantenerse y a seguir favoreciendo al ion 3 10 veces más que a 5.

Figura 25. Coeficientes microcanónicos de velocidad para los procesos de isomerización del ion 2 en función de la energía interna de 1, obtenidos al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Etapas muy probables y competitivas $2 \rightarrow 3$ y $2 \rightarrow 5$, $2 \rightarrow 9$ etapa poco probable.



Fuente: esta investigación.

Aunque la diferencia en las curvas de velocidad no es drástica, la leve ventaja energética y cinética presente en la formación de 4 y 3 respectivamente, convierte a la etapa $2 \rightarrow 3$, necesaria para generar el ion A + etenol (A_1), como la etapa más favorable y más probable.

En resumen, la formación del ion-fragmento A por ruptura del enlace β_2 y pérdida de etenol (A_1) comprende etapas elementales más favorables que las que involucran la formación de los iones A'-F, tal como lo demuestra la formación de los iones intermedios 2 y 3 (figuras 17, 20, 23-25). Este hecho implica que la generación del pico $[M_{\text{THB}} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^{++}$ registrado en el espectro de masas de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4-tetrahydro-1-benzoazepina a m/z 195 corresponde muy probablemente a la eliminación de una molécula neutra de etenol ($[M_{\text{THB}} - \text{CH}_2 = \text{CH-OH}]^{++}$), cuyo camino de menor energía tiene lugar a través de las rupturas consecutivas de los enlaces β_2 y α_1 . Las geometrías optimizadas de los iones y

estados de transición que intervienen en esta vía de reacción se muestran en la figura 26.

Figura 26. Geometrías optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), de iones y estados de transición del canal de reacción de menor energía que conduce a la formación del ion-fragmento A + etanol (A_1). Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å) y los ángulos en grados.

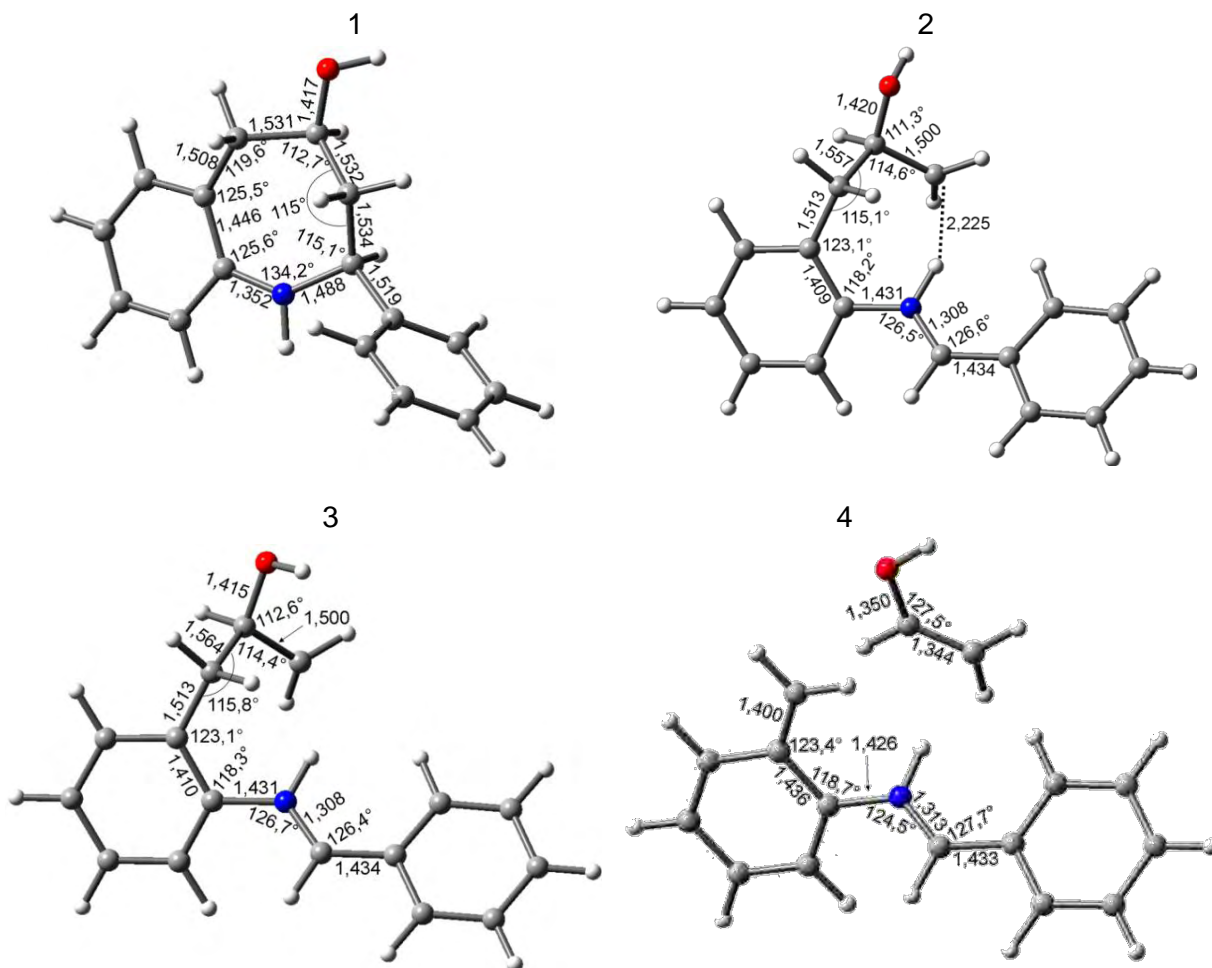
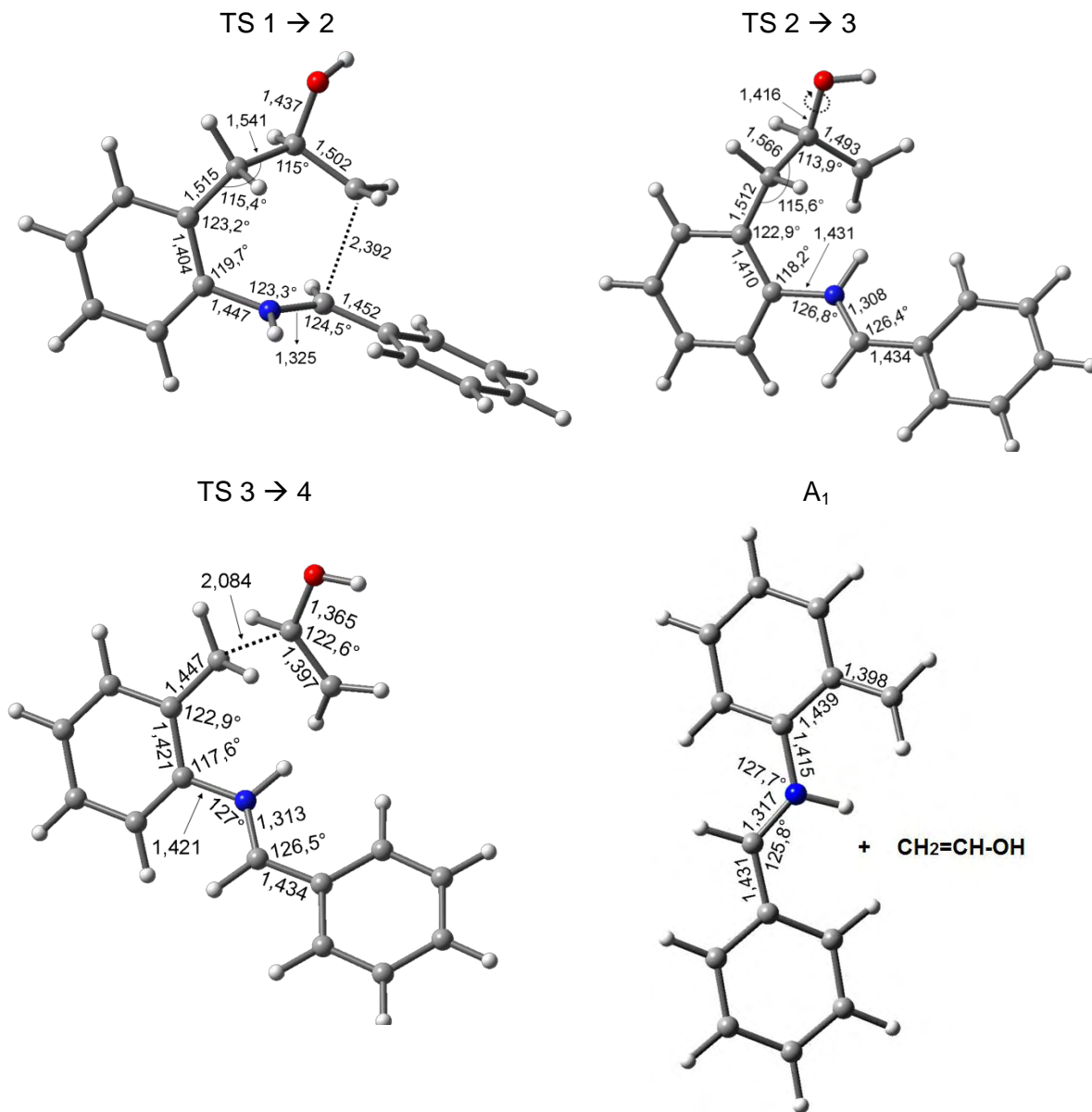


Figura 26 (Continuación). Geometrías optimizadas al nivel de teoría UB3LYP/6-311G+(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d), de iones y estados de transición del canal de reacción de menor energía que conduce a la formación del ion-fragmento A + etanol (A₁). Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å) y los ángulos en grados.



CONCLUSIONES

- ✓ Las *cis*-2-fenil(aril)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepinas presentan el pico $[M-44]^{+•}$, característico en los espectros de masas tomados a 70 eV. Dicho pico prevalece a energías de ionización bajas (10 eV), donde se destaca por ser el segundo pico más abundante después de los iones moleculares respectivos. Esta última observación indica que su proceso de formación es importante y predomina sobre cualquier otro proceso de descomposición, debido probablemente a que el mecanismo que lo origina es el más rápido a bajas energías y a que su velocidad de descomposición es baja o nula.
- ✓ Las 44 unidades que se pierden se ajustan a la fórmula empírica C_2H_4O , que puede corresponder a tres tipos de estructuras moleculares: etenol, etanal o epoxietano. La eliminación de cualquiera de estas tres moléculas, indica que el anillo azepínico de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina obligatoriamente debe sufrir una apertura y/o contraerse para poder generar el pico $[M_{THB} - C_2H_4O]^{+•}$ a m/z 195.
- ✓ Antes de iniciarse cualquier tipo de apertura y/o contracción del anillo azepínico por los enlaces α_1, α_2 o β_2 , el ion molecular de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina prefiere sufrir torsiones para existir como una mezcla de cuatro conformémeros en equilibrio: 1, 16, 29 y 30. Los iones más estables corresponden a los dos conformémeros cuyo anillo azepínico adopta la conformación de silla (1 y 16). De todos los conformémeros, los iones tipo silla (1 y 16) resultan ser los más importantes, dado que son los más estables y se encuentran en mayor concentración. Y para el caso específico del ion 1, se encontró que es a partir de este que ocurren los procesos de isomerización y descomposición menos energéticos y más rápidos. Dichos procesos implican la apertura del anillo mediante la ruptura del enlace β_2 .
- ✓ La ruptura del enlace β_2 genera varios canales de descomposición competitivos y favorables que conducen a la formación de tres iones-fragmento: dos isómeros abiertos (A y A') y un isómero cíclico (B). Los tres iones únicamente se obtienen por la pérdida de etenol (A_1, A'_1, B_1). La formación del ion-fragmento A_1 , no solo mostró las barreras energéticas más bajas, sino también las más rápidas. De ahí que la identidad del pico $[M_{THB} - CH_2=CH-OH]^{+•}$ a m/z 195, se deba probablemente al ion de cadena abierta A, cuya formación implica cuatro etapas elementales: rupturas de los enlaces β_2 y α_1 , un cambio conformacional y la eliminación rápida de etenol. La preferencia por la escisión sucesiva de estos dos enlaces, concuerda con los resultados obtenidos por Yepés, Mitera y Budzikiewicz en sus trabajos, al proponer estas rupturas en las fragmentaciones que

- ✓ experimentan las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas¹⁰⁴, la tetrahidro-1*H*-benzoazepina¹⁰⁵ y las hexahidro-1*H*-azepin-2-ona¹⁰⁶.
- ✓ Aunque el ion fragmento cíclico (B), correspondiente al catión-radical de la 2-fenil-indolina, es el más estable y concuerde con la identidad del ion propuesto por Gómez¹⁰⁷ para explicar el pico a *m/z* 195, no asegura que su formación sea más probable que la de A o de cualquier otro ion fragmento (A'–F). Esto debido a que la formación de uno u otro ion está determinada por las alturas de las barreras cinéticas implicadas, y lo más importante por sus constantes de velocidad.

¹⁰⁴ YEPÉS, Op. Cit., p. 122.

¹⁰⁵ MITERA, Op. Cit., p. 651

¹⁰⁶ BUDZIKIEWICZ, Op. Cit., p. 992

¹⁰⁷ GÓMEZ, Las *orto*-Alianilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 93.

RECOMENDACIONES

Obtener nuevos perfiles de la superficie de energía potencial de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, que permitan explicar la formación de otros picos característicos registrados en los espectros a m/z 194, 118 y 106. Si es posible, plantear mecanismos de isomerización y disociación que tengan lugar desde algún ion intermedio obtenido en esta investigación.

Realizar cálculos de densidad de carga que permitan determinar la ubicación de los radicales y cargas en los diferentes iones obtenidos. Esto con el fin de aclarar como es el movimiento de las cargas en los mecanismos de reacción.

Realizar cálculos cinéticos más rigurosos que permitan calcular concentraciones de iones-fragmento.

Probar los diferentes mecanismos calculados sobre las otras cinco tetrahidro-1-benzoazepinas (V_2 - V_6), para comprobar su validez.

Analizar el efecto que producen los sustituyentes sobre las alturas de las barreras cinéticas y las estabildades de los iones, al perder el fragmento C_2H_4O .

BIBLIOGRAFIA

ACOSTA, L.; PALMA, A. and BAHASAS, A. Rational use of substituted *N*-allyl and *N,N*-diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2-alkenyltetrahydro-1-benzazepines. En: *Tetrahedron*. 2010, vol. 66, p. 8392.

ANDRÉS, J. y BELTRAN, J. Química Teórica y Computacional. 5^{ta} Edición. Universidad Jaume, 2000, p. 544.

ATHERTON, F. and LAMBERT, R. Nitrenes Generated from Nitro-compounds by Various Phosphorus Reagents in Heterocyclic Synthesis. A Convenient Route to Substituted 3*H*-Azepines. En: *Journal Chemistry Society* 1973, P1, p. 1079.

BAER, T. and HASE, W. Unimolecular Reactions Dynamics: Theory and Experiments. New York: Oxford University Press, p. 448.

BECKE, A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. En: *Journal Chemistry Physical* 1993, vol. 98, p. 5648.

BECKER, H. and GUSTAFSSON, K. Acid-catalyzed rearrangements of acetamido-annelated cyclobutenes. Formation and properties of a 1,5-dihydro-2*H*-azepin-2-one. En: *Journal of Organic Chemistry* 1981, vol. 46, p. 4077.

BLASKO, G. Synthesis of Bulgamine a New Indenobenzazepine Alkaloid. En: *Acta Chemistry Hung* 1281991, vol. 6, p. 819.

BUDZIKIEWICZ, H and LENZ, U. Mechanismus der methyl und athylabspaltung bei benzenellierten 6- und 7-gliedrigen hetrocyclen. En: *Organic Mass Spectrometry* 1975, vol. 10, p. 992.

BOCIAN, D. *et al.* Conformations of cycloheptane. En: *Journal of American Chemical Society* 1975, vol. 97, p. 687.

BOCIAN, D. and STRAUSS, H. Vibrational spectra, conformations, and potential functions of cycloheptane and related oxepanes. En: *Journal of American Chemical Society* 1977, vol. 99, p. 2866.

BOCIAN, D. and STRAUSS, H. Conformational structure and energy of cycloheptane and some related oxepanes. En: *Journal of American Chemical Society* 1977, vol. 99, p. 2876.

CARR, R. Modeling of Chemical Reactions. Comprehensive Chemical Kinetics. Amsterdam: Elsevier, 2007, p. 297.

CRAWFORD, L. *et al.* Thermal ring contraction of dibenz[b,f]azepin-5-yl radicals: new routes to pyrrolo[3,2,1-jk]carbazoles. En: *JournalOrganic Chemistry*2008, vol. 73, p. 6642.

CRECENTE, C. J. Síntesis orgánica asistida por microondas. Tesis de Doctorado. España: Universidad de Santiago de Compostela. Facultad de Ciencias, 2009, p. 678.

CHRYSANT, S. and BAKRIS, G. Amlodipine/benazepril combination therapy for hypertensive patients nonresponsive to benazepril monotherapy.En: *American Journal of Hypertension*2004, vol. 17, p. 590.

CUEVAS, G.; CORTÉS, F. Introducción a la Química Computacional. 1^{ra} edición. México D. F.: Fondo de Cultura Económica, 2003, p. 172.

DANDIA, A. *et al.* Facile One Pot Microwave Induced Solvent-Free Synthesis and Antifungal,Antitubercular Screening of Spiro [1,5]-Benzothiazepin-2,3'[3'H]indol-2[1'H]-ones. En: *Chem. Pharm. Bull.* 2003, vol. 51, p. 1137.

DASS, C. *Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry.* New Jersey: John Willey & Sons, 2007, p. 585.

DENNINGTON, R.; KEITH, T.; MILLAM, J. GaussView, Version 5.Semichem Inc., Shawnee Mission KS, 2009.

DITCHFIELD, R. and HEHRE, W. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. En: *Journal Chemistry Physical*1971, vol. 54, p. 724.

DONATI, F. *et al.* The cognitive effects of oxcarbazepine versus carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. En: *Seizure*2007, vol. 16, p. 670.

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

EKMAN, R. *et al.* *Mass Spectrometry. Instrumentation and Applications.*New Jersey: John Willey & Sons, 2009, p. 390.

ESCOBAR, P. *et al.* Nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina con actividad antiparasitaria en *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*.En: *RevistaSalud UIS*2008, vol. 40, p. 134.

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

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

FUKUY, K. A formulation of the reaction coordinate. En: *Journal Chemistry Physical* 1970, vol. 74, p. 4161.

GARDINER, J.; BRYCE, M. and HURSTHOUSE, M. Cephalotaxine Analogues: Stereospecific Synthesis of Spiro-Fused 3-Benzazepine and 1,3-Benzodiazepine Derivatives. En: *Journal Organic Chemistry* 1990, vol. 55, p. 1261.

GIORGI, G. *et al.* Characterization and differentiation of heterocyclic isomers. Part 2. En: *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* 1996, vol. 7, p. 653.

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

GÓMEZ, S. Las *orto*-Alianilinas *N*-bencilo sustituido como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2007, p. 150.

GÓMEZ, S. *et al.* Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2010, vol. 18, p. 4721.

GROSS, J. *Mass Spectrometry: A Textbook*. Berlin: Springer, 2004, p. 754.

HEHRE, W. and DITCHFIELD, R. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. En: *Journal Chemistry Physical* 1972, vol. 56, p. 2257.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. En: *Physical Review* 1964, vol. 136, p. B864.

HENRIKSEN, N. E.; HANSEN, F. Y. *Theories of Molecular Reaction Dynamics. The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics*. New York: Oxford University Press, 2008, p. 378.

HERNÁNDEZ, R. *et al.* An experimental study of the anticonvulsive and relaxant actions of valium. En: *International Journal of Neuropharmacology* 1964, vol. 3, p. 405.

- HOFFMANN, E. and STROOBANT, V. Mass Spectrometry. Principles and Applications. 3rd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, p. 489.
- KAMETANI, T. and FUKUMOTO, K. Azepine Alkaloids. En: *Heterocycles* 1975, vol. 3, p. 931.
- KARL, R. *et al.* Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. En: *Jama Psychiatry* 1993, vol. 11, p. 884.
- KRISHNAN, R. *et al.* Selfconsistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. En: *Journal Chemistry Physical* 1980, vol. 72, p. 650.
- KOHN, W.; BECKE, A. and PARR, R. Density Functional Theory of Electronic Structure. En: *Journal Physical Chemistry* 1996, vol. 100, p. 12974.
- KOSIKOWSKI, A. and GRECO, M. Total Synthesis of the Clavicipitic Acids by an Intramolecular Azide Cycloaddition Strategy. En: *Journal Organic Chemistry* 1984, vol. 49, p. 2310.
- KOUZNETSOV, V. *et al.* Chemistry of functionalized benzazepines. Synthesis and chemical transformation of the 1,2,3,4-tetrahydrospiro-[3H-2-benzazepine-3,1'-cycloalkanes]. En: *Journal Heterocyclic Chemistry* 1997, vol. 34, p. 1591.
- KRIKA, L. and LEDWITH, A. Dibenz[b,f]azepines and Related Ring Systems. En: *Chemical Reviews* 1974, vol. 74, p. 102.
- JUAN, A. y BAUTISTA, G. Didáctica de las matemáticas: la utilización de software especializado. {En línea}. {9 de marzo de 2012} disponible en: (<http://www.uoc.edu/web/esp/art/uoc/0107030/mates.html>).
- LEVINE, I. Fisicoquímica. 5^{ta} edición. España: McGraw Hill, 2004, p. 706.
- LEVINE, I. Química Cuántica. 5^{ta} edición. Madrid: Prentice Hall, 2001, p. 714.
- LEVY, M. Reviewed extension of original Hohenberg-Kohn theorem. En: *Proceedings of the National Academy of Science USA* 1979, vol. 76, p. 6062.
- LOWE, J. and PETERSON, K. Quantum Chemistry. 3rd edition. London: Elsevier Academic Press, 2006, p. 728.
- MAELICKE, A. and ALBUQUERQUE, E. New approach to drug therapy in Alzheimer's dementia. En: *X Drug Discovery Today* 1996, vol. 1, p. 53.
- MARTÍNEZ, W. Preparación de orto-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil,2'-furyl)tetrahydro-

1-benzoazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2007, p. 165.

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

MITERA, J. and KUBELKA, V. A Study of the Fragmentation of Caprolactam and its Methyl Derivates under Electron – Impact. En: *Organic Mass Spectrometry* 1971, vol. 5, p. 651.

MULA, M. New Antiepileptic Drugs: Molecular Targets. En: *Bentham Science* 2009, vol. 9, p. 79.

MURATAKE, H.; TAKAHISHI, T. and NATSUME, M. Clavicipitic Acids. En: *Heterocycles* 1983, vol. 20, p. 1963.

ODUM, R. A. and SCHMALL, B. Photoisomerization of 3H-azepines. En: *Journal Chemistry Research (S)* 1997, p. 276.

OKOVYTYYY, S. *et al.* Comprehensive DFT and MP2 Level Investigations of Reaction of 2,3-Dihydro-1,5-benzodiazepine-2-thiones with Hydrazine. En: *Journal Physical Chemistry A* 2009, vol. 113, p. 11376.

PALMA, A. *et al.* Synthesis and in vitro activity of new tetrahydronaphtho[1,2-b]azepinederivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites. En: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, vol. 19, p. 2360.

PAQUETTE, L. *et al.* Unsaturated Heterocyclic Systems. A General Synthetic Entry to Derivatives of 1H-Azepine. En: *The Journal of Organic Chemistry* 1969, vol. 34, p. 2866.

PARR, R. and YANG, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. New York: Oxford University Press, 1989, p. 338.

RAMACHANDRAN, K.; DEEPA, G. and NAMBOORI, K. Computational Chemistry and Molecular Modeling. Principles and Applications. Coimbatore: Springer, 2008, p. 397.

REID, P. y HEHRE, W. Introducción a la Fisicoquímica: Termodinámica. Pearson Educación, 2007, p. 562.

RIDA, M. *et al.* Gas-phase fragmentation study of novel synthetic 1,5-benzodiazepine derivatives using electrospray ionization tandem mass spectrometry. En: *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2008, vol. 22, p. 2253.

RISOLI, A. *et al.* Gas-phase fragmentation of protonated benzodiazepines. En: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*2007, vol. 21, p. 2273.

SATAKE, K. *et al.* Difference in Photochemical Behavior In 3,6- and 2,5-Di-tert-butyl-3*H*-azepine: The First Photochemical Bond Formation Between 2- and 6-Position of 3*H*-Azepine Ring. En: *Journal Heterocyclic Chemistry*2002, vol. 39, p. 1337.

STASHENKO, E. *et al.* A computational study and valence bond approach to the intramolecular electrophilic aromatic substitution mechanism of *ortho*-allyl-*N*-benzylanilines. En: *Tetrahedron*2008, vol. 64, p. 7407.

SU, C. *et al.* Ab Initio Study on the Keto–Enol Tautomerism of the α -Substituted Acetaldehydes. En: *Journal Physical ChemistryA*1999, vol. 103, p. 3289.

SZTARAY, J. Modeling the Dissociation of Protonated Ions. Thesis of the Ph. D. Budapest: Eötvös Loránd University. Institute of Chemistry, 2009, p. 120.

WENTWORTH, W. and LADNER, S. Fundamentos de Química Física. Barcelona: Editorial Reverté S.A., 1975, p. 645.

WU.C. and LIEN M. Ab Initio Study on the Substituent Effect in the Transition State of Keto–Enol Tautomerism of Acetyl Derivatives. En: *Journal Physical Chemistry*1996, vol. 100, p. 594.

YARKONY, D. Modern electronic theory. Singapore: World Scientific, 1995, p. 1462.

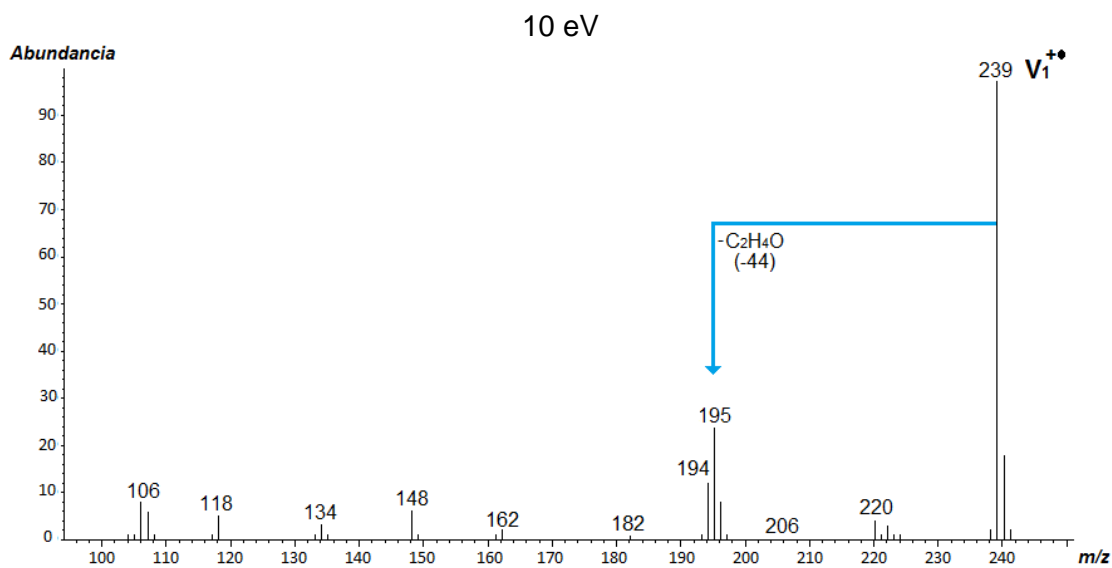
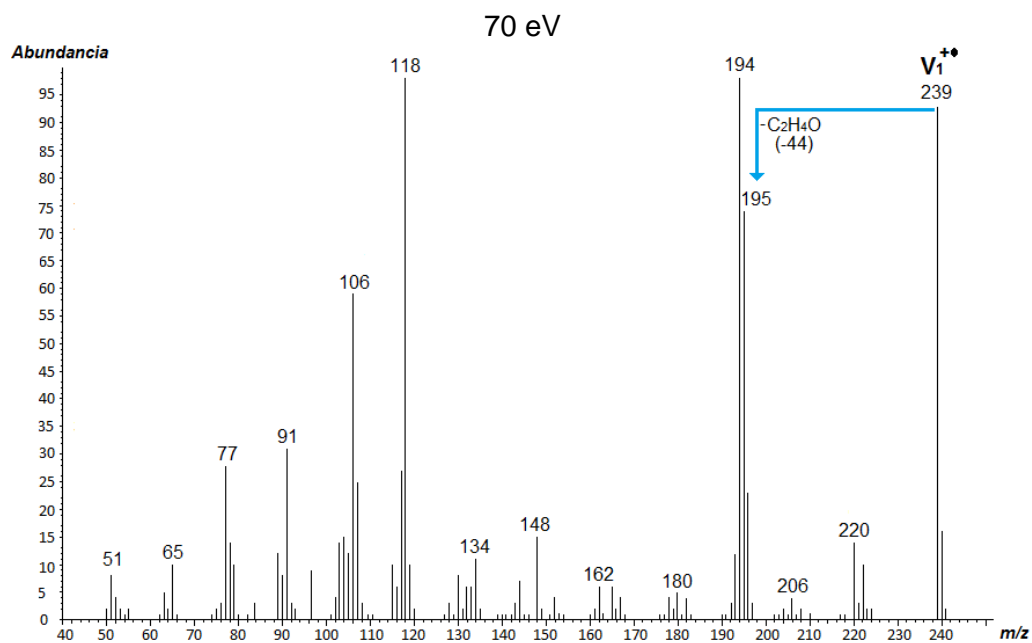
YEH, P. *et al.* Conformational analysis of a seven-membered ring azasugar, (3*R*,4*R*,6*S*)-trihydroxyazepane: Comparison of GIAO calculation and experimental NMR spectra on ¹³C chemical shifts. En: *Journal of Molecular Structure*2012, vol. 1018, p. 64.

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

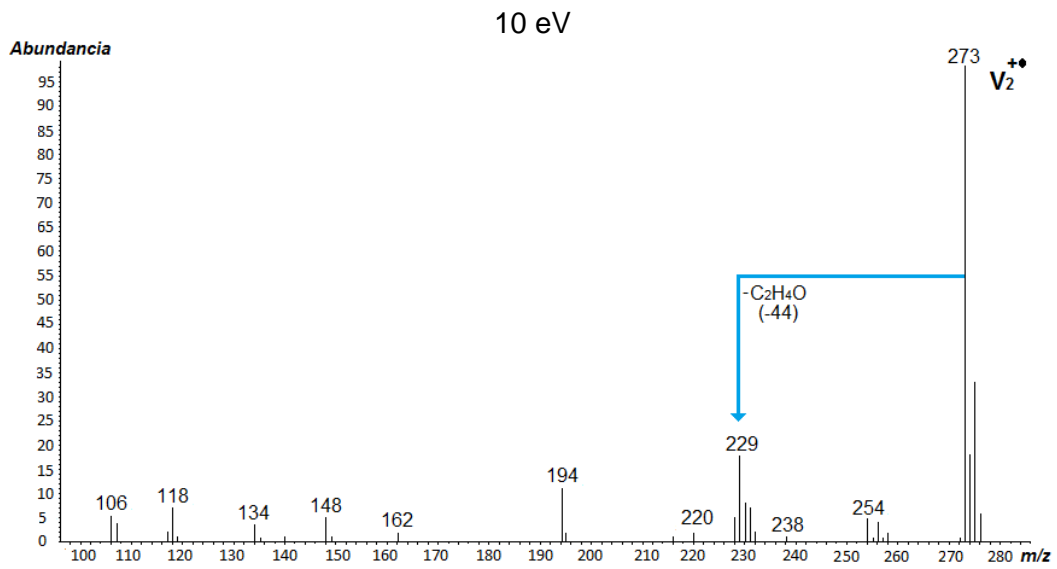
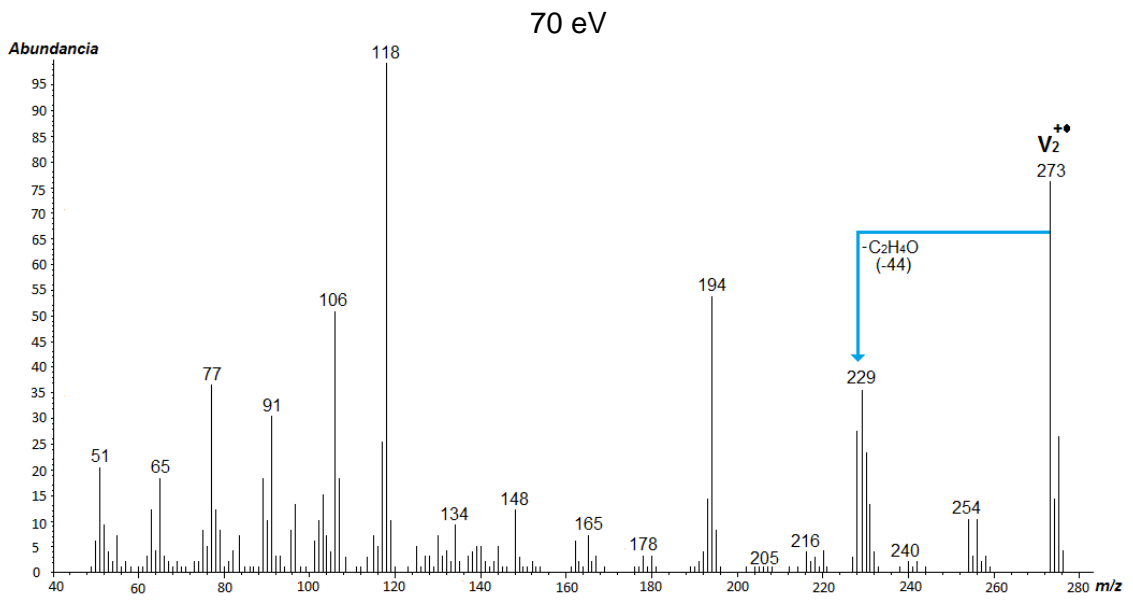
YOUNG, D. Computational Chemistry. A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. New York: Willey & Sons, 2001, p. 408.

ANEXOS

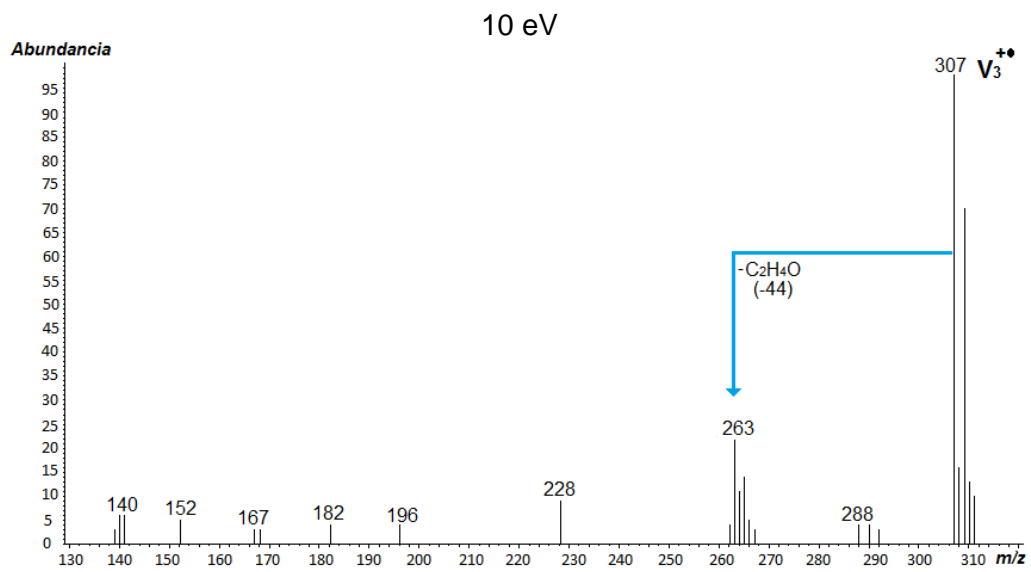
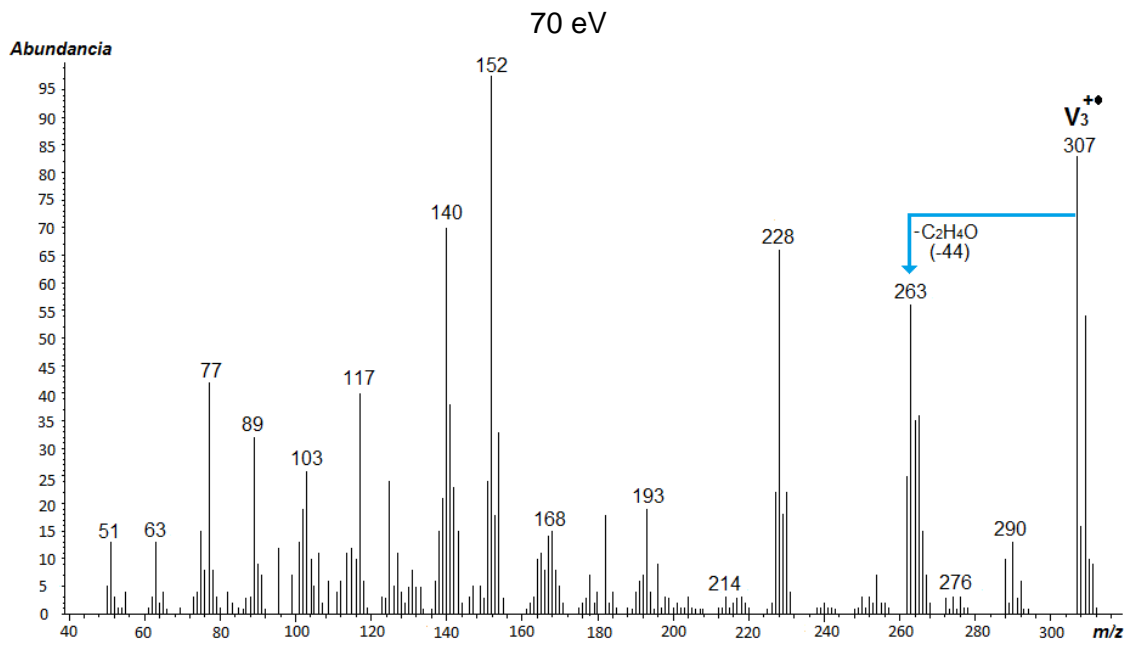
ANEXO A. Espectros de masas EI de la *cis*-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina V_1 , a 70 y 10 eV.



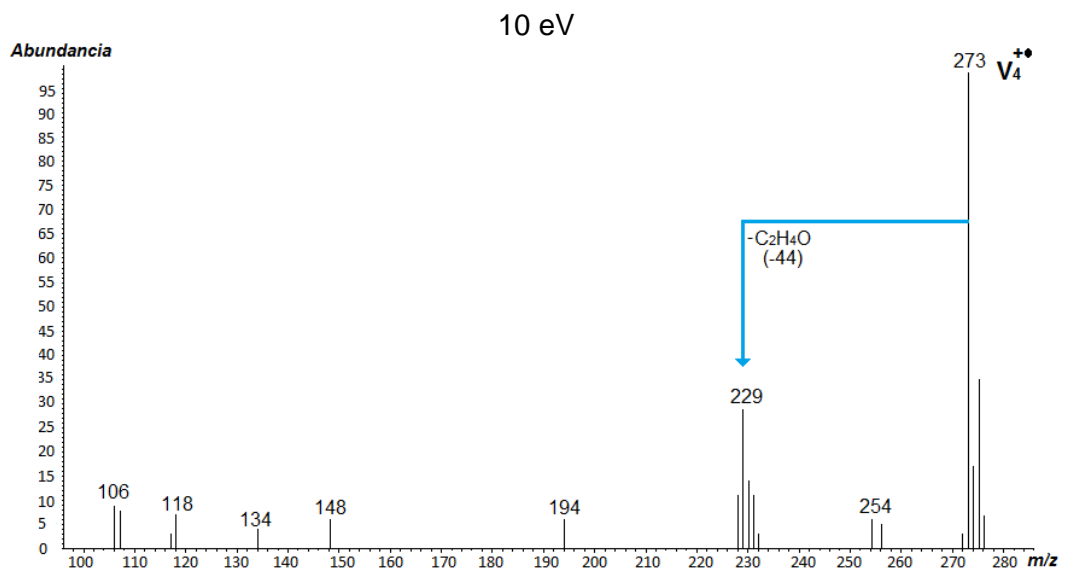
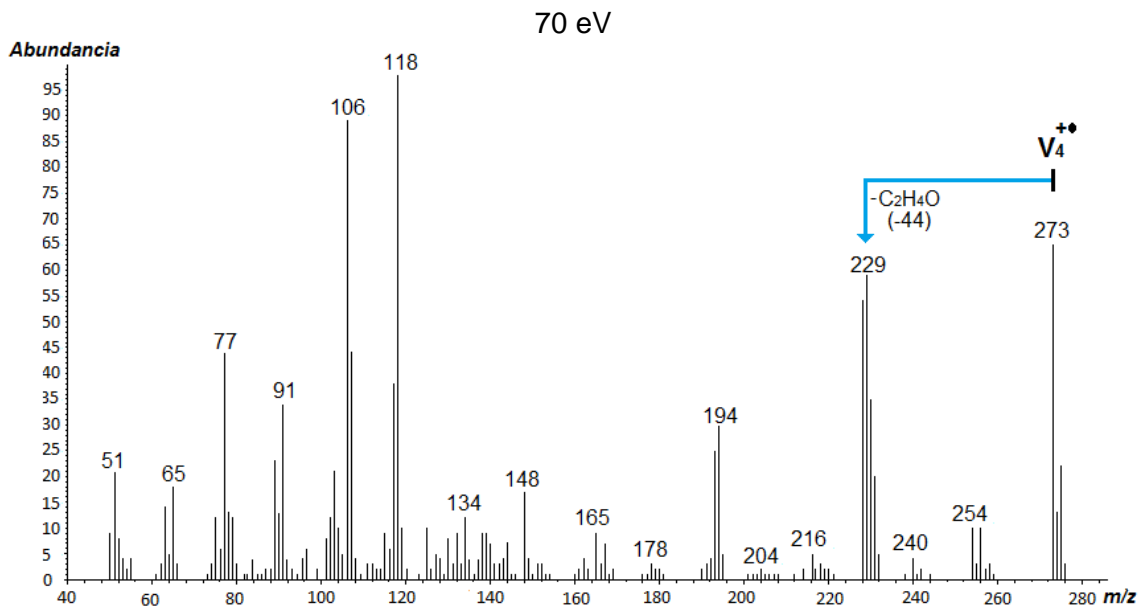
ANEXO B. Espectros de masas EI de la *cis*-2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina V₂, a 70 y 10 eV.



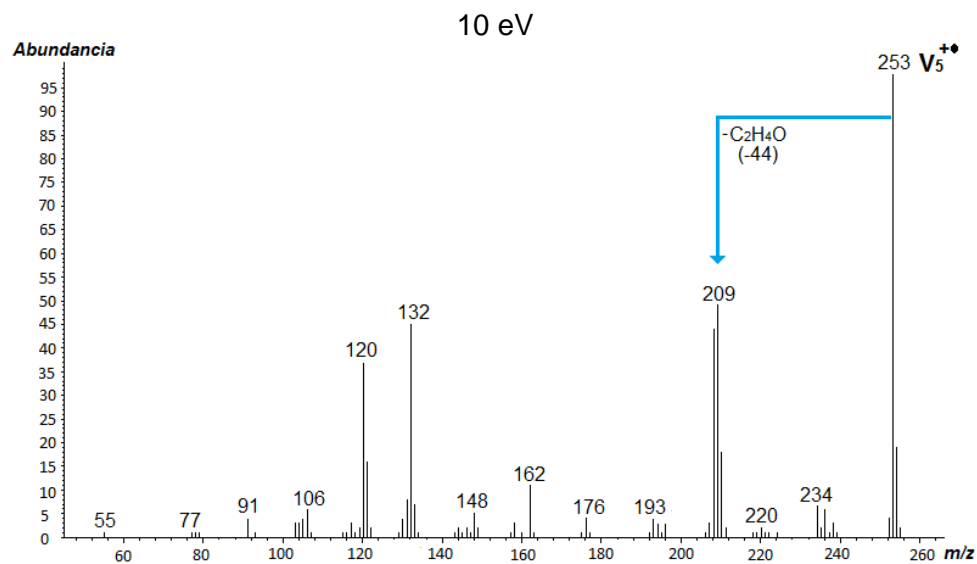
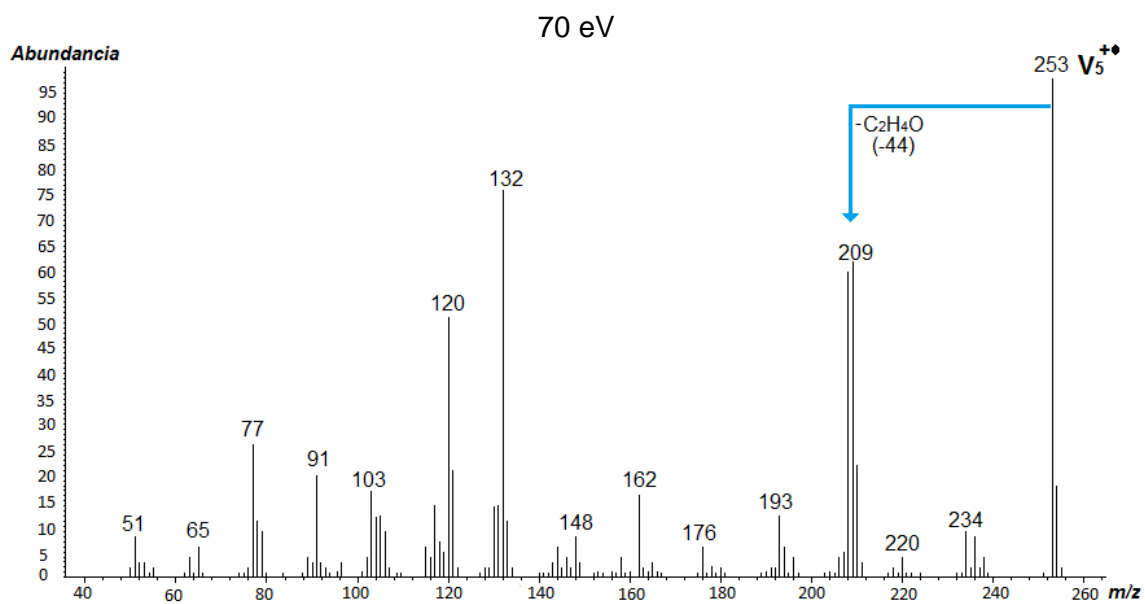
ANEXO C. Espectros de masas EI de la *cis*-7-cloro-2-(2'-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina V₃, a 70 y 10 eV.



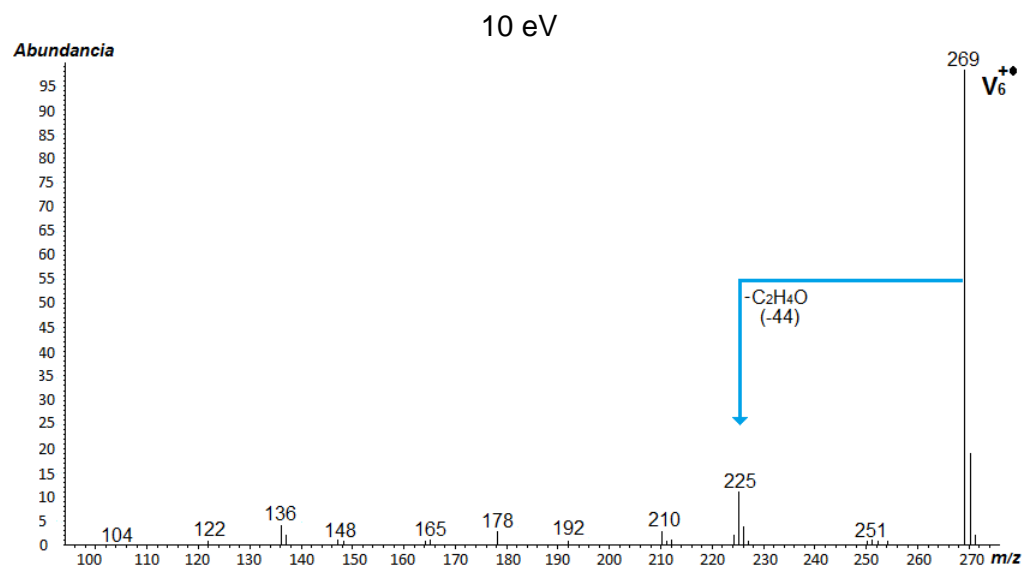
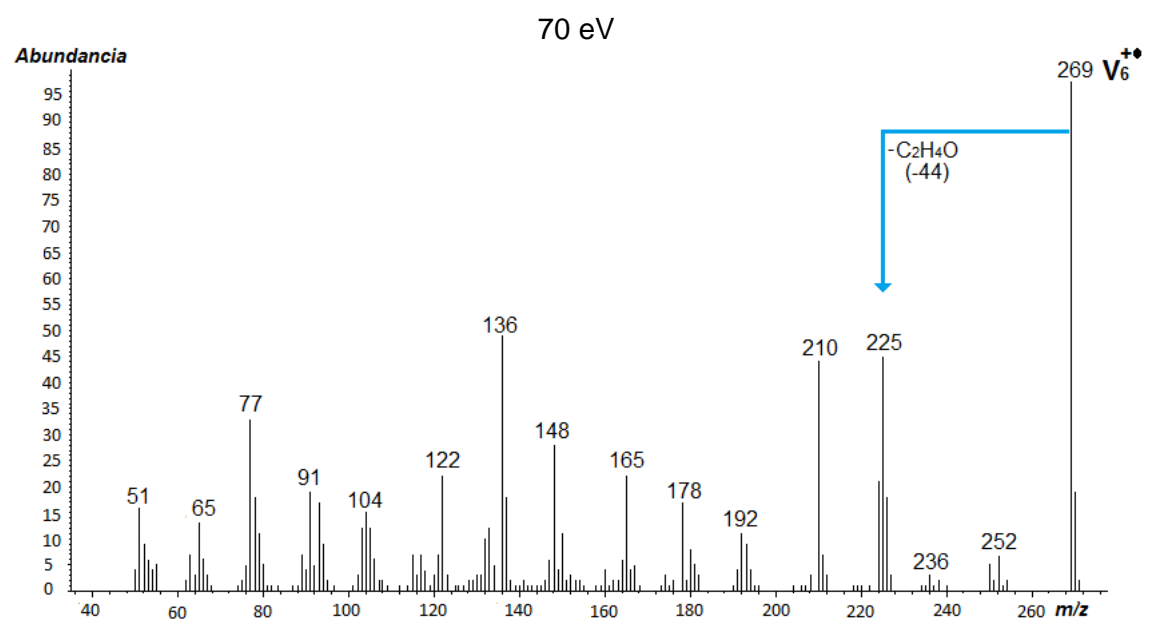
ANEXO D. Espectros de masas EI de la *cis*-2-(4'-clorofenil)-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina V₄, a 70 y 10 eV.



ANEXO E. Espectros de masas EI de la *cis*-7-metil-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoazepina V₅, a 70 y 10 eV.



ANEXO F. Espectros de masas EI de la *cis*-7-metoxi-2-fenil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina V₆, a 70 y 10 eV.



ANEXO G. Tratamiento cinético en la aproximación de equilibrio rápido.

Mediante la aproximación de equilibrio rápido, los iones 1, 16, 29 y 30, se tratan como una sola especie denominada M_{THB} . La aproximación es válida, dado que los coeficientes de velocidad $k_1, k_{-1}, k_2, k_{-2}, k_3, k_{-3}, k_4$ y k_{-4} son mucho mayores a los coeficientes de los procesos posteriores. Bajo este criterio, es posible expresar la concentración de la especie M_{THB} , así:

$$[M_{\text{THB}}] = [1] + [16] + [29] + [30] \quad (\text{Ec. 10})$$

Para encontrar la concentración de las cuatro especies involucradas en el equilibrio en función de M_{THB} , se planteó el siguiente conjunto de ecuaciones, teniendo como base el esquema 7:

$$k_1[1] = k_{-1}[29] \quad (\text{Ec. 17})$$

$$k_2[29] = k_{-2}[30] \quad (\text{Ec. 18})$$

$$k_3[1] = k_{-3}[16] \quad (\text{Ec. 19})$$

$$K_i = \frac{k_i}{k_{-i}}$$

A continuación, se obtiene la concentración de 1, despejando las concentraciones de los iones 16, 29 y 30 de las ecuaciones 17 - 19, con el fin de dejar todo en términos de 1.

$$[29] = \frac{k_1}{k_{-1}} [1] = K_1 [1] \quad (\text{Ec. 20})$$

$$[30] = \frac{k_2}{k_{-2}} [29] \Rightarrow [30] = K_2 K_1 [1] \quad (\text{Ec. 21})$$

$$[16] = \frac{k_3}{k_{-3}} [1] = K_3 [1] \quad (\text{Ec. 22})$$

Sustituyendo las ecuaciones 20 - 22 en la ecuación 10, se obtiene:

$$[M_{\text{THB}}] = (1 + K_3 + K_1 + K_2 K_1) [1] \quad (\text{Ec. 23})$$

Finalmente, de esta última ecuación se despeja la concentración del ion [1], para dar lugar a la siguiente expresión:

$$[1] = \frac{1}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{THB}] \quad (\text{Ec. 11})$$

Siguiendo el mismo procedimiento, se obtuvo expresiones similares para los iones 16, 29 y 30:

$$[M_{THB}] = \left(\frac{1 + K_1 + K_3 + K_2K_1}{K_3} \right) [16] \quad (\text{Ec. 24})$$

$$[16] = \frac{K_3}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{THB}] \quad (\text{Ec. 12})$$

$$[M_{THB}] = \left(\frac{1 + K_1 + K_3 + K_2K_1}{K_1} \right) [29] \quad (\text{Ec. 25})$$

$$[29] = \frac{K_1}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{THB}] \quad (\text{Ec. 13})$$

$$[M_{THB}] = \left(\frac{1 + K_1 + K_3 + K_2K_1}{K_2K_1} \right) [30] \quad (\text{Ec. 26})$$

$$[30] = \frac{K_1K_2}{1 + K_1 + K_3 + K_1K_2} [M_{THB}] \quad (\text{Ec. 14})$$

Finalmente, para hallar la expresión de velocidad de descomposición total (k_{TOT}) de $[M_{THB}]$ se parte de la ecuación:

$$k_{TOT} = c_1[1] + c_2[16] + c_3[29] + c_4[30] \quad (\text{Ec. 27})$$

Como los términos corresponden a la suma de los coeficientes de las descomposiciones irreversibles de los iones 1, 16, 29 y 30, se tiene:

$$c_1 = k_4 + k_5 \quad (\text{Ec. 28})$$

$$c_2 = k_8 + k_9 \quad (\text{Ec. 29})$$

$$c_3 = k_6 \quad (\text{Ec. 30})$$

$$c_4 = k_7 \quad (\text{Ec. 31})$$

Ahora, reemplazando cada uno de los términos de la ecuación 27, por la concentración de los iones y coeficientes de descomposición de las ecuaciones 11 a 14 y 28 a 30, se obtiene k_{TOT} :

$$k_{TOT} = \frac{k_4 + k_5 + k_6 K_1 + (k_8 + k_9) K_3 + k_7 K_1 K_2}{1 + K_1 + K_3 + K_1 K_2} \quad (\text{Ec. 16})$$