

MECANISMOS DE FRAGMENTACIÓN BASADOS EN CÁLCULOS DFT, PARA
LA PÉRDIDA DE 17 u DEL ION MOLECULAR EN EL ESPECTRO DE MASAS EI
DE LA 7-CLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA

DARÍO FERNANDO CORAL OBANDO

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 PÉRDIDA DE 17 U DEL ION MOLECULAR EN EL ESPECTRO DE MASAS EI
DE LA 7-COLORO-2-FENIL-1,4-OXA-2,3,4,5-TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA

DARÍO FERNANDO CORAL OBANDO

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

Director

EDUARDO A. SOLANO ESPINOZA
QUÍMICO, 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:

EDUARDO SOLANO ESPINOZA

Director

SANDRA HIDALGO BONILLA

Jurado

HENRY INSUASTY INSUASTY

Jurado

San Juan de Pasto, Abril de 2013

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al profesor Eduardo Solano por su constante guía, instrucción y paciencia, por haber juzgado esta investigación con objetividad y sinceridad, y por haber procurado unas óptimas condiciones de trabajo.

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, director del Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, por el suministro de las muestras sólidas.

A la profesora Elena Stashenko por facilitar el análisis espectrométrico en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS.

A la VIPRI, por el soporte financiero.

A Marggy Castillo, Paula Bacca, Wilmer Vallejo y demás compañeros del LQT por su inestimable apoyo, sus sugerencias y el continuo intercambio de ideas.

A mi familia por animarme, tenerme fe y estar al tanto de mis progresos.

RESUMEN

Empleando métodos de química computacional se exploró la superficie de energía potencial de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina ionizada en fase gaseosa, en busca de mecanismos que expliquen la señal generada por la pérdida de 17 u. Esta señal es típica de los espectros de masas de las 2-aril-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas y, por lo menos en el caso de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, la señal prevalece a bajas energías.

Los perfiles de energía potencial se obtuvieron mediante cálculos basados en la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) en el nivel de teoría UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d). Esto implicó la optimización de estructuras y el cálculo de frecuencias armónicas para todos los iones isómeros, productos de fragmentación, complejos disociativos y estados de transición. Se usaron consideraciones sobre las barreras cinéticas para descartar la formación de algunos iones fragmento. En determinados procesos competitivos, donde las barreras cinéticas no proveían elementos de juicio suficientes, fue necesario calcular los coeficientes de velocidad RRKM para estimar cuáles procesos podrían imponerse por su velocidad.

En suma, se calcularon mecanismos para la generación de nueve iones fragmento, ocho de los cuales se producen por deshidroxilación y cuya formación constituye casi la totalidad de la superficie de energía potencial explorada. El último ion fragmento resulta de la pérdida de la molécula de amoníaco. El canal de reacción de menor energía corresponde también al mecanismo cinéticamente más probable y conduce a una deshidroxilación que genera el ion-fragmento 7-cloro-2-fenil-3*H*-benzoazepinio. Su formación inicia con la ruptura del enlace N-O en el ion molecular, sigue con migraciones de hidrógeno que compensan la valencia de los heteroátomos, continúa con una inusual migración de hidroxilo y, finalmente, ocurre la disociación que origina el ion fragmento en cuestión. Si bien la pérdida de amoníaco puede llegar a competir con este último proceso desde la perspectiva de las barreras cinéticas y de la estabilidad del ion fragmento, los coeficientes de velocidad confirman la mayor rapidez de la deshidroxilación.

Palabras clave: 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, 2-aril-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas, Espectrometría de masas EI, deshidroxilación, DFT, RRKM.

ABSTRACT

Employing computational chemistry methods, the potential energy surface of the 7-chloro-2-phenyl-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine molecular ion was explored, looking for mechanisms that explain the loss of 17 u. This signal is typical of 2-aryl-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines mass spectra and, at least in the case of 7-chloro-2-phenyl-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine, this signal dominates at low energies.

The potential energy profiles were obtained from calculations based on the density functional theory (DFT) at the UB3LYP/6-311+G(3df,2p)//UB3LYP/6-31G(d) level of theory. With this aim, geometry optimizations and harmonic frequency calculations for all isomeric ions, fragmentation products, dissociating complexes and transition states were performed. Considerations about kinetic barriers allowed the formation of some fragment ions to be discarded. In certain competitive processes, where the evidence obtained from the kinetic barriers was insufficient, the RRKM rate coefficients were calculated to identify the faster processes.

In brief, mechanisms for the generation of nine fragment ions were calculated, eight of which were produced by dehydroxylation and whose formation is practically the entire potential energy surface analyzed. The other fragment ion is produced by loss of ammonia. The minimum energy reaction pathway, which leads to the 7-chloro-2-phenyl-3*H*-benzoazepinium ion by dehydroxylation, turned out to be the most kinetically favored mechanism as well. This process initiates with an N-O bond cleavage in the molecular ion, followed by hydrogen migrations to complete the valence of the heteroatoms. The next step is an unusual hydroxyl migration to yield the intermediate from which the dissociation takes place. Analyzing kinetic barriers and fragment ion stabilities the ammonia loss appears to compete with the major process, however the rate coefficient calculations indicate that the dehydroxylation reaction is faster.

Keywords: 7-chloro-2-phenyl-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine, 2-aryl-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines, EI mass spectrometry, dehydroxylation, DFT, RRKM.

TABLA DE CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN.....	14
1. OBJETIVOS.....	16
1.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
2. MARCO REFERENCIAL.....	17
2.1 MARCO TEÓRICO.....	17
2.1.1 Espectrometría de masas.....	17
2.1.1.1 Ionización electrónica.....	18
2.1.2 Superficies de energía potencial.....	18
2.1.3 Teoría de funcionales de la densidad.....	20
2.1.4 Cinética de las reacciones unimoleculares.....	21
2.2 ESTADO DEL ARTE.....	23
2.2.1 Origen de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina e interés en las moléculas de su familia.....	23
2.2.2 Algunos estudios sobre fragmentaciones de moléculas oxabíciclicas en espectrometría de masas.....	26
2.2.3 Reacciones en fase condensada de sistemas bicíclicos relacionados.....	30
2.2.4 Fragmentaciones unimoleculares de sistemas tipo oxazina e isoxazolidina.....	33
3. METODOLOGÍA.....	37
3.1 NOTA SOBRE EL ORIGEN DE LOS ESPECTROS DE MASAS EI DE LA MUESTRA.....	37
3.2 CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	37
3.3 CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE ENERGÍA.....	39
3.4 CONSTRUCCIÓN DE LAS CURVAS DE VELOCIDAD.....	40
3.5 ESTACIÓN DE CÁLCULO.....	40
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
4.1 ANÁLISIS DE LOS ESPECTROS DE MASAS EI.....	41
4.2 GENERACIÓN DE LA SEÑAL [M – 17].....	44
4.2.1 Deshidroxilación.....	48
4.2.2 Pérdida de amoniaco.....	60
CONCLUSIONES.....	64
RECOMENDACIONES.....	65
BIBLIOGRAFIA.....	66
ANEXOS.....	73

ABREVIATURAS

Å	Amstrong, Unidad de longitud equivalente a 10^{-10} m.
B3LYP	Becke, 3 parameter, Lee, Yang, Parr (Funcional Híbrido).
DFT	Density Functional Theory (Teoría de los Funcionales de la Densidad).
EI	Electron Ionization (Ionización Electrónica).
eV	Electronvoltio, unidad de energía equivalente a 1.602×10^{-19} Julios.
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate (Coordenada Intrínseca de Reacción).
M ⁺	Ion molecular
m/z	Relación masa/carga
MIKE	Mass-analysed Ion Kinetic Energy
MP2	Møller–Plesset of second order (Método de cálculo basado en la Teoría de las perturbaciones de Møller–Plesset).
PES	Potential Energy Surface (Superficie de Energía Potencial).
PM3	Parametric Method Number 3 (Método semiempírico de cálculo).
PM6	Parametric Method Number 6 (Método semiempírico de cálculo).
RRKM	Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus (Teoría cinética de las reacciones unimoleculares).
TS	Transition State (Estado de transición).
u	Unidad de masa atómica unificada, equivale a $1.6605402(10) \times 10^{-27}$ kg.
UB3LYP	Unrestricted B3LYP (Funcional DFT que emplea funciones monoeléctricas en sistemas de capa abierta).
ZPVE	Zero-Point Vibrational Energy (Energía vibracional del punto cero).

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Representación esquemática de un espectrómetro de masas.....	17
Figura 2. Modelo de una superficie de energía potencial	19
Figura 3. Forma general de un perfil de reacción.	20
Figura 4. Diagrama de Wahrhaftig para dos reacciones unimoleculares	23
Figura 5. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.....	42
Figura 6. Espectro de masas EI de la 2-(2-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.....	42
Figura 7. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 38 eV.....	43
Figura 8. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 19 eV.....	43
Figura 9. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 10 eV.....	44
Figura 10. Geometrías optimizadas de todos los iones fragmento.....	45
Figura 11. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ para las seis isomerizaciones iniciales competitivas del ion molecular (1).....	50
Figura 12. Perfil de energía potencial de los procesos de formación de los iones fragmento A, B, D y E que aparecen en los esquemas 11 y 12.....	54
Figura 13. Perfil de energía potencial de los procesos de formación de los iones fragmento C, F, G y H que aparecen en el esquema 13.....	54
Figura 14. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ para algunas isomerizaciones que aparecen en las figuras 12 y 13.....	57
Figura 15. Perfil de energía potencial correspondiente a la formación de los iones fragmento I y A desde el ion molecular.	62
Figura 16. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ para tres posibles procesos de isomerización del ion 7	63

LISTA DE ESQUEMAS

	pág.
Esquema 1. Estrategia general de síntesis de las cis-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepinas.....	26
Esquema 2. Patrón de fragmentación propuesto por Gómez para los iones moleculares de los cicloaductos IV.	27
Esquema 3. Mecanismos de fragmentación propuestos por Krabbenhoft para los 1-alcoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos empleando la técnica MIKE	29
Esquema 4. Productos de fragmentación de análogos de norborneno.	30
Esquema 5. Rompimientos C–C unimoleculares en la descomposición térmica de norbornano y productos finales más importantes.	31
Esquema 6. Hidrólisis de 7-oxanorbornano catalizada por ácido perclórico.	32
Esquema 7. Tautomeria del compuesto natural FR900482 en solución acuosa.....	33
Esquema 8. Mecanismo propuesto de la descomposición fotolítica de las 2-fenil-3,6-dihidro-1,2-oxazinas para generar los productos mayoritarios XVI y XVII.	34
Esquema 9. Iones más abundantes generados en los procesos de fragmentación EI de la isoxazolidina y derivados.	35
Esquema 10. Mecanismo para pérdida del radical XNHO en isoxazolidinas N-metil y N-fenil sustituidas.....	36
Esquema 11. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (1) que inician con ruptura del enlace N-O y conducen a los iones fragmento A y E.....	51
Esquema 12. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (1) que inician con ruptura del enlace N-O y conducen a los iones fragmento B y D	52
Esquema 13. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina (1) que inician con la ruptura del enlace C-O	53
Esquema 14. Rutas alternas de formación del ion fragmento I a partir del ion 7 comparadas con la formación de A.....	61

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Señales m/z (Φ) características en los espectros de masas de algunas 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzoazepinas a 70 eV.....	27
Tabla 2. Principales características de la estación de cálculo.....	40

LISTA DE ANEXOS

pág.

- Anexo A. Geometrías optimizadas de iones y estados de transición implicados en la formación del ion fragmento A por el canal de reacción de menor energía.....73
- Anexo B. Geometrías optimizadas de iones y estados de transición implicados en la formación del ion fragmento I a través del ion 975

INTRODUCCIÓN

Las 2-(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas componen toda una familia nueva de compuestos heterocíclicos fusionados. Estas moléculas, al igual que muchas otras benzazepinas naturales o de procedencia sintética, han sido estudiadas debido fundamentalmente a su potencial farmacológico. Muchas benzazepinas se han utilizado como estimulantes de la hormona del crecimiento, anti-hipertensivos, anti-convulsivos y anti-psicóticos entre otras muchas aplicaciones. Las 2-(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas han mostrado una promisoría actividad antiparasitaria. De todo esto deviene un interés creciente en el diseño de rutas sintéticas para obtener el sistema benzazepínico y muchos estudios sobre su comportamiento químico en fase acuosa. Por su parte, la espectrometría de masas permite caracterizar e identificar los tipos de benzazepinas más comunes por sus señales típicas, pero también ofrece la posibilidad de explorar el comportamiento químico particular de especies nuevas en su forma iónica y en fase gaseosa. El esclarecimiento de los procesos que ocurren en el interior de un espectrómetro de masas contribuye a la comprensión de la química de los grupos funcionales, enriquece el acervo de los mecanismos de fragmentación convencionales y puede orientar en los estudios sobre el comportamiento químico en fase condensada.

Además de ser benzazepinas relativamente recientes, las 2-(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas tienen una característica aun más interesante; un puente de oxígeno se tiende desde el átomo de nitrógeno hasta la cuarta posición del anillo azepínico. Esta particularidad convierte a las 2-(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas en compuestos bicíclicos susceptibles de ser usados como intermediarios sintéticos. De hecho, su reducción produce una nueva variedad de compuestos hidroxiazepínicos que también presentan actividad biológica. La influencia que puede ejercer el puente de oxígeno en el patrón de fragmentación de estas moléculas fue premisa fundamental de esta investigación. El evento experimental que tiene más relación con la descomposición de este puente es la señal generada por pérdida de 17 u*, señal que aparece reportada como presente en los espectros de masas de todas las 2-(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas. La ventaja de estudiar la generación de esta señal estriba en que las posibles fragmentaciones que la generan —deshidroxilación o pérdida de amoníaco— obligan a la escisión del puente de oxígeno.

Para investigar la pérdida de 17 u (señal [M-17]), la decisión más práctica fue la selección de una de las 2-(aril)-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas más sencillas

* Unidad de masa atómica unificada también conocida como Dalton (Da). Se usa para expresar la masa de átomos y moléculas. Esta unidad no pertenece al SI y se define como un doceavo de la masa en reposo de un átomo de carbono 12 en su estado basal, $u \approx 1.660\ 5402(10) \times 10^{-27}$ Kg.

como molécula modelo: la 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina. La presencia del cloro en esta molécula genera picos isotópicos que pueden ser fuente de indicios importantes en estudios posteriores. Los espectros de masas EI de esta molécula, registrados a cuatro energías de los electrones ionizantes, confirmaron la presencia de la señal [M-17] aun a bajas energías. De esta manera, uno de los propósitos principales de este trabajo fue la exploración de la superficie de energía potencial de la molécula escogida en busca de los procesos que condujeran a la pérdida de 17 u con las menores barreras cinéticas. Los métodos de química computacional basados en la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) fueron la herramienta esencial de esta exploración. No obstante, dentro del cúmulo de los mecanismos de reacción calculados, los procesos competitivos exigieron el uso de una herramienta de juicio adicional puesto que la sola inspección de las barreras cinéticas no era suficiente para discernir entre uno u otro proceso. El uso del formalismo RRKM para la cinética de las reacciones unimoleculares hizo posible el cálculo de los coeficientes microcanónicos de velocidad para los diferentes procesos competitivos de modo que hubiera mas claridad sobre la ventaja cinética de ciertos procesos.

La sola exploración con los métodos DFT reveló una fuerte tendencia hacia la deshidroxilación. Todas las consideraciones hechas sobre barreras cinéticas y coeficientes de velocidad fueron determinantes a la hora de establecer el mecanismo de deshidroxilación cinéticamente más favorable de la molécula modelo. La identidad de la señal [M-17] corresponde al ion fragmento 7-cloro-2-fenil-3*H*-benzoazepinio y su formación evidenció una forma específica de apertura del puente de oxígeno. También se demostró la relevancia de ciertos procesos de migración de hidrógeno y se descubrieron algunas transposiciones orgánicamente poco convencionales, por ejemplo, la transposición 1,3 de hidroxilo.

Estos resultados muestran que los métodos de la química computacional empleados en el LQT pueden usarse para interpretar las observaciones experimentales de la espectrometría de masas. Este hecho resulta innovador y ventajoso si se considera que en Colombia son escasas las técnicas experimentales para el estudio de los procesos iónicos en fase gas.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar a partir de cálculos basados en la teoría de funcionales de densidad (DFT), los mecanismos de fragmentación que expliquen satisfactoriamente la generación del ion-fragmento primario formado por la pérdida de 17 u del ion molecular, observado en el espectro de masas EI de la 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

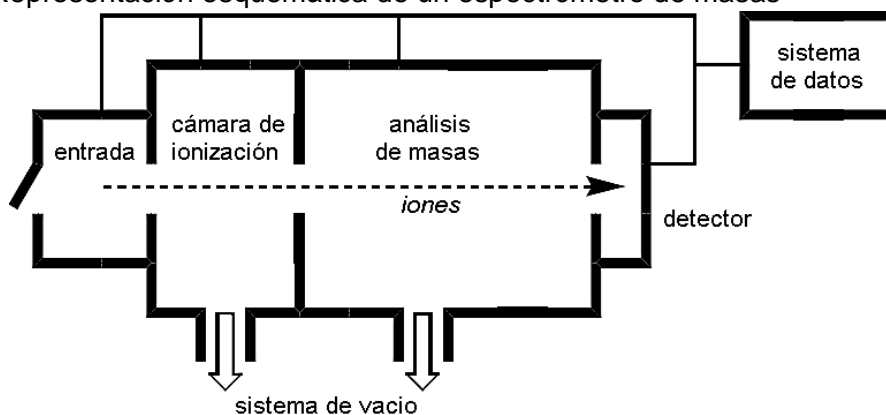
- Obtener múltiples perfiles de la superficie de energía potencial, generada a un nivel de teoría DFT, para las reacciones de isomerización y disociación que conduzcan a la pérdida de 17 u a partir del ion molecular de la 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, en fase gaseosa.
- Identificar entre las etapas paralelas y/o consecutivas de descomposición del ion de 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, aquellas que puedan ser más relevantes, por sus menores requerimientos energéticos o por sus mayores coeficientes de velocidad, para la formación del ion-fragmento de interés en las condiciones experimentales del equipo en que se toman los espectros de masas.

2. MARCO REFERENCIAL

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 Espectrometría de masas. Técnica en la que se generan iones a partir de átomos o moléculas neutras, hecho que permite la medición de su masa y origina una serie de fragmentaciones que ofrecen información importante sobre la reactividad y la estructura¹. Las partes esenciales de un espectrómetro de masas se muestran en la figura 1. Las muestras se introducen en la cámara de ionización o fuente de iones. En esta cámara, haciendo uso de una técnica de ionización específica, se ionizan especies neutras en fase gaseosa y los iones se transfieren al analizador de masas donde se separan en virtud de su relación masa-carga (m/z). Posteriormente un detector registra y cuenta todos los iones. Al final, un sistema de datos procesa los datos de las etapas de separación y conteo².

Figura 1. Representación esquemática de un espectrómetro de masas



Fuente: HENDERSON, William y MCINDOE, Scott. Mass Spectrometry of Inorganic, Coordination and Organometallic Compounds: Tools-Techniques-Tips. Chichester: John Wiley & Sons, 2005. p 2.

Todos los espectrómetros de masas operan conectados a un sistema de alto vacío (baja presión). Condición que garantiza que los iones alcancen el detector sin colisionar con otros iones. Las colisiones podrían impedir su detección o producir reacciones ion-molécula que complicarían el espectro³.

¹ GROSS, Jürgen H. Mass Spectrometry: A Textbook. Berlin: Springer, 2004. p. 1.

² HENDERSON, William and MCINDOE, Scott. Mass Spectrometry of Inorganic, Coordination and Organometallic Compounds: Tools-Techniques-Tips. Chichester: John Wiley & Sons, 2005. p. 1, 2.

³ HOFFMANN, Edmond and STROOBANT, Vincent. Mass Spectrometry: Principles and Applications. 3rd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, p. 10.

2.1.1.1 Ionización electrónica⁴. De acuerdo con la energía interna transferida, las técnicas de ionización pueden ser suaves o fuertes. Las técnicas de ionización suaves son poco energéticas y producen muy pocos iones fragmento o casi exclusivamente iones de la especie molecular. Las técnicas de ionización fuerte son muy energéticas y causan fragmentación extensiva, esto brinda información adicional sobre la estructura y el comportamiento químico.

La molécula objeto de este estudio fue ionizada usando la técnica de “ionización electrónica” (EI), técnica de ionización fuerte bastante común en la espectrometría de masas de compuestos orgánicos. Un haz de electrones es emitido por un filamento caliente y acelerado hacia un ánodo de modo que atraviesa el volumen ocupado por las moléculas de muestra y les confiere energía. Cuando se transfiere energía suficiente puede ocurrir la ionización por expulsión de un electrón. Las moléculas orgánicas tienen mayor eficiencia en la ionización cuando el haz electrónico alcanza los 70 eV. En estas condiciones las moléculas ionizadas ó *iones moleculares* $[M]^{*+}$ pueden alcanzar un exceso de energía de hasta 20 eV por encima de su energía de ionización. El ion molecular –el cual es un *cación radical* o catión con número impar de electrones– puede fragmentarse para producir, bien un catión $[M - X]^+$ (con número par de electrones) expulsando un radical X^* , o bien otro catión radical $[M - N]^{*+}$ y una molécula neutra N . Estas fragmentaciones son útiles porque proporcionan información estructural y son características de cada tipo de molécula⁵.

2.1.2 Superficies de energía potencial. Una superficie de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés) es una función que asocia un valor de energía potencial a cada *geometría molecular* (coordenadas de los núcleos de un sistema). La figura 2 muestra la forma general de una PES. El eje vertical representa la energía potencial del sistema y los ejes horizontales representan las coordenadas nucleares⁶. Las especies estables corresponden a las posiciones más profundas o *mínimos de energía*. El camino de menor energía que conecta los mínimos de reactivo y producto para una determinada reacción se conoce como *coordenada de reacción*. El punto más alto de la coordenada de reacción se conoce como punto de silla de primer orden o *estado de transición*. La altura del estado de transición en relación con el reactivo determina la velocidad de la reacción^{7,8}.

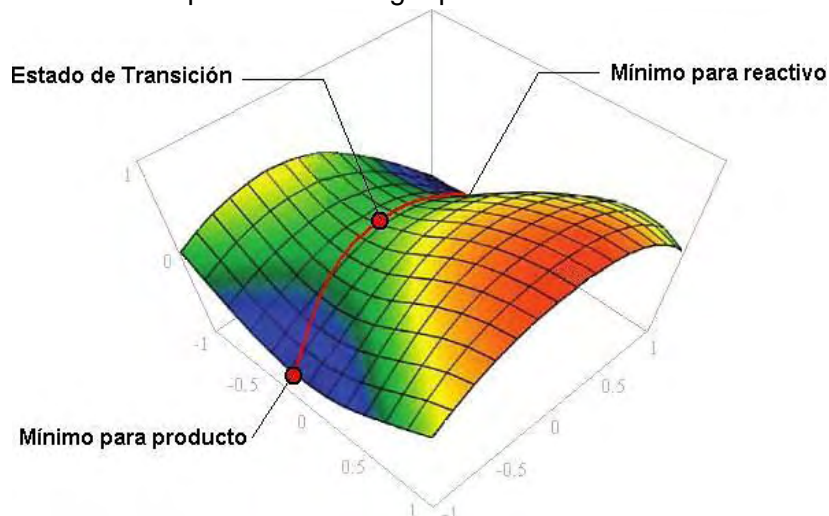
⁴ HENDERSON, Op. Cit., p. 48, 49.

⁵ HOFFMANN, Op. Cit., p. 16.

⁶ SIMONS, J. and NICHOLS, J. Strategies for walking on potential energy surfaces using local quadratic approximations. En: International Journal of Quantum Chemistry, Supplement. Salt Lake City. 1990, vol. 24, p. 263.

⁷ YARKONY, D. Modern electronic structure theory. Singapore: World Scientific, 1995, p. 1191.

Figura 2. Modelo de una superficie de energía potencial



Fuente: TSAI, H. G., SUN, H. S. and Tan, C. TD-DFT Study of the Excited-State Potential Energy Surfaces of 2-(2'-Hydroxyphenyl)benzimidazole and its Amino Derivatives. En: Journal of Physical Chemistry. Jhong-Li City. 2010, vol. 114, p. 4075.

Para la mayoría de las aplicaciones en química computacional no es práctica la obtención de una PES completa. En lugar de esto se usan algoritmos que navegan sobre la PES. Los cálculos de *Single Point* (SP) consisten en determinar la energía de un punto sobre la PES o geometría molecular dada. En una *optimización de la geometría* se propone una estructura de partida y se modifican las coordenadas nucleares tantas veces como sea necesario, hasta encontrar un *punto estacionario* (mínimo o estado de transición). Las segundas derivadas de la energía con respecto a las coordenadas nucleares proporcionan las constantes de fuerza de las vibraciones armónicas de la molécula, información que permite calcular la *energía vibracional del punto cero* o *ZPVE* por sus siglas en inglés⁹.

Una de las zonas más importantes de la PES es la ya mencionada coordenada de reacción o *IRC*. Esta región incluye todos los puntos de una línea que atraviesa el estado de transición y conecta los dos mínimos ubicados a ambos lados de dicho punto. Un perfil de reacción no es más que una representación bidimensional de la coordenada de reacción y facilita la visualización del proceso¹⁰. La figura 3 muestra el perfil de una reacción que procede desde los reactivos A y B hacia los productos. La coordenada de reacción se representa en la abscisa y la energía potencial en la ordenada. Además de los mínimos de reactivo y producto, se observa que el estado de transición AB^\ddagger aparece como un máximo. La energía de

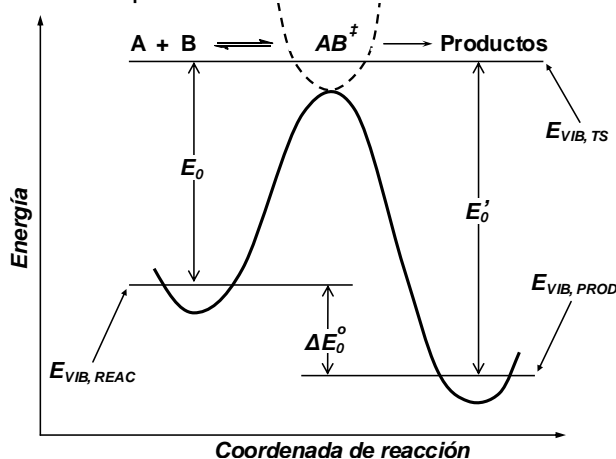
⁸ DYKSTRA, C., *et al.* Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years. Amsterdam: Elsevier, 2005, p. 197, 198.

⁹ WALES, D. Energy landscapes. Cambridge: Cambridge University Press, 2003, p. 283.

¹⁰ CAREY, F. and, SUNDBERG, R. Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms. New York: Springer, 2007, p. 254, 270-276.

mínimos y estado de transición sobre la curva es *puramente electrónica*. Las cantidades $E_{VIB,REAC}$, $E_{VIB,PROD}$ y $E_{VIB,TS}$ son las energías totales de mínimos y estado de transición e incluyen sus respectivas energías ZPVE. E_0 y E'_0 son las *energías críticas* o *barreras cinéticas* (a la temperatura de 0 K) para las reacciones directa e inversa respectivamente. Estas cantidades representan el umbral energético por debajo del cual las moléculas reactivas no se convertirán en productos o viceversa. ΔE_0^0 es el cambio de energía interna estándar de la reacción a 0 K^{11,12}.

Figura 3. Forma general de un perfil de reacción.



Fuente: Ibid., p. 70.

2.1.3 Teoría de funcionales de la densidad. La teoría de funcionales de la densidad (DFT), propuesta en 1964 por Hohenberg y Kohn, está basada en la densidad electrónica $\rho(r)$ de los sistemas atómicos y moleculares. La densidad electrónica depende únicamente de las tres dimensiones cartesianas y es fácil de manipular. La DFT se basa en el teorema de existencia según el cual, la energía del estado fundamental de cualquier sistema electrónico está determinada por un funcional (el cual toma como entrada una función y arroja un número) de la densidad electrónica $\rho(r)$. Esto significa que para calcular las propiedades de un sistema en su estado fundamental solo hace falta conocer la densidad electrónica en un volumen determinado¹³.

La dificultad reside en el hecho de que la DFT no ofrece información sobre la naturaleza del funcional que relaciona $\rho(r)$ con la energía. La alternativa es el uso

¹¹ HENRIKSEN, N. and HANSEN, F. Theories of Molecular Reaction Dynamics: The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics. New York: Oxford University Press, 2008, p. 38.

¹² CARR, R. Modeling of Chemical Reactions. Amsterdam: Elsevier, 2007, p. 70, 71.

¹³ LEACH, Andrew. Molecular Modelling: Principles and Applications. 2nd edition. Edinburgh Gate: Pearson Education, 2001, p. 126, 127.

de funcionales aproximados¹⁴. Uno de los métodos DFT mas usados es el BLYP, el cual usa el funcional de intercambio de Becke (B) y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP). Este método y su variación, el híbrido B3LYP, han tenido un éxito notable en el modelado de reacciones orgánicas¹⁵.

Por su parte, Kohn y Sham propusieron expresar la densidad electrónica en términos de orbitales atómicos mono-electrónicos. Al conjunto de funciones usadas para describir estos orbitales es a lo que se le llama *funciones de base*. En este trabajo se usa el conjunto de bases 6-31G(d). Esta notación significa que cada orbital atómico interno está descrito por una contracción de seis funciones y cada orbital atómico de valencia está descrito por dos contracciones, una contracción de tres funciones y otra contracción de una. La (d) significa que un conjunto de funciones de polarización tipo *d* ha sido agregado a los elementos diferentes de hidrógeno^{16,17}.

Una vez que se tienen funcional y densidad electrónica $\rho(r)$, el siguiente paso es variar la función de densidad tantas veces hasta llegar a un mínimo de energía. El gran beneficio de los métodos DFT es el costo computacional. Con los funcionales de correlación e intercambio comúnmente usados el esfuerzo computacional es similar al de un cálculo Hartree-Fock, pero como estos funcionales incluyen correlación electrónica, la exactitud de DFT a menudo es similar a la de métodos como MP2 o mejores¹⁸.

2.1.4 Cinética de las reacciones unimoleculares^{19,20}. Las fragmentaciones en espectrometría de masas son estrictamente unimoleculares. La cinética de estos procesos en fase gaseosa es explicada por la teoría del cuasi-equilibrio o *RRKM* (por Rice, Ramsperger, Kassel y Marcus). El exceso de energía interna adquirido durante la ionización se distribuye estadísticamente entre varios grados de libertad internos. Este proceso es la razón por la cual una molécula no se disocia

¹⁴ HINCHLIFFE, Alan. Molecular Modelling for Beginners. 2nd edition. West Sussex: John Wiley & Sons, 2008, p. 340-342.

¹⁵ WIEST, Olaf; MONTIEL, Daniel and HOUK, K. Quantum Mechanical Methods and the Elucidation of Pericyclic Reaction Mechanisms: Interpretations and Predictions. En: The Journal of Physical Chemistry A. Notre Dame. 1997, vol. 101, p. 8377.

¹⁶ YOUNG, David. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. New York: Wiley & Sons, 2001, p. 78-83.

¹⁷ RAMACHANDRAN, K.; DEEPA, G. and NAMBOORI, K. Computational Chemistry and Molecular Modelling: Principles and Applications. Coimbatore: Springer, 2008, p. 174-178.

¹⁸ LOWE, J. and PETERSON, K. Quantum Chemistry. 3rd edition, London: Elsevier Academic Press, 2005, p. 370.

¹⁹ MCLAFFERTY, Fred and TUREČEK, Frantisek. Interpretation of Mass Spectra. 4th edition. Sausalito: University Science Books, 1993, p. 115-117.

²⁰ DASS, Chhabil. Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007, p. 247, 248.

inmediatamente después de la ionización sino que se mantiene íntegra durante el tiempo necesario para convertir la energía interna en energías vibracionales y rotacionales del estado electrónico fundamental. Cuando una vibración adquiere la energía suficiente para superar el estado de transición de una reacción relacionada, entonces el ion puede isomerizarse o disociarse a través de ese movimiento. Esto significa que la descomposición de un ion es independiente de la técnica de ionización, dependiendo solamente de la energía interna adquirida en el proceso y de la estructura molecular. Los coeficientes microcanónicos de velocidad unimolecular $k(E)$ se expresan, de acuerdo con la teoría RRKM, según la ecuación (1),

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

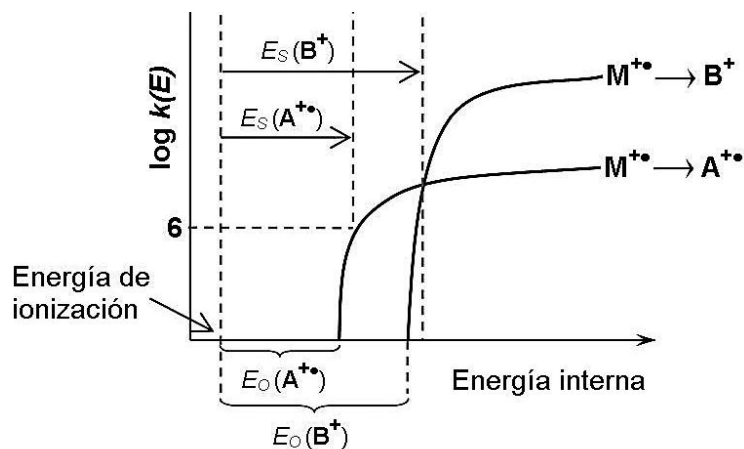
donde σ es el factor de degeneración²¹ de la reacción, $N^\ddagger(E - E_0)$ es el número de estados del estado de transición cuya energía interna está en el intervalo $[E, E_0]$, h es la constante de Planck y $\rho(E)$ es la densidad de estados del ion que se disocia y cuyo contenido energético es E .

En la figura 4 se muestra la variación de $k(E)$ (en escala logarítmica) con la energía interna para dos reacciones hipotéticas. Para que una disociación ocurra en la cámara de ionización y los iones fragmento generados lleguen al detector, el coeficiente de velocidad ha de estar en el orden de los 10^6 s^{-1} o mayor (rango inestable). Si los valores del coeficiente de velocidad son inferiores a 10^6 s^{-1} , los iones no alcanzan a fragmentarse antes del detector²². En la curva de la reacción $M^{+\bullet} \rightarrow A^{+\bullet}$, $\log k(E) = 6$ ($k(E) = 10^6 \text{ s}^{-1}$) determina la energía interna mínima $E_S(A^{+\bullet})$ que debe adquirir el ion molecular para formar $A^{+\bullet}$ dentro de la cámara de ionización. Esta energía es ligeramente mayor que la energía crítica $E_0(A^{+\bullet})$ de esta reacción. A medida que la energía interna de $M^{+\bullet}$ aumenta, la velocidad de la reacción $M^{+\bullet} \rightarrow B^+$ llega a ser mayor que la velocidad de la reacción $M^{+\bullet} \rightarrow A^{+\bullet}$ y se favorece la formación de B^+ .

²¹ BAER, T. and HASE, W. Unimolecular Reaction Dynamics: Theory and Experiments. New York: Oxford, 1996, p. 206.

²² GROSS, Op. Cit., p. 33.

Figura 4. Diagrama de Wahrhaftig para dos reacciones unimoleculares hipotéticas



Fuente: MCLAFFERTY, Fred and TUREČEK, Frantisek. Interpretation of Mass Spectra. 4th edition. Sausalito: University Science Books, 1993, p. 116.

2.2 ESTADO DEL ARTE

2.2.1 Origen de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina e interés en las moléculas de su familia. La 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina pertenece a la familia de las 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzazepinas, las cuales a su vez pertenecen a la familia más grande de las 1-benzazepinas parcialmente reducidas. De estas últimas, y de sus derivados, se conocen sus actividades *in vitro* de tipo hipoglicémico^{23,24,25}, diurético²⁶, antiinflamatorio²⁷, fungicida²⁸, antialérgico²⁹, antiplaquetario^{30,31} y antidepresivo³²;

²³ BARSKY, L. and BENCZE, W. Hypoglycemic cyclic amidines. En: Journal of Medicinal Chemistry. 1971, vol. 14, p. 40.

²⁴ RAJSNER, M. *et al.* 4,4-Bis(4-fluorophenyl)butylamines and their cyclic analogues; An efficient synthesis of the neuroleptic penfluridol. En: Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1978, vol. 43, p. 1760.

²⁵ RAJSNER, M.; PROTIVA, M. and BARTOSOVA, M. Czech. Pat. CS 192861. 8-Fluoro-5-(4-fluorophenyl)tetrahydrobenzazepines and lactams with pharmacodynamic effects. En: Chemical Abstracts. 1984, vol. 101, p. 38369.

²⁶ CORBEL, J. *et al.* 1-Benzazepine derivatives acting as ATP-dependent potassium-channels antagonists. En: European Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 30, p. 3.

²⁷ NAGARAPU, L. and RAO, N. Enamine derivatives of 1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-1-p-tosyl-1-benzazepin-5-one as potential antiinflammatory agents. En: Indian Journal of Chemistry Section B. 2002, vol. 41, p. 1086.

²⁸ PEESAPATI, V. and ANURADHA, K. Synthesis and biological activity of some new heterocyclic annelated compounds from 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines. En: Indian Journal of Chemistry Section B. 1996, vol. 35, p. 1287.

²⁹ OHTSUKA, Y. *et al.* PCT Int. Appl. WO 97/00258. Tricyclic benzazepine compounds. En: Chemical Abstracts, 1997, vol. 126, p. 144298.

además de mostrarse efectivas contra enfermedades específicas como malaria³³, asma bronquial, eccema, urticaria, rinitis, conjuntivitis³⁴, nefropatía diabética³⁵ entre muchas otras. Entre los fármacos de uso corriente que contienen el núcleo de la 1-benzoazepina se encuentran los antihipertensivos Benazepril³⁶ y los análogos no azufrados del Diltiazem³⁷; el regulador de líquidos corporales Tolvaptán^{38,39}; el Conivaptán⁴⁰, usado en el tratamiento de fallas cardíacas; el factor de crecimiento de uso frecuente en ganado Zilpaterol⁴¹; el Mianserín^{42,43} y

³⁰ NAGAMATSU, T. *et al.* Polycyclic N-Heterocyclic Compounds. XLI. Synthesis of 4-Substituted 6,7-Dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepines, 1,2,5,6-Tetrahydro-4H-imidazo[1',2':1,6]pyrimido[5,4-c][1]benzazepines and Their Related Compounds as a Series of Potential Blood Platelet Aggregation Inhibitors. En: Journal of Heterocyclic Chemistry, 1993, vol. 30, p. 193.

³¹ NAGAMATSU, T. *et al.* Polycyclic N-Hetero Compounds. XLIII. Syntheses and Properties of 2-Substituted 1-Acetoxy-6-acetyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[1',2':1,6]pyrimido[5,4-d][1]benzazepines via N-(6,7-Dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-4-yl)amino Acids and Their Analogous Mesoionic Compounds, and Their Related Compounds as a Series of Potential Blood Platelet Aggregation Inhibitors. En: Journal of Heterocyclic Chemistry, 1993, vol. 30, p. 233.

³² HIROTA, T.; FUKUMOTO, M. and SASAKI, K. Polycyclic N-Hetero Compounds. XXVIII. Synthesis and Antidepressive Evaluation of 4-Substituted 9-Chloro-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepine. En: Heterocycles, 1986, vol. 24, p. 3223.

³³ KOH, H.; GO, M. and NGIAM, T. Molecular Geometry and Physicochemical Characteristics of Selected Anilinoquinolines, Indolo[3,2-c]quinolines and Tetrahydroindolo[3,2-d]benzazepines. En: Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1994, vol. 42, p. 1084.

³⁴ OHTSUKA, Op. Cit., p. 144298.

³⁵ ATLAS, S.; NIACHORS, A.; and CASE, D. Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. En: American Journal of Nephrology. 1983, vol. 3, p. 118.

³⁶ WATTHEY, J. *et al.* Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl)amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme. En: Journal of Medicinal Chemistry. 1985, vol. 28, p. 1511.

³⁷ FLOYD, D. *et al.* Synthesis of benzazepinone and 3-methylbenzothiazepinone analogs of diltiazem. En: Journal of Organic Chemistry. 1990, vol. 55, p. 5572.

³⁸ SORBERA, L. *et al.* Treatment of heart failure, Vasopressin V₂ antagonist. En: Drugs of the Future. 2002, vol. 27, p. 350.

³⁹ YAMASHITA, H. *et al.* Practical Synthesis of Both Enantiomers of Vasopressin V₂ Receptor Antagonist OPC-41061 Using the Catalytic Asymmetric Hydrogenation. En: Heterocycles, 2002, vol. 56, p. 123.

⁴⁰ TSUNODA, T. *et al.* A Scalable Process for the Synthesis of 2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d][1]benzazepine Monohydrate and 4-[(Biphenyl-2-ylcarbonyl)amino]benzoic Acid: Two New Key Intermediates for the Synthesis of the AVP Antagonist Conivaptan Hydrochloride. En: Organic Process Research & Development, 2005, vol. 9, p. 593.

⁴¹ SHELVER, W. and SMITH, D Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Development for the β -Adrenergic Agonist Zilpaterol. En: Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2004, vol. 52, p. 2159.

sus derivados⁴⁴, usados frecuentemente como antidepresivos pero también contra alergias y asma. En lo que atañe al cáncer, algunas 1-benzazepinas son activas frente a una gran variedad de células tumorales⁴⁵ y otras se han mostrado efectivas contra tipos específicos de cáncer como es el caso de las células cancerígenas renales^{46,47,48}.

En la búsqueda de una metodología que permitiera obtener con facilidad nuevas 1-benzazepinas y derivados, Gómez y colaboradores^{49,50,51,52} diseñaron y ejecutaron exitosamente una ruta sintética estereoselectiva para la preparación de cis-2-aryl-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepinas (modelo V, esquema 1) a partir de *N*-bencilanilinas de fácil consecución (modelo I, esquema 1). La síntesis de estos compuestos se representa en el esquema 1. La 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepina, molécula central del presente trabajo, corresponde al cicloadducto (IV) sustituido con cloro en la posición R¹ (R₂, R₃, R₄, R₅ = H).

⁴² WATTHEY, J. *et al.* Synthesis and biological properties of thiophene ring analogs of mianserin. En: Journal of Medicinal Chemistry. 1983, vol. 26, p. 1116.

⁴³ FUKUMI, H. *et al.* T.U.S. US 5476848. 14B(R) isomers of novel tetracyclic compounds having anti-allergic and anti-asthmatic activities, and their use. En: Chemical Abstracts. 1996, vol. 124, p. 261063k.

⁴⁴ OGAWA, A. Jpn.Kokai Tokio Koho JP 07242669. Compound bonding tetracyclic system to butyrophenone derivative. En: Chemical Abstracts. 1996, vol. 124, p. 87041q.

⁴⁵ LINK, A. and KUNICK, C. Preparation of Spiro[1-benzazepine-4,1'-cyclohexane] Derivatives from 1H-1-Benzazepine-2,5(3H,4H)-diones and Mannich Bases. En: Synthesis. 1997, vol. 3, p. 297.

⁴⁶ KUNICK, C. and LINK, A. Synthesis of pyrido[3,4-d] benzazepines. En: Journal of Heterocyclic Chemistry. 1995, vol. 32, p. 803.

⁴⁷ LINK, A. and KUNICK, C. d-Fused [1]Benzazepines with Selective in Vitro Antitumor Activity: Synthesis and Structure-Activity Relationships. En: Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, p. 1299.

⁴⁸ LINK, A.; KUNICK, C. and Zaharevitz, D. Antitumor pyrido[3,2- d][1]benzazepines: Synthesis and in vitro activity of thiophene analogs. Pharmazie, 1999, vol. 54, p. 163.

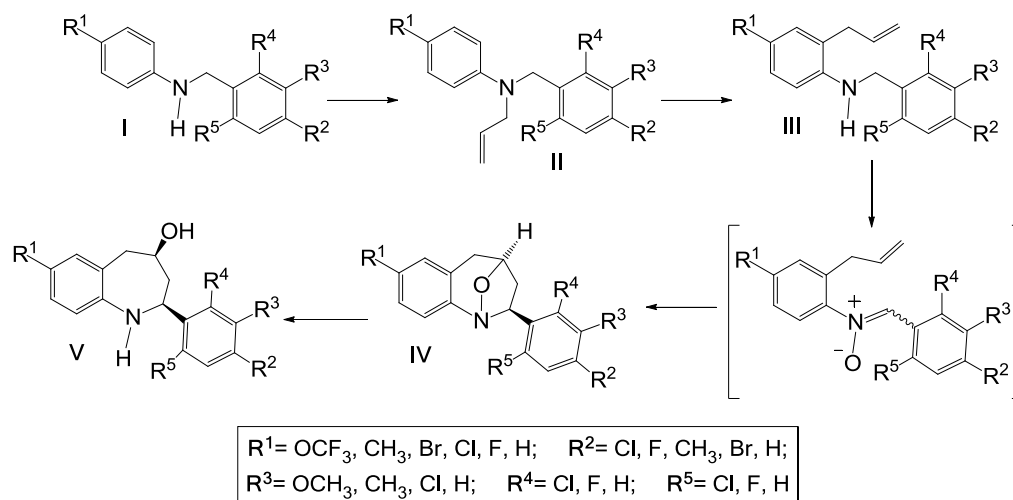
⁴⁹ GÓMEZ, Sandra L. *et al.* Sequential Amino-Claisen Rearrangement/Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition/Reductive Cleavage Approach to the Stereoselective Synthesis of cis-4-Hydroxy-2-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1(1H)-benzazepines. En: Synlett. 2006, vol. 1, p. 1.

⁵⁰ GÓMEZ, Sandra L. Las orto-alil anilinas *N*-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aryl)-4-hidroxitetrahydro-1-benzazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2007, 150 p.

⁵¹ GÓMEZ, Sandra L. *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.

⁵² GÓMEZ, Sandra L. Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahydro-1-benzazepinas y pirrolo[1,2-a]quinolinas y, estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena. Tesis de Doctorado. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2011, 348 p.

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



Fuente: GÓMEZ, 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(1H)-benzazepines. Op. Cit., p. 2.

Varias de las cuarenta y seis moléculas sintetizadas por Gómez (esquema 1) presentaron actividad antiparasitaria contra *T. Cruzi* y *L. Chagasi*⁵³. La citotoxicidad de los cicloaductos IV fue menor en comparación con los amino-alcoholes. Es notable que la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina ($R^1 = \text{Cl}$ y $R^2, R^3, R^4, R^5 = \text{H}$) presente una alta actividad antiparasitaria frente a *T. Cruzi* y que los cicloaductos IV tiendan a presentar menor citotoxicidad que los amino-alcoholes V.

2.2.2 Algunos estudios sobre fragmentaciones de moléculas oxabíciclicas en espectrometría de masas. En el exhaustivo trabajo de síntesis y caracterización realizado por Gómez^{54,55}, si bien no se incluyen los espectros de masas completos de las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas, sí se presenta un compendio de las señales más importantes registradas a 70 eV. Estas señales se listan en la tabla 1 para algunos representantes de los cicloaductos IV.

⁵³ 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.

⁵⁴ GÓMEZ, Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., 150 p.

⁵⁵ GÓMEZ, Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahidro-1-benzoazepinas y pirrolo[1,2-a]quinolinas y, estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena. Op. Cit., 348 p.

Tabla 1. Señales m/z (Φ) características en los espectros de masas de algunas 2-aril-1,4-oxatetrahydro-1-benzoazepinas a 70 eV. Las intensidades relativas aparecen entre paréntesis como porcentaje sobre los picos base (Φ_5).

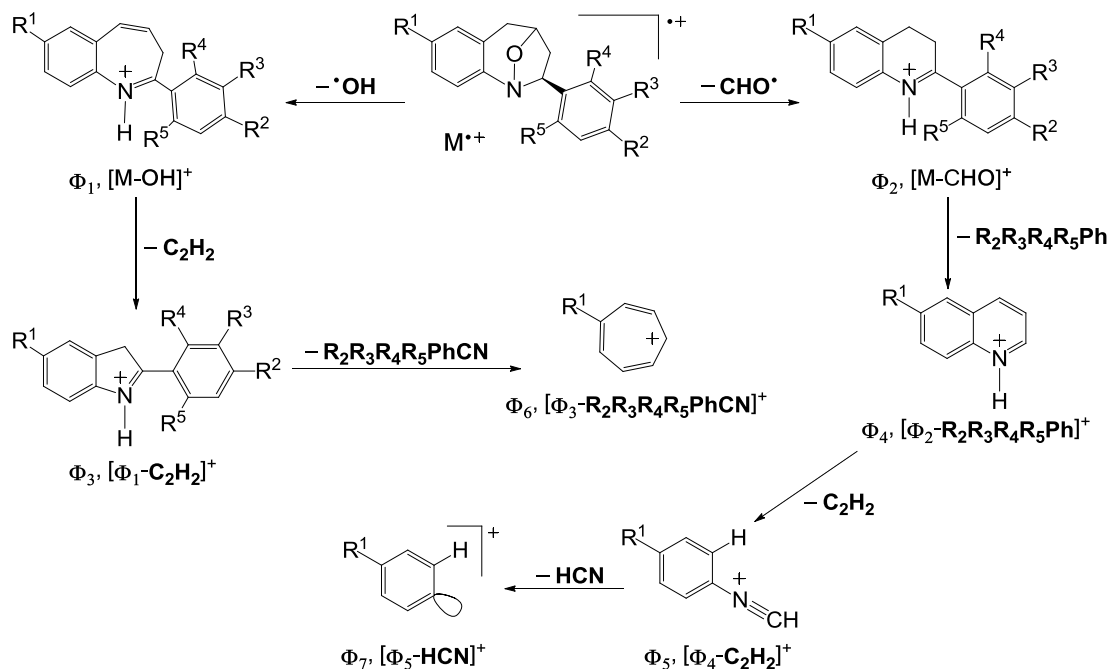
Compuesto*	M^{*+}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7
$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 = H$	237 (40)	220 (24)	208 (7)	194 (14)	130 (7)	104 (100)	91 (25)	77 (31)
$R^1 = OCF_3$	321 (22)	304 (13)	292 (2)	278 (4)	214 (5)	188 (100)	175 (2)	161 (1)
$R^1 = Cl$	271 (34)	254 (13)	242 (4)	228 (3)	164 (6)	138 (100)	125 (6)	111 (3)
$R^1 = F$	255 (40)	238 (17)	226 (5)	212 (6)	148 (7)	122 (100)	109 (9)	95 (5)
$R^2 = Cl$	271 (21)	254 (13)	242 (3)	228 (3)	130 (5)	104 (100)	91 (14)	77 (25)
$R^3 = CH_3$	251 (55)	234 (36)	222 (10)	208 (12)	130 (8)	104 (100)	91 (33)	77 (22)
$R^3 = Cl$	271 (32)	254 (18)	242 (4)	228 (9)	130 (6)	104 (100)	91 (15)	77 (24)
$R^1 = R^2 = Cl$	305 (31)	288 (12)	276 (3)	262 (5)	164 (7)	138 (100)	125 (13)	111 (5)
$R^1 = F, R^2 = Cl$	289 (20)	272 (8)	260 (2)	246 (2)	148 (5)	122 (100)	109 (9)	95 (5)

* Los grupos R que no se especifican son Hidrógeno.

Fuente: GÓMEZ, Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., 150 p.

La explicación que en el mencionado trabajo se les da a las anteriores señales proviene de la especulación y es bastante escueta. Esta propuesta se muestra en el esquema 2.

Esquema 2. Patrón de fragmentación propuesto por Gómez para los iones moleculares de los cicloaductos IV.



Fuente: GÓMEZ, Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Op. Cit., 150 p.

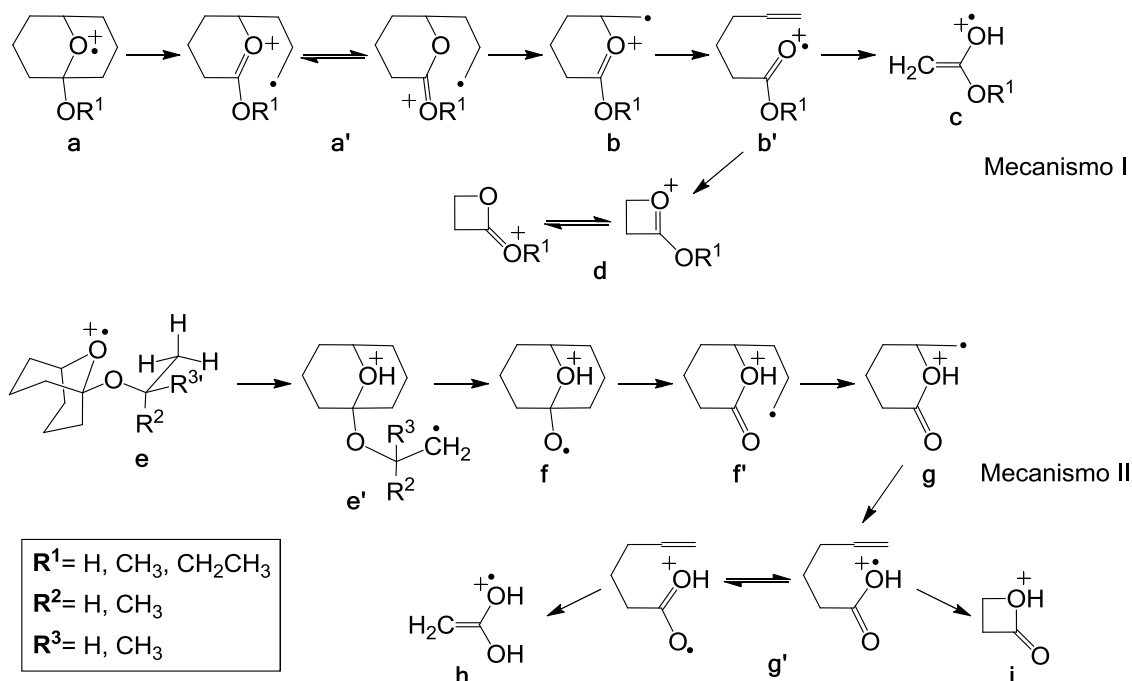
Para empezar, Gómez da por hecho que la señal [M-17] (Φ_1) se produce por una deshidroxilación y propone una estructura para el ion fragmento correspondiente. No obstante lo anterior, la propuesta no esclarece los procesos de migración de hidrógeno que deben estar implicados en esta fragmentación y tampoco tiene en cuenta la posibilidad de que el ion Φ_1 pueda generarse por pérdida de amoniaco neutro. Además, se supone arbitrariamente que los iones fragmento Φ_3 , Φ_4 , Φ_5 , Φ_6 y Φ_7 se generan en procesos de fragmentación secundarios, excluyendo la posibilidad de que provengan directamente del ion molecular e ignorando el efecto que esto podría tener en las abundancias relativas.

A parte de la explicación anterior, no existe ningún estudio sobre las fragmentaciones en fase gaseosa de las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas IV. Lo anterior no es extraño puesto que esta familia de moléculas es nueva. Sin embargo, siendo evidente que las fragmentaciones de estas especies han de estar influenciadas por este característico puente de oxígeno, son oportunas las citas a estudios sobre las fragmentaciones de moléculas bicíclicas similares.

Uno de los primeros estudios en este sentido es el realizado por Krabbenhoft y colaboradores⁵⁶ donde explica la generación de las señales en los espectros de masas de 1-alcoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos (modelos a y e del esquema 3), moléculas que presentan un puente de oxígeno sobre el ciclo principal al igual que las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas. Empleando espectrometría de masas de alta resolución, Krabbenhoft determinó la composición elemental inequívoca de los iones b', c y d del esquema 3 y pudo proponer una estructura para cada cual. Además, usando la técnica espectrométrica MIKE (técnica que mide la energía cinética liberada durante una fragmentación metaestable y permite vincular un ion fragmento con su ion precursor) se encontraron picos metaestables para las disociaciones $a' \rightarrow b$, $b' \rightarrow d$, $e' \rightarrow f$, $f' \rightarrow g$ y $g' \rightarrow h$, picos que le dan algún soporte a los mecanismos propuestos. Las disociaciones $b' \rightarrow c$ y $f' \rightarrow g$ son iniciadas por transposiciones de McLafferty, es decir, la migración de un hidrógeno γ respecto del grupo carbonilo presente en los iones b' y f'. Esta propuesta se fundamenta en la similitud de estos iones con los ésteres carboxílicos, compuestos conocidos porque se isomerizan de acuerdo con la transposición de McLafferty en fase gas.

⁵⁶ KRABBENHOFT, H. and LIGON, W. Effects of the Alkyl Portion of the Alkoxy Group on the Mass Spectrometric Fragmentation Pathways for the 1-Alkoxy-9-oxabicyclo[3.3.1]nonane System and Comparison with the 1-Alkoxy-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane System. En: Journal of Organic Chemistry. 1978, vol. 43, p. 51.

Esquema 3. Mecanismos de fragmentación propuestos por Krabbenhoft para los 1-alcoxi-9-oxabicyclo[3.3.1]nonanos empleando la técnica MIKE. El mecanismo I aplica para los iones sustituidos con R¹ y el mecanismo II para los iones sustituidos con R² y R³.



Fuente: *Ibid.*, p. 52

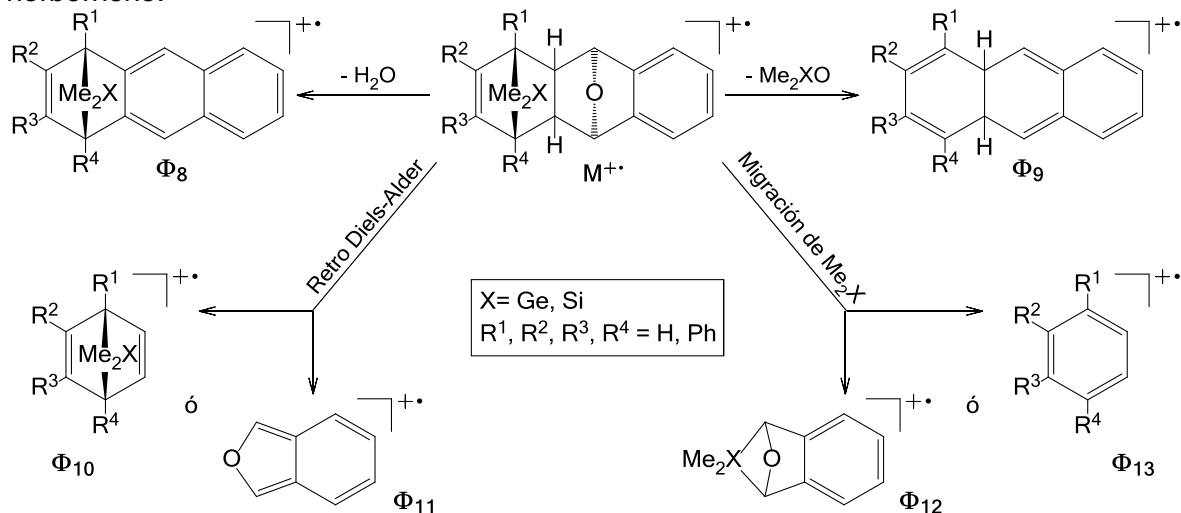
Del trabajo de Krabbenhoft llama la atención el hecho de que la ruptura del anillo empiece por el enlace entre los carbonos 1 y 2 y no por uno de los enlaces del puente epoxi. Esto es consecuencia de suponer que el sitio catión-radical se halla en el oxígeno de dicho puente. También es interesante la protonación del oxígeno del puente epoxi en el mecanismo II, proceso absolutamente necesario para que el ion f tenga la masa requerida; no obstante, Krabbenhoft supuso que la migración de hidrógeno ocurre con el puente epoxi intacto y considera otras posibles isomerizaciones. Este estudio constituye uno de los primeros intentos por comprender la química en fase gas de los biciclo de esta naturaleza.

Más adelante, Eckert-Maksic y colaboradores⁵⁷ utilizaron la espectrometría de masas en tándem (técnica que permite hacer un segundo análisis de masas a la primera serie de iones fragmento obtenidos) para investigar las fragmentaciones inducidas por ionización electrónica de análogos fusionados de norborneno con puentes de oxígeno, SiMe₂ y GeMe₂ en sus estructuras. Estos puentes son característica importante de estas moléculas y, tal como ocurre con las 2-aril-1,4-

⁵⁷ ECKERT-MAKSIC, M. *et al.* Electron ionization induced fragmentation of fused norbornene analogues containing SiMe₂ or GeMe₂ and oxygen bridges. Migration of SiMe₂ and GeMe₂ groups. En: *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 2001, vol. 15, p. 462.

oxatetrahidro-1-benzoazepinas, influyen en su comportamiento químico y en la apariencia de sus espectros de masas. Los principales productos de fragmentación se muestran en el esquema 4.

Esquema 4. Principales productos de fragmentación de los análogos fusionados de norborneno.



Fuente: *Ibid.*, p. 464.

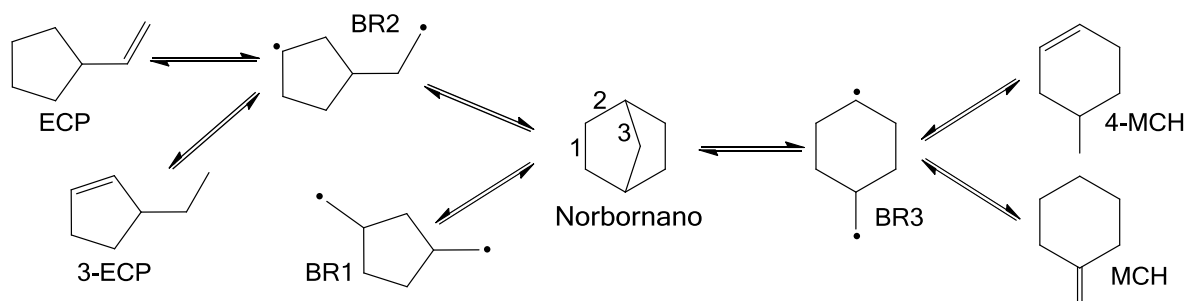
En este caso, los procesos de apertura del puente epoxi de la subunidad de 7-oxanorbornano dan origen a los iones fragmento Φ_8 y Φ_9 . Aunque las estructuras propuestas son razonables para estos iones fragmento, las transposiciones de hidrógeno necesarias para la pérdida de H_2O no quedan claras y resulta aun más intrigante el proceso de migración de Me_2X al átomo de oxígeno puesto que las cabezas de puente de cada unidad bicíclica están muy distantes en el ion molecular. Es importante resaltar que las demás disociaciones también involucran a la subunidad de 7-oxanorbornano y que los iones más abundantes (Φ_{10} y Φ_{11}) se generaron por la ruptura de esta subunidad con reacciones de tipo retro Diels-Alder.

2.2.3 Reacciones en fase condensada de sistemas bicíclicos relacionados. Las investigaciones sobre el comportamiento químico de los biciclos en fase condensada proporcionan descripciones más detalladas sobre las isomerizaciones dentro de los mecanismos. Herbinet y colaboradores⁵⁸ realizaron uno de las primeras investigaciones de este tipo al estudiar el mecanismo de la descomposición térmica de norbornano (biciclo[2.2.1]heptano) disuelto en

⁵⁸ HERBINET, O. *et al.* Thermal Decomposition of Norbornane (bicyclo[2.2.1]heptane) Dissolved in Benzene: Experimental Study and Mechanism Investigation. *En: Energy & Fuels*. 2007, vol. 21, p. 1406.

benceno. Esta es una de las especies más simples compuestas por un biclo tensionado y sus mecanismos de descomposición podrían orientar la búsqueda de mecanismos de fragmentación para las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzazepinas, especies cuyo puente epoxi también genera tensión. Los investigadores determinaron las energías de activación para la tres posibles rupturas unimoleculares de los enlaces C-C de norbornano. Los isómeros resultantes y los productos más abundantes de esta descomposición se muestran en el esquema 5.

Esquema 5. Rompimientos C-C unimoleculares en la descomposición térmica de norbornano y productos finales más importantes.



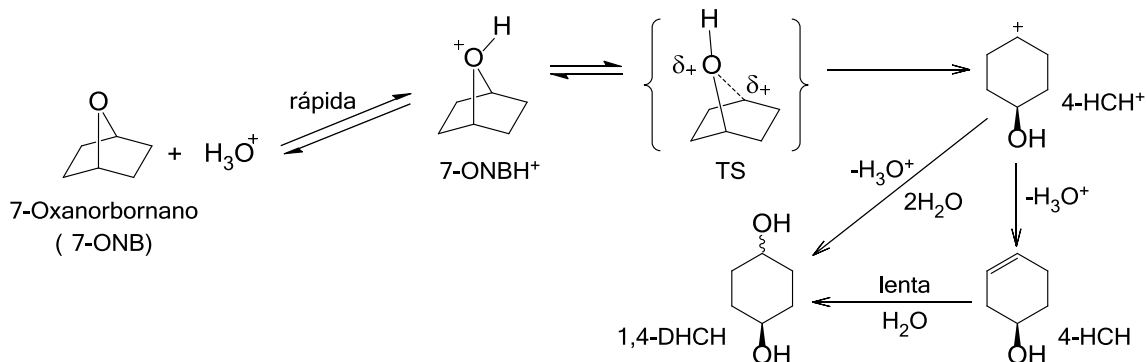
Fuente: *Ibid.*, p. 1411.

Herbinet encontró que las reacciones que producen los isómeros BR1 y BR2 tienen energías de activación idénticas e iguales $76,1 \text{ kcal mol}^{-1}$ y que la energía de activación para la generación de BR3 es de $69,8 \text{ kcal mol}^{-1}$. A primera vista esto implicaría que la ruptura del puente entre los carbonos 1 y 4 (enlace 3) de norbornano resulta energéticamente más favorable; sin embargo, dado que el compuesto ECP fue el más abundante, se deduce que el proceso cinéticamente favorecido debe ser la generación de ECP a través de la ruptura del enlace 2 de norbornano. Aun cuando no se estudió el comportamiento químico en fase gas, la importancia de la investigación anterior reside en la comparación de las diferentes isomerizaciones (rupturas) que puede sufrir el biclo de norbornano en un solvente específico.

En contraste con la investigación de Herbinet e incorporando la característica del puente epoxi en el biclo están los resultados obtenidos por Lajunen y Uotila⁵⁹ al estudiar la hidrólisis catalizada por ácido perclórico del 7-oxanorbornano (7-oxabicyclo[2.2.1]heptano). Estos resultados revelaron que el biclo del 7-oxanorbornano sigue un mecanismo de apertura diferente al del norbornano tal como se muestra en el esquema 6.

⁵⁹ LAJUNEN, M. and UOTILA, R. Acid-Catalyzed Hydrolysis of Bridged Bi- and Tricyclic Compounds. XXX. 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane: Kinetics and Mechanism. En: *Acta Chemica Scandinavica*, 1992, vol. 46, p. 968.

Esquema 6. Hidrólisis de 7-oxanorbornano catalizada por ácido perclórico.



Fuente: *Ibid.*, p. 970.

Una vez que la molécula de 7-oxanorbornano se protona en el átomo de oxígeno (7-ONBH⁺), la razón que justifica la propuesta del estado de transición (TS) unimolecular para la apertura del biciclo es el valor positivo de la entropía de activación ($7 \pm 2 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) que Lajunen y Uotila encontraron para esta reacción. Es notable que la apertura del biciclo sea unimolecular aun cuando ocurre en solución, medio donde las moléculas de agua podrían favorecer un mecanismo bimolecular. Además, los productos generados revelaron que 7-oxanorbornano, contrario a lo encontrado en norbornano, se escinde en el puente epoxi y no en ninguno de los enlaces del anillo de ciclohexano. Muchas rutas sintéticas que incorporan aductos tipo 7-oxanorbornano^{60,61,62,63,64,65}, por lo general obtenidos con reacciones de Diels-Alder, aprovechan este tipo de escisión del puente epoxi para llegar a sistemas heterocíclicos oxigenados de interés biológico.

Un ejemplo particular de este comportamiento se encuentra en el compuesto bicíclico natural FR900482 el cual fue aislado de una mezcla de los productos de fermentación de *Streptomyces sandaensis* por la Fujisawa Pharmaceutical

⁶⁰ ACEÑA, J. *et al.* Strain-Directed Bridge Cleavage of (Phenylsulfonyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives: Application to the Total Synthesis of Carba- α -DL-glucopyranose. En: *Journal of Organic Chemistry*. 1992, vol. 57, p. 1945.

⁶¹ PADWA, A. *et al.* Studies Dealing with the Cycloaddition/Ring Opening/Elimination Sequence of 2-Amino-Substituted Isobenzofurans. En: *Journal of Organic Chemistry*. 1997, vol. 62, p. 2786.

⁶² PADWA, A. and REGER, T. Construction of bicyclic tetrahydroisoquinolinones by combination of an IMDAF-ring cleavage reaction of N-allyl-2-furan-2-yl-acetamides. En: *Canadian Journal of Chemistry*. 2000, vol. 78, p. 749.

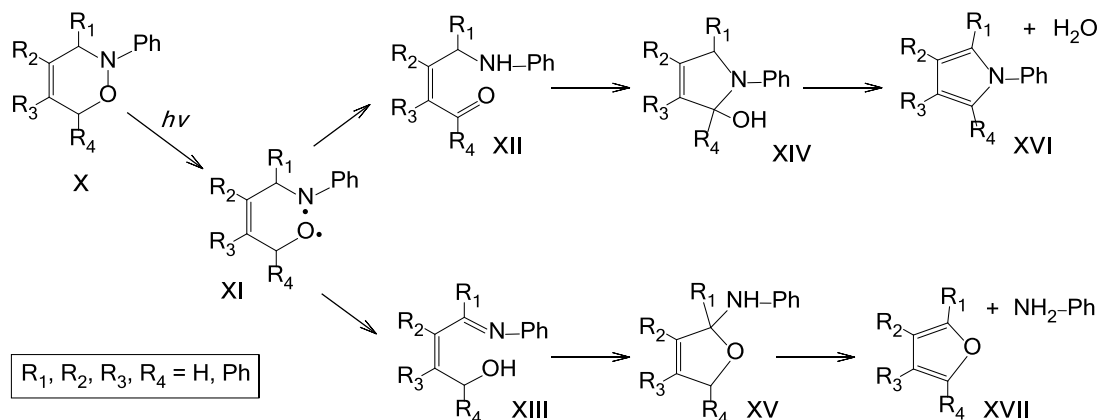
⁶³ PADWA, A. and WU, T. Preparation of 2-amido substituted furans using the Curtius rearrangement of furan-2-carbonyl azide. En: *ARKIVOC*. 2000, vol. iii, p. 193.

⁶⁴ PADWA, A. A Chemistry Cascade: From Physical Organic Studies of Alkoxy Radicals to Alkaloid Synthesis. En: *Journal of Organic Chemistry*. 2009, vol. 74, p. 6421.

⁶⁵ ARAÚJO, N. *et al.* Synthesis and ring opening reactions of 2-glyco-1,4-dimethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enes. En: *Tetrahedron*. 2010, vol. 66, p. 2664.

En este sentido, uno de los estudios mas relevantes fue el realizado por Scheiner y colaboradores⁶⁸ sobre la fotólisis de una variedad de 2-fenil-3,6-dihidro-1,2-oxazinas (X). En el esquema 8 se muestran los canales de reacción que generan los productos de fotólisis mayoritarios XVI y XVII.

Esquema 8. Mecanismo propuesto de la descomposición fotolítica de las 2-fenil-3,6-dihidro-1,2-oxazinas para generar los productos mayoritarios XVI y XVII.



Fuente: *Ibid.*, p. 815.

El producto de deshidratación XVI siempre fue el mayoritario con rendimientos de 68% o superiores. Lo mas notable de esta investigación es la presencia de la especie diradical XI como un intermedio común en ambos mecanismos. Esto indica que la ruptura del enlace N-O es característica de la fotólisis de este tipo de moléculas. Esta ruptura fotolítica del enlace N-O también ha sido reportada como reacción predominante en isoxazolidinas sustituidas⁶⁹, 3-alkilisoxazolidinas⁷⁰, isoxazoles⁷¹ y 3-hidroxisoxazoles⁷².

La química en fase gas de las isoxazolidinas presenta ciertas variaciones respecto a su comportamiento en la fotólisis. Esto puede apreciarse en el estudio realizado

⁶⁸ SCHEINER, P.; CHAPMAN, O. and LASSILA, J. The Photolysis of Dihydro-1,2-oxazines. En: *Journal of Organic Chemistry*. 1969, vol. 34, p. 813.

⁶⁹ SINGH, R.; SINGH, G. and, ISHAR, M. Facile ketone sensitized photochemical ring opening of isoxazolidines to β -enaminocarbonyl compounds. En: *Indian Journal of Chemistry Section B*. 2010, vol. 49, p. 234.

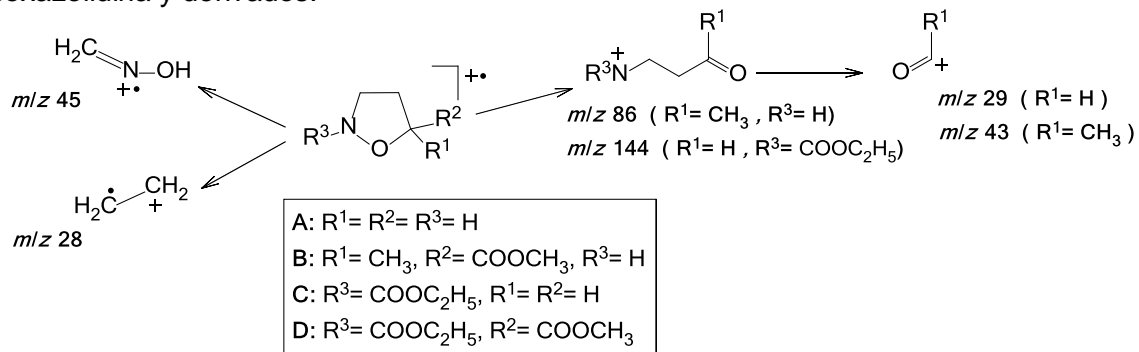
⁷⁰ LEBEL, N.; LAJINESS, T. and LEDLIE, D. Photochemical and Base-Catalyzed Rearrangements of Isoxazolidines. En: *Journal of the American Chemical Society*. 1967, vol. 89, p. 3076.

⁷¹ ULLMAN, E. and SINGH, B. Photochemical Transposition of Ring Atoms in Five-Membered Heterocycles. The Photorearrangement of 3,5-Diphenylisoxazole. En: *Journal of the American Chemical Society*. 1966, vol. 88, p. 1844.

⁷² GÖTH, H. *et al.* 2(3H)-Oxazolone durch Photoumlagerung von 3-Hydroxyisoxazolen. Synthese von Muscazon. En: *Helvetica Chimica Acta*. 1967, vol. 50, p. 137.

por Ochiai y colaboradores⁷³ sobre los espectros de masas EI de la isoxazolidina A y algunos de sus derivados (B, C y D). Los procesos de fragmentación más importantes se muestran en el esquema 9.

Esquema 9. Iones más abundantes generados en los procesos de fragmentación EI de la isoxazolidina y derivados.



Fuente: Ibid., p. 2646.

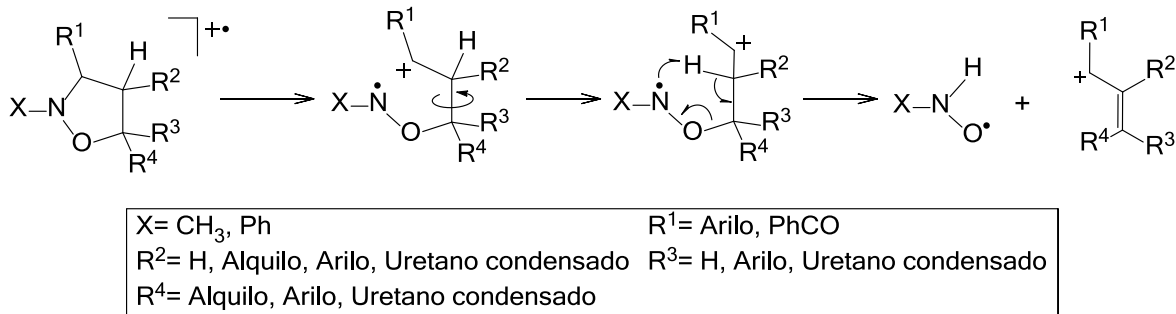
Ochiai encontró que en el caso de la isoxazolidina más simple (A), los iones más abundantes fueron m/z 45 y m/z 28, hecho que indica la ruptura de los enlaces C–C, C–N y C–O del heterociclo antes que el enlace N–O. En el caso de la isoxazolidina B, el ion más abundante fue m/z 86 seguido del ion m/z 43 y en los demás casos el ion más abundante fue m/z 29. Es evidente que con el aumento del grado de sustitución, en particular con la unión del grupo etoxicarbonilo (COOC_2H_5) al nitrógeno, los procesos que implican la ruptura del enlace N–O se vuelven más importantes.

En oposición a la señal m/z 45 en el espectro de la isoxazolidina del estudio anterior, Caruso y colaboradores⁷⁴ reportaron que la señal más abundante en los espectros de isoxazolidinas N-metil y N-fenil sustituidas es la pérdida del fragmento XNHO tal como se indica en el esquema 10.

⁷³ OCHIAI, M.; OBAYASHI, M. and MORITA, K. A New 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. Synthesis of Some Isoxazolidine Derivatives. En: Tetrahedron. 1967, vol. 23, p. 2641.

⁷⁴ CARUSO, F.; CUM, G. and UCCELLA, N. A Rearrangement Process in Substituted Isoxazolidine Molecular Ions. En: Tetrahedron Letters. 1971, vol. 40, p. 3711.

Esquema 10. Mecanismo para pérdida del radical XNHO en isoxazolidinas N-metil y N-fenil sustituidas.



Fuente: CARUSO, Op. Cit., p. 3172.

Empleando marcaje isotópico con deuterio, Caruso determinó que el hidrógeno que migra al átomo de nitrógeno es el hidrógeno que acompaña al grupo R₂, dándole así mayor soporte al mecanismo propuesto. Mientras que en el estudio de Ochiai la presencia del grupo COOC₂H₅ unido a nitrógeno parecía promover la ruptura del enlace N-O, en el estudio de Caruso los sustituyentes metilo y fenilo parecen fortalecer este enlace. Otros estudios han demostrado que la labilidad del enlace N-O en fase gas se incrementa en los isoxazoles^{75,76,77}, los cuales corresponden al ciclo insaturado de la isoxazolidina.

⁷⁵ NAKATA, H. *et al.* The Primary Fragmentation Step of Isoxazole upon Electron Impact. A Correlation with Photochemistry. En: Organic Mass Spectrometry. 1968, vol. 1, p. 199.

⁷⁶ OHASHI, M. *et al.* The Lability of Nitrogen-Oxygen Linkage of Isoxazoles upon Electron Impact. En: Tetrahedron Letters. 1968, vol. 3, p. 379.

⁷⁷ OHASHI, M. *et al.* Mass Spectra of Some Alkyl Isoxazoles. En: Organic Mass Spectrometry. 1969, vol. 2, p. 195.

3. METODOLOGÍA

3.1 NOTA SOBRE EL ORIGEN DE LOS ESPECTROS DE MASAS EI DE LA MUESTRA

La 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y demás moléculas de su familia fueron sintetizadas en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander (UIS)^{78,79,80}. Las muestras sólidas cristalinas de la 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina y de su análogo clorado, la 2-(2-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, fueron proporcionadas por el profesor y director del LSO, Alirio Palma Rodríguez. Los espectros de masas por ionización electrónica (EI) de los anteriores compuestos se tomaron en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS a cargo de la profesora Elena Stashenko. Las muestras se inyectaron en el espectrómetro a través de un cromatógrafo de gases Agilent Technologies 6890N con una columna capilar de sílice fundida DB-1MS. El espectrómetro de masas acoplado Agilent Technologies 5973 operó a una temperatura de 230°C en la cámara de ionización EI y a una presión mínima de $2,5 \cdot 10^{-5}$ torr. El rayo de electrones fue emitido a cuatro energías diferentes: 70, 38, 19 y 10 eV. Esto permitió registrar cuatro espectros de masas por muestra. El espectrómetro utilizado cuenta con un analizador cuadrupolar cuyo rango de selección de masas se fijó entre 40 y 300 m/z teniendo en cuenta el peso molecular de las muestras (271 u).

3.2 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Todas las estructuras de reactivos y productos se construyeron con el programa de química computacional Hyperchem en su versión 8.0. Las especificaciones estereoquímicas indispensables para la construcción de la estructura correcta de la 7-Cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina se verificaron en la caracterización estructural realizada por Gómez⁸¹. Hyperchem 8.0 y el paquete computacional Gaussian 09 en su versión Windows (Gaussian 09W) fueron usados para “pre-optimizar” rápidamente las geometrías construidas y contar con estructuras de entrada que estuvieran más cerca de los mínimos al momento de

⁷⁸ GÓMEZ, *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(1H)-benzazepines. *Op. Cit.*, p. 1.

⁷⁹ GÓMEZ, Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. *Op. Cit.*, p. 37.

⁸⁰ GÓMEZ, Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahidro-1-benzoazepinas y pirrolo[1,2-a]quinolinas y, estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena. *Op. Cit.*, p. 85.

⁸¹ GÓMEZ, Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. *Op. Cit.*, p. 79.

efectuar cálculos de mayor nivel de teoría. Los cálculos de pre-optimización se realizaron con el método semiempírico PM3 (Parametric Method Number 3), disponible en Hyperchem 8.0 y versiones anteriores, y con el método semiempírico PM6 (Parametric Method Number 6), incluido en el paquete de química computacional Gaussian 09. Los métodos semiempíricos anteriores también se utilizaron para hacer búsquedas rápidas de posibles estructuras de transición cuando fue necesario.

Los cálculos de mayor nivel de teoría se llevaron a cabo con el paquete informático Gaussian 09W⁸². Este paquete está conformado por un conjunto interconectado de programas capaces de realizar gran variedad de cálculos basados en la mecánica clásica, la mecánica cuántica y la termodinámica estadística; para ello incorpora los métodos *ab initio*, semiempíricos y DFT de uso más extendido. Este software permite calcular propiedades moleculares como energías en el estado fundamental, geometrías de equilibrio, frecuencias vibracionales, espectros vibracionales (IR y Raman), energías de enlace, afinidades electrónicas, potenciales de ionización, etc. Sobre el modelado de reacciones, Gaussian 09 permite calcular estructura y propiedades de los estados de transición, cantidades molares de reacción, constantes de equilibrio y ciertos parámetros cinéticos como energías críticas, entre otros. Los cálculos pueden realizarse en fase gaseosa o condensada e inclusive, el software cuenta con métodos adecuados para el modelado de sistemas en estado excitado.

Las estructuras de todos los isómeros, estados de transición y productos de fragmentación fueron finalmente optimizadas con el método DFT UB3LYP/6-31G(d)^{83,84,85}. La visualización de estructuras y especificación de cálculos se hizo a través de Gauss View 05, interfaz gráfica de Gaussian 09. Las frecuencias armónicas vibracionales se obtuvieron usando el mismo método y permitieron caracterizar cada especie como mínimo o punto de silla. Las correcciones a la energía electrónica debidas a la energía vibracional del punto cero (ZPVE) también se obtuvieron del cálculo de frecuencias para todos los mínimos y estados de transición. Usando el mismo método se llevaron a cabo cálculos de la coordenada intrínseca de reacción (IRC)⁸⁶ para constatar la validez de todos los

⁸² FRISCH, M. *et al.* Gaussian 09W, Revision A.02-SMP. Wallingford CT: Gaussian Inc. 2009.

⁸³ BECKE, A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. En: *The Journal of Chemical Physics*. 1993, vol. 98, p. 5648.

⁸⁴ DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. and POPLÉ, J. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. En: *The Journal of Chemical Physics*, 1971, vol. 54, p. 724.

⁸⁵ HEHRE, W.; DITCHFIELD, R. and POPLÉ, J. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. En: *The Journal of Chemical Physics*. 1972, vol. 56, p. 2257.

⁸⁶ FUKUYU, K. A formulation of the reaction coordinate. En: *The Journal of Physical Chemistry*. 1970, vol. 74, p. 4161.

estados de transición encontrados. Este tipo de cálculo reconstruye la trayectoria de menor energía que conecta dos mínimos a través de un estado de transición. Una vez que los canales de reacción estuvieron completos, la energía electrónica de estados de transición y mínimos fue mejorada mediante cálculos de single point con el método UB3LYP/6–311+G(3df,2p)⁸⁷.

Los coeficientes microcanónicos de velocidad para los diferentes procesos competitivos se calcularon según la ecuación 12 mediante el programa Mass Kinetics en su versión 1.11.3.499⁸⁸. Este programa se especializa en la simulación de experimentos de espectrometría de masas con base en el formalismo RRKM. Como entrada, fueron requeridas las frecuencias vibracionales completas de cada reactivo y su respectivo estado de transición obtenidas por UB3LYP/6–31G(d) y la altura de la barrera cinética de cada proceso extraída de las energías UB3LYP/6–311+G(3df,2p). Para todas las reacciones, la degeneración σ fue igual a 1 y el máximo de energía interna se fijó en 10 eV.

3.3 CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE ENERGÍA

Las energías vibracionales ZPVE fueron corregidas por un factor de 0.9806 recomendado para el método UB3LYP/6–31G(d)⁸⁹. Las energías finales de todos los iones isómeros, productos de fragmentación y estados de transición se obtuvieron al sumar la energía electrónica UB3LYP/6–311+G(3df,2p) y la energía vibracional ZPVE corregida. El resultado, obtenido originalmente en unidades de Hartree/partícula, se transformó a las unidades del sistema internacional kJ mol^{-1} . Para efectos de construcción de los perfiles de energía, los valores de energía absoluta en kJ mol^{-1} fueron convertidos en valores de energía relativa. Para esto se identificó la especie más estable (ion 13 en esquema 14 y figura 15) y su energía fue sustraída del valor de energía de las demás especies (incluyendo estados de transición). Con esto se consigue que el cero coincida con la especie más estable y todos los valores de energía sean relativos a dicho cero. Finalmente, los perfiles de energía se construyeron graficando los valores de energía relativa contra una coordenada de reacción definida arbitrariamente de modo que reactivo, estado de transición y producto de cada etapa elemental quedaran ubicados consecutivamente.

⁸⁷ KRISHNAN, R. *et al.* Selfconsistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. En: The Journal of Chemical Physics. 1980, vol. 72, p. 650.

⁸⁸ DRAHOS, L. and VÉKEY, K. MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions. En: Journal of Mass Spectrometry. 2001, vol. 36, p. 237.

⁸⁹ SCOTT, A. and RANDOM, L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. En: The Journal of Physical Chemistry. 1996, vol. 100, p. 16502.

3.4 CONSTRUCCIÓN DE LAS CURVAS DE VELOCIDAD

Los datos de las curvas de velocidad se extrajeron del programa Mass Kinetics como el logaritmo del coeficiente microcanónico de velocidad ($k(E)$) en función de la energía interna del ion reactante en electronvoltios (eV). Las curvas finales se construyeron con el valor de $k(E)$ obtenido de su logaritmo. Puesto que el ion [M-17] se genera más allá del rango metaestable ($k(E) \geq \approx 10^6 \text{ s}^{-1}$), fue necesario determinar el exceso de energía requerido para que las reacciones competitivas superaran dicho rango y señalar este valor en las curvas de velocidad. Estas energías se determinaron en función del ion molecular de la siguiente forma: (1) se obtuvo el coeficiente de descomposición total del ion molecular (k_{total} en la figura 11) como la suma de los coeficientes de las seis isomerizaciones que puede sufrir y, sobre la curva resultante, se identificó un exceso de energía de 4 eV para alcanzar un valor de k_{total} de aproximadamente 10^6 s^{-1} ; (2) se calculó la diferencia de energía relativa (en electronvoltios) entre el ion molecular y cada uno de los iones reactantes en los procesos de isomerización competitivos; (3) Para los iones con menor energía relativa que el ion molecular, el exceso de energía se obtuvo sumando el exceso de energía del ion molecular (4 eV) con la diferencia de energía relativa obtenida en el paso 2; (4) el exceso de energía de los iones con mayor energía relativa que el ion molecular se obtuvo al restar la diferencia de energía relativa obtenida en el paso 2 de los 4 eV del ion molecular. Finalmente, los valores de exceso de energía se ubican en las gráficas de velocidad para indicar el rango de energía en el que ocurren los procesos competitivos.

3.5 ESTACIÓN DE CÁLCULO

Todos los paquetes computacionales utilizados en esta investigación se instalaron en un computador personal con las siguientes características de almacenamiento, procesamiento y visualización:

Tabla 2. Principales características de la estación de cálculo.

Componente	Especificaciones
Procesador	Intel Core i7, 2.67GHz
Memoria RAM	3GB
Disco Duro	500GB, 7200rpm
Tarjeta gráfica	ATI Radeon HD, 512MB

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS DE LOS ESPECTROS DE MASAS EI

En las figuras 5 y 6 se muestran los espectros de masas EI a 70 eV de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina i y la 2-(2-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina ii. Antes de comenzar la discusión sobre la señal $[M - 17]$ conviene analizar algunos puntos importantes sobre los picos base en relación con las señales isotópicas que se pueden apreciar en estos espectros y que pueden dar pie a investigaciones posteriores. El único propósito del espectro de la 2-(2-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina ii es hacer la comparación de estas señales isotópicas.

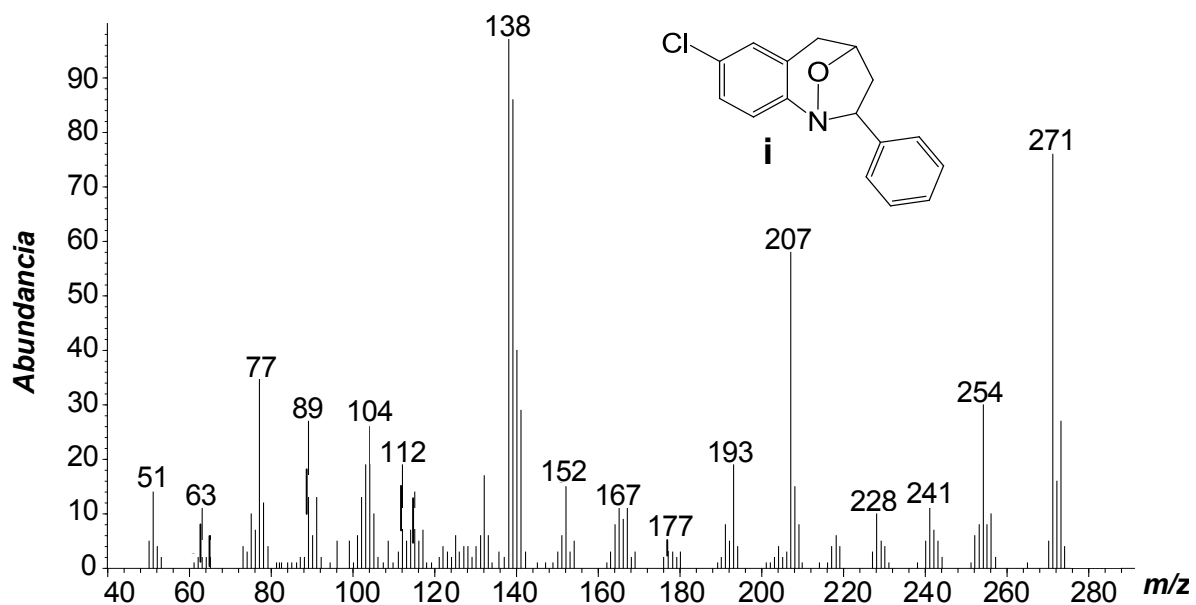
La presencia del cloro en estas moléculas aporta información importante. Se sabe que la abundancia natural del isótopo ^{37}Cl es 32% (^{35}Cl es el más abundante). Como resultado, cada ion detectado que contenga un átomo de cloro estará acompañado de una señal isotópica con dos unidades de masa adicionales (señal $A + 2$) y cuya abundancia corresponde aproximadamente al 32% de la señal mayoritaria. En los espectros de las moléculas analizadas, las señales correspondientes al ion molecular aparecen a m/z 271 y m/z 273.

En el espectro de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina i (figura 5) el pico base (m/z 138) presenta una señal isotópica $A + 2$ de aproximadamente la tercera parte de su altura. Esto indica que el ion fragmento correspondiente al pico base conserva el átomo de cloro. Por su parte, el pico base en el espectro de la 2-(2-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina ii (m/z 104) presenta una señal $A + 2$ con una abundancia muy inferior a la esperada para una señal isotópica de cloro (figura 6). Este hecho ciertamente señala la ausencia del átomo de cloro en el correspondiente ion. Las anteriores observaciones sugieren que en ambos casos los iones-fragmento correspondientes a los picos base conservan en su estructura, por lo menos, el anillo bencénico fusionado con el anillo azepínico (a la izquierda de los modelos).

El espectro de masas EI de i muestra un ion molecular m/z 271 (^{35}Cl) con una abundancia relativa del 76%. La pérdida de 30 u para generar el ion m/z 241 es una fragmentación característica que prevalece en los espectros tomados a menores energías de los electrones ionizantes (figuras 7, 8 y 9). El espectro de ii también registra el ion m/z 241 (figura 6).

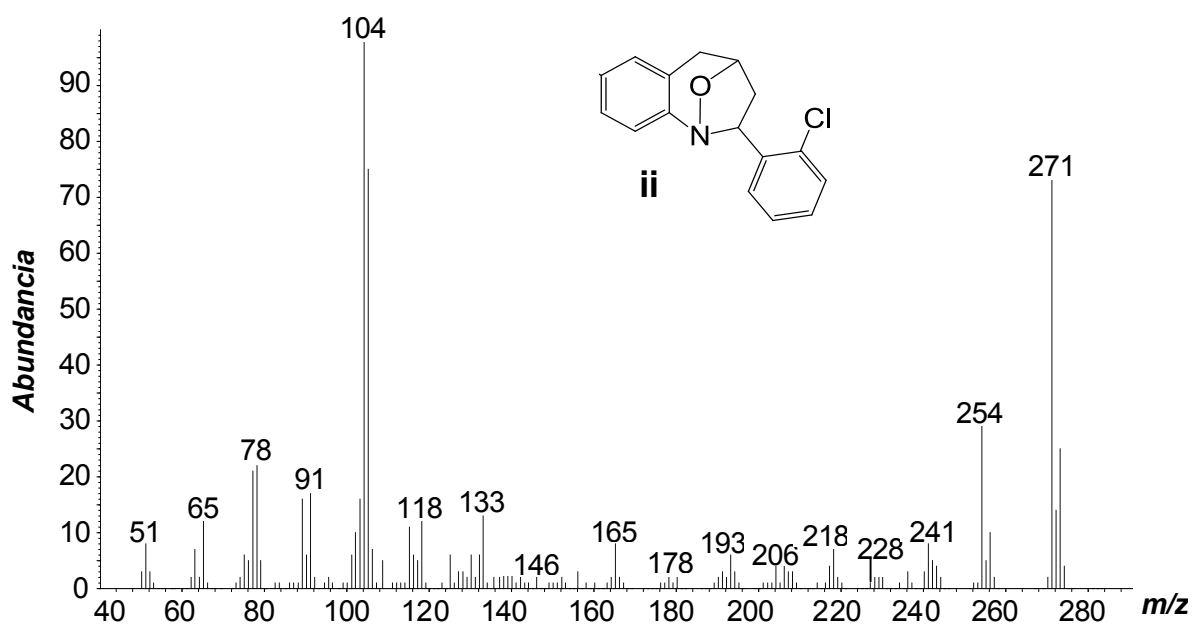
El ion $[M - 17]$ es otra característica común en los espectros de i, ii y las demás 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas reportadas por Gómez (tabla 1). En el caso de i, este ion se observa a m/z de 254 con una abundancia relativa de 30% (figura 5) y sigue apareciendo cuando se disminuye la energía de los electrones en la cámara de ionización con abundancias de 20% a 38 eV, 44% a 19 eV y 19% a 10 eV (figuras 7, 8 y 9). Esto demuestra que $[M - 17]$ es una señal característica.

Figura 5. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.



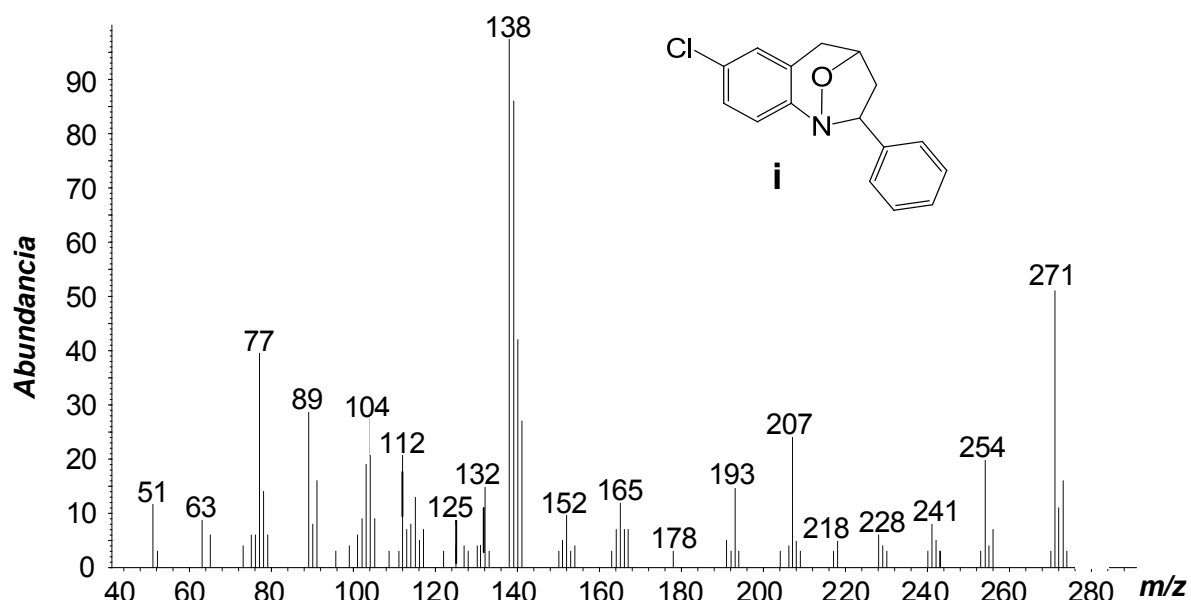
Fuente: Esta Investigación.

Figura 6. Espectro de masas EI de la 2-(2-clorofenil)-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 70 eV.



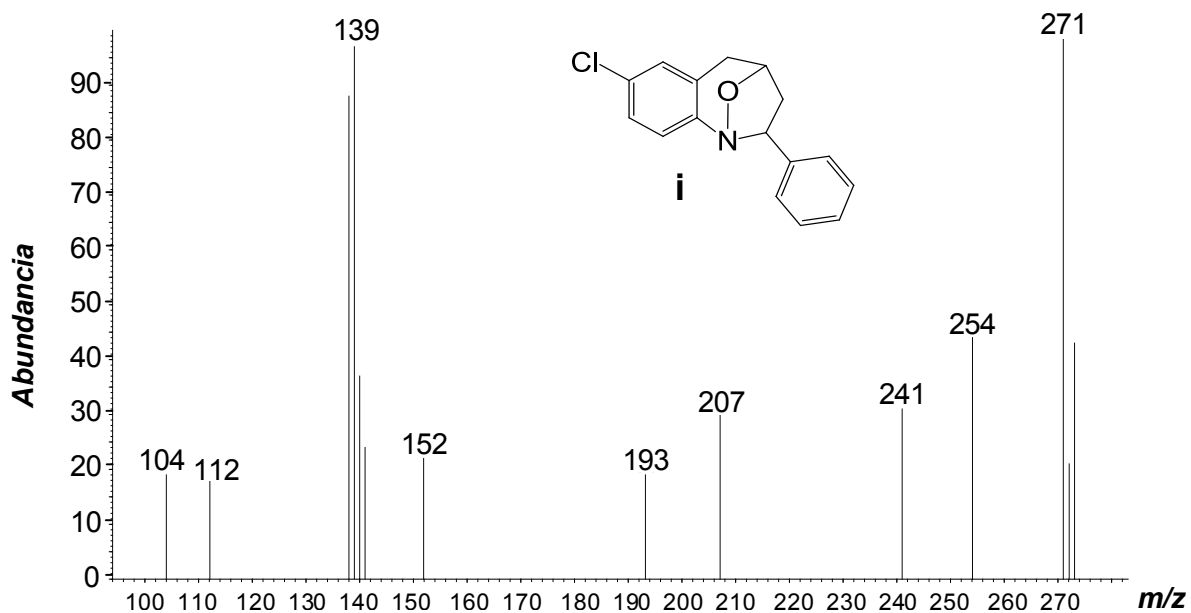
Fuente: Esta investigación.

Figura 7. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina tomado a 38 eV.



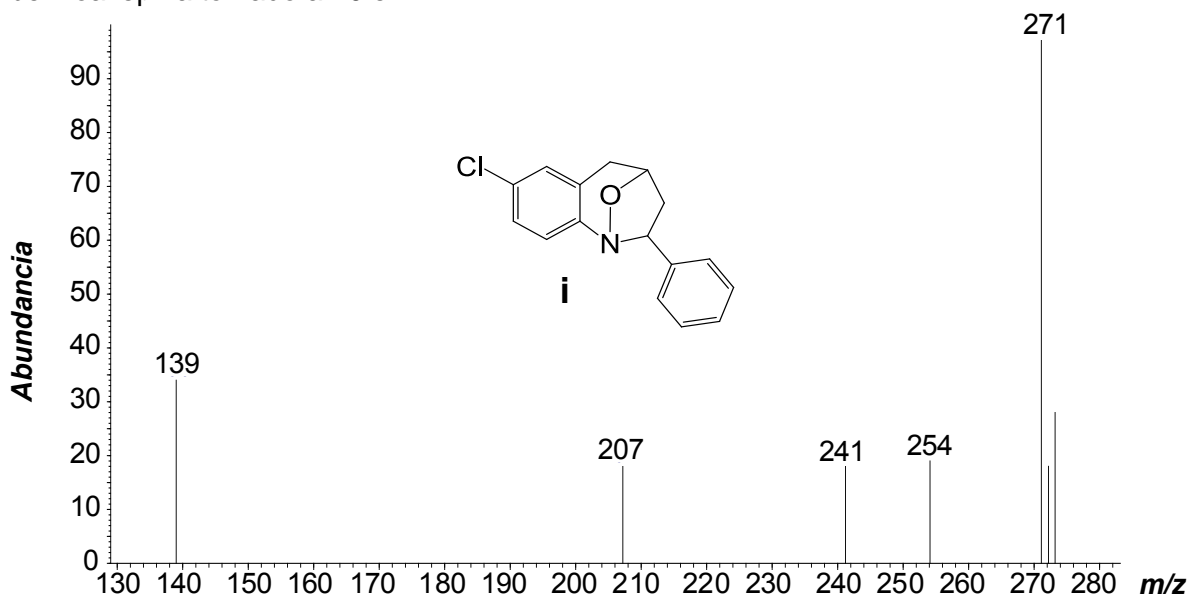
Fuente: Esta investigación.

Figura 8. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina tomado a 19 eV.



Fuente: Esta investigación.

Figura 9. Espectro de masas EI de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina tomado a 10 eV.



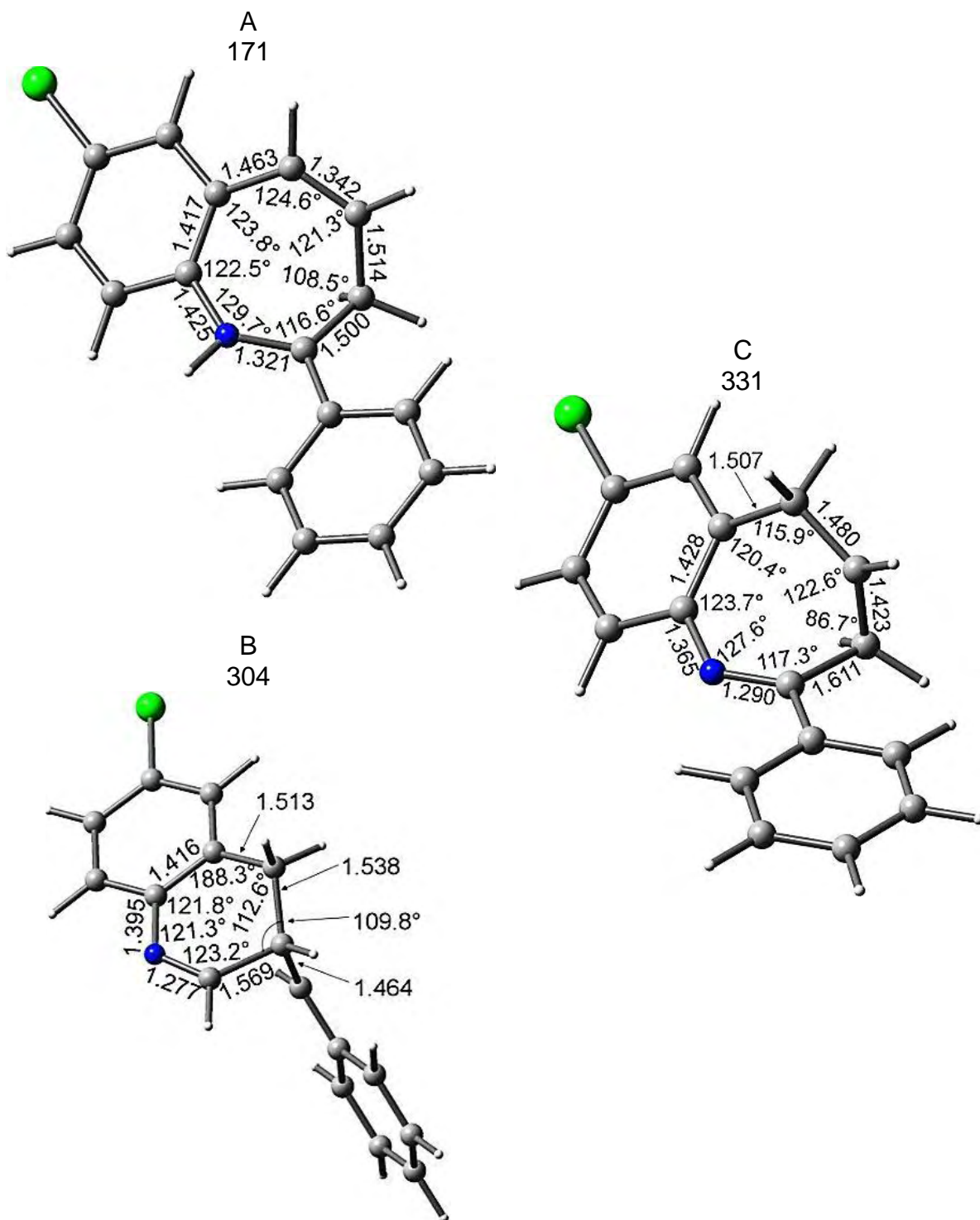
Fuente: Esta investigación.

Las dos posibles fórmulas para partículas neutras de 17 u son, a saber: radical hidroxilo (OH^\bullet) o amoniaco (NH_3). La pérdida de amoniaco es en apariencia más complicada. Para conseguir una estructura que permita la eliminación de amoniaco se requiere la formación previa de un ion tipo amonio. Esto implica ciertas isomerizaciones que podrían no ser tan sencillas debido a la distancia espacial entre el átomo de nitrógeno y los hidrógenos de la región saturada. Aun así, argumentos más fuertes para comparar una y otra posibilidad se encuentran en los resultados de los cálculos DFT detallados en la sección siguiente.

4.2 GENERACIÓN DE LA SEÑAL [M – 17]

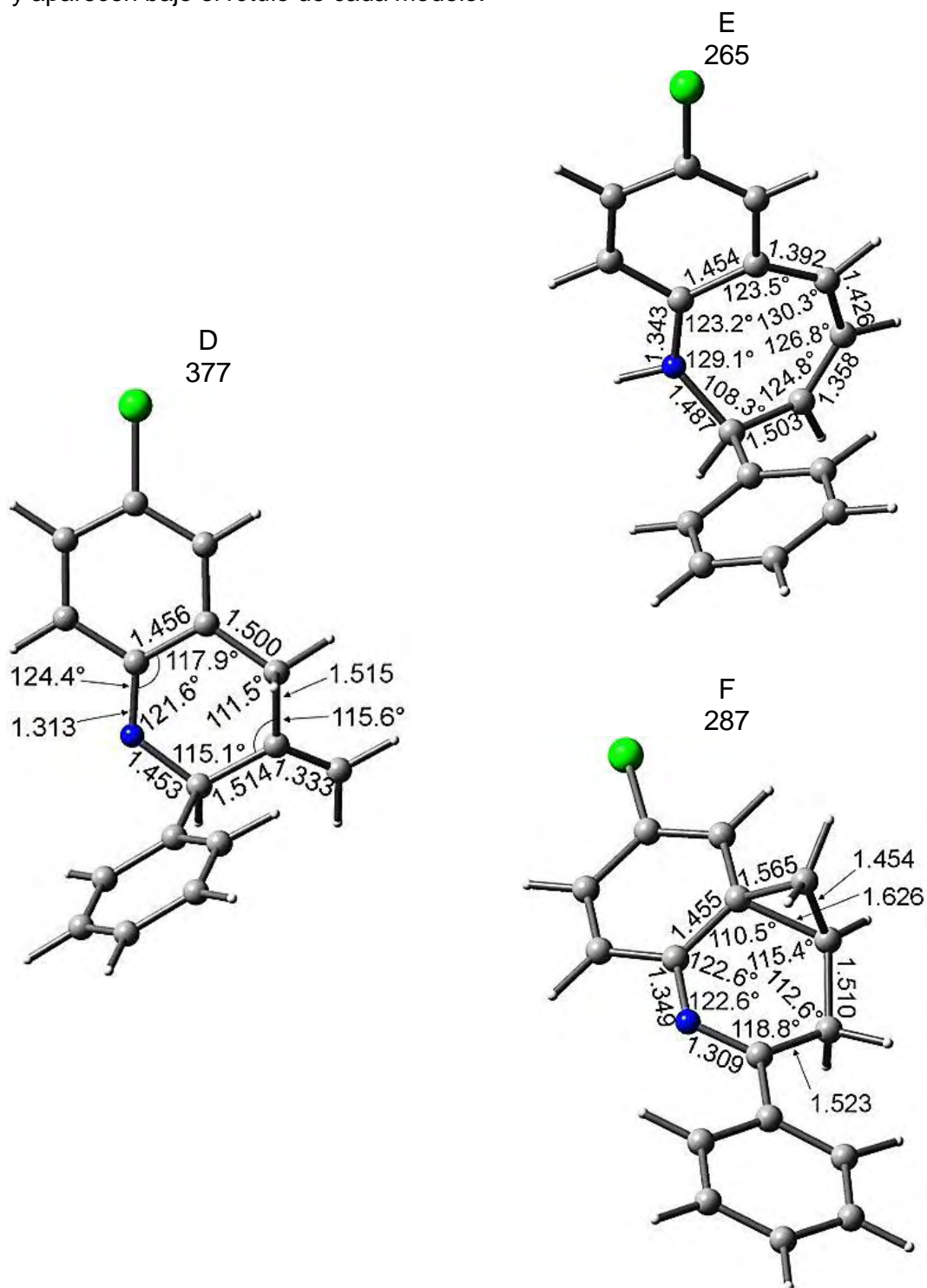
Los cálculos DFT permitieron encontrar nueve iones-fragmento correspondientes a la pérdida de 17u, ocho de los cuales corresponden a pérdida de OH^\bullet y uno a la pérdida de NH_3 . Esto constituye algún soporte para la hipótesis de la sección anterior según la cual, la pérdida de OH^\bullet es mas sencilla que la pérdida de NH_3 . Los modelos de los nueve iones-fragmento y sus energías relativas se muestran en la figura 10.

Figura 10. Geometrías optimizadas de todos los iones fragmento. Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å) y las energías relativas están kJ mol^{-1} y aparecen bajo el rótulo de cada modelo.



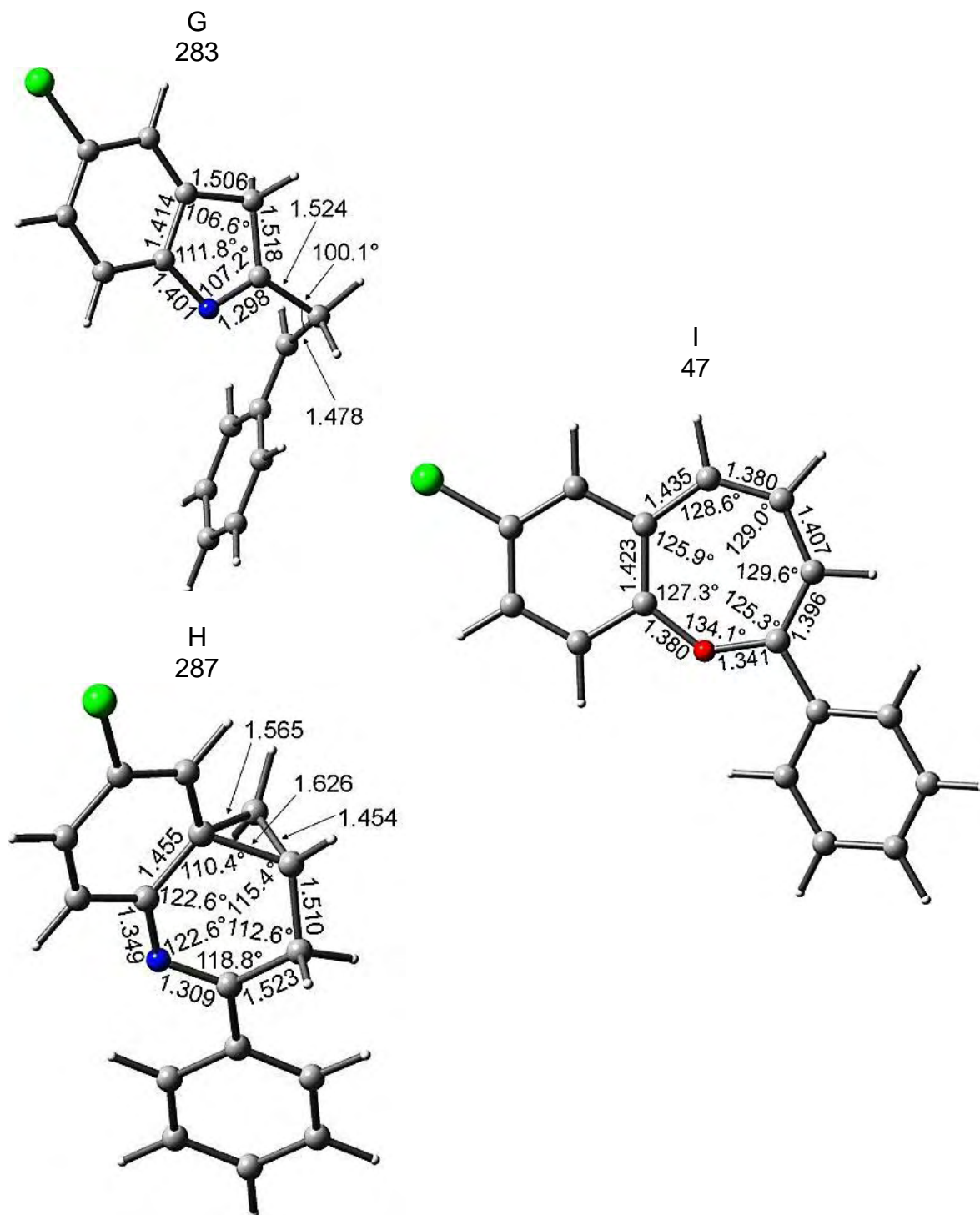
Fuente: Esta Investigación

Figura 10. (Continuación) Geometrías optimizadas de todos los iones fragmento. Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å) y las energías relativas están kJ mol^{-1} y aparecen bajo el rótulo de cada modelo.



Fuente: Esta investigación.

Figura 10. (Continuación) Geometrías optimizadas de todos los iones fragmento. Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å) y las energías relativas están en kJ mol^{-1} y aparecen bajo el rótulo de cada modelo.



Fuente: Esta investigación

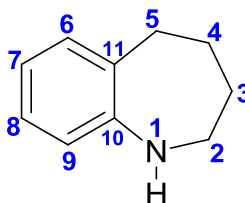
Sobre las estabildades de los iones $[M - OH]^+$, puede afirmarse que estas dependen de la valencia del átomo de nitrógeno y de la tensión estérica presente. Los dos iones $[M - OH]^+$ más estables (A y E) tienen completa la valencia de nitrógeno y solo un sitio saturado del anillo azepínico (C3 y C2 respectivamente)* provocando poca repulsión. Los iones fragmento G (ion derivado del indol), H y F (iones derivados de la quinolina fusionados con ciclopropano) presentan estabildades intermedias debido a que, aun cuando el nitrógeno tiene su valencia incompleta, esto se ve compensado por los heterociclos aproximadamente planos generados con la contracción del anillo azepínico y que generan poca repulsión. Los iones fragmento menos estables (B, C y D) tienen incompleta la valencia de nitrógeno y presentan dos posiciones saturadas en sus heterociclos que incrementan la repulsión.

Si restringimos el análisis a la comparación de las estabildades (energías relativas) de estos iones-fragmento (figura 10), lo más lógico es afirmar que, debido a su gran estabildad, se favorece la formación del ion fragmento I ($[M - NH_3]^+$). Esto evento resulta aparentemente sorpresivo a la luz del mayor número de posibles iones $[M - OH]^+$, no obstante, no se puede suponer por esto que los iones mas estables deben ser $[M - OH]^+$; al contrario, la pérdida de amoniaco implica la sustracción de dos hidrógenos más que la deshidroxilación, hecho que puede disminuir la repulsión estérica e incrementar la conjugación y la estabildad. Esto se observa en el ion fragmento I, el cual solo tiene tres hidrógenos en un anillo tipo *oxepina* completamente insaturado, con un impedimento estérico inferior con respecto a los otros iones fragmento y casi totalmente plano.

Si bien es cierto que, en una primera aproximación, este orden de estabildad favorece la formación del ion fragmento I, los mecanismos de formación de cada ion fragmento ofrecen un nuevo tipo de argumentos que permitieron extender el análisis más allá de las simples estabildades y considerar la energética de los procesos completos.

4.2.1 Deshidroxilación. Los esquemas 11, 12 y 13 muestran todas las rutas que conducen a los ocho iones fragmento $[M - OH]^+$ encontrados a partir del ion molecular 1. A cada isómero del ion molecular se le ha sido asignado un número y a cada ion-fragmento una letra. Las especies para las cuales no se muestra una

* Para todas las especies que conserven el sistema fusionado de la benzoazepina, debe tenerse en cuenta la siguiente numeración:

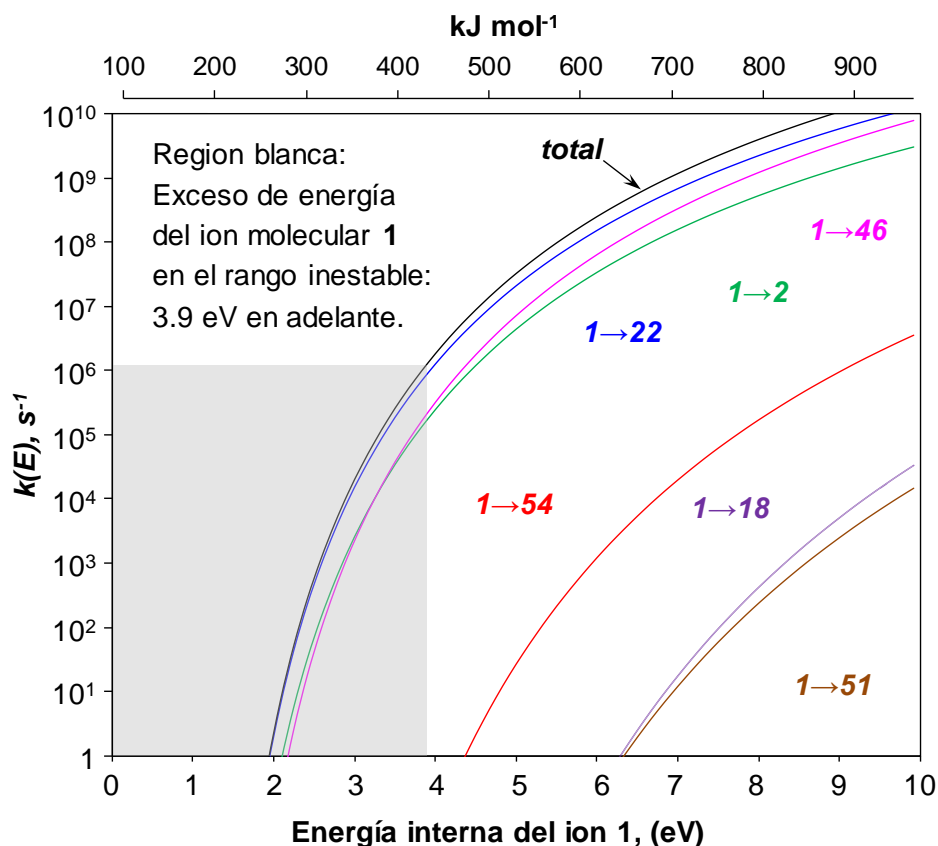


estructura son confórmeros de la especie precedente. En el esquema 11, si bien no existe una etapa elemental que los conecte, también son confórmeros los siguientes pares de iones: 51 con 3 y 54 con 16. Las energías relativas están en kJ mol^{-1} y se muestran bajo el número de cada especie estable y sobre las flechas para los estados de transición. Los valores entre paréntesis corresponden a las energías relativas de los iones fragmento.

En términos generales, los mecanismos de fragmentación detallados en los esquemas 11, 12 y 13 inician siempre con la apertura del puente epoxi. Estos esquemas agrupan los mecanismos según inicien con la ruptura del enlace N–O (esquemas 11 y 12) o del enlace C–O (esquema 13). Más allá de esta división, las seis reacciones iniciales de apertura del puente epoxi se pueden clasificar de la siguiente forma: en un primer tipo de reacciones se da la escisión del enlace N–O a la vez que migra otro grupo sobre el sistema azepínico, hecho que puede explicar la gran energía crítica que presentan. A este tipo de reacciones pertenecen: (i) $1 \rightarrow 51$ (esquema 11), que ocurre con migración de un hidrógeno de la posición 2 al átomo de nitrógeno, (ii) $1 \rightarrow 18$ (esquema 12), que incluye la migración de hidrógeno del carbono 3 al oxígeno y una migración de fenilo de la posición 2 a la 3 y (iii) $1 \rightarrow 54$ (esquema 11), que se da con la migración de hidrógeno desde el carbono 5 al oxígeno. En el segundo tipo de reacciones se da únicamente la ruptura del puente epoxi sin la migración de ningún átomo o grupo y las energías críticas de sus reacciones son similares entre sí y más bajas comparadas con las reacciones del primer tipo. En este grupo se encuentran: las rupturas del enlace C–O (iv) $1 \rightarrow 22$ (esquema 13) y (v) $1 \rightarrow 46$ (esquema 13), la cual procede simultáneamente con una ciclación entre los carbonos 4 y 11 del sistema fusionado y (vi) $1 \rightarrow 2$ (esquemas 11 y 12), una ruptura simple del enlace N–O.

El hecho de que los iones 2 (esquema 11 y 12), 22 y 46 (esquema 13) se formen con energías críticas menores sugiere que el ion fragmento $[\text{M} - \text{OH}]^+$ se puede producir a partir de uno de ellos. Para establecer si los iones 2, 22 y 46 se generan más rápido que los iones 18, 51 y 54 se calcularon los coeficientes de velocidad unimoleculares RRKM para estas seis etapas que compiten por el ion molecular. La figura 11 muestra los coeficientes de velocidad de cada etapa como función de la energía interna del ion molecular 1. En la región inestable los procesos de apertura del puente epoxi con migración simultánea de otro grupo ($1 \rightarrow 18$, $1 \rightarrow 51$ y $1 \rightarrow 54$) son mucho más lentos que los procesos de apertura simple ($1 \rightarrow 2$, $1 \rightarrow 22$ y $1 \rightarrow 46$). Ninguno de los procesos de apertura con migración simultánea ocurre cuando el exceso de energía es de 4 eV. Incluso a 10 eV la reacción $1 \rightarrow 2$ es 855 veces más rápida que la reacción $1 \rightarrow 54$. Estos resultados permiten descartar los siguientes procesos de los esquemas 11 y 12: la formación del ion 54, la formación del ion 18 en un solo paso, y la formación del ion 51 como el primer paso de una ruta alterna para generar el ion 6.

Figura 11. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ para las seis isomerizaciones iniciales competitivas del ion molecular (1) como función de su energía interna.



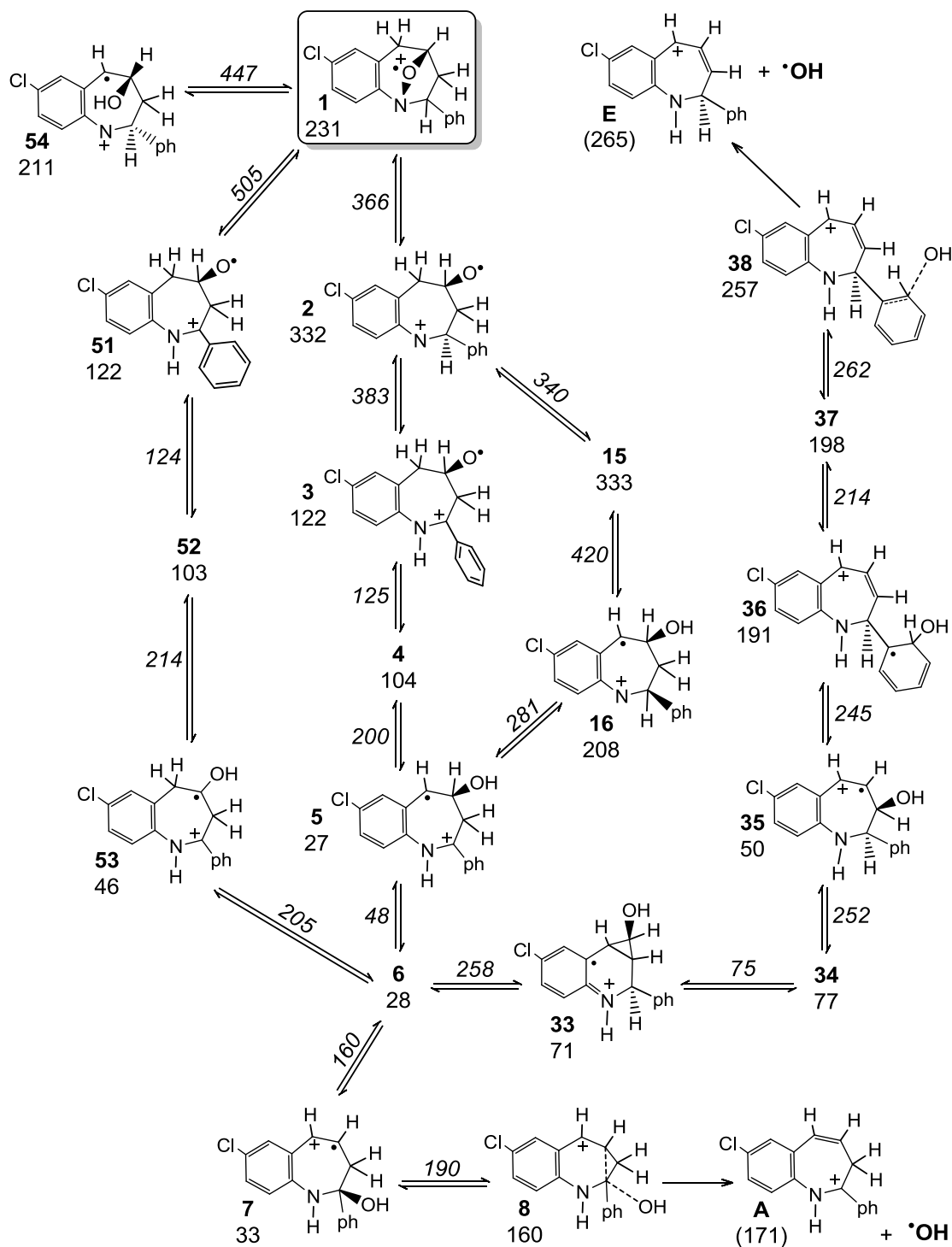
Fuente: esta investigación.

Lamentablemente, ninguna de las etapas descartadas conduce exclusivamente a algún ion-fragmento que no se pueda generar por otra vía. Por ejemplo, el ion 18 aún puede formarse a través de las reacciones de menor energía crítica $1 \rightarrow 2$ y $2 \rightarrow 17$ y eventualmente avanzar hacia la formación del ion fragmento B. Para poder descartar la generación de alguno de los ocho iones fragmento $[M - \text{OH}]^+$ (A, B, C, D, E, F, G y H) es necesario analizar las alturas de las barreras cinéticas de los procesos posteriores entre las etapas que sobreviven. Estas barreras cinéticas pueden compararse con claridad en los perfiles de energía potencial de las figuras 12 y 13.

Considerando que las reacciones $1 \rightarrow 18$, $1 \rightarrow 51$ y $1 \rightarrow 54$ han sido descartadas, el único camino posible hacia la fragmentación en los esquemas 11 y 12 es la formación del ion 2; esto es, la escisión simple del enlace N-O, sin la migración de ningún átomo o grupo. Este comportamiento es similar al observado en la fotólisis de 2-fenil-3,6-dihidro-1,2-oxazinas⁹⁰.

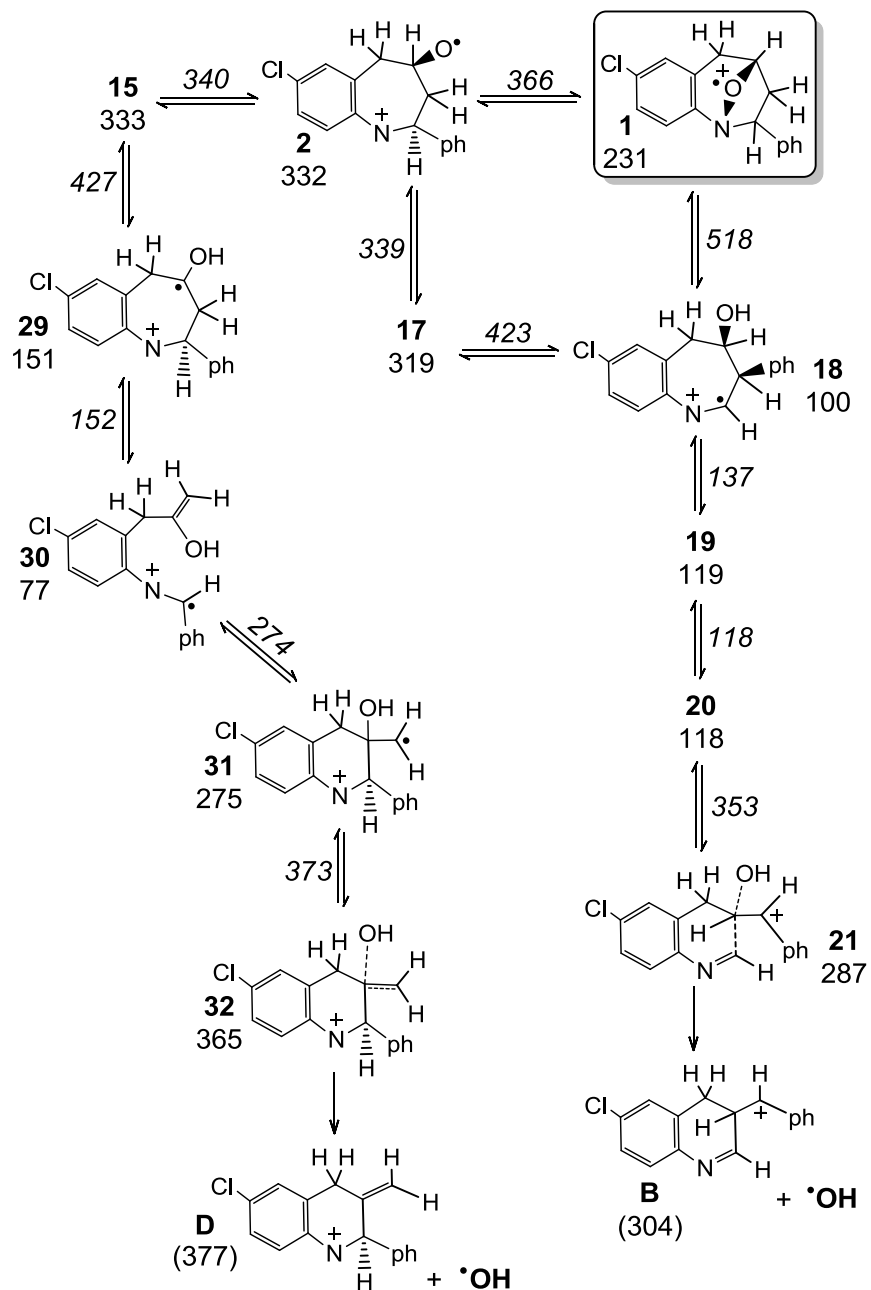
⁹⁰ SCHEINER, Op. Cit., p. 813.

Esquema 11. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (1) que inician con ruptura del enlace N-O y conducen a los iones fragmento A y E. Las energías relativas están en kJ.mol⁻¹.



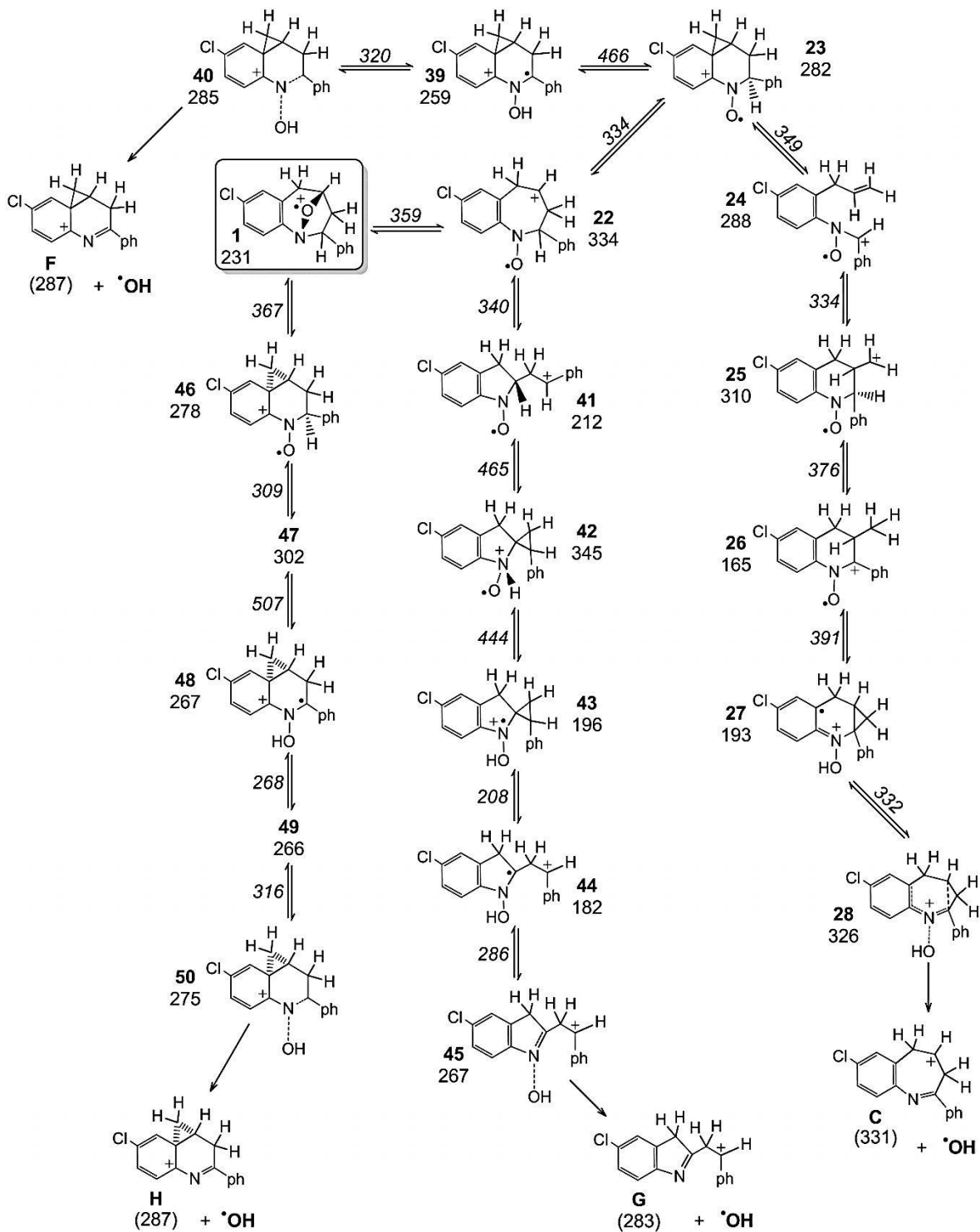
Fuente: Esta Investigación.

Esquema 12. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (1) que inician con ruptura del enlace N-O y conducen a los iones fragmento B y D. Las energías relativas están en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.



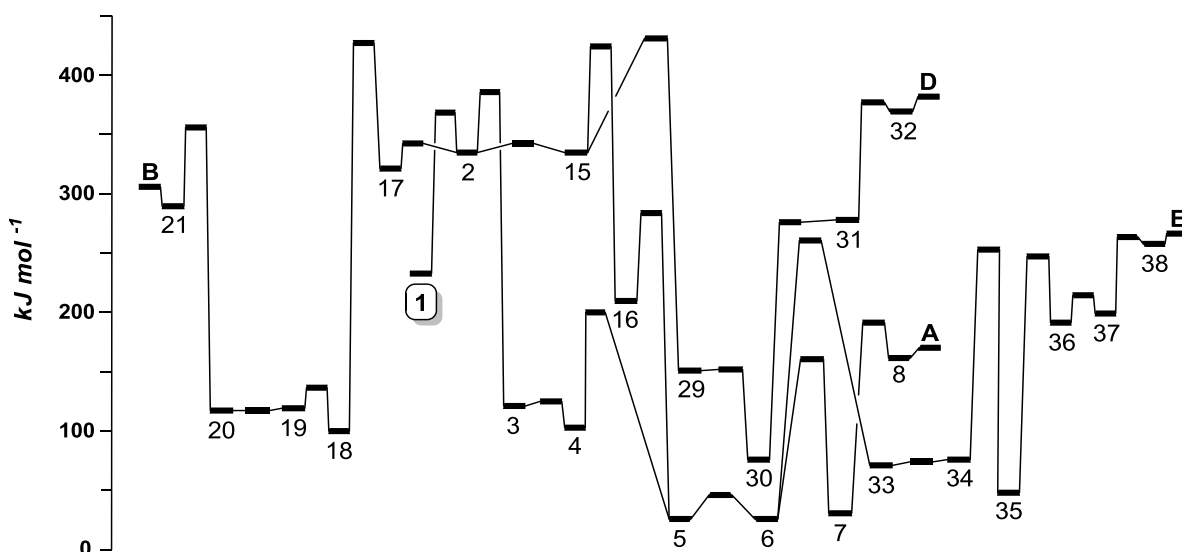
Fuente: Esta Investigación.

Esquema 13. Isomerizaciones y disociaciones del ion molecular de 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina (1) que inician con la ruptura del enlace C-O. Las energías relativas están en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.



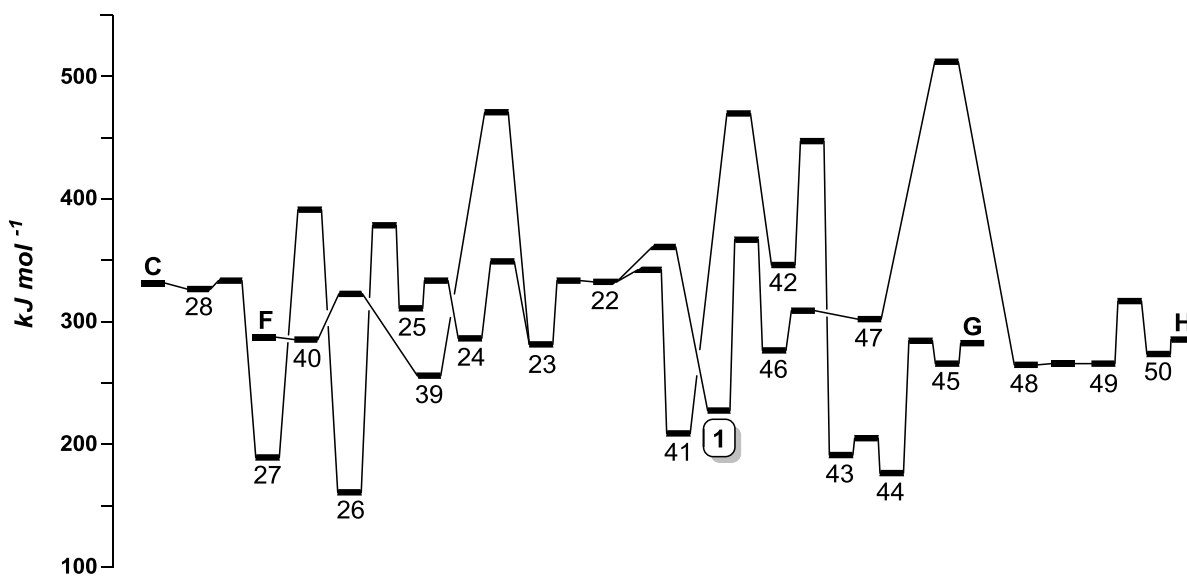
Fuente: Esta Investigación.

Figura 12. Perfil de energía potencial de los procesos de formación de los iones fragmento A, B, D y E que aparecen en los esquemas 11 y 12.



Fuente: Esta investigación.

Figura 13. Perfil de energía potencial de los procesos de formación de los iones fragmento C, F, G y H que aparecen en el esquema 13.



Fuente: Esta investigación

Una vez generado el ion 2, éste se transformaría más rápido en cualquiera de sus dos conformeros, 15 ó 17, antes que producir el ion 3 (figura 12 y esquemas 11 y 12). Sin embargo, las energías críticas de algunos procesos subsecuentes a la

formación de los iones 15 y 17 son muy altas. Por ejemplo, 17 podría generar 18 (mediante una migración 1,3 de hidrógeno al átomo de oxígeno y una migración simultánea 1,2 de fenilo desde la posición 2 a la 3 del sistema fusionado), un ion que sufre dos rápidos cambios conformacionales consecutivos hasta generar el ion 20. Sin embargo, para que 20 se disocie en B + OH^{*} se requiere la formación de un *complejo ion-radical* que involucra un proceso de contracción del anillo azepínico con una gran barrera de 235 kJ mol⁻¹, lo suficientemente alta como para impedir la formación rápida del ion fragmento B. En el caso de 15, éste genera el ion 29 por una migración 1,2 de hidrógeno al oxígeno (esquema 12), este último ion da origen al ion 30 mediante la apertura del anillo azepínico y una posterior ciclación da origen a un anillo de seis miembros (31), es decir, una contracción en dos pasos. Este proceso de ciclación (30 → 31) también presenta una energía crítica grande (197 kJ mol⁻¹), lo cual dificulta la formación rápida del ion 31, ion a partir del cual se da la disociación. Debido a la dificultad para formar el ion 31, la formación del ion fragmento D será muy lenta o no ocurrirá.

En el ion intermediario 2, el átomo de nitrógeno presenta una valencia incompleta de dos enlaces, mientras que el oxígeno sólo está unido a un único átomo (de carbono saturado). Esto hace que la especie 2, estando localizada en un punto alto sobre la PES, busque mecanismos para liberar energía. Según la discusión anterior, en el camino a la fragmentación, el destino más probable del ion 2 parece ser la conversión en el aminoalcohol 5, lo que puede ocurrir a través de dos canales de reacción alternos: 2 → 3 → 4 → 5 ó 2 → 15 → 16 → 5, cuya diferencia consiste en el orden en que ocurren las saturaciones de los átomos de nitrógeno y oxígeno. En el primer canal primero se satura N y luego O, lo que procede a través de especies más estables (como puede apreciarse en la figura 12). Este hecho puede atribuirse a que la transposición (1,2) de hidrógeno, 2 → 3, termina por completar la valencia del átomo de nitrógeno. La etapa 3 → 4 es un rápido cambio conformacional que prepara la estructura para la migración 1,3 del hidrógeno de la posición 5 al oxígeno (4 → 5). Por otro lado, en el segundo canal de reacción la formación del ion 5 se da de manera inversa. Luego del rápido cambio conformacional 2 → 15, ocurre una transposición 1,3 de H para generar el alcohol 16 –cuyo átomo de N tiene valencia incompleta y no es tan estable–, seguida por la migración 1,2 de hidrógeno al átomo de nitrógeno (16 → 5) que estabiliza al sistema.

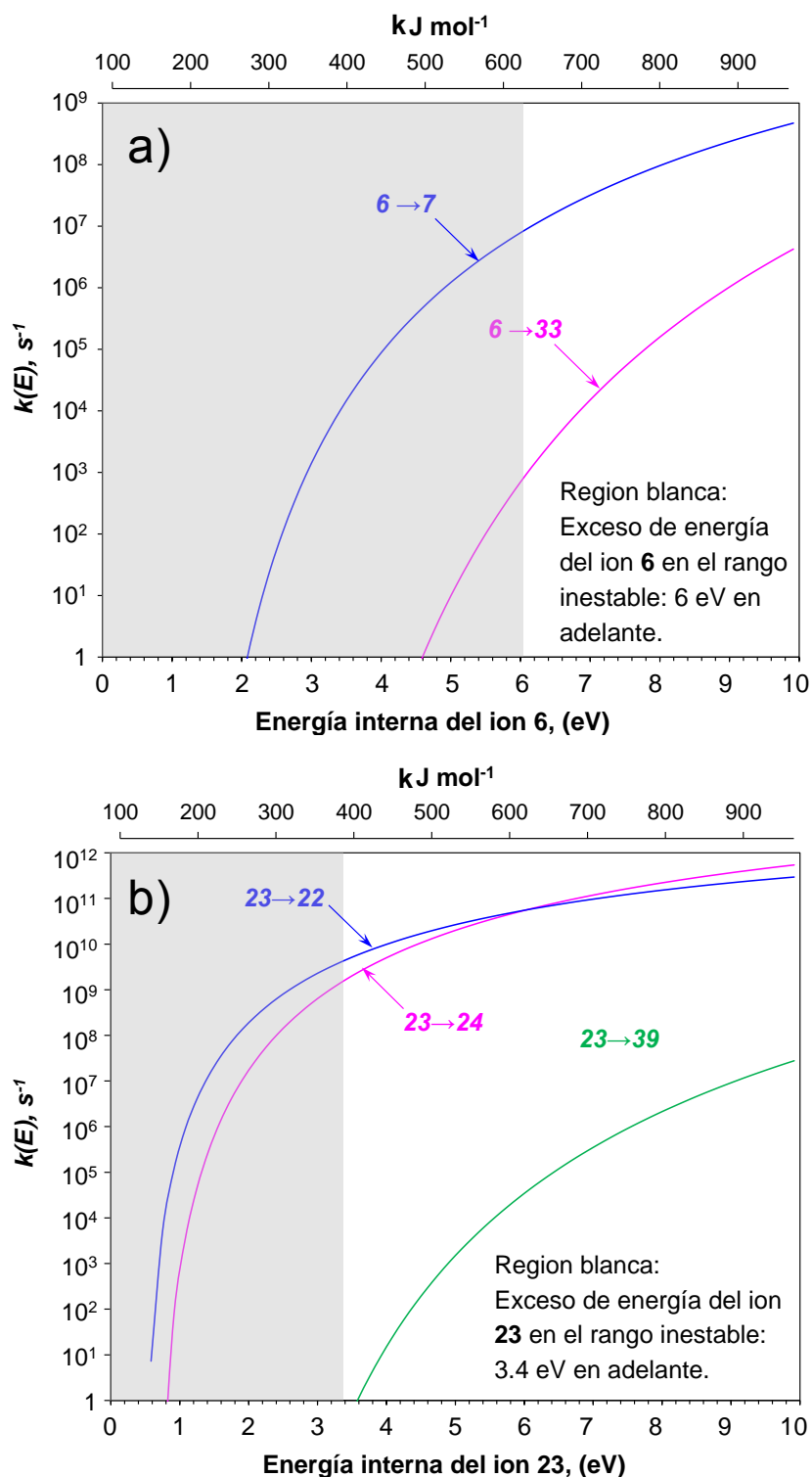
Aunque es difícil afirmar con seguridad que el ion 5 se forma por uno u otro camino, la primera vía es la de menor requerimiento energético. En este sentido, cuando el ion 2 y sus conformeros (15 y 17) se forman con excesos de energía bajos, lo que parece más probable es que se supere la barrera 2 → 3 más que la 15 → 16, hecho que favorecería la formación del ion 5 a través del canal de menor energía. Usando un argumento similar se podría suponer que los procesos 15 → 29 y 17 → 18, que conducen a los iones fragmento B y D, son menos probables.

Una vez que el ion 5 se ha formado (esquema 11), éste sufre un pequeño cambio conformacional $5 \rightarrow 6$. En principio, 6 podría sufrir cualquiera de dos transformaciones, una que termina en el ion-fragmento A y la otra en E. Las alturas de las barreras y los requerimientos energéticos sugieren que la fragmentación que produce A sería más probable (figura 12). Con el fin de corroborar lo que indican las barreras cinéticas se calcularon los coeficientes microcanónicos de velocidad en función de la energía interna del ion 6 para los procesos competitivos $6 \rightarrow 7$ y $6 \rightarrow 33$. Estos resultados se muestran en la figura 14 junto a los gráficos de variación del coeficiente de velocidad necesarios para la discusión de otros procesos. En la gráfica 14(a) se observa que la formación del ion 7 es varios ordenes de magnitud más rápida que la formación del ion 33 en todo el rango de energías. Por ejemplo, cuando el exceso de energía del ion 6 alcanza los 6 eV, la transposición 1,3 de $-OH$ ($6 \rightarrow 7$) es casi cuatro órdenes de magnitud más rápida que la formación del ion 33, lo que no sorprende dado el enorme cambio estructural en la reacción $6 \rightarrow 33$ (esquema 11).

Ahora bien, si la generación del ion fragmento A resulta ser el proceso más rápido y energéticamente favorable a través de la formación inicial del ion 2, es necesario considerar este proceso junto a las fragmentaciones que tienen relación con los iones 22 y 46 (esquema 13 y figura 13). La razón para esto es que el ion molecular puede isomerizarse a cualquiera de los iones 2, 22 o 46 por medio de aperturas del puente epoxi que son competitivas en el rango inestable. Si el ion molecular (1) adquiere un exceso de energía de 4 eV, o sea el límite inferior del rango inestable para estas tres reacciones, los iones 22 y 46 se formarían 5,2 y 1,3 veces más rápido que el ion 2, respectivamente (figura 11). La magnitud de estas diferencias de velocidad no es lo suficientemente grande como para descartar la formación del 2 y, por consiguiente, tampoco la del ion fragmento A.

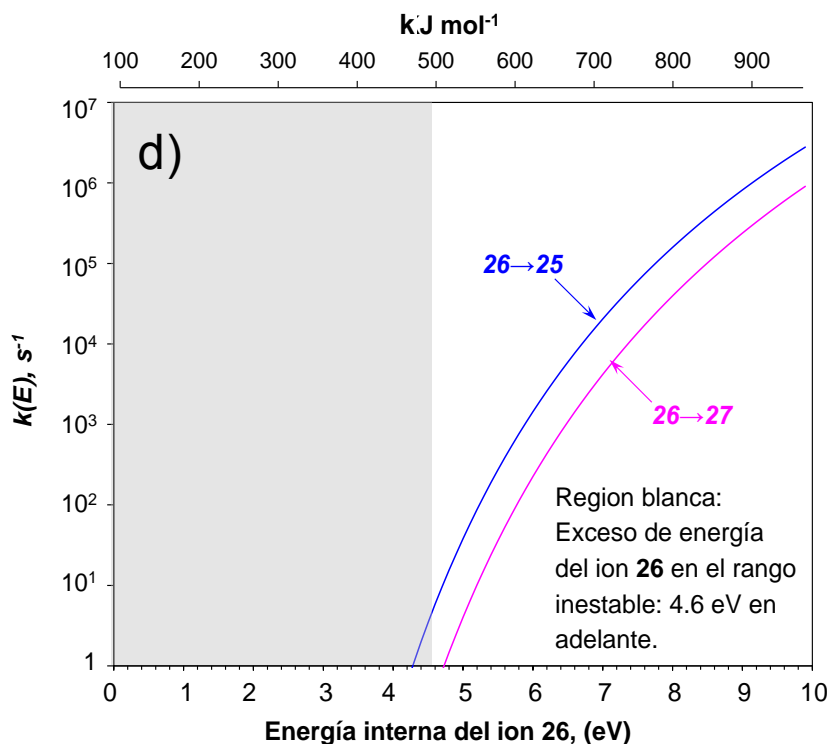
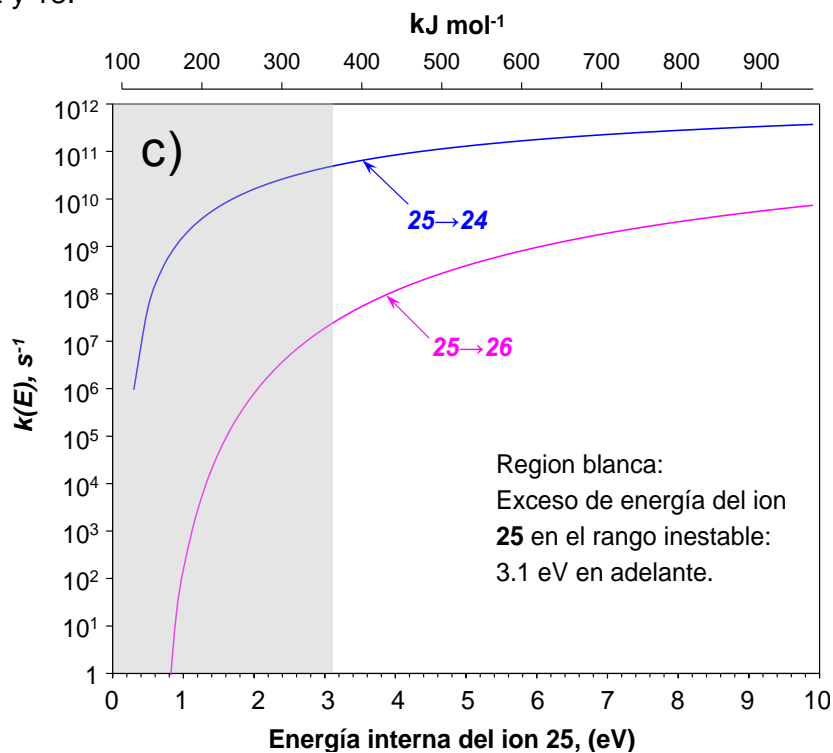
La figura 13 muestra el perfil de energía potencial para los procesos de isomerización y disociación que sufren los iones 22 y 46. Para empezar, los canales de reacción que conducen a los iones fragmento mostrados en este perfil (C, F, G y H) incluyen por lo menos una barrera cinética mayor que la barrera cinética más grande en la formación del ion fragmento A (Esquema 11, disociación $7 \rightarrow 8$, 157 kJ mol^{-1}). La formación de A fue la más probable de los esquemas 11 y 12). El ion 46 –especie surgida de la contracción del anillo azepínico a un sistema tipo quinolina, como puede apreciarse en el esquema 13– probablemente establece un equilibrio con su confórmero 47, dada la baja barrera cinética entre ambos. Sin embargo, la posterior migración 1,3 de hidrógeno desde la posición 2 al átomo de oxígeno ($47 \rightarrow 48$) parece poco probable puesto que no solo se requiere superar una barrera de 205 kJ mol^{-1} , sino que el estado de transición de esta etapa es uno de los más altos sobre el perfil completo. Es por esto que la fragmentación que generaría H (figura 13, esquema 13) se considera bastante difícil.

Figura 14. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ como función de la energía interna de los iones respectivos para algunas isomerizaciones que aparecen en las figuras 12 y 13 (continua en la página siguiente).



Fuente: Esta investigación.

Figura 14. (Continuación) Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ como función de la energía interna de los iones respectivos para algunas isomerizaciones que aparecen en las figuras 12 y 13.



Fuente: Esta investigación

No obstante existen otras dos alternativas sobre 23, a saber: la apertura del ciclo tipo quinolina para formar el ion 24 y expansión para retornar al ion 22. Las isomerizaciones hacia los iones 24 y 22 pueden competir ya que tienen barreras bajas y equiparables. Los coeficientes de velocidad dependientes de energía correspondientes a las tres reacciones que puede sufrir el ion 23 están representados en la figura 14(b). Tal como lo sugieren las barreras cinéticas del perfil de energía potencial, a un exceso de energía del ion 23 de 3 eV las reacciones $23 \rightarrow 24$ y $23 \rightarrow 22$ son competitivas y la reacción $23 \rightarrow 39$ ni siquiera ocurre. Incluso a 10 eV, donde la diferencia de velocidades es menor, la reacción $23 \rightarrow 39$ resulta ser casi once mil veces más lenta que la reacción $23 \rightarrow 22$. Una mirada más detallada a las curvas de velocidad revela que la reacción de retorno hacia el ion 22 es 2,7 veces más rápida que la formación de 24; no obstante, esta pequeña diferencia no es suficiente para afirmar que el ion 24 no se forme. Puesto que ya se han aportado serios indicios que soportan la dificultad de la formación de los iones fragmento G, H y F, seguir el camino de regreso a través del ion 22 y continuar hacia la formación de uno de estos dos iones fragmento carecería de sentido. Por otro lado, debido a la relativamente pequeña diferencia entre barreras cinéticas, la alternativa más razonable para 23 es la formación del ion 24. La siguiente etapa sobre este canal de reacción es una ciclación que da origen al ion 25, el cual es nuevamente un heterociclo de seis miembros. La formación del ion 25 no presenta una energía crítica importante sin embargo, sus posibilidades de isomerización ofrecen la primera evidencia en contra de la formación del ion fragmento C; estas posibilidades son: migración 1,3 de hidrógeno para formar el ion 26 o apertura del heterociclo para regresar al ion 24. En el esquema 13 se observa que la formación del ion 24 exige 42 kJ mol^{-1} menos que la formación del ion 26, diferencia que se ve reflejada en las curvas de los coeficientes velocidad como función de la energía interna mostradas en la figura 14(c). Cuando el ion 25 adquiere un exceso de energía de 3 eV, entonces la isomerización inversa $25 \rightarrow 24$ sería 2066 veces más rápida que la reacción $25 \rightarrow 26$, es decir, la velocidad de formación de la especie 26 es despreciable en comparación con la velocidad de formación de 24 y por lo tanto, también sería despreciable la velocidad de formación del ion fragmento C puesto que la reacción $25 \rightarrow 26$ sería la etapa determinante de la velocidad de este canal. La reacción $26 \rightarrow 27$ incluye una migración 1,5 de hidrógeno a oxígeno y una ciclación simultaneas. Esta etapa tiene una barrera cinética alta y dificulta aún más la aparición del ion fragmento C, siendo inclusive 12,7 veces más lenta que la reacción de retorno hacia el ion 25 para un exceso de energía de 5 eV del ion 26 (figura 14(d)). Aunque las isomerizaciones del ion 26 no presenten coeficientes de velocidad muy diferentes, si son de una magnitud lo suficientemente baja como para que ninguna de estas dos reacciones ocurra a una velocidad considerable.

La formación del ion fragmento C versus la formación del ion fragmento A, disyuntiva que se presenta en este punto, equivale a ruptura C-O versus ruptura N-O en la deshidroxilación. Pese a que ya se han ofrecido algunos argumentos en contra de la formación de C, para descartar con seguridad la formación de uno u

otro ion fragmento es necesario comparar los perfiles de sus mecanismos. La barrera cinética más alta en la formación de C es de 226 kJ mol^{-1} (reacción $26 \rightarrow 27$ en figura 13) mientras que la barrera cinética más alta en la formación de A es de 157 kJ mol^{-1} (disociación $7 \rightarrow 8$ en figura 12). Además, aparte de los iones 2 (formación de A) y 22 (formación de C) cuyas velocidades de formación resultaron ser comparables (figura 11), tanto mínimos como estados de transición en la formación de A tienen energías menores que en la formación de C. Si la energía adquirida por el sistema es la mínima para superar el punto más alto en energía en la formación de C (estado de transición $26 \rightarrow 27$, 391 kJ mol^{-1}), entonces los estados de transición de menor energía en la formación de A tendrán un exceso de energía mayor que los de C y, según la expresión RRKM (ecuación 1) el número de estados del estado de transición incrementa la velocidad, y este número de estados aumenta con el exceso de energía interna; luego, la velocidad de estos procesos unimoleculares aumenta con el exceso de energía interna y la formación de A sería más rápida que la formación de C.

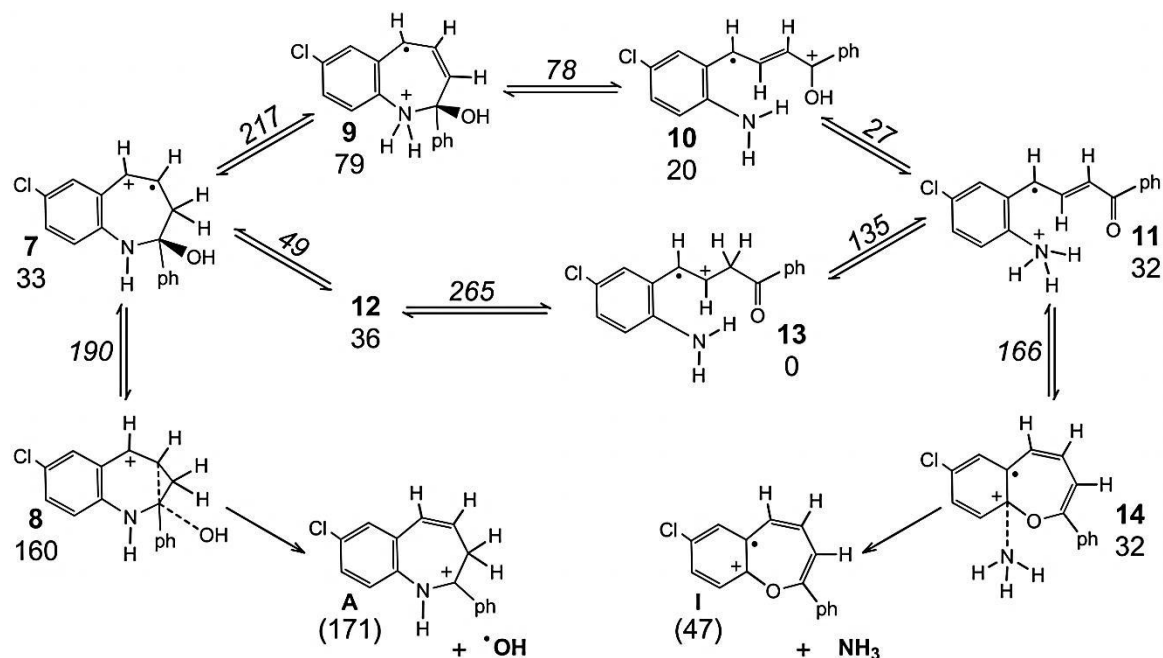
Teniendo en cuenta los resultados anteriores, la pérdida de radical OH^\bullet originaría principalmente al ion-fragmento A (en lugar de sus isómeros C, F, G o H) a través de un mecanismo en el que primero se estabiliza el sistema por destrucción del puente epoxi y se genera –en seis etapas secuenciales– un aminoalcohol (7) que es la especie que se disocia. La liberación de tensión en el biciclo original es energéticamente costosa, pero está más que compensada por los procesos posteriores de re-saturación de los átomos de nitrógeno y oxígeno. La apertura del puente epoxi $1 \rightarrow 2$ y la disociación $7 \rightarrow 8$ tienen las barreras cinéticas más altas de este canal (135 y 157 kJ mol^{-1} respectivamente). Esto significa que la velocidad de formación de los iones antes de la disociación (iones 2, 3, 4, 5, 6 y 7) estaría limitada por la apertura del puente epoxi pero, la velocidad del proceso completo que conduce al ion fragmento A estaría limitada principalmente por la disociación.

Ahora, es necesario considerar un proceso completamente diferente para la pérdida de 17 u, la pérdida de amoniaco.

4.2.2 Pérdida de amoniaco. Considerando que la estructura de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina tiene un solo átomo de nitrógeno y cuatro átomos de carbono saturados en el anillo azepínico (posiciones 2, 3, 4 y 5), es perfectamente plausible la transposición de hidrógenos hacia el átomo de nitrógeno para generar iones tipo amonio que posteriormente puedan perder 17 u en forma de amoniaco. Dentro de los canales de reacción que conducen a los iones fragmento A y E (esquema 11) se encuentran varios iones generados luego de una migración de hidrógeno a nitrógeno. En lo sucesivo, se emplearon estos iones para ensayar la transposición de un segundo y tercer átomos de hidrógeno hacia nitrógeno; sin embargo, estas transposiciones fueron posibles solamente a partir del ion 7 y se generó un único ion tipo amonio. En el esquema 14 se detalla

el mecanismo que conduce al ion tipo amonio 11 a través de dos caminos alternos que inician con el ion 7. También se muestran las disociaciones que conducen a los iones fragmento I y A desde los iones 11 y 7 respectivamente. En la figura 15 se muestran las barreras cinéticas de todas las reacciones del esquema 14 y se comparan con las barreras cinéticas de las reacciones que preceden a la formación del ion 7. La figura 16 muestra los coeficientes de velocidad RRKM de ciertos procesos competitivos que aparecen en el perfil de la figura 15.

Esquema 14. Rutas alternativas de formación del ion fragmento I a partir del ion 7 comparadas con la formación de A. Las energías relativas están en $\text{KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

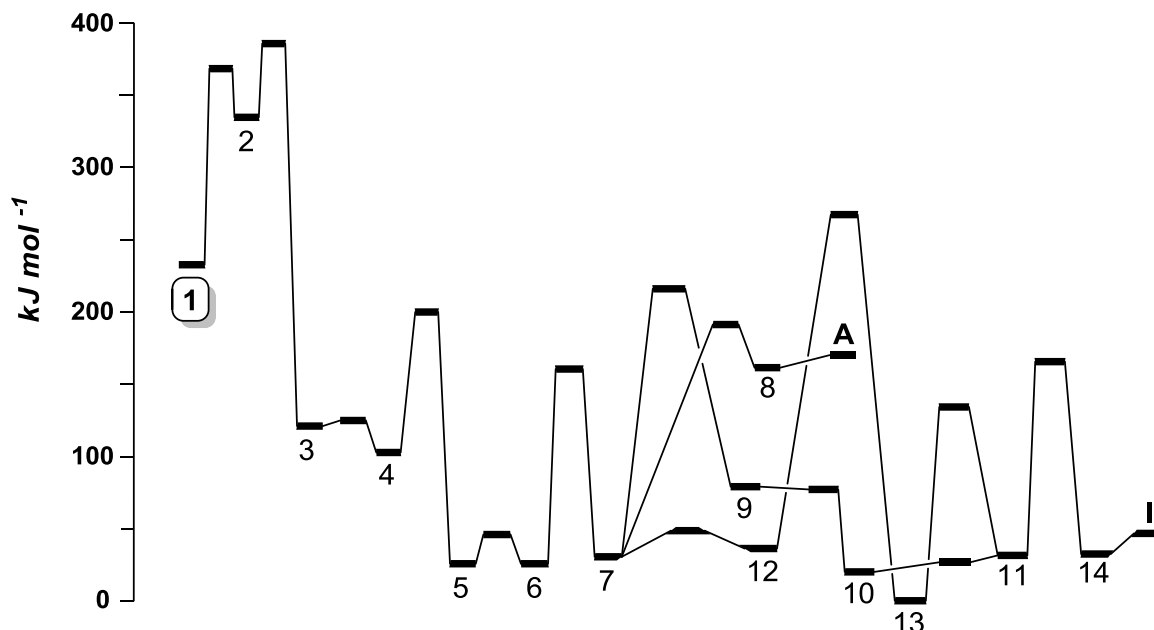


Fuente: Esta Investigación.

Lo interesante de los canales de reacción que conducen al ion fragmento I ($[\text{M} - \text{NH}_3]^{++}$) es que al generarse a partir del ion 7 pueden llegar a competir con la posterior formación del ion fragmento A ($[\text{M} - \text{OH}]^+$). De las cuatro alternativas de isomerización que tiene el ion 7 (figura 15), la más probable debido a su bajísima energía crítica es la formación del ion conformero 12. Aun así, la reacción $12 \rightarrow 13$ tiene no solo una gran altura de la barrera, sino también un estado de transición en un punto de la PES considerablemente más alto (265 kJ mol^{-1}) comparado con las otras tres reacciones que puede sufrir el ion 7. Esto supone mayor dificultad para que el sistema avance hacia el ion amonio 11 por esta vía. Nuevamente, la gran barrera cinética de la reacción $12 \rightarrow 13$ puede atribuirse al hecho de que la migración de hidrógeno y la apertura del anillo azepínico ocurren en la misma etapa elemental. Cabe resaltar que el ion 13 es la especie de menor

energía sobre los perfiles encontrados en este trabajo, tal vez por tratarse de una especie de cadena abierta, libre de la tensión que tiene el anillo azepínico en otros iones y con las valencias de nitrógeno y oxígeno completas. Sin embargo, debido a la gran dificultad de la reacción $12 \rightarrow 13$, esta gran estabilidad resulta irrelevante en la formación del ion amonio 11.

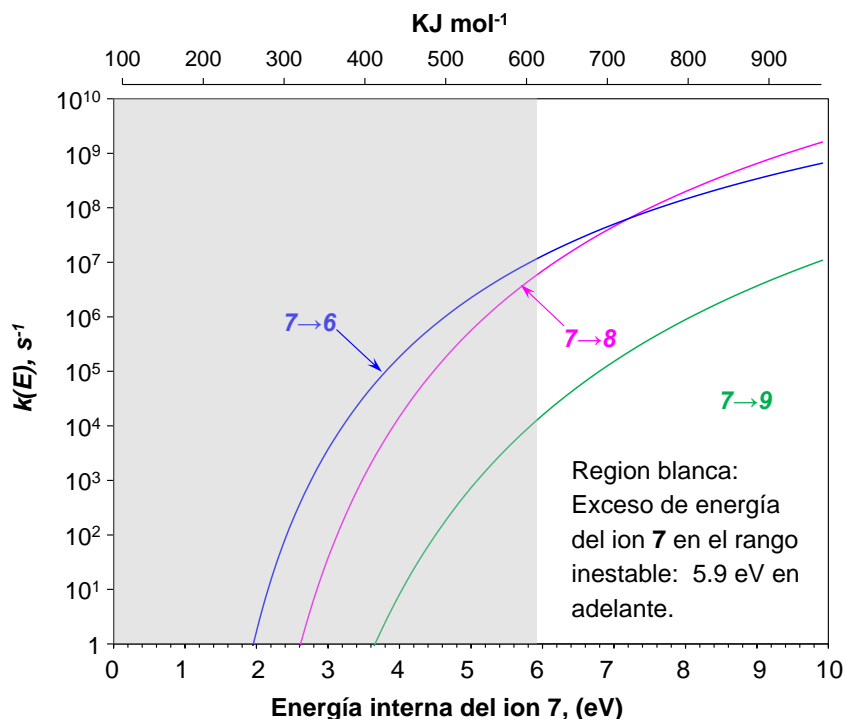
Figura 15. Perfil de energía potencial correspondiente a la formación de los iones fragmento I y A desde el ion molecular.



Fuente: Esta Investigación

Aun cuando se ha descartado la generación del ion tipo amonio 11 a través del confórmero 12, todavía existe la posibilidad de generar 11 por otra vía. Esta vía incluye la migración de un segundo hidrógeno al átomo de nitrógeno para generar el ion 9, apertura del ciclo azepínico para generar el ion 10 y migración del hidrógeno del grupo hidroxilo para generar el ion amonio 11 (esquema 14). Este canal tiene barreras cinéticas más bajas que su ruta alterna ya descartada pero aún debe competir con dos procesos: la formación del ion fragmento A por medio del complejo disociativo 8 y la reacción inversa $7 \rightarrow 6$ que implica el retorno del grupo hidroxilo a la posición 4 del anillo azepínico (figura 15). En la figura 16 se observa que, cuando el ion 7 adquiere un exceso de energía interna de casi 6 eV, las reacciones $7 \rightarrow 6$ y $7 \rightarrow 8$ son mucho más probables (por dos órdenes de magnitud) que $7 \rightarrow 9$. Esto significa que la etapa $7 \rightarrow 9$ es tan lenta que no se espera que el ion fragmento I se produzca apreciablemente.

Figura 16. Coeficientes microcanónicos de velocidad $k(E)$ para tres posibles procesos de isomerización del ion 7 como función de su energía interna.



Fuente: Esta investigación.

Según lo anterior la señal $[M - 17]$ en el espectro de masas de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina corresponde a $[M - OH]^+$ más que a $[M - NH_3]^+$. Esto concuerda con ciertas características estructurales de la molécula. Para empezar, la cercanía del átomo de oxígeno con las posiciones saturadas 3, 4 y 5 del anillo azepínico en el ion molecular incrementa las posibilidades de migración de hidrógeno para la formación del grupo hidroxilo. Una vez que el enlace N-O se ha roto, estas migraciones de hidrógeno se vuelven más fáciles, hecho que se observa en las menores barreras de las reacciones $4 \rightarrow 5$ y $15 \rightarrow 16$ comparadas con las altas barreras de las reacciones $1 \rightarrow 54$ y $1 \rightarrow 18$ (esquemas 11 y 12 y figura 12). Por otro lado, cerca del átomo de nitrógeno solo hay un hidrógeno espacialmente disponible para migrar y, si bien este proceso se facilita luego de la ruptura del enlace N-O, tal como se observa al comparar las barreras de las reacciones $2 \rightarrow 3$ y $1 \rightarrow 51$, la migración de un segundo átomo de hidrógeno a nitrógeno no es un proceso particularmente fácil, hecho demostrado por las moderadamente altas barreras cinéticas de las reacciones $12 \rightarrow 13$ y $7 \rightarrow 9$ y por el pequeño coeficiente de velocidad de esta última reacción (figuras 15 y 16). En segundo lugar, la pérdida de radical hidroxilo exige un menor grado de reorganizaciones estructurales que la eliminación de amoniaco. En suma, desde la perspectiva del ion molecular, la formación del grupo hidroxilo no presenta grandes impedimentos espaciales y no requiere muchas transformaciones.

CONCLUSIONES

Para el caso particular de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina, la señal $[M - 17]$, característica de los espectros de masas de las 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas, demostró ser una señal que prevalece aun cuando los espectros se registren a energías de ionización menores a los 70 eV. Habiendo establecido que la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina solo puede perder 17 u en forma de radical hidroxilo o amoniaco, la aparición de la señal $[M - 17]$ en los espectros de las cuatro energías evaluadas solo puede indicar que la apertura del biciclo a través del puente epoxi es un proceso importante en altos, medios y bajos excesos de energía del ion molecular.

Tal y como se plantea en el trabajo de Gómez^{91,92}, la identidad de la señal $[M - 17]$ es el ion fragmento 7-cloro-2-fenil-3*H*-benzoazepinio (ion A). Su mecanismo de formación es una deshidroxilación en varios pasos que inicia con la ruptura del enlace N–O en el puente epoxi. Lo que sigue son migraciones de hidrógeno para completar la valencia del nitrógeno y formar el grupo hidroxilo y una transposición de este último grupo antes de su pérdida.

El mecanismo que conduce al ion A a través de los isómeros de menor energía presenta las barreras cinéticas más bajas y también conduce al ion fragmento más estable. De hecho, el ion fragmento 7-cloro-2-fenil-3*H*-benzoazepinio es el único ion $[M - OH]^+$ que tiene menor energía que el ion molecular. A primera vista esto indicaría que los iones fragmento más estables tienen mayor probabilidad de generarse. No obstante, lo que en realidad determina la formación de uno u otro ion fragmento son las barreras cinéticas involucradas. Ejemplo de ello es la formación del ion 7-cloro-2-fenil-3*H*-benzoazepinio antes que el único ion $[M - NH_3]^{++}$ encontrado (ion I), fenómeno que se da pese a los 124 kJ mol⁻¹ más estable que resulta este último ion frente al primero.

Como cabría esperar desde el punto de vista químico-orgánico, la deshidroxilación resulta más factible que la pérdida de amoniaco. Esto se intuye al examinar la estructura y queda confirmado por las barreras cinéticas, las constantes de velocidad y el número de iones fragmento $[M - OH]^+$ versus $[M - NH_3]^{++}$. Con todo y esto, los cálculos computacionales revelan la ocurrencia de algunos procesos poco convencionales, por ejemplo, la migración del grupo hidroxilo en el canal de reacción de menor energía.

⁹¹ GÓMEZ, Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahidro-1-benzoazepinas. Op. Cit., p. 82.

⁹² GÓMEZ, Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahidro-1-benzoazepinas y pirrolo[1,2-a]quinolinas y, estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena. Op. Cit., p. 186.

RECOMENDACIONES

Explorar regiones nuevas de la PES de la 7-cloro-2-fenil-1,4-oxa-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoazepina en búsqueda de mecanismos que expliquen la formación de las señales que aparecen a relaciones m/z de 241, 207, 138 y 139. En la búsqueda deberían considerarse mecanismos que inicien con formas nuevas de descomponer el sistema bicíclico y mecanismos que deriven de algunos isómeros del ion molecular obtenidos en este trabajo. La comparación de ambos tipos de mecanismos podría esclarecer como es el proceso de apertura del sistema bicíclico que impera en esta familia de moléculas.

Para conferirle mayor validez a los mecanismos calculados, realizar cálculos cinéticos que permitan obtener la concentración de iones fragmento correspondientes a diferentes señales y verificar que la relación de las concentraciones reproduzca la relación de las abundancias observadas en el espectro de masas.

Llevar a cabo cálculos de densidad de carga. Esto permitiría establecer donde se encuentran las cargas y radicales dentro de los diferentes isómeros, como se trasladan las cargas en los mecanismos y cuales son las fuerzas conductoras de los diferentes procesos.

Ensayar los mecanismos encontrados en otras 2-aril-1,4-oxatetrahidro-1-benzoazepinas para comprobar su validez y evaluar el efecto de los sustituyentes.

BIBLIOGRAFÍA

ACEÑA, J. *et al.* Strain-Directed Bridge Cleavage of (Phenylsulfonyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane Derivatives: Application to the Total Synthesis of Carba- α -DL-glucopyranose. En: Journal of Organic Chemistry. 1992, vol. 57, p. 1945.

ARAÚJO, N. *et al.* Synthesis and ring opening reactions of 2-glyco-1,4-dimethyl-3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-enes. En: Tetrahedron. 2010, vol. 66, p. 2664.

ATLAS, S.; NIACHORS, A.; and CASE, D. Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. En: American Journal of Nephrology. 1983, vol. 3, p. 118.

BAER, T. and HASE, W. Unimolecular Reaction Dynamics: Theory and Experiments. New York: Oxford, 1996, 448 .p

BARSKY, L. and BENCZE, W. Hypoglycemic cyclic amidines. En: Journal of Medicinal Chemistry. 1971, vol. 14, p. 40.

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

CAREY, F. and, SUNDBERG, R. Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms. New York: Springer, 2007, 1199 .p

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

CARUSO, F.; CUM, G. and UCCELLA, N. A Rearrangement Process in Substituted Isoxazolidine Molecular Ions. En: Tetrahedron Letters. 1971, vol. 40, p. 3711.

CORBEL, J. *et al.* 1-Benzazepine derivatives acting as ATP-dependent potassium-channels antagonists. En: European Journal of Medicinal Chemistry, 1995, vol. 30, p. 3.

DASS, Chhabil. Fundamentals of Contemporary Mass Spectrometry. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007, 585 .p

DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. and POPLE, J. Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gaussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. En: The Journal of Chemical Physics, 1971, vol. 54, p. 724.

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

DYKSTRA, C., *et al.* Theory and Applications of Computational Chemistry: The First Forty Years. Amsterdam: Elsevier, 2005, 1308 .p

ECKERT-MAKSIC, M. *et al.* Electron ionization induced fragmentation of fused norbornene analogues containing SiMe₂ or GeMe₂ and oxygen bridges. Migration of SiMe₂ and GeMe₂ groups. En: Rapid Communications in Mass Spectrometry. 2001, vol. 15, p. 462.

FLOYD, D. *et al.* Synthesis of benzazepinone and 3-methylbenzothiazepinone analogs of diltiazem. En: Journal of Organic Chemistry. 1990, vol. 55, p. 5572.

FRISCH, M. *et al.* Gaussian 09W, Revision A.02-SMP. Wallingford CT: Gaussian Inc. 2009.

FUKUMI, H. *et al.* T.U.S. US 5476848. 14B(R) isomers of novel tetracyclic compounds having anti-allergic and anti-asthmatic activities, and their use. En: Chemical Abstracts. 1996, vol. 124, p. 261063k.

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

GÓMEZ, Sandra L. *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(1H)-benzazepines. En: Synlett. 2006, vol. 1, p. 1.

GÓMEZ, Sandra L. *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.

GÓMEZ, Sandra L. Las orto-alilanilinas N-bencilosustituidas como precursores apropiados en la síntesis de nuevas 2-fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. Tesis de Maestría. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2007, 150 p.

GÓMEZ, Sandra L. Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahydro-1-benzoazepinas y pirrolo[1,2-a]quinolinas y, estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena. Tesis de Doctorado. Bucaramanga: Universidad Industrial de Santander. Escuela de Química, 2011, 348 p.

GÖTH, H. *et al.* 2(3H)-Oxazolone durch Photoumlagerung von 3-Hydroxyisoxazolonen. Synthese von Muscazon. En: Helvetica Chimica Acta. 1967, vol. 50, p. 137.

GROSS, Jürgen H. Mass Spectrometry: A Textbook. Berlin: Springer, 2004, 754 p.

HEHRE, W.; DITCHFIELD, R. and POPLE, J. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian-type basis sets for use in molecular

orbital studies of organic molecules. En: The Journal of Chemical Physics. 1972, vol. 56, p. 2257.

HENDERSON, William and MCINDOE, Scott. Mass Spectrometry of Inorganic, Coordination and Organometallic Compounds: Tools–Techniques–Tips. Chichester: John Wiley & Sons, 2005, 271 .p

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

HERBINET, O. *et al.* Thermal Decomposition of Norbornane (bicyclo[2.2.1]heptane) Dissolved in Benzene: Experimental Study and Mechanism Investigation. En: Energy & Fuels. 2007, vol. 21, p. 1406.

HINCHLIFFE, Alan. Molecular Modelling for Beginners. 2nd edition. West Sussex: John Wiley & Sons, 2008, 428 .p

HIROTA, T.; FUKUMOTO, M. and SASAKI, K. Polycyclic N-Hetero Compounds. XXVIII. Synthesis and Antidepressive Evaluation of 4-Substituted 9-Chloro-6,7-dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepine. En: Heterocycles, 1986, vol. 24, p. 3223.

HOFFMANN, Edmond and STROOBANT, Vincent. Mass Spectrometry: Principles and Applications. 3rd edition. Chichester: John Wiley & Sons, 2007, 489 .p

IWAMI, M. *et al.* A new antitumor antibiotic, FR-900482. I. Taxonomic studies on the producing strain: a new species of the genus Streptomyces. En: The Journal of antibiotics. 1987, vol. 40, p. 589.

KOH, H.; GO, M. and NGIAM, T. Molecular Geometry and Physicochemical Characteristics of Selected Anilinoquinolines, Indolo[3,2-c]quinolines and Tetrahydroindolo[3,2-d]benzazepines. En: Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1994, vol. 42, p. 1084.

KRABBENHOFT, H. and LIGON, W. Effects of the Alkyl Portion of the Alkoxy Group on the Mass Spectrometric Fragmentation Pathways for the 1-Alkoxy-9-oxabicyclo[3.3.1]nonane System and Comparison with the 1-Alkoxy-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonane System. En: Journal of Organic Chemistry. 1978, vol. 43, p. 51.

KRISHNAN, R. *et al.* Selfconsistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. En: The Journal of Chemical Physics. 1980, vol. 72, p. 650.

KUNICK, C. and LINK, A. Synthesis of pyrido[3,4-d] benzazepines. En: Journal of Heterocyclic Chemistry. 1995, vol. 32, p. 803.

LAJUNEN, M. and UOTILA, R. Acid-Catalyzed Hydrolysis of Bridged Bi- and Tricyclic Compounds. XXX. 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane: Kinetics and Mechanism. En: Acta Chemica Scandinavica, 1992, vol. 46, p. 968.

LEACH, Andrew. Molecular Modelling: Principles and Applications. 2nd edition. Edinburgh Gate: Pearson Education, 2001, 744 .p

LEBEL, N.; LAJINESS, T. and LEDLIE, D. Photochemical and Base-Catalyzed Rearrangements of Isoxazolidines. En: Journal of the American Chemical Society. 1967, vol. 89, p. 3076.

LINK, A. and KUNICK, C. d-Fused [1]Benzazepines with Selective in Vitro Antitumor Activity: Synthesis and Structure-Activity Relationships. En: Journal of Medicinal Chemistry, 1998, vol. 41, p. 1299.

LINK, A. and KUNICK, C. Preparation of Spiro[1-benzazepine-4,1'-cyclohexane] Derivatives from 1H-1-Benzazepine-2,5(3H,4H)-diones and Mannich Bases. En: Synthesis. 1997, vol. 3, p. 297.

LINK, A.; KUNICK, C. and ZAHAREVITZ, D. Antitumor pyrido[3,2-d][1]benzazepines: Synthesis and in vitro activity of thiophene analogs. Pharmazie, 1999, vol. 54, p. 163.

LOWE, J. and PETERSON, K. Quantum Chemistry. 3rd edition, London: Elsevier Academic Press, 2005, 728 .p

MCLAFFERTY, Fred and TUREČEK, Frantisek. Interpretation of Mass Spectra. 4th edition. Sausalito: University Science Books, 1993, 371 .p

NAGAMATSU, T. *et al.* Polycyclic N-Hetero Compounds. XLIII. Syntheses and Properties of 2-Substituted 1-Acetoxy-6-acetyl-5,6-dihydro-4H-imidazo[1',2':1,6]pyrimido[5,4-d][1]benzazepines via N-(6,7-Dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepin-4-yl)amino Acids and Their Analogous Mesoionic Compounds, and Their Related Compounds as a Series of Potential Blood Platelet Aggregation Inhibitors. En: Journal of Heterocyclic Chemistry, 1993, vol. 30, p. 233.

NAGAMATSU, T. *et al.* Polycyclic N-Heterocyclic Compounds. XLI. Synthesis of 4-Substituted 6,7-Dihydro-5H-pyrimido[5,4-d][1]benzazepines, 1,2,5,6-Tetrahydro-4H-imidazo[1',2':1,6]pyrimido[5,4-c][1]benzazepines and Their Related Compounds as a Series of Potential Blood Platelet Aggregation Inhibitors. En: Journal of Heterocyclic Chemistry, 1993, vol. 30, p. 193.

NAGARAPU, L. and RAO, N. Enamine derivatives of 1,2,3,4-tetrahydro-7,8-dimethoxy-1-p-tosyl-1-benzazepin-5-one as potential antiinflammatory agents. En: Indian Journal of Chemistry Section B. 2002, vol. 41, p. 1086.

NAKATA, H. *et al.* The Primary Fragmentation Step of Isoxazole upon Electron Impact. A Correlation with Photochemistry. En: Organic Mass Spectrometry. 1968, vol. 1, p. 199.

OCHIAI, M.; OBAYASHI, M. and MORITA, K. A New 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. Synthesis of Some Isoxazolidine Derivatives. En: Tetrahedron. 1967, vol. 23, p. 2641.

OGAWA, A. Jpn.Kokai Tokio Koho JP 07242669. Compound bonding tetracyclic system to butyrophenone derivative. En: Chemical Abstracts. 1996, vol. 124, p. 87041q.

OHASHI, M. *et al.* Mass Spectra of Some Alkyl Isoxazoles. En: Organic Mass Spectrometry. 1969, vol. 2, p. 195.

OHASHI, M. *et al.* The Lability of Nitrogen-Oxygen Linkage of Isoxazoles upon Electron Impact. En: Tetrahedron Letters. 1968, vol. 3, p. 379.

OHTSUKA, Y. *et al.* PCT Int. Appl. WO 97/00258. Tricyclic benzazepine compounds. En: Chemical Abstracts, 1997, vol. 126, p. 144298.

PADWA, A. A Chemistry Cascade: From Physical Organic Studies of Alkoxy Radicals to Alkaloid Synthesis. En: Journal of Organic Chemistry. 2009, vol. 74, p. 6421.

PADWA, A. and REGER, T. Construction of bicyclic tetrahydroisoquinolinones by combination of an IMDAF-ring cleavage reaction of N-allyl-2-furan-2-yl-acetamides. En: Canadian Journal of Chemistry. 2000, vol. 78, p. 749.

PADWA, A. and WU, T. Preparation of 2-amido substituted furans using the Curtius rearrangement of furan-2-carbonyl azide. En: ARKIVOC. 2000, vol. iii, p. 193.

PADWA, A. *et al.* Studies Dealing with the Cycloaddition/Ring Opening/Elimination Sequence of 2-Amino-Substituted Isobenzofurans. En: Journal of Organic Chemistry. 1997, vol. 62, p. 2786.

PEESAPATI, V. and ANURADHA, K. Synthesis and biological activity of some new heterocyclic annelated compounds from 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepines. En: Indian Journal of Chemistry Section B. 1996, vol. 35, p. 1287.

RAJSNER, M. *et al.* 4,4-Bis(4-fluorophenyl)butylamines and their cyclic analogues; An efficient synthesis of the neuroleptic penfluridol. En: Collection of Czechoslovak Chemical Communications. 1978, vol. 43, p. 1760.

RAJSNER, M.; PROTIVA, M. and BARTOSOVA, M. Czech. Pat. CS 192861. 8-Fluoro-5-(4-fluorophenyl)tetrahydrobenzazepines and lactams with pharmacodynamic effects. En: Chemical Abstracts. 1984, vol. 101, p. 38369.

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

SCHEINER, P.; CHAPMAN, O. and LASSILA, J. The Photolysis of Dihydro-1,2-oxazines. En: Journal of Organic Chemistry. 1969, vol. 34, p. 813.

SCOTT, A. and RANDOM, L. Harmonic Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree–Fock, Møller–Plesset, Quadratic Configuration Interaction, Density Functional Theory, and Semiempirical Scale Factors. En: The Journal of Physical Chemistry. 1996, vol. 100, p. 16502.

SHELVER, W. and SMITH, D Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Development for the β -Adrenergic Agonist Zilpaterol. En: Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2004, vol. 52, p. 2159.

SIMONS, J. and NICHOLS, J. Strategies for walking on potential energy surfaces using local quadratic approximations. En: International Journal of Quantum Chemistry, Supplement. Salt Lake City. 1990, vol. 24, p. 263.

SINGH, R.; SINGH, G. and, ISHAR, M. Facile ketone sensitized photochemical ring opening of isoxazolidines to β -enaminocarbonyl compounds. En: Indian Journal of Chemistry Section B. 2010, vol. 49, p. 234.

SORBERA, L. *et al.* Treatment of heart failure, Vasopressin V2 antagonist. En: Drugs of the Future. 2002, vol. 27, p. 350.

TSAI, H.; SUN, H. and TAN, C. TD-DFT Study of the Excited-State Potential Energy Surfaces of 2-(2'-Hydroxyphenyl)benzimidazole and its Amino Derivatives. En: Journal of Physical Chemistry. Jhong-Li City. 2010, vol. 114, p. 4075.

TSUNODA, T. *et al.* A Scalable Process for the Synthesis of 2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydroimidazo[4,5-d][1]benzazepine Monohydrate and 4-[(Biphenyl-2-ylcarbonyl)amino]benzoic Acid: Two New Key Intermediates for the Synthesis of the AVP Antagonist Conivaptan Hydrochloride. En: Organic Process Research & Development, 2005, vol. 9, p. 593.

UCHIDA, I. *et al.* Structure of FR-900482, a novel antitumor antibiotic from a Streptomyces. En: Journal of the American Chemical Society. 1987, vol. 109, p. 4108.

ULLMAN, E. and Singh, B. Photochemical Transposition of Ring Atoms in Five-Membered Heterocycles. The Photorearrangement of 3,5-Diphenylisoxazole. En: Journal of the American Chemical Society. 1966, vol. 88, p. 1844.

WALES, D. Energy landscapes. Cambridge: Cambridge University Press, 2003, 681 .p

WATTHEY, J. *et al.* Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl)amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme. En: Journal of Medicinal Chemistry. 1985, vol. 28, p. 1511.

WATTHEY, J. *et al.* Synthesis and biological properties of thiophene ring analogs of mianserin. En: Journal of Medicinal Chemistry. 1983, vol. 26, p. 1116.

WIEST, Olaf; MONTIEL, Daniel and HOUK, K. Quantum Mechanical Methods and the Elucidation of Pericyclic Reaction Mechanisms: Interpretations and Predictions. En: The Journal of Physical Chemistry A. Notre Dame. 1997, vol. 101, p. 8377.

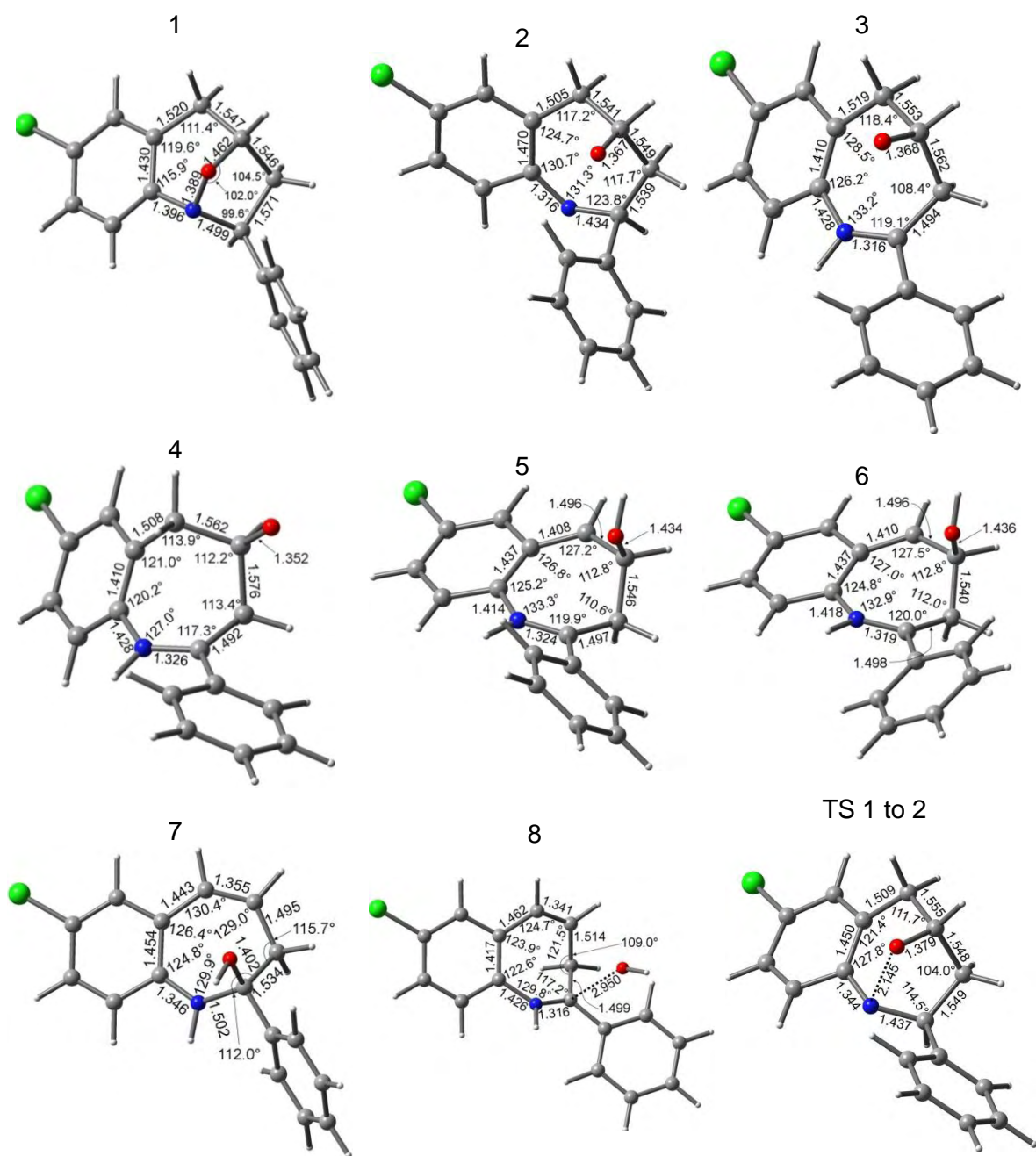
YAMASHITA, H. *et al.* Practical Synthesis of Both Enantiomers of Vasopressin V2 Receptor Antagonist OPC-41061 Using the Catalytic Asymmetric Hydrogenation. En: Heterocycles, 2002, vol. 56, p. 123.

YARKONY, D. Modern electronic structure theory: part 1. Singapore: World Scientific, 1995, 1462 .p

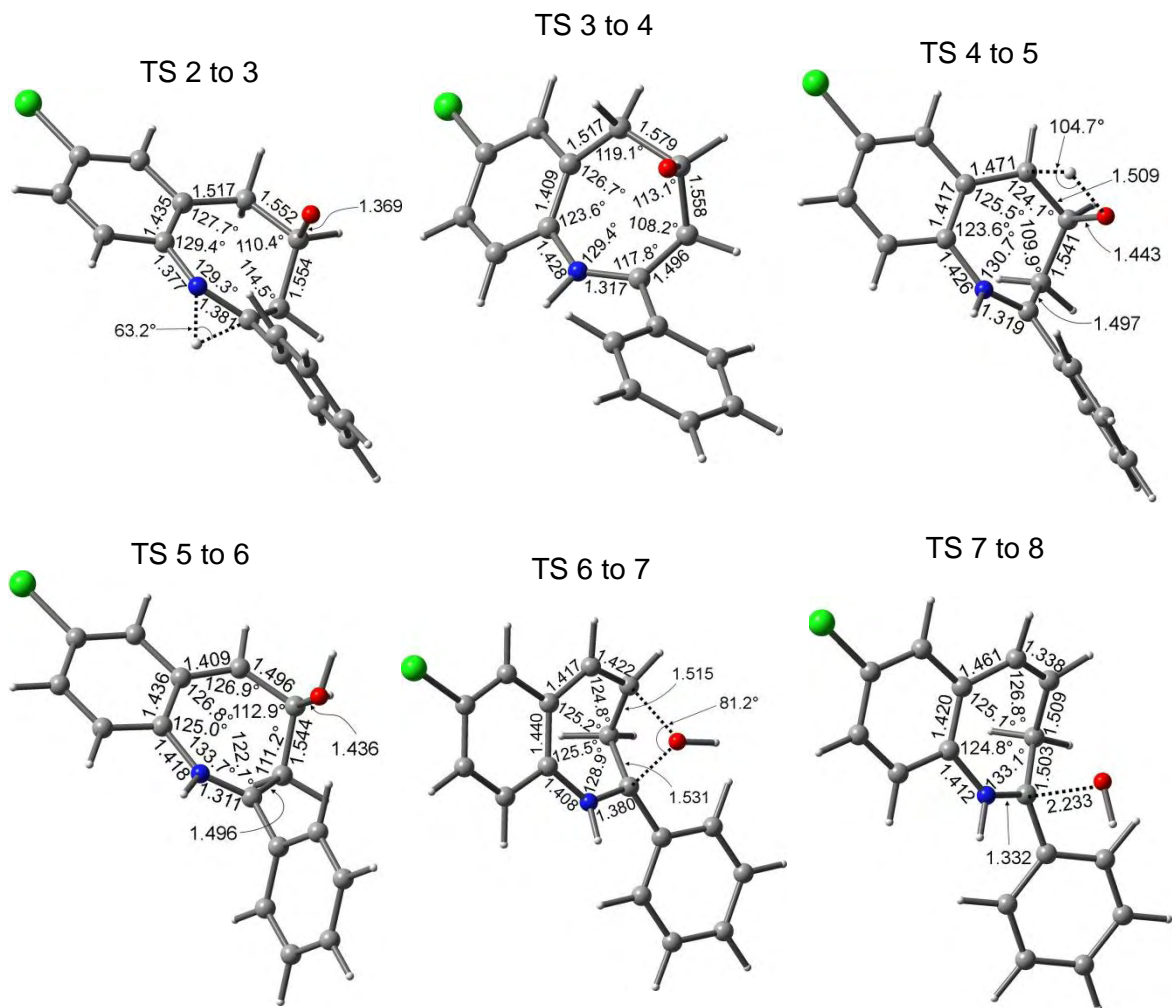
YOUNG, David. Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems. New York: Wiley & Sons, 2001, 408 .p

ANEXOS

Anexo A. Geometrías optimizadas de iones y estados de transición implicados en la formación del ion fragmento A por el canal de reacción de menor energía. Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å).



Anexo A. (Continuación) Geometrías optimizadas de iones y estados de transición implicados en la formación del ion fragmento A por el canal de reacción de menor energía. Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å).



Anexo B. Geometrías optimizadas de iones y estados de transición implicados en la formación del ion fragmento I a través del ion 9. Las longitudes de enlace se encuentran en Angstroms (Å).

