

**INTERACCIÓN ION-MODIFICADOR DEL GAS DE DERIVA EN  
ESPECTROMETRÍA DE MOVILIDAD IÓNICA ESTUDIADO CON LA TEORÍA DEL  
FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)**

**DAIRO ENRIQUE MEZA MORELOS**

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de  
MAGÍSTER EN QUÍMICA**



**Universidad  
de Cartagena**  
Fundada en 1827

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

**GRUPO DE QUÍMICA Y MEDIO AMBIENTE**

**PROGRAMA MAESTRÍA EN QUÍMICA**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**CARTAGENA, D. T. y C.**

**2020**

**INTERACCIÓN ION-MODIFICADOR DEL GAS DE DERIVA EN  
ESPECTROMETRÍA DE MOVILIDAD IÓNICA ESTUDIADO CON LA TEORÍA DEL  
FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)**

**DAIRO ENRIQUE MEZA MORELOS**

**ROBERTO FERNÁNDEZ MAESTRE Ph. D.**

**DIRECTOR**

**EMILIANO MARTÍNEZ SERRANO MSc.**

**CO-DIRECTOR**



**Universidad  
de Cartagena**  
Fundada en 1827

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

**GRUPO DE QUÍMICA Y MEDIO AMBIENTE**

**PROGRAMA MAESTRÍA EN QUÍMICA**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA**

**CARTAGENA, D. T. y C.**

**2020**

**Nota de aprobación del jurado**

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

## **AGRADECIMIENTOS**

A los profesores ROBERTO FERNÁNDEZ MAESTRE y EMILIANO MARTÍNEZ SERRANO por su amable y desinteresada dirección, paciencia y apoyo durante el desarrollo de este trabajo.

Todos los profesores del programa de química que orientaron mi proceso de formación profesional.

A la universidad de Cartagena y Washington State.

*Copyright ©*

*by Dairo Meza Morelos 2020*

## TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
Lista de figuras	2
Lista de tablas	3
Lista de abreviaturas	4
Resumen	5
1. Introducción	8
2. Marco teórico	11
2.1. Descripción general del proceso de movilidad iónica	11
2.2. Química computacional	21
2.3. Teoría del funcional de la densidad	22
2.4. Descriptores electrónicos	25
2.5. Potencial electrostático molecular	26
2.6. Dureza y suavidad	27
2.7. La función de Fukui y suavidad local	28
2.8. Error de superposición de base	30
2.9. Energía de interacción entre iones y modificadores	32
3. Metodología	34
3.1. Procedimiento experimental	34
3.2. Procedimiento teórico-computacional	36
3.3. Diseño y optimización de las estructuras	38
3.4. Cálculo de los descriptores de reactividad	41
3.5. Cálculo de la energía de interacción	41
4. Resultados y discusión	43
4.1. Capítulo 1: Análisis de los fármacos Dextrometorfano (Dx) y Difenhidramina (Dy) con 2-Butanol (B)	43
4.2. Capítulo 2: Análisis de los compuestos cafeína (C) y glucosamina (G) con 2-Butanol (B)	50
4.3. Capítulo 3: Análisis de los compuestos Etanolamina (E) y Valinol (V) con 2-Cloro propanoato de metilo (M)	60
4.4. Capítulo 4: Análisis de las drogas Atenolol (A), Penicilamina (P) y los aminoácidos Metionina (MET), Fenilalanina (PHE), Serina (SER), Treonina (THR), Tirosina (TYR), Triptófano (TRY) con Trifluoro metil bencíl alcohol (F)	68
4.5. Capítulo 5: Análisis de las drogas Atenolol (A), Valinol (V) y los aminoácidos Fenilalanina (PHE), Serina (SER), Treonina (THR), Tirosina (TYR), Triptófano (TRY) con Tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (F)	81
5. Conclusiones	94
6. Referencias bibliográficas	97
7. Material suplementario	104

## LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Esquema general de un espectrómetro de movilidad iónica unido a un espectrómetro de masas	11
Figura 2	Tubo de deriva de un espectrómetro de movilidad iónica	17
Figura 3	Espectrómetro de movilidad que muestra la caja de calentamiento y el tubo de deriva en el interior	17
Figura 4	Espectros típicos de la espectrometría de movilidad iónica	20
Figura 5	Metodología esquematizada	38
Figura 6	Estructuras de modificadores y estándares	39
Figura 7	Estructuras de los iones protonados	40
Figura 8	Movilidades reducidas de $D_x$ y $D_y$	44
Figura 9	Espectros de masas de $D_xH^+$ cuando se introdujo 2-butanol	45
Figura 10	Espectros de masas de $D_yH^+$ cuando se introdujo 2-butanol	46
Figura 11	Transferencia del protón al nitrógeno	48
Figura 12	Especies de iones reactivos en los espectros	51
Figura 13	Espectros de masas y movilidad de una solución de cafeína y glucosamina	52
Figura 14	Espectros de masas y movilidad de cafeína y glucosamina cuando se agregan $6.9 \text{ mmol/m}^3$ de 2-butanol	52
Figura 15	Equilibrios entre $GH^+$ y $GBH^+$	54
Figura 16	Electrones disponibles para protonación en cafeína	57
Figura 17	Estructuras de resonancia de la cafeína protonada	57
Figura 18	Espectros de masas y movilidad sin la introducción de M	61
Figura 19	Espectros de masas de una solución de valinol	62
Figura 20	Espectro de masas de una solución de etanolamina	63
Figura 21	HOMO (orbital ocupado molecularmente alto) de M y el mapa de potencial electrostático	64
Figura 22	Espectros de masa y movilidad de la solución de ESI	69
Figura 23	Espectros de masa y movilidad de una mezcla de aminoácidos	70
Figura 24	Espectros de masa y movilidad de una solución de metionina	73
Figura 25	Efecto de la concentración de F en el gas de deriva en la movilidad de los iones	75
Figura 26	Moléculas formando y no formando aductos	79
Figura 27	Espectros de masas de penicilamina	80
Figura 28	Espectros de masas y movilidad de una solución $10 \mu\text{M}$ de DTBP y 2,4-lutidina	83
Figura 29	Espectros de masas y movilidad de una solución de DTBP	84
Figura 30	Espectro de masas de una solución de aminoácidos	86
Figura 31	Diagrama de energía para dos posibles vías de formación del dímero F, $F_2H^+$	89
Figura 32	Espectro de masas de una mezcla de $100 \mu\text{M}$ de los fármacos atenolol ( $AH^+$ ) y valinol ( $VH^+$ )	92

## LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Características de la espectrometría de movilidad iónica respecto a otras técnicas convencionales	14
Tabla 2	Afinidades protónicas (PA) de Dx y Dy, y energías de interacción (EI) de sus iones protonados con 2-butanol (B)	47
Tabla 3	La glucosamina ( $\text{GH}^+$ ) y la cafeína ( $\text{CH}^+$ ) redujeron los valores de movilidad	54
Tabla 4	Energías totales y afinidad protónica (PA) de 2-butanol, glucosamina, cafeína y energías de interacción ion-modificador (EI) de $\text{GBH}^+$ y $\text{CBH}^+$	55
Tabla 5	Cambios de movilidad, $\% \Delta K_0$ , para valinol y etanolamina cuando se introdujeron M, B y N en el gas de deriva	64
Tabla 6	Afinidades protónicas y energías de interacción de especies seleccionadas	65
Tabla 7	Energías de interacción entre iones y modificadores, $\Delta E$ , y disminución porcentual en los valores de $K_0$ , $\% \Delta K_0$	74
Tabla 8	Valores de $\% \Delta K_0$ promedio de varios iones al formar aductos mediante la unión con F, 2-cloro propanoato de metilo, etil lactato, nitrobenzono y 2-butanol como modificadores	77
Tabla 9	Energías de interacción de los aductos formados entre F y los iones investigados	77
Tabla 10	Cálculos teóricos utilizando la teoría del funcional de la densidad, DFT, para F y $\text{FH}^+$	88
Tabla 11	Afinidades protónicas y energías de interacción calculadas para los compuestos utilizados en este estudio y sus aductos. $\Delta E$ es la diferencia de energía entre el monómero protonado en nitrógeno de F y la especie correspondiente	91

## LISTA DE ABREVIATURAS

IMS: Espectrometría de movilidad iónica (Ion mobility spectrometry)  
SIM: monitoreo de iones seleccionados  
DFT: Teoría del funcional de la densidad (Density functional theory)  
MS: Espectrómetro de masas (Mass spectrometer)  
ESI: Ionización por electrospray (Electrospray ionization)  
FTICR: Transformada de Fourier de ion ciclotrón resonancia (Fourier transform ion cyclotron resonance)  
HF: Hartree Fock  
HOMO: Orbital molecular más alto ocupado (Highest Occupied Molecular Orbital)  
LUMO: Orbital molecular más bajo no ocupado (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)  
MEP: Mapa de potencial electrostático  
PI: Potencial de ionización  
AE: Afinidad electrónica  
BSSE: Error de superposición de base (basis set superposition error)  
CHA: Enfoque químico del Hamiltoniano (Chemical Hamiltonian Approach)  
CP: Método de contrapeso (Counterpoise method)  
B3LYP: Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr  
X3LYP: Extended 3-parameter, Lee–Yang–Parr  
CAMB3LYP: Correlation functional named 3-parameter, Lee–Yang–Parr  
M06-2X: Funcional Minnesota  
EI: Energía de interacción ion-modificador



## RESUMEN

La espectrometría de movilidad iónica es una técnica instrumental utilizada como el método estándar para la detección de drogas ilegales, agentes químicos y explosivos en aeropuertos y aduanas. Esta técnica separa iones en fase gaseosa que se desplazan en un campo eléctrico de acuerdo con su relación tamaño/carga. En la región de deriva de un instrumento de IMS, los iones son acelerados por el campo eléctrico pero también son desacelerados por colisiones con el gas de deriva.

Los iones de tamaño similar tienen movilidades similares y son difíciles de separar debido a que estas son una función de sus relaciones tamaño/carga. Una forma de mejorar la separación en esta técnica es la introducción de modificadores en el gas de deriva, los cuales interactúan y forman aductos con los iones y cambian selectivamente sus movilidades.

En este trabajo se llevó a cabo el estudio de las interacciones en fase gaseosa de iones con modificadores en IMS, haciendo uso de la teoría del funcional de densidad (DFT), incluida en los métodos ab initio de la química teórica-computacional, para calcular energías de interacción ion-modificador, la presencia de puentes intramoleculares, efectos inductivos, deslocalizaciones electrónicas, momentos dipolares de iones y modificadores y otros parámetros que inciden en la duración de la interacción ion-modificador y, por lo tanto, en los cambios de movilidad.

Los cambios de movilidad al introducir modificadores en el gas de deriva se explicaron en función del número de sitios de interacción del modificador, el tamaño de iones y modificadores, y las energías de interacción ion-modificador. Nuestros estudios están dirigidos, en un futuro, a disminuir los falsos positivos en aduanas y aeropuertos cuando se usa IMS, y a predecir separaciones selectivas de iones basadas en la introducción de modificadores en el gas

de deriva, como también a que se tengan en cuenta las estructuras de los iones y las energías de interacción entre estos y los modificadores.

La selección de modificadores para resolver picos superpuestos en IMS sigue siendo empírica. Nuestros resultados indican que la selección del modificador correcto para una separación dada puede guiarse por estudios computacionales y son un paso adelante en la búsqueda de modelos teóricos robustos para predecir cambios de movilidad tras la introducción de modificadores en el gas de deriva.

Las **publicaciones científicas** que se encuentran recogidas en esta memoria son:

### **Capítulo 1. Análisis de los fármacos Dextrometorfano y Difenhidramina con 2-Butanol**

1. *The effect of adduction energy and intramolecular bonding in the mobility of dextromethorphan and diphenhydramine with 2-butanol in the buffer gas in ion mobility spectrometry.*

Meza-Morelos, D., & Fernández-Maestre, R. (2018). *Microchemical Journal*, 137, 45-50.

### **Capítulo 2. Análisis de los compuestos cafeína y glucosamina con 2-Butanol**

2. *Caffeine and glucosamine mobility shifts by adduction with 2-butanol depended on interaction energy, charge delocalization, and steric hindrance in ion mobility spectrometry.*

Meza-Morelos, D., & Fernández-Maestre, R. (2017). *Journal of mass spectrometry*, 52(12), 823-829.

### **Capítulo 3. Análisis de los compuestos Etanolamina y Valinol con 2-Cloro propanoato metilo**

3. *Shift reagents in ion mobility spectrometry: the effect of the number of interaction sites, size and interaction energies on the mobilities of valinol and ethanolamine.*

Fernández-Maestre, R., Meza-Morelos, D., & Wu, C. (2016). *Journal of Mass Spectrometry*, 51(5), 378-383.

**Capítulo 4. Análisis de las drogas Atenolol, Penicilamina y los aminoácidos Metionina, Fenilalanina, Serina, Treonina, Tirosina, Triptófano con Trifluoro metil bencíl alcohol**

4. *Trifluoromethyl benzyl alcohol as a “shift reagent” in ion mobility spectrometry: The effect of intramolecular bridges, ion size and shift reagent-ion binding energy in ion mobility.*

Fernández-Maestre, R., Meza-Morelos, D., & Wu, C. (2016). *Microchemical Journal*, 126, 155-161.

**Capítulo 5. Análisis de las drogas Atenolol, Valinol y los aminoácidos Fenilalanina, Serina, Treonina, Tirosina, Triptófano con Tetrahidrofurano-2-carbonitrilo**

5. *Deprotonation effect of tetrahydrofuran-2-carbonitrile buffer gas dopant in ion mobility spectrometry.*

Fernández-Maestre, R., Meza-Morelos, D., & Wu, C. (2016). *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 30(11), 1332-1338.

## 1. INTRODUCCIÓN

La espectrometría de movilidad iónica es una técnica analítica que separa iones en fase gaseosa que derivan en un campo eléctrico de acuerdo con su relación tamaño/carga. La separación de los compuestos ionizados se fundamenta en los diferentes tiempos que toma a los iones recorrer un tubo de deriva bajo la acción de un campo eléctrico constante y en contracorriente de un gas de deriva, este tiempo depende de la carga, tamaño y forma del ion. [1]

La espectrometría de movilidad iónica ofrece ventajas como sensibilidad alta, respuesta rápida, bajo costo, robustez y portabilidad. Estas propiedades han permitido su uso como herramienta analítica de rutina para la detección de sustancias traza en una amplia variedad de aplicaciones tales como en el campo militar y de seguridad, ciencia forense, alimentaria, farmacéutica o en monitorización de procesos. Se han introducido modificadores polares en el gas de deriva para resolver picos superpuestos en los espectros de movilidad, una desventaja de la mayoría de las técnicas analíticas. Los modificadores cambian las movilidades iónicas y producen la resolución de los iones mediante aducción selectiva. [1]

Los modificadores reducen las movilidades iónicas dependiendo de la afinidad protónica del modificador, tamaño, efectos inductivos, energía de interacción ion-modificador, enlaces de hidrogeno intramoleculares de los iones e impedimento estérico en la carga de los iones. Los aductos formados por los iones y modificadores tienen diferentes tamaños, por lo que la duración de su paso por el tubo de deriva es diferente para cada especie y estas características pueden usarse para separar los iones que se superponen en IMS. [2]

Campbell et al. estudiaron la relación entre la estructura de los iones y la energía de interacción ion-modificador, como también las movilidades de los iones de tetraalquilamonio en espectrometría de movilidad iónica diferencial con diferentes modificadores en el gas de deriva.

Ellos encontraron que la geometría del grupo (es decir, el tamaño del aducto y la separación intermolecular del modificador iónico) y las energías de interacción fueron los factores más importantes que afectaron las movilidades. [3] Dwivedi et al. introdujeron modificadores en el gas de deriva del espectrómetro de movilidad iónica y reportan haber separado enantiómeros de aminoácidos, usando como modificador (S)-2-butanol [4] aunque estos resultados han sido cuestionados. [48]

El éxito de esta estrategia para resolver el solapamiento de picos puede resultar en que se reduzcan en gran medida los llamados “falsos positivos” que frecuentemente ocurren debido al parecido químico de muchas sustancias en cuanto a tamaño, sección de colisión transversal y forma. Esto favorece las aplicaciones de esta técnica para detectar agentes de armas químicas, agentes de guerra, explosivos y sustancias ilegales psicoactivas en aeropuertos o aduanas.

La química computacional es una rama de las ciencias computacionales que genera datos que complementan los datos experimentales sobre las estructuras, propiedades y reacciones de las sustancias. La química computacional es particularmente útil para la determinación de propiedades moleculares, las cuales son inaccesibles experimentalmente, y para la interpretación de datos experimentales. Con la química computacional, podemos realizar: determinaciones de estructura electrónica, optimización de geometrías, cálculos de frecuencia, localización de estructuras de transición, análisis de distribución de carga, construcción de superficies de energía potencial, cálculos cinéticos (constantes de velocidad para reacciones químicas) y cálculos termodinámicos (calores de reacción). [5]

La química computacional utiliza poderosos computadores (clústeres de computadores personales, supercomputadores y estaciones de trabajo científicas) y técnicas de matemáticas avanzadas para el estudio de problemas químicos complejos. La mayoría de los estudios de la

química computacional son concernientes al área de la química cuántica, en la cual se usa la ecuación de Schrödinger para describir las propiedades químicas y el comportamiento de las moléculas. [6]

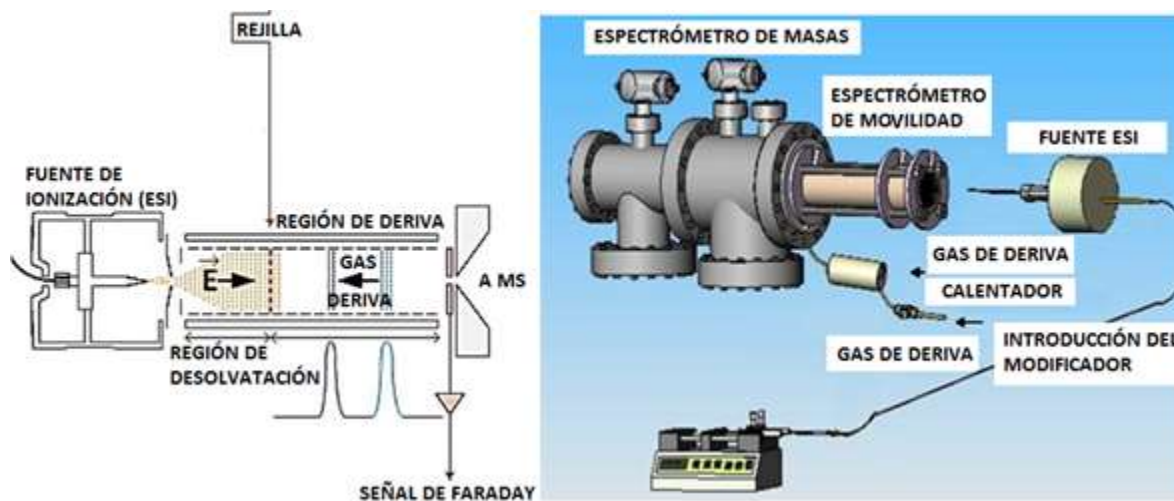
Los cálculos provistos por la química teórica-computacional se llevaron a cabo con el fin de conocer la naturaleza de las interacciones de los iones con los modificadores y sus energías de interacción, utilizando descriptores de reactividad tales como el potencial químico, electronegatividad, dureza y suavidad química, y funciones de Fukui, entre otros, que se definen dentro del marco conceptual de la teoría del funcional de la densidad (DFT, Density functional theory). Estos cálculos teóricos de los compuestos a estudiar fueron analizados y contrastados con los experimentales consignados en la base de datos compilada por el profesor Roberto Fernández Maestre en la Universidad de Washington State (EE.UU.) para explicar cómo influyen estos factores en la reducción de las movilidades al introducir modificadores en el gas de deriva. [7]

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 Descripción general del proceso de movilidad iónica

La espectrometría de movilidad iónica se introdujo en 1970 por Karasek y Cohen. [8] El principio de operación de un equipo de movilidad iónica es similar al de un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (tof-MS), el cual caracteriza sustancias químicas con base a la velocidad de los iones en fase gaseosa en un campo eléctrico. La principal diferencia radica que en movilidad iónica el análisis tiene lugar a presión atmosférica y discrimina los iones con base en su relación tamaño/carga en vez de masa/carga en el vacío como en un tof-MS.

En un espectrómetro de movilidad iónica, la muestra entra en estado gaseoso y se ioniza en una fuente de ionización. Los iones formados pasan a través de una rendija de entrada (*shutter grid*) al tubo de deriva en el cual se lleva a cabo la separación de los iones bajo la aplicación de un campo eléctrico y finalmente son detectados usando un colector de iones (placa de Faraday) o espectrómetro de masas. [9] La Figura 1 muestra un esquema y un dibujo del equipo de IMS.



**Figura 1.** Esquema de un espectrómetro de movilidad iónica acoplado a un espectrómetro de masas. [10]

La velocidad que adquiere un ion viene determinada por un campo eléctrico que acelera los iones y por el número de colisiones que experimenta en el tubo de deriva con las moléculas de gas de deriva. Esta velocidad es directamente proporcional al campo eléctrico,  $E$  ( $V\text{ cm}^{-1}$ ) por la ecuación:

$$V = KE \quad (1)$$

siendo  $K$  el coeficiente de movilidad iónica.  $K$  es característico de cada ion y depende de su masa y carga pero también, de su estructura química, es decir, depende de la forma y tamaño del ion.  $K$  se ve afectado también por las propiedades del gas de deriva tales como presión, temperatura y masa. Además, la interacción entre los iones y las moléculas del gas de deriva influye en la velocidad de deriva del ion. Una descripción teórica de la constante de movilidad iónica se deriva de la teoría cinética de los gases. Este modelo se desarrolló para relacionar el coeficiente de movilidad con las propiedades del ion a través de la ecuación de Revercomb y Mason. [11]

$$K = \frac{3q(2\pi)^{\frac{1}{2}}(1+\alpha)}{16N(\mu kT_{eff})^{\frac{1}{2}}\Omega_d(T_{eff})} \quad (2)$$

Donde  $N$  es la densidad de moléculas del gas de deriva a la presión de medida,  $q$  la carga del ion,  $\mu$  la masa reducida del ion y del gas de deriva ( $\mu$ , La masa reducida se define como  $mM/(m + M)$  donde  $m$  y  $M$  son la masa molecular del ion y del gas de deriva, respectivamente),  $\alpha$  un factor de corrección,  $T_{eff}$  la temperatura efectiva del ion determinado mediante energía térmica y la energía adquirida en el campo eléctrico,  $k$  la constante de Boltzmann y  $\Omega_d$  la sección media de colisión efectiva del ion en la atmósfera de soporte.

La movilidad iónica se normaliza generalmente a la temperatura y presión a través de la constante de movilidad reducida ( $K_0$ ), con el fin de comparar los espectros obtenidos usando diferentes condiciones experimentales. Los valores de  $K_0$  se calculan de acuerdo a la ecuación:



$$K_0 = K \left( \frac{273}{T} \right) \left( \frac{P}{101} \right) \quad (3)$$

donde  $T$  y  $P$  son la temperatura y presión de trabajo en Kelvin y pascales, respectivamente, y las unidades de medida están dadas en  $\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ . El cálculo de  $K_0$  según la Ecuación (3) solo es posible para valores bajos de campo eléctrico ya que para valores mayores de 2 Townsends la movilidad iónica deja de ser constante y pasa a depender del campo aplicado. [12]

IMS se caracteriza en general por su flexibilidad analítica y la capacidad para monitorear iones en tiempo real. Además, es una técnica simple que puede trabajar a presión atmosférica. Estas características hacen que la técnica pueda miniaturizarse con el fin de hacerla portátil y así poder hacer medidas de campo. La Tabla 1 muestra un cuadro resumen de las características más importantes frente a otras técnicas analíticas.

**Tabla 1.** Características de la espectrometría de movilidad iónica respecto a otras técnicas convencionales. [12]

	Panel sensorial	Nariz electrónica	Cromatografía de Gases- Espectrometría de Masas	Espectrometría de movilidad Iónica
+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta sensibilidad</li> <li>Alta selectividad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pequeño tamaño</li> <li>Bajo coste</li> <li>Poco consumo de energía</li> <li>Combinación de diferentes sensores</li> <li>Buena sensibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta selectividad</li> <li>Posible identificación de sustancias</li> <li>Bases de datos disponibles</li> <li>Buena sensibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Buena sensibilidad</li> <li>Rápida</li> <li>Fácil de usar</li> <li>Monitorización a tiempo real</li> <li>Operación a presión y temperatura ambiente</li> <li>Portátil</li> <li>Buena precisión</li> </ul>
-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevado coste</li> <li>Consumo de tiempo</li> <li>Subjetividad</li> <li>Entrenamiento previo intenso</li> <li>Toxicidad de la muestra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poca selectividad</li> <li>Sensible a la humedad y compuestos volátiles del ambiente</li> <li>Tiempo de vida corto</li> <li>Baja reproducibilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Elevado coste</li> <li>Consumo de tiempo</li> <li>Necesidad de personal cualificado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escasa selectividad</li> <li>Baja resolución</li> <li>Reacciones ión-molécula</li> </ul>

Aunque IMS apareció hace 40 años, no fue hasta mediados de la década de los 90 cuando hubo un desarrollo de la técnica debido a avances en la instrumentación [12] y a la aparición de diferentes empresas encargadas de la producción de espectrómetros de movilidad iónica. Estos avances se debieron a la capacidad de la técnica para proporcionar una respuesta rápida y sensible para la detección de explosivos y drogas.

La idoneidad de la espectrometría de movilidad iónica para las determinaciones de explosivos y agentes de guerra química se debe a la alta electronegatividad que presentan estas sustancias debido a la presencia de nitrocompuestos los cuales forman iones negativos. La determinación de este tipo de compuestos requiere el uso de estrategias de muestreo útiles para

que puedan ser detectadas usando el dispositivo de movilidad iónica debido a la baja presión de vapor de algunos explosivos. [12]

Hoy en día, IMS se encuentra implementada en la seguridad de numerosos aeropuertos, puertos y aduanas internacionales para detectar de forma rápida explosivos, agentes químicos de guerra, drogas y otras sustancias ilegales en equipajes, carga y pasajeros. En el campo de la ciencia forense, se usa para detectar cantidades muy pequeñas de drogas en materiales de contrabando o como método de *screening* para identificar pequeñas cantidades de sustancias ilícitas presentes en individuos. [12]

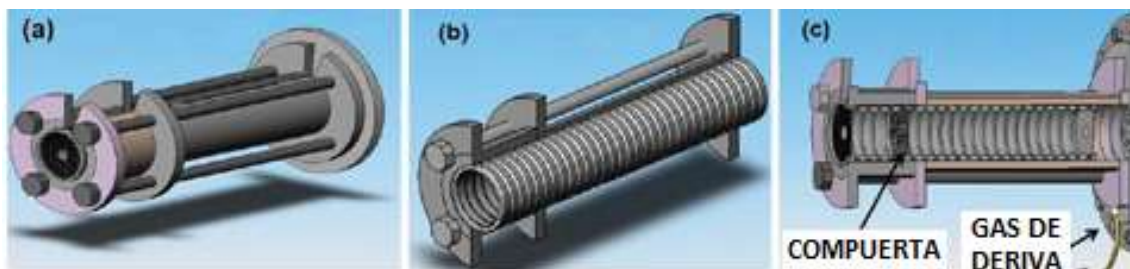
**Instrumentación:** El espectrómetro de movilidad iónica consta de tres unidades básicas mantenidas a presión atmosférica: una fuente de ionización, un tubo de deriva de iones (Figura 1) mantenido en un gradiente de campo eléctrico uniforme positivo o negativo y un detector. Los iones producidos en la fuente de ionización se aceleran por el campo eléctrico en el tubo de deriva donde se separan de acuerdo con sus movilidades en un flujo a contracorriente de gas inerte.

**Fuentes de iones:** los métodos de ionización para convertir moléculas en iones para ser separados en el tubo de deriva incluyen ionización  $\beta$  con  $^{63}\text{Ni}$ , fotoionización, ionización láser, ionización por descarga corona, ionización por electrospray y otras. Las más utilizadas son las fuentes de iones ionización  $\beta$  con  $^{63}\text{Ni}$  y electrospray. [13]

**Ionización por electrospray:** El desarrollo de la ionización por electrospray (ESI) o electronebulización fue introducido con éxito por Hill y expandió enormemente el rango de compuestos que podrían ser analizados (Hallen et al. 1989). En el proceso ESI, se aplica un alto potencial eléctrico a la aguja de la jeringa de inyección de muestra, lo que crea cargas eléctricas. La electronebulización ocurre cuando el líquido de la muestra es extraído por una fuerza

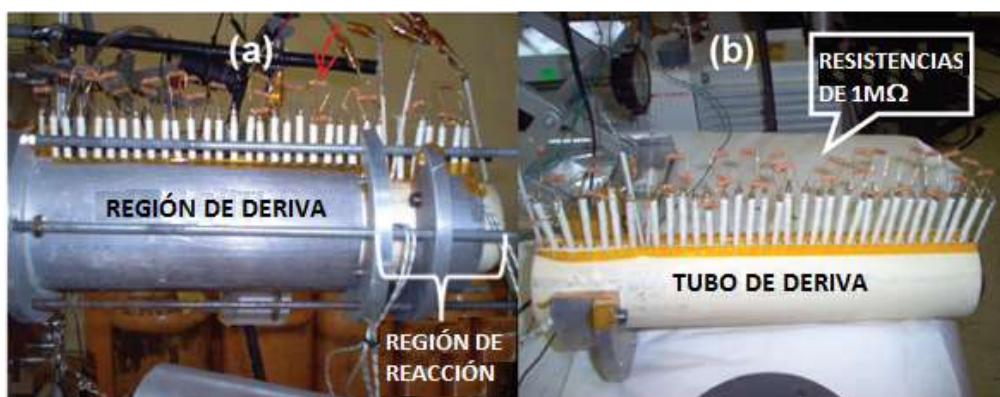
coulombiana desde la aguja hacia el electrodo objetivo (pantalla objetivo, Figura 3) que se mantiene a un voltaje más bajo (~3.5 kV). A medida que viaja hacia el electrodo objetivo, el solvente se evapora dejando gotas cada vez más cargadas que "explotan" debido a la repulsión coulombiana. Este proceso produce gotas de radio cada vez más pequeño que culminan idealmente en iones moleculares. Las fuentes de electrospray son ideales para muestras líquidas y compuestos no volátiles de alto peso molecular. El electrospray es una fuente de ionización suave que produce espectros simples, sin fragmentación, donde el peso molecular se puede determinar fácilmente al acoplar a la espectrometría de masas. El uso de electrospray-IMS como dispositivo de separación y detección se ha demostrado para explosivos, productos de degradación de guerra química y mezclas biológicas. [13]

**Tubo de deriva:** en el tubo de deriva, los iones son separados por un campo eléctrico antes de ingresar al detector. La siguiente descripción corresponde a un tubo de deriva tradicional como el que se usó para obtener los datos estudiados en este trabajo [13]. Generalmente, el tubo de deriva está hecho de una serie de anillos de conducción de acero inoxidable entre anillos aislantes de cuarzo, vidrio o cerámica (99.5%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), apilados uno encima del otro para formar un tubo completamente cerrado (Figura 2). Cada anillo conductor está conectado al siguiente en serie a través de resistencias de 1 M $\Omega$  o 0.5 M $\Omega$  (Figura 3). Se coloca un alto potencial eléctrico (~12 kV) en el primer anillo protector, la pantalla del objetivo, para producir un campo de 200-400 V/cm en todo el tubo de deriva. Es posible alterar la longitud de la región de separación de iones mediante la adición o eliminación de anillos de acero inoxidable. Los anillos se mantienen dentro de un tubo de cerámica (Figura 3b) que tiene una abertura a lo largo de toda su longitud para introducir los contactos eléctricos de los anillos, este tubo de cerámica está alojado dentro de un horno de aluminio para calentar (Figura 3a). [13]



**Figura 2.** (a) tubo de deriva de un espectrómetro de movilidad iónica, (b) anillos aislantes dentro del tubo de deriva, c) vista en sección. [13]

**Compuerta de iones:** una vez que los iones en fase gaseosa se forman en la fuente de ionización, son dirigidos por el campo eléctrico a través del tubo de deriva hacia el detector. En su camino, se encuentran con un conjunto de alambres paralelos que evitan que los iones continúen su migración a través del espectrómetro. Estos conjuntos de alambres se llaman compuertas de iones. La compuerta de entrada de iones se coloca al comienzo de la región de deriva y se abre electrónicamente durante algunas décimas de milisegundo para permitir que un pulso de iones ingrese a esta región, los pulsos típicos son de 0.2 ms de duración. Después de pasar la compuerta, los iones se desplazan con el campo eléctrico, algunos más rápidos y otros más lentos según su movilidad iónica individual, y llegan al electrodo colector en diferentes momentos. [13]



**Figura 3.** Espectrómetro de movilidad que muestra (a) la caja de calentamiento y (b) el tubo de deriva en el interior. Los contactos eléctricos de los anillos emergen de la abertura lineal del tubo de deriva en la parte superior. [13]

**Gases de deriva:** se usa una contracorriente de gas neutro seco en IMS como una matriz limpia e inerte a través de la cual se desplazan los iones. El gas de deriva también sirve para mantener limpio el tubo de deriva del espectrómetro al evitar que los compuestos neutros, introducidos con la muestra o procedentes de la atmósfera, pasen a la región de deriva. El gas de deriva, generalmente nitrógeno o aire, ingresa por el fondo del espectrómetro con velocidades de flujo del orden de 0.5-1.5 L/min, pasa a través del tubo de deriva y sale a través de la región de ionización (Figura 2, entrada de gas de deriva).

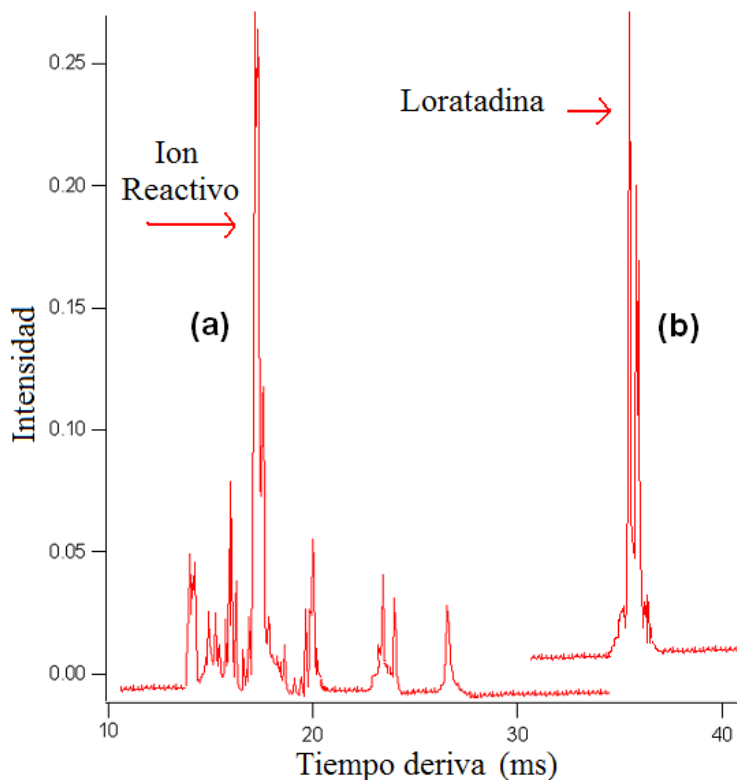
Los agentes que se introducen al final de la región de deriva para separar picos traslapados se denominan modificadores del gas de deriva. La separación se logra porque se produce una aducción selectiva de los modificadores con los iones que cambian la movilidad del ion dependiendo del tamaño. Fernández-Maestre et al. separaron picos de  $\alpha$ -aminoácidos superpuestos utilizando 2-butanol como modificador y demostraron la formación de aductos ion-modificador. [13]

**Métodos de detección:** en IMS, el dispositivo de detección más común y simple para medir la intensidad de iones es una placa colectora que funciona como una copa Faraday. Las copas de Faraday pueden reemplazarse por detectores como espectrómetros de masas que introducen capacidades de identificación adicionales. El acoplamiento de MS a IMS permite la determinación de pesos moleculares, fragmentaciones, aducciones y otro tipo de reacciones en el tubo de deriva. Todos los tipos de instrumentos de MS se han conectado a sistemas IMS, incluido cuadrupolo, tiempo de vuelo, resonancia de ion-ciclotrón, transformada de Fourier, sector eléctrico o magnético, y trampa de iones. El acoplamiento de estos detectores agrega una dimensión de identificación adicional a la detección de iones. Al acoplar IMS a MS, hay varios modos de operación posibles. En el modo *solo IMS*, el MS sirve como una técnica de detección y

no se realiza escaneo de masas: todos los iones llegan al detector sin escaneo de masas y los espectros resultantes son similares a los de la operación de un IMS sin MS. El cambio en el tiempo de deriva debido al acoplamiento con un equipo de masas es insignificante porque, aunque la distancia que recorren los iones dentro del instrumento MS es similar al de IMS, en MS los iones viajan mucho más rápido debido a las condiciones de vacío. En el modo MS, la compuerta de entrada de iones está abierta y todos los iones pasan continua y directamente al espectrómetro de masas y se realiza un escaneo de masas, el espectro de masas se obtiene en este modo. En *IMS-MS*, los iones son enviados por pulsos al MS y todos los iones se analizan por masas continuamente, esto es posible porque se puede adquirir un espectro de masas en menos de un milisegundo, por lo que se pueden tomar varios espectros de masas para cada pico de movilidad. Por lo tanto, se puede dar la separación de todos los iones con diferentes masas y las mismas movilidades. En el modo de monitoreo de iones seleccionados, *SIM*, el instrumento MS está configurado para detectar un valor determinado de masa/carga, resultando un espectro de movilidad de iones de todos los iones con la masa especificada. [13]

**Espectros:** los espectros son gráficos de intensidad de los picos de iones (corriente de iones) frente al tiempo de deriva en el eje x. El tiempo de deriva cero se toma como el tiempo en que la compuerta de entrada de iones se abre (en ocasiones cuando la compuerta se cierra) para permitir que los iones ingresen al tubo de deriva. La mayoría de los iones se neutralizan en la compuerta de entrada, que está abierta solo alrededor del 1% del ciclo de trabajo. Las señales son muy ruidosas y es necesario promediar hasta 250 espectros para obtener un espectro limpio. Sin embargo, el tiempo total de análisis es inferior a un minuto, más rápido que la mayoría de las otras técnicas de separación. La figura 4a muestra un típico espectro de movilidad de los iones reactivos positivos en nitrógeno, en este caso, el ion reactivo en agua,  $(\text{H}_2\text{O})\text{nH}^+$ . Los iones

reactivos son aquellos que se forman a partir del solvente que lleva la muestra. Los espectros de movilidad pueden mostrar tiempos de deriva de 10 ms para moléculas pequeñas a más de 100 ms para macromoléculas como proteínas y ácidos nucleicos. La Figura 4b muestra un espectro de movilidad de loratadina en una muestra de antihistamínico con un tiempo de deriva de 35 ms. [13]



**Figura 4.** Espectros típicos de movilidad de (a) iones reactivos positivos de la solución ESI y (b) espectro de monitoreo de iones seleccionados de loratadina. [13]

**Calibración:** Para calibrar el instrumento, se puede utilizar el hecho de que bajo ciertas condiciones el producto  $(K_0)(t_c)$  es constante. Esto significa que la movilidad reducida de diferentes iones puede calcularse a partir de la de un calibrante,  $K_{0c}$ :

$$K_0 = K_{0c} \left[ \frac{t_c}{t_d} \right] \quad (4)$$



donde  $t_c$  es el tiempo de deriva del calibrante en las condiciones específicas del experimento y  $t_d$  es el tiempo de deriva del ion en las mismas condiciones. 2,4-lutidina es el compuesto comúnmente elegido como calibrante. Este método omite la lectura de barómetros y elimina los errores debidos a mediciones incorrectas de los parámetros en la Ecuación 4, pero puede introducir errores debido a la contaminación del tubo de deriva que puede producir aducciones que cambian la movilidad de los iones.

Los iones tetraalquilamonio, 2, 4-lutidina y dierbutil piridina son buenos estándares para IMS porque producen un pico único y una señal muy sensible. La calibración lineal varía de 10 a 1000  $\mu\text{M}$ . A altas concentraciones, aparecen dímeros del ion y el ion eventualmente consume todos los iones reactivos disponibles y su señal alcanza un máximo. Esta situación debe evitarse porque se pierden las características de cuantificación del instrumento y, por lo tanto, los iones reactivos deben estar siempre visibles en los espectros. [13]

## **2.2 Química computacional**

La química computacional estudia, caracteriza y predice la estructura y estabilidad de los sistemas químicos a través del cálculo de las diferencias de energía entre distintos estados para explicar propiedades espectroscópicas, físicas y mecanismos de reacción a nivel atómico y molecular, además, de muchas otras propiedades. La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos considerados como las aproximaciones más importantes para calcular las propiedades moleculares. Los métodos más usados en los cálculos computacionales son la mecánica molecular y la mecánica cuántica. A su vez está última involucra los métodos semiempíricos, métodos ab initio y Teoría del Funcional de Densidad (DFT). [14, 15]

La base de la teoría del funcional de la densidad (DFT), aportada por Hohenberg y Kohn, implica que la energía electrónica del estado basal está determinada completamente por la

densidad electrónica  $\rho$ . La meta de DFT es diseñar funcionales que conecten la densidad electrónica con la energía. [16]

### 2.3 Teoría del funcional de la densidad

Para DFT la energía de un sistema atómico o molecular puede ser expresada en términos de la densidad electrónica. La idea es tan antigua como la mecánica cuántica y proviene de los trabajos de Thomas, Fermi, Dirac y Wigner, pero no fue hasta 1964 que un verdadero marco teórico para esta teoría fue formulado y desarrollado por Hohenberg y Kohn. [17] Ellos probaron que la energía electrónica del estado basal es determinada completamente por la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ . En otras palabras, existe una correspondencia uno a uno entre la densidad electrónica del estado basal y la energía de un sistema, donde  $\rho(\mathbf{r})$  solo depende de tres coordenadas independientes del número de electrones que el sistema tenga (Ecuación 5), a diferencia de los métodos Hartree-Fock (HF). [18]

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int |\psi(\mathbf{r}, X_1, X_2, X_3, \dots, X_N)|^2 dX_1 dX_2 dX_3 \dots dX_N \quad (5)$$

En los métodos HF la complejidad de los cálculos aumenta en la medida en que el número de electrones aumenta, mientras que en DFT la complejidad permanece igual. Otra de las ventajas de DFT es que incluye de forma natural la correlación electrónica.

Al momento de trabajar con una  $\rho(\mathbf{r})$  óptima (en lugar de la función de onda  $\Psi$  que depende de  $4N$  variables donde  $3N$  son coordenadas espaciales y la coordenada de espín, siendo  $N$  el número de electrones, que es mucho más compleja) se requiere estar sujeto al formalismo de Kohn-Sham, el cual introduce orbitales  $\phi$ , tipo Kohn-Sham, donde la sumatoria de los orbitales al cuadrado es igual a la densidad electrónica. [18]

$$\rho(r) = \sum_i |\phi_i|^2 \quad (6)$$

Mediante un proceso variacional se obtiene una ecuación análoga a la ecuación de Schrödinger, [18]

$$\left\{ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V(r) \int \frac{\rho(r')}{r-r'} dr' + V_{xc}(r) \right\} \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (7)$$

Donde  $-\frac{1}{2} \nabla^2$  es el término que describe la energía cinética,  $V(r)$  expresa el potencial de atracción molecular y el término clásico de repulsión electrónica,  $V_{xc}$ , es un parámetro desconocido que corresponde a la correlación de intercambio que puede ser considerada como el principio por usar  $\rho(r)$  como variable fundamental en lugar de la función de onda. Quizás no hay criterios sistemáticos disponibles para mejorar el funcional  $V_{xc}$ . Este, de hecho, es uno de los temas importantes en el cálculo computacional DFT. Como se mencionó anteriormente, los cálculos de DFT se basan en el principio variacional precisamente para el funcional de la energía. [19]

$$E = E[\rho(r)] \quad (8)$$

Buscando una óptima  $\rho(r)$  que minimice la energía del estado fundamental bajo la restricción de que  $\rho(r)$  debe integrar a  $N$  en todo momento, entonces:

$$\int \rho(r) dr = N \quad (9)$$

Dentro del cálculo variacional esta condición es introducida por medio del multiplicador Lagrangiano de la siguiente forma:

$$\delta[E - \mu\rho] = 0 \quad (10)$$

Donde  $\mu$  es el multiplicador lagrangiano, una constante que gana significado físico dentro de la ecuación diferencial de Euler (Ecuación 10). A partir de la anterior ecuación (10), se obtiene [20]:

$$V(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho} = \mu \quad (11)$$

Donde  $v(r)$  es el potencial externo (debido al núcleo) y  $F_{HK}$  es la ecuación de Hohenberg-Kohn que contiene los operadores de energía cinética y las interacciones electrón-electrón [20].

Una contribución importante en este campo fue hecha por Parr al identificar al multiplicador lagrangiano con la derivada de la energía del átomo o molécula con respecto a su número de electrones a potencial externo constante. [20]

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad (12)$$

Esta cantidad fue identificada como el potencial químico electrónico por analogía con el potencial químico en termodinámica reemplazando la energía  $E$  por la energía libre de Gibbs  $G$  y el número de electrones  $N$  por el número de moles  $n$  a  $P$  y  $T$  constantes.

El potencial químico electrónico es una medida de la tendencia de los electrones a escapar de la nube electrónica. El potencial químico en termodinámica mide el cambio de energía cuando las cantidades infinitesimales de energía de una sustancia dada se añaden o se retiran del sistema bajo ciertas condiciones. [20]  $\mu$  es el eslabón entre el concepto del potencial químico electrónico y el concepto clásico de electronegatividad. Es así si se piensa que los

electrones fluyen del átomo menos electronegativo al más electronegativo, lo cual es un movimiento en el sentido contrario al compararlo con el que gobierna el potencial químico electrónico, esto hace que las dos cantidades hayan sido definidas como opuestas, Ecuación 13 [20]:

$$\chi = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(r)} = -\mu \quad (13)$$

El hecho de que  $\mu$  es el negativo de  $\chi$  se puede también observar si se considera la gráfica de la energía  $E$  de un sistema en función del número de electrones  $N$ . Usando una relación cuadrática entre  $E$  y  $N$ , junto con una aproximación de diferencia finita,  $\mu$  resulta ser igual al negativo de la electronegatividad de Mulliken,  $X_M$ :

$$\mu = -\frac{PI + AE}{2} = X_M \quad (14)$$

Donde  $PI$  es la energía de ionización y  $AE$  la afinidad electrónica de un sistema.

Los hallazgos mencionados anteriormente impulsaron a Parr a probar otras derivadas. La

segunda derivada  $\left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_V$  y su inversa fueron identificadas por Parr y Pearson como dureza

( $\eta$ ) y la suavidad ( $S$ ), respectivamente. [20]

## 2.4 Descriptores electrónicos

Son aquellos que dependen directamente de la distribución electrónica de los átomos en las moléculas. Estos descriptores proporcionan información sobre el ambiente electrónico de cada molécula. Incluyen datos de orbitales moleculares, cargas parciales atómicas, momento bipolares electrónicos, densidad electrónica, distancia intraatómica de cargas, la energía del HOMO y del

LUMO, entalpía total, dureza, suavidad, electronegatividad, potencial electrostático y la distribución de cargas moleculares. Estos descriptores son calculados por medio de la química cuántica computacional. [21]

## 2.5 Potencial electrostático molecular

El potencial electrostático  $V(r)$  es una propiedad real que puede ser determinada de manera computacional o experimentalmente por métodos de difracción. [22]

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r')}{|r' - r|} dr' \quad (15)$$

donde  $Z_A$  es la carga sobre el núcleo A, localizada a una distancia radial  $R_A$ , y  $\rho(r)$  es la densidad electrónica funcional de la molécula. [22]

El potencial electrostático es una herramienta usada en la interpretación de reactividad molecular hacia electrófilos [22], un electrófilo tiende a ir a aquellas regiones en las que el potencial  $V(r)$  tenga los valores más negativos (mínimo local). En el caso de ataque nucleófilo las regiones positivas pueden identificarse como los sitios más susceptibles de ataques nucleófilos.

El método más exitoso para resolver la ecuación de Schrödinger para un átomo y una molécula es el método Hartree-Fock. Este consiste en encontrar un potencial eléctrico neto que contenga las interacciones entre electrones-núcleos y electrones-electrones, resolver la ecuación de Schrödinger para un solo electrón teniendo en cuenta esos potenciales y, al final, sumar las energías de todos los electrones. El potencial electrónico neto considera las interacciones coulombicas entre los electrones y al mismo tiempo los electrones que se mueven de forma independiente. [22]

El potencial neto es la suma del potencial coulombico repulsivo que representa el efecto promedio de las interacciones de coulomb repulsivas en un electrón y sus N-1 vecinos. Este potencial se utiliza para calcular la función de onda de los electrones y estos, a su vez, para calcular un nuevo potencial. Este nuevo potencial se utiliza para calcular otras funciones de onda, y así sucesivamente hasta que el potencial final sea igual al potencial inicial, cuando se logra esto se dice que el potencial es auto consistente y la función de onda hallada se aproxima mucho a la real. [23]

## 2.6 Dureza y suavidad

La ecuación de trabajo para dureza y suavidad son obtenidas asumiendo una relación cuadrática entre E y N usando diferencias finitas.

$$\eta \approx \frac{(IP - EA)}{2} \quad (16)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (17)$$

Las cantidades definidas en la ecuaciones 14, 16 y 17 son todas denominadas descriptores de reactividad global y proporcionan información de la estabilidad de un sistema químico. [23]

La dureza,  $\eta$ , expresa la resistencia a la transferencia de carga, de formación de la nube electrónica con la perdida y ganancia de una especie química, por lo tanto la dureza depende solo de la forma en la cual la energía cinética y la energía de repulsión electrónica cambian con el número de electrones. Además, la dureza juega un papel muy importante en la determinación de su estabilidad o reactividad. [23] La suavidad (S) de un sistema químico es lo opuesto a la dureza la cual implica la deformación o el cambio de la nube electrónica, favoreciendo que un sistema

sea fácilmente polarizable. Por lo tanto, sistemas más suaves serán menos estables y se disociaran o isomerizarán fácilmente dependiendo del caso. [23] La electronegatividad es una medida de tendencia de atracción de electrones de una especie química y se puede correlacionar con el negativo del potencial químico electrónico. [23]

De acuerdo con la DFT, las propiedades de un sistema son determinadas por su densidad electrónica total pero la densidad electrónica sola no puede describir todos los fenómenos químicos. Por consiguiente, muchos esfuerzos han sido consagrados al desarrollo y aplicación de índices de reactividad de  $\rho(r)$ . [23]

Complementario a los descriptores de reactividad global ( $\eta$ ,  $\chi$ ,  $\mu$ , S), son necesarios descriptores locales que contengan información numérica sobre las características y o reactividad de los diferentes sitios del sistema de estudio (moléculas o macromoléculas). Los parámetros de reactividad local son relevantes para la diferenciación en el comportamiento de reactividad que pueda presentar un átomo de los que constituyen la molécula en un sitio particular de ella. Ejemplo de este tipo de descriptores son la función de Fukui (f) y la suavidad local (S). [23]

## 2.7 La función de Fukui y suavidad local

La función de Fukui se define como la derivada de la densidad electrónica respecto al número de electrones a un potencial externo constante (ecuación 18). La función de Fukui representa la respuesta del potencial químico de un sistema a un cambio en el potencial externo y puede ser considerado como un importante índice de reactividad. [24, 25]

$$f(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v = \left( \frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N \quad (18)$$



Debido a la discontinuidad de  $\rho(r)$  respecto a  $N$ , la primera aproximación es de diferencia finita. Existiendo tres tipos de funciones de Fukui,  $f^+$  que contiene información de la reactividad local para un ataque nucleófilo,  $f^-$ , que hace lo propio para un ataque electrofílico y  $f^0$  que es el descriptor de reactividad local para radicales libres. [24, 25]

$$f^+(r) = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad (19)$$

$$f^-(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad (20)$$

$$f^0(r) = \frac{1}{2}[\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)] \quad (21)$$

En la práctica, es más conveniente calcular estos descriptores atómicos empleando la forma condensada de la función de Fukui dado para un átomo  $k$  en una molécula, según las siguientes ecuaciones.

$$f_{k^+} = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (22)$$

$$f_{k^-} = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (23)$$

$$f_{k^0} = \frac{1}{2}[q_k(n+1) - q_k(N-1)] \quad (24)$$

Donde  $q_k$  es la población electrónica del átomo  $k$  en la molécula bajo consideración. [24, 25]

La suavidad local se relaciona con la ecuación de Fukui de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$s(r) = f(r) * S \quad (25)$$

En la cual ( $S$ ) es la suavidad global de la molécula. La mayor aplicación de suavidad local reside en su interpretación de mecanismos de reacción especialmente en la racionalización de sitios selectivos y regioselectivos. [24, 25]

Estos descriptores derivados de la DFT y complementados con cargas atómicas y orbitales de frontera son los de primera implementación con el doble propósito de comprender las interacciones moleculares. [24, 25]

Las ecuaciones (26), (27) y (28) son válidas para un ataque nucleofílico, un ataque electrofílico y un ataque radical, respectivamente.  $q_k$  es la población electrónica bruta de un átomo  $k$  en la molécula. Las correspondientes condensaciones pueden ser definidas también para la suavidad local  $S_{k^+}$ ,  $S_{k^-}$  y  $S_{k^o}$  como [24, 25]:

$$s_k^+ = [q_k (N+1) - q_k (N)]S, \quad \text{para un ataque nucleofílico} \quad (26)$$

$$s_k^- = [q_k (N) - q_k (N-1)]S, \quad \text{para un ataque electrofílico} \quad (27)$$

$$s_k^o = \frac{1}{2} [q_k (N+1) - q_k (N-1)]S, \quad \text{para un ataque radical} \quad (28)$$

## 2.8 Error de superposición de base

En química cuántica, los cálculos que usan conjuntos de funciones de base finitos son susceptibles del error por superposición de la base (BSSE, basis set superposition error). Como los átomos de las moléculas que interactúan (o incluso, en diferentes partes de una misma molécula) se acercan entre sí, sus funciones de base se solapan. Cada monómero "toma prestado" funciones de otros componentes cercanos, aumentando así el tamaño del conjunto de base y mejorando el cálculo de propiedades como la energía. Si la energía total es minimizada como

una función de la geometría del sistema, las energías de corto alcance desde los conjuntos de base mezclados deben ser comparadas con las energías de largo alcance de los conjuntos sin mezclar, y esta falta de coincidencia introduce un error. [26, 27]

Aparte del uso de conjuntos de base infinitos (como las ondas planas donde no existe BSSE), existen dos métodos para eliminar el BSSE. En el enfoque de Hamiltoniano químico, (CHA, Chemical Hamiltonian Approach), el conjunto de base es mezclado a priori mediante la sustitución del Hamiltoniano convencional por uno en el que todos los términos que contienen proyectores han sido eliminados para evitar una mezcla. En el método de contrapeso (CP, counterpoise method), el BSSE se calcula de nuevo utilizando los conjuntos básicos mixtos y el error se resta a posteriori de la energía sin corregir. Los conjuntos básicos mixtos se realizan mediante la introducción de "orbitales fantasma", conjunto de funciones de base que no tienen electrones ni protones. Aunque conceptualmente son muy diferentes, los dos métodos tienden a dar resultados similares. [28-33]

Se han implementado computacionalmente dos metodologías de corrección del BSSE, el método counterpoise y el método del Chemical Hamiltonian Approach, para la determinación no solo de energías de interacción corregidas por BSSE sino también de geometrías, frecuencias vibracionales y densidad electrónica de complejos moleculares. En el caso del CP, se pueden obtener energías, gradientes y en general cualquier propiedad molecular expresable en función de la energía del complejo molecular o de sus derivadas. El método del Chemical Hamiltonian Approach, sin embargo, permite obtener una descripción mecano-cuántica del complejo molecular corregida por BSSE, es decir, su función de onda, y por tanto, su densidad electrónica. Por un lado, se han demostrado estudios sistemáticos del comportamiento del método counterpoise y CHA en términos para diversos complejos moleculares a diferentes niveles de

teoría y conjuntos de base. Se observa que el uso de bases estándares de cálculo sin inclusión de funciones difusas junto con metodologías basadas en la teoría de funcional de la densidad lleva a una descripción errónea de algunos de los complejos estudiados, mientras que la corrección del BSSE, tanto con el método counterpoise como con el CHA, modifican la topología de la superficie de energía potencial de manera que se obtienen resultados similares a los obtenidos con conjuntos de base más completos. [34]

## 2.9 Energía de interacción entre iones y modificadores

Esta energía se basa en el principio de las bases y ácidos duros y blandos, la cual ha sido aplicada con mucho éxito en el pasado. Esta ecuación resulta de una descomposición de la interacción de la energía de dos sistemas A y B en dos partes: la primera parte,  $\Delta E_v$ , representa el cambio constante en la energía potencial exterior y que corresponde al proceso de transferencia de carga entre A y B en el potencial externo constante, y la segunda, a un cambio de energía equivalente a una reorganización de la distribución de carga en un potencial químico constante  $\Delta E_\mu$ :

$$(\Delta E_{\text{int}})_{AB} = -\frac{1}{2} \left( \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{S_A + S_B} \right) (S_A S_B) - \frac{1}{2} \left( \frac{\lambda}{S_A + S_B} \right) \quad (29)$$

Donde  $\mu$  es el potencial químico y  $S$  la suavidad global de A y B. [35] El parámetro  $\lambda$  ha demostrado ser proporcional a un número efectivo de electrones de valencia que participan en la interacción entre A y B. Pal et al. han definido el parámetro  $\lambda$  como el cambio en las densidades electrónicas del sistema antes y después del proceso de interacción. En este trabajo, sin embargo, la elección que se establece es un parámetro igual a 0.5, de acuerdo con estudios realizados anteriormente. [35] Esta metodología evita la evaluación de  $\lambda$  utilizando la información acerca de la estructura electrónica del producto y, por tanto, aumenta la capacidad predictiva del método.

Si la interacción en A es localizada en un sitio atómico k, la Ecuación 29 cambia a la Ecuación 30, donde  $f_{A,k}$  es el valor de la función de Fukui en el sitio k del sistema A.

$$(\Delta E_{\text{int}})_{A,k,B} = -\frac{1}{2} \left( \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{S_A f_{A,k} + S_B} \right) (S_A f_{A,k} S_B) - \frac{1}{2} \left( \frac{\lambda}{S_A f_{A,k} + S_B} \right) \quad (30)$$

Donde  $f_{A,k}$  es la función de Fukui. [35]

### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Procedimiento experimental

**Parámetros instrumentales:** Las condiciones operativas utilizadas habitualmente para el espectrómetro de movilidad de iones en el tubo de deriva fueron: flujo de muestra  $3 \mu\text{l min}^{-1}$ , potencial de electrospray 15.6 Kv, voltaje en el primer anillo 12.1 kV, potencial en la compuerta  $10.80 \pm 0.01 \text{ kV}$ , potencial de cierre de la compuerta  $\pm 40 \text{ V}$ , ancho de pulso de compuerta 0.1 ms, tiempo de escaneo 35 ms, número de promedios por espectro 250, presión 685-710 Torr (presión atmosférica), flujo de nitrógeno  $0.94 \text{ litros min}^{-1}$ , Temperatura del gas de deriva  $116^\circ \text{ C}$ . [13]

**Espectrómetro de movilidad iónica:** Comprendía una fuente de ionización por electrospray y un tubo de deriva. El tubo de deriva (5 cm I.D) tenía una región de desolvatación (7.5 cm) y una región de deriva (25 cm) funcionando en modo positivo, separados por una compuerta de iones del tipo Bradbury-Nielsen. La compuerta de iones era un conjunto de alambres paralelos que neutralizaban los iones y tenían aproximadamente ochenta cables paralelos de Aleación 46 de  $75 \mu\text{m}$  (California Fine Wire Co., Grove Beach, CA, EE. UU.) separados 0.6 mm. Los alambres positivos y negativos se alternaban en la compuerta. Con la compuerta abierta, los cables tenían un voltaje igual al promedio del voltaje de los anillos de deriva adyacentes. El voltaje de la compuerta abierta era de 10800 V. Para neutralizar los iones, se aplicó un potencial de cierre que era 40 V más alto para un conjunto de cables y 40 V más bajo para el otro, que el voltaje de la compuerta abierta, 10840 V y 10760 V, respectivamente. Los iones se introdujeron con un pulso de 0.1 ms en la región de deriva. El tubo de deriva se construyó con una serie de anillos de conducción de acero inoxidable entre anillos cerámicos aislantes (99.5%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Advalue Tech., Tucson, AZ, EE. UU.), apilados uno encima del otro

para formar un tubo completamente cerrado. Este tubo cerámico fue calentado dentro de un horno de aluminio. Los anillos de acero se conectaron en serie por resistencias de alta temperatura de 1 M $\Omega$  (región de deriva) o de 0.5 M $\Omega$  (región de desolvatación) (Caddock Electronics Inc.,  $\pm$  1%).

Se usó una contracorriente de gas neutro seco como una matriz limpia e inerte a través de la cual los iones fluyen y para conservar limpio el tubo de deriva manteniendo compuestos neutros, introducidos con la muestra o provenientes de la atmósfera, fuera de la región de deriva. El nitrógeno como gas de deriva, entró por el fondo del espectrómetro, pasó a través del tubo de deriva y salió a través de la región de ionización. [12] El gas de deriva se calentó pasándolo a través de un tubo de acero inoxidable de 2 m de largo enrollado dentro de un bloque de calentamiento de aluminio. El contenido de agua en el gas de deriva, ~10 ppm, se midió con un instrumento GE Moisture Image Series 1 (Billerica, MA, EE.UU.). Un software LabView personalizado (National Instruments, Austin, TX, EE.UU.) recopiló los datos de IMS y controló la compuerta de iones. Los experimentos, la electrónica para la adquisición de datos y el control de compuerta se realizaron o construyeron en Washington State University, en el laboratorio del Dr. Herbert Hill.

**Espectrómetro de masas:** El espectrómetro de movilidad se acopló a un espectrómetro de masas de cuadrupolo a través de un orificio de 40  $\mu$ m. El espectrómetro de masas era un cuadrupolo 150-QC (0-4000 uma) de ABB Extrel (Pittsburgh, PA, EE. UU.) refaccionado en 2008. Se utilizó un amplificador Keithley modelo 427 (Keithley Instruments, Cleveland, OH, EE.UU.) para amplificar la señal de salida del detector multiplicador de electrones del espectrómetro de masas y enviarla a los sistemas de adquisición de datos. El espectrómetro de

masas se controló con el software Merlin (versión 3.0 ABB Extrel, Pittsburgh, PA, EE.UU.), que recopiló los datos del espectro. [13]

**Calibración:** Los iones se identificaron por dos métodos diferentes: por su peso molecular en espectrometría de masas y por el modo de monitoreo de iones seleccionado, *SIM*, que selecciona un solo pico en el espectro de masas y muestra el pico correspondiente en el espectro de movilidad. El instrumento se demostró limpio cuando los espectros del disolvente no mostraron trazas de contaminación y las movilidades de estándares de movilidad se encontraban donde se esperaba. [6] Con un instrumento limpio, los  $K_0$  se determinaron a partir del  $K_0$  conocido del estándar químico, 2,6-di-*tert*butil piridina, utilizando la Ecuación 4. [14]

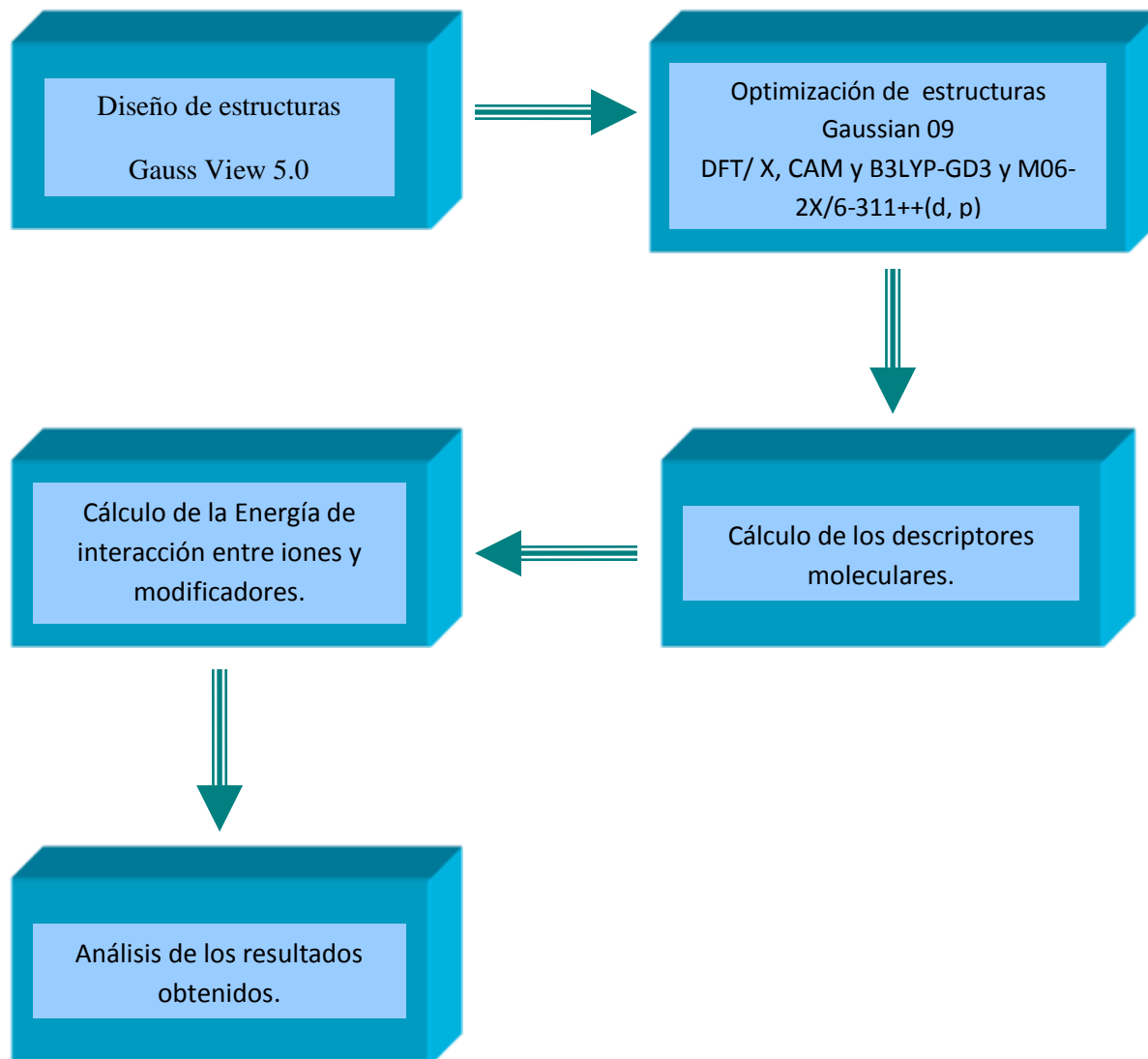
### 3.2 Procedimiento teórico-computacional

**Estudios teóricos-computacionales:** El programa Gaussian 09 (Revisión D.01) se usó para los cálculos teóricos [43] en varios niveles de teoría: X3LYP y B3LYP, junto con la función de base 6-311++(d, p), que incluye la Corrección de Dispersión de Grimme (GD3), y el Funcional Minnesota, M06-2X, junto con la misma función de base 6-311++(d, p). Estos son funcionales que trabajan con más precisión a un costo computacional equivalente a los de los funcionales tradicionales como X3LYP y B3LYP. Se considera que M062X reemplaza a B3LYP como los nuevos funcionales de propósito general [18] y se utilizaron para discutir los resultados actuales. B3LYP, también con conjuntos de bases más grandes, tiene un error en el rango de 10 kcal/mol y más, según la estructura. Por ejemplo, M062X tiene errores por debajo de 5 kcal/mol y con frecuencia por debajo de 2 kcal/mol. Si se tiene que usar B3LYP, es recomendable, al menos, usar la Corrección de Dispersión de Grimme, y tal vez también la amortiguación de Becke-Johnson, aunque la reducción de errores adicional por parte de BJ puede ser muy pequeña. B3LYP-D3-BJ incluso pertenece a los de mejor desempeño en algunas aplicaciones. Además, se



utilizó una nueva cuadrícula recortada más grande y ultrafina, útil cuando se desea una precisión muy alta. [36]

En este trabajo se llevaron a cabo cálculos teórico-computacionales de algunos factores estructurales, moleculares, electrónicos y energéticos de una serie de iones y modificadores utilizados en la espectrometría de movilidad iónica para explicar las reducciones de las movilidades de los iones cuando se introdujeron modificadores en el gas de deriva. Se usaron como base y referencia las movilidades reducidas, obtenidas en fase gaseosa, de los experimentos llevados a cabo por el profesor Roberto Fernández Maestre en la Universidad de Washington State, Estados Unidos [37], con una serie de aminoácidos, estándares, modificadores y otros tipos de compuestos consignados en una base de datos y así se pudo relacionar, comparar y explicar el efecto de los factores calculados teóricamente con los resultados obtenidos experimentalmente. [38-42]

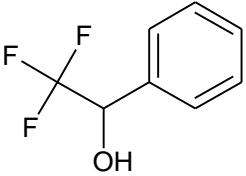
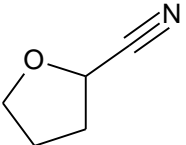
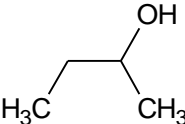
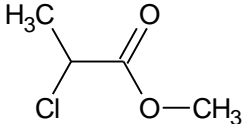
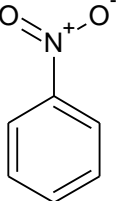
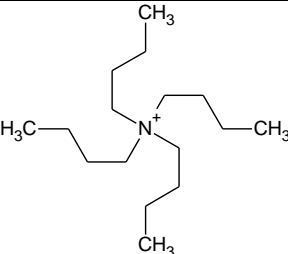
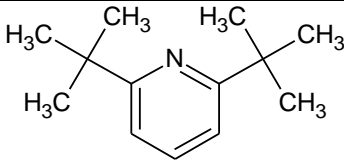
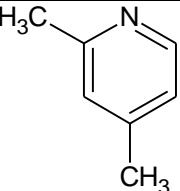
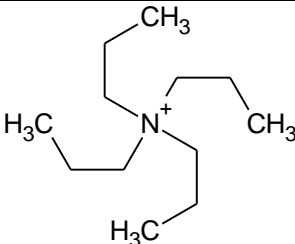


**Figura 5.** Metodología esquematizada.

### 3.3 Diseño y optimización de las estructuras

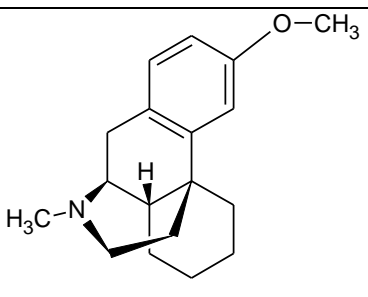
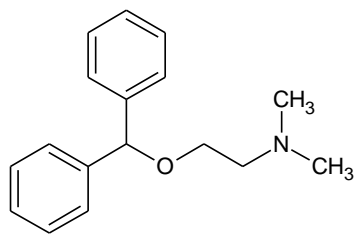
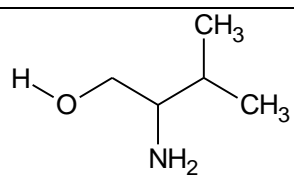
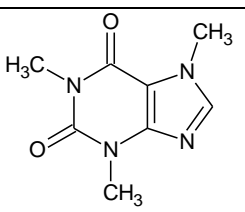
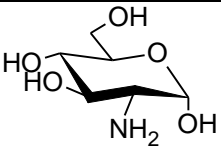
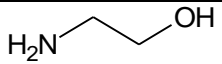
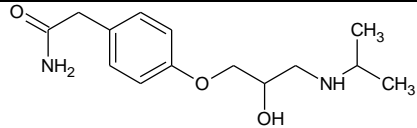
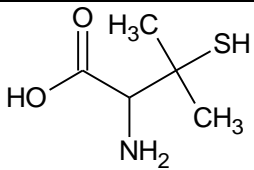
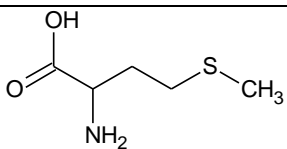
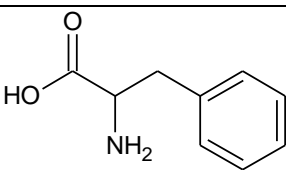
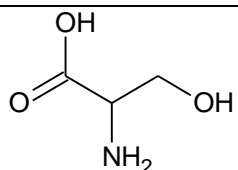
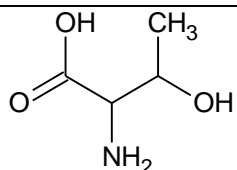
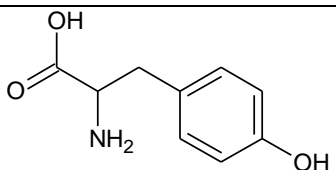
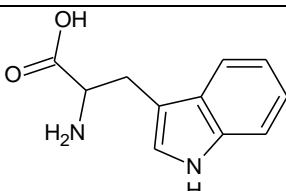
Se dibujaron las estructuras de cada uno de los iones, estándares y modificadores, como también los aductos formados por cada uno de los iones protonados con los modificadores de estudio, y se optimizó la geometría de cada uno de los compuestos y aductos bajo la teoría del funcional de la densidad (DFT) utilizando los funcionales X3LYP, B3LYP-GD3 y M06-2X junto con la

función de base 6-311++G(d, p), teniendo en cuenta el error de superposición de base para los aductos, por medio del software Gauss View 5.0 y el programa Gaussian 09. [43]

Modificadores				
TFMBA	THFCN	B	M	N
				
Estándares				
TBA	DTBP	L	TPA	
				

**Figura 6.** Estructuras de modificadores y estándares utilizados para obtener la base de datos usada en este trabajo. TFMBA: Trifluoro metil bencil alcohol, THFCN: Tetrahidrofurano-2-carbonitrilo, B: 2-Butanol, M: 2-Cloro propanoato de metilo, N: Nitrobenzeno, TBA: Tetrabutil amonio, DTBP: Diterbutil piridina, L: 2, 4 Lutidina y TPA: Tetrapropil amonio.

**Analitos precursores de los iones protonados**

Dx	Dy	V	C
			
G	E	A	PEN
			
MET	PHE	SER	THR
			
TYR	TRY		
			

**Figura 7.** Estructuras de los iones protonados utilizados en este trabajo. Dx: Dextrometorfan, Dy: Difenhidramina, V: Valinol, C: Cafeína, G: Glucosamina, E: Etanolamina, A: Atenolol, PEN: Penicilamina, MET: Metionina, PHE: Fenilalanina, SER: Serina, THR: Treonina, TYR: Tirosina y TRY: Triptófano.

### 3.5 Cálculo de los descriptores de reactividad

Después del diseño y optimización de las estructuras, y teniendo las geometrías de menor energía, se extrajo de los programas la información necesaria para calcular una serie de descriptores moleculares basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT):

- El potencial electrostático molecular, que nos da la interpretación de reactividad molecular hacia electrófilos.
- Las funciones de Fukui, que representan la respuesta del potencial químico de un sistema a un cambio en el potencial externo y pueden ser consideradas como un importante índice de reactividad.
- Dureza global y local, que juegan un papel muy importante en la determinación de su estabilidad o reactividad.
- La suavidad, tanto global como local, la electronegatividad, la electrofilicidad y las energías HOMO y LUMO.

Interpretamos los descriptores encontrados (energía total, momento dipolar, frecuencias vibracionales, y densidad electrónica, entre otros) y propusimos una explicación de la relación que existe entre estos descriptores de reactividad con la reducción de las movilidades, al interaccionar dichos modificadores con los iones protonados.

### 3.6 Cálculo de la energía de interacción

Se calcularon las energías de interacción ion-modificador (EI) utilizando la ecuación:  $EI = E_{\text{aducto}} - (E_{\text{ion protonado}} + E_{\text{modificador}})$  y las afinidades protónicas de la sustracción de las energías de los iones protonados y las energías de los compuestos neutros,  $E_{\text{ion protonado}} + E_{\text{neutro}}$ . También calculamos la energía de interacción utilizando las ecuaciones propuestas en el numeral 2.10 del marco teórico. Procedimos a proponer una explicación para las relaciones entre las energías de

interacción, la afinidad protónica y otras propiedades de los iones y modificadores con la reducción de las movilidades de los iones cuando se introdujeron modificadores en el gas de deriva de un instrumento IMS.

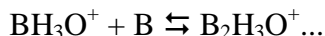
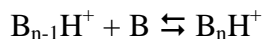
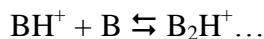
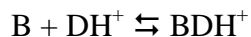
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 CAPÍTULO 1: Análisis de la interacción de los fármacos Dextrometorfano y Difenhidramina con 2-Butanol. [44]

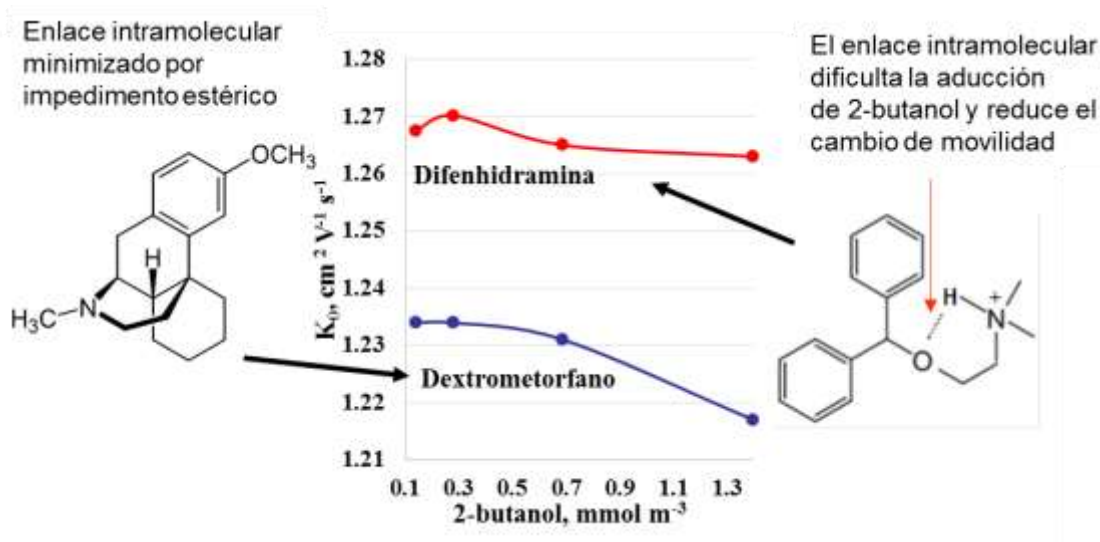
El dextrometorfano (Dx) y la difenhidramina (Dy) son compuestos utilizados en la industria farmacéutica en la preparación de antihistamínicos y medicamentos para el resfriado. Debido a los nuevos requisitos sobre la verificación de limpieza en las líneas de producción de medicamentos, se requieren métodos para identificar rápidamente los picos de contaminantes en los espectros de movilidad en IMS. Un método para estas verificaciones es la introducción de modificadores en el gas de deriva. Los modificadores interactúan con los iones en el gas de deriva y cambian selectivamente sus movilidades. Fernández-Maestre et al. ha separado diferentes analitos con picos superpuestos en el espectro de movilidad utilizando modificadores como: etil lactato, nitrobenzeno, trifluoro metil bencil alcohol, 2-cloro propanoato de metilo, agua, amoníaco y metanol en el gas de deriva. [38-42]

Se usó IMS con fuente de ionización por electrospray acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo para estudiar los cambios de movilidad de los fármacos Dx y Dy con la introducción de 2-butanol como modificador en el gas de deriva. El poder de resolución del instrumento fue superior a 80 y con frecuencia superior a 100, como se puede ver en los picos afilados de las figuras. Por otro lado, el poder de resolución del espectrómetro de masas cuadrupolo fue bajo. Sin embargo, los experimentos no requerían un alto poder de resolución de masas porque los picos de interés de estos espectros estaban bien separados. La Figura 8 muestra los cambios en las movilidades reducidas de Dx y Dy después de la introducción de 2-butanol a varias concentraciones en el gas de deriva del espectrómetro de movilidad. El 2-butanol (B) interactuó con Dx y Dy produciendo los aductos protonados  $DxBH^+$  y  $DyBH^+$  a través de

enlaces de hidrógeno. De acuerdo con estos resultados, los siguientes equilibrios estaban presentes en el tubo de deriva para Dx y Dy,  $BH^+$  (2-butanol protonado) y  $BH_3O^+$  (aducto 2-butanol-ion hidronio), donde D = Dx o Dy.

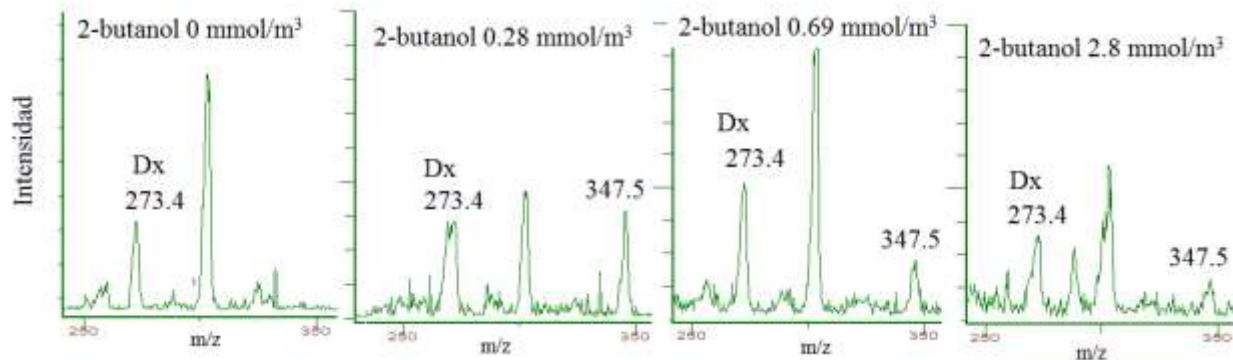


Las movilidades reducidas fueron las esperadas de los pesos moleculares de Dx y Dy, mayores para Dx con el mayor peso molecular.



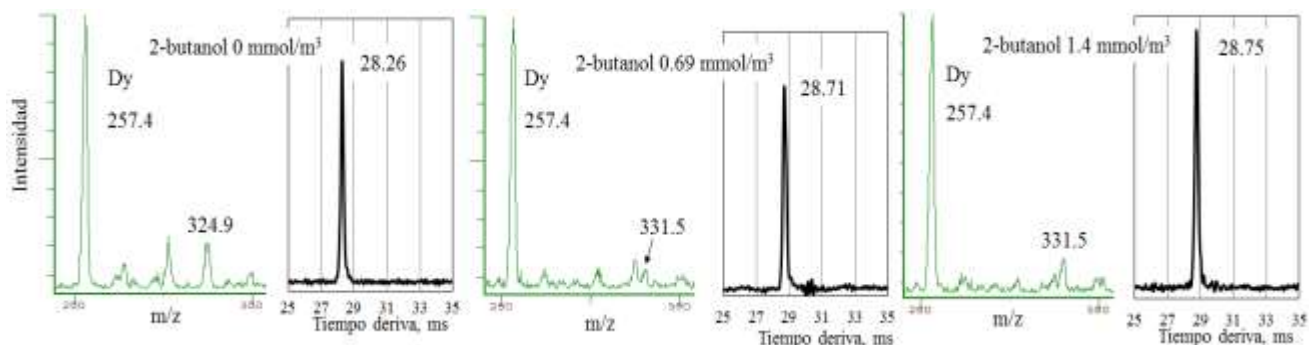
**Figura 8.** Las movilidades reducidas de Dx y Dy disminuyeron cuando se introdujo 2-butanol como modificador en el gas de deriva. Las movilidades reducidas fueron las esperadas a partir de los pesos moleculares de Dx y Dy, pero los cambios de movilidad fueron inesperados. [44]





**Figura 9.** Espectros de masas de  $DxH^+$  cuando se introdujo 2-butanol en el gas de deriva a diferentes concentraciones. El pico de  $DxBH^+$ , a  $m/z$  347.5, disminuye con la concentración de 2-butanol porque es el primero de una serie de picos agrupados de  $DxB_nH^+$ . Otros picos surgen de la mezcla compleja. [44]

La Figura 9 muestra los espectros de masas de  $DxH^+$  cuando se introdujo 2-butanol en el gas de deriva a concentraciones de 0, 0.28, 0.69 y 2.8  $mmol/m^3$ . El pico de  $DxBH^+$  a  $m/z$  347.5 disminuyó con la concentración de 2-butanol cuando se esperaba que aumentara. Este comportamiento puede explicarse si consideramos que se están formando varios aductos,  $DxB_nH^+$ . El aducto con dos moléculas de 2-butanol,  $DxB_2H^+$ , tiene una masa de 421.6 una y estaría fuera del rango de exploración de masa como otros aductos  $DxB_nH^+$  con una masa más grande. Cuando se forman varios aductos, la intensidad del conjunto de picos de los aductos tiene una forma gaussiana que se mueve hacia una masa alta con el aumento de la concentración del modificador que resulta en una disminución de la concentración del aducto con una molécula unida. En el caso de  $DyH^+$  (Figura 10), el pico del grupo a  $m/z$  331.5,  $DyBH^+$ , aumenta con la concentración de 2-butanol (0, 0.69 y 1.4  $mmol/m^3$ ), lo que indica que solo este grupo se forma en estas condiciones experimentales. Estos resultados concuerdan con una mayor formación de  $DxB_nH^+$  que  $DyB_nH^+$ , como lo sugiere el mayor cambio de movilidad en Dx.



**Figura 10.** Espectros de masas de  $DyH^+$  cuando se introdujo 2-butanol en el gas de deriva a diferentes concentraciones. El pico de  $DyBH^+$ , a  $m/z$  331.5, aumenta con la concentración de 2-butanol porque es el único pico de aducto debido al impedimento estérico. [44]

### Cambios de movilidad de Dx y Dy debido a la aducción con 2-butanol

Encontramos que la movilidad reducida de estos iones disminuyó cuando se inyectó 2-butanol en el gas de deriva (Figura 8). Se encontró que el  $K_0$  de Dx cambiaba en -1.4% y el  $K_0$  de Dy en -0.4% cuando la concentración de 2-butanol cambiaba de 0.14 a 1.4  $mmol/m^3$  en el gas de deriva. Lo que esperábamos de los pesos moleculares de estos compuestos, Dx 272.4 g/mol y Dy 256.4 g/mol, fue el resultado opuesto. Este comportamiento tampoco podría explicarse si consideramos el posible obstáculo estérico para la aducción de 2-butanol producido por los anillos en el átomo de nitrógeno en Dx y la relativa inmovilidad del mismo en dicho anillo. El átomo de nitrógeno es la ubicación de aducción principal para el 2-butanol porque es más básico que el oxígeno. En Dy, el nitrógeno está en una cadena alifática que se mueve libremente, lejos de los anillos de benceno. Este obstáculo debería haber disminuido la aducción de 2-butanol a Dx con respecto a la de Dy. De acuerdo con esto, se debería haber obtenido un cambio de movilidad más pequeño para Dx que para Dy.

**Tabla 2.** Afinidades protónicas (PA) de Dx y Dy, y energías de interacción (EI) de sus iones protonados con 2-butanol (B) (software Gaussian) en dos niveles diferentes de teoría, B3LYP-GD3/6-311++(d, p) y M06-2X/6-311++(d, p).

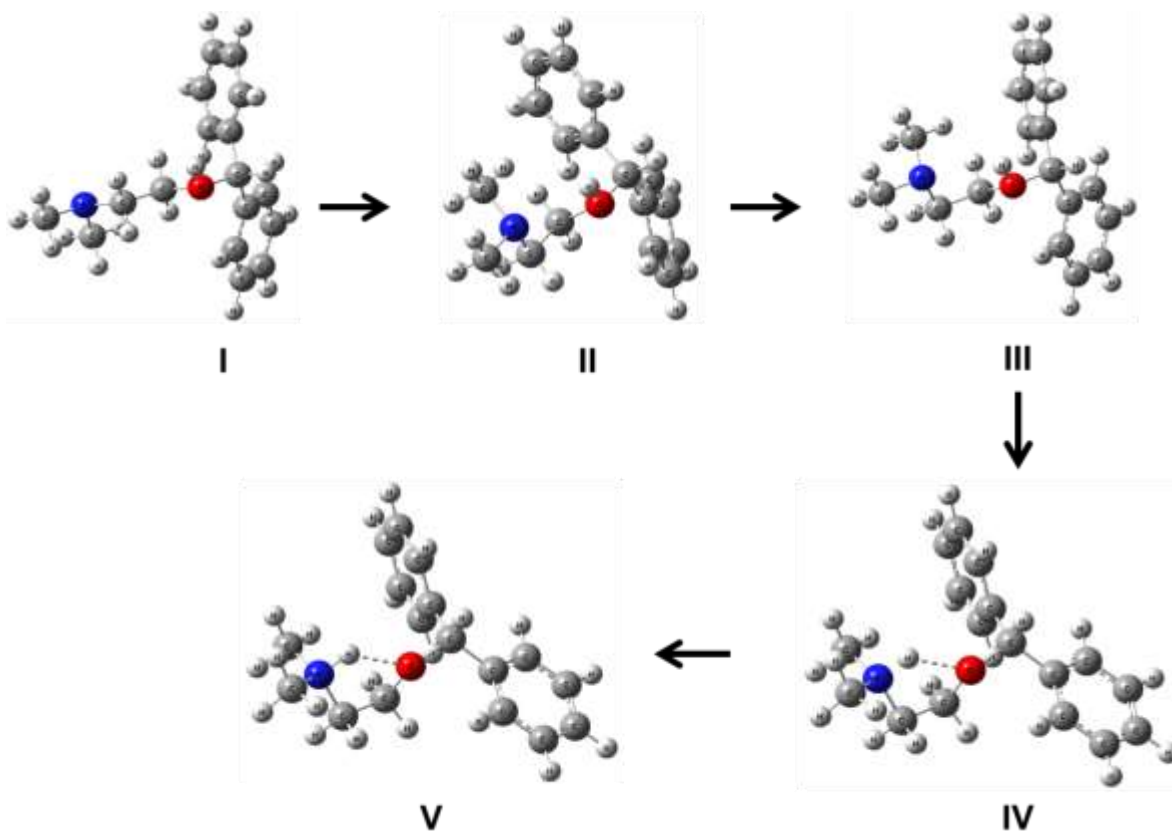
Especies	B3LYP-GD3/6-311++(d, p)		M06-2X/6-311++(d, p)	
	Energía, hartree	PA(EI), kcal/mol	Energía, hartree	PA(EI), kcal/mol
Dy	-790.6526	-	-790.2668	-
Dx	-831.2004	-	-830.7975	-
B	-233.7582	-	-233.6260	-
DyB(N)	-1024.8284	(-11.1)	-1024.3040	(-9.4)
DyB(O)	-1024.7959	(9.3)	-1024.2710	(11.3)
DxB(N)	-1065.3919	(-21.3)	-1064.8500	(-19.9)
DxB(O)	-1065.3356	(-32.2)	-1064.7955	(-32.1)
Dy(N)H <sup>+</sup>	-791.0525	250.9	-790.6631	248.7
Dx(N)H <sup>+</sup>	-831.5997	250.6	-831.1924	247.8
Dx(O)H <sup>+</sup>	-831.5261	204.4	-831.1184	201.4

(N) y (O): la aducción de B o la protonación se produjo en el nitrógeno o el átomo de oxígeno, respectivamente. La energía de interacción de DyH<sup>+</sup> con 2-butanol se calculó separando el enlace intramolecular (Figura 11, estructura V). Hartree = 627.509 kcal/mol [44]

La Tabla 2 muestra las afinidades protónicas de Dx y Dy, y las energías de interacción entre 2-butanol y los iones de estos compuestos, calculadas usando dos niveles diferentes de teoría, B3LYP-GD3/6-311++(d, p) y M06-2X/6-311++(d, p) (Software Gaussian), para validar los resultados. Solo se utilizaron los resultados M062X en la discusión porque los cálculos que usaban cualquiera de los dos funcionales, aunque ligeramente diferentes, seguían la misma tendencia.

La energía de interacción del 2-butanol (B) con Dy (-9.4 kcal/mol) fue menos favorable que con Dx (-19.9 kcal/mol) cuando la aducción ocurrió en el átomo de nitrógeno. Además, la energía de interacción para la aducción de B en el átomo de oxígeno en DxH<sup>+</sup> fue muy favorable (-32.1 kcal/mol) pero desfavorable en DyH<sup>+</sup> (11.3 kcal/mol). Esto implica la presencia de dos sitios favorables para la aducción en la estructura DxH<sup>+</sup>, los dos heteroátomos nitrógeno y oxígeno, en contraste con DyH<sup>+</sup>, con un solo sitio, el nitrógeno. Estos dos sitios duplican las

probabilidades de colisiones de Dx contra 2-butanol y las posibilidades de aducción. Estos resultados explican el cambio de movilidad más grande de  $DxH^+$  sobre  $DyH^+$  (figura 8) cuando se introdujo 2-butanol en el gas de deriva.



**Figura 11.** Transferencia del protón al nitrógeno con la optimización de la estructura  $DyH(O)^+$ . Esta transferencia muestra al nitrógeno como el sitio más favorable energéticamente para la protonación en Dy. Un enlace de hidrógeno N-H-O intramolecular (-13 kcal/mol) en Dy oculta la carga positiva haciéndola menos disponible para la aducción con 2-butanol, estabiliza la carga positiva y reduce el cambio de movilidad esperado. (Software Gaussian). [44]

Aparte de los resultados de energía, encontramos evidencia que indica que el nitrógeno es el átomo más energéticamente adecuado para la protonación en Dy ya que se produjo una transferencia del protón al nitrógeno cuando se optimizó el Dy protonado en el átomo de oxígeno,  $Dy(O)H^+$  (Figura 11), lo que produjo una afinidad protónica menor en este sitio. Cuando se protonó el Dy, se formó un enlace de hidrógeno N-H-O intramolecular (-13 kcal/mol),

que ocultó la carga positiva haciéndola menos disponible para la aducción con 2-butanol y estabilizó la carga positiva formando un anillo de cinco miembros. Esta estabilización se produjo mediante la deslocalización de la carga positiva a lo largo de los átomos puenteados que dificultan la aducción del oxígeno del Dy, reduciendo el cambio de movilidad esperado (Figura 8). Este enlace intramolecular causaría que la energía de interacción de  $\text{Dy}(\text{O})\text{H}^+$  con 2-butanol sea desfavorable, 11.3 kcal/mol, (Tabla 2) porque el enlace, -13 kcal/mol, debe romperse antes de que tenga lugar la aducción (la energía se calculó separando el enlace intramolecular). El enlace intramolecular también explica por qué la aducción de B en el nitrógeno es menos favorable en  $\text{DyH}^+$  que en  $\text{DxH}^+$  que no tiene este enlace, y muy favorable en el átomo de oxígeno en  $\text{DxH}^+$  pero desfavorable en  $\text{DyH}^+$ , como se explicó anteriormente. Se ha sugerido la formación de enlaces intramoleculares para explicar resultados similares utilizando otros modificadores. [7-9, 13] Esta transferencia de protones impidió el cálculo de la afinidad protónica de  $\text{Dy}(\text{O})\text{H}^+$ . La Figura S1 muestra la energía total en el proceso de optimización realizado en 46 pasos para encontrar la estructura de Dy con la energía más baja, la de los pasos 24-33 y 35-46, similar a la estructura en puente **V** en la Figura 11.

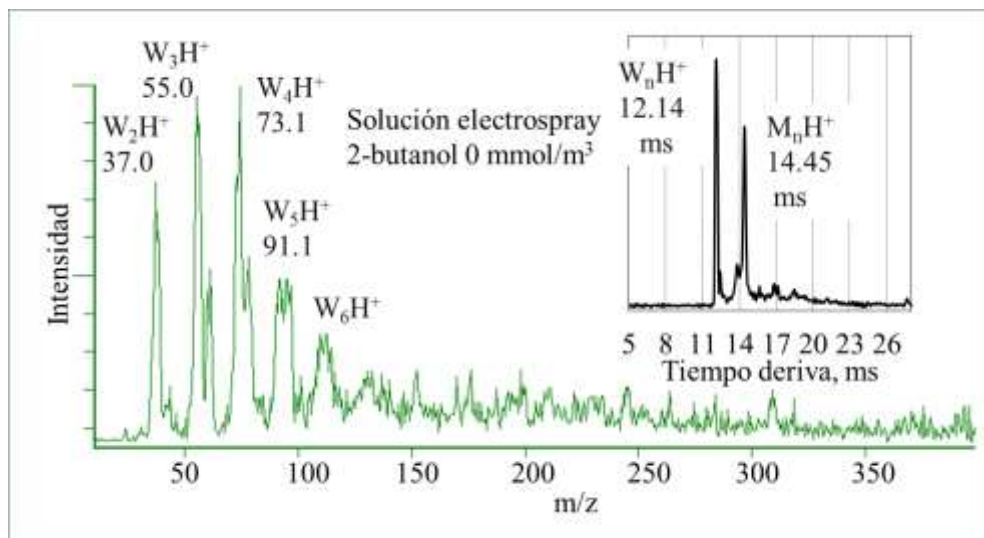
## 4.2. CAPÍTULO 2: Análisis de la interacción de los compuestos cafeína y glucosamina con 2-Butanol. [45]

La cafeína y la glucosamina son compuestos utilizados en las industrias farmacéuticas y de bebidas. Para estas industrias también es importante la verificación de limpieza en las líneas de producción. Por tal motivo se hace indispensable encontrar métodos para separar los picos de estos iones que se superponen en los espectros de movilidad. Un método para separar los picos superpuestos es la introducción de modificadores en el gas de deriva. Los modificadores interaccionan con los iones en el tubo de deriva y cambian selectivamente sus movilidades.

Laphorn et al. revisaron en 2013 la posibilidad de predecir estos cambios de movilidad en respuesta a la introducción de modificadores en el gas de deriva y consideraron que no hay consenso sobre modificadores de selectividad útil y bien caracterizados. [46] También consideraron que el mecanismo completo de las interacciones no se ha aclarado lo suficiente como para permitir el desarrollo de métodos de predicción para separaciones de mezclas. En 2015, Rawat et al. desarrollaron los primeros modelos que predicen cambios en la movilidad y los compararon con los cálculos experimentales. [47] Sin embargo, estos modelos no son exhaustivos y requieren un mayor desarrollo porque no consideran las energías de interacción ion-modificador y las energías dependientes del sitio de unión, entre otras desventajas. Estas energías se han considerado como la fuerza impulsora de los cambios de movilidad. [48]

**Espectros de movilidad y masas** La Figura 12 muestra los espectros del disolvente sin introducir 2-butanol en el tubo de deriva. Los espectros de masas del disolvente muestran los principales picos de los iones reactivos,  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+$ , en  $m/z$  37.0, 55.0, 73.1 y 91.1. En el espectro de movilidad, en el recuadro, los iones  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+$  tienen un tiempo de deriva de 12.14 ms. Otros

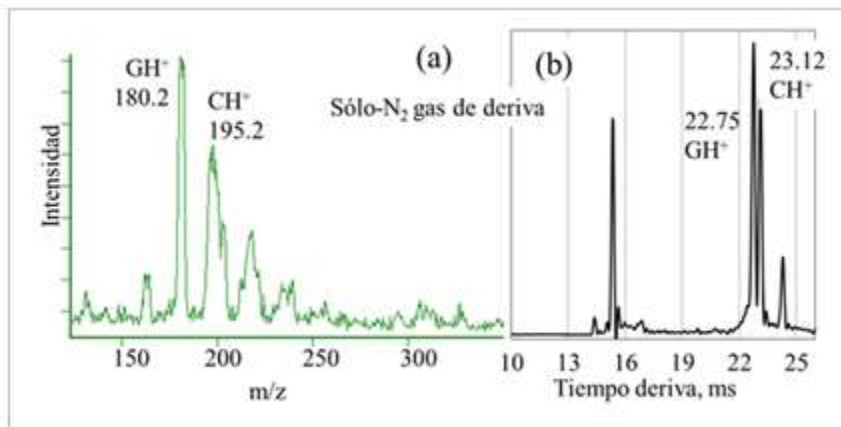
iones reactivos a 14.45 ms pueden ser una mezcla de metanol, agua y otros iones en el gas de deriva, incluido el amoníaco y el sodio, que se superponen con los iones de agua. Los picos de movilidad se identificaron en el modo monitoreo de iones seleccionados (*SIM-IMS*).



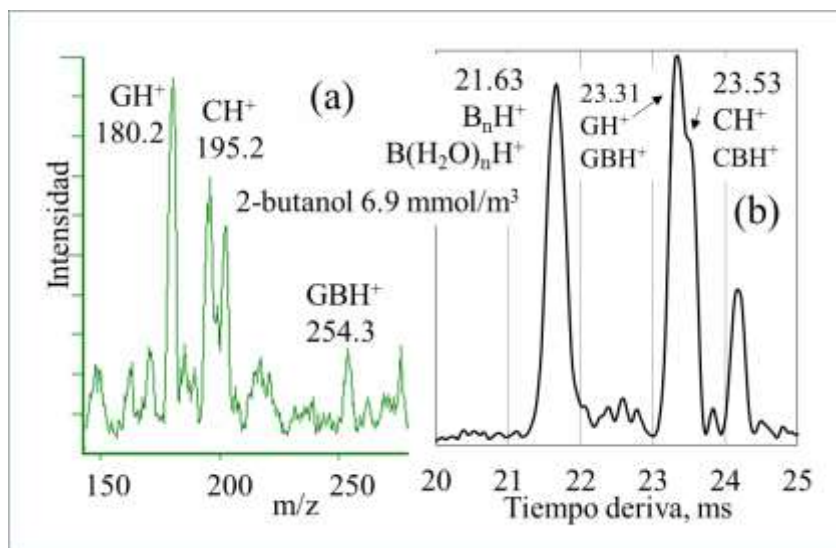
**Figura 12.** Especies de iones reactivos en los espectros de electrospray con solo nitrógeno como gas de deriva. En el espectro de masas los picos del ion reactivo son:  $(\text{H}_2\text{O})_2\text{H}^+$  a  $m/z$  37.0,  $(\text{H}_2\text{O})_3\text{H}^+$  a  $m/z$  55.0,  $(\text{H}_2\text{O})_4\text{H}^+$  a  $m/z$  73.1 y  $(\text{H}_2\text{O})_5\text{H}^+$  a  $m/z$  91.1. En el espectro de movilidad (recuadro), el pico de ion reactivo principal,  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+$ , apareció a 12.14 ms. W:  $\text{H}_2\text{O}$ , M: otros iones reactivos. [45]

La Figura 13 muestra los iones protonados de glucosamina,  $\text{GH}^+$ , en  $m/z$  180.2 y cafeína,  $\text{CH}^+$ , en  $m/z$  195.2 en el espectro de masas y en 22.75 y 23.12 ms en el espectro de movilidad, respectivamente, en nitrógeno como gas de deriva. La Figura 14 muestra los espectros de una mezcla de cafeína y glucosamina cuando se introdujeron  $6.9 \text{ mmol/m}^3$  de 2-butanol en el gas de deriva. El espectro de masas en la Figura 14 muestra picos en  $m/z$  180.2 ( $\text{GH}^+$ ), 195.2 ( $\text{CH}^+$ ) y 254.3 ( $\text{GBH}^+$ ). El pico  $\text{CBH}^+$  no se pudo distinguir del fondo en  $m/z$  269 aunque se formó, como se puede deducir de la reducción en la movilidad de  $\text{CH}^+$ . Debido a que la inyección del modificador causó un ensanchamiento máximo y la resolución del instrumento fue baja, estos picos aparecieron superpuestos en el espectro de movilidad:  $\text{GH}^+$  a 23.31 ms y  $\text{CH}^+$  como un

hombro a 23.53 ms. Esto representó un cambio de movilidad mayor para  $\text{GH}^+$  (-2.4%) que para  $\text{CH}^+$  (-1.7%).



**Figura 13.** (a) Espectros de masas y (b) espectros de movilidad de una solución 50  $\mu\text{M}$  de cafeína y glucosamina en  $\text{N}_2$  como gas de deriva. [45]

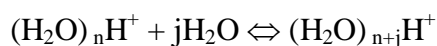


**Figura 14.** (a) Espectros de masas y (b) espectros de movilidad de una solución 50  $\mu\text{M}$  de cafeína y glucosamina cuando se agregaron 6.9  $\text{mmol}/\text{m}^3$  de 2-butanol en el gas de deriva de  $\text{N}_2$ . Los picos de  $\text{GH}^+$  y  $\text{CH}^+$  cambiaron de 22.75 y 23.12 ms (Figura 13) a 23.31 y 23.53, respectivamente, debido a la aducción con 2-butanol formando los grupos de  $\text{GBH}^+$  y  $\text{CBH}^+$ . Solo se detectaron aductos de  $\text{GBH}^+$  en los espectros de masas. [45]

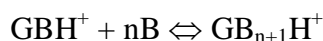


## Equilibrio en el gas de deriva

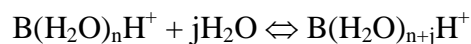
Los aductos de agua en el espectro de masas en la Figura 12,  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+$ , tuvieron el mismo tiempo de deriva, según lo determinado al realizar monitoreo de iones seleccionados (*SIM-IMS*) en sus picos de masa. Esto significa que se fusionaron en un solo pico en los espectros de movilidad debido a los siguientes equilibrios en el tubo de deriva:

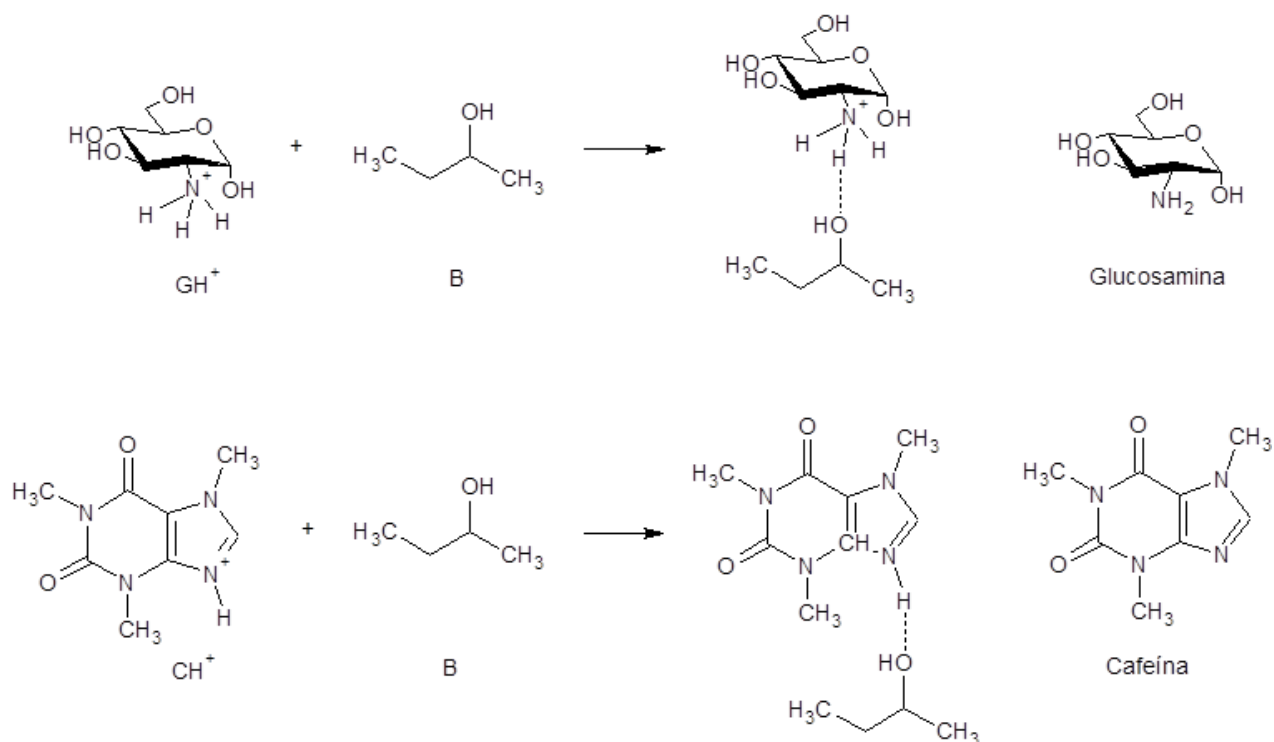


Existen equilibrios menos importantes para el metanol y otros iones reactivos similares a los del agua.  $\text{GH}^+$  y su aducto con B,  $\text{GBH}^+$ , también aparecieron como un pico único en el espectro de movilidad a 23.53 ms (Figura 14). Esto indica que  $\text{GH}^+$  y  $\text{GBH}^+$  también estaban en equilibrio en el gas de deriva y que viajaban por el tubo de deriva intercambiándose ininterrumpidamente entre sí (Figura 15):



Los picos de 2-butanol hidratado y protonado se fusionaron en un solo pico a 21.63 ms (Figura 14) de acuerdo con equilibrios similares:





**Figura 15.** Equilibrios entre GH<sup>+</sup> y GBH<sup>+</sup> (izquierda) y estructuras de glucosamina y cafeína (derecha). (ACD / ChemSketch). [45]

**Tabla 3.** Valores de movilidad reducida de glucosamina (GH<sup>+</sup>) y cafeína (CH<sup>+</sup>) a ~116 °C corregidos con el K<sub>0</sub> de TBA (1.21 cm<sup>2</sup>V<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) y a dos concentraciones de 2-butanol en el gas de deriva.

Especies	K <sub>0</sub>	RSD	dt, ms	SD	n	B, mmol/m <sup>3</sup>
TBA	1.210	0.017	29.03	0.005	3	0
GH <sup>+</sup>	1.544	0.044	22.75	0.01	8	0
CH <sup>+</sup>	1.519	0.043	23.12	0.01	7	0
GH <sup>+</sup>	1.507	0.086	23.31	0.02	5	6.9
CH <sup>+</sup>	1.493	0.127	23.53	0.03	10	6.9

RSD: desviación estándar relativa de K<sub>0</sub>, dt: tiempo de deriva en milisegundos. SD: desviación estándar del tiempo de deriva, n: número de mediciones. Masas de iones en Da: TBA 242.5, GH<sup>+</sup> 180.2, CH<sup>+</sup> 195.2. [45]

**Tabla 4.** Energías totales y afinidades protónicas (PA) de 2-butanol, glucosamina, cafeína y energías de interacción ion-modificador (EI) de GBH<sup>+</sup> y CBH<sup>+</sup> calculadas en dos niveles teóricos con Gaussian 09. GBH<sup>+</sup> fue más estable que CBH<sup>+</sup>, esto explica por qué GH<sup>+</sup> se enlazó más con 2-butanol que CH<sup>+</sup>.

Especies	B3LYP-GD3/6-311++(d, p)			M06-2X/6-311++(d, p)		
	Energía, Ha	PA (IE), kJ/mol	$\mu$ , Debye	Energía, Ha	PA (IE), kJ/mol	$\mu$ , Debye
2-butanol	-233.7488			-233.6203		
Glucosamina	-667.5266		3.9	-667.2610		4.0
Cafeína	-680.5638		4.0	-680.2552		4.1
GH <sup>+</sup>	-667.9003	981	14.4	-667.6328	976	14.5
CH <sup>+</sup> (N9)	-680.9220	940	27.0	-680.6106	933	27.2
CH <sup>+</sup> (O8)	-680.9102	909	18.9	-680.5979	900	18.9
CH <sup>+</sup> (O7)	-680.9112	912	17.8	-680.5996	904	17.7
GBH <sup>+</sup>	-901.6788	(-78.0)		-901.2849	(-83.3)	
CBH <sup>+</sup>	-914.6994	(-75.3)		-914.2621	(-81.7)	

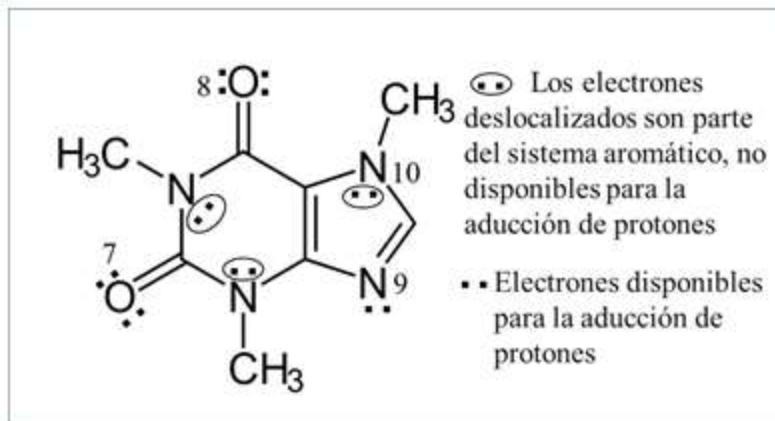
Ha: hartree, (N9): protonado en nitrógeno 9, (O8), (O7): protonados en los oxígenos 7 u 8, Figura 16.  $\mu$ : Momento dipolar. [45]

### Cálculos teóricos

Se completaron los cálculos teóricos para explicar las diferencias en los cambios de movilidad de GH<sup>+</sup> y CH<sup>+</sup>. La cafeína, la glucosamina y el 2-butanol se sometieron a cálculos de optimización de geometría. Las geometrías y energías de interacción se determinaron a partir de las estructuras optimizadas de cafeína y glucosamina. Los cálculos teóricos mostraron que la glucosamina atrajo a los protones con mayor fuerza, 4.2%, que la cafeína (Tabla 4), como lo demuestran sus afinidades protónicas, 976 vs. 933 kJ/mol.

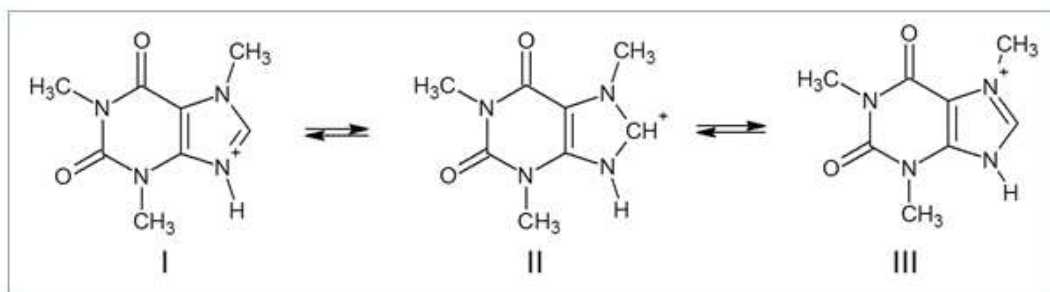
Como se esperaba, el nitrógeno secundario en la cafeína, el único disponible para la aducción, mostró una afinidad protónica más fuerte que la de los oxígenos, 933 vs. ~900 kJ/mol. En la cafeína, los pares de electrones libres en los dos nitrógenos N en el anillo de seis miembros forman parte del sistema aromático y no están disponibles para la protonación. Los nitrógenos 9 y 10 en el anillo de cinco miembros (figura 16) están hibridados en sp<sup>2</sup>. El par de electrones

libres en N9 está disponible para la protonación porque el orbital donde se encuentran apunta hacia afuera del anillo y no es parte del sistema aromático. Por el contrario, el par de electrones libres en N10 no está disponible para la protonación porque es parte del sistema aromático. Por lo tanto, la resonancia de la cafeína puede afectar su protonación. Bahrami et al. también encontraron que el isómero de la cafeína protonada ( $\text{CH}^+$ ) en el nitrógeno secundario (N9) era aproximadamente 6 kcal/mol más estable que los protonados en los oxígenos. [49] Ellos encontraron que las afinidades protónicas absolutas de la cafeína de estos átomos de nitrógeno y oxígeno eran ~218 y ~212 kcal/mol, respectivamente. Sin embargo, no se pudieron detectar los dos picos de movilidad que ellos encontraron separados por ~1.8 ms (a ~8.7 ms), atribuidos a los diferentes isómeros de  $\text{CH}^+$  protonados en el nitrógeno secundario y los oxígenos. Este resultado explica porque el hecho de que ellos vieron el pico de  $\text{CH}^+$  protonado en los oxígenos desaparecer a concentraciones superiores a 70 ppm (0.36  $\mu\text{M}$ ) y la concentración estudiada en este trabajo fue muy superior, 50  $\mu\text{M}$ , por lo que solo se observó el isómero protonado en N9. Los valores para las afinidades protónicas de la cafeína eran ~7 kcal/mol más bajos que los nuestros, posiblemente porque las geometrías iniciales eran ligeramente diferentes. La distribución de carga, que se caracteriza por el momento dipolar y la polarización del analito, también se puede usar para explicar el sitio propicio para la protonación porque el protón se unirá a los sitios en los modificadores que tienen la mayor densidad de electrones libres. En la cafeína (Tabla 4), el momento dipolar es mayor en N9 (27.0 Debyes) que en O8 (18.9 Debyes) u O7 (17.8 Debyes), corroborando que este lugar es el más adecuado para la protonación.



**Figura 16.** Electrones disponibles para protonación en cafeína. [45]

Además, la energía de interacción ion-modificador en  $\text{GBH}^+$  (83.3 kJ/mol) fue más favorable que en  $\text{CBH}^+$  (81.7 kJ/mol), lo que sugiere una mayor aducción de 2-butanol con  $\text{GH}^+$  que con  $\text{CH}^+$ . Estas energías de interacción relativas no se esperaban de los valores de afinidad protónica, más altos para la glucosamina que para la cafeína (Tabla 4), pero pueden explicarse por la estabilización de la carga positiva por resonancia (Figura 17) y un mayor impedimento estérico en la carga en  $\text{CH}^+$  como se muestra en la siguiente sección.



**Figura 17.** Estructuras de resonancia de la cafeína protonada (ACD/ChemSketch). [45]

### Origen de los cambios selectivos de movilidad de glucosamina y cafeína después de la aducción con 2-butanol

Tres resultados muestran que  $\text{CH}^+$  interactuó menos que  $\text{GH}^+$  con 2-butanol:

- El cambio de movilidad fue mayor para  $\text{GH}^+$  (-2.4%) que para  $\text{CH}^+$  (-1.7%).
- La energía de interacción de  $\text{GBH}^+$  (83.3 kJ/mol) fue mayor que la de  $\text{CBH}^+$  (81.7 kJ/mol).
- El espectro de masas en la Figura 14 no muestra el pico  $\text{CBH}^+$ , mientras que un pico  $\text{GBH}^+$  se puede distinguir en  $m/z$  254.3

Estos resultados son explicables por la estabilización de la carga positiva por resonancia (Figura 17), lo que se reflejó en la energía de interacción, que favoreció la formación de  $\text{GBH}^+$  (83.3 kJ/mol) sobre la de  $\text{CBH}^+$  (81.7 kJ/mol). Además, existe un mayor impedimento estérico en la carga en  $\text{CH}^+$ , ubicado en un anillo, que en  $\text{GH}^+$ , que está ubicado en una amina primaria que gira libremente. Este impedimento estérico en  $\text{CH}^+$  dificultó la aducción de 2-butanol y permitió una mayor formación de  $\text{GBH}^+$  que de  $\text{CBH}^+$ . En 2014, se informaron los cambios de movilidad de estos iones utilizando etil lactato como modificador. [50] En consonancia con los resultados actuales, en esa ocasión se obtuvieron mayores cambios de movilidad para  $\text{GH}^+$  (-3.0%) que para  $\text{CH}^+$  (-0.8%), extrapolados a 6.9 mmol/m<sup>3</sup> de etil lactato en el gas de deriva para comparar con los datos a la misma concentración de 2-butanol. El pequeño cambio de movilidad obtenido para  $\text{CH}^+$  con etil lactato (-0.8%) en comparación con el obtenido con 2-butanol (-1.7%) puede deberse a los grandes efectos estéricos producidos por el mayor tamaño del etil lactato en comparación con el 2-butanol.

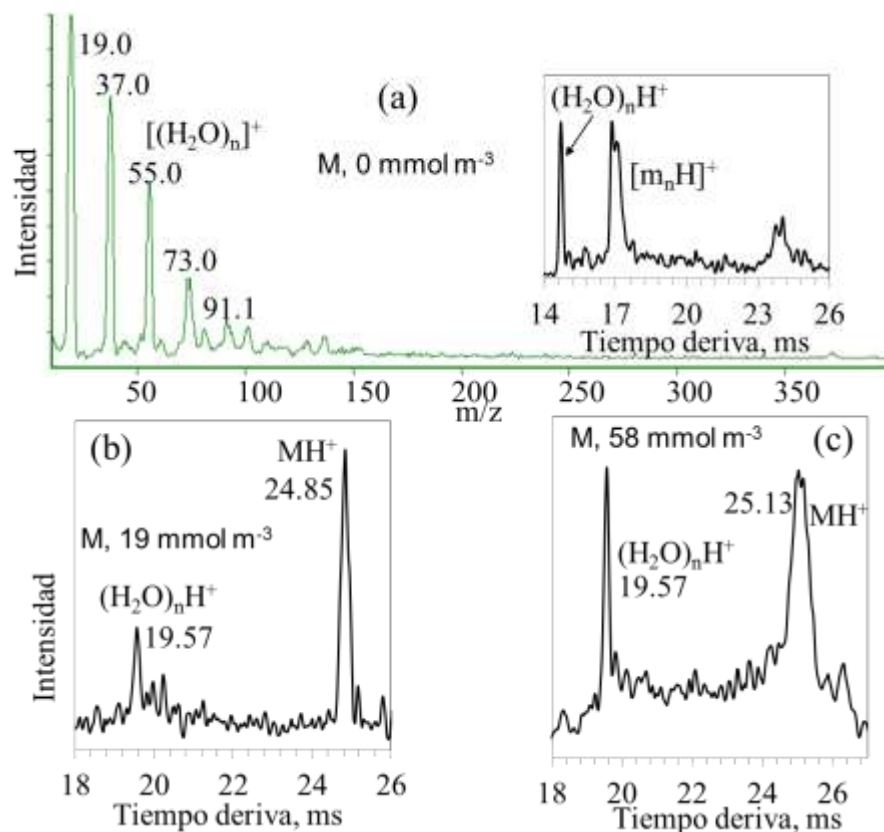
. Estos resultados muestran que el etil lactato es un modificador más eficaz para el  $\text{GH}^+$  que el 2-butanol debido a una fuerte aducción de los iones al grupo carbonilo en los lactatos y al mayor tamaño del etil lactato comparado con el del 2-butanol. Los modificadores de mayor tamaño producen grandes cambios de movilidad cuando se introducen en el gas de deriva. Los resultados presentes también coinciden con un trabajo previo en el que los cambios de movilidad

de los iones reactivos se compararon cuando se introdujeron 2-butanol y etil lactato como modificador. [50] En ese estudio, los iones reactivos no desaparecieron de los espectros hasta que se introdujeron altas concentraciones de 2-butanol, por encima de  $80 \text{ mmol/m}^3$ , en el gas de deriva, mientras que el etil lactato solo requirió  $0.33 \text{ mmol/m}^3$  para eliminar los iones reactivos. Este comportamiento se explicó debido a que la afinidad protónica del 2-butanol es mucho menor que la del etil lactato. Las razones adicionales fueron que el etil lactato fue capaz de enlazar más eficazmente a los iones reactivos debido a sus tres sitios de interacción en los tres átomos de oxígeno, en comparación con solo uno en 2-butanol, y el grupo carbonilo en el etil lactato que se enlazó más fuertemente al ion reactivo que el grupo alcohol en 2-butanol porque el carbonilo es más nucleófilo que el grupo hidroxilo.

**CAPÍTULO 3:** Análisis de la interacción de los compuestos etanolamina y valinol con 2-cloro propanoato de metilo. [51]

Se estudiaron los cambios de movilidad producidos en etanolamina y valinol mediante la introducción de 2-cloro propanoato de metilo (M) como modificador en el gas de deriva, para establecer los efectos de las estabildades del aducto y el número de sitios de interacción del modificador en estos cambios, y contribuir a desarrollar modelos predictivos en la elección del modificador y en las separaciones de picos superpuestos en IMS. La etanolamina y el valinol se seleccionaron como analitos modelo porque son aminoalcoholes de los que se espera una señal fuerte. Los modificadores B, N y M permitieron la comparación entre especies con uno, dos y tres sitios de interacción para la aducción con los iones. M se ha utilizado antes como modificador para evaluar sus efectos sobre la movilidad de los estándares y analitos en IMS, pero no se investigó el origen de estos efectos. Los estudios teóricos computacionales se han utilizado para calcular las energías de interacción en la espectrometría de movilidad diferencial, pero se han utilizado muy poco para este propósito en ESI-IMS-MS en modo positivo. Algo similar se puede decir sobre el papel del número de sitios de interacción en los cambios de movilidad.



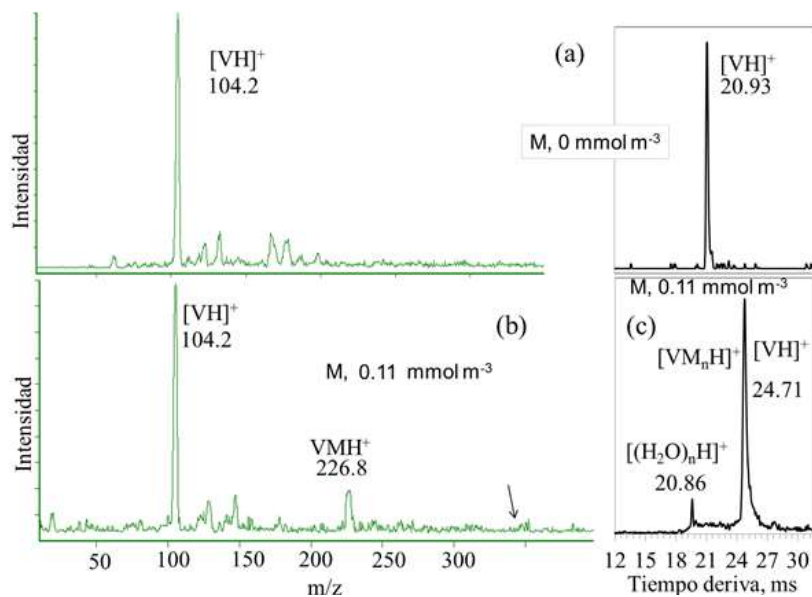


**Figura 18.** Espectros de la solución blanco: (a) espectros de masas y movilidad sin la introducción de M, (b) cuando se introdujo M en  $19 \text{ mmol/m}^3$  y (c) en  $58 \text{ mmol/m}^3$  picos de ion reactivo del agua  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+$ . Los  $m_n\text{H}^+$  son otros iones reactivos o contaminantes. [51]

La Figura 18 muestra los espectros de la solución blanco con picos de ion reactivo en  $m/z$  19.0, 37.0, 55.0, 73.0 y 91.1 en el espectro de masas y 14.70 ms en el espectro de movilidad (a) El pico a 19.57 ms en (b) y (c) se origina en el pico de masa desconocido a  $m/z$  147.6 en la Figura S2. La movilidad de este pico no cambió con el aumento en la concentración de M de (b) a (c) porque esta concentración se encontraba en la "región de saturación", donde las movilidades de iones ya no aumentan con la concentración de M. [52] Las señales alrededor de 25 ms provienen de los picos de masa en  $m/z$  262. Por razones desconocidas, el pico de  $\text{MH}^+$  no se pudo ver en  $m/z$  123 cuando M se introdujo en el gas de deriva (Figura S3). La ausencia de M no debe ser debido a su afinidad protónica ( $202 \text{ kcal/mol}$  en el oxígeno del carbonilo, ver Tabla 6) que es grande en comparación con otros modificadores cuyos iones protonados se han visto en las

mismas condiciones experimentales: 2-butanol (198 kcal/mol), feniletanol (208 kcal/mol) y trifluoro metil bencil alcohol (189 kcal/mol).

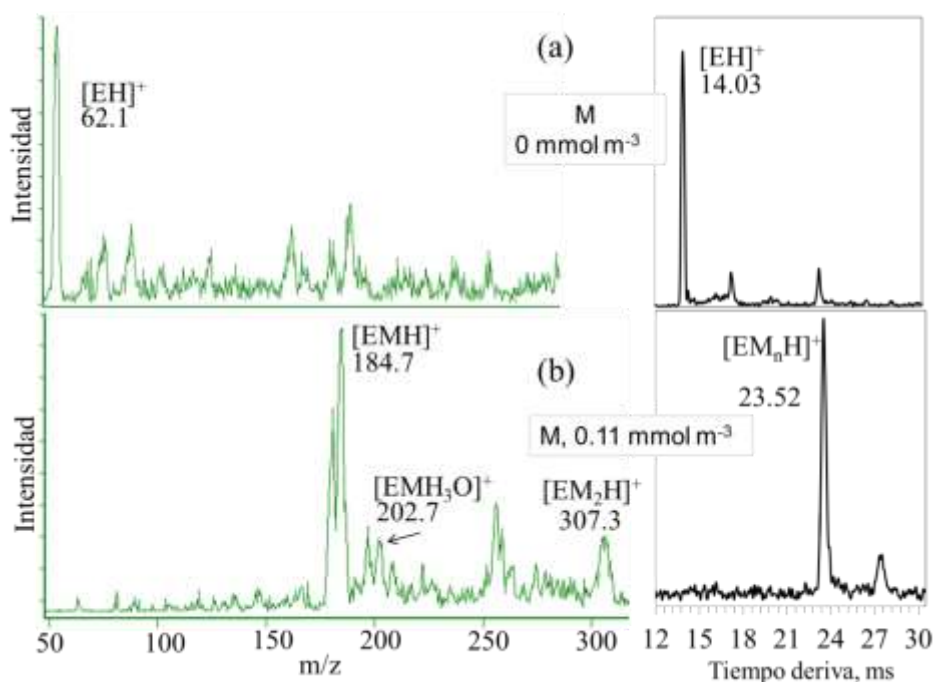
La Figura 19 muestra los picos de valinol,  $VH^+$ , en el espectro de masas en  $m/z$  104.2 y 20.93 ms en el espectro de movilidad cuando M estaba ausente en el gas de deriva (a). Con la introducción de solo  $0.11 \text{ mmol/m}^3$  de M (b), el pico del aducto de M-valinol protonado apareció en  $m/z$  226.8 en el espectro de masas (b) y el tiempo de deriva del valinol aumentó a 24.71 ms (c), un cambio de movilidad del 18%, debido al aumento de las interacciones con las moléculas de M.



**Figura 19.** Espectros de masas de una solución  $100 \mu\text{M}$  de valinol (V) sin la introducción de M (a), cuando se introdujo M a  $0.11 \text{ mmol/m}^3$  (b) y espectro de movilidad de V a una concentración M de  $0.11 \text{ mmol/m}^3$  (c). La flecha muestra un pico en  $m/z$  350 que puede ser el aducto de valinol con dos moléculas de M,  $M_2VH^+$ .  $VH^+$ : ion valinol protonado.  $MVH^+$ : pico del aducto de M-valinol protonado. [51]

La Figura 20 muestra los picos de etanolamina en el espectro de masas a  $m/z$  62.1 y 14.03 ms en el espectro de movilidad, con la introducción de  $0.11 \text{ mmol/m}^3$  de M en el gas de deriva (b), el pico del aducto de M-etanolamina protonado apareció en  $m/z$  184.7 y su tiempo de deriva

aumentó a 23.52 ms (b) debido al aumento de las interacciones con M. Debido a su pequeño tamaño, la etanolamina sufrió un aumento mayor en el tiempo de deriva en comparación con el valinol cuando se introdujeron M, B y N en el gas de deriva (Tabla 5). Esta relación de tamaño de iones con cambios de movilidad ha sido reportada anteriormente. [53] La Figura 21 muestra el HOMO (orbital molecular más alto ocupado) de M y sus dos sitios de interacción fuertes, y el mapa del potencial de superficie electrostática de M con las regiones nucleofílicas producidas por los átomos de oxígeno y cloro. La Figura S4 muestra los mapas de potencial electrostático de la superficie de M, N y B, las especies protonadas de valinol y etanolamina y sus aductos con M, N y B. Los mapas de M, N y B muestran las regiones nucleofílicas producidas por el oxígeno. Los átomos y los grupos muestran cómo estas regiones desaparecieron después de que la carga fue deslocalizada por la aducción de los iones del analito.

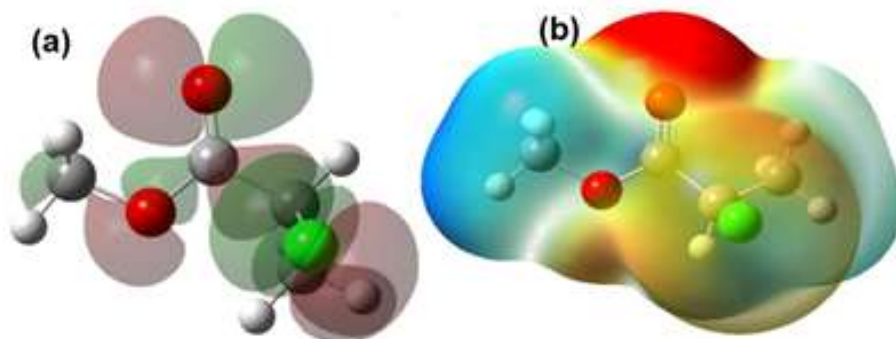


**Figura 20.** Espectro de masas de una solución de etanolamina 100  $\mu\text{M}$  sin la introducción de M (a) y cuando se introdujo M a 0.11  $\text{mmol}/\text{m}^3$  (b). [51]

**Tabla 5.** Cambios de movilidad,  $\% \Delta K_0$ , para valinol y etanolamina cuando se introdujeron M, B y N en el gas de deriva a 150°C y condiciones instrumentales similares.  $\% \Delta K_0$  se define como la diferencia porcentual entre  $K_0$  en el gas de deriva de nitrógeno y  $K_0$  cuando se introduce un modificador a una concentración dada. Las concentraciones del modificador en el gas de deriva, en  $\text{mmol/m}^3$ , fueron 0.93 (M), 0.95 (N) y 6.8 (B).

Ion	PM	$\% \Delta K_0$		
		M	N	B
Valinol	103.2	-18	-21	-9.8
Etanolamina	61.1	-68	-61	-19
$\% \Delta K_0$ Total		-86	-82	-29
Peso Molecular, Da		122.6	123.1	74.1
Afinidad protónica, kcal/mol		202	199	198

PM: peso molecular, Da, B: 2-butanol, M: 2-Cloro propanoato de metilo, N: Nitrobenceno. [51]



**Figura 21.** (a) HOMO (orbital molecular más alto ocupado) de M que muestra los dos sitios de interacción fuertes correspondientes a los átomos de oxígeno (negro), siendo el carbonilo más nucleófilo que el éter y (b) el mapa de potencial de superficie electrostática de M que muestra las regiones nucleofílicas (sombra oscura) producidas por los átomos de oxígeno y cloro. La presencia de tres regiones nucleofílicas aumentó las posibilidades de interacción con los iones en el tubo de deriva. [51]

**Tabla 6.** Afinidades protónicas y energías de interacción de especies seleccionadas calculadas utilizando el funcional híbrido X3LYP/6-311++(d, p) con Gaussian 09.  $\Delta E$  es la diferencia de energía entre (modificador)<sub>n</sub>H<sup>+</sup> y (modificador)<sub>n-1</sub>H<sup>+</sup>. La afinidad protónica promedio para los dos oxígenos es mayor para N (199 kcal/mol) que para M (192 kcal/mol).

Especies	Afinidad	Afinidad
	protónica,	protónica,
	kcal/mol	kcal/mol
	X3LYP/6-311++(d, p)	M06-2X/6-311++(d, p)
BH <sup>+</sup>	198.2	194.2
MH <sup>+</sup>	201.8 <sup>1</sup>	194.4 <sup>1</sup>
MH <sup>+</sup>	181.9 <sup>2</sup>	176.3 <sup>2</sup>
MH <sup>+</sup>	158.7 <sup>3</sup>	155.3 <sup>3</sup>
NH <sup>+</sup>	199.0	190.0
EH <sup>+</sup>	222.1	212.1
VH <sup>+</sup>	238.7	230.6
Aductos	$\Delta E$ , kcal/mol	$\Delta E$ , kcal/mol
BEH <sup>+</sup>	-22.2	-28.1
MEH <sup>+</sup>	-18.8	-23.8
NEH <sup>+</sup>	-24.9	-29.9
BVH <sup>+</sup>	-17.3	-22.3
MVH <sup>+</sup>	-11.2	-17.2
NVH <sup>+</sup>	-20.9	-25.5

<sup>1</sup>Protonación sobre el oxígeno carbonilo, <sup>2</sup> protonación sobre el oxígeno del éter, <sup>3</sup> protonación en el átomo de cloro, B: 2-butanol, E: etanolamina, M: 2-cloro propanoato de metilo, N: nitrobenzeno, V: valinol. El oxígeno del carbonilo, en ésteres como M, es más nucleófilo que el oxígeno del éter. [51]

Aunque la concentración de B fue mucho mayor que la de M y N, los cambios de movilidad producidos cuando se introdujo B en el gas de deriva fueron los más pequeños porque los aductos con B tienen el tamaño más pequeño entre los producidos por los modificadores utilizados y las interacciones electrostáticas a través de carbonilo son más fuertes que aquellos a

través de grupos hidroxilo. [54] Sin embargo, los cambios de movilidad no siempre siguen la tendencia del tamaño de los aductos, ya que están afectados por otros factores, como la energía de interacción del ion con el modificador, el impedimento estérico, las afinidades protónicas, los enlaces intramoleculares, [47, 53, 55,56] y, como informamos aquí, el número de sitios de interacción en los modificadores, entre otros.

Los cambios de movilidad de los iones cuando se introdujeron M y N en el gas de deriva pueden explicarse en función del número de sitios de interacción efectivos de los modificadores y las energías de interacción ion-modificador. Tanto M como N tienen dos sitios de interacción fuertes correspondientes a los átomos de oxígeno, estos sitios se muestran para M en la contribución al HOMO (orbital molecular más alto ocupado) y el mapa de potencial electrostático que muestra dos regiones nucleofílicas (Figura 21). Esto significa que M y N deben tener posibilidades similares de interacción y capacidad de aducción, sin embargo M tiene un sitio de interacción más débil en el átomo de cloro, con una energía de -158.7 kcal/mol para la protonación, lo que aumentaría el área de interacción efectiva en M.

El valinol y la etanolamina fueron analizados introduciendo M, B y N en el gas de deriva en las mismas condiciones instrumentales y los cambios de movilidad obtenidos se presentan en la Tabla 5. B se excluirá de la siguiente discusión porque sus cambios de movilidad se explicaron anteriormente. Tanto para los iones etanolamina como para el valinol, el orden energético de interacción de los aductos fue  $NXH^+ > MXH^+$ , donde X es etanolamina o valinol, este orden de energía siguió al orden de la afinidad protónica,  $N > M$ , usando la afinidad protónica promedio para M (Tabla 6), porque la energía de interacción y la afinidad protónica están relacionadas. [56] De acuerdo con esto, y debido a que el tamaño de los aductos es similar ( $MEH^+ \approx NEH^+$ ,

$MVH^+ \approx NVH^+$ ), el orden de los cambios de movilidad debe seguir el orden de energía mencionado.

Para la etanolamina, los cambios de movilidad,  $MEH^+ > NEH^+$ , no siguieron el orden energético de interacción,  $NEH^+ > MEH^+$ . Tanto M como N tienen dos sitios de interacción fuertes y, por lo tanto, esto no puede explicar el orden de cambio de movilidad inverso, que puede explicarse de la siguiente manera. La diferencia de energía de interacción entre  $NEH^+$  y  $MEH^+$  fue baja, 6.1 kcal/mol, tal vez no lo suficiente como para anular el tercer sitio de interacción en M, lo que favorece un mayor cambio de movilidad, aunque de solo un 10%, para  $MEH^+$  sobre  $NEH^+$ . Esto concuerda con el hecho de que M y el etil lactato, con tres sitios de interacción en sus moléculas, han producido los mayores cambios de movilidad de todos los modificadores [50] y demuestran que la energía de interacción es muy importante en estos experimentos, como se mostró anteriormente. [56] La energía de interacción es importante porque el número creciente de sitios de interacción produce un aumento de la misma.

Para el valinol, la movilidad cambia,  $NVH^+ > MVH^+$ , siguiendo el orden de interacción de la energía. En este caso, el tercer sitio de interacción adicional en M no fue suficiente para anular la diferencia de energía de interacción de 9.7 kcal/mol entre  $NVH^+$  y  $MVH^+$ , más grande que la de  $NEH^+$  y  $MEH^+$ , 6.1 kcal/mol.

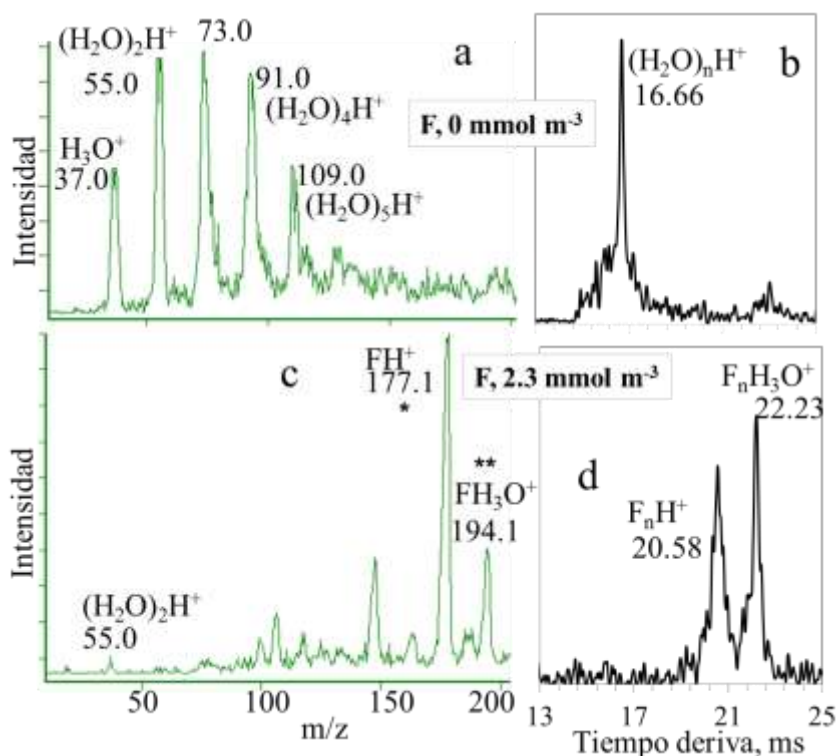
**CAPÍTULO 4:** Análisis de las drogas atenolol, penicilamina y los aminoácidos metionina, fenilalanina, serina, treonina, tirosina, triptófano con trifluoro metil bencíl alcohol. [57]

La introducción de modificadores del gas de deriva en IMS se ha utilizado para eliminar selectivamente interferencias y separar iones superpuestos. Sin embargo, el origen de los cambios selectivos de movilidad iónica no se ha explicado completamente y la separación de iones con valores similares de movilidad reducida ( $K_0$ ) aún no se puede predecir. En este capítulo se estudiaron los efectos del tamaño de los iones, las energías de interacción ion-modificador, el impedimento estérico y los enlaces de hidrógeno intramoleculares en los cambios de movilidad de los iones. También se explicaron la incidencia de los efectos inductivos y la afinidad protónica en la capacidad de aducción de trifluoro metil bencíl alcohol (F) para contribuir a la búsqueda de predecir la separación de iones superpuestos mediante la introducción de modificadores en el gas de deriva.

La Figura 22 a y b muestra los espectros del solvente sin introducir F en el gas de deriva. En la Figura 22, los picos de ion reactivo principales fueron  $(\text{H}_2\text{O})_2\text{H}^+$ ,  $(\text{H}_2\text{O})_3\text{H}^+$ ,  $(\text{H}_2\text{O})_4\text{H}^+$  y  $(\text{H}_2\text{O})_5\text{H}^+$  en  $m/z$  37, 55, 73, 91 y 109, respectivamente. El pico de movilidad del ion reactivo,  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+$ , a 16.66 ms corresponde a una movilidad reducida de  $2.10 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$  (Figura 22b). El instrumento se considera libre de contaminación porque no aparecen picos significativos por encima de 109  $m/z$ . El control de la contaminación es importante para evitar la aducción de contaminantes con los iones porque esto cambia sus movilidades. [58] Todas las especies observadas en el espectro de masas se unieron en un solo pico de movilidad debido a los equilibrios  $(\text{H}_2\text{O})_n\text{H}^+ \leftrightarrow (\text{H}_2\text{O})_{n-m}\text{H}^+ + m\text{H}_2\text{O}$ . Debido al rápido equilibrio en el tubo de deriva entre los aductos de agua, el pico de movilidad tuvo un promedio ponderado de las movilidades de todos los iones de agua. Los aductos de agua desaparecieron del espectro de movilidad y del



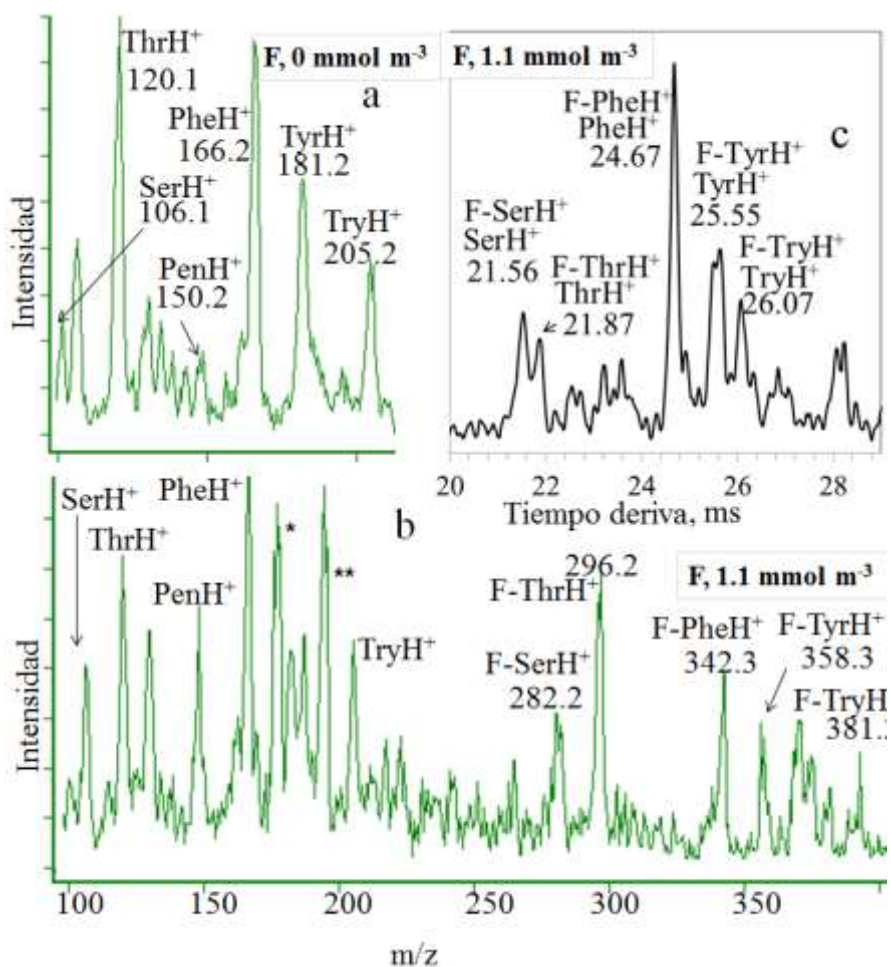
espectro de masas al enlazarse con F o mediante la extracción de carga a este alcohol cuando se introdujo F en el gas de deriva a  $2.3 \text{ mmol/m}^3$ . El ion protonado de F,  $\text{FH}^+$ , y su aducto con agua,  $\text{FH}_3\text{O}^+$ , aparecieron a  $m/z$  177.1 y 194.1 en los espectros de masas, y a 20.58 y 22.23 ms, respectivamente, en los espectros de movilidad.



**Figura 22.** Espectros de masa (izquierda) y movilidad (derecha) de la solución de ESI en gas de deriva  $\text{N}_2$  (arriba) o agregando  $2.3 \text{ mmol/m}^3$  de F (abajo) a  $150 \text{ }^\circ\text{C}$ ; (a) los picos de aductos con 2-6 moléculas de agua aparecieron en  $m/z$  37, 55, 73, 91 y 109; (b) los picos de aductos de agua se unieron en un solo pico de movilidad; (c) los aductos de agua desaparecieron por aducción con F o por desprotonación por este alcohol; (d)  $\text{FH}^+$  y  $\text{FH}_3\text{O}^+$  aparecieron a 20.58 y 22.23 ms, respectivamente. [57]

La Figura 23a muestra los espectros de masas de una mezcla de  $100 \text{ } \mu\text{M}$  de penicilamina, serina, treonina, fenilalanina, tirosina y triptófano junto a sus iones protonados a  $m/z$  106.1, 120.1, 150.2, 166.2, 181.2 y 205.2, respectivamente, usando nitrógeno en el gas de deriva y sus aductos con F (excluyendo penicilamina) a  $m/z$  282.2, 296.2, 342.3, 358.3 y 381.3, respectivamente. Cuando se introdujeron  $1.1 \text{ mmol/m}^3$  de F en el gas de deriva (Figura 23b) el aducto  $\text{F-PenH}^+$  no

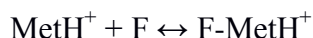
se observó a  $m/z$  326.3 a ninguna concentración de F. El espectro de movilidad en la Figura 23c muestra los iones protonados de serina, treonina, fenilalanina, tirosina y triptófano en 21.56, 21.87, 24.67, 25.55, y 26.07 ms, respectivamente, a la misma concentración de F en el gas de deriva. Este orden de tiempos de deriva concuerda con el peso molecular creciente de la serina al triptófano. La penicilamina protonada no se pudo detectar utilizando monitoreo de iones seleccionados (*SIM-IMS*).



**Figura 23.** Espectros de masa (a-b) y movilidad (c) de una mezcla  $100 \mu\text{M}$  de aminoácidos y penicilamina en gas de deriva (a) de solo nitrógeno y cuando se introdujeron  $1.1 \text{ mmol/m}^3$  de F (b, c). Los aminoácidos protonados se unieron en un solo pico de movilidad con sus respectivos aductos de aminoácidos protonados en F debido al equilibrio de estos iones en el tubo de deriva. \*  $\text{FH}^+$ , \*\*  $\text{FH}_3\text{O}^+$  [57]

## Los equilibrios en la región de deriva produjeron un solo pico para un ion y su aducto con el modificador

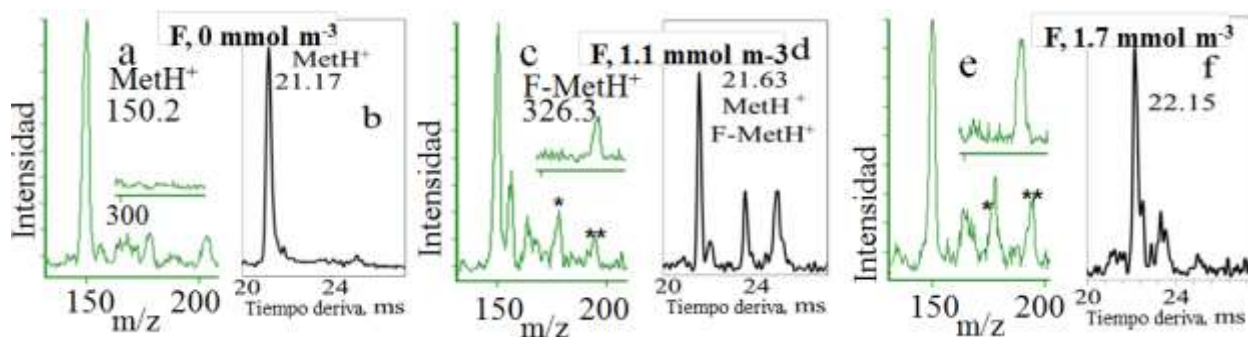
La Figura 24 muestra los espectros de movilidad y masas de metionina en nitrógeno como gas de deriva. Cuando se introdujo F, la metionina protonada,  $\text{MetH}^+$ , apareció a  $m/z$  150.2 (a) y a 21.17 ms ( $1.65 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) (b) en nitrógeno el aducto de metionina,  $\text{F-MetH}^+$ , apareció a  $m/z$  326.3 cuando se inyectaron 1.1 a  $1.7 \text{ mmol/m}^3$  de F en el gas de deriva.  $\text{F-MetH}^+$  y  $\text{MetH}^+$  se unieron en un solo pico a 21.63 ms ( $1.62 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) (d) y 22.15 ms ( $1.58 \text{ cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) (f) cuando se inyectaron 1.1 y  $1.7 \text{ mmol/m}^3$  de F, respectivamente. El tiempo de deriva de  $\text{MetH}^+$  cambió de 21.17 ms a 22.15 ms cuando la concentración de F aumentó de 0 (b) a  $1.7 \text{ mmol/m}^3$  (f) debido al aumento de colisiones del aducto en el gas de deriva con respecto a  $\text{MetH}^+$ .  $\text{F-MetH}^+$  y  $\text{MetH}^+$  se unieron en un solo pico debido a los equilibrios de estos iones:



Los aductos con tres moléculas de modificador se han encontrado antes. [59] Esta aducción se produjo debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre el átomo de oxígeno rico en electrones en F y los hidrógenos cargados positivamente del grupo amino en la metionina. La aducción estabilizó la carga positiva en la metionina al compartirla con el átomo de oxígeno en F. La Figura S5 muestra el mapa de potencial electrostático para  $\text{F-MetH}^+$ , que demuestra que las regiones nucleofílicas en F desaparecieron después de la aducción y las regiones electrofílicas permanecieron en el aducto  $\text{F-MetH}^+$  para aducción adicional. Los espectros de masas muestran que las intensidades máximas de  $\text{FH}^+$ ,  $\text{FH}_3\text{O}^+$  y  $\text{F-MetH}^+$  aumentaron con respecto a la de  $\text{MetH}^+$  debido al aumento de la concentración de F en el gas de deriva de 1.1 a  $1.7 \text{ mmol/m}^3$ . La intensidad de la especie en el espectro de masas indica su concentración relativa en el tubo de deriva, asumiendo que los aductos no se forman o se descomponen en la interfaz

atmosférica/vacío. A ambas concentraciones de F, la intensidad máxima fue  $F\text{-MetH}^+ < \text{MetH}^+$ , lo que indica que F no se enlazó eficazmente a la metionina, posiblemente debido a efectos estéricos después de la primera aducción debido al tamaño relativamente grande de F o por la formación de un puente intramolecular entre el átomo de S y los hidrógenos cargados positivamente en el grupo amino con una energía calculada de 10.4 kcal/mol. En experimentos anteriores, el aducto ha excedido la intensidad de los iones protonados cuando se usaron modificadores de menor tamaño, como el 2-butanol [52] y el etil lactato [60] o tamaños similares como cuando se usó feniletanol [37] a una concentración similar en el gas de deriva ( $2.3 \text{ mmol/m}^3$ ) a la utilizada en el presente estudio. Para explicar por qué las intensidades iónicas fueron  $F\text{-MetH}^+ < \text{MetH}^+$  no se puede argumentar que la concentración de F en el gas de deriva no fue lo suficientemente alta como para formar aductos con todos los iones de metionina, ya que a concentraciones más bajas, otros modificadores han producido una aducción abundante [61] y, para la serina,  $F\text{-SerH}^+ > \text{SerH}^+$  indica que F se enlazó efectivamente a este aminoácido. De hecho, F ha producido los cambios de movilidad más pequeños promedio de todos los modificadores probados antes, incluso si eran de tamaño más pequeño (Tabla S1): -4.2 vs. -12 para el 2-cloro propanoato de metilo (17 compuestos), -6.0 vs. -20 para feniletanol (2 compuestos), -3.1 vs. -13 para etil lactato (10 compuestos), -3.1 vs. -12 para nitrobenzeno (10 compuestos), y -3.1 vs. -5.4 para 2-butanol (10 compuestos). Estos promedios se calcularon para los iones que se analizaron con ambos modificadores comparados, por ejemplo, solo la metionina y la fenilalanina se analizaron con F y feniletanol. Debido a su tamaño relativamente grande, se esperaba que F produjera grandes cambios de movilidad en los iones de prueba. El pequeño efecto de F sobre la movilidad de los iones en comparación con otros modificadores se debió a los efectos inductivos ejercidos por los tres átomos de flúor adyacentes al grupo

hidroxilo que disminuyeron la densidad electrónica en el oxígeno menos electronegativo, disminuyendo su afinidad protónica e impidiendo la aducción de F a los iones. Las afinidades protónicas para estos modificadores se calcularon como 208 (feniletanol), 195 (2-butanol) y 185 (F), Kcal/mol.



**Figura 24.** Espectros de masa (izquierda) y movilidad (derecha) de una solución de metionina 500  $\mu$ M cuando se introdujo F en el gas de deriva a diferentes concentraciones. El tamaño de los picos de masas de  $\text{FH}^+$ ,  $\text{FH}_3\text{O}^+$  y  $\text{F-MetH}^+$  aumentó con respecto al de  $\text{MetH}^+$  cuando la concentración de F aumentó, lo que indica la relación entre estos iones.  $\text{F-MetH}^+$  y  $\text{MetH}^+$  se unieron en un solo pico debido a los equilibrios de estos iones. \*  $\text{FH}^+$ , \*\*  $\text{FH}_3\text{O}^+$  [57]

### Cambios de movilidad después de la formación de aductos entre iones y modificadores

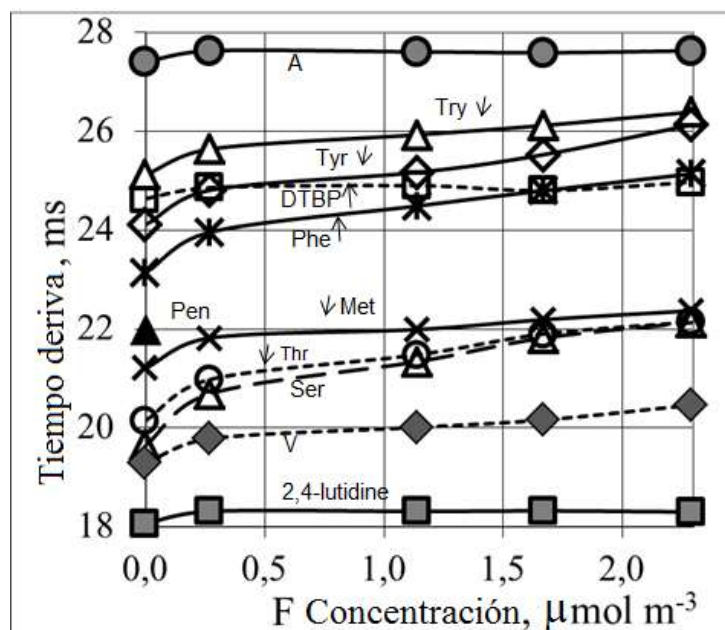
La Figura 25 muestra los cambios en los tiempos de deriva de los iones estudiados cuando se introdujo F en el gas de deriva a diferentes concentraciones. Los valores de los cambios de movilidad relativa,  $\% \Delta K_0$ , cuando la concentración de F aumentó de 0.0 a 2.3  $\text{mmol/m}^3$  a 150 °C, se muestran en la Tabla 7. Como se esperaba, el mayor cambio de movilidad se observó en los compuestos más pequeños, etanolamina ( $\Delta K_0$  - 13.0%) y serina ( $\Delta K_0$  -10.6%), y el cambio más pequeño en el compuesto de mayor tamaño, atenolol ( $\Delta K_0$  -0.1%). Por lo tanto, los valores de  $\% \Delta K_0$  fueron proporcionales a la masa del analito con un coeficiente de regresión de 0.60 (Figura S6). La proporcionalidad entre el cambio de movilidad y la masa del ion se explica porque la movilidad de los iones pequeños se ve más afectada por la aducción del modificador que la de los iones de mayor tamaño. Se obtuvieron resultados similares cuando se introdujo 2-

butanol como modificador: dando como resultado una regresión de 0.74 del  $\% \Delta K_0$  para la correlación de masa-movilidad de la serie de compuestos valinol, serina, treonina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano. [52] La correlación masa-movilidad (Figura S7) también concuerda con los reportes de la literatura. [62]

**Tabla 7.** Energías de interacción entre iones y modificadores ( $\Delta E$ ) y disminución porcentual en los valores de  $K_0$  ( $\% \Delta K_0$ ) para iones seleccionados cuando se introdujo F en el gas deriva a concentraciones de 0 a 2.3 mmol/m<sup>3</sup>. Otros  $\% \Delta K_0$  no mostrados fueron: -13% (etanolamina), -3.1% (tribencilamina) y -6.2 (tributilamina). El  $\% \Delta K_0$  se calculó como el porcentaje de la diferencia entre las movilidades de los iones en el gas de deriva (gas nitrógeno) y el gas de deriva dopado con el modificador F.

F, mmol/m <sup>3</sup>	Ser	Thr	Phe	Tyr	V	Met	Try	L	DTBP	A
0	1.782	1.738	1.513	1.452	1.816	1.651	1.393	1.940	1.418	1.276
0.3	1.702	1.678	1.469	1.418	1.780	1.614	1.373	1.926	1.414	1.274
1.1	1.649	1.639	1.437	1.398	1.760	1.601	1.363	1.925	1.410	1.274
1.7	1.613	1.607	1.422	1.381	1.747	1.587	1.350	1.924	1.418	1.275
2.3	1.589	1.589	1.399	1.347	1.721	1.574	1.334	1.916	1.400	1.273
$\% \Delta K_0$	-10.6	-8.6	-7.3	-7.0	-5.1	-4.7	-4.0	-1.2	-1.3	-0.1
$\Delta E$ Kcal/mol	-18.3	-16.2	-17.4	-16.9	-15.8	-18.1	-16.9	-	-	-
PM, g/mol	105.1	119.1	165.2	181.2	103.2	149.2	204.2	107.1	191.3	266.3

valinol (V), 2,4-lutidina (L), atenolol (A), penicilamina (P), metionina (MET), fenilalanina (PHE), serina (SER), treonina (THR), tirosina (TYR), triptófano (TRY), trifluoro metil bencil alcohol (F).  $\Delta E$  Kcal/mol: energía de interacción ion-modificador, PM: peso molecular. Los PM de etanolamina, tribencilamina y tributilamina son 61.1, 287.4 y 185.3 g/mol, respectivamente. Las diferencias en  $\% \Delta K_0$  fueron significativas (excepto para la 2,4-lutidina y DTBP) calculadas a partir de la desviación estándar máxima aceptada de las mediciones del tiempo de deriva, 0.05 ms). [57]



**Figura 25.** Efecto de la concentración de F en la movilidad de los iones. Los tiempos de deriva de los iones aumentaron debido a la formación del aducto de ion-F a medida que la concentración de F aumentaba en el gas de deriva a 150 ° C. 2,4-lutidina (- ■ -), valinol V (- ◆ -), serina Ser (--Δ--), treonina Thr (- ○ -), metionina Met (-x-), penicilamina Pen (▲), fenilalanina Phe (- \* -), DTBP (- □ -), tirosina Tyr (- ◇ -), triptófano Try (-Δ-), atenolol A (- ● -). [57]

### Origen de los cambios de movilidad

Los cambios de movilidad producidos por la introducción de modificadores en el gas de deriva se explicaron por la formación de aductos de iones con modificadores. Los efectos diferenciales mostrados por diferentes iones o producidos por diferentes modificadores pueden explicarse con la combinación de afinidades protónicas de los modificadores, efectos estéricos e inductivos, fortaleza del enlace de hidrógeno intramolecular y el tamaño de la especie. Los primeros dos se toman en cuenta al calcular las energías de interacción de iones y modificadores, esta es la razón por la cual los cambios de movilidad tras la introducción de modificadores se explicaron solo por las energías de interacción ion-modificador (Tabla 9) y el tamaño de la especie. Los tamaños del modificador y de los iones son importantes porque cuanto más grande es el modificador (y más pequeño es el ion), mayor es el cambio de movilidad porque la aducción de modificadores de

mayor tamaño a iones pequeños produce un gran aumento en las secciones de colisión transversal de los iones. La energía de interacción es importante porque cuanto más grande es, más grande es el tiempo que el ion pasa como un aducto de mayor tamaño y esto aumentará las colisiones contra el gas de deriva y, por lo tanto, el tiempo de deriva del ion.

Los cambios de movilidad mostraron una tendencia decreciente con el aumento del peso molecular de etanolamina a tribencilamina, excluyendo 2,4-lutidina, DTBP, iones tetraalquilamonio y atenolol debido al impedimento estérico y puentes intramoleculares. El valinol se retiró de esta tendencia porque tiene la energía de interacción más baja con F y, por lo tanto, el tiempo de vida promedio del aducto F-VH<sup>+</sup> fue corto, con un número bajo de colisiones contra el gas de deriva y un tiempo de deriva más corto que el de los iones de peso molecular, similar a como se explicó anteriormente en esta sección. La metionina también se alejó de la tendencia, posiblemente debido a la formación de un puente intramolecular entre el átomo de S y los hidrógenos del grupo amino. La etanolamina (PM = 61.1 g/mol) mostró el mayor cambio de movilidad total (-13%) porque su peso molecular es el más pequeño entre los compuestos de prueba (Tabla 8) y la tribencilamina mostró el menor cambio de movilidad (-3.1%) debido a su gran tamaño relativo. Los cambios de movilidad producidos cuando se usaron F, 2-cloro propanoato de metilo, feniletanol, etil lactato, nitrobenzono y 2-butanol como modificadores con estos iones y el promedio de F y 2-cloro propanoato de metilo (Tabla 8) produjeron una tendencia similar al comportamiento de la metionina (Tabla 7). La Tabla 9 muestra las energías de interacción de los aductos formados entre F y los iones investigados.



**Tabla 8.** Valores de  $\% \Delta K_0$  promedio de varios iones al formar aductos con F, 2-cloro propanoato de metilo, etil lactato, nitrobenzeno y 2-butanol como modificadores. [57]

Especies	PM, g/mol	$\% \Delta K_0$
Etanolamina	61.1	-22.0
Serina	105.1	-19.8
Treonina	119.1	-15.8
Fenilalanina	165.2	-14.1
Tirosina	181.2	-11.5
Valinol	103.2	-11.5
Tributilamina	185.3	-10.6
Metionina	149.2	-9.3
Triptofano	204.2	-7.0
Tribencilamina	287.4	-4.6

**Tabla 9.** Energías de interacción de los aductos formados entre F y los iones investigados.

Aductos	Energía	Iones	Energía	$\Delta E$	$\Delta E$
				Kcal/mol (X3LYP/6-311++(d, p))	Kcal/mol (M06-2X/6-311++(d, p))
F-SerH <sup>+</sup>	-1083.0780	Ser	-399.2804	-18.3	-24.1
F-VH <sup>+</sup>	-1012.4380	V	-328.6445	-15.8	-21.5
F-ThrH <sup>+</sup>	-1122.3999	Thr	-438.6057	-16.2	-22.1
F-PenH <sup>+</sup>	-1484.6349	Pen	-800.8392	-17.2	-23.1
F-MetH <sup>+</sup>	-1484.6393	Met	-800.8422	-18.1	-24.1
F-PheH <sup>+</sup>	-1238.8658	Phe	-555.0697	-17.4	-23.2
F-TyrH <sup>+</sup>	-1314.0897	Tyr	-630.2944	-16.9	-22.6
F-TryH <sup>+</sup>	-1370.4170	Try	-686.6217	-16.9	-22.6

$\Delta E$ : energía de interacción entre F y los iones investigados. La energía del modificador fue 684.0243 Hartrees. Pen: penicilamina, V: valinol. Hartree = 627.509 kcal/mol. Utilizamos once cifras decimales para los cálculos de energía. Por ejemplo, la energía de interacción -18.3 Kcal/mol para F-SerH<sup>+</sup> se obtiene de restar la energía del aducto F-SerH<sup>+</sup> a la suma de las energías de SerH<sup>+</sup> y F y el resultado multiplicado por 627.509 para convertir hartree a kcal/mol: -1083.0780179364 - (-399.2804452 + -683.76834098) \* 627.509. [57]

### El impedimento estérico disminuyó la aducción

Algunos iones, como DTBP, solo se vieron ligeramente afectados por la introducción de F en el gas de deriva y no formaron aductos. Cuando los iones se vieron afectados, los aductos ion-modificador aparecieron en los espectros de masas (Figuras 23 y 24) con una intensidad

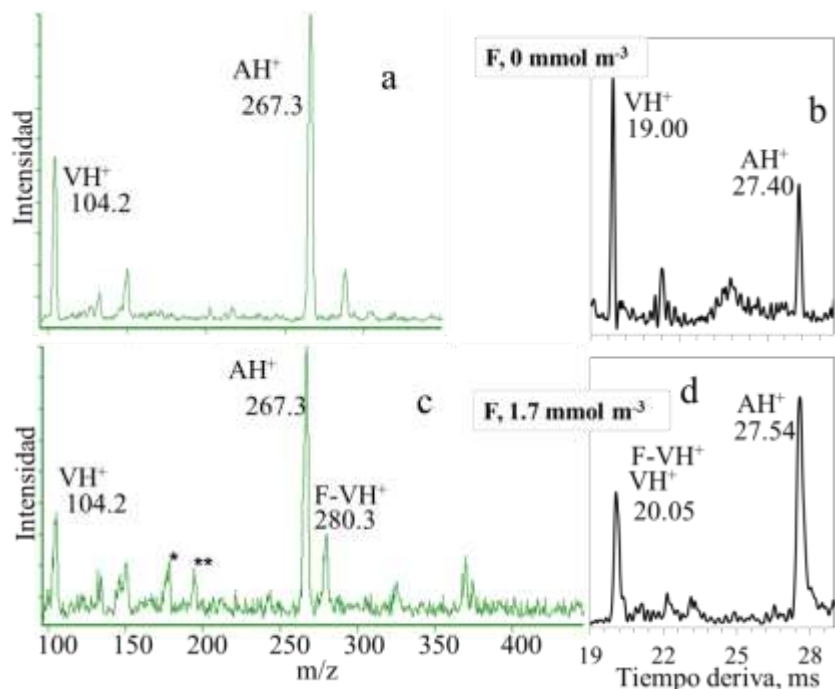
proporcional al grado de cambio en  $K_0$ . El peso molecular de DTBP está entre los de tirosina y triptófano y, por lo tanto, su  $\% \Delta K_0$  debería haberse encontrado entre los de estos aminoácidos (-7.0% y -3.9%) pero fue mucho más pequeño (-1.3%). El origen de este pequeño cambio de movilidad fue los dos sustituyentes voluminosos de *terbutil* alrededor de la carga positiva en DTBPH<sup>+</sup> en las posiciones 2 y 6 del anillo que dificultaron la aducción con F, como se ha informado anteriormente para este ion usando otros modificadores [53, 62]. Por consiguiente, no debería haber un pico de aducto F-DTBPH<sup>+</sup> en *m/z* 368 en el espectro de masas. Los picos alrededor de esta masa pueden ser una contaminación desconocida del medio ambiente porque también se ven en la (Figura 26) y estos aductos no se han visto antes. [51, 53, 63] La 2,4-lutidina mostró un comportamiento similar por razones equivalentes.

Los iones tetraalquilamonio no mostraron aductos en los espectros de masas y, por lo tanto, sus movilidades reducidas no cambiaron con la introducción de modificadores. Su falta de aducción se debió al impedimento estérico causado por los cuatro sustituyentes alquilo que disuadieron la formación del enlace del modificador al nitrógeno positivo y también deslocalizaron la carga y debilitaron la aducción del mismo.

### **Los puentes intramoleculares disminuyeron la aducción**

La Figura 26 muestra el comportamiento de una molécula que forma aductos, valinol (V), en comparación con el de una molécula que no los forma, atenolol (A), cuando se inyectó F en el gas de deriva. La intensidad del pico de masas de valinol disminuyó debido a la aducción con F con la formación de un nuevo pico de F-VH<sup>+</sup> a *m/z* 280.3 y su tiempo de deriva aumentó de 19.00 a 20.05 ms, al aumentar la concentración de F de 0 a 1.7 mmol/m<sup>3</sup>. La ausencia del aducto F-AH<sup>+</sup> en *m/z* 443.4 indica que atenolol no formó aductos con F debido a la deslocalización de la

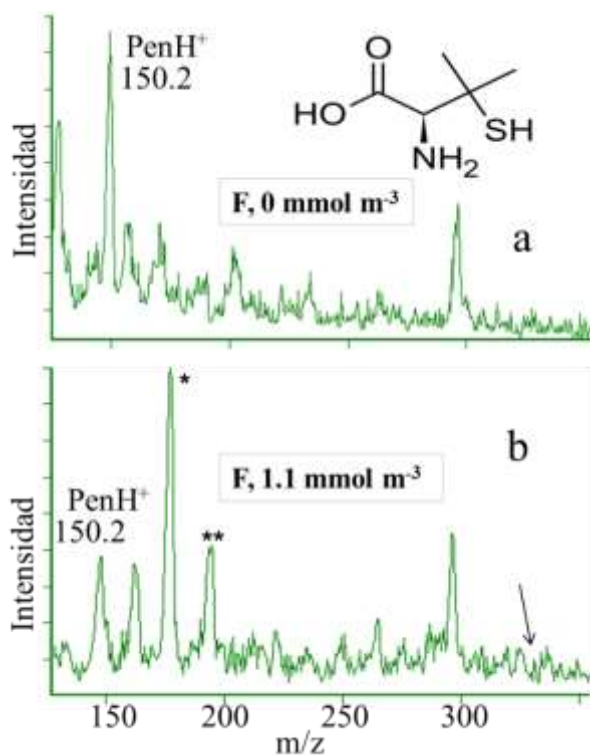
carga positiva producida por el puente intramolecular entre los dos grupos amino como se reporta en la literatura. [46, 53]



**Figura 26.** Moléculas que forman o no forman aductos. Espectros de masa (izquierda) y movilidad (derecha) de una mezcla 100  $\mu\text{M}$  de valinol (V) y atenolol (A) en solo nitrógeno como gas de deriva (arriba) y cuando se introdujeron 1.7  $\text{mmol}/\text{m}^3$  de F (abajo). El valinol protonado coalesció en un solo pico de movilidad con  $\text{F-VH}^+$  debido al equilibrio de estos iones en el tubo de deriva. El valinol formó un aducto a  $m/z$  280.3 y su tiempo de deriva aumentó con la concentración de F. La ausencia de  $\text{F-AH}^+$  en  $m/z$  443.4 indica que el atenolol no se enlazó con F debido a la deslocalización de su carga positiva por un puente intramolecular. \*  $\text{FH}^+$ , \*\*  $\text{FH}_3\text{O}^+$  [57]

La penicilamina no mostró picos del aducto con F en el espectro de masas (Figura 27) y sus picos de movilidad aparecieron a 22.01 ms ( $K_0$  1.60  $\text{cm}^2\text{V}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). En nitrógeno como gas de deriva la penicilamina generalmente forma complejos bidentados por coordinación de los átomos de N y S [64]. Por lo tanto, no se puede descartar la formación de un enlace intramolecular entre el hidrógeno parcialmente positivo en la amina protonada y el átomo de azufre con electrones libres. La energía de este enlace se calculó como 2.5 kcal/mol y sería responsable de la falta de aducción de penicilamina debido a la deslocalización de la carga positiva como se explicó

anteriormente en esta sección para atenolol. La metionina, un isómero de penicilamina, forma un enlace similar con una energía de 10.4 kcal/mol y esto explica su pequeño cambio de movilidad (-4.7%, Tabla 7), que debió estar entre los valores de treonina (-15.8) y fenilalanina (-14.1) según su peso molecular. La energía del enlace intramolecular en la metionina es mayor que en penicilamina porque produce un anillo de cinco miembros cuando se forma el enlace y la metionina produce un anillo más estable de seis miembros.



**Figura 27.** Espectros de masas de penicilamina 2.5  $\mu\text{M}$  en nitrógeno como gas de deriva (arriba) y cuando se introdujeron 1.1  $\text{mmol}/\text{m}^3$  de F (abajo) a 150  $^\circ\text{C}$ . La flecha en (b) indica dónde debe aparecer F-PenH<sup>+</sup>. La penicilamina no mostró picos de aductos tal vez debido a la formación de un puente intramolecular entre el hidrógeno parcialmente positivo en la amina protonada y el átomo de azufre, que deslocalizó la carga positiva. \* FH<sup>+</sup>, \*\* FH<sub>3</sub>O<sup>+</sup> [57]

**CAPÍTULO 5:** Análisis de la interacción de las drogas atenolol, valinol y los aminoácidos fenilalanina, serina, treonina, tirosina, triptófano con tetrahidrofurano-2-carbonitrilo. [65]

El análisis IMS de mezclas complejas de iones de alta afinidad protónica producidos por ionización con electrospray y fuentes similares en soluciones acuosas produce un alto número de interferencias, porque todos los iones son protonados debido a la baja afinidad protónica del agua. La adición en el gas de deriva de pequeñas cantidades de modificadores volátiles con afinidades protónicas más altas que la del agua simplifica los espectros porque solo se detectan compuestos cuyas afinidades protónicas están por encima de las del modificador.

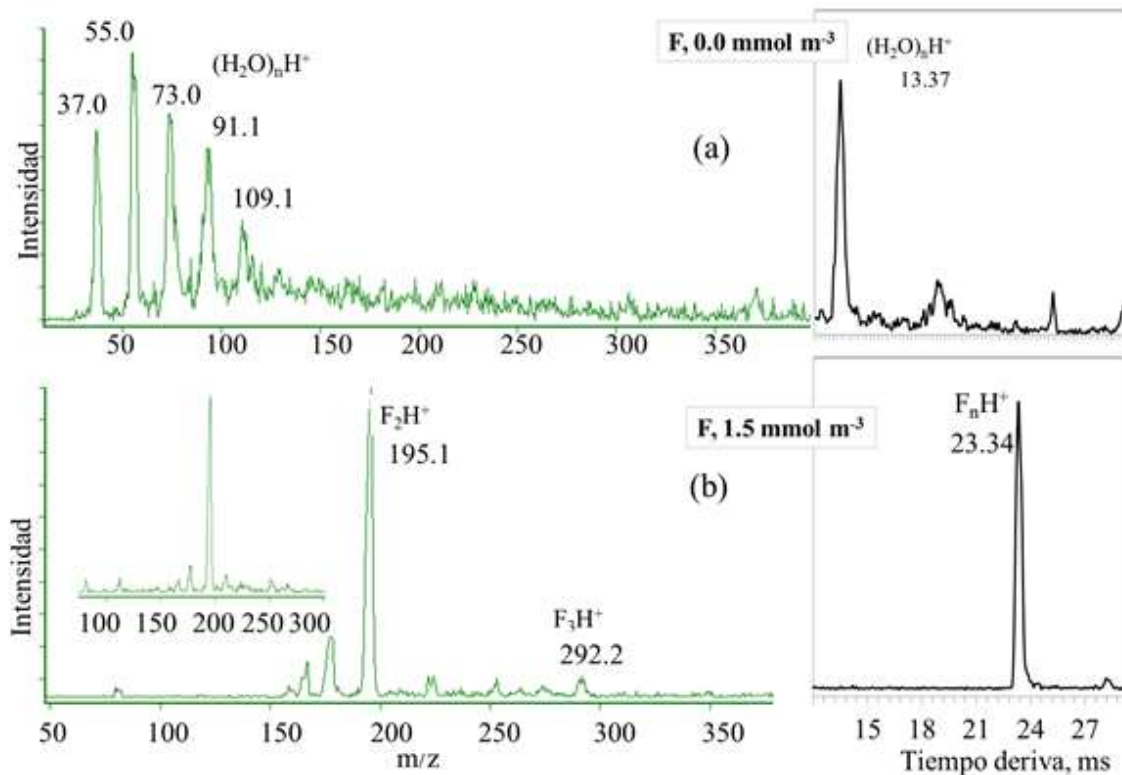
En este capítulo, se estudia el tetrahidrofurano-2-carbonitrilo (F) como modificador del gas de deriva en IMS, demostramos su capacidad para simplificar los espectros de mezclas complejas y explicamos el comportamiento de los iones tras la interacción con F en función de su estructura y cálculos teóricos.

Los picos en los espectros de movilidad fueron asignados por monitoreo de iones seleccionados (*SIM*) La Figura 28a muestra el espectro de masas de la solución blanco con picos de ion reactivo en  $m/z$  37.0, 55, 73.1, 91.1 y 109.1. La introducción del modificador a 1.5 mmol/m<sup>3</sup> (b) mostró la desaparición de los picos de ion reactivo debido a la transferencia de carga al modificador, y la aparición del dímero del mismo a  $m/z$  195.1 en el espectro de masas y 23.34 ms en el espectro de movilidad y el trímero en  $m/z$  292.2 por razones desconocidas, los picos pequeños en  $m/z$  177 y 166 también produjeron el pico a 23.34 ms. El modificador protonado ( $FH^+$ ) no apareció en los espectros debido a que la alta energía de formación del dímero  $F_2H^+$  en contraste a la del monómero (-130 kJ/mol) y la alta concentración de F cambiaron el equilibrio  $FH^+ + F \leftrightarrow F_2H^+$  a la formación del mismo. La constante de equilibrio de

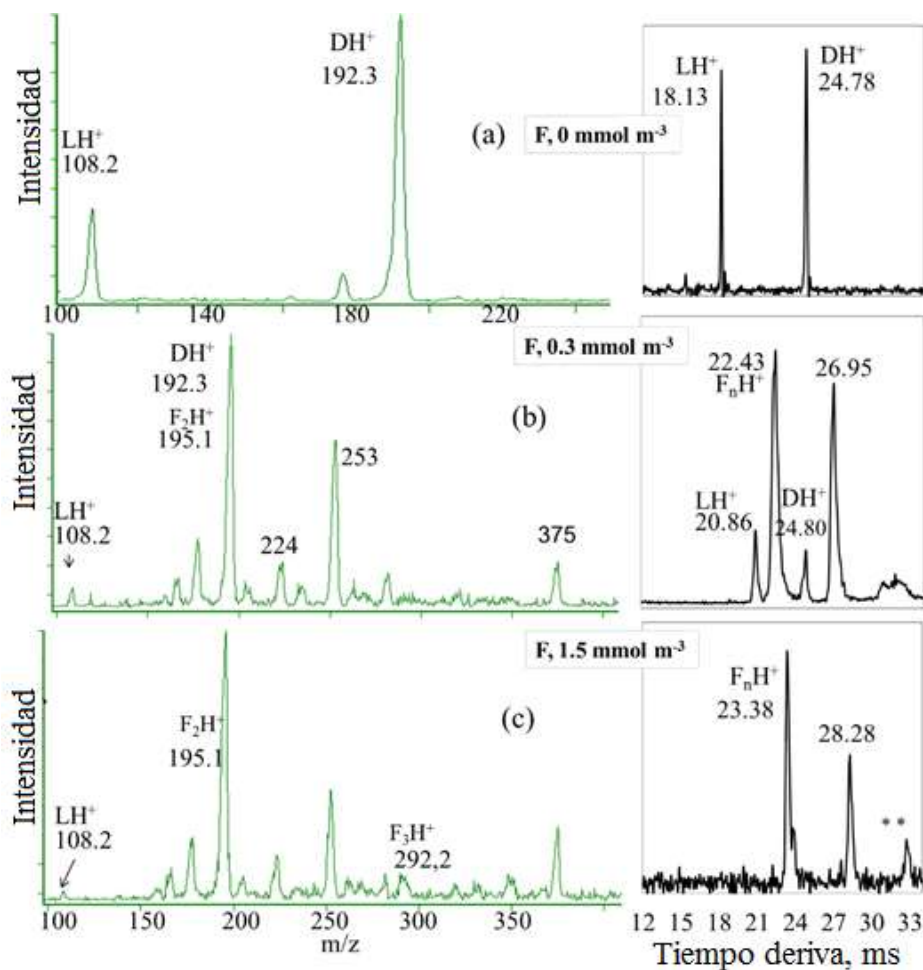
la reacción describe las condiciones de equilibrio en términos de las concentraciones de las especies presentes en el tubo de deriva:

$$K_2 = \frac{[F_2H^+]}{[FH^+][F]}$$

La velocidad de la reacción directa se establece por la frecuencia de colisión y las concentraciones de  $FH^+$  y  $F$ , y la velocidad de la reacción inversa está controlada por la energía de interacción entre  $FH^+$  y  $F$ . Del mismo modo, Roscioli et al. también encontraron que el dímero de dimetil metil fosfonato protonado (DMMP) no formaba aductos con varios modificadores en el gas de deriva porque el protón se compartía entre dos moléculas de DMMP, lo que causaba un impedimento estérico alrededor del protón que bloqueaba la interacción con los modificadores. [66] La escasez del monómero del modificador protonado se ha encontrado con 2-butanol y etil lactato en experimentos similares. [67] El inserto en la Figura 28b muestra cómo aún se veía el dímero a  $1.5 \text{ mmol/m}^3$ , pero el trímero desapareció a estas bajas concentraciones, obtenidas diluyendo  $F$  con metanol. Incluso si la solución del electrospray contenía metanol y ácido acético, con afinidades protónicas en fase gaseosa más elevadas que el agua, las moléculas de agua fueron los reactivos principales porque, en solución, la afinidad del agua por los protones es mayor que la de metanol y este se pierde, preferentemente, en la región de desolvatación debido a su mayor volatilidad en comparación con el agua. Además, en solución acuosa, el ácido acético transfiere su protón al agua fácilmente porque es un ácido más fuerte.



**Figura 28.** Espectros de masas (izquierda) y movilidad (derecha) de la solución blanco sin la introducción del modificador (arriba) y cuando se introdujo el modificador a  $1.5 \text{ mmol/m}^3$  (abajo). El inserto muestra que el trímero desapareció a  $0.017 \text{ mmol/m}^3$  debido a las bajas concentraciones de F. [65]

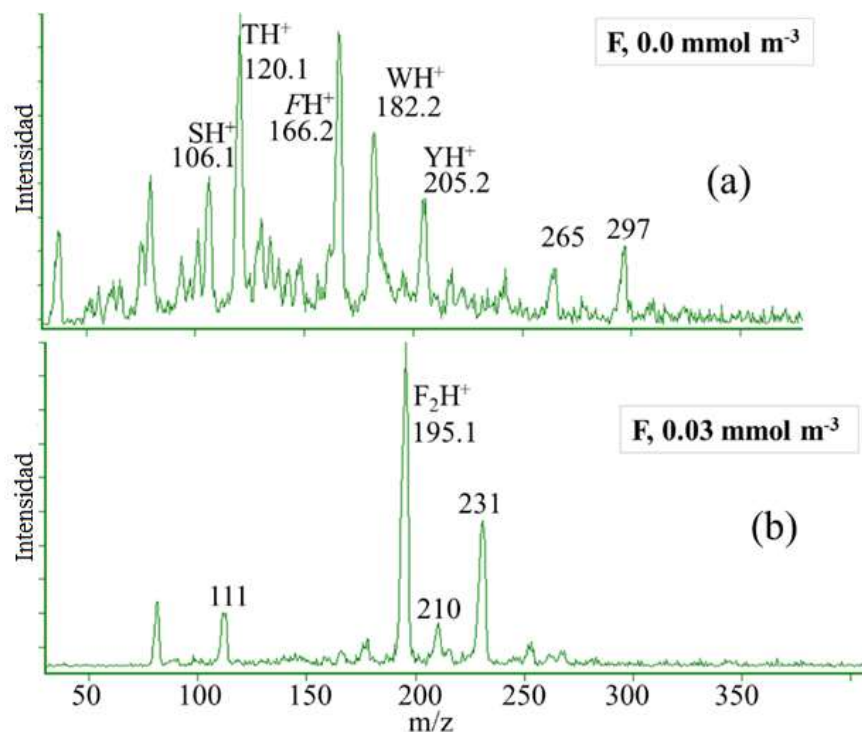


**Figura 29.** Espectros de masas (izquierda) y movilidad (derecha) de una solución 10  $\mu\text{M}$  de DTBP (D) y 2,4-lutidina (L) sin la introducción del modificador (a) y cuando se introdujo el modificador a 0.3 (b) y 1.5 (c)  $\text{mmol}/\text{m}^3$ . Los iones protonados fueron: DTBP ( $\text{DH}^+$ ) y 2,4-lutidina ( $\text{LH}^+$ ). El pico a 33 ms (\*\*) puede ser el pico de contaminante a  $m/z$  375. [65]

La Figura 29 muestra los iones protonados de 2,4-lutidina ( $\text{LH}^+$ ) y DTBP ( $\text{DH}^+$ ) en  $m/z$  108.2 y 192.3 y en 18.13 y 24.78 ms en el espectro movilidad, respectivamente. La introducción de 0.3  $\text{mmol}/\text{m}^3$  del modificador en el gas de deriva (b) produjo el dímero del modificador a  $m/z$  195.1 superpuesto con  $\text{DH}^+$ , que puede ser muy pequeño en comparación con la reducción sufrida por el pico de 2,4-lutidina, debido a la transferencia de carga al modificador. La resolución del instrumento no fue suficiente para separar estos picos, especialmente porque inyectar modificadores ensancha los picos en IMS y el pico a  $m/z$  192 tiene que ser muy pequeño. El



espectro de movilidad en (b) muestra  $\text{LH}^+$  a 20.86 ms,  $\text{DH}^+$  a 24.80 ms,  $\text{F}_2\text{H}^+$  a 22.43 ms y el pico del ion desconocido en  $m/z$  253 a 26.95 ms. La movilidad de iones de  $\text{DH}^+$  solo mostró un pequeño cambio de (a) a (b) porque es un compuesto muy poco afectado por la aducción y no se esperaba que su movilidad cambiara. [43, 44] La introducción de  $1.5 \text{ mmol/m}^3$  de F en el gas de deriva (c), cambió  $\text{F}_2\text{H}^+$  a 23.38 ms debido a la formación de aductos más grandes, demostrado por la aparición del trímero  $\text{F}_3\text{H}^+$  en  $m/z$  292.2. También, la 2,4-lutidina desapareció del espectro de movilidad debido a la competencia de carga y la concentración relativamente alta del modificador en el gas de deriva y el pico del ion desconocido en  $m/z$  253 se desplazó a 28.28 ms. Debido a que el espectro de movilidad en (c) no muestra picos para 2,4-lutidina o DTBP (alrededor de 21 y 25 ms, respectivamente), se sugiere que no solo F eliminó la mayor parte de la carga de 2,4-lutidina sino que posiblemente también del  $\text{DH}^+$ , más estéricamente impedido. F no pudo eliminar completamente la carga de  $\text{DH}^+$  y  $\text{LH}^+$  porque ellos tienen un impedimento estérico en el sitio de carga que impidió la aducción, además de su alta afinidad protónica (1000 kJ/mol para 2,4-lutidina y -1016 kJ/mol para DTBP). El impedimento estérico en  $\text{DH}^+$  se origina en los dos voluminosos grupos terbutil alrededor del nitrógeno protonado.



**Figura 30.** Espectro de masas de una solución 100  $\mu\text{M}$  de aminoácidos que muestra los iones protonados de serina ( $\text{SH}^+$ ), treonina ( $\text{TH}^+$ ), fenilalanina ( $\text{FH}^+$ ), tirosina ( $\text{WH}^+$ ) y triptófano ( $\text{YH}^+$ ) sin la introducción del modificador (a). Los picos de aminoácidos desaparecieron cuando se introdujo el modificador a  $0.03 \text{ mmol/m}^3$  (b). [65]

En la Figura 30 se muestra el espectro de masas de una mezcla de aminoácidos (a) revelando los iones protonados de serina, treonina, fenilalanina, tirosina y triptófano en  $m/z$  106.1, 120.1, 166.2, 182.2 y 205.2, respectivamente. El espectro de masas en (b) solo muestra el pico del modificador a  $m/z$  195.1 cuando se introdujeron  $0.03 \text{ mmol/m}^3$  de F en el gas de deriva. Los aminoácidos protonados no aparecieron ni los picos de los aductos en  $m/z$  203.3, 215.3, 263.4, 279.4 y 302.4 para  $\text{FSH}^+$ ,  $\text{FTH}^+$ ,  $\text{FFH}^+$ ,  $\text{FWH}^+$  y  $\text{FYH}^+$ , respectivamente, un comportamiento contrario al de la amplia aducción informada anteriormente. [44, 45] La ausencia de los picos de aminoácidos se debió a su neutralización por transferencia de carga al modificador. Sin embargo, la afinidad protónica calculada para F ( $823 \text{ kJ/mol}$ ) es baja con respecto a las calculadas (Tabla 11) o reportadas en la literatura para estos aminoácidos: treonina ( $922.5$ ), serina ( $914.6$ ),

fenilalanina (922.9), tirosina (926.0) y triptófano (948.9), en kJ/mol. [37] La baja afinidad protónica calculada para F se corresponde con los valores de otros nitrilos encontrados en la literatura en kJ/mol: etanonitrilo (779), propenonitrilo (794) y pentanonitrilo (802). [68]

La razón por la cual los aductos no se formaron es porque F eliminó la carga de los aminoácidos mediante la producción de un dímero con una alta energía de formación comparada con la del monómero (-130 kJ/mol) que cambió el equilibrio  $\text{FH}^+ \leftrightarrow \text{F}_2\text{H}^+$  a la formación del dímero, estabilizó la carga positiva y creó un impedimento estérico que impidió el equilibrio con los iones. [37] La energía de formación total de este dímero fue de -953 kJ/mol, cuyo valor absoluto es mayor que las afinidades protónicas de los aminoácidos evaluados, lo que también explica la desprotonación de los aminoácidos por F. El dímero tiene energías de formación, desde el monómero, de -130 kJ/mol (el dímero enlazado a N-H-N) y -112 kJ/mol (el dímero enlazado a N-H-O). Estas energías relativamente grandes, cuyos valores concuerdan con los resultados de la literatura, [44, 45] se originan de la estabilización de la carga positiva sobre las dos moléculas F y explican, en parte, el efecto de desprotonación de F. Otro mecanismo para la formación del homodímero, a través de la formación de heterodímeros, se examina en la Figura 31.

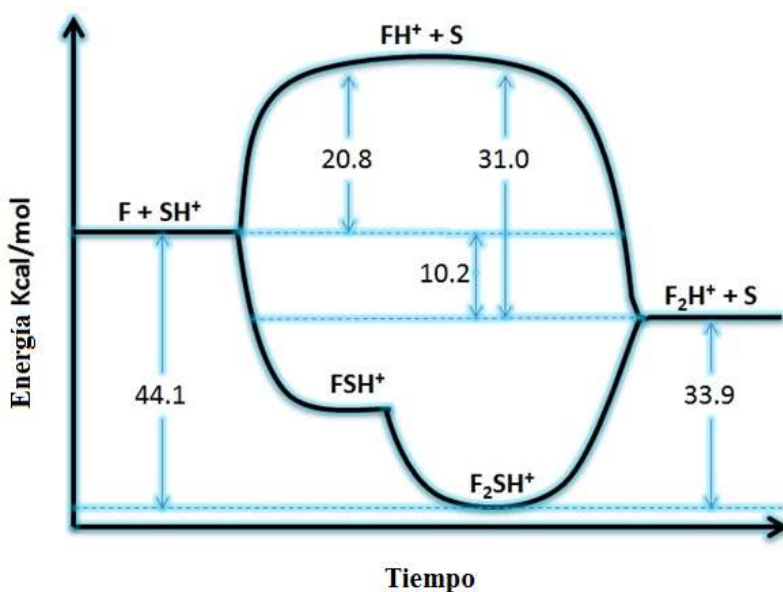
**Tabla 10.** Cálculos teóricos utilizando la teoría del funcional de la densidad, DFT, para F y FH<sup>+</sup> haciendo uso del funcional híbrido X3LYP con la base de cálculo 6-311++ (d, p) con el programa Gaussian 09. [65]

<b>Parámetros</b>	<b>F</b>	<b>FH<sup>+</sup></b>
Carga sobre el C carbonitrilo	0.27	0.68
Carga sobre el N carbonitrilo	-0.32	-0.41
Función de Fukui sobre el C, Carbonitrilo, ua	0.54	1.37
Función de Fukui sobre el N, Carbonitrilo, ua	-0.65	-0.812
Suavidad local sobre el C, Carbonitrilo, eV	54.8	183.7
Suavidad local sobre el N, Carbonitrilo, eV	-66.1	-108.9
Dureza, eV	3.6	2.8
Suavidad, eV	101.6	134.1
Electronegatividad, eV	4.2	9.6
Potencial químico, eV	-4.2	-9.6
Electrofilicidad, Kcal/mol	56.8	385.9

Debido a que la protonación del átomo de nitrógeno activa el carbono adyacente para un ataque nucleofílico, la especie a m/z 195.1 podría formarse mediante reacciones de adición. Los valores en la Tabla 10 muestran que la carga positiva, la función de Fukui y la suavidad local en el carbono del carbonitrilo aumentan, la dureza de la molécula disminuye y su suavidad global aumenta. Toda la molécula se vuelve más electronegativa y electrófila, lo que indica que una adición nucleofílica en este carbono es posible. La función Fukui representa la sensibilidad del potencial químico a una perturbación externa y al cambio en la densidad de los electrones cuando cambia el número de estos. Los cambios en la función de Fukui en el carbono del carbonitrilo favorecen un ataque nucleofílico sobre el mismo átomo que se corrobora por el aumento de su suavidad local. La suavidad local indica el cambio en la densidad de electrones en cada átomo. La dureza expresa la resistencia a la transferencia de carga y juega un papel importante en la determinación de la estabilidad o reactividad de la molécula. La suavidad de un

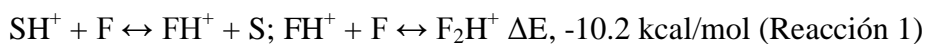
sistema químico es lo opuesto a la dureza e implica la deformación o el cambio de la nube de electrones, lo que favorece que un sistema sea fácilmente polarizable.

Usando la Tabla 10, se encontró improbable la formación de un dímero estable a través de una reacción de adición porque estas reacciones requieren condiciones especiales tales como concentraciones de reactivos, catalizadores, temperaturas y otras. En los experimentos, los productos más probables son los aductos formados por enlaces de hidrógeno y no hemos encontrado evidencia en la literatura de reacciones de adición al introducir modificadores en el gas de deriva en IMS. Además, las reacciones de adición harían ruidosos los espectros de IMS porque probablemente serían irreversibles y podrían ocurrir en cualquier lugar del tubo de deriva.

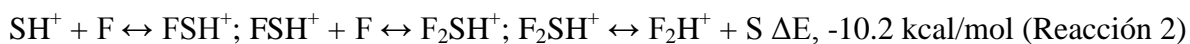


**Figura 31.** Diagrama de energía para dos posibles vías de formación del dímero de F,  $F_2H^+$ , por reacción de F con serina protonada,  $SH^+$ . [65]

Proponemos la formación del dímero a través del siguiente mecanismo, ilustrado con serina, S:



El primer paso de la Reacción 1 es desfavorable en 87.2 kJ/mol (20.8 kcal/mol, Figura 31), menos que la energía de muchos enlaces de hidrógeno, que se forman y se rompen cientos de veces en el tubo de deriva a través del espectrómetro de movilidad iónica. Sin embargo, también es cierto que este es un equilibrio de dos pasos y su cambio de energía total es favorable en 10.2 kcal/mol. Además, la reacción se produce a 150 °C y el tubo de deriva está saturado con F, por lo que, aunque la concentración de  $\text{FH}^+$  sea muy pequeña debido a su desfavorable energía de formación, cuando se forma es muy probable que colisione con otras moléculas de F que producen  $\text{F}_2\text{H}^+$ . Las reacciones podrían proceder de otras maneras si la reacción procede a través de la formación de un heterotrímero, en el caso de serina (S):



Esta energía es la misma que para la Reacción 1 de acuerdo con el principio de conservación de la energía. Incluso, si es más probable que la reacción proceda inicialmente a través de la Reacción 2, y estos intermedios se forman, especialmente en la región de reacción/desolvatación, hay varios factores que demuestran que el proceso continúa a través de la Reacción 1:

1.  $\text{FSH}^+$  y  $\text{F}_2\text{SH}^+$  no son visibles en el espectro de masas, por lo que su concentración debe ser muy baja en el tubo de deriva o, menos probable debido a su alta energía de formación, pueden romperse en la interfaz IMS-MS. Estos tipos de grupos se han visto en experimentos previos con etanolamina como ion y etil lactato como modificador. [69]
2. La concentración de F en el tubo de deriva es muy alta, por lo que la Reacción 1 se ve favorecida por el Principio de Le Chatelier. Cuando ocurra el primer paso,  $\text{FH}^+$  probablemente deberá unirse con una molécula de F con una energía de formación de -31 kcal/mol grande para formar  $\text{F}_2\text{H}^+$ .

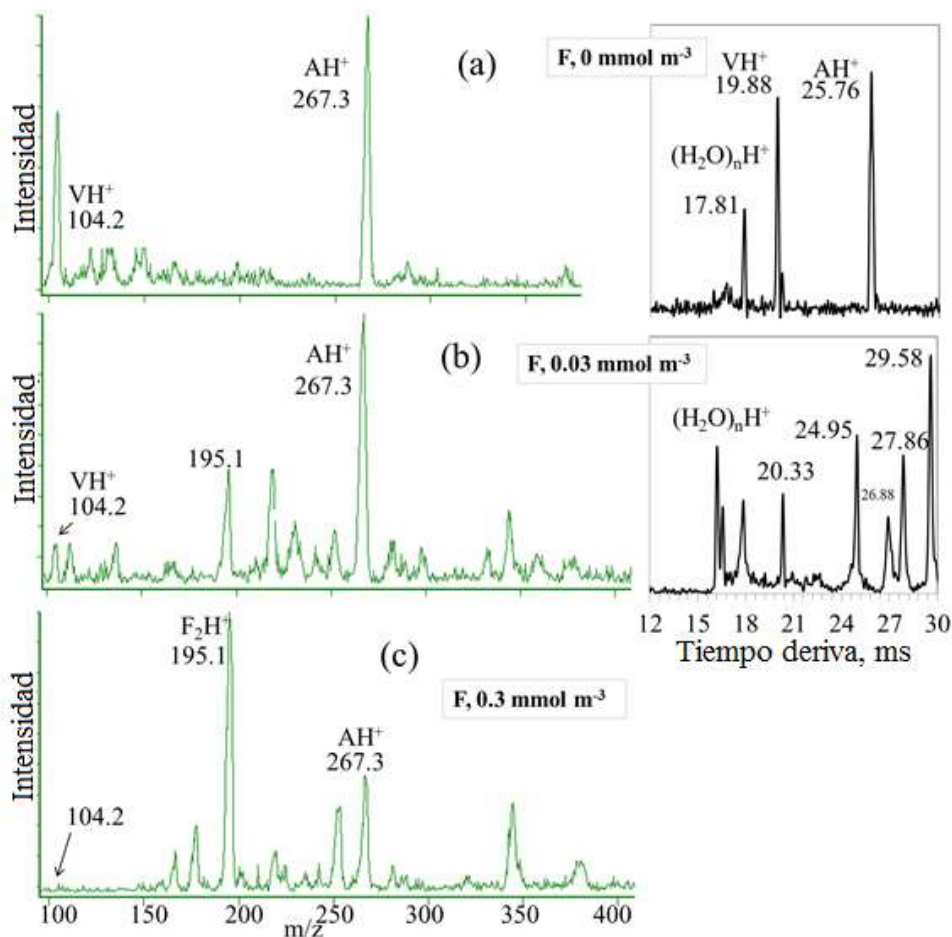
3. El tercer paso de la Reacción 2 requiere una gran energía de 33.9 kcal / mol.

Para el valinol, el último paso de la Reacción 2 requiere una gran energía de 42.6 kcal/mol. Se espera que los otros aminoácidos se comporten de manera similar porque el grupo activo en la molécula es el mismo.

**Tabla 11.** Afinidades protónicas y energías de interacción calculadas para los compuestos utilizados en este estudio y sus aductos.  $\Delta E$  es la diferencia de energía entre el monómero protonado de F y la especie correspondiente.

<b>Especies Protonadas</b>	<b>Afinidad protónica, kJ/mol (X3LYP/6- 311++(d, p))</b>	<b>Afinidad protónica, kJ/mol (M062X/6- 311++(d, p))</b>
SH <sup>+</sup>	911	907
TH <sup>+</sup>	969	962
FH <sup>+</sup>	938	932
WH <sup>+</sup>	949	945
YH <sup>+</sup>	963	959
VH <sup>+</sup>	994	990
AH <sup>+</sup>	1017	1012
LH <sup>+</sup>	1000	998
DH <sup>+</sup>	1017	1012
FH <sup>+</sup> <sup>a</sup>	823	819
FH <sup>+</sup> <sup>b</sup>	797	790
<b>Cluster</b>	<b><math>\Delta E</math> kJ/mol</b>	<b><math>\Delta E</math> kJ/mol</b>
F <sub>2</sub> H <sup>+</sup> <sup>c</sup>	-130	-127
F <sub>2</sub> H <sup>+</sup> <sup>d</sup>	-112	-108
FSH <sup>+</sup>	-104	-101
F <sub>2</sub> SH <sup>+</sup>	-185	-180
FVH <sup>+</sup>	-68	-65
F <sub>2</sub> VH <sup>+</sup>	-138	-132

<sup>a</sup> Protonación sobre el nitrógeno, <sup>b</sup> protonación sobre el oxígeno, <sup>c</sup> dímero enlazado a N a través de un enlace N-H-N, <sup>d</sup> dímero enlazado a O a través de un enlace N-H-O, S: serina, T: treonina, F: fenilalanina, W: tirosina, Y: triptófano, V: valinol, A: atenolol, L: 2,4-lutidina, D: DTBP, F: tetrahidrofurano-2-carbonitrilo. Afinidad protónica (kJ/mol) = (Energía de la molécula - Energía de la molécula protonada) (Hartrees) x 627.5096. [65]



**Figura 32.** Espectro de masas de una mezcla 100  $\mu\text{M}$  de los fármacos atenolol ( $\text{AH}^+$ ) y valinol ( $\text{VH}^+$ ) sin la introducción del modificador (a) y cuando se introdujo el modificador a 0.03 (b) y 0.3 (c)  $\text{mmol}/\text{m}^3$ . [65]

La Figura 32 muestra que la intensidad máxima de los iones protonados de atenolol ( $\text{AH}^+$ ,  $m/z$  267.3) y valinol ( $\text{VH}^+$ ,  $m/z$  104.2) disminuyó cuando se introdujo F en el gas de deriva a 0.03  $\text{mmol}/\text{m}^3$  y el pico de atenolol apareció a 27.86 ms (b), otros picos no fueron monitoreados. La Figura 32c muestra que el pico de valinol desapareció a 0.3  $\text{mmol}/\text{m}^3$  y el de atenolol disminuyó aún más, debido a la transferencia de carga de  $\text{VH}^+$  y  $\text{AH}^+$  al modificador.  $\text{VH}^+$  aún se veía a 0.03  $\text{mmol}/\text{m}^3$ , cuando los aminoácidos habían desaparecido (Figura 30), debido a la alta afinidad protónica del valinol, 994 kJ/mol. F no pudo eliminar completamente la carga del ion  $\text{AH}^+$  porque la afinidad protónica del atenolol es alta, calculada como 1017 kJ/mol, y un enlace



intramolecular deslocaliza la carga positiva sobre los grupos amino y carbonilo y la oculta dentro de la estructura de la molécula. [69] La energía de este enlace se calculó como -31.8 kJ/mol y su formación estuvo de acuerdo con reportes anteriores. [37-42].

Finalmente, los iones tetraalquilamonio no mostraron cambios de movilidad ni aductos cuando se introdujo F en el gas de deriva a  $1.5 \text{ mmol/m}^3$ , lo que indica poca interacción entre los iones y el modificador. La falta de interacción se debió a la deslocalización de la carga en los iones tetraalquilamonio sobre los cuatro sustituyentes voluminosos en el nitrógeno cargado y el impedimento estérico causado por estos grupos. [44, 45] No hubo competencia de F por la carga de los iones tetraalquilamonio porque no son iones protonados.

La capacidad de desprotonación de F hace que este compuesto sea un modificador práctico para simplificar los espectros de movilidad y de masas cuando están presentes compuestos de interés con afinidades protónicas más altas. Esta capacidad de desprotonación surge de la producción de un dímero con una alta energía de formación que desplaza el equilibrio  $\text{FH}^+ \leftrightarrow \text{F}_2\text{H}^+$  a la formación del dímero, estabiliza la carga positiva y crea un impedimento estérico que disuade el equilibrio con los iones.

## 5. CONCLUSIONES

- Encontramos que el  $K_0$  de dextrometorfano (Dx) disminuyó más que el de difenhidramina (Dy) cuando se introdujo 2-butanol en el gas de deriva, pero esperábamos el comportamiento opuesto de acuerdo a sus pesos moleculares y el impedimento estérico aparente en la carga positiva del nitrógeno en Dx. Estos cambios de movilidad no esperados se explicaron porque la formación del aducto  $DxBH^+$ , se favoreció energéticamente sobre la de  $DyBH^+$ , ya que  $Dy(O)H^+$  formó un enlace intramolecular que ocultó y deslocalizó la carga positiva, reduciendo la aducción con 2-butanol.
- Cuando se comparan los resultados al analizar las especies protonadas de glucosamina y cafeína,  $GH^+$  y  $CH^+$ , con etil lactato y 2-butanol, el último surge como un modificador "blando" porque a la misma concentración produjo un cambio de movilidad más pequeño en la glucosamina. De los cinco factores considerados en estos experimentos, tres favorecieron la formación de  $GBH^+$  sobre  $CBH^+$  (estabilización por resonancia, efectos estéricos y energía de interacción) y dos favorecieron  $CBH^+$  sobre  $GBH^+$  (afinidad protónica y momento dipolar). Sin embargo, la energía de interacción tiene en cuenta los otros factores y fué el parámetro que determinó los cambios de movilidad en estos experimentos, como lo sugirieron Laphorn et al. [46]
- 2-Cloro propanoato de metilo (M) produjo un gran cambio de movilidad en etanolamina, 68%, en comparación del 19% obtenido con 2-butanol y del 61% con nitrobenzeno, cuando se introdujeron como modificadores en el gas de deriva en un espectrómetro de movilidad. Estos resultados se obtuvieron porque M tiene dos sitios de interacción fuertes que corresponden a los átomos de oxígeno y un tercer sitio de interacción más débil en el átomo de cloro, por ello, tiene más posibilidades de interacción y capacidad de aducción

que otros. En resumen, el modificador ideal debe tener, además de un gran tamaño, varios sitios de interacción para enlazarse a iones y grandes energías de interacción ion-modificador para producir grandes cambios de movilidad que permitan la separación de picos superpuestos.

- La tendencia decreciente en la movilidad iónica al aumentar el peso molecular, normalmente observada en IMS, tuvo excepciones en los experimentos estudiados: atenolol y metionina (debido a la formación de puentes intramoleculares), 2,4-lutidina, DTBP e iones tetraalquilamonio (debido a impedimento estérico) y valinol (debido a la baja energía de interacción con el modificador trifluoro metil bencil alcohol, TFMBA). Se encontró un comportamiento de cambio de movilidad similar cuando estos iones se analizaron usando 2-cloro propanoato de metilo, trifluoro metil bencil alcohol, etil lactato, nitrobenzeno y 2-butanol como modificadores, lo que demuestra que el comportamiento de estos iones con trifluoro metil bencil alcohol, TFMBA, no fue una excepción sino la regla.
- Cuando se usó tetrahidrofurano-2-carbonitrilo, THFCN, como modificador a concentraciones inferiores a  $1.5 \text{ mmol/m}^3$  en el gas de deriva, no se observaron iones para los  $\alpha$ -aminoácidos debido a la competencia de carga con el modificador. Esta capacidad de desprotonación surge de la producción de un dímero con una alta energía de formación que estabiliza la carga positiva y crea un impedimento estérico que disuade el equilibrio con los iones. THFCN no pudo despojar completamente a otros compuestos de su carga porque muestran impedimento estérico en el sitio de carga que disuade la aducción del modificador (2,4-lutidina y DTBP), forman enlaces intramoleculares que estabilizan la carga positiva (atenolol), tienen alta afinidad protónica (2,4-lutidina, DTBP, valinol y

atenolol) o son inherentemente iónicos (iones de tetraalquilamonio). Esta desprotonación selectiva sugiere el uso de THFCN para simplificar los espectros de mezclas complejas en movilidad iónica y espectrometría de masas en metabolómica, proteómica y otros estudios que generan espectros complejos con miles de picos.

- Este estudio es fundamental porque los cambios de movilidad iónica tras la inyección de modificadores en el gas de deriva pueden ayudar en la identificación de drogas de abuso y explosivos ocultos en aeropuertos y aduanas con la reducción concomitante de falsos positivos y la disminución del tiempo que pasan los pasajeros y carga en estos lugares. Además, las energías de interacción, que utilizamos para explicar nuestros resultados, son ignoradas por el único modelo disponible para predecir los cambios de movilidad después de inyectar modificadores en el gas de deriva. [47]
- La selección de modificadores para resolver picos superpuestos en IMS sigue siendo empírica. Nuestros resultados indican que la selección del modificador correcto para una separación dada puede guiarse por estudios computacionales y son un paso adelante en la búsqueda de modelos teóricos robustos para predecir cambios de movilidad tras la introducción de modificadores en el gas de deriva.
- Los cambios de movilidad se explicaron en función del número de sitios de interacción del modificador, el tamaño de iones y modificador, y las energías de interacción ion-modificador. Los estudios futuros estarán dirigidos a buscar la disminución de los falsos positivos en aduanas y aeropuertos cuando se usa IMS, y a predecir separaciones selectivas de iones basadas en modificadores, con un algoritmo que tenga en cuenta las estructuras de iones y las energías de interacción de iones con modificadores.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Bollan H.R., Stone J.A., Brokenshire J.L., Rodriguez J.E., Eiceman G.A., (2007) “Mobility resolution and mass analysis of ions from ammonia and hydrazine complexes with ketones formed in air at ambient pressure”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 18, 940–951.
- 2) Eiceman G.A., Salazar M.R., Rodriguez M.R., Limero T.F., Beck S.W., Cross J.H., Young R.J., James T., (1993) “Ion mobility spectrometry of hydrazine, monomethylhydrazine, and ammonia in air with 5-nonanone reagent gas”, *Anal. Chem.* 65, 1696–1702.
- 3) Campbell J.L., Zhu M., Hopkins W.S., (2014) “Ion-molecule clustering in differential mobility spectrometry: lessons learned from tetraalkylammonium cations and their isomers”, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 25 (9) 1583–1591.
- 4) Dwivedi P., Wu C., Matz L.M., Clowers B.H., Siems W.F., Hill H.H. Jr., (2006) “Gas-phase chiral separations by ion mobility spectrometry”, *Anal. Chem.* 78, 8200–8206.
- 5) Jassen, F. (1997) *Introduction to Computational Chemistry.* John Wiley & Son.
- 6) Foresman J.B., Frisch A., (1996) *Exploring Chemistry with electronic Structure Methods,* Pittsburgh, PA, USA, Gaussian, Inc., ISBN-13: 978-0963676931.
- 7) Fernandez-Maestre, R. (2017). Accuracy of reduced mobilities and measurement of instrumental parameters in ion mobility spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, 421, 8-13.
- 8) Cohen, M. J., & Karasek, F. W. (1970). Plasma chromatography™—a new dimension for gas chromatography and mass spectrometry. *Journal of Chromatographic science*, 8(6), 330-337.
- 9) Eiceman G.A., Karpas Z., (2005) *Ion Mobility Spectrometry.* Boca Raton, FL.
- 10) Hagan, N., Goldberg, I., Graichen, A., Jean, A. S., Wu, C., Lawrence, D., & Demirev, P. (2017). Ion mobility spectrometry-high resolution LTQ-Orbitrap mass spectrometry for analysis of homemade explosives. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 28(8), 1531-1539.
- 11) Revercomb H.E., Mason E.A., (1975) *Anal. Chem.* 47, 970.
- 12) Garrido D. Rocío. (2011). *Uso de la espectrometría de movilidad iónica como técnica de vanguardia en los laboratorios analíticos de rutina.* Trabajo de doctorado. Universidad de

Córdoba. ISBN-13: 978-84-695-1278-4. [www.uco.es/publicaciones\\_publicaciones@uco.es](http://www.uco.es/publicaciones_publicaciones@uco.es).

- 13) Fernández-Maestre, R. (2012). Ion mobility spectrometry: history, characteristics and applications. *Revista UDCA Actualidad & Divulgación Científica*, 15(2), 467-479.
- 14) Parr, R. Yang, W. (1996). *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press
- 15) Gill, Pedro. (2000). *Introducción a la Química computacional, Módulo Gaussian*. Universidad de la Laguna, Facultad de Farmacia, Departamento de Química Inorgánica.
- 16) R.Vivas Reyes. (2002). *An Ab initio study of Sn-containing compounds: Structural, Reactivity and NMR Spectroscopical Aspects.*, Tesis doctoral en Química Cuántica, Vrije Universiteit Brussel Faculteit Wetenschappen Fenheid Algemene Chemie. Bruselas.
- 17) García T., (1996) *Predicción de la retención cromatográfica de los componentes del Aceite del Ylan-Ylan empleando metodología QSAR*.
- 18) Solá, M. y Durán, M. (2003) "Single and Multiple Addition to C60. A Computational Chemistry Study". Institute of Chemical Computational, Chemistry Department, Girona University. 25 – 47.
- 19) "Teoría de funcionales de la densidad", [www.fqt.izt.uam.mx/Actividades/Cursos/capitulo3.pdf](http://www.fqt.izt.uam.mx/Actividades/Cursos/capitulo3.pdf).
- 20) Pinter B., F. DE Prof, V. Van Speybroeck, K. Hemelsoet, M. Worroquier, E. Chamorro, T. Vezpremi, P. Geerlings, (2007) *Reactividad química y análisis topológico de la función de localización electrónica en el contexto de la teoría de funcionales de la densidad de espín polarizado*. *J. Org. Chem.*, 72, 348.
- 21) Levine, I. N. (2001) *Química Cuántica*. 5ta edición. Prentice – Hall. 303, 467 – 601.
- 22) Szabo, A. y Ostlund, N. (1996) *Modern Quantum Chemistry. Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications, INC.
- 23) Ramírez N., Valencia R.; (2005) "Cálculos aproximados del punto de fusión de índoles con base en la estructura molecular empleando redes neuronales artificiales". Tesis en Química. Universidad de Cartagena, Facultad de ciencias Químicas y Farmacéuticas. Cartagena - Colombia.
- 24) Satohiro Y., Shigeyoshi S., Hisayoshi K.; (1994) *Electronic Processes in Catalysis; Quantum Chemical Approach to Catalysis* Tokio.

- 25) Tilvez E.; (2006) “Evaluación teórica para una serie de ciclen complejos de Pd(II), Ru(II) y Rh(II), usando métodos de cálculo tipo Ab Initio y del funcional de la densidad”. Tesis en Química. Universidad de Cartagena, Facultad de ciencias Químicas y Farmacéuticas. Cartagena - Colombia.
- 26) Balabin, Roman M. (2008). «Enthalpy difference between conformations of normal alkanes: Intramolecular basis set superposition error (BSSE) in the case of n-butane and n-hexane». J. Chem. Phys. 129 (16): 164101. PMID 19045241.
- 27) Hobza, Pavel; Müller-Dethlefs, Klaus (2010). Non-covalent Interactions: Theory and Experiment. Cambridge, England: Royal Society of Chemistry. p. 13. ISBN 978-1-84755-853-4.
- 28) Mayer, I.; Valiron, P. (1998). «Second order Møller–Plesset perturbation theory without basis set superposition error». J. Chem. Phys. 109 (9): 3360-3373. .
- 29) Bende, Attila. “The chemical hamiltonian approach (CHA)”. Consultado el 14 de mayo de 2010.
- 30) Van Duijneveldt, Frans B.; van Duijneveldt-van de Rijdt, Jeanne G. C. M.; van Lenthe, Joop H. (1994). «State of the art in counterpoise theory». Chem. Rev. 94 (7): 1873-1885.
- 31) Rösch, N. (2003). «Counterpoise Correction». Technical University of Munich, Quantum Chemistry Laboratory. Consultado el 14 de mayo de 2010.
- 32) Sedano, Pedro Salvador (2000). «Counterpoise Corrected Potential Energy Surfaces». University of Girona. Consultado el 14 de mayo de 2010.
- 33) Paizs, Béla; Suhai, Sándor (1998). «Comparative study of BSSE correction methods at DFT and MP2 levels of theory». J. Comput. Chem. 19 (6): 575-584.
- 34) Salvador Sedano Pedro. (2001) Implementacion and application of basis set superposition error-correction shemes to the theoretical modeling of weak intermolecular interactions. Universitat de Girona. mastesis@mastesis.com.
- 35) De Proft, F., Vivas-Reyes, R., Biesemans, M., Willem, R., Martin, J. M., & Geerlings, P. (2003). Density functional study of the complexation reaction of Sn (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>X (X= F, Cl, Br and I) with halide anions. European Journal of Inorganic Chemistry, 2003(20), 3803-3810.
- 36) Mardirossian N, Head-Gordon M. How Accurate Are the Minnesota Density Functionals for Noncovalent Interactions, Isomerization Energies, Thermochemistry, and Barrier

Heights Involving Molecules Composed of Main-Group Elements. *Journal of chemical theory and computation*, 2016, 12, 9, 4303-4325.

- 37) Fernández Maestre R, et al. (2015) "Mobilities of amino acid adducts with modifiers in the buffer gas of an ion mobility spectrometer depended on modifier size and modifier-amino acid interaction energy". En: Estados Unidos, *International Journal Of Mass Spectrometry*. ISSN: 1387-3806. ed: v.380 fasc.N/A p.21 - 25.
- 38) Fernández Maestre R, et al. (2016) "Trifluoromethyl benzyl alcohol as a "shift reagent" in ion mobility spectrometry: The effect of intramolecular bridges, ion size and shift reagent-ion binding energy in ion mobility". En: Estados Unidos, *Microchemical Journal* ISSN: 0026-265X. ed: v.126 fasc. N/A p.155 - 161.
- 39) Fernández Maestre R, et al. (2016) "Deprotonation effect of tetrahydrofuran-2-carbonitrile buffer gas dopant in Ion Mobility Spectrometry". *Rapid Communication of Mass Spectrometry*, Volume 30, Issue 11, Pages 1332–1338.
- 40) Fernández Maestre R, et al. (2016) "Shift reagents in ion mobility spectrometry: the effect of the number of interaction sites, size and interaction energies on the mobilities of valinol and ethanolamine". *Journal of Mass Spectrometry*, Volume 51, Issue 5, pages 378–383.
- 41) Meza Morelos D, et al. (2016) "The adduction behavior of water reactant ions with mobility shift reagents in ion mobility spectrometry is determined by the number of locations for adduction, interaction energies, proton affinities, and steric hindrance of these species". *International Journal for Ion Mobility Spectrometry*. Online ISSN 1865-4584, pp 1-9.
- 42) Fernández Maestre R, et al. (2016) "Mobility shifts when buffer gas temperature increases in ion mobility spectrometry are affected by intramolecular bonds". En: Estados Unidos, *International Journal Of Mass Spectrometry*. Volume 407, Pages 113–117. doi.org/10.1016/j.ijms.2016.06.012.
- 43) M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, J.R. Cheeseman, K.N. Kudin, S.S. Iyengar, B. Mennucci, N. Rega, M. Hada, R. Fukuda, T. Nakajima, H. Nakai, J.E. Knox, V. Bakken, R. Gomperts, A.J. Austin, J.W. Ochterski, G.A. Voth, V.G. Zakrzewski, M.C. Strain, A.D. Rabuck, J.V. Ortiz, S. Clifford, G. Liu, I. Komaromi, T. Keith, A. Nanayakkara, B.



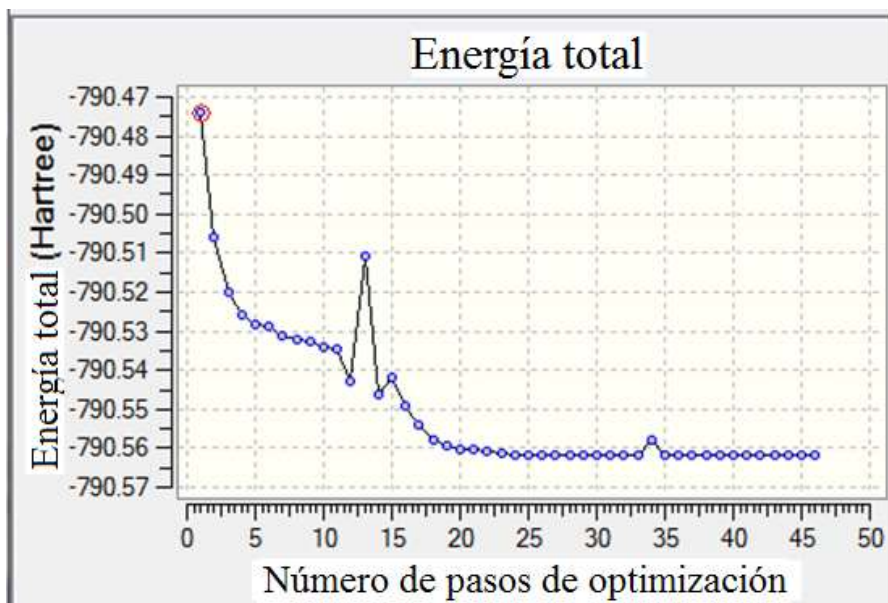
Johnson, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian 09 Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.

- 44) Meza-Morelos, D., & Fernández-Maestre, R. (2018). The effect of adduction energy and intramolecular bonding in the mobility of dextromethorphan and diphenhydramine with 2-butanol in the buffer gas in ion mobility spectrometry. *Microchemical Journal*, 137, 45-50.
- 45) Meza-Morelos, D., & Fernández-Maestre, R. (2017). Caffeine and glucosamine mobility shifts by adduction with 2-butanol depended on interaction energy, charge delocalization, and steric hindrance in ion mobility spectrometry. *Journal of mass spectrometry*, 52(12), 823-829.
- 46) C. Laphorn, F. Pullen, B.Z. Chowdhry. (2013). Ion mobility spectrometry-mass spectrometry (IMS-MS) of small molecules: Separating and assigning structures to ions. *Mass Spectrom. Rev.* 32, 43-71.
- 47) V.K. Rawat, G. Vidal-de-Miguel, C.J. Hogan. (2015). Modeling vapor uptake induced mobility shifts in peptide ions observed with transversal modulation ion mobility spectrometry-mass spectrometry. *Analyst* 140, 20, 6945-6954.
- 48) Fernandez-Maestre, R. (2018). Buffer gas additives (modifiers/shift reagents) in ion mobility spectrometry: Applications, predictions of mobility shifts, and influence of interaction energy and structure. *Journal of mass spectrometry*, 53(7), 598-613.
- 49) H. Bahrami, M. Tabrizchi, H. Farrokhpour. (2013). Protonation of caffeine: A theoretical and experimental study. *Chem. Phys.* 415, 222-227.
- 50) R. Fernández-Maestre, A. Reyes-Velasco, H.H. Hill. (2014). Explaining the drift behavior of caffeine and glucosamine after addition of ethyl lactate in the buffer gas of an ion mobility spectrometer. *Bull. Kor. Chem. Soc.* 35, 4, 1023-1028.
- 51) Fernández-Maestre, R., Meza-Morelos, D., & Wu, C. (2016). Shift reagents in ion mobility spectrometry: the effect of the number of interaction sites, size and interaction energies on the mobilities of valinol and ethanolamine. *Journal of Mass Spectrometry*, 51(5), 378-383.
- 52) Gabelica, V., & Marklund, E. (2018). Fundamentals of ion mobility spectrometry. *Current Opinion in Chemical Biology*, 42, 51-59.

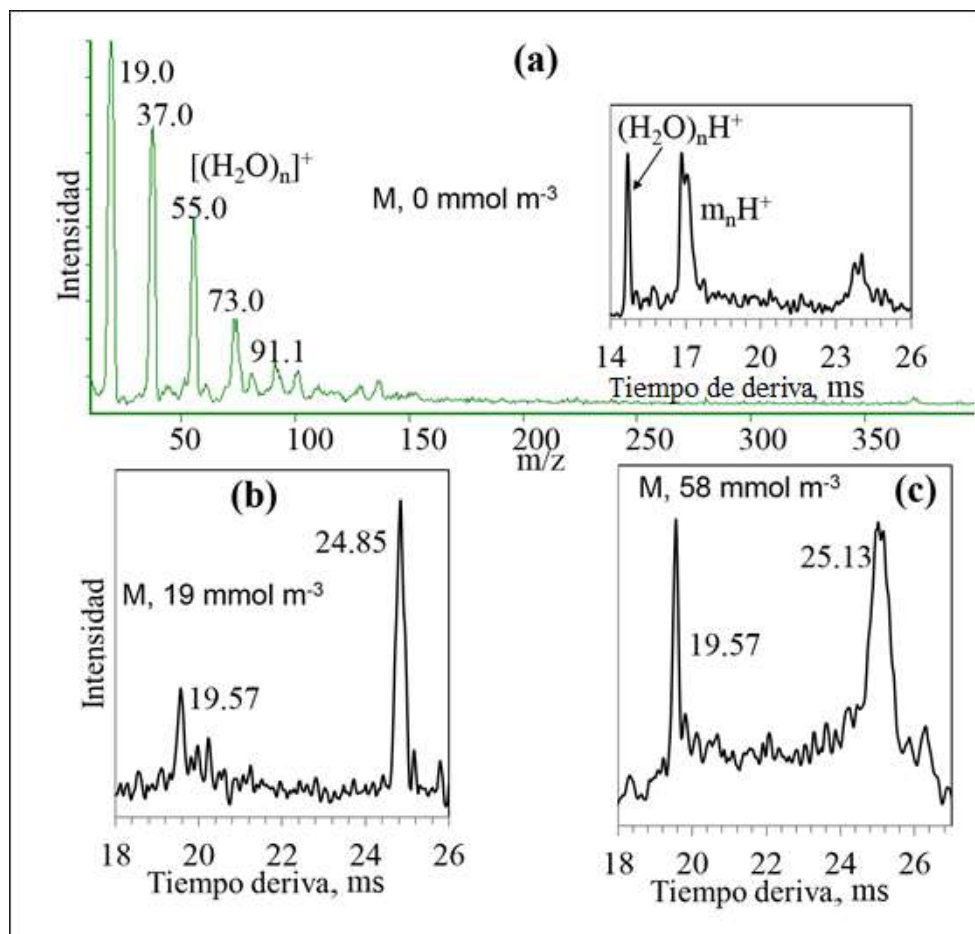
- 53) J.L. Campbell, M. Zhu, W.S. Hopkins. (2014). Ion-Molecule Clustering in Differential Mobility Spectrometry: Lessons Learned from Tetraalkylammonium Cations and their Isomers. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 25, 1583.
- 54) Eiceman, G. A., & Stone, J. A. (2004). Peer reviewed: ion mobility spectrometers in national defense.
- 55) P.M. Lalli, Y.E. Corilo, M. Fasciotti, M.F. Riccio, G.F. Sa, R.J. Daroda, G.H.M.F. Souza, M. McCullagh, M.D. Bartberger, M.N. Eberlin, L.D.G. Campuzano. (2013). Baseline resolution of isomers by traveling wave ion mobility mass spectrometry: investigating the effects of polarizable drift gases and ionic charge distribution. *J. Mass Spectrom.* 48, 989.
- 56) Fernandez-Maestre, R. (2017). Note: Buffer gas temperature inhomogeneities and design of drift-tube ion mobility spectrometers: Warnings for real-world applications by non-specialists. *Review of Scientific Instruments*, 88(9), 096104.
- 57) Fernández-Maestre, R., Meza-Morelos, D., & Wu, C. (2016). Trifluoromethyl benzyl alcohol as a “shift reagent” in ion mobility spectrometry: The effect of intramolecular bridges, ion size and shift reagent-ion binding energy in ion mobility. *Microchemical Journal*, 126, 155-161.
- 58) Z. Karpas, (1989). Evidence for proton-induced cyclization in  $\omega$  diamines from mobility measurements. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* 93, 237-242.
- 59) H. R. Bollan, J. A. Stone, J. L. Brokenshire, J. E. Rodriguez, and G.A Eiceman, (2007). Mobility Resolution and Mass Analysis of Ions from Ammonia and Hydrazine Complexes with Ketones Formed in Air at Ambient Pressure *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 18, 940-951.
- 60) R. Fernandez-Maestre, C. Wu and H. H. Hill Jr. (2012). Buffer gas modifiers effect resolution in ion mobility spectrometry through selective ion-molecule clustering reactions. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 26, 1-13.
- 61) R. Fernandez-Maestre, C. Wu, and H.H. Hill Jr. (2013). Nitrobenzene as a Buffer Gas modifier in Ion Mobility Spectrometry: better separations and cleaner spectra. *Curr. Anal. Chem.* 9, 485-494.
- 62) D. S. Levin, P. Vouros, R. A. Miller and E. G. Nazarov, (2007). Using a nanoelectrospray-differential mobility spectrometer-mass spectrometer system for the

- analysis of oligosaccharides with solvent selected control over ESI aggregate ion formation. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 18, 502-511.
- 63) R. Fernandez-Maestre, C. Wu and H. H. Hill Jr. (2014). Ammonia as a modifier in Ion Mobility Spectrometry: effects on ion Mobilities and potential as a separation tool. *J. Chil. Chem. Soc.* 59, 1, 2398-2403.
- 64) G. Cervantes, V. Moreno, E. Molins and M. Quirós, Pd(II) and Pt(II) D-penicillamine complexes. Crystal structure of a tridentate D-penicillamine cluster of Pd(II). *Polyhedron* 1998, 17, 19, 3343–3350.
- 65) Fernández-Maestre, R., Meza-Morelos, D., & Wu, C. (2016). Deprotonation effect of tetrahydrofuran-2-carbonitrile buffer gas dopant in ion mobility spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 30(11), 1332-1338.
- 66) K.M. Roscioli, M.R. Lamabadusuriya, C.S. Harden, A.J. Midey, C. Wu, W.F. Siems, H.H. Hill Jr. (2014). Structure selective ion molecule interactions (SSIMI) in ion mobility spectrometry. *Int. J. Ion Mobil. Spectrom.* 17, 43.
- 67) Fernández-Maestre, R., Wu, C., & Hill Jr, H. H. (2010). Using a buffer gas modifier to change separation selectivity in ion mobility spectrometry. *International journal of mass spectrometry*, 298(1-3), 2-9.
- 68) Hunter, E. P., & Lias, S. G. (1998). Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: an update. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 27(3), 413-656.
- 69) Puton J, Nousiainen M, Sillanpaa M. (2008). Ion mobility spectrometers with doped gases. *Talanta*. 76, 978.

## 7. MATERIAL SUPLEMENTARIO



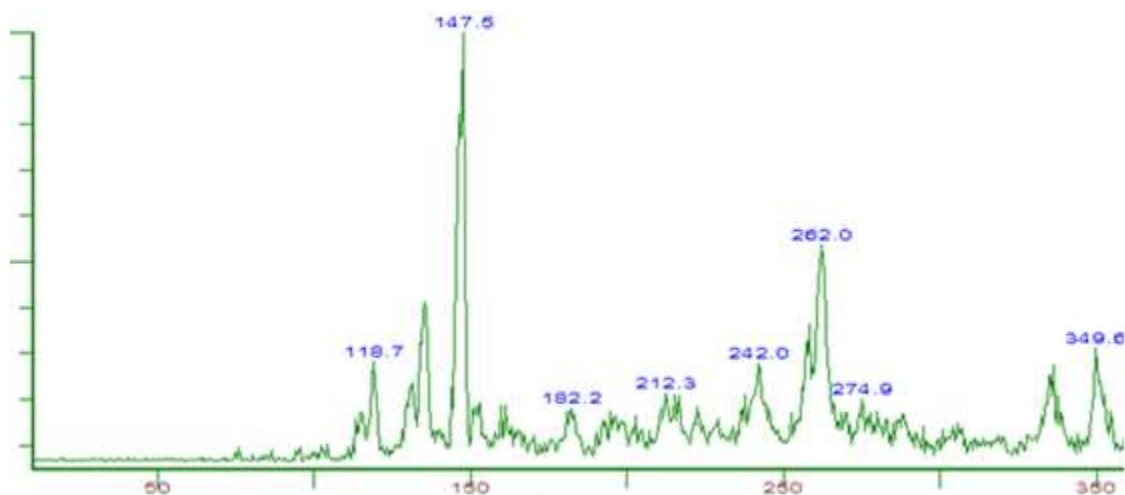
**Figura S1.** Energía total en Hartree del proceso de optimización para encontrar la estructura con la energía más baja en 46 pasos. Las estructuras con la energía más baja correspondieron a las de los pasos 24-33 y 35-46, similar a la estructura **V** en la Figura 11 (Software Gaussian).



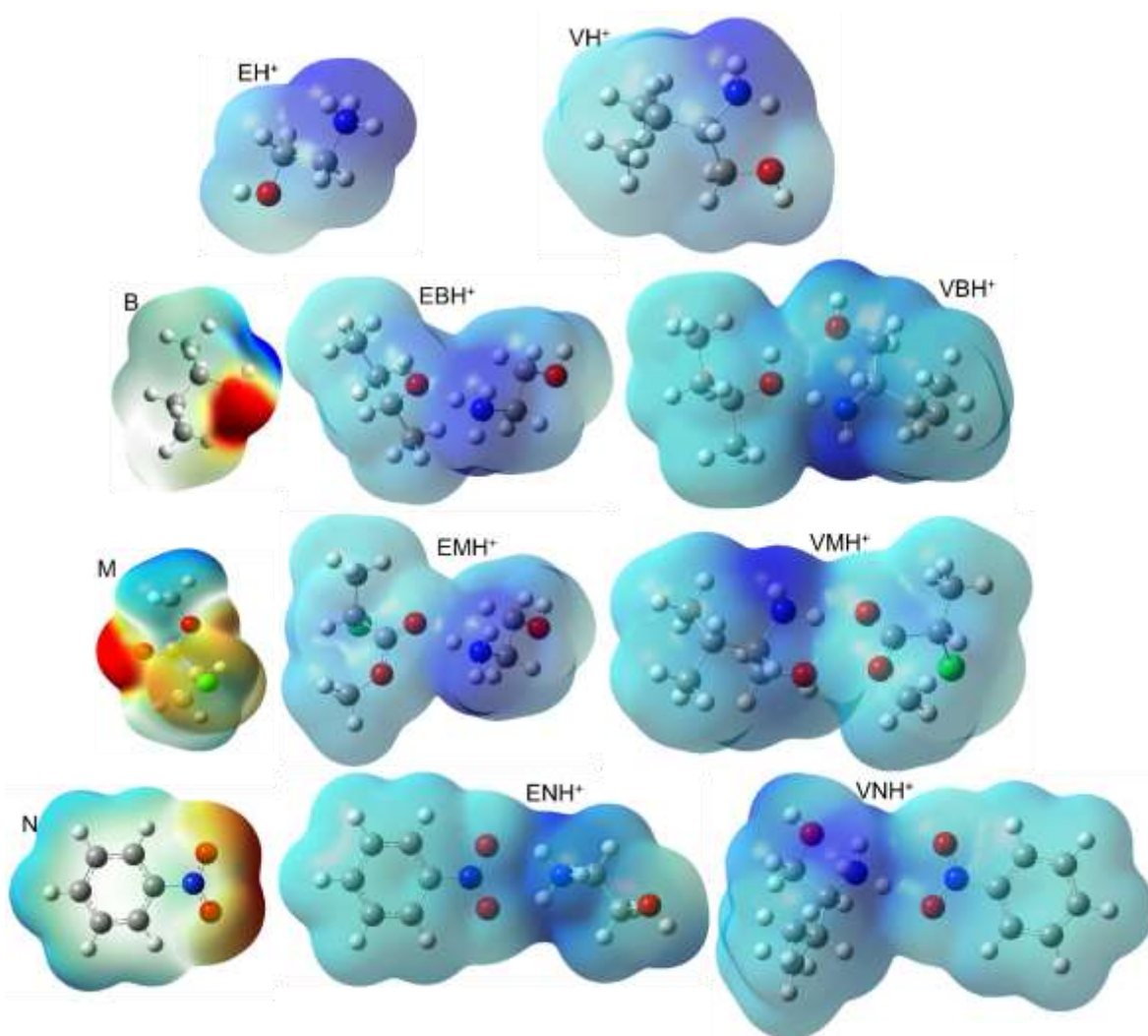
**Figura S2.** Espectros de la solución blanco: (a) espectros de masa y movilidad sin la introducción de 2-cloro propanoato de metilo (M), (b) espectros de movilidad cuando M se introdujeron 19 mmol/m<sup>3</sup> mmol/m<sup>3</sup> y (c) 58 mmol/m<sup>3</sup>. Picos de iones reactivos del agua: (H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H<sup>+</sup>. m<sub>n</sub>H<sup>+</sup> son otros iones reactivos o contaminación.

La Figura S2 muestra los espectros de la solución blanco con picos de iones reactivos a m/z 19.0, 37.0, 55.0, 73.0 y 91.1 en el espectro de masas y 14.70 ms en el espectro de movilidad (a). El pico a 19.57 ms en (b) y (c) se origina en el pico de masa desconocido a m/z 147.6 en la Figura S2. La movilidad de este pico no cambió con el aumento de la concentración de M de (b) a (c) porque esta concentración estaba en la "región de saturación" donde las movilidades de iones ya no aumentan con la concentración de M. [52] Los picos alrededor de 25 ms se originan en los picos de masa en m/z 262. Por razones desconocidas, el pico de MH<sup>+</sup> no se pudo ver en m/z 123 cuando M se introdujo en el gas de deriva (Figura S2). La ausencia de M no puede deberse a su

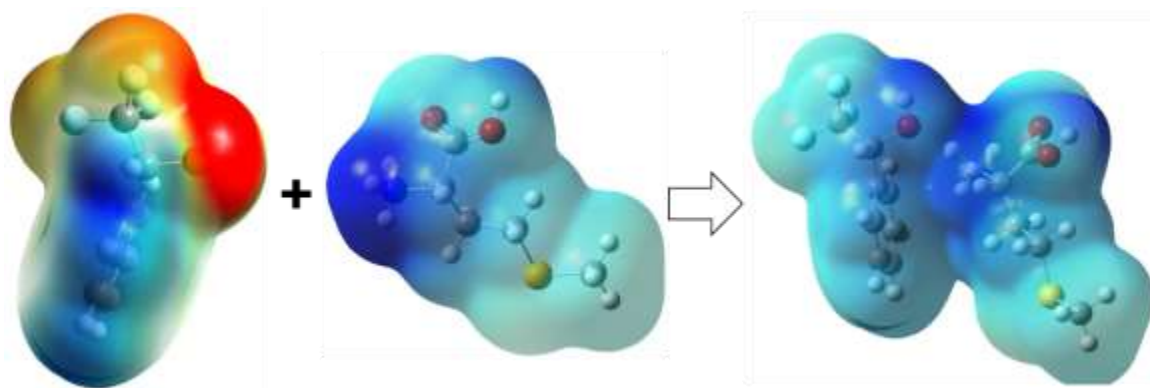
afinidad protónica (202 kcal/mol en el oxígeno del carbonilo) que es grande en comparación con otros modificadores cuyos iones protonados se han visto en las mismas condiciones experimentales: 2-butanol (198 kcal/mol), feniletanol (208 kcal/mol) y trifluoro metil bencíl alcohol (189 kcal/mol).



**Figura S3.** Espectro de masas del disolvente cuando se introdujo 2-cloro propanoato de metilo, M, en el gas de deriva a  $0.11 \text{ mmol/m}^3$ . Por razones desconocidas, no se observó  $\text{MH}^+$  en  $m/z$  123 y aparecieron otros picos en  $m/z$  147, 262, 242, 130, 186 y 193, que no pudieron asignarse a ninguna especie.



**Figura S4.** Mapas de potencial de superficie electrostática para 2-cloro propanoato de metilo (M), nitrobenzeno (N) y 2-butanol (B), las especies protonadas de valinol y etanolamina y sus aductos con M, N y B. Los mapas para M, N y B muestran las regiones nucleofílicas (rojas) producidas por los átomos de oxígeno y los grupos muestran cómo estas regiones desaparecieron después de la aducción con los iones. Se utilizó el funcional híbrido B3LYP/6-311 ++ (d, p) con Gaussian 09 para generar esta imagen.



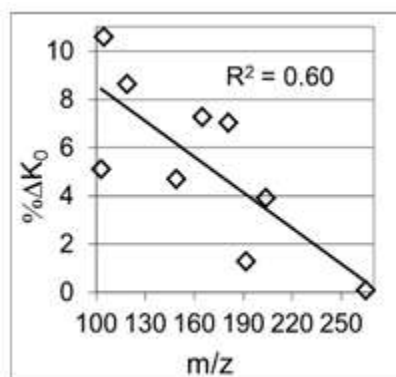
**Figura S5.** Mapas de potencial de superficie para trifluoro metil bencil alcohol (F) (izquierda), metionina (centro) y F-MetH<sup>+</sup> (derecha), rojo: regiones nucleofílicas, azul: regiones electrofílicas.



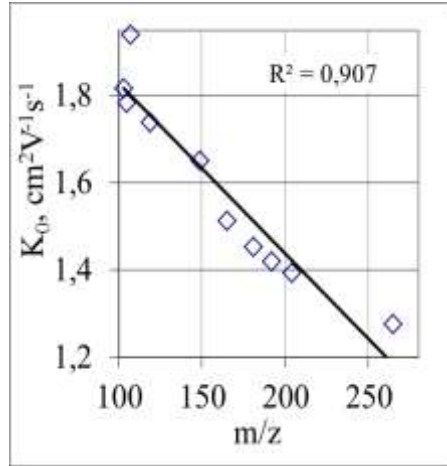
**Tabla S1.** Valores de  $\% \Delta K_0$  para diferentes modificadores en el gas de deriva (arriba). El  $\% \Delta K_0$  se define como la diferencia porcentual entre  $K_0$  en nitrógeno como gas de deriva y  $K_0$  cuando se introduce un modificador a una concentración dada. Las concentraciones del modificador en  $\text{mmol/m}^3$  fueron: M 0.93, F 2.3, P 6.3, L 1.7, N 0.95, B 6.8.

Compuestos	Peso Molecular	M	F	P	L	N	B
2,4-lutidina	107.1	-19	-1.2	-	-24	-13	-5.6
DTBP	191.3	-0.9	-1.3	-	-1.5	-0.1	-2.2
TBA	242.5	-0.1	0.0	-	-0.3	-0.1	-0.3
TEA	130.3	-0.1	0.0	-	-0.5	-0.3	-1.0
TMA	74.2	-0.4	0.0	-	-1.0	-1.0	-1.0
TPA	186.4	-0.1	0.0	-	-0.1	-0.5	0.0
Metionina	149.2	-14	-4.7	-19.5	-	-	-
fenilalanina	165.2	-21	-7.3	-20.8	-	-	-
Serina	105.1	-29	-10.6	-	-30	-25	-14
Treonina	119.1	-23	-8.6	-	-	-	-
Tirosina	181.2	-16	-7.0	-	-	-	-
Triptofano	204.2	-10	-4.0	-	-	-	-
Tribencilamina	287.4	-6.1	-3.1	-	-	-	-
Tributilamina	185.3	-15	-6.2	-	-	-	-
Valinol	103.2	-18	-5.1	-	-28	-21	-9.8
Atenolol	266.4	0.1	0.1	-	-7.0	-2.0	-0.7
Etanolamina	61.1	-31	-13	-	-41	-61	-19


PM: peso molecular en  $\text{g mol}^{-1}$ , M: 2-cloro propanoato de metilo, F: Trifluoro metil bencil alcohol, P: feniletanol, L: Etil lactato, N: Nitrobenceno, B: 2-butanol.



**Figura S6.** Correlación entre el cambio en los valores de movilidad y las masas iónicas. Los valores de  $\% \Delta K_0$  fueron proporcionales a las masas de iones utilizando trifluoro metil bencil alcohol como modificador.



**Figura S7.** Correlación masa-movilidad (coeficiente de regresión de 0.91).

 1827 <i>¡Siempre a la altura de los tiempos!</i>	<b>UNIVERSIDAD DE CARTAGENA</b>	CÓDIGO: FO-GR-011
	<b>RECURSOS PARA EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN</b>	VERSIÓN: 00
	<b>CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR</b>	PAGINA: 1

FECHA		
DD	MM	AAAA
18	05	2020

1. Presentación del trabajo (trabajo de grado, investigación o tesis).					
Código	Documento de Identidad		Apellidos	Nombres	Correo electrónico
	Tipo	número			
1271510003	c.c.	73207524	Meza Morelos	Dairo Enrique	dmezam@unicartagena.edu.co
Programa	Maestría en Química				
Facultad	Facultad de Ciencias Exactas y Naturales				
Título al que opta	Magíster en Química				
Asesor	Roberto Fernández Maestre				
Título de la obra: INTERACCIÓN ION-MODIFICADOR DEL GAS DE DERIVA EN ESPECTROMETRÍA DE MOVILIDAD IÓNICA ESTUDIADA CON LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE LA DENSIDAD (DFT)					
Palabras claves (materias): Espectrometría, movilidad iónica, sección de colisión transversal, teoría del funcional de la densidad, descriptores de reactividad, error de superposición de base.					
2. Autorización de publicación de versión electronica del trabajo (trabajo de grado, investigación o tesis).					
<p>Con esta autorización hago entrega del trabajo de grado (investigación o tesis) y de sus anexos (si existen), de forma gratuita en forma digital o electrónica (CD-ROM, DVD) y doy plena autorización a la Universidad de Cartagena, de forma indefinida, para que en los terminos establecidos en la ley 23 de 1982, la Ley 44 de 1993, leyes y jurisprudencia vigente al respecto, haga la publicación de éste, con fines educativos. Esta autorización, es válida sobre la obra en formato o soporte material, digital, electrónico o virtual, para usos en red, internet, intranet, biblioteca digital o cualquier formato conocido o por conocer.</p> <p>EL AUTOR, expresa que el trabajo de grado (investigación o tesis) objeto de la presente autorización, es original y la elaboró sin quebrantar ni suplantar los derechos de autor de terceros, de tal forma que el Trabajo es de su exclusiva autoría y tiene la titularidad sobre éste. En caso de queja o acción por parte de un tercero referente a los derechos de autor sobre el trabajo de grado en cuestión EL AUTOR, asumirá la responsabilidad total, y saldrá en defensa de los derechos aquí autorizados; para todos los efectos, la Universidad de Cartagena actúa como un tercero de buena fe.</p> <p>Toda persona que consulte ya sea la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto <b>citando</b> siempre la fuentes, es decir el título del trabajo, autor y año.</p> <p>Esta autorización no implica renunciar a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La autorización debe estar respaldada por las firmas de todos los autores del trabajo de grado.</p> <p>Si autorizo</p>					
3. Firma 					



1827

*¡Siempre a la altura  
de los tiempos!*

# UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

CÓDIGO: FO-GR-011

## RECURSOS PARA EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN

VERSIÓN: 00

### CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

PAGINA: 2

Firma Autor 1

Firma Autor 2

Roberto Fernandez

Firma Autor 3

Firma Autor 4